

P



دستورالعمل‌های درمانی بیماری‌های گلومرولی

Treatment Guidelines of Glomerular Diseases

مؤلفین:

گروه نویسندهای هیأت علمی دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور

ویراستار فنی:

دکتر بهرنگ علیپور عابدی

انتشارات
هودزگاره

عنوان و نام پدیدآور	دستورالعمل‌های درمانی بیماری‌های گلومرولی (1393: تهران) Treatment guidelines of Glomerular diseases	سرشناسه
	=مولفین: گروه نویسندهای هیأت علمی دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور؛ ویراستار فنی: بهرنگ علیپور عابدی.	
مشخصات نشر	کرج: انتشارات هنر نگار، 1393.	
مشخصات ظاهری	320 ص.: مصور (بخشی رنگی)، جدول، نمودار.	
شابک	978-600-93369-4-4	
وضعیت فهرست نویسی	فیضا	موضوع
	گلومرول‌های کلیه -- بیماری‌ها-- کنگره‌ها	
شناسه افزوده	علیپور عابدی، بهرنگ، 1355 -، ویراستار	
ردہ بندي کنگره	1393 2/ 902 RC	
ردہ بندي دیوبی	616/61	
شماره کتابشناسی ملی	3730583	

دستورالعمل‌های درمانی بیماری‌های گلومرولی

تألیف: گروه نویسندهای هیأت علمی دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور
ویراستار فنی: دکتر بهرنگ علیپور عابدی
ناشر: هنر نگاره

صفحه‌پرداز: مهدی اکبرزاده

چاپ: مشعل آزادی صحافی: فرانگر

چاپ اول: بهمن ماه 1393

شمارگان: 1000 نسخه

قیمت: 16000 تومان

شابک: 978-600-93369-4-4

همراه: 09123150768

تلفن و فاکس انتشارات هنر نگاره: 026-32216979

گروه نویسنده‌گان به ترتیب حروف الفبا

- | | |
|--|---------------------------|
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 1- دکتر فرخ لقا احمدی |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 2- دکتر حسن ارگانی |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 3- دکتر رقیه اکبری |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 4- دکتر فرشید اولیایی |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 5- دکتر سعید آب خیز |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 6- دکتر محمد مهدی ثاقب |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 7- دکتر لاله جعفری |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 8- دکتر منیرالسادات حاکمی |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 9- دکتر رویا حمایتی |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 10- دکتر جواد زینالی |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 11- دکتر شکوفه ساوج |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 12- دکتر طبیبه سلیمانیان |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 13- دکتر آزیتا ظفر محتشمی |
| متخصص پاتولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 14- دکتر مژگان عسگری |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 15- دکتر شهرزاد عصاره |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 16- دکتر مهران فرج الهی |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 17- دکتر محمدرضا گنجی |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 18- دکتر خدیجه مخدومی |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 19- دکتر طاهره ملکوتیان |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 20- دکتر اعظم میوه فروشان |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 21- دکتر فاطمه ناظمیان |
| فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیات علمی دانشگاه | 22- دکتر امیراحمد نصیری |

فهرست

پاتوژن بیماریهای گلومرولی

1	دکتر شهرزاد عصاره	درمان و پیش آگهی Minimal Change Disease (MCD)/Focal Segmental Glomerulo Sclerosis (FSGS)
26	دکتر منیرالسادات حاکمی، دکتر امیراحمد نصیری	درمان و پیش آگهی IgA Nephropathy
59	دکتر شکوفه ساوج	درمان و پیش آگهی Membranous Glomerolu Nephritis (MGN)
68	دکتر فاطمه ناظمیان	اهمیت آنتی بادی علیه گیرنده فسفولیپاز A2 در پیش آگهی و درمان MGN
76	دکتر محمد رضا گنجی	درمان و پیش آگهی Membrano Proliferative Glomerolu Nephritis (MPGN) /C3 Glomerulopathy
81	دکتر محمد مهدی ثاقب	درمان و پیش آگهی Crescentic Glomerolu Nephritis
89	دکتر طاهره ملکوتیان	درمان و پیش آگهی لوپوس نفریتیس
110	دکتر مهران فرج الهی	درمان و پیش آگهی لوبوس نفریتیس

Post Infections Glomerulo Nephritis (PIGN)	پس از عفونت‌ها
130.....	دکتر رقیه اکبری
(Post Infectious Glomerulo Nephritis) درمان و پیش آگهی گلومرولونفریت بعد از عفونت‌ها	
136.....	دکتر رویا حمایتی، دکتر رقیه اکبری
گلومرولونفریت به دنبال عفونت هپاتیت C	
144.....	دکتر رقیه اکبری
گلومرولونفریت به دنبال هپاتیت B	
152.....	دکتر آزیتا ظفرمحتشمی، دکتر رقیه اکبری
HIV Infection – Related Glomerular Disorders بیماریهای گلومرولی ناشی از ایدز	
161.....	دکتر فرشید اولیایی، دکتر رقیه اکبری
درمان و پیش آگهی آمیلوبیوزیس (Amyloidosis)	
170.....	دکتر طبیبه سلیمانیان
درمان و پیش آگهی مولتیپل میلوما (Multiple Myeloma)	
188.....	دکتر طبیبه سلیمانیان
درمان و پیش آگهی ترومبوتیک میکروآنژیوپاتی (TMA)	
203.....	دکتر محمدرضا اردلان
درمان و پیش آگهی گلومرولوپاتی مامبرانوس بعد از پیوند کلیه	
219.....	دکتر خدیجه مخدومی
درمان و پیش آگهی FSGS بعد از پیوند کلیه	
224.....	دکتر سعید آب خیز

درمان و پیش آگهی MPGN بعد از پیوند کلیه	
دکتر جواد زینالی 228	
درمان و پیش آگهی دیابت بعد از پیوند کلیه	
دکتر لاله جعفری 232	
درمان و پیش آگهی گلومرولوپاتی بعد از پیوند کلیه	
دکتر اعظم میوه فروشان 239	
درمان و پیش آگهی حاملگی و گلومرولونفریت	
دکتر فرج لقا احمدی 244	
درمان بیماری های گلومرولی ناشی از دیابت	
دکتر حسن ارگانی 261	
ضمیمه: اطلس پاتولوژی بیماری های گلومرولی	
دکتر مژگان عسگری 302	

به نام یگانه هستی بخش بی‌همتا

کتاب حاضر به همت گروهی از اعضای انجمن نفروЛОژی ایران به رشته تحریر درآمده است. این مجموعه از اقدامات انجمن نفرولوژی، جهت به روز رسانی مسائل و مشکلات پیرامون بیماری‌های کلیه و ارائه راهکارهای درمانی مناسب است.

با توجه به اینکه بیماری‌های کلیه روز به روز در حال افزایش است و کمتر به بیماری‌های گلومرولی پرداخته شده است، درمان کامل‌تر و بهتر بر اساس دستورالعمل‌های درمانی مشخص، می‌تواند به درمان این گروه از بیماری‌ها کمک شایانی نماید. لذا سعی شده است که تازه‌هایی از این مبحث را بصورت کتاب جمع‌آوری کنیم تا بتواند قطره‌ای از دریای علم باشد و سبب افزایش کیفیت درمان و بهبود بیماران گردد. در مسیر زندگی هرگز نمی‌افتد به چاه

با چراغ دین و دانش، گر بشر بینا شود

انجمن نفرولوژی ایران

پاتوژن‌بیماریهای گلومرولی

دکتر شهرزاد عصاره، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

مقدمه

انواع گلومرولونفریت‌ها مکانیسم‌های پاتوژن متفاوتی دارند، لیکن شواهد موجود دال بر آنند که اکثر گلومرولونفریت‌های انسانی ناشی از مکانیسم‌های ایمونوژنیک هستند.^{1,2} به نظر میرسد که بسیاری از پاتوژنهای شناخته شده گلومرولونفریت‌ها مانند داروها، عفونتها و توکسینها و نیز سایر عوامل ناشناخته‌ای که منجر به بروز گلومرولونفریت می‌شوند، سیستم ایمنی را از طریق مکانیزم‌های مشترکی تحریک می‌کنند. ماهیت پاسخهای ایمنی در افراد مختلف به شدت بستگی به فنتوپیهای ایمونوژنیک افراد دارد.³ به عنوان مثال نشان داده شده که تفاوت در تعداد کپی‌های ژنهای Fcgr3 در موش و انسان تعیین کننده بروز گلومرولونفریت‌های ایمونوژنیک است و در انسان کاهش تعداد این ژنهای با بروز گلومرولونفریت در بیماران مبتلا به لوپوس همراهی دارد.⁴

پاسخ نفریتوژنیک شامل سیستم ایمنی سلولی و هومورال است. پاسخ هومورال که توسط سلولهای T Helper 2 (Th2) تنظیم می‌شود، در تحریک پاسخ سلولهای B، رسوب ایمونوگلوبولینها و فعال شدن کمپلمان در گلومرول و پاسخ سلولار که توسط سلولهای T

Helper 1 (Th2) تنظیم می‌شود، در انفیلتراسیون سلولهای التهابی مونونوکلئر (شامل لنفوسيتها و ماکروفازها) به داخل گلومرول و ایجاد کرسنت نقش دارد.

ایمنی هومورال

اکثر بیماری‌های گلومرولی با رسوب ایمونوگلوبولینها و کمپلمان در گلومرول مشخص می‌گردند و این نشانه نقش پاسخ هومورال است. نمونه‌های آن گلومرولونفریت پس از عفونت، نفروپاتی IgA، بیماری ضد غشاء پایه، نفریت لوپوسی، نفروپاتی مامبرانوس، و گلومرولونفریت مامبرانوپرولیفراتیو ناشی از کمپلکس ایمنی و اکثر موارد گلومرولونفریت سریعاً پیشرونده یا کرسنتیک هستند.

رسوبات ایمنی ممکن است در محل گلومرول (*in situ*) و بر علیه آنتی ژنهای طبیعی گلومرول تشکیل شود، مانند آنتی بادی بر ضد منطقه غیر کلازنی زنجیره آلفا 3 کلازن تیپ 4، که در بیماران مبتلا به سندروم آلپورت پس از پیوند کلیه منجر به بیماری ضد غشاء پایه (Antiglomerular Basement Membrane Disease: Anti-GBM Disease) می‌گردد و یا کمپلکس آنتی ژنی مگالین در غشاء پایه گلومرولی در نفریت Heymann که مدل موشی نفروپاتی مامبرانوس است.^{5,6} از طرفی ممکن است کمپلکس ایمنی در محل گلومرول ولی بر ضد آنتی ژنهای غیر کلیوی خودی که وارد کلیه‌ها شده و به دام افتاده اند ایجاد گردد، مانند آنتی بادی بر علیه IgA کم گلیکوزیله شده در نفروپاتی IgA و یا کمپلکس‌های DNA-nucleosome در نفریت لوپوسی.^{7,8}

ممکن است کمپلکس ایمنی بر ضد آنتی ژنهای بیگانه تشکیل شود مانند انواع توکسینها در گلومرولوپاتی مامبرانوس، از جمله آنتی ژن کاتیونی آلبومین گاوی موجود در شیر که ممکن است به GBM آنیونی متصل و باعث رسوب کمپلکس‌های ایمنی شود یا آنتی ژن هپاتیت C در کرایو گلولولینهای رسوب کرده در گلومرولونفریت مامبرانوپرولیفراتیو.^{6,9}

ایمنی سلولی

در حالتی که اینمی سلولی در پاتوژنر نقش داشته باشد، رسوبات اینمی دیده نمی‌شوند و آسیب ممکن است به واسطه تغییر در تنظیم تمایز سلولهای B و نحوه تولید آنتی بادی توسط delayed-type hypersensitivity (آنها و یا از طریق واکنش افزایش حساسیت تاخیری reaction) رخ دهد. در این حالت سلولهای CD4+ با فعال کردن منوسيت/ماکروفازها تولید IL12، IL10 و TNF- α را افزایش می‌دهند و این واسطه‌های التهابی قوی موجب بروز آسیب شدید به گلومرولها می‌گردند.¹⁰ سلولهای CD-8+ نیز از طریق توانایی سایتو توکسیک خود عمل می‌کنند. در پاتوژنر بیماری Minimal Change، گلومرولواسکلروز فوکال و سگمنتال و گلومرولونفریت کرسنتیک اینمی سلولی نقش مهمی دارد.¹³⁻¹¹

بیماریهایی که معمولاً به صورت سندرم نفروتیک بروز می‌کنند

Focal Segmental Glomerulo Scelrosis (FSGS) و Minimal Change Disease (MCD) -

این دو بیماری معمولاً به صورت سندرم نفروتیک بروز می‌کنند. شواهد بالینی و پاتوژنیک متعددی وجود دارند که این دو بیماری در نقاط مختلف یک طیف هستند، مانند تبدیل برخی از بیماران MCD مقاوم به استروئید به FSGS. پاسخ درمانی FSGS به استروئید مانند MCD و اینکه هر دو بیماری ناشی از اختلال در پودوسیتها هستند و در بررسی با میکروسکوپ الکترونی تورم پاهای کاذب در هر دو بیماری دیده می‌شود و هر دو با فاکتور نفوذ پذیری (permeability factor) مرتبطند و می‌توانند بالافاصله پس از پیوند عود کنند و با برگرداندن کلیه به محیط طبیعی بهبود یابند.¹⁴ از طرفی دلایلی بر رد یکسان بودن پاتوژنر دو بیماری وجود دارد، مانند متفاوت بودن فاکتورهای نفوذ پذیری پیدا شده در این دو بیماری و FSGS soluble urokinase receptor و cardiotrophin-like cytokine-1 و

¹⁶MCD vascular permeability factor و hemopexin

به نظر می‌رسد که اینمی سلولی در پاتوژنر MCD نقش اساسی داشته باشد زیرا این بیماران با ابتلا به سرخک که اینمی سلولی را تغییر می‌دهد ممکن است بهبود یابند، بیماری

در بیماران مبتلا به هوچکین و بیماران آتوپیک شایع‌تر است و درمان با گلوکورتیکوئیدها و سیکلوفسقامید، که اینمی‌سلولی را تغییر می‌دهند در MCD اثر بخش است.¹⁷ از طرفی گزارشات اخیر مبنی بر پاسخ برخی از موارد بیماری MCD مقاوم به درمان به Rituximab که مهار کننده سلولهای B است، احتمال وجود نقش این سلولها را در پاتوژن MCD مطرح می‌کند.^{18,19} از طرفی چون به نظر می‌رسد که Rituximab در موارد حساس به استروئید و نه در موارد مقاوم به استروئید موثر باشد، احتمالاً پاتوژن این دو نوع از MCD متفاوت است. در انسان فاکتور نفوذ پذیری در MCD هنوز مشخص نشده است لیکن یافته‌های موجود نقش سیتوکینهای مترشحه از سلولهای Th2، به خصوص IL-13 را مطرح می‌کنند. در کودکان نفروتیک در حالت عود بیماری سلولهای CD3+ مترشحه IL13 افزایش می‌یابد و با سطح IgE در فاز فعال بیماری ارتباط دارند.²⁰ عملکرد پودوسیتها را تغییر می‌دهد و افزایش آن منجر به آلبومینوری و تورم پاهای کاذب (foot process effacement) می‌گردد.²¹ از طرفی اخیراً نقش افزایش اکسپرشن CD80 (یا همان B7-1) بر روی پودوسیتها به عنوان مکانیسم پروتئینوری در MCD مطرح شده است.²² در بیماران مبتلا به MCD دفع ادراری افزایش می‌یابد، در حالیکه CD80 معمولاً در ادرار بیماران مبتلا به سایر انواع پروتئینوری دیده نمی‌شود. به نظر می‌رسد که IL13 یا محصولات میکروبی از طریق Toll like receptors (TLR) موجب اکسپرشن CD80 بر روی پودوسیتها می‌شوند و CTLA-4 که اکسپرشن CD80 را در پودوسیتها تنظیم می‌کند، در بیماران MCD تغییر یافته باشد. این یافته‌ها مطرح کننده آنند که پروتئینوری در MCD ناشی از اکسپرشن مداوم در پودوسیتها است که احتمالاً به علت تحریک این سلولها توسط آنتی‌ژنهای یا سایتوکینها آغاز می‌گردد (CD80 podocytopathy).²²

در FSGS نیز مانند MCD به نظر می‌رسد در اکثر موارد مشکل اصلی در آسیب به پودوسیتها باشد، گرچه آسیب به سلولهای اپیتلیال پاریتال نیز بدون ارتباط با درگیری پودوسیتها شرح داده شده است.^{23,24} در اکثر بیماران FSGS اولیه آسیب گلومروولی ناشی از

فاکتور یا فاکتورهای نفوذپذیری است. یکی از این فاکتورهای پیشنهاد شده soluble urokinase plasminogen activating receptor (suPAR) مورد آن با یکدیگر همخوانی ندارند. یک مطالعه افزایش suPAR در بیش از دو سوم بیماران مبتلا به FSGS را گزارش نمود و ارتباط افزایش این فاکتور قبل از پیوند کلیه را با عود بیماری پس از پیوند نشان داد.²⁵ suPAR می‌تواند در کلیه خودی یا پیوندی موجب فعال شدن integrin β(3) podocyte و بروز تورم پاهای کاذب، پروتئینوری و گلومرولوپاتی شبیه به FSGS گردد. در این مطالعه همچنین نشان داده شد که بیماری کلیوی تنها هنگامی بروز می‌کند که suPAR می‌تواند podocyte integrin β(3) را به اندازه کافی فعال نماید و پیشنهاد شد که با کاهش suPAR سرم از طریق پلاسمافرز یا آنتی بادی‌ها یا مولکولهای کوچکی که این فاکتور را هدف می‌گیرند بیماری مهار گردد.²⁵ فاکتور نفوذپذیری دیگری به نام cardiotrophin-like cytokine-1 (CLC-1) در پاتوژن FSGS مطرح شده است.¹⁶ این سایتوکین که از خانواده IL-6 است در پلاسمای افراد مبتلا به FSGS فعال وجود دارد و غلظت آن در پلاسمای بیماران مبتلا به FSGS عود کننده بیش از 100 برابر افراد عادی است.¹⁶ این فاکتور اثر پلاسمای بیماران FSGS در افزایش نفوذپذیری گلومرول به آلبومین را تقلید می‌کند و میزان نفرین (nephrin) را کاهش می‌دهد.

در بیماران FSGS به نقش احتمالی microRNA از نوع miR-193a نیز اشاره شده است. افزایش اکسپرشن این miRNA در موش موجب مهار ترانس کریپشن پروتئین تومور ویلمز (Wilms tumor protein-WT1) و در نتیجه downregulation زنهای هدف این پروتئین NPHS1 (نفرین) و PODXL (پودوکلسین) می‌گردد.²⁶ در بیماران مبتلا به FSGS غیر نتیک نیز افزایش فعالیت miR-193a دیده شده است ولی در مدلهای موشی FSGS ناشی از suPAR اکسپرشن miR-193a دیده نشده است.

و بالاخره انواع ژنتیک بیماری ممکن است ناشی از موتاسیون ژن NPHS1، که گُدد کننده پروتئین نفرین است، یا موتاسیون ژن NPHS2، که پودوسین را کد می‌کند، باشد و علاوه بر اطفال در بالغین جوان نیز دیده شود.^{27,28}

گلومرولوپاتی مامبرانوس (Membranous Glomerulopathy)

در این بیماری رسوبات کمپلکس‌های ایمنی در محل غشای پایه گلومرولی (in situ) و به دنبال عبور آنتی بادی‌های IgG در گردش از غشای پایه تشکیل می‌شود. آنتی بادی‌ها بر علیه آنتی ژنهای اندوزنی که در روی پاهای کاذب پودوسیتها یا نزدیک به آنها اکسپرس می‌شوند، و یا آنتی ژنهای در گردش سبک یا کاتیونی، که از سد آنیونی غشای پایه عبور کرده اند، تولید شده اند. مدل معروف تجربی گلومرولوپاتی مامبرانوس "نفریت هیمن" (Heymann nephritis) است که در آن آنتی بادی‌ها بر علیه یک گیرنده اندوسیتی به نام مگالین (gp330) تشکیل می‌شوند. مگالین گلیکو پروتئینی است که در clathrin-coated pits در گلومرولها و اپیتلیوم توبولهای پروکسیمال قرار گرفته است و به عنوان اولین آنتی ژن هدف در این بیماری در سال 1982 کشف شد.²⁹ سپس در سال 1990 پروتئین دیگری به عنوان آنتی ژن هدف با نام receptor associated protein (RAP) شناخته شد که به مگالین متصل می‌شود. مگالین عضوی از خانواده low density lipoprotein receptor gene است که برداشت بسیاری از ماکرومولکولها مانند پلاسمینوژن، پروتئاز و کمپلکس‌های مهارکننده پروتئاز را بر عهده دارد و RAP به عنوان یک chaperone به تا کردن مگالین در رتیکولوم اندوپلاسمیک و انتقال آن به سطح سلول کمک می‌کند.²⁹ به دنبال رسوب کمپلکس‌های ایمنی در فضای ساب اپیتلیال کمپلمان را فعال می‌کنند و منجر به تجمع C5b-9 یا membrane attack complex (MAC) می‌شوند که خود با اتصال به غشای سلولی پودوسیتها و آسیب به آن از یک طرف منجر به جابه جایی اکتین در پودوسین و از دست رفتن تمامیت slit diaphragm می‌شود و از طرف دیگر باعث بسط غشای پایه گلومرولی از طریق تولید بیش از حد کلائزن تیپ 4 می‌گردد.^{30,31}

همچنین C5b-9 با آسیب به پودوسیتها منجر به مختل شدن سیکل سلولی و در نتیجه آپوپتوز، پودوسایتوپنی، ریختن پودوسیتها با داخل ادرار و بروز گلومرولواسکلroz می‌گردد.³² آنتی ژنهای دیگری نیز به عنوان آنتی ژن محرک در گلومرولوباتی مامبرانوس شناخته شده اند که مهمترین آنها گیرنده فسفولیپاز-2 (Phospholipase A2 receptor- PLA2R) است. این آنتی ژن یک گیرنده transmembrane است که در ابتدا در سال 2009 در عصاره بافت کلیه 27 نفر از 37 بیمار مبتلا به گلومرولوباتی مامبرانوس ایدیوپاتیک از طریق Western Blot تشخیص داده شد.³³ در سرم بیماران نیز اتو آنتی بادی ضد PLA(2)R از نوع IgG4 یافت شد که بخش عمده ایمونوگلوبین رسوبات را نیز تشکیل میداد. PLA2R در پودوسیتها بافت کلیه نرمال نیز یافت شد. در حالیکه در بیماران مبتلا به نفریت لوبوسی Anti-PLA2R مامبرانوس یا نفروپاتی IgA پیدا نشد. در مطالعات بعدی نیز وجود آنتی بادی PLA(2)R در بیش از 50 تا 80% بیماران مبتلا به گلومرولوباتی مامبرانوس ایدیوپاتیک تائید شد.^{34,35} در مطالعه دیگری در بین 117 سفید پوست مبتلا به گلومرولوباتی مامبرانوس ایدیوپاتیک، در 74% آنتی بادی ضد PLA(2)R مثبت بود و در بین بیمارانی که تست مثبت داشتند تیتر آنتی بادی به میزان قابل ملاحظه‌ای با مقدار اولیه پروتئینوری ارتباط داشت. بهبود خود به خود در بین بیمارانی که تیتر بالا داشتند بسیار کمتر دیده می‌شد و به طور خاص تیتر IgG4 و نه IgG2 و IgG3 با بهبود ارتباط داشت. از طرفی در مطالعه دیگر رنگ آمیزی بافت برای PLA2R در گلومرولوباتی مامبرانوس ایدیوپاتیک حساس‌تر از آنتی بادی ضد PLA(2)R در گردش خون بود.³⁷

آنتر ژنهای دیگری نیز با گلومرولوباتی مامبرانوس ایدیوپاتیک مرتبط شناخته شده اند از جمله Thrombospondin type-1 domain-containing 7A که مانند آنتی بادی ضد PLA(2)R یک پروتئین transmembrane است که در 10% از بیماران مبتلا به گلومرولوباتی مامبرانوس ایدیوپاتیک که آنتی بادی ضد PLA را ندارند ممکن است آنتی ژن مسئول بیماری

باشد و آلبومین گاوی در شیر که ممکن است عامل گلومرولوپاتی مامبرانوس در شیرخواران باشد.³⁸

گلومرولونفریت مامبرانوپرولیفراتیو Membrano Proliferative Glomerulo Nephritis (MPGN)

بیماری MPGN در حال حاضر بر اساس پاتوزنز و نوع رسوبات ایمنی در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس به دو دسته اصلی تقسیم می‌گردد: MPGN ناشی از کمپلکس‌های ایمنی (Complement- mediated MPGN) و MPGN ناشی از کمپلمان (Immune complex- mediated MPGN) .mediated MPGN)

○ MPGN ناشی از کمپلکس‌های ایمنی به علت آنتی ژنمی مزمن و/یا کمپلکس‌های ایمنی در گردش (circulating immune complexes) رخ می‌دهد که ممکن است به علت عفونتهای مزمن، بیماریهای اتوایمیون و گاموباتی‌های مونوکلونال ایجاد شده باشند.³⁹ در بین عفونتها هپاتیت C از چندین دهه قبل به عنوان علت MPGN شناخته شده است، گرچه عفونتهای دیگر مانند هپاتیت B، آبسه‌های احشایی، اندوکارдیت عفونی، نفریت شانت، مایکوپلاسم، مننگوکوک، انواع عفونتهای استافیلوکوکی و استرپتوکوکی، بروسلاد، مالاریا، قارچها، نوکاردیا و سل نیز به عنوان عامل شروع معرفی شده اند. کمپلکس ایمنی تشکیل شده به دنبال تحریک آنتی ژنی، MPGN موجب فعال شدن سیستم کمپلمان و رسوب اجزای مسیر کلاسیک و ترمینال کمپلمان در مزانژیوم و در طول دیواره گلومرولی می‌گردد. پس از فاز آسیب، لکوسیت‌ها به گلومرول سرازیر شده و موجب آسیب به دیواره کاپیلری به علت آزاد شدن سیتوکینها و پروتئازها می‌شوند و این خود هماتوری و پروتئینوری ایجاد می‌کند. دریچه‌های سلولهای اندوتلیال (fenestrations) از بین میروود، غشای پایه گلومرولی آسیب می‌بیند و پودوسیت‌ها متورم می‌شوند (effacement). به دنبال این وقایع

تغییرات ترمیمی منجر به ایجاد غشای پایه جدید و به دام افتادن کمپلکس‌های ایمنی، اجزای کمپلمان، سلولها و ماده ماتریکس می‌شود و نمای double contour را در طول دیواره کاپیلری ایجاد می‌کند.³⁹

در MPGN ناشی از هپاتیت C به طور تیپیک IgM، C3 و هر دو زنجیره سبک کاپا و لاندا رسوب می‌کنند و C1q منفی است.⁴⁰ در MPGN ناشی از بیماریهای اتوایمیون رسوبات "full house" و شامل IgA، IgG، C3، C1q، IgM، سبک کاپا و لاندا هستند و در نمای میکروسکوپ الکترونی، علاوه بر فضای ساب اندوتیال و مزانثیال در فضای ساب اپیتلیال نیز رسوب می‌کنند.⁴¹ در MPGN ناشی از گاموپاتی مونوکلونال رسوبات از یکی از دو زنجیره سبک کاپا یا لاندا یا زنجیره سنگین تشکیل شده اند.⁴²

○ MPGN ناشی از کمپلمان (C3 glomeropathy) شیوع کمتری دارد و به علت به هم خوردن تنظیم سیستم کمپلمان و فعل شدن مداوم مسیر آلترناتیو رخ می‌دهد. در این حالت عمدتاً کمپلمان C3 در طول دیواره مویرگی و مزانثیوم رسوب می‌کند ولی رسوبات ایمونوگلوبولینی زیادی دیده نمی‌شود.⁴³ این بیماری خود به دو دسته Dense C3 glomeulonephritis (C3GN) یا MPGN تیپ 2 و deposit disease (DDD) تقسیم بندی می‌شود.

Dense deposit disease فرم نادری از MPGN است که کودکان و بالغین جوان را مبتلا می‌کند و در افراد مسن تر همراه با گاموپاتی‌های مونوکلونال نیز دیده می‌شود.⁴⁴ در اکثر این بیماران C3 nephritic factors که آنتی بادی‌های تشییت کننده C3 convertase هستند در گردش خون موجود است. در میکروسکوپ الکترونی ممکن است نماهای دیگری به جز MPGN مانند پرولیفراسیون مزانثیال، پرولیفراسیون منتشر، گلومرولونفریت کرسنتیک یا گلومرولونفریت اسکلروزان مشاهده شود، ولی میکروسکوپ ایمونوفلورسانس رسوب C3 و میکروسکوپ الکترونی، که برای تشخیص ضروری است، رسوبات سوسیسی شکل موجی اسموفیل را در طول غشای پایه گلومرولی نشان می‌دهند.⁴⁵ در واقع بر این اساس امروزه این

بیماری را دیگر نوعی از MPGN نمی‌دانند. از دیگر یافته‌ها drusen در فوندوسکوپی است، که رسوباتی در ماقولا است که به طور خاص در دژنراسیون ماقولاً ناشی از سن در پرده Bruch رتین مشاهده می‌گردد و در دیگر انواع MPGN دیده نمی‌شود.⁴⁶

C3GN نیز که برای اولین بار در سال 2007 توصیف شد، مانند DDD با فعال شدن بیش از حد مسیر آلتراستیو کمپلمن همراه است. در اکثر موارد C3 nephritic factors در آن دیده می‌شود و در اکثر بیماران به دنبال موتاسیون‌ها یا آنتی بادی‌هایی بر ضد پروتئینهای تنظیم کننده کمپلمن و یا در همراهی با گاموباتی‌های مونوکلونال یا مهار فاکتور H و موتاسیون ژن CHFR5 رخ می‌دهد.^{47,48} در این بیماری نیز مانند DDD میکروسکوپ نوری ممکن است انواع دیگری از درگیری گلومرولی را نشان دهد.

اختلال زمینه‌ای اصلی در این دو بیماری فعال شدن بیش از حد مسیر آلتراستیو کمپلمن است که منجر به رسوب اجرای متعدد سیستم کمپلمن در گلومرول، کمotaکسی لکوسیتها و احتمالاً اثرات سیتولیتیک C5-9 می‌شود. به طور معمول C3 با میزان کم خود به خود هیدرولیز می‌شود و C3b را تولید می‌کند که خود منجر به تولید C3 convertase مسیر آلتراستیو یعنی C3bBb می‌شود و این یک باعث فعال کردن بیشتر C3 (C3 tickover) می‌گردد. C3bBb به دقت توسط فاکتور H کمپلمن (CFH) کنترل می‌شود. این فاکتور به سایت فعال Bb در روی convertase متصل می‌گردد و نیمه عمر آن را طولانی می‌کند و موجب هایپرکاتابولیسم C3 می‌گردد.⁴⁹ همچنین فاکتور H به تنظیم کننده خود یعنی فاکتور I متصل می‌گردد تا به C3 آزاد بچسبد و آن را به سرعت غیر فعال کند. بیش از 80% بیماران مبتلا به DDD و در بسیاری از بیماران مبتلا به C3GN یک اتو آنتی بادی از نوع IgG دارند که به سایت فعال Bb متصل می‌گردد و از اتصال فاکتور H به آن جلوگیری می‌کند (C3Nephritic factor- C3Nef). این اتو آنتی بادی منجر به فعالیت بی رویه مسیر آلتراستیو کمپلمن می‌گردد. به علاوه وجود نقص ژنتیک در هر یک از فاکتورهای تنظیم کننده این مسیر مانند فاکتور H، I، و یا آنتی بادی بر علیه آنها می‌تواند منجر به بروز C3

glomerulopathy گردد. در یک فرم خانوادگی بیماری در قبرس شناسایی شده است موتاسیون در CHFR منجر به نوعی از C3GN می‌شود که اصطلاحاً CFHR5 nephropathy نامیده می‌شود.⁴⁸ ترکیب رسوبات و اینکه چرا توزیع آنها بین DDD و C3GN متفاوت است مشخص نیست.

IgA nephropathy (IgAN) IgA

شایعترین گلومرولونفریت در جهان است و با پرولیفراسیون فوکال مزانژیال و matrix expansion و رسوبات منتشر IgA و اغلب C3 و C5-9 و معمولاً اپیزوودهای مکرر گلومرولونفریت به دنبال عفونتهای ویروسی مشخص می‌گردد.⁵⁰ در بیمارانی که IgAN فعال و/ یا پیشرونده دارند پاتوژن شامل 6 مرحله است.⁵¹

۱- افزایش درصد IgA1 با گالاکتوزیلیشن کم (poor galactosylation) در گردش خون. این امر ممکن است مربوط به مهاجرت سلولهای B مخاطی به مغز استخوان که در آنجا "درست" کم - گالاکتوزیله شده را تولید می‌کنند باشد و اصلاح اینمی مخاطی ممکن است بتواند امکانات درمانی جدیدی فراهم آورد.

۲- تولید IgG بر علیه IgA1 کم - گالاکتوزیله شده. این ممکن است اساس تاثیر مهار اینمی در این بیماران باشد و از طرفی تشخیص اتوآنتی بادی‌های IgG ممکن است روشی غیر تهاجمی را برای مونیتور کردن IgAN فراهم آورد.

۳- رسوب مزانژیال و/ یا تولید کمپلکسهای IgA1-IgG-IgA1 یا IgA1

۴- فعال شدن رسپتورهای مزانژیال IgA و/ یا کمپلمان که هر دو می‌توانند محل مداخله درمانی باشند

۵- آسیب سلولهای مزانژیال و فعال شدن مسیرهای ثانویه مانند تولید زیاد platelet-derived growth factor که می‌تواند هدف درمانی دیگری باشد.

۶- فعال شدن مکانیسمهای بیماری زایی دیگری که خاص IgAN نیستند و منجر به

گلومرولواسکلروز و فیبروز توبولوانترسیسیل می‌شوند.

با وجود آنکه فرض می‌شد IgAN به علت به دام افتادن کمپلکس‌های ایمنی در گردش ایجاد شود ولی تا کنون آنتی زن خارجی در این بیماری شناسایی نشده است.^{50,51} IgA چه در رسوبات مزانژیال و چه در شکل کمپلکس ایمنی در گردش به شکل پلی مری (مخاطی) است و در 5 نقطه در نواحی لولایی مولکول کم - گالاکتوزیله (یا کم گلوکوزیله) است.^{52,53} این اختلال می‌تواند ارثی یا اپیزنتیک باشد. IgA1 غیر عادی که در سلولهای مخاطی B تولید می‌شود ممکن است به گردش خون برسد و به علت خصوصیات فیزیکی غیر عادی تمایل بیشتری به self aggregate، آشکار شدن نقاط manose binding lecithin (MBL) و در نتیجه فعال شدن کمپلمان، اتصال به سایر مولکولها مانند فیبرونکتین، IgG و کلاژن تیپ 4 پیدا کند.⁴⁹ IgA در شکل ماکرومولکولی در گردش از برداشت توسط asialoglycoprotein CD89 فرار می‌کند و در مزانژیوم جای می‌گیرد. سپس سلولهای مزانژیال از طریق اتصال رسوبات IgA1 با رسپتورهای CD89، IgAFcα (CD89)، TLR و رسپتورهای ترانسفرین می‌شوند. فعال شدن TLR توسط رسوبات IgA ممکن است عامل اپیزودهای آسیب حاد همراه با هماتوری باشد، به خصوص در مواردی که بلافارسله پس از عفونت رخ می‌دهد.⁵⁰ از طرفی شواهد دال بر آنند که به دنبال اتصال IgA1 به MBL یا در پی تولید کمپلکس‌های ایمنی در محل توسط آنتی گلیکانهای IgG، سیستم کمپلمان نیز فعال می‌شود و سلولهای مزانژیال به سلولهای شبیه سلول عضلانی صاف و میوفیبروبلاست حاوی اکتین تبدیل شده و ژنهای کلاژن تیپ 1 را upregulate و تولید سیتوکینها و فاکتورهای رشدی مانند IL1، IL6، TNFα و غیره را فعال کرده و منجر به پرولیفراسیون سلولهای مزانژیال و توسعه ماتریکس (mesangial expansion) می‌گردد.⁴⁹ در IgAN رسوبات کمپلمان شامل MBL، C5-, C4d، 9 (ولی نه C1q) است و از این جهت به نظر می‌رسد که مسیرهای آلترناتیو و MBL و نه مسیر کلاسیک فعال می‌شوند.⁵⁴

گلومرولونفریت سریعاً پیشرونده یا کرسنتیک (RPGN)

کرسنت سلولی شامل دو یا چند لایه سلول پرولیفره شده در فضای بومن است که نشانه گلومرولونفریت التهابی و آسیب شدید گلومرولی است. کرسنت ممکن است در زمینه هر یک از گلومرولونفریتهای التهابی مانند GN, IgAN, postinfectiousGN و نفریت لوپوسی و یا در زمینه واسکولیتهای کلیوی یا بیماری Anti-GBM رخ دهد.

ANCA-associated GN

این بیماری 3 زیر گروه اصلی دارد: Granulomatosis with polyangiitis (GPA) که قبلاً گرانولوماتوز وگنرز نامیده می‌شد، سندروم Churg-Strauss و microscopic polyangiitis (MPA) که ممکن است محدود به کلیه (renal limited) باشد. در حدود 85% بیماران GPA و 50 تا 70% بیماران MPA و Churg-Strauss مثبت دارند که البته این آمار در اشکال محدود به کلیه بیماری‌ها پایین‌تر است. مهمترین آنتی‌زنگاهی شناخته شده در این بیماری PR3 و MPO و Proteinase 3 (PR3) و Meloperoxidase (MPO) هستند که به ترتیب در 70 تا 80% بیماران GPA و 10% بیماران GPA دیده می‌شوند. ANCA ممکن است بر ضد آنتی‌زنگاهی دیگری نیز دیده شود که مهمترین آنها lysosome-ANCA است. آین آنتی‌زن که بر روی غشای associated membrane protein-2 (LAMP-2) مثبت دارد و عملکرد آن به درستی شناخته نشده است، تشابه مولکولی 100% با آنتی‌لیزوژومها قرار دارد و بر ضد آن به عنوان آنتی‌زن شناخته شده است، تشابه مولکولی 55-56% با FimH adhesin دارد و از این جهت به عنوان آنتی‌زن شناخته شده و ANCA ژن باکتریایی می‌شود.^{55,56} در یک بررسی میزان مثبت بودن آن در گلومرولونفریت کرسنتیک فوکال را 2 برابر ANCA‌های کلاسیک ذکر کرده‌اند.⁵⁶ آنتی‌زن دیگر یک سکانس 13 آمینو اسیدی (cPR3) complementary PR3 است که در حدود 20% بیماران ANCA مثبت دیده می‌شود که آن هم با باکتریها و ویروسهای متعددی همولوژی ساختمنی دارد.⁵⁷

آنتری بادی ضد PR3 c علاوه بر ایجاد پاسخ التهابی با پلاسمینوژن هم تداخل می‌کند و حل شدن لخته‌ها را به تعویق می‌اندازد و احتمالاً در رسوب قابل توجه فیبرین که در ANCA GN دیده می‌شود نقش دارد.⁵⁸

تولید ANCA به دنبال اکسپوز شدن اپیتوپها (cryptic sites) که به عنوان اتو آنتی ژن هدف شناسایی می‌گردند، رخ می‌دهد. از طرف دیگر سایتوکینهایی که در پاسخ به عفونتها از نوتروفیلهای و سلولهای اندوتیال آزاد می‌شود، سلولهای اندوتیال را prime می‌کنند و موجب upregulation مولکولهای adhesion (L-selectin) و سلولهای اندوتیال (E-selectin) می‌شوند تا جایگزینی آنها در گلومرولها را تسريع کنند.⁵⁹ نوتروفیلهایی که توسط ساتوکینهای prime شده‌اند، گرانولهای اولیه حاوی آنتی ژنهای MPO و PR3 را به سطح خود هدایت می‌کنند و در آنجا IgG ANCA به طور مستقیم یا از طریق رسپتورهای Fc، neutrophil-specific Mac-1 یا Fab's (نوتروفیل) می‌چسبند.⁶⁰ همچنین تله‌های neutrophil extracellular traps (neutrophil extracellular traps) که حاوی خارج سلولی در نوتروفیلهای تشکیل می‌شود (neutrophil extracellular traps) ایمنی را MPO، PR3 و MPO DNA از طریق TLRs سیستم ایمنی را crescentic تحریک کنند.^{61,62} در مطالعات تجربی نیز فعال شدن TLR2 و TLR9 باعث بروز GN می‌شود.⁶³ همچنین MPO می‌تواند مستقیماً از طریق مکانیسمهای اکسیداتیو به گلومرولها آسیب شدید وارد نماید.⁶⁴

بیماری یا نفریت Anti-GBM

نفریت anti-GBM با یک گلومرولونفریت حد نکروزان فوکال همراه با رسوب خطی IgG و معمولاً C3 در طول غشای پایه گلومرولی مشخص می‌گردد. در صورتی که با خونریزی ریوی همراه باشد سندرم گود پاسچر نامیده می‌شود. نقش رسوب آنتی بادی ضد GBM در فعال کردن کمپلمان، آزاد کردن فاکتورهای کموتاكتیک و آسیب به واسطه نوتروفیل در دهه

1960 مشخص و پاتوژنیستی این آنتی بادی با مطالعات Lerner بر روی میمونها در سال 1967 تائید گردید.^{65,66}

آنتری بادی‌های ضد GBM بر علیه آنتی ژنی در غشای پایه گلومرولی ساخته می‌شوند و مشخص نیست که عامل محرك اولیه چیست.⁶⁷ آنتی بادی ممکن است از چندین ماه پیش از بروز بالینی بیماری تولید شود. آنتی بادی‌ها عمدتاً از نوع IgG1 و IgG3 هستند و بر علیه ناحیه غیر کلازنی (NC1 domain) زنجیره آلفا 3 تیپ 4 کلازن ساخته می‌شود.⁶⁸ البته گاه آنتی بادی بر ضد زنجیره alpha-5 و به ندرت alpha-4 هم دیده می‌شود.⁶⁹

انتقال پاسیو آنتی بادی گرفته شده از پلاسمما یا گلومرولهای بیماران به حیوانات باعث ایجاد این بیماری در آنها شد و به نظر می‌رسد که ماهیت فولمینانت بیماری ناشی از توانایی آنتی بادی در اتصال سریع به GBM است.⁷⁰ رسوب آنتی بادی نیاز به تغییر شکل فضایی هگزامر α_3 , α_4 و α_5 دارد که احتمالاً به علت یک تغییر شکل فضایی در نواحی α_3 و α_5 صورت می‌گیرد (autoimmune conformeropathy).⁷¹ در حالت عادی این اپیتوپها برای سیستم ایمنی نا مرئی هستند ولی تحت تاثیر گونه‌های فعال اکسیژن (reactive oxygen species- ROS) نمایان (expose) و بعضًا تخریب می‌شوند و در مجاورت آنتی بادی قرار می‌گیرند.⁷⁰

سلولهای T فعال بر علیه خود (autoreactive) در ایجاد بیماری anti-GBM نقش دارند و آنتی ژنهای نفریتوژن می‌توانند موجب یک گلومرولونفریت به واسطه سلولهای T با کرستن و پروتئینوری و کاهش عملکرد کلیه شوند.⁷² یک مشخصه مهم بیماری ظهور سلولهای T regulatory (Tregs) با عمر طولانی و معکوس شدن نسبت سلولهای T از دو نوع effector/regulatory در اواخر این بیماری است که ممکن ناشایع بودن عود در این بیماری را نسبت به سایر انواع گلومرولونفریت اتوایمیون توجیه کند.⁷³

نفریت لوپوسی

در نفریت لوپوسی رسوب IgA, IgM, IgG و C3 در مزانژیوم (کلاس 1 و 2)، در سمت ساب اندوتیال دیواره کاپیلری همراه با ضایعات التهابی و پرولیفراتیو (کلاس 3 و 4) یا ساب اپیتلیال (در کلاس 5) مشاهده می‌گردد. پاسخهای خود ایمنی منتج به لوپوس به وسعت بررسی شده و خارج از مجال این نوشته اند. لیکن به طور خلاصه اختلالات فانکشنال سیستم ایمنی در لوپوس شامل از دست رفتن تولرانس نسبت به آنتی ژنهای خودی متعدد، پاسخ دهی بیش از حد (hyperactivity) سلولهای B با تولید زیاد اتو آنتی بادیها و اختلال در تنظیم سلولهای T است.⁷⁴

نوع آسیب گلومرولی در لوپوس بستگی به محل تشکیل رسوبات دارد. رسوبات متشكل از anti-double-stranded DNA antibodies (anti-dsDNA, or anti-DNA) نوکلئوزوم هستند و نوکلئوزوم شامل پوششی از double-stranded DNA در اطراف اکتا مر هیستون است. در واقع نوکلئوزومها و C1q هدف تولید آنتی بادی‌های مونوکلونال و پلی کلونال و اتوآنتی بادی‌های آنتی نوکلئر در بیماران مبتلا به SLE هستند.⁷⁵ هر دوی اینها در شرایط آزمایشگاهی به سلولهای اندوتیال گلومرولی متصل می‌شوند و در بیماران احتمالاً متعاقب همین واقعه اتو آنتی بادی‌های ضد نوکلئوزوم و C1q به آنها چسبیده و بیماری را آغاز می‌کنند. از طرفی در بیماران مبتلا به لوپوس اختلال در آپوپتоз که احتمالاً به علت نقص اکتسابی DNase I است منجر به نکروز و آزاد شدن دبری‌های کروماتینی از حبابهای آپوپتیک می‌شود و به دنبال آن نوکلئوزومها به سلولهای ارائه کننده آنتی ژن و گردش خون دسترسی پیدا می‌کنند.⁷⁶ نوکلئوزومها در بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی فراوانند و برای لوکالیزه شدن آنتی بادی anti-DNA در گلومرول لازمند.⁷⁷ مشخص نیست که نوکلئوزومها از ابتدا به صورت ماده آنتی ژنی آزاد در محل رسوب کرده و تولید کمپلکس ایمنی را در آنجا شروع می‌کنند یا اینکه به صورت کمپلکس ایمنی از قبل تشکیل شده به دام می‌افتد. کمپلکس‌های ایمنی ممکن است علاوه بر DNA- anti-DNA از تجمع کروماتین، C1q

لامینین، Ro (SS-A)، La (SS-B)، Sm و ریبوزومها تشکیل شده باشند.⁸⁰⁻⁸⁸ از طرفی anti-DNA ممکن است مستقیماً به اجزای غشای پایه گلومرولی و مزانژیوم متصل گردد. همه آنتی بادی‌های ضد DNA بیماری زا نیستند و به نظر می‌رسد که آنها بی کمپلمان را فیکس می‌کنند بیشتر نفریتوژن هستند.⁸¹ نوع زیرگروه آنتی بادی IgG نیز در این امر دخالت دارد. IgG1 و IgG3 کمپلمان را فیکس می‌کنند و بیشتر با گلومرولونفریت پولیفراطیو منتشر همراهند بر عکس در نفوپاتی مامبرانوس رسوبات ایمنی بیشتر حاوی IgG2 و IgG4 هستند که کمتر کمپلمان را فیکس می‌کنند.^{82,83} فعال شدن کمپلمان توسط کمپلکس‌های ایمنی واسطه اصلی آسیب بافتی در نفریت لوپوسی از طریق تولید فاکتورهای کموتاکتیک نوتروفیلها و ماکروفازها (در کلاسهای 2 تا 4 بیماری) و تولید C5b-9 (در کلاس 5) است.⁴⁹ در مدل‌های موشی فقدان برخی پروتئینهای کمپلمان شدت بیماری کمتر و در فقدان پروتئینهای تنظیم کننده شدت بیشتر است.^{84,85} البته کمبود در پروتئینهای C1 و C2 و C4 مسیر کلاسیک ممکن است با افزایش رسیک لوپوس همراه باشد و ۹۰٪ بیمارانی که به طور ارثی کمبود C1q دارند دچار لوپوس می‌شوند.⁸⁶ C1q توسط سلولهای دندریتیک تولید می‌شود و در ایجاد تولانس و کلیرانس سلولهای آپوپوتیک و کمپلکس‌های ایمنی نقش دارد. از طرفی اتوآنتی بادی‌های ضد C1q با فعالیت بیماری ارتباط دارند و احتمالاً به دنبال رسوب کمپلکس‌های ایمنی C1q روی آنها فیکس می‌شود و پس از اتصال anti-C1q کمپلمان را فعال می‌کند و باعث جریان سلولهای التهابی می‌شود.⁸⁷

رسوبات مزانژیوم و ساب اندوتیال نزدیک به غشای پایه گلومرولی هستند و در تماس با فضای عروقی، در نتیجه فعال شدن کمپلمان (کلاسیک) و تولید C3a و C5a (chemoattractants) و جریان نوتروفیلها و سلولهای مونونوکلئر به گلومرول رخ می‌دهد. در این شرایط سدیمان ادرار فعال است و گلوبولهای سفید و وقرمز و کستهای گرانولر همرا با پروتئینوری و اغلب کاهش حاد عملکرد کلیه مشاهده می‌شود. رسوبات ساب اپیتیال هم می‌توانند کمپلمان را فعال کنند، گرچه به علت عدم دستیابی GBM chemoattractants به

جريان سلولهای التهابی به گلومرول رخ نمی‌دهد. آسیب محدود به سلولهای اپیتیلیال می‌ماند، پروتئینوری در محدوده نفروتیک است و اکثراً گلومرولونفریت مامبرانوس رخ می‌دهد. محل تشکیل کمپلکس ایمنی بستگی به خصوصیات آنتی ژن و آنتی بادی دارد.

از طرفی نشان داده است که محل آنتی ژن می‌تواند در بروز یا عدم بروز پاسخ ایمنی و نوع بیماری نقش داشته باشد. در یک مطالعه فریتین به عنوان آنتی ژن خارجی در قسمت ساب اپیتیلیال یا ساب اندوتیلیال و lamina rara interna کاشته شد. کمپلکس‌های ایمنی ساب اپیتیلیال موجب آسیب غیر التهابی و پروتئینوری شدند ولی کمپلکس‌های ایمنی اندوتیلیوم و lamina rara interna منجر به آنوری حاد گذرا و پاسخ التهابی شدید بدون پروتئیوری شدند و در طی 24 ساعت رسوبات ایمنی از محل پاک شدند.⁸⁸ کمپلکس‌های ایمنی بزرگ و یا آنتی ژنهای آنیونی که نمی‌توانند از غشای پایه گلومرولی رد شوند در مزانژیوم و ساب اندوتیلیوم رسوب می‌کنند و آنگاه میزان رسوب تعیین کننده آن خواهد بود که بیماری خفیف و محدود به مزانژیوم باشد یا شدید و به صورت پرولیفراتیو فوکال یا منتشر.⁸⁸ عامل مهم دیگر در تشکیل کمپلکس‌های ایمنی بار الکتریکی آنتی بادی و محل اتصال آنتی بادی به آنتی ژن است، چرا که آنتی بادی ممکن است در نقاط متفاوتی از دیواره گلومرولی با آنتی ژنها متصل شود و منجر به بروز پاسخهای بافتی و بالینی متفاوتی گردد.⁸⁹

بررسی‌های اخیر در انسان و حیوانات نقش سلولهای Th2 در فعال کردن سلولهای B، فعال شدن بازوپلیلهای، تولید آنتی بادی‌های IgE anti-DNA و رسوب آنها در گلومرولها را مشخص نموده اند.⁹⁰ سلولهای B توسط B cell activating factor (BAFF or BLyS) در لوپوس افزایش می‌یابد و احتمالاً در تولید آنتی بادی‌ها دخالت دارد و می‌تواند یک هدف درمانی باشد.⁹¹

سلولهای T هم در پاتوزنر لوپوس نقش دارند و در این بیماری تعداد سلولهای T فعال شده افزایش می‌یابند، به سلولهای B کمک می‌کنند و IL17 تولید می‌نمایند که ممکن است

از منشاء سلولهای Th17 یا CD4₂CD8₂ (double negative) باشد و نهایتاً در پاتوژن بیماری دخالت دارند.⁹²

عوامل ژنتیک و اپی ژنتیک نیز در ایجاد نفریت لوپوسی نقش دارند. نفریت لوپوسی در آمریکایی‌های آفریقایی تبار شایعتر است و با پلی مرفیسم Fc-, Fc-gamma-RIIa-H131 و Fc-gamma-RIIIb و gamma-RIIIa-F158 receptor allele ^{95-4.93} این پلی مرفیسمها منجر به تغییر در تمایل رسپتورها در اتصال به IgG اختصاصی خود، کلیرانس ناکافی کمپلکس‌های ایمنی توسط ماکروفاژهای کبد و طحال و در نتیجه رسوب نا بجای آنها در کلیه و سایر ارگانها می‌شود.^{4.95}

References:

- Mathieson PW. Glomerulonephritis. Semin Immunopathol. 2007; 29(4):315-6.
- Nangaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. Clin Exp Nephrol. 2005; 9(3):183-91.
- Kashtan C. Autotypes and allotypes. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(12):3455-7.
- Aitman TJ, Dong R, Vyse TJ, et al. Copy number polymorphism in Fcgr3 predisposes to glomerulonephritis in rats and humans. Nature. 2006; 439(7078):851-5.
- Hudson BG. The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family. J Am Soc Nephrol. 2004; 15(10):2514-27.
- Kerjaschki D. Pathomechanisms and molecular basis of membranous glomerulopathy. Lancet. 2004; 364(9441):1194-6.
- Yu HH, Chu KH, Yang YH, et al. Genetics and immunopathogenesis of IgA nephropathy. Clin Rev Allergy Immunol. 2011; 41(2):198-213.
- Kalaaji M, Fenton KA, Mortensen ES, et al. Glomerular apoptotic nucleosomes are central target structures for nephritogenic antibodies in human SLE nephritis. Kidney Int. 2007; 71(7):664-72.
- Stehman-Breen C, Johnson RJ. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Adv Intern Med. 1998; 43:79-97.
- <http://medchrome.com/major/medicine/nephrology/pathogenesis-glomerular-injury/>
- Kluth DC, Erwig LP, Rees AJ. Multiple facets of macrophages in renal injury. Kidney Int. 2004; 66(2):542-57.

12. Kurts C, Heymann F, Lukacs-Kornek V, Boor P, Floege J. Role of T cells and dendritic cells in glomerular immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2007; 29(4):317-35.
13. Tipping PG, Holdsworth SR. T cells in glomerulonephritis. *Springer Semin Immunopathol.* 2003; 24(4):377-93.
14. Zhang Sy, Audard V, Fan Q, Pawlak A, Lang P, Sahali D. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Contrib Nephrol.* 2011; 169:94-106.
15. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 365(25):2398-411.
16. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(11):2115-21.
17. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet.* 1974; 2(7880):556-60.
18. François H, Daugas E, Bensman A, Ronco P. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(1):158-61.
19. Yang T, Nast CC, Vo A, Jordan SC. Rapid remission of steroid and mycophenolate mofetil (mmf)-resistant minimal change nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(1):377-80.
20. Cheung W, Wei CL, Seah CC, Jordan SC, Yap HK. Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19(6):627-32.
21. Lai KW, Wei CL, Tan LK, et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(5):1476-85.
22. Ishimoto T, Shimada M, Araya CE, Huskey J, Garin EH, Johnson RJ. Minimal change disease: a CD80 podocytopathy? *Semin Nephrol.* 2011; 31(4):320-5.
23. Rennke HG, Klein PS. Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 1989; 13(6):443-56.
24. Dijkman H, Smeets B, van der Laak J, Steenberg E, Wetzel J. The parietal epithelial cell is crucially involved in human idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2005; 68(4):1562-72.
25. Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med.* 2011; 17(8):952-60.
26. Gebeshuber CA, Kornauth C, Dong L, et al. Focal segmental glomerulosclerosis is induced by microRNA-193a and its downregulation of WT1. *Nat Med.* 2013; 19(4):481-7.

27. Tsukaguchi H, Sudhakar A, Le TC, et al. NPHS2 mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele. *J Clin Invest.* 2002; 110(11):1659-66.
28. Santín S, García-Maset R, Ruiz P, et al. FSGS Spanish Study Group. Nephrin mutations cause childhood- and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2009; 76(12):1268-76.
29. Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, Orlando RA. The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 6(1):35-47.
30. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(5):1195-204.
31. Minto AW, Kalluri R, Togawa M, Bergijk EC, Killen PD, Salant DJ. Augmented expression of glomerular basement membrane specific type IV collagen isoforms (alpha3-alpha5) in experimental membranous nephropathy. *Proc Assoc Am Physicians.* 1998; 110(3):207-17.
32. Pippin JW, Durvasula R, Petermann A, Hiromura K, Couser WG, Shankland SJ. DNA damage is a novel response to sublytic complement C5b-9-induced injury in podocytes. *J Clin Invest.* 2003; 111(6):877-85.
33. Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2011; 364(7):689-90.
34. Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(6):1137-43.
35. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23(10):1735-43.
36. Hoxha E, Kneißler U, Stege G, et al. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2012; 82(7):797-804.
37. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014; 371(24):2277-87.
38. Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, et al. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N Engl J Med.* 2011; 364(22):2101-10.
39. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis-a new look at an old entity. *N Engl J Med.* 2012; 366(12):1119-31.
40. Rennke HG. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1995; 47(2):643-56.
41. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(2):241-50.

42. Sethi S, Zand L, Leung N, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(5):770-82.
43. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013; 84(6):1079-89.
44. Sethi S, Sukov WR, Zhang Y, et al. Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(5):977-82.
45. Walker PD, Ferrario F, Joh K, Bonsib SM. Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol.* 2007; 20(6):605-16.
46. Duvall-Young J, MacDonald MK, McKechnie NM. Fundus changes in (type II) mesangiocapillary glomerulonephritis simulating drusen: a histopathological report. *Br J Ophthalmol.* 1989; 73(4):297-302.
47. Servais A, Frémeaux-Bacchi V, Lequintrec M, et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet.* 2007; 44(3):193-9.
48. Gale DP, de Jorge EG, Cook HT, et al. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet.* 2010; 376(9743):794-801.
49. Couser WG. Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23(3):381-99.
50. Coppo R, Feehally J, Glasscock RJ. IgA nephropathy at two score and one. *Kidney Int.* 2010; 77(3):181-6.
51. Floege J. The pathogenesis of IgA nephropathy: what is new and how does it change therapeutic approaches? *Am J Kidney Dis.* 2011; 58(6):992-1004.
52. Mestecky J, Tomana M, Crowley-Nowick PA, Moldoveanu Z, Julian BA, Jackson S. Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol.* 1993; 104:172-82.
53. Tomana M, Matousovic K, Julian BA, Radl J, Konecny K, Mestecky J. Galactose-deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgG. *Kidney Int.* 1997; 52(2):509-16.
54. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(6):1724-34.
55. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/LAMP2>. last visited 27-Dec-2014.
56. Kain R, Exner M, Brandes R, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med.* 2008; 14(10):1088-96.

57. Pendergraft WF 3rd, Preston GA, Shah RR, et al. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med.* 2004; 10(1):72-9.
58. Bautz DJ, Preston GA, Lionaki S, et al. Antibodies with dual reactivity to plasminogen and complementary PR3 in PR3-ANCA vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(12):2421-9.
59. Radford DJ, Savage CO, Nash GB. Treatment of rolling neutrophils with antineutrophil cytoplasmic antibodies causes conversion to firm integrin-mediated adhesion. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(6):1337-45.
60. Nagao T, Matsumura M, Mabuchi A, et al. Up-regulation of adhesion molecule expression in glomerular endothelial cells by anti-myeloperoxidase antibody. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(1):77-87.
61. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87(11):4115-9.
62. Bosch X. LAMPs and NETs in the pathogenesis of ANCA vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(8):1654-6.
63. Summers SA, Steinmetz OM, Gan PY, et al. Toll-like receptor 2 induces Th17 myeloperoxidase autoimmunity while Toll-like receptor 9 drives Th1 autoimmunity in murine vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(4):1124-35.
64. Johnson RJ, Couser WG, Chi EY, Adler S, Klebanoff SJ. New mechanism for glomerular injury. Myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system. *J Clin Invest.* 1987; 79(5):1379-87.
65. Cochrane CG, Unanue er, Dixon FJ. A role of polynuclear leukocytes and complement in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med.* 1965; 122:99-116.
66. Lerner RA, Glassock RJ, Dixon FJ. The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(6):1389-404.
67. Bolton WK. Goodpasture's syndrome. *Kidney Int.* 1996; 50(5):1753-66.
68. Kalluri R, Wilson CB, Weber M, et al. Identification of the alpha 3 chain of type IV collagen as the common autoantigen in antibasement membrane disease and Goodpasture syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 6(4):1178-85.
69. Zhao J, Cui Z, Yang R, Jia XY, Zhang Y, Zhao MH. Anti-glomerular basement membrane autoantibodies against different target antigens are associated with disease severity. *Kidney Int.* 2009; 76(10):1108-15.
70. Rutgers A, Meyers KE, Canziani G, Kalluri R, Lin J, Madaio MP. High affinity of anti-GBM antibodies from Goodpasture and transplanted Alport patients to alpha3(IV)NC1 collagen. *Kidney Int.* 2000; 58(1):115-22.

71. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med.* 2010; 363(4):343-54.
72. Wu J, Hicks J, Borillo J, Glass WF 2nd, Lou YH. CD4(+) T cells specific to a glomerular basement membrane antigen mediate glomerulonephritis. *J Clin Invest.* 2002; 109(4):517-24.
73. Salama AD, Chaudhry AN, Holthaus KA, et al. Regulation by CD25+ lymphocytes of autoantigen-specific T-cell responses in Goodpasture's (anti-GBM) disease. *Kidney Int.* 2003; 64(5):1685-94.
74. Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmun Rev.* 2012; 11(8):593-5.
75. O'Flynn J, Flierman R, van der Pol P, et al. Nucleosomes and C1q bound to glomerular endothelial cells serve as targets for autoantibodies and determine complement activation. *Mol Immunol.* 2011; 49(1-2):75-83.
76. Martinez-Valle F, Balada E, Ordi-Ros J, Bujan-Rivas S, Sellas-Fernandez A, Vilardell-Tarres M.DNase1 activity in systemic lupus erythematosus patients with and without nephropathy. *Rheumatol Int.* 2010; 30(12):1601-4.
77. Mortensen ES, Rekvig OP. Nephritogenic potential of anti-DNA antibodies against necrotic nucleosomes. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(4):696-704.
78. Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, Wener MH. Multiple autoantibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003; 30(7):1495-504.
79. Ben-Yehuda A, Rasooly L, Bar-Tana R, et al. The urine of SLE patients contains antibodies that bind to the laminin component of the extracellular matrix. *J Autoimmun.* 1995; 8(2):279-91.
80. Akashi Y, Yoshizawa N. Participation of histones and ubiquitin in lupus nephritis. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 1995; 37(8):462-7.
81. Valle RR, Eaton RB, Schneider G, Schur PH. Complement activation by antibodies to DNA in systemic lupus erythematosus measured by enzyme immunoassay. *Clin Immunol Immunopathol.* 1985; 34(3):345-54.
82. Schur PH. IgG subclasses--a review. *Ann Allergy.* 1987; 58(2):89-96, 99.
83. Schur PH, Monroe M, Rothfield N. The gammaG subclass of antinuclear and antinucleic acid antibodies. *Arthritis Rheum.* 1972; 15(2):174-82.
84. Bao L, Quigg RJ. Complement in lupus nephritis: the good, the bad, and the unknown. *Semin Nephrol.* 2007; 27(1):69-80.
85. Pickering MC, Botto M. Are anti-C1q antibodies different from other SLE autoantibodies? *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(8):490-3.

-
86. Chen M, Daha MR, Kallenberg CG. The complement system in systemic autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2010; 34(3):J276-86.
 87. Trouw LA, Groeneveld TW, Seelen MA, et al. Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest.* 2004; 114(5):679-88.
 88. Fries JW, Mendrick DL, Rennke HG. Determinants of immune complex-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1988; 34(3):333-45.
 89. Lefkowith JB, Gilkeson GS. Nephritogenic autoantibodies in lupus: current concepts and continuing controversies. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(6):894-903.
 90. Charles N, Hardwick D, Daugas E, Illei GG, Rivera J. Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis. *Nat Med.* 2010; 16(6):701-7.
 91. Marston B, Looney RJ. Connective tissue diseases: Translating the effects of BAFF in SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(9):503-4.
 92. Apostolidis SA, Crispín JC, Tsokos GC. IL-17-producing T cells in lupus nephritis. *Lupus.* 2011; 20(2):120-4.
 93. Salmon JE, Millard S, Schachter LA, et al. Fc gamma RIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African Americans. *J Clin Invest.* 1996; 97(5):1348-54.
 94. Gelmetti AP, Freitas AC, Woronik V, Barros RT, Bonfá E, Monteiro RC. Polymorphism of the FcgammaRIIalpha IgG receptor in patients with lupus nephritis and glomerulopathy. *J Rheumatol.* 2006; 33(3):523-30.
 95. Karassa FB, Trikalinos TA, Ioannidis JP. Fc gamma RIIIA-SLE meta-analysis investigators. The Fc gamma RIIIA-F158 allele is a risk factor for the development of lupus nephritis: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2003; 63(4):1475-82.

درمان و پیش آگهی Minimal Change Disease (MCD)/Focal Segmental Glomerulo Sclerosis (FSGS)

دکتر منیرالسادات حاکمی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر امیراحمد نصیری، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

اصول درمان Minimal Change Disease در بالغین

بالینی بصورت حملات دوره‌ای سندرم نفروتیک تظاهر می‌کند و در نمونه‌های بیوپسی کلیه با میکروسکوپ نوری غالباً هیچگونه ضایعه بخصوصی مشاهده نمی‌شود (یا تنها مختصراً افزایش مزانژیوم دیده می‌شود). در میکروسکوپ ایمونو فلورسانس نیز اکثراً رنگ آمیزی طبیعی است (یا مشاهده رسوب مقادیر جزئی IgM , C3) و تنها با میکروسکوپ الکترونی است که می‌توان از بین رفتن (Effacement) پاهای کاذب را دید. بدلیل پاسخ بسیار مناسب MCD به استروئیدها، گاه این عارضه را سندرم نفروتیک Steroid Sensitive نیز می‌نامند. این بیماری 25-30% موارد سندرم نفروتیک را در بالغین تشکیل می‌دهد.

پاتوفیزیولوژی

علیرغم مطالعات فراوان به عمل آمده، پاتوزن MCD بدرستی شناخته شده نیست. حدود 40 سال قبل Shalhaub به نقش اختلال در سلولهای T و ترشح فاکتورهایی از این سلولها در آسیب به غشاء پایه گلومرولها اشاره کرد. امروزه MCD را بیماری ناشی از نقص ایمنی می‌دانند. سلولهای T-Regulatory (Treg) که با سرکوب سلولهای T-Effecter باعث تضعیف پاسخهای ایمنی در بدن می‌شوند، در بیماران دچار MCD بخوبی عمل نمی‌کنند. تحریک سلولهای Treg در نمونه‌های حیوانی باعث کاهش پروتئین اوری می‌شود.

علاوه بر اختلال در عملکرد سلولهای Treg، نقش دو نوع پروتئین مشتق از پاهای کاذب CD80 و پروتئین شبه آنزیوپوتین نوع 4 (Angptl-4) (Podocytes) نیز در پاتوزن MCD مورد بررسی قرار گرفته است. پروتئین CD80 (یا B7-1) در سطح سلولهای ارائه کننده آنتی ژن قرار داشته و بعنوان یک سیگنال Costimulatory در جهت تقویت و فعال سازی سلولهای MCD عمل می‌کند. این پروتئین همچنان در سطح پودوسیت‌های موش‌های مبتلا به T وجود داشته و برای ایجاد پروتئین اوری الزامی شناخته شده است. مقادیر CD80 در ادرار کودکان و بالغین مبتلا به MCD در دوره‌های عود بیماری افزایش می‌یابد. همچنین نسبت CD80 ادراری به کراتینین ادراری (Urinary CD80/Cr) در موارد عود بیماری MCD افزایش می‌یابد، در حالیکه در بیماران MCD که در رمیشن (Remission) قرار دارند یا در مبتلایان به FSGS، این نسبت طبیعی است. لذا CD80 یک بیومارکر بسیار مناسب برای تشخیص MCD می‌باشد.

Angptl4 نیز در بسیاری از نمونه‌های حیوانی MCD و بخصوص سندروم‌های نفروتیک حساس به استروئید افزایش می‌یابد. گرچه هنوز مطالعات انسانی با این پروتئین انجام نشده است. به تازگی نقش κβ NF-Related MCD مورد توجه قرار گرفته است. این پروتئین در لنفوسيتهای B، T بیماران MCD که دچار عود شده‌اند، افزایش می‌یابد.

اتیولوژی

در بسیاری از موارد، هیچگونه عامل ایجاد کننده‌ای یافت نمی‌شود. تعدادی از بیماران قبل از بیماری سابقه‌ای از عفونت مجاری تنفسی فوقانی، واکنش‌های آлерژیک یا واکسیناسیون را می‌دهند. حدود 20 درصد از بیماران سابقه‌ای از آسم برونشیال، درماتیت تماسی یا آлерژی به مواد غذایی دارند. در موارد عود بیماری، مقادیر IgE ممکن است شدیداً افزایش یابد. اگرچه MCD بطور عمده ایدیوپاتیک است، اما بندرت با برخی بیماری‌های تومورال (لنفوم هوچکین و غیر هوچکین)، عفونت‌ها، داروها (لیتیوم و NSAIDs) و سایر مواردی چون دیابت شیرین، چاقی شدید و لوپوس سیستمیک نیز همراه است.

تظاهرات بالینی

از نقطه نظر بالینی، MCD با سندرم نفروتیک (Full Blown) تظاهر می‌کند. میزان دفع پروتئین در بالغین بین 3-20 گرم در روز است و علائم یا نشانه‌های نفریت نیز دیده نمی‌شود. شروع بیماری معمولاً حاد است به نحوی که بیمار بخوبی زمان نخستین تظاهرات را به یاد می‌آورد. هیپوالبومینمی بسیار شدید و گاه نامتناسب و بیشتر از مقادیر پروتئین اوری است. نوع پروتئین اوری نیز انتخابی و با دفع مقادیر فراوان آلبومین از راه ادرار و سایر ملکولهای با وزن پائین همراه می‌باشد. حدود یک سوم از بالغین جوان دچار MCD، فشار خون بالای شریانی دارند. هماچوری میکروسکوپی مداوم نادر و هماچوری Gross یک استثناء است. اگر چه در ابتدا عملکرد کلیه‌ها غالباً طبیعی است، اما در بیماران مسن، ممکن است نارسایی کلیه اولیگوریک رخ دهد (حدود 20-25 درصد از موارد MCD در بالغین با AKI همراه است).

MCD بطور مشخص با دوره‌های عود (Relapse) همراه خواهد بود و حدود 1/3 بیماران دچار (عودهای مکرر یا وابسته به استروئید) می‌باشند. حدود 40 درصد از کودکانی که MCD داشته‌اند، در سنین بلوغ دچار عود بیماری می‌شوند.

آیا تمامی بیماران دچار MCD را باید درمان کرد؟

بنظر می‌رسد که بدلیل عوارض جدی ناشی از سندروم نفروتیک از جمله هیپرلیپیدمی، بروز عفونت‌ها، حوادث ترومبوآمبولیک، AKI، عوارض پوستی ناشی از ادم و تغییر در کیفیت زندگی بیماران صلاح است که کلیه بیماران دچار MCD تحت درمان قرار گیرند. نکته مهم توجه به عوارض داروها، بخصوص در بیماران با عودهای مکرر یا وابسته به استروئید می‌باشد. تفکیک و افتراق میان MCD واقعی از FSGS بخصوص در بالغین مشکل خواهد بود. پیش آگهی و نحوه پاسخ به درمان در MCD بسیار متفاوت از FSGS است. میزان پاسخ به درمان FSGS بسیار کمتر و پیشروی بیماری بسوی نارسایی کلیه بسیار بیشتر از MCD می‌باشد. میزان حفظ عملکرد کلیه‌ها در بیماران MCD بخصوص در گروهی که به استروئیدها پاسخ مناسب می‌دهند، بسیار عالی است و احتمال پیشروی به سوی نارسایی کلیه بسیار ناچیز است. میزان مرگ و میر ناشی از MCD نیز بسیار اندک است و عمده‌تاً ناشی از خود سندروم نفروتیک، عوارض قلبی عروقی، آمبولی ریه، نارسایی کلیه یا عوارض ناشی از درمان (عفونت – بدخیمی) می‌باشد. مرگ و میر در بیماران دچار نارسایی کلیه و گروهی که تحت درمان قرار گرفته یا دچار عودهای مکرر می‌شوند، شایع‌تر است.

اصول درمان

درمان MCD شامل سه محور اصلی است:

- 1- ایجاد رمیشن کامل سندروم نفروتیک در کوتاه‌ترین زمان، جهت پیشگیری از عوارض شدید وضعیت نفروتیک
- 2- جلوگیری از عود سندروم نفروتیک
- 3- کاهش عوارض جانبی داروها در بیمارانی که دچار عودهای مکرر بیماری می‌شوند. پیش آگهی بیماران درمان شده، مناسب است و اکثریت بیماران در نهایت به رمیشن کامل خواهند رفت. تقسیم بندی پاسخ به درمان بر اساس میزان کاهش پروتئینوری است:

300 mg/d: کاهش پروتئینوری به کمتر از Complete Remission (1)
 (3.5 g/d) 300 mg/d: کاهش 50% پروتئینوری به کمتر از Partial Remission (2)

تعاریف

عود (Relapse): بازگشت پروتئینوری به حدود 3.5 gr یا بالاتر در بیماری که به رمیشن رفته است.

عود مکرر (Frequent Relapses): 3 یا بیش از 3 عود در طی 12 ماه اتفاق می‌افتد.
 وابستگی به کورتیکوستروئید (Glucocorticoid Dependence): بروز عود در زمانی که بیمار هنوز بر روی درمان با استروئید است یا در طی 2 هفته پس از قطع استروئید
 مقاومت به گلوكورتيكوييد (Glucocorticoid Resistance): در این وضعیت، علیرغم 16 هفته درمان با دوز کافی استروئید، پروتئینوری کاهش نمی‌یابد یا کاهش جزئی پروتئینوری ایجاد می‌شود.

درمان با کورتیکوستروئید در 95-80% بالغین مبتلا به MCD منجر به رمیشن کامل می‌گردد. گرچه سیر پاسخ به درمان طولانی است. نیمی از بالغین در طی 4 هفته و 25-10% بیماران پس از 3-4 ماه به درمان پاسخ خواهند داد.
 همچنین تقریباً 75-50% بالغین که به کورتیکوستروئید پاسخ میدهند، عود خواهند داشت. عود مکرر در 25-10% وابستگی به کورتیکوستروئید در 30-25% موارد دیده می‌شود. در اکثریت موارد در MCD، پاسخ به درمان، از قانون همه یا هیچ پیروی می‌کند. پاسخ درمانی پارسیل از مشخصات MCD نمی‌باشد و اگر پاسخ پارسیل دیده شد، بایستی به تشخیص دیگر که در اغلب موارد FSGS می‌باشد، فکر کرد.

درمان نخستین حمله MCD با کورتیکواستروئید دوز اولیه پردنیزون (پردنیزولون) در بالغین 1 mg/kg/d (حداکثر 80 میلی گرم روزانه) یا

2 mg/kg (حداکثر 120 میلی گرم یک روز در میان) است. اگرچه مزیت تجویز استروئیدها به صورت یک روز در میان در کودکان بدلیل تأثیر کمتر این روش در رشد طولی ثابت شده، اما فایده درمانی چندانی در بالغین نداشته است (میزان عوارض دارو، احتمال رمیشن کامل یا عود بیماری فرقی نمی‌کند). کورتیکوستروئید بصورت دوز منفرد در صبح بین ساعات 10-8 تجویز می‌گردد. اما بهترین طول مدت درمان با استروئیدها نامشخص است. در اکثر مطالعات بعمل آمده در بالغین، رمیشن پس از 16 هفته رخ داده است. امروزه اصطلاح شکست (Failure) درمان تنها هنگامی بکار می‌رود که حداقل 16 هفته درمان با استروئید انجام گرفته باشد.

بهترین روش کاهش (Tapering) استروئیدها نیز نامشخص است. بنظر می‌رسد که کاهش تدریجی استروئیدها با احتمال کمتری از عود همراه باشد. به همین ترتیب قطع آهسته دارو احتمال وابستگی به استروئیدها را نیز کاهش می‌دهد (Rapid Versus Slow Tapering). بر اساس چند مطالعه محدود پس از ایجاد رمیشن کامل، کاهش دوز استروئیدها در طی یک دوره 6 ماهه (24 هفته) و با سرعت کاهش معادل 5-10 mg/w، بهترین نتیجه را به همراه داشته است. کاهش سریع دارو با افزایش ریسک عود همراه خواهد بود (Rebound Effect). در بیمارانیکه در طول مدت 16 هفته به درمان پاسخ نمی‌دهند، مقاوم به کورتیکوستروئید در نظر گرفته می‌شوند.

جدول ۱- روش‌های درمانی و میزان پاسخ به درمان در حمله اول و عود غیر مکرر
در MCD بالغین (فرانس ۱)

دارو	رژیم درمانی	میزان رمیشن (کامل + پارسیل)
حمله اول بدون کنتراندیکاسیون		
تجویز استروئید		
پردنیزولون	1 mg/kg/d (Max 80 mg) Or 2 mg/kg/EOD (max 120 mg)	% 80-90
حمله اول با کنتراندیکاسیون		بمدت ۱۶-۴ هفته سپس کاهش تدریجی دوز دارو در طی ۲۴ هفته
تجویز استروئید		
سیکلوفسفامید خوارکی	2-2.5 mg/kg/d (8 w)	% 75
سیکلوسپورین	3-5 mg/kg/d (1-2 y)	% 75
تاكروليموس	0.5-0.1 mg/kg/d (1-2 y)	نامشخص
عود غیر مکرر		
مشابه درمان ابتدایی	مشابه درمان ابتدایی	نامشخص (تصور می‌شود مشابه رمیشن ابتدایی باشد)

درمان آلتراتیو نخستین حمله MCD

سیکلوفسفامید یا سیکلوسپورین به تنها یی یا همراه با دوز پائین پردنیزولون (0.15-0.2 mg/kg/d) بعنوان درمان اولیه در بیماران با کنتراندیکاسیون نسبی دریافت دوز بالای پردنیزولون (چاقی شدید، دیابت کنترل نشده، استئوپروز شدید، اختلالات روانی یا زخم دستگاه گوارش) توصیه می‌گردد.

درمان عود بیماری

MCD در صورت عود (Relapse) در اکثر موارد به استروئیدها پاسخ مناسبی می‌دهد، گرچه اتفاق نظر وجود ندارد ولی به نظر می‌رسد که در صورت درمان طولانی‌تر موارد عود MCD، احتمال عودهای بعدی کاهش می‌یابد. اگرچه عود بیماری نیز ممکن است خوب‌خود

بهبود یابد (Spontaneous Remission)، ولی به هیچ عنوان نمی‌توان پیش بینی کرد که در کدام بیمار احتمال رمیشن خودبخودی وجود دارد.

در هر صورت احتمال عود MCD بالا است و حدود 50-80% بیماران حداقل یک بار پس از رمیشن عود می‌کنند. همانطور که قبلاً نیز اشاره شد پس از اولین عود، بیماران را به چهار گروه می‌توان تقسیم کرد:

۱- بیماران با عود کم (Infrequent Relapse)

۲- بیماران با عود مکرر (Frequent Relapse)

۳- بیماران وابسته به استروئید (Steroid Dependent)

۴- بیماران مقاوم به استروئید (Steroid Resistant)

در بیماران با عود کم، درمان مشابه نخستین حمله خواهد بود. حدود یک سوم بیماران دچار عودهای مکرر یا وابسته به استروئید می‌شوند.

درمان عودهای مکرر و بیماران وابسته به استروئید

درمان بیماران دچار عودهای مکرر سندرم نفروتیک، یک چالش عظیم برای نفرولوژیست است. این بیماران غالباً به استروئید پاسخ مناسب می‌دهند، اما بدلیل دریافت دوزهای مکرر و بالای استروئید، دچار عوارض بسیار شدیدی می‌شوند. یکی از راههای کاهش عوارض استروئیدها، استفاده از دوره‌های درمانی یک روز در میان استروئید به مدت 6 ماه یا استفاده از پالس متیل پردنیزولون و بدنبال آن دوزهای کمتر استروئید خوراکی (0/5 mg/kg/d) و سپس کاهش تدریجی دوز دارو است.

جهت این دسته از بیماران، دو نوع استراتژی اصلی وجود دارد:

۱- صبر کردن جهت بروز عود بیماری (که به احتمال فراوان حتماً عود بیماری رخ می‌دهد) و سپس درمان بیماران

۲- انجام پروفیلاکسی با دوزهای پائین‌تر پردنیزولون (کمتر از 0/5 mg/Kg یک روز در میان)

بدلیل عوارض ناشی از استروئیدها، حداقل در کودکان، انجام درمان بصورت یک روز در میان با خطر کلی کمتری همراه است.

جهت بیماران با عودهای مکرر (FR)، وابسته به استروئید (SD) یا مقاوم به استروئید (SR) از عوامل تعدیل کننده سیستم ایمنی استفاده میشود.

جدول 2- درمان MCD مقاوم به استروئید / SD و FR در بالغین (فرانس 1)

میزان رهیسیون			رژیم درمانی	دارو
SR	SD	FR		
%50-80	%50-80	%50-80	2-2.5 mg/Kg/d (8 w)	سیکلوفسفامید خوارکی
NA	%77	%50	IV 750 mg/m ² /mo (6 m) + Steroid	سیکلوفسفامید
%45-92	%45-92	%45-92	3-5 mg/Kg/d (1-2 y)	سیکلوسپورین ± پردنیزولون
NA	%91-100	%79-100	0.05-0.1 mg/Kg/d (1-2 y)	تاکرولیموس ± پردنیزولون
%58	%80-100	%25	1-2 g/d	مايكوفنولات موفتيل

عوامل آلکیلان

بیش از چهل سال از زمان نخستین موارد استفاده از سیکلوفسفامید خوارکی در درمان سندروم نفروتیک می‌گذرد. بر اساس بسیاری از مطالعات به عمل آمده، سیکلوفسفامید برتری محسوسی نسبت به پردنیزولون در جلوگیری از عود MCD داشته است. اگرچه بیشتر مطالعات در کودکان انجام گرفته، اما بنظر می‌رسد که پس از اتمام یک دوره درمانی با سیکلوفسفامید، بیش از 50-80% از بیماران در رمیشن طولانی مدت می‌مانند. بهتر است دوره درمانی 12-8 هفته بطول انجامد. احتمال پاسخ به سیکلوفسفامید در افرادی که در ابتداء به استروئید پاسخ داده‌اند بیشتر است. مهترین مسئله در رابطه با مصرف سیکلوفسفامید، عوارض دارویی است. اگرچه میزان مرگ و میر با این دارو حدود یک درصد گزارش شده، اما چند عارضه بسیار مهم از جمله آسیب‌های مثانه (سیستیت هموراژیک القاء متاپلازی و حتی نئوپلازی)، مسمومیت‌های مغز استخوان (آگرانولوسیتوز، پان سیتوپنی)، آسیب به غدد جنسی

(نارسایی پیش از موعد تخمداهها، آزواسپرمی) و احتمال ایجاد برخی بد خیمی ها (ایجاد لنفوم و لوسمی) بایستی کاملاً مورد توجه قرار گیرد. در صورت استفاده از دوزهای خوراکی 2-2/5 mg/kg/d به مدت 2 تا حداقل 3 ماه احتمال عوارض دارو بسیار اندک است. سیکلوفسفامید ممکن است بصورت وریدی و در طی یک دوره 6 ماهه (پالس ماهیانه 750 mg/m^2) و همراه با استروئید نیز بکار گرفته شود.

کلرامبوسیل نیز به عنوان دیگر داروی آلکیله کننده به خوبی مورد استفاده قرار گرفته و با نتایج مناسبی همراه بوده است (تعداد مطالعات و تجربیات با این دارو بسیار کمتر از سیکلوفسفامید است). دوز متداول این دارو در MCD $0/2 \text{ mg/kg/d}$ براي يك دوره 8 هفته‌اي است (میزان عوارض دارو با دوزهای $0/15 \text{ mg/kg/d}$ کمتر است). میزان عود MCD پس از کلرامبوسیل، مشابه با سیکلوفسفامید است. بنظر می‌رسد که عوارض این دارو بر مثانه کمتر از سیکلوفسفامید است، حال آنکه سایر عوارض آن (مانند آزواسپرمی) از سیکلوفسفامید بیشتر است.

مهار کننده‌های کلسی نورین

نژدیک به 30 سال است که سیکلوسپورین در درمان MCD استفاده می‌شود. بنظر می‌رسد که حدود 80% بالغین و 90% کودکان دچار MCD حساس به استروئید، پس از درمان با سیکلوسپورین دچار رمیشن کامل می‌شوند. دوز مناسب، مدت زمان درمان و سطح دارویی مناسب (Trough Level) بخوبی مشخص نیست و تنها نتایج حاصل از چند مطالعه صورت گرفته در این زمینه می‌توانند راهنمای درمانی باشند. دوز $3-5/5 \text{ mg/kg/d}$ در بالغین، شاید با کمترین عوارض کلیوی همراه باشد و حفظ يك Trough Level حدود 150-200ng/ml باعث کاهش احتمال حملات عود می‌شود در حالیکه قطع تدریجی دارو (Slow Withdrawal) باعث کاهش احتمال حملات عود می‌شود در ناگهانی دارو منجر به وابستگی به سیکلوسپورین و قرار گرفتن بیمار در معرض عوارض دارو

خواهد گردید. درمان طولانی مدت (1-2 سال) بدون تغییر دوز و سپس کاهش تدریجی دوز، باعث حفظ رمیشن طولانی تا مدت‌ها پس از قطع سیکلوسپورین می‌شود. گروهی معتقدند که در صورت استفاده نسبتاً طولانی از سیکلوسپورین (بیش از 2 سال) و جهت کاهش احتمال عوارض دارو، بهتر است از بیوپسی کلیه بصورت منظم و برنامه ریزی شده استفاده کرد. در مجموع سیکلوسپورین در بیماران با عودهای مکرر یا وابسته به استروئید، روش درمانی منطقی و نسبتاً کم عارضه‌ای در جهت حفظ رمیسیون طولانی مدت است. در واقع این دارو یک آلتراتاتیو مناسب برای استروئیدها و عوامل آلکیله کننده برای درمان بیماران Difficult to Manage می‌باشد.

تاکرولیموس دیگر مهار کننده کلسی نورین است که از سال‌ها قبل در درمان MCD مورد استفاده قرار گرفته است. در افراد وابسته یا مقاوم به استروئید میزان رمیشن 6 ماهه حدود 90-90% و رمیشن 2 ساله نیز حدود 50-60% بوده است. در چند مطالعه، درمان با تاکرولیموس به تنهایی (تک دارویی) و بدون استفاده از استروئید نیز بخوبی مؤثر بوده است. با این وجود، همانند سیکلوسپورین، احتمال عود بیماری پس از قطع دارو قابل توجه است. لذا توصیه‌های متداول مبنی بر درمان نسبتاً طولانی مدت (1-2 سال) با دوزهای (mg/kg/d) 0/1-0/05، همراه با کنترل مکرر سطح خونی دارو و کاهش تدریجی دوز دارو است.

مهار کننده‌های سنتزپورین

مشتقهای میکوفنولیک اسید (MPA) ممکن است در بیماران MCD وابسته یا مقاوم به استروئید مفید باشند، اما تعداد مطالعات بعمل آمده اندک و مدت زمان پیگیری بیماران نیز برای قضایت ناکافی است. این ترکیبات همراه با استروئیدها و با دوز 30 mg/kg/d (برای مدت 2 سال) همراه با کاهش تدریجی و آهسته و به عنوان یک عامل Steroid Sparing استفاده می‌شوند. بنظر می‌رسد که این ترکیبات برای بیماران «مشکل» با دوره‌های متعددی از عود که دچار عوارض استروئیدها شده باشند و به هر دلیل (ترس از عوارض یا سابقه سرطان

مثانه یا سابقه عفونت با (HIV) کاندیدای مناسبی برای سیکلوفسفامید یا کلرامبوسیل نیستند، میتوانند مورد استفاده قرار گیرند. یک روش درمانی برای بالغین، استفاده از MMF به میزان 1 گرم هر 12 ساعت تا رسیدن به رمیشن کامل و سپس کاهش دوز دارو به 1/5 گرم در روز برای 2 ماه و سپس 500 میلیگرم هر 12 ساعت تا حدود 2 سال و سپس قطع تدریجی دارو است. احتمال عود MCD پس از قطع MMF حدود 70% است.

آزاتیوپرین دیگر داروی این گروه است که در بیماران دچار MCD مقبولیت لازم را ندارد و لذا ارزیابی اثر آن بسیار مشکل است. این دارو اثر انکوژنیک کمتری دارد و تنها در معده‌ودی از بیماران که پاسخ مناسب به سایر روش‌های درمانی متداول را ندارند، ممکن است مورد استفاده قرار گیرد.

ریتوکسیمب (Rituximab)

نخستین گزارش‌ها مبنی بر استفاده از ریتوکسیمب در درمان MCD به اواخر دهه میلادی قبل بر می‌گردد. این دارو در بیمارانی استفاده می‌شود که دچار حملات مکرر عود MCD شده باشند و بنظر می‌رسد در آینده ممکن است جایگزینی برای سیکلوفسفامید و سیکلوسپورین، در بیماران وابسته به استروئید شود. اگر چه تعداد مطالعات بسیار محدود است، اما در صورت استفاده از 2-4 تزریق که بتواند (به میزان کافی) باعث کاهش لنفوسيت‌های B محیطی شود، در حدود 80 درصد از بیماران منجر به رمیشن خواهد شد. عوارض دارو نیز خفیف و موقتی می‌باشد.

سایر روش‌های درمانی

داروی Levamisole در گروه اطفال و در موارد خفیف MCD بخوبی استفاده شده است این دارو غالباً به راحتی تحمل می‌شود (مگر ایجاد نوتروپنی و ضایعات پوستی). گزارشی از اثر این دارو در بالغین وجود ندارد. هورمون ACTH نتایج مشخصی نداشته است اما اضافه

کردن ترکیبات مهارکننده پروتئاز چون Saqauinavir به رژیم‌های سرکوب کننده اینمی نیز ممکن است باعث کاهش پروتئین اوری شود. تعویض پلاسما در بیماران مقاوم و Difficult to Treat نیز نتایج قابل قبولی داشته است. علی رغم نقش شناخته شده CD80 در ایجاد بیماری، استفاده از آنتی بادی‌های مهار کننده CD80 (Belatacept) مورد استفاده چندانی قرار نگرفته‌اند و مطالعات در این زمینه بسیار اندک است. با توجه به نقش Angptl4 در ایجاد پروتئینوری، مدیفیه کردن Sialylation آن یا تغییر آمینواسیدهای کلیدی در سکانس آن می‌تواند چشم انداز تازه‌ای در درمان پروتئینوری باشد.

توصیه‌های کاربردی در نگاه کلی به درمان MCD

اگرچه MCD در اکثر موارد یک بیماری ایدیوپاتیک است، اما تهیه شرح حال مناسب جهت احتمال وجود سایر بیماری‌های همزمان و عوامل دارویی، به عنوان عوامل اتیولوژیک، را باید در نظر گرفت. همانگونه که اشاره شد، MCD ایدیوپاتیک ممکن است خودبخود دچار رمیشن شود، ولی چنین حالتی معمولاً ماهها تا سالها طول می‌کشد و در طی این دوره بیماران در معرض عوارض بالقوه خطرناک سندروم نفروتیک قرار خواهد گرفت و لذا توصیه می‌شود که تمامی بیماران دچار MCD تحت درمان دارویی قرار گیرند. با توجه به اینکه مدت زمان درمان اولیه تأثیر بسزایی بر روند عودهای احتمالی بعدی دارد، لذا توصیه می‌شود تا در نخستین گام، از استروئیدها به مدت طولانی استفاده گردد و سپس در جهت کاهش احتمال حملات عود بیماری، بتدریج دوز دارو را کاهش داد. دوز توصیه شده پردنیزولون در بالغین 1 mg/kg/d و بصورت واحد بین ساعات 8-10 صبح می‌باشد (هر چند می‌توان درمان را از همان ابتدا و با دوز 2 mg/kg و بصورت یک روز در میان نیز آغاز کرد). مدت زمان اولیه درمان حداقل 6 هفته و یا تا بروز رمیشن کامل بطول می‌انجامد. در صورت بروز پاسخ مناسب و از بین رفتن پروتئینوری میتوان پردنیزولون را با دوز 1.6 mg/kg هر 48 ساعت ادامه داد و سپس هر دو هفته دوز دارو را 0.2-0.4 mg/kg در هر 48 ساعت کاهش داد تا اینکه دارو

کاملاً قطع شود. اما در صورت پاسخ نامناسب و عدم قطع پروتئینوری در طی 6-8 هفته، درمان یک روز در میان با دوز 1.6 mg/kg 48 ساعت ادامه می‌باید. در صورت عدم رمیشن پس از 3-4 ماه، میتوان درمان یک روز در میان را 6-8 ماه (در صورت تحمل بیمار) ادامه داد. بهتر است در افراد مسن و گروهی که در معرض خطرات ناشی از عوارض درمان قرار می‌گیرند، کاهش تدریجی و Tapering دارو سریع‌تر انجام شود. در صورت بروز علائم هیپرکورتیزولیسم شدید یا هرگونه عارضه ناشی از استروئیدها، باید درمان را قطع کرد.

در بیمارانی که نمی‌توانند از دوزهای بالای استروئیدها استفاده کنند (دیابت شیرین، چاقی شدید، بیماری قلبی عروقی واضح و پیشرفت، دیس لیپیدمی شدید، بیماری عروقی محیطی پیشرفت، استئوپروز و...)، درمان از همان ابتدا با سیکلوفسفامید 8-12 mg/kg/d بمدت 2-3 هفته شروع می‌شود. تعداد گلbulهای سفید باید هر 2-3 هفته یک بار کنترل شده و در صورت کاهش به زیر 5000 دوز دارو نصف می‌شود و در صورت کاهش به زیر 3000، باید دارو را موقتاً قطع کرد.

در بیماران مسن که در معرض خطرات استروئیدها یا عوامل آلکیله کننده قرار دارند نیز از ابتدا از سیکلوسیپورین یا تاکرولیموس استفاده می‌شود. عفونت‌ها می‌توانند باعث عود بیماری شوند و گاه با درمان بیماری عفونی بیمار خودبخود وارد رمیشن می‌شود. در صورت بروز عود MCD بهتر است حداقل 1-2 هفته صبر کرد، به این امید که بیمار دچار رمیشن خودبخودی شده و از درمان غیر ضروری اجتناب گردد اما در صورت وجود پروتئینوری شدید همراه با ادم بهتر است درمان به سرعت آغاز گردد. درمان حملات عود، مشابه نخستین دوره درمانی خواهد بود.

بیماران وابسته به استروئید یا با عودهای مکرر

اگرچه با استفاده از استروئیدها می‌توان بیماران را مدت‌ها در رمیشن کامل نگاه داشت، اما این روش خطرات بالقوه استروئیدها را بدنبال دارد. در بیمارانی که نیاز به دوزهای نسبتاً بالای

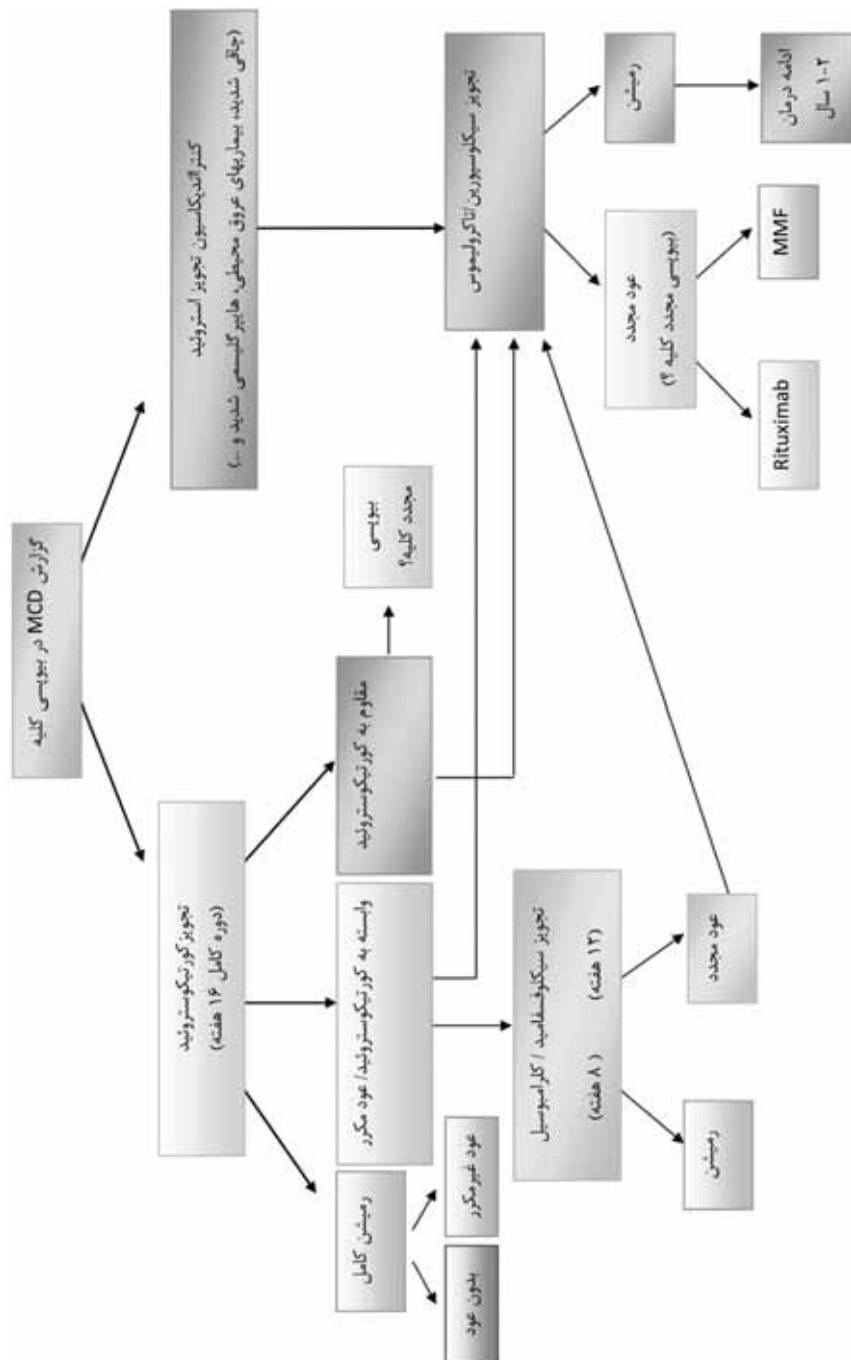
استروئید دارند (بیش از 0.4 mg/kg/d) می‌توان از یک دوره کوتاه مدت سیکلوفسفامید استفاده کرد که غالباً با میزان نسبتاً مناسبی از پاسخ و بهبودی همراه است. در مردهای مسن (بدلیل عوارض کمتری که بر روی مثانه دارد) و در خانمهای (تخمدانها کمتر در معرض عوارض داروهای آلکیله کننده قرار دارند)، از کلرامبوسیل 0.15 mg/kg/d استفاده می‌شود.

بهتر است درمان با داروهای سیتوتوکسیک را تا 12 هفته ادامه داد (صرف نظر از اینکه وابسته به استروئید باشند و حتی در موارد عودهای مکرر). در صورت تجویز کلرامبوسیل بهتر است دارو پس از 8 هفته قطع شود.

هرگاه بیماری عود کند، بدلیل اثر دوز تجمعی سیکلوفسفامید و کلرامبوسیل دیگر از ترکیبات سیتوتوکسیک استفاده نمی‌شود، اگر بیمار علائمی از هیپرکورتیزیوزیسم نداشته باشد، می‌توان مجدداً از استروئیدها استفاده کرد. پالس متیل پردنیزولون به مدت 3 روز شروع و با 0.5 mg/kg/d پردنیزولون ادامه می‌یابد، پس از یک ماه درمان به 1 mg/kg/d 48 ساعت تغییر کرده و آنقدر دوز دارو را کاهش می‌دهیم تا به یک دوز حداقل و مناسب برسیم. بنظر می‌رسد حداقل دوز برای حفظ رمیشن در اغلب بیماران $0.3-0.4 \text{ mg/kg}$ هر 48 ساعت باشد. اما هر در چنین دوزی، درمان طولانی مدت با استروئیدها، غالباً عوارض جدی ایجاد نمی‌کند. اما هر گاه بیمار علائم هیپرکورتیزیوزیسم را نشان دهد و یا بدلایل حملات عود مکرر بیماری مایل به استفاده مجدد از استروئیدها نباشد، میتوان از سیکلوسپورین استفاده کرد. هرگاه بیمار حداقل 6-12 ماه در رمیشن کامل باقی بماند، می‌توان هر دو ماه یکبار، دوز ابتدایی دارو را حدود 25 درصد کاهش داد. تا زمانیکه به یک دوز حداقل و مؤثر برسیم. هرگاه بیمار با دوزهای $2-3 \text{ mg/kg/d}$ یا حتی کمتر در رمیشن باقی بماند، می‌توان تا سالها و بدون ترس از خطرات جدی دارو را ادامه داد. برخی توصیه می‌کنند بهتر است بیمار هر 2 سال یکبار و جهت بررسی شواهد هیستولوژیک، تحت بیوبسی کلیه قرار گیرد.

ریتوکسیمب در بیماران مقاوم به استروئید یا سیکلوسپورین، درمانی مؤثر و کم خطر است که می‌تواند باعث کاهش حملات عود بیماری شود.

الگوریتم پیشنهادی درمان MCD در بالفین



در بیمارانی که با تشخیص هیستولوژیک MCD تحت درمان قرار گرفته و به دوزهای نسبتاً بالای استروئید در یک مدت زمان طولانی پاسخ نمی‌دهند، تقریباً همیشه، دیر یا زود، بایستی به FSGS فکر کرد.

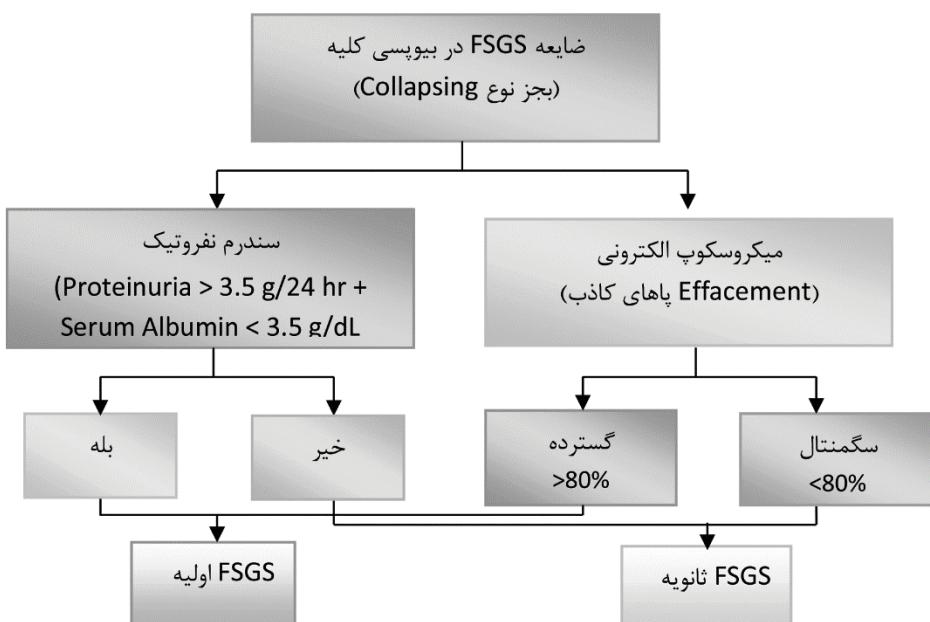
اصول درمان FSGS در بالغین

گلومرولواسکلروز فوکال و سگمنتال (FSGS)، طرحی مورفولوژیک از آسیب گلومرولی است که بطور اولیه سلولهای اپی تلیال احشایی گلومرولها (پودوسیت‌ها) را درگیر می‌کند و مشخصه اصلی آن عبارت است از وجود اسکلروز در قسمتهایی (سگمنتال) از برخی (فوکال) گلومرولها. همین جا باید خاطر نشان شد که اطلاق این نام بنظر صحیح نمی‌باشد. در واقع در مدلهای حیوانی FSGS و بر اساس یافته‌های میکروسکوپ الکترونی مشاهده شده که آسیب در تمامی پودوسیت‌های گلومرولی دیده می‌شود (ضایعات در واقع سگمنتال نبوده و بندرت فوکال می‌باشند). اما در میکروسکوپ نوری تنها تعدادی از گلومرولها دچار ضایعه بصورت اسکلروز سگمنتال هستند. در نتیجه ارزیابی یک نمونه بیوپسی با تعداد کمی از گلومرولها (کمتر از 15 عدد) نمی‌تواند به تنهایی وجود FSGS را رد کند. از سوی دیگر نمونه‌هایی که عمدتاً حاوی کورتکس باشند نیز به این Underestimation کمک می‌کنند. زیرا که ضایعات FSGS اولیه در ابتدا گلومرولهای نزدیک به مدولار در گیر می‌کنند. باید متذکر شد که گلومرولواسکلروز فوکال و گلوبال (FGGS) هم معنی FSGS نیست. FGGS تظاهری از پروسه پیری، آسیب ناشی از هیپرتانسیون طولانی مدت یا توبولوپاتی‌ها است. FSGS یافته شایعی در افراد مسن نیست و تنها برخی از افراد مسن دچار سندرم نفروتیک، واقعاً دچار FSGS هستند. لذا برای تصمیم گیری درمانی و بخصوص لزوم استفاده از رژیم‌های سرکوب گر ایمنی، بخصوص در افراد مسن، ارزیابی گلومرولهای غیر اسکلروزه با میکروسکوپ الکترونی جهت تشخیص قطعی FSGS اولیه سودمند می‌باشد.

وجود عارضه FSGS در نمونه بیوپسی کلیه، دلیل تشخیص یک بیماری نیست، بلکه بیانگر وجود پروسه و ضایعه‌ای است ابتدایی که می‌تواند راهنمایی در جهت رسیدن به یک اتیولوژی خاص و لذا اقدام به درمانی مناسب باشد. FSGS اولیه در واقع یک پودوسیتوپاتی اولیه است که مشخصه آن از نظر بالینی وجود سندرم نفروتیک همراه با ضایعات در میکروسکوپ نوری و درگیری گسترده پودوسیت‌ها (Effacement پاهای کاذب) در

میکروسکوپ الکترونی است. اما ضایعات FSGS ممکن است بصورت یک فنومن تطابقی و ثانویه و در پاسخ به کاهش توده نفروني، اسکار ناشی از ضایعات واسکولیتی در حال بهبودی، آسیب‌های مستقیم دارويی یا ویروسی و یا سایر علل رخ دهد. در FSGS ثانویه، سندروم نفروتيک دیده نمی‌شود و در میکروسکوپ الکترونی نیز درگیری پودوسیت‌ها بصورت سگمنتال است.

دیاگرام تشخیص افتراقی بین FSGS اولیه و ثانویه



بیماران دچار FSGS ثانویه به چاقی شدید یا ریفلaks یا بدلیل کاهش توده نفروني، ممکن است علیرغم دفع مقادیر بالای پروتئین از ادرار (بیش از 15-10 گرم در روز)، تابلوی کامل سندروم نفروتیک و از جمله هیپوآلبومینمی و ادم رانداشته باشند. بنظر می‌رسد که بروز آهسته و تدریجی (تطابقی) FSGS آنقدر زمان در اختیار مکانیسم‌های جبرانی Counter (Counter

مربوط به دفع پروتئین قرار می‌دهد که تظاهرات کامل سندروم نفروتیک رخ (Balance) نمی‌دهد. بروز ناگهانی ادم به نفع FSGS اولیه است. البته در برخی موارد چون Collapsing FSGS، بدلیل کاهش سریع GFR و علیرغم پروتئینوری شدید، ادم ایجاد نمی‌شود. شاید به همین دلیل است که در بسیاری از مطالعات قدیمی، همراهی سندروم نفروتیک و FSGS در حدود 50-60 درصد گزارش شده است.

مطلوب مهم دیگری که در امر درمان بیماران راهنمایی بزرگی می‌کند، بررسی کیفیت پروتئینوری است. در FSGS اولیه، پروتئین دفع شده عمدتاً آلبومین است. یک روش ساده مقایسه نسبت پروتئین ادرار به کراتینین ادرار با نسبت آلبومین ادرار به کراتینین ادرار است. هرگاه آلبومین کمتر از 40-50 درصد از کل پروتئین دفع شده را تشکیل دهد، احتمال FSGS ثانویه (پروتئینوری توبولر یا دفع زنجیره‌های سبک) مطرح است.

مطلوب مهم دیگری که در سختی به درمان پاسخ می‌دهد و ممکن است به سمت نارسایی انتهایی کلیه‌ها (ESRD) پیش برود. FSGS اولیه، نه تنها شایع‌ترین ضایعه هیستولوژیک اولیه گلومرولی است بلکه شایع‌ترین نوع گلومرولونفریت است که به ESRD منجر خواهد شد (حدود 50 درصد بیمارانی که به درمان پاسخ مناسبی نمی‌دهند، در طول 8-5 سال دچار ESRD می‌شوند).

مطلوب مهم دیگر، ارتباط میان FSGS اولیه و MCD است. آیا MCD در سیر طبیعی خود به سوی FSGS پیش می‌رود؟ FSGS اولیه و MCD در بسیاری از موارد تظاهرات بالینی و هیستولوژیک مشابهی دارند. آیا FSGS زیر گروهی از MCD شدید است یا وضعیت کلینیکی و پاتولوژیک مستقل و متفاوت است؟ FSGS اولیه را باید کاملاً از MCD تفکیک کرد، چراکه یافته‌های کامل هیستولوژیک، تظاهرات بالینی (از جمله سن بروز ضایعات)، نحوه درمان و پیش آگهی این دو کاملاً متفاوت است. یافتن روشهایی حساس و دقیق جهت تفکیک مراحل ابتدایی FSGS اولیه از MCD، زمینه بسیاری از تحقیقات اخیر است. در این راستا بسیاری از بیومارکرها علاوه بر کمک به تشخیص دقیق و به موقع، راهنمای مناسبی برای درمان

می‌باشند. تعریف یک پانل کامل از بیومارکرها برای تشخیص FSGS اولیه و تسهیل درمان، شدیداً مورد نیاز است.

جدول 3- علل FSGS (فرانس 13)

Processes Leading to Primary Alterations of the Podocyte

1. Idiopathic (primary) FSGS
2. Viral diseases (HIV, parvovirus B19, and hepatitis C)
3. Drugs (anabolic steroids, intravenous bisphosphonates, lithium, interferon α , and heroin)
4. Genetic mutations
 - α actinin 4
 - TRPC6
 - NPHS1
 - NPHS2
 - WT-1
 - SCARB2
 - INF2
 - CD2-associated protein
 - APOL1

Attributed to adaptive/structural changes in the glomerulus

1. Reflux nephropathy
2. Low nephron mass
3. Unilateral kidney agenesis/surgical kidney ablation
4. Kidney dysplasia
5. Chronic allograft nephropathy
6. Chronic damage with other glomerular diseases (proliferative glomerulonephritis, hereditary nephritis, thrombotic microangiopathy, and other primary glomerular diseases)
7. Diabetes
8. Hypertension
9. Obesity
10. Sickle cell disease

پاتوژن

همانگونه که اشاره شد پودوسیت‌ها بازیگر اصلی در ایجاد FSGS هستند و امروزه FSGS را نوعی پودوسیتوپاتی می‌دانیم. پودوسیت‌ها سلولهایی کاملاً تمایز یافته و با عملکردی بسیار تخصصی هستند که نقش اساسی در حفظ ثبات ساختمان گلومرول، مقاومت در برابر فشار هیدرولیک آندوکاپیلری و جلوگیری از دفع پروتئین‌ها بداخل فضای ادراری را ایفاء می‌کنند. این سلولها چون کاملاً تمایز یافته هستند، لذا در صورت بروز آسیب توانایی رپلیکاسیون نداشته و حتی آسیب به یک پودوسیت می‌تواند با ایجاد زنجیره‌ای از رویدادهای پاتوژنیک باعث ایجاد آسیب و دژنراسیون تمامی گلومرول شود. بنظر می‌رسد که هرگاه حداقل 40 درصد از پودوسیت‌ها آسیب دیده باشند، پروتئینوری بسیار شدیدی بوجود می‌آید که همراه با نارسایی پیشرونده و غیر قابل برگشت کلیه‌ها همراه خواهد بود.

اما پاتوفیزیولوژی FSGS اولیه هنوز بدرستی شناخته نشده است. محرك اولیه در ایجاد آسیب به پودوسیت‌ها کدام است؟ بنظر می‌رسد که حداقل در تعدادی از بیماران یک یا چند فاکتور در گردش خون وجود دارند که باعث افزایش نفوذپذیری و ایجاد پروتئین اوری Cardiotrophine-Like می‌شوند (Permeability Factor). از جمله این فاکتورها می‌توان به Cytokine (از خانواده IL-6 و Soluble Urokinase Protein Receptor) اشاره کرد. اما این فاکتورها در خون همه بیماران وجود ندارند و در واقع تاکنون هیچ نوع بیومار کر اختصاصی جهت راهنمایی درمان یافت نشده است.

جدول 4- نقش کاربردی بیومارکرهای مختلف در تشخیص FSGS (فرانس 18)

Biomarker	Species	Activity
<i>Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (SuPAR)</i>	Human	Elevated levels in the plasma of primary FSGS patients and in plasma and urine of transplanted patients with recurrent FSGS
	Mice	Still inconclusive for primary FSGS diagnosis in children Causes foot process effacement, proteinuria, and FSGS-like glomerulopathy by direct activation of podocyte integrins
<i>Cardiotrophin-like cytokine factor 1 (CLC-1)</i>	Human	Elevated plasma levels in patients with recurrent FSGS, mimicking the effects of FSGS plasma on Palb. Anti-CLC-1- specific monoclonal antibody blocks the Palb effect of active FSGS sera
	Human	Circulating plasma levels correlated with other biomarkers in patients with diverse glomerulopathies
<i>Transforming growth factor-beta (TGF-β)</i>	Human	Increased renal expression in children with FSGS Increased expression of the protein, its receptor, and associated signalling proteins in podocytes of FSGS patients
	Mice	In situ expression is associated with changes in extracellular matrix and podocyte apoptosis Induces podocyte apoptosis
<i>Malondialdehyde</i>	Human	Potent marker of oxidative stress-induced lipid peroxidation used in several acute and chronic kidney diseases in adults and children
	Mice	Elevated urine and serum levels associated with glomerular overexpression in patients with FSGS Associated with reactive oxygen species overproduction in animal glomeruli mimicking human FSGS
<i>Dystroglycan</i>	Human	Differential expression between MCD and FSGS patients Increased expression in FSGS compared to MDC renal biopsies
	Rat	Serves as matrix anchor to the glomerular filtration membrane
<i>Transient receptor potential cation channel 6 (TRP6)</i>	Human	Fundamental component of the glomerular basement membrane. Gene mutations cause inherited glomerular diseases such as FSGS
<i>MicroRNAs (miR-192 and miR-205)</i>	Human	Higher serum levels in primary FSGS than MCD patients. They correlate with the degree of interstitial fibrosis in FSGS
	Rat	They are mainly expressed in the renal cortex
<i>Metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) and Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs)</i>	Human	Elevated plasma levels associated with kidney allograft survival Circulating plasma levels correlated with other biomarkers in patients with diverse glomerulopathies
	Mice	Decreased expression in the kidneys of mice presenting glomerulonephritis
	Rat	Reduced expression was associated with fibronectin deposition in FSGS injured glomeruli
<i>Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)</i>	Human	Increase in urine and kidney cortical tubules of patients with acute renal failure Elevated levels in the urine from children with FSGS, presenting positive correlation with urinary protein excretion but negative correlation with estimated creatinine clearance at disease diagnosis

FSGS طبیعی

اولیه غالباً پیشرونده بوده و 2/3 بیماران در عرض 10-15 سال دچار نارسایی

انتهایی کلیه‌ها می‌شوند. تعدادی از بیماران دچار FSGS بدخیم هستند که بیماری به سرعت پیشرفت می‌کند و با عوارضی چون هیپرتانسیون شدید، هیپرلیپیدمی شدید و عوارض ترومبوآمبولیک همراه است. امروز پیش آگهی FSGS بسیار بهتر از گذشته است چراکه درصد قابل توجهی از بیماران تحت درمان با گلوکورتیکوئیدها یا سایر داروها قرار می‌گیرند. ایجاد رمیشن کامل خودبخودی بسیار نادر است. تنها ۱-۳ درصد از بیماران مبتلا به FSGS اولیه بصورت خودبخودی وارد رمیشن کامل می‌شوند.

نقش عوامل پروگنوستیک در درمان FSGS

عوامل بالینی و هیستولوژیک متعددی، پیش آگهی بیمار را تحت تأثیر قرار می‌دهند. جهت تصمیم گیری صحیح درمانی، در نظر گرفتن مجموعه این عوامل بسیار مهم است. وجود سندرم نفروتیک با پیش آگهی کلیوی بدتری همراه است (میزان بقا کلیوی ۱۰ ساله در بیماران نفروتیک، ۵۵ درصد و در بیماران با پروتئینوری غیر نفروتیک ۹۵ درصد می‌باشد). اهمیت درمان بر اساس میزان پروتئینوری در توصیه‌های KDIGO نیز منعکس شده است. KDIGO درمان‌های سرکوب‌گر اینمی را تنها برای بیماران دچار FSGS و سندرم نفروتیک توصیه می‌کند و در سایر بیماران دچار پروتئینوری غیر نفروتیک فقط درمانهای محافظه کارانه را پیشنهاد کرده است.

تعريف رمیشن پروتئینوری در FSGS هنوز کاملاً استاندارد نشده است. بسیاری از مطالعات (از جمله راهنمای KDIGO)، رمیشن کامل را به پروتئینوری کمتر از ۵۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت و رمیشن ناکامل یا پارسیل را به ۵۰ درصد کاهش پروتئینوری (۵۰۰ تا ۳۵۰۰ میلی گرم پروتئینوری در ۲۴ ساعت) اطلاق می‌کنند. اگر چه این آستانه در برخی مطالعات متفاوت است.

درمان اختصاصی

هدف از درمان FSGS عبارت است از:

- 1- جلوگیری یا تأخیر در پیشروی به سوی ESRD
 - 2- ایجاد رمیشن کامل یا پارسیل پروتئینوری جهت جلوگیری از ایجاد عوارض سندروم نفروتیک
 - 3- جلوگیری از ایجاد عوارض ناگوار درمان
- انواع متفاوتی از داروها بصورت منفرد یا ترکیبی در درمان FSGS استفاده می‌شوند که البته هیچکدام با بهترین نتیجه همراه نبوده است. با توجه به اینکه بسیاری از مطالعات به عمل آمده در درمان FSGS بصورت Retrospective و مشاهده‌ای انجام گرفته‌اند، هر گونه ارزیابی و نتیجه گیری در مورد اعتبار نتایج بسیار مشکل است.

درمان نخستین حمله سندروم نفروتیک در FSGS

استروئیدها بعنوان خط اول درمان در بیماران دچار FSGS و سندروم نفروتیک می‌باشند. درمان اولیه اکثراً شامل دوز بالای پردنیزولون (1 mg/kg/d) بمدت 8-16 هفته است. با این روش حدود 25 درصد بیماران به رمیشن می‌روند. با افزایش طول دوره درمان، احتمال رمیشن نیز افزایش می‌یابد. پس از 2-3 ماه درمان، دوز دارو در طی 4 ماه بعدی بتدریج کاهش می‌یابد. اگرچه میزان پروتئینوری پس از 1-2 ماه شروع به کاهش می‌کند، اما زمان رسیدن به رمیشن معمولاً 4-6 ماه طول می‌کشد. با این روش حدود 45-65 درصد بیماران وارد رمیشن می‌شوند (حدود 30-50 درصد رمیسیون کامل). در بیمارانی که مصرف دوزهای بالای استروئیدها کنترالندیکه می‌باشد، می‌توان از رژیم‌های حاوی آزاتیوپرین، سیکلوسپورین، تاکرولیموس، سیکلوفسقامید یا مشتقات MPA به تنها بی‌یا همراه با دوزهای پائین استروئیدها استفاده کرد.

ارزش یافته‌های هیستولوژیک FSGS در درمان

ایده‌آل آن بود که معیارهایی وجود داشت که بر مبنای آن می‌توانستیم احتمال دهیم که کدام بیمار بیشترین سود را از درمان با استروئیدها و دیگر ترکیبات سرکوبگر ایمنی خواهد برد تا بیمارانی را که بهره کمتری از این درمانها خواهند داشت، بیهوده در معرض عوارض درمان قرار ندهیم. اما متأسفانه هنوز هیچگونه معیار بالینی، آزمایشگاهی یا هیستولوژیک که از ابتدا پاسخ به درمان را بخوبی پیشگویی کند، وجود ندارد.

در سال 2003، تقسیم بندی هیستولوژیک FSGS توسط D'Agati ارائه شد که کمک شایانی به تفاوت میان انواع مختلف این عارضه در رابطه با پیش آگهی و پاسخ به درمان می‌کند. بر این اساس 5 نوع ضایعه توصیف شده که نوع Tip Lesion یا بهترین پیش آگهی و بهترین احتمال پاسخ به درمان و نوع Collapsing نیز با بدترین پیش آگهی و کمترین احتمال رمیشان همراه است. اما عوامل دیگری بجز مورفولوژی گلومرولی نیز مؤثر هستند. به عنوان مثال میزان کراتینین سرم در زمان بیوپسی، گستردگی ضایعات و شدت فیبرоз بینابینی از عوامل پرونوسنیک بسیار مهمی هستند. برخی یافته‌ها هیستولوژیک نیز می‌توانند به تفکیک انواع FSGS اولیه از ثانویه کمک کنند.

جدول 5- تقسیم بندی مرفولوژیک FSGS (رفرانس‌های 31 و 17)

Type	Key histologic feature	Possible prognostic implication
FSGS not otherwise specified	Segmental sclerosis	Typical course
Collapsing FSGS	Collapse of tuft, podocyte hyperplasia	Poor prognosis
Cellular FSGS	Endocapillary proliferation, often podocyte hyperplasia	Early stage lesion?
Tip lesion	Sclerosis of tuft at proximal tubule pole	Better prognosis?
Perihilar variant	Sclerosis and hyalinosis at vascular pole	May reflect a secondary type of FSGS

Abbreviation: FSGS, focal segmental glomerulosclerosis.

درمان عود FSGS و انواع وابسته به استروئید

عود FSGS پس از رمیشن شایع است. حدود 35-25 درصد از بالغین که دچار رمیشن کامل شده‌اند و بیش از 50 درصد بیمارانی که به رمیشن پارسیل رفته‌اند، دچار عود بیماری می‌شوند. مدت زمان عود متغیر بوده و از 7 تا 36 ماه گزارش شده و در گروهی که رمیشن پارسیل داشته‌اند نسبتاً سریع ترخواهد بود. بطور کلی میزان Renal Survival در گروهی که به رمیشن رفته و مجدداً عود می‌کنند، بهتر از بیمارانی است که هرگز به رمیشن نمی‌روند. لذا هدف نهایی حفظ هرچه بیشتر بیماران در مرحله رمیشن می‌باشد.

اگرچه هیچگونه مطالعه کنترل شده‌ای در بیماران FSGS با عود مکرر وجود ندارد ولی بنظر می‌رسد که درمان مشابه بیماران MCD دچار عود مکرر می‌باشد، یعنی استفاده مجدد از استروئیدها، عوامل سیتوتوکسیک (سیکلوفسفامید، کلرامبوسیل یا MMF) و یا مهار کننده‌های کلسی نورین (سیکلوسپورین یا تاکرولیموس). در گروهی که به استروئیدها پاسخ می‌دهند، میزان رمیشن بسیار مناسب و حدود 70-80 درصد گزارش شده است. مانند بیماران MCD، سیکلوفسفامید این برتری را دارد که میزان رمیشن طولانی‌تری ایجاد می‌کند، حال آنکه قطع سیکلوسپورین غالباً با دوره‌های عود همراه است. افزایش احتمال عود پس از قطع سیکلوسپورین و احتمال وابستگی به این دارو، با افزایش خطراتی چون نفوروتوکسیسیته همراه است. سیکلوسپورین بطور مستقیم نیز بر روی پودوستیتها اثر می‌کند و به همین دلیل است که بلافاصله پس از قطع دارو، بیمار عود می‌کند. MMF نیز مانند سیکلوسپورین در بیماران با عود مکرر بخوبی اثر کرده و اما پس از قطع با عود بیماری همراه است.

هرگاه بیمار در فاصله 2 هفته پس از قطع استروئیدها یا حداقل 2 مرتبه در حین کاهش دوز، دچار عود شود، وابسته به استروئید محسوب خواهد شد. در چنین حالتی هدف از درمان، حفظ رمیشن همزمان با کاهش یا قطع دوز استروئید است. در اینجا نیز مطالعات گستردۀای وجود ندارد و مجدداً توصیه به استفاده از مهار کننده‌های کلسی نورین شده است (در صورت

عدم وجود نارسایی کلیوی). احتمال رمیشن با عوامل آلکیلان بیشتر است. تجربیات با MMF و Rituximab بسیار اندک است.

درمان FSGS مقاوم به استروئید

FSGS مقاوم به استروئید عبارت است از ادامه پرتوئینوری در محدوده نفروتیک علی رغم درمان با پردنیزولون به مدت بیش از 4 ماه. حدود 40-60 درصد بیماران دچار FSGS، مقاوم به استروئیدها هستند. این گروه اهمیتی خاصی برای نفرولوژیست‌ها دارند، چراکه شدیداً در معرض بروز ESRD قرار دارند. میزان پاسخ به سیتوتوکسیک‌ها در این گروه غالباً اندک (حدود 20 درصد) می‌باشد، اما پاسخ به سیکلوسپورین در حدود 70% موارد دیده می‌شود. استفاده از دوزهای پائین استروئید همراه با سیکلوسپورین، احتمال رمیشن را افزایش می‌دهد. در صورت عدم پاسخ به سیکلوسپورین پس از یک دوره 4-6 ماهه بهتر است این دارو را قطع کرد.

بر اساس بسیاری از یافته‌ها و نتایج حاصل از مطالعات Observational، مجموعه استروئیدها (پردنیزولون (0/15 mg/kg/d و سیکلوسپورین (3/5 mg/kg/d) به مدت 6 ماه، بیشترین مقبولیت را داشته است. عوارض کلیوی ناشی از سیکلوسپورین حدود 30-12 ماه پس از شروع درمان و اغلب با دوزهای بالاتر از 5/5 mg/kg/d مشاهده می‌شود. در صورتیکه بیماران بیش از 12 ماه در رمیشن باقی بمانند، می‌توان سیکلوسپورین را به آهستگی کاهش داد. یک روش مناسب، کاهش دوز سیکلوسپورین به میزان 0/5 mg/kg در هر هفته تا رسیدن به حداقل دوز مؤثر است. تجربیات با تاکرولیموس کمتر است. اگرچه بنظر می‌رسد که تاکرولیموس شباهت زیادی به سیکلوسپورین داشته باشد، اما یک مطالعه به مقایسه این دو داروی هم خانواده پرداخته و نشان داده که احتمال رمیشن در گروه تاکرولیموس، اندکی بیشتر از سیکلوسپورین (86 درصد در مقابل 80 درصد) و احتمال عود مجدد کمتر (11 درصد در گروه تاکرولیموس در مقابل 50 درصد در گروه سیکلوسپورین) بوده است. میزان رمیشن

با تاکرولیموس در بیماران مقاوم به استروئید و سایر داروهای سرکوبگر ایمنی، حدود ۱۰۰-۵۰ درصد گزارش شده است.

میکو فنولات موفتیل (MMF) نیز آلترناتیو دیگری برای بیماران مقاوم به استروئید است. اگرچه استفاده از MMF در بیماران دچار اختلال عملکرد کلیوی یک گزینه مناسب قلمداد می‌شود، اما بر اساس نتایج بدست آمده، از نظر احتمال عود مجدد و رمیشن، تفاوت محسوسی با سیکلوسپورین نداشته است.

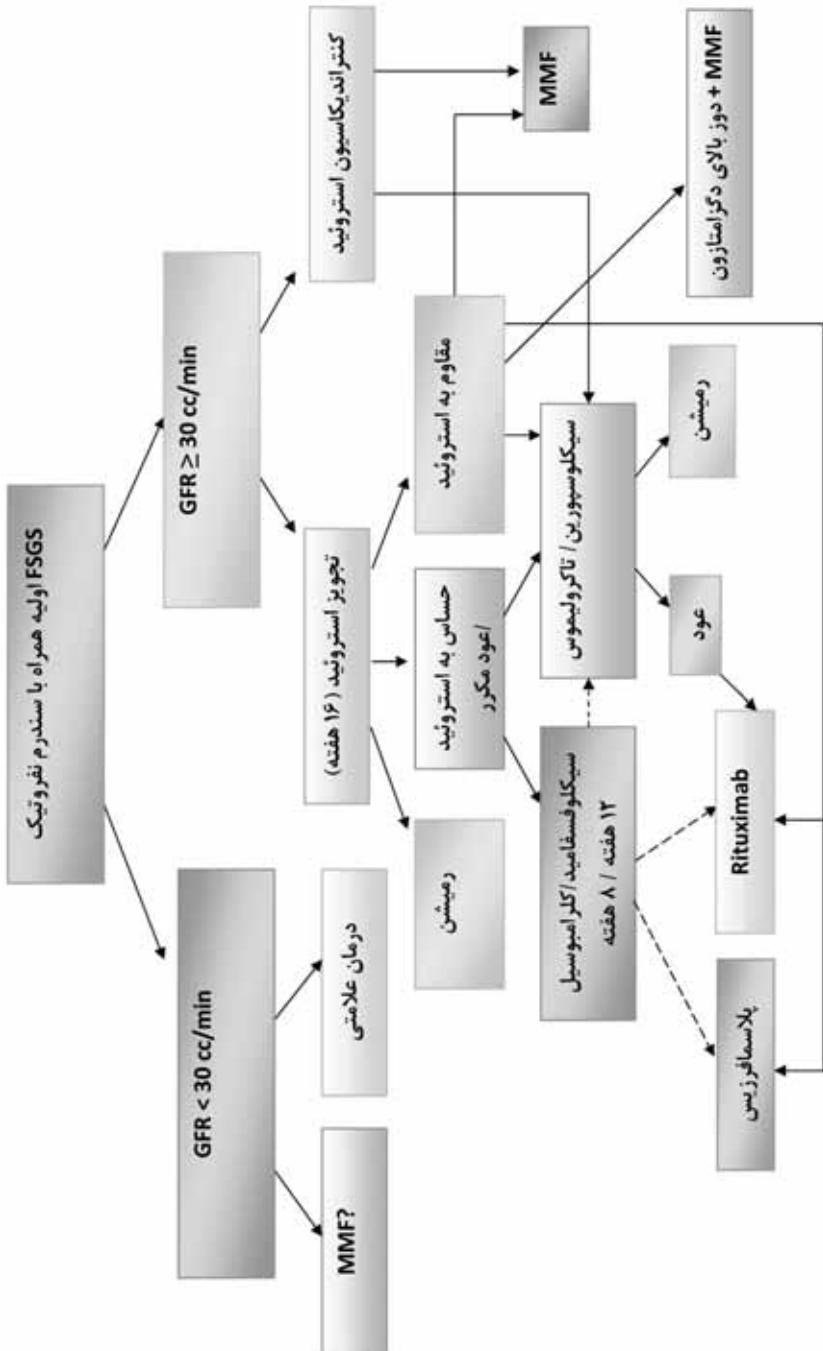
استفاده از سیکلوفسفامید بصورت پالس ماهیانه همراه با استروئیدها نیز باعث رمیشن نسبتاً طولانی می‌شود. تجربه با سایر عوامل آلکیلان اندک است. نتایج با Rituximab متفاوت است و در این زمینه نیاز جدی به مطالعات کنترل شده وجود دارد. استفاده از Rituximab بر این پایه مطرح شده که مکانیسم‌های ایمونولوژیک باعث ایجاد آسیب به پودوسيت‌ها می‌شوند. اما شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد این دارو می‌تواند بطور مستقیم (مستقل از دخالت ایمنی) بر پودوسيت‌ها اثر کند. امروزه درمان با هورمون ACTH در سندرم نفروتیک، بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. گالاکتوز در مطالعات آزمایشگاهی باعث کاهش نفوذپذیری به آلبومین می‌شود، موارد اندکی از بهبود پروتئینوری در FSGS پس از پیوند، با گالاکتوز خوراکی وجود دارد (۱۶ هفته درمان). علت استفاده از گالاکتوز بر این اساس است که در آسیب به پودوسيت‌ها نقش دارد تمایل بسیار زیادی جهت اتصال به گالاکتوز دارد. به دلیل افزایش سطوح TNF- α در بیماران دچار FSGS و نقش TGF- β در ایجاد گلومرولواسکلروز، مهار کننده‌های TNF- α (Adalimumab) و TGF- β (Fresolimumab) نیز مورد توجه قرار گرفته و چند مطالعه در این زمینه در حال انجام است. همانگونه که قبلًا نیز اشاره شد برخی از فاکتورهای در گردش خون می‌توانند باعث افزایش نفوذ پذیری گلومرولی شوند و این فرضیه اساس استفاده از پلاسمافرز در درمان FSGS است. اگرچه از پلاسمافرزیس در درمان عود FSGS پس از پیوند بصورت روتین استفاده می‌شود، اما نتایج حاصل از این روش درمانی در FSGS اولیه متناقض است. برخی

گزارشات Case-Report به سودمندی Immuno Adsorption و LDL Apheresis نیز اشاره کرده‌اند. اخیرا Rosiglitazone نشان داده شده است که باعث تثبیت عملکرد کلیه‌ها و کاهش پروتئینوری می‌گردد. این دارو هم اکنون در فاز III تحقیقاتی می‌باشد.

بیمار دچار FSGS و نارسایی کلیوی

موارد نادری از بھبودی نارسایی پیشرفت‌کلیه در اثر درمان با پلاسمافرزیس و دوزهای پائین سیکلوفسفامید یا پالس متیل پردنیزولون همراه با سیکلوفسفامید خوراکی گزارش شده است، اما هیچگونه شواهد قانع کننده‌ای برای درمان اختصاصی بیمارانی که دچار نارسایی کلیه می‌شوند وجود ندارد. مهار کننده‌های کلسی نورین، بدلیل تشدید نارسایی کلیه صلاح است مورد استفاده قرار نگیرند. داروهای سیتوتوکسیک نیز در این بیماران به خوبی تحمل نمی‌شوند، حتی استروئیدها را نیز باید با احتیاط بکار برد. بنظر می‌رسد که MMF میتواند انتخاب خوبی در این گروه از بیماران باشد. اما در اینجا نیز شواهد کافی دال بر برتری کامل این دارو وجود ندارد. در نهایت بهتر است بر درمانهایی که شانس و کارآیی کمی داشته و احتمال عوارض ایاتروژنیک بالایی دارند اصرار نورزید. در واقع روش پیشنهادی در این بیماران افزایش و تقویت درمانهای علامتی می‌باشد.

الگوریتم پیشنهادی درمان FSGS در بالغین



References:

1. Hogan J and Radhakrishnan J. Treatment of Minimal Change Disease in Adults. *J Am SocNephrol.* 2013; 24: 702-711.
2. Meyrier A. The Treatment of Minimal Change Disease. Up To Date. 2014.
3. Palmer SC, Nand K, Strippoli GF. Interventions for Minimal Change Disease. Cochrane Database Systemic Review. 2008; 23(1): CD001537.
4. Tune BM and Mendoza SA. Treatment of the Idiopathic Nephrotic Syndrome: Regimens and Outcomes in Children and Adults. *J Am SocNephrol.* 1997; 8: 824-832.
5. KDIGO: KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012; Suppl 2: 177-185.
6. Nakayama M, et al. Steroid Responsiveness and Frequency of Relapse in Adult-Onset Minimal Change Nephritic Syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 503-512.
7. Hofstra JM, et al. Effective Treatment for Severe Steroid-Dependent Minimal Change Nephrotic Syndrome? *Nephrol Dial Transpl.* 2007; 22: 2100-2102.
8. Hoxha E, et al. Rituximab in Adult Patients with Immunosuppressive Dependent Minimal Change Disease. *ClinNephrol.* 2011; 76: 151-158.
9. Bomba AS, et al. Treatment of Resistant Glomeruli Disease with Adrenocorticotrophic Hormone Gel: A Prospective Trial. *Am J Nephrol.* 2012; 36: 58-67.
10. Coppo R, et al. Saquinavir in Steroid Dependent and Resistant Nephritic Syndrome: A Pilot Study. *Nephrol Dial Transpl.* 2012; 27: 1902-1910.
11. Waldman M, et al. Adult Minimal Change Disease: Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes. *Clin J Am SocNephrol.* 2007; 2: 445-53.
12. MacCle C and Chugh SS. Nephrotic Syndrome: Components, Connections, and Angiopoietin-Like 4-Related Therapeutics. *J Am SocNephrol.* 2014; 25: 2393-2398.
13. Hogan J and Radhakrishnan J. The Treatment of Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis in Adults, Advances in Chronic Kidney Disease. 2014; 21: 434-441.
14. Bose B and Cattran D. Glomerular Diseases: FSGS. *Clin J Am SocNephrol.* 2014; 9: 626-632.
15. Sethi S, Glasscock RJ and Fervenza FC. Focal Segmental Glomerulosclerosis: Towards a Better Understanding for the Practicing Nephrologist. *Nephrol Dial Transpl.* 2014; 0: 1-10.
16. Canetta PA and Radhakrishnan J. Impact of the National Institutes of Health Focal Segmental Glomerulosclerosis (NIH FSGS) Clinical Trial on the Treatment of Steroid-Resistant FSGS. *Nephrol Dial Transpl.* 2013; 28: 527-534.
17. Fogo AB. Causes and Pathogenesis of Focal Segmental Glomerulosclerosis, *Nat. Rev. Nephrol.* 2014.
18. da Silva CA, et al. Renal Biopsy: Use of Biomarkers as a Tool for the Diagnosis of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Disease Markers.* 2014.
19. Cameron JS. Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transpln* 2003; 18 [Suppl6]: vi45-vi51.

20. Korbet SM. Treatment of Primary FSGS in Adults, *J Am SocNephrol.* 2012; 23: 1769-1776.
21. Fogo AB. The Spectrum of FSGS: Does Pathology Matter? *Nephrol Dial Transpl.* 2010; 25: 1034-1036.
22. Meyrier A. Nephrotic Focal Segmental Glomerulosclerosis in 2004: an Update. *Nephrol Dial Transpl.* 2004; 19: 2437-2444.
23. Deegens JKJ, et al. Review on Diagnosis and Treatment of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Neth J Med.* 2008; 66(1):3-12.
24. Gipson DS, et al. Clinical Trial of Focal Segmental Glomerulosclerosis in Children and Young Adults. *Kidney Int.* 2011; 80: 868-878.
25. Medrano AS, et al. Treatment of Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis: Options in the Event of Resistance to Corticosteroids and Calcineurin Inhibitors. *Nephrologia.* 2013; 33(4): 448-61.
26. Campbell KN, He JC. Can Biomarkers of Disease Activity Guide Treatment in FSGS. *Clin J Am SocNephrol.* 2014; 9: 1507-1509.
27. Haffner D, et al. Nephrotic Syndrome and Rituximab: Facts and Perspectives. *PediatrNephrol.* 2009; 24: 1433-1438.
28. Prytula A, et al. Rituximab in Refractory Nephritic Syndrome. *PediatrNephrol.* 2010; 25: 461-468.
29. Ahmed MS and Wong CF. Rituximab and Nephritic Syndrome: a New Therapeutic Hope? *Nephrol Dial Transpln.* 2008; 23: 11-17.
30. Dotsch j, et al. Rituximab is Replacement of Cyclophosphamide and Calcineurin Inhibitors in Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome Possible? *Pediatric Nephrology.* 23: 3-7.
31. D'Agati VD, Fogo AB, Brujin JA. Pathologic Classification of Focal Segmental Glomerulosclerosis: a Working Proposal. *Am J of Kidney Disease.* 2004; 43: 368-82.
32. Ponticelli C, et al. Cyclosporin Versus Cyclophosphamide for Patients with Steroid-Dependent and Frequently Relapsing Idiopathic Nephritic Syndrome: a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Nephrol Dial Transpl.* 1993; 8(12): 1326-1332.
33. Choudhry S, et al. Efficacy and Safety of Tacrolimus Versus Cyclosporine in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: a Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(5): 760-769.
34. Korbet SM. Angiotensin Antagonists and Steroid in the Treatment of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *SeminNephrol.* 2003; 23: 219-228.
35. Chun MJ, et al. Focal Segmental Glomerulosclerosis in Nephrotic Adults: Presentation, Prognosis, and Response to Therapy of the Histologic Variants. *J Am SocNephrol.* 2004; 15: 2169-2177.
36. Trachtman H, et al. Novel Therapies for Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis (FONT) Phase II Clinical Trial: Study Design. *BMC Nephrol.* 2011; 12:8.
37. Ponticelli C and Glasscock RJ. Text book “Treatment of Primary Glomerulonephritis”. Second Edition, 2009. Published by Oxford University Press.

درمان و پیش آگهی IgA Nephropathy

دکتر شکوفه ساوج، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

IgA Glomerulopathy برای اولین بار در سال 1968 توصیف شد. این بیماری که شایعترین بیماری گلومرولی اولیه است، در 30-40٪ موارد پس از 20 سال به نارسایی انتهایی کلیه ختم می‌شود. متاسفانه علی رغم شیوع بالا تعداد مطالعات تصادفی بسیار محدود است و در گایدلاین‌های موجود بسیاری از پیشنهادات بر پایه شواهد محدودی بیان شده است. لذا همچنان بسیاری از بیماران بطور سلیقه‌ای توسط همکاران درمان می‌شوند. در این مبحث تلاش شده کلیه پیشنهادات بر اساس مستندات موجود در مقالات عنوان شود که در انتهای بحث به رفانس آنها اشاره شده است. بدیهی است قبل تصمیم گیری برای شروع درمان رد بیماری ثانویه و تعیین شدت فعالیت بیماری الزامی است. در ابتدای بحث بطور خلاصه به موارد فوق اشاره می‌شود.

بررسی علل ثانویه بیماری: بیماری‌هایی مانند HIV، Herptiform Dermatitis، سلیاک، بیماری‌های التهابی روده، لنفوم، Bronchiolitis، Small Cell Carcinoma، سیروز، Obliterans توبرکلوزیس منتشر، آرتربیت‌های سرونگاتیو و گرانولوماتوز و گنر میتوانند باعث بروز IgA نفروپاتی شوند.

تعیین شدت بیماری و ارزیابی احتمال پیشرفت بیماری:

- بیمارانی که پروتئینوری کمتر از 500-1000 میلی گرم در 24 ساعت دارند و افت GFR کمتر از 1-3 سی سی در سال است، معمولاً سیر آهسته‌تری دارند.
- بیمارانی که حملات هماتوری شدید بدون پروتئینوری دارند، نسبت به بیماران با تظاهر هماتوری میکروسکوپیک سیر آهسته‌تری دارند.¹
- یافته‌های بالینی و ازمایشگاهی برای پیشرفت عارضه شامل:
 - فشار خون بالاتر از 140/90 میلیمتر جیوه²
 - کراتینین بالاتر از 1/5 میلی گرم در دسی لیتر²
 - دفع پروتئین بالاتر از 1000 میلی گرم در روز بیش از 6 ماه³
- فاکتورهای ژنتیکی:

- چاقی، سیگار، افزایش چربی مخصوصاً تریگلیسیرید و اسید اوریک از عوامل قابل کنترل موثر در پیشرفت بیماری هستند.⁴⁻⁵

- اگر چه یافته‌های بالینی و ازمایشگاهی ارزش بیشتری در تعیین پیش آگهی بیمار دارند ولی یافته‌های آسیب شناسی که نشان دهنده احتمال پیشرفت و پیش آگهی بد می‌باشند، شامل موارد زیر است: التهاب شدید شامل رسوب ایمنی در مویرگ و مزانژیوم هماه ایجاد Crescent و یافته‌های تخریبی توبولی، اسکلروز گلومرولی و فیبروز بینابینی و بیماری عروقی می‌باشد. اخیراً تقسیم بندی جدیدی بر اساس یافته‌های اسیب شناسی صورت گرفته که در کنار تظاهرات بالینی می‌تواند در پیش بینی پیش آگهی بیماران کمک کننده باشد. Oxford Classification یافته‌های آسیب شناسی را از نظر Endocapillary، Segmental Glomerulosclerosis، Mesangial Hypercellularity، Hypercellularity Tubular Atrophy/ Interstitial Fibrosis تقسیم بندی Crescent و ضایعات نکروزانت را در بر نمی‌گیرد و پس از دریافت دارو ارزش پیشگویی کمتری دارد. Tanaka⁹ و همکاران یک روش محاسبه پیش آگهی

بیماران را طراحی کردند که در یک مطالعه کوهورت دیگر به اثبات رسید. بر اساس این مطالعه بر اساس میزان پروتئینوری، GFR و یافته‌های پاتولوژی Score محاسبه می‌شود برای مثال بیمارانی که score بالاتر از 23 دارند، 50% شанс ابتلا به نارسایی کلیه دارند.

کدام دسته از بیماران از درمان سود می‌برند؟

- بیمارانی که هماتوری میکروسکوپیک با دفع پروتئین کمتر از 1000-500 میلی گرم در 24 ساعت و کراتینین طبیعی دارند معمولاً نیازی به درمان ندارند ولی با احتمال افزایش فشار خون، افت GFR و افزایش پروتئینوری هر 6-12 ماه نیازمند به اریابی مجدد می‌باشند.
- بیمارانی که دفع پروتئین 24 ساعته بالاتر از 1000-500 میلی گرم و افت GFR خفیف دارند، بهتر است در ابتدا با داروهایی که ایمنی را تضعیف نمی‌کنند درمان شوند.
- پروتئینوری مداوم بیش از 3-6 ماه علی رغم درمان، افت GFR و Endocapillary Proliferation و یافته‌های دیگر به نفع فعالیت بیماری در آسیب شناسی کلیه شواهدی است که احتمال پیشرفت بیماری را نشان می‌دهد.⁸ در این بیماران علاوه بر درمان‌های غیر کاهنده ایمنی، داروهای ضد ایمنی ممکن است موثر باشند.

روش‌های درمانی در بیماران مبتلا IgA glomerulopathy به دو دسته تقسیم می‌شود

- (1) داروهایی که سیستم ایمنی را مهار نمی‌کنند.
- (2) داروهای مهار کننده سیستم ایمنی

داروهایی که سیستم ایمنی را مهار نمی‌کنند:

الف - داروهای کاهنده فشار خون: داروهای ACEI و ARB با مکانیسم مشابه در بیماران CKD باعث کاهش پروتئینوری می‌شوند. این تاثیر در داروهای Non Dihydropyridine Calcium Channel Blockers مانند وراپامیل و دیلتیازم دیده می‌شود.¹⁰ لذا استفاده گروه ACEI

و یا ARB همراه با CCB باعث کاهش بیشتر پروتئینوری می‌شود. مشاهدات نشان می‌دهد کاهش فشار خون به میزان کمتر از 130/80 باعث بهبود پیش اگهی بیماران می‌شود. در بیمارانی که پروتئینوری بیش از یک گرم در روز دارند، فشار خون 125/75 میلیمتر جیوه توصیه می‌شود. دوز داروی ACEI یا ARB تا بیشترین دوز قابل تحمل برای بیمار توصیه می‌شود.¹¹

در مطالعات کوتاه مدت ترکیب ACEI و ARB باعث کاهش بیشتر پروتئینوری می‌شود ولی هیچ کدام از مطالعات به عملکرد کلیه در درازمدت توجه نشده است. لذا با توجه به مطالعه ONTARGET علی رغم اینکه این بیماری در جمعیت جوان‌تر اتفاق می‌افتد و احتمال بروز عوارض قلبی عروقی کمتر است ولی شواهد قطعی در مورد استفاده توأم این دو دارو در بیماران مبتلا به نفروپاتی IgA وجود ندارد.¹²

ب- روغن ماهی: نقش مفید آن در پیشرفت عارضه کلیوی هنوز به اثبات نرسیده ولی این دارو در کنار درمان‌های دیگر با دوز 3 گرم در روز می‌تواند موثر باشد. این دارو بر روی قلب و عروق اثر مفیدی دارد و به نظر نمیرسد که منجر به عارضه جانبی مهمی شود.¹³

ج- داروهای کاهش دهنده چربی خون: در بعضی از مطالعات شواهدی به نفع کاهش پیشرفت عارضه کلیوی ذکر نشده در متانالیز توسط Nikolic و همکاران نقش این داروها در درازمدت ممکن است بر عملکرد کلیه نقش مؤثری داشته باشد.¹⁴

د- عمل جراحی لوزه‌ها: التهاب لوزه‌ها باعث تشدید پروتئینوری و هماتوری در بیماران مبتلا به نفروپاتی IgA می‌شود. بر این اساس که ایمنوگلوبولین غیر طبیعی در لوزه‌ها ساخته شده و در گلومرول رسوب می‌کند مطالعات متعددی در زمینه نقش جراحی لوزه و بهبود نفروپاتی IgA صورت گرفته است. از میان این مطالعات، مطالعه Kawamura¹⁵ و همکاران تاثیر برداشت لوزه به همراه مصرف استرویید را نشان داده است. بیشتر مطالعات عمل لوزه از خاور دور به چاپ رسیده و نقش نژاد در پاسخ به درمان نیازمند مطالعات بیشتر است.

داروهایی مهار کننده سیستم ایمنی

(الف) کورتیکواستروئید:

در بیمارانی که علی رغم 3-6 ماه درمان نگهدارنده همچنان پروتئینوری بالاتر از یگ گرم در روز داشته و GFR بالاتراز 50 cc/min درمان با کورتون به مدت 6 ماه توصیه میشود.¹¹ بر اساس شواهد موجود در 2 مطالعه پروتکل انجام شده قابل قبول است.

در مطالعه ¹⁶Pozzi و همکاران سه پالس متیل پردنیزولون با دوز یک گرم در سه روز در ماه 1، 3، 5 داده شده است و در طی درمان استروئید خوراکی با دوز 0/5 میلی گرم برای هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت یک روز در میان ادامه یافته است. در مطالعه ¹⁷Manno پردنیزولون با دوز 1/8-0 میلیگرم برای هر کیلو گرم وزن بدن شروع و دو ماه ادامه یافته است و در چهار ماه بعدی بتدریج 0/2 میلیگرم از دوز پردنیزولون در هر ماه کم شده است. بدیهی که در دوره درمان با استروئید درمان با داروهای گروه ACEI و ARB ادامه مییابد.

(ب) پردنیزولون همراه سیکلوفسفامید و جایگزینی با آزاتیوپرین در ادامه درمان:

در مطالعهای سیکلوفسفامید همراه پردنیزولون در بیمارانی که کراتینین سرم بالاتر از 4-4/5 mg/dL و کمتر از 2/8 میلیگرم داشته و متوسط دفع پروتئین بالاتر از 4/5 گرم در روز داشته‌اند، استفاده شده است. پس از سه ماه دریافت سیکلوفسفامید، آزاتیوپرین جایگزین و به مدت 2 سال استفاده شده است. بقای 5 ساله کلیه در گروه درمان برابر با 72% در مقابل 6% در گروه کنترل بوده است.¹⁸ بر اساس شواهد این مطالعه بیماران با سیر پیشرونده (افرايش کراتینین، پروتئینوری در حد سندروم نفروتیک) که یافته‌های آسیب شناسی تغییرات مزمن نداشته باشد، ممکن است از رژیم درمانی فوق سود ببرند. در این بیماران درمان در مراحل اولیه موثر است و بیمارانی که کراتینین بالاتر از 3 mg/dL دارند از این رژیم درمانی سودی نمی‌برند. در ضمن این روش درمانی در بیماران نارسایی حاد کلیه در زمینه هماچوری شدید توصیه نمی‌شود.

درمان Crescentic IgA Nephropathy هنوز در مطالعات تصادفی مورد بررسی قرار نگرفته است. رژیم درمانی می‌تواند مشابه موارد دیگر Crescentic GN باشد. در یک مطالعه در 12 بیمار رژیم درمانی پالس متیل پردنیزولون و سیکلوفسفامید و پردنیزولون خوراکی قرار گرفتند. این بیماران در مقایسه با گروه کنترل Historical، بقا 3 ساله کلیه برابر با ۹۲% در مقابله ۵۸% بود.¹⁹

(ج) Mycophenolate Mefotil (MMF): مطالعات در محدودی در زمینه این دارو انجام شده است. در گایدلاین KDIGO به عنوان خط اول درمان توصیه نشده است.¹¹ ممکن است در بیماران خاص مورد استفاده قرار گیرد. MMF در خانم‌های حامله و یا با احتمال حاملگی به علت بروز عوارض جنینی توصیه نمی‌شود.

(د) Calcineurin Inhibitors: سیکلوسپورین و تاکرولیموس در مطالعات محدودی مورد بررسی قرار گرفته است. گرچه این داروها در کاهش پروتئینوری موثر هستند ولی از طرفی نفو توکسیک بوده و با قطع دارو دفع پروتئین افزایش می‌یابد. در بیماران مبتلا به هنوخ شوئن لاین با پروتئینوری در حد سندرم نفروتیک نتایج مثبتی از مصرف این داروهای آغازارش شده است.²⁰ در حال حاضر استفاده از این دسته از داروها تا انجام مطالعات بهتر توصیه نمی‌شود.

بیماران با تظاهر Minimal Change Disease MCD: روش درمانی مشابه بیماران می‌باشد.

IgA نفروپاتی بعد از پیوند

عود بیماری اولیه کلیه سومین عامل ازدست دادن کلیه پیوندی است. در ۵۰%-۲۵% نمونه‌های کلیه ۱۰ سال بعد از پیوند عود IgA نفروپاتی مشاهده می‌شود که با افزایش عمر پیوند احتمال عود بیماری افزایش می‌یابد. تشخیص عود با نمونه برداری قطعی می‌شود. در بیمارانی که علی‌رغم درمان ACEI یا ARB، پروتئینوری بیش از ۵۰۰ میلی گرم در

روز و یا هماچوری بدون توجیه اورولوژیک دارند بیوپسی توصیه می‌شود. در بیمارانی که دفع پیشرونده پرتوگین در حد سندرم نفروتیک و یا افزایش کراتینین با تایید عود نفروپاتی IgA را دارند، در ابتدا افزایش دوز پردنیزولون با دوز 1 mg/kg به مدت دو ماه و کاهش دوز پردنیزولون در ماههای بعدی توصیه می‌شود. در صورت افزایش کراتینین علیرغم اقدام فوق با توجه به شواهد موجود در مطالعات کلیه غیر پیوندی سیکلوفسفامید یه صورت خوراکی و یا وریدی به رژیم پردنیزولون اضافه می‌شود. در حین درمان با سیکلوفسفامید قطع درمان با ایموران و مایکوفنولات موقتیل توصیه می‌شود.

مطالعات آینده

- مطالعه جهت تفکیک بیماران با ریسک بالا و پایین بر اساس شواهد بالینی، آزمایشگاهی و آسیب شناسی و تعیین گروه هدف که از درمانهای ضد ایمنی سود می‌برد.
- ارزیابی میزان اتوانتی بادی IgA1 و رابطه آن با فعالیت بیماری
- ارزیابی سیستم Scoring در تعیین پیش آگهی بیماران

References:

1. Szeto CC, Lai FM, To KF, et al. The Natural History of Immunoglobulin a Nephropathy Among Patients with Hematuria and Minimal Proteinuria. *The American journal of medicine*. 2001; 110:434-7.
2. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, ThibaudinL. Predicting the Risk for Dialysis or Death in IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2011; 22:752-61.
3. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Catran DC. Remission of Proteinuria Improves Prognosis in IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2007; 18:3177-83.
4. Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, et al. Autoantibodies Targeting Galactose-Deficient IgA1 Associate with Progression of IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2012; 23:1579-87.

5. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and Hyperuricaemia Are Risk Factors for Progression of IgA Nephropathy. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association- European Renal Association.* 2000; 15:34-42.
6. Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, et al. Cigarette Smoking and Progression of IgA Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56:313-24.
7. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, et al. Excessive Body Weight as a New Independent Risk Factor for Clinical and Pathological Progression in Primary IgA Nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37:720-7.
8. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford Classification of IgA Nephropathy: Rationale, Clinicopathological Correlations, and Classification. *Kidney International.* 2009; 76:534-45.
9. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, et al. Development and Validation of a Prediction Rule Using the Oxford Classification in IgA Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2013; 8:2082-90.
10. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential Effects of Calcium Antagonist Subclasses on Markers of Nephropathy Progression. *Kidney International.* 2004; 65:1991-2002.
11. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO Practice Guideline on Glomerulonephritis: Reading Between the (Guide)Lines--Application to the Individual Patient. *Kidney International.* 2012; 82:840-56.
12. Tobe SW, Clase CM, Gao P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Telmisartan, Ramipril, or both in People at High Renal Risk: Results from the ONTARGET and TRANSCEND Studies. *Circulation.* 2011; 123:1098-107.
13. Reid S, Cawthon PM, Craig JC, Samuels JA, Molony DA, Strippoli GF. Non-Immunosuppressive Treatment for IgA Nephropathy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011; Cd003962.
14. Nikolic D, Banach M, Nikfar S, et al. A Meta-Analysis of the Role of Statins on Renal Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease. Is the Duration of Therapy Important? *International journal of cardiology.* 2013; 168:5437-47.
15. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Tonsillectomy Combined with Steroid Pulse Therapy in Patients with Immunoglobulin A Nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2014; 29:1546-53.

16. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid Effectiveness in IgA Nephropathy: Long-Term Results of a Randomized, Controlled Trial. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2004; 15:157-63.
17. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized Controlled Clinical Trial of Corticosteroids Plus ACE-Inhibitors with Long-Term Follow-up in Proteinuric IgA Nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009; 24:3694-701.
18. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled Prospective Trial of Prednisolone and Cytotoxics in Progressive IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2002; 13:142-8.
19. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, Proliferative IgA Nephropathy: Clinical and Histological Response to Methylprednisolone and Intravenous Cyclophosphamide. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003; 18:1321-9.
20. Park JM, Won SC, Shin JI, Yim H, Pai KS. Cyclosporin A Therapy for Henoch-Schonlein Nephritis with Nephrotic-Range Proteinuria. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2011; 26:411-7.

درمان و پیش آگهی

Membranous Glomerolu Nephritis (MGN)

دکتر فاطمه ناظمیان، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مامبرانوس نفروپاتی یکی از مهم‌ترین علل سندروم نفروتیک در بین بالغین می‌باشد که بر اساس پروگنوز به سه دسته تقسیم می‌شود. با توجه به اینکه در تعداد زیادی از مبتلایان به این بیماری در مدت 3 تا 4 سال به صورت خودبخود بهبودی کامل یا نسبی ایجاد می‌شود، استفاده از داروهای ایمونو ساپرسیو در همه بیماران توصیه نمی‌شود و درمان این بیماری بر اساس عوامل موثر بر پروگنوز تعیین می‌شود. البته استفاده از داروهای غیر ایمونو ساپرسیو در تمام بیماران توصیه می‌گردد. انواع این بیماری بر اساس پروگنوز عبارتند از:

Low Risk به گروهی اطلاق می‌شود که دفع پروتئین ادراری 24 ساعته کمتر از 4 گرم دارند و کلیرانس کراتینین آنها برای دوره شش ماهه پیگیری نرمال باقی می‌ماند.

Moderate Risk گروهی هستند که دفع پروتئین 24 ساعته ادراری بین 4 تا 8 گرم دارند که بیش از شش ماه پایدار می‌ماند و کلیرانس کراتینین آنها نیز نرمال است و بین 6 ماه تا 12 ماه پیگیری ثابت باقی می‌ماند.

High Risk گروهی هستند که بیمار دفع پروتئین ادراری بیش از 8 گرم در شبانه روز

داشته باشد و حداقل شش ماه این مقدار پروتئینوری پایدار باقی بماند و یا اینکه کلیرانس پراتینین آنها کاهش داشته باشد.

درمان‌های غیر ایمونو ساپرسیو

این درمان برای تمام بیماران مبتلا به مامبرانوس نفروپاتی باید استفاده شود حتی اگر اندیکاسیون درمان با داروهای ایمونو ساپرسیو را نداشته باشند.

برای تمام بیماران داروی ACEI یا ARB باید تجویز شود و هدف رسیدن به میزان پروتئینوری کمتر از هزار گرم در روز می‌باشد. برای بیمارانی که به این مقدار از کاهش پروتئینوری نمی‌رسند هدف رسیدن به یک رمیشن (بهبودی) نسبی می‌باشد که عبارتست از دفع پروتئین 24 ساعته ادراری کمتر از 3/5 گرم در روز باضافه و یا کاهش حداقل ۵۰٪ پروتئینوری از میزان آن در ابتدای درمان.

از نظر میزان فشار خون هدف رسیدن به میزان کمتر از 130/80 میلیمتر جیوه می‌باشد. معمولاً با استفاده از ACEI یا ARB به تنهایی نمی‌توان به این حد از فشار خون رسید و غالباً استفاده از LOOP دیورتیک نیز لازم است.

با توجه به اینکه این بیماران در ریسک افزایش یافته ترومبوز وریدی هستند، درمان آنتی کواکوالات نیز توصیه می‌شود. سطح آلبومین سرم مساوی یا کمتر از 2.8 g/dL با افزایش ریسک ترومبوز در مامبرانوس نفروپاتی همراه است که با کاهش 1 g/dL آلبومین سرم از این میزان 2.13 برابر ریسک ترومبوز افزایش می‌یابد.

در بیمارانی با آلبومین سرم کمتر از 2.8 g/DL که یک ریسک فاکتور دیگر برای ترومبوز دارند (مانند سابقه قبلی ترومبو آمبولی، بی حرکتی، نارسائی قلبی، چاقی مفرط و یا عمل جراحی شکمی یا ارتوپدی) توصیه به استفاده از آنتی کولاغولان پیشگیری کننده می‌باشد. این درمان تا زمانی که بیمار نفروتیک باقی بماند ادامه می‌یابد و هدف رسیدن به INR بین

2 تا 3 می‌باشد. در بعضی از مطالعات در بیما ران مبتلا به سندروم نفروتیک و آلبومین سرم کمتر از 2 g/dL پیشگیری با آنتی کواگولانت توصیه می‌گردد.

درمان هیپرلیپیدمی: در مواردی که بیمار فقط نیاز به درمان غیر ایمونو ساپرسیو دارد و یا در مواردی که بیماری با رژیم درمانی ایمونو ساپرسیو به رمیشن (بهبودی) نسبی می‌رسد مورد نیاز می‌باشد که بهترین دارو استاتین‌ها هستند. البته سایر داروهای موثر بر دیس لیپیدمی نیز منع مصرف ندارند.

درمان‌های ایمونو ساپرسیو

- بیماران Low Risk: برای بیمارانی که در دوره پیگیری 6 ماهه در این گروه قرار می‌گیرند درمان ایمونو ساپرسیو توصیه نمی‌شود. این بیماران باید هر سه ماه تا 2 سال و پس از آن هر 6 ماه جهت علائم پیشرفت بیماری مورد بررسی قرار گیرند.
- بیماران Moderate Risk: با توجه به اینکه در 45 درصد از این بیماران در مدت 3 تا 4 سال به صورت خودبخودی بهبودی کامل یا نسبی ایجاد می‌شود توصیه می‌شود که این گروه به مدت 6 ماه تحت پیگیری و درمان غیرایمونو ساپرسیو قرار گیرند و اگر میزان پروتئینوری دفع پروتئین خود بخود و با شروع ACEI به کمتر از 4 گرم در 24 ساعته رسید درمان ایمونو ساپرسیو شروع نشود. در صورتیکه مقدار پروتئینوری پایدار باقی بماند (بیش از 4 گرم در شبانه روز باشد) رژیم درمانی ایمونو ساپرسیو شروع خواهد شد. رژیم ایمونوساپرسیو توصیه شده درمان با سیکلوفسفامید و پردنیزولون یا درمان با مهار کننده‌های کلسینورین و پردنیزولون می‌باشد که هر دو تاثیر یکنواختی دارند ولی میزان عود با مهار کننده‌های کلسی نورین بیشتر است.

انتخاب بین این دو رژیم بستگی به شرایط بیمار متفاوت می‌باشد مثلا در پیش خانم‌هایی که تمایل به بارداری داشته باشند رژیم حاوی سیکلوفسفامید توصیه نمی‌شود و بر عکس در

پیش افراد مسن یا مبتلایان به پرفشاری خون رژیم دارویی مهار کننده کلسی نورین به علت عوارض عروقی ناشی از آن ارجح نمی‌باشد.

در رژیم سیتیوکوکسیک مدت درمان 6 ماه است که در ماه 1، 3، 5 از کورتیکوستروئید استفاده می‌شود. در 3 روز اول روزانه یک گرم متیل پردنیزولون تجویز می‌شود و پس از آن روزانه 0.5mg/kg پردنیزولون استفاده خواهد شد و در ماه 2، 4، 6 سیکلو فسفاسید خوراکی با دوز $2-2.5\text{mg/kg}$ در روز تجویز خواهد شد.

در صورتیکه بیماری به این رژیم دارویی پاسخ مناسب ندهد پس از قطع دارو 6 ماه صبر می‌کنیم و اگر رمیشن نسبی (کاهش 30 تا 50 درصد از میزان پروتئینوری) ایجاد نشد درمان با مهار کننده‌های کلسی نورین استفاده می‌شود.

در رژیم حاوی مهار کننده کلسینورین‌ها اینکه از تاکرولیموس یا سیکلوسیپورین استفاده کنیم کاملاً وابسته به انتخاب بیمار بر اساس عوارض متفاوت دو دارو مانند هیپر پلازی لثه و هیرسوتیسم خواهد بود.

سیکلوسیپورین در مدت 6 ماه با دوز 5mg/kg تا 3 در روز در 2 دوز منقسم تجویز می‌شود و هدف رسیدن به سطح دارویی $120-200\text{ mcg/L}$ می‌باشد و پردنیزولون نیز به میزان ده میلی گرم یک روز در میان تجویز می‌شود. ادامه درمان بستگی به پاسخ بیمار متفاوت است. اگر بهبودی کامل (دفع پروتئین ادراری 24 ساعته کمتر یا مساوی 300 میلی گرم) ایجاد شود در مدت 2 تا 4 ماه سیکلوسیپورین کاهش می‌یابد و قطع می‌شود.

در بیمارانی که در آنها رمیشن نسبی ایجاد می‌شود (دفع روزانه پروتئین ادراری کمتر از $3/5$ گرم یا کاهش پروتئینوری به میزان 50% از شروع درمان) میزان سیکلوسیپورین به $2/5\text{mg/kg}$ تا $1/5$ روزانه کاهش می‌یابد و حداقل برای یک تا 2 سال ادامه می‌یابد و با قطع دارو امکان عود وجود خواهد داشت.

در صورتیکه برای درمان بیمار تاکرولیموس انتخاب شود دوز دارو 0.05mg/kg روزانه در 2 دوز منقسم می‌باشد و هدف رسیدن به سطح خونی $3-5\text{ mcg/L}$ می‌باشد.

اگر با این مقدار دارو پاسخ درمانی مناسب ایجاد نشود دوز دارو تا مقداری که سطح خونی 5-8 mcg/L ایجاد نماید، افزایش می‌یابد. این میزان دارو تا 12 ماه ادامه می‌یابد و سپس در مدت 6 ماه کاهش یافته و قطع می‌شود (دوز دارو هر 2 ماه 25 درصد کاهش می‌یابد). اگر در مدت 6 ماه پس از درمان با سیکلوسپورین یا تاکرولیموس پاسخ درمانی مناسب ایجاد نشود، دارو قطع می‌شود و درمان با رژیم دارویی شامل سیکلو فسفامید و کورتیکوستروئید شروع می‌شود.

- بیماران **High Risk**: با توجه به اینکه 75 درصد این بیماران در صورت عدم درمان به سمت ESRD پیشرفت می‌کنند در این گروه از بیماران توصیه به درمان هر چه سریع‌تر بیماری می‌باشد. در بیمارانی که حداقل سه ماه کلیرانس کراتینین کمتر از 30 ml/min داشته باشند درمان ایمونوساپرسیو توصیه نمی‌شود زیرا ریسک درمان بیشتر از سود آن خواهد بود.

در بیمارانی که نیاز به درمان دارند در صورتیکه کاهش کلیرانس کراتینین وجود داشته باشد درمان ارجح استفاده از سیکلو فسفامید خوراکی و کورتیکوستروئید در دوره 6 ماهه به روشنی که توضیح داده شد می‌باشد (مگر اینکه برای این درمان کنترال‌اندیکاسیون وجود داشته باشد).

در صورتیکه کلیرانس کراتینین در حد نرمال باشد در گروه High Risk درمان را می‌توان با هر کدام از دو رژیم مهار کننده کلسی نورین + کورتیکوستروئید و یا سیکلو فسفامید + کورتیکوستروئید شروع کرد. مدت درمان و نیز دوز دارو مانند گروه با خطر متوسط می‌باشد. عود: عود در 25 تا 30 درصد از بیمارانی که با سیکلو فسفامید درمان می‌شوند و با درصد بالاتری در آنهایی که با مهار کننده‌های کلسی نورین درمان می‌شوند، اتفاق می‌افتد. در صورت عود توصیه به استفاده مجدد از هر کدام از دو رژیم دارویی شامل مهار کننده کلسی نورین و کورتیکوستروئید یا رژیم حاوی سیکلو فسفامید و کورتیکوستروئید می‌باشد. اگر بیمار در نوبت اول از سیکلوفسفامید استفاده کرده باشد توصیه به فقط یک دوره درمانی دیگر استفاده از

همان رژیم می‌باشد و تجویز بیش از 2 دوره از داروهای سیتوتوکسیک توصیه نمی‌شود. در صورت عود قبل از درمان مجدد باید به رژیم غذایی بیمار دقت شود. رژیم غذایی با نمک زیاد حتی اگر فشار خون بیمار افزایش پیدا نکند نیز سبب افزایش پروتئینوری می‌شود و با اصلاح نمک غذایی میزان دفع پروتئین کاهش خواهد یافت.

مقاومت به درمان: بیمارانی که در گروه با ریسک بالا یا متوسط قرار دارند و به هر دو رژیم درمانی پاسخ مناسب نمی‌دهند ممکن است از تجویز ریتوکسیمپ سودببرند. این دارو با دوزهای متفاوت در مطالعات مختلف استفاده شده است ولی تاثیر تقریباً یکسانی مشاهده شده است و توصیه به استفاده از میزان 1 گرم از داروی ریتوکسیمپ و تکرار آن در 2 هفته بعد می‌باشد. بهترین زمان پاسخ دهی در بیماران با عودهای مجدد استفاده از ریتوکسیمپ بعد از کاهش پروتئینوری و درمان با تاکرولیموس پیشنهاد شده است. در صورتیکه پروتئینوری قابل توجه ادامه داشته باشد توصیه به تکرار مجدد این دوزها در 6 ماه بعد می‌باشد.

درمانهای آلترناتیو

در درمان مامبرانوس نفروپاتی چند رژیم درمانی آلترناتیو نیز مورد بررسی قرار گرفته است که شامل میکوفنولات موفتیل، AACTH سنتتیک، IVIG و آزاتیپورین می‌باشد.

- **مايكوفنولات موفتيل**: اين دارو هم به عنوان اولين خط درمان و هم در موارد مقاوم به درمان مورد مطالعه قرار گرفته است. استفاده از اين دارو در ايجاد رميشن موثر است و در برخى مطالعات برابر با استفاده از سيكلوفسفاميد می‌باشد ولی میزان عود در اين رژیم دارويی بالا می‌باشد. میزان توصیه شده مايكوفنولات موفتيل 2 گرم روزانه می‌باشد که به همراه پرديزولون به میزان 0.5 mg/kg روزانه تجویز می‌شود. مدت درمان حداقل يك سال می‌باشد. اين رژیم درمانی در موارد عود و يا در بیمارانی که به هر علتی نمی‌توانند از سیتوتوکسیک و يا مهار کننده کلسینورین استفاده کنند سودمند است.

- ACTH سنتتیک: استفاده از این دارو در یک مطالعه سبب ایجاد رمیشن کامل یا نسبی در اغلب بیماران شده است، هر چند که در مورد اثرات طولانی مدت دارو مطالعه نشده است. دوز دارو در ابتدای درمان ۱ میلیگرم در هفته می‌باشد که به میزان ۱ میلیگرم دو بار در هفته افزایش می‌پابد و پس از ۶ تا ۹ ماه Taper شده و قطع می‌شود.
- IVIG: استفاده از این دارو در درمان مامبرانوس نفروپاتی در مطالعات انجام شده سودمند نبوده است و توصیه نمی‌شود.
- آزایتوپورین: در برخی مطالعات فایده اندکی از مصرف همزمان این دارو با کورتیکوستروئید در درمان مامبرانوس نفروپاتی دیده شده است.

References:

1. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, et al. The Natural History of the Nonnephrotic Membranous Nephropathy Patient. Clin J Am SocNephrol. 2009; 4:1417.
2. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of Untreated Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. N Engl J Med. 1993; 329:85.
3. Jha V, Ganguli A, Saha TK, et al. A Randomized, Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy. J Am SocNephrol. 2007; 18:1899.
4. Jindal K, West M, Bear R, Goldstein M. Long-Term Benefits of Therapy with Cyclophosphamide and Prednisone in Patients with Membranous Glomerulonephritis and Impaired Renal Function. Am J Kidney Dis. 1992; 19:61.
5. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in Patients with Steroid-Resistant Membranous Nephropathy: a Randomized Trial. Kidney Int. 2001; 59:1484.
6. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamalashvili M, et al. Induction and Long-Term Treatment with Cyclosporine in Membranous Nephropathy with the Nephrotic Syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21:3127.
7. Cattran D. Management of Membranous Nephropathy: When and What for Treatment. J Am SocNephrol. 2005; 16:1188.
8. Praga M, Barrio V, Juárez GF, et al. Tacrolimus Monotherapy in Membranous Nephropathy: a Randomized Controlled Trial. Kidney Int. 2007; 71:924.
9. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for Progressive Membranous Nephropathy: a UK Randomised Controlled Trial. Lancet. 2013; 381:744.

10. Krikken JA, Laverman GD, Navis G. Benefits of Dietary Sodium Restriction in the Management of Chronic Kidney Disease. *CurrOpinNephrolHypertens.* 2009; 18:531.
11. duBuf-Vereijken PW, Wetzels JF. Efficacy of a Second Course of Immunosuppressive Therapy in Patients with Membranous Nephropathy and Persistent or Relapsing Disease Activity. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:2036.
12. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am SocNephrol.* 2012; 23:1416.
13. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab Therapy in Idiopathic Membranous Nephropathy: a 2-Year Study. *Clin J Am SocNephrol.* 2010; 5:2188.
14. Chan TM, Lin AW, Tang SC, et al. Prospective Controlled Study on Mycophenolatemofetil and Prednisolone in the Treatment of Membranous Nephropathy with Nephrotic Syndrome. *Nephrology (Carlton).* 2007; 12:576.
15. Dussol B, Morange S, Burtey S, et al. Mycophenolatemofetil Monotherapy in Membranous Nephropathy: a 1-Year Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52:69.
16. Picardi L, Villa G, Galli F, et al. ACTH Therapy in Nephrotic Syndrome Induced by Idiopathic Membranous Nephropathy. *ClinNephrol.* 2004; 62:403.
17. Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y. Intravenous Immunoglobulin and the Kidney--a Two-Edged Sword. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 34:593.
18. Goumenos DS, Ahuja M, Davlouros P, et al. Prednisolone and Azathioprine in Membranous Nephropathy: a 10-Year Follow-up Study. *ClinNephrol.* 2006; 65:317.
19. Anneke P, Bech, Julia M, Hofstra, Paul E, Brenchley, and Jack F.M. Wetzels. Association of Anti-PLA2R Antibodies with Outcomes After Immunosuppressive Therapy in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9:1386-92.

A2 اهمیت آنتی بادی علیه گیرنده فسفولیپاز در پیش آگهی و درمان MGN

دکتر محمدرضا گنجی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

اهمیت آنتی بادی بر علیه گیرنده فسفولیپاز A2 در تعیین دستورالعمل درمانی و
پروگنوز:

بعد از کشف آنتی بادی بر علیه گیرنده فسفولیپاز A2 نوع (PLA2R-Ab, M-Type) که در 70% از بیماران با پاتولوژی گلومرولونفربیت مامبرانو (MGN) اولیه مثبت است پیشرفت قابل توجهی در درمان ایجادشده است. اندازه گیری این آنتی بادی و تیتر آن جهت تشخیص و پیشگویی پاسخ درمانی اهمیت دارد. در واقع، کاهش سطح آن جهت پیشگویی کاهش پروتئینوری کمک کننده خواهد بود و تیتر بالاتر، شانس بهبودی خودبخودی را کاهش میدهد.

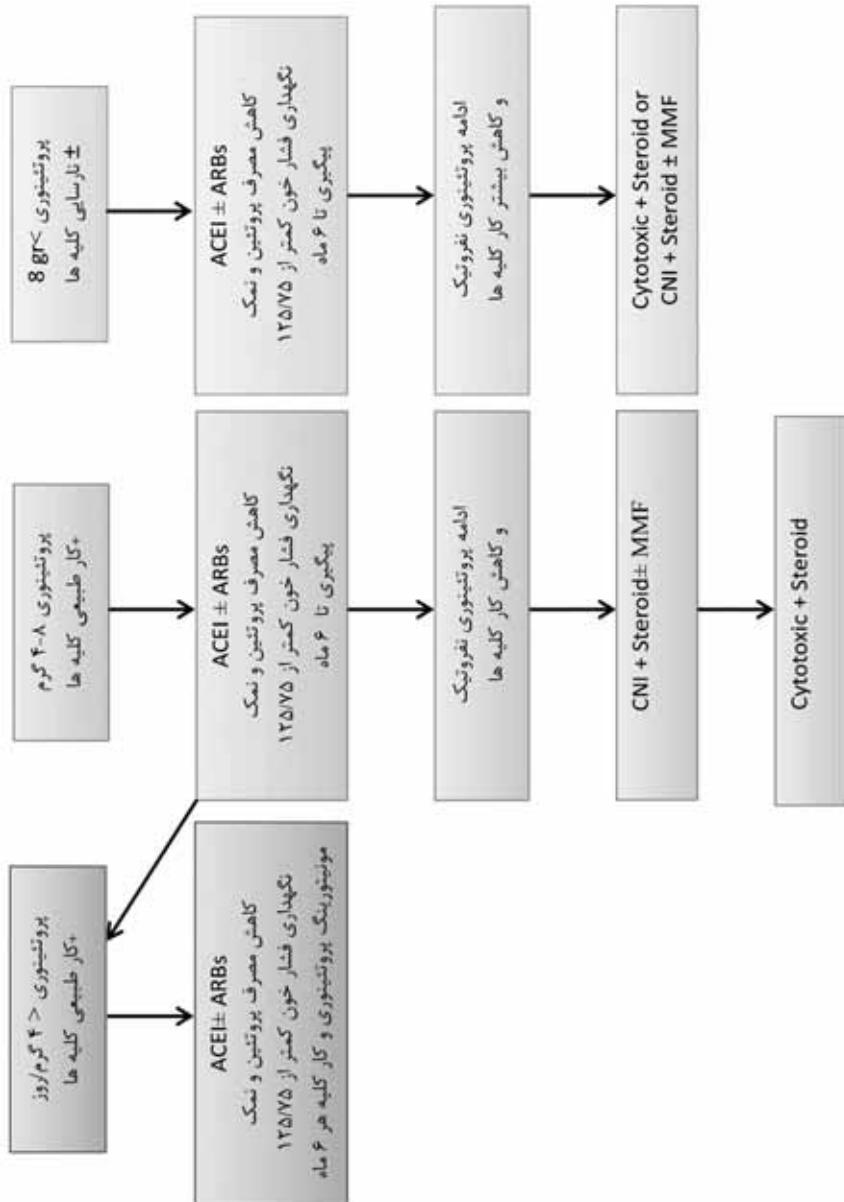
آخرین مطالعه انجام شده (Hoxha et al) شامل 163 بیمار است که تیتر آنتی بادی در حدود 82% از آنها مثبت بوده و مدت پیگیری یکساله داشته‌اند. 76% آنها در طی سه ماهه اول تحت درمان داروهای ایمونوساپرسیو بوده‌اند. نتیجه این مطالعه نشان داد که حداقل فاصله زمانی سه ماهه بین کاهش شدید سطح آنتی بادی و کاهش پروتئینوری وجود داشته

است. Hoxha و همکاران تقریباً به این تئوری که اول بهبودی ایمونولوژیک و سپس بهبودی کلینیکی اتفاق می‌افتد، تحقق بخشیدند. در تمام بیماران با بهبودی کامل، سطح آنتی بادی قابل اندازه گیری نبوده ولی در 50% از بیماران که بهبودی نسبی (Partial Remission) داشته‌اند، تیتر با سطح پائین مثبت بوده است یعنی زمانیکه تیتر پائین آنتی بادی وجود دارد هنوز هم بیماری با درجات کمتری فعال است. اختلاف تیتر در آزمایش اول و بعد از یک دوره درمانی نشان دهنده اهمیت آن در پیشگویی بهبودی بیمار در طولانی مدت می‌باشد و تمام بیمارانی که تیتر بالاتری در پایان درمان و یکسال اول داشته، بهبودی بعدی نداشتند.

درصورتیکه این فرضیه ثابت شود که تیتر بالای آنتی بادی میتواند پیشگویی کننده پروگنوز بیماری و بهبودی کامل پروتئینوری باشد، بسیار کمک خواهد کرد ولی چون در این مطالعه بیشتر بیماران درمان شده‌اند اهمیت این یافته را در بیماران با بهبودی خودبخودی نمی‌توان جایز دانست. 45% از بیماران با تیتر پائین آنتی بادی و 15% بیماران با تیتر بالا بهبودی خود بخودی داشته‌اند. در واقع این مطالعه با پیگیری کوتاه مدت و درمان 75% از بیماران با داروهای مختلف ایمونوساپرسیو نمی‌تواند دستورالعمل‌های موجود را تغییر زیادی بدهد. همچنین در دو مطالعه جدید در مورد ارزش درمان با ریتوکسیم بنشان داد که سطح آنتی بادی در طول درمان کاهش می‌ابد و سپس پروتئینوری کم می‌شود و همین اساس پاسخ به درمان در طولانی مدت نیز خواهد بود. وجود تیتر آنتی بادی می‌تواند بتدریج جایگزین بیوپسی کلیه در تشخیص گلومرولونفریت مامبرانو گردد. جواب این تست در افراد سالم و بیماران غیر مامبرانو عملاً منفی بوده است. گرچه گزارش موارد مثبت تست در 20% از بیماران با هپاتیت B، C و سرطان‌ها، سارکوئیدوز و لوپوس گزارش شده است. پس در صورت مثبت بودن آنتی بادی در افراد با ریسک کم و بیماری غیر پیشرونده از بیوپسی کلیه میتوان جلوگیری کرد و لی در بیماران با سیر پیشرونده و کاهش eGFR بیوپسی کلیه را جهت تعیین پروتکل درمانی باید انجام داد. همچنین در بیماری که صورت کلینیکی با آمبولی ریه مراجعه و تیتر بالای آنتی بادی مثبت است، تشخیص MGN

را باید در نظر گرفت و بدین صورت خطر عوارض بیوپسی هم زمان با مصرف داروهای آنتی کواگولان کمتر می‌شود. همچنین در بیماری که همکاری ندارد و یا تعیین محل بیوپسی کلیه در سونوگرافی مقدور نیست، مثبت بودن تیتر آنتی بادی همراه با کنارگذاشتن علل ثانویه مخصوصاً منفی بودن سابقه، معاینه، تصویر برداری، آزمایشات تكمیلی و در صورت لزوم بیوپسی آرگان در بیماران مشکوک به سرطان، کمک کننده خواهد بود. در مورد تیتر آنتی بادی، آنچه که از تحقیقات بر می‌آید، بیماران با تیتر خیلی بالا، شناس بهبودی خودبخودی کمتری دارند که باید در مطالعات آینده با تعداد بیشتری از بیماران بررسی گردد. اطلاعات بدست آمده از تیتر آنتی بادی بعد از یک دوره درمانی نیز می‌تواند پیشگویی کننده بهبودی دائمی و یا عود بیماری باشد. در نتیجه تیتر بالای آنتی بادی در انتهای دوره درمانی، شناس عود، احتمال بهبودی و مدت درمانی را تعیین خواهد کرد. همچنین در بیمارانی که اندیکا سیون درمان ندارند اندازه گیری سریال و مشاهده کاهش آن میتواند پیشگوئی کننده بهبودی باشد. در بیمارانی که تحت درمان ایمونو ساپرسیو هستند کاهش و منفی شدن آنتی بادی در مورد قطع داروها و یا تیتر بالا در مورد تصمیم گیری جهت تغییر داروی ایمونوساپرسیو کمک کننده خواهد بود. مثلاً در صورتیکه بعد از سه ماه تست منفی شد میتوان سیکلو فسفامید را قطع نمود و داروهای نگهدارنده را شروع کرد و یا اگر تیتر هنوز هم بالا بود ایمونو ساپرسیو را تا شش ماه ادامه داد. بیشتر مطالعات در مورد تیتر آنتی بادی در سرم بیماران انجام شده است. اخیراً نشان داده شده است که در 50% از بیماران با تیتر منفی آنتی بادی میتوان آنتی ژن-R PLA2-R را در بیوپسی کلیه نشان داد. این یافته را میتوان از طریق Immune Staining حتی در بیوپسی نمونه‌های کلیه قبلی نیز انجام داد. این روش حساسیت 75% و ویژگی 83% را دارد. در نتیجه منفی شدن تست هنگام مصرف دارو پیشگوئی کننده پاسخ به درمان در طولانی مدت و مثبت بودن تست همراه با کاهش شناس بهبودی میباشد. پیشنهاد می‌شود با راهنمایی تیتر آنتی بادی هر چه زودتر داروی ایمونوساپرسیو را قطع و یا در صورت عدم پاسخ و عودهای مجدد از ریتوکسیمب استفاده گردد.

الگوریتم پیشنهادی درمان اولیه MGN



*در صورتیکه عود مجدد داشته باشیم میتوان دوز یک دوره دیگر سیتو توکسیک استفاده نمود و جهت جلوگیری از عودهای بعدی شاید ریتوکسینمب کمک کننده باشد.

References:

1. Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, and Wetzels JFM. Association of Anti-PLA2R Antibodies with Outcomes After Immunosuppressive Therapy in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9:1386–1392.
2. Hofstra JM, and Wetzels JFM. Phospholipase A2 Receptor Antibodies in Membranous Nephropathy: Unresolved Issues. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25:1131–1139.
3. Glasscock RJ. Antiphospholipase A2 Receptor Autoantibody Guided Diagnosis and Treatment of Membranous Nephropathy: A New Personalized Medical Approach. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9:1341–1343.
4. Seitz-Polski B, Payré C, Ambrosetti D, Albano L. Prediction of Membranous Nephropathy Recurrence After Transplantation by Monitoring of Anti-PLA2R1 (M-type phospholipase A2 Receptor) Autoantibodies: a Case Series of 15 Patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29:2334–2342.

درمان و پیش آگهی Membrano Proliferative Glomerolu Nephritis (MPGN) /C3 Glomerulopathy

دکتر محمد مهدی ثاقب، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

مقدمه

این گلومرولونفریت که با نام گلومرولونفریت مزانژیوکاپیلاری هم شناخته شده است یک گروه ناهمگن بیماری‌های گلومرولی می‌باشد که 7-10% بیماری‌های گلومرولی را شامل می‌شود. در ایران شیوع این بیماری حدود ۰.۵% در کل نمونه برداری‌های کلیه جهت بیماری‌های گلومرولی می‌باشد. سیر پیشرفت و نحوه بروز این گروه بیماری‌های گلومرولی کاملاً متغیر است و به صورت سندرم نفروتیک، سندرم نفریتیک و هماچوری و پروتئینوری بروز می‌کند.

مشخصات هیستوپاتولوژی

نمای مشخصه پاتولوژیک این بیماری به سه دسته عمده تقسیم بندی شده است:

- 1- گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو نوع ۱: شایع‌ترین نوع بیماری که مشخصه آن رسوب زیر اندوتلیوم در نمای میکروسکوپ الکترونی می‌باشد.
- 2- گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو نوع ۲: مشخصه این گلومرولونفریت وجود رسوب در

غشای پایه می‌باشد به نحوی که نامگذاری (Dense Deposit Disease) یا DDD به این نوع اطلاق می‌شود.

۳- گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو نوع ۳: در این نوع گلومرولونفریت در نمای میکروسکوپ الکترونی رسوب هم در فضای زیر اندوتیلیوم و هم در فضای زیر اپی تیلیوم دیده می‌شود. با درک بهتر نقش سیستم ایمنی و نقش پروتئین‌های مسیر کمپلمان در ایجاد گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو تقسیم بندی جدید این بیماری بر اساس این درک جدید پاتوفیزیولوژیک صورت گرفته است:

الف) گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو در اثر آسیب کمپلکس ایمنی: در این گروه به صورت مشخص در نمای فلورسانس رسوب کمپلکس ایمنی و کمپلمان مشاهده می‌شود. این گروه از گلومرولونفریت‌ها می‌توانند در اثر علل زیر ایجاد شوند:

- بیماری‌های عفونی: عفونت هپاتیت B و هپاتیت C (هپاتیت C مهمترین علت ویروسی مسبب گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو می‌باشد)، عفونت‌های باکتریایی مزمن (مانند آبسه و اندوکاریت تحت حاد)، عفونت‌های باکتریایی مثل توپرکولوز، مننگوکوک و مايكوپلاسمایا.
- گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو به علت اتو ایمیون: مانند لوپوس، آتریت روماتوئید و شوگرن.

• گام‌پاتی‌های مونوکلونال مانند میلوم مولتیپل (Multiple Myeloma)

ب) گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو در اثر آسیب کمپلمان: اختلالات ژنتیکی به صورت موتاسیون در ژن تولید کننده پروتئین‌های مسیر آلتراتیو کمپلمان و یا به وجود آمدن آنتی بدی بر علیه این پروتئین‌ها توسط اختلالات اتوایمیون سبب فعال شدن این پروتئین‌ها به خصوص C3b و نیز پروتئین‌های مسیر انتهایی کمپلمان می‌گردد. این پروسه سبب رسوب این پروتئین‌ها در مزانثیوم و زیر اندوتیلیوم و التهاب گلومرولی می‌شود.

دو نوع خاص گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو در این گروه توصیف شده است:

- گلومرولونفریت C3: در این بیماری اختلال ژنتیک و یا وجود آنتی بدی بر علیه پروتئین‌های

مسیر آلترناتیو کمپلمان (بخصوص فاکتور H) سبب فعال شدن پروتئین‌های این مسیر و آسیب گلومرولی می‌شود. بیمار معمولاً با هماچوری و پروتئینوری مراجعه می‌کند و در نمای پاتولوژیک رسوB زیر اندوتیلیوم و یا زیر اپی تلیوم و مزانژیم بدون پرولیفراسیون شدید سلولی وجود دارد و معمولاً گلومرولونفریت هلالی به وجود نمی‌آید. بیماران معمولاً سن بالایی دارند و آسیب عروقی و توبولی مشاهده می‌شود. در نمای فلورسانس رسوB C3 بدون رسوB کمپلکس ایمنی دیده می‌شود. معمولاً سطح C3 کاهش یافته و C4 طبیعی است و ممکن است فاکتور نفرتیک C3 در سرم به وجود آید.

- بیماری رسوB دنس (Dense Deposition Disease (DDD)): در این بیماری نیز به علت فعال شدن پروتئین‌های مسیر آلترناتیو کمپلمان در نمای فلورسانس رسوB C3 به صورت مشخص در مزانژیوم و مویرگ‌های گلومرولی دیده می‌شود و در نمای الکترونی رسوB موارد الکترون دنس نیز در غشاء پایه مشاهده می‌گردد. در این بیماری سطح C3 کاهش یافته و C4 طبیعی است و فاکتور نفرتیک C3 نیز در سرم وجود دارد. بیماران با هماچوری و پروتئینوری مراجعه می‌کنند و گلومرولونفریت هلالی در آنها شایع است. سن بیماران از بیماری گلومرولونفریت C3 کمتر است و در صد زیادی به نارسایی انتهایی کلیه دچار می‌شوند.

در برخی از گلومرولونفریت‌های به دنبال عفونت در ایمیونوهیستولوژی فقط رسوB C3 وجود دارد و هیچ گونه کمپلکس ایمنی مشاهده نمی‌شود و لذا در گزینه‌های تشخیص این گونه تغییرات باید به این مورد نیز فکر کرد.

- ج) گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو بدون رسوB C3 و یا کمپلکس ایمنی:
- علل مختلفی سبب تغییرات گلومرولی بدین شکل می‌شوند که عبارتند از:
 - سندروم‌های ترومبوتیک میکرو آنژیوپاتی
 - نفریت در اثر اشعه یونیزیان

- نفریت در پیوند مفز استخوان
- نفریت در بیماری کم خونی سیکل

بررسی بیماران گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو بر اساس ایمونوهیستولوژی

بیماری احتمالی	بررسی مورد لزوم	نوع رسوب
لوبوس هپاتیت C کرایو گلوبولینمی	بررسی جهت بیماری‌های کمپلکس ایمنی	ایمونوگلوبین پلی کلونال و C3
میلوم مولتیپل لنفوم	بررسی جهت نئوپلازی با منشا لنفوسيت B	ایمونوگلوبین مونوکلونال و C3
در صورت دیدن ضایعات Humps گلومروباتی پس از عفونت فکر کرد	-بررسی جهت گلومرولوپاتی C3 -بررسی میکروسکوپ الکترونی جهت تشخیص DDD	به تنها بی C3
	بررسی جهت ترموبوتیک میکرو آنژیوپاتی	عدم رسوب C3 و ایمونوگلوبولین

توصیه‌های کلیدی و نتیجه‌گیری

از آنجا که علل مختلفی سبب نمای گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو می‌شوند درمان بر اساس تشخیص بیماری زمینه‌ای ایجاد کننده گلومرولونفریت انجام می‌گیرد ولی متأسفانه مطالعات RCT در درمان MPGN وجود ندارد.

در صورتی که ضایعات گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو به صورت گلومرولونفریت هلالی وسیع به همراه نارسایی کلیوی پیش رونده باشد، درمان با داروهای ایمونو ساپریسو مانند کورتیکواستروئید به صورت وریدی و با دوز بالا و داروهای سایتو توکسیک مانند سیکلوفسفاماید و مایکلوفنولات موفتیل قابل توصیه است.

در صورت وجود سندروم نفروتیک و کاهش پیش رونده فیلتراسیون گلومرولی (GFR) درمان با سیکلو فسفامید خوراکی و یا مایکوفنولات موفتیل به همراه دوز پایین کورتیکو استروئید خوراکی به صورت روزانه و یا یک روز در میان توصیه می‌شود.

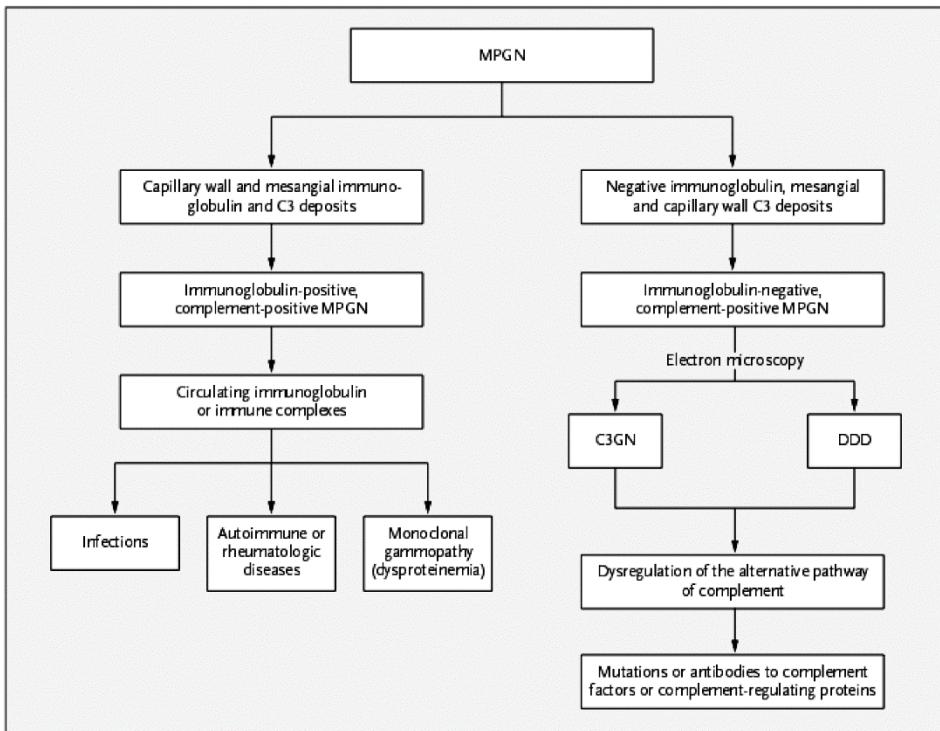
در صورت عدم وجود سندروم نفروتیک و نارسایی کلیوی پیش رونده درمان با داروهای مسدود کننده گیرنده آنژیوتانسین و یا داروهای مهار کننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین توصیه می شود.

با توجه به اختلال مسیر آلترناتیو کمپلمان در بیماری گلومرولونفریت C3 درمان با آنتی بادی مونوکلونال بر علیه C5b (ECULIZUMA) می تواند کمک کننده باشد. در صورت اقدام به مصرف این دارو قبل از تجویز، بررسی کامل اختلالات مسیر آلترناتیو کمپلمان الزامی است. در بیمارانی که به علت اختلالات اتوایمیون و تولید آنتی بادی بر علیه پروتئین های مسیر آلترا ناتیو کمپلمان دچار C3 گلومرولوپاتی می شوند، تجویز مونوکلونال آنتی بادی ضد CD20 (ریتوکسیمپ) ممکن است کمک کننده باشد. این دارو در بیمارانی که به علت رسوب کمپلکس ایمنی و C3 دچار گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو شده اند نیز می تواند کمک کننده باشد. مصرف این دارو در بیمارانی که عفونت هپاتیت B فعال دارند ممنوع است. بیماران مبتلا به MPGN ناشی از کمبود فاکتور H ممکن است از انفوژیون پلاسمایا انفوژیون فاکتور H سود ببرند.

تحقیقات آینده:

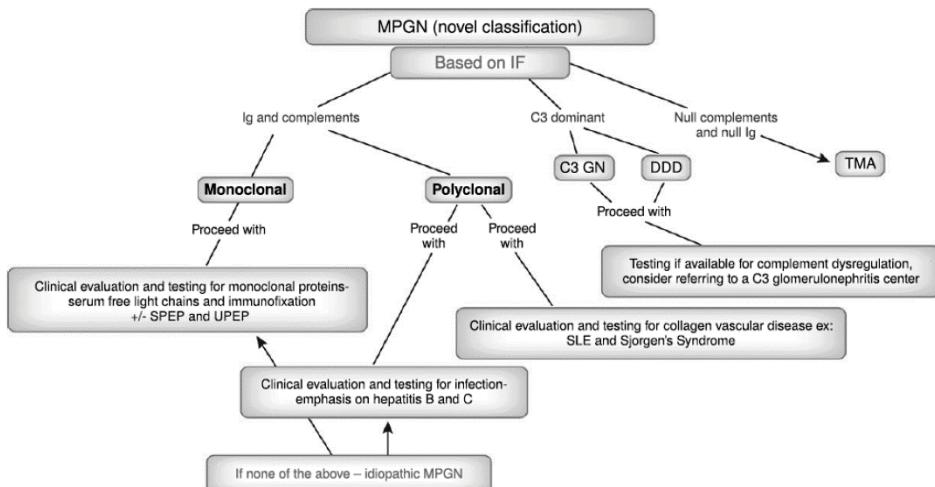
- بررسی اپیدمیولوزیک گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو و انواع آن در ایران
- مقایسه اثر داروهای ایمونوساپرسیو در درمان گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو
- بررسی شیوع همراهی عفونت هپاتیت C با گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو

Pathophysiology of MPGN



MPGN- A New Look at an Old Entity: NEJM 2012

New MPGN Classification Based on Immunoflorescence



Update on Membranoproliferative GN: Clin J Am Soc Nephrol 9: 600-608, 2014

Older and Newer Classification of MPGN

Table 2. Older and newer classification of membranoproliferative GN		
	Based on Electron Microscopy (Older)	Based on Immunofluorescence (Newer)
Classification	MPGN 1: Subendothelial MPGN MPGN 2: Dense subendothelial deposits (dense deposit disease) MPGN 3: Subendothelial membranoproliferative with intramembranous and subepithelial deposits	Immune complex-mediated MPGN IgG and complements on IF (paraproteins, viruses, autoimmune) Complement-mediated MPGN C3 dominant IF (C3 glomerulopathy) MPGN not related to complement or immune complex Negative IF (thrombotic microangiopathy)

IF, immunofluorescence; MPGN, membranoproliferative GN.

Update on Membranoproliferative GN: Clin J Am Soc Nephrol 9: 600-608, 2014

References:

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney International Supplement. 2012; 2:198-199.
2. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative Glomerulonephritis--a New Look at an Old Entity. *N Engl J Med.* 2012; 366(12):1119-31.
3. Pickering MC¹, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 Glomerulopathy: Consensus Report. *Kidney Int.* 2013; 84(6):1079-89.
4. Appel G. Membranoproliferative Glomerulonephritis- Mechanisms and Treatment. *Contrib Nephrol.* 2013; 181:163-74.
5. Sethi S, Nester CM, Smith RJ. Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy: Resolving the Confusion. *Kidney Int.* 2012; 81(5):434-41.
6. Ossareh S, Asgari M, Abdi E, et al. Renal Biopsy Findings in Iran: Case Series Report from a Referral Kidney Center. *Int Urol Nephrol.* 2010; 42(4):1031-40.
7. Bomba AS¹, Appel GB. Pathogenesis of the C3 Glomerulopathies and Reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8(11):634-42.
8. Bomba AS. Anti-Complement Therapy for Glomerular Diseases. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014; 21(2):152-8.
9. Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 Glomerulopathie. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11(1):14-22.

درمان و پیش آگهی Crescentic Glomerolu Nephritis

دکتر طاهره ملکوتیان، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

Rapidly Progressive گلومرولونفریت کرنستیک و یا هم ارز بالینی آن، (RPGN) Glomerulonephritis یکی از معدهود اورژانس‌های نفرولوژی است که فرد مبتلا می‌تواند در عرض روزها تا هفت‌ها، عملکرد کلیه خویش را از دست بدهد و تشخیص به موقع و مداخلات لازم می‌تواند موجب کاهش آسیب برگشت ناپذیر کلیه شده و تاثیر مثبتی بر روی عاقبت بیمار داشته باشد.

ویژگی متمایز کننده سندرم RPGN در نمونه بیوپسی کلیه، تکثیر سلول‌ها در فضای بومن و تشکیل کرنست می‌باشد. این سندرم بر اساس ایمونوپاتولوژی زمینه بیماری، به سه گروه تقسیم می‌شوند:

Pauci-Immune • این گروه شامل گلومرولونفریت‌های کرنستیک نکروزان هستند که در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس، کمپلکس‌های ایمنی یا رسوب نمی‌کند و یا کمی مثبت است. اکثریت بیماران از نظر ANCA (Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody) مثبت هستند. قریب به ۲۰٪ بیماران هیچ گاه ANCA مثبت در سابقه خویش ندارند که گلومرولونفریت Pauci-Immune نوع ایدیوپاتیک، نامیده می‌شوند.^۱

واسکولیت‌های مرتبط با ANCA (AAV-ANCA Associated Vasculitis) در واقع،
واسکولیت رگهای کوچک هستند که شامل گرانولوماتوزیس با پلی آنژیت (GPA:
Granulomatosis with Polyangitis) که به گرانولوماتوزیس و گنر نیز معروف است، پلی آنژیت میکروسکوپیک (MPA: Microscopic Polyangitis) و گرانولوماتوزیس ائوزینوفیلیک
با پلی آنژیت که در گذشته به نام سندروم Churg-Strauss معروف بود، می‌باشند.

- **Immune Complex:** وجود رسوب ایمنی و تکثیر سلولی در تافت گلومرولی که می‌تواند در جریان گلومرولونفریت‌های ممبرانوس (MGN)، مامبرانو پرولیفراتیو (MPGN)، IgA نفروپاتی، پورپورای هنوخ شوئن لاین (HSP)، لوپوس، و کرايوگلوبولینمی ظاهر کند.
درمان نوع 2 در قسمت درمان بیماری‌های ذکر شده توضیح داده خواهد شد.
- **Anti-GBM Antibody Disease:** وجود آنتی بادی بر علیه غشای پایه گلومرولار

درمان واسکولیت‌های مرتبط با ANCA

به علت تفاوت در مکانیسم‌های های پاتوژن و ژنتیکی و هم چنین شیوع پایین درگیری گلیه در گرانولوماتوزیس ائوزینوفیلیک با پلی آنژیت، صرفا درمان دو بیماری GPA و MPA در اینجا ارائه می‌گردد.

کنون درمان دو بیماری همانند هم صورت می‌گیرد.
کنون درمان دو بیماری زمانی جزء بیماری‌های Life-Threatening محسوب می‌شد، اما اکنون به تفاوت‌هایی در اساس ژنتیکی، علائم بالینی، بافت شناسی، میزان بقای بیمار و کلیه، و میزان عود در این دو بیمار وجود دارد اما به علت وجود تشابه در تظاهرات بالینی و پاتوژنیس، تا

این دو بیماری زمانی جزء بیماری‌های Life-Threatening محسوب می‌شد، اما اکنون به کمک درمان با داروهای ایمونوساپرسیو طول عمر بیماران مبتلا طولانی‌تر شده است. به علت نادر بودن این گروه از بیماری‌ها، تجربه کافی برای Management آنها وجود ندارد. با توجه

به احتمال درگیری در ارگان‌های مختلف بهتر است درمان، کنترل و مراقبت در یک مرکز تخصصی و به صورت همفکری متخصصین اعضای درگیر صورت گیرد تا بتوان ارزیابی بالینی کاملاً سازمان یافته از بیمار به عمل آورد. از طرفی با توجه به عود بیماری حتی سال‌ها بعد از فروکش نمودن آن و احتمال عوارض دیر هنگام ناشی از مصرف داروها، بیمار باید تحت مراقبت طولانی قرار بگیرد.

درمان بیماری در دو بخش Induction و Maintenance و براساس مرحله بیماری و شدت آن صورت می‌گیرد (جدول ۱).

(جدول ۱): مراحل بیماری در واسکولیت مرتبط با ANCA (AAV)

مرحله بیماری	EULAR / EUVAS تعریف	واسکولیت سیستمیک به جز ریه یا ENT	به خطر افتادن عملکرد ارگان حیاتی	کراتینین سرم (mg/dL)
محدود	درگیری سیستم تنفسی فوقانی و/ یا تحتانی بدون درگیری بیشتر سیستمیک یا علائم Constitutional	خیر	خیر	< 1.4
Early Systemic	هر شرایطی از بیماری که در آن درگیری تهدید کننده ارگان و یا حیات وجود نداشته باشد	بله	خیر	< 1.4
جنزالیز	بیماری کلیه یا بیماری تهدید کننده سایر ارگان‌ها	بله	بله	< 5.7
شدید	نارسایی کلیه یا سایر ارگان‌های حیاتی	بله	نارسایی ارگان	> 5.7
مقاوم	بیماری پیشرونده بوده و به درمان استاندارد پاسخ نمی‌دهد	بله	بله	به هر اندازه

EULAR: European League Against Rheumatism, EUVAS: European Vasculitis Study Group

در شروع درمان بهتر است نکات زیر را در نظر داشته باشیم:

۱- احتمال عود بیماری زیاد است. به گونه‌ای که مجبور می‌شویم درمان‌های طولانی برای

پیشگیری از عود احتمالی و یا درمان‌های مکرر برای عودهای مکرر انجام دهیم.

2- درمان‌های موجود، عوارض جانبی کوتاه مدت و دراز مدت را به همراه دارد. این عوارض می‌تواند در طی یک سال اول درمان منجر به افزایش مرگ بیمار به میزان سه برابر نسبت به مرگ بیمار به علت وجود خود بیماری شود. بنا براین باید ریسک درمان و عوارض آن همواره به ریسک عود و افزایش فعالیت بیماری سنجیده شود به نحوی که هم درمان موثر و کار آمد داشته باشیم و هم بیمار، کمترین میزان عوارض دارویی کوتاه مدت و دراز مدت را تجربه کند.

3- قبل از شروع درمان باید فعالیت بیماری را ارزیابی کنیم. یکی از متدهای درجه بندی بیماری Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) است که از 0 تا 68 (شامل علائم Major و Minor) درجه بندی می‌شود. علائم شامل آرتراژی، پورپورا، تب و بیحالی و... می‌باشد و علائم Major شامل درگیری عضو به طوری که عملکرد آن عضو و یا زندگی شخص را به مخاطره می‌اندازد. در مورد کلیه، افزایش کراتینین سرم و یا وجود سدیمان فعال ادراری، درگیری Major محسوب می‌شوند. درمان ایمونوساپرسیو باید برای تمامی بیماران با بیمای فعال شروع گردد حتی اگر شدت درگیری کلیه بسیار پیشرفته بوده و بیمار تحت درمان با دیالیز قرار دارد.

4- مرحله بیماری ممکن است تغییر کند. در این حالت نوع دارو و نحوه درمان نیز تغییر خواهد کرد.²

Induction of Remission

در مرحله بیماری (بیماری خفیف)، متوترکسات در اینداکشن بیماری موثر است. اما احتمال عود بیماری در فاصله زمانی کوتاهتری نسبت به دریافت کنندگان سیکلوفسفامید رخ می‌دهد. بنابر این باید درمان نگه دارنده در آنها طولانی تر ادامه باید. در صورتی که بیمار پاسخ مناسب به دارو نداده و یا بیماری پیشرونده گردد، باید سیکلوفسفامید

و یا ریتوکسیمپ تجویز نمود. دارو در بیماران با $\text{GFR} < 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ به علت افزایش ریسک مسمومیت، نباید استفاده شود. برای پیشگیری از بروز پنومونی *Pneumocystis Jirocevi*، میتوان از کوتریموکسازل استفاده کرد اما با توجه به ریسک فزاینده پان سیتوپنی در صورت مصرف همزمان دو دارو، Atovaquone پیشنهاد می‌شود.

در بیماران با AAV جنرالیزه، درمان با سیکلوفسفامید و گلوکورتیکوئید به عنوان درمان استاندارد از سال 1970 توصیه می‌شود.³

اگر چه نتایج اثربخشی درمان بیماری با سیکلوفسفامید به صورت پالس وریدی و یا سیکلوفسفامید خوراکی روزانه در ایجاد رمیشن با هم برابری میکند، میزان عود بیماری در بیماران درمان شده با پالس سیکلوفسفامید بیشتر از نوع خوراکی است. این در حالی است که احتمال لکوبنی و بروز عفونت با سیکلوفسفامید خوراکی نسبت به نوع وریدی بیشتر است.⁴ میزان دریافتی پالس سیکلوفسفامید بر اساس سن و کراتینین سرم در جدول 2 ذکر شده است. مصرف خوراکی دارو با دوز $1.5\text{-}2 \text{ mg/kg}$ می‌باشد

$(\text{WBC} > 3500/\text{microL} \text{ Absolute Neutrophil Count- ANC} > 1500/\text{microL})$ به شرط

در افراد بالای 60 سال که تحت درمان با سیکلوفسفامید خوراکی قرار می‌گیرند، دوز دارو 25% و در افراد بالای 75 سال دوز دارو 50% کاهش می‌یابد.⁵ درمان با سیکلوفسفامید 2-3 ماه بعد از زمانی که اولین شواهد خاموشی بیماری مشاهده شد، باید ادامه یابد که معمولاً طول مدت درمان 3 تا 6 ماه است.

برای کاهش عارضه سیستیت هموراژیک به همراه سیکلوفسفامید وریدی باید از Mercaptoethanesulfonate Sodium (Mesna) استفاده کرد. این ماده به آکرولئین باند شده و اثرات سمی آن را که برای مثانه سمی است، خنثی می‌کند.⁶

تمامی بیمارانی که سیکلوفسفامید دریافت می‌کنند، باید برای پیشگیری از بروز PCP، با کوتریموکسازل (160/800 یک روز در میان و یا 80/400 روزانه) تحت درمان پروفیلاکسی

قرار گیرند. حتی پس از قطع سیکلوفسفامید باید کوتریموکسازل به موازات درمان نگه دارنده ادامه یابد و CD4-Positive Tcell‌ها به طور سریال شمارش گردد. در صورت افزایش آنها به بالای 300، میتوان پروفیلاکسی را قطع نمود. در بیمارانی که به سولفانامیدها آلرژی داشته و یا تحمل مصرف کوتریموکسازل را ندارند، میتوان Atovaquone تجویز کرد.

در خصوص تجویز متیل پردنیزولون تریقی (دوز ماکزیمم: mg 1000-500) روزانه به مدت 3 روز برای همه بیماران و یا تجویز آن صرفا برای آنها که درگیری تنفسی شدید و یا گلومرولونفریت کرسنتیک نکروزان دارند، اتفاق نظر نیست. در هر حال، پردنیزولون خوارکی روزانه 1 mg/kg/d (بالاترین دوز: mg 80-60) از روز اول یا چهارم) اگر پالس کورتون را دریافت کرده باشد)، شروع شده و در طی مدت 2 تا 4 هفته ادامه می‌یابد. چنانچه پاسخ بالینی قابل ملاحظه‌ای مشاهده شد، دارو را به تدریج Taper کرده به 20 میلی گرم تا پایان ماه دوم می‌رسانیم. طول مدت مصرف کورتون با توجه به ریسک بالای عفونت در صورت مصرف طولانی، 6 ماه می‌باشد.

جدول 2: کاهش دوز پالس سیکلوفسفامید بر اساس سن و کراتینین سرم

سن (سال)	کاهش دوز سیکلوفسفامید (در هر پالس mg/kg)	
	Creatinine < 3.4 mg/dL	Creatinine 3.4 - 5.7 mg/dL
<60	15	12.5
60-70	12.5	10
>70	10	7.5

سایر درمان‌های Induction

میکوفنلات موقتیل (MMF): مطالعه MYCYC (2007 مارس الی فوریه 2013) به مقایسه اثربخشی MMF و پالس سیکلوفسفامید پرداخته است. اگرچه مطالعه کامل شده اما هنوز نتایج پیگیری بلند مدت آن منتشر نشده است. نتایج اولیه به دست آمده از این مطالعه نشان

می دهد که MMF نسبت به پالس سیکلوفسفامید برای ایجاد رمیشن در دروره 6 ماهه در مقام پایین تری قرار ندارد اما به نظر می آید ریسک عود در گروه درمان شده با MMF بالاتر است (Clinivaltrials.gov Identifier NCT00414128).

تعویض پلاسمای (Plasma Exchange-PE): در بیماران با درگیری شدید کلیه و یا خونریزی آلوئولار ریوی، بیماری مقاوم به درمان استاندارد و یا بیماری عودکننده که سایر ارگان ها را درگیر کند، PE به عنوان درمان تکمیلی و در کنار درمان های استاندارد ایمونوساپرسیو توصیه می گردد.⁷ هم چنین در بیماران MPA و GPA که به طور همزمان Anti-GBM Antibody مثبت نیز دارند، PE توصیه می گردد. درمان بیماران MPA یا GPA که به طور همزمان Anti-GBM Antibody مثبت نیز دارند، در بخش مربوط به آن بیماری ارائه خواهد شد. در سایر وضعیت های ذکر شده که درمان با PE پیشنهاد شده، 7 جلسه در طول 2 هفته با تعویض حجم خون معادل 60 ml/kg برای هر جلسه که مایع جایگزین آلبومین باشد، توصیه شده است. در صورت انجام بیوپسی کلیه و یا خونریزی ریوی، می توان 1-2 لیتر آخر را با FFP جایگزین نمود. در بیماران با خونریزی فعال ریوی کل مایع جایگزین باستی FFP باشد. در بیمارانی که دچار عفونت در حین درمان با پلاسمای فرزیس می شوند، علاوه بر شروع آنتی بیوتیک های مناسب، توصیه به مصرف یک دوز Ig وریدی (100-400 mg/kg) می گردد.

در حال حاضر مطالعه Plasma Exchange and Glucocorticoids for Treatment of Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody (ANCA) - Associated Vasculitis (PEXIVAS) که از سال 2010 شروع شده است و در سال 2016 پایان خواهد یافت، با بررسی 500 بیمار مبتلا به MPA یا GPA با درگیری کلیه ($GFR < 50 \text{ ml/min}$) و یا خونریزی آلوئولار به نقش PE در درمان این بیماران خواهد پرداخت (Clinical.gov Identifier NCT 00987389).

ریتوکسین (Anti-CD20 Antibody): در بیمارانی که به درمان استاندارد سیکلوفسفامید و کورتون پاسخ نمی دهند و یا در شرایطی که بیمار، ریسک بالای بد خیمی دارد و یا از نظر

Fertility مشکل دارد، میتوان به جای سیکلوفسفامید از ریتوکسیمب استفاده کرد. دو مطالعه RITUXVAS و RAVE نشان دادند که میزان اثربخشی ریتوکسیمب و سیکلوفسفامید در مرحله اینداکشن مانند هم است و عوارض جانبی آن بیشتر از سیکلوفسفامید نیست.^{8,9} با توجه به عدم وجود مطالعات کافی مبنی بر مناسب بودن درمان با ریتوکسیمب در آن دسته از بیماران با نارسایی ریوی تحت درمان با تنفس مکانیکی و بیماران با کراتینین بیش از 4 mg/dL دارو در دو گروه اخیر به عنوان اینداکشن توصیه نمی‌شود. دوز دارو، 375 mg/m² هر هفته به مدت 4 هفته میباشد که باید تحت درمان با کورتون نیز باشند.

در بیمارانی که به درمان مقاوم هستند، مصرف داروهای دیگری پیشنهاد شده است که هنوز اثربخشی و Safety آنها ثابت نشده است:

ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IV IgG): 2 mg/kg روز توصیه می‌گردد. قبل از شروع دارو بايست ایمونوگلوبولین‌های سرم اندازه گیری شود. در بیماران مبتلا به کمبود IgA، در صورت تزریق دارو، ممکن است واکنش‌های آنافیلاکتیک بروز کند. هم چنین در بیماران مبتلا به هیپرگاما گلوبولینی ممکن است مصرف دارو منجر به وضعیت هیپروویسکوزیتی گردد.¹⁰

دی اکسی اسپرگوالین (Deoxyspergualine-15): این دارو بیان (Expression) رسپتورهای Fcgammalll را روی مونوسیت‌ها و یا ماکروفازها کم کرده و باعث کاهش مونوسیت‌های WBC به شروع کننده مسیر التهابی می‌شود. دارو با دوز 0.5 mg/kg/d با هدف رساندن 3000 شروع شده و در این مرحله متوقف می‌گردد تا اینکه مجدداً شمارش گلبول‌های سفید به 4000 برسد. در این مرحله سیکل دوم درمان آغاز شده و به طور متناوب تا 6 سیکل درمان ادامه می‌یابد.¹¹

آنتری تیموسیت گلوبولین: این دارو از تکثیر β لنفوسیت‌های تحریک شده توسط آنتی ژن جلوگیری می‌کند. با دوز 2.5 mg/kg/d به مدت 10 روز شروع شده و بر اساس شمارش لنفوسیت‌های خون محیطی مقدار مصرف تنظیم می‌گردد. با کاهش لنفوسیت‌ها به کمتر از

150 مصرف دارو متوقف، با حفظ لنفوسيت‌ها در محدوده 150-300 mg/kg/d با دوز ¹² ادامه يافته و با افزایش لنفوسيت‌ها به بالای 300 با دوز کامل تجویز می‌شود.

اینفلیکسیمیب: این دارو آنتاگونیست تومور نکروزیس فاکتور آلفا (TNF α) است. با دوز 3-5 mg/kg به صورت انفوزیون وریدی هر 1-2 ماه تزریق می‌گردد.¹³

پیوند Stem Cell: در واسکولیت‌های شدید مقاوم به درمان، پیوند Stem Cell با دوز بالای Myeloablative مطرح شده است که به نظر می‌آید نیاز به انجام مطالعات بیشتری دارد.¹⁴

توصیه‌های KDIGO

- 1- سیکلوفسفامید: سیکلوفسفامید وریدی 0.75 g/m² هر 4-3 هفته به مدت 3 تا 6 ماه و یا سیکلوفسفامید خوارکی 1.5-2 mg/kg روزانه (بالاترین دوز: 200 میلی گرم) به مدت 3 تا 6 ماه می‌باشد.
- 2- کورتیکواستروئید: متیل پردنیزولون تزریقی mg 500 روزانه به مدت 3 روز که با پردنیزولون خوارکی روزانه 1 mg/d (بالاترین دوز: 60 میلی گرم) از روز چهارم ادامه يافته و در طی مدت 3 تا 4 ماه Taper می‌شود.
- 3- در صورتی که منع مصرف برای سیکلوفسفامید وجود داشته باشد، میتوان از ریتوکسیمیب 375 mg/m² هفتگی به مدت 4 هفته به همراه کورتیکواستروئید به همانگونه که در بند 2 اشاره شد، استفاده نمود.
- 4- پلاسمافرژیس: در درگیری ریوی به صورت خونریزی منتشر، وجود همزمان آنتی بادی‌های Anti-GBM، و یا افزایش پیشرونده کراتینین، پلاسمافرژیس کمک کننده است که باید با متیل پردنیزولون داده نشود.

درمان نگهدارنده به مدت حداقل 18 ماه می‌باشد و شامل:

- آزاتیوپرین: 1-2 mg/kg روزانه
- MMF: در بیمارانی که نمی‌توانند از آزاتیوپرین استفاده کنند، میتوان 0.5-1 مایکرونلات موتفیل دو بار در روز را توصیه کرد.
- متوتراکسات: در بیمارانی که نمی‌توانند از آزاتیوپرین و MMF استفاده کنند، میتوان متوتراکسات 0.3 mg/kg هفتگی (مقدار مصرف دارو در هفته بیشتر از 25 میلی گرم نشود) را توصیه کرد.
- کوتريموکسازل: در بیماران مبتلا به درگیری تنفسی فوقانی، به عنوان داروی کمکی توصیه می‌شود.

درمان نگهدارنده

بعد از اینکه با درمان اینداکشن بیماری فروکش کرد (معمولاً 3 تا 6 ماه)، باید با داروهای ترجیحاً با سمیت کمتر (آزاتیوپرین، متوترکسات، و ریتوکسیم) درمان نگه دارنده را شروع کرد. اگر بیمار در دوره اینداکشن، تحت درمان با سیکلوفسفامید خوراکی بود، شروع درمان نگه دارنده با شرط $\text{WBC} > 4000 \text{ microL}$, $\text{ANC} > 1500 \text{ microL}$, $\text{N} < 500 \text{ microL}$ در عرض چند روز پس از پایان اینداکشن بلامانع است. چنانچه در دوره اینداکشن، پالس سیکلوفسفامید دریافت کرده باشد، 2 تا 4 هفته بعد از آخرین دوز با لحاظ شرایط بالا، درمان نگه دارنده شروع می‌گردد.

در بیمارانیکه از ابتدا سیکلوفسفامید دریافت کرده و درگیری کلیوی یا نداشته و یا خفیف داشته باشند، متوترکسات با دوز 0.3 mg/kg هر هفته شروع شده و هر هفته با افزایش 2.5 mg (در صورت تحمل) به دوز ماقزیم $20-25 \text{ mg}$ رسانده می‌شود. اسیدفولیک $1-2 \text{ mg}$ هر هفته، 24 ساعت بعد از مصرف متوترکسات توصیه می‌شود. به علت گزارشات مبنی بر عود بیماری در صورت مصرف کوتاه مدت، طول مدت درمان نگهدارنده طولانی است. در صورتی که بیماری در طی 2 سال درمان نگه دارنده، خاموش باشد میتوان هر ماه 2.5 mg دوز دارو را کم کرد تا قطع گردد.

آزاتیوپرین و متوترکسات از نظر اثر بخشی درمان، هم ارزمی باشند مگر در بیماران $\text{GFR} < 50 \text{ mL/min/m}^2$ که باید از آزاتیوپرین استفاده کرد. دوز دارو 2 mg/kg روزانه می‌باشد که می‌توان پس از اتمام سال اول به 1.5 mg/kg کاهش داد.¹⁵

اگرچه اکثر مطالعات کنونی حاکی از اثربخشی ریتوکسیم در درمان نگهدارنده است، اما مطالعه MAINRITSAN، به نظر در تعیین نقش ریتوکسیم در درمان نگهدارنده کمک کننده تراست.¹⁶ در بیمارانی که تحمل مصرف آزاتیوپرین و یا متوترکسات را نداشته، کنترالدیکاسیون نسبی مصرف آنها را دارند، و یا علی رغم مصرف داروهای فوق، بیماری عود مکرر می‌کند (به ویژه بیماران با GPA که ANCA-PR3 Positive هستند)، می‌توان از

ریتوکسیمیب استفاده کرد. دوز دارو 500 mg در ابتدا و سپس 2 هفته بعد می‌باشد که در ماههای 6، 12 و 18 تکرار می‌گردد. طول مدت درمان 24 ماه است. در عودهای مکرر، ممکن است درمان طولانی‌تر شود. هم‌اکنون مطالعه RITAZAREM (Clinicaltrials.gov, Number, NCT01697267) در حال انجام است تا نقش ریتوکسیمیب در درمان نگهدارنده را بهتر تعیین کند.

1) در شرایط که بیمار نمی‌تواند هیچ یک از داروهای ذکر شده را دریافت کند، MMF گرم دوبار در روز) پیشنهاد می‌شود.¹⁷

درمان با Etanercept (Tumor Necrosis Factor-FC Fusion Protein) بالای بروز تومورهای Solid پس از مصرف آن توصیه نمی‌شود.¹⁸ کورتون با دوز کم در اکثر مطالعات، در درمان نگه دارنده توصیه می‌شود. چنانچه با دوز 5 mg بیمار علائمی ندارد، می‌توان هر هفته دوز را کم کرد و در عرض 6 تا 8 ماه قطع نمود. در بیمارانی که از همان ابتدا با نارسایی کلیه پیشرفتند و نیاز به دیالیز ظاهر می‌کنند و در عرض 2 تا 3 ماه از درمان ایمونوساپرسیو، بهبودی حاصل نمی‌گردد، توصیه به ادمه درمان با ایمونوساپرسیوها نمی‌شوند.

رمیشن کامل

از نظر کلیوی به شرایطی اطلاق می‌گردد، که عملکرد کلیوی به حد با ثبات برسد. به علاوه سدیمان ادراری از نظر RBC Cast منفی باشد و نمونه سانتریفوژ شده ادرار حاوی سلولهای قرمز کمتر از 5/hpf باشد. بر اساس متدهای BVAS، که معمولاً در عمل به ندرت از آن استفاده می‌شود، رمیشن کامل زمانی است که درجه بیماری 0 باشد و هیچ شواهدی از نظر بالینی، رادیولوژی، و پاتولوژی دال بر بیماری فعال وجود نداشته باشد. توضیح اینکه رمیشن کامل کلیوی لزوماً به این معنی نیست که تمام پارامترها به حالت اولیه برگردید زیرا ممکن است در طی مراحل فعال بیماری، به درجاتی آسیب برگشت ناپذیر کلیه‌ها رخ داده و

پروتئینوری و افزایش کراتینین سرم ناشی از آن بوده و ارتباطی به فعالیت بیماری نداشته باشد. پس پروتئینوری پایدار، معیاری برای فعالیت بیماری نیست لذا باید به درستی بیماری فعال کلیه را از آسیب برگشت ناپذیر کلیه‌ها تفکیک نمود. نقش چک سریال ANCA به عنوان مارکری برای تعیین فعالیت بیماری در پیگیری بیماری شناخته شده نیست.

عود بیماری (Recurrence)

برگشت مجدد علائم و نشانگان بیماری واسکولیت فعال در هر عضوی را عود بیماری می‌گوییم که شامل:

- 1- هموپترزی یا خونریزی ریوی و یا ظاهر جدید یک ندول ریوی و یا یک ندولی که از قبل وجود داشته باشد، رشد کرده و بزرگتر شود (یه شرطی که عفونت ریوی مطرح نباشد).
- 2- وجود سدیمان ادراری فعال با یا بدون افزایش کراتینین
- 3- به طور دائم PR3-ANCA مثبت باقی بماند.
- 4- گزراش واسکولیت نکروزان در بیوپسی کلیه هر عضوی مانند Uveitis, Iritis, Mononeuritis Multiplex

اکثر عودها در طی سال اول بعد از قطع داروهای ایمونوساپرسیو رخ می‌دهد و ممکن است همان یا هر ارگان دیگری را در گیر کند. باید به درستی عود بیماری را از عفونت عضو و در مورد کلیه از مزمن شدن ضایعه کلیوی تمایز داد. پیشنهاد می‌شود بیماران از نظر عود بیماری هر دو ماه یک باردر طی سال اول بعد از خاموشی بیماری و سپس هر 3 تا 4 ماه یک بار، ارزیابی شوند. ارزیابی بیماران از نظر کلیه شامل آزمایش ادرار از نظر هماچوری، تست‌های عملکرد کلیه، و علائم بالینی می‌باشد.

اگرچه تیتر ANCA سرم لزوماً زمان و احتمال عود را پیشگویی نمی‌کند اما بهتر است در 12 تا 18 ماه اول ماهیانه چک شود. به مجرد رویت ANCA مثبت در طی پیگیری‌ها، با

دقت بیشتری بیمار را از نظر احتمال علامت دار شدن و عود زیر نظر می‌گیریم اما به صرف ANCA مثبت، درمان عود را شروع نمی‌کنیم.

درمان عود بیماری

اگر بیمار هنوز تحت درمان نگه دارنده بوده و عود محدود و بدون درگیری‌های به مخاطره اندازندۀ عضو می‌باشد، صرفاً دوز کورتون و داروی ایمونوساپرسیو در حال مصرف را بیشتر می‌کنیم. در بیمارانی که تحت درمان با آزاتیوپرین و یا MMF هستند میتوان از Immunoglobulin وریدی (ماهیانه تا 6 ماه و هر ماه به مدت 4 روز و با دوز 0.5 g/kg)¹⁹ برای درمان عود استفاده کرد.

چنانچه عود بیماری بعد از اتمام دوره درمان نگه دارنده بوده اما بدون درگیری‌های به مخاطره اندازندۀ عضو می‌باشد، میتوان مجدداً داروهای مرحله نگه دارنده را با مصرف یک دوره کوتاه کورتون آغاز کرد.

در بیماران مبتلا به درگیری شدید کلیوی از سیکلوفسفامید و یا ریتوکسیمب می‌توان استفاده کرد. در صورتی که درمان اولیه بیماری با سیکلوفسفامید بوده است، ریتوکسیمب به سیکلوفسفامید ارجح است. اگرچه دوز تجمعی ایمن (Safe) برای سیکلوفسفامید دقیقاً تعريف نشده است، اما بر اساس داده‌های یک مطالعه گذشته نگر، دوز تجمعی کمتر از 36 گرم، Safe در نظر گرفته شده و به نظر می‌آید دوز بالای 36 گرم با ریسک فزاینده سرطان (به غیر از سرطان پوست غیر ملانوما) همراه است. بنابراین اگر بیمار این اندازه سیکلوفسفامید دریافت کردد، پیشنهاد می‌شود درمان عود بیماری وی با ریتوکسیمب باشد.²⁰

برای درمان نگه دارنده در صورتی که اولین عود بیماری یس از گذشت دوره درمان نگه دارنده باشد، می‌توان همان دارو را با طول مدت درمان طولانی‌تر نسبت به بار اول مجدداً تجویز نمود. اما چنانچه عود در حین دوره درمان نگه دارنده روی دهد، باید نوع دارو را تغییر داد.

در بیماران معدودی که عودهای پیاپی دارند باید مانند گیرندگان پیوند کلیه به صورت دراز مدت بر روی درمان نگه دارنده قرار گیرند. درمان عود در بیماران دیالیزی مزمن نیز به مانند بیماران غیر دیالیزی است.

پیش آگهی بیماران

بیماری واسکولیت AAV هم به جهت خود بیماری و هم به جهت عوارض حاصل از درمان‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی با مرگ و میر قابل ملاحظه‌ای همراه است. بیماری شامل واسکولیت غیرقابل برگشت عضو، عفونت‌ها و سیتوپنی، افزایش Morbidity بروز سرطان، نارسایی قلبی، ترومبوز وریدی و آمبولی ریه می‌باشد. میزان مرگ بیماران بر اساس مطالعات مختلف از 12 تا 44 درصد گزارش شده است که در بیماران نارسایی کلیه تحت دیالیز دائم این میزان بیشتر می‌شود.

عوامل تعیین کننده در پروگنوza بیماران از نظر کلیوی شامل درگیری شدید کلیوی در ابتدای بیماری، عدم پاسخ مناسب به درمان ایمونوساپرسیوایله، عودهای مکرر کلیوی، سن بیشتر از 65 سال، و درجه گسترده فیروز بافت بینابینی و آتروفی تویول در بیوپسی کلیه می‌باشند. به علاوه بیماران ANCA با MPA , GPA Anti-GBM مثبت که به طور همزمان Antibody مثبت نیز دارند، پروگنوza بدتری دارند.^{21,22}

اگرچه داده‌های اندکی در ارتباط با پروگنوza بیماران مسن و درمان آنها با داروهای ایمونوساپرسیو وجود دارد اما اکثر مطالعات حاکی از میزان مرگ بالای این بیماران می‌باشد و اگرچه به درمان پاسخ می‌دهند، اما عوارض جدی و وخیم پس از درمان نیز قابل توجه است.

درمان بیماری Anti-GBM Antibody

این بیماری نادر بوده و جزو بیماری‌های اتوایمیون است که در سال 1919 توسط آقای

گودپاسچر در مواجهه با بیمار ۱۹ ساله با تظاهرات خونریزی ریوی و در گیری کلیه کشف شد. در حال حاضر، اگر بیماری با ترکیب خونریزی ریوی، گلومرولونفريت، و وجود آنتی بادی های Anti-GBM، بروز کند، به سندرم Goodpasture معروف است و در سایر موارد، بیماری فقط محدود به کلیه Renal Limited است. یافته پاتوگنومونیک این بیماری رسوب خطی IgG بر روی غشاء پایه گلومرول میباشد. آنتی بادی های Anti-GBM بر ضد بخش غیر کلاژنی زنجیره α_3 کلاژن تیپ ۴ تولید میشوند. توزیع سنی بیماری Bimodal است (با دو Peak سنی به ترتیب در ۳۰ و ۶۰ سالگی).

در صورت عدم درمان بیماری، بیماران به سرعت به سمت نارسایی برگشت ناپذیر کلیه و یا مرگ پیشرفت خواهند کرد. تشخیص زود هنگام و شروع سریع درمان در کنترل این بیماری بسیار مهم است.

در حال حاضر ترکیب پلاسمافرزیس با سیکلوفسفامید و کورتیکواستروئید برای شروع درمان، توصیه میشود. معمولاً پلاسما فرزیس به تنهایی استفاده نشده و در ترکیب با سیکلوفسفامید و کورتیکواستروئید، توصیه میشود.²³

طول دوره درمان با پلاسما فرزیس، ۲ تا ۳ هفته به صورت روزانه یا یک روز در میان با حجم ۴ لیتر و جایگزینی با آلبومین، میباشد. در صورت انجام بیوپسی کلیه و یا خونریزی ریوی، میتوان ۱ تا ۲ لیتر آخر را با FFP جایگزین نمود.

در پایان دوره، بیمار از نظر توقف خونریزی ریوی و تیتر آنتی بادی Anti-GBM بررسی میشود. در صورت کاهش چشمگیر تیتر آنتی بادی و اتمام خونریزی، نیازی به ادمه پلاسما فرزیس نیست. اما اگر تیتر آنتی بادی هنوز بالا باشد و یا خونریزی ریوی ادامه داشته باشد، باید برای یک دوره دیگر پلاسمافرزیس را تمدید کرد. در بیمارانی که دچار عفونت در حین درمان با پلاسمافرزیس میشوند، علاوه بر شروع آنتی بیوتیک های مناسب، توصیه به مصرف یک دوز Ig وریدی (400-400 mg/kg) میگردد.

اگرچه درمان بعضی از بیماران از همان ابتدا با کورتون خوراکی بوده است، اما اکثر

مطالعات درمان با پالس متیل پردنیزولون (mg/kg 30-15) به صورت وریدی در عرض 20 دقیقه روزانه برای 3 روز متوالی و سپس شروع پردنیزولون (Maximum Dose: 1 mg/kg/d، Maximum Dose: 60-80 mg/d) را پیشنهاد می‌کنند. زمانی که بیماری فروکش کرد (معمولًا در عرض 3 هفته)، دوز کوتون به تدریج Taper می‌شود و به 20 میلی گرم کاهش یافته و تا 6 هفته در همین دوز باقی می‌ماند و سپس به آرامی دوز کم می‌شود و بعد از گذشت 6 ماه قطع می‌گردد. به علت طول مدت مصرف دارو و احتمال بروز عوارض پوکی استخوان، گاستربیت، و عفونت‌های قارچی دهان، توصیه به مصرف کلسیم و ویتامین D و یا بیسفسفونات‌ها، مهار کننده‌های Proton Pump یا گیرنده‌های H₂، و نیستاتین می‌شود.

- سیکلوفسفامید: دارو با دوز 2-3 mg/kg به صورت خوراکی روزانه شروع می‌شود و 2 تا 3 ماه ادامه می‌یابد. در بیماران با سن بیش از 60 سال، دوز دارو بهتر است از 100 میلی گرم روزانه تجاوز نکند. اگرچه تاکنون اثربخشی نسبی سیکلوفسفامید خوراکی به وریدی شناخته نشده است، توصیه به مصرف خوراکی دارو می‌گردد. در بیمارانیکه تحمل خوراکی دارو رانداشته و یا قابل اعتماد نباشند، هم چنین در بیماران با نارسایی شدید کلیه که الیگوری دارند و احتمال بروز مسمومیت مثانه در صورت مصرف خوراکی دارو افزایش می‌یابد، می‌توان از سیکلوفسفامید وریدی استفاده کرد. برای پیشگیری از بروز عفونت با پنوموسیستیس کارینی تجویز کوتریموکسازل توصیه می‌شود.

- ریتوکسیم: ریتوکسیم به همراه پردنیزولون، ممکن است به عنوان یک درمان آلترناتیو مطرح باشد اما برای تایید این موضوع، نیاز به انجام کارآزمایی بالینی می‌باشد. البته در بیمارانی که از دریافت سیکلوفسفامید امتناع کرده و یا با عوارض دارو مواجه می‌شوند و هم چنین در بیماران مقاوم به درمان استاندارد، می‌توان از ریتوکسیم استفاده کرد. دوزهای اول و دوم ریتوکسیم باید بعد از اتمام دوره 7 روزه پلاسما فرزیس باشد تا دارو از طریق پلاسما فرزیس حذف نگردد. سپس بعد از گذشت 48 ساعت، دوره دوم پلاسما فرزیس (7 سیکل دوم) شروع می‌شود. پس از پایان دوره دوم، می‌توان دوزهای سوم و

چهارم ریتوکسیمیب را تجویز نمود. البته هنوز مطالعات کنترل شده‌ای که این نتایج را تایید کنند در دسترس نیستند.²⁴

مدت درمان مشخص نیست. اما چون آنتی بادی‌ها در عرض 6 تا 9 ماه کاهش یافته و حذف می‌گردد، به نظر می‌آید که وقتی بیماری فروکش کند، می‌توان درمان را با داروهای پردنیزولون به همراه آزاتیوپرین (1-2 mg/kg) به مدت 6 تا 9 ماه ادامه داد.

در بیمارانی که با 3-2 هفته پلاسمافرزیس، عالیم بیماری شان فروکش نموده و تیتر آنتی بادی منفی شده است، با توجه به احتمال کم عود بیماری می‌توان درمان را با 3 ماه سیکلوفسقامید و 3 تا 6 ماه پردنیزولون و کاهش و قطع تدریجی دارو کامل کرد. در صورتی که آنتی بادی هنوز مثبت بوده و علائم بالینی نیز ممید بیماری فعال باشد، پلاسما فرزیس را برای یک دوره دیگر تکرار می‌کنیم. سپس، آنتی بادی در فواصل 1-2 هفته به صورت سریال چک می‌شود تا زمانیکه در دو نوبت متوالی، منفی گردد. سپس آنتی بادی تا 6 ماه به طور مرتب چک می‌شود تا از منفی بودن مستمر آن اطمینان حاصل گردد. در صورتی که آنتی بادی هنوز مثبت باشد، درمان با سیکلوفسقامید تا 4 ماه ادامه می‌یابد.

چنانچه بعد از 4 ماه از درمان با سیکلوفسقامید و پردنیزولون، هنوز تیتر آنتی بادی بالا باشد، باید از اینکه این آنتی بادی، حقیقتاً بر ضد بخش غیر کلازنی زنجیره α_3 کلازن تیپ 4 که اپیتوپ پاتوزنیک است، تولید می‌شود یا خیر، مطمئن شویم. در صورتی که آنتی بادی به صورت اختصاصی مثبت باشد، باید پردنیزولون را یا به تنها یا و یا با آزاتیوپرین (1-2 mg/kg) به مدت 6 تا 9 ماه ادامه داد.

اگرچه درمان‌های ذکر شده در بالا برای موارد بروز بیماری با درگیری ریوی و یا در گیری شدید کلیه (کراتینین سرم بیشتر از 5 میلی گرم بر دسی لیتر که هنوز به درمان زود هنگام دیالیز احتیاج ندارد) می‌باشد، اما اکثر پزشکان موارد با درگیری خفیفتر کلیوی را نیز به همین روش درمان می‌کنند.

در مواردی که شروع بیماری با درگیری شدید آغاز می‌شود و بیمار نیاز به دیالیز پیدا

می‌کند، احتمال برگشت عملکرد کلیه، ضعیف است و بیمار باید از این حقیقت آگاه شود. در چنین مواری پزشک باید فواید و زیان‌های درمان‌های تهاجمی را بسنجد و سپس تصمیم گیری نماید، به ویژه اگر بیمار خونریزی ریوی نداشته باشد.

لیکن از آنجا که تشخیص سودمند بودن یا نبودن درمان از پیش ممکن نیست، اتفاق نظر برآن است که این بیماران، به ویژه در صورت مثبت بودن یکی از شرایط زیر، به طور کوتاه مدت درمان شوند:

1- درگیری حاد کلیه (که در این صورت احتمال غیرقابل برگشت بودن آسیب کلیه کمتر است)

2- مثبت بودن همزمان آنتی بادی‌های ANCA, Anti-GBM

3- جوان بودن بیمار

در صورتی که پس از 3 ماه از درمان بیمار هنوز وابسته به دیالیز باقی بماند و درگیری فعال غیر کلیوی نیز نداشته باشد، بهتر است درمان با سیکلوفسگامید قطع گردد.²²

درمان‌های جدید

نتایج اولیه از انجام Immunoabsorption با استفاده از Sepharose-Coupled Sheep-Antihuman IgG Column برای 25 سیکل به همراه درمان با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی در درمان بیماران حتی آنها بیکار که تحت درمان با دیالیز هستند، امید وار کننده است.

عود بیماری

عود بیماری ناشایع است و آنتی بادی‌ها بعد از 12 تا 18 ماه خود بخود ناپدید می‌شوند. اگرچه داده‌های کافی برای تخمین دقیق میزان عود در دسترس نیست، عود بالینی بیشتر در بیماران با درگیری توام وسکولیت ANCA Ab مثبت و بیماری Anti-GBM دیده می‌شود و

به نظر می آید عامل عود بیماری بخش مربوط به وسکولیت ANCA مثبت باشد.²⁵ بیماران سیگاری و افرادی که در تماس با ذرات هیدروکربن‌ها هستند نیز در معرض عود می‌باشند. بنابر این به افراد سیگاری توصیه به قطع سیگار و به آنهایی که تماس شغلی دارند توصیه به تغییر شغل می‌گردد. درمان عود بیماری شامل ایمونوساپرسیوها و پلاسمافرزیس می‌باشد و معمولاً خوب پاسخ می‌دهد.²⁶

در بیماران مقاوم به درمان، اگرچه اطلاعات در دسترس در حد گزارشات موردي است اما درمان با MMF و ریتوکسیمپ پیشنهاد شده است.

در صورتیکه بیماری به مرحله ESRD رسید، پیوند کلیه بعد از گذشت 6 ماه از منفی شدن آنتی بادی‌ها توصیه می‌شود. عود بیماری پس از پیوند نادر است.

پیش آگهی

با توجه به ماهیت بیماری که خود محدود شونده است، معمولاً بیمارانی که بقای یک ساله با کلیه طبیعی را تجربه می‌کنند، بهبود یافته تلقی می‌گردند. در واقع بقای بیمار و کلیه با درجه آسیب کلیوی در زمان تظاهر بیماری یعنی مقدار کراتینین سرم، تعداد کرسنتهای گزارش شده در بیوپسی کلیه، و نیاز به دیالیز در ابتدای بیماری، ارتباط تنگاتنگ دارد. بیمارانی که از ابتدای نیاز به دیالیز ندارند، معمولاً به درمان پاسخ داده و در پیگیری دراز مدت، عملکرد کلیوی مناسبی پیدا می‌کنند. در حالی که بیمارانی که از ابتدای نیاز به دیالیز دارند، معمولاً به دیالیز وابسته باقی مانده و برگشت کار کلیه در آنها بعید است.

:KDIGO توصیه‌های

صرف همزمان سیکلوفسقامید به مدت 3 ماه و کورتیکواستروئید به مدت 6 ماه به همراه پلاسمافرزیس به مدت 2 هفته توصیه می‌شود. این درمان برای همه بیماران به جز بیماران کاملاً وابسته به دیالیز و یا بیمارانیکه وجود کرسنت در نمونه بیوپسی کلیه شان 100 درصد باشد، توصیه می‌گردد.

References:

1. Hedger N, Stevens J, Drey N, Walker S, Roderick P. Incidence and Outcome of Pauci-Immune Rapidly Progressive Glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-Year Retrospective Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15:1593–1599.
2. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC. Ann Rheum Dis. EULAR Recommendations for the Management of Primary Small and Medium Vessel Vasculitis. *2009;68:310–317.*
3. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener Granulomatosis: an Analysis of 158 Patients. *Ann Intern Med.* 1992; 116:488–98.
4. Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for Renal Vasculitis in Adults. A systematic Review. *BMC Nephrol.* 2010; 11:12.
5. EUVAS. CYCLOPS. <http://www.vasculitis.org/protocols/CYCLOPS.pdf> (accessed 10 March 2008).
6. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An Interdisciplinary Approach to the Care of Patients with Wegener's Granulomatosis: Long-term Outcome in 155 Patients. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:1021–32.
7. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2180–2188.
8. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab Versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363:211–220.
9. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab Versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363:221–232.
10. Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, et al. Intravenous Immunoglobulin (IVIg) Therapy in MPO-ANCA Related Polyangiitis with Rapidly Progressive Glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2004; 57:S17–8.
11. Birck R, Warnatz K, Lorenz HM, et al. 15–Deoxyspergualin in Patients with Refractory ANCA-Associated Systemic Vasculitis: a Six-Month Open-Label Trial to Evaluate Safety and Efficacy. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:440–7.
12. Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, Nowack R, Flores-Suarez LF, van der Woude FJ. Treatment of Refractory Wegener's Granulomatosis with Antithymocyte Globulin (ATG): an Open Study in 15 Patients. *Kidney Int.* 2004; 65:1440–8.
13. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective Study of TNF α Blockade with Infliximab in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Systemic Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:717–21.

14. Snowden JA, Saccardi R, Allez M. Haematopoietic SCT in Severe Autoimmune Diseases: Updated Guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2012; 47: 770–790.
15. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2790–2803.
16. Guillemin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab Versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2014; 6:1771-1780.
17. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: a Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2010; 304:2381–2388.
18. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, et al. The Clinical Course of ANCA Small Vessel Vasculitis on Chronic Dialysis. *Kidney Int.* 2009; 76:644–651.
19. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al. Intravenous Immunoglobulins for Relapses of Systemic Vasculitides Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies: Results of a Multicenter, Prospective, Openlabel Study of Twenty-Two Patients. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:308–317.
20. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, et al. Malignancies in Wegener's Granulomatosis: Incidence and Relation to Cyclophosphamide Therapy in a Cohort of 293 Patients. *J Rheumatol.* 2008; 35:100–105.
21. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, et al. Coexistence of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies and Myeloperoxidase-ANCA in Crescentic Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:253–262.
22. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Chances of Renal Recovery for Dialysis-Dependent ANCA-Associated Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:2189–2197.
23. Johnson JP, Moore Jr J, Austin III HA, et al. Therapy of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease: Analysis of Prognostic Significance of Clinical, Pathologic and Treatment Factors. *Medicine (Baltimore).* 1985; 64:219–227.
24. Uzma AS, Nora GS, Marina M. Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Rituximab:A Case-Based Review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 42:567–572.
25. Franco D, Stefano B, Loreto G. Goodpasture's Disease: A Report of Ten Cases and a Review of the Literature. *Autoimmunity Reviews.* 2013; 12:1101–1108.
26. Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD. Recurrent Goodpasture's Disease. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27:573–578.
27. Joshi K, Nada R, Minz M, et al. Recurrent Glomerulopathy in the Renal Allograft. *Transplant Proc.* 2007; 39:734–736.

درمان و پیش آگهی لوپوس نفریتیس

دکتر مهران فرج الهی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی گلستان

کلیه یکی از اعضائی است که در بیماری لوپوس به انواع مختلف می‌تواند درگیر گردد. تقریباً تمام انواع بیماریهای کلیه از قبیل نفрит حاد، سندرم نفروتیک، نارسایی حاد کلیه، کرسنتیک GN، درگیری توبولواینترستیشیال، هماچوری، لکوسیتیوری، پروتئینوری خفیف، درگیری‌های بدون علامت ادراری، RTA کلاسیک، RTA هیپرکالمیک، CRF و ESRD در این بیماری دیده می‌شود. اهمیت این درگیری از آنجاست که با موربیدیتی و مورتالیتی بالایی معمولاً همراه است و پیش آگهی نهایی بیمار لوپوسی به نوع درگیری کلیوی آن ارتباط دارد. اولین بار در سال 1895 آقای Brooke آلبومینوری را در لوپوس توضیح داد. آقای Sir William Osler درگیری ارگانهای مختلف از جمله کلیه را در این بیماری شرح کرد و در سال 1957 آقای Muehreke پاتولوژی نفrit لوپوسی را در جزئیات تشریح کرد. در ایالات متحده آمریکا 35% بیماران بزرگسال که SLE دارند شواهد بالینی درگیری کلیه‌ها را در ابتدای بیماری داشته‌اند و معمولاً تا انتهای بیماری 50-60% بیماران این علائم را از خود نشان می‌دهند. این درگیری در سیاه پوستها و آمریکایی‌های اسپانیایی تبار بیشتر

از سفیدهای و در مردها بیشتر از زنان گزارش شده است.^{1,2} درگیری کلیه و شدت آن در نژاد آسیایی بیماران لوپوسی نیز بیشتر می‌باشد.²

تعاریف

تعريف نفریت لوپوسی شامل این موارد است. در بیمار لوپوسی Urine Dipstick و یا بیشتر از 3+ در Persistent Proteinuria > 0.5 g/d -1 2- حضور تمامی انواع Cellular Cast شامل RBC، Granular و یا Tubular Mixed

معیارهای جایگزینی شامل:

اما بدون شک بهترین راه تشخیص نفریت لوپوسی بیوپسی کلیه می‌باشد.¹ بر اساس یافته‌های بیوپسی کلیه، بیماران لوپوسی که درگیری کلیوی از نوع گلومرولونفریت داشته باشند به شش دسته اصلی تقسیم می‌گردند که در جدول شماره یک آخرین تقسیم بندی که توسط WHO مورد توافق قرار گرفته اشاره شده است. ولی باید خاطر نشان کرد که ضایعات توبولوانترسیسیل نفریت حاد بدون درگیری گلومرول، ضایعات عروقی اعم از رسوب کمپلکس ایمن، ترومبوتیک میکروآنژیوپاتی و ترومبوز ورید کلیوی با یا بدون ارتباط با لوپوس آنتی کواگلانت، ضایعات کلیوی ناشی از داروها خصوصاً ضدالتهابی غیر استروئیدی و در نهایت پودوسیتوپاتی را نیز باید از انواع دیگر درگیری کلیه به شمار آورد.

Table 1 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003 Classification of Lupus Nephritis

Class I	Minimal mesangial LN
	• Normal glomeruli by LM, but mesangial immune deposits by IF
Class II	Mesangial proliferative LN
	• Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by LM, with mesangial immune deposits
	• There may be a few isolated subepithelial or subendothelial deposits visible by IF or EM, but not by LM
Class III	Focal LN*
	• Active or inactive focal, segmental and/or global endo- and/or extracapillary GN involving <50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations.
	• III (A): Purely active lesions: focal proliferative LN
	• III (A/C): Active and chronic lesions: focal proliferative and sclerosing LN
	• III (C): Chronic inactive with glomerular scars: focal sclerosing LN
Class IV	Diffuse LN*
	• Active or inactive focal, segmental and/or global endo- and/or extracapillary GN involving >50% of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class is divided into diffuse segmental (IV-S) when >50% of the involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G) when >50% of the involved glomeruli have global lesions. Segmental is defined as a glomerular lesion that involves less than half of the glomerular tuft
	• IV-S(A) or IV-G(G): Purely active lesions: diffuse segmental or global proliferative LN
	• IV-S(A/C) or IV-G (A/C): Active and chronic lesions: diffuse segmental or global proliferative and sclerosing LN
	• IV-S(C) or IV-G(C): Inactive with glomerular scars: diffuse segmental or global sclerosing LN
Class V	Membranous LN#
	• Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by LM and by IF or EM, with or without mesangial alterations
Class VI	Advanced sclerosing LN
	• ≥90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity

درمان نفریت لوپوسی

از آنجایی که نفریت لوپوسی اصلی‌ترین عامل مورتالیتی بیماران لوپوسی بوده و در 20 الی 25 درصد بیماران منجر به ESRD می‌شود درمان نفریت یکی از اصلی‌ترین ارکان درمانی این بیماران می‌باشد.

برای موفقیت در درمان این بیماران مهمترین نکته‌هایی که باید مدنظر داشت:

1- شروع هرچه سریعتر مرحله القای درمانی (Remission Induction)

2- نگهداری بیماران به مدت طولانی در مرحله خاموشی با تجویز طولانی مدت داروهای

نگهدارنده

3- پرهیز و پیشگیری از ایجاد مسمومیتهاي احتمالي دارویی

مراحل درمان نفریت لوپوسی را می‌شود در پنج مرحله خلاصه کرد:

Adjunct Therapy •

Induction to Remission •

Maintenance of Remission •

Novel Therapy •

Renal Replacement Therapy •

Adjunct Therapy

هدف این مرحله از درمان، کاستن ریسک فاکتورهایی است که منجر به نارسایی مزمن کلیه شده و در همه انواع درگیری کلیه از جمله LN Membranous اندیکاسیون خواهد داشت. این مرحله از درمان شامل اقدامات محافظتی و درمانهای غیرسرکوب کننده سیستم ایمنی (Non Immunosuppressive Therapy) بوده و شامل این موارد میباشد:

-1 Hypertension of Treatment Aggressive: هدف رساندن و نگاه داشتن فشار خون بیماران در محدوده زیر 130/80 بوده و بهترین داروهایی که در این مرحله مورد استفاده قرار میگیرند شامل ACEI، ARBs و Diuretics هستند.

-2 Renin Angiotensin Inhibition: از طریق کاهش فشار داخل گلومرولی باعث کاهش سرعت پیشرفت بیماری میشوند.

هر زمان که Proteinuria $> 500\text{mg/d}$ باشد میتوانیم از داروهای منع کننده آنژیوتانسین استفاده کنیم و هدف کاستن 60% از میزان دفع پروتئین بیماران بوده و رساندن پروتئینوری به حدود 500-1000mg/d مطلوب میباشد. برای این منظور هم میشود از ACEI و هم از sARB و اسپیرینولاکتون استفاده کرد.

-3 Lipid Lowering Agents: هدف کاستن LDL به زیر 100mg/dL بوده که معمولاً با Statins درمان میکنیم اینکه این درمان تا چه حد میتواند از پیشرفت بیماری کلیوی جلوگیری کند تحت مطالعه قرار دارد.

-4 Anticoagulation: این درمان بویژه در بیمارانی که سندروم نفروتیک در زمینه کلاس پنج نفریت لوپوسی داشته باشند و آلبومین سرمشان زیر 2.5 g/dL بوده و یا بیماران با آنتی

فسفولیپید که خطر عوارض ترومبو آمبولیک بالای داشته باشند، اندیکاسیون پیدا می‌کند.

-5 Prevention of Osteoporosis and Treatment با توجه به ماهیت مزمن این بیماری و بویژه تجویز داروهایی مثل استروئیدها شانس ایجاد استئوپوروزیس در این بیماران بالا بوده و لذا تجویز داروهایی مثل کلسیم، ویتامین D و بی فسفوناتها هم در پیشگیری و هم در درمان این عوارض موثر می‌باشد.

-6 Prevention and Treatment of Infections دارند: UTI بویژه با Coli.E و Apneumoni توسط پنوموسیس کاربینی این بیماران باید سالانه واکسن آفولانزرا و هر پنج سال یک با ر واکسن پنوموسیس کاربینی را دریافت کنند و در افراد بالای 65 سال هم باید واکسن هرپس زوستر را نیز بگیرند. داروهای آنتی مالاریک حتی تؤام با استفاده از ایمونوساپرسیوها کمک کننده است.

Induction to Remission

درمان نفریت لوپوسی وابسته به شدت بیماری و هیستوپاتولوژی آن متفاوت می‌باشد ترکیب سیکلوفسفامید و کورتیکواسترویید از کورتیکواسترویید تنها موثرتر و بهتر می‌باشد.² با توجه به عوارض سیکلوفسفامید (CYC) مثل آمنوره و سیستیت هموراژیک و بدخیمی‌ها از سال‌های 1990 داروی مایکوفنولات موفتیل (MMF) عنوان جایگزین این دارو در مطالعات مختلف در مرحله القاء (اینداکشن) مورد آزمون قرار گرفتند و اثر بخشی آن به اثبات رسید و در مرحله نگهدارنده (Maintenance)، هم استفاده شد و تحقیقات دامنه داری در مورد استفاده از داروهای سرکوب ایمنی مثل Calcineurin Inhibitors و مواد بیولوژیک در حال انجام است.² مطالعات نشان داده که بیماران سیاه پوست و هیسپانیکها نسبت به نژاد سفید و آسیایی پاسخ کمتری به سیکلوفسفامید نشان می‌دهند.²

از آنجایی که روشهای درمانی متعددی برای بیماران نفریت لوپوسی ارائه شده و برای اینکه وحدت رویه‌ای اتخاذ شود یک سری گایدلاین‌هایی وجود دارند که بر اساس آنها استاندارد

سازی و یکسان سازی درمانی صورت می‌پذیرد که مهمترین این گایدلاينها هستند:

1- KDIGO Guidelines

2- The American College of Rheumatology (ACR) Guidelines

3- The Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA – EDTA) Recommendations for the Management of Lupus Nephritis

• کلاس I و II لوپوس نفریتیس

این دسته‌ها مشخصه شان رسوب مزانژیوم با یا بدون تکثیر سلولهای مزانژیال بوده و اکثرا علائم سندرم نفروتیک حاد را نشان نمی‌دهند.²

براساس KDIGO درمان در این دو دسته براساس درمان علائم غیرکلیوی لوپوس می‌باشد و اگر سندرم نفروتیک هم پیدا کرده باشند که ناشی از Podocytopatly همزمان می‌باشد باید از کورتیکواستروئیدها استفاده کنیم و در موارد مقاوم یک داروی سرکوب کننده ایمنی دیگر باید اضافه کنیم³ Podocytopathy حالتی از درگیری گلومرولی است که چسبندگی شدیدی بین پاهای کاذب ایجاد شده و رسوب ایمنی در گلومرول یا اصلا وجود نداشته و یا به میزان خیلی کم در مزانژیوم یا کاپیلرها دیده می‌شود.

بر اساس راهنمای EULAR برای نفریت لوپوسی کلاس II با پروتئینوری $1g/24\text{ h} >$ که با داروهای پلاک کننده رنین آنزیوتانسین آلدosteron کنترل نشده باشد باید از low to Moderate Dose پردنیزون ($0.25\text{-}0.5 \text{ mg/kg/d}$) به تنها یی یا ترکیب با Sprinolacton (عنوان استفاده کنیم.^{3,12} در یک مطالعه اخیر هم ثابت شده که استفاده از پلاک کننده آلدosteron) بطور قابل ملاحظه‌ای باعث کاهش دفع پروتئین و آسیب گلومرولی می‌شود.¹²

• کلاس III و IV لوپوس نفریتیس

نفریت Severe Proliferative: دوره طبیعی Early Phase (Induction) Immunosuppression - لوپوسی، بصورت التهاب ناشی از مداخله سیستم ایمنی و تخریب پیشرونده نفرونهاست و لذا خاموش کردن هر چه سریعتر فعالیت بیماری و تخریب التهابی نفرونهای اهمیت بسزایی دارد.²

هم KDIGO و هم ACR پیشنهاد می‌کنند که درمان با دوز بالای گلوکورتیکوئیدها بصورت ترکیبی با سیکلوفسفامید یا MMF (مايكوفنولات موفتیل) اولین درمان انتخابی برای کلاس III, IV نفریت لوپوسی هستند.²

در جدول شماره دو که در قسمت پایین صفحه ملاحظه می‌شود توصیه‌های درمانی و دوز داروهایی که در مرحله القای درمان در کلاس سه و چهار نفریت لوپوس مورد استفاده قرار می‌گیرند اشاره شده است.

Table 2 KDIGO recommended regimens for initial therapy of class III/IV Lupus Nephritis¹⁴

Regimen	A. NIH	B. Euro-Lupus	C. Oral CTX	D. MMF
CYC	i.v. CYC 0.5–1 g/m ² ; monthly for 6 months	i.v. CYC 500 mg every 2 weeks for 3 months	Oral CYC 1–1.5 mg/kg/day (maximum dose 150 mg/day) for 2–4 months	-
MMF	-	-	-	MMF up to 3 g/day for 6 months
Benefits shown by RCT in proliferative LN	Yes	Yes	Yes	Yes
Benefit shown by RCT in severe LN	Yes	Untested	Untested	Untested
Comments	Effective in Whites, Blacks, Hispanics and Chinese	Effective in Whites, untested in Blacks, Hispanics and Chinese	Effective in Whites, Blacks and Chinese Easy to administer and lower cost than oral CYC	Effective in Whites, Blacks, Hispanics and Chinese; high cost

براساس راهنمای KDIGO اگر وضعیت بیمار ظرف 3 ماه اول بعد از شروع درمان روبه وخامت گرایید یا باید درمان را عوض کرده و یا بیوپسی جدید کلیه گرفته شود اما راهنمای ACR تاکید می‌کند که این تصمیم گیری بعد از 6 ماه اول درمان گرفته شود.² پالس متیل پردنیزولون برای سه روز اول باید با پردنیزولون خوراکی (0.5-1 mg/kg/d) برای چند هفته ادامه داشته سپس به کمترین دوز ممکن که بیماری را کنترل کند کاسته شود اگر از اول پالس نداده باشیم باید دوز شروع پرونیزولون خوراکی بیشتر باشد (Up to 1⁴ mg/kg/d).

- سیکلوفسفامید (CYC): یک کورس طولانی‌تر سیکلوفسفامید برای مدت سی ماه در مقایسه با کورس‌های کوتاه مدت‌تر شش ماهه علیرغم کاهش قابل ملاحظه عود درگیری کلیوی، با عوارض شدیدتری مثل Intra-Epithelial Neoplasia همراه است.² پیشنهاد ACR یک کورس کوتاه مدت 6 ماهه سیکلوفسفامید برای القای درمانی (Azathioprine) AZA نفریت لوپوسی بوده که باید بعد از بهبودی بالینی با MMF و یا جایگزین شده و ادامه یابد.⁵ کورس طولانی مدت (تا یکسال) از سیکلوفسفامید خوراکی در مقایسه با فرم تزریقی عوارض شدیدتری دارد.² درمان ترکیبی با سیکلوفسفامید خوراکی و کورتیکواستروئید برای مدت 6 ماه اثرات درمانی خوب و عوارض قابل قبول در بیماران آسیایی که LN Membranous or/and Proliferative Diffuse داشته باشند را نشان میدهد.⁶ فرم خوراکی سیکلوفسفامید گرچه نسبت به فرم تزریقی آن، پاسخ اولیه کلیوی بهتری را نشان می‌دهد اما پاسخ بالینی طولانی مدت (شامل دو برابر شدن کراتینین، ESRD و مرگ) در هردو گروه خوراکی و تزریقی یکسان می‌باشد عوارض سیکلوفسفامید بیشتر از اینکه وابسته به راه تجویز دارو باشد وابسته به دوز کلی این داروست و برای همین KDIGO توصیه کرده حداکثر دوزی که یک انسان در کل زندگیش می‌تواند دریافت کند 36 گرم از سیکلوفسفامید می‌باشد.⁴

• (MMF) Mycophenolate Mofetil: تحقیقات نشان داده‌اند که MMF حداقل دارای همان اثر

بخشی درمانی در مقایسه با CYC بوده و به مراتب بهتر از CYC توسط بیماران تحمل شده و پذیرفته می‌شوند.⁷ MMF بویژه در بیماران آسیایی و چینی پاسخ بهتری داشته و دیده‌اند درمان این بیماران با پردنیزولون و هر کدام از داروهای MMF با CYC به مدت 6 ماه اثرات درمانی یکسانی داشته ولی شانس عفونت‌های شدید، Alopecia و Amenorrhea با MMF به مراتب کمتر می‌باشد.⁷ دوز شروع درمان برای القای درمان در موارد نفریت لوبوسی شدید در راهنمای KDIGO و EULAR سه گرم MMF در روز بوده اما راهنمای ACR توصیه به دوز سه گرم در روز برای بیماران غیر آسیایی و دو گرم در روز برای بیماران آسیایی دارند.²

Maintenance Immunosuppression

هر سه راهنمای EULAR , ACR , KDIGO توصیه می‌کنند بعد از القای درمان، بیماران کلاس III/IV نفریت لوبوسی باید درمان نگهدارنده بگیرند که شامل موارد زیر است:

- دوز کم کورتیکواسترویید خوراکی با (2 mg/kg/d) و یا AZA (1-2 g/d) می‌باشد.⁴
- گرچه در مطالعه MAINTAIN نشان دادند که درمان نگهدارنده با هر کدامیک از دو داروی MMF و یا AZA (در مجاورت گلوکوکورتیکوئید) اثرات یکسانی دارند⁸ اما مطالعه ALMS نشان داد که درمان نگهدارنده با MMF + گلوکوکورتیکوئید نسبت به درمان AZA + گلوکوکورتیکوئید شانس عود بیماری LN را کمتر می‌کند.⁹ دوز کورتون روزانه معمولاً بین 0.05 تا 0.2 mg/kg می‌باشد.

بویژه اگر بعنوان درمان اولیه (Induction) اگر از MMF استفاده کرده باشیم و سپس درمان نگهدارنده را با AZA ادامه دهیم شانس عود بیماری بیشتر می‌شود و لذا EULAR توصیه می‌کند که اگر از MMF بعنوان درمان اولیه و القاء کننده استفاده کردیم حداقل باید تا سه سال MMF را ادامه دهیم.⁵

Other Immunosuppressive Regimens

- (1) در مطالعات مختلف ثابت شده که در مرحله شروع و القای درمان (Induction) اگر از ترکیب گلوکورتیکوئید و AZA استفاده کنیم اثرات بهبودی کمتری نسبت به ترکیب گلوکورتیکوئید و CYC حاصل خواهد شد.¹⁰
- (2) در بعضی بیماران که نسبت به MMF و azag عدم تحمل داشته‌اند نشان داده شده که Cyclosporine هم می‌تواند اثر بخش باشد.²
- (3) ترکیب گلوکورتیکوئیدها با Calcineurin Inhibitors در بیماران چک و ژاپنی و چینی نشان داده شده که پاسخ بالینی قابل قبولی داشته‌اند.
- (4) در یک مطالعه بر روی بیماران چینی نشان داده شده که استفاده از سه دارو بصورت ترکیبی شامل کورتیکواسترویید + Tacrolimus + MMF منجر به خاموشی کامل بیماری با موفقیت بسیار قابل ملاحظه شده که حدود 65% Complete Remission در این دسته بیماران در مقایسه با 15% خاموشی کامل در دسته‌ای که ترکیب کورتیکواسترویید + CYC گرفته‌اند را نشان می‌دهد.¹¹
- (5) در یک مطالعه RCT نشان داده‌اند که Lupusnephritis Disease Activity Index (LNDAI) در بیمارانی که تاکرولیموس دریافت کرده‌اند $32,9 \pm 31\%$ کاهش نشان داده و حال اینکه در بیمارانی که Placebo دریافت می‌کردند $38,2 \pm 2,3\%$ افزایش یافته است¹² و بیمارانی که تاکرولیموس گرفته‌اند کاهش قابل ملاحظه‌ای در Proteinuria و افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان Serum Complement C3 داشته و عارضه خاصی در هیچیک از گروهها مشاهده نشد¹² و سرعت کاهش Proteinuria در دسته‌ای که تاکرولیموس دریافت کرده‌اند در مقایسه با داروهای دیگری که برای مرحله القای درمانی استفاده می‌شود بسیار سریعتر بوده است.
- (6) Plasma Exchange

هیچ مطالعه آینده نگری نتوانستند ثابت کند که تعویض پلاسمما در درمان N.L.A اثرات

سود بخشی داشته باشد و در یک مطالعه Randomized Trial هم نشان داده شده که تعویض پلاسما در مقایسه با دسته‌ای که ترکیب گلوکوکورتیکوئید Cyc+ گرفته‌اند هیچ اثر درمانی خاصی نداشته است.¹²

- اندیکاسیونهای Plasma Exchange در بیماران لوپوسی:

(۱) در موارد مقاوم به درمانهای معمول شامل کورتیکواستروئیدها و داروهای سرکوب کننده ایمنی

(۲) در SLE Neuropsychiatric در دیده شده که تعویض پلاسما عوارض نورولوژیک لوپوس راحتی در غیاب Anticardiolipin Ab بهبود می‌بخشد.

(۳) در Anticoagulation Catastrophic Antiphospholipid Ab Syndrome در همراه با باید تعویض پلاسما هم انجام شود.

(۴) آسیب کلیوی در بیماران لوپوسی که TTP هم داشته باشند.

(New Agents for the Treatment of Lupus Nephritis) Novel Therapy

(۱) Rituximab: یک مونوکلونال آنتی بادی بر علیه CD20 می‌باشد. در یک مطالعه 31 بیماری 375 mg/m²/ (Rituximab Refractory SLE و Relapsing SLE) داشتند تحت درمان با ۴w (w x 4w) قرار گرفته و بعد از پیگیری 30 ماهه این بیماران، ۹۷% از Cell B های محیطی تخلیه شده و خاموشی بیماری در ۸۷% بدست آمد (خاموشی کامل در ۱۷ بیمار و نسبی در ۱۰ بیمار) البته عود در گیری کلیوی در ۵۰% از بیماران ایجاد شد ولی اینها هم به دوز دوم Rituximab پاسخ نشان دادند.¹³

در مطالعه LUNAR نشان داده شده که اضافه کردن Rit به دوره اولیه در مرحله القا تاثیر چندانی در بهبودی کامل (Complete response) نداشته اما پاسخ نسبی بیماران به درمان را افزایش می‌دهد.¹⁴

مطالعه ADD – ON LUNAR نشان داد که اضافه کردن RTX بعنوان داروهای اضافه (ON –

(THERAPY) در مرحله القای درمان به رژیم استروئید و MMF اثر بخشی خاص نداشته و نتوانستند میزان بهبودی کامل (Complete Remission) را افزایش دهد اما مشخص شده RTX در درمان بیماران مقاوم به درمان و یا در بیمارانی که عود کلیوی (Renal Flares) داشته‌اند توانستند پاسخ کامل را در 30% بیماران و پاسخ نسبی را در 37% بیماران ظرف یکسال بعد از درمان ایجاد کند بویژه در بیمارانی که کلاس III نفریت لوپوس داشته‌اند در 81% در کلاس IV، 63% در کلاس V، 56% موفقیت درمانی داشته است.¹⁶

وجود سندروم نفروتیک و اختلال کارکرد کلیه عوامل پیش آگهی بد از نظر پاسخ به درمان با RTX محسوب می‌شوند.

مطالعات جدید نشان داده که اضافه کردن RTX به CYC هم نتوانسته اثر بخش خاصی نسبت به درمان با RTX به تنها بی ایجاد کند.¹⁶

Belimumab (2): این دارو به Soluble B-Lymphocyte Stimulator B-Cell Activating Factor که یکی از اجزای TNF بوده و برای رشد بلوغ و حیات Cell B بسیار ضروری است چسبیده و از فعالیت بیولوژیک این فاکتور جلوگیری می‌کند و این دارو می‌تواند علائم بالینی مارکرهای کارکرد کلیوی و یافته‌های سرولوژیک بیماران لوپوسی را بهبود بخشیده بخوبی توسط بیماران هم تحمل می‌شوند.¹²

Abatacept (3): یک Selective T Cell Costimulation Modulator در درمان RA بوده که در بزرگسالان و Juvenile Idiopathic Arthritis اثر بخش آن ثابت شده است.

دو مطالعه در دست بررسی هستند که این دارو را در نفریت لوپوسی بعنوان داروی کمکی Add-on Induction Therapy به رژیم CYC یا MMF اضافه کرده‌اند.^{12,15}

الگوریتمی که در صفحه بعدی ملاحظه می‌فرمایید بطور خلاصه روش شروع درمان و همینطور ادامه درمان استاندارد در کلاس سه و چهار نفریت لوپوسی را که مورد توافق ACR قرار گرفته توضیح میدهد.¹ (American College of Rheumatology Guidelines)

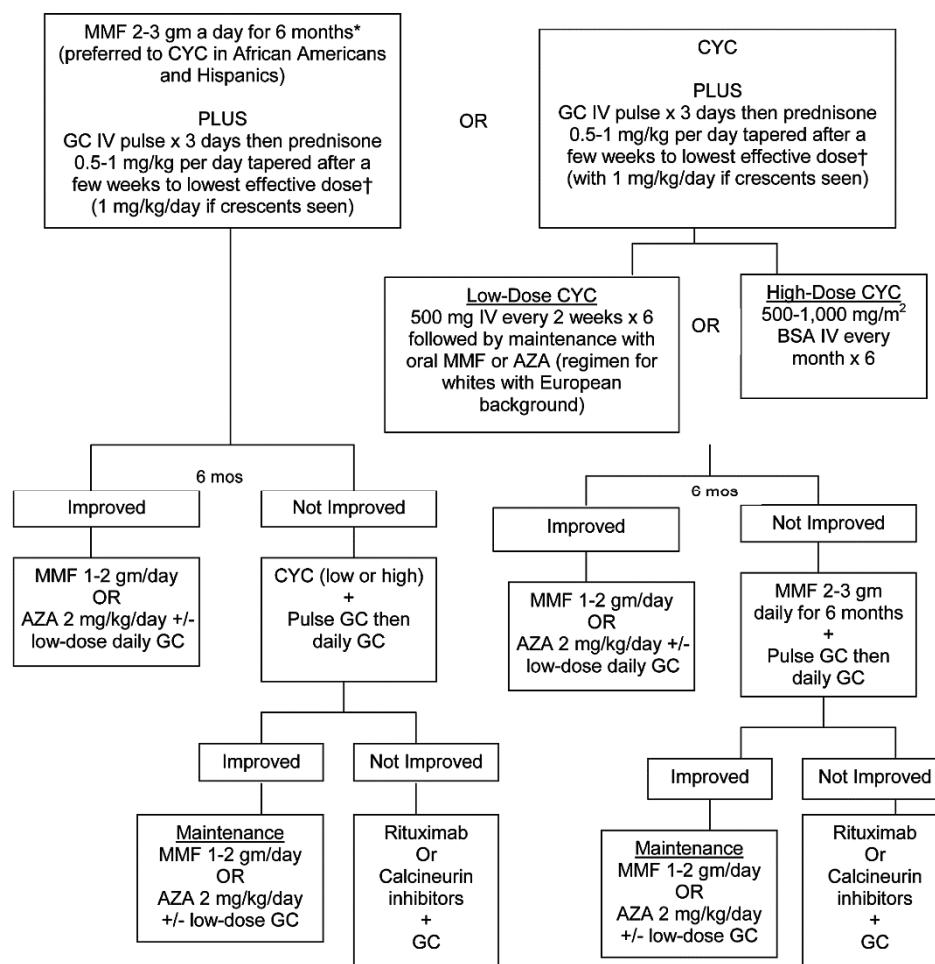


Figure 2. Class III/IV induction therapy. MMF=mycophenolate mofetil; * =the Task Force Panel discussed their preference of MMF over cyclophosphamide (CYC) in patients who desire to preserve fertility; GC=glucocorticoids; IV=intravenous; †=recommended background therapies for most patients are discussed in section III in the text; AZA=azathioprine; BSA=body surface area.

4 تاکرولیموس یک Macrolide Calcineurin Inhibitor است که از تکثیر T Cell انسانی

جلوگیری می‌کند. در یک RCT که توسط آقای Miyasako انجام شده اثر درمانی تاکرولیموس در بیماران LN که علیرغم دریافت گلوکورتیکوئید هنوز Persistent Nephritis داشته‌اند بررسی شده و مشخص گردیده که LNDAI (اندکس فعالیت بیماری نفریت لوپوسی) در دسته‌ای که تاکرولیموس دریافت کرده بودند $32.9 \pm 31.0\%$ کاهش داشته ولی در دسته پلاسبو $2.3 \pm 38.2\%$ این اندکس افزایش را نشان داده است.¹⁸ در دسته‌ای که تاکرولیموس را دریافت کرده‌اند کاهش خیلی شدید و واضح در میزان Proteinuria و افزایش در سطح مکمل 3C مشخص شده است و عوارض مربوط به درمان هم درد و دسته (تاکرولیموس و دارونما) هیچ تفاوت قابل ملاحظه‌ای با هم نداشته‌اند. در یک مطالعه موردي شاهدی هم توسط Szeto تاکرولیموس با پروتکلهای استاندارد CYC و یا AZA در درمان کلاس V لوپوس با هم مقایسه شده است. بعد از 24 هفته درمان میزان پاسخ کامل 38.9% و پاسخ نسبتی 44% در دسته تاکرولیموس بوده ولی در دسته کنترل میزان پاسخ کامل 36.8% و نسبی 57.9% بوده است گرچه کاهش در Proteinuria در دسته تاکرولیموس خیلی سریعتر از دسته کنترل بوده و عوارض دو دسته هم تفاوت چندانی با هم نداشته‌اند.¹⁸

- IVIG و پیوند سلولهای بنیادی را نیز در زمرة این درمان‌ها در لوپوس می‌توان تلقی کرد.

Class V Lupus Nephritis

بر اساس راهنمای KDIGO بیماران کلاس V که کار کرد کلیوی نرمال و Non-Nephrotic داشته باشند باید فقط با داروهای Antiproteinuric درمان شوند و گلوکورتیکوئید و داروهای سرکوب اینمی را باید برای بیمارانی استفاده کنیم که علائم بسیار شدید خطرناک خارج کلیوی داشته باشند. اما در بیمارانی که Pure Membranous و MMF پروتئینوری در حد سندرم نفروتیک داشته باشند باید ترکیبی از گلوکورتیکوئیدها و AMLS هم ثابت کردنده که پاسخ دهی به استفاده 6 (2-3 g/d)² در مطالعه

ماهه از CYC هم مشابه MMF می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که درمان با پردنیزولون به تنها‌یی نسبت به ترکیب پردنیزولون با یک داروی سایتوکسیک و یا ترکیب پردنیزولون با یک پاسخ دهنده کمتری داشته و شанс Relapse Calcineurin Inhibitor بعد از قطع CYC نسبت به Cyclosporin A بیشتر است.

اگر کلاس V لوپوس به صورت همراه با Proliferative LN باشد پیش آگهی را خیلی بد می‌کند چرا که عوارضی مثل عوارض ناشی از لخته شدن خون و Hyperlipidemia و شанс رسیدن به ESRD را افزایش می‌دهد.

در یک مطالعه RCT بیماران کلاس V به سه دسته تقسیم شده و یک دسته سیکلوسیپورین و یک دسته CYC و دسته سوم هم استیروئید دریافت کردند GFR همه بیماران در شروع درمان $83 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ بوده و Proteinuria بطور متوسط 5.4 g/d داشتند. بعد از یکسال شیوع خاموشی بیماری در دسته پردنیزولون ۲۷٪ در دسته CYC، ۶۰٪ و در دسته سیکلوسیپورین ۸۳٪ بوده اما شанс Relapse سندرم نفروتیک در دسته سیکلوسیپورین در مقایسه با دسته CYC بیشتر بوده است.¹⁷ در مقایسه بین MMF و CYC هم در درمان کلاس V نفریت لوپوسی نشان داده شده که اینها اثرات یکسانی دارند. مطالعات جدیدی هم در مورد اثرات درمانی Infliximab، Tacrolimus و sirolimus در دست اقدام هستند.¹⁷

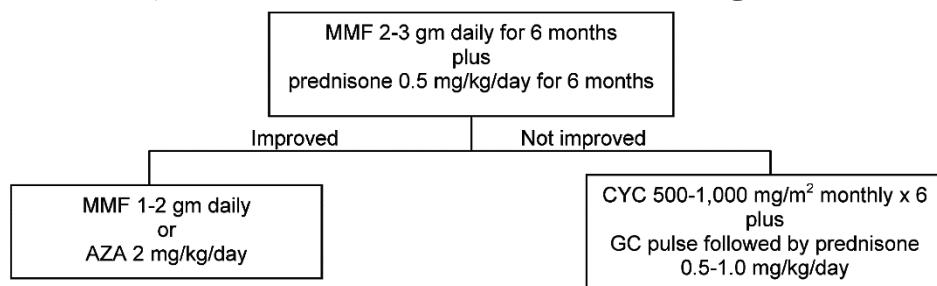


Figure 3. Treatment of class V without proliferative changes and with nephrotic range proteinuria (3 gm/24 hours). Recommended background therapies for most patients are discussed in section III in the text. MMF _ mycophenolate mofetil; AZA _ azathioprine; CYC _ cyclophosphamide; GC _ glucocorticoids.

الگوریتم بالا روش استاندارد درمانی بیماران نفریت لوپوسی کلاس ۷ که مورد توافق ACR قرار گرفته را خاطرنشان میکند.^۱

Lupus nephritis management in Asia

فاکتورهایی مثل کلاس اجتماعی اقتصادی بیماران و تفاوت‌های ژنتیکی و سطح سواد محدودیتهای مالی، Compliance بیماران تاثیراتی را درمان LN ایجاد می‌کنند. به همین خاطر با توجه به محدودیتهای هر کشوری ممکن است داروهای انتخابی در هر سه مرحله بیماری با کشور دیگر فرق داشته باشد.

در جدول پایین بطور خلاصه یک سری از راهنمایی‌هایی که در مورد درمان بیماران لوپوسی در جوامع آسیایی باید مد نظر قرار گیرند اورده شده‌اند.

Table 3 Summary of ALNN consensus recommendations for the management of lupus nephritis in adult Asian patients

Mild to Moderate Disease

- Initial treatment with moderate-dose corticosteroids alone or in combination with AZA or MMF. (Level 5)
- Anti-malarial treatment (e.g. HCQ) advisable unless contraindicated. (Level 2b)

Severe Disease

- Initial (Induction) immunosuppression in the form of combination therapy with corticosteroids (e.g. prednisolone 0.8 mg/kg/day) and either MMF or CYC (Level 1b)
- Pulse corticosteroid (e.g. methylprednisolone 0.5 to 1.0 g/day for 3 days) advisable when renal biopsy shows crescentic involvement >10% or evidence of deteriorating renal function. (Level 5)
- Tapering of corticosteroids to begin after 2 weeks except in patients with no sign of improvement, aiming to reach <20 mg/day after 3 months and ≤7.5 mg/day after 6 months. (Level 2b)
- Intravenous CYC regimen recommended when compliance is doubtful. (Level 2b)
- MMF dose during induction therapy should be 1.5–2 g/day. Duration of MMF treatment (i.e. before its discontinuation or replacement with AZA) should be at least 24 months when MMF used as induction immunosuppression. (Level 2b)
- Calcineurin inhibitors (in particular tacrolimus, on which there is more data) to be considered:
 - a. as induction therapy, in combination with corticosteroids, in patients who do not tolerate standard therapy such as MMF or CYC (Level 2b)
 - b. as maintenance immunosuppression, especially in patients with membranous features on renal biopsy and persistent proteinuria after induction phase (Level 4)
- Immunosuppressive treatment recommended for (pure) Class V LN when proteinuria ≥2 g/day. (Level 4)
- Monitoring of patients with active disease should be no less frequent than every 2–4 weeks, until the patient shows a definite trend towards improvement. (Level 5)

با توجه به آلگوریتم‌های فوق الذکر، تعریف بعضی از واژگان در سیر بالینی لوپوس کلیوی ضروری بنظر می‌رسد.

- 1- مقاومت به درمان: نرفتن بیمار به رمیشن علیرغم 3-12 ماه درمان مکفى
- 2- رمیشن: بهبود هماچوری و پیوری و کست‌های سلوی و کاهش میزان دفع ادراری پروتئین به زیر 500 میلیگرم و کاهش یا ثابت ماندن میزان کراتینین سرم همزمان با بهبود در فاکتورهای ایمنولوژیک (کمپلمانهای سرم، ANA و Anti DNA). در پاره ایی از موارد پروتئینوری بین 1/1-1 گرم روزانه بعد از 6 ماه درمان کافی با پیش آگهی کلیوی خوبی گزارش شده است. معمولاً در این موارد سکل اسکلروزانت گلومرولی و نه بیماری حاد پرولیفراتیو عامل ادامه پروتئینوری می‌باشد و بهترین راه افتراق آن بیوپسی کلیه مجدد است.
- 3- عودهای پرولیفراتیو (Relapse or Renal Flare): سدیمان فعال ادراری، افزایش دفع ادراری پروتئین و کراتینین سرم، معمولاً همراه با فعالیت مجدد ایمنولوژیک (کاهش کمپلمان و افزایش آنتی بادی‌ها). ریسک فاکتورهای متعددی برای عود شناخته شده است که اهم آن عبارتند از: شدت بیماری اولیه، تأخیر در رسیدن به رمیشن، کامل یا ناکامل بودن رمیسیون‌ها، معمولاً عودهای نفریتیک با پیش آگهی کلیوی بدتری همراه هستند.
- 4- عود پروتئینوریک: در این نوع عود، فقط پروتئین ادرار به بیش از 2 گرم روزانه افزایش می‌یابد، در حالیکه سدیمان ادراری و کراتینین تغییری نکرده‌اند. معمولاً این حالت در تبدیل ضایعه گلومرولی به نوع مامبرانوس یا اسکلروز پیشرونده گلومرولی دیده می‌شود که بهترین راه تشخیص افتراقی آن بیوپسی کلیه خواهد بود. در موارد خفیف عودهای پرولیفراتیو اگر بیمار دارویی نمی‌گیرد میتوان پردنیزولون را با دوز 60 میلیگرم شروع و در عرض 3-6 ماه آنرا کاهش داد. در صورتیکه بیمار روی درمان نگاه دارنده می‌باشد باید دوز استروئید را افزایش داد و دوز داروی نگهدارنده اعم از آزاتیوپرین و مایکوفنولات را نیز بالا برد. در موارد عود متوسط یا شدید پرولیفراتیو شروع مجدد یک داروی ایمونوساپرسیو همراه با افزایش گلوكورتیکوئیدها پیشنهاد می‌گردد. اگر بیمار در درمان اولیه سیکلوفسفامید گرفته است و درمان نگهدارنده با آزاتیوپرین در حال انجام است،

اکثر گایدلاین‌ها شروع مایکوفنولات را بجای سایکلوفسفامید مجدد ترجیح می‌دهند. در صورت درمان اولیه با مایکوفنولات می‌توان از سیکلوفسفامید استفاده بعمل آورد اگر بیمار روی درمان نگهدارنده مایکوفنولات هست بیمار باید سیکلوفسفامید دریافت نماید و در صورت عودهای مکرر و مقاوم به درمانهای فوق از ریتوکسیمیب استفاده نمود. یکی از درمانهای بسیار موفق دیگر جهت کنترل عودهای پرولیفراتیو و پروتئینوریک اضافه کردن تاکرولیموس به درمانهای قبلی بیمار می‌باشد.

کلاً باید به این موضوع نیز توجه کرد که پروگنووز درگیری کلیوی در لوپوس و شانس نارسایی انتهایی کلیه، با عوضاً علل غیر کلیوی از قبیل جنس مذکور، ترومبوسیتوپنی و لکوپنی، کمپلمن پائین، آنتی DNA بالا علیرغم درمان، آنتی فسفولیپید مثبت و موقعیت بد اجتماعی، اقتصادی در رابطه است که در این موارد خطر عودهای کلیوی، دیالیز و مرگ بالاتر خواهد بود. در رابطه با علل کلیوی، فاکتورهایی از قبیل کارکرد غیرطبیعی کلیه در هنگام مراجعت، تأخیر در شروع درمان ایمنوساپرسیو، عدم پاسخ مناسب درمانی و عودهای کلیوی با بدترین پروگنووز کلیوی و حتی مرگ به علل کلیوی همراه هستند.

(RRT) Therapy Replacement Renal

حدود 10-30% از بیمارانی که در دسته Proliferative Lupus Nephritis هستند به ESRD میرسند و این درصد در دسته نفریت لوپوسی ممبرانوس خیلی کمتر می‌باشد. این دسته از بیماران که به ESRD ختم می‌شوند، نیازمند RRT هستند که در مرحله اول باید تحت درمان دیالیز (چه همودیالیز و یا CAPD) قرار گرفته و سپس پیوند کلیه برای آنها انجام پذیرد. بقای بیماران لوپوسی که به ESRD رسیده باشند شبیه سایر بیماران می‌باشد گرچه شانس مرگ بیماران لوپوسی در سه ماه اول نارسایی کلیه بیشتر از سایر علل ESRD هست.

شانس پریتونیت و عفونتهایی که به کاتتر دیالیز صفاتی مربوط نیستند نیز در بیماران

لوپوسی بیشتر از سایر بیماران دیده میشود. مدت زمانی که توصیه میشود بین شروع دیالیز و انجام پیوند کلیه فاصله بیافتد بین سه تا شش ماه میباشد و بیماران لوپوسی که پیوند کلیه (Recurrent Rejection) میشوند نسبت به سایر بیماران پیوندی شанс پس زدگی‌های مکرر (Recurrent Rejection) بیشتری را دارند.

پیشنهادات

با توجه به مطالعاتی که در دست اقدام میباشد به نظر میرسد داروی Tacrolimus در حال پیدا کردن جایگاه محکمی در درمان نفریت لوپوسی بوده و لذا انجام مطالعات RCT برای ارزیابی اثر این دارو در ایران نیز بسیار ضروری بنظر میرسد. مطالعات موردنی موفقیت قابل توجه این دارو را در ایرانیان نشان داده است.

References:

1. Hahn BH. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment and Management of Lupus Nephritis; Arthritis Care & Research. 2012; 64(6):797-808.
2. Mok CC. Overview of Lupus Nephritis Management Guidelines and Perspective from Asia Nephrology. 2014;19:11-20.
3. Bertsias GK, Tektonidou M, Amouta Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) Recommendations for the Management of Adult and Pediatric Lupus Nephritis. Ann Rheum Dis. 2012; 71:1771-82.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. Kidney INT. 2012; Suppl 2:139-274.
5. Bertsias GK, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) Recommendations for the Management Adult and Pediatric Lupus Nephritis. Am Rheum Dis. 2012; 71:1771-82.

6. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Lai KN. Long-term Outcome of Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis Treated with Prednisolone and Oral Cyclophosphamide Followed by Azathioprine. *Lupus*. 2005; 14:265-72.
7. Chan TM, Tse KC. Long-term Study of Mycophenolate Mofetil as Continuous Induction and Maintenance Treatment for Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:1076-84.
8. Houssiau FA, et al. Azathioprine Versus Mycophenolate Mofetil for Long-term Immunosuppression in Lupus Nephritis: Results from MAINAIN Nephritis Trial. *Am Rheum DIS*. 2010; 69:2083-9.
9. Dooley MA, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2011; 365:1886-95.
10. Grootscholten C, et al. Azathioprine Methylprednisolon Versus Cyclophosphamide in Proliferative Lupus Nephritis. A Randomized Controlled Trial. *Kidney Int*. 2006; 70:732-42.
11. Bao H, Liu ZH. Successful Treatment of Class V + IV Lupus Nephritis with Multitarget Therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19:2001-10.
12. Uchida K, Nitta K. Recent Advances in the Treatment of Lupus Nephritis. *ClinExpNephrol*. 2012; 16:202-213.
13. Catapano F. Long-term Efficacy and Safety of Rituximab in Refractory and Relapsing Lupus Nephritis Nephrol Dial Transplant. 2010; 25:3586-92.
14. Brad H, Rovin, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Patients with Active Proliferative Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2012; 64(4):1215-1226.
15. Wofsy D. Abatacept for Lupus Nephritis Arthritis & Rheumatism. 2012; 64(11): 3660–3665.
16. Moron G. Rituximab vs Mycophenolate and vs Cyclophosphamide Pules for Induction Therapy of Active Lupus Nephritis; a Clinical Observation Study. *Rheumatology*. 2014; 53:1570-1577.
17. Al-shoyeb H. Treatment of Proliferative and Membranous Lupus Nephritis; Review of Key Clinical Trials. *Am J Med sci*. 2012; 243 (1):86-901.
18. Miyasaka N, et al. Efficacy and Safety of Tacrolimus for Lupus Nephritis: a Placebo-Controlled Double Blind Multicenter Study Mod. *Rheumatology*. 2009; 19:606-15.

گلومرولونفریت پس از عفونت‌ها

Post Infections Glomerulo Nephritis (PIGN)

دکتر رقیه اکبری، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل

شامل گروهی از گلومرولونفریت‌ها می‌باشد که بدلیل عوامل عفونی متفاوت ایجاد می‌گردد.

این عارضه میتواند بصورت Acute Nephritic Syndrome سندروم نفریتیک حاد، سندروم نفروتیک و RPGN تظاهر کند.¹ شیوع PIGN حدود 20% موارد می‌باشد. استاف اورئوس پس از PSGN شایعترین علت آن می‌باشد.² عوامل دیگر شایعتر شامل هپاتیت C، هپاتیت B، HIV، مalaria، شیستوزومیاز می‌باشند.

پاتوژنز

از مدت‌ها قبل مشخص شده که گلومرولونفریت‌ها میتوانند عفونتهای شدید را عارضه دار کنند (Complicate) که یکی از این موارد اندوکاردیت است.³ مکانیسم زمینه‌ای میتواند بصورت رسوب گلومرولی کمپلکس ایمنی که بصورت درجا تولید شده⁴ و یا به دام افتادن کمپلکس ایمنی در گردش⁵ مکانیسمی که از ابتدا در مورد PIGN بدنیال عفونتهای باکتریایی شناخته شده است.^{6,7,8}

در یک مورد آنتی ژن استرپتوكوک در رسوب ايمنى در كليه شناسائي گردید⁹ و در مورد ديگر آنتى بادي عليه انتروكوك در رسوب شناسائي شد.¹⁰ سير PIGN در افراد مختلف و شرایط عفونی مختلف متفاوت میباشد. عنوان مثال در اندوکارديت باكتريال پس از درمان آنتى بيوتيکی فانکشن کلیوی در عرض يك تا دو هفته شروع به بهبود نموده و در عرض 6 هفته بهبود می‌يابد¹¹ گرچه ممکن است هماچوری تا 6 ماه ادامه يابد. سير GN پس از عفونت ویروسی متفاوت‌تر بوده که در مورد عفونتهاي HIV و هپاتيت B و C در ادامه بخش مورد بحث قرار خواهد گرفت.

- نژاد: گلومرولونفريت به نژاد خاصی تعلق نداشته و در مناطق كمتر توسعه يافته بدليل شيوع بيشتر عفونتها شايunter میباشد.¹
- جنس: در جنس خاصی شيوع بيشتر ندارد گرچه طبق برخى گزارشات به شيوع بيشتر برخى انوع در مردان خصوصا در سنين بالاتر اشاره شده است.^{12,13,14}
- سن: PIGN در بچه‌ها شايunter بوده گرچه شيوع آن در تمامي سنين تائيد گردیده است و با افرايش سن پيش آگهی آن بدتر خواهد بود.

غير از انوع شايunter بيشتر موارد PIGN بدنیال عفونتها بصورت Case Report و بصورت پراکنده گزارش ميشوند که در ذيل به برخى از آنها خواهيم پرداخت.

• گلومرولونفريت بدنیال بروسلا:

در گيرى کلیوی با بروسلا را میتوان به سه نوع تقسیم نمود:

1- نفريت اينترسيسيل حاد يا پيلونفريت در هنگام عفونت

2- در گيرى مzman با گرانولوم و کازئيفيکاسيون

3- در گيرى به همراه اندوکارديت بروسلاي^{15,16}

IgA نفروپاتي ثانويه به همراه بروسلا توصيف شده است.^{17,18}

فيزيوپاتولوژي: پاتولوژي زمينه‌اي ميتواند در گيرى مستقيم (نفريت اينترسيسيل) و يا

در گیری بدليل کمپلکس اینمی در گردش باشد (گلومرولونفریت‌ها).^{19,20} بیمار با گلومرولونفریت بروسلا معمولاً با اختلالات در سدیمان ادراری بصورت پروتئینوری و یا ازوتمی مراجعه می‌کند.²¹ حتی هماچوری گراوس نیز ممکن است اتفاق بیفتد.²² در هر صورت عفونت بروسلا باید در بیماران با گلومرولونفریت حاد خصوصاً در مناطق اندمیک در نظر گرفته شود.²²

• گلومرولونفریت بدنیال مایکوباکتریوم توپرکلوزیس

عفونت مایکوباکتریوم توپرکلوز بندرت میتواند علت GN باشد. مطالعه رتروسپیکتیو روی بیماران TB-GN در فاصله سالهای 2002 تا 2009 که در آن تشخیص TB-GN بر اساس هماچوری کلیوی با پروتئینوری و یا پروتئینوری به تنها یی و بهبود آن پس از درمان آنتی TB به تنها یی، بعلاوه کشت مثبت مایکوباکتریوم توپرکلوز به روش PCR در نمونه بیوپسی میباشد. نوع در گیری کلیوی در بیشتر بیماران 76% موارد IgA نفروپاتی میباشد. تظاهرات TB-GN بسیار غیراختصاصی بوده و در مواردی که هماچوری و پروتئینوری بیمار- GN به درمانهای معمول پاسخ نمی‌دهد، باید به آن شک کرد. خصوصاً در بیوپسی کلیه باید بدنیال DNA مایکوباکتریوم توپرکلوزیس باشیم.²³

• گلومرولونفریت پس از عفونت و تشکیل ANCA

واکنش‌های بدن به عفونت میتواند باعث تظاهراتی از قبیل تب روماتیسمی و PGSN همینطور تظاهرات تهدیده کننده حیات گردد. مطالعات اولیه در این خصوص نشان داد که عفونت میتواند موجب پاسخهای ایمونولوژیک و بدنیال آن بیماریهای خاصی گردد (P). بعلاوه آنتی بادی‌های مختلف از جمله فاکتور روماتوئید (RF) و تشکیل ANA و (ANCA) تشکیل شده و میتوانند با تظاهرات ایمونولوژیک در حضور عفونت همراه باشند.²⁴

تشخیص تظاهرات ایمونولوژیک در خلال عفونت و تصمیم برای افزودن درمان ثانویه ایمونولوژیک به درمان آنتی بیوتیکی عفونت یک تصمیم مشکل میباشد (Q). در این راستا

گلومرولونفریت‌هایی که بدنبال مثبت شدن ANCA در مسیر عفونت رخ میدهند با افزایش واضح (Significant) مورتالیتی همراه میباشند. هیستولوژی درگیری گلومرولی میتواند راهنمایی برای انتخاب درمان مناسب باشد. موارد Panci- Immune GN معمولاً با افزودن ایمونوساپرسیو به آنتی بیوتیک درمان میشوند.²⁴

درمان

بسیاری از انواع GN پس از اندوکاردیت به درمان عفونت اولیه پاسخ میدهند.¹¹ گرچه گزارشاتی محدود مبنی بر اثر درمانی افزودن ایمونوساپرسیو و درمان استروئید در برخی عفونتها (لژیونلا) در موارد سندروم نفروتیک موجود میباشد.²⁵

یافته‌های کلیدی

بنابراین با مروری بر متون میتوان به این مهم بی برد که تقریباً احتمال بروز PIGN بدنبال هر عفونتی خواهد بود و هوشیاری درمانگر در این خصوص در یافتن آن موثر میباشد.

پیشنهادات تحقیقات آینده

ایجاد Database برای PIGN بدنبال انواع عفونتها بر اساس گزارشات نفروЛОژیستها در مناطق مختلف کشور.

References:

1. Rodringuze B. Acute post infectious glomerulonephritis. Pediatric Nephrology. 2009; 743–755.
2. Kidney Int Supplements. KDIGO clinical practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney int sup. 2012; 2(2): chap 9.
3. Lohlein M. Ueberhaemorrhagischen renales affectionen bei chronischer ulcerozer endocarditis," Medicinische Klinik. 1910; 10:375–379.

4. Lange K, Seligson G, and Cronin W. Evidence for the *in situ* origin of poststreptococcal glomerulonephritis: glomerular localization of endostreptosin and the clinical significance of the subsequent antibody response. *Clinical Nephrology*. 1983; 19(1):1:3–10.
5. Bayer AS, Theofilopoulos AN, and Eisenberg R. Circulating immune complexes in infective endocarditis. *New England Journal of Medicine*. 1976; 295(27):1500–1505.
6. Dixon FJ, Feldman JD, and Vasquez JJ. Experimental glomerulonephritis: the pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *Journal of Experimental Medicine*. 1961; 113:899–920.
7. Gutman RA, Striker GE, Gilliland BC, and Cutler RE. The immune complex glomerulonephritis of bacterial endocarditis. *Medicine*. 1972; 51(1):1–25.
8. Couser MWG. Mechanisms of glomerular injury in immune-complex disease. *Kidney International*. 1985; 28(3): 569–583.
9. Perez GO, Rothfield N, and Williams RC. Immune complex nephritis in bacterial endocarditis. *Archives of Internal Medicine*. 1976; 136(3):334–336.
10. Levy RL, and Hong R. The immune nature of subacute bacterial endocarditis (SBE) nephritis. *The American Journal of Medicine*. 1973; 54(5):645–652.
11. Medscape
12. Young Zheng X, Baowei RI, Tang LI. Meta analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus – associated glomerulonephritis. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(8):821-823.
13. Yi Z, Weijie Y, Nan Z. The efficacy of antiviral therapy on hepatitis B virus – associated glomerulonephritis: asystematic review and meta analysis *Annals of Hepatology*. 2011; 10(2): 167–173.
14. Nar SH. Post infectios glomerulonephritis in elderly. *JASN*. 2010.
15. Altiparmak MR, Pamuk GE, Pamuk OM, et al. Brucella glomerulonephritis: review of the literature and report on the first patient with brucellosis and mesangiocapillary glomerulonephritis. *Scand J Infect Dis*. 2002; 34:477-480.
16. Brucella Glomerulonephritis: Case Report and Review of the Literature.
17. Siegelmann N, Abraham AS, Rudensky B, et al. Brucellosis with nephrotic syndrome, nephritis and IgA nephropathy. *Postgrad Med J*. 1992; 68:834-836.
18. Nunan TO, Eykyn SJ, Jones NF. Brucellosis with mesangial IgA nephropathy: successful treatment with doxycycline and rifampicin. *Br Med J*. 1984; 288:1802.
19. Dunea G, Kark RN, Lannigan R, et al. Brucella nephritis. *Ann Intern Med*. 1969; 70:783-790.
20. Orte L, Teruel JL, Bellas O, et al. [Brucellosis of the kidney: description of 3 cases]. *Rev ClinEsp*. 1979; 152:461-464.

21. Altiparmak MR, Pamuk GE, Pamuk OM, et al. Brucella glomerulonephritis: review of the literature and report on the first patient with brucellosis and mesangiocapillary glomerulonephritis. Scand J Infect Dis. 2002; 34:477-480.
22. Ustun I, Ozcakar L, Arda N, et al. Brucella Glomerulonephritis: Case Report and Review of the Literature. Disclosures South Med J. 2005; 98(12):1216-1217.
23. Disclosures South Med J. 2005; 98(12):1216-1217.
24. Sun L, Yuan Q, Feng J, et al. Alert to tuberculosis-mediated glomerulonephritis: a retrospective study. Eur J ClinMicrobiol Infect Dis. 2012; 31(5):775-9.
25. Konstantinov KN, Emil SN, Barry M, Kellie S, and Tzamaloukas AH. Glomerular Disease in Patients with Infectious Processes Developing Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies. ISRN Nephrology. 2013.
26. Scholtz, et al. Post infections immunocomplex glomerulonephritis and legionnaires' disease in a patient with adult still's disease during treatment with interleukin 1 receptor antagonist anakinra. Journal of Medical Case reports. 2011; 5:299.

درمان و پیش آگهی گلومرولونفریت بعد از عفونت‌ها

(Post Infectious Glomerolu Nephritis)

دکتر رویا حمایتی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی یزد
دکتر رقیه اکبری، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل

مقدمه و بحث

گلومرولونفریت پس از عفونت IRGN یک بیماری وابسته به سیستم ایمنی است که توسط عفونت‌های باکتریایی غیرکلیوی ایجاد می‌شود، نمونه گلومرولونفریت وابسته به عفونت PSGN می‌باشد که بیشتر در کودکان ایجاد می‌شود.^۱

در طی سه دهه اخیر اپیدمیولوژی و پیامد بیماری تغییر زیادی کرده است، درکشورهای توسعه یافته درصد زیادی از بزرگسالان با سن بالا و یا با تضعیف سیستم ایمنی دچار بیماری می‌شوند، در واقع در نواحی صنعتی و در حال توسعه، انسیدانس گلومرولونفریت وابسته به عفونت در کودکان کاهاش یافته است. درگیری در جنس مذکور در IRGN بیشتر است و گزارش‌ها بیشتر درگیری سفیدپستان، و نژاد آسیایی را نشان میدهد. علایم به صورت سندرم حاد نفریتیک می‌باشد شایع‌ترین یافته پاتولوژی پرولیفراسیون اندوکاپیلاری گسترده و گلومرولونفریت اگزوداتیو توام با تعداد زیادی نوتروفیل اندوکاپیلاری می‌باشد و در

میکروسکوپ الکترونی Hump ساب اپی تلیال در اکثر موارد در PSGN و IRGN دیده می‌شود.^{1,2}

پاتوژن

بیماری و صدمه گلومرولی به دلیل گیرافتادن غیرفعال کمپلکس ایمنی (آنٹی ژن باکتری - آنتی بادی) در حال چرخش در گلومرول، یا تشکیل کمپلکس ایمنی در محل گلومرول، و یا وجود آنتی ژن کاتیونی در گلومرول بدون تداخل ایمونوگلوبین میباشد.³⁻⁷

PSGN

PSGN در کودکان 1-6 هفته پس از فارنژیت یا عفونت پوستی توسط استرپتوکوک نفритوژن ایجاد می‌شود، در کودکان مبتلا به هیپرتانسیون در ابتدا ممکن است تشنج وجود داشته باشد کاهش کمپلمان حدود 90% مشاهده می‌شود که معمولاً طی 2 ماه نرمال می‌شود. در PSGN شایع‌ترین رسوب IgG می‌باشد پروگنوز کوتاه مدت بیماری در کودکان خوب است.^{1,2}

IRGN در بزرگسالان

محل عفونت در بزرگسالان متفاوت است که شامل سیستم تنفسی فوقانی، پوست، ریه، قلب، و سیستم ادراری است. به نظر می‌رسد که در گیری سیستم تنفسی فوقانی در افراد جوان شایع تراست. عامل بیماری استافیلوکوک و استرپتوکوک می‌باشد که استرپتوکوک شایع‌ترین عامل در کشورهای در حال توسعه است، در کشورهای توسعه یافته استرپتوکوک و استافیلوکوک شیوع یکسانی دارند و باکتری‌های گرم منفی نیز 10% IRGN بزرگسالان را تشکیل میدهند. در درصد قبل توجهی از بزرگسالان، عفونت و بیماری IRGN همزمان تشخیص داده می‌شوند. علایم خارج کلیوی در بزرگسالان به صورت پورپورا گزارش شده است

که شایع‌ترین تظاهر خارج کلیوی در این گروه است. کاهش کمپلمن در 35-80% بزرگسالان دیده می‌شود. میکروسکوپ ایمونوفلورسانس به صورت تیپیک C3 را نشان می‌دهد.^{12,8}

IRGN در افراد مسن

در طی 4 دهه اخیر بیماری در این افراد از 6% به 34% افزایش یا فته است، محل عفونت در افراد مسن و دیابتی بیشتر آبسه‌های عمقی است. استافیلوکوک در افراد مسن 3 برابر شایع‌تر می‌باشد. در افراد مسن نیز، عفونت در زمان بیماری IRGN تشخیص داده می‌شود. هیپرتانسیون در 60-84% افراد مسن دیده می‌شود، نارسایی قلبی و یا تشدید آن نیز در افراد مسن شایع است که احتمالاً بیماری قلبی زمینه‌ای و تجمع آب و نمک در آن دخیل است. در افراد مسن و بیماری زمینه‌ای دیابت با گلومرولواسکلروز کراتینین سرم از ابتدا افزایش می‌یابد. IRGN در سنین بالاتر نیاز به دیالیزخواهند داشت. در 8% بیماری در افراد مسن، ANCA بر علیه میلوپروکسیداز و یا PR3 مثبت می‌شود. با توجه به همراهی بیماری‌های وابسته به افزایش سن همراه مانند دیابت و هیپرتانسیون، بافت کلیه IRGN در افراد مسن درجهاتی از گلومرولواسکلروز و آتروفی تویول، و فیبروز انترستیسم را نشان می‌دهند. مورتالیته در این گروه حدود 20% گزارش شده است.^{2,9,10}

IgA-Dominant IRGN

بیشتر در افراد مسن مشاهده می‌شود که از انواع IRGN محسوب می‌شود تا به حال بیشتر از 60 مورد از این بیماری در کشورهای اروپایی تشخیص داده شده است. اکثراً بیماران دیابتی با نفروپاتی دیابتی هستند که در سابقه، عفونت قبلی یا همزمان استافیلوکوک را دارند البته گزارش‌هایی از افراد دیابتی بدون نفروپاتی دیابتی و یا در افراد غیر دیابتی با عفونت استافیلوکوک وجود دارد. این افراد پرولیفراسیون اندوکاپیلاری و گلومرولونفریت اگزودادتیو در میکروسکوپ نوری دارند و در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس رسوب IgA و در میکروسکوپ

الکترونی Hump ساب اپی تلیال را نشان می‌دهند و کمپلمن پایین در این افراد شایع است. بنابراین تظاهرات اولیه در سن بالاتر، نارسایی حاد کلیه، عفونت استافیلوکوک، کمپلمن پایین، وجودرنگ آمیزی C3 بیشتر نسبت به IgA، و Hump ساب اپی تلیال به نفع این بیماری می‌باشد. از طرفی ضایعات واسکولیتی پوستی با و یا بدون رسوب IgA در عروق کوچک در IRGN IgA-Dominant دیده می‌شود که می‌تواند ضایعات پوستی بیماری هنوخ شونلاین را تقلید کند.²

IRGN در پیوند کلیه

IRGN در تعدادی از افراد پس از پیوند کلیه گزارش شده است. این مورد اغلب در سال اول پس از پیوند اتفاق می‌افتد مانند حالتی که خود بیمار کلیه داشته باشد محل عفونت هتروژن است و شامل سپتی سمی با منشا نامشخص، عفونت سیستم ادراری، آبسه پوست، فارنزیت، و کلانزیت می‌باشد عامل عفونت در اکثر موارد استافیلوکوک اورئوس می‌باشد و پروگنووز بیماری از بهبودی فعالیت کلیه تا از دست رفتن گرافت متفاوت خواهد بود.^{2,11}

تشخیص و درمان

بیوپسی کلیه معمولاً در کودکان انجام نمی‌شود زیرا علائم بالینی و دوره آن کلاسیک است ولی در اکثر بزرگسالان که تشخیص IRGN مطرح می‌باشد بیوپسی کلیه انجام شود. این کار برای تأیید تشخیص و یا رد کردن سایر گلومرولونفریت‌هایی است که علائم بالینی مشابه دارند و برای درمان ممکن است نیاز به داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی داشته باشند. درمان در IRGN شامل دریافت آنتی بیوتیک و درمان عوارض نفریت می‌باشد.² - براساس گاید لاین KDIGO عفونت ثابت شده استرپتوکوک در کودکان باید با پنی سیلین و در موارد آلرژی به آن از اریترومایسین درمان شود. هدف از این کار بهبودی عفونت و جلوگیری از انتقال استرپتوکوک نفریت‌هایی به اطرافیان و کسانی که با بیمار تماس دارند

- می‌باشد. به هر حال درمان عفونت در جلوگیری از درگیر شدن کلیه اثری ندارد.
- سندروم نفریتیک حاد در بزرگسالان در صورتی که با هیپرتانسیون شدید یا نارسایی قلبی همراه باشد نیاز به بستری دارد که با برقراری دیورز عالیم هیپرتانسیون و ادم بهبود می‌یابد.
 - بزرگسالانی که پروتئینوری بیشتر از 1 گرم طی 6 ماه دارند باید از داروهای ACEI و ARB استفاده کنند.
 - داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی: بر اساس یک کارآزمایی بالینی کوچک که در کودکان PSGN کرسنتیک انجام شده استفاده از داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی (پردنیزولون، آزاتیوپرین، و سیکلوفسفامید) در مقایسه با درمان‌های حمایتی مفید نبوده است.^{12,13} در کارآزمایی‌های بالینی نقش داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی در درمان IRGN اسپورادیک بررسی نشده است. علیرغم استفاده از استروئید درمان بزرگسالان به دلیل نارسایی کلیه با و یا بدون کرسنت، هیچکدام بر پیامد بیماری اثر مفیدی نداشته‌اند.^{1,2} اما استفاده از داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی (پردنیزولون، و یا بدون سیکلوفسفامید) در بزرگسالان IRGN کرسنتیک بسیار بحث انگیزتر از کودکان است زیرا در بزرگسالان عفونت در زمان درگیری کلیه فعال بوده و در تعداد زیادی از این افراد شرایطی از تضعیف سیستم ایمنی مانند دیابت وجود دارد لذا به دلیل فقدان سود ثابت شده و وجود خطر بالقوه این داروها، استفاده از این داروها در اکثر بزرگسالان توصیه نمی‌شود. در بزرگسالان با IRGN نکروزان و کرسنتیک وسیع (به خصوص افرادی که ANCA مثبت دارند) یک دوره درمانی با پالس استروئید با و یا بدون سیکلوفسفامید پیشنهاد می‌شود (موارد دیگری که میتواند منجر به RPGN شود باید در نظر گرفته شود) که البته باید عفونت فعالی وجود نداشته باشد و کنترالاندیکاسیونی برای تضعیف سیستم ایمنی نیز نباشد استفاده از استروئید در PSGN میتواند مفید باشد ولی برای سایر موارد

IRGN قبل از شروع استروئید باید فواید بالقوه شروع آن در نظر گرفته شود و ارزیابی دقیق بیمار برای اطمینان از کنترل عفونت ضروری است.²

براساس گاید لاین KDIGO استفاده از پالس متیل پردنیزولون به صورت وریدی در بیمارانی که RPGN دارند قابل استفاده است منوط به اینکه سایر علل RPGN و گلومرولونفریت کرسنتیک در نظر گرفته شود (شواهدی از کارازمایی بالینی وجود ندارد).

گلومرولونفریت تواام با اندوکاردیت عفونی

تاریخچه گلومرولونفریت تواام با اندوکاردیت عفونی با تغییر در اپیدمیولوژی بیماری و استفاده از آنتی بیوتیک تغییر کرده است. در آمریکا بیماری 40 مورد به ازای هر یک میلیون نفر در سال تشخیص داده می‌شود و بیماری در افراد با سنین بالا و افراد با دریچه مصنوعی قلب، معتادین تریقی، و بیماری ساختمانی قلب دیده می‌شود. استافیلیکوک اورئوس جایگزین استرپتوکوک ویریدانس به عنوان عامل اصلی اندوکاردیت عفونی شده است. انسیدانس گلومرولونفریت تواام با اندوکاردیت عفونی ناشی از استافیلیکوک اورئوس 78-22٪ می‌باشد که بالاترین آمار مربوط به معتادین تزریقی می‌باشد در این بیماران گلومرولونفریت کرسنت و نکروزان شایع‌ترین پاتولوژی می‌باشد. پروگنووز کوتاه مدت آن خوب بوده و درمان عفونت از طریق شروع آنتی بیوتیک برای مدت 4-6 هفته بستگی دارد.^{1,2}

نفریت ناشی از شانت

نفریت ناشی از شانت بیماری ناشی از رسوب کمپلکس ایمنی است که به عنوان عارضه عفونت مزمن شانت‌های بطنی دھلیزی و یا شانت‌های ونتریکولو-ژوگولر که برای درمان هیدروسفالی استفاده می‌شود ایجاد می‌شود. تشخیص بر اساس شواهد کلینیکی بیماری کلیوی به صورت هماچوری میکروسکوپی، پروتئینوری در محدوده نفروتیک، و گاهی افزایش

کراتینین سرم توام با هیپرتانسیون و تب طولانی و شواهدی به نفع عفونت مزمن در بیماران دارای شانت می‌باشد. که یافته‌های پاتولوژی در میکروسکوپ نوری به صورت گلومرولونفریت ممبرانوپرولیفراتیو می‌باشد و در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس رسوب IgM از IgG شدیدتر است و در میکروسکوپ الکترونی رسوب الکترون دنس مزانژیال و ساب اندوتلیال دیده می‌شود. اگر تشخیص زود گذاشته شود و درمان آنتی بیوتیکی شروع شود پروگنوز کلیوی خوب است. شانت‌های بطنی عروقی در ۳۰٪ موارد ممکن است عفونی شود. گلومرولونفریت ۲/۷٪ شانت‌های بطنی عروقی در ۳۰٪ موارد ممکن است عفونی شود. گلومرولونفریت ۲٪ موارد به فاصله ۲ ماه تا سال‌ها پس از گذاشتن شانت می‌تواند اتفاق بیفتد. عامل عفونی استافیلوکوک اپیدرمیدیس یا استافیلوکوک اورئوس هستند.^{1,2}

نتیجه گیری

گلومرولونفریت پس از عفونت IRGN به دنبال عفونت‌های باکتریایی ایجاد شده و درمان به موقع عفونت و انجام درمان‌های حمایتی در صورت بروز عوارض کمک کننده می‌باشد. به نظر می‌رسد که استفاده از داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی در موارد خاصی توصیه می‌شود.

پیشنهاد جهت تحقیقات آینده

طراحی و انجام کارازمایی بالینی برای ارزیابی درمان IRGN با آنتی بیوتیک با و بدون استروئید.

طراحی مطالعه‌ای برای تعیین آنتی ژن استرپتوکوک که اساسی برای ایجاد درمان از طریق واکسن شود.

طراحی مطالعات مولتی سنتر برای ارزیابی شیوع، بروز، و پروگنوز طولانی مدت گلومرولونفریت ناشی از اندوکاردیت عفونی.

References:

1. KDIGO Clinical Practice Guidline for Glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012; Supp (9):200-208.
2. Nasr S H, Radhakrishnan J, and D Agati V. Bacterial Infection- Related Glomerulonephritis in Adults. *Kidney Int.* 2013; 83:792-803.
3. Bastsford SR, Mezzano S, Mihatsch M, et al. Is the Nephritogenic Antigen in Post-Streptococcal Glomerulonephritis Pyrogenic Exotoxin B (SPE B) or GAPDH? *Kidney Int.* 2005; 68:1120-1129.
4. Rodriguez-Iturbe B, and Batsford S. Pathogenesis of Poststreptococcal Glomerulonephritis a Century After Clemens von Pirquet. *Kidney Int.* 2007; 71:1094-1104.
5. Nitsche-Schmitz D.P, and Chhatwal G.S. Host- Pathogen Interactions in Streptococcal Immune Sequelae. *Current topics in microbiology and immunology.* 2013; 368:155-171.
6. Takashi O, Nobuyuki Y, Kazuo y, et al. The Role of Nephritis- Associated Plasmin Receptor (NAPIr) in Glomerulonephritis Associated with Streptococcal Infection. *J Biomedicine and Biotechnology.* 2012; 2012:1-9.
7. Luo Y-H, Chuang W-j, Wu J-J, et al. Molecular Mimicry Between Streptococcal Pyrogenic Exotoxin B and Endothelial Cells. *Labratoary Investigation.* 2010; 90:1492-1506.
8. Luo C, Chen D, Tang Z, et al. Clinicopathological Features and Prognosis of Chinese Patients with Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis. *Nephrology (Carlton).* 2010; 15(6):625-31.
9. Srisawat N, Aroopoonsub L, Lewsuwan S, et al. The Clinicopathology and Outcome of Post-Infectious Glomerulonephritis: Experience in 36 Adults. *J Med Assoc Thai.* 2006; 89(S2):157-62.
10. Hamouda M, Mrabet I, Dhia NB, et al. Acute Post-Infectious Glomerulonephritis in Adults: a Single Center Report. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014; 25(3):567-71.
11. Moroni G, Papaccioli D, Banfi G, et al. Acute Post-Bacterial Glomerulonephritis in Renal Transplant Patients: Description of Three Cases and Review of the Literature. *Am J Transplant.* 2004; 4(1):132-6.
12. Zaffanello M, Cataldi L, Franchini M, et al. Evidence-Based Treatment Limitations Prevent any Therapeutic Recommendation for Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis in Children. *Med Sci Monil.* 2010; 16(4):79-84.
13. Kanai H, Sawanobori E, Koizumi K, et al. Pediatric Case of Crescentic Post-Streptococcal Glomerulonephritis with Myeloperoxidase Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody. *Clin Nephrol.* 2014; 27.

گلومرولونفریت به دنبال عفونت هپاتیت C

دکتر رفیه اکبری، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل

مقدمه و بحث

عفونت با هپاتیت C یک مشکل بهداشت عمومی بوده و تخمین زده میشود حدود 170 میلیون نفر در جهان آلوده به این ویروس میباشند.¹⁻³ عفونت HCV باعث اشکال مشخصی از GN در کلیه‌های طبیعی میگردد. از جمله گلومرولونفریت MPGNI همراه با کرایوگلبولینمی مختلط MPGNI⁴ بدون کرایوگلبولینمی،⁵ ممبرانوس،⁶ FSGS و GN پرولیفراتیو و میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک همراه با آنتی کاردیولیپین و فیبریلاری و ایمونوتاکتوئید و همینطور IgA نفوropاتی میباشند.⁷ از میان علل فوق MPGNI همراه با کرایوگلبولینمی نوع II همچنان شایعترین درگیری کلیوی ثانویه به HCV میباشد.⁸

پاتوژن

ضایعات کلیوی را میتوان به رسوب کمپلکس‌های ایمنی در گلومرول نسبت داد. در GN وابسته به کرایوگلبولینمی کمپلکس ایمنی از آنتی ژن هپاتیت C، IgA علیه هپاتیت C و یک فاکتور روماتوئید که یک IgM Kappa میباشد تشکیل میشود.⁹

درمان

کشف نقش علتی HCV در MC و در گیری کلیوی ناشی از آن منجر به یافتن رویکردهای درمانی متفاوتی برای کنترل MC و در گیری کلیوی ناشی از آن گردید که آن را میتوان به سه دسته تقسیم نمود:⁸

الف - درمان آنتی ویرال بر این باور که عفونت زمینه‌ای باعث تحریک سیستم ایمنی در ایجاد کمپلکس ایمنی میگردد.

ب - درمان کاهنده سلولهای B با هدف کاهش سلولهای B بعنوان تولید کننده کرایو گلبولین.¹⁰

ج - درمان‌های تضعیف کننده ایمنی غیراختصاصی با تفکر کاهش روند التهابی در ضایعات واسکولیتی.¹¹

درمان‌های غیراختصاصی

الف) درمان آنتی ویرال

نظر به یافتن ارتباط بین MC و HCV تلاش برای درمان MC با کنترل و درمان عفونت HCV صورت گرفت. در مطالعه‌ای که در سال 1994 توسط Misiani و همکارانش صورت گرفت بهبود در فانکشن کلیوی با درمان اینترفرون نشان داده شده ولی درمان روی پروتئینوری تاثیری نداشت¹² و متسفانه پس از قطع درمان عود در همه بیماران روی داد. پس از اینکه Peg inf و ریباورین توامان بعنوان استاندارد طلایی برای HCV محسوب گردید Alvia و همکاران⁹ با انتشار مقاله‌ای بر روی 18 بیمار مبتلا به MPGN همراه با MC پیشنهاد دادند که درمان آنتی ویرال برای مدت طولانی تری و حداقل 48 ماه ادامه یابد و حتی اگر پس از 12 هفته Load ویروس به اندازه 2 لگاریتم (2 Log) کاهش نیابد.

در متالیز برروی RCT 11 از 1994 تا 2007 درمان آنتی ویرال بر اساس INFa به طور واضحی باعث کاهش پروتئینوری در بیماران HCV-GN گردید و این اثر در بیمارانی که در آنها SVR به دست امده است واضح‌تر می‌باشد گرچه SVR نتوانسته است بطور واضحی باعث

بهبود کراتینین سرم گردد. در عین حال درمان با INFa میتواند باعث ثبات در سطح کراتینین سرم شود.¹³ متأسفانه اکثر مطالعات قدیمی بدلیل عدم بکارگیری درمانهای استاندارد کنونی یا با مقادیر استاندارد کنونی قدرت کافی ندارند ولی بطور کلی اطلاعات حاکی از نتایج مثبت پاکسازی HCV RNA از سرم و کاهش ایمنوگلبولین در گردش روی کاهش پروتئینوری و هماچوری و بهبود سطح Cr سرم میباشند.⁸

ب) درمان کاهنده سلولهای B

ریتوکسمب یک آنتی بادی منوکلونال کیمیریک بر علیه آنتی ژن CD20 میباشد یک پروتئین ترانس ممبران که بر روی سلولهای Pre-B و لنفوسيت‌های بالغ (Express) ظاهر میگردد.

ریتوکسمب بطور اولیه برای درمان Bcell-NHL استفاده گردید.¹⁴ بکارگیری آن برای علائم غیر کلیوی MC موثر بوده^{13,15} در SLE و در GN ممبرانوس اولیه نیز مفید بوده است. احتمال افزایش Load ویروس پس از کاهش سلولهای B توسط ریتوکسمب یک عامل بالقوه مضر برای این درمان بوده و بنظر میرسد ترکیب درمان Inf Peg و ریباورین با ریتوکسمب منطقی باشد. این درمان PIRR نامیده میشود / (PEG Inf / Ribaverin /¹⁶ Ritaxmab)

استفاده از ریتوکسیمب برای درمان MPGN ثانویه به HCV کرایوگلبولمنیک توسط Zaja و همراهان¹⁷ نشان داد درمان 4 هفته با دوز 375 mg/m² یکبار در هفته ریتوکسیمب) در یک بیمار که پاسخ درمانی به هیچکدام از درمانهای Infa ، پردنیزولون نداده بود) باعث غیرفعال شدن سدیمان ادراری و محو شدن پروتئینوری شده است.

مطالعه Rocattello و همکاران¹⁸ در سال 2006 نیز کاهش پروتئینوری در همه بیماران را نشان داد.

هنوز مشخص نشده که افزایش Tela Perevir (یک مهارکننده HCV پروتئاز که مشخص

شده در تیپ I عفونت هپاتیت C باعث پیشرفت SVR میشود)، به درمان PIRR در بیماران MC بتواند موجب افزایش SVR و کاهش میزان عود شود.¹⁶

(ج) درمانهای ایمونوساپرسیو غیراختصاصی

درمانهای ایمونوساپرسیو در تظاهرات شدید MC از قبیل GN ممبرانو پرولیفراتیو و نوروپاتی شدید و سایر عوارض واسکولیتی و تهدید کننده حیات مورد استفاده قرار گرفته‌اند.^{10,19} ترکیب کورتیکواستروئید ایمونوساپرسیو از قبیل سیکلوفسفامید و آزاتیوپرین برای زمانی استفاده شده که منتظر پاسخ آهسته به درمانهای آنتی ویرال بوده‌اند.

(د) درمانهای غیراختصاصی

استفاده از داروهای آنتی پروتئینوریک از قبیل ACEI و ARBs بعنوان کاهنده پروتئینوری میتواند برای همه بیماران مدد نظر قرار گیرد. همینطور استفاده از دیورتیک و داروهای آنتی هیپرتانسیو برای بدست آوردن فشارخون هدف (Target) در بیماران CKD بر اساس گایدلاین KDIGO توصیه میشود.

توصیه‌های کلیدی

در بیماران با کرایوگلبولینمی بدون علائم سیستمیک و MPGN و MPGK غیرکرایوگلبولینمیک و MGN و در کسانیکه پروتئینوری Moderate و کاهش آهسته ولی پیشرونده فانکشن کلیوی دارند درمان با Peg Inf α-2a و یا Peg Inf α-2B به همراه ریباورین در بیمارانی که GFR بالای 50 سی سی دارند توصیه میگردد.²⁰ میتوان EPO را بر حسب میزان هموگلوبین بیمار مورد استفاده قرار داد.

در بیماران با پروتئینوری نفروتیک و یا بیماریهای پیشرونده سریع (Rapidly Progressive Disease) توجه به دو نکته درمانی یعنی کنترل سندرمهای واسکولیتی و کنترل مستقیم

عفونت HCV با درمان آنتی ویرال مورد توجه واقع گردد. میتوان از پلاسما فرز، ریتوکسماب یا سیکلوفسفامید به همراه پردنیزولون وریدی استفاده نمود در جدول شماره ۱ دوز و نحوه درمان درج گردیده است.

احتیاط: ریباورین برای بیماران با نارسائی کلیه با GFR کمتر از ۵۰ سی سی برای جلوگیری از آنمی ناشی از همولیز توصیه نمیشود و احتیاطات بسیار و مانیتورینگ دقیق نیاز است.

نتیجه‌گیری

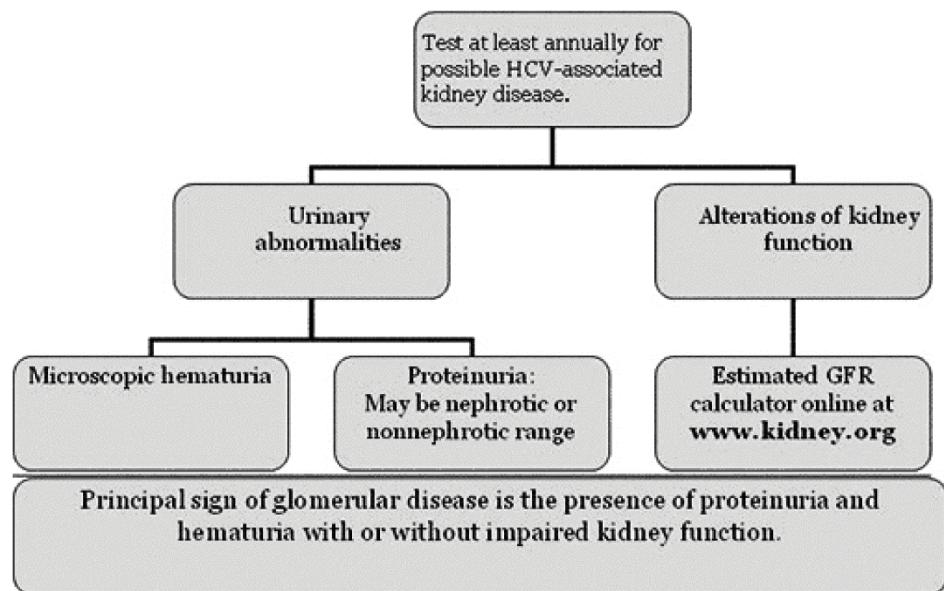
با توجه به مطالعات بهترین نوع برخورد با بیماران با عفونت HCV بر اساس KDIGO 2021 و KDOQI Guideline 2012 میباشد.²¹

- پیشنهاد میشود که بیوپسی کلیه برای تمامی بیمارانی که عفونت HCV همراه با شواهد کلینیکی GN دارند انجام شود (Weak).²⁰
- پیشنهاد میشود که بیماران با عفونت HCV حداقل سالی یکبار از نظر هماچوری و پروتئینوری و eGFR جدول 2 بررسی گرددن تا HCVGN احتمالی شناسائی گردد.²⁰
- اطلاعات محدودی در خصوص درمان آنتی ویرال HCVGN وجود دارد و اثر آن روی پیش آگهی نارسائی کلیه بخوبی شناخته نشده است.⁸
- پیشنهاد میشود در HCVGN MPGNA درمان آنتی ویرال بر اساس گایدلاین صورت گیرد و درمان ایمونوساپرسیو برای بیمار کلیوی کرایوگلبولینمیک پیشنهاد میگردد.²⁰

جدول 1

Cryoglobulinemia without systemic disease and MPGN Noncryoglobulinemic MPGN MGN In those with moderate proteinuria and slow but progressive loss of kidney function	Standard IFN or pegylated IFN alfa-2a (135 µg week-1 SQ in those with reduced creatinine clearance) OR pegylated IFN alpha-2B (1.5 µg kg-1 per week1 SQ plus ribavirin (if GFR is >50) With or without erythropoietin support depending on level of hemoglobin
Nephrotic-range proteinuria and/or rapidly progressive loss of kidney function and an acute flare of cryoglobulinemia and MPGN	Consider either plasma exchange (3 L of plasma thrice weekly for 2–3 weeks), rituximab (375 mg m-2 week-1 for 4 weeks), OR cyclophosphamide (2 mg kg-1 day-1 for 2–4 months) plus methylprednisolone pulses 0.5–1 g day-1 for 3 days PLUS Antiviral therapy as in other patients Two possible regimens should be considered for the treatment, depending on the severity of proteinuria and kidney function

جدول 2



Strength of recommendation	Wording of recommendation	Basis for strength of recommendation
Strong	An intervention 'should' be done	'High' quality evidence and/or other considerations support a strong guideline ^a
Moderate	An intervention 'should be considered'	'Moderate' quality evidence and/or other considerations support a moderate guideline ^a
Weak	An intervention 'is suggested'	'Low' or 'Very Low' quality evidence; predominantly based on expert judgment for good clinical practice ^a

^aSee Appendix 2: Grading the Strength of the Recommendations, p. S85.

References:

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol. 2007; 13:2436-2441.
2. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, et al. Viral hepatitis C. lancet. 2003; 362:2095-2100.
3. Williams R. Global challenges in liver disease. Hepatology. 2006; 44:521-526.
4. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. Kidney Int. 1998; 54:650-671.
5. Morales J, Morales E, Andre's A, Praga M. Glomerulonephritis associated with hepatitis Cvirus infection. Curr opin Nephrol Hyper tens. 1999; 8:205-211.
6. Stehman – Breen C, Alpers CE, Fleet WP, Johnson RJ. Focal segmental glomerular sclerosis among patients infected with hepatitis C virus. Nephron. 1999; 81:37-40.
7. N kaman, L rostaing, L Alric. Treatment of hepatitis-virus-related glumerulo Nephritis. Kidney int. 2006; 69:436-439.
8. Fabrizio fabrizi. Hepatitis C virus, cryogloba linemia, and kidney novel Evidence. Hindawi publishing coration scientific. 2012.
9. Alric L,Plaisier E,Thebault S, et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. Am J Kidney DiS. 2004; 43:617-623.
10. Reccatello D, Giachino O, Fornasieri A. Forum multidisc-ciplinare su "la syndrome HCV." G Ital Nefrol. 2000; 6:654-665.
11. Tarantino A, Campise M, Banfi G, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomeru-lonephritis. Kidney international. 1995; 47(2):618-623.

12. Misiani R, Bellavita P, fenili D, et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C. N engl J Med. 1994; 330:751-756.
13. Befeng, Ekneyan G, Zhong S. Effect of interferon-alpha-based antiviral therapy on hepatitis virus-associated glomeronephritis: meta-analysis. Nephrol Dial transplant. 2011.
14. Dario Roccatello, Simine Baldovino, Daniela Rossi. Long-term effects of anti- CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic nephri. Dial transplant. 2004; 19(12):3054-3061.
15. Quarticchio, Soardo G, Romano. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. Rheumatology. 2006; 45(7):812-816.
16. Dammaco F, Anna Tucci F. Pegylated inferno-, vibavirin, and Rituximab combined treapy of hepatitis C virus – related mixed cryoglobulinemia a long-term study. Blood. 2010.
17. Zaja F, De vita S, Mazzaro, C et al. Efficacy and safety of rituximed in type H mixed cryoglobulinemia. Blood. 2003; 101:3827-3834.
18. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al. long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. Nephrol Dial transplant. 2004; 19:3054-3061.
19. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D. Multicenter study on hepatitis C virus- Ralated cryogobulinemic glumeruloncphritis. AMj kidney dis. 2007; 49:69-82.
20. <http://www.kidney.org/professionals/KDoQI/12-10/604>.
21. Kidney int supplements. KDIGO clinical practice Gudeline for Gbmerulonephritis. Kidney int sup. 2012; 2(2): chap 9.

گلومرونفریت به دنبال هپاتیت B

دکتر آزیتا ظفرمحتشمی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

دکتر رقیه اکبری، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل

مقدمه و بحث

ویروس هپاتیت B (HBV)، یک ویروس هپاتوتروفیک با DNA دو رشته‌ای از خانواده هپادنا ویریدیه می‌باشد. عفونت HBV در سراسر دنیا به ویژه در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد.¹ امروزه تقریباً یک سوم جمعیت دنیا شواهد سرولوژیک ابتلا اخیر یا قبلی HBV را دارند و حدود 350-400 میلیون نفر دچار عفونت مزمن HBV هستند.^{2,3} به دنبال عفونت هپاتیت B ممکن است در گیری کلیوی نیز ایجاد گردد. احتمالاً نفوropاتی حاصل از هپاتیت B در زمینه ژنتیکی و عوامل محیطی رخ می‌دهد. شیوع نفوropاتی مرتبط با HBV به ویژه گلومرونفریت ممبرانوس، در مناطق اندمیک بالا و در مناطق غیر اندمیک مانند آمریکا و اروپای غربی پایین است و مطابقت با شیوع عفونت مزمن HBV دارد و گلومرونفریت ناشی از هپاتیت B شایعترین گلومرونفریت ثانویه در آسیای شرقی است.⁴ با این وجود، ابتلا به بیماری کلیه در عفونت HBV قابل پیش بینی نمی‌باشد.⁵

پاتوژن

عمدتاً ناشی از رسوب کمپلکس ايمى متشكل از انتى ن و بروس و آنتى بادى ميزبان مى باشد.⁶⁻⁸

انواع درگيرى های کلیه

⁹⁻⁶IgAN, FSGN, PAN, MPGN, MN

Anti-GBM Glomerulonephritis Superimposedon HBV-Associated Membranous Nephropathy

- MN: شایعترین فرم گلومرولونفريت ناشي از هپاتيت B بویژه در بچه هانفروپاتی مامبرانوس مى باشد. معمولاً پيش آگهی آن خوب است و خود به خود طی 4-6 ماه بهبود مى يابد. در بالغين معمولاً پيشرونده است، حدود 30% بالغين به سمت نارسايي کليه پيش مى روند و تنها 10% اينها نيازمند دياربيزخواهند بود.¹¹ براساس مطالعات ديگر وجود تستهای كبدی غيرطبيعي همزمان نشانه پروگنوزيدترمی باشد و بيش از 50% آنها در طی زمان کوتاهی به سمت ESRD پيش مى روند.⁹

- MPGN: بطور نادر ممکن است Mixed Cryoglobulinemia با آن همراه شود.¹⁰⁻¹³

- PAN: يك واسکولیت نکروزان در گير کننده عروق کوچک و متوسط مى باشد و در معمولاً 4 ماه بعد از شروع عفونت هپاتيت B رخ مى دهد.¹¹

درمان

امروزه داروهای متعددی جهت درمان عفونت مزمن هپاتيت B وجود دارد و در RCT ها اثرات آنها در درمان عفونت مزمن هپاتيت B بررسی شده است، اما در مورد اثر اين درمانها در گلومرولونفريت ناشي از هپاتيت B هیچ گونه مطالعه کنترل شده ای وجود ندارد و درمانهای رائئه شده برای درگيری های کلیوی ناشی از هپاتيت B براساس مداخلات کنترل نشده و

داده‌های مطالعات مشاهده‌ای می‌باشد. از آنجا که حذف ویروس جهت درمان بیماری کلیوی ضروری است لذا درمان بیماران با عفونت HBV و GN باید براساس گاید لاین‌های استاندارد درمان HBV باشد که عمدتاً شامل اینترفرون و یا آنالوگ هاینوکلئوتیدی - نوکلئوزیدی می‌باشد.¹⁵

درمان آنتی ویرال

- در بیمار کلیوی ناشی از HBV و وجود شواهد تکثیر فعال ویروس (سرولوژی مثبت HBeAg، تست مثبت HBV DNA) توصیه به درمان آنتی ویرال می‌گردد شامل:
- اینترفرون آلفا: (معمولًا Pegylated interferon alfa). اینترفرون علاوه بر توانایی ساپرسن تکثیر HBV، اثر Immunomodulation نیز دارد.
 - آنالوگ‌های نوکلئوتیدی - نوکلئوزیدی: مانند Lamivudine، Adefovir، Entecavir، Telbividine، Tenofovir

انتخاب درمان

بطور کلی اینترفرون در بچه‌ها و بالغین جوان و آنالوگ‌ها در بالغین بزرگتر انتخابی می‌باشد.

- اینترفرون: تحمل آن توسط بیمار مشکل‌تر است. اما احتمال ایجاد بهبودی پایدار با آن بیشتر است. لذا در بچه‌ها و بالغین جوان که بهتر می‌تواند تحمل کنند و کسانی که نمی‌خواهند طولانی مدت آنالوگ نوکلئوتیدی مصرف کنند ارجح است. اینترفرون در بیماران با سیروز توصیه نمی‌شود.¹⁷

آنالوگ‌های نوکلئوتیدی - نوکلئوزیدی

- شایعترین داروی بکاررفته در کلینیک لامیودین یکصد میلی گرم روزانه می‌باشد که در 75-85٪ موارد سبب بهبودی پروتئینوری و عملکرد کلیه شده است. بهبود کلیه اغلب در طی 3-6 ماه بعد از رمیشن ویروس رخ می‌دهد.²⁰⁻¹⁸

- تاثير Entecavir در کنترل تکثیر ویروس و کاهش پروتئینوری مشابه لامیودین می باشد اما میزان مقاومت به آن کمتر از 0,2 درصد در سال در مقایسه با 20% در سال در لامیودین می باشد. لذا Entecavir ، درمان آنالوگ ارجح می باشد.^{21,22}
- آنالوگ های جدید مانند Entecavir و Tenofovir که ریسک مقاومت دارویی با آنها کمتر است، جهت تجویز در بچه ها Approved نشده اند.
- نفووتوكسیک هستند، لذا توصیه نمی شوند، مگر در شرایطی که Tenofovir,Adefovir ویروس به سایر داروها مقاوم باشد.
- Vidarabine به علت عوارض نورولوژیک امروزه در درمان HBV بکار نمی رود
- اگر درمان اولیه با اینترفرون موثر نباشد و یا به خوبی تحمل نشود، درمان را به آنالوگ ها تغییر می دهیم و بر عکس اگر درمان اولیه با آنالوگ ها شکست بخورد یک دوره درمان با اینترفرون تجویز می کنیم.¹⁷

هدف درمان

هدف درمان در ابتدا بستگی به وجود یا عدم HbeAg نشانه تکثیر و عفونت زایی ویروس می باشد و تبدیل HbeAg به HbeAb معمولاً با کاهش HBV-DNA و بهبودی همراه است. لذا در بیمار Anti-Hbe + HbeAg هدف درمان تبدیل HbeAg به HbeAb و در بیمار - HbeAg هدف ساپرشن ویرمی با مونیتورینگ سطح HBV DNA می باشد.

مدت درمان

مدت درمان ایدهآل مشخص نیست.

- اگر ابتدا با اینترفرون درمان کنیم، مدت درمان در بیماری که HBeAg مثبت است 16 هفته، و در بیماری که HBeAg منفی است 48 هفته می باشد و در صورت درمان با Peyglated Interfron، مدت درمان در هر دو گروه 48 هفته می باشد.

- اگر ابتدا با آنالوگ‌ها در مان را شروع کنیم، در بیماری که HBeAg مثبت است حداقل 12 ماه بعد از تبدیل anti-HbeAg به anti-HBcAg درمان باید ادامه یابد و در بیماری که منفی است درمان مادام‌العمر می‌باشد، به ندرت قطع درمان ممکن است در بیمارانی که بعد از شروع درمان HBsAg منفی می‌شوند و سیروز رخ نداده است، انجام شود.¹⁷

نقش ایمونوساپرشن و پلاسمافرژیس

بررسی مطالعات متعددی نشان داده که درمان ترکیبی با آنتی‌ویرال و ایمونوساپرسن‌تها می‌تواند سبب بهبود پروتئینوری گلومرولونفریت ناشی از هپاتیت B گردد و تفاوتی بین دوز کم کورتیکواستروئید (0.5 mg/kg/d) و دوز بالای آن (1.0 mg/kg/d) و نیز پاتولوژی‌های مختلف (MN, MPGN) وجود ندارد لذا دوز کم استروئید را می‌توان توصیه کرد.²³ اما در مجموع موثر بودن و Safety ایمونوساپرسن‌ها در درمان گلومرولونفریت ناشی از هپاتیت B هنوز مورد بحث است. توافق بر این است که به علت خطر القاء تکثیر ویروس، آسیب کبد و حتی بدتر شدن ضایعات کلیوی ایمونوساپرسن‌ها در درمان گلومرولونفریت ناشی از هپاتیت مناسب نیستند، لذا راکثر موارد توصیه نمی‌شود.²⁶⁻²⁴

اندیکاسیون‌های ایمونوساپرشن و پلاسمافرژیس (RPGN, Severe PAN)

RPGN •

- درمان آنتی‌ویرال (ترجیحاً آنالوگ‌ها) به علاوه درمان کوتاه مدت گلوکوکورتیکوئیدها با و یا بدون ایمونوساپرسن‌ها مانند سیکوفسفامید یا Rituximab توصیه می‌گردد.
- متیل پردنیزولون $500-1000 \text{ mg}$ وریدی برای سه روز، سپس پردنیزولون $0.7-1 \text{ mg/kg/d}$ و قطع تدریجی در طی 4-6 ماه.
- درمان آنتی‌ویرال و مونیتور سطح HBV DNA باید حداقل تا 6 ماه (در صورت تجویز Rituximab حداقل باید 12 ماه) بعد از قطع درمان ایمونوساپرشن و یا رسیدن به

هدف درمانی ادامه يابد.

- وجود ضایعات اولسراتيو یا گانگرن اندامها، آسیب حاد کلیه، پلی نوروپاتی، درگیری سیستم عصبی مرکزی، آرتربیت مزانتریک، ایسکمی میوکارد): درمان توصیه شده شامل موارد زیر است:
 - آنتی ویرال: ترجیحاً آنالوگ‌ها
 - کورتیکواستروئید: پردنیزولون $0.7\text{-}1 \text{ mg/kg/d}$ و قطع تدریجی در طی 6-4 ماه
 - پلاسمافرز: 4-2,5 لیتر در هر جلسه مجموعاً 4-10 جلسه روزانه یا یک روز در میان در طی 2-3 هفته می‌باشد.³¹⁻¹⁵
 - استفاده از سیکوفسفامید علاوه بر پردنیزولون و تعویض پلاسما ممکن است در ابتدا کنترل بیماری را بهبود بخشد، اما در Out come دراز مدت PAN ناشی از HBV نقشی نداشته است. Data در مورد نقش سایر ایمونوساپرسیوها مانند میکوفنولات موفتایل و Rituximab موجود نیست.³³⁻²⁹

HCV و عفونت همزمان

انتخاب درمانی بستگی به وضعیت تکثیر دو ویروس دارد. سطح HCV و HBV DNA و RNA باید اندازه گیری شود، هر ویروسی که غالب بود احتمالاً مسئول پاتولوژی کلیه می‌باشد و درمان براساس آن صورت می‌گیرد. درمان با اینتروفرون چون علیه هر دو ویروس موثر است، درمان انتخابی منطقی می‌باشد.¹⁷

پیشگیری

موثرترین راه پیشگیری از ابتلا به گلومرولونفريت ناشی از هپاتيت B واکسیناسيون عليه ویروس هپاتيت B می‌باشد.^{34,35}

نتیجه‌گیری

گلومرونفریت بدنبال هپاتیت B عمدتاً بصورت گلومرنفریت ممبرانوس ظاهر می‌یابد و یکی از شایعترین گلومرونفریت‌های ثانویه در مناطق اندمیک از نظر هپاتیت B می‌باشد. اساس درمان، درمان آنتی ویرال مشابه گایدلاین‌های درمان هپاتیت B است و تجویز ایمونوساپرسننت‌ها هنوز مورد بحث می‌باشد و نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

References:

1. Lai k. Hepatitis-related Renal Disease. Future Virology. 2011; 6(11):1361-1376.
2. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol. 2009;50:227–242.
3. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al.National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B.Ann Intern Med. 2009;150:104–110.
4. GaosiXu ,Tianlun Huang. Review Article Hepatitis B virus-associated glomerular nephritis in East Asia: Progress and challenges. European Journal of Internal Medicine. 2011; (22):161–166.
5. Olsen SK, Brown Jr RS. Hepatitis B treatment: Lessons for the nephrologist. Kidney Int. 2006; 70:1897–1904.
6. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. Kidney Int. 1990; 37:663.
7. Lai KN, Lai FM. Clinical features and the natural course of hepatitis B virus-related glomerulopathy in adults. Kidney Int Suppl. 1991; 35:S40.
8. Takekoshi Y, Tochimaru H, Nagata Y, Itami N. Immunopathogenetic mechanisms of hepatitis B virus-related glomerulopathy. Kidney Int Suppl. 1991; 35:S34.
9. Appel G. Viral infections and the kidney: HIV, hepatitis B, and hepatitis C.Cleve Clin J Med. 2007; 74:353–360.
10. Yamamoto T, Oseto S, Imakita N, Inada M, Fukunaga M.A case of anti-GBM glomerulonephritis superimposedon HBV-associated membranous nephropathy.CEN Case Rep. 2013; (2):239–247.
11. Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy. Am J Nephrol. 2004; 24:198-211.
12. Perez GO, Pardo V, Fletcher M. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. Am J Kidney Dis. 1987; 10:276.

13. Enríquez R, Sirvent AE, Andrada E, et al. Cryoglobulinemic glomerulonephritis in chronic hepatitis B infection. *Ren Fail.* 2010; 32:518.
14. Guillemin L, Lhote F, Cohen P, et al. Polyarteritisnodosus related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore).* 1995; 74:238.
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2:203-204.
16. Zhou Yi, Yuan Wei Jie, Zhu Nan. The efficacy of anti-viral therapy on hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Hepatology.* 2011; 10(2):165-173
17. www.uptodate.com.Renal disease associated with hepatitis B virus infection.
18. Mesquita M, Laser L, Langet P. Long-term(7-year) treatment with Lamivudine monotherapy in HBV-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2008; 70(1):69-71.
19. Izzedine H, Massard J, Poynard T, et al. Lamivudine and HBV-associated nephropathy. *Nephral Dial Transplant.* 2006; 21(3):828-829.
20. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. meta-analysis anti-viral therapy of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(5):781-788.
21. Poordad F, Chee GM. Viral resistance in hepatitis B prevalence and management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010; 12(1):62-69.
22. Ikee R, Ishioka K, Oka M, et al. Hepatitis B virus-related membranous nephropathy treated with entecavir. *Nephrology (Carlton).* 2010; 15(2):266.
23. Zheng XY, Wei RB, Tang L, Li P, Zheng XD. Meta-analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(8): 821-832.
24. Lai KN, Tam JS, Lin HJ, Lai FM. The therapeutic dilemma of the usage of corticosteroid in patients with membranous nephropathy and persistent hepatitis B virus surface anti-genaemia. *Nephron.* 1990; 54:12-17.
25. Lai FM, Tam JS, Li PK, Lai KN. Replication of hepatitis B virus with corticosteroid therapy in hepatitis B virus related membranous nephropathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989; 414:279-284.
26. Taskapan H, Oymak O, Dogukan A, Ozbaikir O, Utas C. Transformation of hepatitis B virus-related membranous glomerulonephritis to crescentic form. *Clin Nephrol.* 2000; 54:161-163.
27. Guillemin L, Pagnoux C. Indications of plasma exchanges for systemic vasculitides. *Ther Apher Dial.* 2003; 7:155.
28. Guillemin L, Mahr A, Callard P, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritisnodosus: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84:313.

29. Fernanda F, Serena C, Giustina R, et al. Mycophenolate mofetil treatment in two children with severe polyarteritis nodosa refractory to immunosuppressant drugs. *Rheumatol Int.* 2012; 32:2215.
30. Néel A, Masseau A, Hervier B, et al. Life-threatening hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa successfully treated by rituximab. *J Clin Rheumatol.* 2011; 17:439.
31. Mitka M.FDA:Increased HBV reactivation risk with ofatumumab or rituximab.*Jama.* 2013; 310:1664.
32. Janssen HL, van Zonneveld M, van Nunen AB, et al. Polyarteritis nodosa associated with hepatitis B virus infection. The role of antiviral treatment and mutations in the hepatitis B virus genome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16:801.
33. Gaosi Xu, Tianlun Huang. Hepatitis B virus-associated glomerular nephritis in East Asia. *European Journal of internal medicine.* 2011; 22:161-166.
34. Khedmat H, Taheri S. Hepatitis B Virus-associated Glomerulonephritis. *Hepatitis Monthly.* 2009; 9(2):137-145.
35. Duclos P.saftey of immunization and adverse events following vaccination against hepatitis B.*Expert Opin. Drug Saf.* 2003; 2:225-231.

بیماریهای گلومرولی ناشی از ایدز

HIV Infection – Related Glomerular Disorders

دکتر فرشید اولیایی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل

دکتر رقیه اکبری، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل

مقدمه و بحث

در جهان بیش از 33 میلیون انسان آلوده به ویروس HIV وجود دارد و در هر سال حدود 5 میلیون انسان به این ویروس آلوده میشوند.^{1,2} بیماری کلیوی مشکل نسبتاً شایعی در این افراد میباشد. وقتی اولین موارد (HIVAN HIV associated nephropathy) توسط Rao در 1984 گزارش شد، هنوز نقش HIV بعنوان علت AIDS کاملاً شناخته شده نبود. در این بیماری نقاط مختلف کلیه (گلومرول، توبول، انترسیسیوم و عروق) گرفتار میشوند و در اکثر اتوپسی‌ها نشان از برتری گرفتاری توبولوانترسیسیل بوده در حالیکه در اکثر بیوپسی‌ها وجه غالب بیماری گلومرولی است.³

پاتوژن

HIVAN شایعترین علت CKD در بیماران با HIV-1 و اکثراً در سیاهپوستان آفریقائی

تبار است.^{4,5} شاید این استعداد بعلت واریاسیون ژنتیکی در محل ژن APOL1 روی کروموزوم 22 و بسیار در ارتباط با محل ژن MYH9 (Myosin Heavy Chain 9) [آپولیپوپروتئین L1، بخشی از HDL] باشد.⁶ ولی در سالهای اخیر خصوصاً در سفیدپستان بیشتر گرفتاری کلیه مربوط به گلومرولونفریت وابسته به کمپلکس ایمنی (ICGN)، دیابت و فشارخون، آمیلوئیدوز و عوارض داروئی خصوصاً تنوفوویر بوده است و در این بین دیابت و فشارخون نزدیک به ۵۰٪ موارد را شامل می‌شده‌اند.⁷

پاتولوژی

HIVAN درمان نشده بسرعت به ESRD میرسد. پاتولوژی مشخص HIVAN شامل FSGS (collapsing glomerulopathy) غالب با الگوی CG (collapsing glomerulopathy) همراه با تغییرات میکروسیستیک در توبول هاست. معمولاً در میکروسکوپ الکترونی ساختمانهای توبولورتیکولر دیده می‌شود.

انواع درگیری‌های کلیه

علاوه بر HIVAN، بیماریهای دیگری در ارتباط با HIV در کلیه گزارش شده‌اند.^{4,8,9} در بیماران با HIV، پروتئینوری و کاهش کارکرد کلیه با افزایش مرگ و میر و سرانجام بد همراه است.¹⁰ از تعدادی از RCT‌ها چنین برمنی آید که HAART (Highly active antiretroviral therapy) در حفظ و هم در بهبود کار کلیه در HIV موثر باشد.^{11,12,13} بیماران با کارکرد مختصر کلیه در شروع درمان HAART چشمگیرترین بهبود را در کارکرد دارند^{14,15} و کاهش HIVAN یا افزایش بار ویروس بترتیب با بهتر یا بدتر شدن کار کلیه همراه است.^{16,17} غیر از ICGN، گلومرولونفریت Lupus like و آمیلوئیدوز است^{8,9,18,19} (جدول 1). آلدگان به HIV اغلب به HCV هم آلوده‌اند و در این موارد بیوپسی اکثرا حاکی از MPGN

و سیر سریع به سمت دیالیز است. بیش از یک سوم بیماران HIV در بیوپسی نفروپاتی دیابتی یا MN، ICGN یا دیگر الگوهای MPGN IgAN را دارند.^{9,20} بسیاری از این پاتولوژی‌ها در بیماران HIV، شبیه HIVAN است ولی هر کدام درمان متفاوتی میخواهند.^{4,8,9,21} بیماران آفریقائی تبار شیوع بالائی از HIVAN را نشان میدهند اما دیگر اشکال GN و نفریت بینابینی هم وجود دارد.^{22,23}

درمان

مطالعات مشاهده‌ای، کنترل نشده و گذشته‌نگر^{27-12,13,24} و یک RCT¹¹ ابراز می‌کنند که HAART (تصورت ترکیبی از سه دارو یا بیشتر) در حفظ و بهبود کارکرد کلیه در HIVAN موثر است و از زمان معرفی این داروها در سالهای ۱۹۹۰، بروز این مسئله کلیوی کاهش یافته است. طوریکه اگر قبل از بروز AIDS این داروها شروع شود، هیچ فردی HIVAN نمی‌گیرد.²⁸ همچنین استفاده از آنها با بهبود کارکرد کلیه همراه است و بکارگیری آنها پس از بروز CG میتواند عمر کلیه‌ها را طولانی‌تر کند.²⁹

کلاس‌های داروئی مهارکننده‌های پروتئاز (Nelfinavir, Ritonavir, Indinavir) و RTI³⁰ Stavudine, Lamivudine, Didanosine, Tenofovir (Reverse Transcriptase inh.) همراه با عوارض کلیوی هستند ولی RTI‌ها نیاز به تنظیم دز در میزان‌های مختلف GFR دارند (جدول 2).

اثرات کلیوی داروهای آنتی رتروویرال متفاوت است: ایندیناویر باعث سنگ کلیه، کریستالوری، نارسائی حاد و نفریت بینابینی، ریتوناویر باعث نارسائی حاد و تنوفوویر باعث سندرم فانکونی، دیابت بیمه و نارسائی حاد می‌شوند. در ضمن داروهای جدیدتر Cobisistat (Dolutegrivir, Rilpivirine)، با تداخل در ترشح توبولار کراتینین، تخمین کارکرد کلیه در این بیماران را با اشکال مواجه می‌سازند.

مطالعات مشاهده‌ای ابتدائی حاکی از مفید بودن ACEI‌ها است.^{31,32} شماری از مطالعات

گذشته نگر، مشاهده‌ای و کنترل نشده از سودمندی احتمالی استروئید در این بیماران حکایت دارند.³⁵⁻³³ تنها یک مطالعه وجود دارد که در آن از سیکلوسپورین در 15 بچه با HIV و سندروم نفروتیک استفاده شده است.³⁶ این مطالعات حاکی از سودمندی احتمالی ACEI ها و استروئید هستند ولی قبل از معرفی HAART بوده‌اند و معلوم نیست در قلمرو استفاده از HAART قابلیت استفاده آنها چه باشد.

در مورد بررسی ارزش درمان با HAART در افراد HIVAN هیچ RCT وجود ندارد.³⁷ شواهد با کیفیت بسیار پائین می‌گوید که HAART میتواند در ICGN و میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک مفید باشد.^{4,8,38} در حال حاضر مطالعات مروری قوی از HIV و بیماری کلیوی وجود دارد که دانش فعلی و چالش‌های موجود در آن را بیان می‌کنند.^{39,40} از شیوع جهانی CKD در ارتباط با HIV داده‌های کمی موجود است. طی مطالعات غربالی جداگانه، شیوع آن در این کشورها چنین بود: بزریل 5/6 - 1/1% - سوئیس 18% - هند 27% و ایران 20%.⁴¹ عمر دیالیزی‌های HIV تفاوتی با غیر آنها ندارد و نوع دیالیزشان نیز از نظر اثر روی عمر بیمار بی تاثیر است. واکسیناسیون دیالیزی‌ها مشابه افراد غیر HIV است.⁴² دیالیزی‌های HIV+ نیاز به ایزولاسیون از دیگر بیماران یا دیالیز با دستگاه جداگانه ندارند. تعویض فیلترها از HIV+ها بی خطر است و خطر Seroconversion پس از یک سوزن خوردن از فرد HIV+ در حدود 0.3% است و HAART ممکن است این ریسک را کاهش دهد. Access ارجح در این موارد AVF است.⁴³ در دیالیز صفاقی چون ویروس تا 7 روز در مایع خروجی زنده می‌ماند، این مایع آلوده تلقی می‌شود و توصیه‌های خاص در مورد آن و وسایل PD شده است.⁴⁴ پیوند کلیه در HIV+ها از نظر عمر و عفونت‌های فرست طلب حداقل در کوتاه مدت بدون تفاوت بوده است، گرچه ریسک پس زدگی حاد دو برابر است⁴⁵ ولی در نقاط آندمیک HIV+، توصیه شده کاداورهای HIV+ برای گیرنده‌های HIV+ در نظر گرفته شوند.^{46,47}

- 1- درمان آنتی رتروویرال در تمام بیماران تأیید شده HIVAN (با بیوپسی) علیرغم هر میزان شمارش CD4، شروع شود.
- 2- اسکرین، تشخیص سریع و درمان CKD ایجاد شده از HIV قویاً توصیه می‌شود. پیوری استریل میتواند از علت دیگری باشد (TB، STI).

نتیجه‌گیری

هنوز مدارک قوی برای لزوم بیوپسی در افراد HIV+ در جهت تشخیص دقیق‌تر پاتولوژی نداریم. اگرچه داشتن پاتولوژی برای شروع یا عدم شروع آنتی رتروویرال تراپی ضروری بنظر میرسد. کلاس‌های داروئی آنتی رتروویرال در درمان آلودگی HIV و نفروپاتی آن (HIVAN) بسیار امیدبخش است ولی بهتر است هر چه زودتر شروع شود و ترکیب آنها ثمربخش است اگرچه به توکسیسیته آنها باید توجه داشت.

پیشنهادات جهت تحقیقات آینده

- 1- RCT‌هایی مورد نیاز است تا تاثیر HAART و دیگر بیماریهای گلومرولی وابسته به HIV بررسی کند. پیگیری درازمدت برای تعیین اینکه صدمه کلیوی در افراد مستعد متوقف یا صرفاً کند می‌شود لازم است (خصوصاً وقتی کنترل Viremia ناقص است).
- 2- طراحی یک RCT برای ارزیابی نقش استروئید همراه با HAART.
- 3- طراحی یک RCT در تعیین اینکه سودمندی ACEI‌ها مستقل از HAART است.

Table 1. The spectrum of kidney disease in HIV-infected patients

• HIVAN-collapsing FSGS
• Arterionephrosclerosis
• Immune-complex GN
– MPGN pattern of injury
– Lupus-like GN
• Idiopathic FSGS
• HCV and cryoglobulinemia
• Thrombotic microangiopathies
• Membranous nephropathy
– HBV-mediated
– Malignancy
• Minimal-change nephropathy
• IgAN
• Diabetic nephropathy
• Postinfectious GN
– Infectious endocarditis
– Other infections: Candida, Cryptococcus
• Amyloidosis
• Chronic pyelonephritis
• Acute or chronic interstitial nephritis
• Crystal nephropathy
– Indinavir, atazanavir, i.v. acyclovir, sulfadiazine
• Acute tubular necrosis
• Proximal tubulopathy (Fanconi syndrome)
– Tenofovir

جدول 2 – تنظیم دوز برای بعضی داروهای بکار رفته در ESRD یا CKD

RTIs	CrCl		
	30- 59	10-29	<10
Didanosine	200 mg po qd	150 mg po qd	125 mg po qd
Stavudine	No adjust	15 - 20 mg po bid	15 - 20 mg po qd
Tenofovir	No adjust	300 mg q4h	300 mg q 3-7d
Protease inhibitors		No adjustment	

References:

1. Sepkowitz KA. One disease, two epidemics—AIDS at 25. *N Engl J Med.* 2006; 354:2411-2414.
2. UNAIDS. Annual report 2009. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS UNAIDS. 2009.
3. D'Agati V, Appel GB. Renal pathology of human immune deficiency virus infection. *Seminars in nephrology.* 1998; 18:406 -421.

4. Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. *Ann Intern Med.* 2003; 139:214–226.
5. Wyatt CM, Klotman PE. HIV-1 and HIV-associated nephropathy 25 years later. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2(1):S20–S24.
6. Genovese G, Tonna SJ, Knob AU, et al. A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. *Kidney Int.* 2010; 78:698–704.
7. Jung O, Haack HS, Brodt HR, et al. Changing spectrum of renal disease in HIV infection. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013; 138(38):1887–91.
8. Cohen SD, Kimmel PL. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol.* 2008; 28:535–544.
9. Szczech LA, Gupta SK, Habash R et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int.* 2004; 66:1145–1152.
10. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:1199–1206.
11. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006; 355:2283–2296.
12. Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK, et al. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS.* 2008; 22:481–487.
13. Krawczyk CS, Holmberg SD, Moorman AC, et al. Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients. *AIDS.* 2004; 18:2171–2178.
14. Peters PJ, Moore DM, Mermin J, et al. Antiretroviral therapy improves renal function among HIV infected Ugandans. *Kidney Int.* 2008; 74:925–929.
15. Reid A, Stohr W, Walker AS, et al. Severe renal dysfunction and risk factors associated with renal impairment in HIV-infected adults in Africa initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:1271–1281.
16. Gupta SK, Parker RA, Robbins GK, et al. The effects of highly active antiretroviral therapy on albuminuria in HIV-infected persons: results from a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:2237–2242.
17. Longenecker CT, Scherzer R, Bacchetti P, et al. HIV viremia and changes in kidney function. *AIDS.* 2009; 23:1089–1096.
18. Wyatt CM, Morgello S, Katz-Malamed R, et al. The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int.* 2009; 75:428–434.

19. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS*. 2007; 21:2101–2103.
20. Haas M, Kaul S, Eustace JA. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with 00lupus-like00 features: a clinicopathologic study of 14 cases. *Kidney Int*. 2005; 67:1381–1390.
21. Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, et al. Kidney biopsy in HIV: beyond HIV-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51:504–514.
22. Gerntholtz TE, Goetsch SJ, Katz I. HIV-related nephropathy: a South African perspective. *Kidney Int*. 2006; 69:1885–1891.
23. Han TM, Naicker S, Ramdial PK, et al. A cross-sectional study of HIVseropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney Int*. 2006; 69: 2243–2250.
24. Babut-Gay ML, Echard M, Kleinknecht D, et al. Zidovudine and nephropathy with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med*. 1989; 111:856–857.
25. Ifudu O, Rao TK, Tan CC, et al. Zidovudine is beneficial in human immunodeficiency virus associated nephropathy. *Am J Nephrol*. 1995; 15:217–221.
26. Kirchner JT. Resolution of renal failure after initiation of HAART: 3 cases and a discussion of the literature. *AIDS Read*. 2002; 12:103–105, 110-102.
27. Szczecz LA, Edwards LJ, Sanders LL, et al. Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases. *Clin Nephrol*. 2002; 57:336–341.
28. Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS*. 2004; 18:541–546.
29. Atta MG, Gallant JE, Rahman MH, et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2809–2813.
30. Maqqi P, Montinaro V, Mussini C, et al. Novel anti- tro viral drugs and renal function monitoring of HIV patients. *AIDS Rev*. 2014; 16(3):144-51.
31. Kalayjian RC. The treatment of HIV-associated nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010; 17:59–71.
32. Burns GC, Paul SK, Toth IR, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition in HIV – associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8:1140–1146.
33. Eustace JA, Nuermberger E, Choi M, et al. Cohort study of the treatment of severe HIV-associated nephropathy with corticosteroids. *Kidney Int*. 2000; 58:1253–1260.
34. Laradi A, Mallet A, Beaufils H, et al. HIV-associated nephropathy: outcome and prognosis factors. *Groupe d' Etudes Néphrologiques d'Ile de France*. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9:2327–2335.
35. Smith MC, Austen JL, Carey JT, et al. Prednisone improves renal function and proteinuria in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med*. 1996;101:41–48.

36. Ingulli E, Tejani A, Fikrig S, et al. Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. *J Pediatr.* 1991; 119:710–716.
37. Yahaya I, Uthman AO, Uthman MM. Interventions for HIV-associated nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; CD007183.
38. Cohen SD, Kimmel PL. Renal biopsy is necessary for the diagnosis of HIV-associated renal diseases. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2009; 5:22–23.
39. Elewa U, Sandri AM, Rizza SA, et al. Treatment of HIV-associated nephropathies. *Nephron Clin Pract.* 2011; 118:c346–c354.
40. Novak JE, Szczech LA (eds.) *HIV and kidney disease.* *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010; 17:1–111.
41. Kopp J, Fabian J, Naicker S. Human immune deficiency virus infection and the kidney in: Floege J, Johnson RJ and Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 4th ed.: Saunders. 2010; p 679.
42. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV – infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:1559–1585.
43. Kopp J, Fabian J, Naicker S. Human immune deficiency virus infection and the kidney in: Floege J, Johnson RJ and Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 4th ed.: Saunders. 2010; p 681.
44. Farzadegan H, Ford D, Malan M, et al. HIV-1 survival kinetics in peritoneal dialysis effluent. *Kidney Int.* 1996; 50:1659–1662.
45. Locke JE, James NT, Mannon RB, et al. Immunosuppression regimen and the risk of acute rejection in HIV infected kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2014; 97(4):446-50.
46. Nunes AT, Pereira L, Cerqueira A, et al. Renal transplantation in HIV – positive patients: a report of four patients. *transplant Proc.* 2014; 46(6):1718–22.
47. Venter WD, Naicker S, Dhai A, et al. Uniquely South African: time to consider offering HIV – positive donor kidneys to HIV – infected renal failure patients? *S Afr Med J.* 2008; 98:182–183.

درمان و پیش آگهی آمیلوئیدوزیس (Amyloidosis)

دکتر طیبه سلیمانیان، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

آمیلوئیدوز سیستمیک زنجیره سبک

مقدمه

در آمیلوئیدوز سیستمیک اولیه زنجیره سبک تعداد سلولهای پلاسمای منوکلونال در مقایسه با میلوم مولتیپل کاهاش یافته است ولی پروتئین تولیدی توسط این سلولها گرایش خاصی به ارگانهای احشایی از قبیل کلیه، قلب، کبد و طحال داشته و سبب دیس فانکشن آنها می‌گردد.¹ اگرچه در بیماران مبتلا به آمیلوئیدوز تعداد سلولهای پلاسمای منوکلونال کم می‌باشد اما بعلت آسیب ارگانها ناشی از رسوب پروتئین آمیلوئید طول عمرشان بسیار کاهاش می‌یابد. درمان آمیلوئیدوز سیستمیک در جهت بهبود فونکسیون ارگانها با هدف قرار دادن کلون پلاسماسل غیر طبیعی می‌باشد.

بررسی اولیه تشخیصی

بررسی اولیه تشخیصی شامل شرح حال و معاینه فیزیکی و بررسی علائم حیاتی ارتوستاتیک می‌باشد. آزمایشات کامل خون، اوره و کراتینین، تستهای انعقادی و الکتروولیت‌ها انجام شود. بیماران آمیلوئیدوز اولیه مستعد ایجاد کمبود فاکتور اکتسابی به دلیل بند شدن آن به فیبریل‌های آمیلوئید می‌باشند که به درمان آمیلوئیدوز زمینه‌ای پاسخ می‌دهد.^{2,3}

غربالگری با الکتروفورز سرم تنها ناکافی می‌باشد زیرا که پیک منوکلونال را در حدود 50% موارد نشان نمی‌دهد. بنابر این در تمام بیماران باید جهت بررسی منوکلونالیتی، ایمنوفیکساسیون هر دو سرم و ادرار انجام گردد. همچنین پروتئینوری 24 ساعته و کلیرانس کراتینین باید اندازه گیری گردد. اندازه گیری زنجیره سبک آزاد سرم (Free Light Chain or FLC) ارزش تشخیصی بالایی داشته به طوریکه اکثریت بیماران با آمیلوئیدوز زنجیره سبک، ناهنجاری در زنجیره کاپا یا لامبدا یا نسبت کاپا به لامبدا دارند. علاوه آنالیز FLC جهت تعیین پاسخ هماتولوژیک به درمان ضروری می‌باشد.^{4,5} زنجیره‌های سبک آزاد توسط کلیه برداشته می‌شود بنابراین نارسایی کلیه غلظت FLC را افزایش می‌دهد. در این مورد، نسبت کاپا به لامبدا یا اختلاف بین زنجیره سبک درگیر و غیر درگیر باید مانیتور گردد.⁶

تشخیص آمیلوئیدوز نیاز به مشخص کردن رسوبات آمیلوئید در بافت‌ها یا توسط آسپیراسیون چربی زیر پوستی شکم و/یا بیوپسی ارگانهای درگیر دارد و تعیین نوع آمیلوئیدوز بعنوان آمیلوئیدوز سیستمیک اولیه یا زنجیره سبک نیاز به مشخص سازی کلون پلاسمما سل زمینه‌ای دارد. رسوبات آمیلوئید توسط آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان و رنگ آمیزی Congo Red مشخص می‌شود. همچنین رنگ آمیزی Congo Red آسپیراسیون چربی زیر پوستی تست مطمئن و غیر تهاجمی برای رسوبات آمیلوئید بوده و تا ۹۰% موارد مثبت می‌گردد.⁷ با رنگ آمیزی ایمنوهیستوکمیکال زنجیره کاپا و لامبدا آسپیراسیون مغز استخوان می‌توان منوکلونالیتی پلاسمما سل را مشخص نمود. اگر رنگ آمیزی کاپا و لامبدا منفی باشد باید رنگ آمیزی ایمنوهیستوکمیکال برای تراسنس تیرتین (Transthyretin) یا جزء آمیلوئید A سرم (Serum Amyloid A Component) انجام گردد. استرومما یا عروق خونی در 60% بیماران برای آمیلوئید مثبت می‌باشد.⁸ وجود زنجیره‌های سبک در سرم یا ادرار بدون مشخص کردن نوع رسوب آمیلوئید در بافت کافی برای تشخیص نمی‌باشد زیرا بیماران با اشکال دیگر آمیلوئیدوز هم ممکن است MGUS غیر مرتبط با بیماری داشته باشند.⁹ بنابراین ضروری است که رسوبات آمیلوئیدی حاوی زنجیره‌های سبک توسط متدهای ایمنوهیستوکمیکال،

میکروسکوپ الکترونی یا Mass Spectrometry تأثید گردد.¹⁰ روش Mass Spectrometry تنها در صورت اندیکاسیون بالینی از قبیل مواردی که دو پروتئین پره کورسور آمیلوئیدی بالقوه وجود دارد شامل بیماران با منوکلونال گاموپاتی که آمریکایی-آفریقایی تبار بوده یا در مردان مسن و یا کسانیکه نوروپاتی محیطی یا اتونوم در آنها غالب باشد یا در صورت شرح حال فامیلی آمیلوئیدوز و یا بیماری التهابی همزمان وجود داشته باشد. چونکه درمان در انواع مختلف آمیلوئیدوز متفاوت می‌باشد ضروری است که ابتلا بیمار به آمیلوئیدوز سیستمیک اولیه با رد آمیلوئیدوز ارشی، Senile و ثانویه تأثید گردد. بررسی ژنتیک بخصوص برای افراد آمریکایی-آفریقایی تبار و بیماران با نوروپاتی محیطی جهت تشخیص موتاسیون خاص در اشکال ارشی و جلوگیری از تشخیص غلط باید انجام گردد.^{9,13}

تست‌های خاص بر اساس درگیری ارگانها

اکثریت بیماران با درگیری آمیلوئیدوز یک یا چند ارگان ظاهر می‌نمایند. اخیراً کراپتریا درگیری ارگانها با آمیلوئیدوز به روز گردیده است.¹⁴ درگیری قلبی توسط تکنیک‌های تصویر برداری از قبیل نوار قلب، اکوکاردیوگرافی، عکس سینه و MRI قلبی عروقی در موارد خاص مشخص می‌گردد. MRI قلبی عروقی به طور موقتی آمیزی برای تشخیص و پروگنووز کاردیومیوپاتی آمیلوئیدی استفاده گردیده است.¹⁵ با بررسی بیومارکرهای قلبی سرم، ارزیابی کمی دیس فونکسیون قلب (تروپونین I یا T) و استرس قلب (BNP یا NT-proBNP) فراهم می‌گردد. همچنین این بیومارکرها پیشگویی کننده‌های مهم سرنوشت بیماران آمیلوئیدوزی و جزئی از کراپتریا پاسخ قلبی می‌باشند.^{16,17}

درگیری کبد و دستگاه گوارش توسط بالا بودن آکالن فسفاتاز و بیلی روبین سرم مشخص می‌گردد، تست گایاک مدفوع برای بررسی خون مخفی در مدفوع، اسکن تخلیه معده (Gastric Emptying Scan) در صورت وجود گاستروپارزی و سونوگرافی یا سی تی اسکن برای بررسی اندازه کبد (Craniocaudal Liver Span) انجام می‌گردد. در صورت وجود

نوروپاتی محیطی قابل توجه، جهت تأیید درگیری سیستم عصبی محیطی باید نوار عصب- عضله (EMG-NCV) انجام شود. در صورت شک به درگیری سیستم اندوکرین یا ریه باید تست‌های اندوکرین (TSH و کورتیزول سرم) و تست فونکسیون ریه (PFT) انجام گردد.

درگیری ارگانها و پاسخ به درمان

اولین اجماع بین‌المللی برای تعیین درگیری ارگان و پاسخ به درمان در آمیلوئیدوز سیستمیک اولیه در سال 2005 چاپ گردیده است.¹⁸ این کرایتریاها اخیراً به روز گردیده است^{14,19} و جداول برای تعریف درگیری هماتولوژیک و درگیری ارگانها و پاسخ به درمان در آلگوریتم‌ها آمده است.

درمان اولیه

تمام استراتژیهای درمانی در جهت تخریب پلاسمای سل‌های مسئول سنتر ایمنوگلوبولین‌های زنجیره سبک می‌باشد. چندین رژیم درمانی برای درمان آمیلوئیدوز سیستمیک زنجیره سبک وجود دارد که اکثراً الهام گرفته از درمانهای میلوم مولتیپل می‌باشد. اهداف درمانی شامل حذف زنجیره‌های سبک آمیلوئید تا جایی که ممکن است، به حداقل رساندن توکسیسیتی درمان و حمایت از عملکرد ارگانهای آسیب دیده می‌باشد.

پیشنهاد برای درمان اولیه

به طور کلی پیشنهاد می‌شود که درمان آمیلوئیدوز سیستمیک زنجیره سبک ترجیحاً در صورت امکان به صورت کارآزمایی بالینی انجام گردد زیرا شواهد کافی برای پیشنهاد درمان اپتیمال بیماری زمینه‌ای پلاسمای سل وجود ندارد. بر اساس شواهد بحث شده قبلی، درمانهای زیر همراه با بهترین درمانهای نگهدارنده پیشنهاد می‌شود: دوز بالای ملفالان همراه با پیوند اтолوگ، ملفالان خوراکی و دگزامتاژون، دگزامتاژون در ترکیب با آلفا اینترفرон، تالیدوماید و

دگزامتاژون، لنالیدومید و دگزامتاژون، لنالیدومید / سیکلوفسفامید / دگزامتاژون، پومالیدومید و دگزامتاژون، بورتزومیب با یا بدون دگزامتاژون، بورتزومیب با ملفالان و دگزامتاژون، سیکلوفسفامید / تالیدومید / دگزامتاژون، و سیکلوفسفامید / بورتزومیب / دگزامتاژون. انتخابهای درمانی بر اساس حروف الفبا لیست شده است و نشانه‌ی برتری درمانها نسبت به هم نمی‌باشد. چونکه مناسب‌ترین درمان هنوز مشخص نمی‌باشد پس بهتر است در صورت امکان درمان در یک زمینه‌ی کارآزمایی بالینی انجام پذیرد.

• دوز بالای ملفالان و سپس پیوند مغز استخوان (High-dose Melphalan Followed by Stem Cell Transplant, SCT)

این درمان باید در بیماران کاملاً انتخابی انجام گردد زیرا با مورتالیتی نسبتاً بالایی همراه است.²⁵⁻²⁶ وسعت درگیری ارگانها پیشگویی کننده سرنوشت بیماران می‌باشد.^{23,26,27} در بیماران مناسب این درمان با میزان پاسخ به درمان بالایی همراه بوده و باعث بهبود (Overall Survival) OS نسبت به کمoterapی استاندارد می‌گردد.²⁶ بهترین پیش آگهی بعد از SCT در بیمارانی است که رمیشن کامل شامل بهبود ارگانهای درگیر بعد از کمoterapی با دوز بالای اولیه بدست می‌آورند.^{28,29} مهمترین نشانه تداوم درمان، میزان پاسخ به درمان یعنی کمترین میزان زنجیره سبک آزاد سرمی (FLC) پس از پیوند می‌باشد.³⁰ گروههایی هم ملفالان با دوز بالای تعديل شده را بر اساس سن، تعداد ارگانهای درگیر و وجود یا عدم وجود درگیری قلبی بررسی کرده‌اند.^{29,31,32} توکسیستی ملفالان با دوز پائین‌تر بسیار کمتر از دوزهای بالاتر بوده است.³¹ اما باید توجه داشت که دوزهای بالاتر ملفالان با میزان رمیشن کامل (CR) بالاتری همراه بوده و سرویوال کلی (OS) و بدون حادثه (Event Free Survival, EFS) بهبود می‌یابد.³³ مطالعه‌ای با پی‌گیری 74 بیمار درمان شده با SCT نشان داد که 43% بیماران بیش از 10 سال زنده ماندند. تعداد ارگانهای درگیر، ضخامت دیواره بین بطنی، کلسترول توتال، و میزان پروتئینوری فاکتورهای پروگنوستیک مهم برای بقاء بیشتر یا کمتر بیماران بود.

• ملفالان / دگزامتاژون

رژیم ملفالان / دگزامتاژون در درمان بیماران با آمیلوئیدوز سیستمیک زنجیره سبک استفاده شده است و نتایج نسبتاً خوبی در بیمارانی که کاندید مناسبی برای SCT نمی‌باشد داشته است. مطالعه‌ای کوچک نشان داد که پاسخ هماتولوژیک در 67% (تعداد بیماران) و رمیشن کامل در 33% (تعداد بیماران) بیماران درمان شده با ملفالان و دوز بالای دگزامتاژون در یک میانه (median) 4/5 ماهه ایجاد گردید.³⁴ بهبود فونکسیون ارگان در 48% موارد (22 تعداد بیماران) دیده شد. نتایج به روز شده نشان داده که رمیشن کامل توسط ملفالان و دوز بالای دگزامتاژون در 70% بیماران تا 3 سال، و سرویوال در یک میانه پی‌گیری 5 ساله در حدود 50% موارد ایجاد می‌گردد.³⁵

گروه French Myeloma Collaborative در یک مطالعه RCT مقایسه کرد و هیچ تفاوت مهمی در پاسخ هماتولوژیک ملفالان / SCT در یک مطالعه نکرد.³⁶ پس از پی‌گیری طولانی مدت‌تر سرویوال یا مدت رمیشن بین دو یا ارگانی ملاحظه نکرد. گروه حتی پس از حذف مورتالیتی اولیه ناشی از درمان در گروه ملفالان دوز بالا / SCT تفاوت مهمی نشان نداد.³⁷

• دگزامتاژون / آلفا اینترفرون

در یک مطالعه مولتی سنتر (تعداد بیماران = 93)، بیماران با درمان اولیه دگزامتاژون و سپس درمان نگهدارنده دگزامتاژون و آلفا اینترفرون پی‌گیری گردیدند. پاسخ هماتولوژیک کامل در 24% و بهبود فونکسیون ارگان در 45% موارد ملاحظه گردید همچنین Overall Median Survival 31 ماه و میزان سرویوال 2 ساله 60% گزارش گردید.³⁸

• تالیدومید / دگزامتاژون

ترکیب تالیدومید با دگزامتاژون در تعداد کمی از بیماران بررسی شده است.³⁹ تنها 11

نفر از 31 بیمار توانستند دوز 400 میلی گرم روزانه تالیدومید را برای مدت (Median) 5/7 ماه تحمل نمایند و 20 بیمار دچار توکسیسیتی گردید 3 یا بالاتر گردیدند. بنابراین، این ترکیب با توکسیسیتی بالایی همراه می‌باشد.

• سیکلوفسفامید / تالیدومید / دگزامتاژون

تالیدومید در ترکیب با سیکلوفسفامید و دگزامتاژون تجویز گردیده است. آقای Wechalekar و همکاران استفاده از رژیم خوراکی سیکلوفسفامید، تالیدومید و دگزامتاژون (CTD) را در 75 بیمار با امیلوئیدوز سیستمیک زنجیره سبک پیشرفته، شامل 44 بیمار با عود کلونال بعد از درمان قبلی بررسی کرد.⁴⁰ در بیماران مسن (بیشتر از 70 سال)، بیماران با نارسایی قلبی و افراد با ادم شدید (Significant Fluid Overload) رژیم CTD تخفیف شده (Attenuated CTD, CTDA) بکار رفت. پاسخ هماتولوژیک کلی در 74٪ موارد شامل پاسخ کامل در 21٪ و پاسخ نسبی در 53٪ موارد مشاهده گردید. در 8٪ موارد درمان در عرض 8 هفته بخاطر توکسیسیتی قطع گردید. گردید دو توکسیسیتی در 52٪ موارد و مرگ ناشی از عوارض درمان در 4٪ موارد گزارش گردید.⁴⁰ در بین بیماران با پاسخ هماتولوژیک کامل یا نسبی، سرویوال کلی (OS) 3 ساله بترتیب 100٪ و 82٪ بوده است.

• لنالیدومید / دگزامتاژون

لنالیدومید آنالوگ تالیدومید می‌باشد. لنالیدومید در ترکیب با دگزامتاژون در درمان بیماران آمیلوئیدوز سیستمیک زنجیره سبک شامل افراد با بیماری مقاوم یا عود کننده (Relapse / Refractory)⁴⁴⁻⁴¹ موثر می‌باشد. عوارض جانبی شایع شامل راش، سیتوپنی و خستگی می‌باشد. انسیدانس عوارض پوستی با این رژیم در بیماران آمیلوئیدوزی بیشتر از بیماران مبتلا به میلوم مولتیپل می‌باشد.⁴⁵ بعلاوه ازوتمنی پیشرونده و توکسیسیتی قلبی و کلیوی در بیماران آمیلوئیدوزی گزارش گردیده پس نیاز به مانیتورینگ دقیق می‌باشد.⁴⁶⁻⁴⁸

• لنالیدومید / سیکلوفسفامید / دگزامتاژون

در فاز II مطالعه، 35 بیمار که در بیست و چهار تای آنها تازه تشخیص آمیلوئیدوز سیستمیک داده شده بود با رژیم لنالیدومید، سیکلوفسفامید و دگزامتاژون درمان گردیدند.⁴⁹ حدود 63% بیماران درگیری قلبی داشتند، 3% مرحله 3 بیماری و 28% بیشتر از 3 ارگان درگیر داشتند. میزان کلی پاسخ هماتولوژیک به لنالیدومید، سیکلوفسفامید و دگزامتاژون شامل 40% با پاسخ نسبی خیلی خوب گزارش گردید. ارزیابی پاسخ با استفاده از FLC Assay نشان داد که 77% بیماران پاسخ هماتولوژیک و 29% این بیماران پاسخ ارگانی نشان داده‌اند. میانه سرویوال بدون پیشرفت هماتولوژیک (Hematologic Progression-free) 28/3 ماه و میانه سرویوال کلی (OS) 37/8 ماه بود. توکسیستی هماتولوژیک عارضه عمده گزارش شده در این مطالعه می‌باشد.⁴⁹

• پومالیدومید / دگزامتاژون

پومالیدومید آنالوگ تالیدومید می‌باشد. میزان تاثیر و عوارض پومالیدومید و دگزامتاژون در یک مطالعه آینده نگر فاز II بررسی گردیده است.⁵⁰ بیماران با آمیلوئیدوز سیستمیک زنجیره سبک درمان شده قبلی (تعداد 33 نفر) وارد مطالعه شدند و پاسخ در 48% موارد با یک میانه 1/9 ماه گزارش گردید. میانه OS بیست و هشت ماه و میزان سرویوال بدون پیشرفت Overall and Progression Free Survival Rate در یک سال بترتیب 76% و 14 ماه بود. 59% گزارش گردید.

• بورتزومیب (Bortezomib)

بورتزومیب در آمیلوئیدوز سیستمیک زنجیره سبک، با میزان بالای پاسخ هماتولوژیک و ارگانها همراه بوده است. مطالعات نشان داده است که بورتزومیب با یا بدون دگزامتاژون در آمیلوئیدوز درمان نشده یا عود کرده موثر می‌باشد.⁵⁵⁻⁵¹ مرکز ملی آمیلوئیدوز در بریتانیا 20

بیمار عود کرده یا مقاوم را که با بورتزوومیب درمان شده‌اند را گزارش کرده است.⁵² پاسخ هماتولوژیک در 80% موارد دیده شد، 15% رمیشن کامل و 65% رمیشن نسبی بدست آوردن.⁵² در یک مطالعه مولتی سنتر فاز I/II، پاسخ هماتولوژیک در 15% موارد با یک میزان رمیشن کامل 20% دیده شد. بورتزوومیب در دوزهای تا 1.6 mg/m^2 هفت‌های یکبار و 1.3 mg/m² هفت‌های دو بار به خوبی تحمل شده است.⁵⁷ میانه زمان تا پاسخ 1/2 ماه بود. اگرچه بورتزوومیب Twice-Weekly با خوبی تحمل شده است ولی رژیم هفت‌های یکبار با نوروتوکسیسیتی کمتری همراه بوده است.⁵⁷

• بورتزوومیب / دگزامتاژون

تأثیر درمانی بورتزوومیب همراه با دگزامتاژون در یک مطالعه کوچک با 18 بیمار شامل کسانیکه عود یا پیشرفت با درمان قبلی داشته‌اند، بررسی شده است. پاسخ درمانی در 94% شامل پاسخ کامل 44 درصدی ملاحظه گردید.⁵¹ مطالعه کلینیکال فاز II ترکیب بورتزوومیب / دگزامتاژون بعنوان درمان کمکی (Adjuvant Therapy) در 21 بیماری که رمیشن کامل پس از پیوند (Post-SCT) بدست نیاوردن انجام گردید. یک سال پس از پیوند در 12 بیمار بررسی شده، میزان پاسخ کلی 92% بوده 67% رمیشن کامل و 50% پاسخ در ارگانها را داشتند.⁵⁸ اطلاعات 94 بیمار (18 بیمار قبل از درمان نشده بودند) درمان شده با بورتزوومیب در سه مرکز بین المللی، میزان پاسخ کلی (Overall Response Rate) 71% با رمیشن کامل در 25% بیماران (47% رمیشن کامل در بیماران درمان نشده قبلی بوده است) را گزارش کرده است.⁵³

• بورتزوومیب / ملفالان / دگزامتاژون

ترکیب بورتزوومیب هفت‌های با ملفالان در گروههای کوچک بیماران پاسخ هماتولوژیک 94% به همراه داشته است.⁵⁹ بورتزوومیب در ترکیب با ملفالان و دگزامتاژون در مطالعه کوچک

فاز II استفاده شده و باعث بهترین میزان پاسخ بیش از 80% و رمیشن کامل 42% گردیده است.⁶⁰ این نتایج اولیه خوب و این حقیقت که بورتزومیب در ترکیب با ملفالان و پردنیزولون خوارکی سروبووال را در بیماران مبتلا به میلوم مولتیپل بهبود بخشیده است منجر به فاز III مقایسه بورتزومیب در ترکیب با ملفالان و دگزامتاژون با ملفالان و دگزامتاژون به تنها یعنوان درمان خط اول در بیماران آمیلوئیدوز اولیه شده است.

مطالعه‌ای در سه مرکز بزرگ آمیلوئید اروپا پیش آگهی 428 بیمار درمان شده با CTD، ملفالان / دگزامتاژون خوارکی، بورتزومیب / دگزامتاژون با یا بدون یک آلکیلاتور، سیکلوفسفامید / لنالیدومید / دگزامتاژون، یا پیوند اتلوج SCT یعنوان قدم اول درمانی آمیلوئیدوز سیستمیک زنجیره سبک بررسی کرده است. پاسخ ارگانها و NT-proBNP در گروه بورتزومیب / دگزامتاژون (%53 و %32) بالاترین بوده و سپس گروه CTD (%12)، اتلوج SCT (%30)، ملفالان / دگزامتاژون (%23 و %19) و سیکلوفسفامید / لنالیدومید / دگزامتاژون (%12 و 0%) قرار داشته است.⁶¹

• سیکلوفسفامید / بورتزومیب / دگزامتاژون

اخیراً ترکیب سیکلوفسفامید / بورتزومیب و دگزامتاژون (CyBORD) با پاسخ هماتولوژیک و رمیشن کامل بالایی در دو مطالعه همراه بوده است.^{62,63} Mikhael و همکاران آنالیز 17 بیمار که 10 نفر آنها قبل از درمان نشده بودند را گزارش کرده است. بیماران با رژیم هفتگی CyBORD قبل از پیوند SCT، یا یعنوان جانشین پیوند برای بیماران عدم کاندید پیوند، یا جهت درمان نجات دهنده (Salvage Therapy) برای عود بیماری، درمان شدند. پاسخ هماتولوژیک در 94% موارد و رمیشن کامل در 71% بیماران ملاحظه گردید.⁶²

در مطالعه Venner و همکاران 43 بیمار که بیست نفر آنها قبل از درمانی نگرفته بودند توسط رژیم CyBORD هر دو هفته درمان گردیدند. پاسخ هماتولوژیک %81/4 و رمیشن کامل 5/39% بود. با توجه به درمان دو هفته در میان، نوروپاتی محیطی در 30% بیماران دیده

شد.^{62,63} در مطالعه کوچک گذشته نگر بیماران تازه تشخیص داده شده با آمیلوئیدوز سیستمیک و میلوم مولتیپل درمان شده با CyBORD شامل تجویز زیر جلدی بورتزومنیب، میزان پاسخ بالا با توکسیسیتی کم گزارش گردید.⁶⁴ این نتایج لازم است در مطالعات آینده نگر هم تأیید گردد.

فهرست جداول:

- Initial Diagnostic Workup (AMYL-1)
- Primary Treatment (AMYL-2)
- Organ Involvement and Response to Treatment Based on Amyloidosis Consensus Criteria (AMYL-A)

Initial Diagnostic Workup (AMYL-1)

Clinical and Amyloid-related Assessment	Special Testing Based on Organ System Involvement:
<ul style="list-style-type: none"> • Orthostatic Vital Signs • History and Physical 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cardiac</i> <ul style="list-style-type: none"> ◦ EKG ◦ Echocardiogram ◦ Cardiac MRI (in Certain Circumstances) ◦ Chest X-ray • <i>Liver and GI Tract</i> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Stool Guaiacs ◦ Gastric Emptying Scan (if Gastroparesis Present) ◦ Ultrasound or CT Scan to Document Craniocaudal ◦ Liver Span • <i>Peripheral Nervous System</i> <ul style="list-style-type: none"> ◦ EMG (if Clinically Significant Peripheral Neuropathy) ◦ Nerve Conduction Studies • <i>Other</i> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Endocrine Testing: TSH, Cortisol ◦ Pulmonary Testing: Pulmonary Function Tests
Laboratory Evaluation (Directed Toward Commonly Affected Organ Systems): <ul style="list-style-type: none"> • CBC and Differential • Prothrombin Time (PT), Partial Thromboplastin Time (PTT), Factor X (if indicated) • Hereditary Amyloid Testing (for African-American and • Peripheral Neuropathy Patients at Minimum) • Electrophoresis of Serum and Urine • Serum Free Light Chains • 24-hour Urinary Protein and Creatinine Clearance • Blood Urea Nitrogen, Creatinine • Brain Natriuretic Peptide (BNP) or NT-proBNP, Troponin • Alkaline Phosphatase, Liver Enzymes, Bilirubin 	
Pathologic Evaluation: <ul style="list-style-type: none"> • Bone Marrow Aspirate and Biopsy with • Immunohistochemical Staining for Kappa and Lambda and Congo Red Staining for Amyloid • Abdominal Fat Pad Aspirate or Involved Organ Biopsy as Clinically Indicated • Mass Spectrometry as Clinically Indicated 	

Primary Treatment (AMYL-2)

There are insufficient data to indicate the optimal treatment of amyloidosis, therefore, all patients should be treated in the context of a clinical trial when possible.

Options include:

- Bortezomib± Dexamethasone
- Bortezomib / Cyclophosphamide / Dexamethasone
- Bortezomib / Melphalan / Dexamethasone
- Cyclophosphamide / Thalidomide / Dexamethasone
- Dexamethasone / Alpha-Interferon
- High-dose Melphalan with Stem Cell Transplant
- Lenalidomide / Cyclophosphamide / Dexamethasone
- Lenalidomide / Dexamethasone
- Oral Melphalan / Dexamethasone
- Pomalidomide / Dexamethasone
- Thalidomide / Dexamethasone
- Best Supportive Care

Organ Involvement and Response to Treatment Based on Amyloidosis

Consensus Criteria (AMYL-A)¹

Organ Involvement

Kidney	24-hr Urine Protein > 0.5 g/d, Predominantly Albumin
Heart	Echo: Mean Wall Thickness > 12 mm, No Other Cardiac Cause or an Elevated NT-proBNP (> 332 ng/L) in the Absence of Renal Failure or Atrial Fibrillation
Liver	Total Liver Span > 15 cm in the Absence of Heart Failure or Alkaline Phosphatase > 1.5 Times Institutional Upper Limit of Normal
Nerve	Peripheral: Clinical; Symmetric Lower Extremity Sensorimotor Peripheral Neuropathy Autonomic: Gastric-Emptying Disorder, Pseudo-Obstruction, Voiding Dysfunction not Related to Direct Organ Infiltration
Gastrointestinal Tract	Direct Biopsy Verification with Symptoms
Lung	Direct Biopsy Verification with Symptoms Interstitial Radiographic Pattern
Soft Tissue	Tongue Enlargement, Clinical Arthropathy Claudication, Presumed Vascular Amyloid Skin Myopathy by Biopsy or Pseudohypertrophy Lymph Node (may be localized) Carpal Tunnel Syndrome

Organ Involvement and Response to Treatment Based on Amyloidosis
Consensus Criteria (AMYL-A)²
Hematologic and Organ Response Criteria

Response	Criteria
Hematologic Complete Response	Negative Serum and Urine Immunofixation, Normal Kappa / Lambda Free Light Chain Ratio, Normal Bone Marrow
Very Good Partial Response	dFLC < 40 mg/L
Partial Response	dFLC Decrease ≥ 50%
No Response	Other
Kidney	50% Decrease in 24-hour Urinary Protein Excretion in the Absence of Worsening of Creatinine Clearance by ≥ 25% or Increase in Serum Creatinine Of ≥ 0.5 g/dL
Cardiac	Mean Interventricular Septal Thickness Decreased by 2 mm, 20% Improvement in Ejection Fraction, Improvement by 2 New York Heart Association Classes Without an Increase in Diuretic Use, and no Increase in Wall Thickness and/or a Decrease in NT-proBNP of ≥ 30% (Minimum 300 ng/L) in Patients with a Creatinine Clearance of ≥ 45 mL/min/ 1.73 m ²
Liver	50% Decrease in Abnormal Alkaline Phosphatase Value Decrease in Liver Size Radiographically at Least 2 cm

References:

1. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The Systemic Amyloidosis. N Engl J Med. 1997; 337:898-909.
2. Choufani EB, Sanchorawala V, Ernst T, et al. Acquired Factor X Deficiency in Patients with Amyloid Light-chain Amyloidosis: Incidence, Bleeding Manifestations, and Response to High-dose Chemotherapy. Blood. 2001; 97: 1885-1887.
3. Thompson CA, Kyle R, Gertz M, et al. Systemic AL Amyloidosis with Acquired Factor X Deficiency: A Study of Perioperative Bleeding Risk and Treatment Outcomes in 60 Patients. Am J Hematol. 2010; 85:171-173.
4. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus Guidelines for the Conduct and Reporting of Clinical Trials in Systemic Light-chain (AL) Amyloidosis. Leukemia. 2012.

5. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, et al. Outcome in Systemic AL Amyloidosis in Relation to Changes in Concentration of Circulating Free Immunoglobulin Light Chains Following Chemotherapy. *Br J Haematol.* 2003; 122:78-84.
6. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group Guidelines for Serum-free Light Chain Analysis in Multiple Myeloma and Related Disorders. *Leukemia.* 2009; 23:215-224.
7. Van G, Hazenberg BP, Bijzet J, Van Rijswijk MH. Diagnostic Accuracy of Subcutaneous Abdominal Fat Tissue Aspiration for Detecting Systemic Amyloidosis and Its Utility in Clinical Practice. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2015-2021.
8. Swan N, Skinner M, O'Hara CJ. Bone Marrow Core Biopsy Specimens in AL (Primary) Amyloidosis. A Morphologic and Immunohistochemical Study of 100 Cases. *Am J Clin Pathol.* 2003; 120:610-616.
9. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of Hereditary Amyloidosis as AL (Primary) Amyloidosis. *N Eng J Med.* 2002; 346:1786-1791.
10. Lavatelli F, Perlman DH, Spencer B, et al. Amyloidogenic and Associated Proteins in Systemic Amyloidosis Proteome of Adipose Tissue. *Mol Cell Proteomics.* 2008; 7:1570-1583.
11. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of Amyloidosis by Laser Microdissection and Mass Spectrometry-based Proteomic Analysis in Clinical Biopsy Specimens. *Blood.* 2009; 114:4957-4959.
12. Brambilla F, Lavatelli F, Di Silvestre D, et al. Reliable Typing of Systemic Amyloidosis Through Proteomic Analysis of Subcutaneous Adipose Tissue. *Blood.* 2012; 119:1844-1847.
13. Comenzo RL, Zhou P, Fleisher M, et al. Seeking Confidence in the Diagnosis of Systemic AL (Ig Light-chain) Amyloidosis: Patients Can Have Both Monoclonal Gammopathies and Hereditary Amyloid Protein. *Blood.* 2006; 107:3489-3491.
14. Gertz M, Merlini G. Definition of Organ Involvement and Response to Treatment in AL Amyloidosis: an Updated Consensus Opinion [abstract]. *Amyloid.* 2010; 17 (suppl):48-49.
15. Maceira AM, Joshi J, Prasad, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation.* 2005; 111:186-193.
16. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum Cardiac Troponins and N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide: a Staging System for Primary Systemic Amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004; 22:3751-3757.
17. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Is a Sensitive Marker of Myocardial Dysfunction in AL Amyloidosis. *Circulation.* 2003; 107:2440-2445.

18. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of Organ Involvement and Treatment Response in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis (AL): a Consensus Opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *AM J Hematol.* 2005; 79:319-328.
19. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MAA, et al. Validation of the Criteria of Response to Treatment in AL Amyloidosis [abstract]. *Blood.* 2010; 116:Abstract 1364.

References for treatment:

20. Cmenzo R, Gertz M. Autologous Stem Cell Transplantation for Primary Systemic Amyloidosis. *Blood.* 2002; 99:4276-4282.
21. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Stem Cell Transplantation for the Management of Primary Systemic Amyloidosis. *Am J Med.* 2002; 113:549-555.
22. Goodman HJ, Gillmore JD, Lachmann HJ, et al. Outcome of Autologous Stem Cell Transplantation for AL Amyloidosis in the UK. *Br J Haematol.* 2006; 134:417-425.
23. Jimenez-Zepeda VH, Franke N, Degado D, et al. High-dose Melphalan for AL Amyloidosis: The Importance of Case Selection to Improve Clinical Outcomes [abstract]. *Blood.* 2010; 116: Abstract 2403.
24. Sanchorawala V. Role of High-dose Melphalan and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in AL Amyloidosis. *Am J Blood Res.* 2012; 2:9-17.
25. Cordes S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Ten-year Survival After Autologous Stem Cell Transplantation for Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Cancer.* 2012.
26. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior Survival in Primary Systemic Amyloidosis Patients Undergoing Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: a Case-Control Study. *Blood.* 2004; 103:3960-3963.
27. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European Collaborative Study of Treatment Outcomes in 346 Patients with Cardiac Stage III AL Amyloidosis. *Blood.* 2013; 121:3420-3427.
28. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Effect of Hematologic Response on Outcome of Patients Undergoing Transplantation for Primary Amyloidosis: Importance of Achieving a Complete Response. *Haematologica.* 2007; 92:1415-1418.
29. Skinner M, Sanchorawala V, Seldin D, et al. High Dose Melphalan and Autologous Stem-cell Transplantation in Patients with AL Amyloidosis: an 8-year Study. *Ann Intern Med.* 2004; 140:85-93.
30. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Changes in Serum-free Light Chain Rather than Intact Monoclonal Immunoglobulin Levels Predicts Outcome Following Therapy in Primary Amyloidosis. *Am J Hematol.* 2011; 86:251-255.

31. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Risk-adjusted Manipulation of Melphalan Dose Before Stem Cell Transplantation in Patients with Amyloidosis Is Associated with a Lower Response Rate. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34:1025-1031.
32. Perfetti V, Siena S, Palladini G, et al. Long-term Results of a Risk-adapted Approach to Melphalan Conditioning in Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Primary (AL) Amyloidosis. *Haematologica.* 2006; 91:1635-1643.
33. Cibeira MT, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL Amyloidosis After High-dose Melphalan and Autologous Stem Cell Transplantation: Long-term Results in a Series of 421 Patients. *Blood.* 2011.
34. Palladini G, Perfetti V, Obici, et al. Association of Melphalan and High-dose Dexamethasone Is Effective and Well Tolerated in Patients with AL (Primary) Amyloidosis who Are Ineligible for Stem Cell Transplantation. *Blood.* 2004; 103:2936-2938.
35. Palladini G, Russo P, Nuvolone, et al. Treatment with Oral Melphalan Plus Dexamethasone Produces Long-term Remission in AL Amyloidosis. *Blood.* 2007; 110:787-788.
36. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose Melphalan Versus Melphalan Plus Dexamethasone for AL Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007; 357:1083-1093.
37. Jaccard A, Leblond V, Royer B, et al. Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Versus Oral Melphalan and High-dose Dexamethasone in Patients with AL (Primary) Amyloidosis: Long-term Follow Up of the French Multicentric Randomized Trial [abstract]. *Blood.* 2010; 116: Abstract 1344.
38. Dhodapkar M, Hussein M, Rasmussen E, et al. Clinical Efficacy of High-dose Dexamethasone with Maintenance Dexamethasone/Alpha Interferon in Patients with Primary Systemic Amyloidosis: Results of United States Intergroup Trial Southwest Oncology Group (SWOG) s9628. *Blood.* 2004; 104:3520-3526.
39. Palladini G, Perfectti V, Perlini S, et al. The Combination of Thalidomide and Intermediate-dose Dexamethasone Is an Effective but Toxic Treatment for Patients with Primary Amyloidosis (AL). *Blood.* 2005; 105:2949-2951.
40. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and Efficacy of Risk-adapted Cyclophosphamide, Thalidomide, and Dexamethasone in Systemic AL Amyloidosis. *Blood.* 2007; 109:457-464.
41. Dispenzieri A, Lacy M, Zeldenrust S, et al. The Activity of Lenalidomide with or Without Dexamethasone in Patients with Primary Systemic Amyloidosis. *Blood.* 2007; 109:465-470.
42. Sanchorawala V, Wright D, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in the Treatment of AL Amyloidosis: Results of a Phase 2 Trial. *Blood.* 2007; 109:492-496.
43. Sanchorawala V, Finn KT, Fennessey S, et al. Durable Hematologic Complete Responses Can Be Achieved with Lenalidomide in AL Amyloidosis. *Blood.* 2010; 116:1990-1991.

44. Dispenzieri A, Lacy M, Zeldenrust S, et al. Long-term Follow-up of Patients with Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Treated with Lenalidomide and Dexamethasone [abstract]. *Blood*. 2008; 112: Abstract 1737.
45. Sviggum HP, Davis MD, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Dermatologic Adverse Effects of Lenalidomide Therapy for Amyloidosis and Multiple Myeloma. *Arch Dermatol*. 2006; 142:1298-1302.
46. Batts ED, Sanchorawala V, Hegerfeldt Y, Lazarus HM. Azotemia associated with Use of Lenalidomide in Plasma Cell Dyscrasias. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49:1108-1115.
47. Specter R, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. Kidney Dysfunction During Lenalidomide Treatment for AL Amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:881-886.
48. Tapan U, Seldin DC, Finn KT, et al. Increase in B-type Natriuretic Peptide (BNP) During Treatment with Lenalidomide in AL Amyloidosis. *Blood*. 2010; 116:5071-5072.
49. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, et al. Lenalidomide, Cyclophosphamide, and Dexamethasone (CRd) for Light-chain Amyloidosis: Long-term Results from a Phase 2 Trial. *Blood*. 2012; 119:4860-4867.
50. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of Pomalidomide in Patients with Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis. *Blood*. 2012; 119:5397-5404.
51. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Treatment of Light Chain (AL) Amyloidosis with the Combination of Bortezomib and Dexamethasone. *Haematologica*. 2007; 92:1351-1358.
52. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Offer M, et al. Efficacy of Bortezomib in Systemic AL Amyloidosis with Relapsed / Refractory Clonal Disease. *Haematologica*. 2008; 93:295-298.
53. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or Without Dexamethasone in Primary Systemic (Light Chain) Amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1031-1037.
54. Lamm W, Willenbacher W, Lang A, et al. Efficacy of the Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Systemic AL Amyloidosis. *Ann Hematol*. 2011; 90:201-206.
55. Singh V, Saad A, Palmer J, et al. Response to Bortezomib Based Induction Therapy in Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis [abstract]. *Blood*. 2009; 114: Abstract 1867.
56. Reece DE, Sanchorawala V, BHegenbart U, et al. Weekly and Twice-weekly Bortezomib in Patients with Systemic AL Amyloidosis: Results of a Phase 1 Dose-escalation Study. *Blood*. 2009; 114:1489-1497.
57. Reece DE, Hegenbart U, Sanchorawala V, et al. Efficacy and Safety of Once-weekly and Twice-weekly Bortezomib in Patients with Relapsed Systemic AL Amyloidosis: Results of a Phase 1/2 Study. *Blood*. 2011; 118:865-873.

58. Landau H, Hoffman J, Hassoun H, et al. Adjuvant Bortezomib and Dexamethasone Following Risk-adapted Melphalan and Stem Cell Transplant in Systemic AL Amyloidosis [abstract]. *J Clin Oncol.* 27(Suppl-15): Abstract 8540.
59. Gaspartto C, Sanchorawala V, Snyder RM, et al. Use of Melphalan (M)/ Dexamethasone (D)/ Bortezomib in AL Amyloidosis [abstract]. *J Clin Oncol.* 2010; 28: Abstract 8024.
60. Zonder J, Sanchorawala V, Snyder R. Rapid Haematologic and Organ Responses in Patients with AL Amyloid Treated with Bortezomib Plus Melphalan and Dexamethasone [abstract]. *Amyloid.* 2010; 17(s1): 86.
61. Wechalekar AD, Kastritis E, Merlini G, et al. A European Collaborative Study of Treatment Outcomes In 428 Patients with Systemic AL Amyloidosis [abstract]. *Blood.* 2010; 116: Abstract 988.
62. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) Produces Rapid and Complete Hematologic Response in Patients with AL Amyloidosis. *Blood.* 2012; 119: 4391-4394.
63. Vennar CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone Therapy in AL Amyloidosis Is Associated with High Clonal Response Rates and Prolonged Progression-free Survival. *Blood.* 2012; 119:4387-4390.
64. Shah GL, Kaul E, Fallo S, et al. Subcutaneous Bortezomib in Combination Regimens in Newly Diagnosed Patients with Myeloma or Systemic AL Amyloidosis: High Response Rates and Minimal Txicity. *ASH Annual Meeting. Abstracts* 2012; 120: 2968.

درمان و پیش آگهی مولتیپل میلوما (Multiple Myeloma)

دکتر طیبه سلیمانیان، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

میلوم مولتیپل (MM) نئوپلاسم بدخیم سلولهای پلاسمایی بوده که در مغز استخوان تجمع پیدا نموده و باعث تخریب استخوانی و نارسایی مغز استخوان می‌گردد. جامعه کانسر آمریکا موارد جدید MM را در آمریکا در سال 2014 حدود 24050 نفر تخمین زده که مرگ و میر آنها 11090 نفر می‌باشد.¹ متوسط سن افراد درگیر 62 سال برای مردان (75٪ آنها بیش از 70 سال سن دارند) و برای خانمهای 61 سال (79٪ آنها بیش از 70 سال سن دارند) می‌باشد. بقای 5 ساله که در سال 1975 حدود 25٪ بود به خاطر درمانهای جدید موثرتر به 34٪ رسیده است.

میلوم مولتیپل به داروهای سیتوکسیک مختلفی هم برای درمان اولیه و هم عود بیماری حساس می‌باشد. متاسفانه پاسخ درمانی گذرا بوده و MM بیماری قابل علاج با درمانهای فعلی نمی‌باشد. به حال درمان MM سریعاً بدلیل معرفی داروهای جدیدتر از قبیل تالیدومید، لنالیدومید و بورتزوومیب در حال تحول می‌باشد.⁴⁻² بعلاوه درک ما از محیط مغز استخوان بیشتر گردیده که باعث ترکیب منطقی داروها و همچنین ایجاد داروهای جدید می‌گردد.^{5,6}

مطالعات ناهنجاریهای سیتوژنتیک نشان می‌دهد که MM یک بیماری ناهمگون بوده پس درمان بر اساس ریسک فاکتورها باعث مدیریت بهتر بیماری برای هر فرد می‌گردد.

بررسی اولیه تشخیصی

بررسی اولیه تمام بیماران باید شامل شرح حال و معاینه فیزیکی و بررسی‌های اولیه آزمایشگاهی و بیولوژی زیر جهت افتراق MM سمتوماتیک از غیرسمپтомاتیک باشد: کامل خون، اوره و کراتینین، الکتروولیت‌ها، کلسیم، آلبومین، لاتیک دهیدروژناز و بتا دو میکروگلوبولین. افزایش اوره و کراتینین نشان دهنده کاهش عملکرد کلیه و افزایش LDH حجم سلولهای تومورال را نشان می‌دهد.

جزء پروتئینی منوکلونال (M-Protein) در سرم و ادرار با روش‌های زیر بررسی می‌گردد. آنالیز ادرار جزء بررسی‌های تشخیصی اولیه بوده و شامل ادرار 24 ساعته برای پروتئین توtal، الکتروفورز پروتئین ادرار (UPEP) و الکتروفورز ایمنوفیکساسیون ادرار (UIFE) می‌باشد. آنالیز سرم شامل بررسی کمی سطوح انواع ایمنوگلوبولین (IgG, IgA, IgM)، الکتروفورز پروتئین‌های سرم (SPEP)، والکتروفورز ایمنوفیکساسیون سرم (SIFE) جهت تشخیص دقیق نوع آنتی بادی غیر طبیعی می‌باشد. بررسی تغییرات و نسبت پروتئین‌های متفاوت بویژه M-Protein کمک به ارزیابی پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان می‌نماید. استفاده از اندازه گیری زنجیره سبک آزاد (Free Light Chain, FLC) همراه با SPEP و SIFE حساسیت زیادی برای غربالگری MM و بیماریهای دیگر پلاسما سل دارد.⁸ بررسی FLC سرم همچنین نقش پروگنوستیک در بیماریهای پلاسما سل شامل منوکلونال گاموپاتی با اهمیت نامشخص (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS) پیشرونده (Smoldering Myeloma)، میلوم فعال (Active Myeloma)، آمیلوئیدوز زنجیره (Light Chain Amyloidosis)، و پلاسماسیتوم منفرد (Solitary Plasmacytoma) سبک (Solitary Plasmacytoma) دارد.^{8,9} اندازه گیری FLC سرم همچنین برای مانیتورینگ کمی بیماران آمیلوئیدوز زنجیره

سبک و میلوم با ترشح کم کمک کننده می‌باشد. علاوه بر موارد فوق، FLC Ratio جهت تائید Stringent Complete Response, sCR لازم می‌باشد.¹⁰ ارزیابی FLC نمی‌تواند جایگزین 24-h UPEP برای مانیتورینگ بیماران با Protein M ادراری قابل اندازه گیری شود. بیشتر بیماران پروتئین‌های سرمی با یا بدون پروتئین ادراری همراه دارند. در بررسی 1027 بیمار تازه تشخیص داده شده MM مایو کلینیک، 20% بیماران پروتئین ترشحی در ادرار داشتند و 3% هیچ نوع پروتئین ادراری یا سرمی نداشته و میلوم غیر ترشحی محسوب گردیدند.¹¹ اندازه گیری FLC سرم برای مانیتورینگ پاسخ و پیشرفت بیماری در تعدادی از بیماران میلوم غیر ترشحی مفید است. وقتیکه مقدار M-Protein اندازه گیری گردید مهم است که از همان تست برای بررسی‌های بعدی جهت اندازه گیری نسبی دقیق استفاده گردد. برای ارزیابی انفیلتراسیون پلاسما سل مغز استخوان، آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان جهت تشخیص ناهنجاریهای کمی و/یا کیفی سلولهای پلاسمایی مغز استخوان مفید است. جهت ارزیابی ضایعات لیتیک استخوانی بررسی رادیوگرافیک کامل استخوانها پیشنهاد می‌گردد.

اگرچه MM از نظر مورفو‌لوزیک مشابه بوده اما چندین زیر گروه از بیماری با توجه به بررسی مولکولی و ژنتیک مشخص شده است. بررسی‌های مغز استخوان باید شامل آنالیز کروموزومی توسط کاربوتیپ کردن معمولی (سیتوژنتیک) و هیبریداسیون فلورسانس (Fluorescence In Situ Hybridization, FISH) بر روی پلاسما سل‌های آسپیراسیون مغز استخوان باشد. ناهنجاریهای کروموزومی ویژه شامل Translocation, Deletion, Amplification مشخص شده است. بعنوان مثال کمبود کروموزوم 13 (Del13) اثر تشدید Event-free Cell Cycle Gene Expression داشته و باعث کوتاه شدن کننده بر روی Survival, EFS و سروبووال کلی (OS) بیماران می‌گردد.¹² تعیین ریسک گروه بیمار بر اساس مارکرهای کروموزومی برای تعیین پروگنوز، انتخاب بیمار و ترتیب درمانی در بعضی از مراکز بکار می‌رود.^{27,28} بر اساس Guideline برای تخمین پروگنوز FISH Panel شامل t,(4;14)

Chromosome 13 Deletion، t(11;14)، 17p13 Deletions و Chromosome 1 می باشد. این بررسی ها جهت تشخیص زیر گروه بیولوژیک و تعیین پروگنوز Amplification پیشنهاد می گردد.

ایمنوهیستوشیمی مغز استخوان (IHC) در تعدادی موارد جهت تأیید وجود منوکلونالیتی پلاسما سل ها و تعیین کمی دقیق تر درگیری پلاسما سل ها مفید می باشد همچنین فلوسیتومتری مغز استخوان می تواند بیماری را دقیق تر تعریف نماید.

تست های تشخیصی تكمیلی

بر اساس Guideline تست های تكمیلی در شرایط خاص کمک کننده می باشد. این تست ها شامل MRI، CT یا PET/CT اسکن می باشد.³⁶ میلوم فعال در اسکن PET مثبت می باشد. PET/CT^{37,38} اسکن و MRI حساس تر از رادیوگرافی معمولی بوده و تنها هنگامی که نواحی علامت دار در رادیوگرافی معمولی نرمال گزارش می شود باید انجام گردد. یک آنالیز مولتی واریت نشان داد که Fluorodeoxyglucose PET/CT مثبت مداوم قبل و بعد از درمان اولیه و درمان بعدی با دوز بالا، پیش گویی کننده پروگنوز بیماران MM سمپтомاتیک می باشد.^{39,40}

بیوپسی بافت جهت تأیید وجود پلاسماسیتوم ممکن است ضروری باشد. Plasma Cell Labeling Index ممکن است جهت تعیین درصد جمعیت پلاسما سل در حال پرولیفراسیون مفید باشد.⁴¹ همچنین رنگ آمیزی مغز استخوان و چربی شکمی برای بررسی وجود آمیلوبند، و بررسی ویسکوزیتی سرم در صورت شک به هیپروویسکوزیتی انجام می شود.

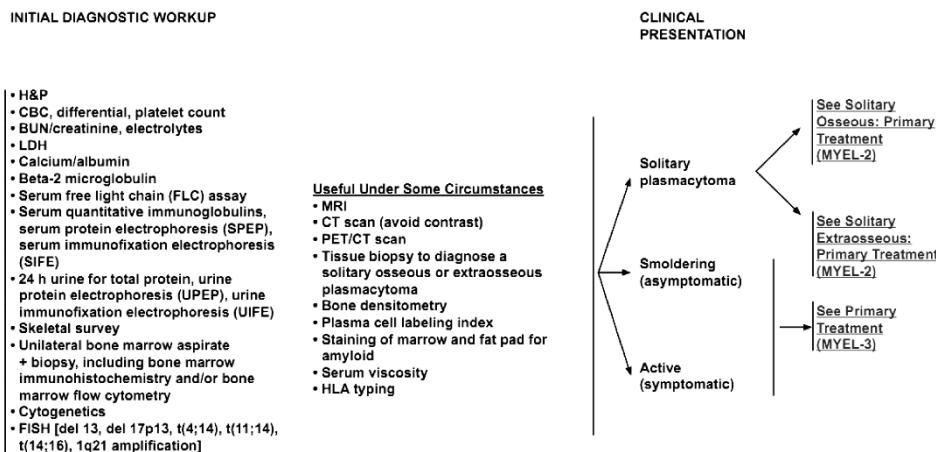
در بیماران مناسب ممکن است پیوند آلوژنیک مغز استخوان انجام گردد. در این موارد پزشک درمان Non-myeloablative (Stem Cells) بدنیادی را آمده از خون محیطی یا مغز استخوان دهنده (ترجیحاً از خواهر یا برادر با HLA یکسان) را تزریق مینماید. در این موارد بیمار باید HLA Typing گردد.

چونکه درمان با بی فسفوناتها در بیماران MM در نظر گرفته می‌شود پس بهتر است که دانسیتیه معز استخوان اولیه انجام گردد.

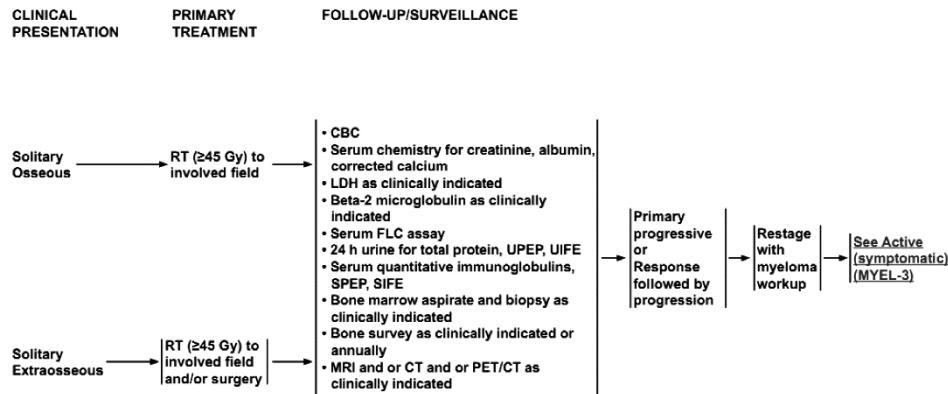
فهرست جداول

- Initial Diagnostic Workup and Clinical Presentation (MYEL-1)
- Solitary Plasmacytoma (Osseous or Extraosseous) Primary Treatment (MYEL-2)
- Multiple Myeloma: Primary Treatment and Follow-Up/ Surveillance (MYEL-3)
- Active (Symptomatic) Myeloma Follow-Up/ Surveillance (MYEL-4)
- Additional Treatment Post Stem Cell Transplant (MYEL-5)
- Active Disease: Additional Treatment for Relapse or Progressive Disease (MYEL-6)
- Staging Systems for Multiple Myeloma (MYEL-A)
- Definition of Multiple Myeloma (Smoldering and Active) (MYEL-B)
- Response Criteria for Multiple Myeloma (MYEL-C)
- Myeloma Therapy (MYEL-D)
- Adjunctive Treatment (MYEL-E)

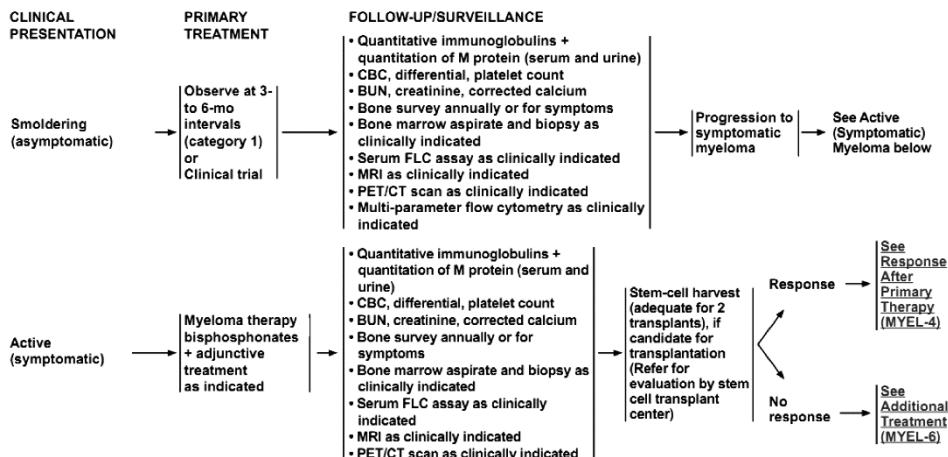
MYEL-1 (Initial Diagnostic Workup and Clinical Presentation)



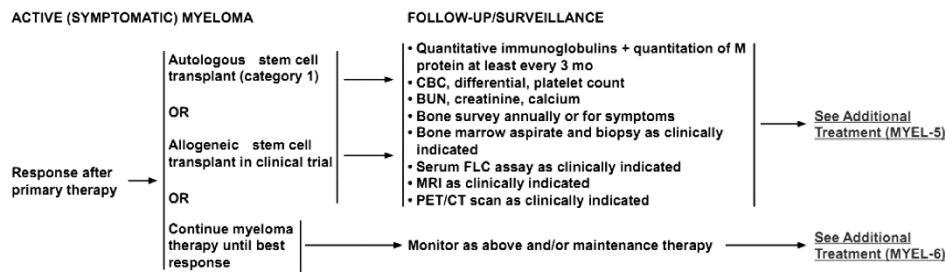
MYEL-2 (Solitary Plasmacytoma (Osseous or Extraosseous) Primary Treatment)



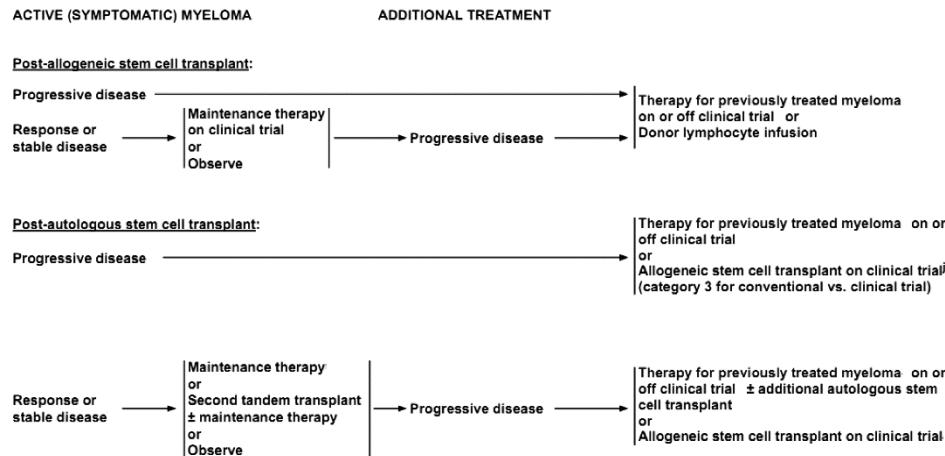
MYEL-3 (Multiple Myeloma: Primary Treatment and Follow-Up / Surveillance)



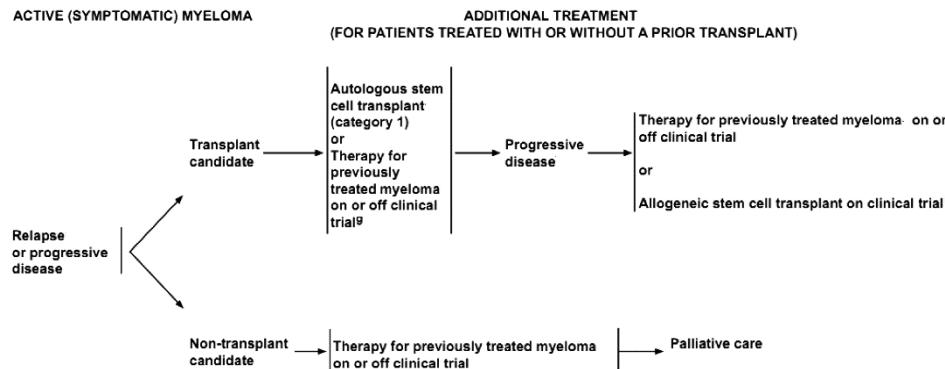
MYEL-4 (Active (Symptomatic) Myeloma Follow-Up / Surveillance)



MYEL-5 (Additional Treatment Post Stem Cell Transplant)



MYEL-6 (Active Disease: Additional Treatment for Relapse or Progressive Disease)



MYEL-A (Staging Systems for Multiple Myeloma)
Staging Systems for Multiple Myeloma

Stage	Durie-Salmon Criteria	ISS Criteria
I	All of the following: *Hemoglobin Value > 10 g/dL *Serum Calcium Value Normal or \leq 12 mg/dL *Bone X-ray, Normal Bone Structure or Solitary Bone Plasma Only *Low M-component Production Rate *IgG Value < 5 g/dL *IgA Value < 3 g/dL *Bence Jones Protein < 4 g/24h	Serum Beta-2 Microglobulin < 3.5 mg/L Serum Albumin \geq 3.5 g/dL
II	Neither Stage I Nor Stage III	Neither Stage I Nor Stage III
III	One or More of the Following: *Hemoglobin Value < 8.5 g/dL *Serum Calcium Value > 12 mg/dL *Advanced Lytic Bone Lesions *High M-Component Production Rate *IgG Value > 7 g/dL *IgA Value > 5 g/dL *Bence Jones Protein > 12 g/24 h	Serum Beta-2 Microglobulin \geq 5.5 mg/L
Subclassification Criteria		
A Normal Renal Function (Serum Creatinine Level < 2 mg/dL)		
B Abnormal Renal Function (Serum Creatinine Level \geq 2 mg/dL)		

MYEL-B (Definition of Multiple Myeloma (Smoldering and Active))
Definition of Multiple Myeloma (Smoldering and Active)

Smoldering (Asymptomatic) Myeloma	Active (Symptomatic) Myeloma
M-Protein in Serum *IgG \geq 3 g/dL *IgA > 1 g/dL Or *Bence-Jones Protein > 1 g/24h <u>And/or</u> Bone Marrow Clonal Plasma Cells \geq 10% No Related Organ or Tissue Impairment (no End Organ Damage, Including Bone Lesions) or Symptoms.	Requires One or More of the Following: *Calcium Elevation ($>$ 11.5 mg/dL) *Renal Insufficiency (Creatinine $>$ 2 mg/dL) *Anemia (Hemoglobin < 10 g/dL or 2 g/dL < normal) *Bone Disease (Lytic or Osteopenic)

MYEL-C (1) (Response Criteria for Multiple Myeloma)

Response Category	Response criteria
CR, Complete Response	Negative immunofixation of serum and urine, disappearance of any soft tissue plasmacytomas, and < 5% plasma cells in bone marrow; in patients for whom only measurable disease is by serum FLC level, normal FLC ratio of 0.26 to 1.65 in addition to CR criteria is required; two consecutive assessment are needed
sCR, Strigent Complete Response	CR as defined plus normal FLC ratio and absence of clonal plasma cells by immunohistochemistry or two- to four-color flow cytometry; two consecutive assessment of laboratory parameters are needed
Immunophenotypic CR	sCR as defined plus absence of phenotypically aberrant plasma cells (clonal) in bone marrow with minimum of 1 million total bone marrow cells analyzed by multiparametric flow cytometry (with > four colors)
Molecular CR	CR as defined plus negative allele-specific polymerase chain reaction (sensitivity 10^5)
VGPR, Very Good Partial Response	Serum and urine M component detectable by immunofixation but not on electrophoresis or $\geq 90\%$ reduction in serum M component plus urine M component $< 100 \text{ mg/24h}$; in patients for whom only measurable disease is by serum FLC level, $> 90\%$ decrease in difference between involved and uninvolved FLC levels, in addition to VGPR criteria, is required; two consecutive assessment are needed
PR, Partial Response	$\geq 50\%$ reduction of serum M-protein and reduction in 24-hour urinary M-protein by $\geq 90\%$ or $< 200 \text{ mg per 24 h}$; If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a $\geq 50\%$ decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria; If serum and urine M-protein are unmeasurable, and serum free light assay is also unmeasurable, $\geq 50\%$ reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma cell percentage was $\geq 30\%$; In addition, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size of soft tissue plasmacytoma is required. Two consecutive assessment are needed; no known evidence of progressive or new bone lesions if radiographic studies were performed.
MR, Minimal Response for Relapsed Refractory Myeloma Only	$\geq 25\%$ but $\leq 49\%$ reduction of serum M protein and reduction in 24-hour M protein by 50% to 89%; In addition, if present at baseline, 25% to 49% reduction in size of soft tissue plasmacytoma is also required; No increase in size or number of lytic bone lesions (development of compression fracture does not exclude response)
SD, Stable Disease	Not meeting criteria for CR, VGPR, PR or progressive disease; no known evidence of progressive or new bone lesions if radiographic studies were performed
PD, Progressive Disease	Increase of 25% from lowest response value in any of following: Serum M component with absolute increase $\geq 0.5 \text{ g/dL}$; serum M component increases $\geq 1 \text{ g/dL}$ are sufficient to define relapse if starting M component is $\geq 5 \text{ g/dL}$ and/or; Urine M component (absolute increase must be $\geq 200 \text{ mg/24 h}$) and/or; Only in patients without measurable serum and urine M protein levels: differences between involved and uninvolved FLC levels (absolute increase must be $> 10 \text{ mg/dL}$); Only in patients without measurable serum and urine M

	protein levels and without measurable disease by FLC level, bone marrow plasma cell percentage (absolute percentage must be $\geq 10\%$); Development of new or definite increase in size of existing bone lesions or soft tissue plasmacytoma; development of hypercalcemia that can be attributed solely to plasma cell proliferative disorder; Two consecutive assessment before new therapy are needed
--	---

MYEL-C (2) (Response Criteria for Multiple Myeloma))

Relapse Subcategory	Relapse Criteria
Clinical Relapse	<p>Clinical relapse requires one or more of:</p> <p>Direct indicators of increasing disease and/or end organ dysfunction (CRAB features). It is not used in calculation of time to progression or progression-free survival but is listed here as something that can be reported optionally or for use in clinical practice</p> <ul style="list-style-type: none"> *Development of new soft tissue plasmacytomas or bone lesions *Definite increase in the size of existing plasmacytomas or bone lesions. A definite increase is defined as a 50% (and at least 1 cm) increase as measured serially by the sum of the products of the cross-diameters of the measurable lesion *Hypercalcemia ($> 11.5 \text{ mg/dL}$) *Decrease in hemoglobin of $\geq 2 \text{ g/dL}$ *Rise in serum creatinine by 2 mg/dL or more
Relapse from CR (To be used only if the end point studied is DFS, disease free survival)	<p>Any one or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> *Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis *Development of $\geq 5\%$ plasma cells in the bone marrow *Appearance of any other sign of progression (ie, new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcemia)

MYEL-D (1) (Myeloma Therapy)

MYELOMA THERAPY

Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem-cell reserve prior to stem-cell harvest in patients who may be candidates for transplants.

	Preferred Regimens	Other Regimens
Primary Therapy for Transplant Candidates (Assess for response after 2 cycles)	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/lenalidomide /dexamethasone • Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide /dexamethasone (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib + lenalidomide /dexamethasone • Dexamethasone (category 2B) • Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B) • Thalidomide/dexamethasone (category 2B)
Primary Therapy for Non-Transplant Candidates (Assess for response after 2 cycles)	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone • Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1) • Melphalan/prednisone/bortezomib (MPB) (category 1) • Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPL) (category 1) • Melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone (category 2B) • Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B) • Melphalan/prednisone (MP) • Thalidomide/dexamethasone (category 2B) • Vincristine/doxorubicin/dexamethasone (VAD) (category 2B)
Maintenance Therapy	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib • Lenalidomide (category 1) • Thalidomide (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib + prednisone (category 2B) • Bortezomib + thalidomide (category 2B) • Interferon (category 2B) • Steroids (category 2B) • Thalidomide + prednisone (category 2B)

MYEL-D (2) (Myeloma Therapy)

MYELOMA THERAPY

Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem-cell reserve prior to stem-cell harvest in patients who may be candidates for transplants.

	Preferred Regimens	Other Regimens
Therapy for Previously Treated Multiple Myeloma	<ul style="list-style-type: none"> • Repeat primary induction therapy (if relapse at >6 mo) • Bortezomib (category 1) • Bortezomib/dexamethasone • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone • Bortezomib/liposomal doxorubicin (category 1) • Bortezomib/thalidomide/dexamethasone • Carfilzomib • Cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone • Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP) • Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE) • High-dose cyclophosphamide • Lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Pomalidomide /dexamethasone • Thalidomide/dexamethasone 	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine • Bortezomib/vorinostat • Lenalidomide/bendamustine/dexamethasone

MYEL-E (Adjunctive Treatment)

Bone Disease	Anemia
* <i>Bisphosphonates</i> (pamidronate and zoledronic acid)	*Guidelines for Cancer and Chemotherapy Induced Anemia *Consider erythropoietin for anemic patients
*All patients receiving primary myeloma myeloma therapy should be given bisphosphonates (category 1)	
*Use of bisphosphonates in smoldering or stage I disease preferably in the context of a clinical trial. These patients should have bone survey annually and if symptomatic	
*Monitor for renal dysfunction with use of bisphosphonates	
*Monitor for osteonecrosis of the jaw	
RT	Infection
*Low-dose RT (10-30 Gy) can be used as palliative treatment for uncontrolled pain, for impending pathologic fracture or impending cord compression	*Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer Related Infections *Intravenous immunoglobulin therapy should be considered in the setting of recurrent life-threatening infection *Consider pneumovax and influenza vaccine *PCP, herpes, and antifungal prophylaxis if high-dose dexamethasone regimen *Herpes zoster prophylaxis for patients treated with bortezomib
*Limited involved fields should be used to limit the impact of irradiation on stem cell harvest or impact on potential fracture treatment	
*Orthopedic consultation should be sought impending or actual long-bone fractures or bony compression of spinal cord or vertebral column instability	
*Consider vertebroplasty or kyphoplasty for symptomatic vertebral compression fractures	
Hypercalcemia	Renal Dysfunction
*Hydration/furosemide, bisphosphonates (zoledronic acid preferred), steroids, and/or calcitonin	*Maintain Hydration to avoid renal failure *Avoid use of NSAIDs *Avoid IV contrast *Plasmapheresis (category 2B) *Not a contraindication to transplant *Monitor for renal dysfunction with chronic use of bisphosphonates

Hyperviscosity	Coagulation/ Thrombosis
*Plasmapheresis should be used as adjunctive therapy for symptomatic hyperviscosity	*Prophylactic anticoagulation recommended for patients receiving thalidomide-based, or lenalidomide with dexamethasone therapy *Guidelines for Venous Thromboembolic Disease

References:

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013; 63:11-30.
2. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent Major Improvement in Long-term Survival of Younger Patients with Multiple Myeloma. Blood. 2008; 111:2521-2526.
3. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenziri A, et al. Improved Survival in Multiple Myeloma and the Impact of Novel Therapies. Blood. 2008; 111:2516-2520.
4. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011; 364:1046-1060.
5. Anderson KC. Oncogenomics to target myeloma in the bone marrow microenvironment. Clinical Cancer Research. 2011; 17:1225-1233.
6. Hideshima T, Anderson K. Molecular mechanisms of novel therapeutic approaches for multiple myeloma. Nat Rev Cancer. 2002; 2:927-937.
7. U.S. National library of medicine-key MEDLINE Indicators.
8. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International myeloma working group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia. 2009; 23:215-224.
9. Kuhnemund A, Liebisch P, Bauchmuller K, et al. 'Light-chain escape-multiple myeloma'- an escape phenomenon from plateau phase: report of the largest patient series using LC-monitoring. J Cancer Res Clin Oncol. 2009; 135:477-484.
10. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006; 20:1467-1473.
11. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc; 78: 21-33.
12. Shaughnessy J, Jacobson J, Sawyer J, et al. Continuous absence of metaphase-defined cytogenetic abnormalities, especially of chromosome 13 and hypodiploidy, ensures long-term survival in multiple myeloma treated with Total Therapy I: interpretation in the context of global gene expression. Blood. 2003; 101:3849-3856.
13. Xiong W, Wu X, Starnes S, et al. An analysis of the clinical and biologic significance of TP53 loss and the identification of potential novel transcriptional targets of TP53 in multiple myeloma. Blood. 2008; 112: 4235-4246.

14. Dr ch J, Ackermann J, Fritz E, et al. Presence of p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood*. 1998; 92:802-809.
15. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myeloma. *Blood*. 2007; 109:3489-3495.
16. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri, et al. Clinical implications of t(11;14) (q13q32), t(4;14) (p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood*. 2005; 106:2837-2840.
17. Gutierrez NC, Castellanos MV, Martin ML, et al. Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. *Leukemia*. 2007; 21:143-150.
18. Ross FM, Avet-loiseau H, Ameye G, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2012; 97:1272-1277.
19. Avet-Loiseau H, Malard F, Campion L, et al. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? *Blood*. 2011; 117:2009-2011.
20. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. 2003; 101:4569-4575.
21. Nair B, van Rhee F, Shaughnessy JD, et al. Superior results of Total Therapy 3 (2003-33) in gene expression profiling-defined low-risk multiple myeloma confirmed in subsequent trial 2006-66 with VRD maintenance. *Blood*. 2010; 115:4168-4173.
22. Dewald G, Therneau T, Larson D, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood*. 2005; 106:3553-3558.
23. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res*. 2004; 64:1546-1558.
24. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood*. 2006; 108:1724-1732.
25. Carrasco DR, Tonon G, Huang Y, et al. High-resolution genomic profiles define distinct clinic-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients. *Cancer Cell*. 2006; 9:313-325.
26. Rosinol L, Carrio A, Blade J, et al. Comparative genomic hybridization identifies two variants of smoldering multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2005; 130:729-732.

27. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. Mayo Clin Proc. 2007; 82:323-341.
28. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. Mayo Clin Proc. 2009; 84:1095-1110.
29. Moreau P, Attal M, Garban F, et al. Heterogeneity of t(4;14) in multiple myeloma. Long-term follow-up of 100 cases treated with tandem transplantation in IFM99 trials. Leukemia. 2007; 21:2020-2024.
30. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia. 2009; 23:2210-2221.
31. Zhou Y, Barlogie B, Shaughnessy JD, Jr. The molecular characterization and clinical management of multiple myeloma in the post-genome era. Leukemia. 2009; 23:1941-1956.
32. Decaux O, Lode L, Magrangeas F, et al. Prediction of survival in multiple myeloma based on gene expression profiles reveals cell cycle and chromosomal instability signatures in high-risk patients and hyperdiploid signatures in low-risk patients: a study of the Intergroupe Francophone du Myeloma. J Clin Oncol. 2008; 26:4798-4805.
33. Shaughnessy JD, Jr., Zhan F, Burington, et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. Blood. 2007; 109:2276-2284.
34. Kuiper R, Broyl A, de Knegt Y, et al. A gene expression signature for high-risk multiple myeloma. Leukemia. 2012; 26:2406-2413.
35. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. J Clin Oncol. 1993; 11:1311-1315.
36. Zamagni E, Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. Br J Haematol. 2012; 159:499-513.
37. Durie B, Waxman A, D'Agnolo A, Williams CM. Whole-body (18)F-FDG PET identifies high-risk myeloma. J Nucl Med. 2002; 43:1457-1463.
38. Schirrmeister H, Bommer M, Buck AK, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002; 29:361-366.
39. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. Blood. 2011; 118:5989-5995.
40. Nanni C, Zamagni E, Celli M, et al. The value of 18F-FDG PET/CT after autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients affected by multiple myeloma (MM): experience with 77 patients. Clin Nucl Med. 2013; 38:e74-79.

41. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, et al. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. Blood. 1993; 81:3382-3387.

درمان و پیش آگهی ترومبوتیک میکروآنژیوپاتی (TMA)

دکتر محمد رضا اردلان، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

مقدمه

تروموبوتیک میکروآنژیوپاتی (TMA) Thrombotic Microangiopathy عروق کوچک، همراه با ترمبوسیتوپنی و کم خونی ناشی از تکه تکه شدن سلولهای قرمز است. بالا رفتن (LDH) Lactic Dehydrogenase در این بیماری به دلیل ایسکمی بافتی و همولیز می‌باشد. اختلال کارکرد اعضا ناشی از انسداد عروق کوچک با لخته‌های پلاکتی و فیبرینی است و سلولهای قرمز وقتی از این نواحی می‌گذرند با برخورد با تور فیبرینی تکه‌تکه می‌شوند (شکل ۱).^{1,2} در واقع TMA یک واژه کلی‌تر است که در برگیرنده هر دو بیماری HUS (Thrombotic Thrombocytopenia Purpura) TTP (Hemolytic uremic syndrome) می‌باشد. در TTP آسیب عروقی بیشتر متوجه مغز است و در HUS متوجه کلیه می‌باشد.³⁻¹ تقسیم‌بندی مرسوم TMA بر اساس یافته‌های بالینی نامشخص و سر در گم کننده است در تقسیم‌بندی اخیر کمبود فاکتور متالوپروتئیناز 13 ADAMTS ر ابیشتر مختص TTP و نقص فاکتورهای مهاری کمپلمان را ویژه HUS غیر وابسته به اسهال Non-Shiga Toxin-^{4,5} می‌دانند. HUS (nSTx-HUS)

TMA در عین حال در برگیرنده مواردی مانند میکروآنژیوپاتی ناشی از فشار خون بدخیم، اسکلروز سیستمیک (Systemic Sclerosis) و نیز میکروآنژیوپاتی ناشی از رادیاسیون، و پیوند اعضا هم می‌باشد.⁴⁻²

(TTP) Thrombotic Thrombocytopenia Purpura

TPP برای اولین بار در سال 1924 توسط Moschcowite شرح داده شد او در یک مشاهده آگاهانه در انوپسی دو بیمار که با رنگ پزیدگی و تب فوت نموده بودند، مقدار زیاد ترومبوز هیالین در شرایین و کاپیلرهای قلب کلیه و کبد یافت این اولین توصیف TPP بود. سالها طول کشید که این بیماری ناشناخته و کشنده به یک بیماری علاج پذیر تبدیل شود.⁶ تشخیص بالینی TPP زمانی مطرح می‌شود که ترمبوسیتوپنی و آنمی همولاتیک غیر اتوایمیون علت دیگری نداشته باشد.⁴ فقدان علائم نرولوژیک، کلیوی و تب تشخیص TPP را رد نمی‌کند.⁴

در واقع رعایت پنتاد: تب و ترومبوسیتوپنی و آنمی و علائم عصبی و پوربورای پوستی برای تشخیص TPP لازم نمی‌باشد و این مربوط به زمانی بود که TPP یک بیماری کشنده به حساب می‌آمد و درمان موثری هم نداشت. در کل علائم نرولوژیک ناشایع هستند و تب بندرت اتفاق می‌افتد.⁷

از آنجا که معیارهای تشخیص TPP اختصاصی نیست بیماری‌های متعددی می‌توانند آنرا تقلید کنند مانند بدخیمی‌ها عفونت‌ها، فشار خون بدخیم و SLE. لذا همواره باید به فکر تشخیص‌های دیگر هم بود حتی اگر تشخیص TPP داده شده و Plasma exchange هم شروع شده باشد. ساده کردن کرایتریاها ای تشخیصی TPP سبب شده است که موارد تعویض پلاسمما (PE) برای درمان TPP به میزان 8 تا 10 برابر افزایش یابد.^{7,8} بر اساس تقسیم‌بندی جدید TPP یک بیماری ناشی از کمبود شدید آنزیم متالوپروتئناز ADAMTS 13 می‌باشد که این کمبود یا ارثی است (موتاسیون ژنتیکی) یا اکتسابی است.

سطوح پایین 13 ADAMTS در جریان Sepsis و DIC و بیماریهای کبدی هم دیده می‌شود.⁴ ADAMTIS 13 یک متالوپروتئیناز از خانواده M12B می‌باشد که فاکتور ون ویبلبراند (VWF) را در باند Tyr 1605 – met1606 می‌شکند. این ناحیه پنهان در اثر فشار جریان خون و باز شدن مولکول WVF در دسترس متالوپروتئیناز قرار می‌گیرد و پلی مر VWF را به مولتی مر تبدیل می‌کند که خاصیت چسبندگی کمتری به پلاکت دارد. در کمبود ADAMTS 13 تعداد زیادی از VWF‌های بزرگ که خاصیت چسبندگی پلاکتی بالایی دارند باقی می‌مانند و سبب ترمبوز عروق کوچک می‌شوند(شکل 2-الف). ترمبوزهای TTP بیشتر حاوی پلاکت و VWF هستند و فیبرین کمتری دارند و در ارتربولها و کاپیلرهای اتفاق می‌افتد که خون با فشار بالاتری در انها جریان دارد.^{1,2,4,7}

تجربیات بالینی نشان داده که در موارد فعالیت 13 AOAMTS بالاتر از 10 درصد از ترمبوز پلاکتی شدید اتفاق نمی‌افتد ولی به هر حال یک مرز مشخصی وجود ندارد و عوامل مربوط به مکانیک جریان خون (Shear stress profile) و میزان فعالیت گیرنده‌های پلاکتی هم نقش دارند.⁴ عواملی مانند التهاب، عفونت با عوامل باکتریال ویرال، سورم، عوامل محیطی مختلف حتی حاملگی می‌توانند بصورت یک محرک سبب شروع حمله TTP در یک فرد با زمینه قبلی کمبود فاکتور 13 ADAMTS¹⁸⁻⁹ در TTP ارثی کمبود شدید ADAMTS13 در ناشی از موتاسیون‌های هموزیگوت یا هتروزیگوت در زن 13 ADAMTS وجود دارد.^{2,4} در TTP اتوامیون آنتی بادی بر ضد ADAMTS13 ساخته شده و غالباً در افراد میانسال 30-50 اتفاق می‌افتد و مصرف Ticlope dine یک زمینه مهم برای ایجاد آن است.^{19,20} داروها حداقل با دو مکانیسم سبب TTP می‌شوند در فرم حاد آن ناشی از تولید آنتی بادی می‌باشد و مثال بارز آن Quindine است. این دارو با تغییر اپی توپ گلیکوپروتئین a / Ib II b / III a یا IX سبب تولید آنتی بادی بر ضد پلاکت و بر ضد اندوتیلوم می‌شود. درمان قطع فوری دارو و شروع تعویض پلاسما(PE) است. حدود 90 درصد این بیماران زن می‌باشند، و این بر خلاف موارد ارثی کمبود ADAMT-13 است که بیشتر در مردان اتفاق می‌افتد.²¹

نوع دوم TTP دارویی وابسته به دوز است و به آهستگی اتفاق افتاده و در این موارد کلیه بیشتر درگیر می‌شود. داروهایی مانند calcineurin inhibitors و Mitomycin توانند TTP شوند و این ناشی از اثر تجمعی Gemeitabine دارو بر اندوتیلیوم عروق است و درمان آن قطع دارو می‌باشد.²³

شایع‌ترین داروهای ایجاد کننده TTP داروهای ضد پلاکتی می‌باشند که آنها را می‌نامند، مانند Thienopyridine derivative Ticlopidine و clopidogrel در مورد TTP در اغلب موارد 2-12 هفته بعد از شروع اتفاق می‌افتد. در مورد انسیدانس clopidogrel 12 در میلیون می‌باشد که 3 برابر شانس TTP در جمعیت عادی حدس زده شده است.^{23,24}

از نظر بالینی در موارد TTP ناشی از Ticlopidine کار کرد کلیه طبیعی، آنمی همولاپتیک شدیدتر و سطوح LDH بالاتر گزارش شده اما در موارد ناشی از clopidoyrel درگیری کلیه شدیدتر بوده ولی آنمی و ترمبوسیتوپنی خفیفتر است.

در اکثر موارد TTP ناشی از Ticlopidine و در محدودی از موارد ناشی از Clopidogrel سطح ADAMTs به شدت پایین است. Ticlopidine با مکانیسمهای آنتی‌بادی ضد ADAMTS 13 و آسیب آندوتیلیالی سبب TTP می‌شود در مورد Clopidogrel بیشتر آسیب ADAMTS 13 اندوتیلیال مطرح می‌باشد، که سبب آزاد شدن VWF و ایجاد TTP می‌شود. درمان این موارد قطع دارو و تعویض پلاسما(PE) می‌باشد که هم آنتی بادی‌های مهاری را بر می‌دارد هم مولکولهای درشت WVF که سبب ترومبوز هستند با موارد TTP ناشی از Clopidogrel کمتر به درمان PE پاسخ می‌دهد.^{23,24}

حاملگی یک ریسک فاکتور شناخته شده برای ایجاد حملات حاد TTP است از طرفی دیگر سندروم‌های وابسته به حاملگی مانند پره اکلامپسی و سندروم HELP ممکن است از TTP قابل تمایز نباشد حملات حاد TTP غالباً در سه ماهه سوم بارداری اتفاق افتاده و در یک بررسی در 5 نفر از 36 نفر در حاملگی‌های بعدی هم تکرار شده است. حاملگی خطری

برای ایجاد TTP اتوایمیون نمیباشد ولی سطح فاکتور 13 ADAMTS را تا 30 درصد کاهش میدهد. لذا سبب تشدید یا ایجاد TTP در فردی که با دلایل دیگر سطوح پایین ADAMTS 13 دارد میشود.^{26,27} در TTP به دنبال پیوند مغز استخوان سطوح ADAMTS-13 کاهش نیافتد و در واقع یک TMA محدود به کلیه میباشد و درمان با Plasma exchange هم به خوبی پاسخ نمیدهد.² در TTP میتواند سبب پانکراتیت و حتی انسداد عروق قلبی شود و سطوح بالای Troponin I و یافته‌های اکوکاردیوگرافیک ایجاد کند.²⁸ در طی چند سال گذشته TTP از یک بیماری کشنده به بیماری تبدیل شده که تا 80 درصد بهبودی دارد.²⁹ درمان TTP میباشد، میزان پیشنهاد شده تعویض ۱/۵ – ۱ برابر حجم پلاسما یک بار در روز و جایگزینی با Frrash Frozep Plasma (Cryoprecipitate) یا (Vineristine و Intravenous Immunoglobulin IVIG) از اقدامات دیگر درمانی است.^{30,31}

دو عمل برداشت مواد آسیب زا و اضافه کردن مواد مفید را انجام میدهد. درمان تا بهبود علائم نورولوژیک، بازگشت LDH به حد نرمال و رسیدن شمارش پلاکت به بالای 150000 باید ادامه یابد. در موارد TTP ارثی مقدار کم تعویض پلاسما مثلاً 24,25,30,31 24 U/Kg 15 هر 2 تا 3 هفته یکبار برای پیشگیری از حملات میتواند کافی باشد. رینتوکسیمیب در موارد TTP اتوایمیون مقاوم مفید است اما نقش آن در درمان TTP حاد روشن نیست و در این موارد (Plasma exchange) هم لازم است. Exacerbation یک حمله مجدد در طی 30 روز از توقف درمان است و رلاپس حمله مجدد پس از سی روز از توقف درمان را گویند. در کسانی که دچار رمیشن میشوند در صورت فعالیت 13 ADAMTS کمتر از 40 درصد خطر رلاپس بالای میباشد.^{30,31}

Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)

واژه HUS بیشتر در کودکان بکار می‌رود و بر معیارهای ترمبوبسیتوپنی آنمی همولايتیک میکروآنژیوپاتیک و نارسائی کلیه استوار است. از همان ابتدا HUS به دو دسته تقسیم می‌شود: آنهایی که همراهی با اسهال دارند و آنهایی که سابقه اسهال ندارند. در کل حدود 90 درصد از کودکان مبتلا به HUS همراهی با اسهال دارند.³⁴⁻³²

Shiga toxin HUS (Stx-HUS)

اکثرا در کودکان زیر 5 سال اتفاق می‌افتد و انسیدانس سالانه حدود 6 مورد در 100000 را دارد، اسهال غالباً خونی بوده و در 70 درصد به دلیل عفونت با Ecoli O157-H7 می‌باشد که Shiga toxin تولید می‌کند. در موارد کمتری با سایر سروتیپ‌ها Ecoli 7:O103، O123 و O36: H2:H8 نیز اتفاق می‌افتد. استرپتوکوک پنومونیه هم می‌تواند shiga toxin (STX) هم که Shigella dysenteriae- serotype 1 باشد HUS عامل باشد^{33,34}. باعث Stx- Hus شود که بیشتر در کشورهای در حال توسعه آسیایی و افریقایی اتفاق می‌افتد. و تظاهرات گوارشی شدیدتری داشته و همراهی با سپتی سمی دارد.

بعد از مواجهه با Stx-Ecoli در حدود 38-61% از افراد دچار کولیت همراه یک می‌شوند و در 3-9 درصد در موارد sporadic و تا 20% در موارد epidemic به سمت HUS می‌روند. بیشترین انسیدانس بیماری در ماههای گرم است. Stx-Ecoli در روده چهارپایان اهلی مانند گاو، گوسفند، بز، اسب، پرندگان و حتی در حشرات وجود دارد و به همین دلیل خطر عفونت در محیط‌های روستایی زیاد است. انسان از مصرف گوشت و خوردن آب آلوده و شناکردن در آبهای آلوده و تماس با محیط‌های آلوده مبتلا می‌شود، سبزیجات آلوده و آب سبب پاستوریزه نشده هم از عوامل بیماریزا هستند. کشورهای Argentina, Uruguay در امریکای جنوبی از نواحی اندمیک این عفونت هستند. فاکتورهای مربوط به پاتوزن و فاکتورهای وابسته به میزان

در ایجاد بیماری موثر هستند. بعداز مواجه شدن با Stx- Ecoli وجود فاکتورهای زیر خطر گسترش HUS را بالا میبرد مانند مصرف آنتی بیوتیک، داروهای مهار کننده حرکت روده، شدید بودن کاستروانژیت، شمارش سلولهای سفید بالا، جنس زن، کاهش اسیدیتی معده و استرس. از نظر تاریخی دیده شد که Ecoli جدا شده از بعضی بیماران اسهالی سمی تولید میکند که مانند سم *Shigella dysenteriae* cytopathic vero جدا شده از کلیه میمون سبز آفریقا ی دارد و از آن زمان این سم verotoxin نام گرفت. در واقع *Shiga* از کلیه میمون سبز آفریقا ی دارد و از آن verotoxin toxin یکی هستند.

از دو نوع STX-1 و STX-2 که توسط Ecoli تولید میشوند، STX-1 بیشتر همراه HUS است هر دو آنها وزنی حدود 70KD دارند و از یک A-subunit که 32 KD وزن دارد و پنج B-Subunit تشکیل شده که هر کدام حدود 7.7KD وزن دارند. بعد از ورود به Stx-Ecoli بدنه Stx توسط سلولهای دستگاه گوارش گرفته شده و بعد به PMN های چسبنده و در سراسر بدن گردش میکند. در روی سلولهای آندوتیال گلومرول گیرندههایی وجود دارند که تمایل آنها به STX تا یکصد برابر بیشتر از PMN است لذا فوراً این سم را از PMN میگیرند لذا سم تولید شده در رودهها به کلیهها برده شده و وارد آندوتیلیوم گلومرول میشود(شکل 2-ب). از طریق جز B-Subunit STX خود به گیرنده آندوتیالی (GB3) globotriacylceramide (GB3) از TNF α سطح باشد. ظهور Gb3 در شرایط التهاب و عفونت که سطح TNF α بالا میباشد افزایش مییابد. بعد از ورود به داخل سلول A subunit با مهار ریبوزمی پروتئین سازی را مختل میکند از طرف دیگر با مهار بیان ژن Bcl-2 اپوبنزویس سلولهای آندوتیال را سبب میشود. STX سبب افزایش پروتئینهای اتصالی مانند monocyte chemoattractant protein – 1(MCP-1) و افزایش آندوتیین – 1(ET-1) و سیتوکین 8-L-1 میشود. همه اینها سبب افزایش اتصال سلولهای التهابی، آسیب آندوتیالی و در نهایت میکروترمبوزیس در گلومرول میشوند. رسپتور C3b نه تنها در کلیه بلکه در آندوتیلیوم پانکراس هم وجود دارد لذا ایسکمی، التهاب و نکروز پانکراس بعد از عفونت Stx-HUS میتواند سبب کاهش تولید انسولین و

حتی دیابت دائمی شود. حتی گزارش شده که آسیب‌های کلیوی خفیف ناشی از Ecoli-STx می‌تواند در زنان بعداً خود را بصورت فشار خون حاملگی نشان دهد. در کل آندوتیلوم عروق کوچک بسیار حساس‌تر از عروق بزرگ بوده و این حساسیت به میزان ظهور Gb3 بستگی دارد.^{33,34} به نظر می‌رسد که خود STX بتواند سبب آزاد شدن فاکتور VWF از سلولهای آندوتیال شود پلاسمای بیماران STX-HUS می‌تواند سبب تجمع پلاکتی شود. این به دلیل یک آنتی بادی تولید شده بر ضد STX می‌باشد که با تاثیر بر استپور پلاکتی (CD36) باعث تجمع پلاکتی می‌شود. کسی که در معرض Ecoli-O157:H7 قرار می‌گیرد می‌تواند کاملاً بی‌علامت باشد و حتی بدون علائم گوارشی دچار HUS شود. حدود 3 روز بعد از رود میکروب فرد دچار اسهال می‌شود که غالباً همراه کرامپ بوده و می‌تواند خونی یا غیر خونی باشد. 6-10 روز بعد از اسهال علائم Hus ظاهر می‌شود. بررسی سرولوزیک Stx-Ecoli بجز در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی امکان پذیر نمی‌باشد و تشخیص بر اساس کشت مدفوع است، اما باید زودتر انجام شود. چون با گذشت زمان و ایجاد علائم HUS شناس مثبت شدن کشت مدفوع کاهش می‌یابد.^{33,34}

درمان ثابت شده‌ای ندارد و درمانها فقط حمایتی هستند حتی در یک مطالعه گفته شده که اگر در ابتدای گاسترولانتریت آنتی بیوتیک داده شود باعث آسیب جدار باکتری و آزاد شدن مقادیر بیشتری توکسین می‌شود.^{35,36} عقاید متضادی در این میان وجود دارد. و در موارد Hus ناشی از عفونت ادراری با Ecoli-O157:H7 درمان آنتی بیوتیکی هم اختلالات هماتولوزیک و هم اختلالات کلیوی را بهبود داده است. از طرفی در موارد HUS ناشی از shigella dysenteriae حتماً باید آنتی بیوتیک داده شود چون در غیراینصورت سبب باکتریمی، نکروز کورتیکال کلیه و شوک سپتیک و مرگ می‌شود. یکی از ایده‌های جدید استفاده از یک ترکیب خوراکی می‌باشد که در روده به STX متصل شود هر چند این درمان هم موثر واقع نشده است. سایر درمانهای پیشنهادی استفاده از ایمونوگلوبین داخل وردیدی تزریق پلاسماوادروهای ضد پلاکت و کورتیکواستروئید می‌باشند که هیچ کدام تاثیر چندانی

نداشته است. در کل باید توجه داشت که STX-Hus یک بیماری خوش خیم نیست و تا 50 درصد موارد ممکن است فرد نیاز به دیالیز پیدا کند و حتی در 35 درصد موارد اختلالات نرولوژیک ظاهر می‌شود.³⁶⁻³³

برای افتراق TTP از HUS می‌توان سطح 13 ADAMTS را سنجید و علائم نرولوژیک را بررسی کرد. هر چند همان طور که گفته شد آسیب‌های نرولوژیک در HUS هم اتفاق می‌افتد. ADAMTS 13 در سلولهای ستاره‌ای کبد (Satellite cell) و همچنین در سلولهای کلیه ساخته می‌شود. لذا به دلیل عدم تولید موضعی 13 ADAMT خطر آسیب کلیوی در TTP هم وجود دارد. از طرفی موتاسیون هم زمان در Complement factor H (CFH) و 13 هم گزارش شده که همراه نارسائی کلیه بوده است. نکته جالب اینکه در فاز قبل از شروع TTP هم ممکن است فرد دچار اسهال شود.^{33,34} از طرفی TMA را از سندرمهایی مانند DIC باید افتراق داد. در TMA آنمی ترموبوسیتوپنی و ازوتمی همزمان هستند و ازوتمی بدون ترموبوسیتوپنی نادر است. Prothrombine time غالباً نرمال یا کمی افزایش یافته و فیبرینوژن نرمال است.^{2,33}

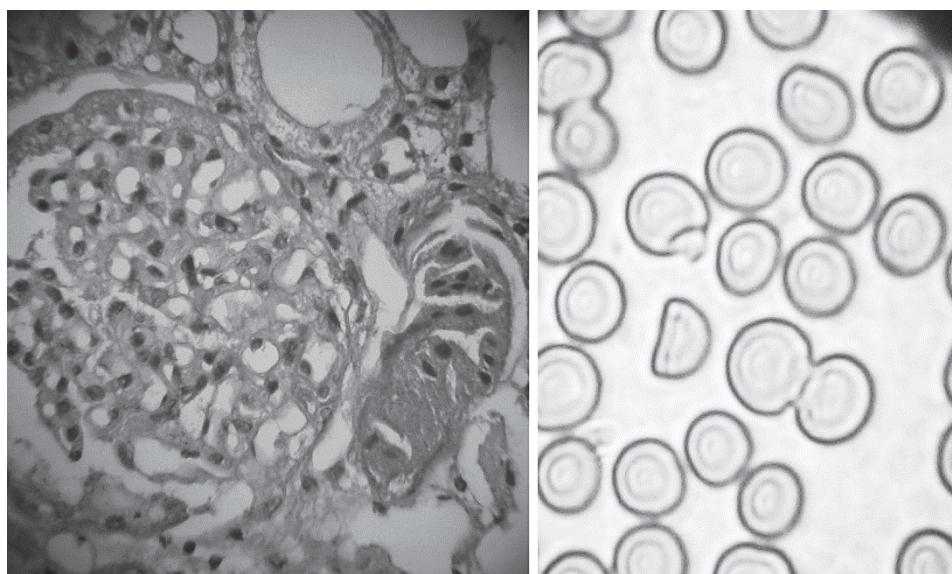
Non Stx -HUS

ده درصد موارد Hus به عنوان non Stx -Hus یا atypical HUS شناخته می‌شوند که در واقع همراه با اسهال نمی‌باشد. اینها پروگنوز بدی دارند و در 50 درصد موارد به سمت نارسایی کلیه می‌روند. 20 درصد از موارد non STX -Hus بصورت خانوادگی اتفاق می‌افتد که بیشتر در کودکان دیده می‌شود.³³ تمام موارد non STX-Hus چه خانوادگی و چه اسپورادیک به دلیل فعالیت کنترل نشده سیستم کمپلمان می‌باشند. و عواملی مانند عفونت، بدخیمی، پیوند اعضا، حاملگی و داروها مانند cyclosporine، clopidoyrel و ticlopedine می‌توانند عامل شروع کننده باشند. در این بیماران پایین بودن سطح جز C3 کمپلمان و نرمال بودن جز C4 نشانه فعالیت راه alternative است. در حالت طبیعی هیدرولیز جز C3 باعث تولید C3b

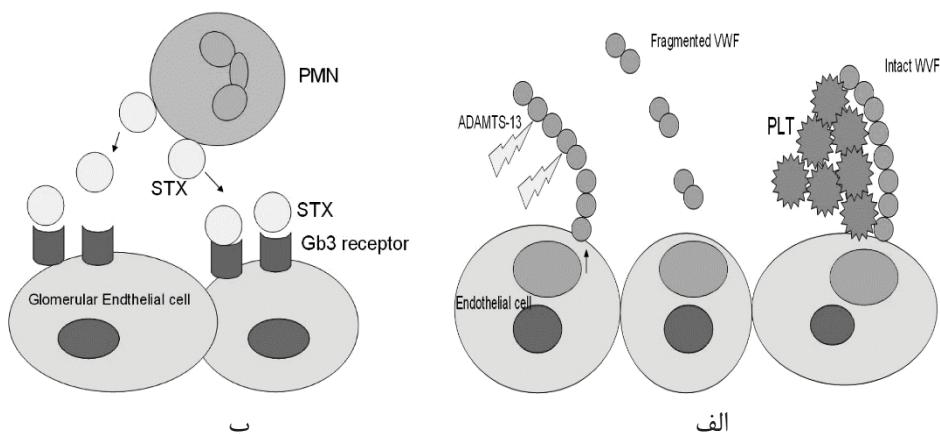
می‌شود که فوراً توسط عوامل مهار کننده محلول در پلاسما و چسبیده به اندوتلیوم غیر فعال شده و به iC3b (inactive c3b) تبدیل می‌شود. در غیر اینصورت C3b باعث فعال شدن MAC (membrane attack complex) شده و آسیب اندوتلیالی ایجاد می‌کند.^{33,34}

موتاسیون‌های متعدد در سیستم مهاری کمپلمان و سیستم فعالسازی آن گزارش شده است. فاکتور محلول CFH (Complement factor H) توسط قسمت C-terminal خود به غشاء سلول اندوتلیال می‌چسبد. موتاسیون‌هایی که در قسمت c-terminal اتفاق بیافتد می‌توانند سبب کاهش اتصال CFH و اختلال در C3b مهار شود. انواع غیر طبیعی CFH نیز می‌توانند به CFH‌های طبیعی متصل و باعث کاهش اتصال انواع طبیعی به آندوتلیوم گردد. به همین دلیل در موارد هتروزیگوت کمبود فاکتور H که ۵۰٪ فعالیت طبیعی CFH انتظار می‌رود اختلال فعالیت CFH داریم. در ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد اختلال در فاکتور متصل به غشاء MCP (Membrane complex protein) به همراه یک فاکتور مهاری دیگر وجود دارد. در ۱۰-۱۵ درصد موارد اختلال در سطح سلولهای اندوتلیال بنام (CFI) Complement factor I می‌شود non STX-Hus آنتی بادی بر ضد CFH می‌شوند (شکل ۳). موتاسیون در خود C3 نیز باعث کاهش اتصال C3b به عوامل مهاری آن مانند CFH و MCP شده و با کاهش تخریب C3b در نهایت باعث افزایش فعالیت سیستم کمپلمانی می‌شوند. در ۵ درصد موارد non-STX-HUS به دلیل یک مواتاسیون هتروزیگوت در THBD که ژن کد کننده ترومبوامودولین است می‌باشد یک پروتئین متصل به غشاء است که غیرفعال شدن کمپلمان را با همکاری CFI و در حضور CFH تشدید می‌کند. در کل باید توجه داشت هر چند موتاسیون در ژن‌های سیستم مهاری کمپلمان فرد را در معرض خطر non-STX-HUS قرار می‌دهد ولی خود به تنها یکی کافی نمی‌باشند. و فاکتورهای مانند عفونت، التهاب، حاملگی و حتی مصرف قرص‌های جلوگیری از بارداری به عنوان فاکتورهای برانگیزاننده لازم است تا فرد دچار یک حمله Hus شود.^{33,34} در ۶۷ درصد موارد قبل از ۱۶ سالگی اتفاق می‌افتد، موتاسیون در CFB و CFH همراه با درگیری non-STX-HUS

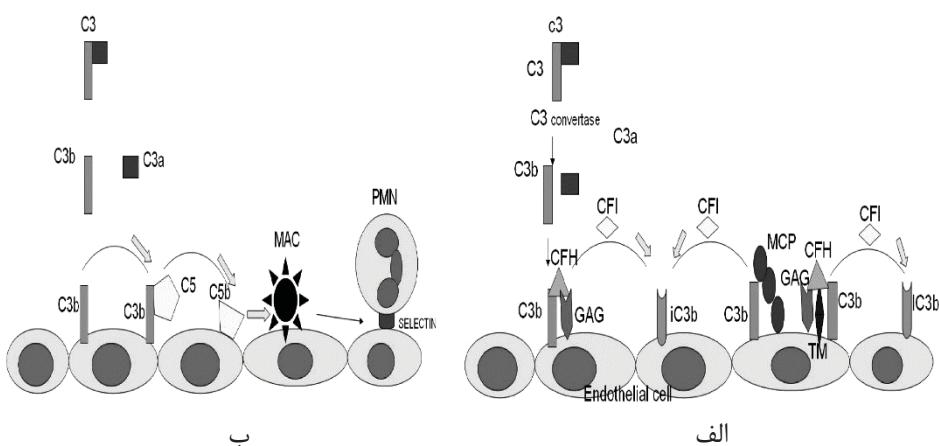
کلیوی شدیدتر بوده دارند و مبتلایان به آن Survival کمتری دارند.^{33,34,38} موارد موتاسیون در CFI و C3 و حتی مواردی که آنتی بادی بر ضد CFH دارند پروگنوza بهتری دارند. حاملین موتاسیون در ژن MCP اختلال در یک پروتئین متصل به غشا را دارند که به مقدار زیادی در بافت کلیه وجود دارد. لذا بر خلاف سایر انواع HUS که بدنبال پیوند عود می‌کند پیوند کلیه یک درمان قطعی برای درمان موارد HUS ناشی از موتاسیون ژن در MCP است. در کل پیوند از living donor در موارد non-Stx منبع دارد. اولاً بخاطر عود بالای بعد از پیوند و ثانیاً به خاطر اینکه اهدا کنندگان فامیل نیز ممکن است حامل ژنهای موتانت در فاکتورهای مهاری کمپلمان باشند.^{33,34}



شکل ۱: الف: سلول قرمز تکه شده (شیستوسیت) در خون محیطی در بیمار مبتلا به میکروآنژیوپاتی ترمبوبتیک (از آرشیو نویسنده) ب: ترمبوز در شریان گلومولی در فرد مبتلا به میکروآنژیوپاتی ترمبوبتیک (از آرشیو نویسنده)



شکل 2: الف: نحوه شکسته شدن فاکتور ون ویلبراند (VWF) توسط متالوپروتیناز 13 و ADAMTS-13
تجمع پلاکتی در صورت عدم شکسته شدن VWF
ب: نحوه انتقال سم شیگاتوکیسن توسط سلولهای سفید از روده به اندوتیلیوم کلیه



شکل 3: الف: سیستم دفاع اندوتیلیاتی در مقابل فعل شدن سیستم کمپلمن در حالت طبیعی c3 (جزء c3 کمپلمن) CFI (فاکتور H کمپلمنی) (فاکتور I کمپلمنی) c3b (c3b غیر فعل شده)
b: آسیب pروتئین متصل به غشاء (TM) (ترمبومدولین) MCD (membrane complex protein) MAC (membrane attack complex, MAC)

با Plasma exchange درمان اصلی برای موارد nonstx-HUS است و در طی آن انفوژیون 20-30 ml/Kg پلاسما توصیه شده است. PE نه تنها سبب افزایش CFH می‌شود بلکه انواع موتانت CFH را هم بر می‌دارد. همراه PE با داروهای ایمونوساپرسیو مانند کورتون و ایمورال و Mycophenolate mofetile باعث Remission طولانی مدت در 60-70 درصد بیماران می‌شود.³⁰

بیماران با موتاسیون CFI فقط یک جواب نسبی به Plasma exchange می‌دهند و فقط در 40-30 درصد دچار رمیش می‌شوند. چون MCP یک فاکتور متصل به غشا است Plasma Exchange در بهبود آن موثر نیست. در 30 درصد موارد در درمان HUS ناشی از موتاسیون CFB و در نصف موارد HUS ناشی از موتاسیون در جز C3 موثر است. بیماران مبتلا به موتاسیون CFB و C3 نیاز به Plasma exchange به میزان بیشتری دارند.^{33,34} اخیراً نشان داده شده که یک آنتی‌بادی مونولکونال انسانی که بر ضد کمپلمن C5 وارد عمل می‌شود (Eculizumab) و در درمان بیماران مبتلا به Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria استفاده می‌شود در درمان موارد nonstx-HUS نیز مفید است.

هرچند موفقیت درمانی به استفاده سریع از eculizumab بستگی دارد.³⁰ گسترده بودن علائم بالینی و نیز زمینه‌های ایجاد کننده میکروآنژیوپاتی ترموبوتیک سبب می‌شود که متخصصین رشته‌های مختلف با این سندروم بالینی برخورد نمایند. آگاهی یافتن از مکانیسم‌های مختلف ایجاد کننده میکروآنژیوپاتی ترموبوتیک سبب افزایش آگاهی و پیشرفت‌های درمانی در این زمینه شده است هرچند هنوز برای مواردی مانند HTX-HUS درمان اختصاصی وجود ندارند و درمانهایی مانند آنتی‌بادی‌های ضد کمپلمن مانند Eculizumab هزینه بسیار بالایی دارند.

References:

1. Ardalan MR. Review of thrombotic microangiopathy (TMA), and post-renal transplant TMA. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2006; 17(2):235-244.
2. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med.* 2002; 347(8):589-600.
3. Ardalan MR, Shoja MM, Tubbs RS, Etemadi J, Esmaili H, Khosroshahi HT. Thrombotic microangiopathy in the early post-renal transplant period. *Ren Fail.* 2008; 30(2):199-200.
4. George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: overview of pathogenesis (Experience of The Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007). *Kidney Int.* 2009; Suppl 112:52-54.
5. Tsai HM. Mechanisms of microvascular thrombosis in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* 2009; Suppl 112: 11-14.
6. Clark WF, Forzley BR, Sontrop JM, Kadri A, Moist LM, Suri RS, et al. TTP/HUS: observational studies generate hypotheses that lead to randomized controlled trials. *Kidney Int.* 2009; Suppl 112:50-51.
7. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2006; 354(18):1927-1935.
8. George JN, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, Lämmle B. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome Registry: the Swiss connection. *Eur J Haematol.* 2008; 80(4):277-286.
9. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Haematol.* 2003; 10(5):339-344.
10. Cserti CM, Landaw S, Uhl L. Do infections provoke exacerbations and relapses of thrombotic thrombocytopenic purpura? *J Clin Apher.* 2007; 22(1):21-25.
11. Swisher KK, Doan JT, Vesely SK, Kwaan HC, Kim B, Lämmle B, et al. Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports. *Haematologica.* 2007; 92(7):936-943.
12. Tania N, Petruzzello, Imtiaz AM, Mukarram Khan, Philip AM. Verotoxin biology: molecular events in vascular endothelial injury. *Kidney International.* 2009; 75 Suppl(112):17-19.
13. Ardalan MR, Nasri H, Ghabili K, Mohajel Shoja M. Acute tubular necrosis after renal allograft segmental infarction: the nephrotoxicity of necrotic material. *Exp Clin Transplant.* 2008; 6(4):312-314.
14. Ardalan MR, Shoja MM, Tubbs RS, Jayne D. Parvovirus B19 microepidemic in renal transplant recipients with thrombotic microangiopathy and allograft vasculitis. *Exp Clin Transplant.* 2008; 6(2):137-143.

15. Etemadi J, Ardalan MR, Motavali R, Tubbs RS, Shoja MM. Thrombotic microangiopathy as a complication of medicinal leech therapy. *South Med J.* 2008; 101(8):845-847.
16. Ardalan MR, Shoja MM, Tubbs RS, Esmaili H, Keyvani H. Postrenal transplant hemophagocytic lymphohistiocytosis and thrombotic microangiopathy associated with parvovirus b19 infection. *Am J Transplant.* 2008; 8(6):1340-1344.
17. Ardalan MR, Ansarin K, Hejazi E, Nazemieh M, Safa J. Aspergillosis after renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2005; 16(3):330-333.
18. Ardalan MR, Tubbs RS, Chinikar S, Shoja MM. Crimean-Congo haemorrhagic fever presenting as thrombotic microangiopathy and acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(8):2304-2307.
19. Tsai HM, Rice L, Sarode R, Chow TW, Moake JL. Antibody inhibitors to von Willebrand factor metalloproteinase and increased binding of von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2000; 132(10):794-799.
20. Dong L, Chandrasekaran V, Zhou W, Tsai HM. Evolution of ADAMTS13 antibodies in a fatal case of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2008; 83(10):815-817.
21. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann Intern Med.* 2001; 135(12):1047-1051.
22. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lämmle B, Hovinga JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(7):1432-1436.
23. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2008; 358(11):1129-1136.
24. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med.* 2000; 342(24):1773-1777.
25. Mauro M, Zlatopolskiy A, Raife TJ, Laurence J Thienopyridine-linked thrombotic microangiopathy: association with endothelial cell apoptosis and activation of MAP kinase signaling cascades. *Br J Haematol.* 2004; 124(2):200-210.
26. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2003; 10(5):339-344.
27. Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion.* 2004; 44:1149-1158.

28. Marion Sallée, Laurent Daniel, Marie-Dominique Piercecchi, Dominique Jaubert, Veronique Fremeaux-Bacchi, Yvon Berland , Stephane Burtey. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010; 25(6):2028-2032.
29. Forzley BR, Clark WF. TTP/HUS and prognosis: the syndrome and the disease(s) Prognosis of TTP/HUS. *Kidney International*. 2009; 75 Suppl(112):59-61.
30. George JN, Woodson RD, Kiss JE, Kojouri K, Vesely SK. Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: a proposed study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network with a systematic review of rituximab therapy for immune-mediated disorders. *J Clin Apher*. 2006; 21(1):49-56.
31. Allford SL, Harrison P, Lawrie AS, Liesner R, MacKie IJ, Machin SJ. Von Willebrand factor-cleaving protease activity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2000; 111(4):1215-1222.
32. George JN, Kremer Hovinga JA, Terrel DR, Vesely SK, Lammle B. The Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome registry, the Swiss connection. *Eur J Hematol*. 2008; 80:277-286.
33. Marina Noris, Gigssepe Remuzzi. Atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009; 361:1676-1687.
34. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:1035-1050.
35. Karmali MA, Mascarenhas M, Petric M. Age-specific frequencies of antibodies to *Escherichia coli* Verocytotoxin (Shiga toxin) 1 and 2 among urban and rural population in southern Ontario. *J Infect Dis*. 2003; 188:1724-1779.
36. Wong CS. The risk of hemolytic Uremic Syndrom after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med*. 2000; 324:1930.
37. Tsai HM, Chandler WL, Sarode R, Hoffman R, Jelacic S, Habeeb RL, et al. Von Willebrand factor and von Willebrand factor-cleaving metalloprotease activity in *Escherichia coli* O157: H7-associated. *Hemolytic Uremic Syndrome*. 2001; 49(5):653-659.
38. Forzley BR, Clark WF. TTP/HUS and prognosis: the syndrome and the disease(s). *Kidney Int*. 2009; Suppl 112:59-61.

درمان و پیش آگهی گلومرولوپاتی مامبرانوس بعد از پیوند کلیه

دکتر خدیجه مخدومی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

سندروم نفروتیک مامبرانوس که شایعترین فرم سندروم نفروتیک در بالغین در تمام نژادهاست در 10-30 درصد موارد بعد از پیوند عود می‌کند. فرم De novo آن شایعترین فرم سندروم نفروتیک پس از پیوند است که در 2-9 درصد پیوندها ایجاد می‌شود. فرم Denovo در 2-3 سال پس از پیوند و فرم راجعه کمی زودتر در 1-2 سال پس از پیوند ایجاد می‌شود. پاتوژن فرم Denovo بیماری ناشناخته است. ریسک واقعی عود یا Recurrency پس از پیوند تا 29% تخمین زده می‌شود. نیمی از موارد سندروم نفروتیک راجعه طی 10 سال پس از پیوند کلیه سبب ESRD می‌شوند. ارتباط بین فرم Denovo با رد حاد پیوند در کسانی که مثبت هستند گزارش شده است به طوری که رمیسیون Donor specific Anti DQ7 با کاهش تیتر Anti DQ7 همراه بوده است و این مبنی آن است که ممکن است نفروپاتی مامبرانوس Denovo تظاهر خاصی از رد مزن وابسته به آنتی بادی بعد از پیوند کلیه باشد که در آن آنتی بادی در گیرنده بر علیه آنتی ژن‌های کلیه اهداء کننده ایجاد می‌شود. در این بیماران در 50% موارد گلومرولوپاتی همزمان ناشی از پیوند Transplant Glomerulopathy نیز گزارش می‌شود.

از نظر تظاهرات بالینی با پروتئینوری در حد سندروم نفروتیک مشخص می‌شود. از نظر پاتولوژی با افزایش ضخامت یا واکوئله شدن غشای پایه کاپیلری و رسوبات Polyclonal IgG, C3 در قسمت ساب اپی تلیال به صورت سگمنتال در روش ایمونوفلورسانس و میکروسکوپ الکترونی مشخص می‌شود که این نما در فرم‌های De novo و Recurrent A2 و آنتی بادی برعلیه آن به نفع سندروم مامبرانوس راجعه Recurrent می‌باشد. رسوب گرانولر C4d در گلومرول نیز ممکن است دیده شود.

با توجه به ماهیت بهبود خودبخودی سندروم مامبرانوس پس از پیوند کلیه، با شروع پروتئینوری در حضور فونکسیون نرمال کلیه پیوندی، لازم است که درمان کنسرواتیو شامل محدودیت نمک و استفاده از ترکیبات دیورتیک و استاتین و ACEinh و ARB شروع شود. اما در صورت ادامه پروتئینوری شدید پس از 6 ماه و یا بروز اختلال عملکرد کلیه پیوندی Anti PLA2R مثبت باشد که قویاً به نفع فعالیت ایمونولوژیک بیماری در سندروم نفروتیک مامبرانوس ایدیوپاتیک می‌باشد در آن صورت افزایش تیتر این آنتی بادی حتی در غیاب انجام بیوپسی کلیه نیز دلالت بر فعالیت بیماری دارد و کاهش سریع سطح سرمی آن به نفع بهبودی خودبخودی بیماری است. حتی در مواردی که استفاده از ترکیبات ایمونوسوپرسیو در درمان مد نظر باشد پاسخ به درمان و تعیین طول مدت درمان با اندازه گیری سریال سطح سرمی Anti PLA2R امکان پذیر خواهد بود.

ترکیبات ایمونوسوپرسیو متعددی جهت درمان سندروم نفروتیک مامبرانوس پس از پیوند کلیه پیشنهاد شده است. استفاده از کورتیکوستروئیدها به صورت مونوتراپی موثر نمی‌باشد. دراستفاده از Alkylating Agents مانند سیکلوفسافامید و کلرآمبوسیل با توجه به مصرف سیکلوسپورین در بیماران پیوندی کلیه باید ریسک عوارض عفونی و بدخیمی‌ها سنجیده شود. تاکرولیموس اگرچه که با عوارض کاردیوواسکولار بیشتری نسبت به سیکلوسپورین

همراه می‌باشد اما در کاهش پروتئینوری و حفظ فونکسیون کلیه پیوندی موثرتر از سیکلوسپورین می‌باشد. مطالعه‌ای که به مقایسه تاثیر ترکیبات مهارکننده کلسی نورین و مواد آلکیله کننده به صورت آینده نگروتصادفی پرداخته باشد وجود ندارد. مونوتراپی با ترکیبات آنتی متابولیت مانند مایکوفنولات موفتیل و آزاتیوپرین نیز اگرچه که در بعضی مطالعات در سندروم نفروتیک مامبرانوس ایدیوپاتیک موثر بوده است اما در موارد پس از پیوند کلیه تاثیر کمی دارد و در مقایسه با ترکیبات آلکیله کننده نیز دارای اثرات مشابه در کنترل پروتئینوری و حفظ عملکرد کلیه می‌باشند. البته ریسک ابتلا به عفونت‌های JC و مولتی فوکال لکوانسفالوپاتی ناشی از مصرف مایکوفنولات موفتیل نیز باید مد نظر قرار گیرد.

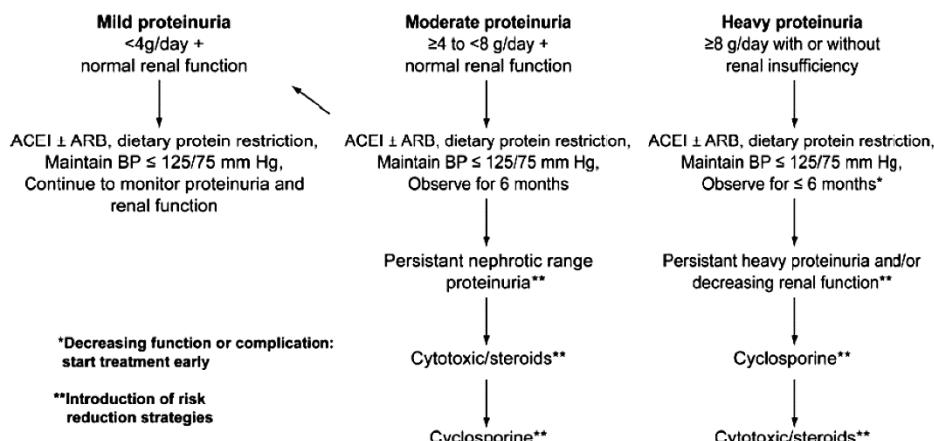
استفاده از ترکیبات آنتی بادی مونوکلونال علیه آنتی ژن CD20 (لنسوستیت‌های B) نیز امروزه مورد توجه می‌باشد. ریتوکسیماب سبب کاهش پروتئینوری بخصوص در موارد High Risk می‌شود. در مصرف توام این دارو با تاکرولیموس به دلیل القای زودرس رمیسیون می‌توان نسبت به کاهش و یا قطع تاکرولیموس اقدام نمود.

ترکیبات آدرنوکورتیکوتروب مانند ACTH نیز در درمان سندروم نفروتیک مامبرانوس به کار گرفته شده است. گذشته از عوارض ناشی از مصرف ACTH که مانند دیگر ترکیبات استروئیدی است اما اثرات درمانی آن از کورتیکوستروئیدهای خوراکی بیشتر بوده حتی در مواردی که پروتئینوری به استروئید خوراکی پاسخ نمی‌دهد نیز موثر است و به نظر می‌رسد که این اثر بیش از صرفاً تاثیر این ترکیبات در آزاد کردن استروئید اندوژن در بدن بوده و استروئید اندوژن آزاد شده توسط ACTH اگزوژن، متفاوت از استروئید اگزوژن خوراکی اثر می‌کند.

استفاده از سیرولیموس در درمان سندروم نفروتیک مامبرانوس با نتایج نامطلوبی همراه بوده و لذا جایگاهی در درمان ندارد. منوکلونال آنتی بادی علیه کمپلمان C5 که تولید C5a C5b, را مهار می‌کند نیز تاکنون با نتایج مثبتی در درمان همراه نبوده است و لذا استفاده از ترکیباتی از این گروه مانند Eculizumab نیاز به مطالعات وسیع‌تر دارد. استفاده از دوزهای

بالای IVIG نیز بررسی شده، این ترکیبات با باند شدن به C3b , C4b از صدمات گلومرولی ناشی از کمپلمن پیشگیری کرده و رسوب C3c , C5b-9 در گلومرول را کاهش می‌دهند. بنابراین با توجه به پاتوژن بیماری می‌توانند در درمان موثر باشند. در استفاده از ترکیبات آنتی کواگولان در درمان اتفاق نظر وجود ندارد اما در صورت شروع توصیه می‌شود تا زمانیکه پروتئینوری در حد سندروم نفروتیک باقی است درمان با این ترکیبات ادامه یابد. الگوریتم زیر در درمان سندروم نفروتیک مامبرانوس بیماران غیر پیوندی پیشنهاد شده و در درمان بیماران پیوندی با MGN چنین طرح درمانی مشخصی وجود ندارد.

IMGN TREATMENT ALGORITHM



[Catran et al 2010].

References:

1. Lal SM. De novo membranous nephropathy in renal allografts with unusual histology. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131:17.
2. Poduval RD, Josephson MA, Javaid B. Treatment of de novo and recurrent membranous nephropathy in renal transplant patients. Semin Nephrol. 2003; 23:392-399.

3. Hofstra J,Wetzels JF.Alkylating agents in membranous nephropathy: efficacy proven beyond doubt. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25:1760–1766.
4. Alexopoulos1 E, Papagianni1 A, Tsamalashvili M.Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:3127–3132
5. BrantenA, du Buf-Vereijken PW. Mycophenolate Mofetil in Idiopathic Membranous Nephropathy: AClinical Trial With Comparison to a Historic Control Group Treated With Cyclophosphamide. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2:932-937.
6. Chen,M, Li H, MD, Li XY, Lu FM, Ni Z,Xu FF.Tacrolimus Combined With Corticosteroids in Treatment of Nephrotic Idiopathic Membranous Nephropathy: A Multicenter Randomized Controlled Trial.*The American Journal of the Medical Sciences.* 2010; 339(3).
7. Ahmed M, Wong C.Rituximab and nephrotic syndrome: a new therapeutic hope? *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:11–17.
8. Waldman M,Austin HA.Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy *Nat. Rev. Nephrol.* 2009; 5:469–479.

درمان و پیش آگهی FSGS بعد از پیوند کلیه

دکتر سعید آب خیز، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

مقدمه

بیماران مبتلا به FSGS ایدیوپاتیک، مستعد پیشرفت به طرف ESRD هستند. از بین بیمارانی که به این دلیل تحت پیوند کلیه قرار می‌گیرند حدود 30 درصد دچار عود در اولین پیوند می‌شوند.^{1,2} مواردی که باشیوع بالای عود همراهند عبارتند از:^{3,4}

1- شروع سندرم نفروتیک قبل از سن 15 سالگی

2- پیشرفت سریع به سوی ESRD ظرف 3 سال پس از شروع

3- نژاد سفید

4- انواع غیرژنتیکی

بالابودن ریسک عود FSGS در اطفال با کم بودن ریسک رد پیوند و کاهش نیاز به ایمونوساپرسیوتراپی جبران می‌شود.^{5,6} عود FSGS معمولاً ظرف ساعتها یا روزها پس از پیوند روی می‌دهد و با پروتئینوری در حد نفروتیک مشخص می‌شود. این بیماران در خطر اختلال فونکسیون گرفت هستند (میزان بقای 5 ساله گرفت در صورت عود 57% و در فقدان عود 82% است).^{7,8} پس از شروع اختلال عملکرد کلیه پیوندی، ریسک عود FSGS در پیوند بعدی به 90-100% می‌رسد.⁹

FSGS پیشگیری از عود

در بیمارانی که تحت پیوند کلیه قرار خواهند گرفت و مستعد عود FSGS هستند ترکیب پلاسمافرزر قبل از پیوند و Rituximab مفید است. در بیمارانی که برای دومین بار کاندید پیوند کلیه بوده‌اند تجویزیک یا دودوز Rituximab و جلسات متعدد پلاسمافرزر مانع از عود بیماری در فاصله فالوآپ 12 تا 54 ماه شده است.¹⁰ یک دختر 8 ساله با شرح حال عود FSGS با دریافت 4 جلسه پلاسمافرزر و یک دوز قبل از پیوند داده شد بصورت موفق درمان گردید.¹¹ در یک گزارش دیگر تجویز Rituximab در فاصله 24 ساعت پس از پیوند مانع از عود بیماری شد.¹² عود 25% در 9/25% از 27 بیمار تحت درمان با Rituximab در قیاس با 3/64% از 14 بیمار که این دارو را دریافت نکرده بودند گزارش شد.¹² پلاسمافرزر به صورت preemptive می‌تواند در پیشگیری از عود FSGS مفید واقع شود از این رو انجام دادن آن در بیمارانی که از اهداکننده زنده کلیه دریافت می‌کنند و در بیمارانی که سابقه عود در پیوند قبلی را داشته‌اند منطقی به نظر می‌رسد.

درمان FSGS پس از پیوند

استراتژی‌های درمان بیماران دچار FSGS راجعه پس از پیوند شامل پلاسمافرزر در ترکیب با سیکلوسپورین دوز بالا و سیکلوفسغامید می‌باشد. با بکار بستن این اقدامات 70% از اطفال و 63% از بالغین که دچار عود شده‌اند به سوی رمیشن نسبی یا کامل میروند.¹³ بیمارانی که دچار پروتئینوری بیش از 2 گرم پس از پیوند می‌شوند و بیماری اولیه آنان FSGS بوده باید بلا فاصله تحت پلاسمافرزر قرار گیرند. یک Exchange روزانه تا 3 روز و سپس 2 تا 3 بار در هفت‌هه تا 2 بار در هفته. پس از پایان دوره درمانی پلاسمافرزر برای جبران کمبود ایمونوگلوبولین‌ها از دوز پایین 150 mg/kg (IVIG) استفاده می‌شود. باید در نظرداشت که در برخی از موارد برای رسیدن به رمیشن نسبی یا کامل به پلاسمافرزر طولانی حتی تا چندماه نیاز است. در صورت عود پروتئینوری در حد نفووتیک دوره دیگری از

پلاسمافرز نیاز است. اگر پروتئینوری بهبود یابد اما در حد 2 تا 3 گرم در روز باقی بماند می‌توان از پلاسمافرز در فواصل طولانی استفاده کرد.

در برخی از بیماران استفاده از ACEI یا ARBs و استاتین‌ها با کاهش در شدت پروتئینوری همراه بوده است. در صورتیکه بالجام پلاسمافرز پاسخی دیده نشد و در صورت عدم وجود کنترالاندیکاسیون می‌توان از Rituximab بهره جست. اگرچه دوز ایده آل و طول درمان با آن ثابت نشده است. در گزارشات محدودی که وجوددارد 375 mg/m^2 هر یک یا دو هفته به مدت 2 الی 6 هفته استفاده شده است. این دارو توسط پلاسمافرز برداشت می‌شود از این رو بین این دو مودالیته درمانی باید 36 تا 48 ساعت فاصله باشد.

نتیجه گیری

الف - FSGS اولیه ایدیوپاتیک: نوع رویکرد درمانی در این حالت براساس زمان شروع عود و شدت پروتئینوری استوار است. اگر بیمار ظرف سال اول پیوند مراجعت و پروتئین ادراری بیش از یک گرم در روز باشد پلاسمافرز توصیه می‌شود زیرا این بیماران به احتمال زیاد دچار FSGS اولیه ایدیوپاتیک هستند و در پاتوزنز این بیماری حضور نوعی Permeability factor مطرح است که قوی‌ترین کاندید soluble urokinase receptor است که توسط پلاسمافرز برداشت می‌شود. البته برخی نفرات نیز با توجه به فقدان شواهد کافی و از سوی هزینه و عوارض پلاسمافرز صرفاً در صورت شدیدبودن سندرم نفروتیک از پلاسمافرز استفاده می‌کنند.

ب - FSGS اولیه غیرایدیوپاتیک: معمولاً این نوع از FSGS پس از سال اول پیوند رخ می‌دهد و علل ثانویه همچون عفونتهای ویرال یا داروها باید رد شود. در این حالت پلاسمافرز کاربرد موثری ندارد و اگر میزان دفع پروتئین بیش از 3/5 گرم در روز باشد ابتدا مایکوفنولات یا آزاتیوپرین را قطع نموده و سیکلوفسقامید خوراکی 100 میلی گرم روزانه شروع می‌شود و اگر پس از 6 تا 12 هفته پاسخ نداد می‌توان پلاسمافرز شروع کرد. اگر پروتئینوری کمتر از 3/5 گرم در روز باشد لزومی به تشدید درمانهای ایمونوساپرسیو نیست.

References:

1. Couser W. Recurrent glomerulonephritis in the renal allograft: an update of selected areas. *Exp Clin Transplant.* 2005; 3:283–288.
2. Ponticelli C and Glasscock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:2363–2372.
3. Vinai M, Waber P and Seikaly MG. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: an in-depth review. *Pediatr Transplant.* 2010; 14:314–325.
4. Weber S, et al. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int.* 2004; 66:571–579.
5. Baum MA, et al. Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2001; 59:328–333.
6. Cibrik DM, Kaplan B, Campbell DA and Meier-Kriesche HU. Renal allograft survival in transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant.* 2003; 3:64–67.
7. Hariharan S, et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation.* 1999; 68:635–641.
8. Pardon A, et al. Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:1053–1059.
9. Newstead CG. Recurrent disease in renal transplants. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18 (Suppl 6):68–74.
10. Audard V, et al. Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transpl Int.* 2012; 25:e62–e66.
11. Chikamoto H, et al. Pretransplantation combined therapy with plasmapheresis and rituximab in a second living-related kidney transplant pediatric recipient with a very high risk for focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Pediatr Transplant.* 2012; 16:e286–e290.
12. Fornoni A, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med.* 2011; 3:85–95.
13. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25:25–31.

درمان و پیش آگهی MPGN بعد از پیوند کلیه

دکتر جواد زینالی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

مقدمه

گلومرولونفریت ممبرانو پرولیفراتیو یک علت ناشایع بیماری گلومرولی است و حتی فرم ایدیوپاتیک آن نادر است. به سه فرم هیستولوژیک (از طریق بررسی با میکروسکوپ الکترونی) تقسیم می‌شود و تقسیم بندهی آن بر اساس وابسته یا غیروابسته بودن به وجود رسوب کمپلکس ایمنی در گلومرول‌ها صورت می‌گیرد.^۱

Categories	Ig staining	C3 staining	Complement Pathway Involved
Ig- mediated			
MPGN I	+	+	Classical
MPGN III	+	+	
C3 glomerulopathy			
DDD†	-	+	Alternative
C3GN	-	+	

†DDD = Dense Deposit Disease

علل MPGN در زمینه کمپلکس ایمنی در BOX1 نشان داده شده است. نوع غیروابسته

به کمپلکس ایمنی اما C3 مثبت بنام گلومرولوپاتی C3 نامیده شده است. در 2 BOX موارد غربالگری توصیه شده است.

Box 1: Secondary Causes of Immune complex mediated MPGN	Box 2: Screening for mutations
Infectious -Hepatitis B and C -Chronic infections Autoimmune disorders -Mixed Cryoglobulinemia -Sjogren syndrome -SLE - RA Neoplasms -Leukemia(CL) -Lymphoma -Plasma cell dyscrasia -Carcinoma Miscellaneous -Castlman disease -Cystic fibrosis -Sickle cell disease -Sarcoidosis	Genetic -C3 -Complement factors H,I,B -CD 46 -Complement factor H -Related protein(CFHR)1-5 Acquired -Antibody to C3 convertase -Anti-factor H

بحث و نتیجه گیری

غربالگری پیشنهادی برای گیرنده‌های پیوند کلیه از نظر عود MPGN نوع اولیه با وجود هماچوری و پروتئین اوری بصورت زیر توصیه می‌شود:

- در ماه اول از نظر وجود یک آزمایش پایه
- سپس هر سه ماه تا یکسال اول بعد پیوند
- سپس هر سال

بیوپسی آلوگرافت در موارد زیر توصیه می‌شود:

- بروز پروتئین اوری جدید به هر میزان
- وجود پروتئین اوری غیرقابل توجیه و بیش از 3 gr در 24 ساعت
- بروز عود MPGN تیپ 1 بعد از پیوند کلیه حدود 20 تا 30 درصد موارد می‌باشد.^{2,3} بروز

از دست رفتن آلوگرافت در این موارد نیز طی 10 سال از پیوند حدود ۱۴,۵٪ می‌باشد.⁴ اطلاعات کمی در مورد پیوند دوم وجود دارد. علائم عود نیز بصورت بروز هماچوری و پروتئینوری و هیپرتانسیون می‌باشد و در مواردی نیز ممکن است بصورت هیپوکمپلمانمی یا وجود پروتئین‌های منوکلونال در سرم بروز کند.^{5,6} در این مورد درمان قطعی ذکر نشده است و درمانهای احتمالی شامل استفاده از آسپرین و دی‌پیریدامول می‌باشد.⁷ نقش سیکلوسیپورین در این مورد نامشخص است ولی مواردی از پاسخ به درمان با سیکلوفسفامید و پلاسمافرزیس گزارش شده است^{8,9} ولی در کل درمان حمایتی با مهارکننده ACE، ARB، استاتین‌ها، ASA می‌باشد مثل عفونت هپاتیت C که استفاده از اینترفرون گاما در بیماران مناسب می‌باشد.¹⁰ MPGN تیپ 2 نسبت به تیپ 1 تمایل بیشتر به عود دارد و عود حدود 50 تا 100 درصد دارد^{3,11} و بیماران بصورت تیپیک یکسال بعد از پیوند، دچار یک پروتئینوری در حد ساب نفووتیک می‌شوند¹¹ و میزان از دست رفتن آلوگرافت نیز ۱۰ تا ۲۰٪ است.^{11,12} مثل تیپ 1 درمورد عود تیپ 2 هم درمان موثری شناخته نشده است ولی لازم است از نظر موتاسیون‌های کمپلمانی مثل CFH و C3NeF (BOX 2) اسکرین شوند. درمان با Eculizumab که یک آنتی بادی ضد C5a می‌باشد موفقیت آمیز بوده است.¹⁴ برای بیماران با کمیود فاکتور H و یا وجود C3NeF توصیه به تعویض پلاسما می‌شود. ادامه تعویض پلاسما تا زمان کنترل پروتئینوری و کاهش کراتینین و کاهش فعالیت C3NeF به زیر ۵۰٪ بایستی ادامه پیدا کند. اطلاعات کمی در مورد عود تیپ ۳ وجود دارد. در مورد بروز MPGN در زمینه De novo MPGН استفاده از Rituximab ممکن است در بیماران پیوندی با مفید باشد.¹⁵

References:

1. Zhang Y. Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(2):265-274.
2. Floege J. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:1260.
3. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2006; 6:2535.
4. Angelo JR, Bell CS, Braun MC. Allograft failure in kidney transplant recipients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57:291.
5. McLean RH, Geiger H, Burke B, et al. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis following kidney transplantation. Serum complement component studies. *Am J Med.* 1976; 60:60.
6. Lorenz EC, Sethi S, Leung N, et al. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2010; 77:721.
7. Glicklich D, Matas AJ, Sablay LB, et al. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis type 1 in successive renal transplants. *Am J Nephrol.* 1987; 7:143.
8. Lien YH, Scott K. Long-term cyclophosphamide treatment for recurrent type I membranoproliferative glomerulonephritis after transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35:539.
9. Muczynski KA. Plasmapheresis maintained renal function in an allograft with recurrent membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Am J Nephrol.* 1995; 15:446.
10. Zeman M, Campbell P, Bain VG. Hepatitis C eradication and improvement of cryoglobulinemia-associated rash and membranoproliferative glomerulonephritis with interferon and ribavirin after kidney transplantation. *Can J Gastroenterol.* 2006; 20:427.
11. Braun MC, Stablein DM, Hamiwka LA, et al. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis type II in renal allografts: The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study experience. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:2225.
12. Eddy A, Sibley R, Mauer SM, Kim Y. Renal allograft failure due to recurrent dense intramembranous deposit disease. *Clin Nephrol.* 1984; 21:305.
13. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN, et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:2447.
14. McCaughey JA, O'Rourke DM, Courtney AE. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant.* 2012; 12:1046.
15. Roth D, Cirocco R, Zucker K, et al. De novo membranoproliferative glomerulonephritis in hepatitis C virus-infected renal allograft recipients. *Transplantation.* 1995; 59:1676.

درمان و پیش آگهی دیابت بعد از پیوند کلیه

دکتر لاله جعفری، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

تعریف

بیمارانی که 30 روز بعد از پیوند همچنان نیاز به داروهای کاهنده قند خون داشته باشند در گروه بیماران دیابت بعد از پیوند قرارمی گیرند.

3 کرایتریای زیر برای تشخیص نیاز می باشد:

1- نشانه های دیابت همراه با غلظت تصادفی گلوکز پلاسمایی بیشتر یا مساوی 200 mg/dL

2- غلظت گلوکز 2 ساعت بعد غذا یا بعد از تست تحمل گلوکز (OGTT) بیشتر یا مساوی

200 mg/dL

3- غلظت پلاسمای ناشتا بزرگتر مساوی 126 mg/dL می باشد.

در سال 2009 HA1c نیز به عنوان قسمتی از کرایتریاهای غربالگری برای NODAT تعیین گردید.

غربالگری قبل از پیوند

در تمام بیماران کاندید پیوند شرح حال خانوادگی و دارویی و عوامل مستعد دیابت و

ریسک فاکتورهای مانند افزایش فشار خون و مصرف سیگار و دیس لیپیدمی بررسی می‌شود. از تست‌های غربالگری قبل پیوند گلوکز ناشتای پلاسمای / یا تست تحمل خوراکی گلوگز Impaired fasting (Impaired glucose tolerance test: IGT) پیشنهاد می‌شود. در افراد با NODAT ابتلا به Impaired glucose tolerance test (IGT) glucose test شیوع بیشتری دارد. تعریف تست گلوکز ناشتای مختل (Impaired fasting glucose test) گلوگز پلاسمای ناشتا بیشتر و یا مساوی 110 mg/dL و کمتر از 126 mg/dL می‌باشد.

- تعریف تست تحمل گلوکز مختل (Impaired glucose tolerance test) : بعد از انجام تست تحمل گلوکز (OGTT) که با مصرف 75 گرم گلوکز انجام می‌شود گلوکز پلاسمای بیشتر و یا مساوی 140 mg/dL و کمتر از 200 mg/dL باشد.

غربالگری بعد از پیوند

تمام بیماران بعد از پیوند از بابت بروز NODAT هر هفته به مدت 4 هفته و بدنبال آن هر 3 ماه به مدت یک سال با اندازگیری گلوکزناشتا و تست تحمل گلوکز و / یا CNI_{ss} و HA1C غربالگری می‌شوند. در صورت تغییر در میزان داروهای کورتیکواسترویید و mTORi باید این تستها تکرار شوند. 3ماه بعد پیوند در صورتی که گلوکز ناشتا بین 95 mg/dL یا 124 mg/dL باشد انجام تست تحمل گلوکز توصیه می‌شود. به تمام بیماران در معرض خطر در مورد بهبود وضعیت زندگی از جمله کاهش وزن، رژیم غذایی، ورزش و قطع سیگار توصیه‌های لازم داده می‌شود. بیماران با افزایش وزن باید کاهش وزن 7% نسبت به وزن اولیه داشته باشند. محدودیت مصرف چربی‌های اشباع نشده و کربوهیدرات‌های پیچیده در این افراد توصیه می‌شود. فعالیت فیزیکی تقریباً 150 دقیقه در هفت‌تۀ به عنوان یکی از روشهای پیشگیری توصیه می‌شود. کاهش شیوع دیابت در بیماران با هپاتیت C درمان شده نسبت به هپاتیت C بدون درمان مشاهده شده است.

- **New-onset diabetes after transplant (NODAT)** :

پس از ابتلا به NODAT مونیتورینگ

بصورت روتین با اندازگیری گلوکز خون ناشتا و HA1C انجام خواهد گرفت و هدف نگهداری HA1C 7/5% است. در افرادی که واکنشهای هیپو گلیسمیک دارند نباید HA1C را کمتر از 6% رساند. در بیمارانی که تحت درمان غیر دارویی هستند یا داروی خوراکی کاهش دهنده گلوکز یا انسولین استفاده می‌کنند هدف نگهداری گلوکز ناشتا 130-150 mg/dL و گلوکز بعد غذا 110-130 mg/dL است.

ایمنوساپرسیو تراپی

تغییرات در داروهای ایمنوساپرسیو و یا مقدار آنها بصورت زیر بعد از ایجاد دیابت یکی از این روش‌های درمانی می‌باشد.

- 1- کاهش دوز سیکلوسپورین و تاکرولیموس و کورتیکواستروئید
- 2- قطع سیکلوسپورین یا تاکرولیموس یا کورتیکواستروئید
- 3- جایگزینی تاکرولیموس با سیکلوسپورین
- 4- مصرف همزمان CNI و mTORi یا تغییر از تاکرولیموس به سیرولیموس توصیه نمی‌گردد و میتواند موجب افزایش مقاومت به انسولین شود.

Steroid-Sparing Strategies

در روش قطع زودرس استروئید شیوع دیابت کاهش می‌یابد ولی باعث افزایش شیوع رد پیوند حاد می‌شود. در صورت استفاده از روش قطع زودرس استروئید، در بیماران بعد پیوند که تحت Induction therapy با استروئید بوده‌اند چند روز بعد از پیوند و در صورت عدم استفاده از Induction therapy 3-6 ماه بعد پیوند قطع استروئید انجام می‌شود. در بیمارانی که در معرض رد پیوند حاد می‌باشند قطع پردنیزولون توصیه نمی‌شود و دوز پایین نگهدارنده پردنیزولون 5mg روزانه در این بیماران پیشنهاد می‌شود. انتخاب اولیه داروی ایمنو ساپرسیو بستگی به کم خطر و پر خطر بودن پیوند از لحاظ ایمونولوژیک دارد. در بیماران با خطر

ایمونولوژیک بالا مثلاً پیوند سوم یا چهارم یا پیوند دوم اگر پیوند اول کمتر از 2 سال عملکرد داشته باشد، وجود یا سابقه Anti HLA-Ab شدیداً مثبت با 5-6 Mismatch HLA، رژیم حاوی تاکرولیموس و کورتیکواستروئید و میکوفنولات توصیه می‌شود. در حالی که رژیم‌های سیکلوسپورین همراه با کورتیکواستروئید و میکوفنولات برای بیماران با خطرات ایمونولوژیک پایین توصیه می‌شود. در صورت ایجاد دیابت باید سطح تاکرولیموس و میکوفنولات اندازه گیری شود. سطح تاکرولیموس در بیماران با خطر ایمونولوژیک پایین 6-8 % و در بیماران با خطر ایمونولوژیک بالا 8-10 % توصیه می‌شود. زمانی که دیابت غیرقابل کنترل است و HA1C بیشتر یا مساوی 7 % باشد و یا نیاز به انسولین تراپی باشد تغییر داروی ایمنوساپرسیو از تاکرولیموس به سیکلوسپورین پیشنهاد می‌شود.

Oral Glucose-Lowering Agents

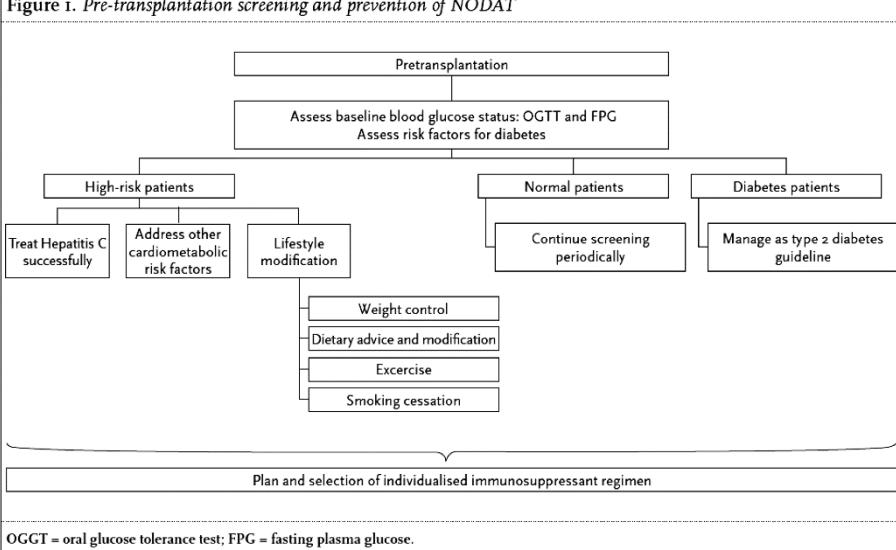
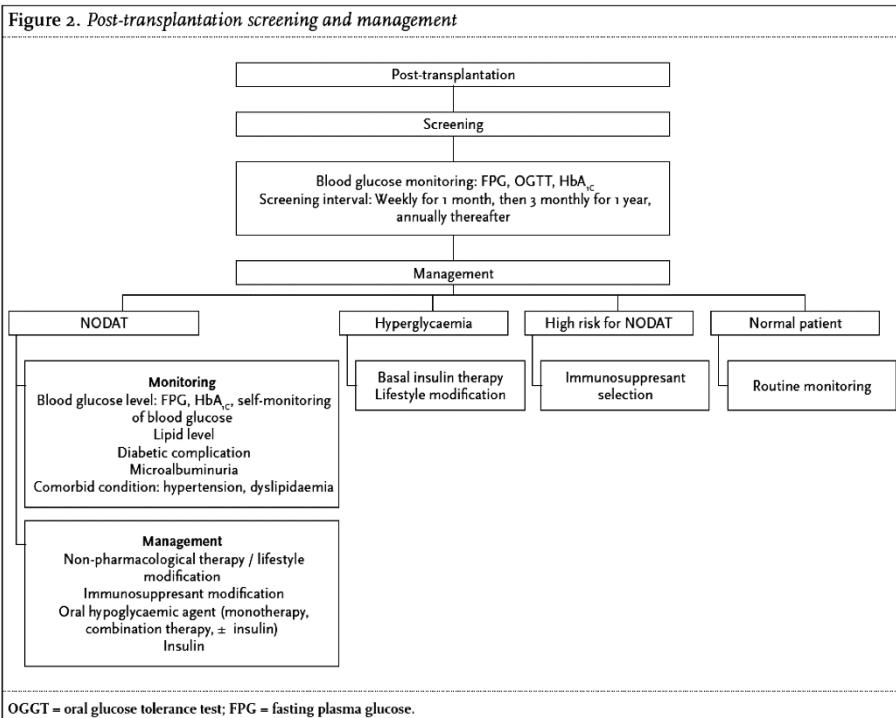
زمانی که کنترل گلوکز با روش‌های غیر دارویی با شکست مواجه شد از داروهای خوارکی برای کاهش گلوکز استفاده می‌شود اولین خطر درمان با توجه به مزایا و مضرات دارو از جمله افزایش وزن، خطرات هیپوگلیسمی و تداخلات دارویی با داروهای ایمنوساپرسیو، خطرات استئوپروزیس و اختلال در فیلتراسیون گلومرولی است. اولین خط درمان تحریک کننده‌های Meglitinides (Repaglinide, Glipizide) ترشح انسولین از جمله سولفونیل اورهای مانند Meglitinides (Nateglinide) است. اولین خط درمان در افراد سالم‌مند بوده، با سیکلوسپورین تداخل نداشته و فاقد عوارض کبدی و کلیوی است. متفورمین برای بیماران با فیلتراسیون گلومرولی بیشتر از $1.73 \text{ m}^2 / 60 \text{ cc/min}$ توصیه می‌شود. مصرف Thiazolidinedione نتایج مختلفی دارد. در بعضی از مطالعات اثرات مفید آن بعداز پیوند دیده شده ولی عوارض مختلف از جمله ادم، افزایش وزن و شکستگی موجب کاهش مصرف آن شده است. زمانی که درمان ترکیبی لازم باشد متفورمین با Sitagliptin یا انسولین استفاده می‌شود.

درمان با انسولین

زمانی که کنترل قند خون با روش‌های مختلف دارویی مقدور نباشد و قند خون ناشتا به کمتر از 120 mg/dL و قند خون بعد از غذا کمتر از 160 mg/dL نرسیده یا HA1C کمتر از 7% نباشد از انسولین به تنها یکی یا همراه با داروهای کاهنده قند خون استفاده می‌شود. اگر برای کنترل گلوکز ناشتا یا بعد غذا از NPH به عنوان اولین خط درمانی استفاده می‌شود. اگر کنترل قند خون با NPH به تنها یکی با شکست مواجه شد انسولین‌های کوتاه اثر یا لیسپرو به درمان قبلی اضافه می‌شود. هیپرگلیسمی بعد از پیوند یکی از عوامل مستعد کننده برای شروع دیابت است. بنابراین در اولین هفته بعد شروع درمان، هدف قند ناشتا کمتر از 180 mg/dL و HA1C کمتر از 8% می‌باشد. انسولین کوتاه اثر برای کنترل هیپرگلیسمی فقط در صورتی که تنها NPH به تنها یکی موثر نباشد اضافه می‌شود. مطالعات نشان داده که در صورت قند خون بالای 200 mg/dL استفاده از انسولین پایه ازابتدا برای جلوگیری از NOADT و کاهش HA1C مفید خواهد بود. در صورت قند خون عصر بیشتر از 140 mg/dL و 180 mg/dL 240 mg/dL انسولین پایه NPH صبح به ترتیب 6 و 10 واحد تزریق می‌شود. هدف رساندن قند خون به 120-110 mg/dL می‌باشد.

نتیجه گیری

NODAT و دیابت تیپ 2 تشابهات زیادی در ریسک فاکتورها، غربالگری و درمان دارند. غربالگری مناسب قبل و بعد از پیوند از ایجاد NODAT پیشگیری کرده و عوارض قلبی و عروقی را کاهش می‌دهد.

Figure 1. Pre-transplantation screening and prevention of NODAT**Figure 2. Post-transplantation screening and management**

References:

1. Juan Khong M, Ping Chong CH, et al. New-onset diabetes in kidney transplantation. Prevention and management of new-onset diabetes mellitus in kidney transplantation. "An abnormal blood smear: what is your diagnosis". Published in collaboration with the Netherland association of internal medicine. 2014; 72(3).
2. U.S. Renal Data System. USRDS 2013 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2013.
3. U.S. Renal Data System. USRDS 2011 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2011.
4. Kalble T, Alcaraz A, Budde K, et al. EAU guidelines on renal transplantation. Arnhem: European Association of Urology. 2009.

درمان و پیش آگهی گلومرولوپاتی بعد از پیوند کلیه

دکتر اعظم میوه فروشان، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

مقدمه

گلومرولوپاتی پیوند (TG) یک ترم پاتولوژیک در کلیه پیوندی است که تا 40 سال پیش بعنوان شکلی ازنفروپاتی مزمن گرفت Chronic Allograft Nephropathy (CAN) در نظر گرفته می‌شد. بدنبال حذف ترم CAN بوسیله Banff working group در سال 2005 گلومرولوپاتی پیوند بعنوان یک ضایعه پاتولوژیک با مورفولوژی خاص و متفاوت از سایر فرم‌های CAN شناخته شد و مشخص شد که ایجاد آن ارتباط قوی با مکانیسم‌های ایمنی دارد. گزارشات در مورد شیوع واقعی این اختلال بر اساس بیوپسی کلینیکال است و معمولاً کمتر از میزان واقعی گزارش می‌شود. TG یک فنomen تاخیری (یکسال بعد از پیوند) است ولی بطور نادر ممکن است در هفته‌ها و ماههای اول پس از پیوند نیز ایجاد شود. اغلب با شاخص‌هایی از Antibody mediated rejection از جمله آنتی بادیهای اختصاصی علیه دهنده (Donor specific antibody) و C_{4d} مثبت در کاپیلرهای پری توبولر همراه است و به این دلیل بعنوان مثالی از رد پیوند هومورال مزمن در نظر گرفته می‌شود. اما TG اختصاص به رد پیوند هومورال مزمن ندارد و هر پروسه بیماری که موجب آسیب اندوتلیوم می‌شود نیز میتواند این فرم از

آسیب را ایجاد نمایند (مانند رد حاد پیوند هومورال و ترومبوتیک میکروآنژیوپاتی).

تشخیص کلینیکی TG

ویژگی تشخیصی TG شامل کاهش تدریجی عملکرد کلیه پیوندی به همراه پروتئینوری (حتی در محدوده نفروتیک) و تشدید فشارخون می‌باشد. ولی اعتماد به این تظاهرات بالینی می‌تواند منجر به تاخیر در تشخیص TG باز دست رفتن گرفت گردد.

تشخیص پاتولوژیک TG

تظاهرات بالینی TG در مراحل تاخیری آن که بیماری غیر قابل برگشت است اتفاق می‌افتد. بدلیل برگشت پذیر بودن تغییرات ایجاد شده، تشخیص بیماری در مراحل اولیه ((Early TG)) جهت حفظ گرفت و جلوگیری از کاهش تدریجی عملکرد آن ضروری است. درگیری کلیه در TG ابتدا به صورت فوکال بوده و زودرس ترین تغییرات پاتولوژیک شامل تورم سلول‌های اندوتیال و مزانژیال و همچنین کاهش Patency لوبهای کاپیلری می‌باشد. بتدریج با پیشرفت بیماری نمای Double contours در غشاء پایه گلومرول و Expansion ماتریکس مزانژیال ایجاد می‌شود. کراتیتریاها تشخیصی گلومرولوپاتی پیوند در جداول زیر آورده شده است.

پیشگیری و درمان

در حال حاضر هیچ درمان موثری برای TG وجود ندارد. شواهد قوی وجود دارد که کنترل فشار خون واستفاده از مهار کننده‌های سیستم آنژیوتانسین در کند کردن پیشرفت بیماری کمک کننده است. بدلیل فقدان درمان موثر، پیشگیری از TG ضروری به نظر می‌رسد. به این منظور شناسایی کلیه‌های پیوندی که در ریسک بالای بیماری قرار دارند قدم اصلی در رسیدن به این هدف است. بدلیل نقش آنتی بادیهای اختصاصی علیه اهداء کننده (D) و نقش

سیستم ایمنی در پاتوژن ز بیماری، کاهش تولید آنتی بادیهای اختصاصی علیه اهداء کننده در پیشگیری و / یا درمان TG موثر است. با وجود این پیشگیری در بیماران حساس (Sensitized) مشکل است چون درمانهای رایج شامل IVIG پلاسمافرزر، اسپلنکتومی، Immune Adsorption و Rituximab نمی‌توانند سطوح آنتی بادی‌های علیه اهداء کننده را در بیماران حساس برای طولانی مدت کاهش دهد. با این وجود کاهش تولید آنتی بادی‌های اختصاصی علیه اهداء کننده بهترین استراتژی برای پیشگیری از TG است. هر چند در بیماران حساس (Sensitized) علیرغم استفاده از پروتکل حساسیت زدایی و درمان اپی زودهای پس زدگی حد هومورال، در بیش از 40% بیماران TG ایجاد خواهد شد.

گلومرولوپاتی پیوند آشکار (Overt) نشانده‌هندۀ مرحله‌ای از آسیب غیر قابل برگشت گرفت است. بنابراین لازم است در بیماران حساس، تشخیص بیماری در مراحل اولیه (قبل از ایجاد نمای glomerular double contour در میکروسکوپ نوری) با انجام پروتکل بیوپسی و بررسی نمونه با میکروسکوپ الکترونی داده شود. بعضی مطالعات نشان داده که شاید بتوان مراحل اولیه (Early TG) گلومرولوپاتی را با IVIG، پلاسمافرزریس و / یا Rituximab درمان کرد. هنوز نقش درمانهای جدید در کاهش آنتی بادی‌های اختصاصی علیه اهداء کننده با هدف مهار سیستم کمپلمان و پلاسماسل‌ها (Eculizumab و Proteasom inhibition در پلاسماسل) به منظور پیشگیری از TG مشخص نمی‌باشد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد TG تظاهری از واکنش وابسته به تیپ 2 آنتی بادی بر علیه گرفت و یا ناشی از اتو آنتی بادی‌ها است. کاستن از تعداد لکوسیت‌های داخل گرفت و / یا کاهش آنها با اندولیوم از اهداف درمانی جدید است. متاسفانه کرایتریاهای تشخیصی رایج برای TG اغلب بر اساس یافته‌های میکروسکوپ نوری است و به این دلیل اغلب بیماران در مراحل اولیه (Early TG) و قابل درمان بیماری تشخیص داده نمی‌شوند. بنابراین استفاده

از ابزارهای تشخیصی بهتر از جمله میکروسکوپ الکترونی یا پروب‌های مولکولر برای شناسایی بیماری در مراحل اولیه ضروری است. فهم بهتر از علل و مکانیسم‌های ایجاد کننده TG همراه با تشخیص آن در مراحل اولیه میتواند به کشف درمانهای جدید و بهبود پیامد بیماری منجر شود.

Box 1. Diagnostic Criteria for Early Transplant Glomerulopathy

Light microscopy (nondiagnostic)

- No double contours or double contours in <10% of peripheral capillary loops in the most severely affected glomerulus
- None to mild mesangial matrix expansion
- Glomerulitis and/or peritubular capillaritis usually are present

Immunofluorescence (nondiagnostic)

- Negative for significant IgA, IgG, and C1q
- Sometimes mild to moderate mesangial IgM staining and minimal mesangial or capillary loop C3 staining
- C4d ± in peritubular capillaries by immunofluorescence or immunohistochemistry
- C4d ± in glomerular capillaries by immunofluorescence or immunohistochemistry

Electron microscopy (diagnostic after correlation with the methods above)

- Few peripheral glomerular loops with duplication and/or multilayering of glomerular basement membranes present, in the absence of immune complexes, with any of the following features:
 - ◊ Widening of subendothelial space
 - ◊ Endothelial cell swelling
 - ◊ Loss of endothelial cell fenestrations
 - ◊ None to mild mesangial matrix expansion

Box 2. Diagnostic Criteria for Overt Transplant Glomerulopathy**Light microscopy**

- Double contours in >10% of peripheral capillary loops in the most affected nonsclerotic glomeruli
- Mesangial matrix expansion is usually present, with/without mesangial hypercellularity
- Glomerulitis and/or peritubular capillaritis may be present

Immunofluorescence

- Negative for significant IgA, IgG, and C1q
- Sometimes mild to moderate mesangial IgM staining and minimal mesangial or capillary loop C3 staining
- C4d ± in peritubular capillaries by immunofluorescence or immunohistochemistry
- C4d ± in glomerular capillaries by immunofluorescence or immunohistochemistry

Electron microscopy

- Several peripheral glomerular loops with duplication and/or multilayering of glomerular basement membranes present, in the absence of immune complexes, usually with any of the following features:
 - ◊ Widening of subendothelial space
 - ◊ Mesangial cell interposition
 - ◊ Endothelial cell swelling
 - ◊ Loss of endothelial cell fenestrations

References:

1. Husain S, Sis B. Advances in the Understanding of Transplant Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(2):352-363.
2. Perkowska-Ptasinska M, et al. Transplant Glomerulopathy: Clinical and Pathological Correlations. *Transplantation Proceedings.* 2009; 41:141–149.
3. Lopez Jimenez V, Fuentes L, et al. Transplant Glomerulopathy: Clinical Course and Factors Relating to Graft Survival. *Transplantation Proceedings.* 2012; 44:2599–2600.
4. Haas. Transplant glomerulopathy: it's not always about chronic rejection. *Kidney International.* 2011; 80:801–803.

درمان و پیش آگهی حاملگی و گلومرولونفریت

دکتر فرج لقا احمدی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

شایع‌ترین درگیری کلیه در حاملگی شامل پروتئینوری، ادم، فشار خون بالا و ازتمی است. حاملگی منجر به افزایش فیزیولوژیک در پروتئینوری به دنبال افزایش GFR و پرمأبليتى ممبران بازال گلومرول خواهد شد.

این افزایش فیزیولوژیک در دفع پروتئین ممکن است منجر به تشديد در بیماران با بیماری گلومرولی گردد.

مطالعات نشان داده است که شدت اختلال کار کرد کلیوی، سندروم نفروتیک و وجود یا عدم وجود هیپرتانسیون مهمترین عامل تعیین کننده در سرانجام مادر و جنین است. افتراق بین گلومرولونفریت و پره اکلامپسی در موارد پروتئینوری همراه با هیپرتانسیون با اولین ظاهر در حاملگی مشکل است. بهر حال وجود پروتئینوری و هیپرتانسیون بعد از 3 ماه از ختم حاملگی نشان دهنده گلومرولونفریت زمینه‌ای است. درگیری گلومرول می‌تواند بصورت اولیه و یا ثانویه بدنبال بیماریهای سیستمیک باشد که اتفاقاً در خانم‌های جوان شایع‌تر است.

گلومرولونفریت اولیه

بیشترین اطلاعات در مورد سرانجام مادر و جنین با گلومرولونفریت اولیه در چندین مطالعه بزرگ که شامل 906 حاملگی در 558 بیمار با گلومرولونفریت اولیه تأیید شده با بیوپسی بوده است. در این مطالعات عمدۀ بیماران فونکسیون کلیوی تقریباً طبیعی داشته‌اند و درصد خانم‌ها با سرم کراتینین بیش از 1,4 میلی گرم در دسی لیتر کمتر از 5% بوده است. از دست دادن جنین بطور کلی 21% بود که شامل 13% مرگ پری ناتال بعد از 26 هفته حاملگی و 19% حاملگی زودرس بود. بر اساس نوع گلومرولونفریت سرانجام جنین متفاوت بوده است.

برای مثال در FSGS، میزان مرگ جنین بالا 45% و همراه با شیوع بالای حاملگی زودرس و IUGR بوده است. در این مطالعه بیماران با سندروم نفروتیک و هیپرتانسیون بیشتر بودند بر عکس در مطالعات دیگر عوارض جنین کمتر بوده است بخاطر شیوع کمتر سندروم نفروتیک و اختلال فونکسیون کلیوی و همچنین هیپرتانسیون کمتر، بطور کلی سرانجام جنین در (Minimal Change Disease: MCD) بهتر بوده است.

اینکه پرونگوز جنین می‌تواند تحت تأثیر نوع گلومرولونفریت باشد توسط سایر مطالعات ثابت نشده است و به نظر می‌رسد بیشتر از نوع پاتولوژی کلیه عواملی نظر پروتئینوری نفروتیک، هیپرتانسیون و اختلال فونکسیون کلیوی نقش داشته باشد. از طرفی پروتئینوری نفروتیک با هیپوالبومینمی در سه ماهه اول مهمترین فاکتور سقط، پره مچوریتی و IUGR بوده است.

اثر حاملگی در گلومرولونفریت اولیه

افزایش پروتئینوری در حاملگی شایع است. گرچه این افزایش گذرا معمولاً قابل برگشت است. حاملگی منجر به عود سندروم نفروتیک در بیمار با رمیشن نمی‌شود. بدتر شدن هیپرتانسیون تنها در 20-10% و هیپرتانسیون جدید در 20% موارد گزارش شده است.

وقتی یک حاملگی با هیپرتانسیون عارضه دار می‌شود. احتمال عود هیپرتانسیون در حاملگی بعدی و پیشرفت هیپرتانسیون در آینده بخصوص در بیماران با نفروپاتی IgA دیده می‌شود.

یک افزایش قابل برگشت کراتینین سرم در انتهای حاملگی دیده می‌شود. اما اختلال فونکسیون پیشرونده غیر قابل برگشت نا شایع است و تنها در بیماران با اختلال فونکسیون کلیوی، هیپرتانسیون شدید و پروتئینوری Massive بخصوص در بیماران با نفروپاتی IgA و MPGN دیده می‌شود. بنابراین حاملگی منجر به اختلال فونکسیون کلیوی در بیماران با فونکسیون نرمال نمی‌شود.

MCD

10-25٪ سندروم نفروتیک بالغین است که در این بیماران کنترل هیپرتانسیون و حجم مهم است. کورتیکواستروئید درمان اصلی بیماری است و منجر به رمیشن کامل پروتئینوری در بیشتر موارد می‌شود. در صورت رمیشن جهت جلوگیری از خطر عود قطع تدریجی توصیه می‌شود. در بیماران با عودهای مکرر وابسته به کورتیکواستروئید باید از آزاتیوپرین یا مهار کننده کلسی نورین استفاده شود. بنابراین در طی حاملگی بر اساس مطالعات استفاده از آزاتیوپرین و تاکرولیموس منطقی است.

FSGS

شایع‌ترین بیماری گلومرولی که منجر به ESRD در امریکا می‌شود. و شایع‌ترین تظاهر سندروم نفروتیک با افزایش ریسک حاملگی عارضه دار است. FSGS اولیه با سندروم نفروتیک حاد یا تحت حاد، اغلب در غیاب نارسایی کلیه در 80٪ موارد دیده می‌شود. FSGS ثانویه ممکن است با نفروپاتی IgA، واسکولیت، لوپوس، عفونت‌ها، HCV، داروها و توکسین‌ها (انترفرون، هروئین، لیتیوم یا پامیندورنیت) همراه باشد. تظاهر FSGS ممکن است شبیه پره

اکلامپسی باشد بنابراین تشخیص صحیح بعلت درمان‌های متفاوت در این دو بیماری مهم است.

درمان FSGS شامل کنترل فشارخون و داروهای safe در حاملگی با کنترل حجم، محدودیت مایعات و رژیم کم نمک است. استفاده از ACEI و ARB ممنوع است. گرچه نگرانی در مورد دیورتیک‌ها بدنبال کاهش حجم و احتمال عوارض مادر و جنین وجود دارد ولی مطالعات نشان داده است که میتواند در حاملگی بدون عارضه پری ناتال تحمل شود.

کورتیکواستروئید خط اول درمان است که مدت 16 هفته منجر به رمیشن می‌گردد. گرچه پردنیزون در حاملگی سریعاً متابولیزه می‌شود. ولی دوز پردنیزون در حاملگی مشابه افراد غیر حامله است. خط دوم درمان مهار کننده کلسی نورین با مدت حداقل درمان 12 ماه قبل از درمان نگهدارنده است. تاکرولیموس را می‌توان بدون عارضه در حاملگی استفاده نمود. ولی سیرولیموس بخاطر توکسیتی جنین، فتوتوکسیتی ریسک اختلال رشد جنین و از دست دادن جنین توصیه نمی‌شود.

گلومرولونفریت ممبرانو (MGN)

انسیدانس از دست دادن جنین کمتر از 10% است. در بیماران با سندروم نفروتیک و هیپرتانسیون در حاملگی سقط در سه ماهه اول دیده شده است. درمان در حاملگی مشکل است بخاطر این که ACEI و ARBs درمان‌های ضد لیپید (استاتین‌ها)، آنتی کواگولان کنتراندیکه است. وارفارین در حاملگی باید اجتناب شود ولی بعد از زایمان در شیردهی می‌توان استفاده شود. گرچه استفاده از فیبرات‌ها برای لیپید، و هپارین را می‌توان توصیه کرد. استفاده از ایمونوساپرسیوها نظیر کورتیکواستروئید، ازاتیوپرین، مهار کننده کلسی نورین در حاملی safe است که ندرتاً مورد نیاز است.

شیوع بالای عوارض جنین در MPGN تیپ ۱ گزارش شده است. متوسط میزان مرگ جنین ۲۵٪ بوده است و عمدهاً بدنبال سندر نفروتیک، هیپرتانسیون و اختلال فونکسیون کلیوی است. در تیپ ۲ سرانجام جنین باfonکسیون نرمال کلیه خوب است.

نکات کلیدی برای گلومرولونفریت اولیه

- پروگنوز جنین تحت تأثیر پاتولوژی کلیه نمی‌باشد.
- عاملی نظری، پروتئینوری نفروتیک، هیپرتانسیون و اختلال فونکسیون کلیه نقش مهمی در پروگنوز جنین دارند.
- استفاده از ACEI و ARBs جهت کنترل پروتئینوری توصیه نمی‌شود و در حاملگی ممنوع است.
- استفاده از کلسیم بلوکرها نظری دیلتیازم می‌تواند آلتراتیودرمانی جهت کنترل پروتئینوری در حاملگی باشد.
- استفاده از استاتین‌ها جهت کنترل هیپرلیپیدمی در حاملگی ممنوع است ولی می‌توان از فیبرات‌ها بعنوان درمان جایگزین استفاده نمود.
- استفاده از ایمونوساپرسیوها نظری کورتیکواستروئید، آزاتیوپرین و مهار کننده کلسی نورین در حاملگی safe است و در گلومرولونفریت اولیه در صورت نیاز توصیه می‌شود.

گلومرولونفریت‌های ثانویه

در این گروه می‌توان نفریت لوپوسی، سندرم‌های آنتی فسفولیپید انتی بادی، IgA نفروپاتی، نفروپاتی دیابت و اسکلرودرمی را نام برد.

نفریت لوپوسی

این بیماری اتوایمیون بافت همبند با درگیری سیستم‌های مختلف در خانم‌های جوان شایع است. گرچه در مطالعات قبلی با پروگنوز بد در حاملگی همراه بوده است. اخیراً گزارشاتی از بهبود سرانجام حاملگی با درمان اپتیمال دیده شده است. شعله ورشدن لوپوس در حاملگی ۶۵-۷۵٪ است. شیوع درگیری ارگان‌های مختلف متفاوت است. برای مثال درگیری عضلانی -

اسکلتی کمتر ولی درگیری کلیوی و هماتولوژیک از نظر شعله ورشدن بیشتر است. بیش از 75% بیماران با SLE از نظر کلینیکی درگیری کلیوی دارند. نفریت لوپوسی با مورتالیتی مادر، سزارین، زایمان زودرس و پره اکلامپسی همراه است. مورتالیتی مادر با بیماری فعال دیده میشود. که معمولاً بدنبال عفونت‌های فرصت طلب ایجاد میشود. میزان از دست دادن جنین بیش از 50% در بیماران با فرم فعال بیماری است. بخصوص در بیماران با سابقه حاملگی قبلی که بدنبال نفریت لوپوسی عارضه دار شده باشند. در بیماران با بیوپسی کلیه پرولیفراتیو (کلاس 3 و 4) شیوع هیپرتانسیون بیشتر است. خطر پره اکلامپسی 37/1 در مقابل 11/1 در بیماران با بیوپسی غیر پرولیفراتیو (کلاس 2 و 5) بوده است. ریسک فاکتورهای شعله ور شدن بیماری شامل: بیماری فعال در 6 ماه قبل از حاملگی، سابقه نفریت لوپوسی و قطع داروی آنتی مالاریا است.

- برنامه حاملگی در لوپوس: همه بیماران با لوپوس باید از نظر حاملگی در طی بیماری کنترل شوند و استفاده از OCP در 2 مطالعه بزرگ راندو میز safe بوده است. البته در بیماران با سندرم آنتی فسفو لیپید بعلت ریسک ترومبوز باید اجتناب شود. استفاده از هم IUD است.

- ارزیابی Pre-Conception: کنترل بیماری حداقل برای 6 ماه قبل حاملگی با بررسی آنتی بادی آنتی فسفولیپید، anti-Ro Ab مهم است. همچنین بررسی تست‌های تیروئید توصیه می‌شود. چرا که هیپوتیروئیدی با سرانجام بدتری در SLE همراه است.

- کنتراندیکاسیون‌های حاملگی: هیپرتانسیون پولمونری شدید و Pap $>50\text{mmHg}$ درگیری ریوی Lit $<1\text{L}$, FVC $<2.8\text{mg/dl}$, Cr $>2.8\text{mg/dl}$, نارسایی کلیه پیشرفت، نارسایی قلبی پیشرفت، سابقه پره اکلامپسی شدید یا سندرم HELLP قبلی. مواردی که حاملگی باید به تعویق افتاد شامل: شعله ور شدن بیماری در 6 ماه اخیر، نفریت لوپوسی و استروک در 6 ماه اخیر است.

- ارزیابی و مانیتورینگ بیماران با لوپوس: ویزیت روماتولوژی 4-6 هفته یک بار و در صورت

فعال بودن بیماری با فواصل زودتر، در هر ویزیت بررسی سلول خونی، اسیداوریک، اوره، کراتینین، الکترولیت‌ها، تست‌های کبدی، آنالیز ادراری، Pro/Cr و کمپلمن و انتی بادی ds DNA

- بررسی اختصاصی شامل: در صورت anti-Ro انتی بادی مثبت، اکوکاردیوگرافی جنین هفتگی از هفته 16-26 و هر 2 هفته تا ترم
- ارزیابی پره اکلامپسی: با داپلر شریان رحمی در هفته 20 و 4 هفته بعد و بررسی شریان امبیلیکال هفتگی از هفته 26
- ارزیابی مامایی: ویزیت ماهانه تا هفته 20، هر 2 هفته تا هفته 28، هفتگی تا ترم
- سونوگرافی: در ابتداء برای سن حاملگی و بین هفته 16-20 برای انومالی جنین و هر 4 هفته برای رشد جنین، تست FST هفتگی از هفته 26 و ارزیابی IUGR

نکات کلیدی برای نفریت لوپوسی:

- شعله ور شدن لوپوس در حاملگی 25-65% است
- خطر پره اکلامپسی در بیماران با پاتولوژی پرولیفراتیو بیش از غیر پرولیفراتیو بوده است.
- ریسک فاکتورهای شعله ور شدن بیماری شامل: بیماری فعل در 6 ماه قبل حاملگی، سابقه نفریت لوپوسی و قطع داروی انتی مالاریاست.
- ارزیابی بیماران با لوپوس شامل: ویزیت روماتولوژی همراه با بررسی تست‌های خونی و بیوشیمیابی و آنالیز ادرار، کمپلمن و انتی بادی ds DNA، بررسی اختصاصی نظیر anti-Ro، ارزیابی پره اکلامپسی و ارزیابی مامایی است.

- درمان: درمان لوپوس در حاملگی شامل داروهای ضد فشارخون و ایمونوساپرسیو هاست.
- داروهای فشارخون در لوپوس: متیل دوپا، لابتولول، نیفادیپین، هیدرالازین است. گرچه گزارشاتی از تأخیر رشد جنین با لابتولول و اختلال در جریان خون یوتراپلاستیا با هیدرالازین گزارش شده است.
- درمان‌های ایمونوساپرسیو: جهت جلوگیری از شعله ور شدن بیماری در حاملگی

درمان‌های القایی و نگهدارنده، شامل کورتیکواستروئید، از اتیوپرین، هیدروکسی کلروکین و مهار کننده کلسی نورین توصیه می‌شود.

- کورتیکواستروئید: علی رغم عارضه لب شکری جزو گروه C است. و دوز پایین آن ۱۰-۵ میلی گرم در حاملگی safe است. دوز بالای کورتون با ریسک دیابت، هیپرتانسیون، پره اکلامپسی و پارگی زودرس ممبران همراه است. بهر حال در موارد شعله ور شدن بیماری دوز بالای خوراکی یا وریدی متیل پردنیزون کوتاه مدت می‌توان استفاده نمود.
- آزادتیوپرین: جزء گروه D و safe است. و ریسک شعله ور شدن را کاهش می‌دهد. گزارشاتی از ریسک ASD، VSD و تولد پره ترم در دوزهای بالای ۱/۵-۲ mg/kg/d وجود دارد. و حتی منجر به افزایش ریسک مهار هماتوپوئیک جنین می‌شود.
- مایکوفنولات موفتیل: جزء گروه D ولی تراتوژن است و توصیه نمی‌شود و قبل ۶ هفته حاملگی باید قطع شود.
- سیکلوسیپورین: گروه C و بیش از تاکرولیموس استفاده می‌شود و تجربیات طولانی‌تری وجود دارد. عارضه آن اختلال فونکسون کلیوی است.
- تاکرولیموس: جزء گروه C و حتی ممکن است قابل قیاس با سیکلوفسفامید باشد. عارضه آن ریسک بالای پره اکلامپسی، هیپرکالمی و اختلال فونکسیون کلیوی بیش از سیکلوسیپورین است.
- سیکلو فسفامید: جزء گروه D و تراتوژن است و تنها در خانم‌هایی که در سن زایمان نیستند استفاده می‌شود.
- متوترکسات: گروه X است توصیه نمی‌شود و قطع آن ۳ ماه قبل حاملگی توصیه می‌شود.

- گروه C و برای شعله ور شدن نفریت لوپوسی مقاوم به سایر درمان‌ها استفاده می‌شود. اطلاعات جهت safe بودن آن محدود است.
- گروه C و توصیه نمی‌شود، safe بودن آن مشخص نشده است. و می‌تواند باعث تغییر سلول‌های B در جنین شود. استفاده از Rituximab در حاملگی محدود است و باید قطع شود، گرچه گزارشاتی از درمان با belimumab در حاملگی وجود دارد که منجر به کنترل بیماری شده است. ولی Rituximab اطلاعات برای safe بودن درمان‌های بیولوژیک در حاملگی محدود است.
- هیدروکسی کلروکین: کاتگوری آن مشخص نیست. ولی دوز 400-200 میلی گرم در روز safe است. و قطع آن با شعله ور شدن لوپوس همراه است. این دارو در همه خانم‌های حامله باید ادامه یابد. همچنین هیدروکسی کلروکین ریسک نئوناتال لوپوس و بلوک مادرزادی قلب را کاهش می‌دهد.
- سایر درمان‌ها: استفاده از مکمل‌های کلسیم توصیه می‌شود و اسپرین در حاملگی است safe.
- درمان شعله ور شدن لوپوس در حاملگی: تغییرات خفیف تست‌ها در حاملگی شامل: آنمی، ترومبوسیتوپنی، افزایش ESR و پروتئینوری 300 میلی گرم در روز در حاملگی نرمال شایع است.
- همچنین سطح کمپلمان 50-10% در حاملگی طبیعی افزایش می‌یابد و می‌تواند علی رغم فعال بودن بیماری نرمال باشد. کاهش کمپلمان در حاملگی با سرانجام بد همراه است و Anti ds DNA در ارزیابی فعالیت بیماری کمک کننده است.
- درمان بستگی به درگیری ارگان دارد و استفاده از داروهای safe توصیه می‌شود. استفاده از IVIgG و پلاسمافرژیس الترناتیو درمان است اما ریسک ترومبوز با IVIgG و افزایش حجم را باید در نظر داشت.

نکات کلیدی برای درمان نفریت لوپوسی

- درمان در نفریت لوپوسی شامل داروهای ضد فشارخون و ایمونوساپرسیو هاست.
- داروهای فشارخون نظیر متیل دوبا، لابنول، نیفدپین و هیدرالازین می‌باشد.
- درمان‌های ایمونوساپرسیو شامل: کورتیکواستروئید، آزاتیوپرین، سیکلوسپورین، تاکرولیموز است که در حاملگی safe می‌باشد و توصیه گردد.
- هیدروکسی کلروکین سولفات در حاملگی safe است و باید ادامه یابد.
- IVIgG جهت درمان لوپوس مقاوم استفاده می‌شود و در حاملگی توصیه می‌شود. گرچه اطلاعات در مورد safe بودن دارو محدود است.
- استفاده از Rituximab در حاملگی محدود است، گرچه گزارشاتی از درمان با Rituximab و belimumab در حاملگی وجود دارد که منجر به کنترل بیماری شده است ولی اطلاعات در موارد safe بودن داروهای بیولوژیک در حاملگی محدود است.

سندرمهای آنتی فسفولیپید

ریسک مورتالیتی و از دست دادن جنین و پره اکلامپسی بیشتر است. گرچه در $\frac{1}{4}$ بیماران با SLE دیده می‌شود. ظاهر APS شامل حداقل 2 تست (آنتی کاردیولیپین، بتا 2 گلیکوپروتئین یا لوپوس آنتی کواگولان) در حضور ترومبوز یا موربیدیتی حاملگی است. بیماران با APS و سابقه ترومبوز شریانی بهتر است حامله نشوند زیرا ریسک استروک و موربیدیتی و مورتالیتی مادر بالاست. بیماران بدون علامت پروگنوز بدتری ندارند و لوپوس آنتی کواگولان در مقایسه با سایر تست‌ها پیش درآمد اختصاصی‌تر برای سرانجام بد در لوپوس است. در موارد بدون علامت اسپرین با دوز پایین توصیه می‌شود. اما در بیماران با سابقه سقطهای مکرر بدون ترومبوز درمان شامل: اسپرین همراه با هپارین پروفیلاکسی است. بیماران با ترمبوز دوز کامل هپارین را دریافت می‌نمائید. LMWH اثر مشابه با UFH دارد ولی نیاز به دو تزریق می‌باشد و باید قبل از زایمان به UFH تبدیل گردد.

هپارین باید تا 6 هفته بعد ختم حاملگی ادامه یابد. در موارد عدم پاسخ علاوه بر استروئید، استفاده از IVIgG و پلاسما فرزیس تنها در گزارشات موردی دیده شده ولی اطلاعات محدود است.

نفروپاتی دیابت

حاملگی در بیماران با نفروپاتی دیابت ممنوع نیست. نفروپاتی دیابت در 60٪ زنان با تیپ یک دیابت دیده میشود گرچه نفروپاتی دیابت شیوع کمتری در زنان دیابتی تیپ دو دارد ولی افزایش چاقی این الگو را تغییر داده است. شدت بیماری کلیه قبل حاملگی با ریسک عوارض حاملگی نظیر پره اکلامپسی ارتباط دارد. به جز شدت پروتئینوری در فاز اولیه حاملگی، ریسک تخریب فونکسیون کلیه و پیشرفت به طرف ESRD در کراتینین بالای 1/4 میلی گرم در دسی لیتر دیده میشود.

کنترل شدید قند منجربه بهبود بقای پری ناتال تا 95٪ می‌شود. بسیاری از این بیماران تحت درمان با ACEI و ARBs هستند که باید تغییر یابد. استفاده از ACEI برای 3-6 ماه قبل حاملگی می‌تواند اثرات پروتکتیو حتی بعد قطع دارو داشته باشد و ACEI باید به کلسیم بلوکر تغییر یابد.

خانم‌ها با میکروالبومینوری، فونکسیون نرمال کلیه و فشارخون کنترل شده سرانجام خوبی دارند ولی ریسک پره اکلامپسی و عفونت ادراری افزایش می‌یابد. در موارد فشارخون و کراتی نین طبیعی، حاملگی منجربه تسريع نارسایی کلیه نمی‌شود.

IgA نفروپاتی

IgA نفروپاتی شایع‌ترین گلومرولونفریت در دهه 2 و 3 است که خانم‌ها در سن زایمان را در گیر می‌نمایند. ریسک از دست دادن جنین در IgA نفروپاتی پائین و در حدود 7-13٪ است. در یک مطالعه آینده نگر کوهورت در 245 بیمار نشان داد که حاملگی نمی‌تواند سرانجام طولانی مدت کلیه را در بیماران با فونکسیون نرمال کلیه تحت تأثیر قرار دهد. سرانجام در بیماران با پروتئینوری پایین قبل حاملگی بهتر است. همچنین ریسک عوارض کلیوی در بیماران با GFR کمتر از 70 سی سی در دقیقه، عدم کنترل فشارخون، درگیری شدید توبولوانترسیس، ارتربیول در بیوپسی بیشتر است.

مطالعه دیگر در AJKD 2014، توسط Youkia روی 130 بیمار با IgA نفروپاتی نشان داد که حاملگی در خانم‌ها با فونکسیون طبیعی کلیه منجر به پیشرفت بیماری کلیوی نشده است. و سروایوال کلیه مشابه افراد غیر حامله است. همچنین پروتئینوری با سرانجام بیماری ارتباط داشته است. حتی میزان پروتئینوری با وزن جنین و جنین زنده در ارتباط بوده است. این نتایج اهمیت کنترل پروتئینوری در طی حاملگی را توجیه می‌نماید. بیشتر این بیماران از ACEinh و ARB استفاده می‌نمایند که قبل حاملگی باید قطع شود و از داروهای safe استفاده شود. در موارد نیاز به ایمونوساپرسیو مانند ایمونوساپرسیوها در لوپوس است.

اسکلرودرمی

اگرچه اسکلرودرمی در خانم‌ها شایع است و سن متوسط شروع بیماری 40 سال است ولی در طی حاملگی شایع نیست. در گیری کلیوی در اسکلرودرمی به سه شکل می‌باشد. گروه اول با پروتئینوری واژتمی و سیر مزمن و سروایوال طولانی، گروه دوم با فشارخون کنترل شده و نارسایی کلیه پیشرونده، گروه سرمه با فشارخون بدخیم ناگهانی و میکروانژیوپاتی. هیپرتانسیون در 30% بیماران دیده می‌شود در 7-10% بدخیم است. مشکلات عمدۀ در خانم‌های حامله با اسکلرودرمی مربوط به اختلالات عروق شامل: هیپرتانسیون پولموزی، فشارخون بدخیم و نارسایی کلیه است. مهمترین علت مرگ در اسکلردرمی نارسایی کلیه است و در گیری کلیوی در 50% بیماران دیده می‌شود. مشخص نشده است. که حاملگی ریسک کریز اسکلرودرمی را افزایش دهد. در مجموع حاملگی در اسکلرودرمی با در گیری کلیوی منوع و باید ختم حاملگی داده شود.

- درمان اسکلرودرمی در حاملگی: استفاده از NSAID در حداقل دوز ترجیحاً ایبوبروفن، کتوپروفن و ناپروکس توصحیه می‌گردد. پردنیزون بجز در موارد میوزیت شدید استفاده نمی‌شود. داروهای سیتوتوکسیک و پنی سیلامین باید قطع گردد. از ACEI و ARBs باید

- اجتناب شود. گرچه در موارد خطر جانی برای مادر استفاده از این داروها منطقی است.
- بطور کلی اقدامات درمانی شامل:
 - 1- ارزیابی کامل در مراحل اولیه بیماری
 - 2- اگر حادثی از اسکلروز پوستی، درگیری کلیوی، هیپرتانسیون پولمونری و درگیری قلبی وجود دارد ختم حاملگی توصیه می‌شود. در غیاب این علائم نیز احتمال پیشرفت در سه ماهه بعدی وجود دارد.
 - 3- در صورت ادامه حاملگی کنترل تا سه ماهه سوم هر ماه و سپس هفتگی
 - 4- توجه به وزن، درگیری روده‌ای، مری، تغذیه مراقبت پوست
 - 5- معاینه دقیق کاردیوپولمونری و ادم اندامها
 - 6- مانیتورینگ فشارخون
 - 7- ارزیابی دقیق فونکسیون کلیوی و آنالیز ادرار 24 ساعته
 - 8- بررسی مسائل اسکلتی، عضلانی و تغذیه
 - 9- مانیتورینگ دقیق فشارخون کلیوی و قلبی بعد از زایمان
- تجربیات در مورد درمان بیماران حامله با اسکلرودرمی محدود است بهر حال در مورد همراهی این بیماری با عوارض جانبی حین حاملگی اتفاق نظر وجود دارد. ولی اطلاعات کافی نیست.

حاملگی در واسکولیت

شیوع حاملگی در واسکولیت متفاوت است و به فاکتورهای اپیدمیولوژیک ارتباط دارد. از واسکولیت عروق بزرگ می‌توان تاکایاسو را نام برد که منجر به هیپرتانسیون شدید و پره اکلامپسی در 43% بیماران می‌شود. که همراه با IUGR بوده است. در موارد فشارخون مقاوم استفاده از آنتیپلاستی توصیه می‌شود. و به نظر میرسد آنتیپلاستی قبل حاملگی نقش پیشگیری کننده داشته باشد. حاملگی منجر به فعال شدن بیماری نمی‌شود و شایع‌ترین

تظاهرات در شعله ورشدن بیماری، پیشرفت نارسایی کلیه، رتینوپاتی، آنمی، ترومبوسیتوپنی، افزایش ESR و CRP است. علاوه بر آن عوارض مادر نظیر نارسایی آئورت، نارسایی قلب، آنوریسم، و استروک دیده شده است. از عوارض نادر دیسکسیون ائورت است و باید در خانم حامله با درد قفسه سینه مد نظر باشد.

- درمان: جهت درمان واسکولیت استفاده از کورتون 1 میلی گرم بر کیلوگرم تا کنترل بیماری و سپس Taper می‌شود. در موارد مقاوم استفاده از آزاتیوپرین توصیه شده است. اخیراً یک مطالعه نشان داد که Rituximab در درمان فرم‌های مقاوم موثر بوده است. درمان هیپرتانسیون و عوارض آن با متیل دوپا و کلسیم بلوکر است. کنترل فشارخون تا 48 ساعت بعد ختم حاملگی توصیه می‌شود. بعد از زایمان استفاده از آنتی بیوتیک جهت جلوگیری از اندوکاردیت در بیماران با نارسایی یا تنگی دریچه ائورت توصیه می‌شود.

واسکولیت عروق کوچک: گرانولوماتوز و گنر (WG)

Peak بیماری در سن 40 است بنابراین حاملگی در خانم‌ها با و گنر غیر شایع است.

- اثر و گنر بر حاملگی: زایمان زودرس عارضه شایع است. بخصوص در موارد فعل بیماری، عوارض مادری شامل پره اکلامپسی، پارگی ممبران، خونریزی پره پارتوم، هماتوم رتروپریتوئن، سقط خودبخود در 4 بیمار از 48 حاملگی دیده شده است.

- اثر حاملگی بر و گنر: بیماران با فرم فعل بیماری با ریسک بالای عوارض و مرگ همراه هستند. بنابراین در فاز فعل بیماری حاملگی ممنوع است. شیوع عود در موارد رمیشن 40% و در موارد فعل بودن بیماری 100% بوده است. تظاهرات در موارد شعله ورشدن بیماری شامل: بدتر شدن علائم تنفسی، تنگی ساب گلوت، ضایعات جلدی، ارتریت، ارترالژی، نارسایی کلیه و ESRD است. بدتر شدن بیماری در مراحل انتهایی حاملگی جهت افتقاً با پره اکلامپسی مشکل است. علائم مشابه لوپوس شامل سدیمان فعل ادراری و هیپرتانسیون می‌باشد که نشان دهنده در گیری گلومرول است.

- درمان وگنر در حاملگی: به شدت علائم بستگی دارد. در موارد درگیری تنفس فوکانی، آنتی‌بیوتیک و اگر لازم بود دوز حداقل پردنیزون، در موارد تظاهرات سیستمیک دوز بالای پردنیزون ۱ میلی گرم بر کیلوگرم با پالس متیل پردنیزون ۱-۰/۵ گرم بمدت ۳ روز است. در موارد عدم پاسخ به کورتون استفاده از آزاتیوپرین توصیه می‌شود.

در موارد شدید بیماری در سه ماهه دوم و سوم، سیکلوفسفامید بعنوان آخرین شанс درمانی است. بر اساس دو مطالعه، استفاده از Rituximab ترکیب با کورتیکواستروئید برای درمان واسكولیت همراه با ANCA توصیه شده است. گرچه نتایج دراز مدت هنوز کم است. ولی چندین مطالعه safe بودن آن را تأیید کرده است. بنابراین Rituximab بعنوان درمان آلترناتیو در موارد مقاوم و یا اگر نخواهیم از سیکلوفسفامید استفاده نماییم، توصیه می‌شود. اخیراً گزارشاتی از نتایج خوب با IVIgG گزارش شده است. بنابراین IVIgG در حاملگی است.

نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع بالای گلومرولونفریت‌های اولیه و ثانویه در سنین باروری و جنس مونث، پیگیری و درمان بیماران با درگیری کلیوی بصورت گلومرولونفریت مهم می‌باشد. در صورت کنترل بیماری از نظر پروتئینوری، هیپرتانسیون و فونکسیون کلیوی، سرانجام مادر و جنین خوب می‌باشد.

نکته قابل توجه در این بیماران استفاده از داروهای safe در حاملگی، پیگیری و ویزیت منظم، و درمانهای تیمی و گروهی شامل نفرولوژیست، متخصص زنان، و حتی متخصص روماتولوژی در موارد خاص می‌باشد.

پیشنهادات جهت تحقیقات آینده

۱- سرانجام و پروگنوز حاملگی در بیماران با سندروم نفروتیک بر اساس پاتولوژی کلیه

2- اثر کلسیم بلوکرها نظیر دیلتیازم در کاهش پروتئینوری خانم‌های حامله
3- Safe بودن Rituximab در حاملگی

References:

1. Junger P, Dominique CD. Pregnancy in renal disease. *Kidney Int.* 1997; 52:87 1-885.
2. Katz Ai, Davison Jm, Hayslett Jp, Singson E, lindhemier MD. Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Int.* 1980; 18:192-206.
3. Surian M , Imbasciati E, Cosci P , et al. Glomerular disease and pregnancy. a study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular disease. *Nephron.* 1984; 36:101-105.
4. Packam Dk, North Ra, Fairley Kf M, Whitworth Ja, Kincaid-Smith P. Primary glomerulonephritis and Pregnancy. *Kidney Int.* 1986; 30:914-919.
5. Cameron JS, Hicks J. Pregnancy in patients with pre-existing glomerular disease. *Contr Nephrol* 1984; 37:149-156.
6. Smyth A, Radovic M, and D. Garrovic V. Women, Kidney Disease, and Pregnancy. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2013; 20(5):402-41.
7. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J.* 2011; 365(25):2398-2411.
8. Churchill D, Beevers GD, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 1:CD004451.
9. Haas M, Meehan SM, Garrison TG, Spargo BH. Changing etiology of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis.* 1997; 30(5):621-631.
10. Kiss E, Bhattoab HP, Bettembukb p, Balogh A, Szegedzia G. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2002; 101:129-134.
11. Lateef A, Michelle P. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology.* 2013; 27:435-447.
12. Barbhaya M., Bermas BL. Evaluation and management of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis during pregnancy. *Clinical Immunology.* 2013; 149:225-235.
13. Youxia Liu, PhD, Xinxin Ma, MD, Jicheng Lv, MD, Sufang Shi, MD, Lijun Liu, MD, Yuqing Chen, MD, and Hong Zhang, MD, PhD. Risk Factors for Pregnancy Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: A Matched Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2014; 1-7.

14. Limardo M, , Imbasciati E, , Ravani, P , et al. On behalf of the “Rene e Gravidanza”Collaborative Group of the Italian Society of Nephrology.Pregnancy and Progression of IgA Nephropathy: Results of an Italia Multicenter Study. American Journal of Kidney Diseases. 2010; 56(3):506-512.
15. Johnson TR, Banner EA & Winkelmann RK.Scleroderma and pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 1964; 23:467-2469.
16. Karlen JR & Cook WA.Renal scleroderma and pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 1974; 44:349-354.
17. Medsger TA Jr.Treatment of systemic sclerosis. Rheumatic Disease Clinics of North America. 1989; 15:513-531.
18. Steen VD, Conte C, Day Net al.Pregnancy in women with systemic sclerosis. Arthritis and Rheumatism. 1989; 32:151-157.
19. Marielle Gatto, Luca Iaccarino, Mariagrazia Canova, Margherita Zen, Linda Nalotto, Roberta Ramonda,Leonardo Punzi, Andrea DoriaPregnancy and vasculitis: A systematic review of the literature.Autoimmunity Reviews. 2012; 11:A447–A459.
20. Jwarah E, Asworth F. Wegener’s granulomatosis in pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2006; 26:368-70.

درمان بیماری‌های گلومرولی ناشی از دیابت

دکتر حسن ارگانی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

به روزرسانی 2012 گایدلاین عملکردی بالینی (KDOQI) برای بیماری مزمن کلیوی و دیابت (CKD) با هدف کمک پزشکان در مراقبت از بیماران دیابتی و CKD انجام شد. شواهد جدید با کیفیت بالا از آن جایی پیدید آمد که اصل راهنمایی‌های KDOQI 2007 توانست به طور برجسته‌ای توصیه‌ها برای عملکرد کلینیکی را تغییر دهد. در این گایدلاینهای کنترل دقیق Hb A_{1C}، درمان برای کاهش سطح LDL-C، استفاده از ACEI و ARB در بیماران دیابتی با یا بدون آلبومین اوری انجام می‌شود. روش‌های درمانی در هر بخش گفته می‌شود، روش‌های درمانی ارائه شده براساس بررسی‌های سیستماتیک تحقیقات مرتبط هستند. قضاوت در مورد کیفیت شواهد و قدرت توصیه‌ها، بر اساس درجه بندی بررسی توصیه‌ها، توسعه و ارزیابی (GRADE) انجام می‌گیرد. محدودیت‌های شواهد مورد بحث قرار می‌گیرد و پیشنهادات ویژه برای تحقیقات آینده بیان می‌گردد.

مقدمه

بیماری مزمن کلیوی (CKD) یک مشکل سلامتی عموم در سرتاسر جهان است که روی میلیون‌ها انسان از تمام گروهها و نژادها تأثیر می‌گذارد. شیوع دیابت به عنوان علت اصلی CKD به سرعت در سرتاسر جهان افزایش یافته و گزارش اخیر از تحقیقات آموزش تغذیه و سلامت (NHANES) مشخص کرد که رواج بیماری کلیوی دیابت (DKD) از 1988 تا 2008 به طور پایداری افزایش داشته و گزارش سیستم اطلاعاتی کلیوی ایالت متحده (USRDS) افزایش شیوع ESRD را در افراد دیابتی USA بین 1992 و 2008 نشان می‌دهد.

در 1997، به عنوان بخشی از یک تلاش برای در نظر گرفتن مشکل رشد CKD، سازمان بیماران کلیوی (NKF) KDOQI گایدلاین عملی بالینی را برای مدیریت همه مراحل CKD تنظیم کرد. تا 2007، KDOQI با انتشار گایدلاین‌های عملی بالینی و توصیه‌های عملکرد بالینی برای دیابتی‌ها و بیماری کلیوی مزمن، به هدف اولیه اش از ایجاد گایدلاین‌های evidence-based برای جنبه‌های مختلف CKD بخصوص بهبود مراقبت از بیماران رسید. برای اطمینان از اینکه پزشکان و بیماران از آخرین علوم روز برهه میبرند، یک بخش مهم از فعالیت‌های KDOQI به روزرسانی منظم این گایدلاین‌ها است. از 2007 که گایدلاین‌های دیابت منتشر شد، چندین کارآزمایی بالینی باطرابی خوب، در موارد مدیریت بیماران با دیابت و CKD به آن استناد کردند. یافته‌های این آزمایشات پیشنهاد می‌کند که توصیه‌های موجود برای مدیریت hyperglycemia، فشار خون بالا، بالا بودن چربی، albuminuria ممکن است به طور درستی با دانش دارویی جاری تطابق ننماید. برای یکی کردن یافته‌های جدید این کارآزمایی‌های بالینی و سایر مطالعات اخیر در قالب یک گایدلاین، یک بررسی سیستماتیک از شواهد جدید انجام شد.

این گزارش، گایدلاین‌های به روز شده کنترل هایپرگلایسمی، هایپرلیپیدمی و آلبومین اوری به عنوان نتیجه این بررسی سیستماتیک را شرح میدهد. KDIGO برای بهبود همکاری بین‌المللی در توسعه، انتشار و اجرای گایدلاین‌های عملی بالینی تاسیس شد.

KDOQI با هم جهت گسترش دامنه گایدلاین‌های مرتبط با مراقبت بیماران از CKD کار میکنند و مراقبت از این بیماران را در سرتاسر جهان بهبود می‌بخشد.

KQ₁: در بیماران دیابتی (تیپ 1 یا 2)، با یا بدون CKD، آیا کنترل شدید قند خون نتایج سلامتی را در مقایسه با کنترل‌ها بهبود می‌دهد.

KQ₂: چه آسیب‌هایی به دنبال کنترل شدید قند خون در افراد دیابتی ایجاد می‌شود؟

KQ₃: در بیماران دیابتی و CKD، چه دلیلی برای کنترل مخصوص لیپید وجود دارد که نتایج سلامتی را بهبود می‌بخشد؟

KQ₄: آیا شواهدی برای مواد خاص تغییر دهنده لیپید که برای بیماران دیابتی و CKD استفاده می‌شود وجود دارد؟

KQ₅: چه آسیب‌هایی به دنبال کنترل شدید لیپید یا استفاده از مواد ویژه تغییر دهنده لیپید در افراد دیابتی یا CKD ایجاد می‌شود؟

KQ₆: چه مداخلاتی از بروز و یا پیشرفت آلبومینوری در بیماران دیابتی که کاهش فشار خون هدف اصلی درمان در آنها نیست پیشگیری می‌کند؟

KQ₇: آیا *albuminuria* یک جایگزین معتبر برای نتایج سلامتی در دیابت است؟

روش‌ها

تلاش برای بهروزسانی گایدلاین یک روش چندنتظیمی است که شامل یافته‌های هیئت علمی NKF، یک تیم بررسی شواهد از مرکز اجرایی Minneapolis Veterans برای تحقیقات در مورد بیماری‌های مزمن و یک گروه کاری است که در اصول مرتبط کارشناسی می‌کنند. رویکرد به بررسی سیستماتیک و یافته‌های جامع برای این نسخه بروز رسانی وجود دارد. بهطور مختصر، MEDLINE برای یافتن مطالعات کنترل شده تصادفی شده که بین ژوئن 2003 و اکتبر 2010 منتشر شده و به آلبومینوریا، قند خون و کنترل چربی در بیماران دیابتی مرتبط است، بررسی شد. لیست‌های مراجع مطالعات، reviewها و متانالیزها ارزیابی

شده و ارجاع به دیگر مطالعات نیز از اعضای work group بدست آمد. اطلاعات هر تحقیق که مربوط به کیفیت، ویژگی‌های آزمایش، ویژگی‌های جمعیت، اثر بخشی، نتایج، خروج از مطالعه و عوارض جانبی آن تحقیق بود استخراج شد. جدول شواهد برای طراحی سوالات کلیدی ایجاد شد. کیفیت مطالعه به عنوان خوب، مناسب یا ضعیف طبق معیار پیشنهادی توسط درجه‌بندی cochrane اعمال شد و شامل اطلاعاتی در مورد allocation concealment، intention-to-treat برای آنالیز داده‌ها و گزارش موارد blinding، استفاده از اصل dropout و دلایل کاهش تعداد نمونه‌ها است.

در تدوین اصول گایدلاین‌ها، سطوح جداگانه توصیه (1 یا 2) برای هر یک از توصیه‌های خاص براساس قدرت کلی توصیه و درجه‌بندی‌های جداگانه (A, B, C یا D) براساس کیفیت کلی شواهد برای یک مداخله یا نتیجه خاص قرار داده شد. قدرت توصیه‌های گایدلاین با رویکرد GRADE تعریف شد. کیفیت و قدرت کلی شواهد ارزیابی شد. کیفیت رتبه‌بندی شواهد شامل چهار دسته است: (A) اطمینان بالا، که نشان می‌دهد تحقیقات بیشتر بعيد است میزان اطمینان را در تخمین اثرات تغییردهد؛ (B) اطمینان متوسط که نشان می‌دهد، تحقیقات بیشتر ممکن است میزان اطمینان در تخمین اثرات را تغییر دهد. (C) اطمینان کم که نشان می‌دهد تحقیقات بیشتر احتمالاً اثرات مهمی در میزان اطمینان آن میدهند. (D) اطمینان ناکافی که نشان می‌دهد شواهد در دسترس نیستند یا اجازه یک نتیجه‌گیری را نمی‌دهند.

نتایج

هدف اولیه که در این تحقیق علل مرگ و میر بودند. اهداف ثانویه شامل ESRD و مرگ به علت مشکلات قلبی و عروقی، حوادث قلبی عروقی غیر کشنده، رتینوپاتی‌های بالینی مشخص شامل از دست دادن بینایی، قطع عضو و هایپوگلایسمی علامت‌دار شدید که نیازمند کمک فرد دیگری است. نتایج بینابینی شامل تغییرات میزان آلبومینوری میزان فیلتراسیون

گلومرولی، دو برابر شدن غلظت کراتینین سرم (scr) و پیشرفت تا مرحله 4 CKD یا بالاتر است. تاثیر درمان‌های شرح داده شده در کارآزمایی‌های بالینی اخیر برای ایجاد اصول گایدلاین مورد بررسی قرار گرفت.

بیان گایدلاین‌ها

عملکرد معمول NKF وقتی که گایدلاین اصلی دیابت منتشر شد به 2 بخش دستورالعمل‌های عملکرد بالینی و توصیه‌های عملکرد بالینی تقسیم شد. عبارات گایدلاین براساس توافق با work group بود که دلایل و شواهد پرقدرتی برای اظهار نظر نهایی در مورد عملکرد بالینی مناسب داشتند. وقتی که قدرت شواهد برای اظهار نظر نهایی کافی نباشد، work group توصیه‌هایی را بر اساس بهترین شواهد موجود و نظرات متخصصین ارائه می‌کند. گایدلاین اصلی حاوی پنج دستورالعمل بالینی و چهار توصیه بالینی بود، به روزرسانی برای 2 دستورالعمل بالینی و 1 توصیه بالینی در اینجا آورده شده است. اکنون NKF این اظهارات را با هم ترکیب کرده و آن‌ها به عنوان یک گایدلاین عملی بالینی معرفی می‌کند، ضمن اینکه قدرت هر توصیه و کیفیت زیربنایی شواهد را مشخص می‌کند. بنابراین، توصیه‌های عملی بالینی 1 در اسناد اصلی به عنوان گایدلاین عملی بالینی 6 در این به روزرسانی بیان می‌شود.

خلاصه توصیه‌ها

گایدلاین 2: مدیریت هایپرگلایسمیا و دیابت در CKD

هایپرگلایسمی و شکل شناخته شده آن دیابت، یک علت اصلی عوارض عروقی ارگانها است از جمله بیماری کلیه ناشی از دیابت (DKD). درمان جدی هایپرگلایسمی از افزایش آلبومینوری جلوگیری می‌کند یا پیشرفت آن را به تاخیر می‌اندازد اما بیمارانی که با رویکرد قند خون نزدیک به نرمال درمان می‌شوند ممکن است در معرض خطر بالای هایپوگلایسمی قرار بگیرند. شواهد دال بر اثر درمان شدید بر کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) نادر است.

1-2: ما برای پیشگیری یا به تأخیر انداختن عوارض عروقی کوچک دیابت مثل نفروپاتی دیابتیک Hb A_{1C} هدف را در حدود 7% توصیه میکنیم.

شواهد نشان می‌دهد که رسیدن Hb A_{1C} به سطح حدود 7% قادر است از مشکلات قلبی و عروقی دیابتی‌ها جلوگیری کند، که با جزئیات بیشتر در راهنمایی دیابتی‌های KDOQI ارائه شده است. در مورد دیابت نوع 1، شواهد بررسی‌های عوارض و کنترل دیابت (DCCT)، و همچنین متاناالیز تحقیقات کوچکتری که به دنبال DCCT انجام شد ثابت کرد که این سطح کنترل قند خون، میکروآلبومینوری و رتینوپاتی را نسبت به کنترل کم سخت گیرانه‌تر، بیشتر کاهش میدهد. نتایج اثرات سودمند درمان شدید در بیماران طرح DCCT در طی فالو آپ طولانی مدت بررسی میشود و با عنوان اپیدمیولوژی مداخلات و عوارض دیابت شناخته میشود(EDIC). علیرغم کاهش تدریجی اختلاف سطوح Hb A_{1C} بین دو گروه DCCT در طی دو سال اول دوره پیگیری و باقی ماندن سطح آن در 12 سال بعدی نزدیک به 8% در هر دو گروه، کاهش در میزان خطرات مشکلات عروق کوچک در دیابتی‌ها ادامه داشت. فواید مشابه کنترل قند خون روی توسعه microalbuminuria در بیماران با دیابت‌های نوع 2 در سه مطالعه مشاهده شده است: مطالعه kumamoto، مطالعه دیابت آینده نگر انگلستان (UKPDS)، و مطالعات گونامون روی کنترل قند خون و عوارض دیابت نوع 2. همان‌طور که در مطالعه DCCT/EDIC دیده میشود، کنترل شدید قند خون به طور قابل توجهی پیشرفت macroalbuminuria در بیماران با دیابت نوع یک را کاهش میدهد، و نتایج مشابه در مطالعه کوچکتر Stockholm با طراحی مشابه، در مطالعه Kumamoto در بیماران دیابتی تیپ 2 و در مطالعه VA دیده میشود. UKPDS یک روند در جهت کاهش پیشرفت macroalbuminuria را نشان می‌دهد، اما این نتیجه از نظر آماری معنی دار نیست.

3 مطالعه جدید به شواهدی اضافه شده که نشان میدهد کنترل بیشتر قند خون پیشرفت آلبومینوری را در بیماران دیابت نوع دوم کاهش می‌دهد. در مورد دیابت و مشکلات عروقی: کارآزمایی ADVANCED نشان داد که درمان شدیدتر برای رسیدن HbA_{1C} به 6,5% نسبت

به سطح استاندارد آن یعنی 7,3% با کاهش 21 درصدی در شروع جدید یا بدتر شدن نفروپاتی همراه بوده است که به صورت شروع جدید میکروآلبومینوریا، دوبرابر شدن کراتینین سرم، نیاز به درمان جایگزین کلیه یا مرگ در اثر بیماریهای کلیوی تعریف می‌شود (4,1% در مقابله 5,2%). علاوه بر این کنترل شدیدتر قند خون سبب کاهش 30% ماکروآلبومینوریا (2,9% در مقابله 4,1%) و 9% میکروآلبومینوری با شروع جدید (23,7% در مقابله 25,7%) می‌شود. اقدامات انجام شده برای کنترل خطرات قلب و عروق در مطالعات دیابت (ACCORD) نشان داد که کنترل شدید قند و دستیابی به A_1C 6.4% در مقایسه با استاندارد کنترل (Hb A_1C 7.6%) 32% کاهش در پیشرفت ماکروآلبومینوری (2,7% در مقابله 3,9%) و کاهش 21% در توسعه میکروآلبومینوری (12,5% در مقابله 15,3%) حاصل می‌شود. در مطالعه VADT، کنترل شدید قند خون برای رسیدن Hb A_1C به حدود 6/9 در مقایسه با کنترل استاندارد 8,4% منجر به کاهش 37 درصدی در ماکروآلبومینوریا و کاهش 32 درصد در میکروآلبومینوریا می‌شود.

تعدادی مطالعه کوهرت مشاهداتی طولانی مدت و تحلیل‌های ثانویه یا post hoc مطالعات مداخله‌ای که از-I ACE-ARB یا استفاده کردند مشخص کردند که کنترل ضعیفتر قند خون مرتبط با کاهش بیشتر GFR در بیماران دیابت تیپ 1 است. بیشتر مطالعات تصادفی که به عنوان شواهد برای تأثیر کنترل قند خون روی عملکرد کلیه استفاده می‌شوند به دلیل تعداد کوچک بیماران به نتیجه قطعی نمی‌رسند.

اخیراً در فالوآپ‌های EDIC/DCCT گزارش شده که 2% از افراد در گروه درمان شدید و 5/5% از افراد در گروه درمان مرسوم، eGFR کمتر از $60\text{ mL/min}/1.73\text{ m}^2$ با کاهش خطر نسبی (RR) 50% را نشان میدهند بطوریکه کاهش eGFR کمتر از $45\text{ mL/min}/1.73\text{ m}^2$ (بترتیب با $p < 0.04$) و همچنین $1/1000\text{ person-years}$ /1,6 هست. (جدول 3)

Table 3. Target and Achieved HbA_{1c} Levels in the Intensively and Conventionally Treated Groups of Three Recent Clinical Trials that Examined Different Levels of Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes

Study	Intensive Treatment		Conventional Treatment	
	Target	Achieved	Target	Achieved
ADVANCE ¹⁹	<6.5%	6.5%	Unspecified	7.3%
ACCORD ²⁹	<6.0%	6.4%	7-9%	7.5%
VADT ²¹	<6.0%	6.9%	<9%	8.4%

Abbreviations: ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation; VADT, Veterans Affairs Diabetes Trial.

برای بیماران با دیابت نوع 2، درمان تشدید شده انسولین در UKPDS با کاهش ریسک 67 درصدی دو برابر شدن سطوح کراتینین پلاسماین در 9 سال همراه بود. ولی هیچ‌یک از سه مطالعه اخیر که در بالا اشاره شد، منافع قابل توجهی را برای کنترل شدید قند خون روی GFR محاسبه شده بر اساس کراتینین نشان نمی‌دهد. به این ترتیب، شواهدی که نشان میدهد کنترل شدید قند خون عوارض میکرووسکولار دیابتی‌ها را کاهش می‌دهد، منحصراً بر اساس پیشگیری از میکروآلبومینوریا، کاهش پیشرفت به سمت ماکروآلبومینوری و پیشگیری از رتینوپاتی است. شواهد برای جلوگیری از سایر عوارض میکرووسکولار شامل کاهش GFR و دو برابر شدن SCr نادر است. اگرچه شواهدی مبنی بر کاهش سرعت پیشرفت به سمت ESRD در صورت کنترل شدید قند خون وجود ندارد، این احتمال وجود دارد که اگر تظاهرات زودرس بیماری کلیه کاهش یابد (مانند آلبومینوریا و مراحل اولیه CKD)، نتایج نهایی ESRD هم کاهش خواهد یافت. با این حال چنین به نظر می‌رسد که منافع کنترل شدید قند خون بر مضرات آن غلبه نمی‌کند و بیماران به سمت ESRD پیش می‌روند.

2-2 ما توصیه می‌کنیم بیماران در خطر هیپوگلیسمیا نباید با هدف Hb A_{1C} کمتر از 7 درصد درمان شوند.

خطر اصلی سطوح HbA1c کمتر از 7 درصد در افراد دیابتی، hypoglycemia است و ریسک hypoglycemia در آنها بی‌کار CKD هستند افزایش می‌یابد، به‌ویژه اگر عملکرد

کلیه بطور چشمگیری کاهش یافته باشد (CKD مراحل 4 و 5). در سطوح Hb A₁C کمتر از 7 درصد، افزایش ریسک hypoglycemia بهوضوح برای بیماران دیابت نوع 1 مشهود است. اگرچه مطالعه Kumamoto و UKDPS نیز افزایش ریسک hypoglycemia را در دیابتی‌های نوع دوم که با انسولین درمان شدند نشان می‌دهد اما شدت این خطر بهطور قابل ملاحظه‌ای کمتر از دیابت‌های نوع یک است. UKPDS نیز نشان می‌دهد که سولفونیل اوره‌ها با ریسک پایین هیپوگلیسمیا همراه هستند. سه آکارآزمایی بالینی اخیر، افزایش اساسی را در بروزهای هیپوگلیسمیای شدید وغیرشدید در میان بیماران دیابت نوع 2 که درمان شدید دریافت می‌کند نشان می‌دهد.

سطوح هدف در درمان شدید قند خون و در درمان مرسوم و سطوح متوسط Hb A₁C در این 3 مطالعه بالینی در جدول 3 نشان می‌دهد. تشید کنترل قندخون فراتر از میزان مرسوم منجر به کاهش خطرات endpointhای اولیه نشد، که با ترکیبی از حوادث قلبی عروقی مازور در این مطالعات مشخص می‌شود. همچنین یک افزایش در میزان کلی مرگ و میر در مطالعه ACCORD در گروهی که درمان شدید قند خون گرفته بودند نسبت به گروه کنترل با درمان مرسوم دیده شد.

دلایل این یافته‌ها نامعین است، اگرچه تحلیل‌های بیشتر نشان داد که افزایش مرگ و میر به‌طور مستقیم به هایپوگلیسمیا مربوط نبوده است. بنابراین کاهش Hb A₁C به سطوح کمتر از 7 درصد در بیماران دیابتی که در خطر هایپوگلیسمیا هستند توصیه نمی‌شود که شامل بیمارانی است که با انسولین یا سولفونیل اوره‌ها درمان می‌شوند و یا CKD پیشرفت‌های دارند.

۲-۳-۲ ما Hb A₁C هدف بالای 7 درصد را در افراد با بیماری‌های همراه یا طول عمر محدود و ریسک هایپوگلیسمیا پیشنهاد می‌کنیم.

ریسک عوارض میکرووسکولار با افزایش سطوح Hb A₁C تشدید می‌شود. کنترل خوب قند خون پایه درمان دیابت است. اگرچه شواهد موجود برای مشخص کردن حد بالای هدف

Hb A₁C کافی نیست. با این حال، مطالعات ADVACE و ACCORD می‌تواند برخی دیدگاهها را برای تنظیم اهداف برای هر بیمار فراهم کند. برای مثال، شرکت کنندگان در مطالعه (افراد پیرتر با مدت طولانی‌تر دیابت تیپ 2، شیوع بالاتر CVD و سایر بیماری‌های همراه) که با روش مرسوم درمان شدند با احتمال کمتری دچار هایپوگلیسمیا شدند، در حالی که خطرات endpoint‌های مازور (مورتالیتی کلی، مورتالیتی ناشی از قلب و عروق، حوادث غیرکشنده قلبی عروقی، از دست دادن عملکرد کلیه یا ESRD) مشابه آنهاست است که به طور شدید درمان می‌شوند. مقادیر Hb A₁C در گروههای با درمان مرسوم در این مطالعه 7,3% تا 8,4% است.

سالها کنترل شدید قند خون (Hb A₁C 7%) لازم است تا عوارضی نظیر نقص کلیوی یا کوری کاهش یابد. بنابراین، وقتی که درمان شدید برای هایپرگلیسمیا در بیماران با انتظار عمر محدود در نظر گرفته می‌شود، باید تعادل سازی بین منافع بالقوه در برابر ریسک‌های آن صورت پذیرد. با تشدييد درمان با انسولین، ریسک هایپوگلیسمیا و افزایش وزن افزایش می‌یابد. در افراد 70-79 ساله که انسولین می‌گیرند، احتمال افت قند با Hb A₁C 7 درصد افزایش می‌یابد. علاوه بر این، یک مطالعه نشان داد که در بیماران با دیابت نوع 2، حضور بیماری‌های همراه، منافع سطوح پایین Hb A₁C را از بین میبرد. بنابراین، Hb A₁C بالای 7 درصد برای بیماران دیابتی پیشنهاد می‌شود که در ریسک هایپرگلیسمیا هستند و بیماری همراه بالینی دارند یا انتظار مدت زندگی کمتری دارند.

محدودیت‌ها

توصیه‌هایی که کنترل قندخون را در بیماران دیابتی و CKD در نظر می‌گیرد براساس کاهش در ظهور و پیشرفت آلبومینوریا است، با این وجود در روابط بین آلبومینوریا و نقاط نهایی تظاهرات بالینی اغلب ناسازگاری مشاهده می‌شود. اطلاعات کمی در مورد کنترل قند خون در بیماران دیابتی با CKD پیشرفت و وجود دارد چون هیچ مطالعه بالینی تصادفی

آینده‌نگری در بیماران CKD مراحل 3-5 انجام نشد که اثر کنترل سطح قند خون را بر نتایج سلامتی بسنجد.

پیگیری گستردۀ بیماران با دیابت نوع 1 در DCCT/EDIC تأثیر مفید کنترل شدید قندخون را در مراحل اولیه بر point end می‌دهد ولی حجم نمونه کوچک است. یک مطالعه مشاهده‌ای اخیر در بیماران دیابت نوع 1 و 2 و CKD، رابطه U-شکل بین سطح Hb A_{1C} و ریسک مرگ و میر را نشان می‌دهد، در یک فالواپ 4 ساله میزان مرگ و میر در سطوح Hb A_{1C} زیر 6,5% و بالای 8% افزایش می‌یابد. خطر دو برابر شدن کراتی نین سرم، ESRD، حوادث قلبی عروقی و بستری شدن در بیمارستان بصورت درجه بندی شده با افزایش سطح Hb A_{1C} افزایش می‌یابد. سطح Hb A_{1C} تا 9-7% با نتایج بهتری برای بقاء، بستری شدن و CVD در بیماران همودیالیز است اما همه مطالعات مشاهداتی این‌ها را نشان نمی‌دهد، اگرچه این روابط در مطالعات آینده نگر تصادفی بررسی نشده‌اند. با این حال بیماران دیابتی که توسط دیالیز یا پیوند کلیه درمان شده‌اند ممکن است همچنان از کنترل دقیق قندخون به دلیل کاهش عوارض چشمی و نورولوژیک بهره مند شوند. با وجود پیچیدگی‌های کنترل قندخون در بیماران دیابتی و CKD پیشرفت، امروزه داروهای بسیاری برای کنترل قند وجود دارند؛ بعضی به‌طور بالقوه مفید هستند و بقیه مضر هستند یا به دلیل کاهش پاکسازی این داروها یا متابولیت آنها از کلیه باید با احتیاط مصرف شوند.

مسائل اجرایی

مدیریت هایپرگلیسمیا نیاز به یک برخورد مولتی فاکتوریال دارد که شامل دارو، تغذیه مناسب و برنامه غذایی و فعالیت فیزیکی است. هر یک از این موارد در مورد بیماران CKD ممکن است نیازمند اصلاحاتی باشد.

ملاحظات ویژه در CKD پیش‌رفته

ریسک هایپوگلیسمیا در بیماران با کاهش قابل توجه GFR افزایش می‌یابد و این امر به دو دلیل است:

- (1) کاهش کلیرانس انسولین و بعضی از داروهای خوراکی مورد استفاده برای درمان دیابت
- (2) نقص در گلوکونئوژن کلیوی با کاهش توده کلیه. تعیین میزان اثر کاهش کارکرد کلیه در ایجاد هایپوگلیسمیا مشکل است. حدود یک سوم تخریب انسولین توسط کلیه‌ها انجام می‌شود و نقص در عملکرد کلیه باعث طولانی شدن نیمه عمر انسولین می‌شود. بیماران با دیابت نوع 1 تحت درمان با انسولین که افزایش کراتی نین قابل توجه (بطور متوسط 2,2 mg/dL) دارند، 5 برابر بیشتر در خطر هایپوگلیسمیای شدید قرار دارند. بنابراین، سطح گلوکز بیمارانی که تحت درمان شدید قرار دارند باید با دقت کنترل شود و دوز داروی آن‌ها در صورت نیاز کاسته شود تا از هایپوگلیسمیا اجتناب شود.

افت شدید کارکرد کلیه منجر به کاهش کلیرانس سولفونیل اوره‌ها یا دیگر متابولیت‌های فعال آن‌ها می‌شود، پس کاهش دوز دارو برای اجتناب از هایپوگلیسمیا نیاز است. جدول 4 توصیه‌هایی برای دوز داروهای مورد استفاده برای درمان هایپوگلیسمیا در بیماران CKD دارد. از نسل اول سولفونیل اوره‌ها در بیماران با CKD باید اجتناب شود. چون از بین بردن این داروها و متابولیت‌های فعال آنها بر عهده کلیه است بنابراین نیمه عمر آنها و ریسک هایپوگلیسمیا زیاد می‌شود. در نسل دوم سولفونیل اوره‌ها، گلیپیزاید، داروی ترجیحی است زیرا متabolیت فعال ندارد و ریسک هایپوگلیسمیا را در بیماران CKD افزایش نمی‌دهد. افزایش در سطوح متabolیت فعال nateglinide با کاهش عملکرد کلیه روی می‌دهد، اما این افزایش با داروهای مشابه آن یعنی repaglinide روی نمی‌دهد. از سوی دیگر، repaglinide وقتی که GFR $\leq 30 \text{ ml/min}$ / 1.73 m^2 باشد می‌تواند انباشته شود. اگرچه اثبات نشده است که با کاهش پیشرونده در GFR، هایپوگلایسمی افزایش چشمگیر پیدا می‌کند ولی بهتر است که وقتی که GFR در حد 30 ml/min / 1.73 m^2 باشد repaglinide با دوز 0,5 mg با هر غذا

شروع شود و با احتیاط میزان آن افزایش یابد. GFR 30 ml/min nateglinede نیز وقتی که $1.73 \text{ m}^2 / \text{min}$ است باید با احتیاط با دوز 60 میلی‌گرم با غذا شروع شده و با احتیاط افزایش یابد. متغورمین باعث هایپوگلیسمیا نمی‌شود. ولی اسیدوز لاكتیک، یک عارضه جانبی جدی و نادر متغورمین است که وقتی روی می‌دهد که تجمع متغورمین تا رسیدن به سطح سمی رخ دهد. متغورمین توسط کلیه‌ها دفع می‌شود، بنابراین استفاده از آن در CKD محدود است. سازمان غذا و داروی ایالت متحده (FDA)، هشدارهایی را در این زمینه ارائه کرده است. این هشدار نشان می‌دهد که متغورمین نباید در مردان با $\text{SCr} \geq 1.5 \text{ mg/dL}$ یا در زنان با $\text{SCr} \geq 1.4 \text{ mg/dL}$ استفاده شود. این عارضه فقط در حدود 3% بیماران دیده می‌شوند. در مطالعات بیمارانی که به دریافت متغورمین با سطوح GFR بین $30-60 \text{ ml/min} / 1.73 \text{ m}^2$ ادامه می‌دهد، اسیدوز لاكتیک حتی با وجود بیماری‌های همراه مانند نارسایی قلبی، بیماری‌های مزمن انسدادی ریوی و بیماری کبدی نادر است. با توجه به منافع بالینی متغورمین، محدودیت استفاده از آن براساس cutoff کراتینین ارائه شده توسط FDA، یا سطح $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$ است. در حال حاضر سطح دقیق GFR در مورد متغورمین برای پیشگیری از اسیدوز لاكتیک مورد بحث است. یک مطالعه اخیر پیشنهاد داده که لزوم استفاده از مت فورمین در $\text{GFR} < 45 \text{ ml/min} / 1.73 \text{ m}^2$ نیاز به ارزیابی مجدد دارد و در British National Formulary $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min} / 1.73 \text{ m}^2$ باید متوقف شود. این مورد توسط Japanese Society of Nephrology و Formulary پذیرفته شد.

تیازولیدین دیون‌ها، پیوگلیتازون و روزیگلیتازون، منجر به هایپوگلیسمیا نمی‌شوند توسط کبد متابولیزه شده و بنابراین می‌توانند در CKD استفاده شوند. ولی احتباس مایع یک عارضه جانبی اصلی محدود کننده مصرف این داروها است و نباید در نارسایی قلبی شدید و CKD استفاده شوند. آن‌ها با افزایش شکستگی‌های استخوانی و از دست رفتن توده استخوان مرتبط هستند. بنابراین تجویز مناسب در بیماران با بیماری‌های زمینه‌ای استخوان (مثل استئودیستروفی رنال) باید در نظر گرفته شود. FDA استفاده از rosiglitazone را به دلیل

ارتباط با دارو با افزایش ریسک بیماری قلبی عروقی را محدود کرده است. Acarbose، یک بازدارنده دی‌ساکاریداز تنها به طور اندکی جذب می‌شود، اما با کاهش عملکرد کلیه، سطوح سرمی دارو و متابولیت‌های آن به طور برجسته‌ای افزایش می‌باید. اگر چه هیچ عارضه‌ای از آن گزارش نشده است استفاده آن در بیماران با $\text{GFR} < 26\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ توصیه نمی‌شود. Miglitol جذب سیستمیک بیشتری دارد و دفع ان کلیوی است و در بیماران با $\text{GFR} < 25\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ نباید تجویز شود. مهارکننده‌های vildagliptin باعث کاهش شکسته شدن هورمونهای incretin نظیر glucagon-like peptide (GLP-1) می‌شوند و سطح انسولین ناشتا و بعد از غذا را بهبود میبخشند. همه آنها در بیماران CKD میتوانند استفاده شوند ولی دوز vildagliptin و saxagliptin و sitagliptin نیاز به تعديل دارد که جزئیات آنرا در جدول شماره 4 ملاحظه میکنید.

Liraglutide و Exenatide داروهای شبه incretin قابل تزریقی هستند که ترشح انسولین را تسهیل و ترشح گلوکاگون را کاهش داده و تخلیه معده‌ای را به تأخیر انداخته و باعث سیری زودرس می‌شود. اگرچه استفاده آن‌ها همراه با پانکراتیت بوده است، میزان کلی پانکراتیت ناشی از استفاده آن‌ها بیشتر پانکراتیت ناشی از سایر داروهای مورد استفاده در بیماران دیابتی نبوده است.

Exenatide توسط کلیه‌ها ترشح می‌شود و کلیرانس آن با $\text{GFR} 45\text{ ml/min} / 1.73\text{ m}^2$ تا ۳۶٪ و $\text{GFR} < 30\text{ ml/min} / 1.73\text{ m}^2$ ۶۴٪ کاهش می‌باید. پس در Exenatide در $\text{GFR} < 30\text{ ml/min} / 1.73\text{ m}^2$ توصیه نمی‌شد. علاوه بر این، در case report در $\text{GFR} < 30\text{ ml/min} / 1.73\text{ m}^2$ آسیب حاد کلیوی یا افزایش سرعت پیشرفته CKD همراه بوده است. liraglutide به طور کامل در نقاط دیگر بدن تخریب می‌شود و کلیه‌ها ارگان اصلی پاکسازی آن نیستند. در حالت تک دوز تاثیری در سطح زیر منحنی بیماران CKD مرحله ۴ و ۵ ندارد ولی اطلاعات کمی در

مورد مصرف طولانی مدت آن موجود است. تولید کننده آن توصیه میکند که در $GFR < 60 \text{ ml/min} / 1.73 \text{ m}^2$ تجویز نشود.

Table 4. Dose Adjustment for Insulin Compounds and Oral Medicines for Diabetes in CKD
Medication Class and Agents CKD stages 3, 4, and 5 ND

Medication Class and Agents	CKD stages 3, 4, and 5 ND
Insulin	
Glargine	No advised dose adjustment*
Detemir	No advised dose adjustment*
Neutral Protamine Hagedorn (NPH)	No advised dose adjustment*
Regular	No advised dose adjustment*
Aspart	No advised dose adjustment*
Lispro	No advised dose adjustment*
Glisine	No advised dose adjustment*
First-generation sulfonylureas	
Acetohexamide**	Avoid use
Chlorpropamide	GFR 50-80 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$: reduce dose 50%, GFR <50 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$: avoid use
Tolazamide	Avoid use
Tolbutamide	Avoid use
Second-generation sulfonylureas	
Glipizide	No dose adjustment
Glimepiride	Start conservatively at 1 mg daily
Glyburide	Avoid use
Gliclazide**	No dose adjustment
Meglitinides	
Repaglinide	If GFR <30 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$: start conservatively at 0.5 mg with meals
Nateglinide	If GFR <30 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$: start conservatively at 60 mg with meals
Biguanides	
Metformin***	United States FDA label states, "do not use if $\text{SCr} \geq 1.5 \text{ mg/dL}$ in men, $\geq 1.4 \text{ mg/dL}$ in women" British National Formulary and the Japanese Society of Nephrology recommend cessation if eGFR <30 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$
Thiazolidinediones	
Pioglitazone	No dose adjustment
Rosiglitazone	No dose adjustment
Alpha-glucosidase inhibitors	
Acarbose	Avoid if GFR <30 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$
Miglitol	Avoid if GFR <25 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$
DPP-4 inhibitor	
Sitagliptin	GFR >50 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$: 100 mg daily GFR 30-50 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$: 50 mg daily GFR <30 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$: 25 mg daily
Saxagliptin	GFR >50 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$: 5 mg daily GFR ≤50 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$: 2.5 mg daily
Linagliptin	No dose adjustment
Vildagliptin**	GFR ≥50 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$: 50 mg twice daily GFR <50 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$: 50 mg daily
Incretin mimetic	
Exenatide	Not recommended in GFR <30 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$
Liraglutide	Not recommended in GFR <60 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$
Amylin analog	
Pramlintide	No dose adjustment and not recommended for patients with CKD stage 4 or greater
Dopamine receptor agonist	
Bromocriptine mesylate*	Not studied in patients with reduced GFR

*Adjust dose based on patient response.

**Not currently licensed for use in the U.S.

***These levels are controversial

یک آنالوگ آمیلین قابل تزریق است که به عنوان یک مکمل همراه با درمان Pramlintide انسولین استفاده می‌شود و معمولاً با هر وعده غذایی تجویز می‌شود. اگرچه Pramlintide مشخصاً توسط کلیه متابولیز شده و دفع می‌شود معمولاً در صورت کاهش خفیف تا متوسط GFR نیازی به تعدیل دوز ندارد. اگرچه، استفاده از Pramlintide برای بیماران CKD مرحله 4 یا بالاتر توصیه نمی‌شود. Bromocriptine mesylate یک آگونیست دوپامین است که عمدتاً در کبد متابولیز می‌شود و تنها 2-6 درصد در ادرار ظاهر می‌شود. هیچ مطالعه‌ای اینمی‌صرف این دارو را در بیماران با GFR کاهش یافته را ارزیابی نکرده است؛ بنابراین در بیماران CKD باید با احتیاط استفاده شود.

ارزیابی کنترل قند خون

عدم دقت Hb A_{1C} به عنوان معیاری برای غلظت گلوکزمحیطی در کنترل قند خون بیماران با بیماری کلیوی پیشرونده باید در نظر گرفته شود. عواملی که اشتباها مقادیر را کم نشان میدهند شامل کاهش عمر سلول‌های قرمز، transfusion و همولیز است. از سوی دیگر عواملی که مقادیر را اشتباها افزایش میدهند شامل Carbamylation هموگلوبین و اسیدوز است. مطالعات منتشر شده تا زمان انتشار گایدلاین قبلی KDOQI به درک بیشتر ما از روابط بین Hb A_{1C} در بیماران با CKD منجر شد. inaba و همکاران ارتباط کمتری را بین سطح گلوکز پلاسمای HbA_{1C} در بیماران دیابتی تحت همودیالیز در مقایسه با افراد با عملکرد سالم کلیه دیدند. آنها همچنین رگرسیون با دامنه‌های کم عمق تری داشتند. Eiveline رگرسیون با دامنه کم عمقتر برای بیماران دیالیزی دیابتی در مقایسه با آنها یکی که بدون DKD هستند بدست آورد. تجویز مکمل آهن یا اریتروپویتین منجر به کاهش 0,5 تا 0,7% در HbA_{1C} می‌شود که همراه با افزایش هموگلوبین توتال در بیماران با CKD پیش‌رفته است. این اثرات احتمالاً به علت تشکیل سلول‌های قرمز جدید و تغییرات در سرعت گلیکوزیله شدن هموگلوبین است. همه این مطالعات تنوع گسترده‌ای از ارتباطات بین Hb A_{1C} - گلوکز نشان

می‌دهد. نه همودیالیز و دیالیز صفاقی تغییر حادی در Hb A_{1C} نمی‌دهد. ارتباط گلوکز خون با فروکتوز آمین یا آلبومین گلیکوزیله در بیماران با CKD مرحله 4 و 5 بهتر از Hb A_{1C} است. با این وجود، یک مطالعه آینده نگراخیر دریافته است که آلبومین گلیکوزیله، که بازتابی از کنترل قند خون در 2 هفته اخیر است، یک پیش‌بینی‌کننده بهتر نسبت به Hb A_{1C} برای مرگ و میر و بستره شدن در بیماران دیالیزی دیابتی است. بطور خلاصه، Hb A_{1C} بهترین نشانگر بالینی برای کنترل طولانی مدت قند خون است بهویژه اگر همراه با self-monitoring گلوکز خون در بیماران CKD دیابتی باشد. دیگر نشانگرها مانند آلبومین گلیکوزیله که کنترل قندخون را در دوره کوتاه‌تری انعکاس می‌دهد ممکن است ارزش بیشتری برای پیش‌بینی نتایج بالینی در بیماران با CKD پیش‌رفته داشته باشند.

گایدلاین 4: مدیریت dyslipidemia در دیابتی‌ها و CKD

دیس لیپیدمی در بیماران دچار دیابت و CKD شایع است. حوادث قلبی عروقی علت شایع مرگ و میر در این جامعه است. پایین آوردن سطح LDL-C توسط استاتین‌ها در بیماران CKD به همراه دیابت از خطر حوادث آترواسکلروتیک می‌کاهد ولی میزان کلی مرگ را کاهش نمیدهد.

4-1. ما استفاده از داروهای کاهنده LDL_C مثل استاتین‌ها یا ترکیب statin/ezetimibe را برای کاهش خطر حوادث آترواسکلروتیک مازور در بیماران CKD دچار دیابت بخصوص در گیرنده‌های پیوند کلیه توصیه می‌کنیم. (1B)

توصیه‌ها عموماً براساس چهار تحلیل می‌باشد که نتایج درمان کاهش چربی را برای گروهی از بیماران CKD و دیابت با پلاسبو مقایسه می‌کند. یک آزمایش بالینی جدید شواهدی را اضافه کرده که کاهش LDL-C در بیماران CKD و دیابت حوادث قلبی عروقی را در بوضوح کاهش می‌دهد. در مطالعه Study of Heart and Renal Protection (SHARP) 9438 بیمار بالای 40 سال با CKD (mean eGFR 27) به طور تصادفی تحت درمان روزانه با

به همراه simvastatin 20 mg یا پلاسبو ezetimibe 10 mg قرار گرفتند و برای مدت 5 سال فالوآپ شدند. 33 درصد از بیماران (3023 نفر) به صورت تصادفی با نسبت مساوی از هر دو گروه درمانی بر روی دیالیز نگهدارنده قرار گرفتند و 23% (2094 نفر) دیابتی بودند. درمان statin+ezetimibe با کاهش قابل توجه 17 درصدی در ریسک نتایج اولیه حوادث آترواسکلروتیک مازور (nonhemorrhagic stroke, coronary death) در مقایسه با گروه پلاسبو بود. این یافته‌ها بیشتر به دلیل کاهش سکته‌های مغزی غیر هموراژیک بود. خطر کلی مرگ و میر کاهش نداشت و در بین بیمارانی که در گروه درمانی بدون دیالیز قرار گرفته بودند، تجویز statin+ezetimibe سبب جلوگیری از افت GFR یا پیشرفت ESRD نشد.

اگرچه مطالعه جهت تخمین تأثیر درمان روی نتایج اولیه میان گروههای فرعی طراحی نشده بود، تأثیر نسبی آن روی رویدادهای atherosclerotic مازور بین زیرگروهها یا دیابتی‌ها و غیردیابتی‌ها تفاوتی نداشت.

مطالعه ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplant) تأثیر درمان استاتین روی کاهش ریسک قلی عروقی را در 2102 بیمار کلیه پیوندی فانکشنال بررسی کرد و بیماران به مدت 5-6 سال پیگیری شدند. درمان با Fluvastatin روزانه 40 تا 80 میلی گرم، با placebo مقایسه شد که با کاهش قابل توجه 35 درصدی در ریسک مرگ قلبی یا MI غیر کشنده همراه بود. این مطالعه یک آنالیز برای زیرمجموعه‌ای از 396 بیمار دیابتی داشت، که به طور تصادفی 197 با fluvastatin و 199 با placebo درمان شدند. این زیرمجموعه مزایایی مانند یک مطالعه کوهورت داشت ولی نتایج از نظر آماری معنی دار نبود که می‌تواند به دلیل پایین بودن قدرت مطالعه به دلیل حجم نمونه کوچک باشد. در نتیجه work group به دلیل این محدودیت‌ها و فقدان یک ارتباط مشترک بین دیابت و درمانهای تجویز شده برای نتایج اولیه (primary outcome) توصیه هایش را برای درمان با استاتین در بیماران پیوند کلیه‌ای بر اساس نتایج کلی مطالعه ALERT تنظیم کرد.

بر این اساس، شواهدی که نشان میدهد درمان با استاتین یا ترکیب استاتین/ازتیماب، نتیجه سلامتی را بهبود می‌بخشد، به طور اولیه بر پایه پیشگیری از حادث CVD استوار است. در این آزمایشات هیچ شواهدی مبنی بر بهبود نتایج بیماری کلیوی و کندی پیشرفت به سمت ESRD یا مرگ و میر کلی وجود ندارد.

2-4. ما در بیماران دیابتی که تحت درمان با دیالیز هستند، درمان با استاتین را توصیه نمی‌کنیم. (1B)

پایه توصیه درمان با استاتین‌ها در گایدلاین اصلی KDOQI دیابت، در بیماران دیابتی تیپ 2 که به صورت نگه دارنده روی همودیالیز قرار دارند بر اساس نتایج مطالعه دیالیز و دیابت آلمانی‌ها که به نام 4D مشهور است

(Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) است. نگرانی‌های موجود در مورد نتایج مطالعه 4D مبنی بر بیهوده بودن یک درمان واحد در بیماران با ریسک بالا منجر به طراحی مطالعه دیگری برای ارزیابی اثر Rosuvastatin در افراد روی همودیالیز منظم (AURORA) شد: این یک کارآزمایی تصادفی شده است که 2776 بیمار روی همودیالیز با 10 میلی‌گرم resuvastatin در روز یا پلاسبو درمان می‌شوند. تنها 26 درصد از بیماران در AURORA دیابت داشتند. همانند نتایج 4D AURORA گزارش کرد که از درمان با استاتین هیچ تأثیر قابل توجهی بر روی نتایج اولیه قلبی عروقی اولیه شامل مرگ به علل قلبی، غیر MI کشنده، سکته‌های مغزی کشنده یا غیر کشنده، چه در کل بیماران مطالعه و چه در زیر گروه دیابتی، ندارد. سپس یک آنالیز post hoc از شرکت‌کنندگان دیابتی در AURORA مشخص کرد که درمان با resuvastatin ریسک مرگ به علل قلبی یا غیر کشنده را 32% کاهش میدهد ولی سبب افزایش 5 برابری در ریسک سکته‌های مغزی هموراژیک می‌شود. اگرچه تعداد سکته‌های مغزی هموراژیک در میان شرکت‌کنندگان دیابتی AURORA کم بود و میزان کلی آن با گروه درمان تفاوتی نمی‌کرد، ولی نتایج همچنان نگران کننده است چون یافته‌های

مطالعه 4D مشخص کرد که درمان با آترواستاپین با افزایش دوبرابر در میزان سکته‌های مغزی کشنده همراه بوده است. یک آنالیز post hoc اخیر از آزمایش 4D دریافت که اگر LDL-C قبل از درمان 145mg/dl باشد، حوادث قلبی کشنده و غیر کشنده به طور چشمگیری کاهش می‌یابد.

آزمایش SHARP نشان می‌دهد که ریسک حوادث atherosclerotic مازور غیر از مرگ توسط ترکیب simvastatin/ezitimibe در بین گروه بیماران با CKD کاهش می‌یابد. با جمع بندی نتایج 4D و AURORA همراه با داده‌های SHARP، شواهد کلی مبنی بر تأثیر مطلوب شروع درمان با کاهنده‌های کلسترول LDL بر روی حوادث atherosclerotic در بیماران دیالیزی وجود ندارد. علاوه بر این، از آنجایی که بیشتر حوادث CVD کلینیکی که در بیماران دیالیزی دیابتی رخ میدهد منجر به مرگ شده است، پس می‌توان همانند مطالعه SHARP نتیجه گرفت که استاتین‌ها بی فایده بوده یا فایده اندکی را از خود نشان میدهند، پس توصیه work group بر اساس شواهد موجود این بود که درمان با استاتین‌ها در بیماران دیالیزی دیابتی شروع نشود. اینکه بیمارانی که از قبل درمان می‌شده‌اند، آیا در زمان شروع دیالیز باید استاتین تراپی را ادامه بدهند یا خیر هنوز بررسی نشده است و بنابراین اطلاعات ما برای راهنمایی این گروه کافی نیست.

Table 5. Summary of Four Post Hoc Analyses Reports of Lipid Lowering in People with Diabetes Mellitus (DM) and CKD

Study	# treated w/ DM and CKD	Randomized statin	CVD outcome vs. placebo	Definition of kidney impairment	Kidney outcome vs. placebo
OSCOPS, CARE, LIPID – Tonello ⁷⁸	290/571	Pravastatin, 40 mg/day	All cause mortality 18.0% on pravastatin vs. 19.2%. (Absolute reduction decreased from 6.4 to 3.5% comparing people with DM and CKD to those with neither). HR for CABG or PTCA 0.69, (95% CI 0.47-1.01), HR for stroke 1.12 (95% CI 0.63-1.97).	GFR <60 mL/min/1.73 m ² or GFR 60-89 mL/min/1.73 m ² concomitant with trace or greater proteinuria on dipstick urinalysis	Not reported
4S – Chondzella ⁷⁹	106/200	Simvastatin, 20 mg/day	All cause mortality 13.5% on simvastatin vs. 27.9% simvastatin	GFR <75 mL/min/1.73 m ²	Not reported
CARDS – Colhoun ⁷⁴	462/970	Atorvastatin, 10 mg/day	All cause mortality 5.6% on atorvastatin vs. 6.2%. Stroke 1.2% on atorvastatin vs. 3.1% on placebo. Coronary revascularization 1.0% on atorvastatin vs. 2.5% on placebo.	GFR <60 mL/min/1.73 m ²	20.5% regression from micro-albuminuria vs. 19.4%.
HPS – Colfuri ⁷⁸	142/310	Simvastatin, 40 mg/day	All cause mortality not reported.	Creatinine >110 μmol/L (1.24 mg/dL) for women, and >130 μmol/L (1.47 mg/dL) for men	Significantly smaller fall in the GFR during follow-up (5.9 [0.1] vs. 6.7 [0.1] mL/min, difference – 0.8 [0.2] mL/min; $p=0.0003$). This difference appeared to be slightly larger among those who had diabetes than among those who did not ($-1.4 [0.4]$ mL/min; vs. $-0.5 [0.2]$ mL/min; heterogeneity $P=0.08$).

Table 6. Fibrate Treatment in Patients with Diabetes Mellitus (DM) and CKD

Table 6. Fibrate Treatment in Patients with Diabetes Mellitus (DM) and CKD

Study	# treated/# with DM and CKD	Randomized fibrate	CVD Outcome	Regression from micro- to normoalbuminuria
VA-HIT – Tonelli ⁸⁶	136/297	Gemfibrozil, 600 mg BID	Composite outcome 26.5% (36/136) in the gemfibrozil treated group vs. 41.0% (66/161) in the placebo	Not reported
FIELD – Keech ^{85,87}	4895/9795	Fenofibrate, 200 mg/day (mean dose)	Not reported	47.0% (462/983) in the fenofibrate group vs. 39.3% (400/1017) in the placebo group
DAIS – Ansquer ⁸⁴	155/314	Fenofibrate, 200 mg/day	Not reported	37.7% (20/53) in the fenofibrate group vs. 34.1% (15/44) in the placebo group

Table 7. Dose Adjustment for Lipid Lowering Medicines in CKD

Table 7. Dose Adjustment for Lipid Lowering Medicines in CKD

Medication Class and Agents	No CKD or stages 1-2	CKD stage 3	CKD stages 4-5	Kidney transplant
Statins (mg/day)				
Atorvastatin	10-80	10-80	10-80	10-20
Fluvastatin	20-80	20-80	10-80	10-80
Lovastatin	10-80	10-80	10-40	10-40
Pravastatin	10-40	10-40	10-20	10-20
Rosuvastatin	5-40	5-20	5-10	5
Simvastatin	5-40	5-40	5-20	5-20
Bile acid sequestrants (g/day)				
Cholestipol	5-30	5-30	5-30	5-30
Cholestryamine	4-16	4-16	4-16	4-16
Colesevelam	2.6-3.8	2.6-3.8	2.6-3.8	2.6-3.8
Fibric acid derivatives (mg/day)				
Bezafibrate*	400-600	200	Avoid	Avoid
Clofibrate	1000-2000	500	500	Avoid
Ciprofibrate*	200	Unknown	Avoid	Unknown
Fenofibrate	96	48	Avoid	Avoid
Gemfibrozil	1200	1200	600	600
Other (mg/day)				
Ezetimibe	10	10	10	Unknown
Niacin	2000	2000	1000	Unknown

حدودیت‌ها

به استثناء SHARP، توصیه استفاده از کاهنده‌های کلسترول LDL بر اساس اطلاعات به دست آمده از آنالیز post hoc زیرگروههای کارآزمایی‌های بالینی که شامل بیماران CKD با یا بدون دیابت است، بیان می‌شود. علیرغم این، شواهد روزافزونی وجود دارد که منافع درمان با استاتین‌ها را بر روی حوادث CVD در میان بیماران دیابتی نشان می‌دهد. این منافع در

تمام مراحل CKD دیده میشود ولی شاید بیماران دیالیزی جزء موارد استثناء باشند. قابل ذکر است که مطالعه‌ای با عنوان مداخلات کاردیورنال (AddIT) در بالغین با دیابت تیپ 1 در حال انجام است که اطلاعاتی را در مورد تاثیر atorvastatin و quinapril در پیشگیری از عوارض قلبی عروقی و کلیوی در بالغین با دیابت نوع 1 فراهم خواهد کرد. دیگر داروهای تغییر دهنده چربی نیز ممکن است در کنترل بیماران دیابتی CKD ارزشمند باشند ولی اعضای work group به این نتیجه رسیدند که شواهد کافی برای بیان یک توصیه ویژه در مورد این داروها وجود ندارد.

نتایج مطالعات درمانی تصادفی شده که تأثیر فیبرات‌ها را نسبت به placebo در بیماران دیابتی CKD بررسی کرده است در جدول شماره 6 خلاصه شد.

(Veterans and Affairs High-density lipoprotein Intervention VA-HIT مطالعه Trial) از آنالیز 297 بیمار دیابتی با eGFR $75\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ به این نتیجه رسید که gemfibrozil در مقایسه با placebo ریسک حوادث قلبی و عروقی مازور (مشکلات کشنده عروق کروناری، MI غیر کشنده و استروك‌ها) را تا 42 درصد کاهش می‌دهد.

FIELD (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) و DAIS (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) گزارش کردند که درمان به طور قابل توجهی ریسک شروع میکروآلبومینوری جدید را در مقایسه با placebo در بیماران با دیابت تیپ 2 کاهش می‌دهد. همچنین fenofibrate پسرفت میکروآلبومینوریا را به نرم آلبومینوریا بهبود می‌بخشد، اما ریسک پیشرفت میکرو ماقروآلبومینوریا را تغییر نمی‌دهد. شواهدی وجود دارد که نشان میدهد در بیماران دیابتی تیپ 2 fenofibrate در مقایسه با پلاسیبو، ریسک پیشرفت نرم آلبومینوریا را به میکروآلبومینوریا کاهش میدهد و منجر به پسرفت میکروآلبومینوریا به نرم آلبومینوریا می‌شود.

مسائل اجرایی

مدیریت dyslipidemia شامل یک رویکرد چندجانبه است که شامل داروها، تغذیه مناسب و فعالیت فیزیکی است. هر یک از این روشها ممکن است نیازمند تنظیم در بیماران CKD باشد.

دوزهای بالاتر استاتین‌ها می‌تواند در بعضی بیماران دیابتی و CKD خفیف تا متوسط (مراحل 1-3) مفید باشد. مطالعه TNT قواید پیشگیری ثانویه از حوادث قلبی عروقی ماذور را با استفاده از آتورواستاتین mg 80 روزانه در مقایسه با، 10mg روزانه در 546 بیمار دیابتی CKD که در طول بیش از 5 سال فالوآپ سابقه بیماری عروق کرونری داشتند، مقایسه می‌کند. ریسک استرولک در دوز بالا 4,8% و در دوز پایین 3,7% بود. میزان کلی مورتالیتی کاهشی نداشت.

دوزهای بالاتر داروهای کاهنده چربی با افزایش ریسک میوپاتی، بهویژه در بیماران با کاهش عملکرد کلیه همراه هستند. بنابراین دوز برخی داروهای کاهنده چربی در متوسط تا پیشرفتة (مراحل 3-5) باید اصلاح شود. علاوه بر این، تاکید کمتر بر دوزهای بالای استاتین‌ها و استفاده بیشتر از درمان‌های ترکیبی برای کاهش LDL- C یک استراتژی خوب است. در مطالعه SHARP این موضوع با استفاده از دوز پایین simvastatin 20mg روزانه به همراه مهارکننده جذب کلسترول ezetimibe 10mg روزانه برای کاهش متوسط سطح LDL-C در حدود 1mmol/L بررسی می‌شود. در جدول 7 راهنمایی‌های لازم در مورد دوز داروهای کاهنده چربی در بیماران CKD آمده است.

آمریکا در ژوئن 2011 یک اطلاعیه مبنی بر محدودیت استفاده از simvastatin با دوز بالا (80mg) را به دلیل افزایش ریسک میوپاتی صادر کرد. simvastatin 80 میلی‌گرم باید تنها در بیمارانی استفاده شود که سابقه مصرف این دوز را برای 12 ماه یا بیشتر داشته‌اند و هیچ گونه شواهدی مبنی بر آسیب عضلانی ندارند. simvastatin 80 میلی‌گرم در بیماران جدید، از جمله بیمارانی که در حال حاضر دوزهای پایین‌تر این دارو را مصرف می‌کنند، نباید

شروع شود. علاوه بر این محدودیت‌های جدید، simvastatin FDA تغییراتی را در برچسبهای لازم دانسته است: اضافه کردن کنترالندیکاسیون‌های جدید (صرف همزمان جمفیبروزیل یا سیکلوسپورین) و محدودیت‌های دوز در استفاده با داروهای دیگر مثل مهارکننده‌های کانالهای کلسیمی یا آمیودارون. برچسب‌های lovastatin نیز به طور گسترده‌ای به روز شده است: کنترالندیکاسیون‌ها و محدودیت‌های دوز در هنگام صرف با داروهای خاص که میتواند HIV ریسک میوپاتی را افزایش دهد به آن اضافه شده است، مهارکننده‌های پروتئاز HCV و نیز جزء کنترالندیکاسیون‌های صرف simvastatin و lovastatin هستند چون ریسک میوپاتی را افزایش میدهند. همچنین FDA اطلاعاتی را در مورد عوارض جانبی استاتین‌ها به برچسب آنها اضافه کرد از جمله اختلالات شناختی و قابل برگشت و افزایش سطوح HbA1c.

گایدلاین شماره 6: مدیریت Albuminuria در بیماران Normotensive دیابتی
درمانهایی که سبب کاهش پایدار ترشح آلبومین در ادرار شود، ممکن است باعث آهسته شدن پیشرفت DKD حتی در صورت عدم وجود فشار خون بالا شود. با این حال، بیشتر بیماران با دیابت و آلبومینوریا، فشار خون بالا دارند.

1-6- ما استفاده از ACEI یا ARB را برای پیشگیری اولیه در بیماران DKD دیابتی با فشار خون نرمال و آلبومین ادرار نرمال توصیه نمیکنیم. (1A)
اخیرا شواهد قوی به دست آمده است که حداقل طی یک دوره 4-5 ساله مطالعه استفاده از عواملی که سیستم (RAS) rennin-angiotensin را مسدود می‌کنند در بیماران با دیابت نوع 1 با فشار خون و آلبومین ادرار نرمال، از پیشرفت میکروآلبومنوریا جلوگیری نمی‌کند یا میزان ضایعات کلیوی ارزیابی شده با بیوپسی را کاهش نمیدهد.
مطالعات انجام شده در بیماران دیابتی نوع 2 با فشار و آلبومین ادرار نرمال کمتر است ولی در این بیماران نیز هیچ سودی را نشان نمی‌دهد. برای بیماران normoalbuminuric با

دیابت نوع 2 و فشار خون بالا یا وجود CVD از قبل، استفاده از ACE_{inh} با یا بدون دیورتیک، ریسک مطلق ابتلا به میکروآلبومینوریا را تا 4-2% در یک دروه 4-5 ساله کاهش می‌دهد. با این حال، این مطالعات از انواعی از تعاریف برای میکروآلبومینوریا استفاده کرده‌اند که اغلب براساس نمونه‌های ادرار گرفته شده در فواصل 1-2 سال است، و اثر طولانی مدت مهارکننده‌های RAS را نسبت به اثرات موقت همودینامیک آن نسبت به این مطالعات از تعاریف دقیق‌تری از میکروآلبومینوریا بااستفاده از مجموعه‌ای از زمان‌بندها ی متعدد در فواصل مکرر، میزان شیوع میکروآلبومینوریا را 3-4% در سال نشان داد که کمتر از نصف مقدار شیوع گزارش شده توسط مطالعاتی است مانند MICROHOPE و ADVANCE. بنابراین شواهدی از منافع کلینیکی درمان برای پیشگیری از پیامدهای مداوم میکروآلبومینوری یا تغییرات ساختار کلیه به دلیل DKD وجود ندارد.

2-6- ما استفاده از یک ACE-I یا ARB را در بیماران normotensive دیابتی با سطوح آلبومینوریا بیشتر از 30 میلی‌گرم که ریسک بالایی برای DKD یا پیشرفت آن دارند، پیشنهاد میدهیم. (2C)

هیچ مطالعه طولانی‌مدتی وجود ندارد که منافع درمان با مهارکننده‌های RAS را روی پیشرفت CKD یا پیامدهای سلامت در بیماران normotensive دیابتی با سطوح افزایش یافته آلبومین ادرارنشان دهد. بعضی از این بیماران، شاید بخصوص آنهای که ریسک فاکتورهای بیشتری برای DKD دارند، از چنین درمانی سود ببرند ولی شواهد قوی ای برای تایید این باور وجود ندارد. افرادی که احتمال بیشتری برای ابتلا یا پیشرفت DKD شدید دارند شامل: بیماران با افزایش سطوح میکروآلبومینوریا، ماقروآلبومینوریا و کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی، افزایش فشار خون، وجود رتینوپاتی، افزایش سطوح چربی یا غلظت اوریک اسید، داشتن تاریخچه فامیلی فشار خون بالا یا بیماری‌های ماقروسکولار یا DKD می‌شوند. بیماران با میکروآلبومینوریا که هیچ‌یک از این ریسک فاکتورهای اضافی را ندارند

در خطر نسبتاً پایینی ازابتلا به DKD یا پیشرفت آن قرار دارند و می‌توانند بدون درمان با مهارکننده‌های RAS فالو شوند تا زمانی که این ریسک فاکتورهای اضافی بروز کنند. وجود ماکروآلبومینوریا بدون رتینوپاتی بخصوص در بیمارانی که 10 سال از شروع دیابت آنها گذشته است، نیاز به یک بررسی برای رد کردن مشکلات کلیوی غیر دیابتی را پیشنهاد میدهد.

در بیماران فشار خونی با دیابت نوع 1 و 2، مهارکننده‌های RAS از پیشرفت ماکروآلبومینوریا جلوگیری می‌کند، اما با قطع دارو حتی بعد از دو یا چند سال درمان، آلبومینوریا به سرعت افزایش می‌یابد. این مشاهده، تأثیر درمان را روی فرآیند بیماری زمینه‌ای زیر سوال می‌برد. برای بیماران ماکروآلبومینوریا و کاهش متوسط GFR، شواهد قوی وجود دارد که نشان می‌دهد استفاده از ACE_{inh} ها در دیابتی‌های نوع یک و ARB در دیابتی‌های نوع 2 منافعی را در زمینه کاهش GFR و ESRD ایجاد می‌کند. همچنین مطالعه طولانی مدتی وجود ندارد که اثر renoprotective استفاده از ACE_{inh} را در دیابت نوع 1 و ARB را در دیابت نوع 2 نشان دهد.

پایه تفسیر همه این مطالعات تعریف فشار خون بالاست که اخیراً توسط KDIGO و JNC تحت بررسی قرار گرفته است. مطالعات اولیه در بیماران با فشار خون معمولی با دیابت نوع 1، از بالاترین حد فشار خون نرمال استفاده کرده که اکنون به عنوان فشار خون بالا در نظر گرفته می‌شود.

حدودیت‌ها

توصیه‌های قدیمی در خصوص مدیریت آلبومینوریا در بیماران دیابتی بر این اساس بود که ظهور میکروآلبومینوریا منجر به پیشرفت غیرقابل پیشگیری به سمت ماکروآلبومینوریا خواهد شد. شواهد روزافزونی وجود دارد که در حدود 40% بیماران دیابتی نوع 1، میکروآلبومینوریا عود خودبخودی دارد در حالیکه در یک فالواپ 5-10 ساله حدود 40%-30% موارد میکروآلبومینوریا ثابت باقی مانده و به ماکرو پیشرفت نکرده است. اینکه آیا این

یافته یک درک بهتری را از دوره طبیعی آلبومینوری در بیماران دیابتی نشان میدهد یا بخشی از یک پاسخ به درمان است، نامشخص است ولی اتخاذ یک سیاست همه جانبه برای استفاده از داروهای مهارکننده RAS در این بیماران، یافتن داروهای بالقوه دیگر را مشکل کرده و مانع تحقیقات درمورد تاریخچه طبیعی مراحل اولیه نفropاتی دیابتی شده است. استفاده از آلبومینوریا به عنوان یک جانشین نشانگر مناسب مداخلات در DKD هدف یک همایش FDA/NKF در سال 2008 بود. سوالات اصلی شامل موارد زیر بود: آلبومینوریای غیرنرمال چگونه تعریف می‌شود؟، در چه سطحی مداخله باید انجام شود؟، چه تعداد آزمایش و در چه دوره زمانی قبل از شروع درمان نیاز است؟، پاسخ مناسب و کافی به درمان چیست و چگونه تشخیص داده می‌شود، و فواید دراز مدت چگونه اندازه گیری می‌شوند؟ این کنفرانس در یکی از گزارشات خود اینگونه نتیجه گرفت که استفاده از تغییرات آلبومینوری یک جانشین مناسب endpoint برای منافع بلند مدت کلیه در افراد دیابتی یا سایر بیماریهای کلیوی نیست. مشکل عمدۀ مخدوش کننده در تفسیر مطالعاتی که در مورد مداخله در DKD بودند، تغییر تاریخچه طبیعی است. در سال 1970، در بیماران دیابتی نوع 1، زمان متوسط رسیدن پروتئینوری آشکار (dipstick) به ESRD کمتر از 7 سال بود، این میزان اکنون بیشتر از 14 سال است. در حال حاضر در فنلاند شیوع ESRD در دیابت نوع 1 حدود 7/8% در طول 30 سال است. داده‌های اخیر از مطالعه کوهورت DCCT/EDIC شیوع 10 ساله ESRD در 325 بیمار با میکروآلبومنوریا اتفاقی، 3% در طول دوره مطالعه نشان می‌دهد. بنابراین مطالعاتی که مداخله‌ای در زمینه پیامدهای سلامتی بیماریهای کلیوی به عنوان endpoint اولیه دارند، نیازمند سالها مشاهده هستند و بسیار پرهزینه خواهند بود. به همین دلایل، چنین مطالعاتی بعيد است که انجام شوند. در شرایط بالینی، پیشنهاد شده که تغییرات eGFR و آلبومینوریا با هم برای کنترل وضعیت کلیه‌ها استفاده شود، حتی در صورت عدم وجود شواهد قطعی که می‌تواند کاهش بلند مدت ریسک پیامدهای سلامت مانند ESRD را به طور دقیق پیش‌بینی کند..

مسائل اجرایی

• دوز ACEIs یا ARBs

در افراد دیابتی normotensive با آلبومینوریا، دوز هدف ACE-I یا ARB مشخص نیست. در صورت عدم وجود عوارض جانبی (مثل هیپرکالمی یا آسیب حاد کلیه)، work group افزایش تدریجی دوز را تا حداقل شده برای درمان هایپرتنسیون پیشنهاد میدهد.

• احتیاط‌ها درباره استفاده از ARB و ACE-IS

در حال حاضر استفاده همزمان از ARB و ACE-I برای بلوک کردن RAS توصیه نمی‌شود. حداقل یک آزمایش بالینی وجود دارد که نشان داده است که درمان دو دارویی نسبت به تک دارویی، خطر عوارض جانبی بخصوص اختلال عملکرد کلیه و هایپرکالمی را، علی رغم کاهش آلبومینوریا بیشتر میکند.

استفاده از ACE-I و ARB در مراحل اولیه حاملگی با آسیب به جنین (آسیب حاد کلیه نوزادی، سمتیت ریوی، هایپوپلازی جمجمه، ناهنجاریهای مادرزادی سیستم قلبی عروقی، سیستم عصبی مرکزی و کلیه) همراه بوده است، اگرچه بیشتر مطالعات اخیر آنرا تایید نکرده‌اند. FDA در حال بازنگری توصیه‌های مربوط به استفاده از این داروها در ۳ ماهه اول بارداری است.

• داروهای جدیدتر که هدفشان RAS است

یک مطالعه 6 ماهه فاز 2 با عنوان Aliskiren در ارزیابی پروتئینوری در دیابتی‌ها (AVOID) کاهش بیشتر آلبومینوری را با اضافه کردن یک مهار کننده مستقیم رنین losartan در بیماران دیابتی نوع 2 و میکروآلبومینوری گزارش کرد. یک مطالعه فاز 3، بررسی Aliskiren در دیابتی‌های نوع 2 بر اساس‌های endpoint قلبی کلیوی ALTITUDE (ALTITUDE) آغاز شد. خیلی زود به دلیل اشتباہات درمانی و افزایش خطر

استرودک، و عوارض جانبی نظیر هایپرکالمی، هایپوتنتشن، ESRD یا مرگ ناشی از بیماری کلیه متوقف شد. با وجود این یافته‌ها، مهار دوگانه RAS با استفاده همزمان از مهارکننده‌ای مستقیم رنین و ACE-I یا ARB توصیه نمی‌شود. درواقع کارخانه تولید کننده (Novartis) توسعه می‌کند که ALISKIREN در بیماران دیابتی تحت درمان با ACE-I یا ARB در آوریل 2012 سازمان دارویی FDA یک کترالندیکاسیون جدید درباره استفاده از نشود. در آوریل 2012 سازمان دارویی FDA یک کترالندیکاسیون جدید درباره استفاده از ARB همراه با ACE-I یا ARB در بیماران دیابتی اعلام کرد زیرا خطر اختلال عملکرد کلیه، افت فشار خون و هایپرکالمی دارد.

پیشنهادات تحقیقاتی

این بهروزسانی‌های گایدلاین‌ها و آزمایشات بالینی که پایه این گایدلاین‌ها بوده‌اند، اهمیت ادامه تحقیقات را برای به چالش کشیدن یا توسعه دادن عملکرد بالینی مقررنشان می‌دهد. همان‌طور که در گایدلاین اصلی بیان شده، عدم قطعیت یک عامل تغییرناپذیر در همه تحقیقات علمی است و ایجاد یک گایدلاین نباید مانع تحقیقات بیشتر شود یا آنرا غیر اخلاقی بداند. همان‌طور که دانش مربوط به برخوردهای مختلف برای مدیریت دیابت برای جلوگیری یا درمان عوارض DKD از زمان انتشار گایدلاین اصلی عملی بالینی KDOQI و توصیه‌های عملی بالینی برای دیابت و بیماری‌های مزمن کلیه پیشرفت کرده است، بسیاری از سوالات مهم هنوز بی‌جواب باقی مانده است. انتشار گایدلاین اصلی، فهرستی از پیشنهادات تحقیقاتی که به طور اساسی در دستور کار تحقیقاتی قرار دارند را فراهم می‌آورد که به‌طور معنی داری تحقیقات، یکی از شاخص‌های مهم این تلاش‌هاست. توصیه‌های پژوهشی حاضر به طور مستقیم از فرایند به روز رسانی گایدلاین بددست آمده است پیشنهادات تحقیقاتی که توسط work group ارائه شده است به عنوان کلیدی برای پیشرفت علم درمان بالینی است.

راهنمایی‌های 2- مدیریت هایپرگلایسمی و مراقبتهاي کلی دیابت در CKD

- 1- تأثیر کنترل قند خون را روی کاهش GFR در مراحل اولیه و در مراحل نهایی بیماری و پیامدهای سلامت را در بیماران CKD تعیین کنید. سطوح مختلف کنترل قند خون را برای بهینه‌سازی ایمنی و همین‌طور نتایج بالینی زندگی، بستری شدن و حوادث CVD در بیماران با CKD پیشرفتہ یا ESRD ارزیابی کنید.
- 2- مطالعات اعتبارسنجی را در مورد HbA₁C، آلبومین گلیکوزیله و دیگر فاکتورهای بالقوه کنترل قندخون در بیماران دیابتی با مراحل مختلف CKD انجام دهید.
- 3- ایمنی تجویز متفورمین را در بیماران CKD مرحله 4 و 5 ارزیابی کنید.

گایدلاين 4: مدیریت dyslipidemia در بیماران دیابتی CKD

- 1- آزمایشات بالینی تجویز استاتین برای پیشگیری اولیه و ثانویه از CVD در بیماران دیابتی در مراحل CKD 1 تا 4 و یا متاناالیز مطالعات تکمیل شده در بیماران CKD مرحله 5 انجام دهید.
- 2- مطالعاتی در مورد دیگرداروهای کاهنده لیپید برای پیشگیری اولیه و ثانویه از CVD یا متاناالیز مطالعات تکمیل شده در بیماران دیابتی با CKD مراحل 1-4 انجام دهید.
- 3- سطوح هدف LDL-C برای درمان و آغاز درمان و همین‌طور اهداف پیشگیری اولیه و ثانویه در بیماران دیابتی را بر اساس مراحل CKD تعیین کنید.
- 4- درمان کاهنده چربی برای CVD را در بیماران دیابتی که تحت درمان همودیالیز یا دیالیز صفاقی هستند یا کلیه پیوندی دریافت کرده‌اند ارزیابی کنید.
- 5- نتایج مطالعات قبلی مثل SHARP را بر اساس مرحله CKD بررسی کنید.
- 6- تأثیر عوامل کاهنده چربی بر روی پیامدهایی نظیر آلبومینوریا، eGFR و ESRD در بیماران دیابتی ارزیابی کنید.
- 7- در بالغین با دیابت اثر درمان کاهنده چربی را بر CVD آزمایش کنید.

گایدلاین 6: مدیریت آلبومینوریا در بیماران Normotensive دیابتی

- 1- مدت زمان لازم تجویز مهارکننده‌های RAS برای به تأخیر انداختن شروع میکروآلبومینوریا باید باشد با فازهای washout حداقل 2 ماهه بررسی شود.
- 2- تفاوت‌های فشار خون ممکن است باعث گرفتن نتایج اشتباه گردد. بنابراین سطوح برابر فشار خون به عنوان یک عامل مهم در طراحی مطالعات بالینی در آینده، که ویژگی مکانیسم دارو را مستقل از تأثیرات فشار خون بررسی میکند، باید در نظر گرفته شود.
- 3- از آنجایی که شاخص آلبومینوریا بعنوان endpoint با ریسک کاهش GFR ممکن است یکسان نباشد درمانهای کاهنده آلبومینوریا را نباید معادل با GFR در نظر گرفت. اندازه گیری GFR (eGFR یا روش‌های دقیق‌تر دیگر) باید به عنوان مکمل آلبومینوریا انجام شود.
- 4- معیاری را برای تایید یک کاهش پایدار در ترشح آلبومین ادرار در نظر بگیرید، ولی این حالت مشروط به شرکت در مطالعات طولانی مدت است.
- 5- نقش نسبی ACE-Is، ARBs، بلوکرهای رنین و بلوکرهای رسپتورهای مینزروکورتیکوئید را بر روی پیشرفت DKD در بیماران با آلبومینوریا ارزیابی کنید.
- 6- نتایج بیوپسی‌های کلیه که بر اساس متغیرهای ساختاری دقیق اندازه گیری شده است و ارتباط محکمی با کاهش GFR دارد، ممکن است طول دوره پیشگیری اولیه یا مداخلات را در مطالعات بالینی DKD کاهش دهد. به عنوان مثال جایگزینی آنزیم را برای بیماری Fabry در نظر بگیرید.
- 7- مطالعات بالینی فرصت‌های مهمی را برای پیشبرد دانش فراتر از پرداختن به خود فرضیه‌های اولیه فراهم میکنند. پروتکل‌ها باید شامل برنامه‌ای برای دستیابی و نگهداری خون، ادرار، DNA و سایر نمونه‌ها به منظور کشف بیومارکرهای نهایی و تعیین میزان اعتبار آنها باشد. به عنوان مثال DCCT را در نظر بگیرید.

References

1. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2011; 305(24):2532-2539.
2. US Renal Data System. USRDS 2011 Annual Data Report:Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59(Suppl 1):e1-e420.
3. Eknayan G, Levin NW. Impact of the new K/DOQI guidelines. *Blood Purif*. 2002; 20(1):103-108.
4. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelinesand Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49(Suppl 2):S1-S180.
5. Rocco MV, Berns JS. KDOQI in the era of global guidelines.*Am J Kidney Dis*. 2009; 54(5):781-787.
6. Eknayan G, Lameire N, Barsoum R, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int*. 2004; 66(4):1310-1314.
7. Slinin Y, Ishani A, Rector T, et al. Management of hyperglycemia, dyslipidemia, and albuminuria in patients with diabetes and chronic kidney disease: A systematic review for a clinical practice guideline for the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60(5):747-769.
8. Uhlig K, Macleod A, Craig J, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006; 70(12):2058-2065.
9. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329(14):977-986.
10. The DCCT Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int*. 1995; 47(6):1703-1720.
11. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet*. 1993; 341(8856):1306-1309.
12. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch InternMed*. 2009; 169(14):1307-1316.
13. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent

- diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 28(2):103-117.
14. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2000; 23 (Suppl 2):B21-29.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352(9131):837-853.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998; 352(9131):854-865.
17. Levin SR, Coburn JW, Abraira C, et al. Effect of intensive glycemic control on microalbuminuria in type 2 diabetes. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Feasibility Trial Investigators. *Diabetes Care.* 2000; 23(10):1478-1485.
18. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of longterm intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329(5):304-309.
19. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24):2560-2572.
20. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010; 376(9739):419-430.
21. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360(2):129-139.
22. Breyer JA, Bain RP, Evans JK, et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-independent diabetes and overt diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *Kidney Int.* 1996; 50(5):1651-1658.
23. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ, Brazy PC. The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22(5):743-751.
24. Mulec H, Blohme G, Grande B, Bjork S. The effect of metabolic control on rate of decline in renal function in insulin-independent diabetes mellitus with overt diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13(3):651-655.
25. Nyberg G, Blohme G, Norden G. Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 1987; 30(2):82-86.

26. Parving HH, Rossing P, Hommel E, Smidt UM. Angiotensin converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy: ten years' experience. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26(1):99-107.
27. de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2011; 365(25):2366-2376.
28. The DCCT Research Group. TDR. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 1997; 46(2):271-286.
29. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24):2545-2559.
30. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010; 340:b4909.
31. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Diabetesrelated complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care.* 2008; 31(3):391-396.
32. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, et al. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2009; 151(12):854-860.
33. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2011; 171(21):1920-1927.
34. Drechsler C, Krane V, Ritz E, Marz W, Wanner C. Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation.* 2009; 120(24):2421-2428.
35. Freedman BI, Andries L, Shihabi ZK, et al. Glycated albumin and risk of death and hospitalizations in diabetic dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(7):1635-1643.
36. Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, et al. Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Diabetologia.* 2007; 50(6):1170-1177.
37. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, et al. A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care.* 2007; 30(5):1049-1055.
38. Oomichi T, Emoto M, Tabata T, et al. Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care.* 2006; 29(7):1496-1500.
39. Shurraw S, Majumdar SR, Thadhani R, Wiebe N, Tonelli M. Glycemic control and the risk of death in 1, 484 patients receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55(5):875-884.

40. Williams ME, Lacson E, Jr., Wang W, Lazarus JM, Hakim R. Glycemic control and extended hemodialysis survival in patients with diabetes mellitus: comparative results of traditional and time-dependent Cox model analyses. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(9):1595-1601.
41. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care.* 2001; 24(2):382-391.
42. Hasslacher C, Wittmann W. [Severe hypoglycemia in diabetics with impaired renal function]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2003; 128(6):253-256.
43. Muhlhauser I, Toth G, Sawicki PT, Berger M. Severe hypoglycemia in type I diabetic patients with impaired kidney function. *Diabetes Care.* 1991; 14(4):344-346.
44. Asplund K, Wihholm BE, Lundman B. Severe hypoglycaemia during treatment with glipizide. *Diabet Med.* 1991; 8(8):726-731.
45. Jonsson A, Rydberg T, Sterner G, Melander A. Pharmacokinetics of glibenclamide and its metabolites in diabetic patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998; 53(6):429-435.
46. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, Lange C, Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia.* 1996; 39(12):1617-1624.
47. Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K, et al. Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. *Clin Nephrol.* 2003; 60(2):90-95.
48. Nagai T, Imamura M, Iizuka K, Mori M. Hypoglycemia due to nateglinide administration in diabetic patient with chronic renal failure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003; 59(3):191-194.
49. Schumacher S, Abbasi I, Weise D, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 57(2):147-152.
50. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care.* 2003; 26(3):886-891.
51. Sambol NC, Chiang J, Lin ET, et al. Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin. *J Clin Pharmacol.* 1995; 35(11):1094-1102.
52. Frid A, Sterner GN, Londahl M, et al. Novel assay of metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying levels of renal function: clinical recommendations. *Diabetes Care.* 2010; 33(6):1291-1293.
53. Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med.* 2002; 13(7):428-433.

54. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 4:CD002967.
55. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract.* 2011; 118(4):c380-383.
56. Pilmore HL. Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2010; 15(4):412-418.
57. British National Formulary: www.bnfc.org. Accessed November 15th, 2011.
58. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care.* 2011; 34(6):1431-1437.
59. a. Japanese Society of Nephrology Clinical Practice Guidebook for Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease 2012 (In Japanese). Tokyo Igakusya (Tokyo, Japan). 2012.
60. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int.* 2008; 19(2):129-137.
61. FDA Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers, FDA significantly restricts access to the diabetes drug Avandia.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm226956.htm>. 2010.
62. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial.* 2004; 17(5):365-370.
63. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64(3):317-327.
64. Johansen OE, Whitfield R. Exenatide may aggravate moderate diabetic renal impairment: a case report. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 66(4):568-569.
65. Weise WJ, Sivanandy MS, Block CA, Comi RJ. Exenatide-associated ischemic renal failure. *Diabetes Care.* 2009; 32(2):e22-23.
66. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68(6):898-905.
67. Morgan L, Marenah CB, Jeffcoate WJ, Morgan AG. Glycated proteins as indices of glycaemic control in diabetic patients with chronic renal failure. *Diabet Med.* 1996; 13(6):514-519.
68. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL, Nachman PH. Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(2):297-307.

69. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(3):896-903.
70. Riveline JP, Teynie J, Belmouaz S, et al. Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis: use of a continuous glucose monitoring system. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(9):2866-2871.
71. Freedman BI, Shihabi ZK, Andries L, et al. Relationship between assays of glycemia in diabetic subjects with advanced chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2010; 31(5):375-379.
72. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, Atkin SL, Kilpatrick ES. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care.* 2010; 33(11):2310-2313.
73. Saloranta C, Groop L, Ylinen K, Teramo K, Tolppanen EM, Tallgren LG. The usefulness of micro- and macrochromatographic determinations of glycohemoglobin in diabetic patients with nephropathy. *Clin Nephrol.* 1986; 25(4):186-192.
74. Chonchol M, Cook T, Kjekshus J, Pedersen TR, Lindenfeld J. Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(3):373-382.
75. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(5):810-819.
76. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 361(9374):2005-2016.
77. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(12):3748-3754.
78. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011; 377(9784):2181-2192.
79. Jardine AG, Holdaas H, Fellstrom B, et al. Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant.* 2004; 4(6):988-995.
80. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005; 353(3):238-248.
81. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009; 360(14):1395-1407.

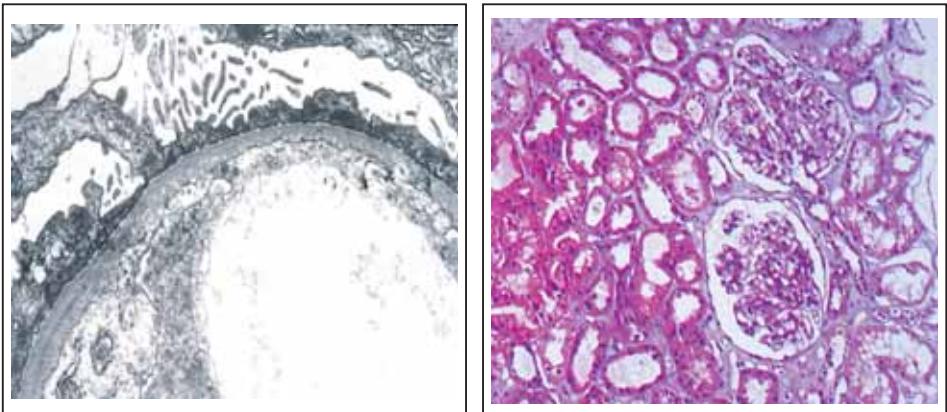
82. Holdaas H, Holme I, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(7): 1335-1341.
83. Marz W, Genser B, Drechsler C, et al. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(6):1316-1325.
84. Adolescent type 1 Diabetes cardio-renal Interventional Trial Research Group. Adolescent type 1 Diabetes Cardio-renal Intervention Trial (AddIT). *BMC Pediatr.* 2009; 9:79.
85. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(3):485-493.
86. Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia.* 2011; 54(2):280-290.
87. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2004; 66(3):1123-1130.
88. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9500):1849-1861.
89. Shepherd J, Kastelein JP, Bittner VA, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(8):870-879.
90. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12, 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet.* 2010; 376(9753):1658-1669.
91. Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med.* 2008; 359(8):789-799.
92. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med.* 2009; 151(1):11-20.
93. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-independent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet.* 1997; 349(9068):1787-1792.
94. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 361(1):40-51.

95. Haller H, Ito S, Izzo JL, Jr., et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011; 364(10):907-917.
96. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370(9590):829-840.
97. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000; 355(9200):253-259.
98. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 351(19):1941-1951.
99. Andersen S, Brochner-Mortensen J, Parving HH. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care.* 2003; 26(12):3296-3303.
100. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993; 329(20):1456-1462.
101. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345(12):861-869.
102. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345(12):851-860.
103. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A metaanalysis of individual patient data. *Ann Intern Med.* 2001; 134(5):370-379.
104. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ.* 2004; 328(7448):1105-1109.
105. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2003; 348(23):2285-2293.
106. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med.* 2011; 171(5):412-420

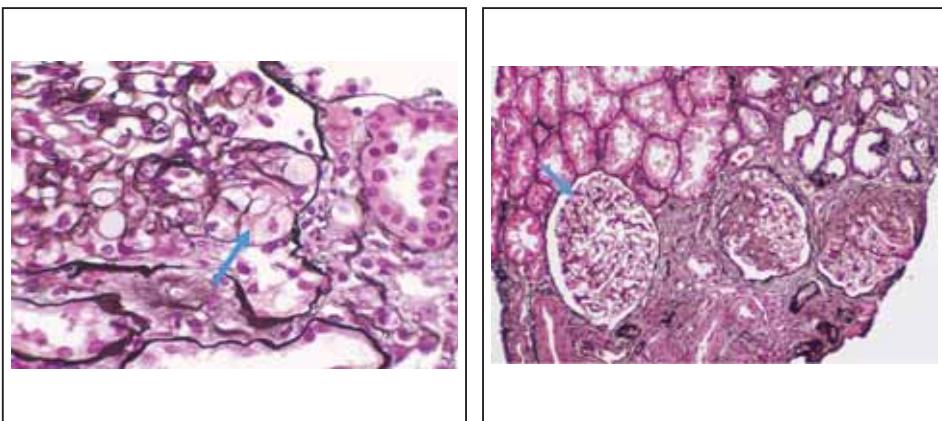
107. Levey AS, Catran D, Friedman A, et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(2):205-226.
108. Watkins PJ, Parsons V, Bewick M. The prognosis and management of diabetic nephropathy. *Clin Nephrol.* 1977; 7(6): 243-249.
109. Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Gronhagen-Riska C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA.* 2005; 294(14):1782-1787.
110. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008; 148(1):30-48.
111. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, doubleblind, controlled trial. *Lancet.* 2008; 372(9638):547-553.
112. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006; 354(23):2443-2451.
113. Li DK, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *BMJ.* 2011; 343:d5931.
114. Porta M, Hainer JW, Jansson SO, et al. Exposure to candesartan during the first trimester of pregnancy in type 1 diabetes: experience from the placebo-controlled Diabetic RETinopathy Candesartan Trials. *Diabetologia.* 2011; 54(6):1298-1303.
115. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008; 358(23):2433-2446.
116. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes.* 2000; 49(9):1399-1408.
117. Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther.* 2004; 4(7):1167-1176.
118. Lin J, Glynn RJ, Rifai N, et al. Inflammation and progressive nephropathy in type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care.* 2008; 31(12):2338-2343.

پاتولوژی بیماریهای گلومرولی

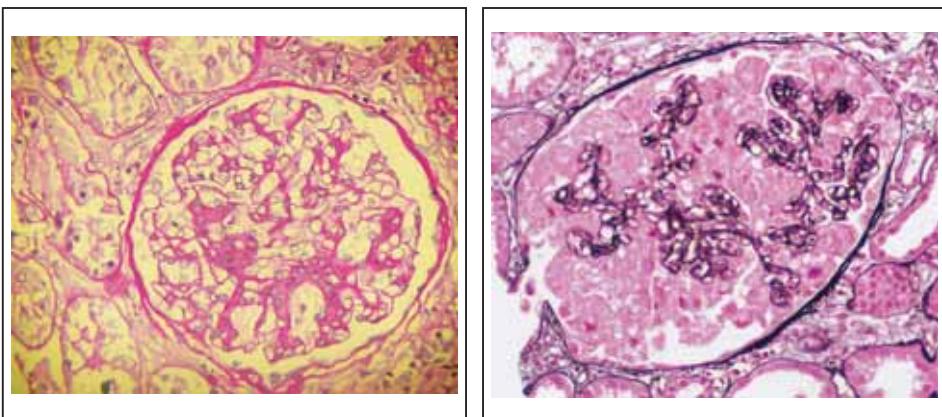
دکتر مژگان عسگری، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران



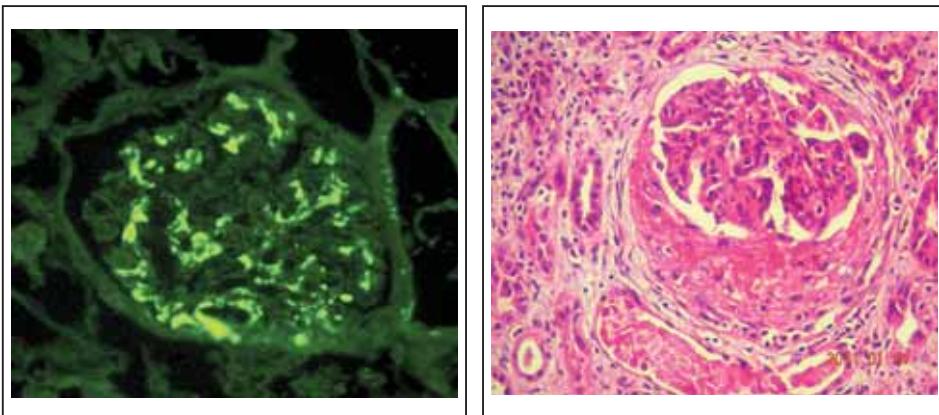
شکل ۱-۲ Minimal Change Disease (MCD): شکل ۲- باز شدن پاهای کاذب در بررسی گلومرول با ظاهر سالم بدون افزایش سلولاریتی میکروسکوپ الکترونی در MCD و ضخیم شدن ممبران بازال گلومرولی



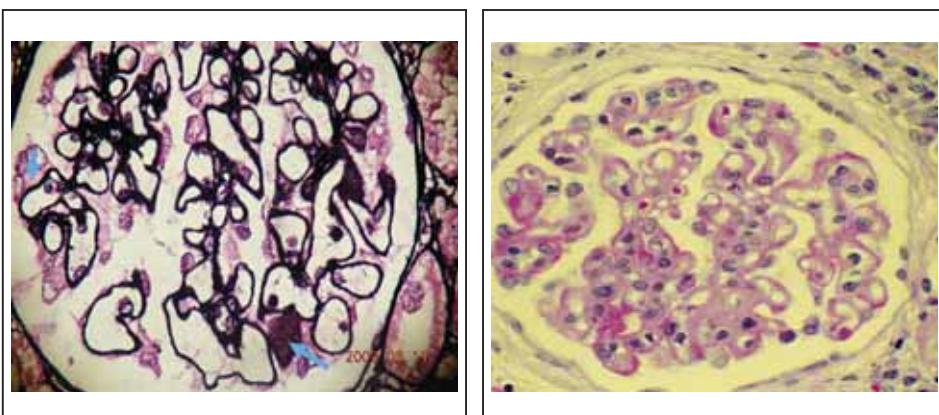
شکل ۳- اسکلروز در قسمتی از گلومرول، شکل ۴- سلول‌های با سیتوپلاسم کف آسود در مشخصه فوکال سگمنتال گلومرولواسکلروز. به قسمتی از گلومرول که به قسمت ورودی لوله گلومرول سالم که بزرگ شده است توجه کنید پروگزیمال متصل شده است، مشخصه واریان lesion فوکال سگمنتال گلومرولواسکلروز (فلش آبی).



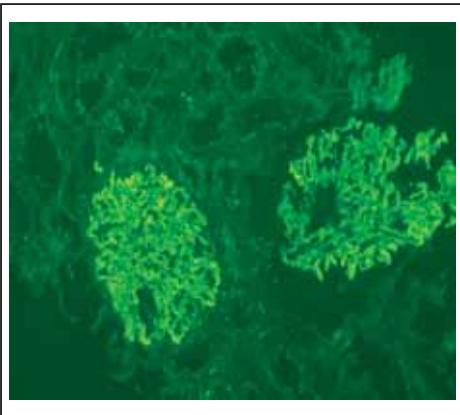
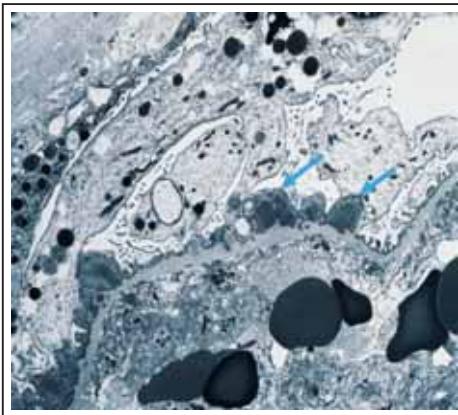
شکل ۵- سلول‌های پودوسیت هیپر پلاستیک شکل ۶- افزایش سلول‌های مزانزیال در IgA در اطراف تافت گلومرولی کولaps شده از Nephropathy مشخصات واریان collapsing گلومرولواسکلروز



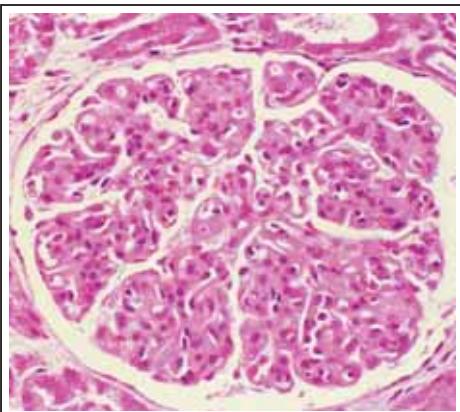
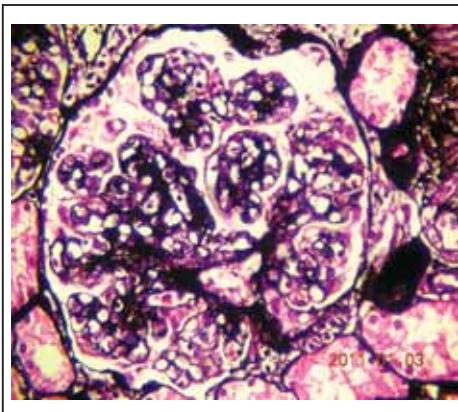
شکل ۷- وجود کرسنت و افزایش سلول‌های هالمارک شکل ۸- گلومرول از مشخصات رسوب IgA در ناحیه مزانژیال در بررسی میکروسکوپ ایمونوفلئورسانس. IgA Nephropathy مرفلوژیک



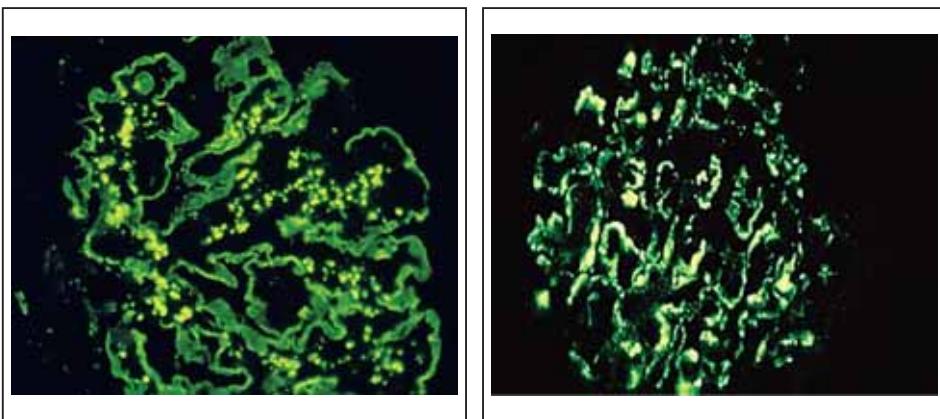
شکل ۹- ضخیم شدن ممبران بازال گلومرولی spike and holes شکل ۱۰- بدون افزایش واضح سلولاریتی مزانژیال در بررسی میکروسکوپ نوری گلومرولوپاتی ممبرانوس گلومرولوپاتی ممبرانوس



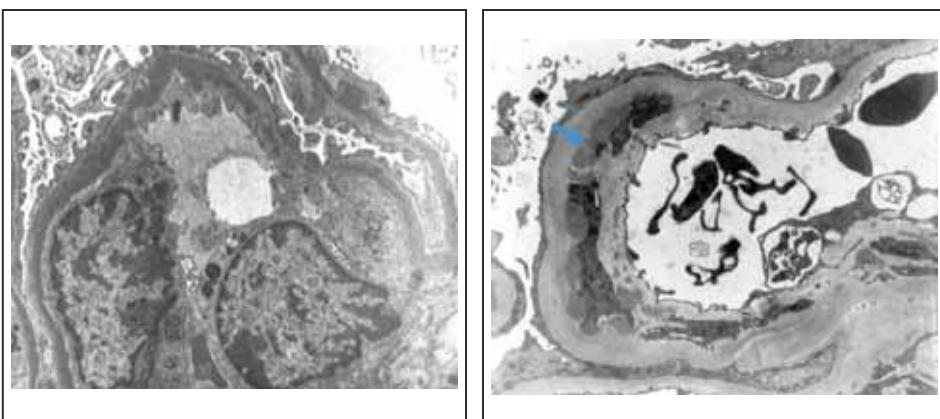
شکل ۱۱- رسوب گرانولار IgG در ممبران شکل ۱۲- رسوب الکترون دنس در ناحیه بازال گلومرولی در بررسی میکروسکوپ ساب اپیتیلیال در بررسی میکروسکوپ الکترونی ایمونوفلئوروسانس گلومرولوپاتی ممبرانوس گلومرولوپاتی ممبرانوس



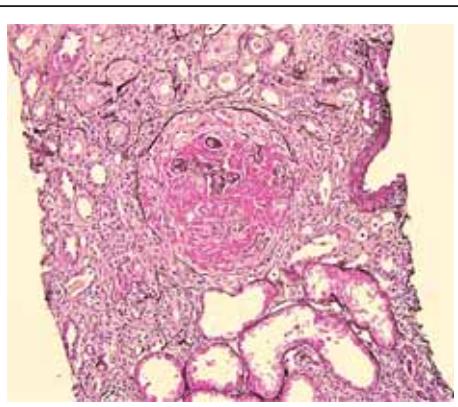
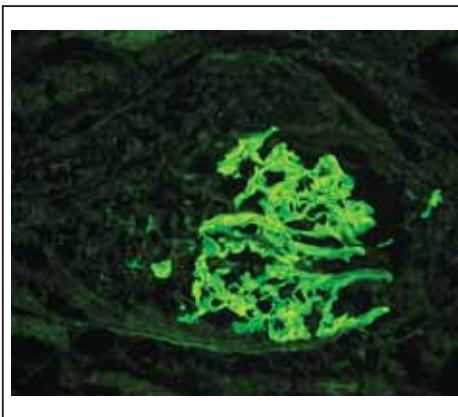
شکل ۱۳- پرولیفراسیون اندوکاپیلاری در شکل ۱۴- دوتا شدن ممبران بازال گلومرولی گلومرولونفريت ممبرانوپرولیفراتيو ممبرانوپرولیفراتيو



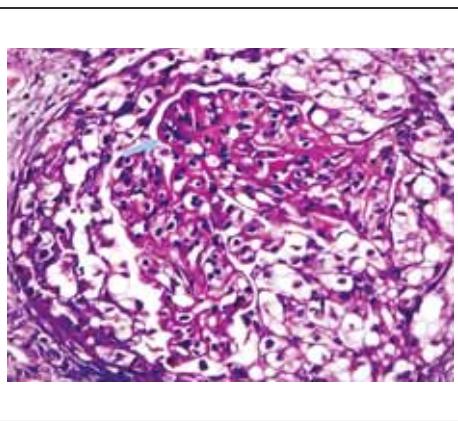
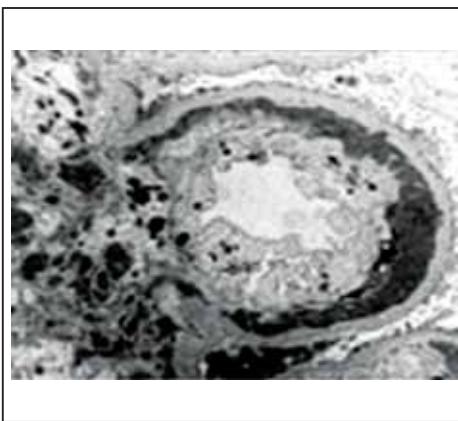
شکل ۱۵- رسوب گرانولار IgG (و سایر شکل ۱۶- رسوب گرانولار و خطی C3 در ناحیه اجزای کمپلمان مانند C3, C1q) از مشخصات مزانژیال و ممبران بازال گلومرولی در dense deosit disease گلومرولونفربت ممبرانوپرولیفراطیو



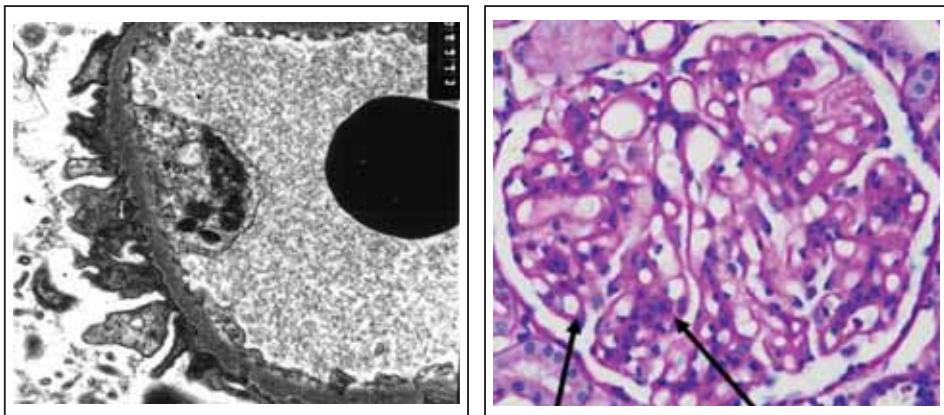
شکل ۱۷- رسوب الکترون دنس در ناحیه شکل ۱۸- رسوب الکترون دنس به شکل ساب اندولیال در بررسی میکروسکوپ الکترونی روبان در ممبران بازال گلومرولی در بررسی گلومرولونفربت ممبرانوپرولیفراطیو میکروسکوپ الکترونی (زیر dense deosit disease (زیر مجموعه C3 گلومرولوپاتی)



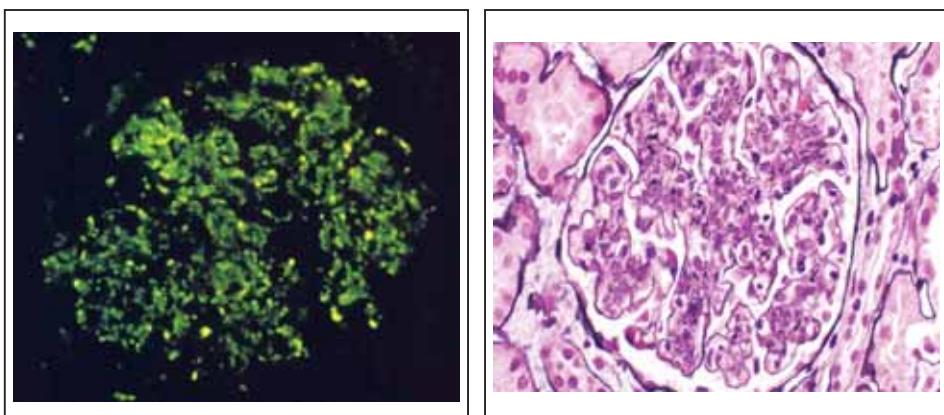
شکل ۱۹- کرسنت سلوادر گلومرولونفريت شکل ۲۰- رسوب خطی آنتى بادى IgG در ممبران بازال گلومرولى در گلومرولونفريت کرسنتيك



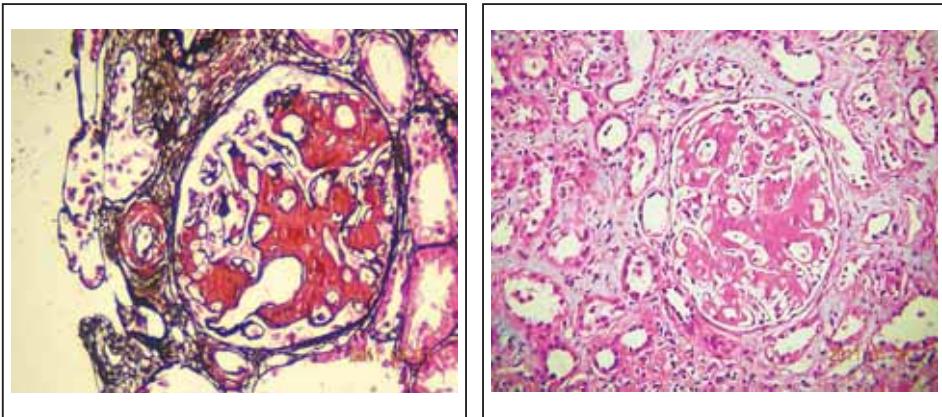
شکل ۲۱- پروليفراسيون اندوكاپيلارى به همراه شکل ۲۲- رسوب الكترون دنس در ناحيه ساب كرسنت سلوادر، همچنین ساختار wire loop در بررسى ميکروسکوب الكترونی در (فلش) از مشخصات نفريت لوپوسی پروليفراتيو



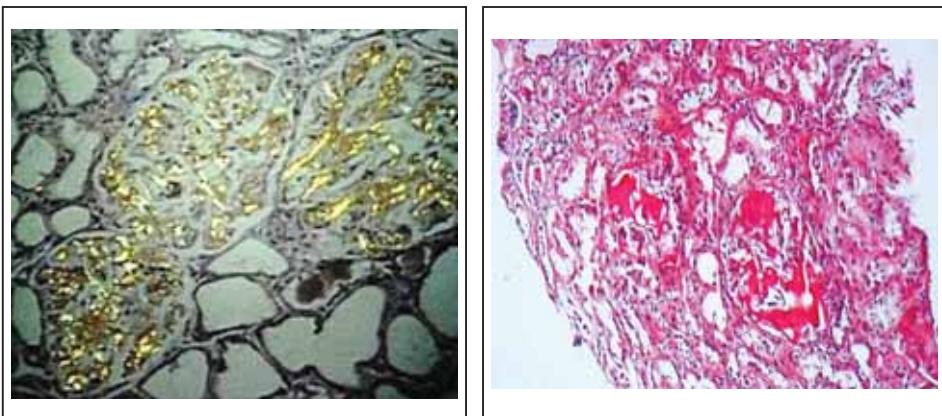
شکل ۲۴- ممبران بازال ضخیم (فلش کوتاه) شکل ۲۶- ساختارهای رتیکولواندوتیال در و هیپرسلولاریتی مزانژیال سگمنتال (فلش بلند) بررسی میکروسکوپ الکترونی در نفريت لوپوسی در نفريت لوپوسی ممبرانوس



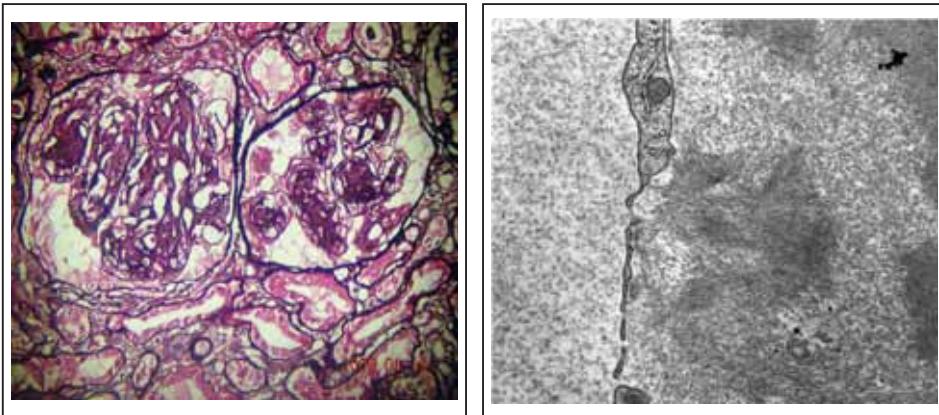
شکل ۲۵- افزایش سلولاریتی اندوکاپیلاری شکل ۲۶- رسوب گرانولر آنتی بادی IgG در به همراه انفیلتاسیون نوتروفیل بدون ضخیم ممبران بازال کاپیلری با پاترن Starry Sky در Postinfectious Glomerulonephritis شدن ممبران بازال گلومرولی در Postinfectious Glomerulonephritis



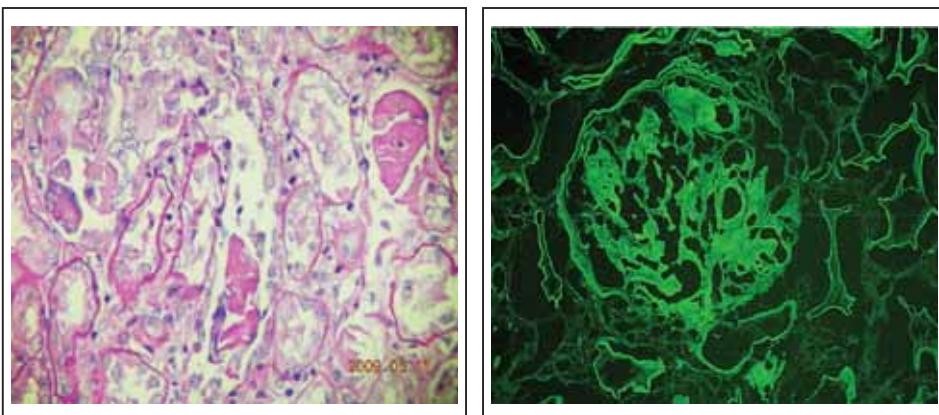
شکل ۲۷- رسوب گلومرولی بدون شکل شکل ۲۸- عدم رنگ‌پذیری رسوب آمیلوئید در اوزینوفیلیک رنگ پریده در آمیلوئیدوز کلیه رنگ‌آمیزی سیلور در گلومرول و آرتريول



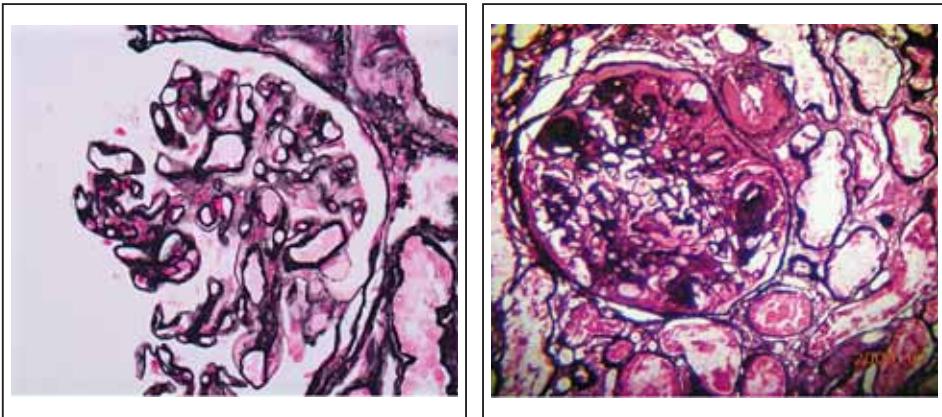
شکل ۲۹- رنگ‌پذیری رسوب آمیلوئید در شکل ۳۰- رنگ سبز درخشان رسوبهای آمیلوئید در رنگ‌آمیزی کنگورد در نور پلاریزه رنگ‌آمیزی کنگورد



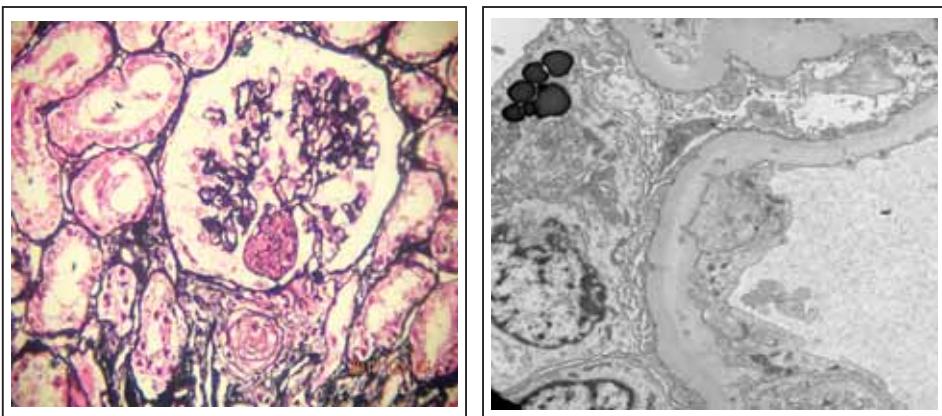
شکل ۳۲- تجمع فیبریلهای به قطر ۱۰ تا ۱۴ نانومتر آمیلوئید، بدون شاخه که به صورت هتروژن در رنگ آمیزی جونز مشاهده نامرتب قرار گرفته‌اند در بررسی میکروسکوپ میشود، از مشخصات بیماری Light Chain Deposit Disease الکترونی آمیلوئیدوز کلیه



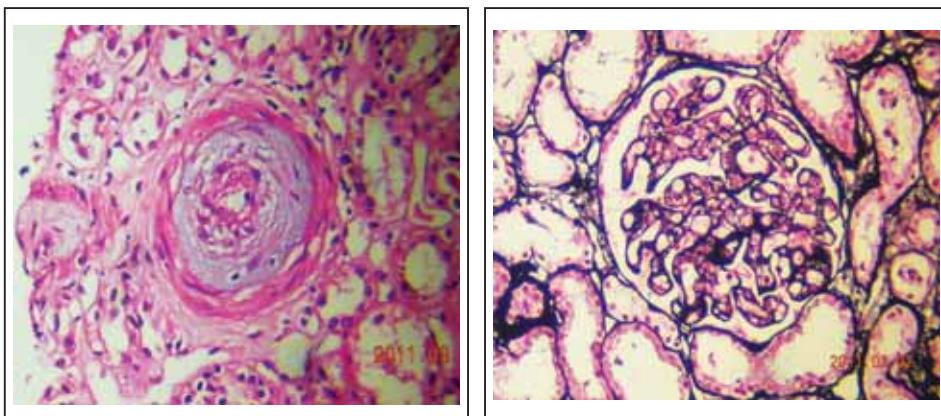
شکل ۳۳- رسوب زنجیره سبک کاپا در ممبران شکل ۳۴- کستهای دنس اوزینوفیلیک بدون بازال توبولی و گلومرول از مشخصات Light Chain Deposit Disease در بررسی میکروسکوپ سلول ژانت (فلش آبی) در آن شامل Nephropathy ایمونوفلئورسانس



شکل ۳۵- نفروپاتی دیابتی با ندولا ر گلومرولو شکل ۳۶- دو تا شدن ممبران بازل گلومرولی اسکلروز و هیالینوز آرتربولار (فلش قرمز) در در Transplant Glomrulopathy protein insudative رنگ‌آمیزی جونز. ضایعات به صورت fibrin cap بدون رنگ‌پذیری با جونز (فلش آبی) مشاهده می‌شوند.



شکل ۳۷- باز شدن لامینا رارا اینترنا و عدم حضور ترومبوس فیبرین و نکروز رسوب الکترون دنس کمپلکس ایمنی مشخصه فیبرینوئید در لومن کاپیلار گلومرول و آرتربول Transplant Glomrulopathy بررسی میکروسکوپ (فلشهای آبی) به همراه مزانژیولیز (فلش قرمز) الکترونی Thrombotic باقیه قسمت‌های تافت گلومرولی در Microangiopathy (TMA)



شکل ۳۹- دو تا شدن ممبران بازل گلومرولی شکل ۴۰- اینترلوبولار آرتری با ادم و تغییر به علت آسیب سلول اندوتیال و باز شدن لامینا موکوئید در اینتیما در TMA را اینترنا در TMA