

## تظاهرات های بالینی و آزمایشگاهی و نحوه پاسخ گویی به درمان در کودکان مبتلا به گلومرولونفریت مامبرانوپرولیفراتیو

دکتر داریوش فهیمی\* دکتر عباس مدنی\* دکتر سید طاهر اصفهانی\*\* دکتر پروین محسنی\*  
دکتر آتوسا علوی بروجردی\*\*\* مرضیه حدادی\*\*\*\*

### Clinical manifestations of MPGN in children & comparing their responsiveness to drug treatment

D. Fahimi

A. Madani  
A. Broujerdi

T. Esfehani

M. Haddadi

P. Mohseni

#### □ Abstract

**Background:** Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is the most common type of chronic glomerulonephritis in children.

**Objective:** To determine clinical manifestations of MPGN in Iranian children and to compare their responsiveness to drug regimens (steroids & immunosuppressives).

**Methods:** The medical records of the patients from June 1972 to January 1996 were reviewed. Age of onset of disease, sex, creatinine clearance, initial clinical presentation, presence or absence of pathologic proteinuria, hematuria, hypertension and low serum C3 level in each patient & also the responsiveness of those who had follow-up drug treatment were examined. Using T test &  $\chi^2$  test the means were compared ( $P \leq 0.05$ ).

**Findings:** 66 cases were reported: type I 55 patients, type II 7 patients and type III 4 patients. 31 patients were male. There was no significant correlation between sex, pathologic proteinuria and hematuria and progression to CRF but more patients who had hypertension progressed to CRF ( $P < 0.05$ ). Patients with initial clinical presentations of rapidly progressive glomerulonephritis and chronic glomerulonephritis had worse prognosis and more progress to CRF ( $P < 0.05$ ). Patients who had received specific treatment had better prognosis ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** MPGN has the potential for progressing to CRF. Long-term treatment with steroids and immunosuppressive drugs may prohibit this progression.

**Keywords:** Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN), Proteinuria, Hematuria, Hypertension, Chronic Renal Failure

#### □ چکیده

**زمینه:** گلومرولونفریت مامبرانوپرولیفراتیو (MPGN) شایع ترین گلومرولونفریت مزمن در کودکان است.  
**هدف:** مطالعه به منظور تعیین تظاهرات های بالینی و آزمایشگاهی کودکان ایرانی مبتلا به MPGN و نوع پاسخ آنان به درمان با استروئید و سرکوب گرهای ایمنی انجام شد.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه پرونده بیماران مبتلا به MPGN از مجموع پرونده های بیوپسی کلیه که از خرداد ۱۳۵۱ لغایت دی ۱۳۷۴ به آزمایشگاه نفرولوژی مرکز طبی کودکان ارسال شده بودند، انتخاب گردیدند. بیماران از نظر سن شروع بیماری، جنس، پروتئینوری، هماتوری، هیپرتانسیون، کلیراتنس کراتینین، پایین بودن سطح C3 سرم، سابقه خانوادگی مثبت، نحوه تظاهر ابتدایی بیماری، انواع رژیم های درمانی به کار رفته و نوع پاسخ به درمان بررسی شدند. برای مقایسه میانگین ها و وجود ارتباط بین متغیرهای مختلف از آزمون  $\chi^2$  و  $t$  کای دو استفاده شد.

**یافته ها:** از ۶۶ مورد MPGN گزارش شده، ۵۵ بیمار مبتلا به نوع اول، ۷ بیمار مبتلا به نوع دوم و ۴ بیمار مبتلا به نوع سوم بودند. ۳۱ بیمار پسر بودند. رابطه معنی دار بین کسانی که درمان اختصاصی گرفته و آنهایی که نگرفته بودند از نظر پیشرفت به طرف نارسایی مزمن کلیه مشاهده شد. بیمارانی که تظاهر ابتدایی آنها گلومرولونفریت سریعاً پیشرونده یا گلومرولونفریت مزمن بود نسبت به سایرین پیش آگهی بدتری داشتند و بیشتر به نارسایی مزمن کلیه مبتلا شده بودند ( $P < 0.05$ ). بین هیپرتانسیون و پیشرفت به طرف نارسایی مزمن کلیه نیز رابطه معنی دار مشاهده شد.

**نتیجه گیری:** MPGN ممکن است به نارسایی مزمن کلیه تبدیل شود. درمان طولانی مدت با استروئید و سرکوب گرهای ایمنی ممکن است جلوی چنین پیشرفتی را بگیرد.

**کلید واژه ها:** گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو، پروتئینوری، هماتوری، هیپرتانسیون، نارسایی مزمن کلیه

### □ مقدمه:

مجموع نمونه‌های بیوپسی بافت کلیه، ارسالی به آزمایشگاه نفرولوژی بیمارستان مرکز طبی کودکان از خرداد ۱۳۵۱ لغایت دی ۱۳۷۴، انتخاب شدند. بیماران در صورت مراجعه به درمانگاه نفرولوژی تا پایان سال ۱۳۷۶ مورد بررسی قرار گرفتند. متغیرهای مورد بررسی عبارت بودند از: سن شروع بیماری، جنسیت، دفع پروتئین از ادرار (پاتولوژیک بیشتر از ۴ میلی‌گرم به ازای هر مترمربع در ساعت و نفروتیک بیشتر از ۴۰ میلی‌گرم)، دفع خون در ادرار (مساوی یا بیشتر از ۵ گلبول قرمز در هر میدان قوی میکروسکوپی)، پرفشاری خون (فشار خون سیستول و یا دیاستول مساوی و یا بیشتر از ۹۵ درصد برای سن و جنس مربوطه)، کلیرانس کراتینین (براساس فرمول شوارتز)، پایین بودن سطح C3 سرم، سابقه خانوادگی مثبت و نحوه تظاهر ابتدایی بیماری.

بیمارانی که پس از بیوپسی مراجعه کرده بودند براساس نوع رژیم درمانی یا عدم دریافت درمان به چهار گروه تقسیم شدند؛ گروه اول: پالس متیل پرونیزولون، پرونیزولون، پرونیزولون یک روز در میان و سیکلوسپورین روزانه، گروه دوم: پرونیزولون یک روز در میان و دی‌پیریدامول روزانه، گروه سوم: درمان علامتی شامل داروی مورد ضد پرفشاری خون و گروه چهارم بدون درمان.

پاسخ به درمان به سه صورت در نظر گرفته شد: یک بهبودی و برطرف شدن تمام تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی؛ دوم نارسایی مزمن کلیه و کاهش کلیرانس کراتینین به کمتر از ۲۵ درصد طبیعی برای سن؛ سوم بیماری فعال و باقی ماندن تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی بدون ازوتمی. دریافت و یا عدم دریافت

گلوومرولونفریت ممبرانو پرولیفراتیو (MPGN) یکی از انواع مهم گلوومرولونفریت مزمن است. این بیماری به سه نوع تقسیم می‌شود که نوع اول از همه شایع‌تر است. اگرچه تفاوت‌هایی از نظر پاتوژنز بین این سه نوع مشاهده شده است، ولی به طور کل این بیماری یکی از مهم‌ترین گلوومرولونفریت‌های مزمن است که ممکن است به نارسایی مزمن کلیه بیانجامد.<sup>(۸)</sup> در مورد درمان این بیماری اتفاق نظر وجود ندارد.

تاکنون رژیم‌های درمانی متفاوتی برای این بیماری ذکر شده است. اگرچه مک‌انری مصرف طولانی مدت استروئید را در حفظ کارکرد کلیه مؤثر دانسته است، ولی در مطالعه‌های بین‌المللی بر روی بیماری‌های کلیه کودکان، تفاوتی بین استروئید و دارونما مشاهده نشده است.<sup>(۴،۳)</sup> استفاده از سیکلوفسفاماید، داروهای ضدانعقادی، دی‌پیریدامول، متیل پرونیزولون و سیکلوسپورین پیشنهاد شده است.<sup>(۴)</sup> اکثر مطالعه‌هایی که بر روی کودکان مبتلا به MPGN انجام شده است به علت کم بودن حجم نمونه و نیز عدم تشابه از نظر یافته‌های بالینی و هیستوپاتولوژیک، با یکدیگر قابل مقایسه نیستند. هدف از این مطالعه ارزیابی تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی این بیماری و مقایسه اثرات درمانی رژیم‌های دارویی متفاوت بر روی کودکان مبتلا به MPGN بود.

### □ مواد و روش‌ها:

این مطالعه موردی در سال ۱۳۷۶ بر روی بیماران مبتلا به MPGN انجام شد. نمونه‌های این مطالعه براساس تشخیص هیستوپاتولوژیک MPGN از

بیمار به صورت گلومرولونفریت مزمن و ۵ بیمار به صورت پروتئینوری بدون علامت بود. از نظر آماری رابطه معنی‌داری بین نحوه تظاهر بالینی و جنسیت وجود نداشت. ۳۲ بیمار پس از بیوپسی به بیمارستان مراجعه نکردند و ۳۴ بیمار به مدت  $36/2 \pm 26$  ماه پی‌گیری شدند (۲ تا ۹۸ ماه) که میانگین سن این بیماران  $9 \pm 2/9$  سال بود ( $1/5$  تا  $12/5$  سال). بیماران پی‌گیری شده براساس نوع رژیم درمانی عبارت بودند از: بدون درمان ۷ بیمار (۴ پسر)؛ درمان علامتی شامل داروی مدر و ضد پرفشاری خون ۴ بیمار (۳ پسر)؛ پردنیزولون و دی‌پیریدامول ۱۲ بیمار (۳ پسر) و پردنیزولون، پالس متیل پردنیزولون و سیکلوسپورین ۱۱ بیمار (۹ پسر). پردنیزولون به صورت ۱ تا ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم یک روز در میان، پالس متیل پردنیزولون  $30$  میلی‌گرم بر کیلوگرم وریدی ۳ تا ۵ روز، دی‌پیریدامول ۲ تا ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه و سیکلوسپورین به مقدار ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه تجویز شده بود. پاسخ به درمان بیماران در جدول شماره ۱ آمده است.

از نظر پیشرفت به طرف نارسایی مزمن کلیه، بین کسانی که درمان اختصاصی با سرکوب‌گرهای ایمنی گرفته و آنهایی که نگرفته بودند رابطه معنی‌دار آماری مشاهده شد ( $P < 0/05$ ). بین پرفشاری خون و پیشرفت به طرف نارسایی مزمن کلیه رابطه معنی‌دار آماری دیده شد ( $P < 0/05$ ).

بیمارانی که با تظاهر بالینی گلومرولونفریت حاد یا پروتئینوری و هماتوری بدون علامت مراجعه کرده بودند نسبت به آنهایی که گلومرولونفریت سریعاً پیش‌رونده یا گلومرولونفریت مزمن داشتند، پیش‌آگهی بهتری از نظر پیشرفت به طرف نارسایی مزمن کلیه

درمان و نوع رژیم درمانی براساس نحوه تظاهر بالینی و آزمایشگاهی بیمار و رضایت والدین در مورد درمان بود. تشخیص اولیه بیماری، تصمیم‌گیری در مورد نوع رژیم درمانی و ارزیابی سیر بالینی توسط اعضای هیأت علمی بخش نفرولوژی بیمارستان انجام شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از میانگین و انحراف معیار، مقایسه میانگین‌ها با آزمون  $t$  و بررسی وجود ارتباط بین متغیرهای مختلف با استفاده از آزمون مجذور کای انجام شد. حداکثر ضریب اشتباه مساوی یا کمتر از  $0/05$  در نظر گرفته شد.

#### □ یافته‌ها:

از ۹۹۶ مورد نمونه بافت کلیه ارسال شده به تشخیص بیماری گلومرولی، ۶۶ مورد ( $6/62$  درصد) بیماری MPGN ایدیوپاتیک تشخیص داده شد. ۵۵ بیمار مبتلا به نوع اول، ۷ بیمار مبتلا به نوع دوم و ۴ بیمار مبتلا به نوع سوم بودند.

۳۵ بیمار دختر بودند و میانگین سن بیماران  $9/1 \pm 2/95$  سال ( $1/5$  تا ۱۶ سال) بود. در ۶۴ بیمار دفع پروتئین از ادرار پاتولوژیک مشاهده شد که در ۵۱ مورد در حد نفروتیک بود. ۳۳ بیمار هماتوری میکروسکوپی، ۲۹ بیمار هماتوری ماکروسکوپی و ۳۲ بیمار پرفشاری خون داشتند. میانگین کلیرانس کراتینی‌نین در زمان بیوپسی  $88/9 \pm 49/1$  میلی‌لیتر در دقیقه به ازای  $1/73$  مترمربع بود. در ۵۳ بیمار سطح C3 سرم اندازه‌گیری شده بود که در ۳۴ مورد کاهش نشان می‌داد. ۵ بیمار سابقه خانوادگی مثبت داشتند. نحوه تظاهر بالینی در ۳۲ بیمار به صورت سندرم نفروتیک، ۱۸ بیمار به صورت گلومرولونفریت حاد، ۸ بیمار به صورت گلومرولونفریت سریعاً پیش‌رونده، ۳

## جدول ۱:

فراوانی بیماران مورد مطالعه برحسب نوع و چگونگی پاسخ به درمان

| چگونگی پاسخ به درمان              | بدون درمان | درمان علامتی | پردنیزولون و دی‌پیریدامول | ب‌الس متیل‌پرنیزولون، پردنیزولون و سیکلوسپورین |
|-----------------------------------|------------|--------------|---------------------------|--|
| - بهبودی                          | ۳          | ۲            | ۵                         | ۵  |
| - پیشرفت به طرف نارسایی مزمن کلیه | ۴          | ۱            | ۰                         | ۳  |
| - بیماری فعال                     | —          | ۱            | ۷                         | ۳  |

طبیعی بود. (۲)

بیماری *MPGN* به صور مختلف ظاهر می‌شود. تظاهر در اکثر بیماران مطالعه حاضر به صورت سندرم نفروتیک بود که با نتایج حاصل از مطالعه شورتز مطابقت دارد. در تحقیق ایتاکا و همکاران، تظاهر ابتدایی ۷۱ درصد بیماران پروتینوری بدون علامت بوده است (در این مطالعه ۷ درصد). علت این اختلاف می‌تواند مربوط به اجرای برنامه آزمایش کامل ادرار در کودکان ژاپنی باشد که منجر به تشخیص زودرس بیماری و یا موارد خفیف بیماری می‌شود. *MPGN* در تشخیص افتراقی سندرم نفروتیک با ضایعات ناچیز قرار می‌گیرد. شیوع بیشتر هماتوری ماکروسکوپی، پرفشاری خون و پایین بودن سطح C3 سرم از مواردی هستند که به تشخیص افتراقی این بیماری از سندرم نفروتیک با ضایعات ناچیز کمک می‌کند.

تاکنون رژیم درمانی واحد و یکسانی برای بیماران مبتلا به *MPGN* پیشنهاد نشده است و نحوه تظاهر بالینی بیماری در انتخاب نوع درمان مؤثر است. (۴) در مطالعه مک‌انری، استروئید با دوز بالا و یک روز در میان به مدت طولانی (۴ تا ۱۸ سال) به بیماران تجویز شد و ۸۴ درصد بیماران طول عمر ده ساله داشتند. (۳) از طرف دیگر گروه مطالعات بین‌المللی بر روی

نشان دادند ( $P < 0.05$ ). بین جنسیت و بهبودی و نیز بین هماتوری یا پروتینوری و پیشرفت به طرف نارسایی مزمن کلیه رابطه معنی دار آماری مشاهده نشد.

#### بحث و نتیجه‌گیری:

این مطالعه نشان داد که نوع اول بیماری شایع‌تر از دو نوع دیگر است و اکثر بیماران با تظاهر بالینی سندرم نفروتیک مراجعه کرده و تعداد قابل توجهی از آنان به نارسایی مزمن کلیه مبتلا شده بودند. در مطالعه شورتز و ایتاکا نیز نوع اول این بیماری، شیوع بیشتری داشت. (۶۲)

هماتوری ماکروسکوپی و پرفشاری خون در *MPGN* نسبتاً شایع است چنان‌که در این مطالعه و نیز سایر مطالعات درصد قابل توجهی از بیماران این دو علامت را داشته‌اند (هماتوری ماکروسکوپی در مطالعه حاضر ۴۹ درصد، شورتز و همکاران ۲۰ درصد، ایتاکا و همکاران ۱۰ درصد و پرفشاری خون در این مطالعه ۴۹ درصد، شورتز و همکاران ۳۰ درصد و ایتاکا و همکاران ۱۵ درصد). (۶۲) سطح C3 سرم در درصد قابل توجهی از بیماران *MPGN* کاهش نشان می‌دهد چنان‌که در ۶۵ درصد بیماران این مطالعه و ۹۵ درصد بیماران ایتاکا و همکاران سطح C3 سرم کمتر از حد

نتایج مطالعه واتسون هماهنگی دارد. (۷)

حبیب و شورتز هماتوری ماکروسکوپی را به عنوان عامل پیش آگهی بد ذکر کرده‌اند که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت ندارد. (۶ و ۴)

در مجموع گلومرولونفریت مامبرانوپرولیفراتیو در سیر بالینی خود ممکن است به نارسایی مزمن کلیه بیانجامد و وجود پرفشاری خون و نحوه تظاهر بالینی به صورت گلومرولونفریت سریعاً پیش‌رونده و یا گلومرولونفریت مزمن از عوامل مساعدکننده این مسأله هستند. علاوه بر آن عدم درمان اختصاصی با استروئید و سرکوب‌گرهای ایمنی بیمار را در معرض خطر بیشتری از این نظر قرار می‌دهد.

#### مراجع:

1. Bergstein JM, Andreoli SP. Response of type I membranoproliferative glomerulonephritis to pulse methylprednisolone and alternate-day prednisone therapy. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 268-71
2. Iitaka k, Ishidate T, Hojo M et al. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in Japanese children. *Padiatr Nephrol* 1995; 9: 272-7
3. Mc Enery PT. Membranoproliferative glomerulonephritis: the cincinati experience, Cummulative Renal Survival from 1957 to 1989. *J Pediatr* 1990; 116: S 109- S 14
4. Milford DV, Mathieson PW. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, (eds).

بیماری‌های کلیه کودکان، با مقایسه دو گروه از بیماران که یک گروه به مدت ۵ سال استروئید یک روز در میان دریافت کرده و گروه دیگر دارونما گرفته بودند، بین پیش آگهی این دو گروه تفاوتی مشاهده نکرد. (۴) در درمان بیماران باید به عوارض استروئیدتراپی طولانی مدت نیز توجه نمود. سومرز و همکاران با بررسی ۱۲ کودک مبتلا به MPGN (که ۷ کودک از نظر بالینی بدون علامت بودند) نشان دادند در صورتی که بیمار سندرم نفروتیک یا پرفشاری خون نداشته باشد، نیازی به استروئیدتراپی ندارد و فقط باید به دقت تحت نظر باشد. (۵) از طرف دیگر پیدایش سندرم نفروتیک، پرفشاری خون، نارسایی حاد کلیه و یافته‌های پاتولوژیک مربوط به گلومرولونفریت کرسنتیک در سیر بیماری، استفاده از سایر داروها مانند پالس سیکلوفسفاماید، پالس متیل پرونیزولون، استروئید یک روز در میان، دی پیریدامول و سیکلوسپورین را ایجاب می‌کند. (۴ و ۱) اکثر بیماران این مطالعه علائم بالینی داشتند و مطالعه نشان داد که درمان اختصاصی با استروئید و سرکوب‌گرهای ایمنی ممکن است از پیشرفت بیماری به طرف نارسایی مزمن کلیه جلوگیری نماید.

مطالعات نشان داده‌اند که تظاهر بالینی به صورت سندرم نفروتیک یا پیدایش آن در سیر بیماری، پیش آگهی را بدتر می‌کند. (۴) در صورتی که در مطالعه حاضر بدترین پیش آگهی مربوط به بیمارانی بود که گلومرولونفریت سریعاً پیش‌رونده و یا گلومرولونفریت مزمن داشتند. علت این مسأله ممکن است مربوط به تعداد بیشتر بیماران ارجاعی به مرکز طبی کودکان باشد که احتمالاً علائم شدیدتری داشتند. یکی از عوامل پیش آگهی بد در این مطالعه پرفشاری خون بود که با

- Pediatric Nephrology*. 4th ed, Baltimore, lippincott, 1999, 714
5. Somers M, Kertesz S, Rosen S et al. Non-nephrotic children with membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated?. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 140-4
6. Swartz R, de Jong R, Grets N et al. Outcome of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. *Acta pediatric Scand* 1996; 85: 308-12
7. Watson AR, Poucell S, Thorner P et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type I in children: correlation of clinical features and pathological subtypes. *Am J Kidney Dis* 1984; 4: 141-6
8. White RHR. Mesangiocapillary glomerulonephritis. In: Edelmann CM, (ed). *Padiatric Kidney Disease 2nd Ed*, Boston, Little Brown, 1992, 1307