

فاکتورهای پروگنوستیک در کودکان مبتلا به نفریت لوپوسی

مرکز طبی کودکان، ۷۷-۱۳۶۸

دکتر نعمت‌اله عطایی (استادیار)*، دکتر عباس مدنی (استادیار)*، دکتر احمد حسینی (پزشک عمومی)*

* نفرولوژی، مرکز طبی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: اگر چه در سال‌های اخیر در رابطه با درمان لوپوس تحقیقات متمرکزی صورت گرفته، لیکن تعداد کمی از این مطالعات در ارتباط با نفریت لوپوسی در اطفال بوده است. این بیماری در کودکان بویژه در گروه‌های مبتلا به گلوبولونفریت پرولیفراتیو منتشر و التهاب فعال انترسیس با پیش‌آگهی نامساعدی روبرو می‌باشد. همزمان با دسترسی به پروتکل‌های درمانی جدید در رابطه با بیماران مبتلا به انواع شدید نفریت لوپوسی، مشخص نمودن کودکانی که در معرض ابتلا به نارسائی کلیه قرار دارند، می‌تواند از اهمیت فزاینده‌ای برخوردار باشد. این مطالعه به منظور بررسی سیر بالینی، هیستوپاتولوژی، یافته‌های سرولوژیک و اهمیت پروگنوستیک برخی پارامترها در تعیین ریسک فاکتورهای دخیل در پیدایش نارسائی کلیه و مرگ و میر در کودکان مبتلا به نفریت لوپوسی انجام شد.

مواد و روشها: در این مطالعه پرونده ۳۰ کودک زیر ۱۶ سال و مبتلا به نفریت لوپوسی که در مرکز طبی کودکان بین سال‌های ۱۳۶۸ لغایت ۱۳۷۷ بستری و تحت درمان قرار گرفته بودند، بصورت گذشته‌نگر مورد بررسی قرار گرفت. از همه بیماران قبل از شروع درمان بیوپسی کلیه از راه پوست بعمل آمد. در ۳ مورد بیوپسی پیگیری انجام شد. ضایعات بر اساس کلاسیفیکاسیون سازمان بهداشت جهانی (Organization World Health (WHO درجه بندی گردید. پارامترهای بالینی و سرولوژیکی در زمان بیوپسی کلیه ثبت گردید.

یافته‌ها: از همه بیماران طی یکسال از شروع بیماری بیوپسی کلیه بعمل آمد. از این تعداد بر اساس طبقه بندی WHO در یک مورد کلاس II، ۵ مورد (۱۶۷٪) کلاس III، ۲۱ مورد (۷۰٪) کلاس IV و ۳ مورد (۱۰٪) کلاس V از جمله یافته‌های مشاهده شده در مطالعه هیستولوژیک بود. میانگین پیگیری بیماران ۶۰ ماه بود. در بیوپسی‌های انجام شده در زمان پیگیری یافته‌ها از نظر هیستولوژیکی در دو مورد ثابت و در یک مورد پیشرونده گزارش گردید. در مجموع میزان ماندگاری ۵ ساله کلیه و بیمار بترتیب ۴۶/۶۷٪ (۱۴ از ۳۰) و ۹۳/۳۳٪ (۲ از ۳۰) بود. در گروه مبتلا به کلاس IV این میزان بترتیب ۴۷/۶۱٪ (۱۰ از ۲۱) و ۹۵/۲۱٪ (۲۰ از ۲۱) از بیماران را شامل می‌شد. بیشترین موارد نارسائی پیشرفته کلیه ۶۶/۶۶٪ (۲ از ۳) و مرگ و میر ۳۳/۳۳٪ (۱ از ۳) در کودکانی مشاهده شد که مبتلا به کلاس V بیماری بودند. هیپرتانسیون مداوم، آنمی (هموگلوبین کمتر از 10gr/dl)، کلیرانس کراتینین کمتر از 75 ml/min/1.73m^2 ، پروتئین اوری در حد نفروتیک در زمان انجام اولین بیوپسی از جمله پارامترهایی بودند که بین این فاکتورها و سیر بیماری بطرف اختلال عملکرد یا نارسائی پیشرفته کلیه رابطه معنی‌داری وجود داشت ($P<0.01$).

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: در این مطالعه کودکان مبتلا به کلاس IV نفریت لوپوسی نسبت به دیگر مطالعات انجام شده در سال‌های قبل از پیش‌آگهی بهتری برخوردار بودند. از طرف دیگر بیماران مبتلا به پرفشاری خون، آنمی، کلیرانس کراتینین کمتر از 75 ml/min/1.73m^2 ، پروتئین اوری در حد نفروتیک و نفریت لوپوسی کلاس V در زمان تشخیص با ریسک بالائی از سیر بیماری بطرف اختلال عملکرد یا نارسائی پیشرفته کلیه مواجه می‌باشند. کلاسیفیکاسیون هیستولوژیک ضایعات در شروع بیماری، اعمال برخی مراقبت‌های درمانی ویژه، استفاده از برخی روش‌های درمانی تهاجمی از قبیل انفوزیون پالس متیل پردیزولون و پالس سیکلوفسفاماید از جمله اقداماتی هستند که بنظر می‌رسد در پیشگیری از مختل شدن عملکرد کلیه و افزایش میزان بقاء کلیه و ماندگاری بیماران موثر باشد.

مقدمه

ماهیت متغیر و غیرقابل پیش‌بینی نفریت لوپوسی و خطرانی که در ارتباط با درمان آن وجود دارد، باعث به تکاپو افتادن محققین از نظر تصحیح ارزیابی‌های مربوط به پیش‌آگهی بیماری و توسعه رویکردهای درمانی شده است. گرچه در گذشته بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی با پیش‌آگهی ناخوشایندی روبرو بودند، لیکن از سال ۱۳۲۹ به بعد بدلیل ورود کورتیکواستروئیدها به جرگه درمانی، پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای در رابطه با روند اصلاح پیش‌آگهی این گروه از بیماران حاصل شده است (۱، ۲).

در برخی مطالعات پرفشاری خون، کم خونی، سدیمان ادرار غیر طبیعی، مدت زمان گرفتاری کلیه قبل از انجام بیوپسی، افزایش میزان کراتینین سرم، وجود نشانه‌های واسکولیت و نوع هیستوپاتولوژی، از جمله عوامل پیشگویی کننده در رابطه با سیر بیماری بسمت نارسائی مزمن کلیه در لوپوس کودکان گزارش شده است (۳-۶). درگیری کلیه در این بیماری بین ۹۰-۳۰٪ گزارش می‌باشد (۷). امروزه شانس بقاء طولانی مدت در کودکان مبتلا به لوپوس افزایش یافته است. اکثر مراکز استفاده کننده از انواع رژیم‌های درمانی، شانس بقاء پنج ساله این گروه از بیماران را ۸۵٪ گزارش نموده‌اند معهذاً در سالهای اخیر نتایج مطالعات مربوط به استفاده تهاجمی از داروهای ایمونوسوپرسیو به نفع افزایش بقاء کلیه بدون نیاز به دیالیز در ۸۰٪ بیماران تا ۱۰ سال بعد از تشخیص نفریت لوپوسی می‌باشد (۷). از طرف دیگر بنظر می‌رسد استفاده از برخی رژیم‌های درمانی متناسب با شرایط بالینی بیمار و یافته‌های آزمایشگاهی نسبت به درمانهای تهاجمی و طولانی مدت با توجه به عوارض سوء و مخاطره انگیز این داروها همانند کاهش قدرت باروری و القاء بالقوه بدخیمی، تقدم داشته باشد (۳، ۸). برخی از بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی علیرغم اعمال اقدامات درمانی مناسب، با پیش‌آگهی نامساعدی مواجه شده و در بسیاری از آنها سیر بیماری بطرف نارسایی پیشرفته کلیه اجتناب ناپذیر خواهد بود (۳، ۹). تشخیص بموقع و درمان زود هنگام بیماری می‌تواند در کاهش

بروزنارسایی کلیه و کاهش مرگ و میر در این بیماران نقش با اهمیتی داشته باشد. بنابراین آگاهی از معیارهای پروگنوستیک، می‌تواند در انتخاب نوع رژیم درمانی کمک کننده باشد. بعنوان مثال در این بیماران زمانی از رژیم‌های درمانی تهاجمی و طولانی مدت استفاده می‌شود که تعداد فاکتورهای پیشگویی کننده منفی در آنها بالا باشد. از طرف دیگر در بیماران فاقد معیارهای پروگنوستیک ناخوشایند، نیازی به استفاده از پروتکل‌های درمانی پرعارضه و تهاجمی نخواهد بود و این گروه از بیماران با قرار گرفتن روی رژیم‌های درمانی دارویی ملایم وضعیت خوبی از نظر پی‌آمد بیماری و سیر آن بطرف کنترل و بهبودی خواهند داشت. همانند تمام کودکان مبتلا به بیماری‌های مزمن، حمایت‌های روانی از این گروه از بیماران می‌تواند اثرات قاطعی در افزایش طول عمر و بهبود کیفیت زندگی آنان داشته باشد (۱۱، ۱۰، ۶). از طرف دیگر بدلیل شایع بودن عود بیماری در نفریت لوپوسی از نوع گلوبولونفریت پرولیفراتیو منتشر، علیرغم پاسخ کامل به درمان (۱۲)، انجام کارآزمایی درمانی در آینده به منظور اتخاذ استراتژی‌های پیشگیری کننده بیش از هر زمان دیگر ضروری بنظر می‌رسد. این مطالعه با هدف ارزیابی فاکتورهای پیشگویی کننده پی‌آمد بیماری در کودکان مبتلا به نفریت لوپوسی انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک پژوهش توصیفی گذشته‌نگر و از نوع بررسی موارد (case series) می‌باشد که در آن نمونه‌گیری به روش سرشماری بود. در این بررسی کلیه بیماران زیر ۱۶ سال که با تشخیص نفریت لوپوسی طی سالهای ۱۳۷۸-۱۳۶۸ در بخش نفرولوژی مرکز طبی کودکان بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای انتخاب بیماران به شرح زیر بود:

۱- مسجل شدن تشخیص لوپوس بر اساس معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا در بیماران (۱۳)

بعنوان کلاس^۴ IV و افزایش ضخامت غشاء پایه بعنوان کلاس^۵ V درجه بندی شد.

۳ بیمار در ادامه پیگیری بفاصله ۱۲ ماه تا ۳ سال از اولین بیوپسی به منظور پایش درمانی و به لحاظ اختلال پیشرونده عملکرد کلیه مجدداً تحت بیوپسی قرار گرفتند. برای درمان بیماران بر حسب فعال بودن بیماری، هیستولوژی کلیه و تست‌های سرولوژیکی از رژیم‌های درمانی مختلفی استفاده شد. در مرحله اول بیماران با پردنیزولون با دوز بالا ۲ mg/kg/day بمدت ۲ ماه تحت درمان قرار گرفتند. این دوز بمدت ۶-۴ هفته تا بهبودی کلینیکی، برطرف شدن پروتئین اوری و علائم نفروز طبیعی شدن عملکرد کلیه، طبیعی شدن سدیمان ادرار و نیز مشاهده شواهدی به نفع بهبودی آزمایشگاهی ادامه می‌یافت. سپس دوز پردنیزولون به ۰/۲۵ mg/kg/day کاهش داده می‌شد.

در زمانی که لوپوس از نظر بالینی فعال بود بیماران بمدت ۳-۶ روز تحت درمان با پالس متیل پردنیزولون با دوز ۳۰ mg/kg/day قرار می‌گرفتند و پس از اتمام پالس مجدداً برای بیماران پردنیزولون خوراکی با دوز پائین شروع می‌شد. در برخی از بیماران مبتلا به پاتولوژی پیشرفته کلیه (مثل کلاس III و یا کلاس IV) براساس کلاسیفیکاسیون WHO (۱۶) علاوه بر پردنیزولون از داروهای ایمونوسوپرسیو مثل سیکلوفسفامید تزریقی با دوز ۱ gr / M^۲ - ۰/۵ شروع و بمدت ۶ ماه هر ماه و سپس هر سه ماه تا ۳۰ ماه ادامه می‌یافت. سیر کلینیکی و پی‌آمد بیماری بصورت ذیل طبقه‌بندی و تعریف گردید.

۱- پیدایش اصلاح قابل توجه در سدیمان ادرار، کراتینین سرم و کلیرانس کراتینین یا عدم مشاهده تغییرات پیشرونده در هیستولوژی بعنوان گروه کنترل و بهبود یافت (Improved & Control)

۲- افزایش کراتینین سرم و کاهش کلیرانس کراتینین بعنوان پیشرفت بیماری و مختل شدن عملکرد کلیه Abnormal renal function (ARF)
۳- سیر بیماری به طرف نارسایی کامل کلیه (Progressed)

۲- بیمارانی که تا زمان پیشرفت بیماری بطرف نارسایی کامل کلیه یا تا زمان فوت پیگیری شده بودند

۳- انجام بیوپسی در همه بیماران بدلیل غیرطبیعی بودن سدیمان ادرار (بصورت دفع بیش از صد میلی‌گرم پروتئین در هر دسی‌لیتر ادرار، میکروهماچوری بصورت دفع گلبول قرمزبه تعداد مساوی یا بیش از ۱۰ عدد به ازای هر میدان میکروسکوپی با درشتنمایی بزرگ و یا دفع کشت بصورت مداوم

۴- وجود حداقل ۱۰ گلومرول در مطالعه هیستولوژی نمونه بیوپسی

۵- وجود پاتولوژی غیر نرمال در بیوپسی بیماران طی یکسال از شروع بیماری بیماران بمدت ۶-۱۱۶ ماه (بطور متوسط ۶۰ ماه) تحت پیگیری قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به سن، جنس، یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی در زمان انجام بیوپسی پس از استخراج از پرونده‌ها در پرسش نامه‌های تدوینی ثبت گردید. در این بررسی فشارخون سیستمیک و دیاستولیک بالاتر از نود و پنجمین پرستایل بر حسب سن و جنس بعنوان هیپرتانسیون تلقی گردید (۱۴). اگر پر فشاری خون بیش از ۶ ماه ادامه پیدا می‌کرد به عنوان هیپرتانسیون مداوم به آن اطلاق می‌شد. هموگلوبین کمتر از ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بعنوان آنمی در نظر گرفته شد. کراتینین سرم بالاتر از ۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در دو نوبت متوالی حداقل به فواصل سه ماه و کلیرانس کراتینین کمتر از ۷۵ ml/min/1.73m^۲ بعنوان پارامترهای غیرطبیعی تلقی شد. میزان فیلتراسیون گلومرولی در بیماران بر اساس فرمول شوارتز محاسبه شد (۱۵). دفع پروتئین به میزان $40 \text{ mg/m}^2/\text{hr} >$ بعنوان پروتئین-اوری کلان (massive) تعریف شد. ضایعات کلیه بر اساس کلاسیفیکاسیون سازمان بهداشت جهانی (WHO) World Health Organization (۱۶) طبقه‌بندی گردید. گلومرول نرمال یا همراه با تغییرات خفیف مزانژیال بعنوان کلاس^۱ I، پرولیفراسیون مزانژیال همراه با افزایش ماتریکس بعنوان کلاس^۲ II، پرولیفراسیون مزانژیال بصورت قطعه‌ای و کانونی بعنوان کلاس^۳ III، پرولیفراسیون منتشر

¹ Class I: Normal glomeruli

² Class II: Mesangial hypercellularity

³ Class III: Focal proliferate glomerulonephritis

⁴ Class IV: Diffuse proliferate glomerulonephritis

⁵ Class V: Membranous nephropathy

شایعترین یافته آزمایشگاهی در این بیماران پروتئین اوری بود. یافته‌های بالینی و نیز اطلاعات سرولوژی که همزمان با انجام اولین بیوپسی گزارش شده در جدول ۱ ذکر گردیده است. از ۲۱ بیمار مبتلا به کلاس IV، ۸ بیمار (۳۸٪) پروتئینوری در حد سندرم نفروتیک داشتند که از این تعداد ۵ بیمار (۶۲/۵٪) دچار اختلال در عملکرد کلیه یا نارسائی پیشرفته کلیه شدند ($P < 0.01$).

در مجموع از کل بیماران مبتلا به کلاس IV، یافته‌ها در آخرین پیگیری نشان دهنده بهبودی و کنترل بیماری در ۵۲/۳۸٪ از کودکان بود. $P = 0.018$ IV vs. V, $P = 0.56$ III vs. V. بیماری در ۱۰ کودک باقیمانده به سمت اختلال عملکرد کلیه (۷ مورد) و نارسائی پیشرفته کلیه (۳ مورد) سیر نمود. همچنین ۷ بیمار (۷۰٪) از ۱۰ کودک مبتلا به پرفشاری خون طول کشیده ($P < 0.01$)، ۱۱ مورد (۵۷/۸۹٪) از ۱۹ کودک با هموگلوبین کمتر از ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر ($P < 0.01$) و ۶ مورد (۵۰٪) از ۱۲ بیمار دارای کلیرانس کراتینین کمتر از $75 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ($P < 0.01$) با اختلال عملکرد و یا نارسائی کامل کلیه مواجه شدند (جدول ۱).

در این مطالعه بیماران بر اساس فعال بودن بیماری، نوع هیستوپاتولوژی کلیه و نیز پارامترهای سرولوژیکی با دو پروتکل درمانی تهاجمی (گروه اول) و غیرتهاجمی (گروه دوم) تحت درمان قرار گرفتند.

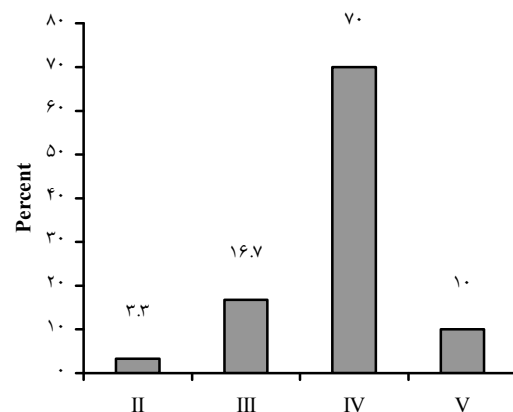
۲۰٪ (۱ از ۵) از بیماران کلاس III، ۴۷/۶۱٪ (۱۰ از ۲۱) از بیماران کلاس IV و کلیه بیماران کلاس V با کورتیکوستروئید با دوز بالا (پالس متیل پردنیزولون) و پالس سیکلوفسفاماید درمان شدند. برای تنها بیمار کلاس II و ۴ کودک از ۵ بیمار کلاس III، از پردنیزولون خوراکی به تنهایی یا پردنیزولون همراه با آزاتیوپرین استفاده شد. کنترل و بهبود بیماری در تنها کودک کلاس II و ۲ بیمار از ۵ مورد کلاس III و نیز سیر بیماری بطرف اختلال عملکرد کلیه (۱ مورد) و نارسائی کامل کلیه (۱ مورد) از جمله یافته‌های مشاهده شده در این گروه از بیماران بود. از ۲۱ کودک مبتلا به کلاس IV بیماری ۹ مورد تحت درمان با پالس متیل پردنیزولون، پالس سیکلوفسفاماید و پردنیزولون با دوز پائین قرار گرفتند و برای

۴ - فوت (Death) بدلیل بیماری کلیوی یا غیرکلیوی. اطلاعات مربوط به سن، جنس، علائم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی و هیستوپاتولوژی بیماری پس از استخراج از پرونده‌های بیماران در پرسشنامه‌ها ثبت و داده‌ها توسط نرم افزار آماری SPSS و با روش‌های آماری Chi-square, Kaplan Meier, Wilcoxon مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گرفت. در این بررسی P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۰ کودک مبتلا به نفریت لوپوسی شامل ۲۵ دختر (۸۳/۳٪) و ۵ پسر (۱۶/۷٪) با گستره سنی ۱۴-۴/۵ سال و میانگین سنی $3/5 \pm 9$ سال مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد سن ۸ بیمار زیر ۱۰ سال بود. از همه بیماران طی یکسال از شروع بیماری به استناد شواهد کلینیکی مبنی بر گرفتاری کلیه شامل برخی نشانه‌ها، یافته‌های غیرطبیعی در ادرار یا پیدایش اختلال در عملکرد کلیه، پس از اخذ رضایت از والدین بیوپسی کلیه بعمل آمد.

ضایعات مشاهده شده در اولین بیوپسی بر اساس طبقه‌بندی WHO (۱۶)، ۱ مورد (۳/۳٪) در کلاس II، ۵ مورد (۱۶/۷٪) در کلاس III، ۲۱ مورد (۷۰٪) در کلاس IV و ۳ مورد (۱۰٪) در کلاس V بیماری قرار داشتند (نمودار ۱).



نمودار ۱- کلاسیفیکاسیون اولیه بیوپسی در ۳۰ کودک مبتلا به نفریت لوپوسی

جدول ۱- فراوانی (%) یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی پیشگویی کننده بقاء کلیه و بیمار در ۳۰ کودک مبتلا به نفریت لوپوسی

P value	مرگ و میر	بقا بیمار	P value	با نارسایی کلیه	بدون نارسایی کلیه	پی آمد بیماری
	فراوانی (%)	فراوانی (%)		فراوانی (%)	فراوانی (%)	یافته‌های آزمایشگاهی
NS	۱ (۳/۳)	۹ (۳۰)	P<0.01	۸ (۲۶/۶)	۲ (۶/۶)	فشار خون مداوم
	۱ (۳/۳)	۹ (۶۳/۳)		۶ (۲۰)	۱۴ (۴۶/۶)	فشار خون طبیعی
NS	۱ (۳/۳)	۱۰ (۳۳/۳)	P<0.01	۳ (۱۰)	۸ (۲۶/۶)	همو گلوبین بیشتر از ۱۰g/dl
	۱ (۳/۳)	۱۸ (۶۰)		۱۱ (۳۶/۶)	۸ (۲۶/۶)	همو گلوبین کمتر از ۱۰g/dl
NS	۰ (۰)	۱۲ (۴۰)	P<0.01	۶ (۲۰)	۶ (۲۰)	کراتینین کمتر از ۱mg/dl
	۲ (۶/۶)	۱۶ (۵۳/۳)		۸ (۲۶/۶)	۱۰ (۳۳/۳)	کراتینین بیشتر از ۱mg/dl
NS	۲ (۶/۶)	۱۶ (۵۳/۳)	P<0.01	۸ (۲۶/۶)	۱۰ (۳۳/۳)	کلیرانس کراتینین بیشتر از ۷۵ / ml/min/1.73m ²
	۰ (۰)	۱۲ (۴۰)		۶ (۲۰)	۶ (۲۰)	کلیرانس کراتینین کمتر از ۷۵ / ml/min/1.73m ²
NS	۱ (۳/۳)	۱۳ (۴۳/۳)	P<0.01	۸ (۲۶/۶)	۶ (۲۰)	پروتئینوری بیشتر از ۴۰mg/ m ² /hr
	۱ (۳/۳)	۱۵ (۵۰)		۶ (۲۰)	۱۰ (۳۳/۳)	پروتئینوری کمتر از ۴۰mg/ m ² /hr

کامل کلیه سیر نمود. از طرف دیگر پارامترهای مربوط به مزمن بودن ضایعات (scarred lesion) در ۴ بیمار مثبت بود که از این تعداد در ۱ مورد بیماری تحت کنترل قرار گرفت و ۲ بیمار دچار نارسایی پیشرفته کلیه شدند. ۱ مورد علیرغم طبیعی بودن عملکرد کلیه بدلیل اختلالات هموراژیک فوت نمود. همچنین کلیه بیماران کلاس IV که از نظر سیستم اسکورینگ معیارهای مربوط به مزمن بودن ضایعات در آنها مثبت گزارش شده بود، بطرف نارسایی پیشرفته کلیه سیر نمودند.

در آخرین پیگیری همانگونه که در جدول ۳ نشان داده شده، در ۱۵ مورد (۵۰٪) از کل بیماران با سیر بیماری بطرف کنترل و بهبودی، وضعیت بالینی مناسبی پیدا کردند و در ۷ مورد (۲۳/۳۳٪) اختلال عملکرد کلیه تداوم یافت. بیماری در ۶ مورد بطرف نارسایی کامل کلیه سیر نمود. از گروه اخیر ۳ بیمار بدنبال پیوند کلیه از وضعیت بالینی خوبی برخوردار شدند و ۳ مورد دیگر تحت همودیالیز قرار گرفتند. ۲ بیمار بدلیل غیر کلیوی (یکی متعاقب سپتی‌سمی و دیگری به لحاظ اختلالات هموراژیک) فوت شدند.

۱۲ بیمار دیگر از پردنیزولون خوراکی به تنهایی یا همراه با آزاتیوپرین استفاده شد. در گروه دریافت کننده داروهای تهاجمی، بیماری در ۳ مورد تحت کنترل درآمد و در ۶ کودک علیرغم بروز اختلال در عملکرد کلیه، حتی یک مورد پیشرفت بطرف نارسایی کامل کلیه مشاهده نشد. در بیماران دریافت کننده رژیم درمانی غیرتهاجمی، در ۷ مورد بیماری از نظر یافته‌های بالینی و سرولوژیکی تحت کنترل درآمد و در ۲ بیمار عملکرد کلیه همچنان مختل باقی ماند. در نهایت ۳ کودک دچار نارسایی پیشرفته کلیه شدند. همچنین در تنها بیمار کلاس III که تحت درمان با پالس قرار گرفته بود یافته‌ها به نفع کنترل بیماری بود. از ۳ بیمار کلاس V دو مورد (۶۶/۶۶٪) دچار نارسایی پیشرفته کلیه شده و یک بیمار (۳۳/۳۳٪) علیرغم نرمال بودن فانکشن کلیه فوت شد.

از نظر سیستم اسکورینگ، پارامترهای مربوط به فعال بودن ضایعات (active lesion)، در ۱۷ مورد از ۲۱ کودک مبتلا به کلاس IV مثبت بود که از این تعداد ۹ مورد از نظر کلینیکی وضعیت قابل قبولی پیدا کردند. ۷ بیمار با اختلال عملکرد کلیه روبرو شدند و در نهایت در ۱ کودک، بیماری بطرف نارسایی

جدول ۲- پی‌آمد بیماری در ۳۰ کودک مبتلا به نفریت لوپوسی بر اساس طبقه بندی WHO

کل	کلاس V	کلاس IV	کلاس III	کلاس II	طبقه‌بندی بر اساس WHO
					پی‌آمد بیماری
فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)	کنترل و بهبودی C&I
۱۵ (۵۰)	۰ (۰)	۱۱ (۵۲/۳۶)	۳ (۶)	۱ (۱۰۰)	اختلال در عملکرد کلیه ARF ^a
۷ (۲۳/۳۳)	۰ (۰)	۶ (۲۸/۵۷)	۱ (۲۰)	۰ (۰)	CrCl < 75 ml/min > 10 ml/min
۶ (۲۰)	۲ (۶۶/۶۶)	۳ (۱۴/۲۸)	۱ (۲۰)	۰ (۰)	نارسائی پیشرفته کلیه ESRD ^b
۲ (۶۶/۶۶)	۱ (۳۳/۳۳)	۱ (۴/۷۶)	۰	۰ (۰)	CrCl <sup>c 10 ml/min
۳۰ (۱۰۰)	۳ (۱۰۰)	۲۱ (۱۰۰)	۵ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	فوت Death
					کل

^a ARF : Abnormal renal function^b ESRD : End stage renal disease^c CrCl : Creatinine clearance

شایعترین یافته در بیماران بود. در ۱۵ مورد (۵۰٪) بیماری تحت کنترل درآمد و در ۷ مورد (۲۳/۳٪) اختلال عملکرد کلیه تداوم یافت. در ۶ مورد (۲۰٪) بیماری تا مرحله نارسائی کامل کلیه پیشرفت نمود و ۲ بیمار بدلیل غیرکلیوی فوت شدند. در مطالعه Yang (۶) و همکاران از ۱۶۷ کودک مبتلا به لوپوس و در گروه سنی زیر ۱۸ سال ۵۵ بیمار (۳۳٪) در کلاس II، ۳۰ مورد (۱۸٪) در کلاس III، ۶۹ مورد (۴۱/۳٪) در کلاس IV و ۱۳ مورد (۷/۸٪) در کلاس V بیماری قرار داشتند. اگر چه پی‌آمد بیماری در کودکان مبتلا به کلاس‌های II، III و IV بیماری در بررسی ما تقریباً مشابه مطالعه ایشان بود، لیکن در کودکان مبتلا به کلاس V بیماری، چنین مشابهتی دیده نشد. در مطالعه Yang (۶) و همکاران از ۱۳ مورد مبتلا به کلاس V، یافته‌ها در ۸ کودک (۶۲٪) به نفع پیدایش رمیسیون و کنترل بیماری بود. در بررسی ما فقط ۳ کودک مبتلا به کلاس V نفریت لوپوسی بودند که از این تعداد، بیماری در ۲ مورد (۷/۶۶٪) بطرف نارسائی پیشرفته کلیه سیر نمود و ۱ مورد بدلیل مشکلات غیرکلیوی فوت شد. در کل بقا ۵ ساله کلیه‌ها و بیماران به ترتیب ۵۴/۲۸٪ و ۹۰/۴۷٪ بود (جدول ۴). بقا ۵ ساله کلیه‌ها و بیماران در مطالعه Yang به ترتیب ۹۳/۱٪ و ۹۱/۰۸٪ گزارش گردید.

این داده‌ها در رابطه با بقاء بیماران با نتایج مطالعه ما مشابهت کامل داشت (۹۰/۴۷٪ در برابر ۹۱/۰۸٪). معه‌ذا میزان بقاء کلیه در بررسی ما کمتر از موارد گزارش شده در تحقیق

جدول ۳- میزان بقا ۵ ساله کلیه و بیمار در ۳۰ کودک مبتلا به نفریت

طبقه بندی بر اساس WHO	لوپوسی	
	میزان بقا ۵ ساله کلیه‌ها	میزان بقا ۵ ساله بیماران
کلاس II	۱۰۰٪	۱۰۰٪
کلاس III	۶۰٪	۱۰۰٪
کلاس IV	۵۷/۱۴٪	۹۵/۲۳٪
کلاس V	۰٪	۶۶/۶۶٪
کل	۵۴/۲۸٪	۹۰/۴۷٪

بحث

علیرغم پیشرفت‌هایی که در سال‌های اخیر در زمینه تشخیص و درمان بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی صورت گرفته، این بیماری هنوز هم بعنوان یک رویداد مهم پزشکی و یک عامل عمده از نظر فراهم نمودن زمینه ناخوشی و مرگ و میر در کودکان محسوب می‌شود. در مطالعه حاضر پیش‌آگهی ۳۰ مورد از ۶۱ کودک مبتلا به نفریت لوپوسی با گستره سنی ۱۴-۵ سال حد اقل بمدت ۵ سال مورد ارزیابی قرار گرفت. بر اساس طبقه‌بندی WHO (۱۶)، در ضایعات مشاهده شده در اولین بیوپسی کلیه، ۱ مورد (۳/۳٪) در کلاس II، ۵ مورد (۱۶/۷٪) در کلاس III، ۲۱ مورد (۷۰٪) در کلاس IV و ۳ مورد (۱۰٪) در کلاس V بیماری قرار داشتند. پروتئینوری

داشتند. در ۶۴/۴٪ بیماران عملکرد کلیه در حد نرمال باقی ماند و در ۳۵/۶٪ از بیماران یافته‌ها به نفع نارسائی مزمن کلیه بود. بقاء عمر ۵ ساله و ۱۵-۱۰ ساله در بیماران کلیه بترتیب ۸۵٪ و ۶۰٪ بود. بقاء عمر ۵ ساله و ۱۵-۱۰ ساله در بیماران مبتلا به لوپوس که بعلت عوارض کلیوی و غیر کلیوی مراجعه نموده بودند بترتیب ۷۸٪ و ۲۸٪ گزارش گردید. در مطالعه حاضر بیماران مبتلا به پرفشاری خون، آنمی، کلیانس کراتینین کمتر از $75/ \text{ml/min/1.73m}^2$ ، پروتئین اوری، هماچوری و نفریت لوپوسی کلاس V در زمان تشخیص با ریسک بالائی از سیر بیماری بطرف نارسائی مزمن کلیه مواجه شدند.

در مطالعه انجام شده توسط Faedda (۱۷)، از ۲۱ بیمار مبتلا به گلوبولونفریت لوپوسی با میانگین سنی 13 ± 40 سال یافته‌ها هیستوپاتولوژیک در بیوپسی انجام شده در ۱۷ بیمار، ۴ مورد در کلاس II، ۷ مورد در کلاس IV و ۴ مورد در کلاس V قرار داشتند. این گروه از بیماران در ۴ مرحله تحت درمان با پردنیزولون و سیکلوفسفاماید قرار گرفتند که پیدایش رمیسیون در ۱۸ مورد و سیر بیماری بطرف نارسائی پیشرفته کلیه در ۳ مورد طی ۵۶ ماه پیگیری از نتایج این بررسی بود.

Yang (۶) و همکاران بود. از ۱۶۷ کودک زیر ۱۸ سال ۵۵ مورد (۳۳٪) در کلاس II، ۳۰ مورد (۱۸٪) در کلاس III، ۶۹ مورد ۳/۴۱٪ در کلاس IV، و ۱۳ مورد (۷/۸٪) در کلاس V نفریت لوپوسی براساس اولین بیوپسی قرار داشتند (جدول ۴).

در مطالعه Mc Curdy (۳) و همکاران از ۷۱ کودک کمتر از ۱۸ سال و مبتلا به نفریت لوپوسی طی ۶ ماه پیگیری، در ۴۵٪ از بیماران (۳۰٪ بصورت گذرا و ۱۵٪ بطور مداوم) پرفشاری خون مشاهده شد و در ۵۵٪ بیماران فشار خون در حد نرمال بود. از ۲۱ کودک مبتلا به، هیپرتانسیون گذرا، در ۵ بیمار افزایش فشار خون ناشی از مصرف استروئید بود که با کاهش دوز پردنیزولون سطح فشار خون به حد نرمال تنزل پیدا کرد. از ۱۱ کودک مبتلا به پرفشاری خون مداوم، سیر بیماری در ۱۰ مورد بطرف نارسائی مزمن کلیه بود. از ۴۵ بیوپسی انجام شده در ۳۲ مورد فونکسیون کلیه نرمال و در ۱۳ مورد نارسائی کلیه مشاهده شد. از این گروه از بیماران در اولین بیوپسی ۱۳ مورد در کلاس II، ۸ مورد در کلاس III، ۲۴ مورد در کلاس IV و ۴ مورد در کلاس V بیماری قرار

جدول ۴- مقایسه نتایج درمان نفریت لوپوسی در مطالعه Yang و مطالعه حاضر

کل	V	IV	III	II	کلاس بیوپسی	
					سیر بیماری	در مطالعه
تعداد(٪)	تعداد(٪)	تعداد(٪)	تعداد(٪)	تعداد(٪)	کلاس بیوپسی	در مطالعه
۱۱۸ (۷۰/۶)	۸ (۶۲)	۲۸ (۵۵)	۲۶ (۸۶)	۴۶ (۸۴)	کنترل و بهبود	Yang و همکاران
۱۵ (۸/۹)	۲ (۱۵)	۱۰ (۱۵)	۲ (۶/۶)	۱ (۱/۷)	عملکرد غیرطبیعی	
۱۰ (۶)	۱ (۷/۷)	۷ (۱۰)	۱ (۳/۳)	۱ (۱/۷)	نارسایی مزمن کلیه	
۱۴ (۸/۴)	۱ (۷/۷)	۱۲ (۱۷)	۰ (۰)	۱ (۱/۷)	مرگ	
۱۰ (۶)	۱ (۷/۷)	۲ (۲)	۱ (۳/۳)	۶ (۱۰/۵)	خروج از مطالعه	
۱۵ (۵۰)	۰ (۰)	۱۱ (۵۳/۴)	۳ (۶۰)	۱ (۱۰۰)	کنترل و بهبود	در مطالعه حاضر
۷ (۲۳/۳)	۰ (۰)	۶ (۲۸/۶)	۱ (۲۰)	۰ (۰)	عملکرد غیرطبیعی	
۶ (۲۰)	۳ (۶۶/۷)	۳ (۱۴/۳)	۱ (۲۰)	۰ (۰)	نارسایی مزمن کلیه	
۲ (۶/۷)	۱ (۳۳/۳)	۱ (۴/۷۶)	۰ (۰)	۰ (۰)	مرگ	

بیمار هماچوری و ۲۰ بیمار پرفشاری خون در حد خفیف تا متوسط دیده شد. در ۳۵٪ از کودکان بیماری به سمت نارسائی پیشرفته کلیه سیر نمود. نتیجه این مطالعه نشاندهنده نقش ارجح فاکتورهای هیستولوژیک و غیرهیستولوژیک بعنوان

Magil (۱۸) و همکاران ۵۵ بیمار مبتلا به گلوبولونفریت پرولیفراتیو منتشر (IV) با میانگین سنی ۲۶ سال را بررسی نمودند. در ۱۴ بیمار کراتینین سرم غیرطبیعی ($>1/\text{mg/dl}$) و در ۳۰ بیمار (۶۷٪) پروتئینوری در حد نفروتیک بود. در ۳۷

عوامل پیشگویی کننده بیماری نسبت به میزان کراتینین سرم بود.

در بررسی Illi (۱۹) و همکاران در سال ۲۰۰۲، از ۱۴۵ بیمار مبتلا به نفریت لوپوسی پروليفراتیو که تحت درمان با عوامل ایمنو سوپرسیو قرار گرفته بودند، پاسخ به درمان در ۷۳ بیمار کامل و در ۱۹ بیمار نسبی گزارش گردید. از این تعداد ۴۱ مورد طی ۱۱۷ ماه پیگیری دچار عود شدند (۳۳ مورد بصورت سندرم نفریتیک و ۸ مورد بصورت سندرم نفریتیک). از کل بیماران در ۱۱ مورد (۲۷٪) بیماری بطرف نارسائی پیشرفته کلیه سیر نمود.

در مطالعه Austin (۲۰) و همکاران از ۱۰۷ بیمار مبتلا به نفریت لوپوسی با میانگین سنی ۲۷ سال که با رژیم‌های دارویی مختلفی تحت درمان قرار گرفته بودند، در گروه دریافت کننده سیکلوفسفاماید و ریدی میزان نارسائی پیشرفته کلیه و عوارض خطیر نسبت به بیمارانی که فقط با پردنیزولون درمان شده بودند کمتر بود.

بنظر می‌رسد انجام بیوپسی در شروع بیماری بعنوان یک راهنما جهت آگاهی از نوع پاتولوژی و انتخاب دارو های ایمنوسوپرسیو و درمان زود هنگام و متناسب با وضعیت کلینیکی، وجود ضایعات فعال از نظر سیستم اسکورینگ در اولین بیوپسی و استفاده از برخی رژیم‌های درمانی تهاجمی و نیز بهره‌گیری از درمان‌های جنبی در بهتر شدن پیش‌آگهی بیماری در کودکان مورد مطالعه مؤثر بوده باشد. از طرف دیگر پیگیری طولانی مدت بیماران درمان شده و فاقد نارسائی

کلیه از نظر ناخوشی و عوارض دیررس از نکات قابل تامل و اجتناب ناپذیر در این گروه از بیماران می‌باشد. در برخی مطالعات شروع بیماری در سنین پائین‌تر، وضعیت اقتصادی ضعیف، پرفشاری خون، سندرم نفریتیک و اختلال عملکرد کلیه با پی‌آمد نامساعدی همراه بوده است (۲۹-۲۱). در مطالعه حاضر هیپرتانسیون مداوم، کم خونی، کاهش کلیترانس کراتینین و ازمان ضایعات از نظر سیستم اسکورینگ رابطه مثبتی وجود داشت. همچنین در این بررسی، پاتولوژی کلیه از نوع نفروپاتی ممبرانو در اولین بیوپسی با ریسک بالائی از نارسائی کلیه و مرگ و میر، علیرغم استفاده از روش‌های در مانی تهاجمی همراه بود. گرچه بدلیل اندک بودن تعداد بیماران مبتلا به نوع ممبرانو این نتیجه‌گیری نمی‌تواند قابل اعتماد باشد و لذا برای آگاهی از پی‌آمد کودکان مبتلا به نوع ممبرانو لازم است در آینده مطالعات جامعی با لحاظ نمودن موارد بیشتری از این گروه از بیماران انجام شود.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که نفریت لوپوسی حتی در کودکان مبتلا به کلاس IV با پیش‌آگهی ناخوشایندی همراه نمی‌باشد. بنابراین بنظر می‌رسد انجام بیوپسی کلیه، تشخیص بموقع، توجه به سیستم اسکورینگ از نظر فعال یا مزمن بودن ضایعات، استفاده مناسب از داروهای ایمنوسوپرسیو، انجام برخی اقدامات کمکی و پیگیری مستمر بیماران فاقد نارسائی کلیه از نظر عوارض دیررس، در بهتر شدن پی‌آمد بیماری تاثیر مطلوبی داشته باشد.

منابع

1. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long – term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *QJ Med* 1999; 92:211-218.
2. Cameron JS. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Ped Nephrol* 1994; 8:230-249.
3. McCurdy DK, Lehman TJ, Bernstein B, Hanson V, King KK, Nadorra R, Landing BH. Lupus Nephritis: Prognostic Factors in Children. *Pediatrics* 1992 Feb; 89(2):240-246.
4. Rush PJ, Baumal R, Shore A, Balfe JW. Correlation of renal histology with outcome in children with lupus nephritis. *Kidney Int* 1986; 29:1066-1071.
5. Esdaile JM, Levingston C, Federgreen W. The clinical and renal biopsy prediction of long term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature *J Med* 1989; 269:779-883.
6. Yang LY, Chen WP, Lin CY. Lupus nephritis in children-A review of 167 patients. *Pediatrics* 1994 Sep; 94(3):335-340.
7. Avner ED, Davis Ira D. Glomerulonephritis associated with systemic lupus erythematosus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Text book of pediatrics*. 17th edition. Philadelphia, W. B Saunders, 2004, PP: 1743-1744.
8. Illei GG, Czirjak L. Novel approaches in treatment of lupus nephritis. *Expert Opin Invesig Drugs* 2001 Jun; 10(6):1117-1130.
9. Genovese MC, Uhrin Z, Bloch DA, Oehlert J. Long-term follow up of patients treated with total lymphoid irradiation for lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4):1014-1018.
10. Ahmed TA, Ikram N, Hussain T, Farooqui A, Haleem A, Bashir M, Moin S, Karamat KA. Clinical and laboratory features of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients. *J Pak Assoc* 2002; 52(1): 12-15.
11. Golan E, Weintal I, Bernheim J, Ben-Chetrit S, Bernheim j. Long term follow up on the treatment of diffuse proliferative glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Harefuah* 2002; 141(4):324-328.
12. Salloum A A. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in Arab children *Pediatr Nephrol* 2003; 18:357-361.
13. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for classification on systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277.
14. Task Force on blood pressure control in children Report of the Second Task Force on blood pressure control in children *Pediatrics* 1987; 79: 1-25.
15. Schwartz GJ, haycock GB, Spitzer A. Plasma creatinine and urea concentration in children: Normal values for age and sex. *J Pediatr* 1976; 88:828-837.
16. Churg J, Sobin LH , eds. *Renal disease: classification and atlas of glomerular diseases*. Tokyo: Igaku- Shoin, 1982; 127-149.
17. Faedda R, Palomba D, Satta A, Pirisi M, Tanda F, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of the glomerulonephritis of systemic lupus. *Clinical Nephrology* 1995; 44(6):367-375.
18. Magil AB, Puterman ML, Ballon HS, Chan V, Lirenman DS, Rae A, Sutton RAI. Prognostic factor in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988; 34:511-517.
19. Illei G G , Takada K , Parkin D, Austin H. A., Crane M, Yarboro C. H., Vaughan E. M , Kuroiwa T, Danning C. L. , Pando J., Steinberg A. D., Gourley M. F. Klippel J. H, Balow J. E., Boumpas D. T Renal flares are common in patients with proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long –term follow up of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002;46(4):995-1002.

20. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, Le Ricue NE, Stenberg AD, Plotz PH, Decker J. Therapy of lupus nephritis. *The New England Journal of Medicine* 1986 ;6:614-619.
21. Wallace DJ, Podell T, Weinter J, Klinenberg JR, Forouzes S, Dubois EL: Systemic lupus erythematosus- survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA* 1981; 245:934-938.
22. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JJ, Estes D Long-term follow-up of patients Organization. *Am J Med* 1987; 83:877 –885.
23. Caeiro F, Michielson FM, Bernstein R, Hughes GR, Ansell BM. Systemic lupus erythematosus in childhood *Ann Rheum Dis* 1981; 40:325-33.
24. Studenski S, Allen NB, Caldwell DS, Rice JR, Polisson RP. Survival of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1326-1332.
25. Seleznik MJ, Fries IF, Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 73-80.
26. Epstein WV, Grausz H, Favorable outcome in diffuse proliferative glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1974; 17: 129-142.
27. Walravens PA, Chase HP. The prognosis of childhood systemic lupus erythematosus *AJDC* 1976; 130: 929-933.
28. Ostrov BE, Min W, Eichenfield AH, Goldsmith DP, Kaplan B, Athreya BH. Hypertension in children systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 19:90-98.
29. Houssiau FA, D'Cruz D, Vianna J, Hughes GR. Lupus nephritis: the significance of serologic tests at the time of biopsy. *Clin Exp Rheumatol.* 1991; 9:345-349.