

## مطالعه کلینیکوپاتولوژی و نتایج درمانی در کودکان

### مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه

مرکز طبی کودکان (۷۹-۱۳۶۰)

دکتر عباس مدنی\* (استادیار)، دکتر نعمت‌اله عطایی\* (استادیار)، دکتر بهناز فلک‌الافلاکی\*\* (استادیار)

\*دپارتمان نفرولوژی مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*بخش نفرولوژی بیمارستان ولیعصر (عج)، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

### چکیده

**مقدمه:** سندرم نفروتیک اولیه حدود ۹۰ درصد از موارد نفروز دوران کودکی را تشکیل می‌دهد. برای کم کردن عوارض یا توکسیسیت کورتیکواستروئید و با عودهای مکرر از پروتکل‌های مختلفی در درمان سندرم نفروتیک کودکان استفاده می‌شود. به منظور بیان وضعیت کلینیکوپاتولوژی و نتایج درمانی، این مطالعه انجام شده است.

**مواد و روشها:** ما ۵۰۲ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه را طی سالهای ۱۳۷۹-۱۳۶۰ مورد بررسی قرار دادیم.

**یافته‌ها:** از کل بیماران مورد مطالعه ۵ کودک رمیسیون خودبخودی پیدا کردند و پاسخ اولیه به درمان در ۳۱۳ مورد مثبت بود. از ۱۸۴ بیمار باقیمانده از ۷۸ مورد قبل از شروع درمان و در ۱۰۶ مورد در ادامه درمان، حداقل یک نوبت بیوسی کلیه بعمل آمد. از این تعداد در ۶۷ مورد (۳۶/۴ درصد) آسیب گلومرولی با ضایعات ناچیز (Minimal Change Nephrotic Syndrome (MCNS)، در ۴۱ مورد (۲۲/۳ درصد) اسکروز گلومرولی قطعه‌ای کانونی (Focal Segmental glomerulosclerosis (FSGS)، در ۲۸ مورد (۱۵/۲ درصد) افزایش سلولهای مزانژیال بصورت منتشر (DMP)، در ۲۱ مورد (۱۱/۴ درصد) گلومرولونفریت ممبرانوپرولیفراتیو (MPGN)، در ۱۲ مورد (۶/۵ درصد) گلومرولونفریت پرولیفراتیو موضعی (FPGN)، در ۸ مورد (۴/۳ درصد) سندرم نفروتیک مادرزادی (CNS) و در نهایت در ۷ مورد (۳/۸ درصد) نفروپاتی ممبرانو (MN) از جمله یافته‌های مشاهده شده در مطالعه هیستولوژیک بود. از ۱۰۳ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک عود کننده و از نوع حساس و وابسته به استروئید ۳۳ بیمار (۳۱/۷ درصد) پس از درمان بالوامیزول رمیسیون طولانی مدت پیدا کردند. درمان با سیکلوفسفاماید و سیکلوسپورین به ترتیب در ۴۹ مورد (۵۰ درصد) از ۹۸ بیمار و ۲۸ مورد (۴۱/۳ درصد) از ۶۸ بیمار منجر به رمیسیون طولانی مدت گردید.

**نتیجه گیری و توصیه‌ها:** این مطالعه نشان داد که در بیماران وابسته به استروئید یا دارای پاتولوژی MCNS، پاسخ به سیکلوفسفاماید یا سیکلوسپورین بهتر از گروه مقاوم به استروئید یا دارای پاتولوژی FSGS می‌باشد ( $P < 0.05$ ). بعلاوه، تجربه ما نشان دهنده فواید کلینیکی قابل توجه لوامیزول در بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک از نوع عودکننده و وابسته به استروئید می‌باشد.

منظور مطالعه کلینیکوپاتولوژی و نتایج حاصل از اقدامات درمانی انجام شده در ۵۰۲ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه صورت گرفت.

## مواد و روشها

این مطالعه یک پژوهش توصیفی - تحلیلی - مقطعی می باشد که در آن روش نمونه گیری بصورت سرشماری بود. در این پژوهش ۵۰۲ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه (۳۲۰ پسر و ۱۸۲ دختر) در محدوده سنی ۱۶-۰ سال طی سالهای (۱۳۷۹-۱۳۶۰) در مرکز طب کودکان مورد بررسی قرار گرفتند.

معیارهای انتخاب بیماران پروتئینوری شدید ( $>40 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$ )، هیپوآلبومینمیا، (آلبومین سرم کمتر از  $2/\text{dl}$ ) ادم و هیپرکلسترولمی ( $>250 \text{ mg/dl}$ ) بود. بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک ثانویه مثل لوپوس، هنوخ شوئن لاین، دیابت، عفونت و بدخیمی و ... از مطالعه حذف شدند. برای درمان سندرم نفروتیک ابتدا پردنیزولون با دوز  $60 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  در ۳-۴ دوز داده شد. در صورتیکه در آزمون Dipstick پروتئین ادرار در ۴ روز متوالی یا حداکثر مدت ۴ هفته منفی می شد، دارو با دوز  $40 \text{ mg/m}^2$  بصورت یک روز در میان برای ۴ هفته دیگر ادامه پیدا میکرد. پس از این مرحله دوز دارو طی ۴ ماه بتدریج کم و سپس قطع می شد. بیماران وابسته به استروئید یا مبتلا به عود مکرر تحت درمان با لوامیزول با دوز  $2/5 \text{ mg/kg}$  به صورت یک روز در میان همراه با استروئید به مقدار  $40 \text{ mg/m}^2/48\text{hr}$  قرار می گرفتند. در صورت مثبت بودن پاسخ به درمان، دوز پردنیزولون طی ۴ هفته بتدریج به سطحی کمتر از  $0/5 \text{ mg/m}^2/48\text{hr}$  کاهش داده می شد. در بیماران مقاوم به لوامیزول درمان پس از ۲ ماه قطع میگردد لیکن در بیماران حساس به لوامیزول تجویز دارو تا ۱۲ ماه و گاهی تا ۱۸ ماه ادامه می یافت. در این مطالعه در هیچ یک از بیماران همزمان با مصرف لوامیزول از داروهای ایمونوسپرسیو استفاده نشد. استفاده از سیکلوفسفاماید در ۲۴ بیمار مبتلا به نفروز وابسته و ۷۴ بیمار مقاوم به استروئید به میزان  $2-3 \text{ mg/kg}/24\text{hr}$  در دو دوز برای ۱۲-۸ هفته همراه با پردنیزولون با دوز پایین  $0/5-0/1 \text{ mg/kg}$  هر ۴۸ ساعت و نیز تجویز سیکلوسپورین با دوز  $5 \text{ mg/kg}/24\text{hr}$  در شروع و پس از تنظیم دوز آن بر حسب سطح سرمی

## مقدمه

سندرم نفروتیک اولیه تقریباً ۹۰ درصد از موارد نفروز دوران کودکی را تشکیل می دهد. مطالعات جهانی نشان می دهد که در هر سال ۷-۲ مورد جدید از سندرم نفروتیک اولیه در هر صد هزار کودک زیر ۱۶ سال به وقوع می پیوندد که شیوع جمعی آن ۱۵/۷ در هر صد هزار کودک می باشد (۲،۱). بیماران در اغلب موارد بدلیل ادم یا عفونت باکتریال به کلینیک مراجعه می کنند. در اکثر موارد اینگونه کودکان که معمولاً با دوره های کوتاه مدت پردنیزولون خوراکی درمان می شوند، بعد از چند نوبت عود، بهبودی می یابند (۲)، معهذ در دو گروه از بیماران این روند مشاهده نمی شود. گروه اول کودکانیکه بدلیل وابستگی به پردنیزولون و نیاز به دریافت استروئید با دوز بالا و به مدت طولانی در معرض خطرات ناشی از عوارض داروی مذکور مثل اختلال رشد، استئوپنی، کاتاراکت، پرفشاری خون و... می باشند (۳،۲،۱) و گروه دوم کودکانی هستند که بدلیل مقاوم بودن به استروئید خوراکی، لازم است از داروهای ایمونوسپرسیو استفاده نمایند که در این حالت بصورت بالقوه با عوارض خطرناکی مثل استریلیتی، نارسایی مغز استخوان، پیدایش سرطانهای ثانویه و... مواجه بوده و در صورت عدم پاسخ به درمانهای فوق پیدایش نارسایی پیشرفته کلیه در آنها اجتناب ناپذیر خواهد بود (۲،۱). اگرچه سندرم نفروتیک از بیماریهای غیرشایع در طب اطفال می باشد، لیکن به دلیل ازمان بیماری و معضلاتی که در ارزیابی و برنامه درمانی این بیماران وجود دارد، رقم قابل توجهی از بیماران مراجعه کننده به مراکز نفروولوژی اطفال را این بیماران تشکیل می دهند (۱). مطالعات متعدد انجام شده در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه نشان دهنده وجود همبستگی بین یافته های بالینی و هیستوپاتولوژی کلیه و نیز داده های کلینیکی با چگونگی پاسخدهی به درمان می باشد (۸،۱۲-۱۰). با توجه به بالا بودن آمار بیماران مورد مطالعه به نظر می رسد بررسی کلینیکوپاتولوژی و نیز نحوه پاسخ به درمان های مختلف بتواند در پیش بینی پی آمد بیماری در شروع نفروز و در کودکان در معرض خطر، انجام برخی درمانهای تهاجمی در این گروه از بیماران در جهت حفظ عملکرد کلیه، کاهش آزردهی پاراناشیم کلیه و پیشگیری احتمالی از پیدایش برخی عوارض غیرقابل جبران و نیز دستیابی به برخی روشهای درمانی مؤثر و مفید، کمک کننده باشد (۴،۱). این پژوهش به

۴) سندرم نفروتیک مقاوم به استروئید: بصورت تداوم نشانه‌های نفروز و فقدان پاسخ به استروئید، علیرغم دریافت پردنیزولون به مقدار  $2 \text{ mg/kg/24hr}$  حداقل برای ۴ الی ۸ هفته.

۵) سندرم نفروتیک مقاوم به استروئید و سیکلوفسفاماید: به ترتیب بصورت تداوم نشانه‌های نفروز و فقدان علائم بهبودی کامل یا نسبی، علیرغم دریافت پردنیزولون به مقدار  $\text{mg/kg/24hr}$  ۲ حداقل برای ۴ الی ۸ هفته و نیز دریافت یک دوره سیکلوفسفاماید با دوز  $2-3 \text{ mg/kg/24hr}$  برای ۱۲-۸ هفته.

۶) عود (Relapse): بصورت ظاهر شدن مجدد پروتئین اوری به مقدار مساوی یا بیش از  $50$  میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و کاهش غلظت آلبومین سرم به سطحی کمتر از  $30 \text{ g/l}$  و یا افزایش نسبت پروتئین به کراتینین ادرار به رقمی بالاتر از  $2$  پس از یک دوره بهبودی.

۷) عود مکرر (Frequent relapses): بصورت عود به تعداد ۲ یا بیشتر طی ۶ ماه از پاسخ اولیه یا به صورت عود به تعداد ۴ یا بیشتر طی ۱۲ ماه.

۸) بهبودی کامل (Complete remission): بصورت کاهش دفع پروتئین ادرار به مقدار کمتر از  $10$  میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ۲۴ ساعت و افزایش غلظت آلبومین سرم به مقادیری بالاتر از  $30$  گرم در لیتر و یا دفع پروتئین به مقدار کمتر از  $4 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$ .

۹) بهبودی نسبی (Partial remission): بصورت برطرف شدن ادم و دفع پروتئین از ادرار در حد  $10$  تا  $50$  میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ۲۴ ساعت و رسیدن غلظت آلبومین سرم به مقادیری بالاتر از  $25 \text{ g/l}$ .

۱۰) رمیسیون طولانی مدت: باقی ماندن بیمار در وضعیت بهبودی کامل و بدون عود به مدت ۵ سال و یا بیشتر.

۱۱) نارسایی مزمن کلیه: بصورت کاهش فیلتراسیون گلومرولی به کمتر از ۲۵ تا ۱۰ درصد نرمال.

۱۲) نارسایی پیشرفته کلیه: بصورت کاهش فیلتراسیون گلومرولی به کمتر از ۱۰ درصد نرمال (۲،۱).

سیکلوسپورین در ادامه درمان، حداقل بمدت یک سال در کودکان مقاوم به استروئید یا سیکلوفسفاماید و نیز برخی از بیماران مبتلا به نفروز وابسته به استروئید، از دیگر اقدامات درمانی انجام شده جهت القاء رمیسیون در گروههای مذکور بود.

بیماران در چند هفته اول شروع درمان هر هفته به طور سرپایی در کلینیک نفرولوژی ضمن معاینه فیزیکی از نظر کنترل داده‌های آزمایشگاهی مثل شمارش گلبول‌های سفید خون، الکترولیت‌های سرم، سطح پروتئین کل سرم، پروتئین ادرار ۲۴ ساعته، کراتینین سرم، اوره، آنزیم‌های کبدی و فاکتورهای انعقادی مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند.

سن زیر یکسال و بالای ۱۰ سال، هماچوری ماکروسکوپی، پرفشاری خون، سابقه فامیلی بیماری کلیوی، هماچوری میکروسکوپی، نارسایی کلیه غیر قابل انتساب به هیپوولمی از عمده اندیکاسیون‌های بیوپسی کلیه قبل از شروع درمان بودند. همچنین بروز مقاومت یا وابستگی به استروئید و پیدایش عودهای مکرر از جمله اندیکاسیون‌های بیوپسی کلیه در ادامه درمان محسوب می‌شدند. تمام نمونه‌های بیوپسی کلیه به کمک میکروسکوپ نوری و ایمونوفلورسانس مورد بررسی قرار می‌گرفتند. اطلاعات مربوط به سن، جنس، هیستوپاتولوژی، نوع درمان، میزان عود و یا بهبودی بیماران پس از استخراج از پرونده‌ها در پرسشنامه تدوینی ثبت می‌گردید. در این تحقیق داده‌ها توسط نرم افزار آماری SPSS و با کمک آزمونهای آماری t-test, Chi-Square test, Fisher Exact test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $P < 0.05$  معنی‌دار تلقی شد.

تعاریف بکار رفته در این مطالعه عبارت بودند از:

۱) سندرم نفروتیک: بصورت پروتئین اوری (بیش از  $40$  میلی‌گرم در ساعت به ازای هر متر مربع سطح بدن)، ادم، هیپوآلبومینمیا (کاهش آلبومین سرم به مقدار کمتر از  $25$  گرم در لیتر).

۲) سندرم نفروتیک وابسته به استروئید: بصورت مثبت بودن سابقه حداقل دو عودپسی در طی در زمان درمان بیمار با کورتیکوستروئید یا طی ۱۴ روز از قطع پردنیزولون.

۳) پاسخ‌دهی اولیه به استروئید (Initial responder): بصورت کاهش دفع پروتئین از ادرار به مقدار کمتر از  $4 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$  تا ۸ هفته از شروع درمان.

## یافته ها

از ۸ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک مادرزادی پاتولوژی سه بیمار به نفع DMP, FSGS, MCNS هر کدام یک مورد بود و ۵ کودک دیگر منجمله ۲ بیمار با سن بالاتر از یکسال در زمان تشخیص دچار Diffuse Mesangial Sclerosis (DMS) بودند. از کل ۵۰۲ کودک مورد مطالعه به جزء ۱۰ مورد ۵ بیمار به دلیل بهبودی خودبه خود در زمان ارزیابی آزمایشگاهی و ۵ بیمار به لحاظ ابتلا به سندرم نفروتیک مادرزادی از نوع (DMS)، ۴۹۲

در این بررسی که بر روی ۵۰۲ بیمار با تشخیص سندرم نفروتیک اولیه انجام گردید، ۱۸۴ بیمار (۳۷/۵ درصد) بیوسی کلیه شدند. سندرم نفروتیک با تغییرات ناچیز (MCNS) شایعترین ونفروپاتی ممبرانو (MN) نادرترین علت سندرم نفروتیک بود. حداکثر شیوع سندرم نفروتیک در کودکان ۱-۵ سال مشاهده گردید (جدول ۱).

جدول ۱- فراوانی (%) انواع هیستوپاتولوژی در ۱۸۴ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه به تفکیک سن

پاتولوژی سن (سال)	MCNS <sup>1</sup>	FSGS <sup>2</sup>	DMP <sup>3</sup>	MPGN <sup>4</sup>	FPGN <sup>5</sup>	CNS <sup>6</sup>	MN <sup>7</sup>	کل
< ۱	(۰/۰)	(۰/۵) ۱	(۱/۱) ۲	(۰/۰)	(۰/۰)	(۳/۳) ۶	(۰/۰)	(۱/۹) ۹
۱-۵	(۲۴/۵) ۴۵	(۱۲) ۲۲	(۵/۶) ۱۴	(۰/۵) ۱	(۱/۱) ۲	(۱/۱) ۲	(۰/۵) ۱	(۴۷/۳) ۸۷
۶-۱۲	(۱۲) ۲۲	(۹/۸) ۱۸	(۲۲) ۱۱	(۱۰/۳) ۱۹	(۴/۹) ۹	(۰/۰)	(۲/۷) ۵	(۴۵/۷) ۸۴
> ۱۲	(۰/۰)	(۰/۰)	(۰/۵) ۱	(۰/۵) ۱	(۰/۵) ۱	(۰/۰)	(۰/۵) ۱	(۲/۲) ۴
کل	(۳۷/۴) ۶۷	(۲۲/۳) ۴۱	(۱۵/۲) ۲۸	(۱۱/۴) ۲۱	(۶/۵) ۱۲	(۴/۳) ۸*	(۳/۸) ۷	(۱۰۰) ۱۸۴

- 1) MCNS: minimal change nephrotic syndrome  
2) FSGS: focal segmental glomerulosclerosis  
3) DMP: diffuse mesangial proliferation  
4) MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis

- 5) FPGN: focal proliferative glomerulonephritis  
6) CNS: congenital nephrotic syndrome  
7) MN: membranous nephropathy

بیمار (۹۸ درصد) منجمله ۳ بیمار مبتلا به CNS با هیستوپاتولوژی DMP, FSGS, MCNS هر کدام یک مورد تحت درمان با پردنیزولون قرار گرفتند. برای ارزیابی نتایج درمانی با داروهای مختلف، بیمارانی در مطالعه لحاظ شدند که حداقل دو سال از زمان پیگیری آنها سپری می شد. از ۳۷۱ بیمار پیگیری شده، پاسخ به استروئید خوراکی در ۲۹۴ بیمار (۷۹/۲ درصد) مثبت بود و در ۷۷ بیمار (۲۰/۸ درصد) مقاومت اولیه به استروئید مشاهده شد. چگونگی پاسخ به استروئید در انواع هیستوپاتولوژیهای سندرم نفروتیک در جدول ۲ نشان داده شده است.

ر این بررسی ۱۰۳ بیمار بعلت عود مکرر یا وابستگی به استروئید تحت درمان با لوامیزول به صورت یک روز در میان همراه با پردنیزولون بادوزپایین (۰/۵mg/kg/48/hr) قرار گرفتند. در ۷ بیمار مقاومت به لوامیزول دیده شد و از ۹۶ بیمار باقیمانده ۳۳ کودک (۳/۱۷ درصد) رمیسیون طولانی مدت پیدا کردند و ۶۶

بیمار (۶۰/۶ درصد) دچار عود مکرر شدند. در نهایت از کل بیمارانی مورد مطالعه ۳۳۱ کودک با حملات متعدد عود مواجه شدند که از این تعداد حداقل طی دو سال پیگیری در ۹۲ بیمار یک عود، در ۱۲۶ بیمار ۲-۴ عود و در ۱۱۳ کودک ۵ عود یا بیشتر دیده شد. از ۹۸ بیمار دریافت کننده سیکلوفسفاماید (۲۴ بیمار به دلیل وابستگی به استروئید و ۷۴ بیمار به لحاظ مقاوم بودن به پردنیزولون) ۴۹ مورد (۵۰ درصد) مقاوم به داروی مذکور بودند و از ۴۹ بیمار (۵۰ درصد) باقیمانده ۲۲ مورد (۲۲/۴ درصد) رمیسیون طولانی مدت پیدا کردند و ۲۷ بیمار (۲۷/۶ درصد) طی ۱-۲ سال دچار عود شدند. پاسخ درمانی مثبت به سیکلوفسفاماید در موارد وابسته به استروئید (۸۸/۵ درصد) و یا با پاتولوژی MCNS (۷۶ درصد) اختلاف آماری معنی داری نسبت به پاسخ درمانی مثبت به دارو در موارد مقاوم به استروئید (۲۸/۶ درصد) و یا با پاتولوژی FSGS (۱۳ درصد) داشت ( $P < 0.05$ ).

بیمار (۹۸ درصد) منجمله ۳ بیمار مبتلا به CNS با هیستوپاتولوژی DMP, FSGS, MCNS هر کدام یک مورد تحت درمان با پردنیزولون قرار گرفتند.

برای ارزیابی نتایج درمانی با داروهای مختلف، بیمارانی در مطالعه لحاظ شدند که حداقل دو سال از زمان پیگیری آنها سپری می شد. از ۳۷۱ بیمار پیگیری شده، پاسخ به استروئید خوراکی در ۲۹۴ بیمار (۷۹/۲ درصد) مثبت بود و در ۷۷ بیمار (۲۰/۸ درصد) مقاومت اولیه به استروئید مشاهده شد. چگونگی پاسخ به استروئید در انواع هیستوپاتولوژیهای سندرم نفروتیک در جدول ۲ نشان داده شده است.

ر این بررسی ۱۰۳ بیمار بعلت عود مکرر یا وابستگی به استروئید تحت درمان با لوامیزول به صورت یک روز در میان همراه با پردنیزولون بادوزپایین (۰/۵mg/kg/48/hr) قرار گرفتند. در ۷ بیمار مقاومت به لوامیزول دیده شد و از ۹۶ بیمار باقیمانده ۳۳ کودک (۳/۱۷ درصد) رمیسیون طولانی مدت پیدا کردند و ۶۶

جدول ۲- فراوانی (%) میزان پاسخ به استروئید در \* ۱۷۹ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه به تفکیک انواع هیستوپاتولوژی

هیستوپاتولوژی	پاسخ مثبت به استروئید	مقاومت به استروئید	پاسخ نسبی به استروئید	کل
MCNS	۱۷ (۷۱)	۲۰ (۲۹)	۰ (۰)	۶۷ (۱۰۰)
FSGS	۶ (۱۴/۶)	۳۵ (۸۵/۴)	۰ (۰)	۴۱ (۱۰۰)
DMP	۸ (۲۸/۵)	۲۰ (۷۱/۵)	۰ (۰)	۲۸ (۱۰۰)
MCGN	۴ (۱۹)	۱۶ (۷۶/۲)	۱ (۴/۸)	۲۱ (۱۰۰)
FPGN	۱ (۸/۳)	۱۱ (۹۱/۷)	۰ (۰)	۱۲ (۱۰۰)
MN	۱ (۱۴/۳)	۴ (۵۷)	۲ (۲۸/۶)	۷ (۱۰۰)
CNS	۰ (۰)	۳ (۱۰۰)	۰ (۰)	۳ (۱۰۰)

\* از ۱۸۴ بیمار بی‌پاسخی شده در ۵ مورد به دلیل ابتلا به CNS و از نوع DMS پردنیزولون شروع نشد.

درصد) بدلیل عدم مراجعه بعدی و یا کوتاه بودن مدت پیگیری سیر نهایی بیماری مشخص نگردید. ۶ مورد (۱/۲ درصد) از کل بیماران مورد مطالعه که همه آنها بدلیل عدم پاسخ به درمانهای انجام شده دچار نارسایی پیشرفته کلیه شده بودند، فوت کردند.

## بحث

سندرم نفروتیک یکی از بیماریهای نادر در طب اطفال می‌باشد که بیشترین شیوع آن در کودکان سنین قبل از دبستان می‌باشد. طبق گزارش ISKDC، ۸۰ درصد بیماران قبل از ۶ سالگی علامت دار می‌شوند (۵). در بررسی ما نیز حداکثر شیوع بیماری بین سنین ۵-۱ سال بود. ISKDC (۵) در مطالعه ای شیوع ضایعات هیستوپاتولوژی در ۴۷۱ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک را بترتیب زیر گزارش نمود: MCNS (۷۷ درصد)، FSGS (۷/۸ درصد)، MPGN (۵/۱ درصد)، DMP (۲ درصد)، MN (۱/۲ درصد). در مطالعه ما شیوع MCNS (۳۷/۴ درصد)، FSGS (۲۲/۳ درصد)، MPGN (۱۵/۲ درصد)، DMP (۱۱/۴ درصد) و MN (۳/۸ درصد) بود. در پژوهش Kari در سال ۲۰۰۲ که در آن ضایعات هیستوپاتولوژی ۱۳۲ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک طی سالهای ۱۹۹۲-۱۹۸۳ با ۴۶ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک طی سالهای ۲۰۰۱-۱۹۹۷ مورد مقایسه قرار گرفته بود، شیوع MCNS در گروه اول ۷۹/۵ درصد و در گروه دوم ۶۵ درصد بود در حالیکه شیوع FSGS در گروه اول ۱۷ درصد و در گروه دوم ۳۵ درصد و شیوع MPGN در گروه اول ۵/۳ درصد و در گروه دوم ۱۵/۲ درصد بود (۶). در مطالعه Gulati و همکاران در سال ۱۹۹۹ میزان شیوع FSGS در کودکان مبتلا به

۴۸ بیمار (۳۷ مورد به دلیل مقاوم بودن به پردنیزولون و سیکلوفسفاماید، ۸ مورد به لحاظ وابستگی به استروئید و مقاوم بودن به سیکلوفسفاماید و ۳ مورد به لحاظ عود مکرر و عدم پاسخدهی به سیکلوفسفاماید)، ۲۰ بیمار (۱۲ مورد به لحاظ مقاوم بودن به پردنیزولون، ۶ مورد به جهت وابستگی به استروئید و ۲ مورد به دلیل عود مکرر) در ردیف ۶۸ بیماری بودند که تحت درمان با سیکلوسپورین قرار گرفتند. از این تعداد ۳۷ بیمار (۵۴/۴ درصد) به داروی مذکور مقاوم بودند و در ۲۸ بیمار (۴۱/۳ درصد) علیرغم پدیدایش رمیسیون در ۳-۴ ماه اول شروع درمان، ۱۵ مورد (۲۲/۲ درصد) طی دو سال از شروع درمان، دچار عود شدند و ۱۳ مورد (۱۹ درصد)، رمیسیون طولانی مدت پیدا کردند. در هیچیک از بیماران همزمان با مصرف سیکلوفسفاماید یا سیکلوسپورین لوامیزول تجویز نگردید و همانگونه که قبلاً اشاره شد از این دارو فقط در بیماران مبتلا به نفروز وابسته به استروئید یا عود مکرر استفاده شد. پاسخ درمانی مثبت به سیکلوسپورین در موارد وابسته به استروئید (۹۴/۱ درصد) و یا با پاتولوژی MCNS (۷۲ درصد) اختلاف آماری معنی داری نسبت به پاسخ درمانی مثبت به دارو در موارد مقاوم به استروئید (۲۰/۹ درصد) و یا با پاتولوژی FSGS (۱۷ درصد) داشت ( $p < 0.05$ ). در نهایت از ۵۰۲ بیمار مورد مطالعه ۷۳ بیمار (۱۴/۵ درصد) رمیسیون طولانی مدت پیدا کردند و هیچگاه دچار عود نشدند. ۲۱۵ بیمار (۴۲/۸ درصد) دوره‌های متعدد رمیسیون و عود را تجربه نمودند و مدت زمان رمیسیون در این گروه از بیماران محدود ای بین ۱ تا ۵ سال را شامل می‌شد. ۸۶ بیمار (۱۷ درصد) همانند گروه قبلی دچار دوره‌های مکرر رمیسیون و عود بودند، لیکن مدت رمیسیون آنها هیچگاه به بیش از یکسال نمی‌رسید. ۳۳ بیمار (۶/۶ درصد) دچار نارسایی مزمن کلیه شدند. ۴۳ بیمار (۸/۶ درصد) به تمام درمانها مقاوم بودند. در ۵۲ بیمار (۱۰/۴

موارد معمولی و تیپیک بیماری که به استروئید پاسخ مثبت داده بودند، بیوپسی نشدند و تنها ملاک بیوپسی در این گروه از بیماران عدم پاسخ به درمان بود، از طرف دیگر تعداد زیادی از بیماران گروه MCNS برخلاف دیگر مطالعات انجام شده بیوپسی نشدند.

یکی از ویژگیهای سندرم نفروتیک در کودکان پاسخ بسیار مناسب به استروئید می باشد. در گزارش International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) حدود ۷۸ درصد از بیماران به استروئید پاسخ مثبت دادند که ۹۱/۸ درصد آنها مبتلا به MCNS بودند (۵) Matto (۸) این میزان را ۹۰ درصد و Gulrti (۹)

سندرم نفروتیک از ۲۰ درصد بین سالهای ۹۲-۱۹۹۰ به ۴۷ درصد بین سالهای ۹۶-۱۹۹۲ افزایش یافت (۷). این نتایج بیانگر افزایش شیوع FSGS و MPGN در سالهای اخیر می باشد (۶،۷). در مطالعه ما نیز همانند گزارش ISKDC، سندرم نفروتیک با ضایعات ناچیز (MCNS) شایعترین و MN نادرترین علت نفروز می باشد و تنها در میزان شیوع اختلاف وجود دارد که بنظر می رسد ناشی از اختلاف موجود در اندیکاسیونهای متفاوت بیوپسی باشد. در گزارش ISKDC تمام کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک بیوپسی شده بودند در حالیکه در بررسی ما صرفاً در مواردی بیوپسی انجام گرفت که سیر بالینی و نحوه پاسخگویی به استروئید منطبق با معیارهای بیماران مبتلا به MCNS نبود، بعبارت دیگر در مطالعه ما

جدول ۳- فراوانی نسبی پاسخدهی به استروئید در مطالعات مختلف بر حسب نوع هیستوپاتولوژی

پاتولوژی	ISKDC (۵)	White (۱۰)	Churg (۱۱)	Bodaghi (۱۲)	مطالعه ما
MCNS	٪۹۲/۸	٪۹۱	٪۹۵	٪۷۱/۵	٪۷۱
FSGS	٪۲۰/۷	٪۱۹/۵	٪۱۶/۷	٪۲۴/۵	٪۱۴/۶
DMP	٪۰	٪۱۱	٪۷۵	٪۳/۸	٪۲/۵
MPGN	٪۷/۴	٪۵/۶	٪۱۶/۷	٪۰	٪۱۹

مطالعات دیگر نشان میدهد که درمان با لوامیزول موجب کاهش عوارض جانبی استروئید شده و در درمان عودهای مکرر سندرم نفروتیک خصوصاً در افراد وابسته به استروئید موثر می باشد (۱۴، ۱۵، ۱۶). در بررسی ما ۹۲/۳ درصد کودکان پاسخ اولیه مثبت به لوامیزول داشتند که در ۳۳ مورد (۳۱/۷ درصد) از آنها رمیسیون طولانی مدت مشاهده شد. یکی از اقدامات درمانی در برخورد با بیماران مقاوم به استروئید و یا بیماران با عود مکرر و وابسته به استروئید استفاده از سیکلوفسفامید می باشد. در مطالعه Arbtsge ۴۰ درصد بیماران وابسته به استروئید پاسخ مثبت به سیکلوفسفامید داشتند (۱۷). در پژوهش Seigel، ۵۰ درصد بیماران وابسته به استروئید با هیستوپاتولوژی غیر از MCNS، به سیکلوفسفامید پاسخ ندادند (۱۸). Lieberman سیکلوفسفامید را در درمان FSGS بدلیل تأثیر مطلوب آن در کاهش پروتئینوری و افزایش آلبومین سرم مؤثر دانست (۱۹). Tune B نیز به نتیجه مشابهی دست یافت (۲۰) ولی در بررسی Tobin در بیماران مقاوم به استروئید با پاتولوژی FSGS پاسخ مثبتی مشاهده نشد (۲۱). در مطالعه ما ۵۰ درصد بیماران با این دارو به رمیسیون رفتند که از این تعداد (۲۷/۶ درصد) موارد طی ۲ سال پس از درمان دچار عود شدند و در ۲۲/۴ درصد موارد رمیسیون طولانی مدت حاصل

انرا ۸۳ درصد گزارش نمود. در بیماران ما میزان پاسخ دهی اولیه به استروئید ۷۹/۲ درصد بود که مشابه گزارش ISKDC می باشد. علت این اختلاف با نتایج بدست آمده از سایر تحقیقات بدلیل انجام این مطالعه در مرکز نفروولوژی کودکان می باشد.

چراکه بیماران حساس به استروئید از طرف متخصصین اطفال کمتر به اینگونه مراکز ارجاع و معرفی می شوند. پاسخ به استروئید بر حسب پاتولوژیهای مختلف بیماری نیز متفاوت می باشد. در پژوهشهای مختلفی که در این زمینه انجام شده، آمارهای متفاوتی در ارتباط با نتایج پاسخ دهی ارائه شده است (جدول ۳). تفاوت آشکار در بررسی ما با سایر مطالعات، پاسخدهی کمتر بیماران مبتلا به MCNS و FSGS به درمان با استروئید می باشد، زیرا در مطالعه ما فقط از موارد شدید MCNS بیوپسی بعمل آمد و همانگونه که قبلاً اشاره شد در موارد معمولی و در بیماران حساس به استروئید بیوپسی کلیه انجام نشد.

با توجه به اینکه وابستگی به استروئید و عود مکرر بیماران را در معرض عوارض درمان طولانی مدت استروئید قرار می دهد، لذا جهت کاهش موارد عود و کاهش دوز استروئید از لوامیزول استفاده می شود. Muller پاسخ مثبت درمانی به لوامیزول را در ۶۵ درصد بیماران وابسته به استروئید گزارش نمود (۱۳). نتایج

(۲۹). در این پژوهش، ۴۱/۳ درصد بیماران با داروی مذکور به رمیسیون رفتند. پاسخ مثبت به سیکلوسپورین در ۹۴/۱ درصد از بیماران وابسته به استروئید، ۲۰/۹ درصد از بیماران مقاوم به استروئید، ۷۲ درصد از بیماران MCNS و ۱۷ درصد از بیماران FSGS دیده شد و پاسخ به درمان بین بیماران وابسته و مقاوم به استروئید و نیز بین پاتولوژی MCNS و FSGS از نظر آماری معنی‌دار بود. نتیجه دیگر مطالعات انجام شده بیانگر این است که سیکلوسفاماید در بیماران وابسته به استروئید و با هیستولوژی MCNS پاسخدهی بهتری دارد (۲۸-۳۴). در رابطه با پی‌آمد بیماری، در مطالعه ای که توسط White انجام شد، رمیسیون طولانی مدت در ۵/۴ درصد، عود مکرر در ۴۰/۷ درصد و پروتئینوری مداوم در ۹/۵ درصد از بیماران مشاهده گردید (۱۰). در مطالعه دیگری عود در ۳۳ درصد بیماران دیده شد و کمتر از ۱۰ درصد بیماران مقاوم به استروئید، دچار نارسایی پیشرفته کلیه شدند (۳۵). در بیماران ما رمیسیون طولانی مدت در ۱۴/۵ درصد، عود بیماری در ۵۹/۹ درصد، تداوم پروتئینوری در ۸/۶ درصد و پیشرفت بسمت نارسایی مزمن کلیه در ۶/۶ درصد از بیماران مشاهده شد. طبق گزارش ISKDC میزان مرگ در سندرم نفروتیک ۲/۵ درصد می‌باشد (۹). معهذاً میزان مرگ و میر در مطالعه ما ۱/۲ درصد بود که همگی آنها دچار نارسایی پیشرفته کلیه بودند.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که MCNS شایعترین علت نفروز در کودکان بوده و پاسخدهی به درمان در گروه وابسته به استروئید و یا بیماران دارای پاتولوژی MCNS به سیکلوسپورین و سیکلوسفاماید بهتر از گروه مقاوم به استروئید و یا دارای پاتولوژی FSGS می‌باشد. همچنین تجربه ما نشان داد که لوامیزول در کاهش موارد عود و تقلیل دوز استروئید مورد نیاز برای ایجاد رمیسیون طولانی مدت در بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک ایدوپاتیک و حساس به پردنیزولون و از نوع وابسته به استروئید و عود مکرر دارای فوائد کلینیکی مطلوبی می‌باشد.

شد. همچنین در بیماران وابسته به استروئید ۸۸/۵ درصد و در بیماران مقاوم به استروئید ۲۸/۶ درصد پاسخ مثبت مشاهده شد. در بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک از نوع MCNS و نیز کودکان مبتلا به نفروز از نوع FSGS پاسخ مثبت به سیکلوسفاماید بترتیب ۷۶ درصد و ۱۳ درصد بود. همچنین بین بیماران وابسته و مقاوم به استروئید و نیز بین پاتولوژی MCNS و FSGS از نظر پاسخ به درمان اختلاف آماری معنی‌داری دیده شد. نکته ای که در تمام این مطالعات مشترک می‌باشد، این است که پاسخدهی به سیکلوسفاماید در بیماران وابسته به استروئید بهتر از بیماران مقاوم به استروئید و در گروه MCNS بهتر از FSGS می‌باشد (۲۲، ۱۸، ۱۷).

در سندرم نفروتیک مقاوم به استروئید و سیکلوسفاماید از سیکلوسپورین نیز استفاده می‌گردد. Zecevic در بیماران مقاوم به استروئید سیکلوسپورین را بعنوان اولین خط انتخابی در درمان سندرم نفروتیک بدون در نظر گرفتن یافته‌های هیستوپاتولوژیک توصیه نمود (۲۳). در مطالعه Hamed ۲۲ بیمار در محدوده سنی ۹-۱ سال با سندرم نفروتیک ایدوپاتیک بعلت عوارض توکسیک دارو و مقاوم بودن به استروئید، تحت درمان با سیکلوسپورین قرار گرفتند که در ۱۷ بیمار (۷۷ درصد) پاسخ مثبت بود (۱۳ مورد رمیسیون کامل، ۳ مورد رمیسیون نسبی، ۱ مورد عود) (۲۴). در مطالعه دکتر اصفهانی و همکاران از ۸ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک مقاوم به استروئید و سیکلوسفاماید پاسخ درمانی به سیکلوسپورین در ۵ مورد مثبت بود (۲۵). در مطالعه Tune B سیکلوسپورین در ۳۵ درصد از بیماران مبتلا به FSGS موجب رمیسیون کامل یا نسبی شد (۲۰). در بررسی Meyrier ۲۰ درصد بیماران مبتلا به FSGS با این دارو رمیسیون کامل پیدا کردند (۲۶). در گزارش Cattran سیکلوسپورین در درمان FSGS مقاوم به استروئید موثر بود و موجب کاهش پروتئینوری شد (۲۷) از طرف دیگر Sancewicz تجویز سیکلوسپورین را در به تاخیر انداختن بروز نارسایی پیشرفته کلیه در مبتلایان به FSGS موثر دانست (۲۸). در بررسی Smoyer میزان پاسخ به سیکلوسپورین در فرم وابسته به استروئید ۷۰-۱۰۰ درصد و در فرم مقاوم به استروئید ۱۰۰-۰ درصد گزارش شد و ۷۸ درصد بیماران رمیسیون کامل، ۱۸ درصد پاسخ نسبی و ۴ درصد عدم پاسخدهی داشتند

## منابع

- Clark G, Barratt TM. Steroid responsive nephrotic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds) of Pediatric Nephrology. 4th edn. Williams and Wilkins, Baltimore, 1999; pp 731-747.
- Nash MA, Edelmann CM Jr, Bernstein J, Barnett HL. The nephrotic syndrome. In: Edelmann (ed) of Pediatric kidney diseases. 2nd edn. Little Brown, Boston 1992; pp 1247-1266.
- Mendoza SA, Tune BM. Management of the difficult nephrotic b patient. The Pediatric Clinics of North America 1995 ;42: 1459-1468.
- Tarshish P, Tobin JR. Prognostic significance of the early course of nephrotic syndrome. J-Am-Soc-Nephrol 1997 ;8: 769-776.
- International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisolone. J Pediatr, 1981;98: 561-564.
- Kari JA. Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome in Western Saudi Arabia. Saudi Med J 2002 ; 23 : 317-321.
- Gulati S, Sharma AP, Gupta A. Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1999 ; 34: 646-650.
- Matto TK, Mahmood MA. Nephrotic syndrome in Saudi children: Clinicopathological study of 150 cases. Pediatric Nephrology 1990 ;4: 517-519.
- Gulrti S, et al. Steroid response pattern in Indian children with nephrotic syndrome. Acta Pediatric 1994 ;83: 530-533.
- White RHR, Glasgow EF, Millis RJ. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. Lancet 1970;1: 1353-1359.
- Churg J, Habib R, White RHR. Pathology of the nephrotic syndrome. A report for the international Study of Kidney Diseases in children. Lancet 1970;1: 1299-1302.
- Bodaghi E, Vazirian Sh, Madani A, Shamsa AMZ, Malek Afzali H, Elmi F. Primary nephrotic syndrome in Iran. Clinicopathological study of 310 cases. Pediatric Nephrology 1986;7: 127-130.
- Muller TJ. Levamisole treatment in steroid sensitive and steroid resistance nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology 1998 ; 12: 215-218.
- Bagga A, Sharma A. Levamisole therapy in corticosteroid dependent nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology 1997 ;11: 41541-7.
- Ksiazek J, Krynski J. Evaluation of the efficacy of levamisole in corticosteroid- dependent nephrotic syndrome in children. Pediatr Pol 1995; 70: 1037-1042.
- Kemper MJ, Amon O, Timmermann K, Atrogge H, Muller DE. The treatment with levamisole of frequently relapsing steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. Dtsch-Med-Wochenschr 1998 27; 123: 239-243.
- Arbeitsgemeinschaft fur padiatrische Nephrologie. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. N Engl J Med 1982; 306: 451-454.
- Siegel NJ, Gaudio K, Krassner L. Steroid dependence nephrotic syndrome in children: Histopathological and relapse after cyclophosphamide treatment. J Kidney 1981;19: 454.
- Lieberman KV, Tejani A, a randomized double-blind, placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. J Am Soc Nephrol 1996 ;7: 56-63.
- Tune BM, Lieberman E, Mendoza S. Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: a treatable disease. Pediatr Nephrol 1996 ; 10: 772-778.
- Tobin TJ. Cyclophosphamide dose not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. Pediatric Nephrology 1996 ;10: 590-593.
- Kano K, Kyo K. Comparison between pre-and post treatment clinical and renal biopsy in children receiving low dose cyclosporin A for 2 years for steroid dependent nephrotic syndrome. Clin Nephrol 1999 ;52: 19-24.
- Zecevic CE, Milicic D, Misanovic V. Remission of nephrotic syndrome in children treated with corticosteroid and other immunosuppressive therapy. Med Arch 1999 ;53: 35-38.
- Hamed RM. Treat of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. J Nephrol 1997 ; 10: 266-270.

25. Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin-A. *J- Nephrol* 1997;10: 14-24.
26. Cattran DC, Appel GB, Hebert L. A randomized trial of cyclosporin in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 2220-2226.
27. Sancewicz PK, Slowiaczek E, Kwinta RJ. Long-term cyclosporin A therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Przegl Lek* 1996; 53: 365-368.
28. Smoyer WE, Gregory MJ, Bajwa RS, Johnson KJ, Bunchman TE. Quantitative morphometry of renal biopsies prior to cyclosporin in nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 1998; 12: 737-743.
29. Dudzik B, Kaczmarczyk K, Radziszewski A, Sulowicz W. Use of cyclosporin A and new immunosuppressive drugs in the therapy of glomerulonephritis. *Przegl Lek* 2001; 58: 798-804.
30. Aksu N, Turker M, Erdogan H. Cyclosporin A plus prednisone treatment of steroid-sensitive frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Turk J Pediatr* 1999; 41: 225-230.
31. Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-years cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 33-38.
32. Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy: evidence-based recommendation. *Kidney Int* 1999 ;70[Suppl] : S 47-55.
33. Singh A, Tejani C, Tejani A. One center experience with cyclosporin in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1999 ;13: 26-32.
34. Trompeter P, Lloyd B. Long-term outcome of children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985;1: 368-370.