

نفریت لوپوسی در کودکان: مطالعه کلینکوپاتولوژی ۲۰ مورد در اهواز

علی احمدزاده^{۱*}، علی درخشان^{۲**}، آذر احمدزاده^{۳***}

چکیده

هدف: لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) بیماری التهابی مزمنی با علت نامشخص است که ممکن است هر عضوی از بدن را مبتلا نماید. نفریت مشکل عمده بیماران لوپوسی است. گرفتاری بالینی کلیه در SLE کودکان شایعتر از بالغین است. هدف از این مطالعه بررسی سیر بالینی و هیستوپاتولوژی نفریت لوپوسی در کودکان و همچنین بررسی تأثیر و بی خطر بودن دوز بالای سیکلوفسفامید در درمان آن ها بود.

روش بررسی: بطور گذشته نگر ۲۵ کودک زیر ۱۶ سال که از ۱۳۷۴ لغایت ۱۳۷۵ در بیمارستان کودکان ابوذرا اهواز بستری شده بودند و تشخیص نفریت لوپوسی آن ها با بیوپسی کلیه از راه جلد روشن گردیده بود مورد مطالعه قرار گرفت. مطالعات بافتی تماماً در بیمارستان نمازی شیراز انجام یا تأیید شده بود. حداقل مدت پیگیری ۳۶ ماه در نظر گرفته شد. پنج بیمار بدلیل کوتاه بودن دوره پیگیری یا ناکافی بودن پرونده شان از مطالعه خارج شدند. یافته های بالینی و سرولوژی بیماران در هنگام بیوپسی استخراج شد. بیست بیمار باقیمانده براساس نتیجه بیوپسی کلیه و طبقه بندی^۱ WHO برای نفریت لوپوسی، بصورت زیر درمان شدند: یک بیمار (کلاس I) با دوز پایین پردنیزولون، ۷ بیمار (کلاس II, III) با دوز بالای پردنیزولون، دیورتیک و داروی ضد فشارخون و ۱۲ بیمار (کلاس IV) با دوز بالای پردنیزولون و ۱۳ پالس وریدی متناوب سیکلوفسفامید (ماهانه برای ۶ ماه و سپس هر ۳ ماه) و متعاقباً میکوفنولات موفقیتل درمان شدند. نهایتاً یافته های بالینی، آزمایشگاهی و بافتی آن ها مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: از افراد مورد مطالعه ۱۳ (۶۵درصد) دختر و ۷ (۳۵درصد) پسر بودند. سن متوسط آن ها ۱۰/۲ سال (گستره ۵ تا ۱۳) بود. هیجده بیمار (۹۰درصد) بیش از ۸ سال سن داشتند. تظاهر کلیوی ۶۰درصد بیماران بصورت سندروم نفریتیک-نفروتیک بود. براساس نتیجه بیوپسی یک نفر (۵درصد) مبتلا به کلاس I، ۵ نفر (۲۵درصد) مبتلا به کلاس II، ۲ نفر (۱۰درصد) مبتلا کلاس III و ۱۲ نفر (۶۰درصد) مبتلا به کلاس IV بودند. ولی هیچ موردی از کلاس V گزارش نشد. بیماری ۸۵درصد مبتلایان با اقدامات درمانی فروکش نموده بود. سه بیمار به درمان پاسخ نداده بودند که از بین آن ها یک نفر تحت همودایلیز قرار گرفته بود و دو نفر نیز بدلیل نارسایی کلیه و ابتلای سیستم عصبی مرکزی فوت نموده بودند. از ۱۲ کودک مبتلا به کلاس IV، یازده نفر به پردنیزولون و پالس وریدی سیکلوفسفامید پاسخ داده بودند و هیچگونه عوارض کوتاه یا درازمدتی نیز در آن ها مشاهده نشده بود.

نتیجه گیری: به نظر می رسد که پالس های وریدی سیکلوفسفامید در اکثریت کودکان مبتلا به نفریت لوپوسی شدید (کلاس IV) قادر به بهبود بالینی و علایم کلیوی باشند. همچنین بنظر می رسد که MMF داروی مناسبی برای نگهداری وضعیت پایدار و درمان موارد مقاوم باشد. بهرحال، این مطالعه روی نمونه کمی صورت گرفته است. لذا برای تأیید تأثیر و بی خطر بودن پالس های وریدی سیکلوفسفامید مطالعه روی نمونه های بزرگتر ضروری است.

کلید واژه‌گان: لوپوس، نفریت، سیکلوفسفامید

1- World Health Organization

*دانشیار بخش نفرولوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

**دانشیار، بخش نفرولوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

***دستیار زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۱- نویسنده مسؤل

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۹/۲۹ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۶/۳/۱۹ اعلام قبولی: ۱۳۸۶/۴/۹

مقدمه

لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)^۱ بیماری التهابی مزمنی با علت نامشخص است که هر عضوی از بدن را ممکن است مبتلا نماید (۱). در مجموع ۶۰ تا ۸۰ درصد مبتلایان به SLE در سیر بیماری خود اختلال عملکرد کلیه دارند. ابتلای کلیه ممکن است از یافته های بدون علامت تا سندروم نفروتیک و نارسایی کلیه متفاوت باشد (۲). گرفتاری کلیه در کودکان شایعتر از بالغین است (۳). تشخیص SLE معمولاً زمانی مطرح می شود که بیمار ۴ معیار یا بیشتر از ۱۱ معیار وضع شده توسط انجمن روماتولوژی آمریکا را داشته باشد (۴). نفریت لوپوسی شایعترین علت بیمارگونی و مرگ مبتلایان به SLE است. بهمین جهت بیوپسی کلیه در تعیین پیش آگهی و نوع درمان اهمیت بسزایی دارد. تا قبل از ۱۹۷۰، پیش آگهی مبتلایان به SLE بسیار بد بود. ولی با درمان تهاجمی (تجویز پالس متیل پردنیزولون و سیکلوفسفامید وریدی) پیش آگهی بطور قابل ملاحظه بهبود یافته است، بطوریکه تعداد زیادی از درمان شدگان ظرف ۱۲ تا ۱۸ ماه در شرایط بهبود کامل یا نسبی قرار می گیرند و عملکرد کلیه ثابتی دارند. عفونت و نارسایی پایانی کلیه علت اصلی مرگ و میر این بیماران است (۷ و ۶ و ۵ و ۱). به منظور بررسی بالینی و پاتولوژی کودکان مبتلا به نفریت لوپوسی و همچنین بررسی تأثیر و بی خطر بودن پالس های وریدی سیکلوفسفامید در آن ها بر آن شدیم که تمام کودکانی که با تشخیص نفریت لوپوسی فعال در این مرکز طی ۱۰ سال گذشته بستری شده بودند مورد مطالعه قرار دهیم.

روش بررسی

این مطالعه یک پژوهش توصیفی گذشته نگر و از نوع بررسی موارد بوده و نمونه گیری به روش سرشماری است. در این بررسی تمام بیماران زیر ۱۶ سالی که با تشخیص نهایی نفریت لوپوسی طی سال های ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۵ در بخش نفرولوژی اطفال بیمارستان ابوذر اهواز بستری شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. ملاک انتخاب بیماران بر اساس داشتن حداقل ۴ معیار از ۱۱ معیار SLE وضع شده از طرف انجمن روماتولوژی آمریکا (۴)، شواهد بالینی و آزمایشگاهی گرفتاری گلوبولین (پروتئینوری، هماتوری و کاست گرانولر در سدیمان ادرار)، انجام بیوپسی و داشتن حداقل ۱۰ گلوبولین در نمونه بدست آمده و پیگیری بیماران حداقل بمدت ۳۶ ماه از زمان تشخیص بود. هماتوری زمانی اتلاق شد که حداقل ۱۰ گلبول قرمز در هر میدان قوی میکروسکپ و حداقل در دو نوبت مشاهده شده باشد و عللی نظیر عفونت ادراری و هیپرکلسمی رد شده باشد. پروتئینوری زمانی تلقی شد که ++ یا بیشتر پروتئین در بیش از دو نوبت داشته باشد. هیپوآلبومینمی به کمتر از ۲/۵ گرم در دسی لیتر و هیپرکلسترومی به بالاتر از ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر اتلاق شد. آنمی زمانی به حساب آمد که هموگلوبین کمتر از ۱۰ گرم در دسی لیتر باشد. پرفشاری خون براساس فشارخون سیستولیک و دیاستولیک بالاتر از صدک ۹۵ برای سن و جنس در نظر گرفته شد و در صورتیکه بیش از سه ماه طول کشیده باشد بعنوان پرفشاری خون پایدار تلقی گردید. ضایعات کلیوی بر اساس طبقه بندی WHO^۲ (۸) بود، بدین صورت که گلوبولین نرمال یا همراه با تغییرات ناچیز مزانژیال بعنوان کلاس I، پرولیفراسیون مزانژیال همراه با افزایش ماتریکس کلاس II، پرولیفراسیون فوکال و سگمنتال بعنوان کلاس III، پرولیفراسیون منتشر مزانژیال بعنوان کلاس IV و افزایش

2-World Health Organization

1- Systemic Lupus Erythematosus

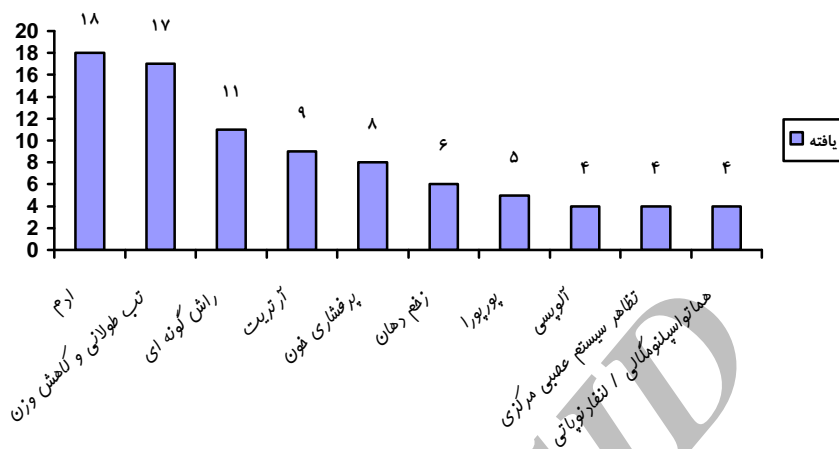
نین سرم شان بیش یک میلی گرم در دسی لیتر در دو نوبت بیشتر بود بعنوان اختلال عملکرد کلیه در نظر گرفته شدند. در صورتیکه بیش از سه ماه GFR کمتر از ۲۵ میلی لیتر در دقیقه بود بعنوان نارسایی مزمن کلیه و هنگامیکه GFR کمتر ۱۰ میلی لیتر در دقیقه بود بعنوان نارسایی پایانی کلیه در نظر گرفته شدند. روش محاسبه GFR بر اساس فرمول شوارتز ($GFR = K \times L / Cr$) بود که در آن L قد کودک به سانتیمتر و Cr کراتی نین سرم بر حسب میلی گرم در دسی لیتر و K ضریب ثابتی است که از ۰/۳۳ در نوزاد تا ۰/۷ در نوجوانان پسر متغیر است (۹). همچنین گلومولونفریت سریعاً پیشرونده^۲ زمانی تلقی گردید که در عرض ۲ تا چند هفته نارسایی پایانی کلیه عارض شود. فوت زمانی به دلیل بیماری تلقی شد که عوامل دیگر کنار گذاشته شده باشند.

یافته ها

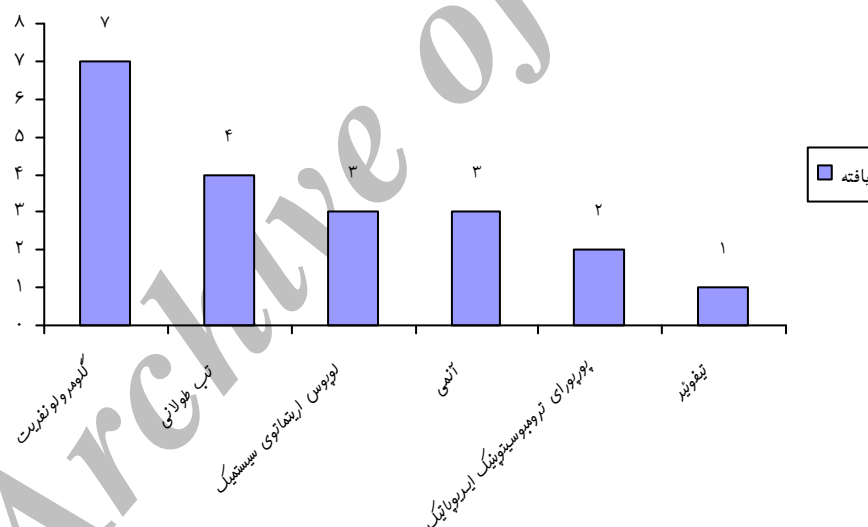
جمعاً ۲۵ کودک زیر ۱۶ سال مبتلا به نفریت لوپوسی در این مرکز بستری شده بودند که در بین آن ها ۵ نفر بدلیل ناکافی بودن دوره پیگیری، ناقص بودن پرونده و یا عدم مراجعه از مطالعه خارج شدند. از بیست نفر باقیمانده ۱۳ نفر (۶۵ درصد) دختر و ۷ نفر (۳۵ درصد) پسر بودند. میانگین سنی آن ها ۱۰/۲ سال و گستره سنی آن ها ۵ تا ۱۳ ساله بود. از این عده ۱۸ (۹۰ درصد) بالای ۸ سال سن داشتند. شایعترین یافته‌های بالینی بیماران به هنگام تشخیص عبارت بودند از: ادم، تب، کاهش وزن و راش گونه ای نمودار ۱. تشخیص اولیه بیماران به هنگام بستری نیز در نمودار ۲ آمده است که شایعترین آن ها گلومولونفریت یا سندروم نفریتیک-نفروتیک بود. یافته های آزمایشگاهی به هنگام نهایی شدن تشخیص SLE بر اساس معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا در جدول ۱ آمده است. آنتی بادی‌های

ضخامت غشاء پایه گلومرولی بعنوان کلاس V درجه بندی شد. درمان بیماران بدین صورت بود که شروع پردنیزولون و مقدار آن بدواً براساس شرایط بیمار، تست های سرولوژیک انجام می شد و درمان تهاجمی بر پایه یافته های پاتولوژی بود. در مرحله اول پردنیزولون با دوز ۲ میلی گرم پرکیلو بطور منقسم شروع می شد و بعد از بهبود حال عمومی، طبیعی شدن سدیمان ادرار از دوز دارو کاسته و به تدریج به ۱، ۰/۵ و ۰/۲۵ میلی گرم پرکیلو روزانه (بصورت تک دوز در صبح) رسانده و ادامه داده می شد. در صورتیکه پاتولوژی کلاس های II و III را نشان می داد و پاسخ به استروئید مناسب بود از داروی دیگری استفاده نمی شد. در صورتیکه کلاس III همراه با عدم پاسخ روبرو می شد یا پاتولوژی پرولیفراسیون منتشر (کلاس IV) را نشان می داد، جهت وی سه پالس متیل پردنیزولون به میزان ۵۰۰ تا ۷۵۰ میلی گرم / متر مربع سطح بدن تجویز و سپس پردنیزولون بمیزان ۲ میلی گرم پرکیلو ادامه می یافت. علاوه بر این جهت وی پالس سیکلوفسفامید با دوز حدود ۷۵۰ میلی گرم / متر مربع برای هفت نوبت به فواصل یکماه و سپس هر سه ماه یک پالس ادامه می یافت تا جمعاً به ۱۳ پالس برسد. هر ۱۵ روز بیماران تحت معاینه و بررسی آزمایشگاهی قرار می گرفتند. بررسی های آزمایشگاهی در طول درمان عبارت بودند از: CBC، کامل ادرار، اندازه گیری دفع پروتئین ادرار، BUN و کراتی نین سرم، پروتئین ها و کلسترول خون و همچنین اندازه گیری کمپلمان های سرم و (Anti-ds DNA) آنتی بادی ضد دزوکسی ریبونوکلوپیک دو رشته ای. طی پیگیری، آنهایی که حال عمومی خوب و ادراری عاری از پروتئین داشتند و کراتی نین و کمپلمان سرم شان طبیعی و Anti-dsDNA نرمال داشتند کنترل شده تلقی شدند. آنهایی که میزان پالایش گلومرولی^۱ کمتر از ۷۰ میلی لیتر در دقیقه به ازای هر ۱/۷۳ متر مربع سطح بدن داشتند یا کراتی

ضدهسته‌ای^۱ و آنتی بادی ضد DNA دو رشته ای مثبت، پایین بودن میزان سرمی کمپلمان C₃، C₄ و CH₅ و پروتئینوری در همه موارد مشاهده شد. یافته های پاتولوژی و شکل بالینی آن ها و همچنین داروهای مصرفی و نتیجه نهایی در جدول ۲ آمده است. یافته پاتولوژی در ۱۲ (۶۰ درصد) مورد کلاس IV بود که تظاهر کلیوی آن ها به صورت سندروم نفریتیک- نفروتیک بود. هفده (۸۵ درصد) مورد به درمان پاسخ داده و کنترل شده اند (رمیسیون). یک (۵ درصد) مورد منجر به نارسایی پایانی کلیه گردید که روی همودیالیز مزمن است و دو (۱۰ درصد) مورد نیز به دلیل مراجعه دیر هنگام، نارسایی مزمن پیشرفته، فشارخون غیرقابل کنترل و گرفتاری سیستم عصبی مرکزی و مقاومت در برابر درمان، ۲ سال بعد از تشخیص نفریت لوپوسی فوت نمودند.



نمودار ۱: علایم بالینی ۲۰ کودک مبتلا به نفریت لوپوسی به هنگام بستری



نمودار ۲: تشخیص اولیه ۲۰ کودک به نفریت لوپوس به هنگام بستری

جدول ۱: یافته های آزمایشگاهی ۲۰ کودک مبتلا به نفریت لوپوسی به هنگام تشخیص

تعداد (درصد)	یافته ها
۲۰ (۱۰۰)	آنتی بادی ضد هسته ای (ANA) مثبت
۲۰ (۱۰۰)	آنتی بادی ضد دزوکسی ریبونوکلیک اسید (Anti-dsDNA) مثبت
۲۰ (۱۰۰)	هیپوکمپلمانمی
۲۰ (۱۰۰)	پروتئینوری

۱۸ (۹۰)	هماتوری (گلبول قرمز زیاد)
۱۷ (۸۵)	هموگلوبین کمتر از ۱۰ گرم در دسی لیتر
۱۶ (۸۰)	افزایش سرعت رسوب گلبول های قرمز (ESR) بالای ۷۰ میلی متر
۱۶ (۸۰)	هیپوآلبومینمی
۱۵ (۷۵)	هیپرکلسترومی
۹ (۴۵)	کراتی نین سرم غیرطبیعی

جدول ۲: نتایج پاتولوژی و پیش آگهی ۲۰ کودک به نفریت لوپوسی طی پیگیری

پاتولوژی	تعداد (درصد)	جنس	بیماری کلیوی	پردنیزون	CTX (۱)	MMF (۲)	عملکرد کلیه فعلی	مدت پیگیری به سال	رمیسیون پایدار
کلاس I	۱ (۵)	پسر	گلومرولونفریت حاد	+	-	-	طبیعی	۹	فعال
کلاس II	۵ (۲۵)	دختر	گلومرولونفریت حاد	+	-	-	طبیعی	۳/۲۵	فعال
کلاس III	۲ (۱۰)	دختر	گلومرولونفریت سریع پیشرونده	+	+	-	نارسایی پایانی کلیه	۳/۵	فوت
کلاس IV	۱۲ (۶۰)	یک	گلومرولونفریت سریع پیشرونده	+	+	-	نارسایی پایانی کلیه	۳	همودیالیز منتظر پیوند
		۶ پسر و ۵ دختر	سندروم نفروپتیک-نفروپتیک	+	+	+	طبیعی	۳/۵	فعال
کلاس V	۰	-	-	-	-	-	-	-	-

(۱)سیکلوفسفامید،(۲)مایکوفنولیت موفتیل

بحث

سیتوتوکسیک بقاء کلیه و بیمار را بهبود بخشیده است ولی بهرحال هنوز بهترین روش درمانی مورد بحث است. در مطالعات موسسه ملی سلامت آمریکا NIH^۱ میزان بروز نارسایی کلیه در آن هایی که با پردنیزون به تنهایی درمان

گرفتاری کلیه در مبتلایان به SLE بسیار شایع است بطوریکه علایم بالینی در ۳۰ تا ۷۰ درصد مبتلایان به این بیماری مشاهده می شود (۱۰ و ۳). چنانچه کودک مبتلا به نفریت لوپوسی شدید تحت درمان تهاجمی قرار نگیرد، بیماری ممکن است سبب مرگ بیمار شده یا اینکه پیشرفت نموده و به نارسایی کلیه منجر شود (۱۱). طی ۲۰ سال گذشته اقدامات درمانی جدید منجمله استفاده از داروهای شده اند نسبت به آن هایی که پالس های متناوب سیکلوفسفامید وریدی را دریافت نموده اند بطور قابل ملاحظه ای بیشتر است. همچنین به نظر می رسد نتایج پالس های سیکلوفسفامید وریدی از سیکلوفسفامید خوراکی به تنهایی یا همراه با آزاتیوپرین بهتر باشد (۱۲).

1- National Institute of

Health

شایعترین تظاهرات بالینی بیماران ما ادم، تب طولانی و کاهش وزن بود. تنها ۵۰ درصد بیماران مستقیماً در بخش نفرولوژی بستری شده بودند که سه نفر با تشخیص اولیه SLE و هفت نفر با تشخیص گلومرولونفریت وارد بخش شده بودند. چهار بیمار به دلیل تب طولانی و یک بیمار با

احتمال تیفوئید بدو در بخش عفونی بستری شده بودند. همچنین سه نفر بدلیل داشتن کم خونی شدید و یک کودک با تشخیص اولیه پورپورا ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک نخست در بخش هماتولوژی بستری گردیده بودند که بعد از بررسی و ملاحظه شواهد SLE و نفریت به بخش نفرولوژی انتقال یافتند. بنابراین با توجه به گرفتاری اعضاء مختلف در SLE بویژه گرفتاری همزمان چند عضو منجمله کلیه، همواره باید SLE را مدنظر داشت. تمام بیماران مورد مطالعه ما شواهد بالینی و سرولوژی نفریت فعال لوپوسی را داشتند و در زمان بیوپسی همگی علائم سندروم نفریتیک یا نفریتیک-نفروتیک را نشان می دادند. در این مطالعه نظیر سایر مطالعات منتشر شده در خارج کشور (۱۰ و ۱ و ۲) و همچنین مطالعه عطایی و همکاران (۱۳) در تهران گلومولونفریت ممبرانوپرولیفراتیو منتشر (کلاس IV) شایعترین نوع گرفتاری کلیه بود و تجویز پالس های متناوب سیکلوفسفامید سبب بهبود قابل ملاحظه عملکرد کلیه آن ها شد. یازده نفر از ۱۲ کودک مبتلا به نفریت لوپوسی کلاس IV که با این رژیم درمانی معالجه شده بودند به درمان پاسخ مناسبی دادند. ولی یک دختر ۱۰ ساله علی رغم دریافت پالس های سیکلوفسفامید به درمان پاسخ مناسب نداد و گرفتارنارسایی پایانی کلیه شد به طوری که هم اکنون تحت همودیالیز بوده و در انتظار پیوند کلیه است. یک پسر بچه ۱۱ ساله نیز چند ماه بعد از پاسخ مناسب نخستین، به درمان مقاومت نشان داد به طوری که دچار آفازی و کاهش سطح هوشیاری گردید ولی با قطع سیکلوفسفامید و شروع میکوفنولات موفتیل سریعاً بهبود یافت.

دو بیمار مبتلا به کلاس III که سیکلوفسفامید دریافت ننموده بودند و تنها با دوز بالا پردنیزولون، داروی ضد فشار خون و دیورتیک درمان شده بودند گرفتاری کلیه شان پیشرفت نموده و فوت شدند. یکی از این دو بیمار، دختر ۵ ساله ای بود که بدواً بدلیل آنمی مزمن تحت بررسی بود و

در طی درمان نفریت نیز مبتلا به پرفشاری خون و تشنجات مقاوم شد. خانواده این بیمار راضی به تجویز سیکلوفسفامید نشده بود. علل پاسخ نامناسب به رژیم درمانی در این کودک احتمالاً تأخیر در تشخیص، آنمی، فشارخون بالا، گرفتاری سیستم عصبی و بالاخره نیاز به تجویز سیکلوفسفامید بنظر می رسد. Lehman و همکارانش (۱۴) شانزده کودک مبتلا به نفریت لوپوسی را با رژیم مشابه NIH (پالس های متناوب سیکلوفسفامید) به مدت ۱۲ ماه درمان نموده و مشاهده کردند که باعث بهبود بالینی، سرولوژی و کلیوی در بیماران می شود. همین گروه (۱۵) چندین سال بعد مجدداً گزارش نمودند که نتیجه درمان طولانی تر (۳۶ ماهه) با سیکلوفسفامید و ریدی باعث بهبود قابل ملاحظه کلیرنس کراتی نین، کاهش دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته و همچنین کاهش دوز پردنیزولون می شود. Al Salloum (۱۶) نیز در ریاض مطالعه ای روی ۹ کودک مبتلا به نفریت شدید لوپوسی با رژیم مشابه انجام داده و نتایج آنرا بعد از ۵ سال پیگیری منتشر کرده است. السلوم گزارش نمود که گرچه سیکلوفسفامید و ریدی باعث بهبود قابل ملاحظه ای اولیه عملکرد کلیه کودکان سعودی شد ولیکن بعد از قطع دارو در ۵۶ درصد موارد بیماری شان پیشرفت نمود، به طوری که ۲۲ درصد آن ها دو سال بعد نیازمند دیالیز شدند. بهمین جهت السلوم نتیجه گرفته است که این رژیم درمانی در درازمدت به ویژه در آن هایی که کراتی نین سرمی بالا و پرفشاری خون دارند، موثر نیست. فاصله زمانی بین شروع بیماری کلیوی و انجام بیوپسی کلیه بسیار با اهمیت بوده و یکی از عوامل مهم و موثر در مرگ این بیماران به حساب می آید. با وجود این، پاسخ به این سؤال که در مبتلایان به SLE دقیقاً کی باید بیوپسی کلیه انجام شود مشکل است (۱۷).

در مطالعه حاضر بیوپسی در اولین فرصت ممکن بعد از تشخیص SLE و بهبود حال عمومی با استروئیدتراپی،

نتیجه گیری

بیماری SLE امروزه قابل معالجه بوده و پیش آگهی آن حتی در موارد شدید با درمان های جدید امید بخش است. بنظر می رسد پالس های متناوب سیکلوفسفامید در اکثریت کودکان مبتلا به نفریت شدید لوپوسی (کلاس IV) در صورتی که بیماری زود تشخیص داده شود موثر بوده و سبب بهبود بالینی و کلیوی مبتلایان می شود. علاوه بر این، بنظر می رسد میکوفنولات موفتیل داروی مناسبی برای حفظ حالت بهبود و همچنین درمان موارد مقاوم بیماری باشد. بهرحال، این مطالعه روی نمونه کمی صورت گرفته است. لذا برای تأیید تأثیر و بی خطر بودن پالس های وریدی سیکلوفسفامید مطالعه روی نمونه های بزرگتر ضروری است

قدردانی

از آقای دکتر حامد اصغری و همچنین پرسنل پرستاری بخش نفرولوژی کودکان خانم طهماسبی و خانم احمدی کمال تشکر و قدردانی می شود.

انجام شد. یکی از علل احتمالی پاسخ مناسب تر مبتلایان به نفریت شدید (کلاس IV) در مطالعه حاضر نسبت به مطالعه ریاض، شروع سریعتر درمان با پالس سیکلوفسفامید وریدی است. از علل دیگر می تواند شروع میکوفنولات موفتیل به عنوان داروی نگهدارنده متعاقب پالس های سیکلوفسفامید باشد. یکی از عوارض وخیم سیکلوفسفامید اثرات سمی آن روی گونادها است. خطر بروز قطع قاعدگی وابسته به سن بیمار (در شروع درمان) و تعداد پالس های تجویز شده است. هنگامی که تعداد پالس ها بیش از ۱۵ بار باشد احتمال قطع قاعدگی در سنین کمتر از ۲۵ سال حدود ۱۷ درصد است (۱۱ و ۱۸). بیماران مورد مطالعه ما تنها ۱۳ پالس سیکلوفسفامید دریافت می نمودند. از کودکان تحت مطالعه تنها چهار دختر حوالی بلوغ بودند که در سه نفر آنها قاعدگی مشاهده شد. عفونت نیز یکی از عوارض وخیم درمان با سیکلوفسفامید است به ویژه هنگامی که پالس متیل پردنیزولون نیز دریافت نمایند (۱۹). هیچکدام از بیماران تحت مطالعه در حین درمان و پیگیری مبتلا به عفونت تهدیدکننده نشدند.

منابع

- 1-Niadet P, Salmon R. Systemic lupus erythematosus In: Avner ED, Harmon WE, Niadet P. Pediatric nephrology, 5th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 865- 88.
- 2-Perfume F. Lupus nephritis in children. Lupus 2005; 14(1): 83- 8.
- 3-Gloor JM, Lupus nephritis in children Lupus 1998; 14(9): 639- 43.
- 4-Tan ME, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of SLE. Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-4.
- 5-Cameron JS. Lupus nephritic in childhood and adolescence. Pediatr Nephrol 1994; 230- 49.
- 6-Bagi N, Moazami S, Singh A, Ahmad H, Balachandra S, Tejani A. Lupus nephritis in children: a longitudinal study of prognostic factors and therapy. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 924- 9.
- 7-Hagelberg S, Lee Y, Bargman J, Mah G, Schneider R, Laskin C, Eddy A, Gladman D, Urowitz M, Herbert D, Silverman E, and Long-term follow-up of childhood lupus nephritis J Rheumatol 29: 2635- 42.
- 8-Churg J, Sobin L. H. Lupus nephritis. In: Renal diseases: classification and atlas of glomerular disease, Tokyo: Igaku- Shoin; 1982. 127- 49.

- 9-Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571- 90.
- 10-Ponticelli C, Banfi G, Moroni G. Systemic lupus erythmatous. In: Davidson AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG. *Clinical nephrology*. 2nd ed, Oxford: Oxford Medical Publication; 1998. 935-54.
- 11-Niadet P, Treatment of lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 156- 66.
- 12- Steinberg AD, Steinberg SC. Long- term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 945-95.
- ۱۳- عطایی ن، مدنی ع، حسینی ا. فاکتورهای پروگنوستیک در کودکان مبتلا به نفریت لوپوسی مرکز طبی کودکان ۷۷-۱۳۶۸. مجله دانشکده پزشکی ایران، ۱۳۶۳؛ ۳: ۲۳۹ - ۴۹.
- 14- Lehman TJ, Sherry DD, Wagner Weiner L, McCurdy DK, Emery HM, Magilary DB, Kovalesky A. Intermittent intravenous, cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *J Pediatr* 1989; 114: 1055- 60.
- 15-Lehman TJ, Onel K. Intermittent intravenous cyclophosphamide arrests progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus nephritis. *J Pediatr* 2000 ;136:243-7.
- 16-Al Salloum AA. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in Arab children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 357- 61.
- 17-Esdaile JM, Joseph L, Mackenzie T, Kashgarian M, Hayslent J. The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis. *J Rheumato* 1994; 21: 2046- 51.
- 18-Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Kippel JH , Balow JE . Risk for sustained amenorrhea in patients with lupus nephritis receiving intermittent cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119:366-9.
- 19-Oppastirakul S, Chartapisak W. Infection in children with lupus nephritis receiving pulse and oral cyclophosphamide therapy. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1750- 55.