

بررسی ارتباط علائم آزمایشگاهی و بالینی با نمای هیستولوژیک در بیماران با سندرم نفروتیک

نویسندگان: دکتر میترا مهدوی مزده^{۱*}، دکتر رسول صمیمی^۲، دکتر محبوب لسان پزشکی^۳، دکتر فرخ لقا احمدی^۱، دکتر محمدرضا خاتمی^۱، دکتر سپیده سیفی^۱، دکتر سیما مازیار^۱ و دکتر عفت رازقی^۱

۱. استادیار گروه داخلی، نفرولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
 ۲. متخصص داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران
 ۳. دانشیار گروه داخلی، نفرولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- * نویسنده مسئول مکاتبه: mmahdavi@tums.ac.ir

چکیده

اهداف: گلومرولوپاتی‌ها بر اساس علت، نوع و میزان درگیری بافتی به صورت‌های مختلف تظاهر می‌کنند. بر حسب محل درگیری، فیزیوپاتولوژی این بیماری‌ها علائم، نشانه‌ها و نیز یافته‌های میکروسکوپی متفاوتی را به همراه خواهند داشت. با توجه به منحصر بودن این یافته‌ها در هر جامعه، این تحقیق با هدف بررسی توزیع فراوانی یافته‌های آزمایشگاهی و ارتباط آن‌ها با تشخیص نهایی در این بیماران انجام شده است.

مواد و روش‌ها: صد بیمار با سندرم نفروتیک که طی سال‌های ۱۳۸۰ و ۱۳۸۱ در بیمارستان امام خمینی تهران بستری و بیوپسی شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: ۴۰ درصد بیماران مرد بودند و سن ۲۸ درصد آن‌ها از ۴۰ سال بیشتر بود. فراوانی گلومرولوپاتی مامبرانو از همه موارد دیگر بیشتر بود (۳۲ درصد).

۶۰ درصد بیماران با هیپرتانسیون کراتینین سرم بالاتر از طبیعی، ۹۰ درصد هم‌چوری و ۷۰ درصد در بیوپسی کلیه اسکروز نشان دادند ($p=0.001$).

۶۰ درصد بیماران با کراتینین سرم بالاتر از طبیعی در بیوپسی کلیه اسکروز و ۹۰ درصد هم‌چوری نشان دادند ($p=0.001$).

شیوع هیپرتانسیون و کراتینین سرم بالاتر از طبیعی در بدو مراجعه، به‌طور قابل ملاحظه در گلومرولونفریت فوکال و سگمنتال (FSGS) نسبت به سایر انواع بیشتر بوده است ($p=0.001$).

ملازم‌ترین تظاهر بالینی در بیماران مبتلا به minimal change و گلومرولوپاتی مامبرانودیده شد.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به تمام موارد فوق به نظر می‌رسد بیماری‌هایی که در زمان مراجعه، هیپرتانسیون و کراتینین سرم بالاتر از طبیعی با هم‌چوری دارند، توجه و سرعت عمل بیشتری را در شروع درمان و اقدامات تشخیصی می‌طلبند. از طرف دیگر، وجود پرولیفراسیون و اسکروز در بیوپسی کلیه نیز به معنای پیگیری جدی‌تر و با فواصل نزدیک‌تر است تا شاید بتوان از شیوع بیماری‌های گلومرولی منجر به نارسایی مزمن کلیه کاست.

واژه‌های کلیدی: گلومرولونفریت، پروتئینوری، اسکروز

دوماهنامه علمی - پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال دوازدهم - شماره ۵۶
اردیبهشت ۱۳۸۴

مقدمه

گلوومرولوپاتی‌ها تظاهرات مختلف بالینی دارند که علت موربیدیت و حتی مرگ و میر بسیاری از بیماران مبتلا هستند. گلوومرولونفریت هاپس از دیابت و هیپرتانسیون از مهم‌ترین علل نارسایی مزمن کلیه محسوب می‌شوند. در آمریکا ۵۱ درصد علل نارسایی کلیه مرحله آخر (ESRD) بیماری‌های گلوومرولی است. مطالعه انجام شده در سال‌های ۹۵-۱۹۹۱ نشان داد که ۳۷/۹ درصد علل ESRD نفروپاتی‌دیابتی و ۱۳/۵ درصد گلوومرولوپاتی‌های غیردیابتی بوده است [۱]. ممکن است بیماری‌های گلوومرولی به صورت اولیه یا در جریان بیماری‌های سیستمیک - مانند دیابت، لوپوس، وگنر، هپاتیت، نفروپاتی IgA و... - رخ دهند. بنابراین در ارزیابی بیماران با گلوومرولوپاتی‌های مختلف، علاوه بر نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی معمول، بررسی از نظر بیماری‌های سیستمیک هم صورت می‌گیرد.

یافته‌های بالینی، شامل پروتئینوری، هماچوری، ادم، پر فشاری خون و نارسایی کلیه است که هر کدام از نظر تشخیصی و پیش‌آگهی اهمیت خاص خود را دارند. بیوپسی کلیه‌روش نسبتاً ایمنی (safe) است که علاوه بر تشخیص انواع پاتولوژی، شدت آسیب و پیش‌آگهی را ارزیابی می‌کند و ثانیاً می‌توان بر حسب نوع ضایعه درمان‌های مؤثر را برای کنترل بیماری انجام داد. این مطلب خصوصاً در بچه‌های مبتلا به سندرم نفروتیک که پاسخ مناسب به استروئید نمی‌دهند حائز اهمیت است [۲]. در این مطالعه بیمارانی که به علت سندرم نفروتیک، بیوپسی کلیه شدند بدین منظور مورد ارزیابی قرار گرفتند که ارتباط بین یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و پاتولوژی در تعیین میزان خطر و پیش‌آگهی عملکرد کلیه در آنان مشخص شود تا با پیگیری جدی‌تر از شیوع بیماری‌های گلوومرولی که منجر به نارسایی مزمن کلیه می‌شوند جلوگیری گردد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی (Cross-sectional) طی سال ۸۱-۱۳۸۰ بر روی بیمارانی که پس از مراجعه به

درمانگاه کلیه بیمارستان امام خمینی براساس تظاهرات بالینی ادم و هیپرتانسیون، هماچوری و... بیوپسی کلیه شدند، صورت پذیرفت.

در تمام بیماران، بررسی علل ثانوی از نظر لوپوس و سایر واسکولیت‌ها صورت گرفت.

در بدو مراجعه آزمایش‌های آنالیز ادراری به منظور بررسی هماچوری و کاست RBC و اکانتوسیت، پروتئینوری از نظر کمی، کراتینین پلاسما همراه با تست‌های سرولوژی نظیر C₃, C₄, HCVAb, HBSAg, ANCA, IgA, ANA, ASOT, anti GBM, CH₅₀ انجام شد. هماچوری طبق تعریف به تعداد RBC بیش از ۵ عدد در HpF و نارسایی کلیه به کراتینین پلاسمایی بیش از ۱/۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر اطلاق گردید.

یافته‌های بالینی براساس معاینه، همراه با اندازه‌گیری فشار خون توسط فشارسنج جیوه‌ای در حال استراحت بود. فشار خون mmHg ۱۴۰/۹۰ و بیش از آن غیرطبیعی تلقی گردید. نمونه‌های بیوپسی کلیه همزمان برای بررسی با میکروسکوپ نوری (LM)، میکروسکوپ الکترونی (EM) و ایمونوفلوسانس (IF) ارسال گردید. هیچ کدام از بیماران پس از بیوپسی کلیه دچار عارضه نگردیدند. یافته‌های پاتولوژی از نظر نوع ضایعه، رسوب کمپلکس ایمنی و کمپلمان و نهایتاً پرولیفراسیون و اسکروز گلوومرول ارزیابی شد.

پس از جمع‌آوری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS10 آنالیز آماری صورت گرفت و نتایج توصیفی براساس آزمون آماری Chi² تفسیر گردید. p کم‌تر از ۰/۰۵ حائز اهمیت تلقی شد.

نتایج

از ۱۰۰ بیماری که مورد بررسی قرار گرفتند، ۴۰ درصد مرد و ۶۰ درصد زن بودند. سن بیماران مورد مطالعه در ۷۲ درصد کم‌تر از ۴۰ سال و در ۲۸ درصد بیش از ۴۰ سال بود. در زمان مراجعه ۹۴ درصد بیماران ادم، ۲۲ درصد فشار خون بالا و ۵۸ درصد هماچوری میکروسکوپی داشتند. ۳۰ درصد بیماران در بدو مراجعه کراتینین بالاتر از حد طبیعی داشتند. پروتئینوری در ۸۲

جدول ۱ بررسی فراوانی انواع پاتولوژی کلیه ارتباط آن با یافته‌های بالینی

نوع پاتولوژی کلیه	فراوانی بیماران	هیپرتانسیون تعداد / درصد بیماران	نارسایی کلیه تعداد و درصد بیماران
FSGS	۲۰	۸-۴۰٪	۲۰/۱۲-۶۰٪
مامبرانو گلومرولوپاتی	۳۲	۶-۱۹٪	۳۱/۲-۱۰٪
مامبرانو پرولیفراتیو	۱۲	۵۰-۶٪	۲۵-۳٪
MCD	۱۰	۰-۰٪	۰-۰٪
لوپوس	۱۵		۳۳-۵٪
سایر گلومرولوپاتی‌ها	۱۱		

بحث

به نظر می‌رسد بررسی نمونه بیوپسی کلیه با میکروسکپ الکترونی نوری و ایمونوفلورسانس، هنوز مانند گذشته برای تشخیص نوع ضایعه و درمان الزامی است [۳]. در اکثر مطالعات، گلومرولوپاتی ممبرانو شایع‌ترین علت سندرم نفروتیک در بالغین است. در این مطالعه نیز شایع‌ترین پاتولوژی از نظر ضایعات اولیه کلیه، گلومرولوپاتی ممبرانو بوده است. اگرچه در معدودی از مطالعات مانند مطالعه باهینس (Bahiene) و همکاران او FSGS شایع‌تر بوده است [۴]. ممکن است در آینده، به علت افزایش مبتلایان به عفونت HIV میزان شیوع FSGS بیش از گلومرولوپاتی ممبرانو گردد. ادم، شایع‌ترین تظاهر بالینی بیماران سندرم نفروتیک است که مطالعه ما نیز این نکته را تأیید می‌کند.

بیماران با FSGS در ۵۰ درصد از موارد با هم‌چوری میکروسکوپی و تقریباً در یک سوم موارد با هیپرتانسیون و نارسایی کلیه مراجعه می‌کنند [۱]. در مطالعه ما نیز درصد بیماران FSGS که در بدو مراجعه کراتینین بالا داشتند، نسبت به سایر پاتولوژی‌ها بیش‌تر بود.

مطالعه رادیم‌ا حامد (Radima Hamed) در سال ۲۰۰۲ نشان داد نارسایی کلیه و هیپرتانسیون در پاتولوژی FSGS به ترتیب ۷ و ۱۳ درصد بوده است [۵]. ۱۸ درصد بیماران با FSGS در مطالعه جیمز حیف (James Heaf) در ۱۹۹۹ هیپرتانسیون داشتند، ولی در بیماران مبتلا به گلومرولوپاتی ممبرانو، این میزان ۱۵ درصد بوده که به نظر می‌رسد تفاوت معناداری وجود ندارد [۶]. شیوع فشار خون بالا در پاتولوژی ممبرانو

درصد بیماران کم‌تر از ۶ گرم و در ۱۸ درصد بیش از ۶ گرم بود. فراوانی انواع گلومرولوپاتی‌ها در نمونه‌های حاصل از بیوپسی در جدول ۱ آمده است.

بیماران هیپرتانسیو، در ۶۰ درصد موارد، کراتینین سرم بالاتر از طبیعی، در ۹۰ درصد هم‌چوری و در ۷۰ درصد اسکروز در نمونه حاصل از بیوپسی کلیه داشتند ($P=0/001$).

در بیماران با کراتینین سرم بالاتر از طبیعی در ۹۰ درصد و ۶۰ درصد از موارد به ترتیب هم‌چوری و اسکروز در نمونه حاصل از بیوپسی کلیه دیده شد ($P=0/001$). ۴۰ درصد بیماران با پرتئینوری بیش از ۶ گرم هیپرتانسیو بودند ($P=0/056$). سن ۵۰ درصد بیماران هیپرتانسیو بیش از ۴۰ سال بود. ۳۳ درصد بیماران با تشخیص بیماری لوپوس کراتینین بالا داشتند. هیپرتانسیون و کراتینین سرم بالاتر از طبیعی به ترتیب در ۵۰ درصد ($P=0/01$) و ۲۵ درصد بیماران ($p=0/68$) با گلومرولونفریت ممبرانو-پرولیفراتیو در بدو مراجعه دیده شد.

در مقابل، هیپرتانسیون و کراتینین سرم بالاتر از طبیعی به ترتیب در ۴۰ درصد ($P=0/001$) و ۶۰ درصد بیماران با گلومرولوسکلروز فوکال و سگمنتال (FSGS) در بدو مراجعه دیده شد ($P=0/001$). هیچ‌کدام از بیماران در بدو مراجعه بیماری با ضایعه ناچیز (Minimal Change) هیپرتانسیون و کراتینین سرم بالاتر از طبیعی نداشتند. هیپرتانسیون و کراتینین سرم بالاتر از طبیعی به ترتیب در ۶ درصد و ۱۰ درصد از بیماران با گلومرولوپاتی ممبرانو دیده شد.

ما تنها ۱۸ درصد بیماران، پروتئینوری روزانه بیش از ۶ گرم داشتند.

هیپرتانسیون و کراتینین سرمی بالا با یافته‌های پاتولوژیک ارتباط مستقیم دارد و در این مطالعه، عمده بیماران با هیپرتانسیون و کراتینین بالا در پاتولوژی اسکروز گلوبرولی داشته‌اند.

نتیجه‌گیری

مطالعه ما نشان داد بیمارانی که در زمان مراجعه، هیپرتانسیون و کراتینین سرم بالاتر از طبیعی، همراه با هماچوری، دارند توجه و سرعت عمل بیش‌تری در شروع درمان را می‌طلبند؛ چرا که این وضعیت به معنای آسیب بیش‌تر در نمونه بافت‌شناسی است. از طرف دیگر، وجود پرولیفراسیون و اسکروز در بیوپسی کلیه به معنای احتمال بیش‌تر نارسایی کلیه و هیپرتانسیون و نیاز به پی‌گیری جدی‌تر و با فواصل نزدیک‌تر است تا شاید بتوان از شیوع بیماری‌های گلوبرولی منجر به نارسایی مزمن کلیه کاست.

منابع

1. Incidence and prevalence of ESRD; Am J kidney Dis 1997, 30 suppl: s 40- s 53.
2. Ejaz I, Khan HI, Javaid BK, Rassol G, Bhatti MT; Histopathological diagnosis and outcome of pediatric nephritic syndrome: J coll Physicians Surg Pak, 2004 Apr; 14(4):229-33.
3. Nizze H, Mann E, Stropahl G, Schmit W: Glomerular diseases in renal biopsy. Correlation of clinical syndromes with histological types; Pathologe". 2003 Oct; 24(6):421-32.
4. Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL, Penna DO, Barros RT, Romao-Junior JE; Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999)". Clin Nephrol 2004 Feb; 61(2):90-7.
5. Radi MA Hamed, MD, the spectrum and outcome of primary Glomerular Disorders in 146 Jordanian children. International pediatrics 2002 17(4): 239-242.
6. James Heaf, Hans Iokkegaard & Svend Larsen; The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997 Nephrol Dial transplant 1999(14): 1889-1897.
7. Zainal D, Riduan A, Ismail Am, Norhayati O, Glomerulonephritis in Kelantan, Malaysia, a review of the histological pattern. Southeast Asian J Trop med public Health. 1995 Mar, 26(1): 149-53.
8. Kw chan, Tm Chang, Kp Chang; Clinical and pathological characteristic of patients with glomerular disease at a University teaching hospital. HK MJ 1999, 5:240-4.
9. Pei Y, Cattran D, Greenwood C, Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. KI 1992, 42: 960-966.

۵۵-۱۳ درصد گزارش شده و بیش‌تر بیماران، فونکسیون کلیه نرمال یا مختصری کاهش یافته دارند.

اما در مطالعه ما، شیوع پر فشاری خون در پاتولوژی FSGS و گلوبرولوپاتی مامبرانو اختلاف معناداری را نشان می‌دهد. هیپرتانسیون و نارسایی کلیه در پاتولوژی بیماری با ضایعه ناچیز نادر است؛ اگر چه در سنین بالا گاه می‌تواند با هیپرتانسیون و نارسایی کلیه همراه باشد و بیماران ما نیز هیچ‌کدام در بدو مراجعه هیپرتانسیون و نارسایی کلیه نداشتند. در مطالعه رادی ما حامد (Radi MA Hamed) تنها ۴۰ درصد بیماران فشار خون بالا داشتند و نارسایی کلیه در هیچ بیماری دیده نشد [۵]. کراتینین بالا همراه با هیپرتانسیون و پروتئینوری ماسیو از فاکتورهای خطر در پیش‌آگهی در گلوبرولوپاتی‌ها است. طول عمر (survival) کلیه متناسب با عملکرد کلیه در زمان بیوپسی است، به‌طوری که طول عمر ۵ ساله در صورت عملکرد کلیه طبیعی ۹۲ درصد، در ازتیمی ۷۰ درصد و در اورمی ۵۹ درصد است [۶].

از گلوبرولوپاتی‌های ثانویه در مطالعه ما، لوپوس درصد بالایی (۱۵ درصد) داشت. میزان SLE در بیوپسی‌های کلیه مطالعه زاینل (Zainal) ۵۰ درصد [۷] و در مطالعه چان (Chane) از هنگ کنگ ۲۰ درصد گزارش شده است [۸] که شاید از علل اختلاف در فراوانی آن در مطالعات، اختلاف نظر در اندیکاسیون بیوپسی کلیه برای بیماران لوپوسی باشد.

کراتینین سرم بالای ۳mg/dl همراه با یافته‌های فعال و مزمن در بیوپسی کلیه بیماران لوپوس نشان‌دهنده پروگنوز بد در این بیماران است. در مطالعه ما ۳۳ درصد بیماران لوپوسی کراتینین پلاسما بالایی داشتند.

از طرف دیگر، پیش‌آگهی بیماران به میزان و تداوم پروتئینوری ارتباط دارد. پی (Pei) و همکارانش نشان دادند علاوه بر عملکرد کلیه، پروتئینوری مداوم در پیش‌آگهی احتمال نارسایی کلیه مزمن نقش جدی دارد، به‌طوری که در بیماران با پرتئینوری ۸ گرم در روز و بیش‌تر در عرض ۶ ماه، ۶۶ درصد و در بیماران با پروتئینوری ۴ گرم در روز بعد از ۱۸ ماه ۳۵ درصد به طرف نارسایی کلیه پیش خواهند رفت [۹]. در مطالعه

