

# تعیین برخی عوامل پیش آگهی کننده در رسیدن به نارسایی انتهایی کلیه در مبتلایان به گلومرولونفریت سریعاً پیش رونده در بیمارستان هاشمی نژاد از تیر ماه ۸۱ لغایت تیر ماه ۸۳

محمدرضا تمدن<sup>۱\*</sup> (M.D)، علی رضا سلیمانی<sup>۲</sup> (M.D)، جعفر طوسی<sup>۱</sup> (M.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان فاطمیه، گروه داخلی

۲- دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه داخلی

## چکیده

سابقه و هدف: گلومرولونفریت سریعاً پیش رونده (RPGN, Rapidly progressive glomerulonephritis) یکی از بیماری‌های غیر شایع ولی مهم کلیوی است که در ظرف مدت کوتاهی می‌تواند سبب نارسایی برگشت‌ناپذیر کلیه شود. این بیماری دارای علل مختلفی است. با توجه به این موضوع بر آن شدیم مطالعه‌ای جهت بررسی فاکتورهای پیش آگهی کننده نارسایی کلیه (ESRD) در این بیماران به عمل آوریم. هدف این مطالعه بررسی فاکتورهای پیش آگهی کننده در رسیدن بیماران به مرحله نارسایی انتهایی کلیه می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در طی یک مطالعه Cohort به مدت ۲ سال، ۲۳ بیمار که با انجام بیوپسی کلیه تشخیص RPGN برای آن‌ها قطعی شده بود مورد شناسایی و بررسی قرار گرفتند. این بیماران از تیرماه سال ۱۳۸۱ لغایت تیرماه ۱۳۸۳ به بیمارستان شهید هاشمی نژاد تهران مراجعه نموده بودند. سپس هر یک از این بیماران حداقل به مدت ۹ ماه پی‌گیری شده و میزان بروز و یا عدم بروز ESRD در آن‌ها با توجه به علایم بالینی و آزمایشگاهی بدو مراجعه ثبت گردید.

یافته‌ها: میزان بروز ESRD در عرض ۹ ماه پی‌گیری در بیمارانی که کراتینین بدو مراجعه بیش از  $5/7 \text{mg}\%$  داشتند بیشتر از بیمارانی بود که کراتینین کم‌تر و یا مساوی  $5/7 \text{mg}\%$  داشتند ( $91/7\%$  در مقابل  $40\%$ ،  $p=0.015$ ). همچنین میانگین کراتینین بدو مراجعه در بیماران مبتلا به ESRD به‌طور معنی‌داری بیشتر از بیماران فاقد ESRD در عرض ۹ ماه بود ( $6/59 \text{mg}\%$  در مقابل  $2/75 \text{mg}\%$ ،  $p=0.008$ ). این مسأله کاملاً مطابق با مقالات مشابه انجام شده در گذشته بوده که بیان‌گر ارزش کراتینین بدو مراجعه به‌عنوان یک فاکتور پیش‌بینی کننده در مبتلایان به RPGN است. سایر فاکتورهای پیش آگهی کننده در این مطالعه اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند که با توجه به شیوع پایین بیماری RPGN در یک مطالعه بزرگ‌تر و با حجم نمونه بالا شاید بتوان این اختلاف را نشان داد.

نتیجه‌گیری: نتایج فوق نشان می‌دهد که کراتینین بدو مراجعه بالاتر از  $5/7 \text{mg}\%$  در بیماران مبتلا به RPGN می‌تواند به عنوان یک فاکتور پیش آگهی کننده مفید در پیش‌بینی رسیدن به ESRD حتی علی‌رغم درمان، به‌کار گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: پیش آگهی، نارسایی انتهایی بیماری کلیه، Rapidly Progressive Glomerulonephritis (RPGN)، کراتینین

## مقدمه

از تمی گذرا، اغلب همراه با الیگوری، در گلومرولونفریت حاد یافته شایعی است که معمولاً بعد از چند روز یا در طی چندین هفته دیورز برقرار شده و عملکرد کلیه به حد نرمال برمی‌گردد [۶]. اما در بعضی از موارد گلومرولونفریت، پیشرفت سریعی به سمت نارسایی کلیه داشته و طی چند هفته تا چند ماه، در غیاب درمان به نارسایی برگشت ناپذیر کلیه ختم می‌شوند که از لحاظ کلینیکی ترم گلومرولونفریت سریعاً پیش‌رونده (RPGN) به آن اطلاق می‌گردد.

RPGN یک اختلال مصیبت بار نفرولوژیک بوده که بیمار می‌تواند در عرض چند هفته از عملکرد نرمال کلیه به سمت نارسایی انتهایی کلیه پیشرفت نماید. این بیماری سندرمی شامل علائم ناگهانی و شدید اختلال عملکرد کلیه به همراه یافته‌های پاتولوژیک در بیوپسی کلیه به صورت تشکیل کرسنت گسترده که قسمت عمده گلومرول را احاطه می‌کند، می‌باشد. کرسنت اولین بار در بیش از ۱۰۰ سال قبل توسط لانگ‌هانس شرح داده شد و ول‌هارد در سال ۱۹۱۴ از ترم گلومرولونفریت اکستراکاپیلاری استفاده نمود [۶].

RPGN یکی از بیماری‌های غیرشایع ولی مهم کلیوی می‌باشد که شیوعی در حدود ۷ در میلیون دارد [۵،۶].

این بیماری اغلب به صورت از دست رفتن سریع عملکرد کلیه مشخص می‌گردد که با الیگوری یا آنوری شروع شده و با تابلوی گلومرولونفریت، شامل وجود RBC دیس‌مورفیک در ادرار، کاست RBC و پروتئین‌آوری گلومرولی، کمپلیک می‌گردد [۴].

ضایعه پاتولوژیک اصلی در این گروه عبارت است از تشکیل ضایعات اکستراکاپیلاری (Crescent)؛ اگرچه ممکن است ضایعات دیگری به صورت گلومرولونفریت نکروزان سگمنتال یا منتشره نیز وجود داشته باشد [۴].

RPGN می‌تواند در زمینه‌های مختلف به وجود آید؛ به عنوان عارضه‌ای از بیماری‌های عفونی حاد یا تحت‌حاد، به عنوان عارضه‌ای از بیماری‌های مولتی‌سیستمیک مثل نفروپاتی دیابتی [۷] در همراهی با مصرف بعضی داروها مثل

پروپیل تیوآوراسیل و هیدرالازین [۵] و یا به صورت اولیه؛ به این معنی که کلیه تنها ارگان متأثر شده در جریان بیماری بوده و سایر علائم خارج کلیوی، ثانویه به اختلال عملکرد کلیه ایجاد می‌گردند (فرم ایدیوپاتیک).

RPGN در تمام سنین دیده شده و نسبت ابتلا مردان بیش‌تر از زنان است. اگرچه علائم مشابه سرماخوردگی (Flu like) به عنوان پیش‌درآمد بیماری ممکن است مشاهده شود، اما علائمی مثل آرتريت واضح، سینوزیت، اوتیت، راش‌های جلدی، نوریت و انسفالوپاتی، ناشایع بوده و بیش‌تر علائم مربوط به درگیری مولتی‌سیستم زمینه‌ای می‌باشند [۴،۶]. سمپتوم‌هایی مثل ضعف، تهوع و استفراغ (که نشان‌دهنده از تمی است)، معمولاً تابلوی بالینی غالب را تشکیل می‌دهند. الیگوری، درد فلانک یا درد شکم و هموپتیزی ممکن است وجود داشته باشند. فشارخون نرمال یا افزایش یافته است [۹] و در کامل ادرار هم‌اچوری دیس‌مورفیک و کاست‌های RBC به‌طور تیبیک مشاهده می‌شوند. پروتئین‌آوری، تقریباً همیشه وجود داشته که می‌تواند در حد سندرم نفروتیک باشد و یا نباشد، هرچند که علائم سندرم نفروتیک ناشایع است که احتمالاً به علت سرعت پیشرفت بیماری و کاهش هم‌زمان در فیلتراسیون گلومرولی می‌باشد.

RPGN اولیه از نظر مطالعات ایمونوفلورسانس و سرولوژیک به سه دسته تقسیم‌بندی می‌شوند [۸،۶،۴]:

در ۱۵ تا ۲۰٪ موارد، رسوب خطی IgG وجود دارد که نشان‌دهنده درگیری Anti-GBM-Ab است. بیماران این گروه کمپلمان سرمی نرمال داشته و معمولاً HLA-DR<sub>2</sub> مثبت می‌باشند.

در ۱۵ تا ۲۰٪ موارد بیماری، ایمون کمپلکس وجود دارد که رسوبات ایمنی به صورت گرانولر مشاهده می‌گردند. اغلب کمپلمان سرم کاهش یافته و در این گروه آنتی‌بادی ضد‌ممبران بازال گلومرولی منفی است. در این گروه رسوب ایمنی وجود نداشته و یا اگر وجود دارد بسیار مختصر و پراکنده است. اتوآنتی‌بادی‌های در گردش علیه آنتی‌ژن‌های سیتوپلاسم

مطالعه به‌صورت یک مطالعه هم‌گروهی (Cohort) انجام شده و پس از جمع‌آوری اطلاعات، بانک اطلاعاتی توسط نرم‌افزار SPSS 11.5 تهیه گردید و اطلاعات وارد شد. سپس جهت بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی و کیفی با وضعیت ESRD در عرض ۹ ماه، از آزمون‌های  $\chi^2$  و T-test در سطح معنی‌داری  $\alpha = 0.05$  استفاده گردید.

متغیرهای مورد استفاده عبارت بودند از:

نارسایی انتهایی کلیه (ESRD) در عرض ۹ ماه (کراتینین بیش‌تر از  $1.0\text{ mg\%}$  - ۹ به‌مدت بیش‌تر از ۳ ماه).

متغیرهای مستقل شامل: کراتینین، ESR (سرعت رسوب گلبول‌های قرمز)، وجود هماچوری گروس، وجود سندرم نفروتیک، تری‌گلیسیرید، کلسترول و فشار خون زمان مراجعه.

## نتایج

میزان بروز ۹ ماهه ESRD در بیماران مورد مطالعه برابر با  $68/2\%$  بود (۱۵ بیمار از مجموع ۲۳ بیمار مورد مطالعه در عرض ۹ ماه پی‌گیری به ESRD رسیدند و یکی از بیماران فوت نمود). وضعیت متغیرهای سن و جنس در دو گروه ESRD و عدم ابتلا به ESRD در عرض ۹ ماه، مطابق جدول شماره ۱ و ۲ می‌باشد.

در بررسی نقش کراتینین بدو مراجعه جهت پیش‌آگهی ESRD در عرض ۹ ماه، فرض بر این بود که بیماران دارای کراتینین بیش‌تر از  $5/7$  میلی‌گرم در صد در بدو مراجعه، با احتمال بالاتری در خطر ابتلا به ESRD می‌باشند، که نتایج این موضوع در جداول ۱ و ۲ قابل مشاهده است.

## بحث و نتیجه‌گیری

در مورد اثر کراتینین بدو مراجعه، جهت پیش‌بینی بروز ESRD، با توجه به جداول ۱ و ۲ مشاهده می‌گردد که ارتباط معنی‌داری بین بالا یا پایین بودن کراتینین (با معیار  $5/7\text{ mg\%}$ ) وجود داشته و هم‌چنین میانگین کراتینین در دو گروه مبتلا به ESRD و عدم ابتلا به آن، اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد که این مطالب بیان‌گر اهمیت کراتینین بدو

نوتروفیل‌ها یا منوسیت‌ها (ANCA) در  $80-70\%$  موارد مشاهده می‌گردند که در حقیقت فرمی از واسکولیت سیستمیک به‌صورت محدود در کلیه تظاهر نموده است.

در موارد محدودی ممکن است Anti-GBM-Ab و ANCA هم‌زمان با هم در یک بیمار مثبت شوند.

RPGN شدیدترین فرم گلوومرولونفریت بوده و تأخیر در درمان سبب افزایش ریسک نارسایی برگشت‌ناپذیر کلیه خواهد شد [۱۰]؛ هرچند که درمان، خود می‌تواند ریسک عفونت را افزایش داده و منجر به افزایش مرگ و میر گردد [۸،۱۰].

در مطالعه‌ای در چین بر روی ۱۷۲ بیمار مبتلا به RPGN،  $61/6\%$  بیماران فشارخون بالا،  $50/6\%$  الیگوری،  $45/3\%$  سندرم نفروتیک،  $43\%$  اورمی و  $39/5\%$  هماچوری گروس داشتند [۹].

تشخیص سریع و درمان فوری جهت جلوگیری از ایجاد نارسایی برگشت‌ناپذیر کلیه ضروری بوده و معیار استاندارد طلایی تشخیص بیماری، بیوپسی کلیه می‌باشد [۵،۶]، هرچند که در برخی موارد چک مجموعه آزمایشات ANCA، C<sub>3</sub>، Anti-GBM-Ab نیاز به بیوپسی کلیه را مرتفع می‌سازد [۳،۸].

یکی از معیارهایی که امروزه به‌نظر می‌رسد در تعیین پیش‌آگهی مبتلایان به RPGN کمک عمده‌ای باشد، میزان کراتینین بدو مراجعه مبتلایان به RPGN است [۵].

## مواد و روش‌ها

در طی مدت ۲ سال بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد تهران که توسط بیوپسی کلیه تشخیص قطعی RPGN داشتند مورد بررسی قرار گرفتند:

ابتدا علائم بالینی و آزمایشگاهی پیش‌آگهی‌کننده در هنگام تشخیص ثبت گردید، سپس هر یک از بیماران حداقل به‌مدت ۹ ماه پی‌گیری شده و بروز ESRD در آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

مطالعات مقالات موجود [۸،۵] مطابقت دارد. مراجعه در پیش آگهی بیماران RPGN می باشد. این مطلب با

جدول ۱. بررسی ارتباط فاکتورهای پیش آگهی کننده ESRD در بیماران مبتلا به RPGN

نام فاکتور	تعداد کل	تعداد موارد ابتلا به ESRD (%)	RR <sup>a</sup>	Chi square	P value
Cr	12	11 (91.7) 4 (40)	2.29	6.712	0.015
جنس	12	9 (75) 6 (60)	1.25	0.75	NS*
TG	12	8 (66.7) 7 (70)	0.95	0.03	NS*
Chol	14	8 (57.1) 7 (87.5)	0.65	2.16	NS*
سندرم نفروتیک	14	9 (64.3) 6 (75)	0.86	0.27	NS*
فشارخون بالا	15	11 (73.3) 4 (57.1)	1.13	0.12	NS*
هماچوری	8	7 (87.5) 8 (57.1)	1.53	2.16	NS*

\* NS= Not Significant  
α: RR= Relative Risk

جدول ۲. بررسی ارتباط فاکتورهای پیش آگهی کننده ESRD در

بیماران مبتلا به RPGN

نام فاکتور	تعداد کل	SD ± میانگین	T	P value
Cr(mg%)	15	6.59 ± 3.11	2.952	0.008
+ ESRD	7	2.75 ± 2.06		
- ESRD	7	32.67 ± 14.5	0.196	NS*
سن (سال)	15	31.29 ± 17		
+ ESRD	7	68.93 ± 37.1	0.672	NS*
- ESRD	7	58.43 ± 25.8		

\* NS= Not Significant

فشارخون بالا، سندرم نفروتیک، هیپرلیپیدمی، هماچوری و ESR بالا با میزان بروز ESRD وجود نداشت، اما اشاره به چند نکته در این نتایج ارزشمند است:

به نظر می رسد گرچه ارتباط بین هماچوری گروس و بروز ESRD در مطالعه ما معنی دار نشده است ولی با توجه به وجود  $RR = 1/53$  که نشان دهنده خطر بروز ESRD به میزان  $1/53$  برابر در بیماران با علامت هماچوری گروس بدو مراجعه می باشد، این فاکتور نقش مهمی در پیش آگهی داشته باشد که در صورت افزایش حجم نمونه، شاید بتوان این ارتباط را ثابت کرد.

با توجه به جداول ۱ و ۲، مشاهده می شود که میزان بروز ESRD در افراد مبتلا به سندرم نفروتیک نه تنها بیشتر نبوده، بلکه کاهش نیز نشان می دهد (۷۵٪ در افراد فاقد سندرم نفروتیک نسبت به  $64/3$ ٪ در مبتلایان به سندرم نفروتیک). در ضمن ارتباط میزان تری گلیسیرید و کلسترول با سندرم نفروتیک، تأییدکننده همین مطلب می باشد. به عبارت دیگر

با توجه به اثر متغیرهای سن و جنس بر روی کراتینین، احتمال مخدوش کنندگی این متغیرها در ارتباط با کراتینین و ESRD مطرح می گردد. با توجه به جدول ۱ مشاهده می گردد که این متغیرها در دو گروه مبتلا به ESRD و فاقد ESRD در مطالعه ما اختلاف معنی داری نشان نداده و بنابراین نقش مخدوش کنندگی این متغیرها منتفی می باشد.

همان گونه که در جداول مشاهده می گردد، ارتباط معنی داری بین سایر متغیرهای پیش آگهی کننده شامل

- [3] Bolton, WK. Treatment of glomerular diseases: ANCA-negative RPGN. *Semin Nephrol*, 2000; 20(3):244-55.
- [4] Falk RJ, Jennette C, Nachman PH. Primary glomerular diseases. In: by Brenner BM. (editor), Brenner and Rector's The Kidney. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB. Saunders, 2004, p. 1591-1593.
- [5] Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney intern*, 2003; 63(3):1164-77.
- [6] Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2005, p. 1679-1682.
- [7] Kitazawa M, Tomosugi N, Ishii T, Hotta F, Nishizawa M, Itou T, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis concomitant with diabetic nephropathy. *Intern Med*, 1997; 36(12):906-11.
- [8] Schrier RW. Diseases of the kidney and urinary tract. 7<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins 2001. p. 1665-1666.
- [9] Tang Z, Wu Y, Wang Q, Zeng C, Yao X, Hu W, et al. Clinical spectrum of diffuse crescentic glomerulonephritis in Chinese patients. *Chin Med J (Engl)*, 2003; 116(11):1737-40.
- [10] Yamagata K, Koyama A. Recent advances of clinical and basic research in RPGN. *Nippon Rinsho*, 2001; 59(9):1837-46.

مطالعه ما، برای سندرم نفروتیک یک نقش محافظتی در ایستلا به ESRD در مبتلایان به RPGN نشان داده شده است (گرچه این ارتباط معنی‌دار نیست)، شاید بتوان با یک مطالعه با حجم نمونه بیش‌تر این مطلب را اثبات نمود.

## منابع

- [1] Arranz O, Ara J, Rodriguez R, Poveda R, Serra A, Sole-Amigo J, et al. Rapid-detection GBM-ANCA ELISA. An emergency tool for the early diagnosis of type I and II rapidly progressive glomerulonephritis. *Nefrologia*, 2001; 21(4):349-54.
- [2] Birck R, Van Der Woude FJ. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenesis and clinical management. *Internist (Berl)*, 2003; 44(9):1107-19.