

## **Prognosis and treatment of primary membranous nephropathy**

**Beladi-Mousavi SS<sup>1</sup>, Chitsazian Z<sup>2\*</sup>**

1- Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ahvaz, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I. R. Iran.

2- Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received December 9, 2012; Accepted July 6, 2013

### **Abstract:**

**Background:** Membranous nephropathy (MN) is the most common cause of the nephrotic syndrome and renal failure in nondiabetic adults. The aim of this study was to evaluate the current diagnostic and therapeutic approaches for the disease.

**Materials and Methods:** Epidemiology, pathogenesis, etiologies, natural course, differential diagnosis, treatment options, complications and follow up of the disease were all reviewed in this paper.

**Results:** Most cases of MN are idiopathic, but it can be associated with autoimmune diseases, hepatitis B and C, malignancies, and the use of certain drugs. Spontaneous complete or partial remission of proteinuria occurred in 20 to 40 percent of patients with idiopathic MN. Thus, while almost all patients are candidates of conservative therapies for nephrotic syndrome (eg, angiotensin inhibitors and statins for hyperlipidemia), immunosuppressive therapies include cytotoxic drugs (usually cyclophosphamide) plus glucocorticoids or a calcineurin inhibitor (cyclosporine or tacrolimus) with or without low dose glucocorticoids and ultimately treatment with rituximab should be considered for patients at high risk for a progressive renal failure.

**Conclusion:** Early diagnosis and appropriate treatment, especially in high risk patients, may decrease the mortality/morbidity rate and renal failure associated with membranous nephropathy.

**Keywords:** Membranous nephropathy, Nephrotic syndrome, Cyclophosphamide, Cyclosporine

**\* Corresponding Author.**

**Email:** z\_chitsazian@yahoo.com

**Tel:** 0098 913 1622 679

**Fax:** 0098 361 555 8900

**Conflict of Interests:** *No*

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences Septamber, 2013; Vol. 17, No 4, Pages 400-407*

## پیش آگهی و درمان نفروپاتی ممبرانوس اولیه

سید سیفاله بلادی موسوی<sup>۱</sup>، زهرا چیت سزایان<sup>۲\*</sup>

### خلاصه:

**سابقه و هدف:** نفروپاتی ممبرانوس یکی از شایع‌ترین علل سندروم نفروتیک و نارسایی کلیه در بالغین غیر دیابتی می‌باشد. در این مقاله بهترین روش‌های تشخیصی و درمانی این بیماری معرفی و بررسی می‌شوند.

**مواد و روش‌ها:** پس از ارائه خلاصه‌ای از همه‌گیر شناسی، فرآیند ایجاد بیماری، علل، عوارض و سیر بیماری، روش‌های تشخیص افتراقی، درمان و پیگیری بیماری توضیح داده شده‌اند.

**نتایج:** نفروپاتی ممبرانوس در بیشتر موارد ایدیوپاتیک می‌باشد، ولی می‌تواند ثانوی به بیماری‌های خود ایمنی، هپاتیت B و C، بدخیمی-ها و استفاده از بعضی داروها باشد. بهبودی خودبه‌خودی کامل یا نسبی پروتئین‌اوری در ۲۰-۴۰ درصد بیماران مبتلا به ممبرانوس نفروپاتی ایدیوپاتیک اتفاق می‌افتد. علاوه بر درمان‌های نگهدارنده سندروم نفروتیک مثل مهارکننده‌های آنژیوتانسین و استاتین‌ها برای هیپرلیپیدمی، درمان با تضعیف‌کنندگان سیستم ایمنی شامل داروهای سیتوتوکسیک (معمولاً سیکلوفسفامید) به اضافه گلوکوکورتیکوئید و یا مهارکننده‌های کلسیورین (سیکلوسپورین و یا تاکرولیموس) با یا بدون دوز کم گلوکوکورتیکوئید و در نهایت Rituximab، در بیمارانی که در ریسک بالا برای کاهش پیشرونده در عملکرد کلیه هستند، انجام می‌گردد.

**نتیجه‌گیری:** تشخیص و درمان زود هنگام و صحیح به‌ویژه در بیماران با ریسک بالای نارسایی کلیه می‌تواند منجر به کاهش مرگ و میر و نارسایی کلیه‌ها و عوارض ناشی از آن در نفروپاتی ممبرانوس گردد.

**واژگان کلیدی:** نفروپاتی ممبرانوس، سندروم نفروتیک، سیکلوفسفامید، سیکلوسپورین

دو ماه‌نامه علمی-پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۲، صفحات ۴۰۷-۴۰۰

### مقدمه

غیر استروئیدی (NSAID)، عفونت‌ها مثل: هپاتیت B و C و بیماری‌های خود ایمنی مثل لوپوس، تیروئیدیت و بدخیمی‌ها به-عنوان علت ایجاد آن مطرح شده است [۲۶-۱۷]. نفروپاتی ممبرانوس در همه نژادها و در هر دو جنس دیده می‌شود؛ با این وجود نوع ایدیوپاتیک آن در مردان سفید پوست بالای چهل سال شایع‌تر می‌باشد و بروز این بیماری در یک خانم جوان باید فکر پزشک معالج را به احتمال وجود بیماری لوپوس معطوف سازد. همچنین، این بیماری کمتر در بچه‌ها دیده می‌شود و در صورت بروز، احتمال همراهی آن با هپاتیت B و به‌طور کمتر شایع، بیماری‌های خود ایمنی و یا بیماری تیروئید وجود دارد [۲۷، ۲۸]. با توجه به اهمیت و شیوع نسبتاً بالای نفروپاتی ممبرانوس و نقش این بیماری در ایجاد ESRD، بر آن شدیم تا در یک مطالعه مروری، به بررسی مقالات منتشر شده پیرامون پیش آگهی و درمان این بیماری بپردازیم.

### پیش آگهی نفروپاتی ممبرانوس

با توجه به اینکه داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی مطرح شده در درمان نوع اولیه سندروم نفروتیک ممبرانوس، دارای عوارض قابل توجهی می‌باشند، لازم است قبل از بحث در رابطه با درمان این بیماری، به بحث پیرامون پیش آگهی آن در مواردی که درمان صورت نگیرد بپردازیم. بر اساس گزارشات موجود، در

بیماری‌های گلوبومرولی یکی از علل عمده نارسایی مرحله پایانی کلیه (ESRD) هم در کشورهای توسعه یافته و هم در کشورهای در حال توسعه می‌باشد و از این بیماری به‌عنوان سومین علت ESRD بعد از دیابت و فشار خون بالا یاد می‌گردد [۱۰-۱]. سندروم نفروتیک یکی از انواع مهم بیماری‌های گلوبومرولی می‌باشد که بر اساس یافته‌های بیوپسی کلیه به چند نوع عمده تقسیم می‌گردد. نفروپاتی ممبرانوس شایع‌ترین و یا یکی از علل شایع سندروم نفروتیک در بالغین خصوصاً در افراد بالای چهل سال بوده و در بعضی از مطالعات انجام شده، مسئول یک سوم (۳۵ درصد) موارد سندروم نفروتیک بالغین غیر مبتلا به دیابت بوده است [۱۶-۱]. اگر چه این بیماری در ۷۵ درصد موارد به‌صورت ایدیوپاتیک بوده و علت مشخصی برای آن یافت نمی‌گردد، اما در تعداد کمی از بیماران عواملی از قبیل داروها مثل: پنی‌سیلامین، ترکیبات طلا، آنتی TNF آلفا، کاپتوپریل و داروهای ضد التهاب

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

<sup>۲</sup> استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

### \* نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پزشکی، گروه داخلی

تلفن: ۰۹۱۳۱۶۲۲۶۷۹ | دورنویس: ۰۳۶۱۵۵۵۸۹۰۰

پست الکترونیک: z\_chitsazian@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۴/۱۵ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۱/۹/۱۹

[۳۷-۳۰]. ریسک پائین: به آن دسته از بیمارانی اطلاق می‌شود که در طی ۶ ماه پیگیری، پروتئین‌اوری آنها کمتر از ۴ گرم بوده و کلیانس کراتینین نرمال داشته باشند. در این گروه از بیماران، ریسک پیشرفت به سمت نارسایی مزمن کلیه کمتر از ۸ درصد می‌باشد. ریسک متوسط: بیمارانی که در طی ۶ ماه پیگیری، میزان پروتئین‌اوری آنها بین ۴ تا ۸ گرم بوده، ولی کلیانس کراتینین آنها نرمال و یا نزدیک به نرمال باشد. در ریسک متوسط پیشرفت بیماری کند بوده و بر اساس مطالعات موجود، تقریباً ۵۰ درصد آنها در طی ۵ سال به نارسایی مزمن کلیه مبتلا خواهند شد. ریسک زیاد: به آن دسته از بیمارانی اطلاق می‌شود که میزان پروتئین‌اوری آنها برای بیش از ۳ ماه بیش از ۸ گرم بوده و یا عملکرد کلیوی کاهش یافته‌ای داشته باشند. ۷۵ درصد از این بیماران، بدون درمان در عرض ۵ سال به سوی نارسایی مزمن کلیه پیشرفت می‌نمایند.

درمان‌های غیر سرکوب کننده سیستم ایمنی:

با توجه به اینکه در تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به نروپاتی ممبرانوس به صورت خودبه‌خود رمیسیون کامل ایجاد می‌شود، فقط آن دسته از بیمارانی که در ریسک پیشرفت بیماری هستند، کاندید دریافت داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی می‌باشند. از طرف دیگر توصیه شده است که تقریباً همه بیماران مبتلا به این بیماری از داروهایی از قبیل مهار کننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین یک به دو مثل کاپتوپریل و انالاپریل، مهار کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین ۲ مثل لوزارتان و والسارتان، و داروهای کاهنده چربی خون از گروه استاتین‌ها مثل آتورواستاتین و لوواستاتین استفاده نمایند [۴۰، ۳۹، ۳۳]. استفاده از داروهای مهار کننده آنژیوتانسین با کاهش دادن فشار داخل گلوبولولی باعث کاهش قابل توجه در پیشرفت پروتئین‌اوری و بیماری مزمن کلیه می‌گردند. هم‌چنین، بعضی از بیماران مبتلا به نروپاتی ممبرانوس از افزایش فشار خون رنج برده که استفاده از این داروها در کنترل نمودن فشار خون آنان نیز مفید می‌باشد. هدف از کنترل فشار خون در همه بیماران مبتلا به پروتئین‌اوری و نارسایی مزمن کلیه، رساندن آن به کمتر از  $130/80$  mmHg است [۴۱، ۳۹]. یکی دیگر از خصوصیات برجسته بیماران مبتلا به سندروم نفروتیک و از جمله نروپاتی ممبرانوس، هیپرلیپیدی و افزایش قابل توجه غلظت سرمی کلسترول بوده و درمان انتخابی آن، استفاده از داروهای استاتینی می‌باشد.

داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی

اولین خط درمان داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی در بیماران مبتلا به نروپاتی ممبرانوس اپیدیوپاتیک استفاده از

عرض ۵ سال در ۵ تا ۳۰ درصد این بیماران بهبودی کامل و در ۲۵ تا ۴۰ درصد موارد نیز بهبودی نسبی حاصل می‌گردد. هم‌چنین، میزان بروز ESRD در بیماران درمان نشده، تقریباً ۱۴ درصد در عرض ۵ سال، ۳۵ درصد در عرض ۱۰ سال و ۴۱ درصد در عرض ۱۵ سال گزارش شده است [۳۲-۲۹]. با توجه به اینکه درصد قابل توجهی از بیماران مبتلا به این بیماری روند نسبتاً خوش‌خیمی را طی می‌نمایند، لازم است فقط در بیمارانی از داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی استفاده شود که در ریسک بالای پیشرفت بیماری باشند [۳۲-۳۰]. خصوصیات کلینیکی این بیماری و هم‌چنین یافته‌های بیوپسی کلیه در تشخیص بیمارانی که پیش‌آگهی خوبی نداشته و کاندید مناسبی برای دریافت داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی هستند، مفید می‌باشد. یافته‌های کلینیکی که نشان دهنده بد بودن پیش‌آگهی این بیماری در صورت عدم درمان است شامل: سن بالاتر از ۵۰ سال در موقع بروز بیماری، جنس مذکر، میزان پروتئین‌اوری بیش از ۸ گرم در روز و افزایش کراتینین سرم می‌باشد. از طرف دیگر، خانم‌ها و بچه‌ها، بزرگسالان جوان و بیمارانی که پروتئین‌اوری آنها کمتر از سندروم نفروتیک بوده و کراتینین سرمی آنها نرمال باشد، پیش‌آگهی خوبی دارند [۳۵-۳۳]. بعضی از یافته‌های بیوپسی کلیه که نشان دهنده بد بودن پیش‌آگهی بیماری است شامل وجود اسکار و اسکروز در گلوبول‌ها و قابل توجه بودن درگیری توبولو اینترستیشیال می‌باشد [۳۶، ۳۷]. در مطالعه‌ای که بر روی ۹۴۹ بیمار ژاپنی مبتلا به نوع اولیه سندروم نفروتیک ممبرانوس انجام شد، مشخص گردید که مهم‌ترین یافته‌هایی که نشان دهنده احتمال پیشرفت به سوی ESRD است عبارتند از: جنسیت مذکر، سن بالاتر از ۶۰ سال، غلظت سرمی کراتینین مساوی و یا بالاتر از  $1/5$  mg/dl و بیش از ۲۰ درصد بودن ضایعات توبولو اینترستیشیال در بیوپسی کلیه [۳۷]. یکی از معیارهای خوب بودن پیش‌آگهی این بیماری، رسیدن به رمیسیون کامل چه به صورت خودبه‌خود و چه با درمان است و پیش‌آگهی بیمارانی که به رمیسیون کامل نمی‌روند مناسب نمی‌باشد [۳۸]. در بیشتر مطالعات انجام شده، رمیسیون کامل به مواردی اطلاق می‌شود که میزان پروتئین‌اوری به کمتر از  $300$  mg در روز کاهش یابد. رمیسیون نسبی نیز به کاهش میزان پروتئین‌اوری به کمتر از  $3/5$  گرم در روز اطلاق می‌گردد [۳۸-۳۵].

ریسک پیشرفت بیماری

بر اساس مطالعات انجام شده بیماران مبتلا به نروپاتی ممبرانوس را بر اساس ریسک پیشرفت بیماری به مرحله ESRD به سه گروه ریسک پائین، متوسط و زیاد تقسیم بندی می‌نمایند

[۴۲،۳۲،۳۱]. در صورتی که تصمیم گرفته شد از رژیم حاوی مهار کننده‌های کلسی‌نورین استفاده شود، سیکلوسپورین و یا تاکرو- لیموس انتخاب می‌گردد [۴۹-۴۵]. سیکلوسپورین به مدت حداقل ۶ ماه و با دوز ۳-۵ mg/kg/day که در دو دوز تقسیم شده همراه با پردنیزولون به میزان ۱۰ mg یک روز در میان تجویز می‌گردد [۴۲،۴۰]. تاکرولیموس نیز با دوز ۰/۰۵ mg/kg/day در دو دوز تقسیم شده تجویز می‌گردد [۴۵]. درمان انتخابی در بیماران مبتلا به نفروپاتی ممبرانوس که در ریسک زیاد پیشرفت بیماری هستند نیز استفاده از یکی از دو ترکیب دارویی گفته شده می‌باشد. توصیه شده است که درمان در این گروه از بیماران خصوصاً در آنهایی که با علائم شدید، هیپوآلبومینمی قابل توجه (آلبومین کمتر از ۲ gr/dl) و افزایش کراتینین سرم در هنگام بروز بیماری مراجعه می‌نمایند، بدون تاخیر شروع گردد [۴۳،۴۲،۳۲،۳۱]. در صورتی که تصمیم گرفته شد از رژیم سیتوتوکسیک استفاده شود، سیکلو- فسفاماید به صورت خوراکی و با دوز ۱/۵-۲ mg/kg/day به مدت یکسال به همراه استروئید با دوز یک گرم متیل پردنیزولون در روزهای اول تا سوم ماه‌های ۱ و ۳ و ۵ و پردنیزولون خوراکی ۰/۵ mg/kg یک روز در میان به مدت ۶ ماه و سپس کاهش تدریجی آن تجویز می‌گردد. هم‌چنین، توصیه شده است جهت کمتر شدن عوارض سیکلوفسفاماید، در صورتی که بعد از ۶ ماه از درمان، کاهش قابل توجهی در میزان پروتئین‌اوری دیده نشد، از ادامه تجویز آن اجتناب شود [۵۱،۵۰]. دوز سیکلوسپورین و یا تاکرولیموس در بیماران با ریسک زیاد پیشرفت بیماری مشابه دوز استفاده شده در بیماران با ریسک متوسط پیشرفت بیماری بوده، ولی به مدت یکسال ادامه داده خواهد شد. پردنیزولون نیز در این رژیم با دوز ۰/۱۵ mg/kg و حداکثر ۱۵ mg/day تجویز خواهد شد [۵۱].

#### عود بیماری

عود بیماری یکی از خصوصیات شایع نفروپاتی ممبرانوس ایدیوپاتیک بعد از درمان اولیه می‌باشد. میزان عود بیماری در مواردی که درمان اولیه با استفاده از رژیم‌های حاوی سیتوتوکسیک بوده است، ۲۵ تا ۳۰ درصد می‌باشد [۴۲،۳۲-۵۳،۵۲]. معمولاً چنین بیمارانی با استفاده از مهار کننده‌های کلسی- نورین و یا استفاده مجدد از داروی سیتوتوکسیک درمان می‌شوند. البته توصیه شده است که بیش از دو دوره از داروهای سیتو- توکسیک در بیمارانی که چند بار عود می‌نمایند استفاده نشود. در این مواقع باید مزایای استفاده از داروهای سیتوتوکسیک با عوارض جانبی قابل توجه آنها که شامل سرکوب مغز استخوان و

داروهای سیتوتوکسیک -معمولاً سیکلوفسفاماید- به اضافه گلوکو- کورتیکوئیدها و یا یکی از داروهای مهار کننده کلسی‌نورین مثل سیکلوسپورین و یا تاکرولیموس به اضافه دوز پائین گلوکوکور- تیکوئید می‌باشد [۴۳،۴۲،۳۲،۳۱]. بر این اساس، در بیمارانی که در ریسک پائین پیشرفت بیماری هستند، از این داروها استفاده نمی- گردد. معمولاً چنین بیمارانی با داروهای غیر تضعیف کننده سیستم ایمنی درمان شده و به صورت دوره‌ای هر ۳ ماه یکبار به مدت ۲ سال در رابطه با بروز علائم نشان دهنده پیشرفت بیماری از قبیل افزایش میزان پروتئین‌اوری و کراتینین سرم پایش می‌گردند. اگر چه ۵۰ درصد مبتلایان به نفروپاتی ممبرانوس با ریسک متوسط بیماری مبتلا به بیماری مزمن کلیه خواهند شد، درصد قابل توجهی از آنها نیز به صورت خودبه‌خود در عرض ۳ تا ۴ سال دچار رمیسیون کامل و یا نسبی می‌گردند و لذا توصیه شده است که این دسته از بیماران نیز به مدت ۶ ماه تحت نظر بوده و به صورت دوره- ای از نظر میزان پروتئین‌اوری و کراتینین سرم مانیتور شده و فقط از داروهای غیر تضعیف کننده سیستم ایمنی استفاده شود؛ در صورتی که بعد از ۶ ماه تحت نظر بودن، میزان پروتئین‌اوری به کمتر از ۴ گرم در روز کاهش نیافت، توصیه می‌شود که از ترکیب دارویی سیکلوفسفاماید به اضافه گلوکوکورتیکوئید و یا مهار کننده‌های کلسی‌نورین مثل سیکلوسپورین و تاکرولیموس به اضافه گلوکوکورتیکوئید استفاده گردد [۴۳،۴۴]. به نظر می‌رسد که هر دو ترکیب دارویی گفته شده دارای اثرات مشابهی باشند، با این وجود نشان داده شده است که میزان عود بیماری در گروه دریافت کننده مهار کننده‌های کلسی‌نورین بیشتر است [۴۶،۴۵]. معمولاً بر اساس فاکتورهای متعددی که از جمله آنها انتخاب بیمار می‌باشد، یکی از این دو رژیم گفته شده انتخاب می‌گردد. به‌عنوان مثال در خانم- هایی که در سنین باروری هستند بهتر است از سیکلوفسفاماید به- دلیل ریسک ایجاد نازایی استفاده نگرند. هم‌چنین، توصیه می‌شود که در اشخاص مسن مبتلا به افزایش فشار خون از داروهای مهار کننده کلسی‌نورین که باعث عوارض عروقی و از جمله افزایش فشار خون می‌گردند به‌عنوان خط اول درمان استفاده نشود [۴۸،۴۷]. در صورتی که تصمیم گرفته شد از رژیم سیتوتوکسیک استفاده شود، بهتر است از سیکلوفسفاماید که عوارض جانبی کمتری نسبت به کلرامبوسیل دارد، استفاده گردد. در رژیم درمانی سیتوتوکسیک در ماه‌های اول، دوم و پنجم بردنیزولون به صورت ۰/۵ mg/kg/day داده شده و در ماه‌های ۲، ۴ و ۶، سیکلو- فسفاماید با دوز ۲/۵-۲ mg/kg/day تجویز می‌گردد. در روزهای اول تا سوم ماه‌هایی که استروئید استفاده می‌شود، از آمپول متیل پردنیزولون به میزان یک گرم در روز استفاده می‌گردد

افزایش ریسک عفونت که در ۲/۳ موارد دیده می‌شود، سنجیده شود [۵۴،۵۳،۴۲]. همچنین، ریسک آسیب به گنادها در بیمارانی که پیش از یک دوره از داروهای سیتوتوکسیک استفاده نمایند بیشتر بوده و لذا در بیمارانی که این موضوع اهمیت دارد باید از مهار کننده‌های کلسی‌نورین استفاده شود [۵۵-۴۷]. میزان عود بیماری در بیمارانی که با رژیم‌های حاوی مهار کننده‌های کلسی‌نورین درمان شده‌اند، بیشتر می‌باشد. به‌عنوان مثال در یک مطالعه میزان عود در این گروه از بیماران ۴۳ درصد بوده و در بیمارانی که از دوز پائین سیکلوسپورین (۱ mg/kg/day) استفاده نموده‌اند، بیشتر بوده است. در این گروه عود بیماری می‌تواند بعد از قطع شدن دارو و یا در هنگامی که دوز سیکلوسپورین کاهش داده می‌شود ایجاد گردد، که در این صورت درمان با سیکلوسپورین با دوز ۳-۵ mg/kg/day ادامه داده شده و در صورت عدم تحمل آن از رژیم سیکلوفسفاماید استفاده می‌گردد [۵۶]. با توجه به اطلاعات محدود موجود به‌نظر می‌رسد میزان عود بیماری در دریافت کنندگان تاکرولیموس نیز مشابه سیکلوسپورین باشد. در یک مطالعه این میزان ۴۷ درصد بوده و به‌صورت متوسط ۴ ماه بعد از قطع درمان با تاکرولیموس ایجاد شده است [۴۵].

#### بیماری مقاوم

در صورتی که بیمار مبتلا به نفروپاتی ممبرانوس ایدیوپاتیکی به یکی از دو ترکیب دارویی گفته شده سیکلوفسفاماید و مهارکننده‌های کلسی‌نورین مقاوم باشد با ترکیب دارویی دیگر درمان خواهد شد، اما در صورتی که به هر دو ترکیب گفته شده پاسخ ندهد درمان آن به‌طور قطعی مشخص نمی‌باشد. بر اساس مطالعات اندکی که در این رابطه انجام شده است، ممکن است بتوان استفاده از داروی Rituximab را توصیه نمود [۵۲-۵۰]. در این مطالعات این دارو با دوز  $375 \text{ mg/m}^2$  به‌صورت یک‌بار در هفته به‌مدت ۴ هفته و یا یک گرم هر دو هفته به‌مدت دو بار استفاده شده و خصوصاً در بیمارانی موثر بوده است که عملکرد کلیوی نرمالی داشته‌اند [۵۷،۵۸]. به‌عنوان مثال در مطالعه‌ای از این دارو در ۲۰ بیمار مبتلا به نفروپاتی ممبرانوس استفاده شده که در ۱۱ نفر از آنها استفاده از داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی گفته شده با شکست همراه بوده است. دوز دارو در این مطالعه به میزان  $375 \text{ mg/m}^2$  هفته‌ای یک‌بار به‌مدت ۴ هفته بود. ۱۲ و ۲۴ ماه بعد از درمان، رمیسیون کامل و یا نسبی به‌ترتیب در ۱۰ و ۱۶ نفر از بیماران اتفاق افتاد.

#### نتیجه‌گیری

نفروپاتی ممبرانوس یکی از شایع‌ترین علل سندروم

نفروتیک در بالغین غیر دیابتی بوده و اغلب به‌صورت ایدیوپاتیکی و گاهی ثانویه به مصرف بعضی از داروها و یا بعضی از بیماری‌ها ایجاد می‌گردد. مهمترین تعیین کننده پیشرفت بیماری، تداوم پروتئین‌اوری شدید (بیش از ۸ گرم در روز) برای حداقل ۳ ماه و کاهش کلیرانس کراتینین در هنگام بروز و یا در طی بیماری می‌باشد. این بیماران بر اساس میزان ریسک پیشرفت به سوی نارسایی مزمن کلیه به ۳ گروه تقسیم می‌شوند. بیماران با ریسک پائین به بیمارانی اطلاق می‌شود که پروتئین‌اوری کمتر از ۴ گرم در روز داشته و عملکرد کلیوی نرمالی داشته باشند. اساس درمان در این بیماران استفاده از داروهای مهار کننده آنژیوتانسین و استاتین‌ها می‌باشد. بیماران با ریسک متوسط به بیمارانی گفته می‌شود که میزان پروتئین‌اوری آنها بین ۴ تا ۸ گرم در روز بوده و کلیرانس کراتینین نرمال و یا نزدیک به نرمال داشته باشند. در این گروه از بیماران نیز ابتدا از داروهای مهار کننده آنژیوتانسین و استاتین استفاده می‌گردد، اما با عدم کاهش قابل توجه پروتئین‌اوری بعد از ۶ ماه درمان، از ترکیب داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی شامل سیکلوفسفاماید به اضافه پردنیزولون و یا مهارکنندگان کلسی‌نورین (سیکلوسپورین یا تاکرولیموس) به اضافه پردنیزولون استفاده می‌گردد. بیماران با ریسک زیاد پیشرفت بیماری به آن دسته از بیمارانی اطلاق می‌گردد که پروتئین‌اوری بیش از ۸ گرم در روز داشته و یا عملکرد کلیوی کاهش یافته‌ای داشته باشند. در این گروه از بیماران خصوصاً بیماران با کاهش عملکرد کلیوی، بدون تاخیر درمان با یکی از دو ترکیب داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی شروع خواهد شد. بهتر است در خانم‌هایی که در سنین باروری هستند از سیکلوفسفاماید به‌دلیل ریسک ایجاد نازایی استفاده نشود. همچنین، توصیه می‌شود که خط اول درمان در افراد مسنی که مبتلا به افزایش فشار خون هستند داروهای مهار کننده کلسی‌نورین نباشد. عود بیماری در ۲۵ تا ۳۰ درصد بیمارانی که از رژیم حاوی سیکلوفسفاماید و ۴۰ تا ۴۵ درصد آنهایی که از رژیم حاوی مهارکننده کلسی‌نورین استفاده نموده‌اند دیده می‌شود که در این موارد می‌توان از ترکیب دارویی دیگر و یا همان رژیم قبلی با در نظر گرفتن عوارض جانبی آنها استفاده نمود. ممکن است استفاده از Rituximab در بیمارانی که به هر دو ترکیب دارویی گفته شده مقاوم باشند، مفید باشد.

#### تشکر و قدردانی

از همه عزیزانی که در تهیه این مقاله به نویسندگان یاری

رسانده‌اند تشکر و قدردانی به‌عمل می‌آید.

## References:

- [1] Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK, Klag MJ. End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1994; 121(12): 912-8.
- [2] Aghighi M, Mahdavi-Mazdeh M, Zamyadi M, Heidary Rouchi A, Rajolani H, Nourozi S. Changing Epidemiology of End-Stage Renal Disease in Last 10 Years in Iran. *Iran J Kidney Dis* 2009; 3(4): 192-6.
- [3] USRDS: The United States Renal Data System. Excerpts from the USRDS 2009 annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(Suppl 1): S1.
- [4] BeladiMousavi SS, Alemzadeh Ansari MJ, Cheraghian B. Outcome of Patients on Hemodialysis in Khuzestan, Iran. *NDT plus* 2011; 1-2.
- [5] Beladi Musavi SS, Hayati F, Alemzadeh Ansari MJ, Valav E, Cheraghian B, Shahbazian HA, et al. Survival at 1, 3, and 5 Years in Diabetic and Nondiabetic Hemodialysis Patients. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4(1): 74-7.
- [6] Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(5): 795-808.
- [7] Beladi Musavi SS, Hayati F, Talebnejad M, Mousavi M. What is the Difference between Causes of ESRD in Iran and Developing Countries? *Shiraz E-Medical J* 2012; (13)2: 63-71
- [8] Beladi Musavi SS, Sametzadeh M, Hayati F, Fatemi SM. Evaluation of Acquired Cystic Kidney Disease in Patients on Hemodialysis with Ultrasonography. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4(3): 223-6.
- [9] Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Grönhagen-Riska C, Feest TG, Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: Data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int* 2005; 67(4): 1489-99.
- [10] Haghghi AN, Broumand B, D'Amico M, Locatelli F, Ritz E. The epidemiology of end-stage renal disease in Iran in an international perspective. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(1): 28-32.
- [11] Korbet SM, Genchi RM, Borok RZ, Schwartz MM. The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(5): 647-51.
- [12] Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Spanish Registry of Glomerulonephritis. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66(3): 898.
- [13] Beladi Musavi SS. Cause of primary nephrotic syndrome in adult patients in Khuzestan province. *Iran J Kidney Dis* 2009; 3(1): 75.
- [14] Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(5): 621.
- [15] Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci AA Jr, Germain MJ. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(5): 878.
- [16] Beladi Musavi SS, Hayati F, Shahbazian H. Is the prevalence of focal and segmental glomerulosclerosis increasing in the Province of Khuzestan? *Jundishapur Sci Med J* 2012; 11(2): 157-62.
- [17] Romagnoli P, Spinaz GA, Sinigaglia F. Gold-specific T cells in rheumatoid arthritis patients treated with gold. *J Clin Invest* 1992; 89(1): 254.
- [18] Tournade H, Guery JC, Pasquier R, Nochy D, Hinglais N, Guilbert B, et al. Experimental gold-induced autoimmunity. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6(9): 621.
- [19] Radford MG Jr, Holley KE, Grande JP, Larson TS, Wagoner RD, Donadio JV, et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA* 1996; 276(6): 466-9.
- [20] Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(7): 1400-6.
- [21] Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(2): 413-24.
- [22] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(2): 241.
- [23] Lin CY, Lo SC. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with adenine arabinoside and thymic extract. *Kidney Int* 1991; 39(2): 301.
- [24] Stehman-Breen C, Alpers CE, Couser WG, Willson R, Johnson RJ. Hepatitis C virus associated membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1995; 44(3): 141-7.
- [25] Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22(1): 5-10.
- [25] Hill PA, Goodman DG, Snyder RD. Nephrotic syndrome associated with carcinoma of the breast. *Clin Nephrol* 2003; 60(6): 437-8.
- [26] Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990; 37(2): 663-76.
- [27] Lai KN, Li PK, Lui SF, Au TC, Tam JS, Tong KL, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1991; 324(21): 1457-63.
- [28] Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic

- membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(6): 862-75.
- [28] Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329(2): 85-9.
- [29] Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48(5): 1600-4.
- [30] Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(6):1899-904.
- [31] Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(4): 697.
- [32] Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(1): 1.
- [33] Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, Cattran DC. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(9): 1417.
- [34] Troyanov S, Roasio L, Pandes M, Herzenberg AM, Cattran DC. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective. *Kidney Int* 2006; 69(9): 1641.
- [35] Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004; 65(4): 1400.
- [36] Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004; 66(3): 1199-205.
- [37] Glasscock RJ. Idiopathic membranous nephropathy: getting better by itself. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(4): 551.
- [38] duBufo-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(6): 1012-29.
- [39] Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3): 905-19.
- [40] Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59(4): 1484-90.
- [41] Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(3): 444-50.
- [42] Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, Leontsini M, Memmos D. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(11): 3127.
- [43] Goumenos DS, Kalliakmani P, Tsakas S, Sotsiou F, Vlachoianis JG. The remission of nephrotic syndrome with cyclosporin treatment does not attenuate the progression of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 61(1): 17-24.
- [44] Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Fürstenberg A, Yang CL, Roeschel T, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med* 2011; 17(10): 1304.
- [45] Wang CL, Wang F, Bosco JJ. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4(1): 11-4.
- [46] Huong DL, Amoura Z, Duhaut P, Sbai A, Costedoat N, Wechsler B, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol* 2002; 29(12): 2571-6.
- [47] Ramsey-Goldman R, Mientus JM, Kutzer JE, Mulvihill JJ, Medsger TA Jr. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressive drugs. *J Rheumatol* 1993; 20(7): 1152-7.
- [48] duBufo-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Membranous Nephropathy Study Group. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(5): 1142-8.
- [49] BeladiMusavi SS, HayatiF, Shahbazeian H. Complete or Partial Remission in Idiopathic Membranous Glomerulonephritis. *Iran J Kidney Dis* 2009; 3: 75.
- [50] Laluck BJ Jr, Cattran DC. Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(6): 1026.
- [51] duBufo-Vereijken PW, Wetzels JF. Efficacy of a second course of immunosuppressive therapy in patients with membranous nephropathy and persistent or relapsing disease activity. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(8): 2036-43.
- [52] Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, Specks U, Herzenberg AM, Dillon JJ, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73(1): 117-25.
- [53] Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, Irazabal MV, Eirin A, Specks U, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(12): 2188-98.

پیش آگهی و درمان ن فروپاتی ممبرانوس اولیه، ...

[54] Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995; 47(4): 1130-5.

[55] Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM* 1998; 91(5): 359-66.

[56] Praga M, Barrio V, Juárez GF, Luño J. Tacrolimusmonotherapy in membranous nephropathy: a

randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007; 71(9): 924-30.

[57] Beladi Mousavi SS, Hayati F, Beladi Mousavi M. Dose Rituximab improve recurrence of membranous nephropathy after kidney transplantation, a case report. *Iran J Kidney Dis* 2011; 5: 24

[58] Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(8): 1543-50.

f SID