

اثرات درمانی تزریق سیکلوفسفامید در عود نفریت های لوپوسی

دکتر محمد حسن مرادی نژاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز طبی کودکان

خلاصه

عود یا رلاپس نفریت لوپوسی بعد از تکمیل شدن یک دوره درمان با کورتن و تزریق سیکلوفسفامید، یک عارضه شایع است. در حال حاضر هنوز یک اتفاق نظر مشترک در مورد اینکه این بیماران چند تزریق متوالی باید دریافت کنند تا این عود اتفاق نیافتد، وجود ندارد. تجربه ما در مورد ۱۰ بیمار از ۲۵ بیمار مبتلا به نفریت لوپوسی، که نیاز به درمان مجدد با دوز بالای کورتن خوراکی با تزریق کورتن همراه با تزریق سیکلوفسفامید داشته اند، در این مقاله بیان می شود. عود لوپوسی در کلیه زمانی وجود دارد که بعد از پاسخ مناسب به درمان با کورتن و سیکلوفسفامید مجدداً تمام نشانه های آن برگشت کرده باشند. این بیماران باید مجدداً تحت درمان با کورتن با دوز بالا و به مدت طولانی (۲ سال) و تزریق سیکلوفسفامید هر ماه یک بار به مدت شش ماه، هر ۲ یک بار در شش ماهه دوم و هر سه ماه یک بار تا ۲ سال انجام شود. ۱۰ بیمار از ۲۵ بیماری که ۳ نفر آنان پسر و ۷ نفر دختر بودند پس از یک دوره درمان کامل (دوز بالای کورتن و تزریق سیکلوفسفامید) و پاسخ مناسب به درمان، عود مجدد داشتند. متوسط زمان بین پاسخ به درمان و عود مجدد ۱۸ ماه بود (با طیف ۸ ماه تا ۳ سال). دو بیمار در حین درمان مجدد بطف نارسایی کلیه (End Stage Renal Disease) سیر داشتند که یکی از آنها پیوند کلیه شد و دیگری در انتظار پیوند بستر می برد. یک بیمار به علت شدت گرفتاری (قلب، کلیه، مغز و ریه) و عفونت ثانویه فوت شد. سه بیمار به ۸ تزریق ماهانه پاسخ مناسب دادند و ۴ بیمار نیاز به تکرار دوره درمانی در مراحل بعد داشتند. در تکرار کوتاه مدت با دوز بالای کورتن و تزریق سیکلوفسفامید درمان مؤثر بود و در ۵۰٪ موارد عود بیماری هم درمان مؤثر بوده است. نتایجی از درمان دراز مدت عود در دست نیست و نیز اینکه اثرات درمانی این دارو بیشتر است یا عوارض آن مشخص نیست.

مقدمه

پیش آگهی نفریت لوپوسی در سالهای اخیر به خاطر درمان با داروهای ایمنوسوپرسیو بهبود چشم گیری پیدا کرده است (۴، ۲، ۱). درمان نفریت لوپوسی از نوع پرولیفراتیو با ترکیبی از کورتن زوده سرعت تزریق وریدی و تجویز خوراکی با عودات بالا و کاهش تدریجی آن، و تزریق سیکلوفسفامید داخل وریدی ماهانه ۱۰ ب مدت شش ماه متوالی و سپس هر ۲ ماه یک تزریق به مدت شش ماه و هر سه ماه به مدت یک سال نتایج بسیار خوبی به همراه داشته است (۸، ۷، ۶، ۵، ۳). اگر چه عود بیماری پس از تکمیل دوره درمانی در لوپوس کودکان شایع است (۲۰، ۱۹) ولی در تجربه کوچک ما ده بیمار از ۲۵ بیمار مبتلا به نفریت لوپوسی که با میزان بالای کورتن و سیکلوفسفامید در یک دوره کامل درمان شدند، عود مجدد داشتند.

بیماران و روش کار

ما درمان ترکیبی کورتن با دوز بالا و تزریق سیکلوفسفامید را در سال ۱۳۷۰ در مرکز نفریت لوپوسی فرم پرولیفراتیو شروع کردیم. اساس این درمان شبیه پروتکل پیشنهادی NIH است (جدول ۱). در این مطالعه که به صورت آینده نگر انجام گرفته ۲۵ بیمار با تشخیص لوپوس فعال با گرفتاری کلیه تحت درمان قرار گرفتند. از این گروه ۱۰ بیمار پس از تکمیل دوره اول درمان بر اساس پروتکل پیشنهادی، عود رفتن به رمیسیون کامل با حد اقل ۸ ماه و حد اکثر ۲ سال به متوسط (۲/۳ سال) پس از قطع درمان دچار عود شدند. از این گروه ۷ بیمار دختر و ۳ بیمار پسر بودند. با نسبت ۴/۱۸ = ۷/۳ (جدول ۲). کوچکترین بیمار ۸ ساله و بزرگترین بیمار ۱۸ ساله (متوسط سن ۱۴ سال) بودند.

جدول ۱. پروتکل درمانی کورتن با سیکلوفسفامید (۲،۳،۴)

سیکلوفسفامید	پردنیزولون	شروع درمان
اولین دوز 500/mg/M2 دومین دوز 500/mg/M2 سومین دوز 500/mg/M2 چهارمین دوز 500/mg/M2 پنجمین دوز 500/mg/M2 ششمین دوز 500/mg/M2	دوز کورتن 2/mg/kg/d for 2 mo بعد از ۲ ماه کاهش تدریجی به میزان 2.5mg هر سه هفته تا به میزان دوز نگاه دارنده ۵ تا ۷/۵ میلی گرم در روز	از اولین روز تا ۶ ماه
دوز 500/mg/M2 هر ۲ ماه یکبار	5 . 7.5 mg/d	از ۶ ماه تا یک سال بعد
500/mg/M2 هر سه ماه یکبار	5 . 7.5 mg/d	از یکسال تا ۲ سال بعد

جدول ۲. سن و جنس ۱۰ بیمار با لوپوس عود کرده

جنس	دختر	پسر
تعداد	۷	۳
درصد	۷۰٪	۳۰٪

ادرا ۲۴ ساعته بیشتر از ۵۰٪ پروتئین ادرار در شروع درمان همراه با افزایش کراتینین سرم باشد.

نتیجه

از ۲۵ بیمار که در زمان تشخیص و پس از بیوپسی کلیه با تشخیص نفريت لوپوسی پرولیفراتیو تحت درمان پروتکل درمانی پیشنهادی NIH (درمان با کورتن و تزریق سیکلوفسفامید) قرار گرفتند و پس از تکمیل شدن دوره درمانی به رمیسیون کامل رفتند. ۱۰ (۴۰٪) بیمار پس از ۸ ماه الی ۲ سال عود بیماری داشتند.

در بررسی انجام شده در این ده بیمار از ۲۵ بیمار عود نفريت لوپوسی در مدت زمان ۸ ماه تا ۲ سال بعد از رمیسیون کامل اتفاق افتاد که مشخصات آن در جدول ۴ خلاصه شده است. برای ۵ بیمار مجدداً بیوپسی کلیه انجام و بر اساس معیار WHO طبقه بندی محدود شد یافته هیستولوژیک در دو بیمار از Class III به Class IV و در ۲ بیمار دیگر از Class V به Class III تغییر یافت. یک بیمار از ده بیمار به علت عفونت و گرفتاری قلب ریه و کلیه فوت شد. دو بیمار به طرف نارسایی و End-stage renal Disease پیشرفت کردند که به بخش کلیه منتقل شدند و تحت درمان دیالیز کلیوی قرار گرفتند. در یکی از آنها بعد از ۲ سال پیوند کلیه صورت گرفت و در حال حاضر زنده است و دیگری در انتظار پیوند می باشد. سه بیمار با هشت پالس درمان به رمیسیون رفتند و

این بیماران هر سه ماه یک بار معاینه کامل می شدند و تست های کلیوی، بیولوژی، سرولوژی و ایمونولوژیک در آنها انجام می شد. این یک مطالعه آینده نگر (پروسپکتیو) در رابطه با بیماران مبتلا به رلاپس نفريت لوپوسی است که پس از یک دوره درمان کامل با کورتن و سیکلوفسفامید انجام شده است. این بیماران پس از تکمیل دوره به رمیسیون کامل یا ناقص رفته اند. و از عود زمانی به کار برده می شد که افزایش پروتئین ادرار با پروتئین اوری بیش از یک گرم در ۲۴ ساعت، با یا بدون سدیمان غیر طبیعی ادرار و افزایش کراتینین سرم وجود داشت.

از دیگر تست های با ارزش در آن زمان اندازه گیری سطح C3، C4، CH 50 Anti dsDNA و کلیرانس کراتینین ۲۴ ساعته است. در تمام بیماران درمان را با میزان بالا و مدت طولانی (۲ سال) کورتن و تزریق سیکلوفسفامید طبق پروتکل ۱-۱۰ انجام می دهیم.

سرنوشت و سیر بیماری به شکل زیر بود

- ۱- رمیسیون کامل (Complete remission) زمانی است که پروتئین ادرار ۲۴ ساعته کمتر از ۲۰۰ میلی گرم، سدیمان ادرار منفی و کراتینین سرم نرمال شده باشد.
- ۲- رمیسیون ناقص (Partial remission) زمانی است که پروتئین ادرار ۲۴ ساعته کمتر از ۵۰٪ پروتئین سال قبل از شروع درمان و سطح کراتینین سرم نرمال باشد.
- ۳- شکست درمانی (Worsening) زمانی به کار برده می شد که پروتئین

وابسته به سن، جنس، میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته و میزان افزایش کراتننن سرم است (۱۰).

به طور کلی این بیماری در دختران در زمان بلوغ با پروتئین اوری پیش از یک گرم در روز و میزان کراتننن سرم بیش از ۱/۵ میلی گرم در دسی لیتر. شدت بیشتری دارد. معمولاً در این بیماران در مقایسه با بیماران پسر یا بیماران در سنین بالای ۵۰ سال و بیماران که پروتئین ادرار ۲۴ ساعته کمتر از ۱ گرم و کراتننن کمتر از ۱ دارند عود بیشتر اتفاق می افتد. از دیگر تست هایی که برای ارزیابی عود نفریت لوپوسی دخیل هستند می توان از Anti- dsDNA، C3، C4، CH50 complement، سدیمان مثبت ادرار مانند وجود RBC، RBC Cast، WBC نام برد. هنوز علت یا علل عود نفریت لوپوسی در بیماران که پس از یک دوره درمان به رمیسیون کامل رفته اند نامعلوم (۸،۴) و در حال ارزیابی است و نیاز به بررسی و مطالعه بیشتری دارد.

نشانه های عود بیماری

۱- پروتئین اوری متوسط (>1 gm/d) در range نفروتیک. در ۶ بیمار از ۱۰ بیمار با پروتئین اوری متوسط متمایل به شدید (>1.5 gm/d). در سه

بیماری در دو بیمار با ۱۸ ماه درمان و در یک بیمار با سه سال درمان کنترل شد. بقیه بیماران در حال حاضر تحت کنترل می باشند و طبق پروتکل انتخابی درمان می شوند.

بحث

جمع بندی و برآورد میزان رلاپس بعد از رمیسیون کامل و یا نسبی (ناکامل) نفریت لوپوسی بین ۲۵ تا ۴۶٪ است (۸). در مطالعه حاضر که در مرکز طبی کودکان تهران به صورت آینده نگر انجام شده است رلاپس در ۴۰٪ بیماران بعد از یک پیگیری ده ساله مشاهده شد.

دلیل این میزان بالای رلاپس در بیماران معلوم نیست. شاید یکی از دلایل آن تشخیص دیررس بیماری و درمانهای نامناسب در موارد خفیف بیماری باشد و یا اینکه این بیماران در این مرحله از درمان به پروتکل درمانی موجود پاسخ بهتری می دهند ولی پیگیری و تکمیل دوره درمانی به درستی صورت نمی گیرد و یا شاید گرفتاری نفریت لوپوسی در کودکان مبتلا به لوپوس در ایران شدت و حدت بیشتری دارد.

در یک بررسی ساده این حقیقت آشکار شد که عود بیماری لوپوس

جدول ۳. خلاصه مشخصات و یافته های ۱۰ بیمار مبتلا به نفریت لوپوسی در اولین مرحله درمان

نام	سن/جنس	زمان بیماری	زمان نفریت	U/A	پروتئین ادرار ۲۴ ساعته	C3 iu/ml	C4 lu/ml	Creati nin mg/dl	کلاس بیوسی کلیه	پاسخ به درمان اولیه
۱. ا.ج	12/f	3.5/y	2/y	A.S	1/gm	65	24	0.8	IV	C.R.
۲. ت.م	14/f	3/y	2/y	N	0.5/gm	50	22	0.5	III	C.R.
۳. ق.ک	8/m	3.2/y	1.5/y	N	0.4/gm	65	35	0.4	IV	C.R.
۴. غ.ت	9/m	2.5/y	2/y	N	0.5gm	75	30	0.7	III	C.R.
۵. ز.ح	12/f	2/y	1.5/y	A.S	1.2	55	25	1.5	IV	W
۶. ط.ب	14/f	4.5/y	2/y	N	0.5	75	37	0.6	IV	C.R.
۷. س.خ	18/f	3/y	1.5/y	A.S	1/gm	45	20	0.9	IV	P.R.
۸. ف.ی	15/f	4/y	2.5/y	A.S	0.8gm	55	36	0.8	V	P.R.
۹. س.ر	10/m	4.5/y	2/y	N	0.5gm	85	45	0.6	IV	C.R.
۱۰. ش.ی	16/f	4/y	2.5/y	N	0.4 gm	80	39	0.5	III	C.R.

زمان بیماری: مدت زمانی که بیمار با تشخیص بیماری لوپوس تحت درمان بوده است.
 زمان نفریت: مدت زمانی که بیمار با تشخیص نفریت لوپوسی تحت درمان بوده است
 U/A: آزمایش کامل ادرار (N) ادرار نرمال، A.S. ادرار فعال با سدیمان ادراری مثبت
 C.R. رمیسیون کامل، P.R. رمیسیون ناکامل (رمیسیون نسبی)، W شکست درمانی

جدی مانند آمنوره است که وابسته به تعداد دوزهای مصرفی است (۱۵ تا ۱۲).
توکسیک بودن برای مخاط دستگاه ادراری (Uro-epithelial Toxicity) که
می تواند از سیستیت هموراژیک گرفته تا کار سینوما میثانه (۲۱) ایجاد کند
اگر چه تاکنون مشخص نشده است که تزریق طولانی مدت داخل وریدی
فاکتور مساعد کننده این عارضه باشد.

عارضه جدی دیگری که همیشه باید به آن فکر کرد ساپرس مغز استخوان
است. تزریق سیکلوفسفامید می تواند شمارش WBC را در خون محیطی به
کمتر از ۳۰۰ سلول برساند. این عارضه خطر عفونت های فرصت طلب مانند
پنومو سیستیس کارینی، میکروب های گرم منفی و گرم مثبت و قارچ ها را
افزایش می دهد و این خود می تواند دلیلی برای عود و یا عدم پاسخ مناسب به
درمان باشد.

تمام این مسائل و عوارض آن در عود بیماری و شروع درمان مجدد باید
مد نظر باشد (۱۱).

به طور کلی عود نفرتی لوپوسی بعد از یک دوره درمان با کورتن و
سیکلوفسفامید داخل وریدی شایع است. در اکثر مراکز درمانی درمان دوباره
با پروتکل پیشنهادی WHO را شروع می کنند و در اغلب موارد موفق هستند
ولی در گروهی که عود مجدد همراه با کراتینین بالا دارند پیش آگهی بد است
و ممکن است به نارسایی کامل کلیه و مرگ بیمار منجر شود (۱۷، ۲۲).

به طور کلی به پیگیری دراز مدت نیاز هست تا اثر واقعی و عوارض جدی
این دارو ها شناخته شود (۷، ۶).

بیمار بیش از ۲ گرم و در یک مورد پروتئین اورمی کمتر از ۱ گرم در روز بود.
۲- افزایش میزان کراتینین در ۸ بیمار قابل توجه بود و در سه مورد سریر
صعودی داشت که در دو مورد به end-stage renal disease منجر شد.

۳- تغییر درگیری کلیه از کلاس های پایین به کلاس های بالاتر که برای
پنج بیمار از بیمار ان ما اتفاق افتاد.

Ponticelli et al در ۵۰٪ موارد مانند مطالعه انجام شده ما بیوپسی مجدد
انجام داده است ولی تغییرات از یک فرم به فرم دیگر مختصری تفاوت دارد به
طوری که فقط دو مورد از Class IV به Class II تغییر یافته بود (۱۶). در مقایسه،
ما در پنج بیمار مجبور به انجام بیوپسی مجدد شدیم که در دو مورد از کلاس
سه به کلاس چهار و در سه مورد از کلاس چهار به کلاس پنج تغییر یافته
بود.

به طور کلی در این گروه بعد از یک دوره درمان مجدد فقط در ۵۰٪ موارد
رمیسیون کامل رخ داد و در ۵۰٪ دیگر رمیسیون نسبی بود و در سه مورد
شکست درمانی داشتیم. یک مورد منجر به مرگ بیمار شد و دو مورد به
نارسایی کامل کلیه انجامید. دو مورد نیاز به ادامه درمان با سیکلوفسفامید
به مدت طولانی تری داشتند. احتمالاً دلیل رمیسیون کامل این عودها دقت
بالا در درمان و سخت گیری زیاد در ادامه و پیگیری درمان است.
در نظر گرفتن توکسی سیتی طولانی مدت مصرف سیکلوفسفامید در
این بیمار ان مهم و قابل تعمق است (۹).

اصولاً سیکلوفسفامید دارویی یا توکسی سیتی بالا و دارای عوارض

جدول ۴. نشانه های عود بیماری در ۱۰ بیمار مبتلا به نفرتی لوپوسی

WHO Class	Creat/mg/ml	C4/iu/ml	C3/ iu/ml	پروتئین ادرار ۲۴ ساعته	کامل ادرار	فاصله زمانی بین رمیسیون و عود	نام بیمار
V	1/mg/dl	15	45	2.5/gm/d	A.S	1.3/y	۱. ج
IV	1.5/mg/dl	20	40	2/gm/d	A.S.	8/mo	۲. ت. م
IV	1.2/mg/dl	25	50	1.5/gm/d	A.S	1/y	۳. ق. ک
IV	2/mg/dl	27	55	2/gm/d	A.S	1.6/y	۴. غ. ت
V	2.5mg/dl	15	35	3/gm/d	A.S	8/mo	۵. ز. ح
IV	1.2/gm/dl	35	55	1.5/gm/d	A.S	2/y	۶. ط. ب
V	1.5mg/dl	30	55	2/gm/d	A.S	3/y	۷. س. خ
V	1.7/mg/dl	15	45	2.5/gm/d	A.S	3/y	۸. ق. ی
V	1/mg/dl	20	50	1.3/gm/d	A.S	1.5/y	۹. س. ر
III	0.8mg/dl	25	53	1.5gm/d	A.S	2.5/y	۱۰. ش. ی

منابع

1. Ciruelo E, De la Cruz J, Lopez I, et al: Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 39: 2028, 1996
2. Dooley MA, Falk RJ: Immunosuppressive therapy of lupus nephritis. *Lupus* 7: 630-634, 1998
3. Diamond H: Progression of mesangial and focal to diffuse lupus nephritis. *N Engl J Med* 291: 693, 1974
4. Gourley MF, Austin HAH, Scott D, et al: Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 125: 549-557, 1996
5. Gordon C, Dostal C, Petera P, et al: EULAR trial of pulse cyclophosphamide versus continuous cyclophosphamide followed by azathioprine in lupus nephritis. Presented at the American College of Rheumatology 63rd Annual Scientific Meeting; November 12.17,1999; Boston, Mass. Abstract 577
6. Illei GG, Crane M, Collins L, et al: Long-term follow-up of patients with lupus nephritis (LN) treated with methylprednisolone or cyclophosphamide alone or in combination. Presented at the American College of Rheumatology 63rd Annual Scientific Meeting; November 12.17,1999; Boston, Mass Abstract 576
7. Illei GG, Autin HA, Crane M, et al: Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann intern Med* 135: 248-257, 2001
8. Kumano K, Sakai T, Mashimo S, et al : A case of recurrent lupus nephritis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 27: 94, 1987
9. Kovarsky J: Clinical pharmacology and toxicology of cyclophosphamide: emphasis on use in rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 12: 359, 1983
10. Lehman TJA, Onel K: Intermittent intravenous cyclophosphamide arrests progression of the renal chronicity index in childhood SLE. *J Pediatr* 136: 243-247, 2000
11. Mok CC, Ho CT, Siu YP, et al: Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide regimens. *Am J Kidney Dis* 38: 256-264, 2001
12. Mok CC, Wong RWSW, Lau CS: Ovarian failure and flares of SLE. *Arthritis Rheum* 42: 127-280, 1999
13. Miller JJ 3rd, Williams GF, Leeisring JC: Multiple late complications of therapy with cyclophosphamide including ovarian destruction. *Am J Med* 50: 530-1971
14. Mok CC, Lau CS, Wong RW: Risk factors for ovarian failure in patients with SLE receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 41: 831-837, 1998
15. Mc Curry DK, Lehman TJA, Brenstein B, et al: Lupus nephritis prognosis factors in children. *Pediatrics* 89: 240, 1992
16. Sorof JM, Perez MD, Brewer ED, et al: Increasing incidence of childhood class V lupus nephritis. *J Rheumatol* 25: 1413, 1998
17. Sessoms S, Kovarsky J: Monthly Intravenous cyclophosphamide in the treatment of sever SLE. *Clin Exp Rheumatol* 2: 247-251, 1984
18. Steinberg A, Steinberg S: Long-term preservative of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisolone only. *Arthritis Rheum* 34: 945, 1991
19. Steinberg AS: The treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 30:769, 1986
20. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA: Is there an association of malignancy with SLE? An analysis of 276 patients. Presented at the American College of Rheumatology 63rd Annual Scientific Meeting; November 12.17,1999; Boston, Mass. Abstract 1266
21. Takada K, Illei G, Boupas D: Cyclophosphamide for the treatment of SLE. *Lupus* 10:154-161, 2001
22. Vera O, Cruz P, Ariza R, et al: Ovarian function preservation with chlormadinone (CL) in lupus patients receiving cyclophosphamide (CY): a double-blind controlled study. Presented at the American College of Rheumatology 63rd Annual Scientific Meeting; November 12.17,1999; Boston, Mass. Abstract 575

در اینجا می‌توانید به راحتی به تمام مطالب دسترسی داشته باشید.
 برای آگاهی بیشتر از خدمات ما، با ما تماس بگیرید.
 ۰۲۱-۸۸۸۸۸۸۸۸
 آدرس: تهران، خیابان ولیعصر، پلاک ۱۲۳، طبقه ۳