

بررسی سرانجام ده ساله کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک حساس به استروئید

چکیده

زمینه و هدف: سندرم نفروتیک یکی از بیماری‌های قابل توجه دوران کودکی می‌باشد. گرچه مکانیسم پاتوفیزیولوژی آن روشن نیست. اکثر بیماران سیر بالینی خوش‌خیم داشته و به خوبی به استروئیدها پاسخ می‌دهند. در این مطالعه به طور گذشته‌نگر پیامد بالینی طولانی مدت ۷۴۵ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک حساس به استروئید از سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۶ بررسی شد. **روش بررسی:** داده‌های موجود در پرونده پزشکی ۷۴۵ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه حساس به استروئید که حداقل به مدت شش ماه پی‌گیری شده بودند، بررسی گردید. **یافته‌ها:** ۶۳/۱٪ پسر بودند. فراوان‌ترین هیستوپاتولوژی Minimal Change Nephrotic Syndrome (۳۰/۲٪)، Focal Segmental Glomerulosclerosis (۲۵٪) بود. در زمان مراجعه ۲۲/۶٪ از بیماران هم‌اچوری میکروسکوپی داشتند. بیماران به طور متوسط $6/42 \pm 4/04$ سال (شش ماه تا ۲۲ سال) پی‌گیری شده بودند. ۹/۲٪ اصلاً عود نداشتند، در حالی که ۱۵/۸٪ دچار عود مکرر شدند. در آخرین نوبت ویزیت، ۴۹/۷٪ از بیماران در وضعیت رمیسیون، ۳۲/۵٪ در عود و ۲۹ نفر دچار نارسایی مزمن کلیه (CRF) یا End Stage Renal Disease بودند. **نتیجه‌گیری:** اکثر کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک هیستوپاتولوژی خوش‌خیم MCNS دارند و با درمان اولیه استروئید رمیسیون پیدا می‌کنند، عود در آنها شایع بوده و کمتر از ۱۰٪ برای همیشه در رمیسیون باقی می‌ماند. از بین فاکتورهای بالینی میزان پاسخ‌دهی به عوامل استروئید sparing، تعداد عود و مدت رمیسیون پارچا با پیامد بالینی بیماران ارتباط دارد. پی‌گیری طولانی مدت کودکان با سندرم نفروتیک اولیه لازم می‌باشد.

کلمات کلیدی: سندرم نفروتیک، حساس به استروئید، سرانجام سندرم نفروتیک

سیدظاهر اصفهانی، عباس مدنی، مستانه مقتدری،* نعمت‌اله عطایی، پروین محسنی، نیلوفر حاجی‌زاده، ناهید رحیم‌زاده، مرضیه حدادی

نفروولوژی اطفال، مرکز طبی کودکان

دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نویسنده مسئول، تهران، خیابان قریب، مرکز طبی کودکان
تلفن: ۶۶۹۳۷۱۷۲

email: DrMoghtaderi@Gmail.com

مقدمه

سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک (Idiopathic nephritic syndrome) کودکان با پاسخ درمانی بیش از ۹۰٪ نسبت به استروئید مشخص می‌شود. در عین حال بیش از ۶۰٪ بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک حساس به استروئید (Steroid sensitive nephrotic syndrome) اغلب دچار عود یا وابستگی به استروئید می‌شوند. برخی مطالعات حاکی از آن است که میزان عود در دوران بزرگسالی حدود ۲۷٪ تا ۴۲٪ می‌باشد. در چند مطالعه شیوع عود در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک ۷۰-۹۰٪ گزارش شده است.^{۱۲-۱۴} از طرف دیگر کودکانی که تحت درمان طولانی مدت و مکرر درمان با کورتیکواستروئید قرار می‌گیرند در معرض عوارض جانبی به ویژه تاخیر رشد و چاقی می‌باشند. در عین حال سندروم نفروتیک حساس به استروئید عموماً

اختلالی خوش‌خیم بوده و پس از دوره بلوغ به سمت رمیسیون می‌رود.^{۱۳،۱۴} اطلاعات زیادی در مورد پیش‌آگهی دراز مدت کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک وجود ندارد، مطالعات انجام شده و تعداد بیماران مورد مطالعه بسیار محدود و متأسفانه این عارضه درمان قطعی ندارد. در مورد مکانیسم پیدایش سندرم نفروتیک نیز اطلاعات دقیقی وجود ندارد. تعدادی از بیماران وارد رمیسیون می‌شوند و اصلاً دچار عود نمی‌شوند. اگر بیماری به مدت سه سال عود نکرد می‌توان آن را بهبود یافته تلقی کرد. تعدادی از بیماران بعد از ۱۰ سال عود می‌کنند و تعدادی هم دچار نارسایی کلیه و ESRD می‌شوند.^{۱۱،۱۴} در مطالعه حاضر ۷۴۵ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک با پاسخ اولیه به درمان استروئید را که به طور متوسط $6/42 \pm 4/04$ سال (شش ماه تا ۲۲ سال) پی‌گیری شده بودند بررسی کردیم.

روش بررسی

گزارش شده و سایر اطلاعات بیماران محفوظ مانده است. تجزیه و تحلیل با برنامه آماری SPSS ویراست ۱۳ انجام شد. داده‌ها با استفاده از جداول و نمودار توصیف شدند. مقادیر داده‌های کمی با میانگین \pm انحراف معیار (SD) و داده‌های کیفی به صورت فراوانی نسبی و مطلق گزارش گردید. برای مقایسه داده‌های کیفی و کمی بین گروه‌ها به ترتیب از تست‌های آماری χ^2 و t test استفاده شد. برای آنالیز متغیرهای کمی با توزیع غیرنرمال از تست آماری Mann-Whitney U test استفاده شد. همچنین در صورتی که شرایط آزمون χ^2 برقرار نبود تست آماری Fisher's Exact به کار رفت. تعداد عود در طی پیگیری بیماران با سندرم نفروتیک عود کننده در مقایسه با افراد در حال رمیسیون به طور معنی دار بیشتر بوده است ($p < 0.01$).

یافته‌ها

پرونده پزشکی ۷۴۵ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک ایدوپاتیک حساس به استروئید (SSNS) یا وابسته به استروئید (SDNS) مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان در طی ۱۰ سال اخیر مورد ارزیابی قرار گرفت. دامنه سن بیماران در زمان مراجعه از چهار ماه تا ۲۰ سال با میانگین $4/96 \pm 3/04$ سال بود. از ۵۳۰ بیماری که سن آنها مشخص شده بود، ۳۲۴ نفر ($43/5\%$) دو تا شش ساله، ۱۲۱ نفر ($16/2\%$) شش تا ۱۰ ساله، ۵۴ نفر ($7/2\%$) بیش از ۱۰ سال و ۳۱ نفر ($4/2\%$) کمتر از دو سال بودند. فراوانی بیماران پسر و دختر به ترتیب $63/1\%$ و $36/9\%$ بود (نسبت جنسی پسر به دختر $1/7$ به ۱). در آخرین نوبت ویزیت، از بین ۶۴۲ بیمار، ۳۷۰ نفر ($49/7\%$) در وضعیت رمیسیون، ۲۴۲ نفر ($32/5\%$) در وضعیت عود کننده و ۲۹ نفر دچار نارسایی مزمن کلیه (CRF) یا ESRD بودند. میزان پروتئینوری در بین بیماران از ۳۰۰ تا ۱۶۴۵۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته متغیر بود (به طور میانگین $2915/98 \pm 2244/14$). میانگین آلبومین، تری‌گلیسرید و کلسترول سرم به ترتیب $2/2 \pm 0/71$ ($0/9 - 4/39$ گرم در دسی‌لیتر)، $415/7 \pm 139/1$ ($85 - 1290$) میلی‌گرم در دسی‌لیتر و $140 - 912$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) بود. بیماران به طور متوسط $6/42 \pm 4/04$ سال (شش ماه تا ۲۲ سال) پی‌گیری شده بودند. در طی این مدت از بین ۴۶۸ نفر، ۴۳ نفر ($9/2\%$) اصلاً عود نداشتند در حالی که ۷۴ نفر ($15/8\%$) دچار عود مکرر شدند. در بقیه بیماران تعداد عود از $0/06$ تا $2/73$ بار در سال متغیر بود. در بین بیماران که حداقل

۷۴۵ کودک بالاتر از یک سال مبتلا به سندرم نفروتیک حساس به استروئید که به بیمارستان مرکز طبی مراجعه داشتند، بررسی شدند. سندرم نفروتیک شامل بیماران دارای ادم، پروتئینوری بالای $mg/m^2/h$ ۴۰ یا $g/m^2/24 h$ ۱ به همراه هیپرلیپیدمی و هیپوآلبومینمی ($Alb < 2/5 mg/dl$) بر اساس مطالعه بین‌المللی بیماری‌های کلیه کودکان (ISKDC) تعریف شده است. پروتکل درمانی در تمام بیماران این مرکز ثابت و به صورت پردنیزولون با دوز $60 mg/m^2$ روزانه در سه دوز منقسم برای چهار هفته بود. سپس دوز پردنیزولون به تدریج در عرض سه تا شش ماه کم تا قطع شد. بیمارانی که بعد از کاهش دوز استروئید دچار عود می‌شدند تحت درمان با پردنیزولون با دوز $60 mg/m^2$ روزانه قرار گرفتند. برای موارد عود مکرر یا وابستگی به پردنیزولون از لوامیزول ($2/5 mg/kg$) یا داروهای ایمونوساپرسیو دیگر شامل سیکلوسپورین ($5 mg/kg$)، سیکلوفسفامید ($2 mg/kg$) و آزاتیوپرین استفاده گردید. پسرفت (remission) به صورت دفع پروتئین ۲۴ ساعته ادرار کمتر از یا مساوی $4 m^2/24 h$ برای سه روز متوالی تعریف شده است. عود (relapse) به معنی پروتئینوری بیش از $1 m^2/24 h$ برای سه روز متوالی در بیماری با تشخیص ابتدایی سندرم نفروتیک تحت درمان قرار گرفته و هم اکنون دچار علائم شده است. End-Stage Renal Disease (ESRD) به معنی بیماری مرحله انتهایی کلیه و کاهش $GFR < 10$ کمتر از ۱۰ بوده به طوری که بیمار به دیالیز نیاز پیدا کند. بهبود به صورت پسرفت سندرم نفروتیک به مدت سه سال در نظر گرفته شد. سایر اطلاعات با پرسشنامه و مراجعه به پرونده بیماران و تماس تلفنی با خانواده بیمار جمع‌آوری شده است. متغیرهای مورد بررسی عبارت است از سن، جنس، رژیم درمانی، وضعیت بیمار از لحاظ پسرفت، بهبودی یا عود، مدت زمان پی‌گیری، قد و وزن، هماچوری، میزان آلبومین و لیپیدهای سرم، علت عود و یا عفونت همزمان، تشخیص بالینی و نتیجه هیستولوژی نمونه بیوپسی کلیه بود. پس از به‌دست آوردن کلیه نتایج داده‌ها مورد آنالیز قرار گرفت. دستورالعمل‌های کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران مربوط به موازین اخلاقی در تحقیقات پزشکی رعایت شده است. هیچ‌گونه بار اضافی مادی یا معنوی به بیماران تحمیل نشده است. تنها داده‌های مربوط به اهداف طرح

بیش از بیماران عودکننده بود. فراوانی رمیسیون طولانی مدت با داروهای سیکلوفسفامید و سیکلوسپورین در بین بیمارانی که در وضعیت رمیسیون بودند به ترتیب $۳/۶۰\%$ و $۳/۳۵\%$ و در بین بیماران کننده به ترتیب $۳/۲۶\%$ و $۵/۵\%$ بود. همچنین درمان با لوامیزول در بین بیماران با رمیسیون منجر به کاهش دوز استروئید در $۴/۸۴\%$ موارد شد در حالی که در بین بیماران عودکننده میزان اثر بخشی لوامیزول $۵/۴۵\%$ بود ($p < ۰/۰۱$). از بیمارانی که تحت بیوپسی کلیه قرار گرفتند فراوانی هیستوپاتولوژی‌های MCNS، FSGS و DMP در بین بیماران با سندرم نفروتیک عودکننده به ترتیب $۷/۲۵\%$ ، $۱/۴۵\%$ و $۸/۸\%$ بود، در عین حال فراوانی این یافته‌ها در بین بیماران با رمیسیون به ترتیب $۳/۱۷\%$ ، $۷/۳۳\%$ و $۳/۱۶\%$ بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نشد ($p > ۰/۰۵$). میانگین سن زمان مراجعه در بین بیماران عودکننده و بیماران در رمیسیون به ترتیب $۳/۳۸ \pm ۵/۲$ و $۴/۷۸ \pm ۲/۸۴$ سال بود که ایت اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نشد ($p = ۰/۱۳۶$). همچنین فراوانی گروه سنی کمتر از دو سال، دو تا شش سال، شش تا ده سال و بالاتر از ده سال در بین بیماران دچار عود و بیماران با رمیسیون اختلاف معنی‌دار آماری نداشت ($p = ۰/۴۴۲$). فراوانی هایپر تانسین و هماچوری میکروسکوپی در بین بیماران عودکننده به ترتیب $۱/۵\%$ و $۱/۲۲\%$ و در بین بیماران در رمیسیون به ترتیب $۲/۲\%$ و $۱/۲۲\%$ بود. در واقع پیامد بالینی بیماران با علائم اولیه ارتباط معنی‌دار نداشت ($p > ۰/۰۵$). تعداد عود در طی پی‌گیری بیماران با سندرم نفروتیک عودکننده در مقایسه با افراد در حال رمیسیون به طور معنی‌دار بیشتر بوده است ($p < ۰/۰۰۱$). در بین بیماران در حال رمیسیون $۷/۱۴\%$ اصلا عود نداشته، $۵/۵۶\%$ کمتر از یک عود، $۱/۲۱\%$ یک تا دو عود و تنها $۷/۷\%$ دچار عودهای مکرر بودند، در حالی که از بیماران با سندرم نفروتیک عودکننده، $۷/۲۶\%$ دچار عودهای مکرر، $۳/۴۳\%$ یک تا دو عود و $۷/۲۹\%$ کمتر از یک عود در سال تجربه کردند. متوسط مدت رمیسیون پابرجا در بین بیماران با سندرم نفروتیک عودکننده و بیماران در حال رمیسیون به ترتیب $۷/۸ \pm ۷/۸$ ($۰ - ۱۶۸$) ماه و $۳۱/۲ \pm ۳۱/۲$ ($۰ - ۱۶۸$) ماه بود ($p < ۰/۰۰۰۱$). در عین حال میانگین فاصله زمانی بین درمان اولیه استروئید با اولین عود در بین بیماران با سندرم نفروتیک عودکننده و بیماران در حال رمیسیون به ترتیب $۷/۴ \pm ۷/۴$ ($۱ - ۴۸$) ماه و $۷/۹ \pm ۶/۷$ ($۱ - ۶۹$) ماه بود ($p = ۰/۴۴۶$). میانگین وزن و قد کودکان در زمان مراجعه به ترتیب $۱۹/۷۲ \pm ۸/۵۴$ ($۷۱ - ۸۶$) کیلو گرم و

یک دوره در رمیسیون بودند، مدت زمان رمیسیون پابرجا از $۳/۵$ تا ۱۶۸ ماه (میانگین $۳۰/۵۱ \pm ۴۱/۸۹$ ماه) بود. بیماران به طور متوسط $۷/۷ \pm ۶/۸$ ماه (یک تا ۶۰ ماه) بعد از درمان اولیه با استروئید دچار اولین عود شدند. میانگین سن بیماران در آخرین نوبت ویزیت $۱۱/۳۸ \pm ۴/۸۱$ سال (یک تا ۳۸ سال) بود. در ابتدای درمان هایپر تانسین و هماچوری میکروسکوپی به ترتیب در بین ۱۹ و ۱۲۰ نفر یافت شد. در طول مدت پی‌گیری درمان کمکی به عنوان استروئید-sapring با لوامیزول، سیکلوفسفامید و سیکلوسپورین به ترتیب برای ۲۳۱ نفر، ۱۴۸ نفر و ۸۸ نفر صورت گرفت. سایر عوامل سیتوتوکسیک شامل نیتروژن موستارد، ایموران و Cellcept به ترتیب برای دو، پنج و ۹ نفر تجویز شد. از بین بیمارانی که سیکلوسپورین دریافت کردند، ۱۰ نفر ($۱۱/۹\%$) رمیسیون طولانی، ۹ نفر ($۱۰/۷\%$) عود پس از قطع دارو، ۴۶ نفر ($۵۴/۸\%$) وابستگی به سیکلوسپورین داشتند. همچنین سیکلوسپورین در بین ۱۹ بیمار ($۲۲/۶\%$) هیچگونه اثربخشی نداشت. درمان با سیکلوفسفامید در ۶۰ بیمار ($۴۰/۵\%$) باعث رمیسیون طولانی شد ولی در ۸۸ بیمار ($۵۹/۵\%$) تاثیری نداشت. درمان با لوامیزول باعث کاهش دوز استروئید در ۱۵۰ بیمار شد در حالیکه برای ۷۵ بیمار اثربخشی نداشت. ۴۲۱ بیمار ($۵۶/۵\%$) بیوپسی کلیه نداشتند. از ۳۲۴ بیماری که تحت بیوپسی کلیه قرار گرفتند، فراوان ترین هیستوپاتولوژی شامل MCNS (۹۳ مورد)، FSGS (۸۱ مورد) و DMP (۴۰ مورد) بود. سایر یافته‌های پاتولوژی نشان دهنده تغییرات MPGN، لوپوس، RPGN و نفروپاتی IGM و IGA و سندرم آلپورت بود. عوارض جانبی ناشی از درمان کوتیکواستروئید شامل استئوپروز یا استئوکوندریت در ۱۳ بیمار، کاتاراکت در ۹ بیمار و نکروز سر استخوان فمور در سه بیمار روی داد. مقایسه پیامد بالینی بیماران بر حسب داروهای به کار رفته نشان داد، بیمارانی که در وضعیت عود بودند در مقایسه با بیمارانی که در رمیسیون بودند به طور معنی‌دار بیشتر از داروهای سرکوب کننده ایمنی مانند سیکلوسپورین و سیکلوفسفامید و یا لوامیزول مصرف کرده بودند. به طوری که میزان داروهای دریافتی لوامیزول، سیکلوسپورین و سیکلوفسفامید در بین بیماران با سندرم نفروتیک عودکننده به ترتیب $۵۲/۸\%$ ، $۳۱/۸\%$ و $۳۸/۵\%$ و در بین بیماران در وضعیت رمیسیون به ترتیب $۳۹/۳\%$ ، ۶% و $۲۰/۱\%$ بود ($p < ۰/۰۱$). همچنین میزان پاسخ‌دهی به این عوامل در بین بیماران در وضعیت رمیسیون به طور معنی‌دار

بحث

سندرم نفروتیک ایدوپاتیک در کودکان عموماً با هیستوپاتولوژی MCNS با سیر بالینی خوش خیم در نظر گرفته می‌شود. در بررسی حاضر ۳۲/۵٪ از بیماران در وضعیت عودکننده و ۴۹/۷٪ در رمیسیون بودند. این یافته‌ها با نتایج مطالعات قبلی همخوانی دارد. Ruth و همکارانش با پی‌گیری طولانی مدت کودکان مبتلا به SSNS گزارش کردند ۳۳٪ از بیماران در دوران بلوغ عود داشته‌اند.^۱ از طرف دیگر Bhimma و همکارانش نشان دادند ۳۱٪ از بیماران در زمان ارزیابی در رمیسیون بودند، و تنها ۴/۵٪ عود داشتند. در عین حال در آخرین نوبت ویزیت ۷/۴٪ در وضعیت پسرفت کامل، ۷۰/۶٪ در رمیسیون پارشیال و ۱۸/۴٪ همراه با عودهای مکرر بوده‌اند.^۲ Fakhouri و همکارانش پیامد بالینی کودکان مبتلا به SSNS تا دوره بزرگسالی ارزیابی قرار کردند. در این بررسی ۴۲/۲٪ از کودکان حداقل یک عود در زمان بزرگسالی داشته‌اند.^۳ Matsukura و همکارانش با بررسی پیامد طولانی مدت کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک با پاسخ به استروئید نشان دادند پیش‌آگهی نهایی کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک علی‌رغم عودهای مکرر خوب بوده است. با وجود این که ۶۰٪ از بیماران سیر بالینی وابسته به استروئید با عودهای مکرر را تجربه کرده‌اند، ۶۲٪ از بیماران با عودهای مکرر بدون درمان کورتیکواستروئید رمیسیون طولانی مدت پیدا کرده‌اند.^۴ همچنین در دو مطالعه دیگر نتایج بهتری از لحاظ میزان عود سندرم نفروتیک در طی پی‌گیری طولانی مدت به دست آمده است. در مطالعه Trompeter و Koskimies میزان عود در دوران بلوغ به ترتیب ۶٪ و ۲۰٪ گزارش شده است.^۵ در مطالعه ما ۲۹ نفر دچار نارسایی مزمن کلیه (CRF) یا ESRD شدند. بیماران دچار سندرم نفروتیک مقاوم به درمان در معرض ریسک ابتلا به نارسایی کلیه مرحله انتهایی (ESRD) هستند. به طوری که ESRD در ۵۰٪ موارد مقاوم به استروئید مشاهده می‌شود. در حالی که نارسایی مزمن کلیه در ۳٪ از بیماران با سندرم نفروتیک که به استروئید پاسخ می‌دهد گزارش شده است.^۷ در مطالعه Bhimma و همکارانش میزان مرگ و میر بیماران ۳/۱٪ گزارش شده

که از این تعداد ۱۷ مورد ناشی از سپسیس شدید و ۲۱ مورد (۳/۳٪) به علت هایپرتانسیون و نارسایی قلب بوده است. ۲۵ بیمار دچار نارسایی کلیه شدند (۴٪) که برای چهار بیمار پیوند کلیه صورت گرفت.^۲ در مطالعه ما در طی مدت پی‌گیری، ۹/۲٪ اصلاً عود نداشتند و ۱۵/۸٪ دچار عودهای مکرر بودند. در مطالعه Shaver و Minges، ۲۲٪ از بیماران تنها یک اپیزود عود و ۳۵٪ تا ۱۰ سال پس از درمان به طور مکرر عود داشته‌اند. مطالعه Wynn و همکارانش با بررسی پی‌گیری ۱۳۲ کودک سندرم نفروتیک نشان داد ۱۵٪ از موارد دچار عود مکرر پابرجا بوده‌اند. در مطالعه Koskimies و همکارانش ۲۴٪ از بیمارانی که به استروئید پاسخ داده اصلاً عود نکردند، ۲۲٪ گاهی عود داشتند و ۵۴٪ دچار عودهای مکرر بودند. در عین حال هیچ مورد نارسایی کلیه و یا مرگ ناشی از درگیری کلیه گزارش نشده است.^{۵-۸} در مطالعه حاضر درمان کمکی به عنوان استروئید-sapring با لوامیزول، سیکلوفسفامید و سیکلوسپورین به ترتیب برای ۲۳۱ نفر، ۱۴۸ نفر و ۸۸ نفر تجویز شد. از بین بیمارانی که سیکلوسپورین دریافت کردند، ۱۱/۹٪ رمیسیون طولانی، ۱۰/۷٪ عود پس از قطع دارو و ۵۴/۸٪ وابستگی به سیکلوسپورین داشتند. از طرف دیگر سیکلوسپورین در بین ۱۹ بیمار (۲۲/۶٪) هیچگونه اثربخشی نداشت. درمان با سیکلوفسفامید در ۴۰/۵٪ موارد باعث رمیسیون طولانی شد ولی در ۵۹/۵٪ از بیماران تاثیری نداشت. درمان با لوامیزول باعث کاهش دوز استروئید در ۱۵۰ بیمار شد در حالی که برای ۷۵ بیمار اثربخشی نداشت. مقایسه پیامد بالینی بیماران بر حسب داروهای به کار رفته نشان داد، بیمارانی که در وضعیت عود بودند در مقایسه با بیمارانی که در رمیسیون بودند به طور معنی‌دار بیشتر از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی مانند سیکلوسپورین و سیکلوفسفامید و یا لوامیزول مصرف کرده بودند. همچنین میزان پاسخ‌دهی به این عوامل در بین بیماران در وضعیت رمیسیون به‌طور معنی‌دار بیش از بیماران عودکننده بود. فراوانی رمیسیون طولانی مدت با داروهای سیکلوفسفامید و سیکلوسپورین در بین بیمارانی که در وضعیت رمیسیون بودند به طور معنی‌دار بالاتر از بیماران عودکننده بود. همچنین درمان با لوامیزول در بین بیماران با رمیسیون منجر به کاهش دوز استروئید در ۸۴/۴٪ موارد شد در حالی که در بین بیماران عودکننده میزان اثر بخشی لوامیزول ۴۵/۵٪ بود. اثر بخشی سیکلوفسفامید برای پیشگیری از عود سندرم نفروتیک ایدوپاتیک از ۲۰ سال پیش گزارش شده است. در

۱/۰۷ و ۰/۸۲ به دست آمده است با قطع دارو، تاثیر آن پایدار نبوده است. همچنین لوامیزول بر کاهش ریسک عود بیش از پردنیزولون تاثیر داشته است (ریسک نسبی ۰/۶) ولی اثر آن پایدار نبوده است. در نهایت به نظر می‌رسد اثربخشی این عوامل سرکوب‌کننده ایمنی بر کاهش ریسک عود سندرم نفروتیک از لحاظ بالینی تفاوت داشته باشد و انتخاب آنها به شرایط بیمار و تصمیم‌گیری پزشک مبنی بر دوره درمان و ارزیابی عوارض احتمالی بستگی دارد.^{۱۳} انواع هیستوپاتولوژی‌های FSGS، MCNS و DMP، علایم زمان مراجعه شامل هایپر تانسین و هماچوری میکروسکوپی، میانگین سن زمان مراجعه و فاصله زمانی بین درمان ابتدایی با استروئید تا اولین عود ارتباط معنی‌دار آماری با پیامد بالینی بیماران نداشت. در حالی که تعداد عود در طی پی‌گیری و مدت رمیسیون پابرجا در بین بیماران با سندرم نفروتیک پیشگویی کننده پیامد بالینی بیماران از لحاظ عود یا رمیسیون بود. این یافته‌ها با نتایج به دست آمده از مطالعات قبلی همخوانی دارد. در مطالعه Fakhouri سن ابتلای پایین در زمان شروع بیماری و تعداد عودها در طی کودکی با افزایش ریسک عود در دوره بزرگسالی ارتباط داشته است.^۳ Ruth و همکارانش نشان دادند مصرف داروهای سیکلوفسفامید، سیکلوسپورین و کلرامبوکسیل در بین گروه بیماران عودکننده بالاتر بوده است. در عین حال آنالیز چند متغیره نشان داد از بین عوامل سن، جنس وابستگی به استروئید مصرف داروهای سیتوتوکسیک و تعداد عودها، تنها مصرف سیکلوسپورین فاکتور پیش‌گویی کننده برای عود در بیماران مبتلا به SSNS بوده است.^۱ در مطالعه ما میانگین وزن و قد کودکان در زمان مراجعه به ترتیب $19/72 \pm 8/54$ (۷۱-۸۶) کیلوگرم و $105/25 \pm 17/27$ (۱۵۸-۶۱) سانتی‌متر بود. در طی مدت پی‌گیری قد بیماران به طور متوسط ۲/۵ تا شش سانتی‌متر در سال افزایش یافته است. همچنین وزن بیماران به طور متوسط از ۱/۵ تا ۴/۵ کیلوگرم افزایش یافت. نتایج مطالعات قبلی در مورد اثرات کورتیکواستروئید بر سرعت و اختلال رشد مورد اختلاف نظر است. کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک که تحت درمان طولانی مدت و دوره مکرر درمان با کورتیکواستروئید قرار می‌گیرند در معرض ریسک عوارض جانبی به ویژه تأخیر رشد و چاقی می‌باشند.^{۱۴} در عین حال Ruth نشان دادند قد نهایی کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک در دوران بلوغ اختلاف معنی‌دار آماری با دامنه جمعیت نرمال نداشته است. هیچ ارتباط

کارآزمایی ISKDC میزان عود با درمان سیکلوفسفامید و پردنیزولون ۴۸٪ ولی با درمان پردنیزولون تنها ۸۸٪ بوده است. سیکلوفسفامید در بیماران با وابستگی به استروئید در مقایسه با بیماران دارای عودهای مکرر اثربخشی کمتر داشته است.^{۱۰} در چند کارآزمایی بالینی، سیکلوسپورین روز عود را در ۷۵ تا ۹۰٪ بیماران سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک وابسته به استروئید کاهش داده است. در عین با کاهش دوز یا قطع سیکلوسپورین اکثر بیماران دچار عود می‌شوند. همچنین در بیمارانی که سیکلوسپورین قطع و دوباره شروع شده است تعداد عودها بیشتر بوده و برای رمیسیون علاوه بر سیکلوسپورین به استروئید نیز نیاز پیدا کرده‌اند. در مطالعه دیگر پس از دو سال ۲۵٪ از بیمارانی که سیکلوسپورین گرفته بودند، عود نداشتند، در حالی که ۶۳٪ بیمارانی که با سیکلوفسفامید درمان شده بودند هنوز در رمیسیون بودند. در واقع میزان عود (۱/۸ در برابر ۰/۷) و دوز استروئید در گروه سیکلوسپورین به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر بوده است. در مطالعه Tejani پردنیزولون با دوز پایین و سیکلوسپورین با پردنیزولون با دوز بالا به مدت هشت هفته برای درمان اولیه ۲۸ کودک مقایسه شده است. از ۱۴ کودکی که درمان ترکیبی دریافت کردند ۱۳ نفر و در گروه دیگر هشت نفر رمیسیون پیدا کردند. با توجه به میزان بالای وابستگی به سیکلوسپورین و اثرات نفروتوکسیسیته برای بیماران وابسته به استروئید قبل از مصرف سیکلوسپورین باید عوامل آلکیله دیگر تجویز شود.^{۷،۸} لوامیزول در کاهش ریسک عود در بیماران وابسته به استروئید موثر بوده است. دوز $2/5 \text{ mg/kg}$ یک روز در میان در کارآزمایی آینده‌نگر انجمن نفرولوژی کودکان اثر قابل توجه داشته است. در عین حال اثرات مفید لوامیزول پس از قطع درمان پابرجا نبوده است. درمان با لوامیزول به مدت شش ماه در مقایسه با سیکلوفسفامید هشت تا ۱۲ هفته برای کودکان دارای سندرم نفروتیک وابسته به استروئید از لحاظ میزان عود و دوز تجمعی پردنیزولون تفاوت نداشته است.^{۱۱،۱۲} در یک متاآنالیز از کارآزمایی‌های بالینی فواید و مضرات درمان سندرم نفروتیک کودکان با عوامل سرکوب‌کننده ایمنی را مورد ارزیابی قرار دادند. سیکلوفسفامید و کلرامبوکسیل با ریسک نسبی ۰/۴۴ و ۰/۱۳ به طور معنی‌دار خطر عود شش تا ۱۲ ماهه را در مقایسه با پردنیزولون کاهش داده است. هر چند میزان اثربخشی سیکلوسپورین مشابه سیکلوفسفامید و کلرامبوکسیل با ریسک نسبی

بیمارانی که سیکلوفسفامید دریافت نکردند، در مقایسه با بیماران دیگر رشد بهتری داشته‌اند. در بیمارانی که با درمان کورتیکواستروئید در رمیسیون بودند، در مقایسه با بیمارانی که بدون استروئید در رمیسیون بودند، SDS متوسط قد به طور معنی‌دار کمتر بوده است.^۴ هر چند اکثر کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک ایدوپاتیک هیستوپاتولوژی خوش‌خیم MCNS دارند و با درمان اولیه استروئید رمیسیون پیدا می‌کنند، عود در بین آنها شایع بوده و کمتر از ۱۰٪ برای همیشه در رمیسیون باقی می‌ماند. از بین فاکتورهای بالینی و دموگرافیک میزان پاسخ‌دهی به عوامل استروئید-sparing، تعداد عودها و مدت رمیسیون پابرجا با پیامد بالینی بیماران ارتباط دارد. لذا به نظر می‌رسد پی‌گیری طولانی کودکان با سندرم نفروتیک اولیه لازم باشد.

معنی‌دار آماری بین قد و وزن در دوران بزرگسالی با دوز تجمعی پردنیزولون و مدت درمان پردنیزولون یافت نشده است. همچنین نه تنها دوز و مدت زمان مصرف کورتیکواستروئید بلکه درمان‌های سیتوتوکسیک نیز تاثیر بر قد نهایی بیماران نداشت. بنابراین هورمون رشد در مبتلایان به SSNS توصیه نشده است، به ویژه این که سن رشد استخوانی سریع‌تر از سن قد بیماران می‌باشد.^۱ در یک مطالعه دیگر متوسط نمره انحراف معیار قد SDS مبتلایان به سندرم نفروتیک $۱۱۹ \pm ۴۳ - ۰$ و تقریباً ۲/۵ سانتی‌متر کمتر از قد متوسط گزارش شده است. SDS متوسط قد بیمارانی که در دوره رمیسیون استروئید دریافت نمی‌کردند در مقایسه با بیمارانی که استروئید مصرف می‌کردند به طور معنی‌داری بالاتر گزارش شده است. همچنین

References:

- Rüth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr* 2005; 147: 202-7.
- Bhimma R, Coovadia HM, Adhikari M. Nephrotic syndrome in South African children: changing perspectives over 20 years. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 429-34.
- Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 550-7.
- Matsukura H, Inaba S, Shinozaki K, Yanagihara T, Hara M, Higuchi A, et al. Influence of prolonged corticosteroid therapy on the outcome of steroid-responsive nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2001; 21: 362-7.
- Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; 1: 368-70.
- Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57: 544-8.
- Niaudet P. Steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avener ED, Harmon WE. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Lippincot: William & Wilkins; 2004; p. 557-75.
- International Study of Kidney Disease in Children: Primary nephrotic syndrome in children. Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 1981; 20: 765-71.
- Takeda A, Ohgushi H, Niimura F, Matsutani H. Long-term effects of immunosuppressants in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 746-50.
- Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1147-50.
- [No authors listed]. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. British Association for Paediatric Nephrology. *Lancet* 1991; 337: 1555-7.
- Ksiazek J, Kryński J. Evaluation of the efficacy of levamisole in corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Pol* 1995; 70: 1037-42.
- Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001; 59: 1919-27.
- Berns JS, Gaudio KM, Krassner LS, Anderson FP, Durante D, McDonald BM, et al. Steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood: a long-term study of clinical course, histopathology, efficacy of cyclophosphamide therapy, and effects on growth. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 108-14.

Long-term follow-up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome

Esfehani S.T
Madani A.
Moghtaderi M*
Ataee N.
Mohseni P.
Hajizadeh N.
Rahimzadeh N.
Haddadi M.

Department of Pediatrics,
Division of Nephrology
diseases, Pediatric Medicine
Center, Tehran University of
Medical Sciences, Doctor
Gharib St., Keshavarz Ave.,
Tehran, Iran.

* Corresponding author
Tehran – Children Medical Center
hospital – Keshavarz Blvd – Dr
Gharib street
Tel: +98 2166937173
email: DrMoghtaderi@Gmail.com

Abstract:

Background: Nephrotic syndrome is one of the most remarkable diseases in childhood. The majority of patients have prompt response to corticosteroids.

Methods: In this study, we retrospectively evaluate the outcome of patients with steroid-responsive nephritic syndrome. Medical records from January 1996 to September 2006 were reviewed to identify all children with steroid sensitive nephrotic syndrome at the Pediatric Medical Center, Tehran, Iran. Initial steroid therapy was 60 mg/m² per day for four weeks. Levamisole, a steroid-sparing agent, was prescribed at a dose of 2.5 mg/kg on alternate days in conjunction with alternate-day prednisolone. If no benefit was observed by three months, levamisole was discontinued and immunosuppressive therapy with cyclophosphamide at a dose of 3 mg/kg daily for 8 weeks, or cyclosporin A at a dose of 3–5 mg/kg was prescribed.

Result: Of 745 children with steroid sensitive nephrotic syndrome, 63.1% of patients were male. The most common causes were minimal change disease (98/324, 30.2%) and focal segmental glomerulosclerosis (81/324, 25%). At presentation, microscopic hematuria was found in 22.6% of the patients. During follow-up, 9.2% had no relapse at any time, while 15.8% were frequent relapsers. The remission period ranged from 3.5 to 168 months. At the last follow-up, 57.6% of the patients were in remission, 37.7% relapsed and 29 children developed chronic renal failure. The outcome of nephrotic syndrome was not associated with age or gender. The end clinical status of patients correlated with duration of remission, number of subsequent relapses and response to cytotoxic agents.

Conclusions: Steroid-responsive nephrotic syndrome in children should be followed over a long period, especially patients with early relapse. Relapse was seen in more than 90% of patients. Documentation of histopathology by renal biopsy may be helpful to identify those at increased risk for a poor outcome.

Key words: Nephritic syndrome, children, steroid-responsive.