

## درمان کودک مبتلا به نفریت هנוخ شوئن لاینه‌ای با مایکوفنولیت مافتیل (cellcept)

دکتر احمدعلی نیکی‌بخش<sup>۱</sup>، دکتر هاشم محمودزاده<sup>۲</sup>، دکتر محمد کرمی‌یار<sup>۳</sup>، دکتر علی آقاییار ماکوئی<sup>۴</sup>، دکتر مهران نوروزی<sup>۵</sup>

تاریخ دریافت ۸۷/۰۵/۲۸، تاریخ پذیرش ۸۷/۱۰/۲۵

### چکیده

یکی از عوارض مهم هנוخ شوئن لاینه‌ای درگیری کلیوی می‌باشد. همراهی هم‌چوری و پروتئین اوری قابل توجه، احتمال پیشرفت به سوی نارسایی کلیوی را افزایش می‌دهد. کودکانی که ترکیب نفروتیک - نفریتیک را از خود نشان می‌دهند در ۵۰٪ موارد با احتمال نارسایی مزمن کلیه همراه می‌باشد. در موارد گرفتاری شدید کلیوی در هנוخ شوئن لاینه‌ای هنوز درمان واحد و مورد توافق همگان وجود ندارد و بنابراین در این زمینه مطالعات بیشتری ضرورت دارد. بیمار مورد گزارش ما کودک ۵ ساله با علائم کلاسیک و کرایتری‌های هנוخ شوئن لاینه‌ای و درگیری کلیوی سندروم نفروتیک - نفریتیک بوده است. بیمار تحت درمان با پالس متیل پردنیزوتون و پالس سیکلوفسفامید قرار گرفت و با توجه به عدم پاسخ مناسب به درمان فوق، بیمار تحت درمان با (مایکوفنولیت مافتیل) سلسپت قرار گرفت و پاسخ مناسب حاصل شد.

بکارگیری (مایکوفنولیت مافتیل) سلسپت در درمان گلوپرونفریت‌های مزمن و بیماری‌های خود ایمنی (همانند لوپوس وواز کولیت‌ها) یک درمان امیدوار کننده محسوب می‌شود، ولی مطالعات در زمینه استفاده از آن در درمان درگیری کلیوی هנוخ شوئن لاینه‌ای بسیار محدود می‌باشد. در اینجا درمان موقیت آمیز سلسپت (مایکوفنولیت مافتیل) در درگیری شدید کلیوی هנוخ شوئن لاینه‌ای گزارش می‌شود.

استفاده از سلسپت در صورت مواجه با عوارض کورتیکواستروئید و یا فقدان پاسخ درمانی کافی، ممکن است در درمان هנוخ شوئن لاینه‌ای مفید واقع شود.

**کلید واژه‌ها:** گلوپرونفریت، نفریت هنو خ شوئن لاینه‌ای، مایکوفنولیت مافتیل، کودکان

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیستم، شماره اول، ص ۷۴-۷۱، بهار ۱۳۸۸

آدرس مکاتبه: احمدعلی نیکی‌بخش، ارومیه، بیمارستان مطهری، بخش نفرولوژی کودکان. تلفن: ۰۹۱۴۴۴۱۱۳۸۰

Email anikibakhsh@yahoo.com

### مقدمه

در موارد گرفتاری شدید کلیوی در هنو خ شوئن لاینه‌ای هنوز درمان واحد و مورد توافق همگان وجود ندارد. درمان‌های پیشنهادی شامل: بکارگیری پالس متیل پردنیزولون - پالس سیکلوفسفامید - پلاسما فریزیس و انواع داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی می‌باشد.

یکی از عوارض مهم هنو خ شوئن لاینه‌ای درگیری کلیوی آن می‌باشد و طیف گرفتاری کلیوی در این بیماری بسیار متنوع است (۱-۳). هر چند که هم‌چوری میکروسکوپیک شایع‌ترین تظاهر بوده ولی گاهی به‌طور نادر سندروم نفروتیک - نفریتیک و حتی نارسایی مزمن کلیوی در سیر بیماری امکان پذیر است (۴-۷).

<sup>۱</sup> دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> استادیار، فوق تخصص نفرولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۳</sup> استادیار، فوق تخصص عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۴</sup> استادیار، متخصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۵</sup> استادیار، فوق تخصص انکولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

انجمن روما-تولوژیست‌های آمریکا برای تشخیص HSP کرایتری‌های زیر را ارائه نموده است.

- ۱- سن زیر ۲۰ سال
- ۲- پورپورای قابل لمس
- ۳- درد حاد شکم
- ۴- بیوپسی که در آن گرانولوسیت‌های دور عروق کوچک یا ونول‌ها مشاهده شود.

وجود هم‌زمان دو مورد یا بیشتر از چهار کرایتری فوق‌الذکر، HSP را از اوزکولیت‌های دیگر قابل افتراق می‌سازد (۱۴، ۱۳، ۷).

بیماری حنوخ شوئن لاینه‌ای معمولاً بیماری خودبه‌خود محدود شونده بوده ولی گاهی اوقات با عوارض وخیم از قبیل: عوارض شدید گوارشی، حوادث عروق مغزی و حتی نارسایی مزمن کلیوی همراه می‌شود. شدیدترین فرم درگیری کلیوی در HSP، سندروم نفروتیک - نفریتیک بوده و در این شرایط در بیش از ۵۰ درصد از موارد نارسایی مزمن کلیوی امکان بروز دارد (۷، ۱۵، ۲، ۳، ۴، ۶). در حالت فوق‌الذکر درمان‌های پیشنهادی در گزارشات متعدد نتایج متفاوت داشته و هنوز درمان واحد مورد توافق همگان حاصل نشده است. در اکثر مطالعات از ترکیب پالس متیل پردنیزولون و پالس سیکلوفسفامید، استفاده شده است و درمان‌های دیگر بکار گرفته شده شامل هپارین، دی‌پیریدامول، پلاسما فریزیس و داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بوده است (۱۶-۱۹).

در مطالعه ارائه شده در فنلند در سال ۲۰۰۷ در یک دوره ده ساله بیمارانی که شدت درگیری کلیوی آن‌ها بالاتر از stage 3 قرار داشته، با پردنیزولون و سیکلوفسفامید تحت درمان قرار گرفته و در پیگیری نتایج به شرح زیر بوده است: ۳۷٪ بهبودی کامل، ۴۱٪ پروتئین اوری مداوم، ۷٪ فشار خون مداوم و نیازمند مصرف داروهای ضد فشار خون و ۱۵٪ نارسایی مزمن کلیه داشته‌اند (تمام بیماران با نارسایی مزمن کلیه دارای پروتئین اوری در رنج سندروم نفروتیک بوده‌اند) (۱۹).

در یک گزارش ۱۵ کودک مبتلا به اوزکولیت با سلسپت تحت درمان قرار گرفته که یک مورد از آن‌ها را حنوخ شوئن لاینه‌ای تشکیل می‌داده است. در این مطالعه عوارض سلسپت با کورتیکواستروئید مورد مقایسه قرار گرفته است و در گروه تحت درمان با سلسپت عوارض به‌طور قابل توجه کمتر بوده است (۲۰). در مطالعه دیگر یک کودک مبتلا به حنوخ شوئن لاینه‌ای با عوارض خون‌ریزی گوارشی، با سلسپت مورد درمان قرار گرفته که پاسخ درمانی قابل قبولی حاصل شده است (۱۴).

در بیمار مورد گزارش ما علائم کلاسیک و کرایتری‌های حنوخ شوئن لاینه‌ای به‌طور واضح موجود بوده است. در بیمار فوق در مراحل اولیه بیماری با توجه به ادم شدید ژنرالیزه که ریسک

در مطالعات مختلف نتایج بکارگیری درمان‌های فوق، متفاوت گزارش شده است (۸-۱۲). در این‌جا یک کودک پنج ساله با علائم کلاسیک پوستی حنوخ شوئن لاینه‌ای و با گرفتاری کلیوی به‌صورت سندروم نفروتیک - نفریتیک و نارسایی کلیوی که با سلسپت تحت درمان موفقیت‌آمیز قرار گرفته است، گزارش می‌شود.

## گزارش بیمار

کودک پنج ساله با تورم هر دو زانو و مچ پا و مچ دست چپ و پورپورا واکیموز در نواحی فوق و ناحیه باسن‌ها مورد بستری قرار می‌گیرد. یک روز بعد از بستری درد شدید شکم و مدفوع تیره رنگ پیدا می‌کند و از روز سوم به تدریج ادم ژنرالیزه و ازدیاد فشار خون (BP=160/100) به تابلوی بیماری اضافه می‌شود. در این مرحله آزمایشات به عمل آمده بیانگر افزایش اوره (۷۳ میلی‌گرم در دسی لیتر) و کراتینین (3/7 میلی‌گرم در دسی لیتر) و پروتئین اوری در رنج سندروم نفروتیک (پروتئین اوری چهار گرم در روز)، هیپوآلبومینمی (آلبومین سرم کمتر از ۲ گرم) و هیپرلیپیدمی بود. بیمار تحت درمان با پالس متیل پردنیزوتون (20 Mg/Kg/Day) یک روز در میان در سه دوز و پالس سیکلوفسفا مید (500 Mg/Kg) تک دوز قرار گرفت و پردنیزولون به‌طور خوراکی (2Mg/kg/day) ادامه یافت. در پی‌گیری بعد از گذشت چهار هفته فشار خون با داروهای آنتی‌هیپرتانسیو کنترل و خون‌ریزی گوارشی برطرف گردیده ولی همچنان ادم ژنرالیزه، پروتئین اوری در رنج سندرم نفروتیک ادامه داشته و BUN به 62Mg/DL و کراتینین به 2/5Mg/DL رسید. با توجه به این‌که کودک تحت درمان پردنیزولون قیافه کوشینگوئد و اختلال رفتاری به‌صورت پرخاش‌گری پیدا کرد و از طرفی اختلال عملکرد کلیه و پروتئین اوری در رنج سندروم نفروتیک ادامه داشت، پردنیزولون کاهش و به یک روز در میان تبدیل و جهت ادامه درمان مایکوفنولیت مافتیل (سلسپت) با دوز 30 /Mg/Kg/Day شروع شد. بعد از دو هفته اوره و کراتینین به رنج نرمال رسید و پروتئین اوری کمتر از 500 Mg/Day گزارش شد. در پی‌گیری طی شش ماه علی‌رغم کاهش تدریجی و قطع پردنیزولون (طی ۵ هفته)، پروتئین اوری در رنج نرمال بوده و هم‌اچوری میکروسکوپیکی نیز برطرف گردید.

## بحث و نتیجه گیری

حنوخ شوئن لاینه‌ای (HSP) شایع‌ترین اوزکولیت دوران کودکی می‌باشد و تشخیص کلینیکی آن براساس تظاهرات شایع بیماری شامل پورپورا، آرتریت، درد شکم، خون‌ریزی گوارشی و نفریت می‌باشد.

متون گزارشات مشابه بسیار محدود بوده و نویسندگان مدعی هستند که گزارش فوق یکی از گزارشات نادر در این زمینه می‌باشد.

با در نظر گرفتن نتیجه این گزارش و با توجه به این که در مطالعات موجود استفاده از کورتیکواستروئیدها در درمان حنوخ شوئن لاینه‌ای با عوارضی از قبیل افزایش میزان پرفوراسیون روده، افزایش ابهام در تشخیص علایم پرفوراسیون روده (۱۴) و افزایش در میزان عود بیماری شده است، استفاده از سلسپت در صورت مواجهه با عوارض کورتیکواستروئید و یا فقدان پاسخ درمانی کافی، ممکن است در درمان حنوخ شوئن لاینه‌ای مفید واقع شود.

فاکتور عمده برای خون‌ریزی در بیوپسی کلیه محسوب می‌شود از انجام بیوپسی کلیه پرهیز شد و در مراحل بعدی خانواده در این خصوص رضایت نداشتند. از آنجا که بیمار دارای فشار خون بالا، افزایش اوره و کراتنین سرم، پروتئین اوری ماسیو و آلبومین سرم پایین بوده است، بنابر این سندروم نفروتیک - نفریتیک (شدیدترین فرم درگیری کلیوی) مسجل می‌شود.

در خصوص بیمار مورد گزارش در این جا هر چند که اثرات نسبی پالس پردنیزولون و سیکلوفسفامید را در ابتدای درمان بیماری نمی‌توان رد کرد ولی حصول پاسخ درمانی مناسب بعد از بکارگیری سلسپت و کاهش پردنیزولون، قابل توجه بوده است. در بررسی

## References:

- De Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH, Silva CA. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr* 2007; 83(3):259-66
- Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis* 2006 ;47(6):993-1003.
- Ferrario F, Rastaldi MP. Henoch-Schonlein nephritis. *J Nephrol* 2005 ;18(6):637-41.
- Chang WL, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Renal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a 10-year clinical study. *Pediatr Nephrol* 2005;20(9):1269-72.
- Halling SF, Söderberg MP, Berg UB. Henoch Schönlein nephritis: clinical findings related to renal function and morphology. *Pediatr Nephrol* 2005;20(1):46-51.
- Butani L, Morgenstern BZ. Long-term outcome in children after Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Clin Pediatr* 2007;46(6):505-11
- Dillon MJ. Henoch-Schönlein purpura: recent advances. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(1 Suppl 44):S66-8.
- Shin JI, Lee JS. Can corticosteroid therapy alter the course of nephritis in children with Henoch-Schönlein purpura? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4(3):126-7.
- Bayrakci US, Topaloglu R, Soylemezoglu O, Kalyoncu M, Ozen S, Besbas N, et al. Effect of early corticosteroid therapy on development of Henoch-Schönlein nephritis. *J Nephrol* 2007;20(4):406-9.
- Dede F, Onec B, Ayli D, Gonul II, Onec K. Mycophenolate mofetil treatment of crescentic Henoch-Schönlein nephritis with IgA depositions. *Scand J Urol Nephrol* 2007;6:1-3
- Schoenlein nephritis: a clinical and histopathological study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(4):858-64
- Shenoy M, Bradbury MG, Lewis MA, Webb NJ. Outcome of Henoch-Schönlein purpura nephritis treated with long-term immunosuppression. *Pediatr Nephrol* 2007;22(10):1717-22.
- Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M. Therapy for children with henoch-schonlein purpura nephritis: a systematic review. *Sci World J* 2007 10;7:20-30.
- Martin S, Cramer CH, Heikenen J, Gitomer JJ. Gastrointestinal symptoms of Henoch-Schönlein purpura treated with mycophenolate mofetil. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006 ;43(2):245-7.
- Shin JI, Park JM, Kim JH, Lee JS, Jeong HJ. Factors affecting histological regression of

- crescentic Henoch-Schönlein nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2006 ;21(1):54-9.
16. Shin JI, Park JM, Lee JS, Kim JH, Kim PK, Jeong HJ. Successful use of cyclosporin A in severe Schönlein-Henoch nephritis resistant to both methylprednisolone pulse and azathioprine. *Clin Rheumatol* 2006 ;25(5):759-60
  17. Shin JI, Park JM, Shin YH, Kim JH, Lee JS, Kim PK, et al. Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Henoch-Schönlein nephritis in children? *Pediatr Nephrol* 2005 ;20(8):1087-92.
  18. Li Volti S, Li Volti G. Early treatment with oral immunosuppressants in severe proteinuric purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2003 ;18(11):1197-8.
  19. Ronkainen J, Ala-Houhala M, Huttunen NP, Jahnukainen T, Koskimies O, Ormälä T, et al. Outcome of Henoch-Schoenlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Clin Nephrol* 2003;60(2):80-4.
  20. Filler G, Hansen M, LeBlanc C, Lepage N, Franke D, Mai I, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatr Nephrol* 2003 ;18(5):445-9.