

معرفی بیماری مبتلا به مامبرانوس نفروپاتی و بدخیمی

دکتر محمود غلیاف*، دکتر محمد عباسی**، دکتر فرهاد خوشجو*

چکیده:

بدخیمی زمینه ای در ۱۰-۵ درصد از بیماران مامبرانوس نفروپاتی ملاحظه می گردد. بیماران با سن بیشتر از ۶۰ سال در ریسک بیشتری قرار دارند. در تومورهای سولید همانند کانسر کولون و ریه بیشتر دیده می شود. به نظر می رسد آنتی ژنهای تومورال در گلومرولها رسوب می کنند و متعاقباً آنتی بادی در منطقه رسوب یافته و این کمپلکس آنتی ژن و آنتی بادی سبب فعال شدن سیستم کمپلمان می گردد. نتیجه این امر آسیب سلولهای اپی تلیال و غشاء پایه گلومرول (GBM) می شود که باعث افزایش نفوذ پذیری GBM به پروتئین (پروتئینوری) می گردد. برخی مطالعات بیانگر آن است که این بیماران قبلاً دچار سایر علائم بدخیمی شده اند و نئوپلازی قبلاً تشخیص داده شده است، لذا Tumor Work-UP در غیاب سایر علائم مالیگنانسی (آئمی، گایاک مثبت، کاهش وزن و...) ضرورتی ندارد. بیمار مورد معرفی مردی ۷۶ ساله است که مبتلا به مامبرانوس نفروپاتی می باشد و در بررسیهای بعدی وجود بدخیمی متاستاتیک در ایشان به اثبات می رسد.

کلید واژه ها: سرطان ها با منشأ ناشناخته / گلومرولونفریت مامبرانوس

مقدمه:

مامبرانوس گلومرولوپاتی از علل شایع سندرم نفروتیک در بزرگسالان است و ۲۵ درصد از علل سندرم نفروتیک را در بزرگسالان تشکیل می دهد، بیماران مبتلا به مامبرانوس نفروپاتی که بالای ۶۰ سال سن دارند در ۲۰-۳۰ درصد موارد تواماً مبتلا به بدخیمی (عمدتاً کانسر کولون یاریه) می باشند. سایر علل ثانویه مامبرانوس نفروپاتی شامل لوپوس، تیروئیدیت اتوایمن، هپاتیت B و C، مالاریا، مشتقات طلا و پنی سیلامین می باشد.

تظاهرات مامبرانوس نفروپاتی در ۸۰-۷۰٪ از بیماران به صورت سندرم نفروتیک، هیپرلیپیدمی، ادم و لیپیدوری می باشد. در این بیماری فونکسیون کلیه ها نرمال یا قدری کاهش یافته است و کاهش عملکرد کلیه ها به صورت بی سر و صدا و تدریجی است. اگر چنانچه فرد سریعاً دچار نارسایی کلیه شود باید به فکر عوامل زیر باشیم (۱):

۱- اضافه شدن گلومرولونفریت هلالی (Crescentic GN)

۲- ترومبوز حاد دوطرفه و ریدهای کلیه

۳- هیپو ولومی

۴- عوارض داروها

۵- انسیدانس ترومبوز ورید رنال ۴-۵۲ درصد گزارش می گردد و علائم آن به صورت درد پهلوه، هماچوری ماکروسکوپی و کاهش عملکرد کلیه ها است. داپلر سونوگرافی و یا MRI با گادولینوم از روشهای تشخیص ترومبوز ورید کلیوی است.

هدف از این مطالعه آگاهی دادن ارتباط میان بدخیمی و مامبرانوس نفروپاتی است.

معرفی بیمار:

بیمار آقای س ب ۷۶ ساله در شهریورماه ۱۳۷۶ بعثت تورم اندامها و دور پلک به پزشک نفرولوژیست رجوع می کند و با توجه به پروتئینوری در حد سندرم نفروتیک، ابتدا تحت اقدامات درمانی غیر اختصاصی (ACEI) قرار می گیرد و به علت عدم پاسخ مناسب و ادامه پروتئینوری در حد ۶ گرم در روز بیمار تحت بیوپسی کلیه قرار می گیرد، و با تشخیص مامبرانوس نفروپاتی تحت درمان با پروتکل

* استادیار گروه داخلی - نفرولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

** استادیار گروه داخلی - انکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

نفروپاتی قبل از وقوع بیماری و یا در سیربیماری، بدخیمی در ۹ بیمار به اثبات رسید (۱۰ درصد بیماران). در این افراد با درمان بیماری زمینه‌ای (بدخیمی) مامبرانوس نفروپاتی سیر بهبود داشته است (۲). در بیمار مورد مطالعه حاضر نیز، با شروع کموتراپی، نفروپاتی ایشان از نظر کلینیکی و پاراکلینیکی بهبود کامل داشته است. شایان ذکر است که برخی از داروها از جمله کلرامبوسیل نیز می‌توانند از علل وقوع بدخیمی باشند.

حداکثر انسیدانس مامبرانوس نفروپاتی در دهه چهارم و پنجم است و شیوع آن در جنس مذکر ۲ برابر جنس مونث است. در ۲۰-۱۰ درصد این بیماران پروتئینوری در حد کمتر از ۲ گرم در روز باقی می‌ماند، لذا به همین علت (Subclinical Proteinuria) بسیاری از این بیماران تحت بیوپسی کلیه قرار نمی‌گیرند. طبیعتاً شیوع و انسیدانس مامبرانوس نفروپاتی همواره کمتر تخمین زده می‌شود.

پروتئینوری بعنوان شاه علامت در مامبرانوس نفروپاتی مطرح است و در ۸۰٪ موارد مقدار آن بیشتر از ۳ گرم، در روز می‌باشد. هم‌چوری میکروسکوپی در ۵۰-۳۰ درصد موارد دیده می‌شود و هم‌چوری ماکروسکوپی تنها در ۴٪ بزرگسالان مبتلا به مامبرانوس نفروپاتی ملاحظه می‌گردد. در کمتر از ۱۰ درصد بیماران، هنگام شروع تظاهرات بیماری، کراتینی نین به صورت افزایش یافته ملاحظه می‌گردد و سطح آلبومین و IgG سرم کاهش می‌یابد. در این بیماران کمپلمانهای C4, C3 در حد نرمال است و معمولاً افزایش LDL و VLDL در این افراد ملاحظه می‌گردد.

مامبرانوس گلومرولوپاتی در مطالعه الکترون میکروسکوپی به پنج مرحله زیر تقسیم می‌گردد:

Stage I: رسوبات متراکم (دنس) در ناحیه ساب اپی تلیال دیده می‌شود.

Stage II: برجستگی GBM در اطراف رسوبات دنس ملاحظه می‌شود که اصطلاحاً به آنها Spike اطلاق می‌گردد.

Stage III: رسوبات دنس در تمامی جهات توسط GBM احاطه شده است.

Stage IV: کاهش الکترون دنیستی رسوبات ملاحظه می‌شود و GBM بصورت نامنظم ضخیم است.

Stage V: GBM در حال بازسازی مجدد ملاحظه می‌شود. و تنها مقادیر اندکی از اختلالات GBM باقی مانده است.

اغلب بیماران مامبرانوس نفروپاتی در Stage I و II قرار دارند. رسوبات مزانژیوم در جریان مامبرانوس ایدوپاتییک

Pontocelli (پردنیزولون + کلرامبوسیل به تناوب) و لازیکس قرار می‌گیرد. متعاقب درمان فوق پروتئینوری به کمتر از ۳ گرم در روز می‌رسد و درمان با دوزپائین پردنیزولون ادامه می‌یابد.

در فروردین ماه ۱۳۷۸ بعلت ادم پیشرونده اندام تحتانی راست، از بیمار داپلر سونوگرافی از وریدهای عمقی اندام تحتانی راست بعمل می‌آید و برای بیمار انسداد ورید پوپلیته راست (DVT) مطرح می‌گردد. بیمار بستری شده و تحت درمان قرار می‌گیرد و باروزانه 2.5mg وارفارین و 10mg پردنیزولون ترخیص می‌گردد. در این زمان سونوگرافی کامل شکم و لگن در حد نرمال بوده و در سایر آزمایشات از جمله Antids DNA.HCVAb.HbsAg.CH50, C4,C3 نکته خاصی ملاحظه نشد. در داپلر سونوگرافی مجدد که در تیرماه ۱۳۷۸ انجام شد نتایج بیانگر ری کانالیزاسیون در ورید پوپلیته سمت راست بوده است.

در پائیز ۱۳۸۱ بیمار بتدریج دچار تنگی نفس و آنمی می‌گردد. در اقدامات تشخیصی تست گاپاک منفی بوده است. فریتین سرم 120ng/ml بوده است و در آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی ضایعه خاصی ملاحظه نشد و با نظر همکار گاستروآنترولوژیست کولونوسکوپی نشد. در نهایت با تشخیص آنمی ثانویه به بیماریهای مزمن تحت درمان با اریتروپویتین قرار می‌گیرد. بعلت عدم پاسخ مناسب به EPO بیمار تحت آسپیراسیون و بیوپسی از مغز استخوان قرار می‌گیرد و در مطالعه هیستولوژی، کانسرماتاستیک (S.C.C) برای ایشان مطرح می‌گردد. با توجه به اینکه بیمار مبتلا به بدخیمی از نوع Unknown Primary Site بود، اندیکاسیون بررسی بیشتری جهت تعیین منشأ بدخیمی را نداشت.

درمان با Xeloda برای بیمار شروع می‌گردد. با شروع کموتراپی پروتئینوری بیمار به سرعت کاهش یافته و به 130mg در روز می‌رسد. اما بیمار همچنان آنمیک باقی می‌ماند. در آسپیراسیون مجدد از مغز استخوان در اسفندماه ۱۳۸۲ هیپوسولولاریته گزارش می‌گردد و در Whole Body Scan شکستگی مویی در سر فمور و افزایش خفیف برداشت مواد ایزوتوپ در دیستال فمور راست و بافت نرم اطراف گزارش می‌شود.

بحث:

در یک مطالعه از ۸۷ بیمار مبتلا به مامبرانوس

کمپلکس آنتی ژن آنتی بادی در منطقه رسوب کند یا اینکه ابتدا آنتی ژن رسوب کرده و بعد آنتی بادی به آن اتصال یابد.

افزایش ضخامت GBM در جریان مامبرانوس نفروپاتی باعث استابیلیزه شدن Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) می باشد.

در پایان ذکر این نکته ضروری است که در بیماران مبتلا به مامبرانوس نفروپاتی که فاقد علائم بارز بدخیمی می باشند، اساساً لزومی به ارزیابی بیشتر از نظر کشف بدخیمی در آنها نمی باشد (۳).

منابع :

1. Barry MB. The kidney. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000 : 1284-1291
2. Burstein BM, Korbet, SM, Schwartz, MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. Am J Kidney Dis 1993;22:5
3. Austin HA, Antonovych TT, Mackay K. NIH Conference. Membranous nephropathy. Ann intern Med 1992;116: 627.

بسیار نادر است، ولیکن در مامبرانوس نفروپاتی ثانویه بسیار شایع است.

در مطالعه ایمونوفلورسانس (IF) رسوبات منتشر ایمون گلوبولین و کمپلمان را به صورت گرانولر در دیواره کاپیلرها خواهیم دید. اغلب ایمون گلوبولینها از جنس IgG است. در مامبرانوس نفروپاتی ایدیوپاتیک این رسوبات در غشاء پایه توبول (TBM) بطور معمول دیده نمی شود لیکن در نوع ثانویه آن (خصوصاً مامبرانوس نفروپاتی ناشی از لوپوس) این رسوبات را در TBM بطور شایع خواهیم دید.

در مطالعه با میکروسکوپ نوری (LM) افزایش ضخامت GBM بدون هیپرسولولاریتی گلوبمرول ملاحظه میگردد، لذا بیماری در Stage I توسط میکروسکوپ نوری (خصوصاً اگر رنگ آمیز فقط باهماتوکسیلین و ائوزین باشد) قابل تشخیص نخواهد بود و در Stage II, III, IV بصورت افزایش ضخامت GBM خود را نشان می دهد. توسط رنگ آمیزی ماسون تری کروم میتوان رسوبات دنس ساب اپی تلیال را تشخیص داد و توسط رنگ آمیزی John Silver Methenamine می توان تغییرات غشاء پایه به واسطه رسوبات الکترون دنس را تشخیص داد. در ایدیوپاتیک مامبرانوس نفروپاتی منشاء آنتی ژنی این رسوبات مشخص نیست. ممکن است