

گزارش یک مورد گلومرولونفریت فوکال سگمنتال ناشی از دی پنی سیلامین در یک بیمار مبتلا به اسکرودرمی

دکتر صهبا چه‌رئی^۱، دکتر علی چه‌رئی^۱، دکتر هادی پورمقیم^۲

۱- استادیار، فوق تخصص روماتولوژی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

۲- دستیار آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳- روماتولوژیست، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

تاریخ دریافت ۸۴/۱۱/۳، تاریخ پذیرش ۸۵/۲/۲۵

چکیده

مقدمه: استفاده درمانی از دی‌پنی‌سیلامین همراه با عوارض گوناگونی می‌باشد. شایع‌ترین عارضه آن، پروتئینوری ناشی از دی‌پنی‌سیلامین است که اغلب ناشی از گلومرولوپاتی از نوع ممبرانو می‌باشد. در این مقاله یک مورد گلومرولونفریت نوکال سگمنتال ناشی از دی‌پنی‌سیلامین در یک بیمار مبتلا به اسکرودرمی گزارش شده است.

مورد: در این مقاله به شرح بیماری پرداخته شده است که به مدت ۱۸ ماه تحت درمان با دی‌پنی‌سیلامین بود و به علت درگیری کلیوی از نوع FSGN دچار پروتئینوری در حد سندرم نفروتیک شد. یک ماه پس از قطع درمان و بدون هیچ درمان اضافی دیگر، پروتئینوری بیمار بر طرف شد. بیمار نام برده هیچ علامتی به نفع بحران کلیوی ناشی از اسکرودرمی نداشت.

نتیجه‌گیری: در این مورد خاص دی‌پنی‌سیلامین مسئول ایجاد گلومرولونفریت فوکال و سگمنتال کلیه بیمار بوده است. لازم به ذکر است که تاکنون این نوع پاتولوژیک درگیری کلیوی به دنبال درمان با دی‌پنی‌سیلامین گزارش نشده است.

واژگان کلیدی: گلومرولونفریت فوکال سگمنتال، اسکروز سیستمیک، دی‌پنی‌سیلامین، سندرم نفروتیک، پروتئینوری

نویسنده مسئول: اراک، بیمارستان ولی عصر (عج)، تلفن ۲۲۴۹۷۰۰

E-mil: chehreei_s@yahoo.com

مقدمه

دی پنی سیلامین در حال حاضر دارویی است که در درمان بیماری‌های مختلفی در طب داخلی به کار می‌رود و در عین حال کاربرد این دارو با عوارض گوناگونی همراه است (۱). از بین این عوارض می‌توان از نفروپاتی ناشی از این دارو نام برد. شایع‌ترین تظاهر بالینی نفروپاتی ناشی از دی پنی سیلامین، پروتئینوری می‌باشد. ولی بروز سندرم نفروتیک نادر است (۲).

شکل درگیری کلیوی از نظر پاتولوژی از نوع تغییرات ناچیز (۳)، مزانژیال پرولیفراتیو و گلومرولونفریت غشایی (۴) می‌باشد و سیر بالینی معمولاً خوش خیم است. هم‌چنین عوارض کلیوی نادرتر هم چون گلومرولونفریت هلالی^۱ (۵) یا گلومرولونفریت سریعاً پیشرونده (RPGN) (۱) که در مواردی همراه با خونریزی ریوی و هم‌چنین برونشپولیت ابلتران بوده گزارش شده است (۶، ۷).

مورد

بیمار خانم ۴۸ ساله به وزن ۵۰ کیلوگرم، مورد شناخته شده اسکرودرمی از ۸ سال پیش می‌باشد. در ابتدای بیماری با توجه به درگیری شدید پوستی به صورت اسکروز، پدیده رینود، ازوفاژیت بارت و فیروز قاعده ریه‌ها جهت بیمار تشخیص اسکرودرمی مطرح بود. از حدود ۵ روز قبل از مراجعه بیمار دچار ادم شدید پاها، بزرگی شکم و ادم صورت شده بود. ۱۸ ماه قبل از شروع مشکل فعلی، درمان با دی پنیسیلامین به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم در روز شروع و در طول این مدت دچار عارضه خاصی نبود. سایر داروهای بیمار به این قرار بود: آدالات، پنتوکسی‌فیلین، پردنیزولون. هم‌چنین بیمار سابقه‌ای از بیماری کلیوی را نیز نمی‌داد. در

معاینات بدو مراجعه علایم حیاتی بیمار به این شرح بود: فشار خون ۱۰۰/۶۰ میلی‌متر جیوه، نبض ۹۰ بار در دقیقه، تنفس ۱۸ بار در دقیقه و حرارت ۳۷ درجه سانتی‌گراد. در معاینه عمومی، ادم اطراف چشم‌ها همراه با ادم گوده گذار هر دو اندام تحتانی که تا ناحیه ساکروم هم انتشار پیدا کرده، مشهود بود. معاینه قلب و ریه مشکلی نداشت و شکم متسع بود و آسیت نداشت.

در آزمایش‌های انجام شده اسمیر خون محیطی طبیعی (گلبول سفید ۵۸۰۰، هموگلوبین ۱۳/۳ گرم در دسی‌لیتر و پلاکت ۳۰۰۰۰) و تست‌های انعقادی بیمار نیز همه در حد طبیعی بود. آنالیز ادراری بیمار به جز پروتئینوری نکته دیگری نداشت. الکترولیت‌ها و تست‌های عملکرد کلیه نرمال بود (BUN ۳۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، کراتینین ۰/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر). در جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته، در حدود ۶ گرم پروتئینوری گزارش شد. تست‌های کبدی نیز به قرار زیر بود: SGPT ۱۲ واحد در لیتر،

SGOT

۲۱ واحد در لیتر، CPK ۶۶ واحد در لیتر، LDH ۳۵۰ واحد در دسی‌لیتر و آلبومین ۲/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر. هم‌چنین کلسترول و تری‌گلیسیرید بیمار به ترتیب ۳۲۴ و ۱۶۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر گزارش شد. ESR بیمار ۳۰ و LRP وی نیز سه مثبت بود.

در عکس قفسه سینه انجام شده، پلورال افیوژن مختصر سمت چپ که زاویه را بسته بود گزارش شد. در سونوگرافی کلیه‌ها هیچ نکته پاتولوژیکی وجود نداشت. در بیوپسی کلیه مطالعه شده توسط میکروسکوپ نوری از ۱۰ گلومرول موجود، ۴ عدد دچار درگیری قطعه‌ای به صورت هیپرسولولاریتی بود و دریک گلومرول مقاطعی کانونی از اسکروز مشاهده شد و سایر گلومرول‌ها بدون تغییر بودند. فیروز

^۱ - Crescentic glomerulonephritis.

اینتراسنشیال خفیف و آتروفی توبولی متوسط به همراه عروق کوچک طبیعی کلیه مشهود بود. در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس، فلورسانس قطعه‌ای IgM و C3، به صورت متوسط مشاهده گردید. یافته‌های میکروسکوپ نوری و ایمونوفلورسانس تشخیص گلومرولونفریت فوکال و سگمنتال کلیه را مطرح کرد.

با شک به این که دی پنی سیلامین عامل ایجاد کننده اختلالات فوق است، دی پنی سیلامین قطع و بیمار تحت نظر گرفته شد. بعد از قطع دی پنی سیلامین به تدریج ادم بیمار بر طرف و از میزان پروتئینوری کاسته شد. با توجه به حال عمومی خوب و این که در طول یک هفته بستری در بیمارستان هیچ علامتی به نفع بحران کلیوی مشاهده نشد، بیمار با دستور دارویی کاپتوپریل، پردنیزولون و آزاتیوپرین مرخص شد. ۳ هفته بعد از قطع دارو ادم بیمار کاملاً از بین رفت و در آزمایش ادرار پروتئینوری گزارش نشد. آلبومین سرم به ۴ گرم در دسی لیتر افزایش یافت و در تمام طول این مدت BUN و کراتینی نین طبیعی نرمال بود و افزایش نشان نداد. در مراجعات بعدی هم بیمار پروتئینوری نداشت و درمان آزاتیوپرین، کاپتوپریل و پردنیزولون ادامه یافت.

بحث

در زمان بروز هر گونه اختلال در آزمایش ادرار بیمار مبتلا به اسکلوئودرمی باید مسائل زیر در توجیه علت این اختلال مدنظر باشد:

- ۱- بحران کلیوی ناشی از اسکلوئودرمی
- ۲- عوارض جانبی دارویی به خصوص پروتئینوری به دنبال درمان با دی پنی سیلامین

پروتئینوری در حدود ۳۰-۵ درصد بیماران درمان شده با دی پنی سیلامین اتفاق می افتد. این عارضه

ممکن است در هر زمانی طی درمان با دی پنی سیلامین ایجاد گردد ولی شیوع آن در سال اول درمان بیشتر است (۳). پروتئینوری ممکن است شدید باشد به طوری که منجر به سندرم نفروتیک شود ولی عملکرد کلیوی معمولاً مختل نمی شود (۵). بیوپسی کلیه به طور معمول تغییرات کلاسیک نفروپاتی ممبرانو با رسوب کمپلکس ایمنی زیراپیتلیالی را نشان می دهد. قطع درمان منجر به بر طرف شدن پروتئینوری شده و نیاز به درمان دیگری نیست (۴). در چنین مواردی انجام بیوپسی کلیه جهت رد سایر علل مسئول پروتئینوری ضروری است (۶).

درگیری کلیوی در جریان اسکلوئودرمی یکی از مهم ترین عوارض بیماری است. در جریان گرفتاری کلیوی به دنبال اسکلوئودرمی ابتدا شریان‌ها و شریانچه‌های کوچک تحت تأثیر قرار می گیرند و دوتا شدن غشاء پایه گلومرولی نیز دیده می شود. اسکروز گلومرولی که در جریان اسکلوئودرمی اتفاق می افتد مشخصه انفارکتوس کورتکس کلیه و ثانوی به ایسکمی و از نشانه‌های مراحل انتهایی درگیری کلیوی است (۸). از نظر بالینی مهم ترین تظاهر درگیری کلیوی بیماری اسکلوئودرمی نارسایی کلیه سریعاً پیشرونده و فشار خون تسریع شده است که تحت عنوان بحران کلیوی نام برده می شود (۱۰). حدود ۱۰ درصد بیماران اسکلوئودرمی دچار بحران کلیوی می شوند و از این میان حدود ۸۰ درصد موارد در طی ۴ سال اول بیماری اتفاق می افتد. مهم ترین علائم بالینی بحران کلیوی به صورت فشار خون تسریع شده، اولیگوری، هماچوری، اورمی و شواهد آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتییک و ترومبوسیتوپنی می باشد (۹، ۱۰).

بیمار مورد نظر ما به دنبال ۱۸ ماه درمان با دی پنی سیلامین دچار پروتئینوری شد که در جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته میزان پروتئینوری او در حد

4. Prieto Carles c, Gntieirez Millet V, Barriantos A, et al. membranons nephropathy caused by D-penicillamine. Med. Clin 1982; 79(4): 169-7.
5. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Bouza E, D-penicillamine-induced crescentic glomerulonephritis in a patient with scleroderma. Nephron 2000; 84(1): 101-2 .
6. Derk CT, Jimenez SA. Good pasture-like syndrome induced by D-penicillamine in a patient with systemic sclerosis. J Rheumatol 2003; 30(7): 1616-20.
7. Alekperov RT, Avdeev SN , kotorskaia MA. Abliterating bronchiolitis induced by D-penicillamine in the female patient with systemic scleroderma. Ter Arkh 2004; 76(3): 74-6.
8. Lewan Dowski B, Domyslawska I, klimiuk PA, et al. Kidney crisis in systemic sclerosis. Roczn Akad Med Bialymst 2005; 1: 294-6.
9. Steen VD , Medsger TA. Long term outcome of scleroderma renal crisis. Ann Intern Med 2005;133(8) : 600-3.
10. Steen D. Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am 2003 ; 29(2) : 315-33.

سندرم نفروتیک بوده است. بیمار از نظر کلینیکی و پاراکلینیکی هیچ یافته‌ای به نفع بحران کلیوی ناشی از اسکلوئودرمی که در بالا شرح داده شد نداشت و در آزمایش ادرار وی به جز پروتئینوری یافته پاتولوژیک دیگری مشاهده نشد. تست‌های عملکرد کلیوی همواره طبیعی بود. میزان هموگلوبین و پلاکت افت نداشت و تنها علامت بالینی، ادم اندام تحتانی و صورت بود. بیمار هیچ علامتی به نفع عفونت و ویروسی اخیر که بتواند عامل ایجاد FSGN باشد نداشت. لذا با توجه به این یافته‌ها به نظر می‌رسد که پروتئینوری بیمار عارضه دارویی و ناشی از درمان با دی پنی سیلامین باشد.

جهت تأیید تشخیص بیوپسی کلیه‌ها انجام شد و بر خلاف انتظار پاتولوژی FSGN گزارش شد که تاکنون بر اساس جستجو در منابع الکترونیک موجود، این نوع درگیری کلیوی در جریان درمان با دی پنی سیلامین گزارش نشده است. پس از قطع دی پنی سیلامین تمامی علائم و هم‌چنین پروتئینوری برطرف شد که این خود تأییدی بر این مطلب که دی پنی سیلامین مسئول ایجاد گلومرولونفریت فوکال و سگمنتال کلیه بیمار بوده، می‌باشد.

منابع

1. Nanke Y, Akama M, Teraic, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis with D. penicillamine. Am J med sci 2000; 320(6): 398-402.
2. Schiff MM, whelton A. Renal toxicity associated with disease modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis, semin Arthritis rheum 2000; 30 (3): 196-208.
3. Basterrechea MA, de Arriba G, Garcia-Martin F, et al. Minimal changes nephrotic syndrome associated to penicillamine treatment. Nefrologia 2004; 24(2): 183-7.

A case report of D-penicillamine induced focal segmental glomerulonephritis in a patient scleroderma

Chehrei S², Chehrei A³, Poor-Moghim H⁴

Abstract

Introduction: Therapeutic use of D-penicillamine is associated with several side effects. Proteinuria is the most common side effect of it, often due to membranous glomerulopathy. In this article we have reported a case of D-penicillamine induced focal segmental glomerulonephritis with systemic sclerosis.

Case: In This article, we have presented a patient who had been under treatment with D-penicillamine and complicated by nephrotic range proteinuria resulting from focal segmental glomerulonephritis. Proteinuria was resolved one month after discontinuation of D-penicillamine without any additional treatment. She had no finding in favour of renal crisis of scleroderma.

Conclusion: Such this pathologic form of renal involment (FSGN) resulting from D-penicillamine has not been reported in the literature yet.

Key word: Focal segmental glomerulonephritis, D-penicillamine , scleroderma

² - Rheumatologist, Islamic Azad University, Arak.

³ - Resident of pathology, Esfahan University of medical sciences.

⁴ - Rheumatologist, Iran University of medical sciences.