

## شیوع نفروپاتی *IgA* در بیماران مبتلابه گلومرولونفریت اولیه

### چکیده

۱۰۵ مورد بیوپسی کلیه در فاصله زمانی بین آذر تا بهمن ماه ۱۳۷۰ از بین بیماران مبتلابه بیماریهای کلیوی تحت بررسیهای میکروسکوپ نوری و ایمونوفلورسانس قرار گرفت. در بررسیهای به عمل آمده ۲۱ بیمار مبتلابه بیماریهای سیستمیک بودند و در ۸۴ مورد شواهدی از بیماریهای سیستمیک مشاهده نشد و به عنوان بیماران مبتلابه ضایعات گلومرولی اولیه شناخته شدند. در مطالعات ایمونوفلورسانس از بین ۸۴ نفر مبتلابه ضایعات گلومرولی اولیه در ۷۱ مورد *IgG* بطور عمده و بیش از سایر ایمونوگلوبولینها در سطح گلومرولها رسوب کرده بود و در ۱۳ مورد باقی مانده (۱۵/۵ درصد) فلورسانس عمده مربوط به *IgA* بود و این موارد که شامل ۱۱ مرد و ۲ زن با میانگین سنی ۳۰ سال بوده اند، به عنوان نفروپاتی *IgA* شناخته شدند. تمام بیماران نفروپاتی *IgA* به جز یک مورد فشارخون نرمال داشتند. میزان پروتئین اوری ۲۴ ساعته در ۸ بیمار کمتر از حدسندرم نفروتیک و در ۵ مورد در حدسندرم نفروتیک بوده است. سطح *IgA* سرم در ۹ مورد افزایش داشت. میزان کمپلماهای سرم در تمام موارد بجز یک مورد نرمال گزارش گردید. گلومرولونفریت فوکال (*FSGN*) شایعترین یافته هیستولوژیک در بیماران مبتلابه نفروپاتی *IgA* بود.

**کلیدواژه‌ها:** ۱- *IgA* نفروپاتی ۲- گلومرولونفریت اولیه ۳- کمپلکس ایمنی

۴- گلومرولونفریت فوکال

دکتر یوسف عطائی پور\*

دکتر ساسان اریس\*

قدرت الله قربانی\*\*

دکتر احد قدس\*\*\*

### مقدمه

بیماران عمدتاً مردان جوانی هستند که متعاقب عفونت‌های دستگاه تنفسی دچار هماچوری می‌گردند و همراه باهماچوری، این بیماران دچار پروتئین اوری نیز می‌شوند که معمولاً میزان آن کمتر از حدسندرم نفروتیک می‌باشد. این بیماری دارای سیر بالینی آهسته‌ای می‌باشد به طوری که در نیمی از موارد این بیماران در عرض ۲۵ سال به سمت نارسائی شدید کلیه پیشرفت می‌کنند. سندرم نفروتیک، فشارخون بالا و نارسائی کلیه در شروع بیماری از عواملی می‌باشند که نشان دهنده پیش آگهی وخیم بیماری است.

در سال ۱۹۸۶ آقای Berger و خانم *Hinglais* برای اولین بار با استفاده از روش ایمونوفلورسانس در نمونه بیوپسی کلیه تعدادی از بیمارانی که دچار حمله مکررهماچوری با منشاء گلومرولی می‌شدند رسوبهای از کمپلکس ایمنی محتوی *IgA* را در سطح مزانژیوم گلومرول‌ها یافتند و این نوع از گلومرولونفریت‌ها بنام این محققین و همچنین تحت عنوان نفروپاتی *IgA* نام گذاری گردید.

نفروپاتی *IgA* در بسیاری از مناطق جغرافیائی به عنوان شایع‌ترین علت ضایعات اولیه گلومرولی محسوب می‌گردد. (۴)

\*\* فوق لیسانس ایمونولوژی - بیمارستان شهید هاشمی نژاد

\* استادیار بخش نفرولوژی بیمارستان شهید هاشمی نژاد

\*\*\* استاد بخش نفرولوژی بیمارستان شهید هاشمی نژاد

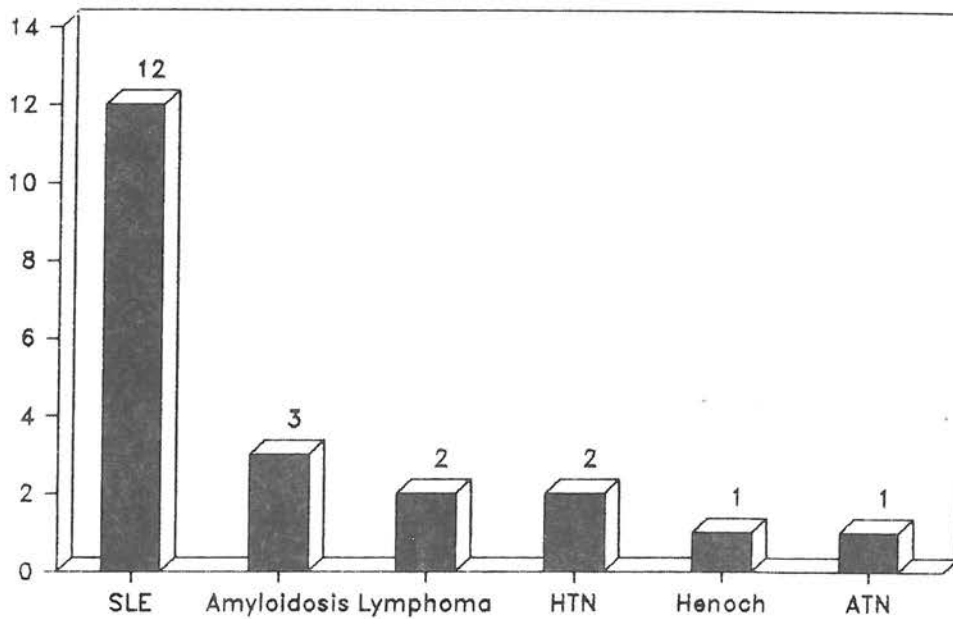
از آذرماه ۱۳۶۹ تا بهمن ماه ۱۳۷۰ (بمدت ۱۴ ماه) از بین بیماران بستری در بخش نفرولوژی بیمارستان شهید هاشمی نژاد تعداد ۱۰۵ مورد تحت بیوپسی کلیه قرار گرفتند. این بیماران به علل مختلف و با تابلوهای گوناگون بیماریهای نفرولوژیک مراجعه کرده بودند توضیح این که ۱۰۵ مورد فوق مواردی می باشند که در بیوپسی کلیه نسج کافی جهت مطالعه میکروسکوپ نوری و ایمونوفلورسانس تهیه شده بود. اصولاً بیوپسی کلیه در این مرکز در موارد زیر به عمل می آید:

- ۱- بیمارانی که با علائم ضایعات گلو مریولی مراجعه می کنند.
- ۲- بیمارانی که مشکوک به بیماریهای سیستمیک می باشند.
- ۳- سایر بیمارانی که با علائم ضایعات *Interstitial* مراجعه می نمایند.

به طور معمول بیماران دیابتی و بیمارانی که علائم نارسائی پیشرفته کلیه داشته باشند مورد بیوپسی کلیه قرار نمی گیرند و همچنین در شرایطی که اندازه کلیه هابه هر علتی کوچک شده

باشد انجام بیوپسی کلیه منتفی می گردد. تمام بیماران مورد مطالعه در گروههای سنی بالای ۱۸ سال قرار داشتند. (اصولاً در این مرکز بیماران کمتر از ۱۴ سال بستری نمی گردند) در بین بیماران ۶۲ مرد و ۴۳ زن با نسبت مرد به زن  $\frac{1}{4}$  وجود داشت. در بررسیهای مقدماتی ۲۱ بیمار مبتلا به بیماریهای سیستمیک شناخته شده و از سایر بیماران مجزا گردیدند که در بین این بیماران *SLE* شایعترین بیماری سیستمیک بود (نمودار ۱) و به این ترتیب ۸۴ مورد باقی مانده به عنوان بیماران مبتلا به ضایعات گلو مریولی اولیه در نظر گرفته شدند. در واقع، هدف از این مطالعه تعیین شیوع نفروپاتی IgA در بین مبتلایان به گلو مریولونفریت های اولیه وایدیوپاتیک می باشد.

تکنیکهای آزمایشگاهی بکاررفته علاوه بر آزمایشات معمول شامل تعیین میزان پروتئین اوری ۲۴ ساعته، کلیرانس کراتینین، کمپلمانهای سرم وایمونوگلوبولین های سرم بوده و همچنین نمونه های بیوپسی کلیه با میکروسکوپ نوری



نمودار ۱ - شیوع انواع بیماریهای سیستمیک در بیماران مورد بررسی

## نتایج

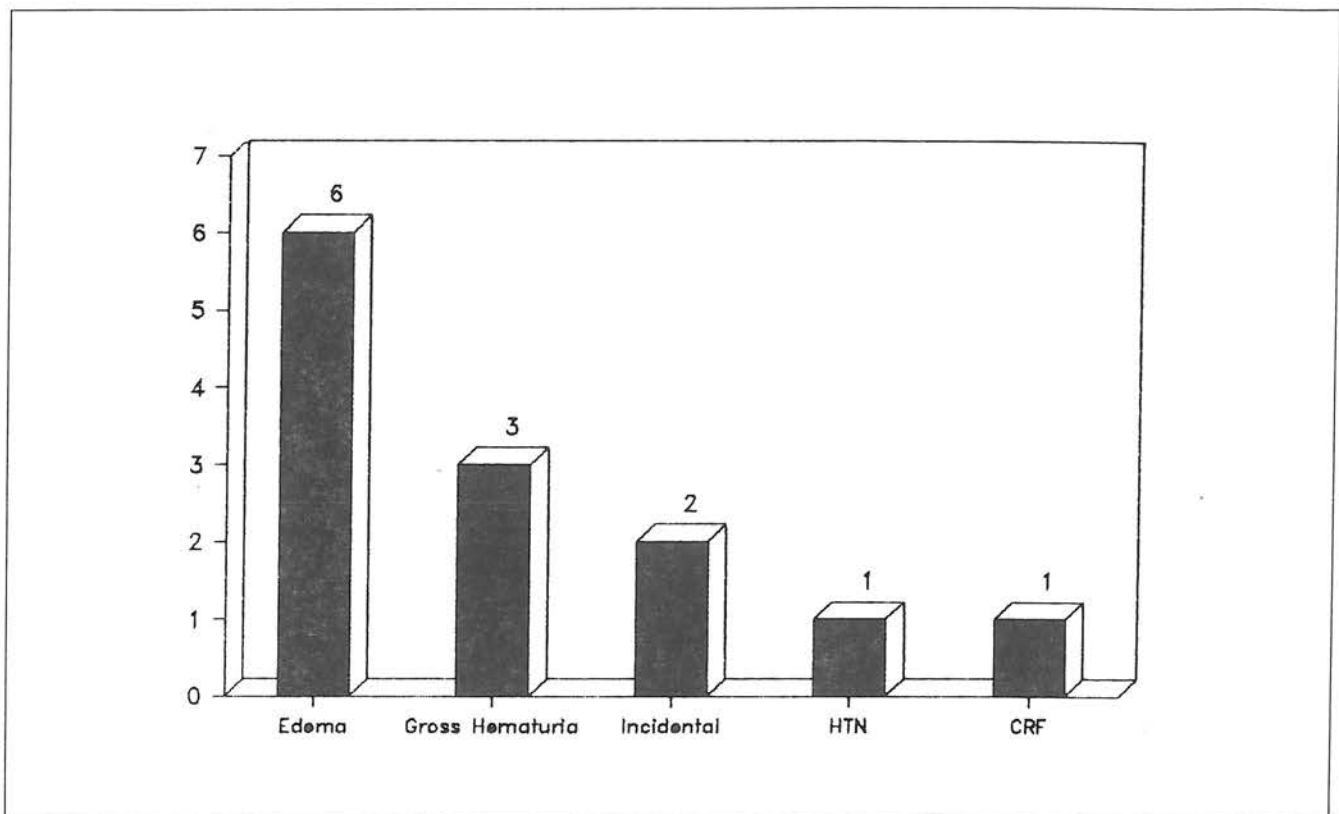
۸۴ بیمار مبتلا به ضایعات گلومرولی ۵۳ مرد و ۳۱ زن، با نسبت مرد به زن  $\frac{۱}{۷}$ ، بوده‌است که در بررسیهای ایمونوفلورسانس به عمل آمده در ۷۱ مورد رسوب واضحی از IgG در سطح گلومرولها مشهود بود و رسوب IGA در این گروه به میزان بسیار ناچیز بوده و یا اصلاً وجود نداشت. در حالی که در ۱۳ مورد باقی مانده حداکثر شدت رسوب مربوط به IGA بود و IgG یا موجود نبوده و یا با مقدار ناچیز وجود داشت. ۱۳ مورد اخیر با مشخصات ایمونوفلورسانس فوق‌الذکر به عنوان نفروپاتی IGA شناخته شدند البته C<sub>3</sub> در هر دو گروه وجود داشت و به این ترتیب مشخص گردید که شیوع نفروپاتی IGA در بین مبتلایان به ضایعات گلومرولی اولیه حدود ۱۵/۵ درصد می‌باشد. از بین تظاهرات بالینی، ادم ژنرالیزه شایعترین تظاهر بالینی و علت مراجعه بیماران مابوده‌است. (نمودار ۲)

تمام بیماران نفروپاتی IGA بجز یک مورد فشارخون نرمال داشتند. میانگین پروتئین اوری ۲۴ ساعته در بین ۱۳ مورد

## تکنیک ایمونوفلورسانس

از هر بیمار دو نمونه از نسج کلیه به روش Percutaneous needle biopsy تهیه شده و یک قسمت جهت مطالعه با میکروسکوپ نوری و قسمت دیگر در محلول سالیین سرد جهت ایمونوفلورسانس ارسال می‌گردد.

در آزمایشگاه ایمونولوژی بیمارستان شهیدهاشمی نژاد نمونه مذکور بلافاصله به محلول ایزوپنتان با درجه حرارت ۲۰- درجه سانتی‌گراد وارد می‌گردد تا منجمد شود سپس با دستگاه کرایو برشهایی با ضخامت ۲ میکرون تهیه شده و پس از فیکس شدن با استن وارد محلول BPS می‌شود. آنتی- سرمهای مختلف با ماده فلورسانس کنژوگه شده به نسج اضافه گشته و سرانجام با میکروسکوپ فلورسانس از نظر نوع و طرز رسوب کمپلکسهای مختلف ایمنی در سطح نسج مورد مطالعه قرار می‌گیرند.



نمودار ۲- تظاهرات بالینی ۱۳ بیمار مبتلا به نفروپاتی IGA

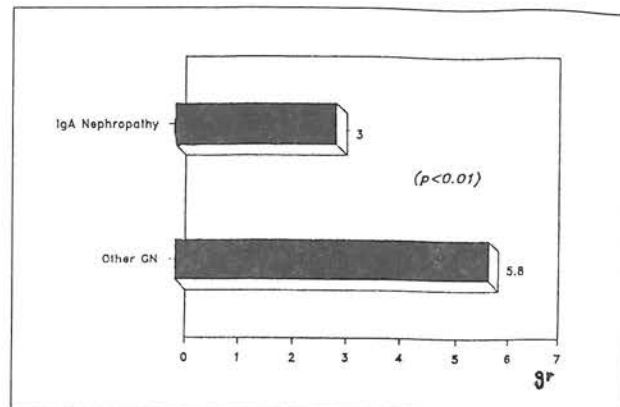
پیشرفته کلیه شده‌اند. (۵ و ۱)

احتمال وقوع نارسائی مزمن کلیه بطور دقیق قابل پیش بینی نمی باشد ولی میزان پروتئین اوری، هیپرتانسیون و وجود نارسائی کلیه در ابتدای بیماری از عواملی هستند که پیش آگهی را وخیم می کنند. در بین بیماران ما میزان کم پروتئین اوری و عدم وجود هیپرتانسیون (بجز یک مورد) می تواند نشان دهنده پیش آگهی نسبتاً خوب این بیماران باشد.

یکی از مهمترین خصوصیات این بیماری که جنبه تشخیصی نیز دارد وجود کمپلکسهای ایمنی محتوی IgA در مزانژیوم گلو مریول هاست. (۵)

در مورد انواع مختلف ضایعات هیستولوژیک و نقش آن در پیش آگهی و پیشرفت بیمار بسمت نارسائی کلیه، به نظر می رسد که ضایعات Diffuse در مقایسه با ضایعات Focal شانس بیشتری در جهت سیر بسمت نارسائی پیشرفته کلیه داشته باشد (۲ و ۵) و همان گونه که ذکر شد شایع ترین فرم هیستولوژیک در بین بیماران ما از انواع Focal بوده که بازمی تواند نشان دهنده پیش آگهی بهتری باشد.

نفروپاتی IgA از انواع شایع گلو مریولونفریت هائی است که بعد از کلیه عود می کند ولی تأثیر آن در فونکسیون کلیه پیوند شده چندان قابل ملاحظه نیست. درمان نفروپاتی IgA بصورت درمانهای نگه دارنده می باشد و نقش کورتیکواستروئیدها و داروهای سیتوتوکسیک در بهبودی



نمودار ۳- میانگین پروتئین اوری ۲۴ ساعته در بیماران

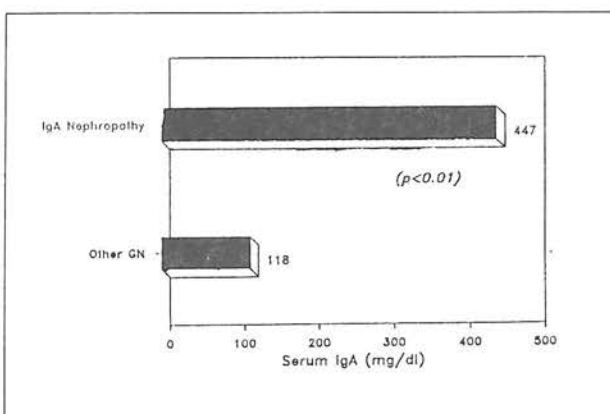
از بیماران مبتلا به نفروپاتی IgA به مراتب کمتر از سایر انواع گلو مریولونفریت بوده است (نمودار ۳) و این اختلاف از نظر آماری قابل ملاحظه می باشد ( $P=0.01$ ).

میزان ایمونوگلوبولین A در سرم ۹ بیمار از گروه نفروپاتی IgA افزایش نشان داده و در ۴ مورد باقی مانده نرمال گزارش شد که در مقایسه با سایر گلو مریولونفریتها دارای اختلاف معنی داری ( $P=0.001$ ) می باشد (نمودار ۴) سطح کمپلمانهای سرم بیماران نفروپاتی IgA در تمام موارد بجز یک مورد، نرمال گزارش شد. از بین انواع ضایعات هیستولوژیک، گلو مریولونفریت فوکل (FSGN) از شیوع بیشتری برخوردار بوده است. سایر انواع ضایعات هیستولوژیک نیز در بین بیماران نفروپاتی IgA در نمودار ۵ شرح داده شده است.

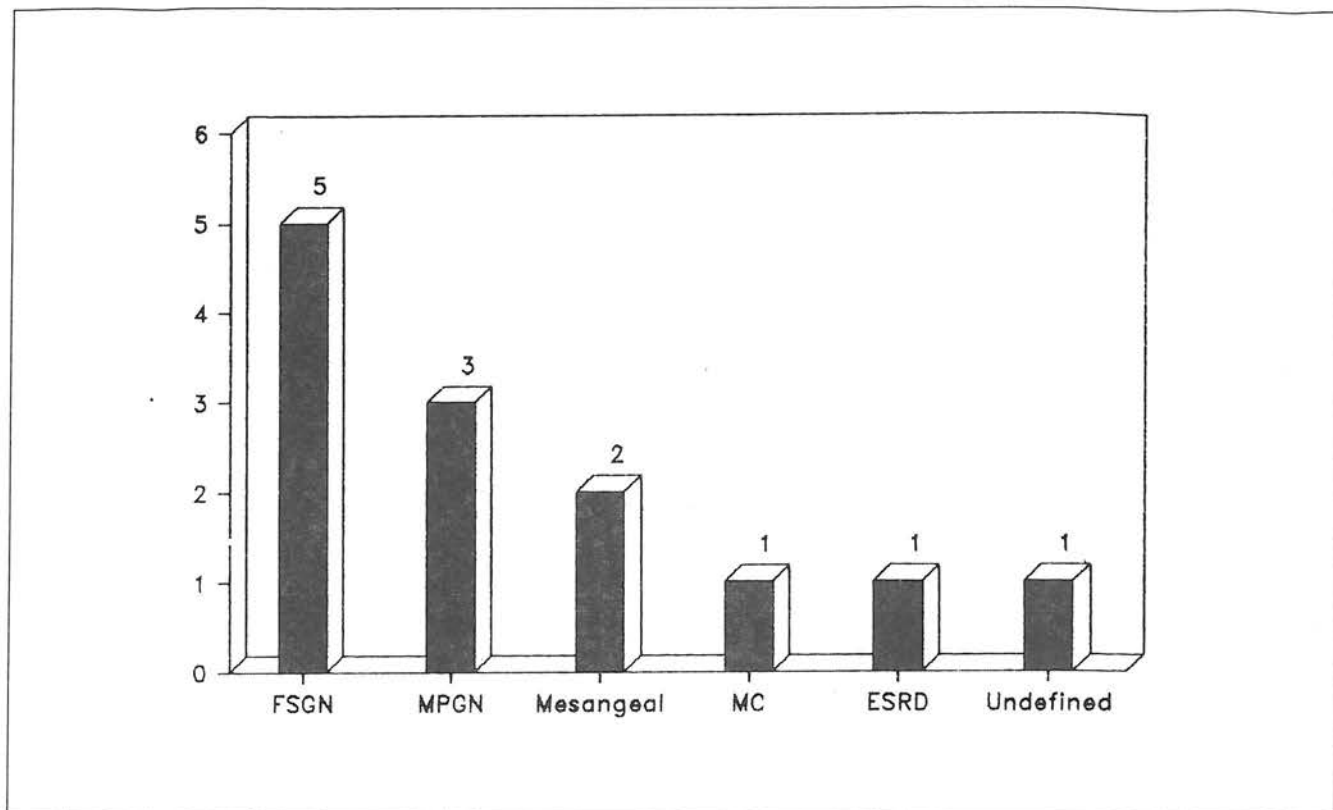
### بحث

نفروپاتی IgA یکی از انواع شایع گلو مریولونفریت های اولیه می باشد (۷ و ۴) که معمولاً متعاقب عفونت های دستگاه تنفسی اتفاق می افتد و به طور کلاسیک به صورت حملات مکرر هماچوری با منشاء گلو مریولی بروز می کند. این بیماری دارای یک سیر طولانی بوده و بیماران معمولاً در فواصل بین حملات بدون علامت می باشند. (۶ و ۳)

نارسائی مزمن و پیشرفت کلیه ممکن است بعد از گذشت سالیان دراز اتفاق بیافتد به طوری که در یکی از مطالعات دراز مدت، حداکثر ۱/۳ بیماران بعد از ۲۰ سال دچار نارسائی



نمودار ۴- میزان ایمونوگلوبولین A در سرم بیماران



نمودار ۵- شیوع انواع ضایعات گلودونفری در بیماران مبتلا به نفریاتی IgA

پیش آگهی به اثبات نرسیده است.

ونقش انواع مختلف ضایعات هیستولوژیک در پیش آگهی این بیماری، انجام بیوپسی کلیه و بررسی از نظر ایمونوفلورسانس در بیماران مبتلا به ضایعات گلودونفری نقش مهم و کمک کننده ای در جهت ارزیابی پیش آگهی این بیماران داشته باشد.

#### نتیجه

به نظر می رسد که در کشورمان نیز نفریاتی IgA از انواع شایع گلودونفریت ها باشد و با توجه به سیر آهسته این بیماری

#### References

- 1- Chida.Y , Romura.S , et al : Renal survival rate of IgA nephropathy; *Nephron* ; 40 ; 1985 ; PP: 189-194
- 2- Damico.G,et al : Idiopathic IgA mesangial nephropathy , clinical & histological study of 37 patients ; *Medicine* ; 64 ; 1985 ; PP:49-60
- 3- Emancipator S.N., Gallo.GR, et al : IgA nephropathy , perspectives on pathogenesis & classification; *clinic. Nephrology* ; 1985 ; PP:161-179
- 4- Galla J.H, et al : Racial differences in the prevalence of IgA associated nephropathies ; *Lancet* ; 2 ; 1985 ; P: 522
- 5- Glasscock R.J., et al : primary glomerular diseases; *The Kidney*; 1991 ; PP: 1203-1209
- 6- Leenpert.A , vanES: Pathogenesis of IgA nephropathy ; *kid. Int* ; 41;1922; PP:1720-1729
- 7- Peggy. A, et al : IgA nephropathy in blacks ; *kid . Int* ; 33 ; 1991; PP: 1224-1278

## PREVALENCE OF IgA NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC GLOMERULONEPHRITIS

Y. Ataipour, M.D. \*

S. Aris, M.D. \*

G. Ghorbani, M. S. \*\*

A.J. Ghods, M.D. \*\*\*

### ABSTRACT

During a 14-month period (Dec.1990-Jan.1992), renal biopsies were performed on 105 patients with suspected glomerular disease. All specimens were processed for light microscopy (L.M) and immunofluorescence. Work-up revealed 21 patients to suffer a systemic glomerular disease and glomerular disease was found to be primary in 85 cases.

Predominant IgG deposition was noted in 71 cases with primary glomerular disease and IgA deposition was predominant in 13 cases (15.5%). Among patients with IgA nephropathy there were 11 males and 2 females, with a mean age of  $31 \pm 8.3$  years (range 18-48). All except one were normotensive.

There was nephrotic range proteinuria in 5 and elevated serum IgA in 9 cases. 24-hour proteinuria was significantly lower among those with IgA nephropathy ( $3 \pm 2.03$  g/day vs.  $5.87 \pm 0.45$  g/day,  $p < 0.01$ ). Serum IgA was significantly higher among patients with IgA nephropathy ( $447.4 \pm 177$  mg/dl vs.  $252 \pm 118.6$  mg/dl,  $p < 0.001$ ). There was only one case of hypocomplementemia ( $C_3 = 49$  mg/dl). We found FSGN to be the most common pathology reported on LM for those with IgA nephropathy. We conclude that IgA nephropathy is rather common in our population (15.5% of primary glomerular disease), the prevalence being lower than the Asia-Pacific region, while higher than that reported for North America (10%).

**Key words :** 1) IgA Nephropathy

2) Primary glomerulonephritis

3) ImmuneComplex

4) FSGN

\* Assistant Professor, Department of Nephrology Shahid Hashemi Nejad Hospital

\*\* M.S. in Immunology, Department of Nephrology Shahid Hashemi Nejad Hospital

\*\*\* Professor of Medicine (Nephrology), Shahid Hashemi Nejad Hospital