

بررسی ارتباط بین میزان پروتئینوری و شدت فیروز در بیماران پیوند کلیه

تاریخ دریافت: ۹۷/۱۲/۰۴ - تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۴/۰۴

خلاصه

مقدمه

یکی از عوارض شایع و مهم پس از پیوند کلیه، پروتئینوری می‌باشد. ایجاد پروتئینوری در بیمار پیوند کلیه تاثیر مهمی بر بقای گرافت و بیمار دارد. از طرف دیگر فیروز بینابینی/آتروفی/توبولی یک اندکس هیستولوژیک می‌باشد، این فاکتور هیستولوژیک نیز با سرنوشت گرافت ارتباط نزدیکی دارد. پروتئینوری یک نشانه ایجاد فیروز بینابینی/آتروفی توبولی می‌باشد.

روش کار

از تاریخ نوامبر ۲۰۱۳ تا نوامبر ۲۰۱۸ تمام بیمارانی که در بیمارستان منتصریه تحت عمل پیوند کلیه قرار گرفتند وارد مطالعه شدند. در صورتی که بیمارانی که دچار پروتئینوری و یا افزایش کراتینین میشدند تحت بیوپسی کلیه قرار گرفتند. میزان پروتئینوری و اطلاعات دموگرافیک بیماران ثبت شد. در نمونه‌های بیوپسی شدت فیروز و آتروفی توبولی اندازه گیری شد. سپس ارتباط بین میزان پروتئینوری و شدت فیروز مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

از ۶۰ بیمار مورد مطالعه، ۲۵٪ بیماران پروتئینوری در حد نفروتیک و ۷۵٪ بیماران پروتئینوری در حد کمتر از نفروتیک داشتند. با توجه به شدت فیروز، بیماران را به سه دسته تقسیم کردیم: خفیف ($IFTA < 20$ ٪) و متوسط ($IFTA 20-40$ ٪) و شدید ($IFTA \geq 40$ ٪). شیوع $IFTA$ در ۵۷/۸٪ خفیف، متوسط در ۳۲/۸٪ و شدید در ۹/۴٪ بود. براساس نتایج این مطالعه، ارتباط مقدار پروتئینوری و شدت فیروز ارتباط معنی دار وجود داشت. بیماران مبتلا به پروتئینوریدر حد نفروتیک فیروز بیشتر داشتند ($P < 0.005$).

نتیجه گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، در صورت بروز پروتئینوری در بیماران پیوند کلیه جهت پیشگیری از آسیب غیرقابل برگشت کلیوی هر چه سریع تر باید اقدامات لازم انجام شود.

کلمات کلیدی

پیوند کلیه، پروتئینوری، فیروز بینابینی، آتروفی توبولی
پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

بشرا حسن زمانی*^۱

ملیحه صابر افشاریان^۲

۱- استادیار گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- عضو هیات علمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مشهد

* دفتر گروه داخلی، بیمارستان قائم، مشهد، ایران

تلفن: ۰۵۱-۳۷۸۴۶۰۵

Email: hasanzamanib@mums.ac.ir

مقدمه

پیوند کلیه روش اصلی جایگزینی کلیه در بیماران مبتلا به نارسائی مرحله انتهائی کلیه است. با این وجود به دلیل عوارض بعد از پیوند کلیه بقای طولانی مدت بیماران مورد بحث است. یکی از عوارض شایع بعد از پیوند کلیه، پروتئینوری است. شیوع پروتئینوری، در مطالعات مختلف ۱۱ تا ۴۵٪ گزارش شده است (۱). علل پروتئینوری مختلف است و شامل: بیماری‌های گلوMERولی، عوارض داروها، بیماری‌های توبولی - بینابینی و رد پیوند، نفروپاتی آلوگرافت مزمن می‌باشد. شدت پروتئینوری یک فاکتور قوی پیشگویی کننده سرنوشت کلیه پیوندی است. پروتئینوری با کاهش بقای گرفت و بیمار و افزایش عوارض قلبی - عروقی مرتبط است (۲-۳-۴). در بیماران پیوند کلیه در صورت ایجاد یا تشدید پروتئینوری جهت بررسی علل قابل درمان، انجام بیوپسی کلیه پیشنهاد شده است (۵). پروتئینوری یک علامت گلوMERولونفریت عودکننده و یا گلوMERولوپاتی در کلیه پیوندی هم می‌تواند باشد.

یکی دیگر از فاکتورهای قوی پیشگویی کننده سرنوشت کلیه پیوندی، نفروپاتی مزمن آلوگرافت است که جدیداً به آن فیروز بینابینی / آتروفی توبولی (IF/TA) می‌گویند که یک نمای هیستولوژیک در بیوپسی کلیه است (۶). میزان فیروز بینابینی / آتروفی توبولی با بقای کلیه پیوندی ارتباط دارد (۷). با توجه به اینکه یکی از علل فیروز بینابینی ایجاد گلوMERولونفریت عودکننده و یا گلوMERولوپاتی در کلیه پیوندی است، در مطالعه حاضر به بررسی ارتباط بین میزان پروتئینوری با شدت فیروز بینابینی و آتروفی توبولی پرداخته شده است.

روش کار

این مطالعه مشاهده‌ای گذشته نگر در بخش پیوند کلیه مرکز پیوند اعضا بیمارستان منتصریه انجام شد. بیماران تحت عمل پیوند کلیه از نوامبر ۲۰۱۳ تا نوامبر ۲۰۱۸ تحت بررسی قرار گرفتند و تمام بیماران پیوند کلیه که دچار پروتئینوری و یا تشدید پروتئینوری شدند وارد مطالعه شدند و بیوپسی کلیه در تمام بیماران انجام شد. نمونه‌های بیوپسی کلیه توسط یک

پاتولوژیست و یک مرکز مورد مطالعه قرار گرفت. اطلاعات دموگرافیک بیماران نیز ثبت شد. میزان پروتئینوری در آزمایش ادرار ۲۴ ساعت مورد بررسی قرار گرفت و بیماران بنا به شدت پروتئینوری به دو گروه ساب نفروتیک (کمتر از حد نفروتیک) و نفروتیک (بیشتر یا مساوی ۳/۵ گرم به ازای ۱/۷۳ مترمربع بدن) تقسیم شدند. تمام بیماران مورد مطالعه تحت رژیم درمانی سه دارویی شامل یک مهار کننده کلسی نورین (سیکلوسپورین یا تاکرولیموس) و آنتی متابولیت (مایکوفنولات مافتیل و یا مایکوفنولیک اسید) و پردنیزولون قرار داشتند. بیمارانی که مهارکننده MTOR دریافت می‌کردند با توجه به عارضه پروتئینوری که توسط این دارو ایجاد می‌شود، از مطالعه حذف شدند. بنا به شدت فیروز و آتروفی توبولی، بیماران به سه گروه تقسیم شدند: درگیری خفیف: کمتر از ۳۰٪، متوسط ۳۰ تا ۴۹٪ و شدید بیشتر یا مساوی ۵۰٪. ارتباط شدت فیروز با سن و جنس نیز مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

از ۶۴ بیمار مورد مطالعه، ۲۰ زن (۳۱/۳٪) و ۴۴ مرد (۶۸/۸٪) بودند. از نظر سنی بیماران به سه گروه تقسیم شدند ۲۹/۷٪ کمتر از ۳۰ سال - ۵۶/۳٪ در محدوده ۳۰-۴۹ سال و ۱۴٪ بیشتر از ۵۰ سال. بنا به شدت پروتئینوری بیماران در دو گروه کمتر از نفروتیک (۲۵٪) و در حد نفروتیک (۷۵٪) قرار داشتند. بر اساس بررسی بیوپسی کلیه ۵۷/۸٪ بیماران در گروه فیروز بینابینی / آتروفی توبولی خفیف، ۳۲/۸٪ در گروه متوسط و ۹/۴٪ در گروه شدید قرار گرفتند.

بین سن شدت فیروز بینابینی / آتروفی توبولی ارتباط معنی دار وجود نداشت (جدول ۱). ارتباط بین جنس و شدت فیروز نیز مورد بررسی قرار گرفت و همانطور که در جدول شماره دو میبینید بین جنس و شدت فیروز هم ارتباط معنی داری وجود نداشت. بین شدت پروتئینوری و اندکس فیروز بینابینی / آتروفی توبولی ارتباط معنی دار وجود داشت (۰/۰۰۵ < p). به این معنی

که در بیماران با پروتئینوری در حد نفروتیک میزان فیروز بینابینی و آتروفی توبولی بیشتری دیده شد.

جدول ۱- بررسی ارتباط سن با اندکس فیروز بینابینی/آتروفی توبولی

P-Value	سن			تعداد	درصد	IFTA
	≥۵۰	۴۹-۳۰	۳۰>			
۵	۲۴	۶۴/۹	۲۱/۶	۸	۲۱/۶	خفیف
۰/۱۹۷	۲	۱۱	۷	۷	۲۱/۶	متوسط
	۱۰	۵۵	۳۵	۳۵	۲۱/۶	شدید
	۱	۱	۴	۴	۲۱/۶	
	۱۶/۷	۱۶/۷	۶۶/۷	۶۶/۷	۶۶/۷	

IF/TA: Interstitial fibrosis/ Tubular atrophy

جدول ۲- بررسی ارتباط جنسیت با اندکس فیروز بینابینی/آتروفی توبولی

P Value	جنسیت		تعداد	درصد	IFTA
	مرد	زن			
۲۸	۲۸	۹	۹	۲۴/۳	خفیف
۰/۱۴	۱۵	۶	۶	۲۸/۶	متوسط
	۷۱/۴	۲۸/۶	۲۸/۶	۲۸/۶	شدید
	۱	۵	۵	۸۳/۳	
	۱۶/۷	۸۳/۳	۸۳/۳		

IF/TA: Interstitial fibrosis/ Tubular atrophy

نتایج این مطالعه نشان داد که بیمارانی که میزان پروتئینوری بالاتری دارند (در حد نفروتیک) میزان فیروز بینابینی/آتروفی توبولی بالاتری دارند.

در مطالعات مختلف نشان داده شده است که پروتئینوری در حد نفروتیک باعث افزایش سه برابر در از دست دادن گرافت می شود (۱۳). در یک مطالعه نشان داده شده است که ۴۲٪ بیماران پیوند کلیه که پروتئینوری در حد سندرم نفروتیک داشتند، در بیوپسی کلیه آنها نفروپاتی مزمن آلوگرافت وجود داشت. نفروپاتی مزمن آلوگرافت در بیوپسی کلیه به صورت فیروز بینابینی/آتروفی توبولی با درصد بالا مشخص می شود (۱۴).

در مطالعه دیگری Menn-Josephy و همکارانش به بررسی شدت فیروز بینابینی/آتروفی توبولی و نارسائی کلیه پرداختند و به این نتیجه رسیدند که این اندکس یک فاکتور پیش گوئی کننده قوی برای نارسائی کلیه می باشد. همچنین در این مطالعه مشخص شد که برخی از بیماران با نفروپاتی مزمن آلوگرافت

بحث

پروتئینوری یک عارضه شایع بعد از پیوند کلیه است. زمانیکه بیماران دچار پروتئینوری (بیشتر از ۵۰۰ میلیگرم در ۲۴ ساعت) می شوند و یا پروتئینوری آنها تشدید پیدا میکند تحت بیوپسی کلیه قرار می گیرند. در مطالعات مختلف مشخص شده است که بین پروتئینوری و بقای گرافت ارتباط وجود دارد (۸-۹).

از طرف دیگر فیروز بینابینی و آتروفی توبولی یک یافته هیستولوژیک است که دلالت بر تخریب کلیه پیوندی دارد. ایجاد این تخریب باعث از بین رفتن مزمن کارکرد کلیه پیوندی می شود (۱۰). زمانی که در بیوپسی کلیه همراهی فیروز بینابینی/آتروفی توبولی با گلومرولوپاتی دیده می شود نسبت به زمانیکه بدون گلومرولوپاتی باشد، پروگنوز بدتری دارد و باعث کاهش بیشتر کارکرد کلیه پیوندی می شود (۱۱). یکی از علل فیروز بینابینی و پروتئینوری، گلومرولونفریت عودکننده و گلومرولوپاتی پس از پیوند کلیه است (۱۲).

مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین پروتئینوری و شاخص فیروز بینابینی/آتروفی توبولی، در بیماران پیوند کلیه انجام شد.

صورت پیدایش پروتئینوری در بیماران پیوند کلیه، جهت جلوگیری از پیشرفت به طرف نفروپاتی مزمن آلوگرافت، نیاز به بررسی و درمان عامل زمینه‌ای دارند. در این مطالعه عامل زمینه‌ای ایجاد پروتئینوری مورد مطالعه قرار نگرفت و پیشنهاد میشود مطالعه دیگری در این مورد انجام شود.

تشکر و قدردانی

از زحمات پرسنل بخش پیوند کلیه بیمارستان منتصریه و آزمایشگاه پاتوبیولوژی مشهد سپاسگزاری می‌شود.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافی بین نویسندگان مقاله وجود ندارد.

References

- 1- Knoll GA. Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(6): 1131-44.
- 2- Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl 3:iii47-51.
- 3- López V, Sola E, Jironda C, León M, García I, Gutierrez C, et al. Biopsies in renal transplant patients with proteinuria: histological findings. *Transplant Proc.* 2011;43(6):2191-3.
- 4- Roodnat JJ, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation.* 2001;72(3):438-44.
- 5- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
- 6- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff-05 meeting report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy (CAN). *Am J Transplant.* 2007;7(3):518-26.
- 7- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al: Banff 07

پروتئینوری خفیف دارند که این پروتئینوری ارتباطی با بیماری گلومرولی ندارد (۱۵).

در مطالعات زیادی مشخص شده که بین پاتولوژی کلیه و میزان پروتئینوری ارتباط وجود دارد (۱۶-۱۷-۱۸). البته بعضی از مطالعات این ارتباط را تایید نکرده‌اند (۱۹). در یک مطالعه مشخص شده که بیمارانی که پیوند کلیه شده‌اند زمانیکه پروتئینوری در حد بیشتر از ۱۵۰۰ میلیگرم در ۲۴ ساعت دارند، در بیوپسی کلیه بیماری گلومرولی دارند (۲۰).

نتیجه گیری

با توجه به نتایج این مطالعه بیمارانی که پروتئینوری در حد نفروتیک دارند بیشتر در معرض خطر فیروز بینابینی/آتروفی توبولی و در نتیجه نفروپاتی مزمن آلوگرافت هستند. بنابراین در

classification of renalallograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant.* 2008;8(4):753-60

- 8- Fernandez-Fresnedo G, Plaza JJ, Sanchez-Plumed J, et al: Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 3):iii47,
- 9- Amer H, Fidler ME, Myslak M, et al: Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant* 2007;7:2748.
- 10- Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(10):3015-26
- 11- Serón D, Moreso F, Ramón JM, Hueso M, Condom E, Fulladosa X, et al. Protocol renal allograft biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy. *Transplantation.* 2000;69(9):1849-55.
- 12- B. H. Özdemir, A. A. Özdemir, T. Colak, S. Sezer, and M. Haberal, "The influence of tubular phenotypic changes on the development of diffuse interstitial fibrosis in renal allografts," *Transplantation Proceedings* 2011; vol. 43, no. 2, pp. 527-529.
- 13- Halimi JM, Buchler M, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marlière JF, et al. Urinary albumin excretion and the risk of graft loss and death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(3):618-25.
- 14- Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, et al. Proteinuria after kidney transplantation, relationship to

- allograft histology and survival. *Am J Transplant.* 2007;7(12):2748-56.
- 15- Knoll GA. Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:1131-44.
- 16- Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, et al. Proteinuria after kidney transplantation relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant.* 2007;7(12):2748-56 .
- 17- Vathsala A, Verani R, Schoenberg L, Lewis RM, Van Buren CT, Kerman RH, et al. Proteinuria in cyclosporinetreated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990;49(1): 35-41.
- 18- Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D, Barrios R, Suki WN, Truong LD. Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int.* 2004;65(6): 2360-70.
- 19- Chung J, Park SK, Park JS, Kim SC, Han DJ, Yu E. Glomerulonephritis the major cause of proteinuria in renal transplant recipients: Histopathologic findings of renal allografts with proteinuria. *Clin Transplant* 2000;14(5): 499-504.
- 20- Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A, García Falcón T, Valdés F. Early proteinuria in renal transplant recipients treated with cyclosporin. *Transplantation* 1999;67(4): 561-8.

Original Article

The relationship between the amount of proteinuria and interstitial fibrosis/tubular atrophy in kidney transplant recipients

Received: 23/02/2019 - Accepted: 25/06/2019

Boshra Hasanzamani^{1*}
Malihe Saber Afsharian²

¹ Assistant Professor, Department of Nephrology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

² Faculty Member, Islamic Azad University, Mashhad Branch, Mashhad, Iran

* Department of Internal Medicine, Ghaem Hospital, Mashhad, Iran

Tel: 051-3874605

Email: hasanzamanib@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: The amount of proteinuria is a predictor of renal outcome in kidney transplantation. In this study we investigated the relationship between the amount of proteinuria and interstitial fibrosis /renal atrophy (IFTA) in biopsy samples taken from kidney transplantation.

Materials and Methods: In total 60 patients with proteinuria from November 2013 to May 2017 in Montaseriyeh hospital, transplant center of Mashhad, Iran were investigated. For all patients, Biopsy of kidney transplantation was performed. Then, the relationship between proteinuria and IFTA was evaluated.

Results: Among 60 patients 25% had nephrotic range and 75% had sub- nephrotic range proteinuria. According to the severity of fibrosis we divided the patients into three categories: mild (IFTA<20 (, moderate (IFTA20-40) and severe (IFTA>40). The prevalence of IFTA was mild in 57.8%, moderate in 32.8% and severe in 9.4%. According to the results of this study, there were relationships between amount of proteinuria and severity of fibrosis. Patients with nephrotic range proteinuria had more fibrosis (P<0.005).

Conclusion: Understanding the symptoms associated with fibrosis in transplanted kidney, may be useful in early diagnosis of development of fibrosis.

Key words:

proteinuria, kidney transplantation, tubular atrophy, interstitial fibrosis

Acknowledgement: There is no conflict of interest.