

درمان گلومرولواسکلروز فوکال و سگمنتال اولیه

احسان ولوی^۱، سید سیف‌اله بلادی موسوی^{۲*}

چکیده

گلومرولواسکلروز فوکال و سگمنتال (FSGS) یکی از علل شایع سندرم نفروتیک در افراد بالغ و اطفال می‌باشد. این بیماری ممکن است بدون علت مشخص (اولیه یا ایدیوپاتیک) و یا ثانویه به آسیب قبلی گلومرولی (ثانویه) ایجاد گردد. در درمان این بیماری افتراق نوع اولیه از نوع ثانویه مهم است، چرا که درمان با تضعیف‌کننده‌های سیستم ایمنی در بیشتر بیماران با نوع اولیه و نه نوع ثانویه اندیکاسیون دارد. بیماران مبتلا به FSGS اولیه درمان نشده که با پروتئینوری در حد نفروتیک (بیش از ۳/۵ گرم در روز) و هیپوآلبومینمی مراجعه کرده‌اند به طور تیپیک به سمت بیماری مرحله پایانی کلیه پیشرفت می‌نمایند. به نظر می‌رسد که FSGS اولیه در ۸۰-۴۰ درصد موارد به پردنیزولون با دوز 1mg/kg/day (حداکثر دوز ۸۰-۶۰ میلی‌گرم در روز) پاسخ می‌دهد. البته معمولاً برای ایجاد رمیسیون در این بیماران، دوره طولانی درمان با استروئید برای حداقل ۱۶-۱۲ هفته لازم است. به طور شایع در بیماران عود کننده و یا مقاوم به استروئید، از سیکلوسپورین با دوز تقریبی 4mg/kg/day - ۲ که در دو دوز منقسم داده می‌شود به همراه با دوز پایین پردنیزولون (حداکثر ۱۵ میلی‌گرم در روز) استفاده می‌شود. به علاوه از سایر داروها مانند سیکلوفسفاماید و مایکوفنولیت مفتیل نیز در بیماران مقاوم به استروئید و یا عود کننده با درجات متفاوتی از پاسخ استفاده شده است.

کلید واژگان: گلومرولواسکلروز فوکال و سگمنتال، سندرم نفروتیک، پردنیزولون.

۱-دانشیار گروه نفرولوژی کودکان.

۲- دانشیار گروه نفرولوژی.

۱- مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه،

گروه نفرولوژی کودکان، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی-

شاپور اهواز، ایران.

۲- مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه،

گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی

جندی‌شاپور اهواز، ایران.

* نویسنده‌ی مسئول:

سید سیف‌اله بلادی موسوی؛ مرکز

تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، گروه

نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی-

شاپور اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۳۰۶۸۰۶۳

Email: Beladimusavi@yahoo.com

مقدمه

چاقی، HIV و... بوده و از آن به عنوان نوع ثانویه FSGS یاد می‌شود (۱۹، ۲۰). همچنین هر بیماری که باعث از دست دادن تعداد زیادی از نفرون‌ها شود، می‌تواند باعث نوع ثانویه FSGS گردد. از دست دادن نفرون‌ها می‌تواند ثانویه به جراحی و نفرکتومی یکی از کلیه‌ها به هر دلیل، آتروفی یکی از کلیه‌ها به صورت مادرزادی، آسیب گلومرولی قبلی به دلیل بیماری‌های دیگر گلومرولی و همچنین بیماری‌های غیر گلومرولی که باعث از دست رفتن بخشی از نفرون‌ها شود باشد. در این وضعیت‌ها، به صورت جبرانی گلومرول‌های باقیمانده دچار هیپرتروفی شده و فشار داخل گلومرول‌ها برای حفظ میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) افزایش می‌یابد. اگرچه این موضوع یک پاسخ جبرانی مناسب و مفید می‌باشد، اما در دراز مدت، افزایش فشار داخل گلومرولی می‌تواند باعث آسیب به گلومرول‌ها و FSGS شود (۱۹، ۲۰).

تظاهرات بالینی

FSGS اولیه معمولاً سیر ناگهانی داشته و در هنگام بروز، تمامی خصوصیات سندرم نفروتیک شامل پروتئینوری بیش از ۳-۳/۵ گرم در روز، هیپوآلبومینمی، ادم و هیپرلیپیدمی را دارد ولی FSGS ثانویه معمولاً سیر تدریجی و طولانی‌مدت داشته و به صورت تبییک با پروتئینوری کمتر از حد نفروتیک و نارسایی کلیه بروز می‌نماید و حتی هنگامی که پروتئینوری در FSGS ثانویه، در حد نفروتیک باشد نیز سایر خصوصیات سندرم نفروتیک از قبیل ادم، هیپوآلبومینمی و هیپرلیپیدمی را ندارد. افتراق بین FSGS اولیه از نوع ثانویه آن بسیار مهم می‌باشد. نوع اولیه معمولاً به درمان‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی پاسخ می‌دهد ولی چنین درمان‌هایی در نوع ثانویه کاربرد نداشته و اساس درمان در نوع ثانویه رفع علت زمینه‌ای در صورت امکان و استفاده از داروهایی از قبیل مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیو

بیماری‌های گلومرولی یکی از بیماری‌های تهدید-کننده حیات بوده و بر اساس مطالعات متعدد انجام شده بعد از دیابت و فشار خون بالا، سومین علت بیماری مرحله‌ی انتهایی کلیه End Stage Renal Disease (ESRD) می‌باشد (۱-۹).

گلومرولواسکلروز فوکال و سگمنتال Focal Segmental Glomerulo Sclerosis (FSGS)

یکی از مهمترین بیماری‌های گلومرولی است که در افراد بالغ از آن به‌عنوان شایع‌ترین علت سندرم نفروتیک یاد می‌گردد. در اطفال و نوجوانان نیز این بیماری یکی از علل عمده سندرم نفروتیک می‌باشد (۱۰-۱۸). به عنوان مثال در مطالعه‌ای که در ایالات متحده انجام شده و به بررسی علل سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک پرداخته است، این بیماری شایع‌ترین علت آن بوده و به تنهایی مسؤول ۳۵ درصد از علل سندرم نفروتیک در همه بیماران و ۵۰ درصد علل سندرم نفروتیک در میان سیاه‌پوستان آمریکا بوده است. همچنین از این بیماری به عنوان شایع‌ترین بیماری گلومرولی اولیه که باعث بیماری مرحله‌ی انتهایی کلیه در ایالات متحده می‌گردد یاد می‌کنند (۱۱، ۱۵).

در مطالعاتی که در کشورهای در حال توسعه انجام شده است نیز FEGS یکی از شایع‌ترین و یا شایع‌ترین علت سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک بوده است. به عنوان مثال در مطالعه‌ای که در استان خوزستان در سال‌های اخیر انجام شده است، این بیماری به عنوان شایع‌ترین علت سندرم نفروتیک معرفی شده و به همراه نفروپاتی ممبرانوس مسؤول بیش از ۶۰ درصد علل سندرم نفروتیک در این استان می‌باشد (۱۴).

تقسیم‌بندی FSGS

علاوه بر نوع اولیه و یا ایدیوپاتیک گلومرولواسکلروز فوکال و سگمنتال که هیچ علت شناخته‌شده‌ای برای آن وجود ندارد، نوع دیگری از FSGS وجود دارد که ثانویه به بعضی از بیماری‌ها از قبیل ریفلاکس نفروپاتی،

میزان پروتئینوری آنها کمتر از حد نفروتیک (کمتر از ۳/۵ گرم در روز) باشد.

۲- تأثیر داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در بیماری که هنگام بروز بیماری کاهش شدید عملکرد کلیه داشته و میزان فیلتراسیون گلوبولینی آنها کمتر از ۳۰-۲۵ سی سی در دقیقه باشد، مشخص نیست. از این رو لازم است در هنگام درمان چنین بیمارانی به سایر مشخصات بیماری از جمله حاد و یا مزمن بودن نارسایی کلیه (انتظار پاسخ بهتر به درمان در نوع حاد)، یافته‌های بیوپسی کلیه (انتظار عدم پاسخ و یا احتمال کمتر پاسخ در بیمارانی که فیبروز توبولواینترسشیال و گلوبومرول و اسکروز دارند) و ریسک عوارض جانبی داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی توجه نمود (۲۷-۳۰).

معمولاً در بیمارانی که خصوصیات ذیل را داشته باشند درمان با داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی توصیه نمی‌شود.

۱- بیمارانی که عملکرد کلیه آنها نرمال بوده و میزان پروتئینوری آنها کمتر از حد نفروتیک باشد. چنین بیمارانی معمولاً سیر آرامی داشته و ممکن است به طور خودبه‌خود دچار رمیسیون شوند. البته لازم است که این بیماران تحت پی‌گیری دوره‌ای بوده و در صورت تشدید میزان پروتئینوری درمان‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی شروع شود.

۲- بیمارانی که در هنگام تشخیص بیماری، کاهش عملکرد کلیه داشته و میزان پروتئینوری آنها کمتر از حد نفروتیک باشد. این بیماران ممکن است مبتلا به نوع ثانویه FSGS بوده و چنانچه گفته شد اساس درمان این بیماران استفاده از داروهایی از قبیل ACEi، ARB و استاتین‌ها می‌باشد (۲۷-۳۱).

بیماران مقاوم به استروئید

براساس مطالعات انجام شده، بیمارانی که به استروئید پاسخ خواهند داد، معمولاً میزان پروتئینوری آنها در طی ۸ تا ۱۲ هفته اول درمان، شروع به کاهش پیدا خواهد نمود و لذا بیمارانی که میزان پروتئینوری آنها بعد از ۱۲ تا ۱۶

تانسین (ACEi)، مهارکننده‌های گیرنده‌های آنزیم تانسین II (ARB) و داروهای پایین‌آورنده چربی از گروه استاتین‌ها که معمولاً در تمامی موارد سندرم نفروتیک از آنها استفاده می‌شود، می‌باشد. لازم به ذکر است که اگرچه اساس درمان در نوع اولیه FSGS با استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی می‌باشد، داروهای ACEi، ARB و استاتین‌ها نیز معمولاً به صورت هم‌زمان با داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۱-۲۵).

درمان

بیماران مبتلا به FSGS اولیه که تحت درمان قرار نگیرند اغلب به تدریج دچار نارسایی غیر قابل برگشت کلیه می‌شوند و لذا معمولاً استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در نوع اولیه FSGS توصیه می‌گردد. اگرچه مطالعات کارآزمایی بالینی کنترل شده‌ای وجود ندارد که به مقایسه میزان پاسخ به استروئید و یا سایر داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی با دارونما پرداخته باشد، با این وجود در اکثر دستورالعمل‌ها، شروع درمان این بیماران با استفاده از استروئید خوراکی به میزان پردنیزولون (۱mg/kg) با حداکثر ۶۰ تا ۸۰ میلی‌گرم در روز و یا 2mg/kg با حداکثر ۱۲۰-۸۰ میلی‌گرم یک روز در میان می‌باشد. این درمان در ۴۰ تا ۸۰ درصد بیمارانی که در هنگام بروز بیماری عملکرد کلیه آنها نرمال باشد، باعث رمیسیون کامل و یا نسبی می‌گردد. طول مدت درمان با استروئید حداقل ۱۲ تا ۱۶ هفته بوده و در بسیاری از موارد برای رسیدن به پاسخ، لازم است دوره درمان به ۶ تا ۸ ماه افزایش یابد (۲۶-۳۱).

در اینجا لازم است به دو نکته اشاره شود:

۱- کمتر از ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به FSGS اولیه به صورت خودبه‌خود به رمیسیون رفته و نیاز به درمان با داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی ندارند. معمولاً بهبود خودبه‌خودی بیماری در بیمارانی اتفاق می‌افتد که عملکرد کلیه آنها در هنگام بروز بیماری طبیعی بوده و

مقاومت به سیکلوسپورین است. همچنین بر اساس مطالعات موجود در صورتی که بعد از پاسخ به سیکلوسپورین به سرعت دارو قطع شود، عود بیماری شایع بوده و لذا توصیه به طولانی بودن درمان با این دارو به حدود یک سال و یا حتی بیشتر و کاهش و قطع تدریجی آن بعد از پاسخ به درمان می باشد (۳۹).

معمولاً سیکلوسپورین در دوز ۴-۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن که در دو دوز منقسم داده می شود شروع شده و به مدت ۶ ماه تا یک سال بعد از ایجاد رمیسیون کامل یا نسبی ادامه داده می شود. البته بهتر است که بعد از رسیدن به رمیسیون کامل، دوز دارو را ترجیحاً به کمتر از ۳mg/kg کاهش داد. همچنین توصیه می شود که سطح سیکلوسپورین به صورت دوره ای چک شده و با تغییر دادن مقدار مصرف، سطح سرمی آن را در حد ۱۷۵-۱۰۰ نانو گرم در دسی لیتر حفظ نمود (۳۸، ۴۲).

پردنیزولون نیز به صورت هم زمان در دوز ۰/۱۵mg/kg و ماکزیموم ۱۵ میلی گرم در روز داده شده و بعد از ۶ ماه به ۵ تا ۷/۵ میلی گرم در روز کاهش و به همراه سیکلوسپورین به مدت ۱۲-۶ ماه ادامه داده می شود. توصیه می گردد در بیمارانی که دچار عوارض استروئید می شوند، دوز آن سریعتر کاهش داده شده و یا حتی قطع گردد (۳۸-۴۳).

تاکرولیموس

تجربه بسیار کمی در رابطه با تأثیر تاکرولیموس در درمان FSGS اولیه وجود دارد (۴۲-۴۵). در وسیع ترین مطالعه ای که در این باره انجام شده به تأثیر این دارو در ۲۵ بیمار مبتلا به FSGS اولیه پرداخته است. میزان پروتئینوری و غلظت کراتینین پلاسما قبل از درمان در این بیماران به ترتیب ۱۰ گرم در روز و ۱/۲ میلی گرم در دسی لیتر بود. همچنین این بیماران به پردنیزولون و سیکلوسپورین مقاوم و یا وابسته بودند. تاکرولیموس به همراه پردنیزولون به مدت ۶ ماه در این بیماران استفاده شد و باعث کاهش پروتئینوری به کمتر از ۳ گرم در ۱۷ نفر و رمیسیون کامل یا نسبی در ۱۲ نفر گردید.

هفته کاهش پیدا نکرده و یا فقط کاهش مختصری داشته باشد، به عنوان بیماران مقاوم به استروئید در نظر گرفته می شوند (۳۲-۳۴).

اگرچه بر اساس مطالعات موجود نمی توان پیش بینی نمود که چه کسانی به استروئید پاسخ نخواهند داد، با این وجود به نظر می رسد که وجود بعضی از خصوصیات نشان دهنده مقاومت به استروئید باشد که از جمله آنها می توان به قابل توجه بودن آسیب توبولو ایترستیشیال در گزارش بیوپسی کلیه، بالا بودن سطح کراتینین پلاسما در هنگام تشخیص بیماری و پروتئینوری بیش از ۱۰ گرم در روز نام برد (۳۱-۳۳). همچنین ممکن است بعضی از خصوصیات ژنتیکی نیز در این موضوع تأثیر داشته باشند به عنوان مثال موتاسیون در ژن NPHS2 در ۲۵ درصد اطفالی که مقاوم به استروئید بوده اند نشان داده شده است (۳۵-۳۷).

درمان بیماران مقاوم به استروئید

سیکلوسپورین

بر اساس مطالعات کنترل شده ای که در این زمینه وجود دارد، توصیه می شود که بیماران مقاوم به استروئید و همچنین بیمارانی که وابسته به استروئید هستند با ترکیب دارویی سیکلوسپورین به همراه دوز پایین استروئید درمان گردند.

بیماران وابسته به استروئید به کسانی گفته می شود که برای تداوم رمیسیون، نیازمند ادامه دادن استروئید به صورت طولانی بوده و با کاهش و یا قطع آن دچار عود پروتئینوری شوند.

میزان پاسخ به سیکلوسپورین در بیماران مقاوم به استروئید بین ۷۰-۲۰ درصد گزارش شده است. با این وجود اثرات سیکلوسپورین در پیش گیری از بروز ESRD مشخص نیست (۳۸-۴۳).

پاسخ به سیکلوسپورین نسبت به پاسخ به استروئید زودتر و در عرض دو هفته و حداکثر در مدت زمان ۳-۲ ماه شروع می شود و در صورتی که بعد از سه ماه هیچ گونه کاهشی در میزان پروتئینوری مشاهده نشود، نشان دهنده

کافی استروئید توصیه نمی‌شود. با این وجود ممکن است استفاده از این داروها در بیمارانی که پاسخ نسبی به پردنیزولون داده (بیش از ۵۰ درصد کاهش در میزان پروتئینوری)، و یا آنهایی که در کلیه آنها فیروز ایتروستئیشال قابل توجه داشته و لذا کاندید مناسبی برای استفاده از سیکلوسپورین نباشند، در نظر گرفته شود. در صورتی که تصمیم گرفته شد که از داروی سیتوتوکسیک استفاده شود، توصیه می‌شود که در چنین مواردی نیز فقط از سیکلوفسفاماید با دوز ۲mg/kg در روز که عوارض جانبی کمتری دارد استفاده شده و از کلرامبوسیل به دلیل توکسی‌سیتی بیشتر استفاده نگردد و ضمناً سیکلوفسفاماید قبل از قطع پردنیزولون تجویز شده و به مدت ۸-۱۲ هفته ادامه یابد (۵۱-۵۴).

سیروولیموس

مطالعات بسیار کمی وجود دارد که به بررسی تأثیر سیروولیموس در درمان این بیماری پرداخته باشد و اگرچه در مطالعه‌ای اشاره به مفید بودن این دارو شده است، در مطالعات دیگر فایده‌ای نداشته و حتی باعث بدتر شدن عملکرد کلیه گردیده است (۵۵-۵۸). به عنوان مثال در یک مطالعه، ۵ نفر از ۶ بیمار مبتلا به FSGS اولیه‌ای که با این دارو درمان شده‌اند دچار کاهش قابل توجه عملکرد کلیه در عرض ۷ تا ۹ ماه شده و هیچ‌کدام نیز دچار رمیسیون پروتئینوری نشدند (۵۸). دغدغه دیگری که در رابطه با این دارو وجود دارد این است که استفاده از این دارو در بیماران پیوند کلیه که پروتئینوری نداشته‌اند باعث ایجاد پروتئینوری در بعضی از آنها شده است و لذا در مجموع با توجه به مطالعات انجام شده، استفاده از سیروولیموس در درمان FSGS توصیه نمی‌شود (۵۵-۵۸).

پلازما فورزیس

پلازما فورزیس در درمان FSGS اولیه نقش محدودی داشته و توصیه به مصرف آن بیشتر بر اساس تأثیری است که از آن در درمان عود FSGS بعد از پیوند کلیه دیده شده است. در موارد عود بعد از پیوند کلیه،

نفرتوکسی‌سیتی مختصر و برگشت‌پذیر نیز در ۴۰ درصد بیماران این مطالعه اتفاق افتاد که احتمالاً به دلیل دوز بالای تاکرولیموس در شروع درمان باشد (۴۳). به طور کلی بر اساس این مطالعه و مطالعات محدود انجام شده، اگر چه تأثیر تاکرولیموس در مقایسه با سیکلوسپورین مورد ارزیابی واقع نشده است، ولی با توجه به اینکه هر دوی این داروها از جمله مهارکننده‌های کلسینورین می‌باشند، به نظر می‌رسد که این دارو نیز دارای تأثیرات مشابهی باشد. در ضمن مطالعات انجام شده در بیماران پیوند کلیه نشان‌دهنده تقریباً یکسان بودن تأثیرات درمانی و عوارض جانبی این دو داروست (۴۲-۴۵).

مایکوفنولیت مفتیل

نتایج مطالعاتی که به بررسی تأثیر این دارو در درمان FSGS پرداخته است، متناقض بوده و اگرچه در بعضی از مطالعات تأثیر مثبتی از این دارو مشاهده نشده است، مطالعاتی کمی نیز وجود دارد که نشان‌دهنده مفید بودن نسبی این داروست، و لذا بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعات توصیه می‌شود در بیمارانی که مقاوم به استروئید و یا سیکلوسپورین بوده و یا آنهایی که به این دو دارو پاسخ نسبی داده‌اند ولی به دلیل بروز عوارض جانبی امکان ادامه مصرف آنها را ندارند از این دارو استفاده شود. دوز توصیه شده این دارو در این بیماری به مقدار ۷۵۰ تا هزار میلی‌گرم، ۲ بار در روز به مدت ۶ ماه می‌باشد (۴۶-۵۰).

درمان سیتوتوکسیک

مطالعات محدودی وجود دارد که به بررسی تأثیر داروهای سیتوتوکسیک از قبیل کلرامبوسیل و سیکلوفسفاماید در درمان FSGS وابسته یا مقاوم به استروئید در افراد بزرگسال پرداخته باشد و بیشتر مطالعات انجام شده نیز به صورت مشاهده‌ای و گذشته-نگر بوده است. استفاده از این داروها بیشتر در بچه‌هایی که دچار سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک عود کننده و یا وابسته به استروئید شده‌اند بررسی شد و بر اساس این مطالعات استفاده از این دو دارو در بیماران مقاوم به دوز

و سایر داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی باعث رمیسیون کامل یا نسبی در ۷۰ درصد از موارد FSGS اولیه می‌گردد.

اگرچه اساس درمان در نوع اولیه، استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است، داروهای غیر سرکوب‌کننده سیستم ایمنی گفته شده نیز معمولاً به صورت هم‌زمان مورد استفاده قرار می‌گیرد. توصیه می‌شود در همه بیماران مبتلا به FSGS اولیه که کنترااندیکاسیونی برای مصرف استروئید ندارند، پردنیزولون با دوز ۱mg/kg و حداکثر ۸۰-۶۰ میلی‌گرم در روز شروع شود.

در بیمارانی که مقاوم و یا وابسته به استروئید بوده یا نمی‌توانند دوز بالای استروئید را تحمل نمایند (از قبیل دیابت و استئوپوروز) توصیه می‌شود که سلیکوسپورین با دوز ۲-۴mg/kg به همراه دوز پایین استروئید (حداکثر ۱۵mg در روز) تجویز گردد.

در بیمارانی که در بیوپسی کلیه آنها، آسیب قابل توجه در بافت بینابینی داشته و میزان فیلتراسیون گلومرولی آنها کمتر از ۴۰ سی‌سی باشد، استفاده از سیکلوسپورین توصیه نمی‌شود.

پلاسمافورزیس به صورت قابل توجه توانسته است که باعث کاهش پروتئینوری و رمیسیون کامل در بعضی از بیماران گردد. با این وجود نتایج پلاسمافورزیس در بیماران FSGS غیر پیوندی متناقض می‌باشد و بر این اساس از این درمان فقط در مواردی استفاده می‌شود که علی‌رغم درمان کافی با استروئید، سیکلوسپورین و مایکوفنولیت مفتیل، پروتئینوری شدید و هیپو آلبومینمی وجود داشته باشد (۵۹-۶۲).

نتیجه‌گیری

FSGS ممکن است که به صورت اولیه یا ثانویه به آسیب گلومرولی منجر گردد. با توجه به اینکه درمان با داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی در بیشتر بیماران مبتلا به FSGS اولیه و نه نوع ثانویه آن اندیکاسیون دارد، افتراق FSGS اولیه از ثانویه بسیار مهم می‌باشد.

اساس درمان در نوع ثانویه، رفع علت زمینه‌ای و استفاده از داروهای غیر سرکوب‌کننده سیستم ایمنی از قبیل مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیو تانسین، مهارکننده‌های گیرنده‌های آنزیم تانسین II و داروهای پایین‌آورنده چربی از گروه استاتین‌ها می‌باشد.

اساس درمان در نوع اولیه، استفاده از داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی می‌باشد. درمان با استروئیدها

منابع

- 1-Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999;34(5):795-808.
- 2-Beladi Musavi SS, Hayati F, Talebnejad M, Mousavi M. What is the difference between causes of ESRD in Iran and developing countries? *Shiraz E-Med J [Serial Online]* 2012;13(2). Available from: URL: <http://semj.sums.ac.ir/vol13/apr2012/90016.htm>. Accessed on month day, year.
- 3-Beladi Musavi SS, Hayati F, Alemzadeh Ansari MJ, Valavi E, Cheraghian B, Shahbazian HA, et al. Survival at 1, 3, and 5 Years in Diabetic and Nondiabetic Hemodialysis Patients. *Iran J Kidney Dis* 2010;4(1):74-7.
- 4-Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK, Klag MJ. End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1994;121(12):912-8.
- 5-Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2004;41(2):95-101.
- 6-Beladi Musavi SS, Sametzadeh M, Hayati F, Fatemi SM. Evaluation of acquired cystic kidney disease in patients on hemodialysis with ultrasonography. *Iran J Kidney Dis* 2010;4(3):223-6.
- 7-Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Grönhagen-Riska C, Feest TG, Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int* 2005;67(4):1489-99.
- 8-Haghighi AN, Broumand B, D'Amico M, Locatelli F, Ritz E. The epidemiology of end-stage renal disease in Iran in an international perspective. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(1):28-32.
- 9-Malekmakan L, Haghpanah S, Pakfetrat M, Malekmakan A, Khajehdehi P. Causes of chronic renal failure among Iranian hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20(3):501-4.

- 10-Aghighi M, Mahdavi-Mazdeh M, Zamyadi M, Heidary Rouchi AR, Rajolani H, Nourozi S. Changing epidemiology of end-stage renal disease in last 10 years in Iran. *Iran J Kidney Dis* 2009;3(4):192-6.
- 11-Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997;30(5):621-31.
- 12-Beladi Musavi SS. Cause of primary nephrotic syndrome in adult patients in Khuzestan province. Abstract book of the 12th International Congress of Nephrology, Dialysis and Transplantation, *Iran J Kidney Dis* 2009;3:75.
- 13-Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci AA Jr, Germain MJ. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000;35(5):878-83.
- 14-Beladi Musavi SS, Hayati F, Shahbazian H. [Is the prevalence of focal and segmental glomerulosclerosis increasing in the Province of Khuzestan?] *Jundishapur Sci Med J* 2012;11(2):157-62. [In Persian]
- 15-Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44(5):815-25.
- 16-Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL, Penna DO, Barros RT, Romão-Junior JE. Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? *Clin Nephrol* 2004;61(2):90-7.
- 17-Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):1107-13.
- 18-Korbet SM, Genchi RM, Borok RZ, Schwartz MM. The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis* 1996;27(5):647-51.
- 19-D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994;46(4):1223-41.
- 20-Praga M, Morales E, Herrero JC, Pérez Campos A, Domínguez-Gil B, Alegre R, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999;33(1):52-8.
- 21-Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM, Rodicio JL. Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1992;20(3):240-8.
- 22-Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989;36(2):272-9.
- 23-Ferder LF, Inserra F, Daccordi H, Smith RD. Enalapril improved renal function and proteinuria in chronic glomerulopathies. *Nephron* 1990; 55 Suppl 1:90-5.
- 24-Crenshaw G, Bigler S, Salem M, Crook ED. Focal segmental glomerulosclerosis in African Americans: effects of steroids and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Med Sci* 2000;319(5):320-5.
- 25-Stiles KP, Abbott KC, Welch PG, Yuan CM. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and steroid therapy on proteinuria in FSGS: a retrospective study in a single clinic. *Clin Nephrol* 2001;56(2):89-95.
- 26-Catran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998;32(1):72-9.
- 27-Chitalia VC, Wells JE, Robson RA, Searle M, Lynn KL. Predicting renal survival in primary focal glomerulosclerosis from the time of presentation. *Kidney Int* 1999;56(6):2236-42.
- 28-Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico G, Ponticelli C. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991;36(2):53-9.
- 29-Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2169-77.
- 30-Nash MA, Greifer I, Olbing H, Bernstein J, Bennett B, Spitzer A. The significance of focal sclerotic lesions of glomeruli in children. *J Pediatr* 1976;88(5):806-13.
- 31-Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999;34(4):618-25.
- 32-Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Catran DC. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1061-8.
- 33-Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006;69(5):920-6.
- 34-Beaman M, Howie AJ, Hardwicke J, Michael J, Adu D. The glomerular tip lesion: a steroid responsive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1987;27(5):217-21.
- 35-Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, Howell DN, Slotterbeck BD, Smith AH, et al. Linkage of a gene causing familial focal segmental glomerulosclerosis to chromosome 11 and further evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1999;58(2):113-20.
- 36-Pollak MR. The genetic basis of FSGS and steroid-resistant nephrosis. *Semin Nephrol* 2003;23(2):141-6.

- 37-Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(3):722-32.
- 38-Heering P, Braun N, Müllejans R, Ivens K, Zäuner I, Fünfstück R, et al. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004;43(1):10-8.
- 39-Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993;43(6):1377-84.
- 40-Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. J Pediatr* 1994;125(6 Pt1):981-6.
- 41-Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(1):56-63.
- 42-Duncan N, Dhaygude A, Owen J, Cairns TD, Griffith M, McLean AG, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(12):3062-7.
- 43-Segarra A, Vila J, Pou L, Arbós A, Quiles T, Piera LL. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(4):655-62.
- 44-Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19(3):281-7.
- 45-Li X, Li H, Ye H, Li Q, He X, Zhang X, et al. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. *Am J Kidney Dis* 2009;54(1):51-8.
- 46-Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011;80(8):868-78.
- 47-Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61(3):1098-114.
- 48-Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, Savage CO, Howie AJ, Adu D. Mycophenolatemofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(11):2011-3.
- 49-Montané B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G. Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol* 2003;18(8):772-7.
- 50-Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004;62(6):405-11.
- 51-Deegens JK, Wetzels JF. Immunosuppressive treatment of focal segmental glomerulosclerosis: lessons from a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2011;80(8):798-801.
- 52-Siegel NJ, Gaudio KM, Krassner LS, McDonald BM, Anderson FP, Kashgarian M. Steroid-dependent nephrotic syndrome in children: histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment. *Kidney Int* 1981;19(3):454-9.
- 53-Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, Srinivasan R, Baluarte HJ. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. *J Pediatr* 1988;113(6):996-1001.
- 54-Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* 1987;62(11):1102-6.
- 55-Tumlin JA, Miller D, Near M, Selvaraj S, Hennigar R, Guasch A. A prospective, open-label trial of sirolimus in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(1):109-16.
- 56-Cho M, Hurley JK, Kopp JB. Sirolimus for focal segmental glomerulosclerosis is associated with nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2):310-7
- 57-Cho ME, Hurley JK, Kopp JB. Sirolimus therapy of focal segmental glomerulosclerosis is associated with nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2):310-7.
- 58-Fervenza FC, Fitzpatrick PM, Mertz J, Erickson SB, Liggett S, Popham S, et al. Acute rapamycin nephrotoxicity in native kidneys of patients with chronic glomerulopathies. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(5):1288-92.
- 59-Ginsburg DS, Dau P. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1997;48(5):282-7.
- 60-Mitwalli AH. Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(6):1524-8.
- 61-Feld SM, Figueroa P, Savin V, Nast CC, Sharma R, Sharma M, et al. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis* 1998;32(2):230-7.
- 62-Godfrin Y, Dantal J, Bouhours JF, Heslan JM, Souillou JP. A new method of measuring albumin permeability in isolated glomeruli. *Kidney Int* 1996;50(4):1352-7.

Treatment of Primary Focal and Segmental Glomerulosclerosis

Ehsan Valavi¹, Seyed Seifollah Beladi Mousavi^{2*}

1-Associate Professor of Pediatric Nephrology.

2-Associate Professor of Nephrology.

1-Chronic Renal Failure Research Center, Department of Pediatric Nephrology, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2-Chronic Renal Failure Research Center, Department of Nephrology, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

*Corresponding author:

Seyed Seifollah Beladi Mousavi;
Chronic Renal Failure Research Center, Department of Nephrology, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel: +989163068063
Email: Beladimusavi@yahoo.com

Abstract

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a common cause of nephrotic syndrome in adults and children. It may occur either without an identifiable cause (idiopathic or primary) or in response to previous glomerular injury (secondary). In the treatment of FSGS distinguishing between primary and secondary is important because immunosuppressive therapy is indicated in most patients with primary FSGS but not in secondary FSGS. Untreated patients with primary FSGS who present with nephrotic range proteinuria (proteinuria >3.5 g/day) and hypoalbuminemia typically have a progressive course to end stage renal disease. It appears that primary FSGS is responded to prednisone at a dose of 1 mg/kg per day (maximum dose 60 to 80 mg/day) in 40 to 80 % of patients, however prolonged glucocorticoid therapy for a minimum of 12 to 16 weeks is generally required to induce remission among these patients. For the treatment of steroid-resistant or relapsing disease, cyclosporine is most commonly used at a dose of approximately 2 to 4 mg/kg per day (given in two divided doses) in conjunction with low dose of prednisone (maximum 15 mg/day). In addition, other agents, including cyclophosphamide and mycophenolatemofetile have also been tried among steroid-resistant or relapsing disease with various degrees of response.

Keywords: Focal and Segmental Glomerulosclerosis, Nephrotic Syndrome, Prednisolone.

Please cite this paper as:

Valavi E, Beladi Mousavi SS. Treatment of Primary Focal and Segmental Glomerulosclerosis. *Jundishapur Sci Med J* 2014; 12(6):645-653

Received: July 21, 2012

Revised: Apr 17, 2013

Accepted: June 22, 2013