

Expression of connective tissue growth factor in human chronic allograft nephropathy

บทคัดย่อ

ภาวะการต่อต้านเนื้อไตเรื้อรัง(chronic allograft nephropathy; CAN) เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้มีการสูญเสียไตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเกินหนึ่งปี ความรุนแรงของหน้าที่ไตที่ลดลงในCAN จะสัมพันธ์กับปริมาณtubular atrophyและinterstitial fibrosisซึ่งเป็นลักษณะพยาธิสภาพที่พบในCANจากการตรวจเนื้อไต ได้มีการศึกษาพบ connective tissue growth factor (CTGF)เป็นcytokineที่สำคัญในการทำให้เกิดfibrosisในโรคไตหลายชนิด แต่ยังมีข้อมูลการศึกษาที่จำกัดในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือศึกษาการแสดงออกของ CTGFในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและมีภาวะต่อต้านเนื้อไตระยะแรก(early CAN)

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 15 รายที่มีserum creatinineเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆเกิน 50% ของbaselineแต่มีระดับserum creatinineน้อยกว่า 2.5mg/dL และตรวจเนื้อไตเป็นBanff grade I จะได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะต่อต้านเนื้อไตระยะแรก นำชิ้นเนื้อไตมาศึกษาการแสดงออกของCTGFด้วยวิธีimmunohistochemistry โดยเปรียบเทียบกับการแสดงออกของCTGFในชิ้นเนื้อไตจากผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและมีภาวะต่อต้านเนื้อไตเฉียบพลัน (acute rejection) 3 ราย, มีลักษณะพยาธิวิทยาในเนื้อไตเป็นborderline change 3 ราย, และชิ้นเนื้อไตจากผู้ป่วยที่ต้องตัดไตออกจากภาวะต่อต้านเนื้อไตเรื้อรังอย่างรุนแรง (severe chronic rejection) 2 ราย

ผลการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วย early CANจะมีการแสดงออกของCTGFในcytoplasmของtubular epithelial cells ซึ่งไม่พบในผู้ป่วยacute rejectionและ borderline change ในผู้ป่วยsevere acute rejection จะพบการแสดงออกของCTGFในบริเวณtubulointerstitial fibrosisและที่endothelial cellsของobliterative vesselsทั้งในระดับatherosclerosisและ arteriosclerosis

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่า มีการแสดงออกของCTGFตั้งแต่ในระยะแรกของภาวะต่อต้านเนื้อไตเรื้อรังซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดrenal fibrosisตามมา การยับยั้งการแสดงออกของCTGFอาจจะนำไปสู่การป้องกันการเกิดrenal fibrosisในCAN

Abstract

Background. Chronic allograft nephropathy (CAN) is the leading cause of late renal allograft loss. Tubular atrophy and interstitial fibrosis is correlated with severity of renal function loss in CAN. Connective tissue growth factor (CTGF) has been recently shown to be an important profibrotic factor and is upregulated in various renal diseases. There is limited data evaluated the expression of CTGF in human renal allograft. Objective of this study is to evaluate CTGF expression in human renal allograft at the early stage of CAN.

Methods. Early CAN was defined as a progressive slowly decline in renal function with serum creatinine higher than 50% of baseline but < 2.5 mg/dL and Banff class I CAN histology. Intragraft CTGF expression was studied by immunohistochemistry. 15 patients with early CAN were studied. Allograft biopsies from 5 cases with acute rejection (AR), 3 cases with borderline AR and two nephrectomy from severe chronic rejection were used as compare group.

Results. The mean graft age before examination of CTGF expression was 58.7 (9-144 months). The mean $\pm$ SD of serum creatinine of all subjects with early CAN at the time of examination for CTGF expression was 1.76 ± 0.38 mg/dL. CTGF expression was found in the cytoplasm of tubular epithelial cells in all patients with early CAN but not in AR or borderline change. In addition, CTGF was expressed in the tubulointerstitial fibrotic areas and endothelial cells of obliterative / atherosclerotic vessels in nephrectomy from chronic rejection.

Conclusion. We conclude that the CTGF is upregulated in early stage of CAN and may contribute to renal allograft fibrosis. Future therapeutic strategies targeting CTGF might prevent the progression of CAN.