الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي-جامعة دمشق

كلية الطب البشري-قسم الأمراض الباطنة

الانتشار والموجودات السريرية لالتهابات الكبب والكلية في مستشفى الأسد الجامعي

Prevalence And Clinical Findings Of Glomerulonephritis In AL Assad University Hospital

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الباطنة

باشراف :

الأستاذ الدكتور

قصي حسن

رئاسة القسم :

الأستاذ الدكتور

رائد أبو حرب

إعداد:

د.ريان كامل الجردي

المحتوى	الصفحة
الفهرس	٢
قائمة الجداول	٤
قائمة الأشكال	٦
الدراسة النظرية	٧
أهمية البحث وخلفيته	٨
هدف البحث	٩
أولاً : مقدمة	١٠
ثانياً : التظاهرات السريرية لالتهابات الكبب والكلية	١٠
ثالثاً : تقييم الداء الكبي الكلوي **- التاريخ المرضي** **- الفحص السريري** **- الدراسة المخبرية** **- التصوير الشعاعي** **- الخزعة الكلوية**	١٠ ١٠ ١١ ١١ ١٢ ١٢
رابعاً : المتلازمات السريرية الكلوية **- الاضطرابات البولية اللاعرضية** **- المتلازمة النفروزية** **- المتلازمة الكلوية الحادة** **- التهاب الكبب والكلية المترقي بسرعة** **- الداء الكلوي المزمن المترقي**	١٤ ١٤ ١٦ ٢٣ ٢٥ ٢٦
خامساً : أنماط التهابات الكبب والكلية	٢٦
١- الداء قليل التبدلات	٢٦
٢- التصلب الكبي البؤري القطعي	٢٨
٣- اعتلال الكلية الغشائي	٣٠
٤- التهاب الكبب والكلية الميزانشيمي المنّمي	٣٣
٥- اعتلال الكلية IgA- فرفرية هينوخ شونلاين	٣٦
٦- التهابات الكبب والكلية المرتبطة بعوامل المتممة	٣٧
٧- أضداد الغشاء الكبي القاعدي	٤٠
٨- التهابات الأوعية الجهازية والكلوية	٤٢
٩- التهاب الكلية الذأبي	٤٦
١٠- الداء النشواني والأدواء المرسبة للغلوبلينات المناعية وحيدة النسيلة	٥١
١١- أمراض أخرى – متلازمة أضداد الفوسفوليبيد	٥١
١٢- أمراض غير شائعة	٥٢
سادساً : المعالجة	٥٣
الدراسة العملية	٥٤
هدف البحث	٥٥
المواد والطرائق	٥٥

تصميم الدراسة	٥٥
مكان الدراسة	٥٥
مدة الدراسة	٥٥
زمان الدراسة	٥٥
عينة الدراسة	٥٥
معايير الاستبعاد	٥٥
معايير الاشتمال	٥٥
الأساليب الاحصائية المستخدمة	٥٦
توزع المرضى	٥٧
توزع المرضى المقبولين والمستبعدين	٥٩
توزع المرضى حسب العمر و الجنس	٦٠
توزع المرضى حسب التظاهرات	٦١
علاقة التشخيص بالمتلازمة السريرية	٦٦
مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات الأخرى	٦٨
محددات الدراسة	٧١
التوصيات	٧١
الخلاصة	٧١
المراجع	٧٢

قائمة الجداول

رقم الجدول	المحتوى	رقم الصفحة
١	أشيع الأمراض الكبية المتظاهرة بالمتلازمة النفروزية	١٧
٢	الأذية الكلوية الحادة في المتلازمة النفروزية	٢٣
٣	التمييز بين المتلازمتين Nephrotic&Nephritic	٢٤
٤	أشيع الأمراض الكبية المتظاهرة بالمتلازمة الكلوية الحادة	٢٤
٥	أشيع الأمراض الكبية المتظاهرة ب RPGN	٢٥
٦	الداء الكلوي قليل التبدلات والعوامل المرتبطة ببدء المتلازمة النفروزية	٢٧
٧	تواتر أنماط المتلازمة النفروزية عند الأطفال والبالغين	٢٨
٨	تصنيف أسباب التصلب الكبي البؤري القطعي	٢٨
٩	عوامل خطر ترقي الداء الكلوي في التصلب الكبي البؤري	٣٠
١٠	تصنيف وأسباب اعتلال الكلية الغشائي	٣١
١١	المظاهر السريرية لاعتلال الكلية الغشائي	٣٢
١٢	العوامل المرتبطة بسوء البقيا الكلوية في الاعتلال الغشائي	٣٣
١٣	أسباب MPGN وأدواء الترسبات الكثيفة	٣٤
١٤	تصنيف الغلوبوليينات القرية	٣٥
١٥	اضطرابات المتممة الكبية الكلوية	٣٦
١٦	تقييم الاعتلال الكبي باضطراب عامل المتممة C٣	٣٦
١٧	الأمراض المرتبطة باعتلال الكلية IgA	٣٩
١٨	الحوادث المرتبطة بتحريض بدء داء غودباستشر	٤٠
١٩	الأسباب غير المناعية للمتلازمة الرئوية الكلوية	٤٢
٢٠	أسباب النزف الرئوي و RPGN	٤٢
٢١	معايير ACR لتشخيص الذأبة	٤٦
٢٢	تصنيف التهاب الكلية الذأبي – عام ٢٠٠٤	٥٠
٢٣	تصنيف الداء النشواني	٥١
٢٤	السرطانات الرئيسية المرتبطة بآفات كبية محددة	٥٢
٢٥	عدد ونسبة مرضى كل تشخيص ممن اخذ منهم خزعة	٥٨
٢٦	أسباب وعدد المرضى المستبعدين	٥٩
٢٧	بيانات المرضى المقبولين ضمن الدراسة	٦٠
٢٨	توزع المرضى حسب العمر والجنس	٦١
٢٩	توزع المرضى حسب المتلازمات السريرية	٦١
٣٠	توزع المرضى حسب التظاهرات السريرية	٦٢

٣١	توزع المرضى حسب الموجودات المخبرية	٦٤
٣٢	عدد و نسبة المتلازمات السريرية لكل تشخيص	٦٦
٣٣	مقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية والمجاورة	٦٩

قائمة الأشكال

رقم الشكل	المحتوى	رقم الصفحة
١	التظاهرات السريرية للداء الكبي	١٣
٢	الآليات المحدثة للوذمة النفروزية	١٨
٣	الاضطرابات الشحمية والخثارية في المتلازمة النفروزية	٢٠
٤	البيلة البروتينية والانذار في الداء الكبي	٢٢
٥	البيلة البروتينية والانذار في FSGS	٢٩
٦	الامراضية في اعتلال الكلية IgA	٣٧
٧	التظاهرات السريرية لاعتلال الكلية ب IgA وفرفرية هينوخ شونلاين	٣٧
٨	الأذية الكلوية المحدثة في التهابات الأوعية	٤٤
٩	التصنيفات الأساسية لالتهابات الأوعية غير الانتانية	٤٥
١٠	مرضى قسم الكلية الذين أجري لهم خزعة كلوية من العدد الكلي	٥٧
١١	نسبة المستبعدين والمقبولين للدراسة	٥٩
١٢	توزع المرضى حسب الوذمات	٦٢
١٢	توزع المرضى حسب الضغط الشرياني	٦٣
١٤	توزع المرضى حسب البيلة الدموية	٦٣
١٥	توزع المرضى حسب البيلة البروتينية	٦٤
١٦	توزع المرضى حسب الشحوم الثاثية	٦٥
١٧	توزع المرضى حسب الكولسترول	٦٥
١٨	توزع المرضى حسب رقم الكرياتينين	٦٥
١٩	توزع المتلازمات السريرية حسب أشكال التهاب الكبب والكلية	٦٧
٢٠	توزع أشكال التهاب الكبب والكلية حسب المتلازمة السريرية	٦٧
٢١		

الدراسة النظرية

أهمية البحث وخلفيته:

- تبقى التهابات الكبب والكلية (GNs) من أهم أسباب حدوث الداء الكلوي المزمن (CKD), والداء الكلوي الانتهائي (ESRD). وتُبنى المعطيات الوبائية لأمراض الكلية على أساس الجمهرة السكانية , حيث تتنوع كثيراً حسب التوزع الجغرافي ,والحالة الاجتماعية الاقتصادية, والعرقية, والاختلافات البيئية والوراثية.
- نظراً لقلة الأبحاث المرتبطة, لا يوجد لدينا معلومات كافية عن تواتر حدوث التهابات الكبب والكلية المختلفة في سوريا . وبما أن التنوع الكبير والمتداخل في المظاهر السريرية يمنع التشخيص المعتمد على الأعراض فقط , تبقى الخزعة الكلوية هي المعيار الذهبي المشخص لـ (GNs), أما المقاربة فتعتمد على الموجودات السريرية والمخبرية والنسيجية مجتمعةً عند هؤلاء المرضى.
- بما أنّ مستشفى الأسد الجامعي يُعتبر مركز اقبال سوري كبير وهام بمافيه قسم الكلية , نأمل من النتائج أن تعكس تواتر وتظاهرات (GN) في سوريا حالياً.
- اقترحت دراسات عديدة تغيراً في طيف حدوث (GNs), ففي الولايات المتحدة الأمريكية و البلدان الغربية, تزايد معدل حدوث الداء الكلوي الانتهائي الناجم عن التصلب الكبي القطعي البؤري (FSGS) - في كل المجموعات العرقية - حوالي احدى عشرة مرة في العقدين الأخيرين ، بالمقابل تراجع حدوث التهاب الكبب والكلية التالي للانتان بالعقديات (PSGN) في العقود الأخيرة.
- تتضمن العوامل المسؤولة عن هذا التغير تحسّن الوضع الصحي و الاجتماعي الاقتصادي, وتشكّل المتلازمة الكلوية الحادة ربع الحالات المرضية, كما تزيد حالات (PSGN) اللاعرضية عن العرضية بمعدل ٣-١:٤.
- يعدّ داء Berger (اعتلال الكلية بـ IgA) عالمياً السبب الأشيع لـ (GNs) وذلك مع بعض الاستثناءات (مثل USA وأوروبا) , ويبقى الشكل (PSGN) الأكثر شيوعاً في افريقيا ومنطقة الكاريبي والهند والباكستان وماليزيا وغينيا وجنوبي أمريكا, هذا ويُعتبر التهاب الكبب والكلية الغشائي (MGN) السبب الأشيع للمتلازمة النفروزية مجهولة السبب عند البالغين على امتداد العالم (٢٥%).
- في دراسات أخرى أجريت في بلدان عربية ومجاورة متعددة، تبين أن (FSGS) هو الشكل البدئي المسيطرفي المملكة العربية السعودية, الأردن والكويت , في حين يسيطر التهاب الكبب والكلية الغشائي (MGN) في كل من الامارات العربية المتحدة وايران.
- بالنسبة للأسباب الثانوية لُوحظ ازدياد حدوث التهاب الكلية الذأبي (LN) في عدة دراسات في كل من مصرو السودان و ايران و الأردن و البحرين.

- هذا ويختلف تواتر التظاهرات السريرية باختلاف المتلازمة الكلوية التي يمكن أن تكون واحد ممايلي:

  - المتلازمة الكلوية الحادة Acute Nephritic.
  - المتلازمة النفروزية Nephrotic.
  - المتلازمة الرئوية الكلوية (مثل غودباستشر).
  - متلازمات الغشاء القاعدي.
  - المتلازمات الوعائية الكبية.
  - المتلازمات في سياق الأمراض الإنتانية.

- كما يختلف تواترالمتلازمات الكلوية باختلاف شكل التهاب الكبب والكلية المسبب.

هدف البحث

التعرف على معدل الإنتشار والموجودات السريرية والمخبرية واختلاف تواترها حسب أشكال التهابات الكبب والكلية المختلفة, وبالتالي وضع الخطط العلاجية الملائمة لها, وتحسين الإنذار لاحقاً .

مقدمة

يتظاهر التهاب الكبب والكلية (GN) بمجموعة من الأعراض و العلامات المميزة:

- **البيلة الدموية**
- **الوذمات**
- **ارتفاع التوتر الشرياني**

تعود أسباب التهاب الكبب والكلية الى عدد من الاضطرابات التي تتصف بالأذية الكبية المصحوبة بحدثيّة التهابية. كما أنّ الآلية الامراضية في GN غير مفهومة تماماً. تشير البيانات المتاحة حالياً الى **الاستجابة المناعية** كعامل مسبب في معظم الحالات , والتي بدورها تفعل عدد من العمليات الحيوية (مثل تفعيل جهاز المتممة و تجنيد الكريات البيضاء وافراز العوامل المنمية والسيتوكينات).

بما أن التشخيص التفريقي واسع لالتهابات الكبب والكلية فانّ التصنيف سيساعد في تحديد أسبابها في الحالات الجهازية. تُبنى الموجودات النسيجية على تقنية التألق المناعي والضوئي والمجهر الالكتروني .

قد يكون التهاب الكبب والكلية ناتج عن سبب معزول في الكلية (بدئي) , أو اضطراب جهازي (التهاب كبب وكلية ثانوي)

التظاهرات السريرية لالتهابات الكبب والكلية

تتنّوع مظاهر الداء الكبي الكلوي من الشكل اللاعرضي عند الأفراد الذين وُجد لديهم ارتفاع ضغط الدم ، وذمة ، بيلة دموية أو بروتينية في الفحص الطبي الروتيني إلى المرضى الذين لديهم اصابة شديدة أو أذية كلوية حادة مرافقة لمرض مهدّد للحياة. معظم الأعراض الصريحة غير شائعة , وتُعدّ الاضطرابات البولية اللاعرضية أكثر شيوعاً، لكنها أقل نوعية ، قد تُشير إلى مجموعة واسعة من الأمراض البولية غير الكبية ايضاً.

تقييم الداء الكبي الكلوي :

يهدف أخذ القصة المرضية والإستجواب السريري الى نفي الأسباب غير الكبية , وتحديد مظاهر الداء الجهازي ان وجد , وحالة الوظيفة الكلوية.

التاريخ المرضي:

رغم أنّ غالبية الأمراض الكبية لاتؤدي الى أعراض يدركها المريض , يمكننا باستجواب دقيق أن نكشف وجود وذمات أو ارتفاع توتر شرياني أو بول رغوي أو اضطرابات بولية خلال فحوص روتينية طبية.

تشمل الأمراض الجهازية المرتبطة بالداء الكبي الكلوي كل من السكري وارتفاع التوتر الشرياني والداء النشواني والذئبة الحمامية الجهازية والتهابات الأوعية. وبمعزل عن الحالات الفردية لهذه الأمراض , فالقصة العائلية الايجابية قد تكون موجودة عند البعض.

تتضمن الأسباب الأخرى العائلية متلازمة ألبورت (خاصة المترافقة مع نقص السمع) وأشكال وراثية غير شائعة من اعتلال الكلية IgA والتصلب الكبي البؤري القطعي والتهاب الكبب والكلية المتواسط بالمتّممة والمتلازمة اليوريمائية الانحلالية وحالات نادرة اخرى. قد ترتبط البدانة المرضية بالتصلب الكبي البؤري القطعي, كما يوجد بعض الأدوية والسموم التي قد تسبب الداء الكبي مثل:

- مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs والانترفيرون في الداء الكلوي قليل التبدلات
- البينيسلامين والزئبق المتواجد في كريمات تفتيح البشرة في الاعتلال الكبي الغشائي
- الباميدرونات والهيروئين في التصلب الكبي البؤري
- سيكلوسبورين وتاكرليموس ومثيوميسين C وموانع الحمل الفموية في المتلازمة اليوريمائية الانحلالية.

كما قد ترتبط الانتانات الحديثة أو المستمرة (خاصة الانتان بالعقديات و التهاب الشغاف الانتاني وعوامل فيروسية محددة) بعدة أشكال من الأمراض الكبية.

تتضمن الخباثات المرتبطة بالداء الكبي :

- سرطان الرئة والثدي والسبيل المعدي المعوي في الاعتلال الغشائي
- داء هودجكن في الداء قليل التبدلات
- لمفوما لاهودجكن في التهاب الكبب والكلية المني الغشائي
- الكارسينوما الكلوية في الداء النشواني. وقد يكون الداء الكلوي أول تظاهرة للورم.

الفحص السريري:

تقترح الوذمة الانطباعية وجود المتلازمة النفروزية أو قصور القلب أو التشمع الكبدي. تكون الوذمة عادة صباحية حول العينين في المتلازمة النفروزية , بينما تعف عن الوجه في الوذمة الناجمة عن القصور القلبي (تتوزع تبعاً للجاذبية) دون القدرة على الاستلقاء بسبب الزلة الاضطجاعية والاحتقان الرئوي. كما أن تأثير الحبن على الحجاب الحاجز في التشمع يؤدي الى صعوبة استلقاء المريض. تتطور الوذمات الى المناسل وجدار البطن ويحدث تجمع للسوائل في الأجواف مشكّلة حبن أو انصبابات جنبية.

قد تصل الوذمة النفروزية لزيادة وزن شديدة قبل أن يراجع المريض طبيبه , وقد يُلاحظ احتباس السوائل مع المتلازمة الكلوية الحادة عند الأطفال. قد يؤدي نقص الألبومين المزمن الى تلون سرير الظفر باللون الوردي أو مايسمى خطوط (Muehrcke) والأظافر البيضاء , كما تنتج اللويحات الصفراء المرتبطة بفرط الشحوم مع السير المزمن للمتلازمة النفروزية.

بوجود علامات أو تظاهرات رئوية يجدر بنا اعتبار المتلازمات الكلوية الصدرية. أما الفرفريات المجسوسة فتتواجد في التهابات الأوعية والذئبة الحمامية الجهازية وداء الغلوبولينات القرية والتهاب الشغاف.

الدراسة المخبرية:

يُعد تقييم الوظيفة الكلوية والفحص الدقيق للبول من الأمور الاسعافية. حيث يلعب حجم البروتين بالبول ووجود تبدل بشكل الكريات الحمر والاسطوانات دوراً في تصنيف التظاهر السريري.هناك تحاليل مصلية مساعدة أيضاً مثل:

- (ANA/anti DNA AB) لتشخيص الذئبة الحمامية

- الغلوبولينات القرية والعامل الرثياني يقترحان داء الغلوبولينات القرية
- (anti-GBM) في غودباستشر
- أضداد (ANCA) في التهابات الأوعية
- (ASLO) أو اختبار streptozyme في حال التهاب الكبب والكلية التالي للانتان بالعقديات

سيحدّد كل من رحلان المصل والبول الكهربائي أدواء السلاسل الخفيفة أو الغزيرة مثل الورم النقوي المرتبط بالداء النشواني أو LCDD. قد نتحرى انتانياً وجود عامل جرثومي او فيروسي مسبب مثل زروعات الدم في التهاب الشغاف الانتاني أو الواسمات الفيروسية (B,C,HIV) , كما يساعد قياس عوامل المتممة(C^{3},C^{4},CH^{50}) عادة في تضييق التشخيص التفريقي.

التصوير الشعاعي:

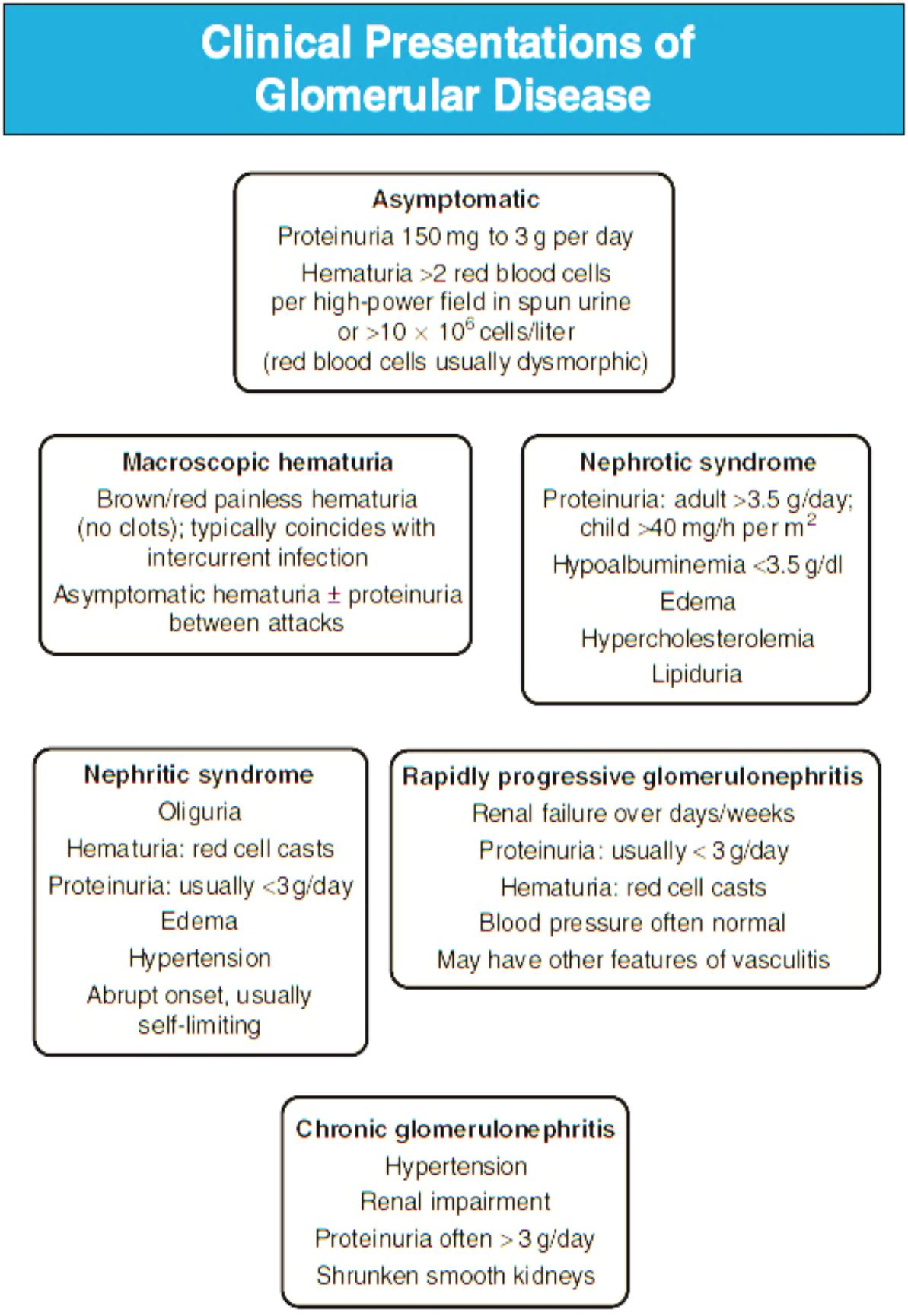
يُنصح بالمسح بالأمواج فوق الصوتية خلال التقييم للتأكد من وجود الكليتين ونفي تشوه انسدادي أو تشريحي , بالاضافة لتحديد حجم الكلية. عادة يكون حجم الكلية طبيعي في GN الاّ في حالات المتلازمة النفروزية المرتبطة بالداء السكري أو النشواني أو HIV , أو حتى في الطور الحاد الشديد من GN فتكون الكلية كبيرة الحجم (أكبر من١٤سم). تقترح الكلى الصغيرة (أقل من ٩سم) داء كلوي مزمن (CKD) متقدم , مما يقلل احتمال اجراء خزعة أو علاج مثبط مناعي هجومي.

الخزعة الكلوية:

لابد من اجراء الخزعة الكلوية لتأكيد نوع الداء الكبي وتوجيه العلاج , ومع ذلك, قد لاتجرى في بعض الحالات مثل:

- المتلازمة النفروزية عند الأطفال التي ترجح تشخيص MCD حيث يتمّ البدء بالستيروئيدات دون الخزعة.
- في حال أشارت الموجودات الى انتان بالعقديات (منطقة موبوءة) في مرضى المتلازمة الكلوية الحادة.
- في داء غودباستشر يتم تأكيد التشخيص دون حاجة الخزعة عند اجتماع النزف الرئوي و الداء الكلوي المترقي بسرعة وبيلة اسطوانات الحمر وايجابية الأضداد anti-GBM , رغم أن الخزعة قد تعطي قيمة انذارية.
- مرضى التهابات الأوعية التي تتظاهر جهازياً والمثبتة نسيجياً مع ايجابية ANCA وسلبية الزروع الدموية تكون كافية لتشخيص التهاب الأوعية الكلوية.
- قد لا يُرشّح المرضى السكريين, مع مظاهر اعتلال أعصاب سكرية أو اصابة أوعية دموية دقيقة, لاجراء خزعة دائماً.
- كذلك الأمر في حال كان التبدلات البولية لاعرضية ودون تأثر الوظيفة الكلوية والانذار ممتاز لأن التدبير لن يختلف بعد اجرائها.

على أية حال, تعبّر الخزعة الكلوية عن فعالية المرض و ازمانه.



الشكل رقم (١): التظاهرات السرسرية للداء الكبي

المتلازمات السريرية الكلوية

الاضطرابات البولية اللاعرضية

تُعتبر البيلة البروتينية والبيلة الدموية المجهرية عادةً أول دليل على الداء الكبي.

أول الاجراءات هي عينة البول العشوائية لكنها حتماً غير كافية لتحديد نوع المرض الكبي. قد يتم اجراء تحليل البول بشكل روتيني كما في بعض البلدان قبل التوظيف أو التطوع في الجيش أو في المدارس مثل اليابان. يمكن كشف اعتلال الكلية IgA بهذه الطريقة. يزداد حدوث البيلة البروتينية والدموية المجهرية الخفيفة اللاعرضية معاً أو بشكل مستقل مع التقدم مع العمر.

نادراً مايجرى خزعة كلوية بشكل ماسح وروتيني أو علاج لمرضى لاعرضيين مع وظيفة كلوية جيدة. يفيد الفحص الماسح بشكل خاص بحال تحري بيلة ألبومينية مجهرية عند:

- مرضى السكري
- مرضى ارتفاع التوتر الشرياني
- مرضى الداء القلبي الوعائي وقصة عائلية للداء الكلوي.

- البيلة الدموية المجهرية اللاعرضية

تُعرّف بظهور أكثر من خليتي دم حمراء في الساحة المجهرية (HPF) في الرسابة البولية أو أكثر من $١٠*١٠^{٦}$ RBCs/L.

يشيع حدوث البيلة الدموية المجهرية اللاعرضية في العديد من الأمراض الكبية خاصة **الاعتلال IgA**, واعتلال **الغشاء القاعدي الرقيق** , وأسباب أخرى. يُرجّح المنشأ الكبي للبيلة الدموية اذا كانت أكثر من ٥ % من الكريات الحمر مشوهة أو ترافقت مع اسطوانات الحمر أو بيلة بروتينية.

تعتمد الآلية الامراضية للبيلة الدموية على تسرب الكريات الحمر الى الحيز البولي نتيجة تكسرات صغيرة في الغشاء الكبي القاعدي, وقد تحدث في الجدار الشعري المحيطي لكن التوضع القاعدي المجاور للميزانشيم هو الأشيع (مثل آفات الانحلال الميزانشيمي). تبقى البيلة الدموية المجهرية معزولة طالما الأنابيب الكلوية سليمة ويتم فقد البروتين بكمية ضئيلة جنباً الى جنب مع الكريات الحمراء في الكبيبات التالفة.

- البيلة البروتينية غير النفروزية اللاعرضية

يُعد طرح البروتين في البول المشعر الأهم للداء الكبي. الحدود الطبيعية لطرح البروتين أقل من ١٥٠مغ/٢٤ساعة , تشمل ٢٠-٣٠مغ من الألبومين , و١٠-٢٠مغ من البروتينات خفيفة الوزن الجزيئي , و٤٠-٦٠مغ من البروتينات الخفية (مثل:IgA/Tamm-Horsfall), يُجرى تحري البيلة البروتينية عن طريق الشريط الكاشف أو القياس في العينة المجموعة. تُعرف البيلة الألبومينية المجهرية بطرح **٣٠-٣٠٠ مغ** من الألبومين باليوم, أو معدل ألبومين على كرياتيني البول(غ/غ) من (٠,٠٣-٠,٣),ويمكن أخذه بالقياس (مفضل دائماً بحال داء سكري أو ارتفاع توتر شرياني), أو بالشريط الكاشف لكن حساسيته قليلة.

نقول بوجود بيلة بروتينية غير نفروزية عندما يكون بروتين البول **أقل من ٣,٥غ /٢٤ساعة**, أو معدل البروتين على الكرياتينين البولي أقل من ٣غ/غ.

يدلّ وجود البيلة النفروزية على الداء الكبي بشكل مطلق, لكن البيلة غير النفروزية قد تحدث في عدد كبير من الأمراض البرانشيمية غير الكبية واضطرابات الطرق البولية وآفات كلوية غير برانشيمية يجب نفيها خلال التقييم السريري.

آليات طرح البروتين تنشأ من:

- تبدلات النفوذية الكبية أو الداء الأنبوبي الخلالي (بيلة كبية أنبوبية)
- أو بسبب زيادة الرشح على كبب سليمة (بيلة بروتينية فائضة).

البيلة البروتينية الفائضة(Overflow Proteinuria)

تحدث بشكل نموذجي خلال طرح السلاسل البولية الخفيفة. تُرى في الورم النقوي العديد ومتلازمة الانحلال الورمي, يجدر بنا توقعها بحال ألبومين بول سلبي على الشريط الكاشف مع كميات كبيرة للبيلة البروتينية باختبارات أخرى.

البيلة البروتنية الأنبوبية

يمكن أن تكون بيلة قليلة الدرجة (أقل من ٢ غ/يوم). بالاضافة لطرح الغلوبيولينات المجهرية قد يوجد بيلة ألبومينية. يُعد وجود البيلة البروتينية الكبية المرافق مشعر انذاري هام لأمراض كبية متنوعة وأذية أنبوبية خلالية متقدمة.

البيلة البروتينية الكبية

تُصنف بدورها الى:

- عابرة أو هيموديناميكية (وظيفية) سليمة , غير نفروزية تعبّر عن زيادة الجريان أو الضغط في وحدة النفرون , قد تحدث بحالات الحمى والجهد والقصور القلبي وفرط التفعيل الودي ومحور الرينين
- وقوفية: تحدث خلال النهار عند الأطفال واليافعين, بيلة بروتينية كبية قليلة الدرجة , تُشخص بحال سلبية البيلة البروتينية الصباحية , وقد تكون مستمرة بسبب نقص الجريان الدموي ونقص معدل الرشح الكبي في وضعية الوقوف , عادة أقل من ١غ/ بول٢٤ساعة , ولايوجد بيلة دموية أو ارتفاع توتر شرياني , الخزعة الكلوية غير مستطبة لعدم وجود تبدلات هامة فيها.
- مستمرة أو ثابتة غير نفروزية , عادة بسبب كبي. لاتستطّب الخزعة الكلوية بحال معدل رشح كبي طبيعي وبيلة أقل من ٠,٥غرام باليوم , وانما متابعة طويلة الأمد. قد تبدي الخزعة تبدلات مشابهة لما يُرى في المتلازمة النفروزية لكن باصابات أخف مثل الشكل المنّمي أو اعتلال IgA. بالمجمل لاتستدعي علاج أكثر من المراقبة وضبط الضغط الشرياني. يتم اجراء الخزعة الكلوية من قبل بعض الأطباء

بحال تجاوز البروتين قيمة ١غرام خلال ٢٤ساعة على معدل رشح كبي طبيعي, وخاصة عند عدم التحسن على العلاج بحاصرات الخميرة أو مستقبلات الأنجيوتنسين.

- **البيلة البروتينية اللاعرضية مع بيلة دموية**

إنّ ترافق البيلة البروتينية مع البيلة الدموية اللاعرضية يحمل خطر أكبر لتطور أذية كبية هامة وارتفاع التوتر الشرياني, وقصور كلوي متقدم .كما ان التبدلات النسيجية الصغيرة أقل شيوعاً .تُستطّب الخزعة الكلوية اذا كان البروتين من ٠,٥-١غرام/٢٤ساعة مترافق مع بيلة دموية مجهرية مستمرة مع اسطوانات.

البيلة الدموية العيانية

تكون البيلة الدموية العيانية النوبية المعزولة المرتبطة بالداء الكبي بنية اللون أو دخانية المظهر أكثر من كونها حمراء, والخثرات غير معتادة. بالتالي يجب تمييزها عن بيلة الهيموغلوبين والميوغلوبين والبورفيريا والصبغات الطعامية (مثل جذر الشوندر) وبعض الأدوية (مثل الريفامبيسين).
تُلاحظ هذه البيلة بشكل بدئي عند الأطفال واليافعين, وتندُر بعد عمر ٤٠سنة. أشيع سبب هو الإعتلال (IgA) , لكن البيلة الدموية قد تحدث مع العديد من الأشكال الأخرى الكبية وغير الكبية متضمنة التهابات الكلية الخلالية. عادة لاعرضية , لكن قد يوجد ألم مصاحب يدل على أسباب أخرى مثل الحصيات البولية أو loin-pain hematuria.

في اعتلال الكلية IgA: تحدث البيلة الدموية الصريحة عادة بشكل نوبي خلال يوم من الانتان التنفسي العلوي. يقترح تأخر حدوث البيلة الدموية الى ٢-٣أسابيع بعد الانتان التنفسي العلوي التهاب الكبب والكلية التالي للانتان بالعقديات, حينها يُفترض وجود تظاهرات اخرى مشاركة للمتلازمة الكلوية الحادة. كما لا يجب أن ننسى تقييم وجود سبب بولي للبيلة الدموية متضمن اجراء تنظير مثاني بأي عمر مالم تكن القصة محصورة بالبيلة كبية المنشأ.

المتلازمة النفروزية Nephrotic Syndrome

وهي واسمة للداء الكبي , تتميز برباعي مشخص[٥] كما في الجدول. قد تكون الوظيفة الكلوية طبيعية , لكن طول فترة النفروز تزيد احتمال حدوث وترقي القصور الكلوي.

بغض النظر عن خطر تطور القصور الكلوي, تحمل المتلازمة النفروزية آثار جانبية استقلابية تتداخل بالصحة العامة للمريض. لحسن الحظ هناك بعض الأشكال من المتلازمة النفروزية محدّدة لذاتها, والعديد من المرضى يستجيبون على العلاج النوعي بشكل كامل (مثل الستيروئيدات في MCD). لكن يحدث النكس والازمان عند معظم المرضى. سريرياً ليس بالضرورة أن ينقص ألبومين المصل أو يحدث وذمات عند كل مريض لديه بيلة بروتينية اكثر من ٣,٥غ/٢٤ساعة. هذا مايعكس الإختلاف في استقلاب البروتين حسب كل مريض ومعاوضته بتصنيع الألبومين بدلاً من المطروح.

السببيات

حسب الجدول المبين أدناه , حتى بغياب الوذمات ونقص ألبومين المصل تبقى الأسباب الكبرى نفسها.

يختلف التواتر النسبي للداء الكبي مع العمر(كما في الجدول). على الرغم من سيطرته عند الأطفال, يبقى MCD شائع في كل الأعمار. كما أن انتشارFSGS بتزايد عند الأمريكيين[٦] الأفارقة البالغين, ماقد يُفسر شيوع هذا الشكل في الولايات المتحدة أكثر من منه في أوروبا[٧,٨].

Common Glomerular Diseases Presenting as Nephrotic Syndrome in Adults

Disease	Associations	Serologic Tests
Minimal change disease (MCD)	Allergy, atopy, NSAIDs, Hodgkin disease	None
Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)	African Americans HIV infection Heroin, pamidronate	— HIV antibody —
Membranous nephropathy (MN)	Idiopathic drugs: gold, penicillamine, NSAIDs Infections: hepatitis B and C; malaria Lupus nephritis Malignancy: breast, lung, gastrointestinal tract	Anti-PLA_2R antibody Hepatitis B surface antigen, anti–hepatitis C virus antibody Anti-DNA antibody —
Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) type I	C4 nephritic factor	C3 ↓, C4 ↓
Dense deposit disease (MPGN type II)	C3 nephritic factor	C3 ↓, C4 normal
Cryoglobulinemic MPGN	Hepatitis C	Anti–hepatitis C virus antibody, rheumatoid factor, C3 ↓, C4 ↓, CH50 ↓
Amyloid disease	Myeloma Rheumatoid arthritis, bronchiectasis, Crohn disease (and other chronic inflammatory conditions), familial Mediterranean fever	Plasma free light chains Serum protein electrophoresis, urine immunoelectrophoresis C-reactive protein
Diabetic nephropathy	Other diabetic microangiopathy	None

الجدول رقم (١) : أشيع الأمراض الكبية المتظاهرة بالمتلازمة النفروزية - بالغين

نقص ألبومين الدم

في معظمه نتيجة للخسارة البولية. يستجيب الكبد عن طريق زيادة تركيب البروتين، ولكن يبدو أن هذه الآلية المعاوضة تضعف في المتلازمة النفروزية , بالنتيجة سيتراجع الألبومين بالدم. تُعد (خطوط Muehrcke) علامة سريرية مميزة لنقص ألبومين الدم وهي عبارة عن شرائط بيضاء اللون في الأظافر.

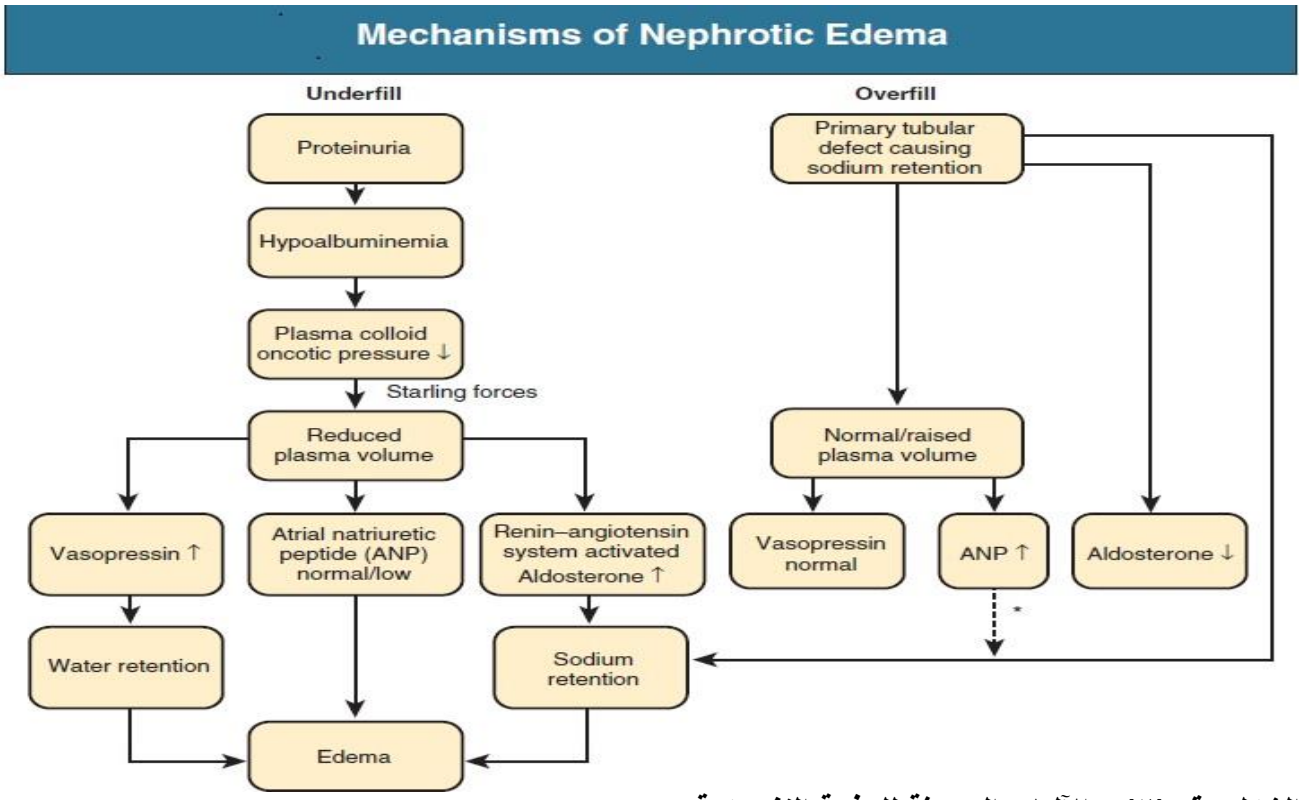
إنّ زيادة تركيب البروتين المعاوضة خلال البيلة البروتينية غير محسوسة , لذلك قد يزيد تركيز البروتين غير المطروح بشكل حاد في البلازما.يتحدد ذلك عادةً عن طريق الوزن الجزيئي. الجزيئات الكبيرة لن تتسرب في البول وستزداد في البلازما، في حين تعبرالبروتينات الأصغر، فعلى الرغم من التركيب الزائد لها, سوف تنخفض في البلازما. تأخذ هذه الاختلافات في بروتينات البلازما أهمية في حال زيادة أهبة الخثار أو فرط الشحوم في الدم.

الوذمة

تتشارك آليتين على الأقل في تشكيل الوذمة كلوية المنشأ[١٠] ١.Underfill /٢.Overfill

- الأولى أشيع عند الأطفال الذين يعانون من MCD , تبدو أن الوذمة هنا ناتجة عن نقص ألبومين المصل ونقص الضغط الجرمي في الدم ممايزيد من نتح السوائل من السرير الشعري الى الحيز خارج الخلوي وفقاً لقانون ستارلينغ. يؤدي نقص حجم الدم الجائل المعاوض (underfill) الى تفعيل محور الرينين-أنجيوتنسين(RAS) وعود امتصاص الصوديوم المحرّض بالألدوسترون من النبيب البعيد.
تفاقم هذه الآلية من الوذمة نتيجة رجحان الضغط المائي السكوني على الضغط الجرمي المتراجع , وبالتالي تدفق سوائل اضافية الى الحيز الخلالي أكثر من الحيز داخل الأوعية. يبدو أن العديد من مرضى النفروز لديهم خلل بدئي في قدرة النفرون البعيد على افراز الصوديوم وربما تفعيل قنوات الصوديوم الظهارية بواسطة حالات البروتين التي تدخل الأنبوب الكلوي كبيلة بروتينية غزيرة[١١]. بالنتيجة هناك زيادة في حجم الدم وتثبيط جملة الرينين- أنجيوتنسين والفازوبريسين, وميل الى ارتفاع التوتر الشرياني أكثر من الانخفاض. كما يوجد مقاومة نسبية كلوية لأفعال الببتيد المدر للصوديوم.

- بالنسبة للآلية الثانية (Overfill) المتمثّلة بزيادة حجم الدم ونقص الضغط الجرمي المشارك ستحرّض النتح الى الحيز خارج الخلوي وتشكيل الوذمة. تبقى آلية افراز الصوديوم غير معروفة بدقة, رغم توقع تدخل الكريات البيض الالتهابية, المتواجدة في الخلال في عدة أمراض كبية من خلال انتاج الأنجيوتنسين ٢ والمؤكسدات التي تقلد الفعل المدر للصوديوم[١٢].



الشكل رقم (٢) : الآليات المحدثة للوذمة النفروزية

النتائج الاستقلابية للمتلازمة النفروزية

١- توازن النتروجين السلبي

من خلال البيلة البروتينية الغزيرة يتم الوصول للتوازن السلبي, تقاس عادة في الممارسة السريرية بألبومين المصل. تُسبب المتلازمة النفروزية الهزال، حيث أنّ الوذمة تقنّع درجة ضياع الكتلة العضلية. يمكن أن يحدث فقدان ١٠٪ إلى ٢٠٪ من كتلة الجسم النحيل.

يزداد تفاوت قيم الألبومين كاستجابة على هدم البروتين المرتشح في الأنابيب الكلوية أكثر من خسارته البولية. كما أن زيادة الوارد البروتيني لا تُحسن استقلاب الألبومين, لأنّ الاستجابة حينها تتمثل بارتفاع الضغط الكّبي والضياع الزائد للبروتين ضمن البول. بدورها, تنقص الحمية قليلة البروتين من البيلة البروتينة ، ولكن يقلّ معدّل تخليق الألبومين أيضاً , ما يزيد من خطر تفاقم توازن النيتروجين السلبي على المدى الطويل.

٢- فرط الخثار

يحدث تبدلات في المستويات المصلية لعوامل التخثر في المتلازمة النفروزية, بالإضافة إلى ذلك، يتم تعزيز تكدّس الصفيحات الدموية[١٣].

مما يزيد من أهبة الخثار أيضاً:الركودة وعدم الحركة والانتانات المشاركة ولزوجة الدم بحال نقص حجم البلازما(مثل التجفاف...). ولاتقتصر حالات فرط الخثار على الأوردة وحسب, وانما قد تحدث خثارات شريانية عفوية, وقد تحرض الحوادث الاكليلية والدماغية الوعائية بوجود العصائد عند البالغين. ولاشك أن الحوادث الخثارية العفوية قد تحدث عند الأطفال النفروزيين على مستوى شرايين الأطراف الكبيرة, وتشكل اختلاط مخيف حقيقةً الا أنه غير شائع.

تحدث الحوادث الخثارية عند حوالي ١٠% من البالغين و٢% من الأطفال النفروزيين نتيجة أسباب مجهولة, كما يُلاحظ زيادتها لأسباب غير معروفة عند مرضى الاعتلال الكبي الغشائي[١٤]. لا يُفيد عيار عوامل التخثر في تقييم خطر الصمة الخثارية , وانما يُستخدم الألبومين عادة كدليل دموي, يزداد احتمال الحوادث الصمية الخثارية اذا كان ألبومين المصل أقل من ٢غ/دل.

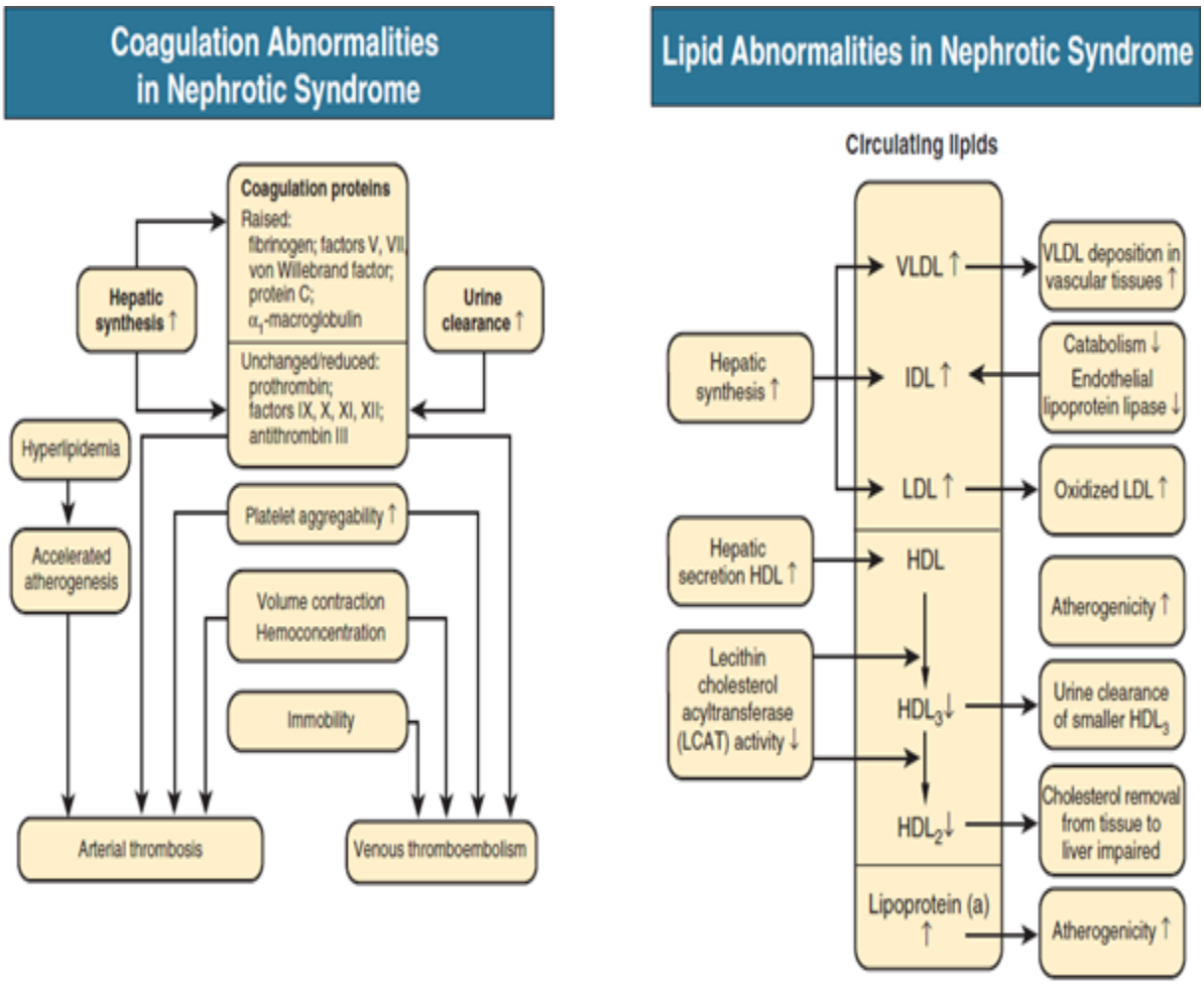
يُسبّب نقص أو شذوذ بروتين الدم ارتفاع ESR, وبالتالي لايُعد كمشعر طور التهابي حاد لدى المرضى النفروزيين. يُعتبر خثار الوريد الكلوي اختلاط هام للمتلازمة النفروزية, لكن لا يُعد مسبباً لها, رغم اتهامه أحياناً .تصل نسبته سريرياً الى ٨% من مرضى النفروز, و١٠-٥٠% بحال التقييم بالايكو أو تصوير الأوعية الظليل. يتظاهر الشكل الحاد من خثار الوريد الكلوي بألم في الخاصرة وبيلة دموية , ونادرا أذية كلوية حادة بحال اصابة ثنائية الجانب. مع ذلك قد يتطور الخثار بشكل مخاتل بأعراض أو علامات قليلة بسبب تشكّل الدوران المعاوض, وتُعد الصمة الرئوية اختلاط هام كذلك.

٣- فرط الدسم والبيلة الشحمية

يترافق ارتفاع الشحوم في الدم بشكل شائع عند مرضى البيلة البروتينية الغزيرة , حيث تُعد سمة أساسية من موجودات المتلازمة النفروزية[١٥]. قد تحدث المظاهر السريرية المميزة لفرط الشحوم بسرعة مثل الصفرومات.

وقد يتجاوز تركيز الكوليسترول المصلي ٥٠٠مغ/دل(١٣ممول/ل) مع تفاوت ارتفاع الشحوم الثلاثية. ممايزيد احتمال التصلب العصيدي, حيث يشترك فرط الدسم بالدم مع زيادة أهبة الخثار في زيادة احداث الداء القلبي الاكليلي عند مرضى المتلازمة النفروزية بسبب صعوبة الضبط والتحسن. كما أن مضي مدة ٥-١٠ سنوات على المتلازمة النفروزية يرفع من الخطورة الاكليلية بسبب اليوريميا وارتفاع الضغط الشرياني. بالمجمل يزيد خطر الموت بسبب اكليلي خمسة أضعاف عند هؤلاء المرضى, الا في حال الداء الكلوي قليل التبدلات بسبب انحساره باكراً عند الاطفال دون تطاول مدة ارتفاع الشحوم بالدم. تتعدّد الآليات المحتملة لفرط الشحوم في ترقي الداء الكلوي. لكن لم يتم حسم دور الستاتينات في تبطيء تطور الداء الكلوي المزمن[١٦], حيث لم تُجرى الدراسات الكافية عليها, ويستطب استخدامها في المتلازمة النفروزية لأسباب قلبية وعائية.

تتضمن آليات اضطراب الدسم في المتلازمة النفروزية زيادة الإصطناع الكبدي
لـ(LDL/VLDL/LIPOPROTEIN a) بشكل ثانوي لنقص الألبومين حيث تختل فعالية حل البروتين الشحمي المحيطي مايؤدي الى زيادة VLDL وخسارة HDL الكلوية. تتظاهر البيلة الشحمية- والتي تُعد المكوّن الخامس من رباعي المتلازمة النفروزية- باسطوانات دسمة وخلايا دسمة بيضوية الشكل, وتحدث كنتيجة للبيلة البروتينية وليس لاضطرابات الشحوم في الدم.



الشكل رقم (٣) : الاضطرابات الشحمية والخثارية في المتلازمة النفروزية

التأثيرات الاستقلابية الأخرى للمتلازمة النفروزية:

يسبب الضياع البولي للبروتين الرابط لفيتامين د نقص في مستويات ٢٥ هيدروكسي د المصلية, مع بقاء الفيتامين الحر طبيعي عادة, لذلك من القليل جداً حدوث تلين عظمي واضح أو فرط نشاط جارات درق غير مسيطر عليه في المتلازمة النفروزية بغياب أذية كلوية. ينقص كل من الغلوبولين الرابط الدرقي والتيروكسين الكلي, لكن يبقى الشكل الحر منه و TSH ضمن الحدود الطبيعية, قد يحصل عوز حديد أو نحاس أو زنك كذلك بسبب الضياع البولي.

كما قد يتبدل الارتباط الدوائي بسبب نقص الألبومين في المصل. لاتتطلب معظم الأدوية تعديل على الجرعات الّا الكلوفيبرات التي قد تسبب اعتلال عضلي شديد في المرضى النفروزيين. كما قد ينقص تركيز الوارفارين أو الفيروسيمايد التي ستحدث خلل في التمييع أو طرح السوائل الكافي.

الانتان

عادة مايتعرّض مرضى النفروز للانتان الجرثومي. قبل استخدام الستيروئيدات في علاج المتلازمة النفروزية عند الأطفال, كان الانتان يشكّل السبب الأشيع للموت , مع بقائه حالياً كمشكلة كبرى في الدول النامية. يُشكل التهاب البريتوان البدئي المُحدث بالمكورات الرئوية الصفة المميزة للأطفال النفروزيين. يقلّ احتمالها مع التقدم بالعمرحيث يتشكّل أضداد للمحفظة الخلوية للمكورات بعمر ٢٠سنة عند معظم البالغين. من الجراثيم المتهمة في التهاب البريتوان المكورات العقدية الحالة للدم نمط B والعضويات سلبية الغرام, الاّ أن العنقوديات المذهبة لم تُسجّل. كما تُسبب المكورات العقدية نمط B التهاب النسيج الخلوي في الأماكن الأكثر توذم.

تتعدّد أسباب زيادة خطر الانتان عند مرضى النفروز منها

١. التجمعات السائلة الكبيرة التي تسمح بالنمو الجرثومي بسهولة
٢. زيادة مرور العضويات الممرضة عبر نسيج الجلد الهش
٣. النقص التمددي في عوامل المناعة الخلطية الموضعية
٤. يؤدي ضياع الغلوبولين المناعي IgG وعناصر المتممة B في البول الى اضطراب قدرة اطراح الجراثيم الممحفظة مثل المكورات الرئوية.
٥. كما يؤدي ضياع الزنك والترانسفيرين الى اضعاف وظيفة اللمفاويات الطبيعية.
٦. كذلك تضطرب وظيفة البالعات المعتدلة والخلايا التائية دون تأثيرها الفعلي سريرياً.

التبدلات الحادة والمزمنة في القصور الكلوي

الأذية الكلوية الحادة

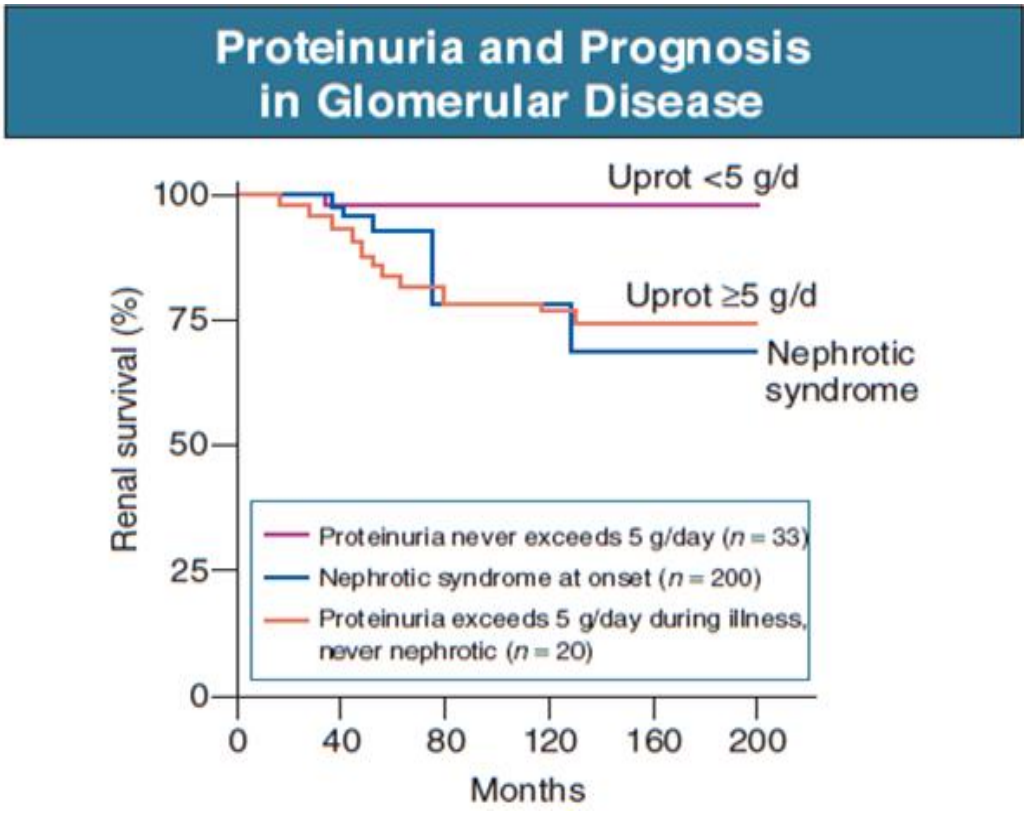
يزداد خطر تطور AKI عند مرضى المتلازمة النفروزية[١٧], من خلال العديد من الآليات منها

- الضياع الحجمي أو الانتان ممايسبب أذية حادة قبل كلوية أو نخر أنبوبي [١٨].

- ترقي التهاب الكلية ذو الأهلة من الشكل الغشائي الى الأذية الكلوية
- يزداد احتمال الأذية قبل الكلوية الناتج عن المسكنات NSAIDs وACEi وARBs
- زيادة خطر التهاب الكلية الخلالي التحسّسي التالي للأدوية مثل المدرات.
- قد تسبب الوذمة داخل الكلوية أذية كلوية حادة نتيجة انضغاط الأنابيب والتي قد تستجيب على تسريب الألبومين المشارك مع مدرات العروة, كما في حالات الآزوتيميا الناتجة عن النفروز.

الداء الكلوي المزمن

قد ينتج الداء الكلوي المترقي عن كل أسباب المتلازمة النفروزية باستثناء الـ MCD. تُعد درجة البيلة البروتينية أهم مشعر خطر لحدوث الداء الكلوي. مادامت البيلة البروتينية المستمرة أقل من ٢غرام/اليوم يبقى التطور نحو الازمان غير شائع. ويزداد الخطر كلما ازدادت شدة البيلة البروتينية, أكثر ما يُلاحظ هذا الخطرعندما يتجاوز البروتين في البول ٥غرامات في اليوم. تنطلق أهمية البيلة البروتينية من كونها مشعر هام لشدة الأذية الكبية, كما تشير الأدلة السريرية الى احتمال سميّة البيلة البروتينية بحد ذاتها وخاصة على الوسط الخلالي الأنبوبي[١٩]. حيث اتضح أن العلاج المنقص للبيلة البروتينية (ACEIمثلاً) يحدُ ويمنع حدوث الداء الكلوي الخلالي والمترقي.



الشكل رقم (٤) : البيلة البروتينية والانذار في الداء الكبي

Acute Kidney Injury in Nephrotic Syndrome
Pre-renal failure caused by volume depletion
Acute tubular necrosis caused by volume depletion and/or sepsis
Intrarenal edema
Renal vein thrombosis
Transformation of underlying glomerular disease (e.g., crescentic nephritis superimposed on membranous nephropathy)
Adverse effects of drug therapy
Acute allergic interstitial nephritis secondary to various drugs, including diuretics
Hemodynamic response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARBs)

الجدول رقم (٢) : الأذية الكلوية الحادة في المتلازمة النفروزية

المتلازمة الكلوية الحادة (nephritic)

تتمثّل الأذية الكبية البدئية بزيادة النفوذية الشعرية للبروتين في المتلازمة النفروزية, في حين يحدث التهاب كبي مسبباً تناقص معدل الرشح الكبي في المتلازمة الكلوية الحادة مما يؤدي الى بيلة بروتينية غير نفروزية و وذمة و ارتفاع توتر شرياني (ثانوي لحبس الصوديوم) و بيلة دموية.

يتجسّد الشكل الكلاسيكي للمتلازمة الكلوية (**nephritic**) بالتهاب الكبب والكلية التالي لانتان العقديات, حيث يتظاهر ببدء سريع لشح البول مع نقص وزن و ذمة معممة خلال عدة أيام. عادة تكون البيلة الدموية بنية اللون دون وجود خثرات, والبيلة النفروزية نادرة حيث يكون ألبومين الدم طبيعي و يحتوي البول على بروتين وكريات حمر و اسطوانات حمراء. يزداد حجم الدوران والضغط الشرياني وفرط الحمل الرئوي دون وجود داء قلبي بدئي. يعتمد التمييز بين المتلازمة النفروزية النموذجية والمتلازمة االكلوية الحادة على الحالة السريرية والمخبرية كما في الجدول رقم (٣). الاّ أنّ هناك بعض الأشكال التي قد تتظاهر بصورة نفروزية أو التهابية مثل MPGN.

Differentiation Between Nephrotic Syndrome and Nephritic Syndrome		
Typical Features	**Nephrotic**	**Nephritic**
Onset	Insidious	Abrupt
Edema	++++	++
Blood pressure	Normal	Raised
Jugular venous pressure	Normal/low	Raised
Proteinuria	++++	++
Hematuria	May/may not occur	+++
Red blood cell casts	Absent	Present
Serum albumin	Low	Normal/slightly reduced

الجدول رقم (٣) : التمييز بين المتلازمة النفروزية والكلوية الحادة

الأسباب

كما هي ملخصة في الجدول رقم (٤) يوجد أمراض كبية بدئية مرتبطة بالمتلازمة الكلوية الحادة تُفيد الاختبارات المصلية في تشخيصها. تُصنّف على أساس نسيجي مثل اعتلال الكلية IgA, أو مصلي ونسيجي مثل التهاب الأوعية ايجابي الـ ANCA والتهاب الكلية الذأبي , وأشكال أخرى مثل الالتهاب التالي للانتان.

Common Glomerular Diseases Presenting as Nephritic Syndrome		
Disease	**Associations**	**Serologic Tests**
Poststreptococcal glomerulonephritis	Pharyngitis, impetigo	ASO titer, streptozyme antibody
Other postinfectious disease		
Endocarditis	Cardiac murmur	Blood cultures, C3 ↓
Abscess	—	Blood cultures, C3, C4 normal or increased
Shunt	Treated hydrocephalus	Blood cultures, C3 ↓
IgA nephropathy	Upper respiratory or gastrointestinal infection	Serum IgA ↑
Lupus nephritis	Other multisystem features of lupus	Antinuclear antibody, anti-double-stranded DNA antibody, C3 ↓, C4 ↓

الجدول رقم (٤): أشيع الأمراض الكبية المتظاهرة بالمتلازمة الكلوية الحادة

التهاب الكبب والكلية المترقي بسرعة RPGN

يتّصف بتطور حاد و شديد للأذية الكبية و تدهور بالوظيفة الكلوية خلال أيام أو أسابيع. قد يتظاهر المريض بحالة يوريميائية اسعافية, مع متلازمة التهابية غير محدّدة لذاتها تتطور الى قصور كلوي بشكل سريع , أو تدهور الوظيفة الكلوية بسبب خارج كلوي أو جهازي مناعي.

يتمثل RPGN نسيجياً بالأهلّة التي تتوضع خارج الحزمة الكبية لكن ضمن محفظة بومان, و تم أخذ الاسم من شكلها الهلالي في المقطع النسيجي. يُلاحظ أيضاً التهاب كبب و كلية منّخر قطعي أو قطعي موضّع, خاصة في متلازمات التهاب الأوعية.

مما سبق يتّصف التهاب الكبب والكلية المترقي بسرعة بتدهور حاد في الوظيفة الكلوية مع التهاب كلية هلالي. لسوء الحظ لاتتوافق كل حالات الأذية الكلوية الحادة والطبيعية الالتهابية للرسابة البولية مع هذة المتلازمة. مثلا قد تحدث AKI بتظاهرات كبية خفيفة في حال ارتفاع التوتر الشرياني المتسارع وخثار الوريد الكلوي أو النخر الأنبوبي الكلوي, مما يؤكد حاجة التحري النسيجي لاقرار التشخيص.

الأسباب

كما يوضح الجدول التالي

Common Glomerular Diseases Presenting as Rapidly Progressive Glomerulonephritis

Disease	Associations	Serologic Tests
Goodpasture Syndrome		
	Lung hemorrhage	Anti–glomerular basement membrane antibody (occasionally antineutrophil cytoplasmic antibody [ANCA] present)
Vasculitis		
Wegener granulomatosis	Upper and lower respiratory involvement	Cytoplasmic ANCA
Microscopic polyangiitis	Multisystem involvement	Perinuclear ANCA
Pauci-immune crescentic glomerulonephritis	Renal involvement only	Perinuclear ANCA
Immune Complex Disease		
Systemic lupus erythematosus	Other multisystem features of lupus	Antinuclear antibody, anti-double-stranded DNA antibody, C3 ↓, C4 ↓
Poststreptococcal glomerulonephritis	Pharyngitis, impetigo	ASO titer, streptozyme antibody C3 ↓, C4 normal
IgA nephropathy; Henoch-Schönlein purpura	Characteristic rash ± abdominal pain in HSP	Serum IgA ↑ (30%) C3 and C4 normal
Endocarditis		
	Cardiac murmur; other systemic features of bacteremia	Blood cultures ANCA (occasionally) C3 ↓, C4 normal

الجدول رقم (٥) : أشيع الأمراض الكبية المتظاهرة بالداء الكلوي المترقي بسرعة

الداء الكلوي المزمن المترقي

لا بُد من وجود حدثية كلوية مترقية ببطْء عند ٢٥-٥٠% من المرضى في معظم الأشكال المزمنة لالتهابات الكبب والكلية. في حال عدم التظاهر السريري المبكر, قد يصل المريض الى ارتفاع توتر شرياني ثابت و بيلة بروتينية وعيب كلوي. تنكمش الكليتان مع تقدم المرض الكبي مع المحافظة على التناظر والطبيعة الملساء. يكون اجراء الخزعة الكلوية أكثر خطورة وأقل قيمة تشخيصية في هذه المرحلة. عادة مايظهر المجهر الضوئي تبدلات لانوعية للداء الكلوي النهائي مثل التصلب الكبي البؤري أو المعمم والتليف الأنبوبي الخلالي الكثيف , دون أن نؤكد حدوث الأذية الكبية بشكل بدئي أو لا. قد تساعد تقنية التألق المناعي أكثر وخاصة في تشخيص اعتلال الكلية بـIgA (بحال وجود mesangial IgA بكميات كافية). بحالات نادرة يتم اجراء خزعة كلوية ان تبين وجود ضمور كليتين, لذلك يتم افتراض تشخيص التهاب كبب و كلية مزمن بحال التظاهر المتأخر بالضمور الكلوي والبيلة البروتينية والقصور الكلوي. مع التأكيد على أن التشخيص الفعلي لالتهاب الكبب والكلية لايتم دون دليل نسيجي.

أنماط التهابات الكبب والكلية

الداء قليل التبدلات (MCD)

تعريف

يشكل ٩٠%من حالات المتلازمة النفروزية بعمر أقل من ١٠سنوات,٥٠-٧٠% من اليافعين, و١٠-١٥%من البالغين. يتميز بغياب التبدلات الكبية النسيجية أكثر من تحري وجود الاستطالات القدمية للخلية الظهارية, في الشكل النموذجي الذي يتظاهر بالمتلازمة النفروزية المستجيبة على الستيروئيدات, يحدث هذا الشكل عند الأطفال دون اجراء خزعة كلوية. تتداخل الأشكال الأخرى من MCD نسيجياً لتصبح أقل استجابة على الستيروئيدات مثل حالات التصلب الكبي البؤري القطعي والاعتلال بالغلوبولين المناعي IgM. يتمثل الاضطراب البدئي بعيب نفوذية البروتين عبر حاجز الرشح الكبي.

يعد MCD السبب الأشيع للمتلازمة النفروزية للأطفال من عمر ٢-١٢سنة, كما يشيع عند البالغين, وقد وُجد قصة تحسسية ربوية أو تأتبية أو أكزيمائية عند العديد من المرضى.(جدول ١٧-١)

الوبائيات

يحدث الداء قليل التبدلات عند ٢-٧ من كل ١٠٠ألف طفل في السنة , مع انتشار ١٠٠/١٥ألف. يقل بشكل كبير في المملكة المتحدة (١/مليون) ويرتفع حتى (٢٧/مليون) في الولايات المتحدة .يشيع في جنوبي آسيا والأمريكين الأصليين ويندر لدى الأمريكيين الأفارقة الذين يغلب لديهم التصلب الكبي البؤري المسبب للمتلازمة النفروزية والمقاوم على الستيروئيدات. كما يعتبر MCD نادراً نسبياً في البلدان النامية مثل افريقيا وأمريكا الجنوبية. يحدث عند الذكور الأطفال ضعفي الاناث مع تقارب النسبة كلما تقدم العمر ويصبح قليل الشيوع عند البالغين.

المظاهر السريرية

تتطور الوذمة خلال أيام أو أسابيع, مع احتباس سوائل يزيد غالباً عن ٣% من وزن الجسم. تصل حتى ثلثي التظاهرات الأولية وتتراجع بعد الانتان – غالباً مايكون تنفسي علوي –

تُعد العلامات السريرية للداء قليل التبدلات نفسها الموجودة في المتلازمة النفروزية لأي سبب كان. الحبن أشيع من انصباب الجنب وخاصة بوجود الألم البطني, ممايقترح التهاب البريتوان أو نقص الحجم الوشيك. نادراً مايحدث انصباب تأمور. كما أن الوذمة الرئوية غير شائعة عدا حالات العلاج المفرط بالألبومين أو الداء القلبي المشارك. تكثر الضخامة الكبدية, لكن قد تُقنع بالحبن. يتبع التوزع الجاذبية, مع شيوع توذم الوجه, كما أن توذم الأمعاء قد يؤدي الى اسهال دون ضياع ألبومين هام. تندر البيلة الدموية المجهرية في MCD. رغم محدودية حدوثه في الأطفال, يُلاحظ ارتفاع التوتر الشرياني في ٣٠% من التظاهرات عند البالغين في دراسة واحدة بريطانية. يزداد الضغط الشريان عن الحد الطبيعي في ١٤-٢١% من الأطفال المصابين.وعادة ينضبط BP خلال الهجوع خاصة عند الأطفال. عادة تبقى الوظيفة الكلوية طبيعية, وقد يرتفع الكرياتينين قليلاً ويزيد احتمال الأذية الكلوية الحادة لدى البالغين التي تنتج عن نقص الحجم غالبا و خاصة خلال العلاج المدر المكثّف.

قد تُقلد الأشكال الثانوية للداء قليل التبدلات الأسباب المجهولة أو تنتج عن أدوية (NSAIDs) أو أورام.

Minimal Change Disease: Factors Associated with Onset of Nephrotic Syndrome
Drugs
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
Interferon alfa
Lithium: rare (usually causes chronic interstitial nephritis)
Gold: rare (usually causes membranous nephropathy)
Allergy
Pollens
House dust
Insect stings
Immunizations
Malignancy
Hodgkin disease
Mycosis fungoides
Chronic lymphocytic leukemia: uncommon (usually associated with membranoproliferative glomerulonephritis)

الجدول رقم (٦) :الداء الكلوي قليل التبدلات والعوامل المرتبطة ببدء المتلازمة النفروزية

Frequency of Types of Nephrotic Syndrome Children and Adults				
Histology	Children	Adults	Zimbabwe	Dur
MCD	76	20	9.2	1
FSGS	8	15	15.1	2
MN	7	40	15.1	4
MPGN	4	7	33.6	
Other	5	18	17.0	

الجدول رقم (٧) : تواتر أنماط المتلازمة النفروزية عند الأطفال والبالغين

التصلب الكبي البؤري القطعي (FSGS)

يشمل هذا النمط بعض مرضى MCD غير المستجيبين على الستيروئيدات من البداية, والمقاومة اللاحقة عليها رغم الاستجابة البدئية, كما أن الخزعة الأولية قد لاتظهر الداء لأن توزعه بؤري.

قد يكون FSGS بدئي (مجهول السبب) أو ثانوي. رغم قلة احداثه للمتلازمة النفروزية عند الأطفال, فهو يشكّل ٣٥% من الحالات في البالغين, كما يُعد السبب الأهم لترقي الداء الكلوي النهائي.

الأسباب: مصنّفة في الجدول التالي:

Etiologic Classification of Focal Segmental Glomerulosclerosis	
Primary (Idiopathic) FSGS	Pamidronate
Probably mediated by circulating/permeability factor(s)	Sirolimus
Secondary FSGS	Anabolic steroids
1. Familial/Genetic*	***4. Mediated by Adaptive Structural-Functional Responses***
Mutations in nephrin *(NPHS1)*	*Reduced renal mass*
Mutations in podocin *(NPHS2)*	Oligomeganephronia
Mutations in α-actinin 4 *(ACTN4)*	Very low birth weight
Mutations in transient receptor potential cation channel *(TRPC6)*	Unilateral renal agenesis
Mutations in Wilms tumor suppressor *(WT1)*	Renal dysplasia
Mutations in inverted formin-2 *(INF2)*	Reflux nephropathy
Mutations in phospholipase C epsilon 1 *(PLCE1)*	Sequela to cortical necrosis
Risk alleles for apolipoprotein L1 *(APOL1)*	Surgical renal ablation
2. Virus Associated	Chronic allograft nephropathy
HIV-1 ("HIV-associated nephropathy")	Any advanced renal disease with reduction in functioning nephrons
Parvovirus B19	*Initially normal renal mass*
Simian virus 40 (SV40)	Hypertension
Cytomegalovirus (CMV)	Atheroemboli or other acute vaso-occlusive processes
3. Drug Induced	Obesity
Heroin ("heroin-nephropathy")	Increased lean body mass
Interferon	Cyanotic congenital heart disease
Lithium	Sickle cell anemia

الجدول رقم (٨): تصنيف أسباب التصلب الكبي البؤري القطعي

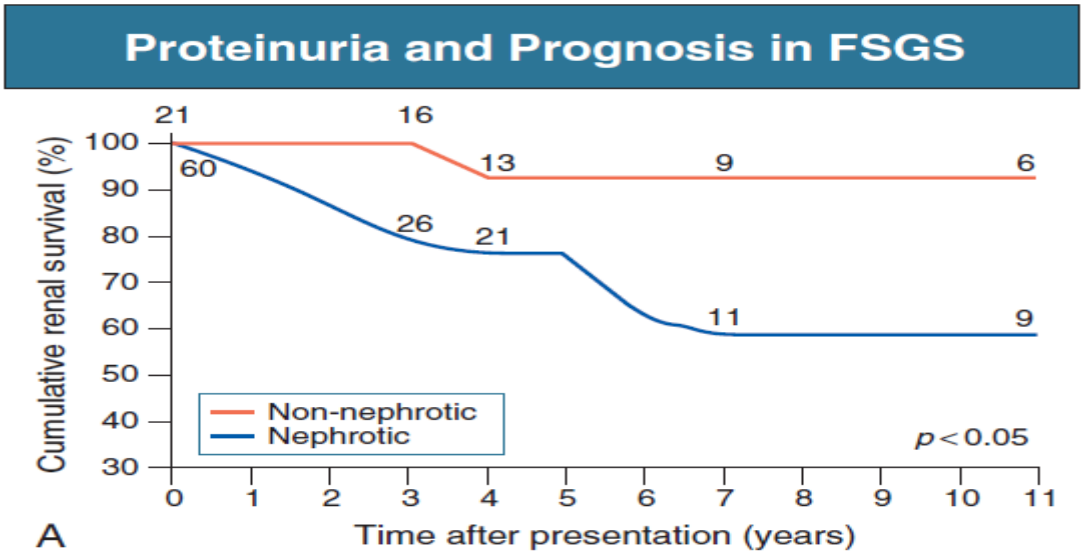
الوبائيات

يزداد انتشار التصلب الكبي البؤري المقطعي عند البالغين والأطفال في العديد من البلدان بأنحاء مختلفة. يعد أشيع سبب بدئي في البرازيل. كما لُوحظ ارتفاع معدّل انتشار ESRD من ٠.٢% عام ١٩٨٠م الى ٢.٣% في عام ٢٠٠٠م, والسبب الرئيسي للداء الكبي البدئي المؤدي لESRD. يشيع الشكل البدئي عند الذكور أكثر من الاناث, ويحدث القصور الكلوي الانتهائي التالي لFSGS بشكل مضاعف (١.٥-٢ مرة) نسبة للاناث في كل الأعراق. يرتفع عند السود أكثر من العرق القوقازي. يُعد أشيع سبب للمتلازمة النفروزية البدئية عند الأمريكيين البالغين ذوي الأصل الافريقي, مع تضاعف احتمال ESRD أربع مرات لديهم. يلاحظ تزايد حدوث FSGSعالمياً في الثلاثين سنة الأخيرة عدا بعض المناطق في أوروبا.

التظاهرات السريرية

تحدث البيلة البروتينية أو المتلازمة النفروزية الكاملة في الشكل البدئي من FSGS. قد يُكشف خلال تحري روتيني عند ١٠-٣٠% من المرضى الأطفال الذين لديهم بيلة بروتينية لاعرضية, وعند البالغين في حال كانوا عسكريين أو حوامل أو مؤمنين صحياً خلال اجراءات تخبرية. تحدث البيلة النفروزية كتظاهر أولي في ٧٠-٩٠% من الأطفال, و٥٠-٧٠% من البالغين الذين لديهم FSGS. ترتبط الأشكال الثانوية بزيادة الرشح الكبي, و أقل مستويات من البيلة البروتينية , وبيلة تحت نفروزية عند عدد من المرضى وألبومين مصل طبيعي. يحدث ارتفاع التوتر الشرياني في ٣٠-٥٠% من الأطفال والبالغين عند التشخيص.كما تحدث البيلة الدموية المجهرية في ٢٥-٧٥% من أولئك المرضى, ويُلاحظ تراجع الرشح الكبي في ٢٠-٣٠% من الحالات.

يتراوح ضياع البروتين في البول من أقل من ١ الى ٣٠ غرام باليوم.تكون مستويات المتممة وباقي الاختبارات المصلية طبيعية. قد تحدث بيلة سكرية أو بيلة أمينية أو فوسفاتية ممايشير الى أذية أنبوبية وظيفية مرافقة للأذية الكبية.



الشكل رقم (٥) : البيلة البروتينية والانذار في FSGS

Risk Factors for Progressive Renal Disease in Focal Segmental Glomerulosclerosis
Clinical Features at Biopsy
Severity of nephrotic-range proteinuria
Elevated serum creatinine
Black race
Histopathologic Features at Biopsy
Collapsing variant
Tubulointerstitial fibrosis
Clinical Features During Disease Course
Failure to achieve partial or complete remission

الجدول رقم (٩) : عوامل خطر ترقي الداء الكلوي في FSGS

اعتلال الكلية الغشائي

تعريف

يُعد الاعتلال الغشائي(MN) داء كبي متواسط بالمعقدات المناعية, حيث تترسب IgG وعوامل المتممة المسيطرة بين الخلايا القدمية على الوجه تحت الظهاري من الجدار الشعري الكبي, مما يؤدي لزيادة النفوذية الكبية لبروتينات البلازما وحدوث كل من البيلة البروتينية والمتلازمة النفروزية. ٧٥-٨٠% من حالات MN دون سبب واضح (مجهول السبب أو بدئي). يُعد الشكل البدئي داء مناعي ذاتي موجه للكلية (الكبب تحديداً) . وهو السبب الأشيع للمتلازمة النفروزية عند البالغين القوقازيين (أكبر من ٦٠ سنة), لكن قد يتنوع العمر. يعود الوصف الغشائي الى ثخانة الجدار الكبي الشعري الملاحظة تحت المجهر الضوئي في الخزعة الكلوية, والتي لوحظت أيضاً تحت المجهر الالكتروني والتألق المناعي. يتمّ تشخيص الاعتلال الغشائي نسيجياً عند مرضى البيلة البروتينة الذين تشكل لديهم أضداد و ترسبات مناعية دون تنمي أو تغيرات التهابية مرافقة.

Classification and Causes of Membranous Nephropathy		
Primary		
Anti-PLA_2R associated (70%-80%) Idiopathic (20%-30%)		
Secondary	**Common**	**Uncommon**
Autoimmune diseases	Class V lupus nephritis	Rheumatoid arthritis Autoimmune thyroid disease IgG4-related systemic disease Anti-GBM and ANCA-associated crescentic glomerulonephritis
Infections	Hepatitis B	Hepatitis C virus (HCV) Human immunodeficiency virus (HIV) Syphilis Schistosomiasis
Malignancy	Solid tumors (colon, stomach, lung, prostate)	Non-Hodgkin lymphoma Chronic lymphocytic leukemia (CLL) Melanoma
Drugs or toxins	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors	Mercury-containing compounds Gold salts D-Penicillamine, bucillamine
Miscellaneous		Sarcoidosis Anticationic bovine serum albumin
Alloimmune		
Graft-versus-host disease following hematopoietic stem cell transplantation *De novo* membranous nephropathy in renal allograft Fetomaternal alloimmunization to neutral endopeptidase		

الجدول رقم (١٠) : تصنيف و أسباب اعتلال الكلية الغشائي

الأسباب: موضحة في الجدول السابق

الوبائيات

قد يحدث الاعتلال الغشائي في أي عمر وفي كل المجموعات العرقية, ويشيع الشكل البدئي عند الرجال أكثر من النساء(١:٢) خاصة في العقد الرابع والخامس ويندر عند الأطفال. يغلب عند الأطفال الشكل الثانوي(المسبب بHBV). يعد MN أشيع سبب للمتلازمة النفروزية في المرضى القوقازيين البالغين غير السكريّين, مع معدل حدوث سنوي يعادل ٨-١٠ حالات من كل مليون في البلدان الغربية.

التظاهرات السريرية

تحدث المتلازمة النفروزية لدى٧٠-٨٠% من مرضى الاعتلال الغشائي (MN). يتظاهر باقي المرضى ببيلة بروتينية لاعرضية وتحت المجال النفروزي (أقل من ٣.٥غ/٢٤ساعة). نسبة حدوث البيلة الدموية المجهرية حوالي ٣٠-٤٠%, مع ندرة وجود اسطوانات الكريات الحمر التي تقترح أذية كبية أخرى ان وُجدت. تكون أضداد PLA_2R ايجابية في ٧٥-٨٠% من حالات الشكل الغشائي البدئي, بينما تكون مستويات المتممة طبيعية رغم الأدلة على تفعيلها داخل الكبب, كذلك تكون قيم أضداد النوى و ANCA والعامل الرثياني. ١٠-٢٠% من مرضى MN لديهم ارتفاع التوتر الشرياني. تبقى الوظيفة الكلوية طبيعية عند التظاهر عادة.

Clinical Features of Membranous Nephropathy
Rare in children: less than 5% of total cases of nephrotic syndrome
Common in adults: 15% to 50% of total cases of nephrotic syndrome, depending on age; increasing frequency after 40
Males > females in all adults groups
Caucasians > Asians > African Americans > Hispanics
Nephrotic syndrome in 60% to 70%
Normal or mildly elevated blood pressure at presentation
"Benign" urinary sediment
Nonselective proteinuria
Tendency to thromboembolic disease*
Other features of secondary causes: infection, drugs, neoplasia, systemic lupus erythematosus

الجدول رقم (١١) :المظاهر السريرية لاعتلال الكلية الغشائي

Factors Associated with Worse Renal Survival in Membranous Nephropathy		
Factors	**Predictor**	**PPV (%)**
Clinical Features		
Age	Older > younger	43
Gender	Male > female	30
HLA type	HLA/B18/DR 3/Bffl present	71
Hypertension	Present	39
Serum Levels		
Albumin	<1.5 g/dL	56
Creatinine	Above normal	61
Urine Protein		
Nephrotic syndrome	Present	32
Proteinuria	>8 g for >6 months	66
IgG excretion	>250 mg/day	80
β_2-Microglobulin excretion	>54 µg/mmol creatinine <54	79
C5b-9 excretion	>7 mg/mg creatinine	67
Biopsy Changes		
Glomerular focal sclerosis	Present	34
Tubulointerstitial disease	Present	48

الجدول رقم (١٢) : العوامل المرتبطة بسوء البقيا الكلوية في الاعتلال الغشائي

التهاب الكبب والكلية المنمّي الغشائي MPGN

تعريف

يُميّز MPGN أو التهاب الكبب والكلية المنمي الغشائي بمعقدات مناعية ومستضدات جائلة بالدم, وآفات تكاثرية تتوضع في الميزانشيم والجدر الشعرية المحيطية, و على امتداد العرى الشعرية, والتي غالباً ما تأخذ مظهر مضاعف الحواف تعبّر عن اعادة تشكل أو تقولب Remodeling الجدار الشعري. قد يكون MPGN مجهول السبب, مع تزايد تشخيص الشكل البدئي بالنفي, وقد أُعيدت بعض الحالات المجهولة السبب الى أسباب ثانوية مثل الانتانات المزمنة والغلوبولينات القرية أو الأدواء المناعية الذاتية الجهازية. يُصنّف MPGN الى ثلاث مجموعات حسب المجهر الآلكتروني.

الأسباب

يجب تحري الأسباب الثانوية عند كل المرضى خلال التحري النسيجي لأن المميزات التشريحية لاتختلف سواء كان MPGN بدئي أو لا. يرتبط المرض بالغلوبولينات القرية والتهاب الكبد سي بشكل متكرر عند البالغين بعمر أكبر من ٣٠ سنة. كما يشيع حدوثه في سياق الأمراض المزمنة المناعية (فيروسية و جرثومية وانتانات الملاريا), والذئبة الحمامية الجهازية وحالات عوز المتممة والجهاز الشبكي البطاني مثل أدواء الكبد والطحال, بالاضافة الى بعض الأورام خاصة CLL واللمفومات.

Etiology of Membranoproliferative Glomerulonephritis and Dense Deposit Disease	
Type	**Secondary Causes**
MPGN Type I	
With mixed (type II or III) cryoglobulinemia	Hepatitis C virus (70%-90% of patients) Other infections: bacterial endocarditis, chronic hepatitis B viral infection Collagen vascular disease: systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome Malignancy: chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphoma
Without cryoglobulinemia	Bacterial infections: endocarditis, abscess, infected ventriculoatrial shunt Viral infections: hepatitis B, C, and G; human immunodeficiency virus; hantavirus Malarial *(Plasmodium malariae)* Collagen vascular disease (systemic lupus erythematosus, hypocomplementemic urticarial vasculitis) Hereditary complement deficiency (C1q, C2, C4, or C3) Acquired complement deficiency (presence of C4 nephritic factor) Chronic liver disease: especially associated with hepatitis B or C infection, chronic schistosomal infection, with splenorenal shunt for liver fibrosis, and with α_1-antitrypsin deficiency Sickle cell disease Malignancy: chronic lymphocytic leukemia, lymphoma, thymoma, renal cell carcinoma
Dense Deposit Disease (MPGN Type II)	
Associated with C3 nephritic factor (C3 Nef)	With or without partial lipodystrophy and retinal abnormalities
Associated with factor H defect	Inherited mutations of factor H (deficiency) Autoantibodies to factor H
MPGN Type III	
	Secondary causes similar to MPGN type I (hepatitis C or B, and others)

الجدول رقم (١٣) :أسباب التهاب الكبب والكلية المنمّي الغشائي وأدواء الترسبات الكثيفة

الوبائية

تشكّل نسبة MPGN أقل من ٥% من كل التهابات الكبب والكلية البدئية في أمريكا الشمالية و أوروبا. كما يشكّل ٥-١٠% من أسباب المتلازمة النفروزية الكلوية البدئية في الأطفال والبالغين. يصيب الاناث والذكور بنفس النسبة.يشيع MPGN عند الأمريكين القوقازيين أكثر من الافريقيين.

Classification of Cryoglobulins		
Type	**Composition**	**Associated Disease**
I	Monoclonal IgG, IgA, or IgM	Multiple myeloma (IgG, IgM) Chronic lymphocytic leukemia Waldenström macroglobulinemia (IgM) Idiopathic monoclonal gammopathy Lymphoproliferative disorders
II	Polyclonal IgG and monoclonal IgM (with rheumatoid factor activity)	Hepatitis C virus Neoplasms: chronic lymphocytic leukemia, diffuse lymphoma, B lymphocytic neoplasia Mixed cryoglobulinemia
III	Polyclonal IgG and polyclonal IgM	Infections: viral (hepatitis B and C, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus), bacterial (endocarditis, leprosy, poststreptococcal glomerulonephritis), parasitic (schistosomiasis, toxoplasmosis, malaria) Autoimmune disorders: systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis Lymphoproliferative disorders Chronic liver disease Mixed cryoglobulinemia

الجدول رقم (١٤) : تصنيف الغلوبولينات القرية

يبقى MPGN السبب الأشيع ل GN في العديد من البلدان النامية , خاصة إفريقيا وأمريكا الجنوبية (مثل البيرو). تُبدي الخزعات الكلوية تراجع حدوث و انتشار MPGN في السنوات الأربعين الأخيرة في البلدان الصناعية, فيما لا زالت شائعة في البلدان النامية (مكان ارتفاع معدل الانتانات). قد يكون هذا الشكل عائلي في حالات نادرة.

التظاهرات السريرية

قد يتظاهر بمايلي:

- بيلة دموية مجهرية وبيلة بروتينية غير نفروزية في ٣٥% من الحالات
- متلازمة نفروزية مع تدهور كلوي خفيف (٣٥%)
- التهاب كبب وكلية مزمن مترقي (٢٠%)
- متلازمة التهابية مع تدهور سريع وبيلة بروتينة و اسطوانات كريات حمر بنسبة (١٠%).

يترافق ارتفاع التوتر الشرياني عند ٥٠-٨٠% من المرضى, وقد يكون خبيث عند التشخيص.

الموجودات المخبرية

يترافق MPGN بنقص المتممة عادة, حيث يتم تفعيل السبيل التقليدي في الشكل المتواسط بالمعقدات المناعية والغلوبولينات القرية. يستدعي وجود العامل الكلوي الالتهابي (C3Nef) تحري وراثي لعوامل المتممة, وتحري أضداد وعيار الحمل الفيروسي HCV بحال ايجابية العمل الرثياني والغلوبولينات القرية. قد لا يتمّ كشف الغلوبولينات القرية في عينة غير كافية, أو ارتفاع غلوبولينات قري عابر, أو مرضى الزرع الكلوي. كما قد نحتاج اجراء الرحلان الكهربائي واختبارات التثبيت المناعية ومقايسة السلاسل الحرّة الخفيفة لنفي الاعتلالات وحيدة النسيلة, ومتابعة ببزل النقي في حال اللزوم. اضافة للتحاليل المناعية الذاتية والكبدية (فيروسية) حتى النادرة منها أحياناً مثل المنشقات أو عوز a١ أنتي تريبسين. كما تُجرى الزروعات و PCR والفحوص المصلية والجرثومية و غيرها لنفي الانتانات المحتملة.

التهابات الكبب والكلية المرتبط باضطرابات عوامل المتممة

تعاريف

Definitions of Glomerulonephritic Complement Disorders
C3 Glomerulopathy
Disease process caused by abnormal control of complement activation, deposition, or degradation and characterized by predominant glomerular C3 fragment deposition with electron-dense deposits on electron microscopy.
Dense Deposit Disease (DDD)
A form of C3 glomerulopathy with a characteristic electron microscopy appearance of intensely osmiophilic transformation of the glomerular basement membrane.
C3 Glomerulonephritis (C3GN)
C3 glomerulopathy without the characteristic appearances of dense deposit disease.
Glomerulonephritis with Dominant C3
Morphologic term for cases of glomerulonephritis with dominant staining for C3c. *Dominant* is defined as C3c intensity ≥2 orders of magnitude more than any other immune reactant on a scale of 0 to 3 (including 0, trace, 1+, 2+, 3+). Many, but not all, of these will represent cases of C3 glomerulopathy.

الجدول رقم (١٥) : اضطرابات المتممة الكبية الكلوية

التشخيص

Serologic and Genetic Evaluation of C3 Glomerulopathy
Tests recommended in *all* patients with C3 glomerulopathy:
Measurement of serum levels of C3 and C4
Measurement of C3 nephritic factor
Measurement of factor H
Serum paraprotein detection
Patients with C3 glomerulonephritis (C3GN) should be screened for the genetic mutation of CFHR5 nephropathy
Tests that should be considered on a case-by-case basis:
Measurement of serum factor B and C5
Measurement of markers of C3 and C5 activation (e.g., C3d, soluble C5b9)
Detection of autoantibodies to factor H and factor B
Mutation screening of complement regulatory genes (e.g., CFH, CFI, CD46), activation protein genes (C3, CFB) and assessment of copy number variation across the CFH-CFHR locus

الجدول رقم (١٦) : تقييم الاعتلال الكبي بالعامل C٣

اعتلال الكلية / IgA/ داء برغر – فرفرية هينوخ شونلاين HSP

يُعدّ اعتلال (IgAN) التهاب كبب وكلية منمّي ميزانشيمي يتّصف بترسّب منتشر للغلوبولين المناعي IgA. لايتم تمييزه بأي خصائص شكلية نسيجية, انما يتطلب تفاعل مناعي. أكثر مايشيع الاعتلال كداء كبي في البلدان الغربية والآسيوية مكان انتشار اجراء الخزعة الكلوية.عُرف المرض سابقا بالبيلة الدموية المعاودة السليمة, لكن تبين فيما بعد دوره كسبب هام في ESRD.

تُصنّف فرفرية هينوخ شونلاين من التهابات الأوعية الصغيرة التي تصيب الجلد والمفاصل والأمعاء والكلى المسيطرة عند الأطفال. يرتبط الشكل الكلوي منها بتوضع الغلوبولين المناعي IgA الميزانشيمي أيضاً, لذلك يصعب تمييزها نسيجياً عن داء بيرغر. وتبقى التظاهرات الخارج كلوية هي الفاصلة بينهما.

الأسباب

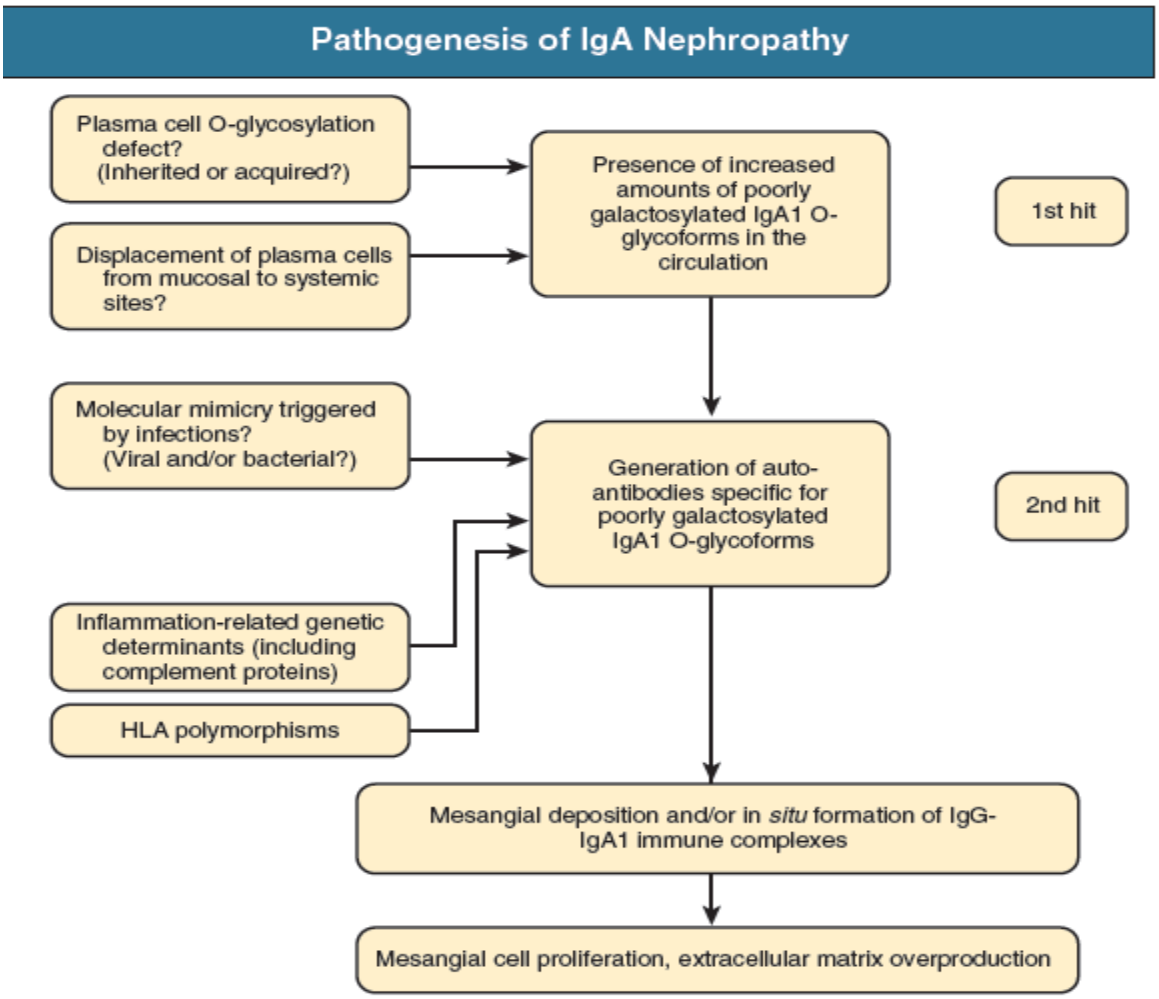
رغم القصة الانتانية السابقة للفرفرية في ٥٠% من حالات IgAN, لايوجد دليل فعلي على مستضد معين. قد تُشير البيلة الدموية العيانية والانتان التنفسي العلوي الى مكان دخول مستضدات غريبة عبر المخاطية.

قد تكون الأسباب المتهمة جرثومية مثل الملويات واليرسينيا والميكوبلازما والمستدميات, وفيروسية مثل CMV و الفيروسات الغدية والكوكساكي و EBV. كما قد يترافق الشكل الشديد أو ذوالأهلة من IgAN مع انتان شديد بالعنقوديات.

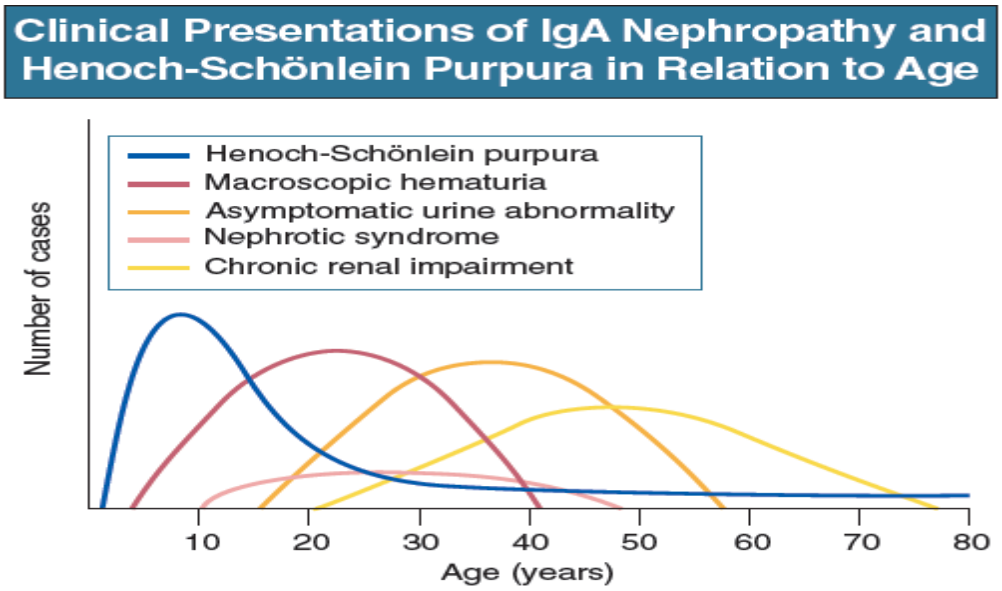
يعكس النكس المنتظم لIgAN والتهاب الكلية HSP بعد زرع الكلية اضطراب الجهاز المناعي المخاطي (IgA) لدى المضيف بقوة.

الوبائية

يكثر انتشار داء بيرغر في معظم البلدان التي تُجرى الخزعة الكلوية كوسيلة تشخيصية على نطاق واسع. يُقدّر تواتره بحوالي ٢,٥ حالة في السنة على الأقل من كل مئة ألف مريض. تحدّ أنماط وراثية معينة من حدوث IgAN في بعض البلدان. كما تلعب العوامل العرقية دورا آخر في بلدان أخرى مثل قلة شيوع هذا المرض عند الأمريكيين السود مقارنة مع البيض ذوي الأصل الأوروبي منهم. يتم كشف الاضطرابات البولية أكثر في الدول التي تعتمد برنامج مراقبة بولية روتيني مثل اليابان, لكن تشخيص المرض لايتم دون الخزعة الكلوية. تصل نسبة انتشار IgAN مع تبدلات منمية ميزانشيمية و ترسب C٣ الكبي ل ١,٦% , مما يدل على وجود مرضى غير مراجعين مع هجوع عفوي. عادة يتم تشخيص HSP سريرياً عند الأطفال دون اجراء الخزعة الكلوية. تشيع الاضطرابات البولية العابرة في الطور الحاد. لذلك تُجرى الخزعة الكلوية في حال استمرار الاضطرابات البولية أو شك بداء كلوي أكبر. لايوجد معلومات عن التوزع الجغرافي للفرفرية لأن الحالات المسجلة أو الموثقة بالخزعة قليلة.



الشكل رقم (٦) : الإمراضية في اعتلال الكلية ب IgA



الشكل رقم (٧) : التظاهرات السريرية لاعتلال الكلية ب IgA و فرفرية هينوخ شونلاين حسب العمر

التظاهرات السريرية

اعتلال الكلية IgAN

يتغير طيف تظاهرات هذا المرض حسب العمر. يحدث عند الاناث نسبة الى الذكور (٣:١) في الجموع القوقازية الدنيا, بينما (١:١) في الآسيويين.

- تشكّل **البيلة الدموية المجهرية** ٤٠-٥٠% من حالات IgAN, تأتي على شكل نوبي وأكثر ماتتواتر في العقد الثاني من العمر. لون البيلة بني عادة أكثر منه أحمر والخثرات غير معتادة.
- كما تشكّل **البيلة البروتينية والدموية اللاعرضية** ٣٠-٤٠% من مرضى IgAN في معظم البحوث, وقد لوحظت البيلة الدموية المجهرية دون البيلة البروتينية. معظم مرضى داء بيرغر غير عرضيين ويتم تحديدهم بحال فحص البول فقط.
- قد تحدث **المتلازمة النفروزية** دون بيلة دموية مجهرية وخاصة في حالة ارتفاع التوتر الشرياني غير المضبوط , لكن من النادر حدوث البيلة البروتنيية لوحدها. نسبة حدوث NS لاتتجاوز ٥% من كل مرضى IgAN. قد تحدث بشكل باكر, بتغير جزئي أو التهاب كبب وكلية منمي ميزانشيمي فعّال, أو متأخر كتظاهر متقدم لتندب كبي مزمن.
- تُعدّ **الأذية الكلوية الحادة** غير شائعة في IgAN (أقل من ٥%), كما تزيد مع التقدم بالعمر. هناك آليات ثلاثة قد تكون
  ١- مناعية شديدة حادة وأذية التهابية مع التهاب كبب وكلية منخّر وتشكل أهلة
  ٢- أذية كبية خفيفة عندما تؤدي البيلة الدموية الكبية الغزيرة الى انسداد أنبوبي بالكريات الحمر
  ٣- ازمان داء بيرغر سيؤهّب للأذية الكلوية الحادة لعدة أسباب كلوية بالخاصة, خاصة عند المسنين.
- وجود **داء كلوي مزمن** أو ارتفاع توتر شرياني عند التشخيص, عادة عند المرضى المتقدمين بالعمر, الذين قد يكون لديهم المرض سابقا دون تشخيص لعدم وجود بيلة دموية صريحة أو تحليل بول روتيني.

Diseases Reported in Association with IgA Nephropathy

Disease	Common	Reported	Rare
Rheumatic and autoimmune disease	Ankylosing spondylitis Rheumatoid arthritis Reiter syndrome Uveitis	Behçet syndrome* Takayasu arteritis† Myasthenia gravis	Sicca syndrome
Gastrointestinal disease	Celiac disease	Ulcerative colitis	Crohn's disease Whipple's disease
Hepatic disease	Alcoholic liver disease Nonalcoholic cirrhosis Schistosomal liver disease		
Lung disease	Sarcoid		Pulmonary hemosiderosis
Skin disease	Dermatitis herpetiformis		
Malignancy		IgA monoclonal gammopathy	Bronchial carcinoma Renal carcinoma Laryngeal carcinoma Mycosis fungoides Sézary syndrome
Infection	HIV, hepatitis B (in endemic areas)	Brucellosis	Leprosy
Miscellaneous		Wiskott-Aldrich syndrome‡	

الجدول رقم (١٧) : الأمراض المرتبطة باعتلال الكلية

داء غودباستشر(أضداد الغشاء الكبي القاعدي)

بعد كشف داء غودباستشر - المتمثل بأذية كلوية و نزف سنخي رئوي والذي أودى بحياة تسع أشخاص خلال عدة ساعات أو أيام في عام ١٩٥٨- وكانت أعمار شابة بعد جائحة ١٩١٩ بالانفلونزا. تبين لاحقاً وجود عدة أشكال من RPGN تسبب نزف سنخي.

الأسباب

- **مناعية ذاتية** لجزء من GBM : وهو carboxylterminal, والجزء غير الكولاجيني من سلسلة الكولاجين نمط رابع (NCI), والمعروف ايضاً **مستضد غودباستشر**. يُعد الكولاجين الرابع مكون أساسي من كل الأغشية القاعدية. يوجد في الأسناخ الرئوية و الجسم الحلزوني وأجزاء من العين (القرنية..) والضفيرة المشيمية الدماغية وبعض الغدد الصم. كل مرضى RPGN و نزف رئوي ولديهم أضداد GBM ايجابية , تكون NCI ايجابية اتجاه a٣.
- **عوامل مؤهبة:** تلعب دورا هاماً سواء كانت بيئية أو وراثية, حيث يوجد ارتباط كبير بين غودباستشر و النمط النسيجي HLA ٢. كما قد يحدث بعد العلاج البيولوجي الموجه ل CD٥٢ على الخلايا التائية والبائية (alemtuzumab) في مرضى MS.

Predisposing Events Associated with Presentation of Goodpasture Disease
Possibly Induce Autoimmune Response and Disease
Systemic small-vessel vasculitis affecting glomeruli
Membranous nephropathy (MN)
Lithotripsy of renal stones
Urinary obstruction
Alemtuzumab therapy for multiple sclerosis
Precipitate Pulmonary Hemorrhage
Cigarette smoke
Hydrocarbon exposure
Pulmonary infection
Fluid overload

الجدول رقم (١٨) : الحوادث المرتبطة بتحريض بدء داء غودباستشر

الوبائية

يعد غودباستشر مرض نادر, مع زيادة معدّل حدوثه في الجموع القوقازية حيث يقارب حالة واحدة من كل مليون نسمة بالسنة. كما يقل حدوثه في العرق الأسود وجنوب آسيا. يوجد سيطرة خفيفة عند الذكور. يشيع النزف الرئوي في الأعمار الباكرة.

التظاهرات السريرية

تبدأ ٥٠-٧٥% من الحالات بأعراض حادة و نزف رئوي و عادة مايكون القصور الكلوي متقدم. تحدث خلال أيام في حال الترقي السريع , أو عدة أشهر في حال الترقي الأبطأ, لكن عادة تستمر عدة أسابيع أو أشهر.كما يحدث فقر دم وتقل الأعراض الجهازية عموماً على الرغم من وجود انتان خفيف يُحرِّض التظاهر السريري.

النزف الرئوي

قد يحدث مع أو بمعزل عن الداء الكلوي . قد يتظاهر بالسعال والنفث الدموي, و عوز حديد و زلة تنفسية جهدية ناتجة عن النزف السنخي حتى بغياب نفث الدم. تعتمد الموجودات السريرية من شحوب و خراخر جافة تنفسية وعلامات التصلد أو الاجهاد التنفسي على درجة ازمان النزف الرئوي. شعاعياً يشير الظل المركزي الذي يتجاوز الشقوق الرئوية معطيا منظر air bronchogram الى النزف الرئوي, لكن قد تكون التغيرات الشعاعية بسيطة رغم النزف الهام. يُعد (DLCO) أكثر مشعر حساس للنزف الرئوي.عادة مايكون مرضى النزف الرئوي مدخنين. في حال الداء الرئوي المعزول, لاننسى الأدواء التليفية والسنخية المترقية و الهيموسيدروز الرئوي حتى بوجود البيلة الدموية. قد يتأخر الداء الكلوي المرافق أشهر أو سنوات عدة لكن نادراً.

التهاب الكبب والكلية

قد يلاحظ المرضى بول أحمر أو داكن, وقد يتطور القصور الكلوي وشح الصادر البولي بسرعة كبيرة في هذه المرحلة. يحدث GN في ثلث الى نصف الحالات بغياب النزف الرئوي. بالتالي لايوجد أعراض جهازية مسيطرة, فيكون التظاهر بالقصور الكلوي متأخر. يحدث عادة تدهور سريع باي تظاهر باكر لقصور كلوي هام, كضياع الوظيفة الكلوية و نزف رئوي مهدد للحياة. غالباً مايُظهر تحليل البول بيلة دموية وبيلة بروتينية معتدلة عادة, وكريات حمر مشوّهة واسطوانات حمر تحت المجهر الضوئي. قد تكبر الكليتين لكنها طبيعية الحجم عموماً. قد يحدث ألم قطني مرافق أو تالي للبيلة الدموية في المرض الحاد.

Nonimmune Causes of Pulmonary-Renal Syndrome
With Pulmonary Edema
Acute kidney injury with hypervolemia
Severe cardiac failure
Infective
Severe bacterial pneumonia (e.g., *Legionella*) with renal failure
Hantavirus infection
Opportunistic infections in the immunocompromised patient
Other
Acute respiratory distress syndrome with renal failure in multiorgan failure
Paraquat poisoning
Renal vein/inferior vena cava thrombosis with pulmonary emboli

الجدول رقم (١٩) : الأسباب غير المناعية للمتلازمة الرئوية الكلوية

Causes of Lung Hemorrhage and Rapidly Progressive Glomerulonephritis
Diseases Associated with Antibodies to the GBM (20%-40% of cases)
Goodpasture disease (spontaneous anti-GBM disease)
Diseases Associated with Systemic Vasculitis (60%-80% of cases)
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener) (common)
Microscopic polyangiitis
Systemic lupus erythematosus
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)
Henoch-Schönlein purpura
Behçet syndrome
Essential mixed cryoglobulinemia
Rheumatoid vasculitis
Drugs: penicillamine, hydralazine, propylthiouracil

الجدول رقم (٢٠) : أسباب النزف الرئوي و RPGN

التهابات الأوعية الجهازية والكلوية

تعريف

تُعد الكليتين هدف للعديد من التهابات الأوعية , خاصة الأوعية الصغيرة. قد تتضمن طيف واسع من التظاهرات السريرية معتمدة على نمط الوعاء الكلوي المصاب. تشمل التهاب الأوعية بالغلوبولينات القرية و هينوخ شونلاين و أضداد الغشاء الكبي القاعدي سابقة الذكر.

التهابات الأوعية الصغيرة هي التهابات منخرة تشمل العديد من الأوعية الأصغر من الشرايين عادة مثل الشعيرات و الوريدات والشرينات, الاّ انها قد تصيب الشرايين أيضاً. أشيع هدف لهذه الالتهابات هو الشعريات الكبية, لذلك يشكل التهاب الكبب والكلية أشيع تظاهر هنا.

التهابات الأوعية المتوسطة منخرة للشرايين التي تروي الأعضاء الحشوية. أكثر ماتتأثر الشرايين ضمن اللبية والقوسية, رغم امكانية اصابة أي من الشرايين الكلوية ابتداء من الفرع الكلوي الرئيسي حتى أصغر جزء ضمن لبي. قد ينتج عن الالتهاب أو التنخر خثار أو تمزق مما يؤدي الى احتشاء أو نزف كلوي على التوالي.

التهابات الأوعية الكبيرة هي التهاب شرايين محببة مزمن يؤثر على الأبهر و فروعه الكبرى أكثر من باقي أشكال التهاب الأوعية. كلوياً تصاب الفوهات والشرايين الكلوية الرئيسية. أشيع ماتتظاهر بارتفاع التوتر الشرياني الوعائي الكلوي.

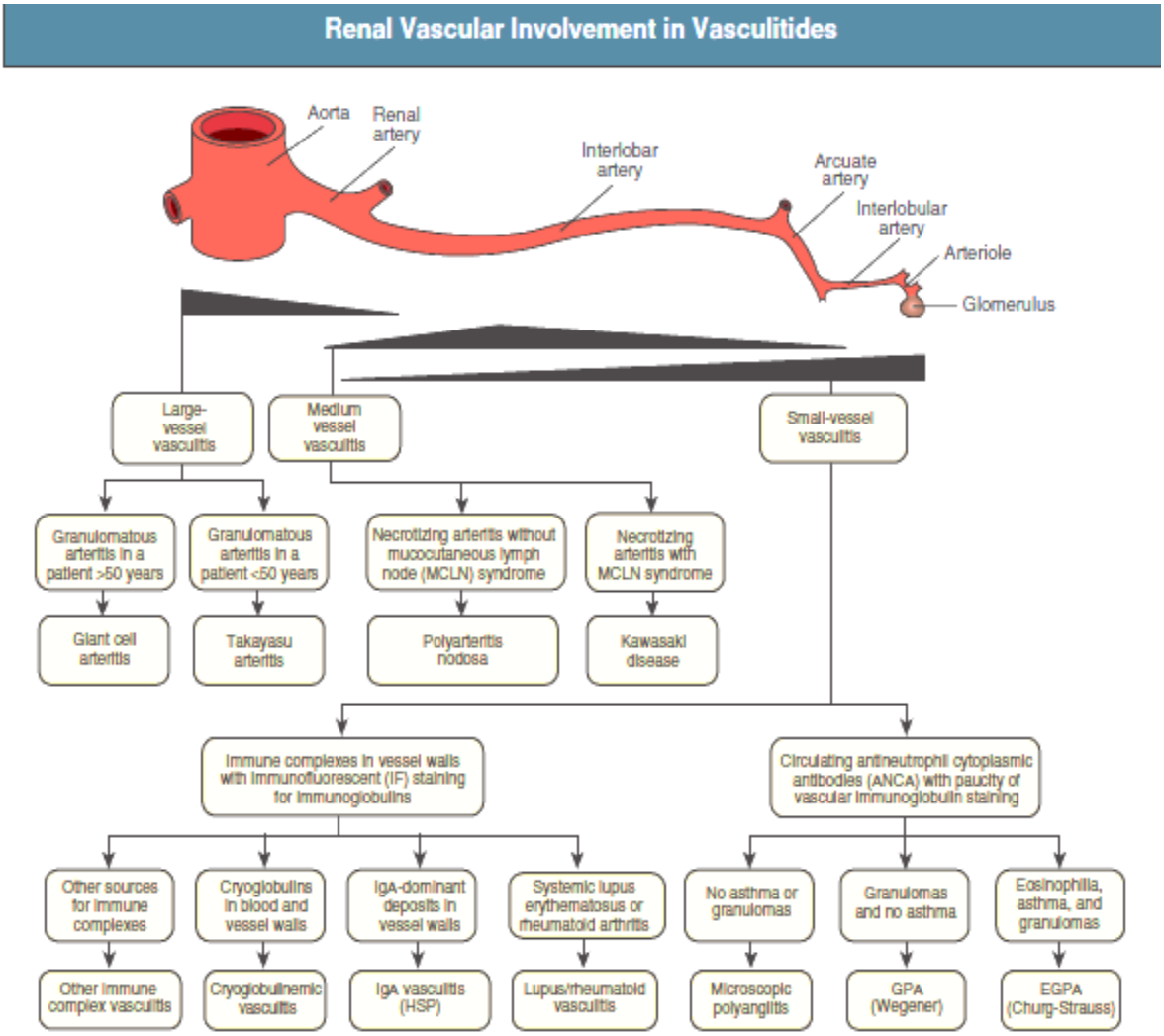
التهابات الأوعية الصغيرة قليلة التوضعات المناعية PAUCI-IMMUNE

تقسم التهابات الأوعية الصغيرة الى أشكال معقدة مناعياً مع ترسب غلوبلينات مناعية هامة في الجدر, والتهابات أوعية قليلة المناعة مع ترسبات قليلة أو دونها. ترتبط الأخيرة عادة بأضداد ذاتية بلاسمية خلوية مضادة للعدلات جوالة في الدم (ANCAs). من الصعب تمييز الالتهاب ايجابي الـ ANCA عن التهابات الأوعية الصغيرة المنخرة التي تصيب الشعريات والوريدات والشرينات والشرايين الصغيرة. قد لانجد دليل على اصابة الشرايين رغم حدوث التهاب الكبب والكلية أو نزف رئوي بسبب شعري أو فرفريات تالية لاصابة الوريدات الجلدية في الالتهابات المرتبطة بأضداد ANCA.

تُصنف الأخيرة حسب الموجودات السريرية والمخبرية والتشريحية الى

- **التهاب الأوعية العديد المجهري(MPA):** يغيب فيه الالتهاب المحبب المنخّر.
- **التهاب أوعية حبيبومي (واغنر) أو(GPA):** حبيبومي منخر محب للجهاز التنفسي.
- **التهاب الأوعية الحبيبومي الأيوزيني (شيرغ ستراوس) أو(EGPA):** مرتبط بالربو و ارتفاع الحمضات والحبيبوم المنخر.

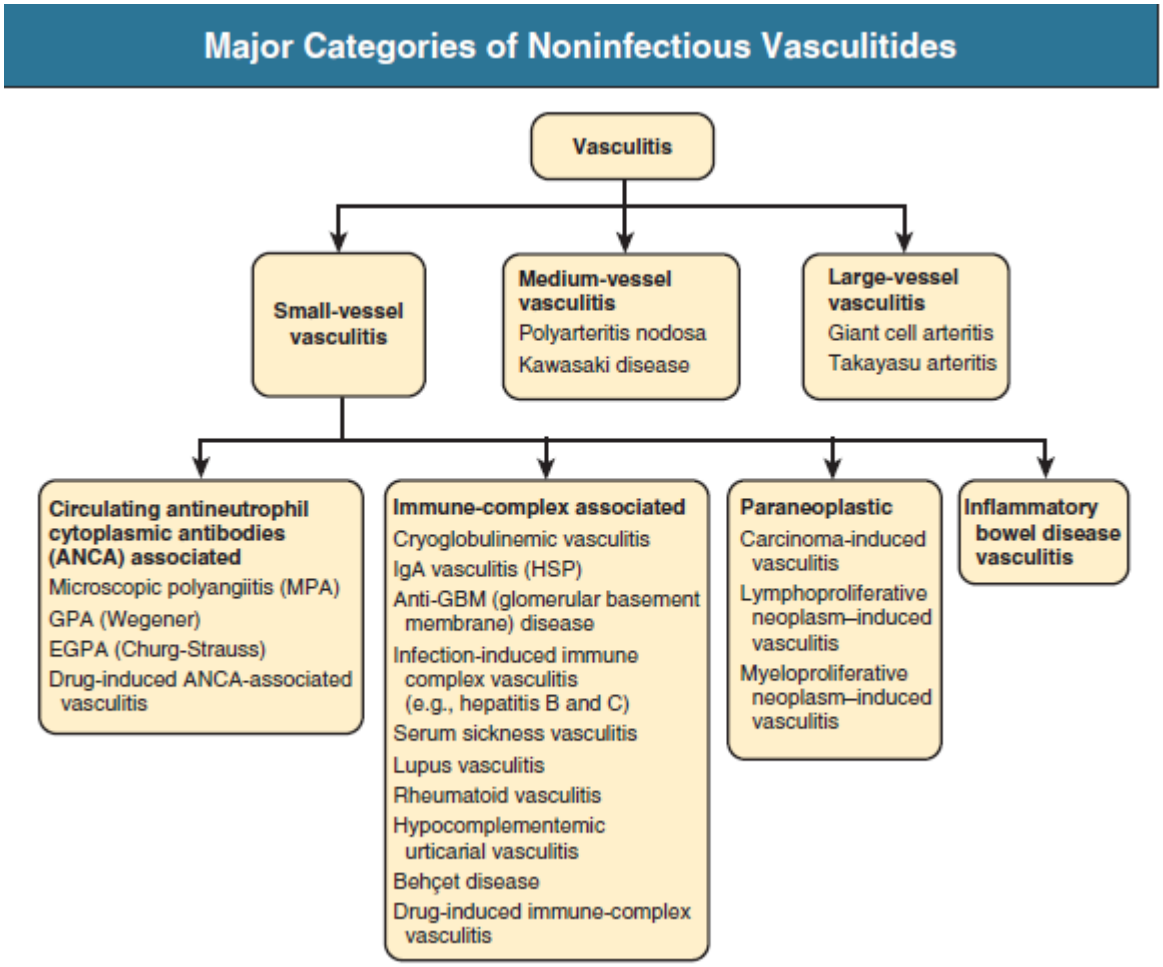
تُحدث هذه الأشكال التهاب كبب و كلية على مستوى الشعيرات الكبية لاتُميّز نسيجياً عن بعضها. حيث يحدث تنخر و تشكل أهلة دون ترسب مناعي في **الطور الحاد** منها يعرف تحت اسم التهاب كبب وكلية هلالي فقير مناعياً. قد يكون الأخير محدّداً لذاته كلوياً أحياناً بغياب التهاب الأوعية الجهازي.



الشكل رقم (٨) : الأذية الكلوية المحدثة في التهابات الأوعية

الوبائية

يبدأ داء واغنر(GPA) و MPA و EGPA عادة في العقد الخامس والسادس والسابع, لكن قد يحدث بأي عمر, مع سيطرة خفيفة عند الذكور. يفوق حدوثه عند القوقازيين أكثر الأفارقة الأمريكيين. يشيع GPA في المناخ البارد أكثر, بعكس MPA. يرتبط AAV في آسيا ب MPO-ANCA أكثر من PR٣-ANCA.



الشكل رقم (٩) : التصنيفات الأساسية لالتهابات الأوعية غير الانتانية

التظاهرات السريرية

غالباً ما توجد أعراض عامة غير نوعية مثل الحمّى والوهن ونقص الشهية وخسارة الوزن والألم العضلي والمفصلي. يُعزي العديد من مرضى VASCLITIS بدء مرضهم الى أعراض بادرية للزكام.هناك طيف واسع من التظاهرات السريرية يتبع لتوضعات المرض ودرجة الفعالية والازمان المحدثة في الأشكال الثلاثةايجابية أضداد ANCA , بالاضافة للخصائص المميزة لكل متلازمة على حدى. تتواتر المظاهر الكلوية في واغنر والأوعية المجهرية أكثر من الحبيبوم الأيوزيني, حيث تُعد البيلة الدموية والبروتينية والقصور الكلوي (المترقي بسرعة غالباً نمط RPGN) أشيع التظاهرات. قد يحدث التهاب كلية مزمن أو تحت حاد في سياق GPA و MPA. تشيع التظاهرات الجلدية متضمنة الفرفريات في الأشكال الثلاثة. عادة أكثر في الأطراف السفلية وتميل للنكس على شكل حويصلي, كما قد تتقرح. يقل حدوث العقيدات الجلدية في MPA, حيث تصاب الشرايين الجلدية أو تحت الجلدية مع حبيبوم التهابي منخر.

تشيع الاصابة التنفسية العلوية في GPA و EGPA , وقد تحدث في MPA. يحدث النزف الرئوي في الأشكال الثلاثة على مستوى الشعيرات السنخية النازفة. قد تتشكل آفات جوفاء أو عقدية تُكشف شعاعياً ناتجة عن

الالتهاب المنخر الحبيبي (مع استثناء MPA). يحدث الداء القلبي في ٥٠% من مرضى EGPA, و٢٠% من مرضى واغنر وMPA. تتراوح التظاهرات القلبية من حصار قلبي و نقص حركية بطينية تستجيب على العلاج المناعي, الى احتشاء والتهاب عضلة قلبية شديد مهدّد للحياة, كما قد يحدث التهاب تأمور و شغاف. أشيع تظاهر عصبي هو التهاب العصب الوحيد المتعدد , وخاصة في الشكل الأيوزيني. مركزياً قد يحدث التهاب سحائي في أغلب الحالات. هضمياً يحدث ألم بطني و دم في البراز, نقص تروية مساريقية, و نادراً مايحدث انثقاب معوي. و قد يحدث التهاب بنكرياس أو كبد بسبب التهاب أوعية ضمنها مقلداً الأشكال العادية سريرياً و مخبرياً.

التهاب الكلية الذأبي

تعريف

هو عبارة عن التهاب كبب و كلية معقد مناعياً من السمات الخطيرة والشائعة في الذئبة الحمامية الجهازية (SLE). والتي تحتاج لعدة مظاهر سريرية حتى يتم تشخيصها.

ACR Criteria for Diagnosis of Lupus
The presence of four or more of the following criteria gives 96% sensitivity and specificity for the diagnosis of lupus:
1. Malar rash
2. Discoid rash
3. Photosensitivity
4. Oral ulcers
5. Nonerosive arthritis
6. Pleuropericarditis
7. Renal disease (proteinuria and/or cellular casts)
8. Neurologic disorder (seizures or psychosis in the absence of precipitating circumstances)
9. Hematologic disorder (hemolytic anemia, leukopenia/ lymphopenia, thrombocytopenia)
10. Positive LE cell preparation, raised anti-DNA antibody, anti-Sm present, false-positive antitreponemal test
11. Positive fluorescent antinuclear antibody test

الجدول رقم (٢١) : معايير ACR لتشخيص الذأبة الحمامية

الوبائية

يتبع انتشار و حدوث الذئبة الحمامية و التهاب الكلية الذأبي للعمر و الجنس و العرق والتوزع الجغرافي والمعايير التشخيصية و طريقة التحري. يحدث الداء الكلوي الهام في ٤٠% من الحالات. ذروة الحدوث في عمر ١٥-٤٥ سنة , مع تفوقه عند الإناث (١٠:١), وتقل السيطرة حسب الجنس عند الأطفال والمسنين. بالنسبة

لالتهاب الكلية الذأبي فهو يصيب الجنسين بالتساوي, يكون أشد عند الأطفال والرجال وأقل عند كبار السن. تشيع الذئبة عموماً عند السود والآسيويين والاسبان ثلاث الى أربع أضعاف عن القوقازيين.

من عوامل الخطورة الاضافية نذكر العمر و تدني الحالة الاجتماعية والاقتصادية, كثرة المعايير المشخصة ومدة العلاج الطويل والقصة العائلية لSLE وارتفاع التوتر الشرياني.

الأسباب

وراثية - بيئية

تؤهب العديد من الجينات لحدوث الذئبة. من الأمور التي تدعم هذه الفرضية, حدوثها العائلي , الإختلافات العرقية, تكرارها في أكثر من ٢٥% من التوائم الحقيقية, وأقل من ٥% في التوائم الكاذبة, بالاضافة الى ايجابية الأضداد الذاتية والاضطرابات المناعية الذاتية الأخرى عند افراد العائلة. يلعب عوز المتممة متماثل اللواقح دوراً هاماً في تطور SLE . ينعكس الاضطراب الوراثي على مستوى توجيه الخلايا البائية , ومستقبلات Toll-like R, و وظيفة العدلات.

تلعب العوامل البيئية أيضاً دوراً في بدء و هجمة SLE و التهاب الكلية الذأبي LN. كما تُقترح العوامل الهرمونية كعامل مؤهب أنثوي قوي , خاصة خلال أو مابعد الحمل مباشرة, بالاضافة الى دور العلاج الهرموني في الأشكال الحيوانية من LN. رغم دور بعض الأدوية في حدوث SLE , الّا أن تواتر الأسباب الدوائية قليل. كما لم يتم تأكيد الآلية الفيروسية في حدوث SLE و LN حتى الآن. قد تُحرَّض الذئبة الحمامية في الحيوانات من حقن أضداد DNA أو شحوم فوسفورية أو بروتينات مشتقة من مستضد سميث.

المناعة الذاتية في الذئبة الحمامية الجهازية

يتشكّل عادة عدد كبير من الأضداد الذاتية , تتضمن المراحل الأولى من المرض عيوب تصفية خلايا الموت المبرمج و طرح المستضدات الذاتية منها, محرضة انتاج انترفيرون- ألفا (INF-a) وطلائع السيتوكينات الالتهابية. مايؤدي الى تراجع التحمل المناعي وانتاج الأضداد الذاتية , وترسب المعقدات المناعية. تتوجّه العديد من الأضداد للحموض النووية والبروتينات مثل النوكلوزومات (histon – DNA), مستضدات الكروماتين والبروتينات البلاسمية والنووية الصغيرة. كما يُعزى انتاج الأضداد الذاتية لفرط فعالية خلايا B عديدة النسيلة وسوء التنظيم الذاتي للخلايا التائية.

هناك العديد من الآليات التي قد ترتبط بالذئبة الحمامية, مثل فشل معاكسة الارتكاس الذاتي للخلايا التائية والبائية, تعرض أو وجود مستضدات ذاتية, فرط فعالية الخلايا التائية والبائية , زيادة السيتوكينات المحفزة للخلايا البائية.

كنتيجة ملخصة تعتمد الآلية الامراضية على نقص التحمل المناعي و انتاج طيف كبير من الأضداد الذاتية.

آلية التهاب الكلية الذأبي

تدخل الأضداد الذاتية في الآلية الامراضية لكل من الذئبة والتهاب الكلية الذأبي. في SLE, قد تكون هذه الأضداد بتأثير مباشر مثل فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي, وترتبط أضداد أخرى مع المستضدات لتشكل معقدات مناعية قد تترسب في أعضاء مختلفة محرضة استجابة التهابية في حال عدم وجود تصفية كافية لها. يُعد ترسب المعقدات المناعية العلامة الأهم للاصابة الكبية في LN. أهم الأضداد الذاتية تجاه الدنا (dsDNA), مستضدات سميث ,C١q, النوكلوزومات, وباقي المستضدات, مع وجود دليل على الارتباط المباشر لأضداد DNA مع أضداد الغشاء الكبي القاعدي (GBM).تتواجد الأضداد المثبتة للمتممة وDNA في المسافة تحت الظهارية في حالات التهاب الكلية الذأبي المنمي, وقد يتم تسهيل ذلك بالهيستونات الايجابية المرتبطة بالغشاء الكبي القاعدي المشحون سلباً. عموماً تنجم الترسبات الميزانشيمية وتحت الظهارية عن المعقدات المناعية الجوالة في الدم, بينما قد تتشكل المعقدات المناعية تحت الظهارية بشكل موضّع (in situ). في كلا الحالتين, فانّ توضع المعقدات المناعية في الكبب يعتمد على الحجم والشحنة والنوعية وقدرة التصفية.

يؤدي ترسب المعقدات المناعية في الكبب الكلوية الى تفعيل المتممة و الأذيات المُحدثة بها , بالاضافة الى تفعيل طلائع التخثر ومستقبلات الكريات البيضاء (Fc), وتفعيل السيتوكينات المرتبطة بالتنمّي الخلوي وتشكل السدى. قد يؤدي ارتفاع الضغط داخل الكبي وتفعيل شلال التخثر الى أذية كبية خاصة في مرضى أضداد الفوسفوليبيد. يشكّل الوجود الثابت للمعقدات المناعية والأضداد الذاتية تحدي كبير.رغم محاولة منع افراز الأضداد من الخلايا البائية في النموذج الفأري من الذأبة , استمر LN بالحدوث, دون علامات التهابية نسيجية كما في الفئران البرية. كما لم تبدي الخزعات الكلوية من مرضى الذئبة دون LN سريري أي ترسبات مناعية. ممايقترح ضرورة تحري المعقدات المناعية دون كفايتها لتطور الأشكال السريرية لالتهاب الكلية الذأبي. تساهم الخلايا التائية بشكل هام في ترقي LN , فقد لوحظت الخلية التائية المساعدة ١٧(Th١٧) في الخزعات الكلوية البشرية مع انتاج الانترلوكين ١٧(IL-١٧) الموضعي مايقود الى تجنيد وتفعيل الوحيدات والعدلات. يعد الانترفيرون ألفا الناتج عن الخلايا المتغصنة الخلوية البلاسمية ذو دور مركزي في SLE و LN. فهو يجعل الخلية المتغصنة مقدمة للمستضد, وتمايز الخلية البائية الى الخلايا البلاسمية المنتجة للأضداد , وتطور خلايا الذاكرة التائية.

التظاهرات السريرية

قد تؤثر الذئبة الحمامية الجهازية على أي عضو في الجسم. يتصف سير المرض بالهجمات التي تتبع بفترات هجوع أو هدآة نسبية. تنتج العقابيل عن الالتهاب الحاصل, وهي مؤشر قوي للأثر والنتائج المرضية. حيث وُجدت تصنيفات متعددة لمتابعة الفعالية و تطور الأذية عند كل مريض SLE. منها (SLE AI/ SLAM/BILAG/ SLICC-ACR). غالبا ماتنتج الذئبة الحمامية الجهازية عن الاضطراب العميق لجودة الحياة , والانفتاح الاقتصادي والفعالية الانجابية.

المظاهر الكلوية

تتظاهر عادة بالبيلة البروتينية والرسابة البولية الفعالة مع البيلة الدموية المجهرية والكريات الحمر المشوّهة, واسطوانات الكريات الحمر وارتفاع الضغط الشرياني. تتطور المتلازمة الكلوية الحادة مع التهاب الكبب والكلية المنمّي في العديد من الحالات بوجود أذية كلوية كبيرة و تدني معدل الرشح الكبي. يقل تواتر الآفات الأنبوبية

الكلوية مثل الحماض الأنبوبي الكلوي مع نقص البوتاسيوم (نمط أول) أو فرط بوتاسيوم(نمط رابع) عند مرضى الذئبة , قد تحدث متلازمة أضداد الفوسفوليبيد الثانوية والتليف الكبي كاضطراب خثري مرافق.

المظاهر خارج كلوية

تتظاهر SLE الفعالة غالباً بشكايات غير نوعية مثل التوعك و الحرارة البسيطة ونقص الشهية والوزن. من المظاهر الأخرى الشائعة الحاصة البقعية والقرحات الفموية أوالأنفية, آلام والتهاب مفصلي غير مشوه. من المظاهر الجلدية المتنوعة الحساسية الضيائية وظاهرة رينو و طفح الفراشة التقليدي في الوجه. يُشاهد التزرق الشبكي في ١٥% من الحالات , وقد يرتبط بالاسقاطات ونقص الصفيحات الخثرية و APA. من التظاهرات العصبية النفسية الصداع و شلل الأعصاب و الغيبوبة والذهان. يحدث التهاب المصليات من تامور أو جنب في ٤٠ % من المرضى. قد يتطور فرط التوتر الرئوي بشكل صامت نتيجة للصمات الرئوية المتعددة أو الخثار داخل الأوعية المرتبط بأضداد الفوسفوليبيد أوأي داء شرياني رئوي غير خثاري. كما قد يُكتشف التهاب الشغاف Libman-Sacks وانسدال الصمام التاجي في سياق التقييم بالايكو القلبي. تتواجد الضخامات الطحالية والعقدية في ربع الحالات تقريباً. تتضمّن الاضطرابات الدموية في SLE فقر الدم المسبب بخلل تكون الحمر وانحلال الدم المناعي الذاتي والنزف. قد يكون نقص الصفيحات أو نقص الكريات البيض جزءاً من المرض أو اختلاط للعلاج.

الآلية الامراضية

على الرغم من امكانية التأثير على كل أجزاء الكلية , تعد الاصابة الكبية هي الأهم من الناحية المدروسة, وترتبط بالبدء والسير والعلاج. كما أن التصنيف يُبنى على الاصابة الكبية.

تصنيف التهاب الكلية الذأبي

يتسم النمط الأول من تصنيف ISN/RPS بكبب طبيعية تحت المجهر الضوئي مع ترسبات مناعية ميزانشيمية. تظهر كل الأنماط المتقدمة من LN ترسبات ميزانشيمية بالاضافة الى الخصائص النوعية المميزة.

ISN/RPS Classification of Lupus Nephritis	
ISN/RPS (2004)	
Class	***Definition***
I	Minimal mesangial LN Normal glomeruli by LM, but mesangial immune deposits by IF
II	Mesangial proliferative LN Mesangial hypercellularity with mesangial immune deposits
III	Focal LN III (A): Purely active lesions: focal proliferative LN III (A/C): Active and chronic lesions: focal proliferative and sclerosing LN III (C): Chronic inactive lesions with glomerular scars: focal sclerosing LN
IV	Diffuse LN IV-S (A) or IV-G (A): Purely active lesions: diffuse segmental (S) or global (G) proliferative LN IV-S (A/C) or IV-G (A/C): Active and chronic lesions: diffuse segmental or global proliferative and sclerosing LN IV-S (C) or IV-G (C): Inactive with glomerular scars: diffuse segmental or global sclerosing LN
V	Membranous LN
VI	Advanced sclerosing LN ≥90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity

الجدول رقم (٢٢) : تصنيف ISN/RPS – ٢٠٠٤- لالتهاب الكلية الذأبي

الداء النشواني والأدواء الكبية مع ترسب الغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة

Classification of Amyloidoses				
Amyloid Protein*	**Precursor**	**Distribution**	**Type**	**Syndrome or Main Involved Tissues**
AA	Serum amyloid A	Systemic	Acquired	Secondary amyloidosis, reactive to chronic infection or inflammation, including hereditary periodic fever (FMF, TRAPS, HIDS, FCU, and MWS)
AApoAI	Apolipoprotein A-I	Systemic	Hereditary	Liver, kidney, heart, skin, larynx
AApoAII	Apolipoprotein A-II	Systemic	Hereditary	Kidney, liver, adrenal glands, spleen, skin
Aβ	Aβ protein precursor	Localized Localized	Acquired Hereditary	Sporadic Alzheimer disease, aging Prototypic hereditary cerebral amyloid angiopathy, Dutch type
Aβ2M	β2-Microglobulin	Systemic	Acquired	Chronic hemodialysis
ABri	Abri protein precursor	Localized or systemic?	Hereditary	British familial dementia
ACys	Cystatin C	Systemic	Hereditary	Icelandic hereditary cerebral amyloid angiopathy
AFib	Fibrinogen Aα chain	Systemic	Hereditary	Kidney
AGel	Gelsolin	Systemic	Hereditary	Finnish hereditary amyloidosis
AH	Immunoglobulin heavy chain	Systemic or localized	Acquired	Primary amyloidosis, myeloma associated
AL	Immunoglobulin light chain	Systemic or localized	Acquired	Primary amyloidosis, myeloma associated
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor 2	Systemic	Acquired?	Kidney, liver, adrenal glands
ALys	Lysozyme	Systemic	Hereditary	Kidney, liver, spleen, adrenal glands
APrP	Prion protein	Localized Localized	Acquired Hereditary	Sporadic (iatrogenic CJD, new variant CJD) (alimentary?) Familial CJD, GSSD, FFI
ATTR	Transthyretin	Systemic	Acquired Hereditary	Senile heart, vessels Prototypical FAP

الجدول رقم (٢٣): تصنيف الداء النشواني

الاضطرابات الكبية الأخرى و متلازمة أضداد الفوسفوليبيد

- التهاب الكبب والكلية المنمي دون ترسب IgA
- اعتلال الكلية ب IgM
- اعتلال الكلية **C١q**
- MPGN مرتبط ب MCD
- GN في سياق الأدواء الرثيانية وصلابة الجلد
- GN في سياق الأمراض الخبيثة: كما في الجدول

Major Cancers That Can Be Associated with Specific Glomerular Lesions	
Glomerular Disease	**Most Commonly Associated Malignancy**
MN	Colon, breast, stomach, and lung cancer
MCD	Hodgkin lymphoma, pancreatic cancer, mesothelioma, prostate cancer
FSGS	Leukemia, lymphoma
MPGN	Chronic lymphocytic leukemia, lymphoma (some associated with HCV)
IgA nephropathy	Lung carcinoma
Crescentic GN, systemic vasculitis	Lung carcinoma
Systemic amyloidosis AL type	Multiple myeloma, Waldenström macroglobulinemia
Systemic amyloidosis AA type	Carcinoma (especially renal)
Cryoglobulinemic GN	Chronic lymphocytic leukemia (often hepatitis C associated)
Light-chain nephropathy	Lymphoma, myeloma
Fibrillary (immunotactoid) GN	Lymphoma
Hemolytic-uremic syndrome	Gastric cancer, mucin-producing cancer

الجول رقم (٢٤) : السرطانات الرئيسية المرتبطة مع آفات كبية محددة

أمراض غير شائعة

- **الاعتلال الكبي البروتيني الشحمي**
- **عوز الأتيل ترانسفيراز**
- **الاعتلال الكبي الكولاجيني والفيبرونيكتيني**
- **أدواء الخزن وأخرى غير اعتيادية**
- **التصلب الكبي العقيدي مجهول السبب**
- **اعتلالات الأوعية المجهرية الخثرية بما فيها المتلازمة اليوريميائية الانحلالية**
- **اعتلال الكلية السكري**

المعالجة

قبل أي قرار علاجي يجب أن نعلم الداء الكبي مرض بدئي و لا يوجد معالجة نوعية له متاحة حالياً. قد تُحدث هدأة في الالتهابات الكبية الانتانية أو الناتجة عن الأورام. فيما تبقى يكون العلاج داعم أو موجه للمرض المسبب.

يشمل العلاج الداعم ضبط الضغط الشرياني وتخفيض البيلة البروتينية والسيطرة على الوذمات والاضطرابات الاستقلابية المرافقة للمتلازمة النفروزية.

في حال نجاح العلاج بالأدوية غير السامة قد تغني عن مثبطات المناعة ومخاطرها المحتملة. يُعتبر العلاج الداعم غير ضروري عند مرضى MCD الحساسين على الستيروئيدات مع هجوع سريع, بالاضافة لمتلازمة ألبورت أو اعتلال الكلية الغشائي القاعدي الرقيق.

.....

الدراسة العملية

الفرضية البحثية :

يُفترض أن يكون التصلب الكبي البؤري (FSGS) هوالشكل الأشيع لالتهابات الكبب والكلية في سوريا , وإنّ الشكل الغشائي (MGN) هو السبب الأهم للمتلازمة النفروزية مجهولة السبب عند البالغين .

السؤال البحثي :

ما هي أشكال التهابات الكبب والكلية (GN) المثبتة في مستشفى الأسد الجامعي ؟ , وما هي التظاهرات السريرية لكل منها ؟

هدف الدراسة :

التعرف على معدل الإنتشار والموجودات السريرية والمخبرية واختلاف تواترها حسب أشكال التهابات الكبب والكلية المختلفة, وبالتالي وضع الخطط العلاجية الملائمة لها, وتحسين الإنذار لاحقاً .

تصميم الدراسة :

نمط الدراسة : مستقبلية مقطعية مستعرضة.

مكان الدراسة : مستشفى الأسد الجامعي

زمن الدراسة : عام ٢٠١٥

عدد المرضى : ١٠٠ مريض

معايير الاشتمال : مرضى التهابات الكبب والكلية المثبتة نسيجياً عند البالغين في مستشفى الأسد الجامعي.

معايير الاستبعاد : عمر أقل من ١٥ سنة , مرضى زرع الكلية.

الأساليب الاحصائية المستخدمة

التوزع

هو ترتيب قيم المتغير(سواء كان محدد أو عشوائي) بحيث يُبين تواتر أو احتمالية الحدوث.

معدل الحدوث

- فعل الوقوع والذي يشير الى مدى أو تواتر الحدوث.
- تعداد الحالات الجديدة خلال فترة زمنية في حجم مجموعة سكانية محددة الخصائص من عمر و جنس وغيرها في الزمان والمكان.
- يمثل نسبة الحالات الجديدة الى مجموعة الخطر السكانية أو خلال مدة الدراسة المقضية.

معدل الانتشار

- عدد الحالات (سواء كانت جديدة أو قديمة) في نقطة زمنية في عينة سكانية محددة العمر والجنس والمكان
- يتمثل بنسب كل الحالات الى مجموعة الخطر السكانية.

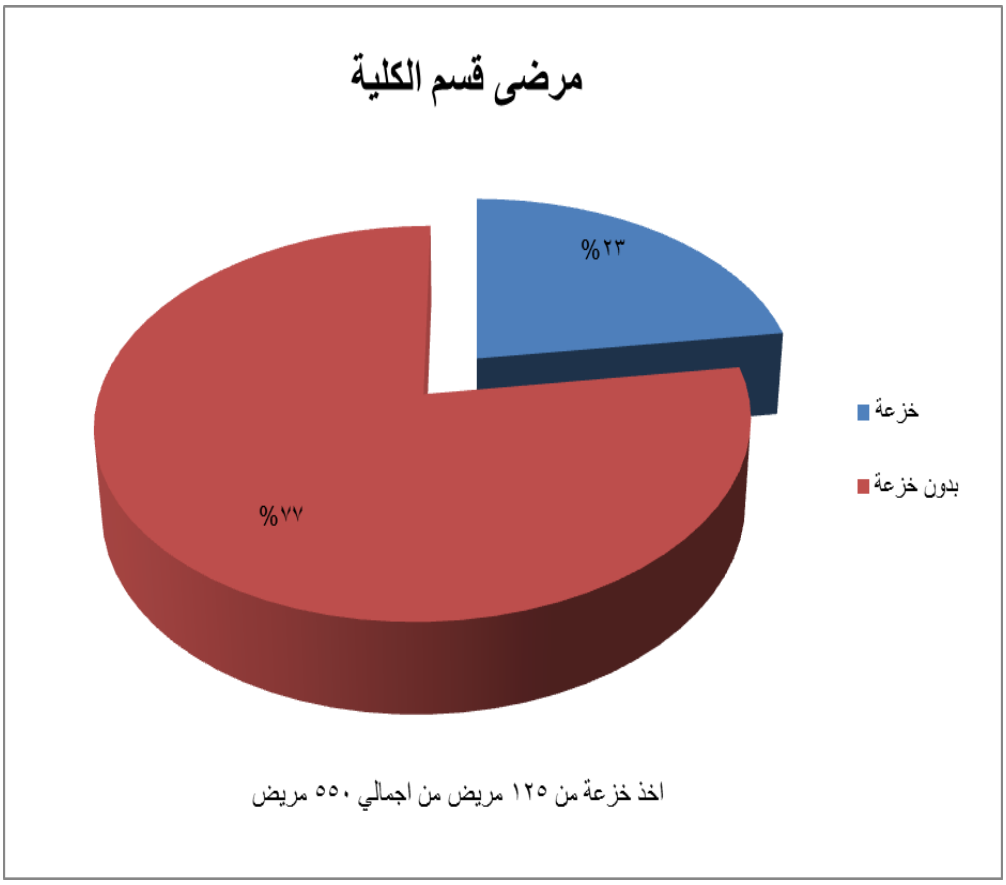
الجداول التكرارية (Frequencies Tables)

وهي جداول تحوي عدة أعمدة، منها عمود للتكرارات وعمود للنسب المئوية ، استخدمت لتوزع أفراد العينة حسب العمر والجنس.

أولاً : توزع المرضى

الرقم	التشخيص	عدد المرضى	النسبة

- بالرجوع الى الأرشيف و سجلات القبول بلغ عدد المرضى في قسم الكلية (٥٥٠) مريض ككل خلال فترة الدراسة (حزيران ٢٠١٥ – حزيران ٢٠١٦) , منهم ٣٤ مريض تحت سن ١٥ سنة
- تم أخذ خزعة كلوية من (١٢٥) مريض من اجمالي عدد المرضى المقبولين بنسبة ٢٣%, وهم الذين لديهم استطباب اجراء التحري النسيجي.



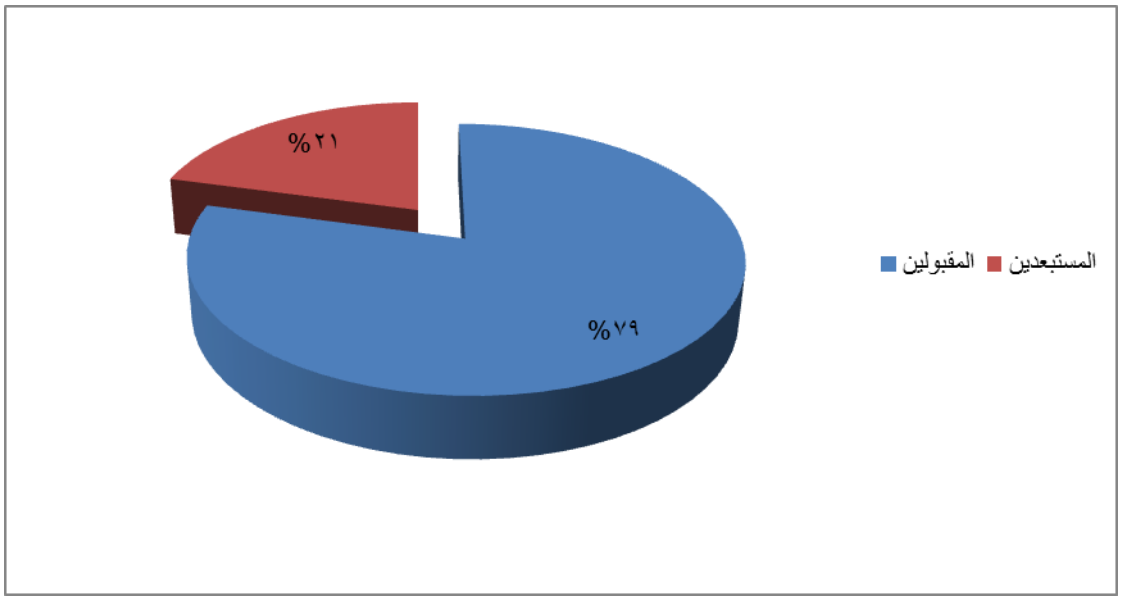
الشكل رقم (١٠) : مرضى قسم الكلية الذين أجري لهم خزعة كلوية من العدد الاجمالي للمقبولين

- أظهرت الخزعات المجراة وجود حالات التهاب كبب و كلية بالاضافة الى حالات تم استبعادها من الدراسة.
- عدد مرضى التهابات الكبب والكلية المشمولين في الدراسة ٩٩ مريض.
- عدد المرضى الذين تم استبعادهم ٢٦ مريض.

١	FSGS	٢٣	١٨.٤٠٪
٢	M.GN	٢١	١٦.٨٠٪
٣	Acute rejection	١٣	١٠.٤٠٪
٤	MCD	١٢	٩.٦٠٪
٥	M.LN/SLE type٥	١٠	٨.٠٠٪
٦	Mesangial.p.LN/SLE type٢	٦	٤.٨٠٪
٧	MPGN	٥	٤.٠٠٪
٨	Diffuse LN/SLE type٤	٤	٣.٢٠٪
٩	RPGN	٤	٣.٢٠٪
١٠	F&G GS	٤	٣.٢٠٪
١١	Amyloidosis	٤	٣.٢٠٪
١٢	F.Proliferative GN/SLE type٣	٣	٢.٤٠٪
١٣	Mes.P.GN/ Ig A Nephropathy	٣	٢.٤٠٪
١٤	ATN/AIN	٣	٢.٤٠٪
١٥	Drug effect	٢	١.٦٠٪
١٦	PS.GN	٢	١.٦٠٪
١٧	Diff.Proliferative GN	٢	١.٦٠٪
١٨	No diagnosis	٢	١.٦٠٪
١٩	LCDD	١	٠.٨٠٪
٢٠	M.GN/Histocytosis	١	٠.٨٠٪
اجمالي		١٢٥	١٠٠٪

الجدول رقم (٢٥) : عدد ونسبة مرضى كل تشخيص ممن اخذ منهم خزعة

ثانياً : توزع المرضى المقبولين والمستبعدين



الشكل رقم (١١) : نسبة المستبعدين والمقبولين للدراسة

- تم استبعاد (٢٦) مريض ممن اخذ منهم خزعة لأسباب يوضحها الجدول (٢٦)
- ليبقى (٩٩) مريض مقبول للدراسة كما في الجدول رقم(٢٧)

السبب	العدد
تحت ١٥ سنة	٧
أذية كلوية حادة/تأثير دوائي	١
التهاب كلية خلالي حاد	٢
تأثير دوائي	١
تشخيص غير محدد	١
داء السلاسل الخفيفة	١
رفض مناعي حاد	١٣
اجمالي المستبعدين	٢٦

الجدول رقم (٢٦) : أسباب وعدد المرضى المستبعدين

التشخيص	عدد المرضى	النسبة
FSGS	٢٣	٢٣.٢٣٪
M.GN	٢٠	٢٠.٢٠٪
MCD	١١	١١.١١٪
M.LN/SLE type٥	٩	٩.٠٩٪
Mesangial.p.LN/SLE type٢	٦	٦.٠٦٪
MPGN	٥	٥.٠٥٪
RPGN	٤	٤.٠٤٪
Amyloidosis	٤	٤.٠٤٪
F&G GS	٣	٣.٠٣٪
Ig A Nephropathy	٣	٣.٠٣٪
F.Proliferative GN/SLE type٣	٣	٣.٠٣٪
Diffuse LN/SLE type٤	٣	٣.٠٣٪
PS.GN	٢	٢.٠٢٪
Diff.Proliferative GN	٢	٢.٠٢٪
M.GN/Histocytosis	١	١.٠١٪
الإجمالي الكلي	٩٩	١٠٠.٠٠٪

الجدول رقم (٢٧) : بيانات المرضى المقبولين ضمن الدراسة

ثالثاً : توزع المرضى حسب العمر و الجنس

- تم تقسيم المرضى البالغين الى فئات عمرية ثلاثة (١٥-٤٠)- (٤١-٦٠) – (٦١أو أكبر)
- كما تمّ اعتماد الأشكال الرئيسية من التهابات الكبب والكلية

التشخيص	عدد المرضى	الفئات العمرية						الجنس			
		40-15		60-41		اكبر من 60		انثى		ذكر	
		عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة
FSGS	23	18	78.3%	4	17.4%	1	4.3%	9	39.1%	14	60.9%
M.GN	20	11	55.0%	9	45.0%		0.0%	8	40.0%	12	60.0%
MCD	11	10	90.9%	1	9.1%		0.0%	5	45.5%	6	54.5%
M.LN/SLE type5	9	7	77.8%	2	22.2%		0.0%	8	88.9%	1	11.1%
Mesangial.p.LN/SLE type2	6	4	66.7%	2	33.3%		0.0%	3	50.0%	3	50.0%
MPGN	5	2	40.0%	3	60.0%		0.0%	3	60.0%	2	40.0%

الجدول رقم (٢٨) : توزع المرضى حسب العمر والجنس

رابعاً : توزع المرضى حسب التظاهرات

- تم تقسيم الحالات حسب:

١- المتلازمة السريرية

٢- التظاهرات السريرية الرئيسية مثل (الضغط الشرياني- الوذمات – البيلة الدموية)

٣- الموجودات المخبرية مثل (البيلة البروتينية – الشحوم الثلاثية – الكوليسترول- الكرياتنين).

٤- تم اعتماد القيم المرضية التالية:

- الضغط الشرياني أكثر من ٨٥/١٣٠ ملم ز
- البيلة البروتينية (<١٥٠ملغ وأقل من ٣,٥غ /اليوم)- البيلة النفروزية (<٣,٥غرام/اليوم)
- الشحوم الثلاثية (<٢٥٠مغ/دل)- الكولسترول (<٢٠٠مغ/دل) – الكرياتينين (<١,٣ مغ/دل)

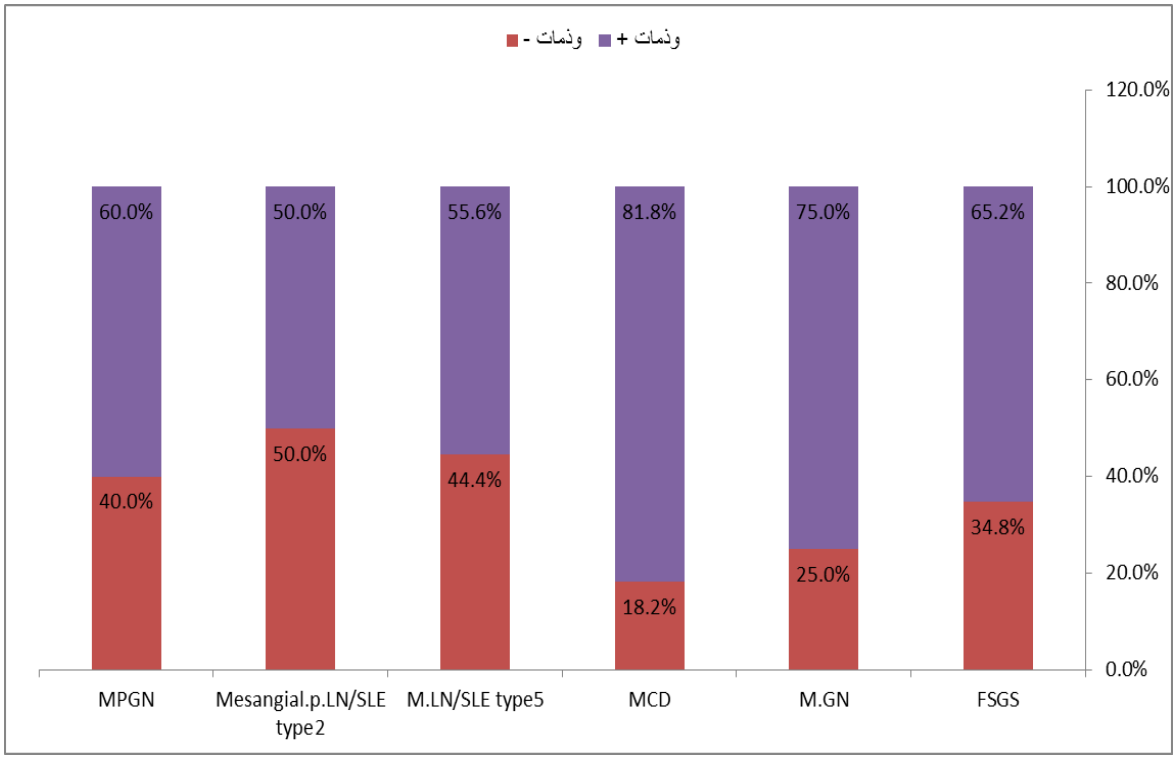
الجدول رقم ٢٩ : توزع المرضى حسب المتلازمات السريرية

المتلازمة	عدد المرضى	النسبة
المتلازمة Nephrotic syndrome النفروزية	٥٣	٥٣.٥٤٪
المتلازمة اللاعرضيةAsymptomatic	٢٦	٢٦.٢٦٪
المتلازمة Nephritic syndrome الكلوية الحادة	١٤	١٤.١٤٪
الشكل المترقي بسرعةRPGN	٥	٥.٠٥٪
Chronic glomerulonephritis وكلية مزمن التهاب كبب	١	١.٠١٪

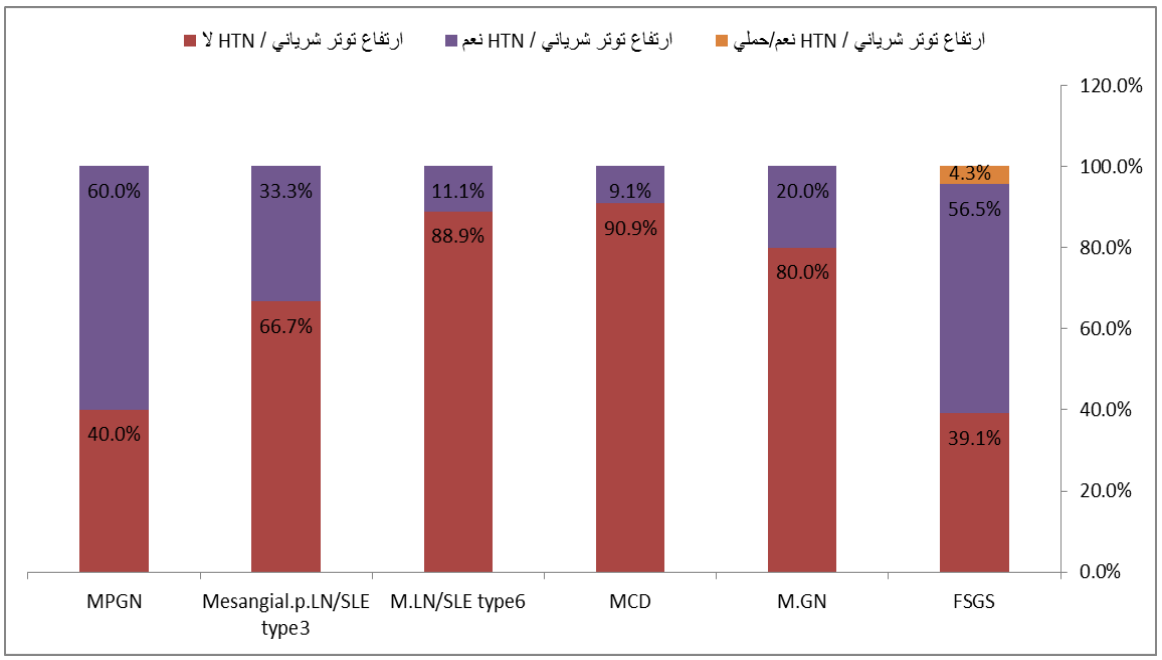
الإجمالي الكلي	٩٩	١٠٠.٠٠٪

التشخيص	عدد المرضى	وذمات				ارتفاع توتر شرياني / HTN						بيلة دموية مجهرية			
		-		+		لا		نعم		نعم/حملي		لا		نعم	
		عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة
FSGS	٢٣	٨	٣٤.٨٪	١٥	٦٥.٢٪	٩	٣٩.١٪	١٣	٥٦.٥٪	١	٤.٣٪	٨	٣٤.٨٪	١٥	٦٥.٢٪
M.GN	٢٠	٥	٢٥.٠٪	١٥	٧٥.٠٪	١٦	٨٠.٠٪	٤	٢٠.٠٪		٠.٠٪	٨	٤٠.٠٪	١٢	٦٠.٠٪
MCD	١١	٢	١٨.٢٪	٩	٨١.٨٪	١٠	٩٠.٩٪	١	٩.١٪		٠.٠٪	٨	٧٢.٧٪	٣	٢٧.٣٪
M.LN/SLE type٥	٩	٤	٤٤.٤%	٥	٥٥.٦٪	٨	٨٨.٩٪	١	١١.١٪		٠.٠٪	٣	٣٣.٣٪	٦	٦٦.٧٪
Mesangial.p.LN/SLE type٢	٦	٣	٥٠.٠٪	٣	٥٠.٠٪	٤	٦٦.٧٪	٢	٣٣.٣٪		٠.٠٪	١	١٦.٧٪	٥	٨٣.٣٪
MPGN	٥	٢	٤٠.٠٪	٣	٦٠.٠٪	٢	٤٠.٠٪	٣	٦٠.٠٪		٠.٠٪	١	٢٠.٠٪	٤	٨٠.٠٪

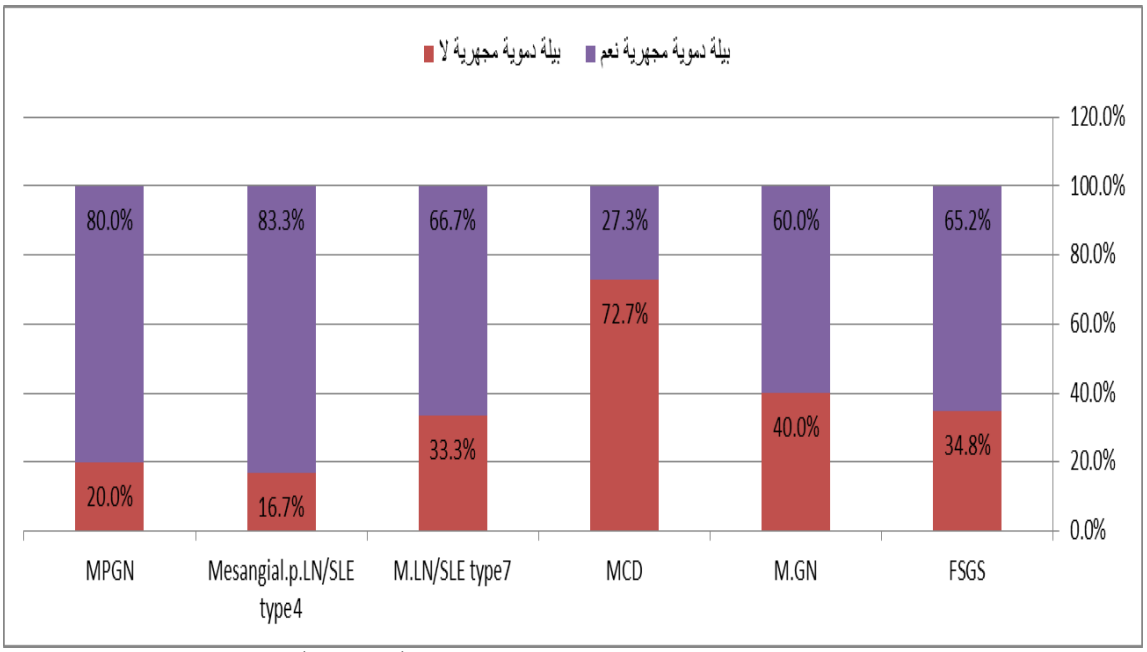
الجدول رقم (٣٠) : توزع المرضى حسب التظاهرات السريرية



الشكل رقم (١٢): توزع المرضى حسب الوذمات



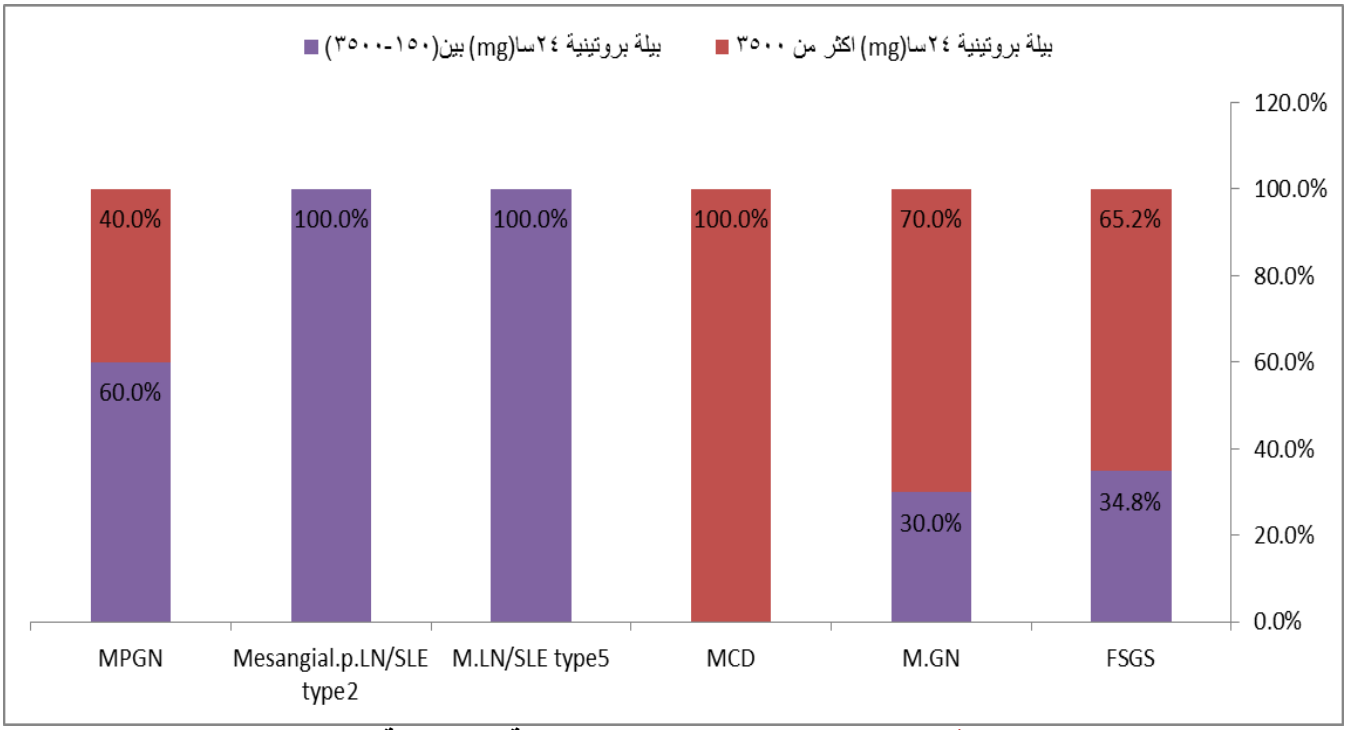
الشكل رقم (١٣) : توزع المرضى حسب الضغط الشرياني



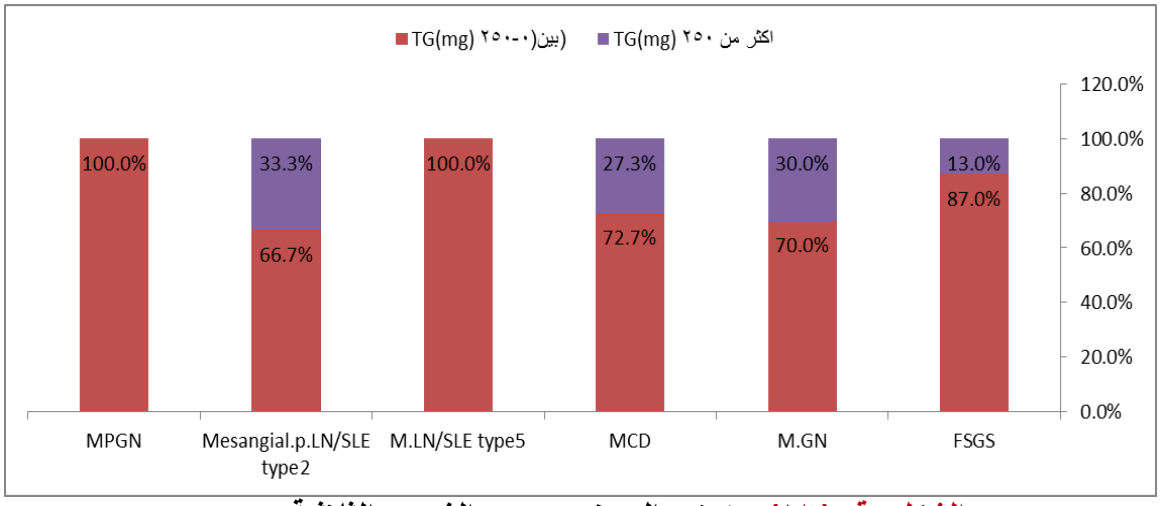
الشكل رقم (١٤) : توزع المرضى حسب البيلة الدموية

التشخيص	عدد المرضى	بيلة بروتينية 24سا(mg)				TG(mg)				chol(mg)				CREAT(mg)			
		بين(150-3500)		اكثر من 3500		بين(0-250)		اكثر من 250		الى حد ال200		اكثر من 200		اقل من 1.3		اكثر من 1.3	
		عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة
FSGS	23	8	34.8%	15	65.2%	20	87.0%	3	13.0%	16	69.6%	7	30.4%	10	43.5%	13	56.5%
M.GN	20	6	30.0%	14	70.0%	14	70.0%	6	30.0%	13	65.0%	7	35.0%	12	60.0%	8	40.0%
MCD	11		0.0%	11	100.0%	8	72.7%	3	27.3%	4	36.4%	7	63.6%	5	45.5%	6	54.5%
M.LN/SLE type5	9	9	100.0%		0.0%	9	100.0%		0.0%	8	88.9%	1	11.1%	6	66.7%	3	33.3%
Mesangial.p.LN/SLE type2	6	6	100.0%		0.0%	4	66.7%	2	33.3%	4	66.7%	2	33.3%	3	50.0%	3	50.0%
MPGN	5	3	60.0%	2	40.0%	5	100.0%		0.0%	4	80.0%	1	20.0%	1	20.0%	4	80.0%

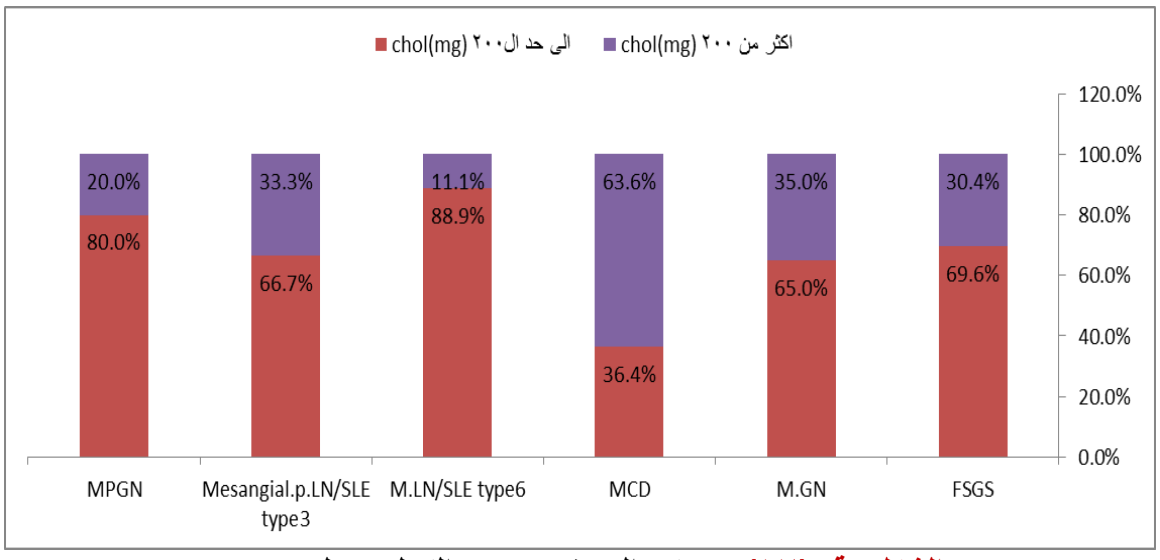
الجدول رقم (٣١) : توزع المرضى حسب الموجودات المخبرية



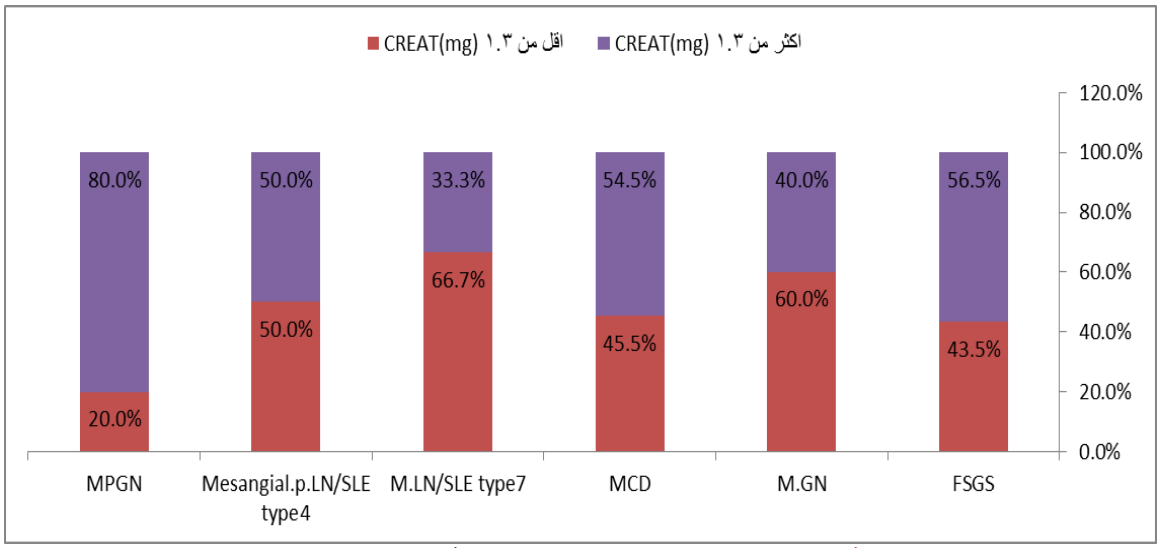
الشكل رقم (١٥) : توزع المرضى حسب البيلة البروتينية



الشكل رقم (١٦) : توزع المرضى حسب الشحوم الثلاثية



الشكل رقم (١٧) : توزع المرضى حسب الكولسترول

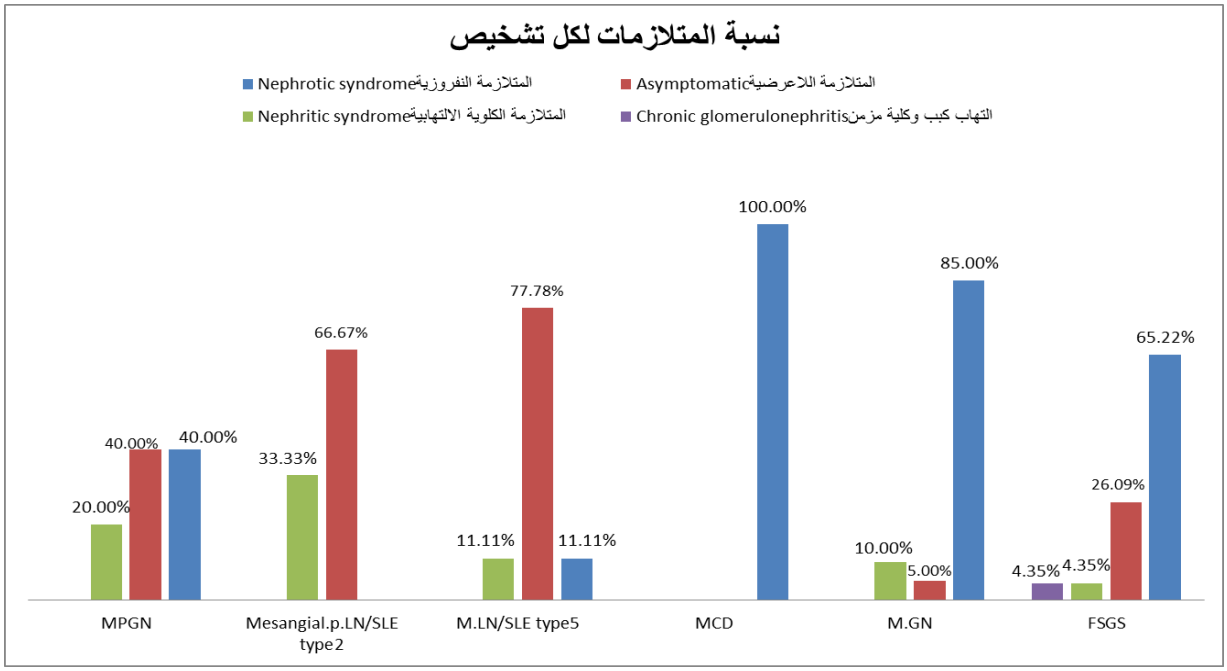


الشكل رقم(١٨) : توزع المرضى حسب رقم الكرياتينين

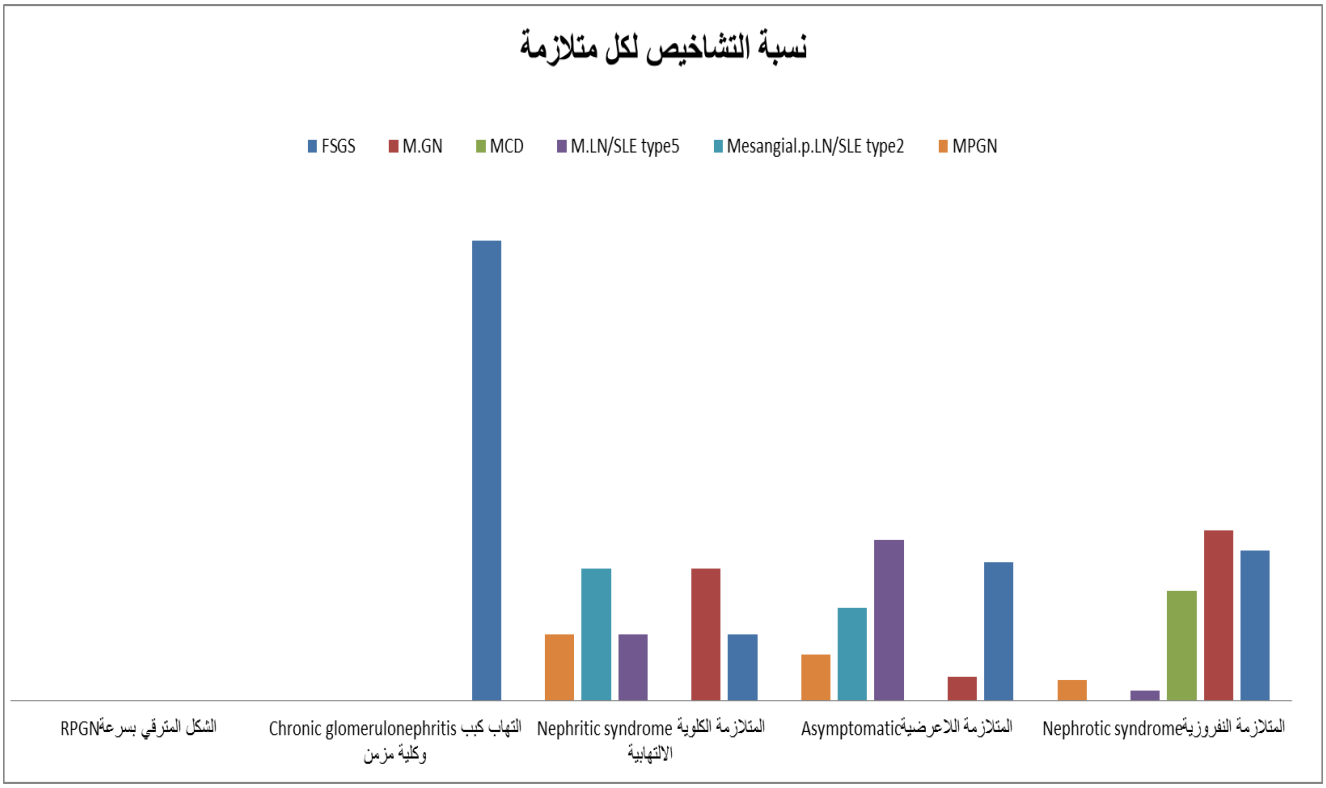
- تم دراسة العلاقة بين نسبة حدوث كل متلازمة سريرية و التهاب الكبب والكلية المسبب.

الإجمالي الكلي		الشكل RPGN المترقي بسرعة		Nephritic syndrome المتلازمة الكلوية الالتهابية		Chronic glomerulonephritis التهاب كبب وكلية مزمن		Asymptomatic المتلازمة اللاعرضية		Nephrotic syndrome المتلازمة النفروزية		المتلازمة / التشخيص
نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	نسبة	عدد	
100%	23	0%		4.35%	1	4.35%	1	26.09%	6	65.22%	15	FSGS
100%	20	0%		10%	2	0%		5%	1	85%	17	M.GN
100%	11	0%		0%		0%		0%		100%	11	MCD
100%	9	0%		11.11%	1	0%		77.78%	7	11.11%	1	M.LN/SLE type5
100%	6	0%		33.33%	2	0%		66.67%	4	0%		Mesangial.p.LN/SLE type2
100%	5	0%		20%	1	0%		40%	2	40%	2	MPGN
100%	4	100%	4	0%		0%		0%		0%		RPGN
100%	4	0%		50%	2	0%		25%	1	25%	1	Amyloidosis
100%	3	33.33%	1	33.33%	1	0%		0%		33.33%	1	F&G GS
100%	3	0%		0%		0%		100%	3	0%		Ig A Nephropathy
100%	3	0%		66.67%	2	0%		33.33%	1	0%		F.Proliferative GN/SLE type3
100%	3	0%		0%		0%		0%		100%	3	Diffuse LN/SLE type4
100%	2	0%		0%		0%		0%		100%	2	PS.GN
100%	2	0%		100%	2	0%		0%		0%		Diff.Proliferative GN
100%	1	0%		0%		0%		100%	1	0%		M.GN/Histocytosis
100.00%	99	5.05%	5	14.14%	14	1.01%	1	26.26%	26	53.54%	53	الإجمالي الكلي

الجدول رقم (٣٢) : عدد و نسبة المتلازمات السريرية لكل تشخيص



الشكل رقم (١٩) : توزع المتلازمات السريرية حسب أشكال التهاب الكبب والكلية



الشكل رقم (٢٠) : توزع أشكال التهاب الكبب والكلية حسب المتلازمة السريرية

مناقشة النتائج :

- نسبة المرضى الذين احتاجوا لخزعة (٢٣%) من مرضى شعبة الكلية.
- شكّل التصلب الكبي البؤري القطعي البدئي النسبة الأكبر للحالات قبل- ومع عزل المرضى المستبعدين - (٢٣,٢٣%) , يليه اعتلال الكلية الغشائي بفروق بسيطة حيث شكل نسبة (٢٠,٢٠%).
- تلا ذلك الداء الكلوي قليل التبدلات (١١,١١%) ثم التهاب الكلية الذأبي بتفوق ملحوظ لشكله الغشائي (٩,٠٩%) على الميزانشيمي منه (٦,٠٦%)
- الجدير بالذكر أن نسبة الرفض الحاد كانت ١٠.٤٠ % من مجمل الخزعات.
- نسبة المرضى المستبعدين من الدراسة كانت ٢١%.
- ٥٠% من الحالات المستبعدة سببها الرفض المناعي , و٣٠ % عمر تحت ١٥ سنة.
- ازداد حدوث التهابات الكبب والكلية في الفئة العمرية الأولى (١٥-٤٠) بشكل ملاحظ أكثر من الفئتين الأخريين, وكان معدل العمر الوسطي حوالي ٣٦ سنة.
- رجَح حدوث كل من (FSGS-MGN-MCD) عند الذكور أكثر من الاناث على العكس من التهاب الكلية الذأبي – نمط خامس الحاصل بأغلبية حاسمة عند الاناث حوالي (٩ الى ١). في حين تساوت النسبة عند كلا الجنسين في مرضى النمط الثاني من LN.
- شكّلت المتلازمة النفروزية نسبة ٥٣,٥٤% من مرضى الدراسة المقبولين, تلاها المتلازمة اللاعرضية بفارق كبير نسبياً ثم الكلوية الحادة .
- بالنسبة للتظاهرات السريرية حدثت في جميع الأشكال بنسب متفاوتة, حيث كان تواتر الوذمات أكبر في MCD(٨١,٨%) و MGN(٧٥%) ثم FSGS (٦٥,٢%) و MPGN(٦٠%)...الخ
- ازداد ترافق الضغط الشرياني بشكل كبير مع الشكل المنمي الميزانشيمي البدئي (٦٠%) والتصلب الكبي البؤري المقطعي(٥٦,٥%).
- أما البيلة الدموية فقد رجحت بشكل ملحوظ في النمط الرابع من الذئبة (٨٣,٣%) و الشكل المنمي الميزانشيمي البدئي(٨٠%).
- كانت البيلة البروتينية نفروزية المجال في جميع حالات MCD , دون حدوثها في الأشكال الذأبية (الغشائي والمنمي الميزانشيمي).
- ترافق ارتفاع الشحوم الثلاثية مع الأشكال (منمي ميزانشيمي ذأبي - MCD – MGN – FSGS) دون ترافقه مع الشكل الغشائي الذأبي والمنمي الميزانشيمي البدئي.
- حدث ارتفاع الكوليسترول الكلي في جميع الحالات مع تزايد ملاحظ عند مرضى MCD (٦٣,٦%), وأقل حدوث في الشكل الغشائي من الذأبة(١١,١%).
- ترقى الكرياتنين في جميع الالتهابات الكبية المشخصة بنسب متفاوتة أعلاها في MPGN(٨٠%), يليها FSGS بنسبة (٥٦,٥%).

- **من خلال دراسة العلاقة بين المتلازمة السريرية وأشكال GN الناتجة تبين أن:**

١. تظاهر MCD يتمّ بالمتلازمة النفروزية لوحدها أي نسبة (١٠٠%) , تلاه MGN بنسبة (٨٥%), ثم التصلب الكبي البؤري (٦٢,٢٢%) والمنمي الميزانشيمي (٤٠%).
٢. المتلازمة اللاعرضية حققت النسبة الأعلى بالتظاهر لدى مرضى النمط الثاني والخامس من التهاب الكلية الذأبي.
٣. المتلازمة الكلوية الحادة شكلت أعلى نسبة حدوث لها في الشكل الميزانشيمي التالي للذأبة(٣٣,٣٣%), والمنمي الميزانشيمي البدئي (٢٠%).

- **بالمقارنة مع دراسات عالمية و مجاورة (الجدول رقم ٣٣)**

الدراسة	العينة	نمط GN الأشيع	الثاني في الشيوع	المتلازمة النفروزية
الأمريكية[٣٣] أيار-١٩٩٦	٣٤٠ مريض	FSGS	MGN	MGN(عند البيض)
الإيرانية[٣٢] - ٢٠٠١	٤٠٧ مرضى	MGN	IgA.GN	MGN
السعودية[٣٥,٣٤] - ١٩٩٦	١٨٦ مريض	FSGS	IgA.GN/MGN	FSGS
دراستنا - ٢٠١٦	٩٩ مريض	FSGS	MGN	MGN

الجدول رقم (٣٣) : مقارنة بين دراستنا و الدراسات العالمية والمجاورة

محددات الدراسة

- صغر حجم العينة المدروسة حيث لاتمثل جميع مرضى التهاب الكبب والكلية.
- اعتماد مركز واحد للدراسة.
- عدم القدرة على الحصول على بعض نتائج التشريح المرضي المجراة خارج المستشفى لعدم تعاون المرضى.
- تحديد مدة الدراسة.

التوصيات

- الاهتمام بالعلامات السريرية الموجهة للداء الكبي والاسراع في أخذ الاجراءات اللازمة.
- العمل على المراقبة الدورية للضغط الشرياني واجراء تحاليل أساسية لتحري الاضطرابات البولية اللاعرضية مثل تحليل البول والراسب.

الخلاصة:

- اختلاف هام في تواتر و حدوث التهابات الكبب والكلية حسب العمر و الجنس.
- أشيع شكل لالتهاب الكبب والكلية المثبت بالخزعة الكلوية هو التصلب الكبي البؤري القطعي FSGS البدئي السبب بما يتوافق مع الفرضية البحثية , يليه الاعتلال الغشائي بفروق بسيطة.
- يُشكل التهاب الكبب والكلية الغشائي السبب الأهم والأشيع للمتلازمة النفروزية, وهو مايتوافق مع الفرضية أيضاً. كما لوحظ أنّ MGN هو السبب الأشيع للمتلازمة الكلوية الحادة.
- تتظاهر كل حالات الداء الكلوي قليل التبدلات بالمتلازمة النفروزية.
- أشيع متلازمة سريرية هي المتلازمة النفروزية يليها المتلازمة اللاعرضية بفارق نسبي كبير.

REFERENCES

١. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int*. ١٩٩٦;٤٩:٨٠٠-٨٠٥.

٢. Topham PS, Harper SJ, Furness PN, et al. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *QJM*. ١٩٩٤;٨٧:٣٢٩-٣٣٥.

٣. Hausmann R, Grepl M, Knecht V, Moeller MJ. The glomerular filtration barrier function: New concepts. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. ٢٠١٢;٢١: ٤٤١-٤٤٩.

٤. Springberg PD, Garrett LE Jr, Thompson AL Jr, et al. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: Results of a ٢٠-year follow-up study. *Ann Intern Med*. ١٩٨٢;٩٧:٥١٦-٥١٩.

٥. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. ١٩٩٨;٣٣٨:١٢٠٢-١٢١١.

٦. Cameron JS. Nephrotic syndrome in the elderly. *Semin Nephrol*. ١٩٩٦;١٦: ٣١٩-٣٢٩.

٧. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: A comparison of renal biopsy findings from ١٩٧٦–١٩٧٩ and ١٩٩٥–١٩٩٧. *Am J Kidney Dis*. ١٩٩٧;٣٠:٦٢١-٦٣١.

٨. Hanko JB, Mullan RN, O'Rourke DM, et al. The changing pattern of adult primary glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant*. ٢٠٠٩;٢٤:٣٠٥٠-٣٠٥٤.

٩. Kaysen GA, Gambertoglio J, Felts J, Hutchison FN. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipemia in nephrotic patients. *Kidney Int*. ١٩٨٧;٣١: ١٣٦٨-١٣٧٦.

١٠. Humphreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int*. ١٩٩٤;٤٥:٢٦٦-٢٨١.

١١. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol*. ٢٠٠٩;٢٠:٢٩٩-٣١٠.

١٢. Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: A unifying hypothesis. *Kidney Int*. ٢٠٠٢;٦٢:١٣٧٩-١٣٨٤.

١٣. Glassock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: A clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol*. ٢٠٠٧;١٨:٢٢٢١-٢٢٢٥.

١٤. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int*. ٢٠١٢;٨١:١٩٠-١٩٥.

١٥. Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: Causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis*. ١٩٩٤;٢٣:٣٣١-٣٤٦.

١٦. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. ٢٠٠٩;CD٠٠٧٧٨٤.

١٧. Smith JD, Hayslett JP. Reversible renal failure in the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. ١٩٩٢;١٩:٢٠١-٢١٣.

١٨. Jennette JC, Falk RJ. Adult minimal change glomerulopathy with acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. ١٩٩٠;١٦:٤٣٢-٤٣٧.
١٩. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest*. ٢٠٠٦;١١٦:٢٨٨-٢٩٦.
٢٠. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease: Modification of diet in renal disease study group. *N Engl J Med*. ١٩٩٤;٣٣٠: ٨٧٧-٨٨٤.
٢١. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC ٧ Report. *JAMA*. ٢٠٠٣;٢٨٩:٢٥٦٠-٢٥٧٢.
٢٢. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. ٢٠١٣;٣(suppl ١):١-١٥٠.
٢٣. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med*. ١٩٩٦;٣٣٤:٩٣٩-٩٤٥.
٢٤. GISEN. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. *Lancet*. ١٩٩٧;٣٤٩:١٨٥٧-١٨٦٣.
٢٥. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. ٢٠٠١;١٣٥:٧٣-٨٧.
٢٦. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): A multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. ٢٠٠٨;٣٧٢: ٥٤٧-٥٥٣.
٢٧. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type ٢ diabetes. *N Engl J Med*. ٢٠١٢;٣٦٧:٢٢٠٤-٢٢١٣.
٢٨. Maroni BJ, Staffeld C, Young VR, et al. Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein-restricted diet. *J Clin Invest*. ١٩٩٧;٩٩:٢٤٧٩-٢٤٨٧.
٢٩. Sarasin FP, Schifferli JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. ١٩٩٤;٤٥: ٥٧٨-٥٨٥.
٣٠. Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. ١٩٩٤;٢٤:٤٢٧-٤٣٦.
٣١. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. ١٩٩٦;١٢٤:٤٧٧-٤٨٤.
٣٢. Afsoon Emami Naini١, Ali Amini Harandi, Shahrzad Ossareh,

Ahad Ghods, Bahar Bastani.Prevalence and Clinical Findings of Biopsy-Proven Glomerulonephritidis in Iran.

٣٣. Korbet SM, Genchi RM, Borok RZ, Shwartz MM. The racial prevalence of glomerular lesions in nephritic adults. Am J Kidney Dis ١٩٩٦;٢٧:٦٤٧-٥١.

٣٤. Mitwalli AH, Al Wakeel JS, Al Mohaya SS, Malik HG. Pattern of glomerular disease in Saudi Arabia. Am J Kidney Dis ١٩٩٦;٢٧: ٧٩٧-٨٠٢.

٣٥. Al-Homrany MA. Pattern of renal diseases among adults in Saudi Arabia: A clinicopathologic study. Ethn Dis ١٩٩٩; ٩:٤٦٣-٧.

النهاية