الجمهوريــة العربيــة الســورية
جامعـــــــــة دمشـــــــــق
كليــة الطــب - قســم التشــريح المرضـــــــــــــــــــي

تصنيف اعتلالات الكبب والكلية
في سورية
بمساعدة تقانات الومضان المناعي

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدكتوراه في التشريح المرضي

إعداد

د. عزيزة داغر المكن

إشراف

أ.د. شريف السالم

رئاسة

أ.د. لينا الحفار

مقدمة :

تعتبر الأمراض الكلوية من الأمراض الهامة عالمياً نظراً لانتشارها الواسع ، زيادة تواترها ، و إنذارها السيئ غالباً وما يترتب على ذلك من تكلفة اقتصادية مرتفعة . ولكنها ولحسن الحظ ليست بالدرجة نفسها من الخطورة لتكون أسباباً رئيسية للوفاة (١).

لقد غدت دراسة الأمراض الكلوية أكثر سهولة بعد تقسيمها إلى أربعة أقسام تعتمد على المكونات النسيجية الأساسية للكلية وهي : أمراض الكبب الكلوية ، أمراض الأنابيب ، أمراض الخلال وأمراض الأوعية الدموية (١). فالأمراض الكبية هي السبب الأشيع للمرض الكلوي المتقدم End-stage renal disease، حيث أن التهابات الكبب و الكلية و ارتفاع التوتر الشرياني هما أشيع سببين للأمراض الكلوية المزمنة في البلدان المتقدمة (٢)

التظاهرات السريرية الكلوية: تعتبر التظاهرات السريرية الكلوية الأولى هامة سريرياً لأن القدرة التعويضية للكلية كبيرة ، وبالتالي قد تكون الكلية متأذية قبل فترة من ظهور تلك الأعراض . و يمكن إدراج الأعراض الكلوية ضمن متلازمات معروفة ، بعضها خاص بالأمراض الكبية ، والأخرى توجد في أمراض قد تصيب أي من المكونات الكلوية، أهم التظاهرات السريرية للأمراض الكلوية: ١- المتلازمة النفروزية nephrotic syndrome (NS) : بيلة بروتينية أكثر من ٣ غ/ اليوم مع أو دون وجود نقص ألبومين .٢- متلازمة كلائية : بيلة دموية – عيانية عادة – مترافقة مع بيلة بروتينية خفيفة إلى متوسطة ، ارتفاع توتر شرياني . ٣- بيلة دموية أو بروتينية لا عرضية . ٤- قصور كلوي حاد / مزمن . ٥- التهابات السبيل البولي .٦- التحصي الكلوي . ٧- انسداد السبيل البولي و الأورام الكلوية التي تتظاهر بأعراض تعتمد على الموقع التشريحي للآفة.

أهمية خزعة الكلية و استطباباتها :

يعتبر تحليل البول هو الخطوة الأولى في البرنامج الاستقصائي للمرض الكلوي نظراً لسهولة إجرائه و زهد تكلفته(٣) إلا أن خزعة الكلية هي أهم وسيلة تشخيصية نظراً لما تقدمه من معلومات تفيد في تشخيص الإصابة الكلوية و تعكس مستوى فعالية المرض، فهي أداة هامة لتقييم مريض الداء الكلوي (٤-٥-٦) حيث تتيح وضع تشخيص دقيق و الحصول على معلومات عن تطور و إنذار المرض و بالتالي المقاربة المنطقية و المناسبة لعلاج المرض (٧-٨-٩). و حتى في الحالة التي تكون فيها الأذية الكلوية في مراحلها النهائية فإن الخزعة

يمكن أن تزود بمعلومات تفيد في تحديد امكانية نكس المرض بعد زرع الكلية . بالإضافة إلى أهميتها في تدبير متلقي الكلية المزروعة ، فهي الطريقة الأكثر دقة لتحديد وجود أضداد – أو الرفض المتواسط بالخلايا T – النخر الأنبوبي الحاد ، الانسمام الكلوي بالسيكلوسبورين ، أو تطور التهاب كبب و كلية ناكس أو جديد في الطعم الكلوي.

تستطب خزعة الكلية في العديد من الحالات منها البيلة الدموية المعزولة ، البيلة البروتينية الخفيفة و المتوسطة ، المتلازمة النفروزية ، المتلازمة الكلائية ، الشك بالتهاب كبب و كلية ، القصور الكلوي الحاد و المزمن ، الورم الكلوي عند بعض المرضى والتظاهرات الكلوية لمرض جهازي مثل التهاب الكلية الذأبي الذي يعتبر اختلاط شائع للذأب الحمامي الجهازي SLE . (١٠)

تعتبر قراءة خزعة الكلية من الأمور الاختصاصية في علم التشريح المرضي ، نظراً لتعدد أنماط الأدواء و المكونات الكلوية ، كما أن دقة التشخيص تتطلب أيضاً تعاونا بين المشرح المرضي وأخصائي الكلية ومن هنا كانت الحاجة ملحة إلى تطوير تقانات قراءة خزعة الكلية بإدراج الومضان المناعي و المجهر الالكتروني كوسائل تشريحية مرضية أساسية في دراسة الخزعة .

الومضان المناعي:

هو تقانة مخبرية شائعة الاستخدام في المجالات البيولوجية، و قد اعتمدت على عمل رائد لكل من Coons و Kaplan (١١-١٢) ومن ثم Mary Osborne (١٣) التي استخدمت تقانة الومضان المناعي بشكل واسع في البحوث و التشخيص السريري . ولكن أول من وصف ظاهرة التألق هو العالم الانكليزي Sir George Stokes عام 1852. حيث لاحظ تحرر الطاقة من الجزيئات بشكل ضوء وهذا يحدث على المستوى الذري لكل العناصر ، حيث أن الالكترونات المتوضعة في أماكن منخفضة الطاقة تمتص طاقة من الفوتون بشكل حزمة طاقة ضوئية و بالتالي تزداد طاقتها إلى مستوى أعلى فيصبح موضع الالكترون ذو الطاقة العالية غير مناسب فيقوم بتحرير الطاقة الزائدة بشكل ضوء ليعود إلى مكانه المناسب و هذا ما يسمى الومضان . تفيد تقانة الومضان في المجال الحيوي حيث تستخدم في الفلورة المناعية .

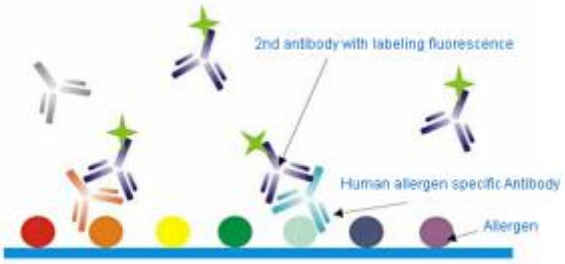
آلية الومضان المناعي : يعتمد الومضان المناعي على ربط الجزيء ذي الأهمية الحيوية مع Fluorophore – الذي غالباً ما يكون

Fluorescein isothiocyanate– green fluorescence (FITC)

أو Tetramethyl rhodamine isothiocyanate– red fluorescence (TRITC)

و هذا الجزيء يكون ضد antibody و يرتبط (بشكل مباشر أو غير مباشر) مع مستضد antigen و بالتالي نستطيع تحديد مكان وطبيعة الارتباط الضدي المستضدي الخاص بتقانة التألق (١٤) . كما توضح الصورة رقم (١)

صورة رقم (١) آلية الومضان المناعي

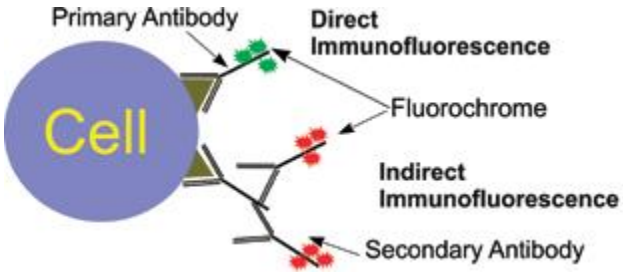


الومضان المناعي المباشر و غير المباشر Direct and Indirect Methods :

الومضان المناعي المباشر: يوجد ضد واحد فقط ، يرتبط مع كل من fluorophore و المستضد .

الومضان المناعي غير المباشر: يوجد ضدان ، الضد الأولي يرتبط مع المستضد من طرف ومع الضد الثانوني المرتبط مع fluorophore من طرفه الآخر .كما هو موضح بالصورة رقم (٢)

صورة رقم (٢) تبين الفرق بين الومضان المناعي المباشر و غير المباشر



إن الومضان المناعي المباشر أقل استخداماً من غير المباشر بشكل عام . وهو أسهل و أسرع ، ولكنه أكثر كلفة و أقل إشارة .أما الومضان غير المباشر فهو أكثر حساسية ،و يحدث فيه

تضخيم للإشارة لأنه قد يلتصق أكثر من ضد ثانوي بالضد الأولي. ولكنه يستغرق زمناً أطول كما تكون الأرضية أكثر لمعاناً في العينات التي تحتوي على غلوبولينات مناعية داخلية المنشأ .

لمحة تاريخية :

تعتبر خزعة الكلية من الوسائل الأساسية في تشخيص الأدواء الكلوية المتعددة . أخذت أول خزعة كلية عام ١٩٢٣ بإجراء جراحي مفتوح (١٥) ثم طبقت المقاربة عبر الجلد منذ عام ١٩٥١ (١٦) ثم بعد بضع سنوات قدم Kark وصفاً لإجراء الخزعة و المريض في وضع منبطح بالحد الأدنى من الازعاج(١٧)

أما عند الأطفال فقد سجلت العديد من المراكز خبرات ناجحة في أخذ الخزعة من الأطفال عن طريق منظار البطن laparoscopic كبديل للفتح الجراحي (١٨) ويمكن إجراء الخزعة الكلوية عند الأطفال إما عبر الجلد أو عبر منظارالبطن أو عن طريق الفتح الجراحي (١٩). وعموماً يعتبر إجراء خزعة الكلية عبر الجلد استقصاء منخفض الخطورة (٢٠).

آليات الداء الكلوي :

الداء الكبي :

١ –الآلية المناعية : إن العديد من الاضطرابات الكبية سببها مناعي في حين أنه يشكل سبباً لقليل من الاضطرابات الأنبوبية الخلالية و الوعائية ، والأذية المناعية هي عمليات إما متواسطة بالخلايا أو متواسطة بالأضداد، و يحتاج تحديد الأذية المتواسطة بالأضداد في النسيج الكلوي إلى ومضان مناعي . إن معظم الاعتلالات الكبية تحدث نتيجة لاتحاد الضد مع مستضد ومن ثم تترسب هذه المعقدات المناعية في الكبة. هذه المستضدات قد تكون داخلية المنشأ وتوجد بأمراض مثل الذأب الحمامي الجهازي و تتضمن أجزاء من مكونات النواة مثل DNA ،أو المستضدات خارجية المنشأ تتكون عادة من كائنات مجهرية مثل المنتجات الجرثومية ، مستضدات التهاب الكبد B,C .

وتتوضع المعقدات المناعية الجائلة في ميزانجيوم الكبة و تحت الخلايا البطانية و بشكل أقل يمكن أن توجد تحت الخلايا الظهارية حيث تتميز بعض الأمراض بترسبات في مكان واحد في حين أن أمراضاً أخرى تكون المعقدات المناعية مترسبة في أكثر من مكان . وعندما تترسب المعقدات تتثبت المتممة و نشاهد ارتشاحاً بالكريات البيض ، التي تتراكم في لمعة الشعيرات ومن ثم ترتشح إلى الميزانجيوم الذي تنقسم خلاياه و تمتد إلى جدر الشعيرات المحيطة به .

إن أسماء العديد من الاضطرابات الكبية ذات معيار تشخيصي ، في حين أن الإنذار و المعالجة تعتمد على معرفة توضعات المعقدات المناعية في الكبة .

إن الأذية المناعية المحدثة بالأضداد تنتج من تشكل معقدات مناعية بالمكان . وهذا يحدث في حالتين رئيسيتين .إما أن يكون الضد موجهاً ضد مكون داخلي في الكبة مثل جزء من الغشاء القاعدي أو أحد المكونات الخلوية ،أو قد يصل المستضد الكبة الكلوية من الدوران و يزرع في أماكن خاصة وعندها يتحد الضد مع المستضد المزروع مشكلاً معقداً مناعياً موضعياً، و الأضداد الموجهه ضد مكونات الغشاء القاعدي تعرف بالأضداد المضادة للغشاء القاعدي وهي تأخذ نمطاً خطياً بالومضان المناعي في حين أن المستضدات المزروعة عندما تتحد مع الضد في المكان تعطي نمطاً ومضانياً حبيبياً .

تشاهد الأذية المناعية المتواسطة بالخلايا عند الإنسان في الاضطرابات الخلالية الحادة مثل التهاب الخلال الحاد دوائي المنشأ و أنماط محددة من رفض الطعم الكلوي

قد يكون لعناصر المتممة و خصوصاً C5b–C9 دورٌ كبيرٌ في انتاج أذية شكلية ووظيفية و خصوصاً في الكبة الكلوية حيث سجلت العديد من البراهين الحديثة دوراً هاماً لكل من السيتوكينات و خصوصاً IL–1 و TNF بالإضافة إلى platelet–derived (PDGF) growth factor و transforming growth factor–β (TGF–β) في نشوء وإنذار الأدواء الكبية .

٢–الآلية غير المناعية :

هناك العديد من الآليات الهامة التي ينتج عنها أذيات كبية واضحة بحالات متعددة .منها

أذية الخلايا الظهارية الحشوية بمؤثرات مختلفة مسببة انتباج هذه الخلايا و فقدانها للنواتئ القدمية . في حين قد تؤدي أذيات أخرى إلى تفجي الخلايا أو تجمع قطيرات البروتين المعاد امتصاصها ، أو التصاق الخلايا مع الغشاء القاعدي مع فقدان واضح لوظيفة النفرونات في حين تتضخم باقي النفرونات بعملية تكيف مبدئية ثم تترافق هذه التبدلات مع تصلب كبي قطعي مخفضاً الرشح الكبي و مسبباً بيلة بروتينية ثقيلة .

الأذية الأنبوبية و الخلالية :

تتضمن الآلية الإمراضية للأذية الأنبوبية الخلالية عمليات مناعية (متواسطة بالأضداد و الخلايا) مع إطلاق السيتوكين و ظهور تأثيره و كذلك تفاعل الوسائط الالتهابية ، و تنتج

التبدلات المزمنة (التليف الخلالي و الضمور الأنبوبي) عن السيتوكين (PDGF and TGF-β) و المتممة (C5) والتجاذب الكيماوي لمولدات الليف و من تفاعل مولدات الليف مع metalloproteinases و الـ IL-1, TNFα, و epidermal growth factor ، و تنتج مولدات الليف الكولاجين نمط I, III, IV, V; . إن خلايا الأنابيب قادرة على تركيب الكولاجين نمط I و III بالإضافة إلى النمط IV (كولاجين الغشاء القاعدي).

الأذية الوعائية :

الكلية هي عادة هدف للأذيات الوعائية بسبب الجريان الدموي الكبير، والوظيفة الكلوية تعتمد بشكل أساسي على الجريان و الضغط الدموي وأي تغيير في أحدهما ممكن أن يحمل تأثيرات عميقة . أهم الآفات التي تؤثر على الأوعية : ١- التخثر و التخلط ٢- ترسب الفبرين في جدر الشرايين و الشرينات و الشعيرات .٣- التهاب و تنخر جدر الأوعية ٤- التصلب الشرياني .

تختلف المظاهر التشريحية المرضية الأساسية لهذه الأذيات الوعائية قليلاً عما يشاهد في أعضاء أخرى ، و تنتج أهم هذه المظاهر عن تفعيل الصفيحات و ترسب الفبرين الجداري وهذا يسبب شذوذات مختلفة في أوعية مختلفة الحجم . ففي الشرايين الصغيرة (داخل فصيصية) يوجد تكاثر للخلايا العضلية الملساء مع تكاثر في البطانة الداخلية لهذه الأوعية وحدوث تضيق واضح في اللمعة . حيث يترافق ترسب الفبرين في جدر الشرينات مع أذية الخلايا البطانية و تخثر موضعي ، وغالباً مع امتداد الخثرة إلى داخل الكبة ، فتنتبج الخلايا البطانية في الكبة وتزداد سماكة جدر الشعيرات مع تراكم الفبرين تحت الخلايا البطانية كما تتمدد المناطق الميزنجيالية بسبب ترسبات الفبرين ، وتتضمن نتائج هذه التبدلات تشكل أمهات الدم المجهرية و درجات متفاوتة من تصلب الميزانجيوم و تضاعف جدر الشعيرات .(٢١)

تدبير الخزعة الكلوية :

عندما تؤخذ الخزعة عن طريق الإبرة فبشكل مثالي يجب أن نأخذ خزعتين. توخذ من الخزعة الأولى عينتان أو أكثر بسماكة ٠,٥ – ١ ملم من كل نهاية بواسطة مشرط ثم توضع في محلول بارد من cacodylate buffer أو glutaraldehyde in phosphate 2% و ذلك لدراستها بالمجهر الالكتروني و باقي العينة توضع في مصل ملحي . إذا كانت الخزعة الثانية كافية فتؤخذ عينات اضافية للمجهر الالكتروني في حين أن باقي الخزعة توضع و تجمد في الآزوت السائل أو في الايزو بنتان المبرد بالثلج الجاف لدراستها بمجهر الومضان المناعي . أما في حال كانت الخزعة صغيرة جداً فيجب تقسيم العينة للمجهر الالكتروني و مجهر الومضان

المناعي لأن المعلومات التي يزودنا بها المجهر الضوئي يمكن الحصول عليها من دراسة المقاطع المتبقية من المجهر الالكتروني أو الومضان المناعي .

المجهر الضوئي :

هناك العديد من المثبتات التي ينصح باستخدامها لدراسة خزعة الكلية بالمجهر الضوئي حيث يعتقد العديد من المشرحين المرضيين أن المحاليل الزئبقية هي الأفضل إذ أنها تزودنا بأفضل التفاصيل سواء بالنسبة للشكل العام للنسيج أو للتفاصيل الخلوية .من المثبتات التي استخدمت بكثرة Zenker, Helly, Bouin, و Van der Griff وكذلك الفورمالين ١٠% ، و للبحث عن الغليكوجين أو بلورات البولة أو حمض البول أو أي من المواد القابلة للانحلال في الماء يجب تثبيت النسيج بالايتانول ، و كما ينصح باجراء العديد من الملونات الخاصة للتقييم الروتيني لخزع الكلية ، فمن وجهة نظر عملية يعتبر الـ periodic acid–Schiff (PAS) هو الأكثر فائدة و الأكثر سهولة في التحضير ، فهو يوضح أغلب المعلومات التي يوضحها ملون الفضة و ملون الماسون Masson trichrome stain .

ينصح بأن تقطع الخزعة بكامل سماكتها و بشكل متسلسل و يوضع ٣–٤ مقاطع على كل صفيحة ، و بفاصل كل خمس صفائح ، تلون صفيحة بالهيماتوكسيلن ايوزين و أخرى بالـ PAS . و بتكرار هذه العملية نتمكن من فحص الغالبية العظمى من الكبب ، و تحفظ باقي الصفائح في حال احتجنا إلى تلوين خاص . (٢٢)

الكيمياء المناعية النسيجية :

الومضان المناعي يمكن أن يستخدم على نسيج طازج أو مثبت، حيث يعتبر إجراء الومضان المناعي المباشر على مقاطع مجمدة طريقة أبسط و أسرع وذات نتائج أكثر إرضاءً ،في حين أن الومضان غير المباشر يستخدم لحساسية أكثر أو لأضداد خاصة.

يوجه الخزء من الخزعة المخصص للومضان المناعي في مركب إسجاء مثالي للمقطع المجمد على قطعة من الفلين و تجمد بغمرها في وعاء يحوي إما ايزوبنتان أو ميتيل بونات محاط بالآزوت السائل أو بالثلج الجاف . تؤخذ مقاطع بسماكة ٢– ٤ ميكرون و تلون بالأضداد النوعية و تفحص بالأشعة فوق البنفسجية باستخدام إما إنفاد الضوء أو الإضاءة العرضية ، و تقدر التفاعلات شخصياً اعتماداً على مقياس من ٠ إلى ٤ و يسجل من قبل المشرح المرضي . الأضداد الأكثر استخداماً هي المستخدمة IgG, IgA, IgM , kappa and, C1q, C3 , lambda light chains, fibrinogen or fibrin, كما يمكن استخدام تلوينات مناعية أخرى.

لتشاخيص انتقائية فمثلاً C4d مفيد جداً في تشخيص الرفض الخلطي الحاد (٢٣-٢٤) و التلوين المناعي لفيروس الـ BK يساعد في تشخيص الاعتلال الكلوي بـ BK (٢٥-٢٦)

أما في الحالات التي لا توجد كبب كلوية في الجزء من العينة المخصص للدراسة بتقنية الومضان المناعي ، فإنه يمكن و بنجاح استخدام المقاطع النسيجية المخصصة للدراسة بالمجهر الضوئي بعد معاملتها بالبروناز (٢٧) ولكن من الجدير بالذكر أن حساسية C3 على هذه المقاطع يكون أقل منه على المقاطع المجمدة .

كما يمكن إجراء دراسة كيماوية مناعية نسيجية على مقاطع مثبتة بالبارافين باستخدام تقنية الـ immunoperoxidase هذه التقنية التي استخدمت بشكل شائع في التشريح المرضي لم تعد تلاقي هذا القبول الواسع في التقييم الروتيني لخزع الكلية ، وذلك لأنها قد لا تكون حساسة للتفاعلات الضعيفة و لأن الأنماط المختلفة من الفاعلية يمكن كشفها بسهولة أكثر بمجهر الومضان المناعي ، و مع تطور الطرق و أنظمة التقييم مثل EnVision horseradish peroxidase method التي تهمل التلون اللانوعي للأرضية الناتج عن البيوتين داخلي المنشأ أصبح بالإمكان الحصول على نتائج موثوق بها على مقاطع مثبتة بالفورمالين و محفوظة بالبارافين (٢٨).

قراءة خزعة الكلية :

يعتبر العديد من المشرحين المرضيين أن قراءة خزعة الكلية من الأمور غير السهلة ، حيث أن كل نمط نسيجي خاص بالمجهر الضوئي يمكن أن يشاهد في عدة أمراض (٢٩-٣٠-٣١) و قد ازدادت هذه القراءة تعقيداً في السنوات الأخيرة بسبب التغيرات في مقاربة و تصنيف الأمراض الكبية و إضافات الومضان المناعي و المجهر الالكتروني ، و لكن تشخيص خزعة الكلية يعتمد على موجودات الملاحظة الدقيقة نفسها و الربط مع السريريات ، و معرفة المنظر الطبيعي أساسي لاكتشاف التغيرات التي قد تحدث في مكونات الكلية .

نقيم في خزعة الكلية :

*** الكبب الكلوية**

بالمجهر الضوئي : حجمها – خلويتها – هل التبدلات شاملة للكبة أم في جزء منها – الميزانجيوم – جدر الشعيرات الدموية – النخر – وجود صمات – الالتصاق مع محفظة بومان وجود توضعات مناعية (نمطها و توضعها) – وجدو أهلة نمطها و نسبتها المئوية – وجود تصلب – وجود كريات بيض .

بمجهر الومضان المناعي : تفاعل سلبي أم ايجابي و نموذج التوضعات (خطية – عقيدية – حبيبي) و شدتها .

***الأنابيب :**

المجهر الضوئي : وجود نخر ، توسع ، وجود أسطوانات ، تبدلات ترميمية ، وجود بلورات ، اندخالات خلوية ، تفجي ، حالة الغشاء القاعدي .

بمجهر الومضان المناعي :وجود توضعات و نمطها و شدتها .

***الأوعية الدموية :**

المجهر الضوئي : التبدلات بالطبقة المرنة ، ضخامة الطبقة المتوسطة ، التنكس الهياليني ، الصمات ، النخر ، الالتهاب ، الجهاز المجاور للكبب .

بمجهر الومضان المناعي : وجود توضعات و نموذج توزعها .

***الخلال :**

المجهر الضوئي : وجود وذمة ، التهاب ، تليف (نمطه و نسبته المئوية)

بمجهر الومضان المناعي : وجود توضعات و نموذج توزعها.

خزعة الكلية يجب أن تحوي عدداً من الكبب لتكون كافية لوضع التشخيص ،إلا أنه لا يوجد توافق حول عدد الكبب الضرورية لتكون الخزعة كافية للتشخيص .إن تعريف كفاية الخزعة يعتمد بشكل كبير على الداء المتوقع ، ففي الاضطرابات التي توصف بوجود عدم انتظام أو تكاثر هلالي فالتقييم يجب أن يبنى على ١٠ كبب ، في حين أنه في الآفات المنتشرة مثل التهاب الكبب و الكلية الغشائي فإن تعريف كفاية الخزعة قد يكفي له كبة وحيدة وخصوصاً إذا أنجزت دراسات شاملة للحالة . وبما أن هناك تفاوت في شدة الاصابة بين الكبب في بعض الآفات (حتى في الآفات المنتشرة) فإن أفضل دليل فحص ٥–١٠ كبب على الأقل لوضع تقييم دقيق عن امتداد المرض.

تصنيف الأدواء الكبية :

التهاب الكبب و الكلية **Glomerulonephritis** هو مصطلح يشير إلى التهاب في الكبة ، في حين أن مصطلح الاعتلال الكبي **glomerulopathy** يشمل كل الأدواء التي تؤثر في

الكبة الكلوية هذا وقد يشمل الاضطراب أجزاء أخرى من الأنبوب البولي ولكن التشخيص يركز على الاضطراب الحاصل في شكل الكبة الطبيعية ، و على مر السنين بذلت محاولات عديدة لتصنيف التهاب الكبب و الكلية سواء من قبل أشخاص أم مؤسسات ولكن جهود منظمة الصحة العالمية كانت الأبرز في هذا المجال (٣٢) حيث يعتمد تصنيفهم على تقسيمات بدئية بناء على نموذج التغير الكبي بشكل عام و المعيار الثاني هو نموذج و توزع الآفات المركبة .

تصنيف الأدواء الكبية حسب توزع المرض

تصنيف توزع الداء عند إصابة عدة كبب

- بؤري : الأذية تصيب بعض الكبب فقط
- منتشر : الأذية تصيب معظم أو كل الكبب .

تصنيف توزع الداء عند دراسة كبة واحدة :

- قطعي : الأذية تشمل قسم من الكبة فقط .
- شامل : الأذية تشمل كل الكبة

Glomerular lesions associated with the nephrotic syndrome

الآفات الكبية المترافقة مع متلازمة نفروزية :

١- الداء قليل التبدلات

٢- التصلب الكبي القطعي البؤري أ- الاعتلال الكبي الانخماصي . ب - Glomerular tip lesion

٣- الاعتلال الكلوي بـ C1q

٤ - الاعتلال الكلوي الغشائي

٥- الاعتلال الكلوي السكري

٦ - الداء النشواني (الأميلوئيدوسيز)

٧- Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy

٨- داء السلاسل الثقيلة و الخفيفة

٩- المتلازمة النفروزية الخلقية أ – المتلازمة النفروية ذات النمط النهائي

ب- التصلب الميزانجيالي المنتشر

الداء الكبي قليل التبدلات Minimal change disease

الداء قليل التبدلات (MCD) سبب شائع للمتلازمة النفروزية البدئية . فهو يشكل أكثر من ٩٠% من حالات المتلازمة النفروزية عند الأطفال و ١٠-١٥ % عند البالغين . (٣٣ – ٣٤). أعمار معظم الأطفال المصابين أقل من ٦ سنوات وقت تشخيص المرض ، و يبدو أنه يصيب الذكور أكثر من الإناث ، و نادراً ما يترافق مع أمراض أخرى حيث سجلت بعض الحالات التي ترافق فيها مع هودجكن لمفوما (٣٥)، و سبب المرض غير معروف ولكن يعتقد أن عوامل جائلة في الدوران تنتج من قبل الخلايا المفاوية T تؤذي مكوناً أو أكثر من مكونات حاجز النفوذية الكبي وهذا ما يسبب البيلة البروتينية المشاهدة (٣٦-٣٧) . كما يتظاهر عادة ببيلة بروتينية نفروزية ، في حين أن البيلة الدموية المجهرية توجد في أقل من ١٥ % من المرضى، و ارتفاع التوتر الشرياني يوجد في أقل من ٢٠ % من الحالات (٣٨)

المجهر الضوئي : الكبب الكلوية تبدو طبيعية أو فيها تبدلات بالحدود الدنيا أي توسع طفيف في الميزانجيوم ناجم عن زيادة قليلة في المادة و الخلوية الميزانجيالية . قد تبدي خلايا الأنابيب المعوجة تفجياً بؤرياً ناجماً عن تجمع كميات من قطيرات الشحوم و البروتين، و العلامة المميزة للمرض هو الانمحاء التام للنواتئ القدمية . تبدي الدراسات الومضانية المناعية سلبية للغلوبولينات المناعية وعناصر المتممة ولكن أحياناً توجد كميات قليلة في الميزانجيوم من IgM,C3 و يبدو الألبومين بشكل قطيرات في سيتوبلاسما خلايا الأنبوب القريب و بما أن الخزعة قد تكون عرضة للخطأ في العينة ، لذلك يجب أن يبقى حاضراً في الذهن أن بعض الآفات قد تصيب بعض الكبب فقط ، مثل التصلب الكبي البؤري القطعي الذي قد يشخص خطأً كداء قليل التبدلات . و بالعكس فإن وجود تليف خلالي و ضمور أنبوبي (و التي لا توجد في MCD) يرجح تشخيص FSGS.

التصلب الكبي القطعي البؤري Focal segmental glomerulosclerosis :

التصلب الكبي القطعي البؤري (FSGS) هو متلازمة سريرية باثولوجية تتميز ببيلة بروتينية نفروزية ونسبة حدوث مرتفعة للقصور الكلوي المتقدم وآفات كبية تصلبية قطعية بؤرية . كما قد نشاهد ارتفاع التوتر الشرياني و بيلة دموية عند هؤلاء المرضى أما الدراسات المصلية فتشير إلى قيم طبيعية للمتممة عند مرضى التصلب الكبي القطعي البؤري كما ينجم التصلب القطعي عن زيادة في المادة الميزانجيالية مما يسبب انمحاء في الشعيرات الكبية ، و للتصلب الكبي القطعي

البؤري تحت أنماط نسيجية منها الآفة القمية 'tip' lesion ،الآفة حول النقيرية a perihilar , lesion ،نمط الخلوي a cellular variant ، النمط الانخماصي a collapsing variant , FSGS-NOS (not otherwise specified), (٣٩-٤٠) ولكنها ما تزال مثار جدل . (٤١-٤٢) يتميز النمط الخلوي بتكاثر بؤري للخلايا القدمية مترافق مع تصلب بدئي و /أو فرط خلوية داخل شعيرية . النمط حول النقيري يعرف بوجود تنكس هيالييني في نقير الكبة في أكثر من نصف الكبب المتصلبة في غياب الآفات الانخماصية .

الآفات الكبية في FSGS البدئي و الثانوي متماثلة وكذلك التظاهرات السريرية ، و بما أن آليات نشوء FSGS الثانوي و طرق علاجه تختلف بشكل واضح عن النمط البدئي لذلك فإنه من المهم استثناء ذلك قبل تشخيص FSGS البدئي . (٤٣-٤٤) و قد توجه بعض الموجودات النسيجية للمرض المرافق للـ FSGS فمثلاً البدانة المرافقة FSGS نلاحظ زيادة في حجم الكبب الكلوية بشكل واضح مع تسمك خفيف في الغشاء القاعدي (٢١) . ونلاحظ في FSGS الثانوي لجذر تليفاً واضحاً حول الكبب و تسمك في محفظة بومان مع تليف خلالي بقعي بالإضافة إلى أن التصلب الكبي يكون غير متجانس ، بينما نجد أذية أنبوبية شديدة في الاعتلال كلوي المترافق مع HIV ، في حين يوجه وجود التهاب خلالي حاد (وذمة مع رشاحة لمفاوية ، بلاسمية و حمضة) إلى أذية ناجمة عن فرط حساسية دوائية (NSAID) (٢١)

التصلب الكبي القطعي البؤري البدئي :

مسؤول عن ١٠-١٥ % من المتلازمة النفروزية عند الأطفال و ٢٠-٣٠ % عند البالغين(٤٥) و غالباً عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن ٥ سنوات ، و البالغين في العقدين الثالث و الرابع من العمر . (٤٥) تكون البداية السريرية غادرة بمتلازمة نفروزية ، و نجد أن ١٠-٣٠% من المرضى يتظاهر المرض لديهم ببيلة برتينية لا عرضية وغير انتقائية ، كما توجد بيلة دموية مجهرية في أغلب الحالات . و ٦٠ % من المرضى سيتطور لديهم ESRD خلال ١٠-٢٠ سنة (٤٦) . و يحدث النكس بعد زرع الكلية في ٣٠-٤٠% من المرضى (٤٧-٤٨)

المجهر الضوئي : تبدو بعض الكبب الكلوية في التصلب الكبي القطعي البؤري طبيعية حيث أن التصلب يشمل بعض و ليس كل الكبب (إصابة بؤرية focal) و يؤثر التصلب على جزء من الكبة فقط (اصابة قطعية segmental) . و بالرغم من أن الاصابة بؤرية إلا أن الانمحاء الشديد في النواتئ القدمية يصيب الكبب طبيعية المظهر أيضاً .

يعرف التصلب بأنه زيادة في المطرق مع انمحاء في لمعة الشعيرات ، ويعتبر وجود التصاق الشعيرات الكبية مع محفظة بومان و غياب مسافة بومان و الزيادة القليلة في الخلوية

الميزانجيالية علامات باكرة للآفة التصلبية ، كما تعتبر الزيادة الكبيرة في حجم الكبب الكلوية والتليف الأنبوبي الخلالي في غياب التصلب الكبي عند مريض صغير بالعمر من العلامات الباكرة أيضاً .

يشخص التصلب الكبي القطعي البؤري عند وجود التصلب حتى في كبة واحدة فقط ، و لذلك يجب أن تكون العينة كافية لكشف هذه الآفة البؤرية القطعية (إن إمكانية عدم تشخيص FSGS في خزعة كلوية تحوي ١٠ كبب فقط ٣٥% و تنخفض هذه النسبة كلما زاد عدد الكبب في الخزعة)(٢١) وتبدأ الاصابة بالتصلب الكبي القطعي البؤري عادة في المنطقة المجاورة للب ومن ثم تنتشر إلى المحيط لذلك يجب أن تشمل هذه المنطقة في الخزعة كما يجب أن تؤخذ مقاطع عديدة بدرجات عمق متعددة بالبارافين لكشف التصلب الكبي القطعي البؤري .

و تتحطم العرى في المناطق المتصلبة و قد تحتوي على مادة هيالينية يعتقد أنها تمثل منتجات بلاسمية و خلايا محملة بالشحوم lipid-laden cells وبسبب تكرر وجود التنكس الهيالييني درج بعض الباحيثن على استخدام مصطلح التصلب الكبي القطعي البؤري و التنكس الهيالييني ولكن من الجدير بالذكر أن التنكس الهيالييني مظهر غير ثابت و لا نوعي للFSGS ، و يلاحظ شيوع مناطق من الضمور الأنبوبي يرافقها توليف خلالي ، وكما يبدو فإن امتداد الأذية الخلالية الأنبوية ذات أهمية إنذارية للمرض .

إن التصلب الكبي الشامل ليس علامة تشخيصية مميزة في التصلب الكبي القطعي البؤري مقارنة مع التصلب القطعي .لأن الكبب المتصلبة بشكل كامل يمكن أن توجد بشكل طبيعي في أي عمر (حيث تقدر النسبة المئوية الطبيعية للكبب المتصلبة بشكل كامل بأقل من نصف عمر المريض بعشرة) (٢١)

الومضان المناعي سلبي عادة إلا انه قد يبدي إيجابية حبيبية قليلة تحت البطانة و في المناطق المتصلبة للـ IgM,C3 .

: Glomerular tip lesion

هو أحد أشكال FSGS يتميز باندماج القطعة الكبية المجاورة لمنشأ الأنبوب القريب ،حيث تطمس لمعة الشعيرات في منطقة العرى المتصلبة بالخلايا البطانية المتوذمة و الخلايا البالعة، و تتفجى الخلايا الظهارية المجاورة للمنطقة المصابة و يزداد حجمها كما تحتوي سيتوبلاسماها على قطيرات هيالين . بالرغم من أن بعض الدراسات افترضت أن نموذج tip lesion يستجيب

بشكل أفضل للمعالجة و سيره السريري سليم مقارنة مع باقي أنماط FSGS إلا أن الدراسات المتلاحقة لم تثبت ذلك . (٤٩) ، بينما أظهرت دراسات أكثر حداثة أن مرضى tip lesion FSGS لديهم أعلى نسبة من هدأة المرض مقارنة مع أنماط FSGS (٥٠)

الاعتلال الكبي الانخماصي :Collapsing Glomerulopathy

الاعتلال الكبي الانخماصي CG هو نمط حديث نسبياً يصف الأذية البرانشيمية الكلوية التي تعرف بأنها سبب شائع عالمياً للداء الكلوي في مراحله النهائية end-stage renal disease ESRD)على الرغم حالياً من أنها تعتبر رسمياً نمط من التصلب الكبي القطعي البؤري فأنه يوجد فروقات شكلية واضحة بالمقارنة مع الأنماط الأخرى للتصلب الكبي القطعي البؤري، و يتميز المرض خلال المراحل الاولى بوجود تجعد و انكماش في الشعيرات الكبية قطعي و /أو شامل مع ضخامة و تكاثر واضح للخلايا القدمية مع أذية أنبوبية خلالية شديدة . ومع تطور المرض يحدث تصلب كبي قطعي و/أو شامل بالإضافة إلى آفات مرشحة للانخماص، و تلاحظ كلٌ من الآفات الفعالة و المزمنة (الانخماصية و التصلبية) عند تشخيص المرض و لذلك صنف كنمط من FSGS (٥١-٥٢).

و ما يزال سبب هذه الآفات الغامضة غير معروف حيث يتظاهر سريرياً بمتلازمة نفروزية شديدة عند نسبة مرتفعة من المرضى و استجابة المرض ضعيفة للعلاج مع تطور سريع لـ ESRD إن الداء يصيب الطعم الكلوي كنكس أو كداء جديد مما يؤدي إلى خسارة الطعم الكلوي (٥٣-٥٤-٥٥) وقد سجلت أغلب حالات المرض في الدول الغربية و لكنه حديثاً يلاحظ في المناطق الاستوائية . (٥٦-٥٧) و يزداد حدوث المرض لأسباب غير معروفة قد تكون بيئية أو كيمياوية أو خمجية و كذلك ازداد معدل إصابة الطعوم الكلوية به أيضاً (٥٤-٥٦-٥٧)

تشخيص المرض : بالرغم من إمكانية التنبؤ بالمرض بناء على الموجودات السريرية إلا أن تأكيد التشخيص يكون عن طريق الخزعة الكلوية فقط . حيث يشخص المرض بالمجهر الضوئي بناءً على مظاهره الشكلية . (٥١-٥٢) وهي تتضمن انخماصاً قطعياً أو شاملاً ، بؤرياً أو منتشراً في الشعيرات الكبية مترافقاً مع تكاثر واضح و توذم في الخلايا القدمية وهذا التكاثر للخلايا القدمية يشكل عدة طبقات و يملأ مسافة بومان و يسبب انخماصاً للشعيرات – مسبباً هلالاً كاذباً – و الذي يختلف عن الهلال الحقيقي المشاهد في التهاب الكبب و الكلية الهلالي بما يلي :

١- توضعه الداخلي

٢- وجود مسافة تشبه الشق بين الهلال الكاذب و الظهارة الجدارية

٣- المظهر المشبه بالظهاري للخلايا المشكلة للهلال الكاذب وفقدانها للشكل المغزلي

٤- غياب الفبرين من الهلال الكاذب (يوجد نموذجياً في الهلال الحقيقي)

٥- محفظة بومان في الهلال الكاذب سليمة ولا توجد فيها التمزقات التي تشاهد بشكل نموذجي في الهلال الخلوي التهابي النمط .

٦- الخلايا القدمية المتكاثرة تبدي وجود تفجي سيتوبلاسمي واضح و قطيرات بروتين معاد امتصاصه

إن إنذار المرض هو الأسوأ بين أنواع التصلب الكبي القطعي البؤري كما أن وجود كبة واحدة تحمل صفات مميزة للـ CG كافية لتشخيص المرض . إن الأذية الأنبوبية الخلالية ذات أهمية مماثلة للأذية الكبية ولكنها تظهر عادة غير متناسبة مع التصلب الكبي ، حيث تبدي تبدلات حادة (وذمة خلالية ، التهاب خلالي ، تسطح ظهارة الأنابيب ، خلايا ظهارية كبيرة مع نواة شاذة و نوية واضحة) وتبدلات مزمنة (تتضمن درجات متفاوتة من الضمور الأنبوبي ، تليف خلالي) و تبدلات انحلالية و تجددية في الظهارة الأنبوبية تتضمن تشكل كيسات مجهرية تمتلئ بأسطوانات هيالينية مع انخماص في الحواف ،و يعتقد أن حجم الأذية الأنبوبية الخلالية مرتبط بسبب المرض .التبدلات الوعائية لا نوعية مثل الاعتلال الوعائي الخثري المجهري

الومضان المناعي :

الومضان المناعي عادة سلبي . أو يبدي إيجابية بؤرية قطعية للـ IgM ,C3 و أحياناً C1q في الجزء المنخمص من الكبة .و تكون شدة التلون عادة خفيفة و تتراوح من (+١ ، +٢) على مقياس٠ - + ٣ . إن الاستطباب الرئيسي للـ IF لنفي الأسباب الثانوية للـ CG .

التشخيص التفريقي : أنماط FSGS الأخرى و خصوصاً التصلب الكبي القطعي الخلوي و كذلك التهاب الكبب و الكلية الهلالي ، و المظاهر التي تميز الـ CG عن cellular FSGSهي وجود تجعد و انكماش الغشاء القاعدي الكبي مع نقص الخلوية داخل الشعيرات في الأول مقابل فرط الخلوية البطانية داخل الشعيرات المشاهد في cellular FSGS . و يلاحظ في الأنماط الأخرى من FSGS وجود زيادة في المادة الميزانجيالية مع اندماج و انمحاء الشعيرات (ندبة قطعية)، تنكس هيالينى ، خلايا رغوية داخل الشعيرات ، التصاقات مع محفظة بومان .

التظاهرات السريرية :

المرض يصيب صغار البالغين ولكنه لوحظ عند أعمار متطرفة و هو نادر المشاهدة عند الأطفال، و معظم الدراسات تشير إلى أن الذكور أكثر اصابة من النساء ، أكثر من ٨٠% من المرضى لديهم بيلة بروتينية نفروزية (البيلة البروتينية تكون بقيم أكبر عند مرضى CG)معظم المرضى لديهم ارتفاع توتر شرياني ،وعند تشخيص CG يجب نفي الاصابة بـ HIVAN و الذي يتم عادة عن طريق الفحوص المصلية وهذا يعزز بغياب الاندخالات النووية .(٥٦) إنذار المرض سيييء،و نسبة تطوره إلى ESRD تتراوح من ٥٠-١٠٠% (٥٦-٥٧)

C1q nephropathy :

هو نمط غير شائع و مثار جدل كونه التهاب كبب و كلية متواسط بالمعقدات المناعية حيث يعرف بوجود ترسبات C1q في الميزانجيوم ، و يتظاهر المرض بمتلازمة نفروزية أو بيلة بروتينية خفيفة مع أو بدون بيلة دموية (٥٨-٥٩) و يصيب المراهقين و الذكور أكثر من النساء (٦٠) و قد يكون عائلياً في حالات نادرة (٦١) حديثاً لا يبدو واضحاً فيما إذا كان الاعتلال الكلوي بـ C1q هو مرض محدد أو أنه طيف سريري تشريحي مرضي من MCD أو FSGS (٦٢) . تبدي موجودات المجهر الضوئي درجات متفاوتة من زيادة المادة والخلوية الميزنجيالية مع أو دون تصلب كبي قطعي .

الومضان المناعي : يظهر ترسبات C1q مترافقة غالباً مع IgM,IgG,C3 في حين سجلت إيجابية IgA في ٦٠% من الحالات (٥٩) ، و يدخل الاعتلال الكلوي الذأبي في التشخيص التفريقي بشكل أساسي.

الاعتلال الكبي الغشائي Membranous Glomerulopathy

هو من أهم أسباب المتلازمة النفروزية عند البالغين ، وغالباً ما يتطور الاعتلال الكبي الغشائي بشكل غامض ، ولكنه قد يكون ثانوياً للعديد من الأسباب مثل التهاب الكبد B ، SLE ، التعرض لبعض الأدوية و المعادن الثقيلة ، الخباثات ، واحتمال وجود الخباثة يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار و خصوصاً عند المتقدمين بالعمر، و ذروة حدوث الاعتلال الكبي الغشائي عند البالغين في العقدين ٤- ٥ ، و الرجال أكثر إصابة من النساء . فالمرض يبدأ عند ٦٠-٨٠% من المرضى بمتلازمة نفروزية و الباقي ببيلة بروتينية لا عرضية (٦٣) و أحياناً يوجد بيلة

دموية لاعرضية . يبدو الإنذار متعلقاً بمستوى البيلة البروتينية . و بشكل عام يعتبر الإنذار ممتازاً عند الأطفال ومعدل بقيا لمدة ١٠ سنوات عند البالغين هو حوالي ٧٥% . في حين أن الإنذار يرتبط بالسبب في الشكل الثانوي منه . فحوالي ٣٠% من مرضى الاعتلال الكبي الغشائي يتطور لديهم قصور كلوي مزمن مع نقص في معدل الرشح الكبي ، و ما تزال المقاربة العلاجية لمرضى الاعتلال الكبي الغشائي مثار جدل .

المجهر الضوئي :

الآفة منتشرة (تشمل تقريباً كل الكبب في الخزعة) مع تفاوت قليل في درجة الاصابة بين الكبب ، و بين المرضى و كذلك عند المريض نفسه من وقت لآخر ، وهذا يعود إلى نشوء تبدلات باثولوجية تحدث في جدر الشعيرات أثناء تطور المرض ، وهذه التبدلات قد تكون قليلة و أحياناً تكون غير مرئية و هذا يوضح الحاجة للومضان مناعي و المجهر الالكتروني .

في الحالات النموذجية نشاهد تسمكاً منتشراً في جدر الشعيرات ،بسبب ترسبات مناعية تحت الخلايا الظهارية وهذه الترسبات تحث الخلايا الظهارية على زيادة إنتاج المطرق خارج الخلوي و خصوصاً اللامينين ، ففي المراحل الباكرة تبدو جدر الشعيرات خشنة المظهر بتلوين الفضة– وهذا ليس مظهر نوعي للاعتلال الكبي الغشائي – ثم تتشكل سماكات غير منتظمة عند الجزء الخارجي من الغشاء القاعدي حول الترسبات المناعية وهذا ما يعطي بتلوين الفضة منظر الأشواك "spikes"التي تكون صغيرة و قطعية التوضع في البداية و مع تطور المرض تحاط هذه الترسبات معطية منظر الهراوة (club–shaped) وبمنظر ثلاثي الأبعاد تأخذ شكل فوهات البراكين "craters،"عند قطع جدر الشعيرات بشكل مماسي ، و قد تبدي الأنابيب وجود قطيرات بروتين معاد امتصاصها و أسطوانات بروتين أو خلايا رغوية بين خلاياها الظهارية ، و قد نجد في الخلال بعض الخلايا الرغوية ، و لا تبدي الأوعية غالباً أي تبدلات في الاعتلال الكبي الغشائي .

و مع تطور المرض وفي المراحل الأخيرة تبدي الكبب تصلباً شاملاً غير نوعي وربما نشاهد تليفاً خلالياً و خسارةً في الأنابيب البولية .إن امتداد الآفة إلى الخلال يؤثر بقوة على الإنذار (٦٤)

يقسم المرض خلال تطوره إلى أربع درجات : درجة I وفيها تغيب التبدلات بالمجهر الضوئي في حين يظهر الومضان المناعي تجمعات حبيبية من الغلوبولينات المناعية ،و في الدرجة II تظهر الأشواك التي تطوق الترسبات في الدرجة الثالثة III وهذا يترافق مع انمجاء في النواتئ القدمية و

في الدرجة الرابعة IV يصبح الغشاء القاعدي متفجاً ومجعداً و شديد التسمك كما قد تغيب الترسبات المناعية ، و تطمس لمعة الشعيرات و تبدي الكبب تصلباً قطعياً أو شاملاً مع ضمور أنبوبي و تليف وعائي شديد مما يجعل تشخيص الآفة صعباً.

الومضان المناعي : تظهر التحريات الومضانية المناعية ترسبات مناعية حبيبية ترسم محيط الغشاء القاعدي الكبي، و تكون أحياناً هذه الترسبات بشكل حبيبات ناعمة جداً مما يعطي منظراً كاذباً بوجود توضعات خطية ، وتغيب الترسبات المناعية في الميزانجيوم في معظم الحالات ، و أشيع الترسبات المناعية هو immunoglobulin G (IgG) ، بالإضافة إلى C3 الذي غالباً ما يوجد في حين أن IgM و IgA توجد في حوالي نصف الحالات فقط . إن وجود C1q مع IgG,IgM,IgA,C3 (full house) يجعلنا نفكر باحتمال وجود اعتلال كلية ذأبي غشائي(٢١)

الاعتلال الكلوي السكري Diabetic nephropathy :

متلازمة سريرية تتميز ببيلة بروتينية قد تصل إلى بيلة نفروزية ، ارتفاع توتر شرياني ، بيلة دموية ، نقص متزايد في وظيفة الكلية .

يعتبر الداء السكري أحد الأسباب الأساسية في ESRD حيث يشكل سبب القصور الكلوي عند ٤٥% من مرضى التحال USA (٦٥) ، و يعتقد أن ٢٠-٤٠% من مرضى الداء السكري سوف يصابون باعتلال الكلية السكري (٦٦-٦٧) و تشير بعض الدلائل أن خطورة تطور الاعتلال الكلوي إلى ESRD متشابهة عند نمطي الداء السكري وهي ٢٥% بعد ٢٥-٤٠ سنة من الإصابة بالداء السكري . (٦٨)

Diabetic microangiopathy : يحدث في كل أرجاء الجسم ، و أهم علامة شكلية مميزة له هو زيادة مادة الغشاء القاعدي الوعائي حيث لا يوجد فرق بين التبدلات الحاصلة بسبب نمطي الداء السكري . و تتأثر كل أجزاء الكلية بالداء السكري ولكن الكبب و الأوعية هي الأكثر تأثراً وتتضمن الإصابة تصلب كبي منتشر ، تصلب كبي عقيدي ، وما يدعى بـ insudative lesions (القلنسوات الفبرينية fibrin caps ، القطيرات المحفظية capsular drops ، التنكس الهيالييني الشرياني arteriolar hyalinosis) .

التصلب الكبي المنتشر : هو الآفة الأشيع في اعتلال الكلية السكري و يتميز بزيادة منتشرة في الميزانجيوم و سماكة جدر الشعيرات التي توجد في التصلب الكبي العقيدي أو المنتشر وفي المراحل المتقدمة تصل سماكة GBM إلى عدة أضعاف سماكتها الحقيقية . و تكمن صعوبة الكشف عن التبدلات الباكرة في أن العديد من هذه التبدلات ممكن مشاهدتها عند أشخاص طبيعيين ومع ذلك فإن الزيادة الواضحة في مادة و خلوية الميزانجيوم يمكن كشفها خلال ٥-٧ سنين من كشف المرض .(٦٩)

التصلب الكبي العقيدي : Nodular glomerulosclerosis

وتسمى أيضاً (Kimmelstiel–Wilson lesion) آفة نسيجية مميزة في التصلب الكبي السكري . تتألف من عقيدات مختلفة الحجم صفائحية المظهر ، لاخلوية ، تتوضع في مناطق داخل الشعيرات ، ايوزينية اللون ، إيجابية PAS ، تتلون باللون الأخضر عند استخدام الماسون إن كلاً من التوسع الميزانجيالي و العقيدات ناجم عن زيادة في تركيب و /أو نقص في انحلال المادة الميزانجيالية (٧٠) و تتضيق تتضيق لمعة العرى الشعرية المحيطة بالعقيدات بسبب توسع الميزانجيوم إلا أن بعضها قد يبدي توسعات بشكل أم الدم و بعضها يبدي امتدادات محيطية للميزانجيوم و قد توجد مناطق بؤرية من انحلال الميزانجيوم. يمكن للتصلب الكبي السكري العقيدي و المنتشر أن يوجدا عند المريض نفسه و حتى بنفس الكبة . و قد توجد الآفات السابقة بالمجهر الضوئي في داء السلاسل الخفيفة ولكن يكون اللامبدا إيجابي هنا كما وتغيب السماكة المميزة للتصلب الكبي السكري ، و سجلت حالات نادرة من التصلب الكبي العقيدي دون وجود داء سكري أو داء السلاسل الخفيفة . (٧١-٧٢) كما قد يختلط التصلب الكبي السكري بالمجهر الضوئي مع الترسبات العقيدية المنتشرة في الأميلويد ولكن شكل ليفات الأميلويد ترسخ تشخيص الأميلويد .

Insudative lesions : التبدلات الكبية الأقل نوعية في السكري . حيث تبدو ككتل حبيبية صغيرة حاوية على قطيرات شحمية ، وأشيع الأماكن التي تتواجد فيها هذه الآفات هي:

١- ضمن الغشاء القاعدي لمحفظة بومان (capsular drops)

٢- محيط العرى في الموضع تحت البطانة (fibrin caps)

٣- في الميزانجيوم أو في الغشاء القاعدي الكبي .

٤- تحت البطانة أو تحت الطبقة المتوسطة في جدر الأوعية الدموية كما قد تصل إلى المصلية و هذه الآفات تعرف بالتنكس الهيالييني و هي قد تصيب الشرين الوارد و الصادر . ترتبط شدة التنكس الهيالييني الشريني نسبياً مع الكبب المتصلبة .

و تشير الدراسات النسيجية و الومضانية إلى أن هذه المواد insudative تمثل ارتشاح مكونات البلاسما بما فيها البروتينات و الشحوم وعديدات السكاريد المخاطية .

الكبب اللاأنبوبية Atubular glomeruli و تعرف بكبب لديها شعيرات كبية مفتوحة ولكنها فقدت الاتصال مع الأنابيب القريبة و بالتالي فهي غير وظيفية ، و تعتبر من التظاهرات المتأخرة للمرض (٧٣) وهي شائعة عند المرضى الذين يعانون من بيلة بروتينية(٧٤) ، و للكشف عنها نحن بحاجة إلى سلسلة من المقاطع بحيث نجد كبة محاطة بنسيج دون أنابيب .

الأهلة الظهارية الفعالة Active epithelial crescents :

نادرة في اعتلال الكلية السكري ولكن قد نجد بؤراً من أهلة ليفية متعضية .

التبدل الأنبوبي المميز للاعتلال الكلوي السكري هو السماكة المنتشرة في الغشاء القاعدي الأنبوبي كما قد نشاهد فجوات غليكوجين في ظهارة الأنابيب القريبة (Armani–Ebstein lesion) و مع تقدم المرض يحدث ضمور أنبوبي و تندب خلالي و الذي قد يترافق مع رشاحة مزمنة .

التفاعل الخطي المنتشر لـIgG

: Diffuse linear reaction for IgG

يوجد على امتداد الغشاء القاعدي للشعيرات الكبية و الأنابيب و محفظة بومان و هو من العلامات المميزة ومضانياً مناعياً للسكري ، و قد نشاهد توزعاً خطياً مشابهاً ولكن بشدة اقل لـ albumin, IgM,fibrin أما C3 فهو إن وجد غالباً حبيبي المظهر . هذه التفاعلات الخطية غير مرتبطة بشدة أو مدة الآفات الكبية . Insudative lesions يمكن أن تتفاعل مع العديد من الكواشف و هي غالباً ما تتضمن IgM .

الداء النشواني Amyloidosis:

مصطلح الأميلوئيدوسيز يدل على مجموعة من الأمراض مختلفة المنشأ والتي تتصف بترسبات خارج خلوية لألياف غير متفرعة خطية بقطر وسطي ١٠ نانومتر و صفائح تظهر مطواة بشكل ß بالانحراف الضوئي لأشعة X .وهي المسؤولة عن التلون بأحمر الكونغو حيث تعطي لمعاناً بلون التفاح الأخضر يشاهد عندما تفحص بضوء مستقطب .و الأميلويد يتكون من مجموعة من البروتينات التي تشترك بمميزات فيزيائية ،حيث حدد ٢٧ بروتين غير مرتبط هيكلياً كسلائف للأميلويد ترافق مع مجموعة من الأمراض البشرية (٧٥) . بالاضافة إلى البروتينات الليفية هناك بروتينات غير ليفية منها ,(apolipoprotein E (Apo E و amyloid P component الذي يوجد في كل أنماط الداء النشواني و ربما يمنع انحلال ألياف الأميلوئيد عندما تتشكل (٧٦-٧٧) و يصنف الداء النشواني بناءً على الترسبات الموضعة أو الجهازية و على أنماط سلائف البروتين التي تشكل ألياف الأميلوئيد. واصطلاحاً تكون تسمية الأميلوئيد كالتالي الحرف الأول للأميلوئيد والتالي اختصار لاسم ألياف البروتين

AL amyloidosis (و سمي سابقاً بدئي): يترافق عادة مع multiple myeloma هو أشيع شكل للداء النشواني الجهازي مع اختلاف كبير في أماكن التوضع، ويتكون من غلوبولينات مناعية ذات سلاسل خفيفة وهي سلاسل لامبدا أكثر من كابا بالمقارنة مع السلاسل الخفيفة الطبيعية أو النقوية . (٧٨)

AA amyloidosis و تسمى سابقاً أميلوئيدوسيز ثانوي وهو مضاعفة نادرة للالتهابات المستمرة .

Hereditary systemic amyloidosis : تورث بشكل جسمي قاهر وهي أقل تواتراً من AL وAA amyloidosis ، و سببه طفرة في الجين الذي يرمز بروتينات البلاسما ، أشيعها transthyretin amyloidosis الذي يصيب بشكل أساسي الجملة العصبية المحيطية والمستقلة أما حمى البحر الأبيض المتوسط فهي أشيع شكل للأميلوئيد العائلي الكلوي .

قسم الأميلوئيدوسيز العائلي إلى قسمين أساسيين اعتماداً على التظاهرات السريرية و التشريحية المرضية : شكل عصبي و آخر غير عصبي (كلوي) . و يمكن للترسبات أن توجد في الكلية حتى في الشكل العصبي

Dialysis-related amyloidosis : سلسلة من الاختلاطات عند مرضى التحال طويل الأمد ، و هذا النمط مولع بالجهاز العضلي العظمي حيث يسبب مجموعة من الأعراض منها: متلازمة نفق الرسغ ، اعتلال المفاصل المحطم للمفاصل الكبيرة و المتوسطة الحجم وخصوصاً الكتف والركبة ، الكيسات العظمية المسؤولة عن بعض الكسور. و تحدث ترسبات الأميلوئيد الحشوية بشكل متأخر (٧٩). و تتضمن الأعراض السريرية للإصابة الكلوية بيلة بروتينية مع أو بدون متلازمة نفروزية . إن درجة البيلة البروتينية لا ترتبط بمدى إصابة الكلية . و خزعة الكلية هي أحد طرق تشخيص الأميلوئيدوسيز AA,AL والعديد من الأشكال العائلية و ذلك نظراً لتكرار إصابة الكلية (٨٠) و يمكن للأميلويد أن يوجد في أي مكان في الكلية وخصوصاً في الكبب ، فبداية في الميزانجيوم و هذا يسبب توسعاً فيه ،ثم تتوضع الترسبات في جدر الشعيرات الدموية . والترسبات الميزانجيالية قد تأخذ شكل عقيدات مشابهة لما يوجد في التصلب السكري أو داء السلاسل الخفيفة و لكن هذه العقيدات ذات تلون ضعيف بـ PAS و ذلك لأنها مكونة من بروتينات الأميلوئيد وليس من المادة الميزانجيالية . وقد تأخذ الترسبات المنتشرة شكل اعتلال كلوي غشائي وهذا التشابه يؤكد بتشكل الأشواك و في حالات نادرة قد نجد خلايا عرطلة في محيط الترسبات. ترسب الأميلوئيد في الخلال يسبب ضمور أنبوبي و تليف خلالي حيث تغيب الترسبات في عدد قليل نسبياً من المرضى عن الكبب و تنحصر في الخلال و الأنابيب و الأوعية (٨٠) . تستخدم العديد من التقنيات النسيجية الكيماوية لكشف الأميلوئيد منها أحمر الكونغو ، التيوفلافين T، crystal violet ، و ملون S . فأحمر الكونغو هو الأكثر استخداماً ، أما التيوفلافين T (فحساسٌ ولكنه غير نوعي) في حين أن أحمر الكونغو هو الطريقة الأكثر مصداقيةً باستخدام المجهر الضوئي . فكل تقنية بحاجة إلى كمية معيارية من الأميلوئيد لكي يصبح التفاعل إيجابياً و لذلك فإن الكميات الصغيرة من الأميلوئيد قد لا تكشف بالمجهر الضوئي و المجهر الالكتروني هو الطريقة الوحيدة القادرة على تحديد الترسبات حيث تظهر الترسبات حول الخلايا الميزانجيالية و بين الخلايا الميزانجيالية و(الخلايا البطانية أو الغشاء

القاعدي) . و يجب أن يجرى التلوين على مقاطع بسماكة ٨ ميكرون للحصول على نتائج جيدة يمكن الفصل بين لييفات AL و AA بمعاملة المقاطع ببرمنغنات البوتاسيوم قبل أحمر الكونغو . وتحت هذه الظروف فإن AA يفقد ألفته لأحمر الكونغو و يفقد اللمعان في حين أن AL لا يتأثر(٨١) إلا أن طريقة التلوين االمناعي هي أكثر مصداقية حيث أنها تبين أضداد AA.

وتنتج نسيلة الخلايا البلاسمية السلاسل الخفيفة في AL أميلوئيدوسيز و لذلك فإن الدراسات الومضانية و البيروكسيداز المناعي يظهر تفاعلاً محدداً لكل من السلاسل الخفيفة غابا أو لامبدا وهي أكثر تواتراً من الأولى .و كما يجب التأكيد على أن التفاعل السلبي لكل من السلاسل الخفيفة لا تنفي تشخيص AL amyloidosis . وذلك لأن العنصر الأساسي في ترسبات الأميلوئيد في بعض حالات AL amyloidosis هي سلاسل خفيفة وحيدة متعددة الأطراف في حين أنه عادة ما تكون الأضداد التجارية المتوفرة معدة لسلاسل خفيفة ذات طرف ثابت .(٨٢-٨٣) . هذا و بالمقارنة مع AA amyloid الذي عادة ما يكشف باستخدام أضداد anti-AA protein المتوفرة على نحو شائع (٨٤) و بما أن المركبة P للأميلوئيد توجد في كل أنماط الاميلوئيد فإنه يمكن استخدامها كواسم شامل للأميلوئيد ولكن يجب الأخذ بالحسبان أنه ليس نوعياً للأميلوئيد حيث يمكن للـ amyloid P component. أن يتواجد في الترسبات المتعضية في الغشاء القاعدي الكبي و الأوعية الدموية الطبيعية immunotactoid glomerulopathy ولذلك إيجابية أحمر الكونغو هي أهم معيار لتأكيد وجود الأميلوئيد

Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy

نمطان نادران لالتهاب الكبب و الكلية وهما يكشفان بدئياً بالمجهر الالكتروني .إن مصطلح Fibrillary glomerulonephritis يتميز بوجود ترسبات خارج خلوية لليفات غير متفرعة عشوائية التوضع يقيس قطرها تقريباً ٢٠ نانو متر. في حين أن immunotactoid glomerulopathy يعتبر مرادفاً لغوياً لالتهاب الكبب و الكلية الليفي حيث يتميز بترسبات متوازية أنبوبية صغيرة، بعرض يتراوح من ٣٠-٥٠ نانو متر(٨٥-٨٦) ولا تتلون بأحمر الكونغو أو thioflavin T stains كما أنها تشاهد في غياب الغلوبولينات القرية . إن التهاب الكبب و الكلية الليفي أشيع من immunotactoid glomerulopathy و الإناث أكثر إصابة من الذكور .

أشيع الأعراض السريرية هي البيلة البروتينية الشديدة والتي تصل غالباً إلى المتلازمة النفروزية (البيلة البروتينية الشديدة جداً تترافق عادة مع انمحاء شامل للنوائى القدمية للخلايا الظهارية) ، بيلة دموية ، حوالي ٧٥% من المرضى سيعانون من ارتفاع توتر شرياني و هو شديد أحياناً (٨٧) .أما إنذار المرض فسيىء. ويصيب immunotactoid glomerulopathy المرضى بعمر أكبر مع احتمالية أكبر لترافقها مع خباثات لمفاوية تكاثرية .

الموجودات بالمجهر الضوئي متشابهه لكلا المرضين و غير نوعية ، حيث تتميز بتوسع في الميزانجيوم مع زيادة خلويته و إيجابية PAS لا شكل محدد لها ، مع سماكة في جدر الشعيرات الدموية .و قد نجد شكل التهاب كبب و كلية ميزانجيالي تكاثري ، غشائي تكاثري ، تكاثر بؤري أو موضع ، اعتلال كلية غشائي ، و توجد الأهلة في ربع إلى ثلث الحالات .

يمكن للترسبات أن توجد في كل أجزاء الكبة (تحت الظهارة ، تحت البطانة ، GBM ، الميزانجيوم) . و قد وجدت الترسبات في حالات نادرة في الغشاء القاعدي للأنابيب و جدر الشعيرات المحيطة بالأنابيب . و يبدي الومضان المناعي إيجابية لـ IgG,C3 كما قد نجد كميات صغيرة من IgM,IgA وقد نجد عند بعض مرضى التهاب الكبب و الكلية الليفيي أن IgG4 هو المسيطر. كما يبين الومضان المناعي إيجابية كل من الـ Kappa,Lambda في كلا المرضين مما يشير إلى أن IgG عديد النسائل في الآفتين، وقد سجلت حالات قليلة و معزولة (ولكنها ماتزال مثار جدل حول صحتها) من fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy وجد فيها ترسبات خارج كلوية مثل الثدي ، الرئة ، الطحال ، الكبد ، العظم (٨٥ -٨٨-٨٩)

داء ترسب السلاسل الخفيفة Light chain deposition disease (LCDD)

هومرض جهازي سببه الإنتاج الزائد و الترسب خارج الخلوي للغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة ذات السلاسل الخفيفة و بالرغم من أن تظاهرات هذا المرض – غير الشائع – تعود إلى الإصابة الكلوية إلا أنه قد توجد أعراض ثانوية ناجمة عن أذية الأعضاء الأخرى مثل القلب ، الكبد ، الجلد ، الجهاز العصبي ، الطحال ، الرئة ، الغدة الدرقية و الكظرية ، الأنبوب المعدي المعوي (٩٠-٩١) LCDD له العديد من المظاهر المشابهة للأميلوئيدوسيز AL و لكنه لا

يتلون بأحمر الكونغو أو تيوفلافين T ولا يحتوي على amyloid P protein . وكما أن الترسبات في الأميلوئيدوسيز تتكون بشكل أساسي من السلاسل الخفيفة لامبدا فإن ٨٠% من حالات LCDD تتكون من السلاسل الخفيفة كابا . كما أن لييفات الأميلوئيد تنشأ من طرف متبدل من السلاسل الخفيفية في حين أن LCDD تنشأ من طرف ثابت ، و الذكور أكثر إصابة من النساء مع ميل لإصابة البالغين الكبار. و قد وجد أن ٦٠-٧٠% من المرضى الذين شخص لهم LCDD مصابين بالورم النقوي العديد أو نمط آخر من الاضطرابات اللمفاوية البلاسمية عند كشف الإصابة الكلوية أو بعدها . (٩٢-٩٣) وأهم الأعراض السريرية قصور كلوي مترافق مع بيلة بروتينية شديدة لا انتقائية . أما البيلة الدموية فهي غير شائعة والمرض ذو إنذار سيييء مع نكس ثابت تقريباً .و يزداد حجم الكبب المصابة عادة مع ترسبات إيجابية الـ PAS مسببة سماكة في جدر الشعيرات و توسعاً عقيدياً في الميزانجيوم ويصل إلى تصلب كبي عقيدي مشابه لما نجده في اعتلال الكلية السكري (٩٢) في حين تغيب مظاهر السكري الأخرى مثل التنكس الهيالييني للشرينات ،القلنسوة الفبرينية و غيرها . أما أمهات الدم المجهرية في الشعيرات فقد تحدث بشكل نادر (٩٢). وقد توجد الأهلة الظهارية أحياناً. و يتسمك الغشاء القاعدي للأنابيب و يأخذ شكلاً زجاجياً متجانساً و يندر وجود أسطوانات Myloma .

يظهر الومضان المناعي تلوناً لسلسلة خفيفية شاذة على طول الغشاء القاعدي للكبب و الأنابيب و في الميزانجيوم و جدر الأوعية و الخلال .

داء ترسب السلاسل الثقيلة Heavy chain deposition disease (HCDD)

أقل شيوعاً من LCDD (٩٤) يعرف بوجود ترسبات جهازية لغلوبولينات مناعية ذات سلاسل ثقيلة وحيدة النسيلة . أشيع سلسلة ثقيلة هي الغاما و تحت أنماطها .أما المظاهر السريرية و النسيجية HCDD فهي مشابهة تماما لما نجده في LCDD إلا أن HCDD يترافق مع نقص عناصر المتممة (٩٥) . و يشخص HCDD بإيجابية السلاسل الثقيلة (عادة غاما) و سلبية كل من كابا و لامبدا . و تتوضع الترسبات على الغشاء القاعدي للكبب و الأنابيب و الأوعية و كذلك في الميزانجيوم .

المتلازمة النفروزية الخلقية Congenital nephrotic syndrome

المتلازمة النفروزية غير شائعة في السنة الأولى من الحياة. و يشمل مصطلح المتلازمة النفروزية الخلقية مجموعة من الأمراض مختلفة المنشأ ولكن أعراضها السريرية تظهر منذ الولادة أو خلال ثلاثة أشهر بعدها وأكثر نمطين وراثيين وضوحاً ضمن هذه المجموعة هما المتلازمة النفروزية الخلقية ذات النمط النهائي و التصلب المنتشر الميزانجيالي . و لايستجيب أي منهما للعلاج و الحل يكون بزرع الكلية . و خزعة الكلية أساسية في التشخيص لتمييز المرض عن باقي الأمراض الكلوية في مرحلة المولود الجديد المتضمنة التهاب كبب و كلية غشائي مترافق مع سفلس خلقي أو انسمام بالزئبق ، التوكسوبلاسموسيز الخلقي ، HIV (وخصوصاً أبناء مدمني المخدرات) الملاريا ، cytomegalic inclusion disease و الاعتلال الكبي ذو التبدلات القليلة (٩٦-٩٧-٩٨-٩٩)

: Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type

مرض وراثي نادر ، يتظاهر المرض عند الولادة بمشيمة كبيرة ،بيلة بروتينية (انتقائية في البداية ثم تصبح غير انتقائية مع تقدم الأذية الكبية) وذمة و قابلية مرتفعة للإصابة بالأمراض . كما تكثر الولادة المبكرة و يحدث النكس بعد زرع الكلية في ٢٠% من الحالات .

أهم علامة نسيجية هي توسع في الأنابيب القريبة و البعيدة مع تسطح في ظهارتها ،كما تبدي الكبب درجات مختلفة من التكاثر الميزانجيالي ، وتصلباً و توسعاً في محفظة بومان كما يمكن مشاهدة زيادة في عدد الكبب غير الناضجة .و نشاهد انمحاء في النواتئ القدمية للخلايا الظهارية . والومضان المناعي سلبي عادة ولكن سجلت بعض الإيجابية للـ IgM,C3 .

Diffuse mesangial sclerosis التصلب الميزانجيالي المنتشر (DMS) :

مرض نادر يتميز ببداية باكرة لبيلة بروتينية شديدة ويتطور إلى ESRD قبل العام الثالث من العمر و يمكن للمرض أن يحدث منعزلاً أو يترافق مع Denys–Drash syndrome (DDS)(وهو مرض نادر يتميز ببداية باكرة لمتلازمة نفروزية ، خنوثة كاذبة، و ورم ويلمس) وقد تظهر البيلة البروتينية في الأسبوع الأول من الحياة و لكنها عادة تظهر بعد الشهر الثالث .

يوجد عند المريض العديد من التشوهات ولكنها تختلف عما يوجد في Finnish type كما أن المرض هنا لا ينكس بعد الزرع.

المجهر الضوئي : إن وجود التكاثر الخلوي الكبي ليس أساسياً و مع ذلك قد نجد أهلة وفي المراحل المتقدمة نجد ضموراً أنبوبياً و تليفاً خلالياً . يبدي الومضان المناعي ترسبات ميزانجيالية لـ IgM,C3,C1q. كما نجد ترسبات IgM,C3 في المحيط الخارجي للكبب المتصلبة .

الآفات الكبية المترافقة بمتلازمة التهاب كلية حاد :

Glomerular lesions associate with the syndrome of acute nephritis

تتظاهر الإصابة لدى هؤلاء المرضى ببيلة دموية، azotemia، شح بول و ارتفاع توتر شرياني خفيف إلى متوسط. فتحليل البول يظهر وجود التهاب ، و البيلة البروتينية شائعة ولكنها لاتصل عادة إلى مستوى النفروز ، و كذلك وذمة تتظاهر بتنفخ في الوجه ، و التهاب كبب و كلية سريع الترقي خاطف (بيلة دموية مجهرية –بيلة بروتينية غيرنفروزية –ارتفاع توتر شرياني خفيف)

١- التهاب كبب و كلية تكاثري منتشر داخل شعيري (التهاب كبب و كلية حاد تالٍ لخمج بالعقديات)

٢- التهاب كبب وكلية غشائي تكاثري

٣- التهاب كبب و كلية ميزانجيالي تكاثري منتشر (الاعتلال الكلوي بـ IgA)

٤- التهاب الكبب و الكلية الهلالي Antiglomerular basement membrane disease

Immune complex crescentic glomerulonephritis

Pauci-immune crescentic glomerulonephritis

٥- التهاب الكلية الذأبي

التهاب كبب و كلية تكاثري منتشر داخل شعيري (التهاب كبب و كلية حاد تالٍ لخمج بالعقديات) Diffuse endocapillary proliferative glomerulonephritis

إن مصطلح التهاب كبب و كلية تكاثري منتشر داخل الشعيرات يستخدم لوصف آفة تتميز بتكاثر ميزانجيالي و بطاني وهو مترادف مع التهاب الكبب و الكلية التالي لخمج حاد بالعقديات أو غيرها من الجراثيم . كما يمكن أن يحدث كمضاعفة لخمج بالركتيسية ، أو بالأمراض الفيروسية مثل النكاف ، الحصبة ، الفيرسيلا، التهاب الكبد B و كذلك بعض الأمراض الطفيلية كالملاريا و التوكسوبلاسموز (١٠٠).

التهاب الكبب و الكلية الحاد التالي لخمج بالعقديات

Acute poststreptococcal glomerulonephritis

هو غالباً مرض الطفولة بين ٥-١٥ سنة ، ولكنه قد يصيب أي عمر ، والذكور أكثر إصابة من النساء (١٠٠) و الشكل الكلاسيكي للمرض يحدث خلال ١-٤ أسابيع بعد خمج بالعقديات و بشكل أساسي من مجموعة M نمط ١٢،٤،١،٤٩ (١٠٠) و يتظاهر المرض سريرياً ببيلة دموية عيانية مفاجئة ، وذمة ، بيلة بروتينية ، ارتفاع توتر شرياني ، و ضعف بوظيفة الكلية . وتنخفض قيمة C3 في البداية ثم تعود لمستواها الطبيعي في أقل من ٨ أسابيع و خلال المرحلة الحادة قد يموت ٢-٥% من المرضى كنتيجة لمضاعفات عديدة منها وذمة رئة ، اعتلال دماغي عالي الضغط ، قصور كلوي سريع الترقي بسبب التهاب كبب و كلية هلالي (١٠١) . و بشكل عام إنذار المرض جيد وخصوصاً عند الأطفال وخزعة الكلية غير شائعة إلا في حال ظهور أعراض غير نموذجية مثل متلازمة نفروزية ، انعدام البول ، ارتفاع توتر شرياني شديد ، وعدم ظهور أي علامة للشفاء بعد ٦ أسابيع .

المجهر الضوئي : يظهر فحص الخزعة خلال أسابيع قليلة من بداية التهاب الكبب و الكلية زيادة منتشرة في حجم خصلة الشعيرات حيث تميل لملء مسافة بومان و تبدي الكبب تكاثراً في الخلايا الميزانجيالية ، مع زيادة في عدد و حجم الخلايا البطانية وبالتالي تتضيق لمعات الشعيرات و تأخذ الكبة منظراً فصيصياً ، كما نشاهد ارتشاحاً بالكريات البيض (وحيدات نوى ، كثيرات نوى ، حمضات) تساهم في انسداد الشعيرات و عندما يصبح ذلك واضحاً تسمى exudative glomerulonephritis . النخر القطعي و الصمات و الأهلة موجودات غير

شائعة و وجودها يشير إلى سوء الإنذار ومن أهم المظاهر المميزة للمرض في المراحل الباكرة هي وجود ترسبات حبيبية ناعمة تحت الظهارة ،بشكل القبة ،تسمى حدبات. و بشكل عام يلاحظ وجود علاقة بين عدد الحدبات و درجة الرشاحة المختلطة ولكن الحدبات humps يمكن أن توجد حتى في غياب الكريات البيض . وقد تندمج الحدبات في بعض العرى و تنتشر على طول الغشاء القاعدي مقلدة شكل الأشواك التي تشاهد في الاعتلال الكبي الغشائي و قد نشاهد بعض الترسبات ضمن الغشاء القاعدي و تحت الخلايا البطانية وفي الميزانجيوم .

يبدي الومضان المناعي في المرحلة الحادة ترسبات حبيبية IgG,C3 على طول العرى الشعرية . كما قد توجد كميات صغيرة من IgA , IgM و تلون شديد للC3 في حين تغيب C1q,C4 .و مع مرور الوقت تتناقص الخلوية و تختفي الحدبات خلال ٦-٨ أسابيع. وتبقى موجودة حتى ستة أشهر و يحدث الشفاء الكامل خلال سنتين أما في حالات قليلة فقد يستمر وجود زيادة الخلوية الميزانجيالية و الترسبات و التوسع في الميزانجيوم لعدة سنوات والذي قد يكون بؤرياً و قطعياً.

التهاب الكبب و الكلية الغشائي التكاثري

Membranoproliferative Glomerulonephritis

التهاب الكبب و الكلية الغشائي التكاثري MPGN و يعرف أيضاً بـ *mesangiocapillary glomerulonephritis* يشير إلى نمط من الأذية تتميز بتوسع ميزانجيالي منتشر بسبب تكاثر داخل الشعيرات و زيادة المطرق الميزانجيالي و تسمك في جدر الشعيرات و مظهر شق(طريق العربة) "tram-track". و قد تكون الآفة غير معروفة السبب أو ثانوية لخمج مزمن و هذا الانشطار في الغشاء القاعدي يمكن أن يشاهد في أذيات غير ناجمة عن معقدات مناعية مثل الاعتلال الخثري الوعائي المجهري .

يقسم MPGN اعتماداً على شكل الإصابة وتوزع التوضعات المناعية إلى نمطين رئيسين هما النمط I و فيه تتوضع الترسبات تحت البطانة و تزداد في النمط II كثافة الترسبات كثيراً و تتوضع خلال الغشاء القاعدي و لذلك تسمى أيضاً داء الترسبات الكثيفة dense deposit disease ، و يتميز هذا النمط بموجودات سريرية باثولوجية نوعية و لأنه يشكل فقط ٢٥% من حالات MPGN فإن dense deposit disease هو اسم مناسب أكثر من MPGN II (١٠٢) إضافة إلى أن أنواعاً أخرى تسمى نمط III تبدي إما ترسبات تحت الظهارة أو تمزقات واسعة في اللطخة الكثيفة .

التهاب الكبب و الكلية الغشائي التكاثري النمط I:

التهاب الكبب و الكلية الغشائي التكاثري النمط I قد يكون بدئياً أو ثانوياً– لخمج ، ورم ، مرض جهازي ، أو مرض وراثي – معظم الحالات عند البالغين التي اعتقد في السابق أنها بدئية وجد أنها كانت مترافقة مع التهاب كبد C (١٠٣) فالشكل البدئي أكثر مشاهدة عند الأطفال و صغار البالغين حيث أن ٩٠ % من المصابين يكونون بين ٨ إلى ١٦ سنة عند كشف المرض (١٠٤) و هو نادر عند الأطفال الأقل من ٤ سنوات ،أما الشكل العائلي فيعتقد أنه يورث بشكل جسمي قاهر أو مرتبط بالصبغي X . وعلى الأقل ٥٠ % من مرضى MPGN لديهم كل مكونات المتلازمة النفروزية و ٢٥% لديهم بيلة دموية و بروتينية لا عرضية . و أخيراً أكثر من ثلث المرضى يمكن أن يعانوا من متلازمة كلائية حادة مترافقة مع ثفالة بولية غير طبيعية و ارتفاع توتر شرياني و قصور كلوي ٠

نسبة إصابة الجنسين متساوية حيث يشكل حوالي ٥% من الداء الكلوي في مراحله النهائية الناجم عن التهاب كبب و كلية و حوالي ثلثي المرضى يعانون من نقص عناصر المتممة مع تفاوت في مستوياتها خلال سير المرض . و النقص الأوضح في عناصر المتممة يكون للـ C3 بالإضافة إلى نقص عناصر الطريق الكلاسيكي لتفعيل المتممة في البداية (C1q–C4–C2) و النهائية (C5, C6, C7, and C9) و كذلك نقص في عناصر الطريق البديل (factor B, properdin) (١٠٥) أما بعض المرضى فتبقى قيم المتممة طبيعية خلال سير المرض .

السير السريري عادة بطيء و لكنه قاس حيث يتطور إلى قصور كلوي خلال فترة ١٠ سنوات أو أكثر وقد سجل نكس للمرض في الكلى المزروعة بنسبة ٣٠–٥٠% .

بالمجهر الضوئي : هناك زيادة في حجم الكبب بشكل منتشر مع تسمك في جدر الشعيرات و تكاثر ميزانجيالي واضح مسبباً منظراً فصيصياً في الكبب يتراكم مطرق الميزانجيوم في مركز الفصيصات بشكل مشابه لما يشاهد في التصلب الكبي السكري . و هذا الشكل كان يسمى سابقاً التهاب الكبب و الكلية الفصيصي و إضافة إلى المظهر الفصيصي قد نشاهد منظراً هلالياً أو تصلباً كبياً قطعياً بؤرياً .و تبدي المقاطع الملونة بـPAS أو بتلوين الفضة تواصلاً للميزانجيوم محيطاً بالعرى الشعرية معطياً شكل ’tram–track‘ أو تضاعف الحياط Double contours و يوصف أحياناً خطأً بوجود انفصال (شق) في الغشاء القاعدي مسبباً سماكة في جدر الشعيرات . إن منظر تضاعف الحياط قد يختلف بالعدد بين الكبب و لكن تشخيص التهاب الكبب و الكلية الغشائي التكاثري دون وجوده يعتبر غير صائب و من خلال تضاعف الحياط نشاهد وبشكل واضح رقائق ’slugs أو مادة هيالينية تعود إلى ترسبات تحت بطانية . كما أن

وجود صمات هيالينية ضمن لمعة الشعيرات يجعلنا نشك بوجود cryoglobulinemia or lupus nephritis و قد نشاهد زيادة في عدد الخلايا الالتهابية وحيدات النوى و بعض الكثيرات أحياناً . (التكاثر في التهاب الكبب و الكلية الغشائي التكاثري يكون منتشراً و متشابهأ في النمط البدئي من MPGN في حين أنه يكون بشكل غير منتظم في النمط التكاثري من الاعتلال الكلوي الذأبي). و(في المراحل الأخيرة من تطور المرض نشاهد تصلباً و تليفاً أنبوبياً و وعائياً يتناسب مع التندب الكبي).

الومضان المناعي : يظهر توضعات غير منتظمة للـ C3 و IgG على طول جدر الشعيرات و في الميزانجيوم بالإضافة إلى توضعات للـ IgM, C1q, C4 أحياناً و جزء قليل جداً من حالات النمط I من التهاب الكبب و الكلية الغشائي التكاثري يبدي وجود توضعات لمعقدات مناعية على الغشاء القاعدي للأنابيب أو خارج الأوعية الكبية أو كلاهما .

التهاب الكبب و الكلية الغشائي التكاثري نمط II أو داء الترسبات الكثيفة

Type II membranoproliferative glomerulonephritis (dense deposit disease)

يعرف أيضاً بداء الترسبات الكثيفة و يتميز بمظهر فريد للغشاء القاعدي وأفضل ما تشاهد بالمجهر الالكتروني ، و لكنه قد يكون قابلاً للتمييز بالمجهر الضوئي و DDD هو مرض نادر تقدر نسبة الإصابة به بـ ٢-٣ شخص بالمليون (١٠٦) . إنه يشكل أقل من ٢٠ % من كل حالات الـ MPGN عند الأطفال و جزء قليل من النسبة المئوية من الحالات عند البالغين (١٠٧) كما أن نسبة إصابة الجنسين متساوية .

يوضع التشخيص عند الأطفال ما بين ٥-١٥ سنة (١٠٧) .و معظم المرضى يكون لديهم نقص في عناصر المتممة و يستمر هذا الانخفاض خلال سير المرض ، أما C4 فتكون بقيم طبيعية (١٠٨) . عادة ما يعاني المرضى من بيلة بيروتينية نفروزية و بيلة دموية و قصور كلوي و أكثر من ٨٠ % من المرضى يكون لديهم serum C3 nephritic factor (C3NeF) ، an autoantibody directed against C3bBb ايجابياً و لأن (C3NeF) يمكن أن يوجد عند أكثر من ٥٠% من مرضى النمط I و III للـ MPGN فإن التشخيص الدقيق للـ DDD يعتمد على منظر الغشاء القاعدي الكبي GBM ومن المظاهر الاعتيادية للـ DDD ترافقه مع تنكس بقعي و حثل شحمي جزئي مكتسب و المرضى الذين يعانون من ذلك لديهم نقص في عناصر المتممة و C3NeF بغض النظر عن إصابتهم أو عد م إصابتهم بـ DDD

(١٠٩-١١٠-١١١-١١٢) و إنذار المرض أسوأ من النمط I ، حيث يحدث تراجع في الوظيفة الكلوية بشكل تدريجي أو مفاجئ مع تشكل أهلة كما سجل تراجع شكلي للمرض في حالات نادرة .

المجهر الضوئي : الموجودات العامة متنوعة ولا تشبه دائماً ما يشاهد في التهاب الكبب و الكلية الغشائي التكاثري . ففي دراسة حديثة على سلسلة من الخزعات الكلوية أبدت نصف الخزعات وجود زيادة خلوية ميزانجيالية طفيفة في حين أن ٢٥% أبدت مظهر التهاب كبب وكلية غشائي تكاثري نموذجي ، و١٧% أبدت منظر التهاب كبب و كلية هلالي و ١٢% أبدت منظر نمط تكاثري نتحي و الذي يختلط مع التهاب الكبب و الكلية التالي للإنتان(١٠٢) و المنظر الذي يؤكد التشخيص هو سماكة ايوزينية بشكل الوشاح ribbon-like أوضح ما تكون على الغشاء القاعدي الكبي و لكنها قد تشاهد في محفظة بومان و الغشاء القاعدي للأنابيب . هذه السماكة تكون إيجابية بـ PAS بقوة ، و تتلون بـ Masson trichrome stain باللون الأخضر. و يمكن تميزها بسهولة بلونها الداكن عند استخدام toluidine blue-stain . و هو يعطي ومضاناً ساطعاً بلون بني مع thioflavin T و تبدو أحياناً مع ملون الفضة بشكل أشرطة سوداء محيطية .

الومضان المناعي : نموذجي و مشخص ، حيث نشاهد تلوناً خطياً لـ C3 أو تضاعف الحياط لجدر الشعيرات الدموية الكبية مترافقاً مع تفاعل عقيدي بشكل الخاتم في الميزانجيوم و يمكن أن نشاهد تفاعلاً خطياً بؤرياً لـ C3 في محفظة بومان و في بعض الأغشية القاعدية الأنبوبية الغلوبولينات المناعية و عناصر المتممة البدئية غائبة عادة . و يبين مجهر متباين الطور توضع المتممة و الغلوبولينات المناعية على الحافة بين الترسبات الكثيفة و اللطخة الكثيفة للغشاء القاعدي الكبي و ليس ضمن الترسبات و في حالات نادرة جداً سجل وجود قطعي لـ IgM,IgA ,IgG .

النمط III من التهاب الكبب و الكلية الغشائي التكاثري :

هو نمط نادر و مثار جدل ،على الرغم من أن C3 nephritic factor نادر عند هؤلاء المرضى فهو يشبه سريرياً النمط I حتى أنه يصعب التمييز بينهما،كما يوجد فيه إضافة للترسبات تحت البطانية و في الميزانجيوم العديد من الترسبات تحت الظهارة ويتميز بتحت نمطين : الأول يسمى Burkholder وهو يجمع بين مظاهر MPGN بنمطه I و التهاب الكبب و الكلية الغشائي حيث يظهر الفحص وجود ترسبات ميزانجيالية و تحت البطانة والعديد من التوضعات تحت الظهارة مع أشواك . أما تحت النمط الثاني فهجين بين النمطين I,II .

التهاب الكبب و الكلية الميزانجيالي التكاثري المنتشر :

Diffuse mesangioproliferative glomerulonephritis

تكاثر منتشر للخلايا الميزانجيالية و المطرق دون وجود تغيرات واضحة في جدر الشعيرات أو اللمعات و هو يحدث في العديد من الأمراض الكلوية منها الاعتلال الكلوي بـ IgA ، فرفرية خينوخشن لاين ، الذأب الحمامي الجهازي و التهاب الكبب و الكلية التالي للإنتان . و التمييز بين هذه الحالات يتطلب استخدام المجهر الضوئي و الالكتروني و الومضان المناعي و الموجودات السريرية للمريض .

الاعتلال الكلوي بـ IgA:

يتميز بوجود ترسبات مسيطرة للـ IgA في الميزانجيوم. كان يدعى سابقاً داء بيرجييه Berger disease لأنه وصف لأول مرة في باريس ١٩٦٨ ولكنه اليوم ينتشر في كل أنحاء العالم . (١١٣-١١٤) و يختلف توزع الاعتلال الكلوي بـ IgA بشدة باختلاف الأقاليم الجغرافية.

بما أن تشخيص الاعتلال الكلوي بـ IgA يعتمد بشكل بدئي على وجود ترسبات في الميزانجيوم و في الحقيقة أصبح من الواضح أن العديد من الحالات المختلفة تتشارك في هذه الموجودات الكيماوية النسيجية المناعية لذلك فإن تشخيص الاعتلال الكلوي بـ IgA يكون في إطار متلازمة أكثر من مرض كلوي نوعي. حيث تشكل فرفرية هينوخشن لاين و الاعتلال الكلوي بـ IgA جزءاً من هذه المتلازمة و هناك أشكال ثانوية للمرض تترافق مع العديد من الاضطرابات منها الأدواء الكبدية ، الأمراض المعدية المعوية ، الأخماج الفيروسية و الجرثومية ، أدواء النسج الضامة ، الأورام (١١٥). إن منشأ الاعتلال الكلوي بالـ IgA ما تزال غير واضحة ولكن العديد من البراهين تشير غالباً إلى أنه ناجم عن ترسب معقدات مناعية في ميزانجيوم الكبب الكلوية مسبباً تفعيلاً لشلال المتممة بالطريق البديل . aberrantly glycosylated IgA1 polymeric هو غالباً الترسب المسيطر. (١١٦-١١٧-١١٨)

يصيب الاعتلال الكلوي IgA أي فئة عمرية ولكنه أشيع ما يكون في العقدين الثاني والثالث وهو غير شائع عند الأطفال تحت ١٠ سنوات(١١٩) و الذكور أكثر إصابة من النساء بمرتين إلى ست مرات (٤٥) و حوالي ٧٥% من المرضى لديهم قصة بيلة دموية عرضية عيانية أو مجهرية مستمرة ، وعادة ما تترافق مع خمج تنفسي علوي أو خمج معوي و البيلة العيانية أكثر مشاهدة عند المرضى الأصغر سناً بينما البيلة الدموية المجهرية و البيلة البروتينية أكثر مشاهدة عند الأشخاص الأكبر سناً (٤٥) . أما البيلة البروتينية فغالباً خفيفة و مترافقة مع بيلة دموية

مجهرية مستمرة . و أحياناً تكون البيلة البروتينية نفروزية . أما القصور الكلوي الحاد أو المزمن أو ارتفاع التوتر الشرياني فنادراً ما يوجد لدى مرضى الاعتلال الكلوي بـ IgA عند تشخيص المرض إلا أنه قد يتطور إلى ESRD .

المجهر الضوئي : التبدلات المشاهدة بالكبب تشمل طيفاً واسعاً من النماذج الباثولوجية يتراوح من الشكل الطبيعي و حتى التهاب الكبب و الكلية الهلالي (١٢٠) حيث قد نشاهد : تبدلات قليلة ، درجات مختلفة من التكاثر الميزانجيالي ، نمطاً ميزانجيالياً شعيرياً، تصلباً كبياً قطعياً بؤرياً ، التهاب كبب و كلية هلالي ، التهاب كبب و كلية منتشر تكاثري ، التهاب كبب و كلية تصلبي مزمن .

أما التبدلات المشاهدة على مستوى الأنابيب و الخلال فهي ضمور أنبوبي بدرجات متفاوتة و تندب خلالي عادة متناسب مع التبدلات الكبية .

و تتمثل التبدلات الوعائية عادة بسماكة ليفية بطانية متناسبة مع درجة و مدة ارتفاع التوتر الشرياني ، اعتلال وعائي خثري مجهري .

الومضان المناعي : مفتاح تشخيص الـ IgAN هو وجود ترسبات مسيطرة أو شبه مسيطرة للـ IgA في الميزانجيوم و شدة التلون تتراوح من +١ إلى +٣ على مقياس نصف كمي semiquantitative . إن وجود أثر trace ايجابي للـ IgA غير كاف لتشخيصIgAN و توزع التوضعات هو غالباً ميزانجيالي مع امتداد للتوضعات إلى محيط جدر الشعيرات في حوالي ثلث الحالات . أما ترسبات الـ IgA فتتكون غالباً من IgA1 أكثر من IgA2 وهي قد تترافق مع ترسبات لغلوبولينات مناعية أخرى و كذلك عناصر المتممة في العديد من الحالات حيث كثيراً ما نشاهد IgG,IgM ولكن بشدة أقل من IgA في حين أن C3 تكون غالباً موجودة و ساطعة الشدة ، أما C1q فهو نادر الوجود و غالباً بشدة منخفضة ، إن وجود C1q بشكل مسيطر مع IgA يطرح تشخيصاً تفريقياً بوجود التهاب كلية ذأبي . و يبدي نمط السلاسل الخفيفة في الاعتلال الكلوي بـ IgA سيطرة لسلاسل لامبدا الخفيفة على سلاسل كابا وهي من المظاهر المميزة للـ IgAN و قد يتواجد الفبرين في الحالات الشديدة من IgAN و التي تترافق مع تشكل الأهلة و بعض المظاهر الومضانية ، مثل التوضعات في محيط الشعيرات للـ IgA والتوضعات الميزانجيالية للـ IgG لا تحمل أهمية إنذارية كبيرة (١٢١) .

تصنيف الاعتلال الكلوي بـ IgA :

حاول بعض الباحثين دمج المظاهر الشكلية المتنوعة المشاهدة بالمجهر الضوئي لوضع تصنيف تشريحي مرضي لاعتلال الكلية بـ IgA ولكن لم ينجحوا في انجاز توافق عالمي (١٢٢-١٢٣-١٢٤) حديثاً قام فريق عمل عالمي من أطباء كلية و مشرحين مرضيين بإعلان تصنيف حديث لاعتلال الكلية بـ IgA سمي "The Oxford classification of IgAN" (١٢٥) حيث طور هذا المخطط بالاعتماد على مقاربة فريدة و جديدة لتصنيف الاعتلال الكلوي بـ IgA حيث اعتمد هذا التصنيف على تحليل أربع متغيرات باثولوجية مميزة للحصول على قيمة تنبؤية للنتيجة الكلوية النهائية وهذه المتغيرات تسمى MEST موضحة بالجدول

Pathological features Score

1. Mesangial hypercellularity

Present in ≤50% of the glomeruli M0

Present in >50% of the glomeruli M1

2. Endocapillary hypercellularity

Absent E0

Present E1

3. Segmental glomerulosclerosis

Absent S0

Present S1

4. Tubular atrophy/interstitial fibrosis

≤ 25% of the cortex T0

26–50% of the cortex T1

>50% of the cortex T2

لم تدرج في هذا التصنيف الحالات الخفيفة (التي لا تتطور) و الشديدة (المتطورة بسرعة) من الاعتلال الكلوي بـ IgA وكذلك تأثيرات المعالجة. ولذلك كان هدف دراسات أخرى تحسين هذا المخطط بدراسة مجموعات مستقبلية من المرضى ضمن مجال واسع و ذلك لجعله معتمداً من قبل المشرحين المرضيين في جميع أنحاء العالم(١٢٦) .

التهاب الكبب و الكلية الهلالي :

هو مصطلح تشريحي مرضي نسيجي يستخدم لتشخيص الحالات الشديدة من التهاب الكبب و الكلية التي تكون فيها ≤٥٠ % من الكبب تحوي أهلة ظهارية و يترافق عادة مع متلازمة

سريرية تعرف التهاب كبب و كلية سريع الترقي .و إنذار المرض سيىء حيث أنه قد يسبب الوفاة خلال أسابيع .

تتألف الأهلة من خليط من الخلايا الظهارية المتكاثرة و خلايا بالعة macrophages. (١٢٧) ومع تقدم المرض تتحول الخلايا المتكاثرة خارج الشعيرات إلى هلال ظهاري ليفي يختلط مع صانعات الليف و الكولاجين . و مع تقدم الوقت يزداد التليف وتتصلب كامل الكبة و ينجم التهاب الكبب و الكلية الهلالي عن العديد من الأمراض حيث حدد باستخدام الومضان المناعي و المجهر الالكتروني ثلاثة معايير أساسية تعكس آليات نشوء المرض المختلفة : (1) anti-GBM glomerulonephritis

(2) immune complex crescentic glomerulonephritis

(3) pauci-immune crescentic glomerulonephritis

: Antiglomerular basement membrane disease

يتميز هذا الشكل من التهابات الكبب و الكلية بوجود ترسبات خطية على امتداد الغشاء القاعدي الكبي للـ IgG بالإضافة للـ C3 في العديد من الحالات . و يشكل هذا المرض ١٥% من التهاب الكبب و الكلية الهلالي (١٢٣) و يمكن أن يتظاهر بإصابة كلوية فقط أو كجزء من متلازمة رئوية كلوية Goodpasture syndrome و هناك ذروتان للمرض فيما يتعلق بعمر المرضى (١٢٨) الذروة الأولى تحدث في العقدين ٢-٣ من العمر مع سيطرة للذكور وغالباً بشكل متلازمة كودباستشر، أما الذروة الثانية فتحدث في العقدين ٦-٧ من العمر مع سيطرة للإناث و غالباً ما تقتصر الإصابة على الكلية . يمكن لـ Anti-GBM disease أن يزيد من خطورة بعض الأمراض ، حيث أنه قد يصيب الكلية المزروعة عند مريض مصاب بمتلازمة ألبورت ، كما يمكن أن يصيب بشكل متزامن مريض شخص له التهاب كبب و كلية غشائي أو يتلو هذا المرض (١٢٩-١٣٠) و أكثر من ثلث مرضى Anti-GBM disease لديهم إيجابية ANCA و خصوصاً الميلوبيروكسيداز (١٣١) وعادة يترافق مع التهاب الأوعية الصغيرة للكلية و الرئة .

المجهر الضوئي : نشاهد نموذجياً التهاب كبب و كلية نخري مع تشكلا أهلة والتي قد تكون بؤرية أو منتشرة .أما في الأماكن المصابة فتكون شعيرات الكبب ممزقة مع وجود العديد من الخلايا المحببة granulocytes ولكن قد نجد تكاثر داخل الشعيرات بشكل قليل جداً والأجزاء غير

المصابة قد تبدو طبيعية أو ترتشح بخلايا التهابية وحيدة النواة. و تبدي الكبب شديدة الإصابة تنخراً واسعاً و تمزقاً في محفظة بومان مع التهاب حول الكبة .

الومضان المناعي : يظهر توضعات مستمرة خطية على الشعيرات الكبية للـ IgG و التي غالباً ما تترافق مع توضعات خطية بؤرية للـ C3 ولكن مثل هذه التوضعات قد تشاهد في أمراض أخرى مثل التهاب الكلية الذأبي أو الاعتلال الكلوي السكري لذلك يجب دعم الانطباع التشخيصي بتحاليل تظهر circulating anti-GBM antibodies .

Immune complex crescentic glomerulonephritis :

يشكل حوالي ٢٥% من كل حالات التهاب الكبب و الكلية الهلالي (١٢٧) و غالباً ما يحدث كمضاعفة لأي التهاب كبب و كلية ذي معقدات مناعية و هو أكثر حدوثاً عند الأطفال و بالرغم من أن إنذاره سيىء إلا أنه أفضل من إنذار anti-GBM disease ، و الإنذار أفضل في الشكل الثانوي منه وخصوصاً مرضى التهاب الكبب و الكلية الهلالي التالي للانتان. (١٢٧-١٢٨) المجهر الضوئي : مظهره يعود إلى مظاهر المرض الأساسي.و تبدي عادة القطعة من الكبة المجاورة للأهلة درجة من النخر ولكنها ليست شاملة كما يشاهد في الأنماط الأخرى . و أهم ما يميز immune complex crescentic glomerulonephritis عن باقي الأنماط هو ترافقه مع سماكة بدرجات مختلفة لجدر الشعيرات و التكاثر الخلوي داخلها endocapillary و التي غالباً ما تغيب بشكل نموذجي عن النمطين الآخرين (١٢٧) و التشخيص التفريقي للمرض يكون بالربط الدقيق بين الموجودات السريرية و المخبرية و موجودات المجهر الضوئي و الومضان المناعي و المجهر الالكتروني .

Pauci-immune crescentic glomerulonephritis

يتميز بغياب أو وجود و لكن بالقيم الدنيا للغلوبولينات المناعية بالومضان المناعي ويشكل أشيع أنماط التهاب الكبب و الكلية الهلالي (حوالي ٦٠%) و البالغين أكثر إصابة به، و بنسبة متساوية بين الجنسين (١٢٧-١٣٢)كما يمكن للإصابة أن تقتصر على الكلية أو أن تحدث كأحد مكونات التهاب الأوعية الصغيرة النخري الجهازي و يستجيب المرضى بشكل جيد للعلاج مما يحسن من إنذار المرض . إن ٨٠-٩٠ % من المرضى تقريباً يكون ANCA لديهم إيجابياً (١٣٣)

cytoplasmic (ANCA) Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (c-ANCA), perinuclear (p-ANCA), myeloperoxidase (MPO). recognize proteinase 3 (PR3

غالباً ما يكون p-ANCA/MPO-ANCA, إيجابياً عند مرضى Pauci-immune crescentic glomerulonephritis الذين ليس لديهم دليل على التهاب وعائي خارج الكلية

المجهر الضوئي : الموجودات المجهرية لا يمكن تمييزها عما نشاهده في anti-GBM disease و قد يبدي الومضان المناعي ترسبات بؤرية غير منتظمة للـ C3 ولكن كثيراً ما نشاهد الفبرينوجين في المناطق المتنخرة و الأهلة .

التهاب الكلية الذأبي :

هو مرض مناعي ذاتي ، يعتمد تشخيصه على تظاهرات سريرية ومصلية حيث يصيب البالغين و الأطفال و ثلثي المرضى تظهر لديهم الأعراض بين ١٦-٣٠ سنة و هو غير شائع بعمر أقل من ١٠ سنوات و نادر جداً بعمر أقل من ٥ سنوات و يصيب الإناث أكثر بعشر مرات من الذكور و تتنوع معالجة التهاب الكلية الذأبي بتنوع تحت الأنماط النسيجية للمرض (١٣٤) إن إصابة الكلية شائعة عند مرضى الذأب الحمامي الجهازي (SLE) وهي تقارب ٦٠% وقد تصل إلى ٨٠% وهي عادة التي تحدد سير المرض (١٣٥)

إن تقييم وظيفة الكلية عند مرضى الذأب الحمامي الجهازي لكشف أية إصابة كلوية مبكراً هو أمر هام لأن التشخيص و المعالجة المبكرة للإصابة الكلوية من شأنهما أن يحسنا إنذار المرض (١٣٦) و تحدد إصابة الكلية في سياق الذأب الحمامي الجهازي بتحليل البول أو ضعف في الوظيفة الكلوية . و تتظاهر الإصابة الكلوية بطيف واسع من الأعراض ولكن العرض الأكثر ثباتاً هو البيلة البروتينية و البيلة الدموية غالباً موجودة ولكنها نادراً ماتكون معزولة .و تعتبر خزعة الكلية استقصاءً أساسياً لتقييم مريض SLE و هي مستطبة لدى كل المرضى الذين يعانون من تغيرات في البول أو الوظيفة الكلوية . حيث أن موجودات الخزعة التشريحية المرضية عند المرضى غير المعالجين تزود بمعلومات عن النمط السريري للمرض ، لذلك فإن خزعة الكلية تساعد في وضع خطة العلاج .و تتنوع الموجودات التشريحية المرضية لالتهاب الكلية الذأبي بشدة حيث أن التغيرات قد تصيب كل مكونات الخزعة (كبب - أنابيب - خلال - أوعية) و هذه التنوع يعود إلى الاختلاف في الاستجابة المناعية للمرضى أو عند المريض نفسه ولكن باختلاف الوقت . و قد عدل تصنيف WHO لالتهاب الكلية الذأبي عدة مرات ثم قدم تصنيف

جديد ٢٠٠٤ (١٣٧) من قبل International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS)

وقد أظهرت العديد من الدراسات التي نشرت لاحقاً وجود تحسن ملحوظ لدى مرضى التهاب الكلية الذأبي (١٣٨-١٣٩-١٤٠)

International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS) classification of lupus nephritis

CLASS	
I	Minimal mesangial lupus nephritis
II	Mesangial proliferative lupus nephritis
III	Focal lupus nephritis (<50% of glomeruli)
III (A)	Active lesions
III (A/C)	Active and chronic lesions
III (C)	Chronic lesions
IV	Diffuse lupus nephritis (=50% of glomeruli)
IV (A)	Active lesions
IV (A/C)	Active and chronic lesions
IV (C)	Chronic lesions
V	Membranous lupus nephritis
VI	Advanced sclerosing lupus nephritis (=90% globally sclerosed glomeruli without residual activity)

تبدو الكبب طبيعية بالمجهر الضوئي عند مرضى النمط I و لكن الومضان المناعي و /أو المجهر الالكتروني يظهر وجود ترسبات مناعية . و هؤلاء المرضى تتظاهر الإصابة لديهم ببيلة دموية و/أو بيلة بروتينية قليلة ، ونموذجياً تكون وظيفة الكلية طبيعية .

النمط II يعرف بوجود أي درجة من التكاثر الميزانجيالي و/أو توسع في الميزانجيوم بالمجهر الضوئي مع ظهور ترسبات مناعية في الميزانجيوم بالومضان المناعي وهذا التصنيف يسمح بوجود توضعات نادرة و قليلة جداً تحت الظهارة أو تحت البطانة تظهر بالومضان المناعي أو المجهر الالكتروني و لكن ليس بالمجهر الضوئي و أقل من ٥٠% من المرضى لديهم بيلة دموية و / أو بيلة بروتينية ولكنها لا تتجاوز ١غ /٢٤ ساعة و وجود متلازمة نفروزية نادر جداً و عندما تتواجد يتظاهر بداء قليل التبدلات مصاحب (١٤١)

النمط III يعرف بوجود التهاب كبب و كلية بؤري قطعي أو شامل داخل و/أو خارج الشعيرات يصيب أقل من ٥٠ % من الكبب . و تبدي الكبب المتأثرة توسعاً مشابهاً لما يشاهد في النمط الثاني .و قد يترافق التكاثر القطعي مع رشاحة لمفية و مادة فبرينية و حطام نخري كما قد تبدي المناطق البؤرية المتنخرة قطعاً من النواة تعرف بالأجسام الهيماتوكسيلينية . إن هذه الأجسام تعتبر علامات واسمة لالتهاب الكلية الذأبي إلا أنها توجد فقط عند ١-٢ % من خزع الكلية (١٤٢). وهي ذات أحجام متفاوتة قد تصل حتى حجم النوية و تتلون باللون الليلكي بالهيماتوكسيلين ايوزين (١٤٢) . و الآفات النخرية القطعية قد تترافق مع أهلة خلوية و تصلب قطعي مع التصاقات بؤرية أو تطور أهلة متليفة وعلى الرغم من الطبيعة البؤرية للآفات بالمجهر الضوئي إلا أن الومضان المناعي يبدي ترسبات منتشرة .قسم ISN/RPS classification النمط III إلى III(A) و تعني آفات فعالة ، III(C) و تعني آفات مزمنة شافية و III(A/C) تعني وجود كبب مصابة بآفات فعالة و أخرى بآفات مزمنة و ملتئمة و الصورة السريرية لمرضى النمط الثالث متفاوتة حيث تشاهد البيلة البروتينية عند ٥٠% من المرضى و التي قد تصل إلى مستوى البيلة النفروزية في ثلث الحالات تقريباً .أما القصور الكلوي فغير شائع وقد يشاهد عند ١٠-٢٥% .

النمط IV (التهاب الكلية الذأبي المنتشر): يعرف كالتهاب كلية ذأبي منتشر قطعي و/أو شامل داخل و/ أوخارج الشعيرات يصيب ٥٠% أو أكثر من الكبب في الخزعة .أما الآفات فتشبه ما يوجد في النمط III ولكنه أكثر انتشاراً و شمولية للكبب و المعقدات المناعية تكون أغزر . و قد تسبب الترسبات المناعية تحت البطانة تسمكاً في جدر الشعيرات لتصنع مايسمى عروة السلك 'wire loop' كما قد تشغل لمعة الشعيرات بكتل من المعقدات المناعية تسمى (الصمات الهيالينية) و يبدي الومضان المناعي توضعات الغلوبولينات المناعية بأكثر من صف بشكل حبيبي خشن في الميزانجيوم و محيط جدر الشعيرات في كل الكبب و يوجد IgG يوجد تقريباً بثبات في كل الحالات كما أن IgA, IgM كثير المصادفة . و إذا وجدت الغلوبولينات المناعية الثلاثة معاً تسمى 'full house' وهي مميزة لالتهاب الكلية الذأبي و كل من C3.C1q

كثيري التواجد حيث تكون شدة تلون C1q قوية و تلاحظ إيجابية الفبرين و الفبرينوجين في الآفات الهلالية المتنخرة .أما الترسبات تحت البطانة فتوجد بشكل بدئي في النمط التكاثري من التهاب الكلية الذأبي (III–IV) و هي مؤشر فعالية . يقسم ISN/RPS classification النمط IV إلى IV–S إذا أبدت أكثر من ٥٠% من الكبب المصابة آفة قطعية segmental و IV–G إذا أبدت أكثر من ٥٠% من الكبب المصابة آفات شاملة global lesions . والموجودات السريرية عند مرضى النمط IV شديدة حيث تصل البيلة البروتينية إلى بيلة نفروزية . إن هذا النمط ذو إنذار سيىء حيث يتطور سريعاً إلى قصور كلوي .

النمط V (التهاب الكلية الذأبي الغشائي) يعرف بوجود ترسبات مناعية متواصلة تحت الظهارة قطعية أو شاملة .و قد تحدث التبدلات في الغشاء القاعدي بشكل معزول أو تترافق مع فرط خلوية ميزانجيالية و ترسبات مناعية ميزانجيالية . قد يظهر الومضان المناعي توضعات مناعية صغيرة تحت البطانة و لكنها غير محددة بالمجهر الضوئي الذي يبدي تسمكاً منتشراً في جدر الشعيرات بشكل أشواك و قباب spike and dome أوضح ما تكون بتلوين الفضة وبالمقارنة مع هذه الحالات تكون الترسبات شائعة في الميزانجيوم عند مرضى التهاب الكلية الذأبي الغشائي نمط V مع التهاب الكلية الذأبي نمط IV و هذه الحالات تشكل تقريباً ٢٠% من مرضى التهاب الكلية الذأبي . (١٤٣) . و كل مرضى النمطV لديهم بيلة بروتينية في حين أن ٦٠–٧٠% منهم لديهم متلازمة نفروزية و حوالي ٥٠% من المرضى لديهم بيلة دموية .

النمط VI (التهاب الكلية الذأبي المتصلب) : يعرف بوجود تصلب كبي شامل يصيب أكثر من ٩٠% من الكبب من دون فعالية متبقية . وقد نشاهد في الآفات الأقل تطوراً درجة من التكاثر الخلوي الميزانجيالي أو داخل الشعيري مع كميات قليلة من الترسبات المناعية في الميزانجيوم مع تسمك في جدر الشعيرات . كما يلاحظ وجود ضمور أنبوبي شديد ، تليف خلالي ، ارتشاح التهابي و تصلب وعائي و يعاني هؤلاء المرضى يعانون من بيلة بروتينية هامة مع قصور كلوي شديد و قلة الاستجابة للعلاج .

بعض الحالات يوجد فيها تداخل بين نمطين أغلبها النمط III و V ، IV وV . وهي تشخص III+V وIV+V و ليس نادراً حدوث تحول التهاب الكلية الذأبي من نمط لآخر ، حيث وجد هذا التحول عند ١٠–٥٠% من المرضى الذين أجري لهم خزع متعاقبة .

و يمكن أن يوجد الالتهاب الأنبوبي الخلالي في كل أنماط التهاب الكلية الذأبي وحتى في النمط قليل التبدلات. كما أن التهاب الكلية الخلالي الأنبوبي الفعال الشديد كثيراً ما يشاهد عند النمط III,IV و نشاهد في الرشاحة الالتهابية خلايا لمفاوية و وحيدات و بلاسميات و كثيرات نوى

وكذلك حمضات و التي يشير وجودها إلى فعالية زائدة و يلاحظ في الحالات الشديدة وجود رشاحة التهابية في الأنابيب و تبدلات تراجعية و تجددية في ظهارة الأنابيب و أسطوانات من كثيرات النوى و الكريات الحمراء و الظهارة الأنبوبية المتساقطة و يبين الومضان المناعي في ٥٠% من الحالات وجود ترسبات مناعية على طول الشعيرات حول الأنبوبية و الغشاء القاعدي للأنبوب المعوج القريب proximal و الخلال . هذه الترسبات توجد في النمط المنتشر من التهاب الكلية الذأبي أكثر من النمط البؤري و يمكن لها أن توجد في النمط الغشائي و الميزانجيالي التكاثري .و التهاب الكلية الذأبي هو أحد الأمراض الكلوية القليلة التي توجد الترسبات فيها خارج الكبب الكلوية و ترتبط شدة الالتهاب الخلالي الأنبوبي تقريباً مع الآفات الكبية التكاثرية ومع ذلك فقد سجلت بعض الحالات التي لوحظ فيها أذية أنبوبية خلالية شديدة دون أذية كبية و سببت قصور كلوي حاد . والآفات الكلوية الوعائية شائعة نسبياً عند مرضى الـ SLE حيث يمكن أن تتظاهر بأشكال باثولوجية متعددة ، وهذه التغيرات هي من علامات سوء الإنذار ولذلك من المهم كشفها وهناك مؤشرات نسيجية على فعالية المرض أو إ زمانه عند مرضى الـ SLE و هي ذات قيمة إنذارية و علاجية .

معايير الفعالية النسيجية	معايير الازمان النسيجية
١- تكاثر خلوي داخل شعيري	١- التصلب الكبي
٢-ارتشاح كبي بالكريات البيضاء	٢- الأهلة المتليفة
٣- ترسبات عروة السلك و الصمات الهيالينية	٣- الضمور الأنبوبي
٤ - التهاب الخلالي	٤- التليف الخلالي
٥ - الأهلة الخلوية	درجة كل معيار تتراوح من ٠-٣ و بالتالي تكون مجموع الدرجات العظمى ١٢
٦- النخر الكبي و التمزق النووي	
درجة كل معيار(١-٢-٣-٤) تتراوح من ٠-٣ في حين يضاعف المعيارين (٥-٦) مرتين و بالتالي تكون مجموع الدرجات العظمى ٢٤	

و كان يعتقد سابقاً أن التهاب الكلية الذأبي نادر النكس في الطعم الكلوي ١-٤% و لكن دراسات حديثة بينت أن نسبة النكس قد تصل ٨% إلى ٣٠ % . (١٤٤)

اعتلال الكلية بـ IgM :

هو نمط حديث الوصف ، يشاهد عند الأطفال و البالغين ويصيب الذكور أكثر من الإناث . و يتظاهر المرض عادة بيلة دموية ، بيلة بروتينية لا عرضية في حين يشكو الأطفال غالباً من متلازمة نفروزية ،و يشاهد ارتفاع التوتر الشرياني عند ثلث الحالات تقريباً .

إنذار المرض يعتبر جيد نسبياً عند أنثى بالغة مع بيلة دموية . إن تشخيص المرض بحاجة لفحص العينة بالمجهر الضوئي و الومضان المناعي أما المجهر الالكتروني فهو ليس أساسياً و إنما اختيارياً . و قد لوحظ انتشار المرض في مناطق مختلفة من العالم (١٤١) إن تواتر IgMN المسجل في الأدب الطبي يتراوح بين ٢- ١٨,٥% (١٤٥ -١٤٦ – ١٤٧)

المجهر الضوئي :

يبدو المرض بالمجهر الضوئي ذا طيف واسع من المظاهر تتراوح من داء قليل التبدلات (لوحظ في ثلث الحالات تقريباً) (١٤٥) إلى درجات مختلفة من التكاثر الميزانجيالي الذي قد يمتد في حالات قليلة نحو محيط الشعيرات مسبباً مظهر tram–track ، كما تشاهد مظاهر التصلب الكبي القطعي البؤري . كما لوحظ وجود أهلة خلوية صغيرة في بعض الحالات .

ويلاحظ وجود درجة خفيفة من الضمور الأنبوبي و التندب الخلالي –اللذين نادراً ما يكونا شديدين – كما قد نجد سماكة ليفية خفيفة في البطانة الشريانية (١٤٥)

الومضان المناعي : كما في الاعتلال الكلوي بـ IgA فإن الاعتلال الكلوي بـ IgM يشخص ومضانياً مناعياً بإيجابية ميزانجيالية للـ IgM بشكل منتشر و شامل و بشدة(+١) على الأقل بمقياس (3+ – 0) .و قد أشارت بعض الدراسات إلى وجود حالات قليلة كانت فيها الإيجابية خفيفة و عناصر المتممة C3–C1q توجد في معظم الحالات ، في حين أن IgA,IgG لوحظ وجودها في نسبة صغيرة من الحالات . (١٤٥)

الآفات الكبية المترافقة مع أدواء وعائية :

Glomerular lesions associated with vascular diseases

التهاب الأوعية الجهازية : يحدث بحالات كثيرة وخصوصاً أمراض النسج الضامة مثل SLE . أو قد تحدث بشكل بدئي و تصاب الكلية بالتهاب الأوعية الجهازية، و التهاب الأوعية الكبيرة مثل الالتهاب الشرياني ذي الخلايا العرطلة و داء تاكاياشو وهي تسبب تضيق في لمعة الشرايين الكلوية مما يفضي إلى الاحتشاء و ارتفاع التوتر الشرياني و التهاب الأوعية متوسطة الحجم مثل التهاب الشرايين متعدد العقد و داء كاواشاكي الذي قد يصيب الشرايين الداخلية في الكلية و تسبب نزفاً و احتشاءً والتهاب الأوعية الصغيرة مثل microscopic polyangiitis

(microscopic polyarteritis), Wegener granulomatosis , Henoch–Schönlein purpura, and cryoglobulinemic vasculitis

تتظاهر الإصابة الكلوية بالالتهاب كبب و كلية و تختلف الآلية الإمراضية لهذه الأمراض من تفاعلات مناعية متواسطة بالخلايا إلى أمراض قليلة المستضدات و تشارك المعقدات المناعية في الآلية الإمراضية لالتهاب الأوعية الصغيرة مثل فرفرية خينوخشن لاين و cryoglobulinemia في حين أن ,microscopic polyangiitis حبيبوم واغنر، متلازمة تشارغ ستراس Churg– Strauss syndrome تفتقر إلى المعقدات المناعية لذلك تدعى pauci–immune necrotizing vasculitides وهي تتميز بوجود ANCA و التي تعتبر علامة مصلية هامة للتشخيص و المراقبة. (١٤٨) وهناك دلائل على المشاركة المباشرة للـ ANCA في هذه الحالات المرضية (١٤٩–١٥٠)

Polyarteritis nodosa : (PAN) التهاب أوعية بدئي يصيب الأوعية العضلية في أماكن التفرع ويسبب آفات بمراحل مختلفة (آفات حادة وأخرى ملتئمة) وكذلك أمهات دم. وغالباً ما يصيب الكلية و السبيل المعدي المعوي و بشكل أقل الرئة و الذكور أكثر اصابة من النساء و ذروة حدوث المرض في العقد السادس و ٢٠% من المرضى فقط لديهم ايجابية ANCA و تصاب الكلية في ٨٠–٩٠% من الحالات و تتظاهر الإصابة بألم في الخاصرة ، بيلة دموية ، ارتفاع توتر شرياني . كما تصاب عادة الشرايين القوسية ، داخل فصيصي و الكلوي .

الآفة بؤرية و تسبب توسعات مثل أم الدم ، يصيب التهاب جزءاً أو كامل جدار الوعاء ، نخر فيريني و رشاحة التهابية و أحياناً تتشكل صمات و في طور الشفاء يستقر النخر وتقتصر الرشاحة الالتهابية على وحيدات النوى و نشاهد في مرحلة الشفاء تليف في الطبقة المتوسطة وفي النسيج حول الوعاء مع حدوث إعادة تشكيل قنوات في الأوعية المتخثرة (١٥١)و لا تشاهد عادة هذه التبدلات في الخزعة الكلوية بسبب طبيعة الداء البؤرية أما التبدلات المشاهدة في الكبب فهي الانخماص و التصلب الكبي و يظهر الومضان المناعي غياب المعقدات المناعية (١٥١).

Microscopic polyangiitis : التهاب أوعية جهازي نخري دون معقدات مناعية يصيب الأوعية الصغيرة (الشعيرات و الشرينات) و أحياناً الشرايين المتوسطة و صغيرة الحجم و يصيب الذكور أكثر بقليل من النساء و يشاهد في أي عمر و يزداد تواتره في العقد السادس والأعراض السريرية هي البيلة الدموية و البروتينية ، فرفرية ، ألم بطني ، نفث دموي ، ارتفاع توتر شرياني خفيف و نسبة الاصابة الكلوية ٨٠–٩٠ % عند هؤلاء المرضى وبالمقارنة مع

polyarteritis nodosa فإن الإصابة الرئوية شائعة هنا حيث تأخذ التظاهرات السريرية شكل متلازمة رئوية- كلوية مما يطرح تشخيصاً تفريقياً مع anti-GBM disease (Goodpasture syndrome) و يميز بينهما بوجود ANCA عند ٨٠% من microscopic polyangiitis و وجود anti-GBM antibodies في anti-GBM disease . فالإصابة الكلوية تتراوح من التهاب كبب و كلية نخري قطعي بؤري إلى التهاب كبب و كلية هلالي منتشر و شديد و بالمقارنة مع PAN فإن الآفات microscopic polyangiitis تقريباً في الدرجة نفسها من التطور . و تبدو المناطق الشافية و التي في طور الشفاء كمناطق تصلب كبي قطعي بؤري و تكثر الحمضات في الرشاحة الأنبوبية الخلالية و بالرغم من أن المعقدات المناعية عادة لا تشاهد في الكبب فقد سجلت بعض الحالات لوحظت فيها ترسبات ضئيلة للـ IgG أو IgM مع C3 .

الورام الحبيبي لواغنر: Wegener granulomatosis : (WG):

يعرف بوجود ١- حبيبوم التهابي نخري في السبيل التنفسي العلوي و /أو الرئة .

٢- التهاب الأوعية النخرية ويصيب عادة الأوعية صغيرة و متوسطة الجحم ، و أكثر الأماكن اصابة السبيل التنفسي العلوي و /أو الرئة وكذلك تصاب أعضاء أخرى

٣- مرض كلوي يتظاهر بالتهاب كبب و كلية نخري بؤري غالباً مع أهلة ، رشاحة التهابية ، ولكن الحبيبوم النخري يصعب وجوده في خزعة الكلية

فالمرضى الذين تغيب لديهم أحد الموجودات الثلاثة السابقة يعتبر WG محدوداً و يمكن أن يحدث بأي عمر وغالباً العقدين الرابع والخامس و تظهر أعراض إصابة الكلية في ٨٠-٨٥% من الحالات في وقت واحد مع أعراض إصابة الأعضاء الأخرى . و يتميز WG بإيجابية ANCA و خصوصاً c-ANCA ولكنه يكون غير محدد في هدأة المرض في حين تصل حساسيته مع WG مثبت بالخزعة حتى ١٠٠% في طور الفعالية و انتشار المرض و يظهر الومضان المناعي إيجابية الفبرينوجين و كمية قليلة من IgM و/أو IgG و C3 في الكبب و الأوعية.

Churg-Strauss syndrome (CSS) و يعرف أيضاً بالورام الحبيبي الألرجيائي وتتميز بوجود ربو، كثرة الحمضات مع التهاب أوعية جهازي يصيب الأوعية الصغيرة و المتوسطة . و نسبة إصابة الجنسين متساوية وهو يصيب كل الأعمار ولكن متوسط العمر عند التشخيص حوالي ٥٠ سنة (١٥٢) و نسبة الإصابة الكلوية غير معروفة بدقة ولكنها تتراوح من ٢٥-٩٠%

من الحالات (١٥٣) و تكون AVCA ايجابية عند مرضى CSS مع ارتفاع في قيم IgE . أما الإصابة الكلوية عند مرضى CSS فنادراً ما تكون مسيطرة و هي تتظاهر ببيلة دموية و بروتينية قليلة و بشكل أقل متلازمة نفروزية أو قصور كلوي (١٥٢) و إنذار الإصابة الكلوية عند مرضى CSS ليس حميداً ولكنه أفضل من التهابات الأوعية الأخرى التي تصيب الكلية . و يظهر المجهر الضوئي يظهر وجود التهاب كبب و كلية نخري قطعي بؤري مع أهلة مع التهاب شرايين و رشاحة حمضات (وهي علامة مميزة)(١٥٢) و الخلال مرتشح بخلايا التهابية (لمفاوية وحمضة و بلاسمية) كما قد توجد حبيبومات و لكن بشكل غير شائع وقد يظهر الومضان المناعي إيجابية IgM,C3,Fibrinogen في أماكن النخر الكبي . في حين لا يظهر المجهر الالكتروني أي ترسبات مناعية .

Henoch–Schönlein purpura : HSP متلازمة التهاب أوعية جهازية يتميز بفرفرية واضحة (غالباً في الطرفين السفليين و الأرداف) ألم مفصلي متنقل migratory arthralgias أعراض بطنية و مرض كلوي (١٥٤–١٥٥) وهذه الأعراض تنجم عن التهاب الأوعية الصغيرة الجهازية نمط leukocytoclastic و التفاعل الالتهابي في الجلد و الكلية ناجم عن ترسب IgA المتضمن معقداً مناعياً و تحدث HSP بأي عمر و لكنها أشيع عند الأطفال الصغار . مع نسبة إصابة أعلى للذكور و تصاب الكلية بنسبة ٢٠–٥٥% عند الأطفال و بنسبة أكبر عند البالغين أما الموجودات السريرية فتتراوح من بيلة دموية قليلة إلى متلازمة نفروزية مع قصور كلوي.و المظاهر النسجية المميزة للمرض بالمجهر الضوئي هي التهاب كبب وكلية ميزانجيالي تكاثري مع درجات مختلفة من تشكل الأهلة وقد تكون التبدلات الميزانجيالية بؤرية أو منتشرة وتتصمن زيادة في المادة الميزانجيالية و فرط خلوية ميزانجيالية ،تأخذ الآفة شكل MPGN وفي الحالات الشديدة ترتشح الكبة بخلايا التهابية كثيرات النوى و وحيدات النوى مع مناطق متنخرة أحياناً و يمكن للتبدلات الالتهابية الوعائية أن تصيب الشرينات الكبية و الشرايين داخل الفصيصية ولكنها غير شائعة الوجود في الخزعة الكلوية أما التبدلات الخلالية الأنبوبية من ضمور و تليف فترتبط مع درجة الأذية الكبية و الومضان المناعي يبدي إيجابية واضحة للـ IgA كما هو الحال في الاعتلال الكلوي بـ IgA كما قد نشاهد ايجابية للـIgM,IgG,C3 و properdin ولكن لا يلاحظ C1q,C4 . و تطرح حقيقة كون الترسبات المناعية مكونة بشكل أساسي من glycosylated polymeric IgA1 فكرة كون IgAN و HSP هما طيف للمرض نفسه .(١٥٦)

Cryoglobulinemic vasculitis : الغلوبولينات القرية هي غلوبولينات مناعية أو معقدات من الغلوبولينات المناعية التي تترسب في درجة حرارة (4°C) وتعود للانحلال عند درجة حرارة

(37°C) و يوجد ثلاثة غلوبولينات قرية هي : النمط I يتكون بالتحديد من غلوبولين مناعي وحيد النسيلة إماIgG أوIgM وهو يتظاهر عادة باضطرابات لمفاوية بلاسمية .

النمطان II و III يتكونان من مزيج من الغلوبولينات القرية . فالنمط II يتكون من غلوبولين مناعي وحيد النسيلة IgM مع rheumatoid factor activity و IgG متعدد النسائل .

أما النمطIII فهو مزيج من IgM و IgG متعددي النسائل ونلاحظ وجود مزيج من النمطين II,III في المصل عند الإصابة بالكثير من الأمراض منها الأمراض اللمفاوية التكاثرية ، SLE ونلاحظ حوالي ١٠-١٥% من كل حالات cryoglobulinemia تشمل النمط I ، و ٥٠-٦٠% النمط II ، و ٢٥-٤٠ % النمط III (١٥٧) و تترسب أي من الغلوبولينات القرية في الجملة الوعائية مشكلة صمات في أي عضو من أعضاء الجسم مما يثير تفاعلاً التهابياً في جدار الأوعية (١٥٧) وتتظاهر هذه المتلازمة بتعب ، فرفرية ، ضخامة كبدية طحالة ، اعتلال عقد لمفية ، ظاهرة رينو ، و التهاب كبب وكلية و تصاب النساء أكثر من الذكور وخصوصاً في العقدين ٤-٥ كما تصاب الكلية في ٥٠% من الحالات و تظهر أعراض الإصابة الكلوية بعد الفرفرية بـ١ -٣ سنوات ببيلة بروتينية نفروزية ، بيلة دموية مجهرية ، و ارتفاع توتر شرياني و نادراً قصور كلوي حاد . و يأخذ المرض عديد من التظاهرات النسيجية أشيعها التهاب كبب و كلية تكاثري منتشر (غالباً من نموذج غشائي ثكاثري)، FSGS و بشكل أقل تواتراً التهاب كبب وكلية غشائي و هلالي و أحياناً تعطي الترسبات منظر عروة السلك .و يظهر الومضان المناعي إيجابية الغلوبولينات المناعية الموجودة في الغلوبولينات القرية في الكبب و الأوعية C3 غالباً إيجابي في حين يوجد C1q و C4 في ثلث الحالات

Hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura :

Thrombotic microangiopathies (TMA) مجموعة من الاضطرابات الانسدادية في الأوعية الدقيقة تتميز بمتلازمة فقر دم انحلالي بسبب تشظي الكريات الحمر و نقص الصفيحات thrombocytopenia بسبب تراكم الصفيحات و تشكل خثرات و أهم تظاهرات TMA هي

١- thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

٢- hemolytic uremic syndrome (HUS)

عادة تشخص HUS عند بروز القصور الكلوي والتي يصاب بها الأطفال بدئياً في حين أن مصطلح TTP يستخدم عند البالغين الذين لديهم اصابة عصبية مركزية بشكل واضح . و

بسبب تداخل الأعراض السريرية فإن المتلازمتين تعتبران مرض واحد . ولكن حديثاً ميزت الدراسات الجزيئية بين المتلازمتين ، حيث وجد نقص شديد في ADAMS13 (بروتين بلاسمي) عند مرضى TTP في حين كان طبيعياً تقريباً عند مرضى HUS . و يؤثر ADAMS13 على von Willebrand factor (vWF) المنتج من الخلايا البطانية وهذا النقص في فعالية ADAMS13 يسبب انتشار لصمات صفيحية مجهرية مميزة TTP في شرينات و شعيرات كثير من الأعضاء منها الدماغ ، الجلد ، القلب ، الأنبوب الهضمي و الكلية.(١٥٨)

المتلازمة اليوريميائية الانحلالية HUS تعرف بوجود الثلاثي : نقص الصفيحات ، القصور الكلوي الحاد و microangiopathic hemolysis حيث تقسم HUS إلى HUS مترافقة مع الاسهال و تسمى HUS كلاسيكي في حين أن HUS غير المترافقة مع اسهال تسمى HUS لا نموذجية (١٥٩-١٦٠) و يحدث الشكل الكلاسيكي عند الأطفال و تتظاهر الإصابة بإسهال مدمى يعقبه قصور كلوي حاد أما إنذار HUS الكلاسيكي فجيد الإنذار لأن الأذية تقتصر على الكبب و الشكل غير النموذجي لـHUS أقل شيوعاً (١٦١) و يصيب البالغين غالباً و إنذار المرض سيىء .

المجهر الضوئي : تظهر الخزعة التي تؤخذ في وقت مبكر نخر فبريني ، ترسبات الفبرين في البطانة و تحت البطانة ، خثرات ، و تكاثر الخلايا البطانية في الشرايين الصغيرة والشرينات . تظهر الكبب تبدلاً احتشائياً حاداً ، و بعضها تبدة محتشية و نجد توذماً في الخلايا البطانية مما يسبب انسداد اللمعة . كما نجد توسعاً في الميزانجيوم و في الحالات الشديدة قد يحدث انحلال الميزانجيوم و تبدي الأوعية مع تقدم الآفة تسمكاً في البطانة مع تضيق في اللمعة وهذا ما قد يعطي منظر double contour مشابه لـ MPGN. و قد تحدث تبدلات مخاطينية في البطانة أما أمهات الدم المرافقة لتكاثر الشرينات فنجدهما خصوصاً في نقير الكبة كما تشبه التبدلات الوعائية ما نجده في التصلب الجهازي و ارتفاع التوتر الشرياني الخبيث .

التصلب الجهازي Systemic sclerosis :

تصلب جهازي متطور ، وهو يشير إلى اضطراب في النسج الضامة تشمل العديد من الأعضاء و هذا المرض نادر حيث يتواجد بنسبة ٣,١- ٢٠,٨ بالمليون (١٦٢) و النساء أكثر إصابة من الرجال و منشأ التصلب الجهازي غير واضح بشكل دقيق و لكنه يتضمن تفاعلاً معقداً من التليف الزائد و الشذوذات الوعائية و في الجهاز المناعي(١٦٣-١٦٤-١٦٥) و تنجم

الموجودات السريرية عن ترسبات الكولاجين و الأمراض الوعائية و أهم الأعراض البدئية هي متلازمة Raynaud ، تسمك الجلد skin thickening ، توسع شعيري telangiectasia . تصاب الكلية في ٦٠-٧٠ % من الحالات .أما أهم أعراض الإصابة الكلوية فهي : قصور كلوي حاد و سريع التطور يترافق غالباً مع ارتفاع توتر شرياني خبيث ، تضيق أوعية جهازي ، microangiopathic hemolytic anemia ، و الأشيع شكل مزمن ذو تطور بطيء يتميز ببيلة بروتينية و ارتفاع توتر شرياني و azotemia.

إن التبدل الأبرز في القصور الحاد يحدث في الشرايين بين الفصيصية حيث تبدي تسمك البطانة بخسارة النسيج الليفي المخاطيني . كما قد نجد ترسبات الفبرين تحت البطانة مع نزف و يرق الجدار العضلي و يتمدد حول البطانة و يكون التليف حول الشريان واضحاً في حين تبدي الشرينات نخراً فبرينياً و صمات و التي قد تستمر بشكل غير منقطع ضمن الكبة . إن التبدلات في الشرايين القوسية و بين الفصية تكون قليلة في الآفات الحادة ، في حين تكون غيرنوعية و ويصعب تمييزها عن التبدلات المشاهدة مع التقدم بالعمر و تكون الكبب صغيرة عادة و تبدي تبدلات احتشائية حادة مع صمات فبرينية داخل الشعيرات و فرط تصنع مجاور للكبب يبدو واضحاً عند المرضى الذين يعانون من فرط توتر شرياني خبيث .أما التبدلات الأنبوبية و الخلالية المشاهدة فتتمثل بضمور أنبوبي و تليف خلالي .

الدراسة الومضانية المناعية : تبدي ايجابية الفبرينوجين مع أو دون C3,IgM في بطانة الأوعية و الشعيرات الكبية . إن الآفات الكلوية في HUS و التصلب الجهازي و ارتفاع التوتر الشرياني الخبيث بحاجة إلى تقييم دقيق للمريض لوضع تشخيص تفريقي .

أمراض الحمل الكلوية :

Preeclampsia مقدمة الإرتعاج : هي متلازمة جهازية تتميز بارتفاع توتر شرياني ، بيلة بروتينية ، وذمة ، اضطرابات في التخثر ووظائف الكبد تحدث بعد الأسبوع ٢٠ من الحمل . و عندما تصل الأعراض إلى مرحلة التشنج تسمى ارتعاج و تحدث بنسبة ٣-٥ %من الحمول و أغلبها الحمل الأول حيث ترتفع النسبة حتى ٧,٥% (١٦٦-١٦٧) و تحدث التبدلات بداية في الكبب حيث يزداد حجمها وتتوذم مع سماكة في جدر الشعيرات الدموية . و يسبب التوذم الشديد

وضخامة الخلايا البطانية وبشكل أقل للخلايا الميزانجالية انخماصاً أوضح ما يكون بتلوين PAS ويسبب هذا التوذم انفتاق خصلة الشعيرات إلى الأنبوب القريب بينما تكون خلوية الكبة طبيعية عادة . أما عندما تكون ضخامة الخلايا الميزانجيالية شديدة فقد تتوضع بين البطانة و الغشاء القاعدي و يبدي الومضان المناعي بعض الترسبات أهمها الفبرينوجين و كذلك بعض الغلوبولينات المناعية منها IgMو تبقى بطانة الشرين الوارد afferent طبيعية المظهر. وإنذار المرض جيد حيث تعود الكبب إلى طبيعتها خلال أسابيع قليلة بعد الولادة .

Hereditary glomerular diseases

Thin basement membrane nephropathy (TBMN)

البيلة الدموية العائلية الحميدة ، مصطلح يدل على مجموعة من الأمراض الكلوية الوراثية التي تتميز برقة منتظمة في الغشاء القاعدي ، و بيلة دموية حميدة مستمرة ، تترافق مع قصة عائلية حيث سجلت بيلة بروتينية خفيفة في أكثر من ٦٠% من الحالات. و بشكل عام يعتبر مرضاً غير متطور ذا إنذار جيد ومع ذلك ذكرت بعض الحالات التي كان فيها سير المرض عنيفاً و أدى إلى مرض كلوي في مراحله النهائية ESRD (١٦٨). و قد وصف أول مرة عام ١٩٢٦ من قبل Baer . و يعتقد أن المرض ناجم عن طفرات جينية تؤدي إلى اضطراب خطير في تركيب و تجميع البروتينات سكرية المشكلة للغشاء القاعدي الكبي أهمها الكولاجين نمط IV أما سريرياً فيجب التفريق بين متلازمة ألبورت AS و الاعتلال الكلوي بـ IgA و اللذان يعتبران أهم أسباب البيلة الدموية و خصوصاً عند الأطفال و هذا التفريق يحتاج إلى مجهر الكتروني لقياس سماكة الغشاء القاعدي لكن بالمقارنة مع AS فلا توجد تظاهرات خارج كلوية.

Rogers و مجموعته عام ١٩٧٣ أول من جمع بين البيلة الدموية الحميدة و الغشاء القاعدي الرقيق . حالياً العلامة الواسمة للتشخيص هي وجود رقة منتشرة في الغشاء القاعدي الكبي تشمل على الأقل ٥٠% من الكبب المدروسة . إن سماكة الغشاء القاعدي تتأثر بمجموعة من العوامل منها العمر ، الجنس ، طريقة تحضير النسيج ، و طريق قياس السماكة . بشكل عام يتم قياس سماكة الغشاء القاعدي الكبي لعينة مثبته بالغلوتارات ألدهيد و حديثاً وجد أنه حتى في حال اختيار نصف مذيب و نمط الغمر بالراتينج (مادة صمغية) فإن سماكة الغشاء القاعدي تتأثر. (١٦٩) و تعتمد طريقة التشخيص على مسح الكبة واختيار ٤-٥ عرى من العرى

المحيطية الأكثر رقة ومن ثم تقاس سماكة الغشاء القاعدي في أربع نقاط مختلفة على الأقل لكل كبة فإذا كان متوسط الحسابي للقياسات أقل من ٣٠٠ نانو متر تشخص الحالة TBMN وتعتبر هذه الطريقة هي الأكثر دقة (١٧٠). تبدو الكبب طبيعية المظهر بالمجهر الضوئي بالرغم من وجود بعض الكريات الحمر في مسافة بومان الأنابيب البولية . و الومضان المناعي عادة سلبي للغلوبولينات المناعية و عناصر المتممة بالرغم من وجود بعض الحالات التي وجدت فيها بعض الترسبات من IgG,IgM مع أو دون C3 . يساعد التقييم الكيماوي المناعي النسيجي في التمييز بين TBMNو AS . و تبدي أغلب الكبب في TBMN تصلباً كبياً بؤرياً قطعياً بدرجات مختلفة (١٧١). كما قد تترافق TBMN مع أنماط أخرى من الاعتلالات الكلوية قد تكون هي المسؤولة عن بيلة بروتينية نفروزية .

Alport syndrome : اضطراب وراثي في تشكيل الغولاجين نمط IV المكون للغشاء القاعدي يتظاهر بالتهاب كلية مترق مع صمم deafness و تشوهات عينية (١٧٢) و الذكور أكثر إصابة من النساء و يتظاهر المرض عادة عند الأطفال و البالغين الصغار ببيلة دموية مجهرية أو عيانية ناكسة مع بيلة بروتينية خفيفة ولكنها في الحالات المتقدمة تصبح شديدة و يظهر فقدان السمع عند الذكور بعمر أصغر من النساء و من المظاهر غير الشائعة في متلازمة ألبورت هو ترافقه مع العديد من الأورام العضلية الملساء المنتشرة حيث سجلت ٢-٣ % من الحالات العائلية بشكلها اليفعاني (١٧٢) و موجودات المجهر الضوئي غير نوعية و التشخيص يعتمد على المجهر الالكتروني و الومضان المناعي . ففي المراحل الباكرة تبدو الكبب طبيعية أو فيها زيادة خلوية ميزانجيالية خفيفة مع سماكة قليلة في جدر الشعيرات ولكن مع تقدم المرض نجد تصلباً كبياً قطعياً أو شاملاً كما تظهر التبدلات الأنبوبية الخلالية باكراً نسبياً بتصلب لانوعي و غير منتظم إن وجود الخلايا البالعة الرغوية في الخلال في غياب البيلة البروتينية النفروزية هي علامة مميزة ولكنها غير نوعية وتتشكل على الوجه الظهاري للغشاء القاعدي نتوءات مدورة في حين يكون الوجه البطاني أملساً و تشاهد آفات مشابهه في الغشاء القاعدي لمحفظة بومان و الأنابيب ولكنها ليست بالأهمية التشخيصية نفسها و تصيب الآفات النموذجية للمرض أغلب و ليس كل مرضى AS و الومضان المناعي سلبي وبالرغم من ذلك قد نجد ترسبات قليلة ومبعثرة من IgM,C3 كما يجب إجراء دراسة ومضانية عند المرضى الذين

يشك بإصابتهم AS تتضمن أضداد anti-GBM مستخلصة من مرضى anti-GBM disease أو مرضى AS تطور لديهم anti-GBM disease بعد الزرع لأن هذه الأضداد تلون الغشاء القاعدي الكبي عند المرضى الذين لديهم اعتلال عصبي مع غشاء قاعدي رقيق عائلي وليس المرضى الذين لديهم AS و هذا يساعد في التمييز بينهما و تبدي كلى الأشخاص غير المصابين بـ AS تلوناً شديداً و مستمراً لأضداد السلاسل a3,a4,a5 المكونة للغليكوجين نمط IV على طول الغشاء القاعدي الكبي و محفظة بومان و الأنبوب المعوج البعيد في حين تغيب هذه الفعالية عن الذكور المصابين AS المرتبط بالصبغي X

Fabry disease : و يعرف Anderson–Fabry disease و angiokeratoma corporis diffusum universalis مرض وراثي مرتبط بالصبغي x . سببه عوز أنزيمي يسبب تراكم Gb3 في العديد من أعضاء الجسم منها الكلية و الأوعية الدموية عند الذكور المصابين و بشكل أقل امتداداً عند النساء الناقلة للمرض و أهم الأعراض السريرية ألم في الأطراف السفلية التهاب قرنية و آفات جلدية تتكون من angiokeratomas موزعة على الجسم وأعراض الاصابة الكلوية هي بيلة دموية و بروتينية في العقد الثاني من العمر تتبع بتدهور في وظيفة الكلية و الإنذار سييء و المرض ينكس في الكلى المزروعة حيث تأمل دراسات تمهيدية بمعالجة خارج كلوية باستخدام بدائل الأنزيم(١٧٣) و يظهر المجهر الضوئي تفجياً في الخلايا الظهارية الحشوية معطيةً الكبة منظر عش النحل . كما نشاهد تبدلات مشابهة على الظهارة الجدارية لمحفظة بومان و الخلايا البطانية و الميزانجيالية . كما يشاهد تفجي واضح في الأنبوب المعوج البعيد و عروة هانلة و الشرايين و تكون هذه الفجوات سلبية التلون بـPAS ومع تقدم العمر نشاهد تصلباً كبياً قطعياً و شاملاً و تليفاً خلالياً و تنكساً هيالينياً عقيدي الشكل في الشرينات

Nail–patella syndrome : مرض وراثي نادر يتميز بعسر تصنع الظفر ، غياب أو نقص تصنع الرضفة، عسر تصنع المرفق ، زرق و اعتلال كلوي و يعتبر العرضان الأخيران الأكثر صلة مع المتلازمة(١٧٤) أما أعراض الإصابة الكلوية فهي البيلة البروتينية و القصور الكلوي عند البعض و الموجودات النسجية بالمجهر الضوئي غير نوعية تتميز بسماكة بؤرية في الغشاء القاعدي و بعض التصلب الكبي و لا ينكس المرض بعد الزرع .

Collagen type III glomerulopathy : ويعرف أيضاً collagenofibrotic glomerulopathy (١٧٥) و التليف الكبي البدئي. يتميز بتراكم ألياف الكولاجين III اللانموذجية في الميزانجيوم و تحت البطانة و يحدث المرض بشكل عائلي أو منفرد حيث أن الشكل العائلي يورث بصورة جسمية متنحية (١٧٦) و يظهر المجهر الضوئي زيادة منتشرة لمادة الميزانجيوم مع تسمك عام في جدر الشعيرات الدموية و الدراسة الومضانية المناعية عادة سلبية أو تبدي ترسبات غير نوعية و خصوصاً للـ IgM و C3 و أهم علامة تشخيصية هي وجود التفاعل القوي في الميزانجيوم و جدر الشعيرات مع أضداد مضادات الكولاجين نمط III . حيث يغيب هذا النمط من الكولاجين في كلية الإنسان الطبيعية .

Fibronectin glomerulopathy :

مرض وراثي يتميز بترسبات كتلية من الفبرونكتين في الكبة أما سريرياً فيتظاهر المرض ببيلة بروتينية (عادة نفروزية) ، بيلة دموية مجهرية و تراجع في وظيفة الكلية

المجهر الضوئي : تبدو الكبب زائدة الحجم و فصيصية المظهر مع زيادة قليلة في الخلوية . أما العلامة المميزة للمرض فهي توسع ملحوظ في الميزانجيوم و المسافة تحت البطانة وهو ناجم عن ترسبات متجانسة إيجابية PAS و سلبية أحمر الكونغو . و تبدي المناعة النسيجية إيجابية قوية للفبرونكتين كما قد نجد وبشكل متضارب كميات قليلة من الغلوبولينات المناعية و عناصر المتممة . وقد ينكس المرض في الكلى المزروعة و يعتقد أن المرض ناجم عن اضطراب في استقلاب الفبرونكتين الجائل في الدم .

الطعم الكلوي :

تختلف أسباب اضطراب عمل الطعم الكلوي اعتماداً على الفترة قبل الزرع ، نوع مثبطات المناعة و المرض البدئي (١٧٧) و يقدر أن عدد الطعوم التي ستعاني من اضطراب في وظيفتها خلال الفترة الباكرة بعد الزرع بـ ٣٠-٥٠% (١٧٨).

يستطب خزع الطعم الكلوي في الحالات التالية : ١- خزعات الطعم الكلوي ٢- خزعات الاستطباب ٣- الخزعات البروتوكولية

١-خزعات الطعم (خزعة من المتبرع) وهي تجرى عادة بعد مفاغرة الطعم مع أوعية الآخذ و قبل نزع الملقط و ينصح نظام Banff بإجراء هذه الخزعة بشكل روتيني لأنها تعطي معلومات أساسية عن حالة أعضاء المتبرع وتساعد في تفسير الاضطرابات الوظيفية اللاحقة للطعم الكلوي .

٢- الخزعات المستطبة : تستطب لعدة أسباب منها اضطراب وظيفة الطعم الكلوي ،البيلة البروتينية >١غ .

إن حساسية تشخيص الرفض تزداد بازدياد عدد الخزعات لأن الرفض قد يكون بقعياً حيث أن حساسية التشخيص قد تصل إلى ٩٠% تقريباً مع خزعة واحدة و ترتفع إلى ٩٩% مع خزعتين من القشر الكلوي . في حين أنها تتراوح بين ٧٥-٨٠ % لخزعة لب الكلية ، تنخفض دقة تشخيص الرفض في نسيج اللب الكلوي ، وكذلك في الأسباب الأخرى للرفض مثل الأخماج ، الانسداد ، فرط الحساسية الدوائية و التهاب الأنابيب البولية في اللب (١٧٨)

طرق التحضير :

العديد من المراكز تعالج الخزعة بطرق عاجلة بما فيها طريقة فرن الميكرويف microwave oven method (١٧٤). إن نوعية الكواشف المستخدمة هام جداً .و ينصح حسب مخطط Banff بإجراء ٧ سلايدات على الأقل ، مع العديد من المقاطع على كل سلايد بسماكة ٣-٤ ميكرون للمقطع و ثلاث صفائح تلون بـ hematoxylin and eosin (H&E) و ثلاث تلون بـ PAS وواحدة بـ .Masson's trichrome stain و / أو ملون الفضة لتحديد الغشاء القاعدي للأنابيب و تقييم شدة الالتهاب الأنبوبي و الكبي ويساعد ملون PAS في تحديد التنكس الهيالييني الشريني و ضمور الأنابيب كما يساعد ملون الماسون في تقييم التصلب الخلالي و في بطانة الشريان .

تقييم خزعة الطعم الكلوي : إن التقييم الدقيق لخزعة الطعم الكلوي تحتاج إلى مشرح مرضي خبير بالكلية و تعاونه مع الطبيب السريري للربط مع الموجودات السريرية و يقسم الرفض تقليدياً إلى رفض حاد ، فوق الحاد و المزمن .

الرفض فوق الحاد :

يحدث خلال دقائق إلى ساعات من إعادة التروية ، حيث يتوقف جريان البول بشكل فوري و التشخيص يكون واضحاً للجراح حيث يشاهد تبقع زراقي . وهو ينجم عن تفاعل أضداد جائلة عند المتلقي مع مستضدات موجودة على الخلايا البطانية ، وهذه الأضداد تعود إلى حمول سابقة أو نقل دم أو زرع كلية سابق. وقد جعلت تقنية التصالب و الفحوص الروتينية للزرع من هذا الاختلاط نادراً أما في الرفض فوق الحاد فنجد صمات الفبرين في كل الأوعية الكلوية بما فيها الشعيرات الكبية و الوريدات حول الأنبوبية . و يترافق التخثر مع احتشاء و نخر أنبوبي ، كما

يلاحظ رشاحة التهابية في الكبب و الشعيرات حول الأنبوبية و الخلال .و قد يبدي الومضان المناعي إيجابية خطية لكل من IgM,IgG,C3 على امتداد الكبب و الشعيرات حول الأنبوبية .

الرفض الحاد : بالرغم من اسمه إلا أنه قد يحدث بأي وقت خلال الزرع و قد حاول Banff تصنيف الرفض الحاد على أساس موجودات التشريح المرضي و حسب آلية الحدوث . و قد تم تطوير التصنيف خلال ٢٠ سنة و صنف Banff الرفض الحاد إلى نمطين رفض حاد خلطي ABMR ويسمى أيضاً رفض وعائي ، و رفض حاد متواسط بخلايا T (TCMR) ويسمى أيضاً رفض خلوي أو أنبوبي خلالي .

تصيب التبدلات الشديدة في الرفض الخلطي الحاد الأوعية الصغيرة حيث نجد بدايةً توذماً و تفجياً في الخلايا البطانية في الأماكن المتقرحة وهذا ما يترافق عادة مع رشاحة خلايا التهابية (وحيدات النوى) في الطبقة البطانية و المتوسطة . قد تترافق هذه التبدلات البطانية مع تخثر أو تكاثر بطاني .الخثرات عادة صغيرة و لا تسبب انسداد ، ولكن بعض الحالات قد تترقى إلى الانسداد التام و بالتالي ينتشر النخر في كامل جدار الوعاء . قد يشاهد عادة التهاب الأوعية النخري الحاد . الكبب تبدي توذم خلاياها البطانية و زيادة خلوية ، مع بعض الصمات .

كما نلاحظ نزف خلالي ، نخر أنبوبي و احتشاء و الدراسات الكيمائية المناعية تظهر ايجابية C4d في الشعيرات حول الأنابيب و التي تعتبر علامة موثوق بها للرفض المتواسط بالأضداد الإنذار سييء (١٧٩) و C4d هو ٤٤,٥ kDa ناتج من انحلال عامل المتممة C4 عند تفعل الطريق الكلاسيكي للمتممة بتحريض من ارتباط الأضداد المضادة للمعطي مع بطانة الطعم .

يشخص TCMR بوجود كل من و بشكل متزامن : ١- ارتشاح لمفاوي خلالي واضح . ٢- التهاب أنبوبي واضح . فإذا وجد أحدهما يكون الرفض حدياً . إن تشخيص الرفض الحدي يوجد فقط في النمط TCMR . إن شدة الرفض مرتبطة بشدة التهاب الأنابيب و يصنف كنمط IA و نمط IB . إن TCMR يتظاهر أيضاً بدرجات مختلفة من الالتهاب و النخر الشرياني . وهو غالباً ما يسبب التهاب بطانة الشريان و بعض الحالات قد تتظاهر كـ V3 . و تترافق الإصابة الوعائية عادة مع التهاب أنبوبي خلالي و في المراحل الباكرة من الرفض الخلوي الحاد يبدي المجهر الضوئي وذمة مع ارتشاح لمفاوي (٦٠-٨٠ % منها + CD8) بؤري في الخلال و الشعيرات حول الأنابيب . ومع تقدم الرفض يصبح الارتشاح الالتهابي أكثر انتشاراً ، وتكثر فيه immunoblasts و البلاسميات و البالعات . قد توجد كل من المحببات و الحمضات ولكنها تكون قليلة . و عندما تشاهد المحببات بكثرة فهذا يطرح احتمالية الرفض

الخلطي المتواسط بالأضداد أو التهاب حويضة وكلية (١٨٠) و من العلامات المميزة للرفض الخلوي الحاد – وبالرغم من إمكانية تواجدها في أنماط أخرى من التهاب الكلية الخلالي – مهاجمة اللمفاويات للظهارة الأنبوبية و هذا ما يعرف بالتهاب الأنابيب (١٨٠) و الومضان المناعي سلبي عادة مع بعض الإيجابية للفبرين في الأوعية المتأذية و الغلوبولينات المناعية للخلايا الالتهابية و يتجاوب الرفض الخلوي مع المعالجة عادة .

الرفض المزمن :

يشكل السبب الأشيع لقصور الطعم الكلوي بعد ٦-١٢ شهراً من الزرع ،و قد يحدث بعد عدة أشهر إلى عدة سنوات من الزرع و لا يشكل الرفض المزمن كينونة تشريحية مرضية خاصة وواضحة لأنه غالباً ما ينجم عن عدة هجمات متكررة للرفض الحاد سواء الخلوي أم الخلطي بالإضافة إلى أن الاستخدام الطويل للـ cyclosporine A أو tacrolimus قد يساهم في احداث بعض التغيرات المشاهدة في الرفض المزمن .أما سريرياً فهناك نقص متدرج في وظيفة الكلية يسبب بيلة بروتينة قد تصل إلى متلازمة نفروزية . و غالباً ما يترافق مع ارتفاع توتر شرياني .

المجهر الضوئي: يبدي صورة مشابهه للتصلب الكلوي . حيث تبدي الأوعية الدموية انسداداً شديدًا بالتكاثر البطاني الليفي أو بالتوسع المخاطيني للبطانة . كما نشاهد تمزقات في المحددة المرنة مع تليف غير منتظم في الطبقة المتوسطة و توزع الإصابة الوعائية غير منتظم حيث تبدو بعض الأوعية طبيعية المظهر . كما قد نجد صمات صغيرة بمراحل مختلفة من التعضي . و تكون الأنابيب ضامرة و الخلال متندب بشكل منتشر. كما تنسجم الآفات الكبية مع انخماص الشعيرات الكبية بنقص التروية ، ونشاهد تسمك في جدر الشعيرات مع تصلب قطعي و شامل و قد يحدث أحياناً التصلب القطعي في غياب الآفات الوعائية (اعتلال كبي) .و لا توجد معقدات مناعية بالرغم من أن الومضان المناعي قد يبدي أحياناً بعض الإيجابية الخطية أو الحبيبية للـ IgM,IgG,C3

تصنيف Banff :

وضعت العديد من التصانيف لتأسيس دليل علاجي موحد للتوصيات السريرية خلال العقدين الماضيين حيث قيمت فيها المظاهر النسيجية لخزعات الطعم الكلوي .و أفضل هذه التصانيف

كان تصنيف Banff حيث تضمنت مجموعة العمل التي اجتمعت في Banff العديد من المشرحين المرضيين و أطباء الكلية و جراحي زرع الكلية . و نشر أول تصنيف عام ١٩٩٣ ثم تعرض هذا التصنيف للعديد من التعديلات كان آخرها في ٢٠٠٨ (١٨١) و تضمن هذا التصنيف ستة معايير تشخيصية حيث اعتبر تصنيف Banff أن الخزعة الكافية هي التي تحوي ١٠ كبب على الأقل مع شريانين ، في حين أن الخزعة التي تتضمن أقل من ٧ كبب و بلا أي شريان تعتبر غير كافية للتشخيص .

Banff diagnostic categories for renal allograft biopsies

1 Normal

2 Antibody-mediated changes

C4d deposition without morphologic evidence of active rejection

C4d+, presence of circulating antidonor antibodies

Acute antibody-mediated rejection

C4d+, presence of circulating antidonor antibodies

I Acute tubular necrosis-like minimal inflammation

II Capillary and/or glomerular inflammation and/or thromboses

III Arterial (v3)

Chronic active antibody-mediated rejection

C4d+, presence of circulating antidonor antibodies, evidence of chronic tissue injury, such as glomerular double contours and/or peritubular capillary basement membrane multilayering and/or interstitial fibrosis/tubular atrophy and/or fibrous intimal thickening in arteries

3 Borderline changes: 'Suspicious' for acute T-cell-mediated rejection

No intimal arteritis, foci of mild tubulitis

4 T-cell-mediated rejection

Acute T-cell-mediated rejection

Type IA: Significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected) and foci of moderate tubulitis

Type IB: Significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected) and foci of severe tubulitis

Type IIA: Mild to moderate intimal arteritis (v1)

Type IIB: Severe intimal arteritis comprising >25% of the luminal area (v2)

Type III: 'Transmural' arteritis and/or arterial fibrinoid change and necrosis of medial smooth muscle cells with accompanying lymphocytic inflammation (v3)

Chronic active T-cell-mediated rejection

'Chronic allograft arteriopathy' (arterial intimal fibrosis with mononuclear cell infiltration in fibrosis, formation of neo-intima)

5 Interstitial fibrosis and tubular atrophy, no evidence of any specific etiology

I Mild interstitial fibrosis and tubular atrophy (<25% of cortical area)

II Moderate interstitial fibrosis and tubular atrophy (26–50% of cortical area)

III Severe interstitial fibrosis and tubular atrophy/loss (>50% of cortical area)

6 Other

Changes not considered to be due to rejection – acute and/or chronic

*Adapted from Solez K, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Am J Transplant 2008, **8:** 753–760.*

: Cyclosporine A (cyclosporin) toxicity

Cyclosporine A (CsA) هو كابت مناعي من مثبطات الكالسينورين يوجه ضد interleukin 2 التابع لتكاثر الخلايا T . وهو يستخدم في السيطرة على رفض الطعم الكلوي ولكنه و لسوء الحظ ذو سمية كلوية . و من تأثيراته السمية الأخرى سمية كبدية ، سمية عصبية الخباثات ومنها اللمفومات . و يظهر الأثر السمي على الكلية سواء أكانت مزروعة أم لا . و السمية الكلوية للـ CsA ترتيط بالجرعة وهي تصنف إلى سمية وظيفية حيث لا توجد أي تبدلات في الكلية و أنماط شكلية تتظاهر بآفات متنوعة و عائية و أنبوبية و خلالية و نميز ثلاثة تبدلات شكلية رئيسية هي : سمية كلوية حادة ، سمية كلوية مزمنة ، اعتلال الأوعية الدقيقة الخثري thrombotic microangiopathy[١] (١٨٠).

السمية الوظيفية Functional toxicity :

وهي تقريباً تصيب كل شخص يتناول هذا الدواء حيث تنخفض الوظيفة الكلوية بشكل خفيف مع ارتفاع خفيف في كرياتينين المصل . وكلاهما قابل للتراجع بايقاف العلاج و يصاب ٥٠% من المرضى بارتفاع توتر شرياني و خزعة الكلية طبيعية أو تبدي بعض التوسع و الاحتقان في الشعيرات حول الأنبوبية .

السمية الحادة Acute toxicity :

تشبه بأعراضها السريرية ما نجده في السمية الوظيفية إلا أنها أكثر شدة أما نسيجياً فتتميز بتفجي الأنابيب القريبة من نمط isometric مع تكلسات مجهرية حول الأنابيب و تبدي الشرينات تنكساً في طبقتها المتوسطة العضلية الملساء مع تنخر و apoptosis ، وتتوذم الخلايا البطانية و تتسمك البطانة كما نشاهد تنكس هيالييني متنوع و ترسبات مخاطينية تسبب تضيقاً واضحاً في لمعة الوعاء أما السمية الحادة فترتبط بالجرعة وهي قابلة للتراجع .

: Thrombotic microangiopathy

تظهر أعراض المتلازمة اليوريميائية الانحلالية بعد أيام أو أسابيع قليلة بعد الزرع . و الموجودات النسيجية هي نفسها التي توجد في اعتلال الأوعية الدقيقة الخثري ،و هي صمات صفيحية و فبرينية في الكبب و الأوعية مع ارتشاح التهابي خفيف (١٨٠) فالانذار سيىء و في حالات قليلة سجل فيها تراجع بعد عزل الدواء .

السمية المزمنة Chronic toxicity :

يتظاهر سريرياً بتطور بطيء نحو قصور كلوي و ارتفاع توتر شرياني و تبدي الخزعة اعتلالاً شريانياً (و يشمل تنكساً هيالينياً منتشراً أو عقيدياً في جدار الوعاء ، تسمكاً مخاطينياً في البطانة مما يسبب تضيق اللمعة) (١٨٠) و يشاهد تليفاً خلالياً مع ضمور أنبوبي بؤري بشكل واضح في القشر و تكون الكبب غير متأثرة في المراحل الباكرة أو قد تحوي تجمعات من صفيحات و فبرين في الشعيرات و لكن مع تقدم الحالة تصاب الكبب بتصلب قطعي أو شامل و التبدلات هنا غير قابلة للتراجع .

سمية Tacrolimus (FK506):

هو كابت مناعي وهو يستخدم في السيطرة على رفض الطعم الكلوي أما التبدلات الناجمة عن استخدامه فتشبه كثيراً تلك التي تحدث في CsA toxicity

الاعتلال الكلوي بـ BK (BKAN) BK nephropathy:

BK هو human polyoma virus type I عزل لأول مرة بعد زرع الكلية حيث يسبب اعتلالاً كلوياً مترافقاً مع BK و يشاهد BKV في ١٠-٦٠ % من حالات زرع الكلية و لكن١- ٥ % من الطعوم الكلوية يتطور BKAN لديهم. أما سريرياً فهناك ضعف في الوظيفة الكلوية و مقاومة للعلاج بكابتات المناعة و يكون التشخيص نسيجياً بإظهار الخمج الفيروسي و تبدي ظهارة الأنابيب الكلوية زيادة في حجم النواة مع اندخالات فيروسية ، غير منتظمة و أساسية اللون basophilic . (١٨٢) .أما المناعة النسيجية فتفيد في إظهار الخلايا المصابة و يرتشح الخلال بخلايا التهابية وحيدة مقلداً ما يشاهد في الرفض الحاد .

الأذية الكلوية الحادة: Acute kidney injury (AKI)

تعرف بتدهور سريع في وظيفة الكلية خلال ساعات أو أيام . إن إمراضية AKIs تصنف إلى ثلاثة أنماط : أسباب قبل كلوية ، أذيات كلوية حقيقية ، أسباب بعد كلوية . (١٨٣)

- الأسباب ما قبل الكلوية : شائعة عند مرضى الأورام الخبيثة و يكون التشخيص عادة صعب في المرحلة ما قبل الكلوية بسبب إمكانية استعادة الكلية لوظيفتها بعد تعويض السوائل ، كما يصعب تفريقها عن الأذيات الحقيقية حيث يشخص AKI . (١٨٤)
- أسباب كلوية داخلية : أغلب الأذيات الكلوية الحقيقية تصنف إلى نخر أنبوبي حاد ATN التهاب كلية خلالي حاد ، اعتلال وعائي و اعتلال كبي .

١- النخر الأنبوبي الحاد ATN : يعرف ضمن الأذيات الكلوية الحادة بأنه أذية أنبوبية في غياب الأذية الكبية أو الوعائية الواضحة (١٨٥). و تتضمن التظاهرات السريرية ارتفاعاً مفاجئاً في كرياتينين المصل مع شح بول وأحياناً بيلة دموية مجهرية و بروتينية خفيفة . إن وجود أنزيمات الخلايا الظهارية الأنبوبية في البول هي من العلامات المحددة للمرض و يبدي المجهر الضوئي وجود تبدلات تراجعية في الأنابيب أشدها النخر الخلوي و الذي يكون نادراً . حيث تمتلئ الخلايا الظهارية بالفجوات الصغيرة ، كما يكثر وجود انسلاخ الظهارة و الأسطوانات . ويرتشح الخلال بشكل خفيف بالخلايا الالتهابية و التي يكثر وجودها حول الأنابيب المتأذية . يثير Tamm-Horsfall mucoprotein تفاعلاً مناعياً شديداً . وأهم آليتين مرضيتين لحدوث

النخر الأنبوبي الحاد هما آلية احتشائية وآلية العوامل السمية و نقص التروية الكلوية المطول هو السبب الأشيع للـ ATN في حين أن تجرثم الدم (وهو شائع عند مرضى الخباثات) يسبب ارتفاعاً في التوترالشرياني و نقص تروية الكلية ، حيث بينت دراسات جديدة أن التفاعل بين Gram–negative toxins و كل المستقبلات المشابهه بما فيها بروتينتها مثل MyD88 تشترك في النخر الأنبوبي الحاد (١٨٦–١٨٧) كما يعتقد أن سمية الهيموغلوبين والميوغلوبين تشارك في حدوث ATN في حين أن اضطرابات الدوران قد تلعب الدور الأكبر في تطور ATN الاحتشائي . (١٨٨)

تعتمد التبدلات المشاهدة في ATN احتشائي المنشأ على شدة القصور الكلوي و تقدم الحالة ففي البداية تتراوح التبدلات من توذم خفيف في الظهارة إلى تنخر بعض الخلايا مرافقاً لتعرية بؤرية للغشاء القاعدي و توسف الخلايا المتنخرة إلى لمعة الأنبوب و قد تتوسع الأنابيب القريبة و ترق أو تغيب ايجابية الـ PAS على حافتها الفرجونية brush border و تتشكل الأسطوانات وخصوصاً في الأنابيب البعيدة و القنوات الجامعة و هي تتكون بشكل أساسي من Tamm–Horsfall protein و الحطام الخلوي النخري . و مع تقدم المرض نشاهد تبدلات تجددية في الأنابيب تشمل تسطح الظهارة مع توسع اللمعة ووجود نواة كبيرة فيها نوية واضحة و فعالية انقسامية . في حين أن التبدلات المشاهدة في ATN سمي المنشأ تتميز بنخر واسع في الخلايا الأنبوبية وتشمل قطعاً من الأنبوب القريب وتختلف التبدلات المشاهدة باختلاف نوع التسمم فالتسمم بالرصاص مثلاً يسبب اندخالات نووية داكنة بالاضافة إلى النخر .

٢– **Tubulointerstitial nephritis** : التهاب الكلية الأنبوبي الخلالي هو التهاب في الأنابيب و الخلال مع إما وذمة خلالية و أذية أنبوبية حادة أو تليف خلالي و ضمور أنبوبي . إن التهاب الكلية الخلالي الحاد AIN يشبه سريرياً ATN و تشير الدلائل إلى فرط حساسية جهازية حيث نجد طفح أو فرط حمضات و تشكل الأدوية ثلثي أسباب AIN و أهم الموجودات المجهرية وذمة خلالية ، أذية أنبوبية ، رشاحة مختلطة من الوحيدات و رشاحة الحمضات شائعة ولكنها ليست ذات حساسية منخفضة .

٣– اعتلال الأوعية الصغيرة الخثري Thrombotic microangiopathy

الأسباب بعد الكلوية : وسببها انسداد الطريق البولي بأي سبب لذلك فإن الكشف المبكر للانسداد و معالجته يحول دون حدوث أذية كلوية حادة . (١٨٩)

Acute Renal Cortical Necrosis

هو سبب نادر للقصور الكلوي الحاد و اختلاطات الولادة هي أشيع سبب لنخر القشر الكلوي ٥٠-٧٠%(١٩٠).

وتصنيف الحالة يعتمد على امتداد الآفة : ١- الشكل البؤري : بؤر صغيرة تختلف في الحجم من عدة كبب معزولة مصابة إلى مناطق تصل حتى ٠،٥ ملم قطراً حيث تبدي الكبب المصابة تنخراً مع صمات في قطبها الوعائي كما تتنخر الأنابيب القريبة و البعيدة الموجودة في هذه البؤرة

٢- الشكل القاصر : وتمتد الآفات هنا حتى ٣ملم قطراً كما يمتد النخر إلى الشرينات و الشرين داخل الفصيصي في المنطقة المصابة .

٣- الشكل البقعي : يشمل النخر ثلث إلى ثلثي القشر ولكنه لا يصيب أعمدة Bertini .

٤- نخر القشر الكلوي العياني

٥- النخر القشري ذو البؤر المندمجة .

متفرقات :

التهاب الحويضة و الكلية الحاد و المزمن :

التهاب الكلية الخلالي الأنبوبي الخمجي يسمى التهاب حويضة و كلية و هو يشير إلى أن العملية الالتهابية تشمل الجهاز المفرغ بالاضافة إلى البرانشيم الكلوي . (١٩١) و في التهاب الحويضة و الكلية الحاد المترافق مع خمج صاعد يصيب الالتهاب القشر و اللب الكلوي . و الرشاحة غالباً مختلطة ومتواجدة في الخلال و لمعة الأنابيب . كما قد نجد نخراً مع خراجات بؤرية في القشر و نجد في الشكل المزمن تليف خلال بؤري واضح ، أذية أنبوبية مع التهاب خلال حيث تضمر الأنابيب و تتوسع كما تتسطح ظهارتها و تمتلئ بأسطوانات غرائية معطية نمطاً يسمى التدرق و نجد في الرشاحة الالتهابية خلايا لمفاوية و بلاسمية و ناسجة أما في التهاب الحويضة و الكلية الناجم عن الجذر أو الانسداد فنجد في الخلال أجساماً صغيرةً إيجابية الـ PAS هي Tamm–Horsfall protein و لاتصاب الكبب في البداية و لكنها تتأثر لاحقاً بتليف يحيط بها مسبباً تبدلات احتشائية كالتصلب القطعي و التنكس الهيالييني .

Xanthogranulomatous pyelonephritis هو نمط غير شائع من التهاب الحويضة و الكلية الخمجي المزمن يتميز بكتلة مفصصة تحل مكان البنية الكلوية و يصيب أي عمر حيث سجلت حالة بعمر (١١) شهراً و أخرى بعمر ٨٩ سنة و لكنها أشيع ما تكون بين العقدين ٥-٧.(١٩١) و هي تصيب الإناث أكثر بمرتين من الذكور (١٩١)

المجهر الضوئي : يظهر ارتشاحاً التهابياً حبيبومياً منتشراً يتضمن الكثير من الناسجات الرغوية و بعض العرطلات عديدة النوى بالاضافة إلى اللمفاويات و البلاسميات و العدلات .

التهاب الكلية الخلالي الأنبوبي التحسسي الحاد : Acute allergic tubulointerstitial nephritis

تسبب العديد من الجراثيم و الأدوية التهاب كلوي تحسسي و منها NSAID و الصادات الحيوية من مجموعة ß-lactam (١٩٢) و أهم الأعراض السريرية البيلة الدموية ، نقص الصفيحات ، و الحمى ،و بيلة بروتينية متوسطة ، وعندما يترافق الالتهاب التحسسي مع اعتلال كبي يمكن للبيلة البروتينية أن تصل إلى بيلة نفروزية . المجهر الضوئي : يظهر وذمة و ارتشاح الخلال باللمفاويات ، البالعات ، البلاسميات و الايوزينيات . (١٩٣) فالأذية تصيب ظهارة الأنابيب كما تلاحظ فيها تبدلات تجددية . ولا تصاب عادة الكبب و الأوعية و أحياناً يوجد حبيبومات مع خلايا عرطلة .

التهاب الكلية الناجم عن الاستخدام الخاطئ للمسكنات : Analgesic abuse nephropathy

مرض كلوي ثنائي الجانب يتميز بتنخر الحليمة و التهاب كلية خلالي مزمن ناجم عن تناول المسكنات بكمية كبيرة منها الاسبرين و السيتامول حيث تتطور الموجودات التشريحية المرضية في ثلاث مراحل في المرحلة الأولى يبدو الخلال متجانساً مع تسمك في الغشاء القاعدي لعروة هانلة و الشعيرات المحيطة بالأنابيب . بؤر من النخر في الخلايا الظهارية ، البطانية ، و الخلالية كما نجد تكلسات بؤرية . في المرحله الثانية : مناطق متداخلة من النخر في اللب العميق في حين يبدي القشر بؤراً من الضمور الأنبوبي ، التليف الخلالي ، و بقع من الالتهاب المزمن . أما المرحلة الثالثة فيحدث فيها تنخر كامل للحليمة ، تكلسات شديدة و في حالات نادرة

قد نجد حؤولاً عظمياً . و عندما تنسلخ كامل الحليمة المتنخرة فإن القشر المتوضع فوقها يبدي درجة واضحة من الضمور الأنبوبي ، التليف الخلالي ، الالتهاب ، التصلب الكبي . إن التنخر الحليمي ليس علامة مميزة للاعتلال الكلوي بالمسكنات حيث يمكن أن يحدث في العديد من الحالات منها الاعتلال الكلوي السكري ، انسداد السبيل البولي و فقر الدم المنجلي.

السمية الكلوية بالمعادن الثقيلة :

الاعتلال الكلوي بالرصاص : تبدو التبدلات واضحة في الأنابيب حيث تبدي اندخالات ايوزينية نووية أو سيتوبلاسمية والتي تتلون باللون الأحمر بملون الغيمزا . كما نشاهد ضموراً أنبوبياً و تليفاً خلالياً مع التهاب قليل و التبدلات الشرينية مشابهه لما يشاهد في التصلب الكلوي و هي توجد حتى في غياب ارتفاع التوتر الشرياني .

الكلاس الكلوي : Nephrocalcinosis

يعرف بوجود الكالسيوم في البرانشيم الكلوي حيث توجد التوضعات الكلسية على الغشاء القاعدي الأنبوبي و في الخلال و يظهر المجهر الضوئي وجود ضمور أنبوبي ، تليف خلالي ، تليف حول الكبب كما قد تتصلب بعض الكبب و تأخذ بلورات حمض البول التي تتوضع في البرانشيم الكلوي شكل مستطيل كما قد تحاط بخلايا عرطلة .

Hyperoxaluria وهو يتميز بنكس أوكزالات الكالسيوم في التحصي الكلوي و/ أو الكلاس الكلوي و هو يسبب في النهاية قصور كلوي . وله نمطان حيث تتوضع بلورات الأوكزالات في الخلال و الأنابيب ونادراً في الكبب مما يسبب ضموراً أنبوبياً ، تليفاً خلالياً ، التهاباً و تصلباً كبياً .

: Myeloma cast nephropathy

تعرف باعتلال الكلية بأسطوانات النقيوم ، أو اعتلال الكلية بأسطوانات بنس جونس و هو أشيع نمط من الاعتلال الكلوي المرافق للورم النقوي العديد و يتظاهر سريرياً بقصور كلوي مترقي حاد و بيلة بروتينية و يبدي المجهر الضوئي توسعاً في الأنابيب الجامعة المشغولة بأسطوانات ايوزينية و محاطة بخلايا عرطلة عديدة النوى تغزو الأنابيب في مناطق أذية الغشاء القاعدي بعض الأسطوانات التي قد تبدي إيجابية لأحمر الكونغو و التيوفلافين T . (١٩٤) حيث تبدو

خلايا الأنابيب مسطحة مع بعض الدرجات من التراجع و النخر و تعري الغشاء القاعدي . و يرتبط التليف الخلالي المترافق مع التهاب حاد و/أو المزمن بمرحلة المرض و قد تحوي الأسطوانات في بعض الحالات بلورات بشكل المعين أو بشكل الإبر و التي توجد في ظهارة الأنابيب و نادراً في الكبب و يظهر الومضان المناعي إيجابية أي من Kappa أو Lambda . كما يوجد بروتين Tamm–Horsfall بشكل ثابت .

الأمراض الوعائية الكلوية :

الأوعية الأكثر عرضة للإصابة في الكلية هي الأوعية الصغيرة و الشرينات و الأوعية المحيطة بالكبة . و يسبب التضيق الوعائي داخل الكلوي تصلباً كبياً ، ضموراً أنبوبياً و تليفاً خلالياً. والتبدلات المشاهدة في الأوعية الصغيرة هي التنكس الهيالييني للتصلب الشريني ، النخر الفبريني و ضخامة و فرط تصنع في العضلية البطانية .

التنكس الهيالييني للتصلب الشريني: يتسمك الجزء الخارجي من الوعاء المصاب ويبدي ترسبات متجانسة ايوزينية ، إيجابية PAS وهذا يترافق مع ضمور للخلاياالعضلية الملساء و تسمك موحد في الغشاء القاعدي و تضيق في اللمعة . هذه التبدلات تكون واضحة في الشرين الوارد afferent وفي الأوعية التي تفتقر إلى المحددة المرنة الداخلية كما تشاهد هذه الآفة بشكل خفيف مع تقدم العمر و لكنها تكون واضحة عند مرضى السكري و ارتفاع التوتر الشرياني و يعتقد أن هذا التنكس الهيالييني ينجم عن ارتشاح مكونات البلاسما عبر البطانة الوعائية مسببة زيادة في المادة خارج الخلوية المنتجة من الخلابا العضلية الملساء . و يبدي الومضان المناعي إيجابية في الأوعية المصابة للـ IgM, C3 .

ضخامة وفرط تصنع العضلية البطانية **myointimal hypertrophy and hyperplasia** وهي تترافق مع ارتفاع التوتر الشرياني حيث تشاهد في المرحلة الباكرة سماكة كبيرة مخاطينية و كمية ضئيلة من النسيج الضام الخلوي في البطانة و التي تسبب انسداداً شديداً في اللمعة ومع تقدم الآفة تتشكل ندبة و سماكة ضامة متجانسة مع تكاثر الخلايا العضلية البطانية و وجود ترسبات تشبه مادة الغشاء القاعدي . و هذه التبدلات أكثر ما تشاهد في الشرايين القوسية و بين الفصيصية وتمتد إلى الشرينات إذا استمر ارتفاع التوتر الشرياني لفترة طويلة .

التبدل الثالث المشاهد في ارتفاع التوتر الشرياني هو التهاب الشرينات النخري .النخر الفبرينوئيدي **Fibrinoid necrosis** للشرين الوارد يعتبر علامة مميزة لارتفاع التوتر الشرياني

الخبيث حيث يغطي النخر الطبقة المتوسطة و يبدي الومضان المناعي إيجابية الفبرينوجين. و تتضيق لمعة الوعاء كما تتواجد الكريات البيض في جدار الوعاء و تبدي الكبب في ارتفاع التوتر الشرياني الخبيث درجات مختلفة من التبدلات الاحتشائية تتجلى بتجعد و انخماص جدر الشعيرات . كما قد تصاب الكبب بتصلب قطعي وكذلك قد نجد إما مناطق من النخر المتواصل مع الآفات الشرينية أو تكاثر يتظاهر بالتهاب كبب و كلية قطعي كما يمكن أن تتشكل أهلة ظهارية أو ليفية ظهارية صغيرة و قد يظهر الومضان المناعي إيجابية قطعية التوزع للفبرينوجين ،IgM ،C3

الاعتلال الكلوي بالاشعاع :Radiation nephropathy :

هو اعتلال ناجم عن تشعيع البطن لمعالجة الأورام الخبيثة . و أحياناً يسمى التهاب الكلية الحاد الإشعاعي ولكن المصطلح الأول أفضل بما أنه لا يوجد التهاب حاد مباشرة بعد التشعيع أما التبدلات الباثولوجية المشاهدة فتتأثر بالعديد من العوامل منها جرعة التشعيع و طريقته ، عمر المريض ، كمية الشحم المحيط بالكلية ، وجود مرض كلوي سابق ، و ترافق التشعيع مع المعالجة الكيماوية و تبدأ التأثيرات بعد ٦-١٢ شهراً من التعرض للأشعة (١٩٥) و التظاهرات السريرية تتضمن البيلة البروتينية ، ضعف الوظيفة الكلوية بالإضافة إلى ارتفاع التوتر الشرياني و الوذمة و تبدي خزعة الكلية تصلباً كبياً قطعياً أو شاملاً منتشراً ، مع مناطق من النخر الفبريني و قد تتسمك جدر الشعيرات الكبية كما قد نجد تضاعف في الحياط و ينجم توسع الميزانجيوم عن زيادة المادة الميزانجيالية . كما قد يحدث انحلال ميزانجيوم و التصاقاً مع محفظة بومان و قد تتشكل أهلة أحياناً . و تتظاهر الأذية الوعائية بنخر فبريني وقد تترافق مع تشكل الخثرات و من المظاهر الشائعة غياب السماكة البطانية للأوعية كما تتضيق لمعة الأوعية بالخلايا الرغوية و تتوذم ظهارة الأنابيب مع توسف خلاياها و تسمك الغشاء القاعدي مع خسارة و ضمور الأنابيب أما التبدلات التجددية فغالباً غير طبيعية و يبدي الخلال بؤراً من التليف و الالتهاب و قد يبدي الومضان المناعي إيجابية بؤرية للـ IgM و الفبرينوجين في الكبب و الأوعية

اعتلال الكلية بعد زرع نقي العظم :

يصيب الكلية بعد ٩-١٢ شهراً من زرع النقي و الصورة السريرية تشبه المتلازمة اليوريميائية الانحلالية بتدهور سريع في وظيفة الكلية من دون ظهور أعراض الانحلال .

أما الأذية الكلوية فتصيب الكبب بشكل رئيسي و الأوعية الصغيرة و التبدلات النسيجية تشبه ما يشاهد في الاعتلال الكلوي الناجم عن التشعيع و المتلازمة اليوريميائية الانحلالية .

الدراسة العملية

المقدمة :

إن الأمراض الكلوية كثيرة الانتشار ولكنها ولحسن الحظ ليست بالدرجة نفسها من الخطورة لتكون أسباباً رئيسية للوفاة . ومع ذلك فإن دراسة الأمراض الكلوية من الأمور الهامة طبياً حيث ينتهي بعضها بداء كلوي متقدم ESRD والذي يترتب عليه الكثير من النتائج الاجتماعية والأعباء الاقتصادية المكلفة (١٩٦) ، فالتهابات الكبب و الكلية في الصين مثلاً تشكل أشيع عامل ممرض مسبب للداء الكلوي في مراحله النهائية ESRD (١٩٧) كما بينت الجمعية الأوربية لأمراض الكلية The European Renal Association (ERA–EDTA) أن التهابات الكبب والكلية سبب لـ ١٥% من مرضى التحال مقابل ٢٠% للداء السكري ،و ١٧% لارتفاع التوتر الشرياني .(١٩٨)

ويمكن تقسيم الأمراض الكلوية تسهيلاً لدراستها إلى أربع مجموعات حسب المكونات النسيجية الأساسية للكلية وهي : أمراض الكبب الكلوية ، أمراض الأنابيب ، أمراض الخلال ، و أمراض الأوعية الدموية .

تتأذى الكلية عادة بالعديد من الآليات الإمراضية مما قد يؤدي أحياناً إلى أذية كلوية شاملة و نهائية. و الحالات التي تكون الكلية فيها هي العضو الأوضح إصابة تعرف باعتلالات الكبب والكلية البدئية. أما الأدواء الكبية البدئية فتتضمن العديد من الأنواع والتي تصنف اعتمادا على شكل الأذية الكبية . كما قد تتأذى الكلية في كثير من الأحيان في سياق العديد من الأمراض الجهازية منها الأمراض المناعية الذاتية مثل الذأب الجهازي الحمامي ،الأمراض الوعائية كارتفاع التوتر الشرياني ،الأمراض الاستقلابية مثل الداء السكري .والآفات الكلوية في مثل هذه الحالات تشكل ما يسمى بالأمراض الكلوية الثانوية .كما قد تصاب الكلية بأمراض وراثية مثل تناذر ألبورت (١٩٩).

أهمية خزعة الكلية :

هناك العديد من الوسائل الاستقصائية لكشف الأذية الكلوية ،وعلى الرغم من أن خزعة الكلية ليست أول تلك الاستقصاءات إلا أنها تعتبر من أهمها ، وخصوصاً أن خزعة الكلية عبر الجلد أصبحت إجراء منخفض الخطورة . فهي مفيدة جداً لتقييم مريض الداء الكلوي حيث تمكن من وضع تشخيص دقيق و الحصول على معلومات عن تطور وإنذار المرض و بالتالي المقاربة المنطقية لعلاج المرض وحتى في الحالة التي تكون فيها الأذية الكلوية في مراحلها النهائية فإن

الخزعة يمكن أن تزود بمعلومات تفيد في تحديد إمكانية نكس المرض بعد زرع الكلية . بالإضافة إلى أهميتها في تدبير متلقي الكلية المزروعة.

وتعتبر قراءة خزعة الكلية من الأمور الاختصاصية في علم التشريح المرضي ، فدقة التشخيص تتطلب تعاونا بين المشرح المرضي وأخصائي الكلية ، حيث يوضع التشخيص النهائي بعد الاستعانة بالمعلومات السريرية و المخبرية بناءً على التبدلات النسيجية المشاهدة في خزعة الكلية بعد دراستها بشكل متكامل بوسائط متعددة تبدأ بالدراسة الروتينية بالهيماتوكسلين ايوزين ومن ثم إجراء تلوينات خاصة ، ومناعية باستخدام الومضان المناعي المباشر لكشف الترسبات المناعية و أماكن توضعها، و انتهاءً باللجوء إلى المجهر الالكتروني في بعض الحالات .

وتستطب خزعة الكلية في العديد من الحالات منها المتلازمة النفروزية ،البيلة البروتينية الخفيفة و المتوسطة ، البيلة الدموية المعزولة ، المتلازمة الكلائية ، الشك بالتهاب كبب و كلية القصور الكلوي الحاد و المزمن ، الورم الكلوي عند بعض المرضى .

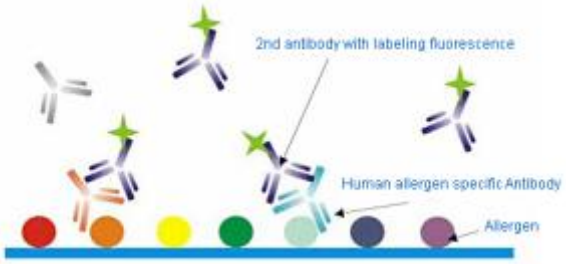
تقانة الومضان المناعي و أهميته :

الومضان هو اللمعان ، حيث لاحظ العالم الانكليزي Sir George Stokes عام ١٨٥٢ تحرر الطاقة من الجزيئات بشكل ضوء ، وهذا يحدث على المستوى الذري لكل العناصر . فالالكترونات المتوضعة في أماكن منخفضة الطاقة تمتص طاقة من الفوتون بشكل حزمة طاقة ضوئية و بالتالي تزداد طاقتها إلى مستوى أعلى فيصبح موضع الالكترون ذو الطاقة العالية غير مناسب فيقوم بتحرير الطاقة الزائدة بشكل ضوء ليعود إلى مكانه المناسب و هذا ما يسمى الومضان حيث استفيد من ظاهرة الومضان هذه في المجال الحيوي فاستخدمت في الفلورة المناعية و أصبحت تقانة مخبرية شائعة الاستخدام في المجالات البيولوجية و البحوث و التشخيص السريري .

آلية الومضان المناعي:

تعتمد آلية الومضان المناعي على ربط الجزيء ذي الأهمية الحيوية مع Fluorophore الذي غالباً ما يكون Fluorescein isothiocyanate– green fluorescence (FITC) أو Tetramethyl rhodamine isothiocyanate– red fluorescence (TRITC) هذا الجزيء يكون ضد antibody ويرتبط (بشكل مباشر أو غير مباشر) مع مستضد antigen و بالتالي نستطيع تحديد مكان وطبيعة الارتباط الضدي المستضدي الخاص باستخدام تقانة التألق . كما توضح الصورة رقم (١)

صورة رقم (١) آلية الومضان المناعي



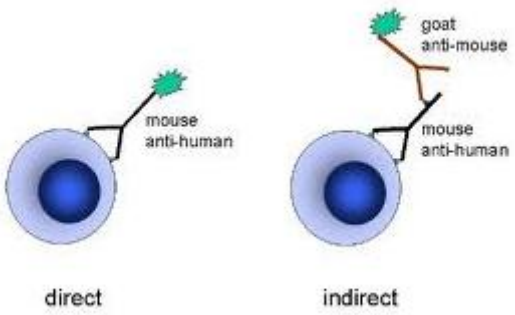
الومضان المناعي المباشر و غير المباشر Direct and Indirect Methods :

يقسم الومضان المناعي إلى نوعين الومضان المناعي المباشر و غير المباشر و ذلك حسب الارتباط الضدي المستضدي .

الومضان المناعي المباشر: يوجد ضد واحد فقط ، يرتبط مع كل من fluorophore و المستضد .

الومضان المناعي غير المباشر: يوجد ضدان ، الضد الأولي يرتبط مع المستضد من طرف ومع الضد الثانوني المرتبط مع fluorophore من طرفه الآخر كما هو موضح بالصورة رقم (٢)

صورة رقم (٢) تبين الفرق بين الومضان المناعي المباشر و غير المباشر



يعتبر الومضان المناعي المباشر على مقاطع مجمدة طريقة أبسط و أسرع وذات نتائج أكثر إرضاءً ، لذلك هي الطريقة الأشيع استخداماً لكشف الترسبات المناعية في الكلية .

الهدف من تطبيق تقانة الومضان المناعي المباشر على خزعات الكلية :

من الثابت اليوم أن التشخيص التشريحي المرضي للأذية الكلوية يفتقر إلى الدقة بغياب دراسة متكاملة تبدأ بالتلوين الروتيني مروراً بالكيمياء النسيجية (PAS– الماسون – ملون الفضة) و انتهاءً بتطبيق الومضان المناعي و الدراسة بالمجهر الالكتروني إن استدعت الحالة . و فيما يتعلق بالومضان المناعي فإن ما يقدمه من معطيات يعتبر أساسياً للتشخيص و بخاصة في نطاق الاعتلالات الكبية ، فبعض الأدواء الكلوية قد تغفل من التشخيص إن لم تقيم الخزعة ومضانياً مثل (الاعتلال الكلوي بـ IgA ، الاعتلال الكلوي بـ C1q ، الاعتلال الكلوي بالفبرونكتين Fibronectin glomerulopathy و كذلك داء ترسب الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة MIDD (Monoclonal immunoglobulin deposition disease) (٢٠٠–٢٠١). كما أن بعض التبدلات الباثولوجية المشاهدة بالمجهر الضوئي يمكن أن تكون مظهراً مشتركاً بين العديد من الاعتلالات الكبية . فاعتلال الكلية بـ IgA يبدي المظهر نفسه المشاهد بالمجهر الضوئي في العديد من التهابات الكبب و الكلية المتواسطة بالمعقدات المناعية و بالتالي فلا يمكن التأكد من تشخيصه إلا بإظهار الوجود المسيطر لـ IgA في الميزانجيوم الكبي (٢٠٢–٢٠٣–٢٠٤).

الهدف من الدراسة :

أولاً :الهدف الرئيس للدراسة هو تطوير دراسة خزعات الكلية في مشفى الأسد الجامعي بدمشق بتطبيق تقانة الومضان المناعي على الخزعات الكلوية الواردة إلى مشفى الأسد من أجل الوصول إلى تشخيص أدق للأدواء الكلوية مما يؤمن مقاربة صائبة و علاج مناسب للمرضى ، مستفيدين من وجود التلوينات الروتينية و الكيماوية النسيجية المطبقة حالياً ، و خاصة أن تقانة الومضان المناعي أصبحت معتمدة و شائعة الاستخدام في المراكز الطبية الاختصاصية في أنحاء العالم .

ثانياً : الوصول من خلال الدراسة المتكاملة المتضمنة الومضان المناعي إلى تصنيف أكثر دقة للاعتلالات الكلوية و مقارنتها بمعطيات الدراسات العالمية و دراسات الدول المجاورة في هذا المجال.

ثالثاً :محاولة تصنيف و تحديد تواتر هذه الأدواء لدى مرضانا بحسب العمر و الجنس .

رابعاً: الوصول إلى مجموعة من التوصيات حول طرق العمل و التقانات المتعلقة بخزعات الكلية و توصيات أخرى عامة متعلقة بالوصول إلى تشخيص أكثر دقة .

المواد و الطرق :

شملت هذه الدراسة ٥٠ خزعة كلية لمرضى كان لديهم تظاهرات كلوية من مراجعي مشفيي الأسد و المواساة الجامعيين بدمشق – حيث يستقبل هذان المشفيان مرضى من جميع أنحاء سورية– مدة الدراسة من ٨/١٠/ ٢٠١٠– ١٥ /٣/ ٢٠١٣ .

المفردات التي قيمت في العينة وقت إجراء الخزعة : عمر المريض ، جنسه ، المعلومات المرافقة من موجودات سريرية و مخبرية .التحليل الاحصائي أجري حسب SPSSI 14 . هذا وقد تم إعلام المريض بمشاركته بهذه الدراسة و أخذ موافقته على المشاركة.

المعلومات السريرية التي سجلت كانت بيلة دموية ، بيلة بروتينية ، متلازمة نفروزية (بيلة بروتينية > ٣ غ / ٢٤ ساعة) ، قصور كلوي حاد ، وذمات ، قصور كلوي مزمن ،ارتفاع التوتر الشرياني سواء كان بشكل مفرد أم ضمن مجموعة من المضاعفات . و بعض القيم المخبرية مثل الكرياتينين ,ANA ,C3,C4, Anti ds DNA ، خضاب الدم ، البيلة البروتينية في جمع بول ٢٤ ساعة ، سكر الدم . اعتبر كرياتينين المصل طبيعياً بقيم أقل من ١,٢ ملغ/دل، ارتفاع التوتر الشرياني > ٩/١٤ ملم زئبقي ، البيلة الدموية > ١٠ كريات حمر /ساحة بالتكبير الكبير ، قيم C3–C4 في المصل حيث قدرت القيم الطبيعية ٩٠–١٨٠ للـ C3 و ١٠–٤٠ للـ C4. وقد تم ذلك بالتنسيق مع شعبة أمراض الكلية في قسم الأمراض الداخلية في مشفيي الأسد و المواساة الجامعيين بدمشق و أرسلت نتائج دراسة الخزعات مفصلة إلى أضابير المرضى في مشفى الأسد الجامعي و مشفى المواساة ثم جمعت نتائج الدراسة.

وقد سجلت المعلومات في استمارة خاصة بخزعة الكلية كالتالي :

استمارة خزعة الكلية

اسم المريض : الجنس :

العمر : رقم الهاتف :

رقم العينة : تاريخ الخزعة :

استطباب الخزعة :

بيلة بروتينية غير نفروزية : نفروز :

بيلة دموية و بروتينية : بيلة دموية معزولة :

أخرى :

الموجودات السريرية :

ارتفاع توتر شرياني : قصور كلوي : شح بول : وذمات : أخرى :

السوابق المرضية :

ارتفاع توتر شرياني: سكري : ذأب حمامي جهازي : التهاب أوعية : أخرى:

السوابق الدوائية :

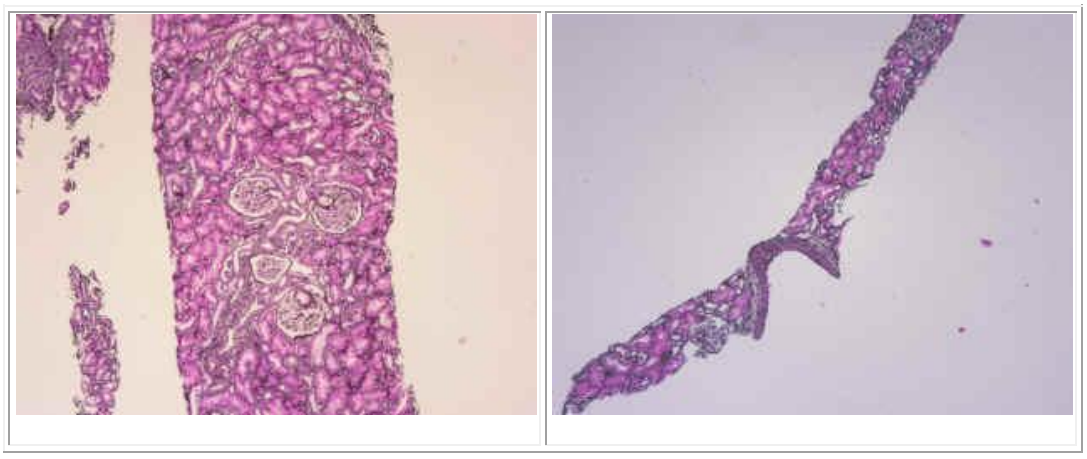
المخبريات :

TG	Cr	Urea	TP	Hb	WBC	ESR	Glucose
CHOL	P-ANCA	C-ANCA	ANA	C3	C4	Anti-dsDNA	Anti-GBM

فحص البول و الراسب	كريات بيض	كريات حمر	بروتين	أسطوانات	جمع بول ٢٤ ساعة

أخذت الخزعات المدروسة عن طريق إبرة تحت الجلد بقياس ١٦ gauge و بمساعدة الايكو في شعبة الأمراض الداخلية الكلوية . يوجد العديد من القياسات للإبرة التي تؤخذ بها خزعة الكلية منها ١٤-١٦- ١٨ gauge ، إن عرض الخزعة الكلوية المأخوذة بإبرة 14-gauge يعادل ٣-٤ أضعاف عرض الكبة ، بينما لا يتجاوز عرضها عرض كبة واحدة عند أخذها بإبرة بقياس 18-gauge . إن الخزعة ذات القطر الأكبر بمرتين إلى ثلاث مرات تتضمن كمية من النسيج أكثر بأربع إلى تسع مرات ، و لكن يعتقد أن مضاعفات الخزعة وأهمها النزف يزداد بالخزعة ذات القياس الأكبر. إن العوامل و الاعتبارات التي تحدد قياس الإبرة المستخدمة في أخذ الخزعة عديدة و معقدة . الصورة رقم (٣) تبين الفرق بين الخزعة المأخوذة بإبرة بقياس ١٤ و ١٨ **gauge** .

الصورة رقم (٣) تبين الفرق بين الخزعة المأخوذة بإبرة بقياس ١٤ وأخرى بقياس ١٨ **gauge** بتكبير متقارب (الخزعة على اليمين مأخوذة بإبرة ١٨**gauge**).

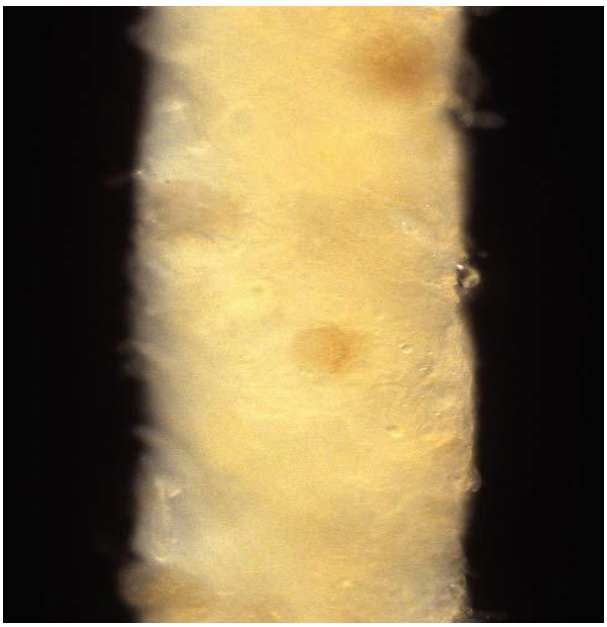


وغالباً تم أخذ خزعتين إحداهما للمجهر الضوئي و الأخرى للومضان المناعي. كما هو موضح بالصورة رقم (٤) .

صورة رقم (٤)تظهر الخزعتين المأخوذتين بالإبرة

تم فحص الخزعات بالمجهر الضوئي مباشرة للتأكد من احتوائها على كبب كلوية و التي تبدو عادة بشكل دائري وأحمر داكن كما توضح الصورة رقم (٥)

صورة رقم (٥) تظهر شكل الكبب الكلوية كما تبدو عند فحصها بالمجهر الضوئي



أما في حال أخذت خزعة واحدة فتقسم إلى جزأين أحدهما للدراسة بالمجهر الضوئي و آخر للدراسة بمجهر الومضان المناعي.و قد قيمت كل الخزعات نسيجياً بالمجهر الضوئي و الومضان المناعي المباشر .

تحضير الخزعة للدراسة بالمجهر الضوئي :

ثبتت الخزعات المخصصة للدراسة بالمجهر الضوئي في الفورمالين ١٠% ، و من فوائد التثبيت به أنه :

١- يسمح بإجراء كل طرق التلوين الروتينية .

٢- يسمح بإجراء العديد من التلوينات المناعية النسيجية .

تم التقييم بالمجهر الضوئي على مقاطع بسماكة ٥ ميكرون ملونة بالهيماتوكسيلين ايوزين و العديد من الملونات الخاصة منها PAS و الماسون Masson's trichrome و أحمر الكونغو الذي يفيد في إيجاد أرضية لونية مخالفة تسمح بإظهار التكلسات و في حالات خاصة يمكن استخدام بعض الملونات الخاصة مثل تلوين Gram للجراثيم ،Perls' Prussian blue لترسبات الحديد ، و طريقة von Kossa's لأملاح الكالسيوم . لم يجر تلوين Periodic acid–methenamine silver(Jones) بسبب عدم توفر المواد اللازمة لإجرائه.

ومن وجهة نظر عملية يعتبر الـ periodic acid–Schiff (PAS) الأكثر فائدة و الأكثر سهولة في التحضير .

و ينصح بأن تقطع الخزعة بكامل سماكتها و بشكل متسلسل و يوضع ٣-٤ مقاطع على كل صفيحة (محضر)، و بفاصل كل خمس صفائح ، تلون صفيحة بالهيماتوكسيلن ايوزين و آخرى بالـ PAS .

أما بالنسبة لدراستنا فقد تم أخذ ٨ صفائح ، مقطعين على كل صفيحة . و بسماكة ٥ ميكرون ، لونت الصفيحتان رقم ١-٣ بالهيماتوكسيلين ايوزين ، والصفيحة رقم ٥ بالماسون ، و الصفيحة رقم ٧ بأحمر الكونغو ، في حين أن الصفائح (٢-٤-٦-٨) لونت بالـ PAS .

الدراسة المناعية :

أجريت الدراسة المناعية بطريقة الومضان المناعي المباشر Direct immunofluorescence (IF) على نسيج مجمد.أما في الحالات التي لا يوجد كبب كلوية في النسج المجمد فإن الدراسة الومضانية و الكيماوية النسيجية المناعية يمكن أن تجرى على مقاطع مثبته بالفورمالين و محفوظة بالبارافين و ذلك باستخدام البروتياز لإظهار الأضداد(٢٠٥-٢٠٦) إلا أننا لم نستخدم هذه الطريقة في دراستنا لأنه في الحالات التي أخذت فيها خزعة واحدة فقط قمنا بتقسيم الخزعة إلى جزء للدراسة الومضانية و آخر للمجهر الضوئي ، أو استخدمنا الخزعة في البداية للدراسة الومضانية ثم ما تبقى من الخزعة المجمدة استخدم للدراسة بالمجهر الضوئي.

تحضير خزعة الكلية للدراسة الومضانية المناعية :

١- وضعت الخزعة المخصصة للدراسة الومضانية المناعية في مصل فيزيولوجي ملحي بعد أخذها مباشرة. و لم تتجاوز مدة وضعها بالمصل ٢٠ دقيقة حيث فحصت خلال تلك الفترة بالمجهر الضوئي للتأكد من وجود كبب كلوية على النحو المذكور سابقاً ، مع الانتباه إلى عدم استخدام الملاقط عند التعامل مع الخزعة أو استخدام شفرة ملوثة بأية مادة مثبتة عند الحاجة لقطع الخزعة .

٢- جمد ت الخزعة و أخذت المقاطع بالتجميد السريع بسماكة ٥ -١٠ ميكرون .

٣- وضعت المقاطع في الأستون لمدة ٢٠ دقيقة .

٤- ثم وضعت المحضرات في المحلول الدارئ (البفر)(PBS Phosphate Buffered Saline): ثلاثة أحواض من PBS ولمدة ثلاث دقائق في كل حوض .

٥- جففت الصفائح في الهواء (مع تجنب إزالة النسيج عند تجفيف أطراف الصفيحة) .

٥- أضيفت الأضداد قبل جفاف المحضر وهي:- IgA - IgG - IgM -C3 -Kappa - Lambda -Fibrinogen - C1q و استخدم C4d إضافة لما سبق لخزع الكلى المزروعة

٦- حضنت الصفائح في وسط مظلم و رطب لمدة ٣٠ دقيقة.

٧- تم تستير المحضرات باستخدام وسط تستير خاص بالومضان المناعي flouromount G (glycerogel).

٨- ثم وضعت المحضرات في وسط مظلم في البراد بدرجة حرارة +٤ لتجنب نقص الفلورة .

فحصت معظم المقاطع مباشرةً بعد تلوينها بالأضداد النوعية بمجهر الومضان المناعي ، ونادراً ما تأخر الفحص لفترة أقصاها ٤٨ ساعة بسبب ورود العينات في نهاية الدوام الرسمي .

تقييم الموجودات الومضانية :

قيمت الموجودات الومضانية كالتالي :

قدرت التفاعلات شخصياً اعتماداً على مقياس من ٠ إلى ٤ و سجلت النتائج في تقارير تضمنت وصفاً للتلون المناعي لكل المكونات الكلوية (الكبب ، الأوعية ، الأنابيب و الخلال) (٢٠٠-٢٠٢)

لا يوجد تلون/ سلبي	0	None
أثر	0.5+	Trace
تلون خفيف	1+	Mild
تلون متوسط	2+	Moderate
تلون متوسط الشدة	3+	Moderately sever
تلون شديد	4+	Sever

لوحظ وجود بعض التوضعات المناعية غير النوعية . و هي تعود عادة إلى ارتشاح البلاسما أو تسرب بروتينات المصل C3, IgM و الالبومين إلى المناطق المتصلبة أو المتنخرة . وهذه التوضعات اللانوعية قد تشاهد في الكبب و الأنابيب و الأوعية .أما التلون اللانوعي للكبب فيشاهد في التصلب القطعي أو الشامل (عادة يكون لـ IgM/C3) وقد يكون التلون خطياً على طول الغشاء القاعدي الكبي في الاعتلال الكلوي السكري ، الضمور الأنبوبي ، أو في الخلايا القدمية الكبية .و يشاهد التلون اللانوعي لظهارة الأنابيب في حالات البيلة البروتينية . كما يشاهد تلون الأسطوانات الأنبوبية عادة في العديد من الاعتلالات الكبية و عادة ما يكون بـ (IgA, IgM, κ and λ light chain) . أما التلون اللانوعي الوعائي للشرايين و الشرينات فيشاهد عادة مع IgM أو C3 (٢٠٢-٢٠٧)

تحضير المواد :

١- المحلول الدارئ PBS (Phosphate Buffered Saline ph7.2.) يحل محتوى الظرف في ١ ليتر من الماء المقطر

٢- الضد المصلي FITC IgG (داكو ، مخفف ١:٢٠)

٣- الضد المصلي FITC IgM (داكو ، مخفف ١:٢٠)

٤- الضد المصلي FITC IgA (داكو ، مخفف ١:٢٠)

٥- الضد المصلي FITC C3 (داكو ، مخفف ١:١٠)

٦- الضد المصلي FITC C1q (داكو ، مخفف ١:٢٠)

٧- السلاسل الخفيفة كابا- لامبدا (داكو ، مخفف ١:٢٠)

٨- الفبرينوجين (داكو مخفف ،١:٦٠)

نقيم في خزعة الكلية :

*** الكبب الكلوية**

بالمجهر الضوئي : حجمها – خلويتها – هل التبدلات شاملة للكبة أم في جزء منها – الميزانجيوم – جدر الشعيرات الدموية – النخر – وجود صمات – الالتصاق مع محفظة بومان وجود توضعات مناعية (نمطها و توزعها) – وجود أهلة نمطها و نسبتها المئوية – وجود تصلب – وجود كريات بيض .

بمجهر الومضان المناعي : تفاعل سلبي أم إيجابي و نموذج التوضعات (خطية – عقيدية – لا نوعية) و شدتها .

***الأنابيب :**

المجهر الضوئي : وجود نخر ، توسع ، وجود أسطوانات ، تبدلات ترممية، وجود بلورات ، اندخالات خلوية ، تفجي الظهارة ، حالة الغشاء القاعدي .

بمجهر الومضان المناعي :وجود توضعات و نمطها و شدتها .

***الأوعية الدموية :**

المجهر الضوئي : التبدلات بالطبقة المرنة ، ضخامة الطبقة المتوسطة ، التنكس الهياليني ، الصمات ، النخر ، الالتهاب ، الجهاز المجاور للكبب .

بمجهر الومضان المناعي : وجود توضعات و نموذج توزعها .

***الخلال :**

المجهر الضوئي : وجود وذمة ، التهاب ، تليف (نمطه و نسبته المئوية)

بمجهر الومضان المناعي : وجود توضعات و نموذج توزعها.

يجب أن تحوي خزعة الكلية عدداً من الكبب الكلوية لتكون كافية لوضع التشخيص، ولكن هناك عدم توافق على عدد الكبب الضرورية لتكون الخزعة كافية للتشخيص .إن تعريف كفاية الخزعة يعتمد بشكل كبير على الداء المتوقع ففي الاضطرابات التي توصف بوجود عدم انتظام أو تكاثر هلالي يجب أن يبنى التقييم على ١٠ كبب ، في حين أنه في الآفات المنتشرة مثل التهاب

الكبب و الكلية الغشائي فإن تعريف كفاية الخزعة قد يكفي له كبة وحيدة وخصوصاً إذا أنجزت دراسات شاملة للحالة و كذلك في التصلب الكبي القطعي البؤري فإن وجود التصلب في كبة واحدة كاف للتشخيص . وبما أن هناك تفاوت في شدة الاصابة بين الكبب في بعض الآفات (حتى في الآفات المنتشرة) فإن أفضل دليل فحص ٥-١٠ كبب على الأقل لوضع تقييم دقيق عن امتداد المرض.

التقرير النهائي : يوضع التقرير النهائي بعد الدراسة المتكاملة للخزعة بالمجهر الضوئي و بالومضان المناعي حيث يتضمن : الوصف المجهري و يسجل فيه :

- عدد الكبب المدروسة .
- التبدلات التشريحية المرضية المشاهدة في كل المكونات الكلوية .
- انتشار الآفة .
- نتائج التلوينات الخاصة .

النتائج الومضانية :

النتائج السلبية تسجل كما هي. النتائج الإيجابية تسجل مع وصف :

- مكان التلون الإيجابي (الكبب ، الأنابيب ، الأوعية)
- بالنسبة لإيجابية الكبب الكلوية نحدد مكان الإيجابية (على الغشاء القاعدي ، الميزانجيوم، محيطية ، مختلطة)
- نمط التلون الإيجابي (خطي ، حبيبي، عقيدي ، لانوعي)
- شدة التلون ٠- +٤.
- نوع الأضداد الإيجابية .

التشخيص النهائي : يقترح بناء على الموجودات النسيجية المشاهدة بالمجهر الضوئي و المناعية الومضانية و الربط مع المعلومات السريرية و المخبرية .

اعتمد التصنيف النسيجي للأمراض الكلوية على تصنيف who ١٩٩٥ (٢٠٨)

(1995 World Health Organization recommendations)

النتائج :

درست ٥٠ خزعة كلية ، ١٨ خزعة كانت لمرضى ذكور بنسبة (٣٦ %) و ٣٢ خزعة كانت لمريضات أي بنسبة (٦٤ %) . تراوحت أعمار المرضى من ١٤-٦٥ سنة .

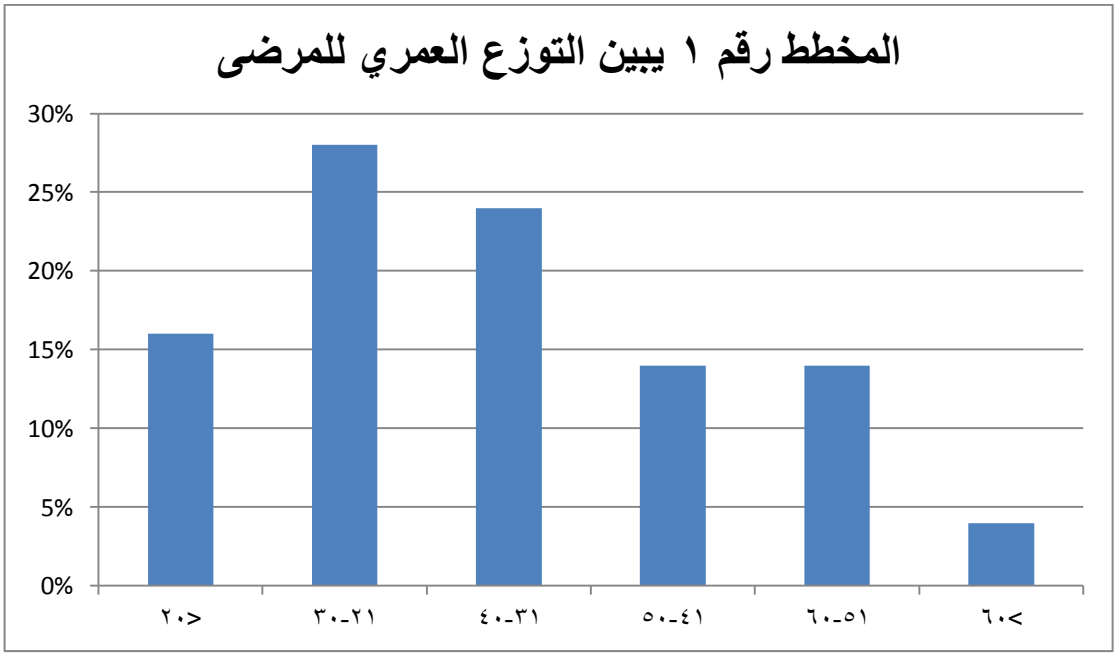
كانت نتائج الخزعات كما هو مبين بالجدول رقم (١)

جدول رقم ١ يبين نتائج الخزعات المدروسة

نتيجة الخزعة	العدد	النسبة المئوية
FSGS	٧	%١٤
MCD	٦	%١٢
MN	٧	%١٤
IgAN	٣	%٦
MPGN	٣	%٦
CreGN(anti-GBM disease)	١	%٢
PIGN	١	%٢
ESRD	٢	%٤
Pauci-Immune GN (داء واغنر)	١	%٢
LN	٩	%١٨
DN	٢	%٤
خزع الكلى المزروعة	٧	%١٤
خزعة ورمية	١	%٢

FSGS:focalsegmentalglomerulosclerosis,MN:membranousnephropathy,LN:Lupusnephritis,MPGN:Membranoproliferative glomerulonephritis, IgAN: IgA nephropathy, ESRD:End-stage renal disease, PIGN: Postinfection glomerulonephritis, MCD :Minimal change disease, CreGN (anti-GBM disease):Cresentic glomerulonephritis (anti-Glomerular Basement Membrane Disease , DN: diabetic nephropathy

قسم المرضى حسب العمر إلى ست مجموعات : المجموعة العمرية الأولى ≥ ٢٠ سنة المجموعة العمرية الثانية أعمارهم من ٢١-٣٠ ،المجموعة العمرية الثالثة أعمارهم ٣١-٤٠ سنة المجموعة العمرية الرابعة ٤١-٥٠ سنة ، المجموعة العمرية الخامسة ٥١-٦٠ سنة ، المجموعة العمرية السادسة أكبر من ٦٠ سنة موضحة بالمخطط البياني رقم (١)



و الجدول رقم (٢) يبين التوزع التفصيلي للمرضى حسب العمر و الآفة الكلوية المشاهدة في الخزعة

الجدول رقم ٢ توزع المرضى حسب العمر و الآفة الكلوية

الآفة الكلوية	العددالكلي	٢٠ ≥	٣٠-٢١	٤٠-٣١	٥٠-٤١	٦٠-٥١	٦٠< سنة
FSGS	٧	٢	١	١	١	١	١
MCD	٦	١	١	٢		١	١
MN	٧	١	١	٢	٢	١	
IgAN	٣			٢	١		

MPGN	٣		١	١	١		
CreGN(anti-GBM disease)	١	١					
PIGN	١					١	
ESRD	٢	١				١	
Pauci-Immune GN داء واغنر	١					١	
LN	٩	١	٥	٣			
DN	٢		١			١	
خزعات الكلى المزروعة	٧	١	٣	١	٢		
خزعة ورمية	١		١				

و ضمت الدراسة مريضين بعمر أقل من ١٥ سنة بنسبة ٤%.

كما تم توزيع العينات حسب عدد الكبب الموجودة فيها، حيث قسمت إلى ثلاث مجموعات :

المجموعة الأولى عدد الكبب في العينة أقل من ٥ كبب .

المجموعة الثانية عدد الكبب في العينة ٥-١٠ كبب .

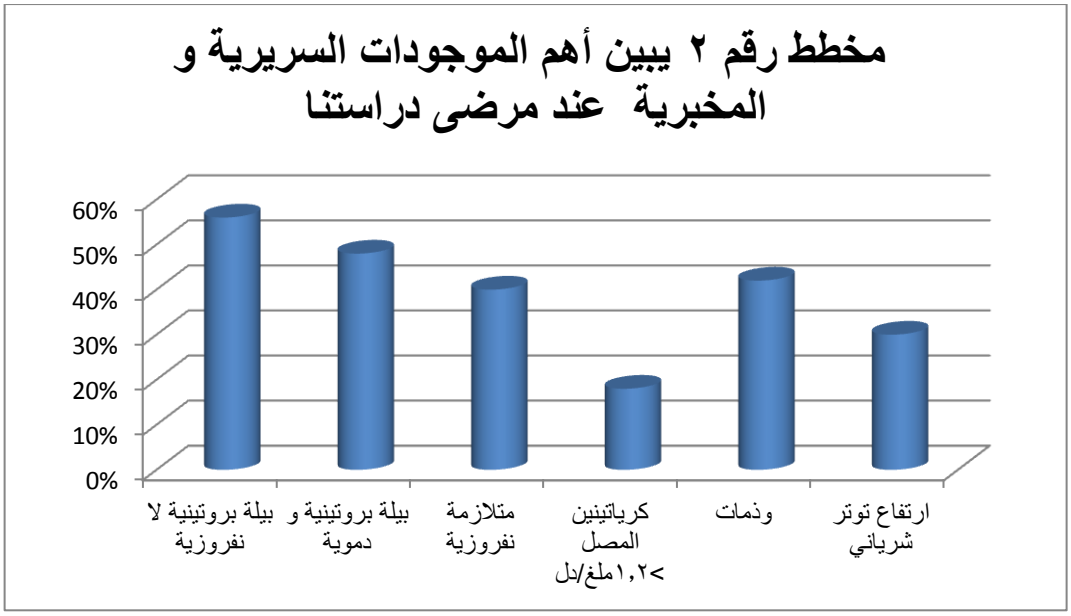
المجموعة الثالثة عدد الكبب في العينة أكثر من ١٠ كبب .كما هو مبين بالجدول رقم (٣)

الجدول رقم ٣ يبين توزع العينات حسب عدد الكبب في العينة

< ٥ كبب	٥-١٠ كبب	> ١٠ كبب
٥	٢٠	٢٥
%١٠	%٤٠	%٥٠

وبما أن عدد الكبب في خزعة الكلية يجب أن يكون ≤٥ كبب لتكون قابلة للتقييم فقد تم إعادة أخذ الخزعة من المرضى الذين تضمنت خزعات الكلية لديهم عدداً أقل من ٥ كبب .

و تعددت استطبابات إجراء خزعة الكلية عند المرضى. و المخطط رقم (٢) يبين أهم الموجودات السريرية المشاهدة عند مرضى الدراسة .



و بالنسبة لأهم الموجودات السريرية و المخبرية عند مرضى الدراسة فقد تم تسجيلها في الجدول رقم (٤)

جدول رقم (٤) يبين بعض الموجودات السريرية و المخبرية عند مرضى الدراسة

الآفة الكلوية	بيلة بروتينية غير نفروزية	بيلة بروتينية و دموية	بيلة نفروز	كرياتينين المصل <١,٢ملغ/دل	وذمات	ارتفاع توتر شرياني
FSGS	٤	٣	٣	٢	٤	٤
MCD	٥				١	
MN	٥	٣	٢	–	٥	٢
IgAN		٣	٣	٢		٢
MPGN	٢	٢	١		٣	٢
PIGN	١	١			١	
CreGN(anti-GBM disease)	١	١				
ESRD		١	٢	١		
Pauci-Immune GN داء واغنر		١	١			

LN	٦	٥	٣	١	٥	٣
DS		١	٢	١	٢	
خزع الكلى المزروعة	٤	٣	٣	٢		٢

أما بالنسبة للموجودات المناعية الومضانية المشاهدة فقد وجد لدينا ١٤ خزعة سلبية الومضان المناعي بنسبة ٢٨%، و الجدول رقم (٥) يبين نتائج دراستنا الومضانية .

جدول رقم (٥) يبين نتائج الومضان المناعي المباشر

	FSGS ٧	MN ٧	IgAN ٣	MPGN ٣	CerGN ١	PIGN	LN ٩	DN ٢	ESRD ٢	خزعات زرع ٧
IgG		٧	١	٣	١	١	٩	١	١	٢
IgM	٣	١	١	٣	١	١	٨	١	١	١
IgA			٣	١	١		٧	١	١	
C3	٢	٥	١	٣	١	١	٨	٢		٢
C1q					١		٧			
F					١		٢	١		
السلاسل الخفيفة كابا		٣	١	٢	١		٦	١	٢	١
السلاسل الخفيفة لامبدا		١	١	٢	١		٥	١		١

F = Fibrinogen

أما بالنسبة لشدة الومضان فيبينه الجدول رقم (٦)

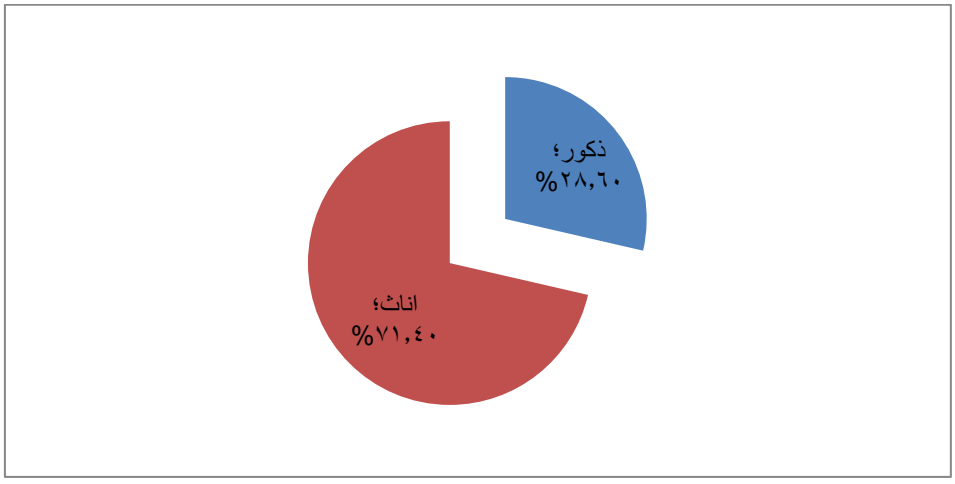
جدول رقم (٦) يبين الأضداد الإيجابية و شدة التلون الإيجابي

	IgG	IgA	IgM	C3	C1q	السلاسل الخفيفة كابا	السلاسل الخفيفة لامبدا	F
ايجابي	٢٦	١٤	٢١	٢٥	٨	١٧	١٢	٤
النسبة المئوية	%٥٢	%٢٨	%٤٢	%٥٠	%١٦	%٣٤	%٢٤	%٨
شدة التلون ≤ +١	١	٤	٤	٥	٢	٥	٢	٢
شدة التلون >+١	٢٥	١٠	١٧	٢٠	٦	١٢	١٠	٢

التصلب الكبي القطعي البؤري Focal segmental glomerulosclerosis FSGS:

شخص التصلب الكبي القطعي البؤري في دراستنا في ٧ خزعات بنسبة ١٤% حيث سيطرت اصابة الإناث بـ ٥ خزعات بنسبة (٧١,٤%) في حين كانت لدينا خزعتان لمرضى ذكور فقط بنسبة (٢٨,٦%) . كما هو مبين في المخطط البياني رقم(٣)

المخطط البياني رقم (٣) يبين توزع خزعات FSGS حسب الجنس



تراوحت أعمار المرضى من ١٤-٦٥ سنة ، بمتوسط عمري ٣٤,٦ ± ١٥,٨ . وقد كان لدينا مريض بعمر أقل من ١٥ سنة و بنسبة ١٤,٣%.

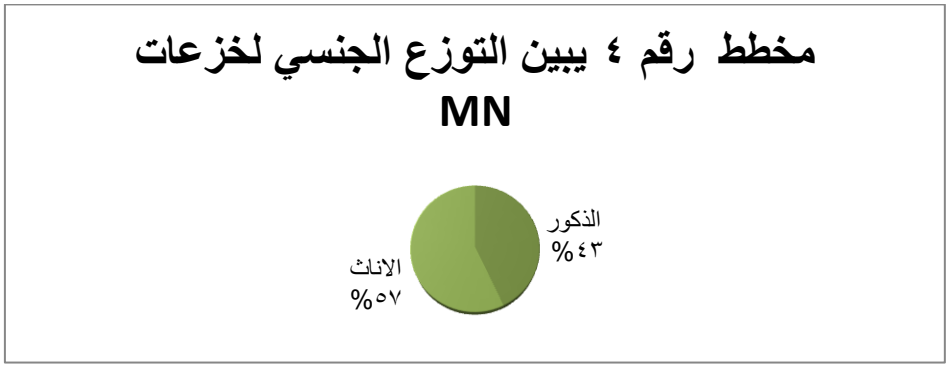
وكانت ست حالات نمط (NOS) حيث لوحظ في بعض الكبب: زيادة في المطرق مع انمحاء في لمعة الشعيرات الكبية مع تنكس هياليني ، تصلب قطعي ، بعض الكبب أبدت التصاقاً الشعيرات الكبية مع محفظة بومان ، و حالة نمط Tip lesion حيث لوحظ التصاق الـ tuft بمخرج الأنبوب القريب (هذا التصاق يشكل بداية باكرة لآفة تصلبية) .

و أبدت ثلاث خزعات سلبية كل التلوينات المناعية ، وأبدت خزعتان ايجابية (trace) IgM فقط على الكبب و الغشاء القاعدي للأنابيب ، و خزعة أبدت إيجابية C3 فقط ، و خزعة أبدت إيجابية C3 و IgM .

أشيع عرض سريري كان البيلة البروتينية اللانفروزية حيث وجد عند ٤ مرضى بنسبة(٥٧,١%).

الاعتلال الكلوي الغشائي Membranous nephropathy MN:

شخصت ٧ خزعات اعتلال كلوي غشائي حيث سيطرت الاصابة على النساء بـ ٤ خزعات و بنسبة (٥٧,١ %) مقابل ٣ خزعات كانت لمرضى ذكور بنسبة (٤٢,٩%) وهذا يخالف الأدب الطبي حيث أن اعتلال الكلية الغشائي أشيع عند الذكور وهذا ربما يعود لقلة عدد الخزعات في دراستنا . و المخطط البياني رقم ٤ يبين التوزع الجنسي لخزعات MN



أعمار المرضى تراوحت من ١٦ –٦٠ سنة بمتوسط عمري ٣٨ ±١٣,٢و أشيع عرض سريري عند مرضى الاعتلال الكلوي الغشائي كان البيلة البروتينية اللانفروزية بنسبة ٧١,٤% بينما نلاحظ أنه يبدأ بمتلازمة نفروزية عند ٦٠–٨٠% من المرضى حسب (٦٣).

أبدت الخزعات سماكة منتشرة في الغشاء القاعدي الكبي و جدر الشعيرات الكبية و بدت هذه السماكة واضحةً بتلوين الـ PAS، كما أظهر الومضان المناعي إيجابية حبيبية للـ IgG , C3, IgM منتشرة على طول GBM. اعتبر FERVENZA ومجموعته (٢٠٩) أن إنذار مرضى الاعتلال الكلوي الغشائي MN جيد ولا سيما الذين يعانون من بيلة بروتينية ≥ ٤ غ/٢٤

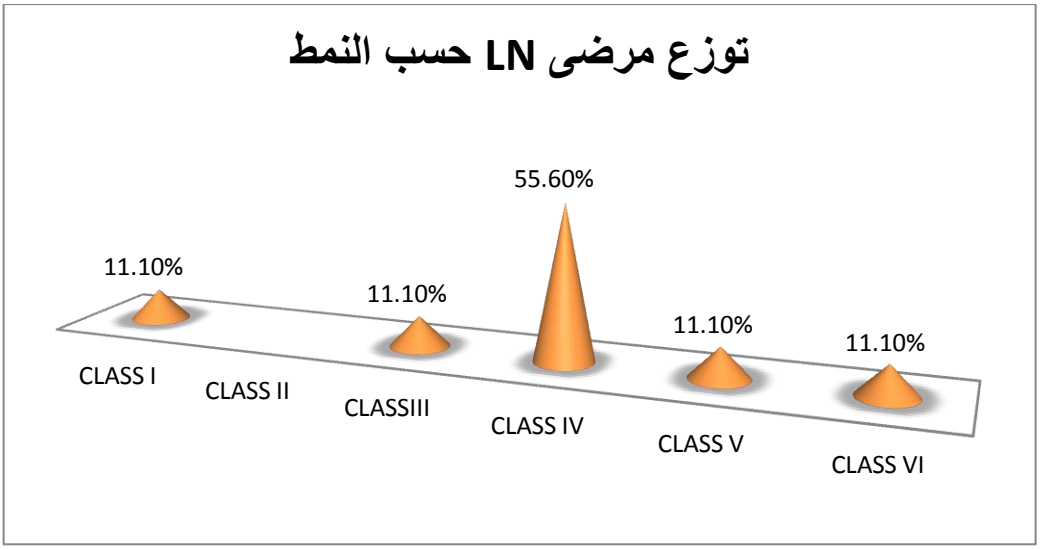
ساعة مع وظيفة كلوية طبيعية لمدة تزيد عن ٦ أشهر ، و خطورة تطور المرض لديهم أقل من ٥% ، لذلك تعتبر المعالجة الوقائية مهمة ، لما تمنحه من تحسين للإنذار حيث تتراجع البيلة البروتينية ويضبط التوتر الشرياني ضمن الحدود الطبيعية .

التهاب الكلية الذأبي Lupus nephritis LN:

شخصت لدينا ٩ خزعات التهاب كلية ذأبي ، و جميع المرضى كن نساءً بنسبة ١٠٠% ، و تراوحت أعمارهن بين ١٨–٥٢ سنة بمتوسط عمري ٣٠ ± ٥,٢ .

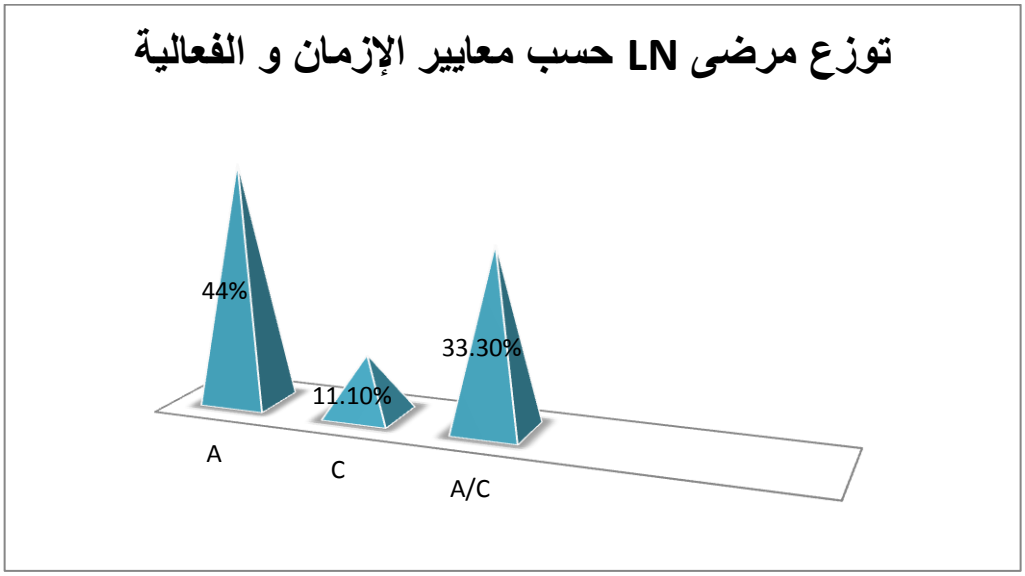
هذا وقد تم تصنيف نمط الإصابة حسب 2004 (ISN/RPS) حيث كان لدينا حالة نمط I بنسبة ١١,١%، وحالة نمط III، و ٥ حالات نمط IV بنسبة ٥٥,٦%، و حالة نمط VI ، و حالة نمط V+IV ، و النتائج كما يوضحها المخطط البياني رقم (٥)

المخطط البياني رقم(٥) يظهر توزع أنماط LN



أما حسب معايير الإزمان و الفعالية فقد كان لدينا ٤ حالات التهاب فعال A ، ٣ حالات مزمن و فعال A/C ، و حالة التهاب مزمن C ،و المخطط البياني رقم (٦) يوضح نسب تلك الحالات

مخطط رقم(٦) يبين توزع حالات التهاب الكلية الذأبي حسب الإزمان و الفعالية



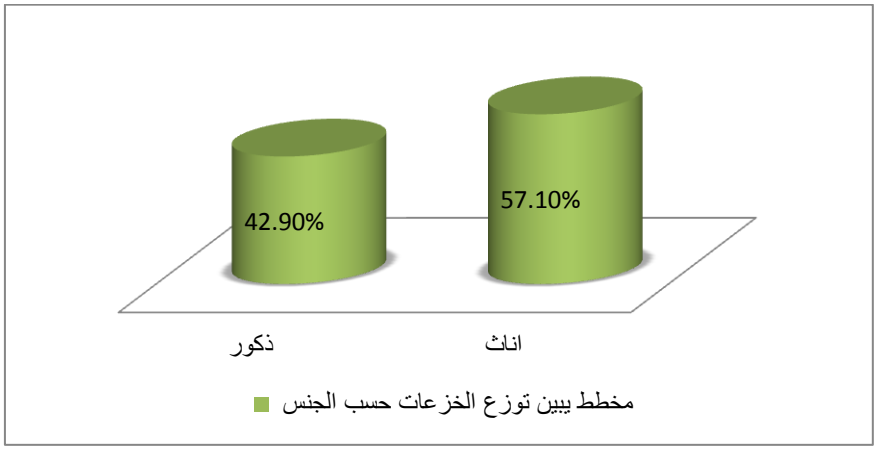
بالنسبة للأنماط III و IV و V وبما أن الآفات فيها قد تكون قطعية و ذلك عندما تكون ≤ 50 % من الكبب المصابة تبدي آفات قطعية Segmemtal ، أو قد تكون شاملة و ذلك عندما تكون ≤ 50 % من الكبب المصابة تبدي آفات شاملة Global . حيث كان لدينا ٣ حالات كانت فيها الآفات قطعية و بنسبة ٣٣,٣% و ٤ حالات كانت فيها الآفات شاملة .

أشيع عرض سريري عند مرضى الاعتلال الكلوي الذأبي كان البيلة البروتينية اللانفروزية حيث وجدت عند ٦ مرضى بنسبة ٦٦,٧% . كان ANA إيجابياًعند كل المريضات ، ولم نلاحظ وجود ارتباط ذي أهمية واضحة بين الموجودات النسيجية و المخبرية للمرضى .

خزعات الكلى المزوعة :

كان لدينا ٧ خزعات لكلى مزروعة ، أربع خزعات كانت لمرضى نساء بنسبة ٥٧,١% ، و ثلاث خزعات كانت لمرضى ذكور بنسبة ٤٢,٩% . والمخطط البياني رقم (٧) يبين توزع الخزعات حسب الجنس .

مخطط رقم (٧) يبين توزع خزعات الزرع حسب الجنس



و تراوحت أعمار المرضى من ١٨ –٤٩ سنة بمتوسط عمري ٣١,٧± ٩,٤.

كما تنوعت نتائج خزعات الكلى المزروعة كالتالي:

ثلاث خزعات رفض مزمن ، خزعة رفض خلوي حاد درجة II، خزعة نخر أنبوبي حاد ، خزعة داء أوكزالي ،و خزعة رفض حاد تحوي مناطق واسعة من التنخر تشمل أكثر من ٧٠% منها مع وجود وعاء متوسط الحجم متنخر وفيه رسابة ليفينة ومكتسح بكثيرات النوى . وأبدى الومضان المناعي أبدى إيجابية خفيفة للـ C4d .

الاعتلال الكلوي السكري DN diabetic nephropathy:

وجد لدينا خزعتان تناولتا تبدلات كلوية كبية تعود إلى الداء السكري ، إحداهما كانت التبدلات فيها خفيفة وتجلت بالمجهر الضوئي بتوسع خفيف في الميزانجيوم مع إيجابية خفيفة للـ C3 و الفبرينوجين بالومضان المناعي . أما الخزعة الثانية فأبدت تبدلات شديدة مع التهاب و تليف خلالي و تسمك في جدر الأوعية ، في حين أظهر الومضان وجود إيجابية IgG خطية و منتشرة على الكبب و الأنابيب ، مع إيجابية خفيفة +١ ، بؤرية ، قطعية للـ C3,IgA,IgM,kappa,lambda.

الداء قليل التبدلات MCD Minimal change disease :

وجد لدينا ٦ خزعات شخصت داء قليل التبدلات ، تراوحت أعمارهم من ١٤–٦١ سنة ، أربع خزعات كانت لمرضى نساء بنسبة ٦٦,٧% ، و خزعتان كانتا لمرضى ذكور بنسبة ٣٣,٣% ولم تبد الخزعات أية تبدلات مرضية بالمجهر الضوئي مع سلبية الومضان المناعي . و العرض السريري الأشيع كان البيلة البروتينية اللانفروزية ٨٣,٣%.

Pauci-Immune GN (داء واغنر):

خزعة لمريض ٥٨ سنة تحوي كبتين احداهما متليفة و الأخرى تبدي انخماصاً أما الأوعية الموجودة في الخزعة فقد أبدت نخراً ليفياً مع ارتشاح التهابي مؤلف من لمفاويات و حمضات هذه الموجودات دعمت التوجه السريري لوجود داء واغنر . الومضان المناعي كان سلبياً.

الخزعة الورمية:

كانت لشاب ٢١ سنة ، حيث لوحظ من المقاطع المجمدة وجود رشاحة غزيرة بخلايا لمفاوية ، وقد كان المريض يعاني من اضطراب شوارد و حماض وقد أجريت الخزعة بناء على ايكو يظهر زيادة في حجم الكليتين .الومضان المناعي كان سلبياً .

التهاب الكبب و الكلية الغشائي التكاثري MPGN Membranoproliferative glomerulonephritis:

شخصت ثلاث خزعات MPGN ، لمريضين ذكرين بنسبة ٦٦,٧% و مريضة واحدة و تراوحت أعمارهم ما بين ٢٣-٥٥ سنة بمتوسط عمري ٤٠±٢٣,٢ سنة كما لوحظ انخفاض في C3 في حالة واحدة بنسبة ٣٣،٣% في حين أنه يوجد في حوالي ثلثي المرضى حسب (٤٥)

التهاب الكبب و الكلية بـ IgA nephropathy IgA IgAN :

شخصت لدينا ثلاث خزعات ، لمريضين ذكرين بنسبة ٦٦,٧% و مريضة واحدة و تراوحت الأعمار بين ٣١-٤٥ سنة . خزعتان كانتا I حسب تصنيف Hass حيث أبدتا تكاثراً ميزانجيالياً بؤرياً ، و خزعة كانت II حسب Hass . و أبدت الخزعات الثلاثة إيجابية واضحة للـ IgA في الميزانجيوم ، و أشيع عرض سريري عند مرضى الاعتلال الكلوي بـ IgA كان البيلة الدموية المترافقة مع البروتينية النفروزية حيث وجدت عند ٣ مرضى بنسبة ١٠٠% .

المناقشة و المقارنة مع الدراسات العالمية :

وجد في دراستنا أن الاعتلالات الكبية هي أشيع الأمراض الكلوية تواتراً في خزعات الكلية حيث شكلت ما نسبته ٨٤% من مجمل الخزعات المدروسة و هذا يوافق إحدى الدراسات العالمية (دراسة باكستانية) حيث سيطرت الآفات الكبية بنسبة ٨٣,٩% (٢١٠). و كانت الاعتلالات الكبية البدئية هي الأكثر مشاهدة في دراستنا حيث وجدت في ٣٠ خزعة بنسبة ٦٠% ، في حين أنها كانت بنسب مقاربة لدراستنا في بعض الدراسات العالمية ٥٢%، ٧٩,٦% على الترتيب (٢١١-٢١٢) كما أشارت التقارير الأروبية (باستثناء بلجيكا) (٢١٣) و الإفريقية (

ما عدا جنوب افريقيا) (٢١٤) أن التهابات الكبب و الكلية البدئية هي الشكل الأشيع للأمراض الكلوية المشاهدة في الخزعات ، حيث وجدت في أكثر من نصف الخزعات الكلوية المجراة .

و جاء كل من التصلب الكبي القطعي البؤري FSGS و الاعتلال الكلوي الغشائيMN المرتبة الأولى من حيث الشيوع بالنسبة للاعتلالات الكبية البدئية المشاهدة في دراستنا بـ ٧ خزعات لكل منهما أي بنسبة ٢٣,٣% من مجمل الاعتلالات الكبية البدئية ، وكان MCD في المرتبة الثانية بـ ٦ خزعات أي ما نسبته ١٢% من مجمل الخزعات٢٠% من خزعات الاعتلالات الكبية البدئية . أما بالنسبة للاعتلال الكلوي بـ IgA و التهاب الكبب و الكلية الغشائي التكاثري MPGN فقد احتلا المرتبة الثالثة من حيث الشيوع بالنسبة لاعتلالات الكبب و الكلية البدئية بنسبة ١٠% لكل منهما .

أما بالنسبة للاعتلالات الكبية الثانوية فقد وجدت في ١٢ خزعة بنسبة ٢٤% من مجمل الخزعات، في حين أنها شكلت ٢٠,٤% في دراسة Arias LF و مجموعته (٢١٢) وقد سيطر الاعتلال الكلوي الذأبي LN على الاعتلالات الثانوية المشاهدة بنسبة ٧٥%.

وجد في دراستنا ٥ خزعات كانت غير كافية للتشخيص – عدد الكبب أقل من ٥ كبب – بنسبة ١٠% في حين أنه شكلت في دراسات أخرى ٦% .(٢١٥)

كما وجدنا بالنسبة للتوزع العمري للمرضى أن أكثر الإصابات كانت في العقد الثالث من العمر حيث شكلت ما نسبته ٢٨% من الحالات و بشكل عام نلاحظ أن ٦٤% من الحالات كانت عند صغار البالغين أي بعمر أقل من ٤٠ سنة و هذا يتوافق مع بعض الدراسات العالمية.(٢١٦).

وأشيع الأعراض السريرية المشاهدة في دراستنا و التي شكلت استطباباً لخزعة الكلية كانت البيلة البروتينية اللانفروزية < ٣ غ /يول ٢٤ ساعة بنسبة ٥٦% ، تلتها البيلة الدموية و البروتينية بنسبة ٤٨% ، أما المتلازمة النفروزية فقد شكلت ٤٠% من استطبابات خزع الكلية . في حين كانت المتلازمة النفروزية العرض الأشيع في دراسات أخرى بنسبة ٦١,٣% ، ٦٠,٦%(٢١٧–٢١٨) على الترتيب ، بينما جاءت البيلة الدموية و البروتينية في المرتبة الأولى بالنسبة لاستطباب خزعة الكلية بنسبة ٤٦,٨% في دراسة لبنانية تلتها المتلازمة النفروزية بنسبة ٣٣,٢% .(٢١٩)

كان FSGS مسؤول عن ١٥% من حالات المتلازمة النفروزية المشاهدة في دراستنا في حين أنه مسؤول عن ١٠–١٥ % من المتلازمة النفروزية عند الأطفال و ٢٠–٣٠ % عند البالغين (٤٥)

أجري خزع الكلية بسبب وجود بيلة دموية معزولة في حالة واحدة فقط في دراستنا بنسبة ٢% وهو كذلك استطباب غير شائع في إفريقيا حيث شكل ما نسبته ٠,٣% من استطبابات خزع الكلية في جنوب إفريقيا بينما نلاحظ أن هذا الاستطباب أكثر تواتراً في أوروبا و هذا ما قد يفسر انخفاض نسبة شيوع IgA nephropathy في دراستنا وفي جنوب إفريقيا بينما جاء في المرتبة الأولى من اعتلالات الكبب و الكلية البدئية في معظم دول أوروبا . (٢٢٠)

وكانت نسبة خزعات الكلية في دراستنا عند الإناث أكبر منها عند الذكور ١:١,٨ (٦٤% اناث ، ٣٦% ذكور) وهذا عكس ما وجد في بعض الدراسات العالمية بالنسبة للتوزع الجنسي للخزعات حيث أن نسبة خزعات الذكور أكبر من النساء .(٢١١-٢١٦-٢١٩)

كما كانت الدراسة المناعية إيجابية في ٣٦ خزعة بنسبة ٧٢% وقد تجلى ذلك بوجود معقدات مناعية أبدت تلوناً ايجابياً بالومضان المناعي المباشر المجرى على تلك الخزعات في حين أن نسبة إيجابيتها كانت ٨٥% ، ٨٠ % ، ٥٠% في دراسات عالمية أخرى على الترتيب (٢٢١ -٢١٧-٢٢٢)

و سجل IgG أعلى نسبة للإيجابية في دراستنا بـ ٥٢% تلاه C3 بنسبة ٥٠% ومن ثم IgM بـ ٤٢%. أما في الدراسات العالمية فنجد أن C3 كان الأكثر إيجابية بنسبة ٧١,٥% ثم جاء IgM في المرتبة االثانية بـ ٦٤,٨% في حين كان IgG إيجابيا في ٤٤,٣% (٢١٧) في حين وجد Zinaida Karasalihovi و مجموعته أن IgG كان الأكثر إيجابيةً بنسبة ٤٨,٣% تلاه IgA ثم IgMومن ثم C3 بنسب ٤٦,٧% -٤٥%-٤١,٦% على الترتيب . (٢٢٢)

وأبدت العديد من الدراسات العالمية المتعلقة بأنماط و تواتر الأمراض الكبية سواء البدئية أم الثانوية و المجراة في العديد من المراكز العالمية نتائجاً متفاوتة قليلاً أو كثيراً بحسب البلدان و الدراسات ، و قد وجد هذا التباين في البلد نفسه مع اختلاف زمن الدراسة . وهذا التفاوت قد يعود لأسباب عديدة منها :

- تباين مستوى التطور الطبي باختلاف البلدان و بمرور الزمن ، و ما يسببه من التحكم ببعض الأمراض من خلال معرفة العامل المسبب للمرض و بالتالي إيجاد علاج مناسب أو بالحد من انتشار المرض أو إيجاد طرق للوقاية منه .

- اختلاف الملوثات البيئية باختلاف العوامل المسببة لها يلعب دوراً في وجود تباين في شيوع الأمراض الكلوية .

– كما قد يسبب اختلاف المستوى الاقتصادي و التطور العلمي بين المجتمعات دوراً في ذلك التباين من حيث زيادة الوعي الصحي و الثقافي عند الشعوب .

ففي دراسات أجريت في شرق آسيا كان IgA nephropathy (IgAN) و mesangial proliferative glomerulonephritis (MsPGN) هما أشيع نمطين لاعتلالات الكبب و الكلية البدئية . في حين أن معظم الدراسات الأروبية بينت أن IgAN و membranous nephropathy (MN) هما أشيع الأنماط البدئية . أما في الولايات المتحدة الأمريكية فقد كان (FSGS) هو الأشيع كما أن تواتره في ازدياد (٢٢٣-٢٢٤)

وعند مقارنة تواتر الأمراض الكلوية في دراستنا مع تواترها في عدد من دول العالم كما يبين الجدولان رقم (٧-٨) نجد اختلافاً في تواتر بعض الأمراض و تقارباً في أخرى . حيث نلاحظ أن FSGS هو النمط الكبي البدئي الأشيع في كل من السعودية ،الباكستان ، اسبانيا و سورية سواء تقاربت نسبة شيوعه أم تباعدت في هذه البلدان (٢٢٥-٢١٠-٢١٢) . في حين تقاربت نسبة تواتره في دراستنا ١٤% مع نسبته في لبنان ١٣,٢%(لبنان دولة مجاورة لسورية) بالرغم من أنه ليس أشيع أنماط الاعتلالات الكبية البدئية المشاهدة في لبنان حسب دراسة Hussein H (٢١٩) . أما بالنسبة لـ IgAN فقد جاء في المرتبة الثالثة في دراستنا بينما يحتل المرتبة الأولى في أوروبا و عدد من دول العالم ولكنه غير شائع في إفريقيا .(٢٢٠)

أما بالنسبة للاعتلالات الكبية الثانوية كان النمط الثانوي الأشيع في معظم الدراسات الواردة في جدول رقم (٨)هو التهاب الكلية الذأبي ، فالاعتلال الكلوي الذأبي هو اختلاط شائع للذأب الحمامي الجهازي SLE ، حيث تتجاوز إصابة الكلية فيه ٦٠ % من البالغين المصابين بـ SLE خلال سير المرض (٢٢٦).

و لا شك في أن عدد العينات المستعملة في الدراسات له دور في إعطاء صورة أقرب إلى الحقيقة ، و دراستنا المشتملة على ٥٠ حالة لا تعكس بشكل دقيق نمط توزع الآفات في بلادنا حيث أن زيادة عدد العينات في الدراسة يسمح باستقراء نتائج أقرب إلى الحقيقة .

يبين الجدولان رقم (٧-٨) توزع بعض أنماط اعتلالات الكبب و الكلية البدئية و الثانوية في عدد من دول العالم.

جدول رقم (٧) توزع بعض أنماط اعتلالات الكبب و الكلية البدئية في عدد من دول العالم

	الصين [٢١٦]	الباكستان [٢١٠]	الهند [٢٢٧]	السعودية [٢٢٥]	لبنان [٢١٩]	اسبانيا ٢١٢	المغرب [٢١١]	سورية
MCD	%١٠,٥		%٢١,٨	%١٠		%١٠,٦	%٢٦	%١٢
FSGS	%١,٤	%٢٩	%١٥,٣	%٣٥	%١٣,٢	%٣٤,٨		%١٤
MPGN	%٢		%٥,٧	%٤			%١٤	%٦
MN	%٨,٦	%٢٣,٥	%١٠	%٤	%٦	%١٠,٦	%٢٣	%١٤
IgA N	%٣٤,١		%٦,٣	%١٤	%٧,٨	%١١,٨		%٦

جدول رقم (٨) توزع بعض أنماط اعتلالات الكبب و الكلية الثانوية في عدد من دول العالم

	الصين [٢١٦]	الباكستان [٢١٠]	الهند [٢٢٧]	السعودية [٢٢٥]	لبنان [٢١٩]	اسبانيا ٢١٢	سورية
LN	%٢٧,٧	%٤٤,١	%٨٠,١	%٣٦	%٦,٢	%١٧,٨	%١٨
DN	%١٢,٤	%٨,١	%٦,٥	%١٤			%٤

التوصيات :

تعتبر قراءة خزعة الكلية من الأمور الاختصاصية في علم التشريح المرضي ، ومن هنا كانت الحاجة ملحة إلى تطوير تقانات قراءة خزعة الكلية بإدراج الومضان المناعي المباشر و المجهر الالكتروني كوسائل تشريحية مرضية أساسية في المشافي الجامعية و العامة. وقد جاءت دراستنا هذه تطبيقاً عملياً لهذه الفكرة معتمدين في ذلك على الإمكانات والأجهزة المتوفرة في مخبر التشريح المرضي في مشفى الأسد الجامعي بدمشق و على التعاون بين فريقي العمل في المخبر و شعبة أمراض الكلية . حيث وضع التشخيص النهائي بعد الاستعانة بالمعلومات السريرية و المخبرية بناءً على التبدلات النسيجية المشاهدة في خزعة الكلية بعد دراستها بشكل متكامل. ومن تنائج هذه الدراسة يمكن الوصول إلى بعض التوصيات :

١- إن أهمية ربط المعطيات السريرية مع الباثولوجية للوصول إلى تشخيص الآفات الكلوية يتطلب مزيداً من التعاون بين الطبيب السريري و المشرح المرضي و خصوصاً في

الخزعات التي تحوي أعداداً غير وافرة من الكبب الكلوية(أقل من ٥ كبب) و بذلك قد نجنب المريض إجراء خزعة كلية جديدة في بعض الحالات.

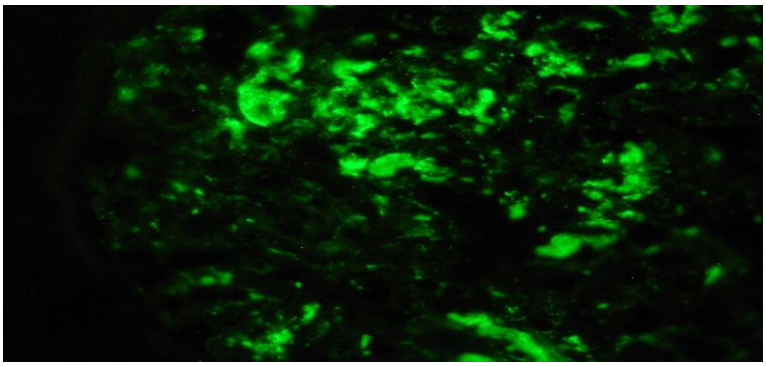
٢- ينصح بأخذ عدد أكبر من المقاطع و هذه العملية تمكن من فحص الغالبية العظمى من الكبب . و كذلك بتطوير الأجهزة الموجودة في مخبر التشريح المرضي و زيادة مهارة الفنيين للحصول على مقاطع أرق لما لذلك من فائدة تشخيصية و تأمين التلوينات الخاصة كاملة .

٣- وفي هذا الإطار ينصح بعقد الجلسات العلمية المشتركة بين الأطباء السريرين و المشرحين المرضيين لما لذلك من فائدة علمية للطرفين وبالتالي الارتقاء بسوية العمل و الحصول على أفضل النتائج . ففي مثل تلك الجلسات يتعرف كل فريق عمل على المعلومات المهمة للفريق الآخر وشروط عمله ، وكذلك يمكن مناقشة بعض الحالات المثيرة للجدل . فمثلاً من الضروري إرسال الخزعة إلى قسم التشريح المرضي بسرعة وذلك لأن الخزعة ستتعرض للتلف إذا بقيت في المصل الفيزيولوجي الملحي لأكثر من ٢٠ دقيقة .

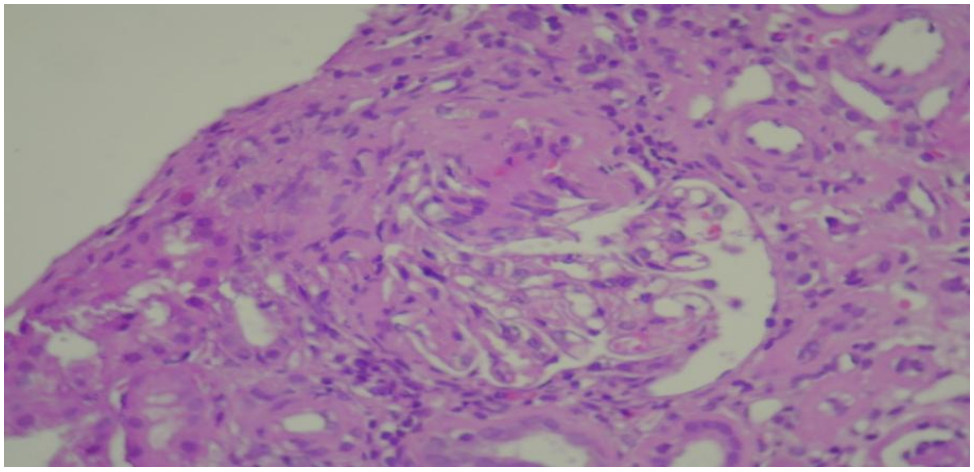
٤- كما ينصح بوجود المشرح المرضي عند خزع الكلية وذلك لفحص الخزعة مباشرة و التأكد من احتوائها على عدد كاف من الكبب مما يتيح فرصة الحصول على خزعة أخرى بالوقت نفسه في حال كانت الخزعة غير كافية للتشخيص .

٥- ينصح بإجراء دراسات لاحقة حول الأمراض الكلوية – خصوصاً بعد إدخال تقانة الومضان المناعي – بأعداد أكبر من العينات لما لذلك من أهمية في استقراء نتائج أقرب إلى الحقيقة ، مع إمكانية الاستفادة من نتائج هذه الدراسة للمقارنة و مراقبة تغير تواتر الأمراض الكلوية في سورية بتغير زمن الدراسة .

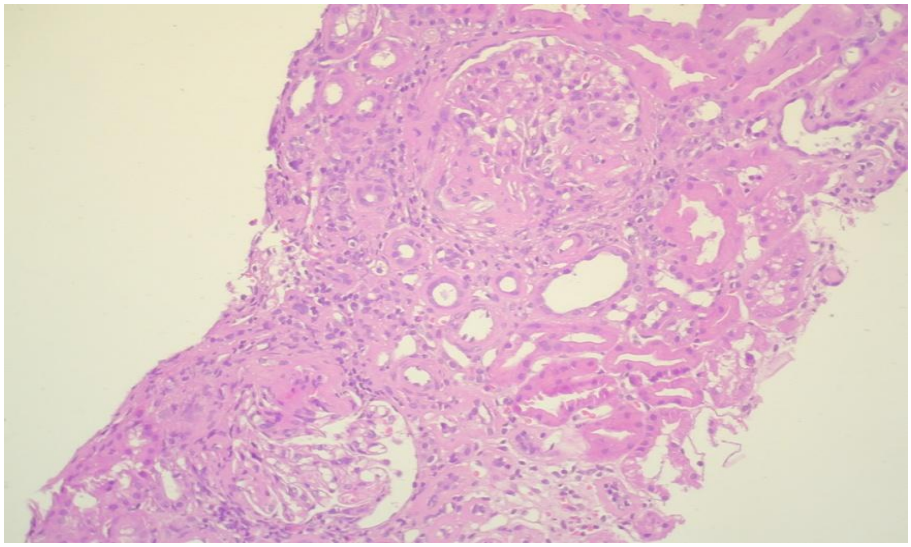
١- صور لحالات FSGS :



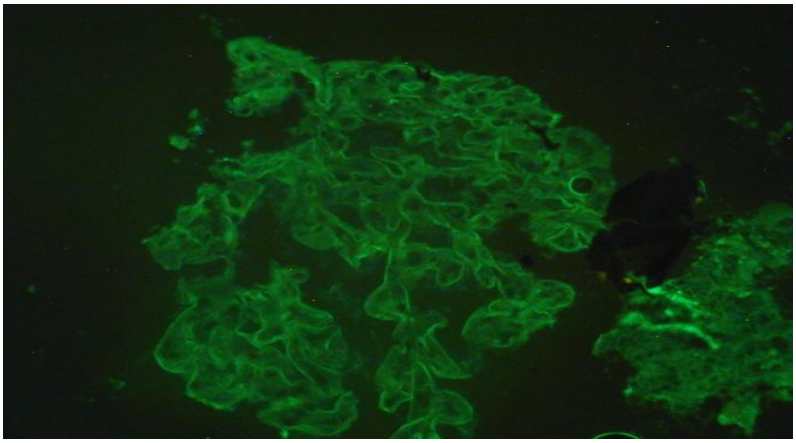
صورة (١-٦) تبدي ايجابية غير نوعية للـ IgM FSGS



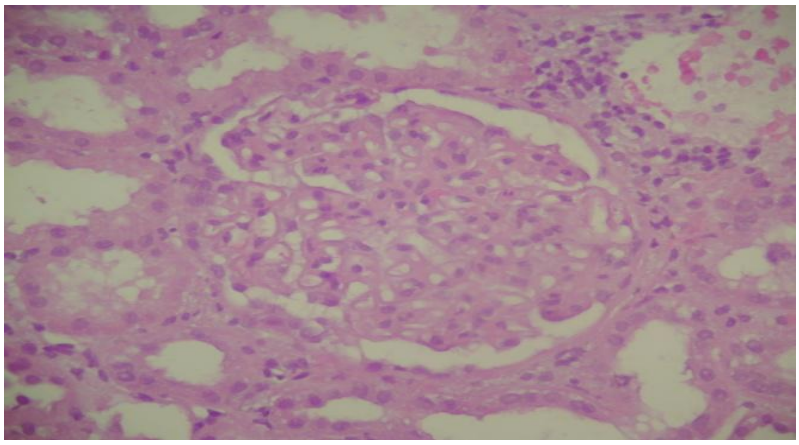
صورة (١-٧) لكبة بـ H&E تبدي تصلباً قطعياً



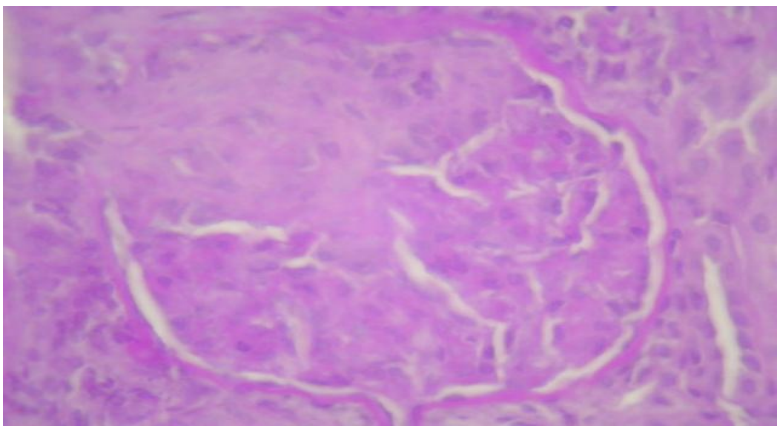
صورة(١-٨) تبدي كبتين فيهما تصلب قطعي



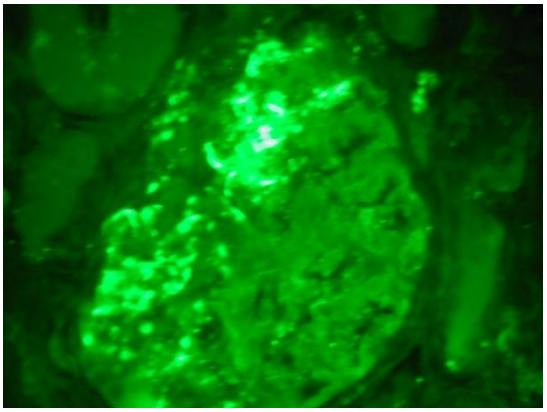
صورة (١-٩) لكبة سلبية IgG في حالة FSGS



صورة (١-١٠) تبدي التصاقاً مع مخرج الأنبوب القريب (Tip lesion FSGS)

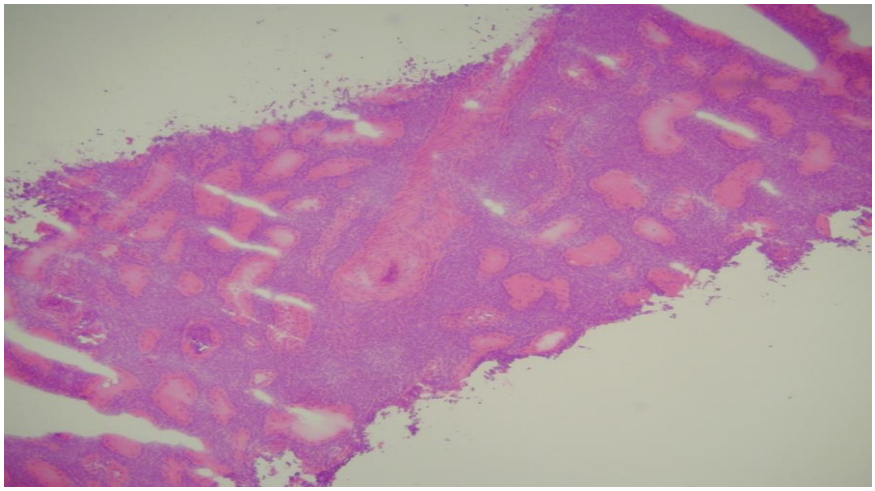


صورة (١-١١) بالـ PAS تبدي تصلباً قطعياً

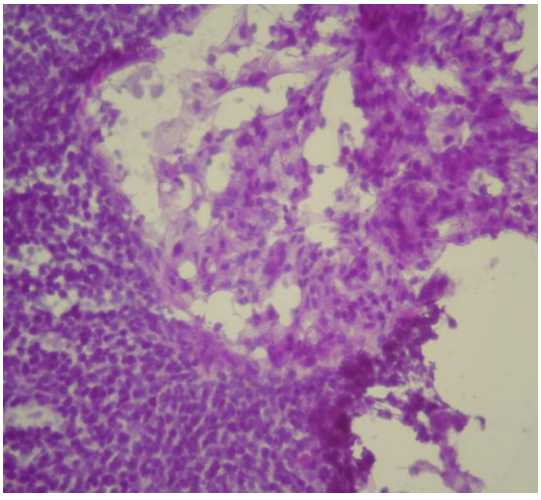


صورة(١-١٢) تبدي إيجابية بؤرية لـ C3 في FSGS

٢-صور حالة لمفوما الكلية

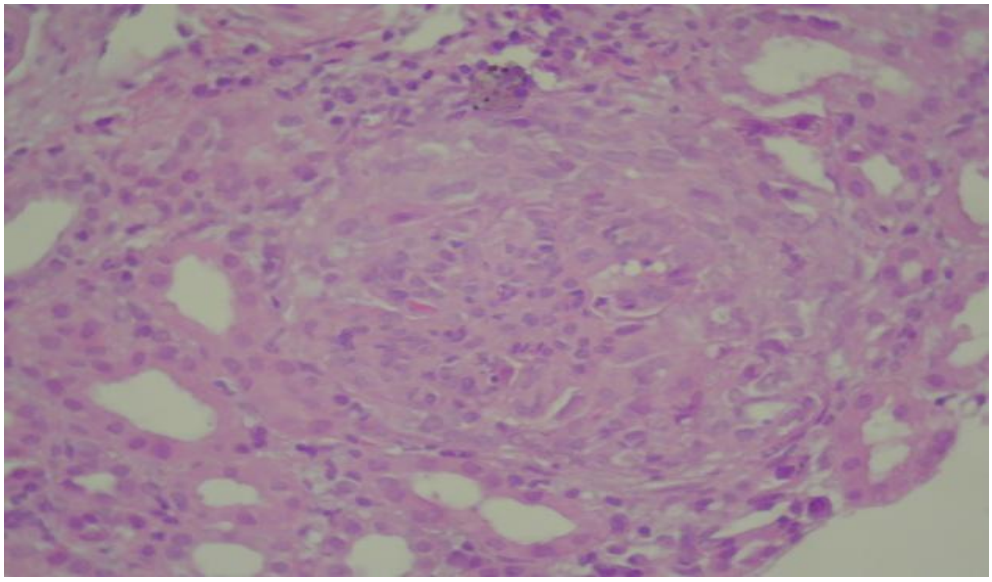


صورة(٢-١٣) تبدي ارتشاح الخلال بأعداد كبيرة من الخلايا اللمفاوية

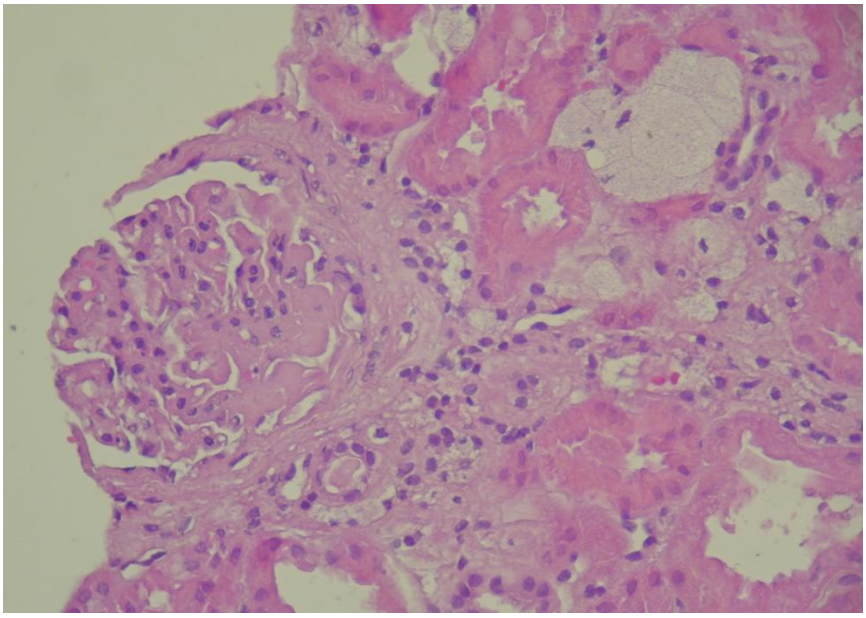


صورةمكبرة (٢-١٤) لحالة اللمفوما

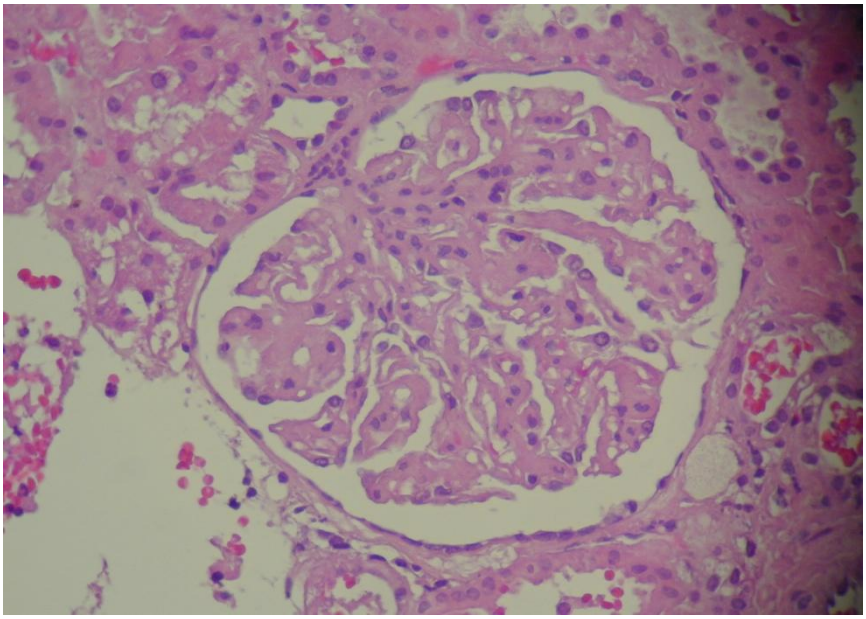
٣- صور حالات التهاب الكلية الذأبي



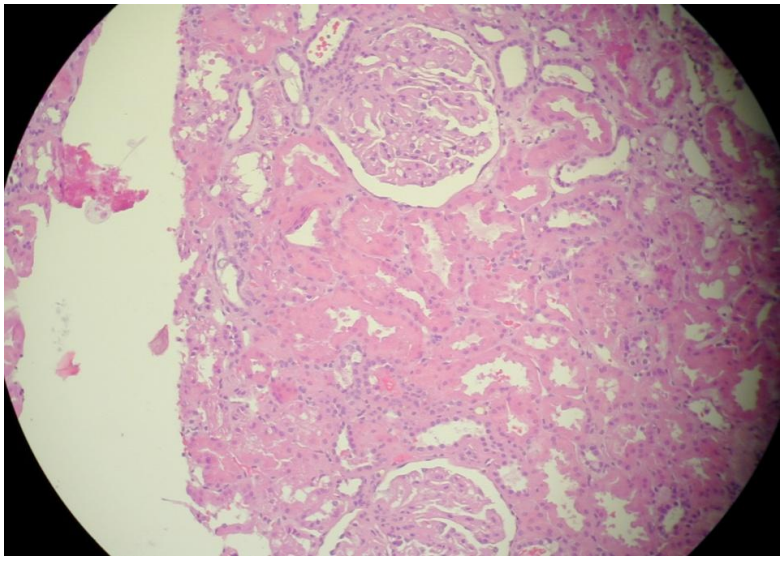
صورة (٣-١٥) كبة تبدي تشكلاً هلالياً بالـ H&E من حالة ذأب IV



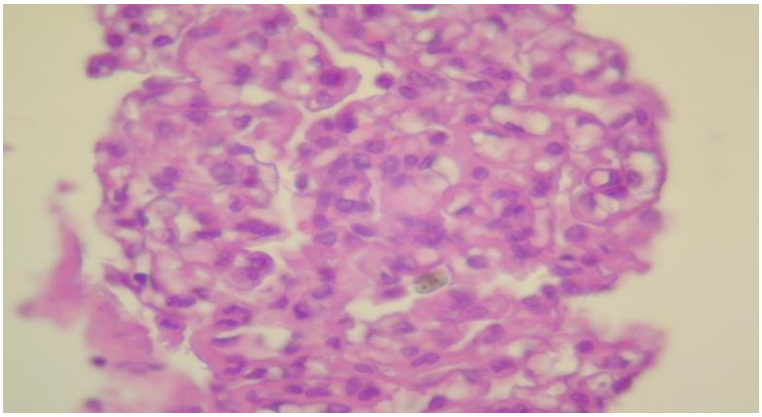
صورة (٣-١٦)لحالة ذأب IV يبدي WIRE LOOP



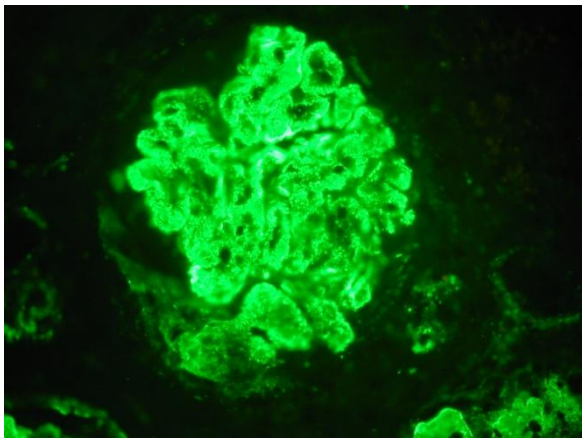
صورة (٣-١٧) لحالة ذأب IV يبدي WIRE LOOP



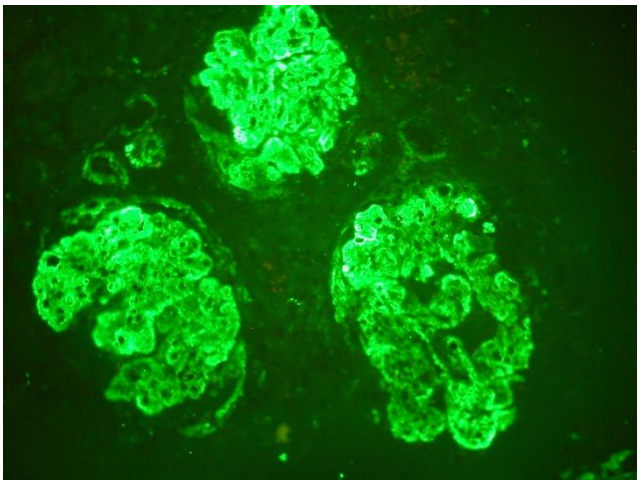
صورة (٣-١٨) تبدي تسمكاً منتشراً في جدر الشعيرات الكبية لحالة التهاب كلية ذأبي V+IV



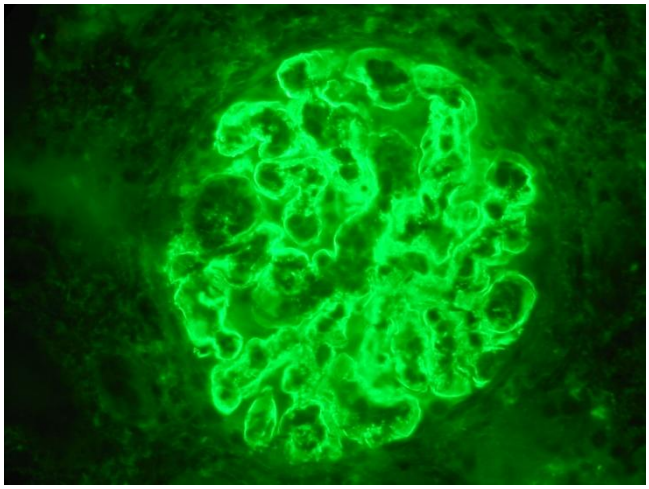
صورة (٣-١٩) تبدي تكاثراً ميزانجيالياً في التهاب كلية ذأبي نمط III



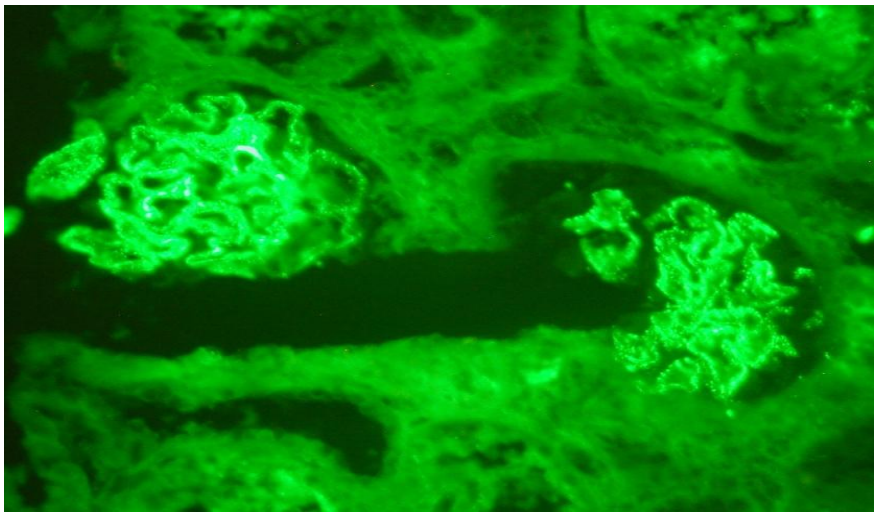
صورة(٣-٢٠) تبدي إيجابية C1q في التهاب كلية ذأبي نمط IV+V



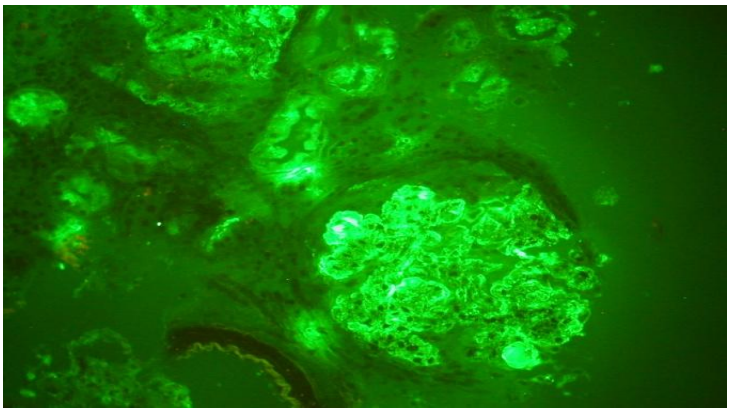
صورة (٣-٢١) تبدي إيجابية C1q في التهاب كلية ذأبي نمط IV+V



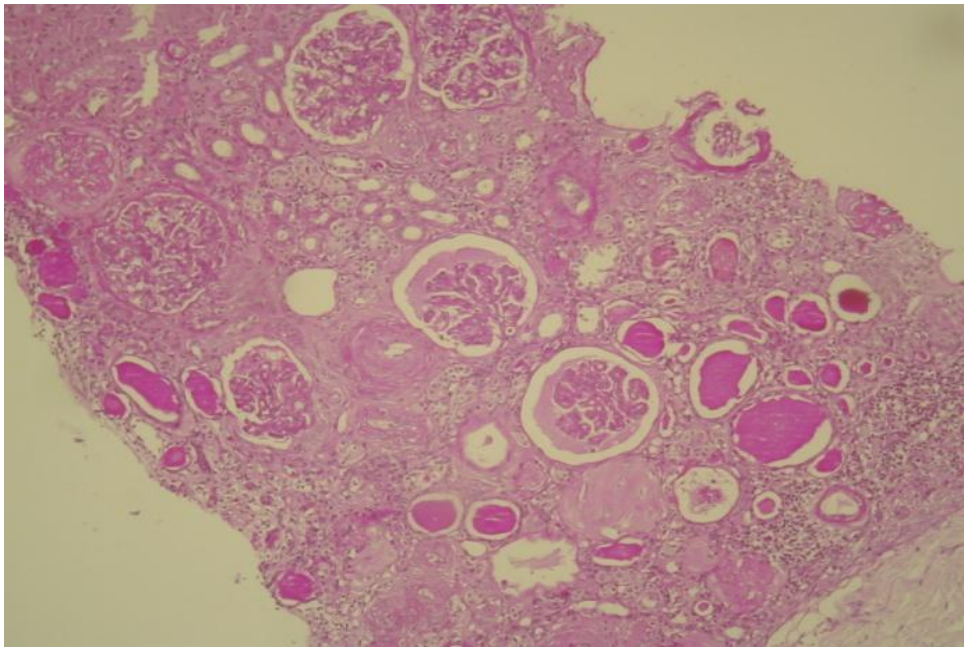
صورة (٣-٢٢) تبدي إيجابية IgG



صورة(٣-٢٣) تبدي إيجابية حبيبية للـ IgG

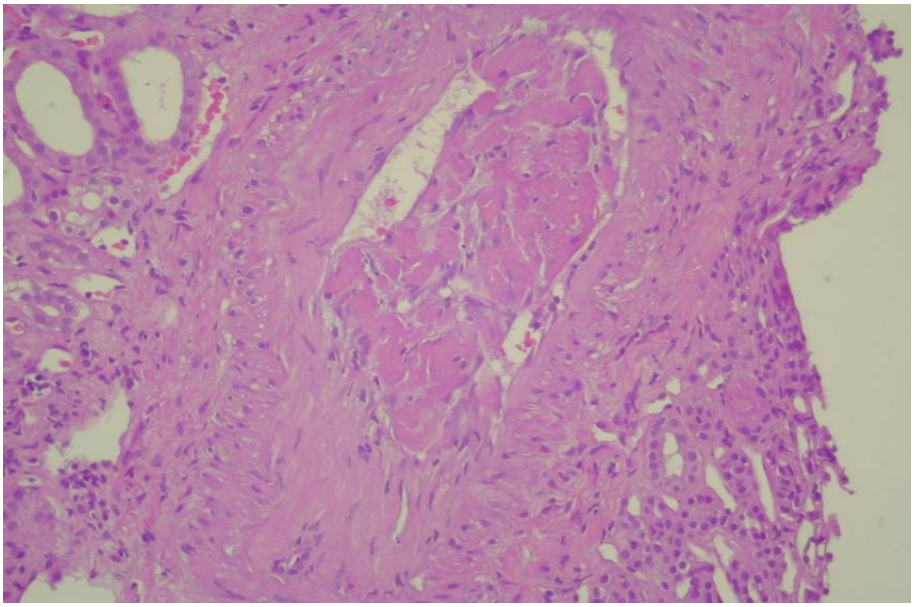


صورة(٣-٢٤) تبدي إيجابية IgA في التهاب الكلية الذأبي

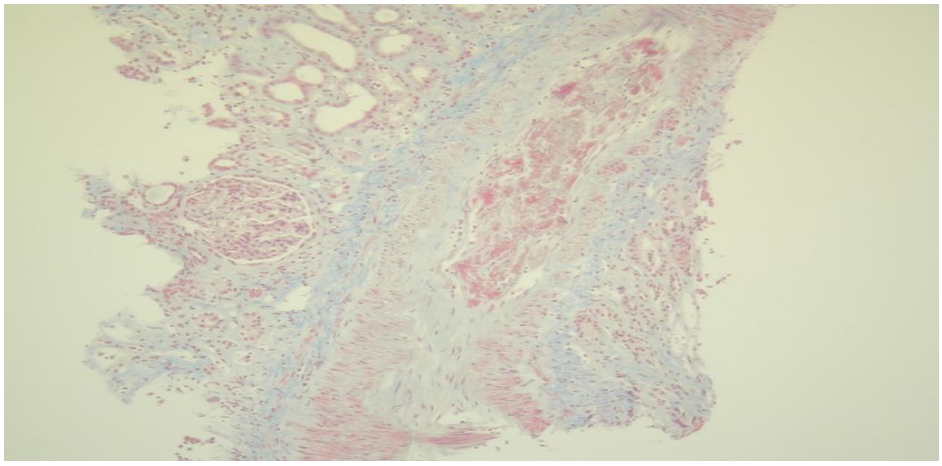


صورة (٣-٢٥) PAS تبدي العديد من الكبب مع التهاب مزمن في الخلال و تدرق في الأنابيب في التهاب كلية ذأبي نمطIV

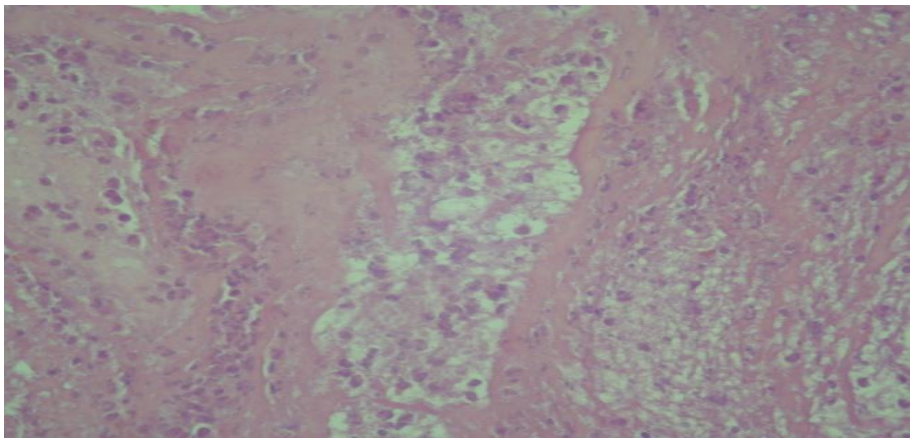
٤-صور حالات الرفض الكلوي:



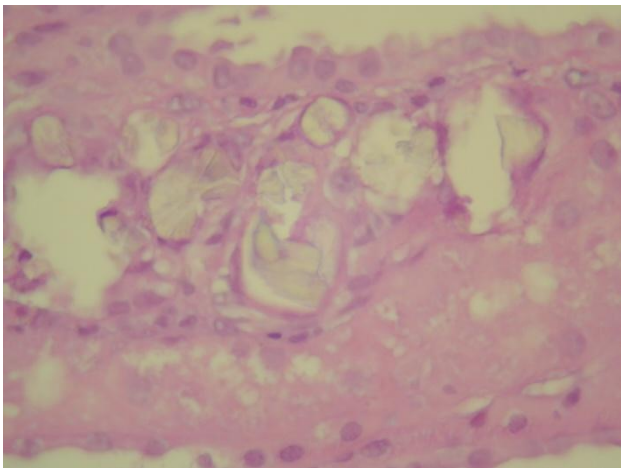
صورة(٤-٢٦) لانسداد شريان قوسي في خزعة رفض حاد



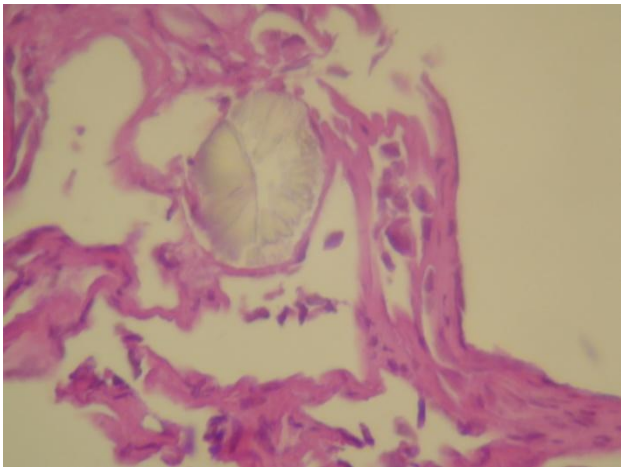
صورة(٤-٢٧) بالماسون للوعاء السابق نفسه



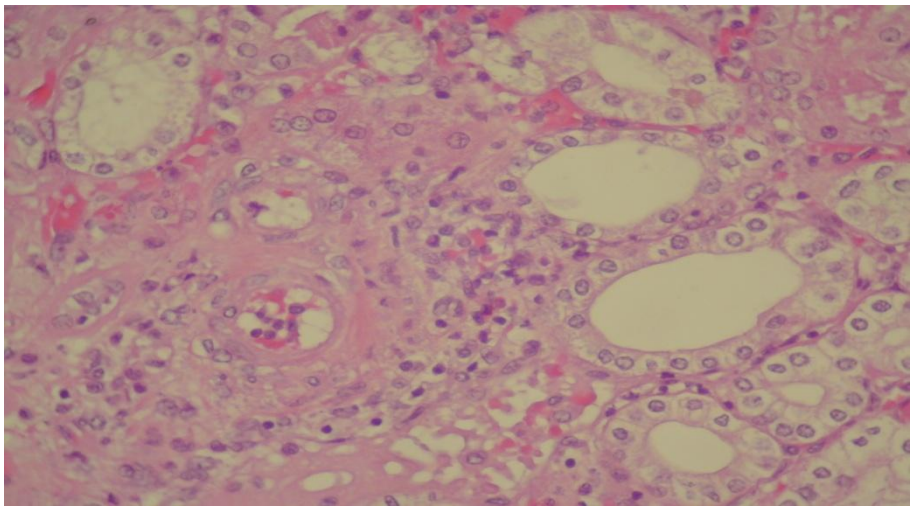
صورة (٤-٢٨) لخزعة كلية مزروعة تبدي علامات التهابية نخرية في الخلال مع وعاء متنخر و مكتسح بخلايا التهابية و رسابة ليفينية شديدة



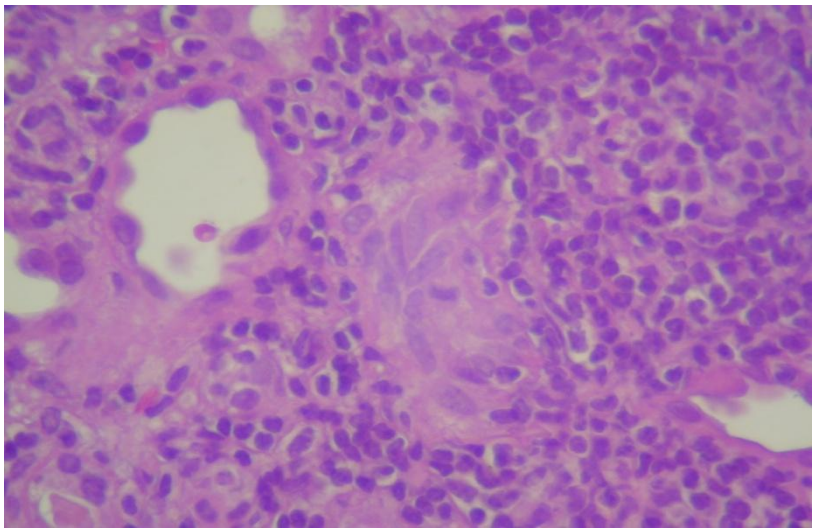
صورة (٤-٢٩)تبدي توضع الأوكزالات في الخلال



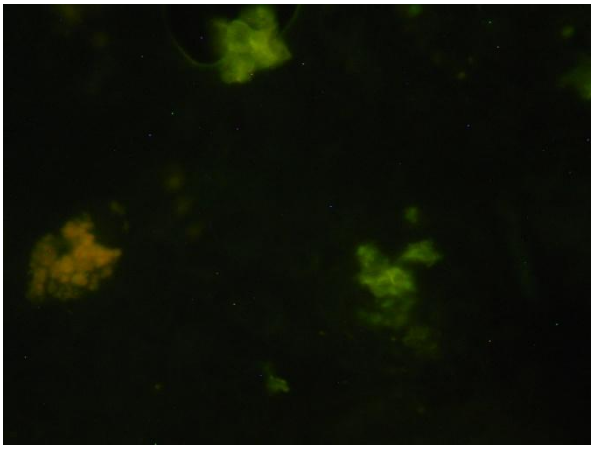
صورة (٤-٣٠) تبدي الأوكزالات



صورة(٤-٣١) لرفض خلوي حاد نمط II

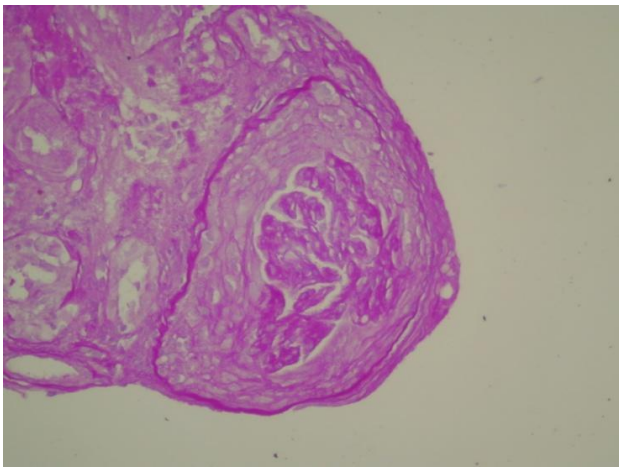


صورة (٤-٣٢) تسطح بشرة الأنابيب القريبة مع توسعها و غياب الحافة الفرجونية ATN

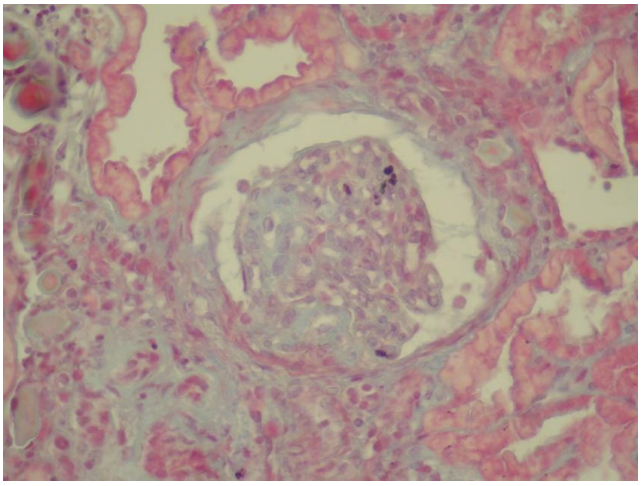


صورة (٤-٣٣) تبدي C4d سلبي

٥- صور التهاب الكبب و الكلية الهلالي Anti-GBM D:

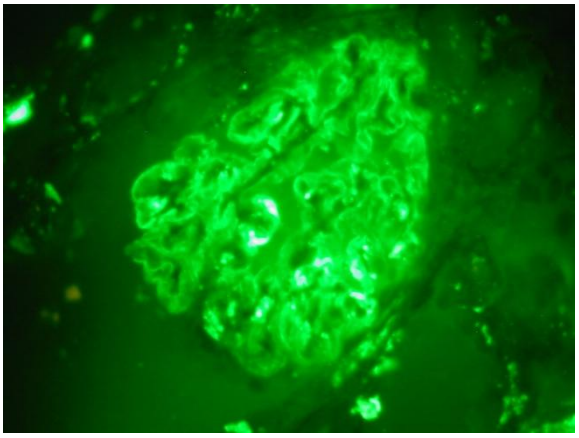


صورة(٥-٣٤) بالـ PAS لكبة فيها هلال حلقي (التهاب كلية هلالي)

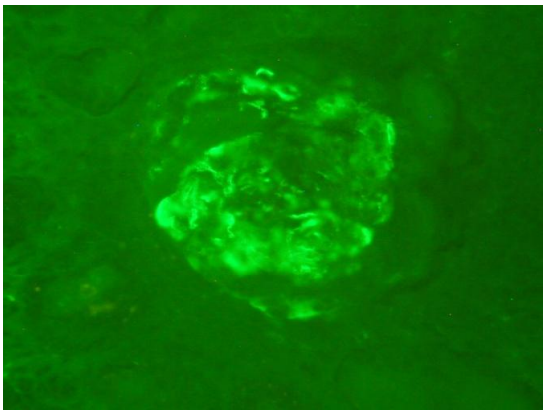


صورة (٥-٣٥) بالماسون لهلال (التهاب كلية هلالي)

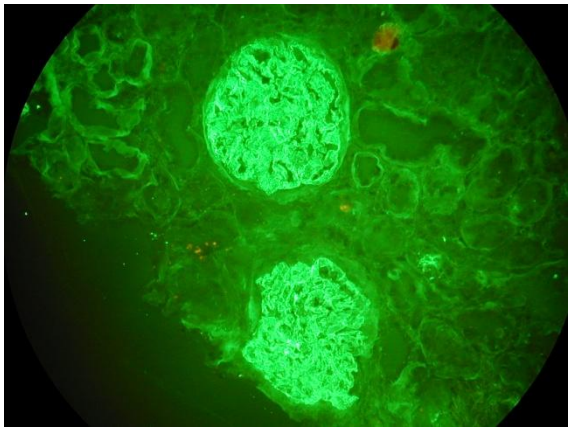
٦- صور حالات MPGN



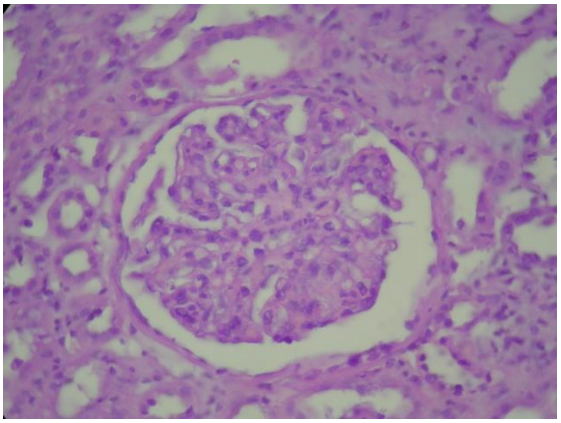
صورة (٦-٣٦) تبدي إيجابية حبيبية خشنة لـ .C3 في حالة MPGN



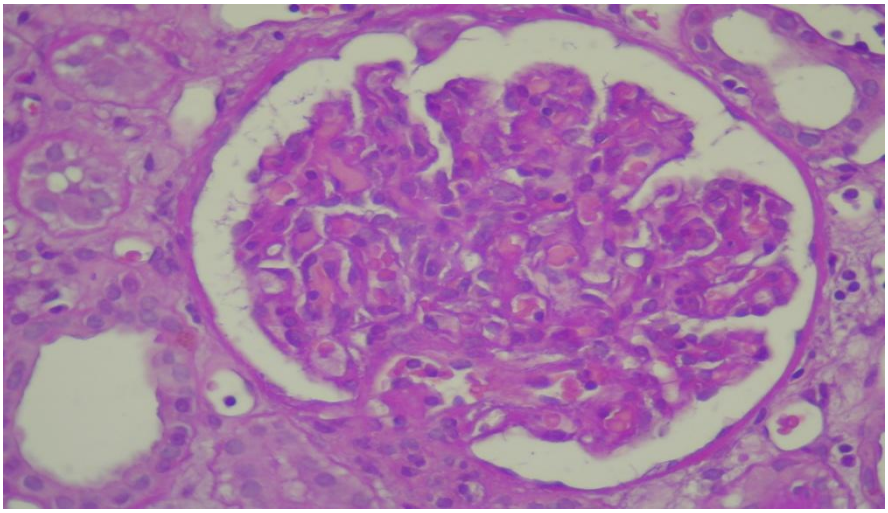
صورة(٦-٣٧) تبدي إيجابية خشنة لـC3 في حالة MPGN



صورة (٦-٣٨)إيجابية IgG لحالة MPGN

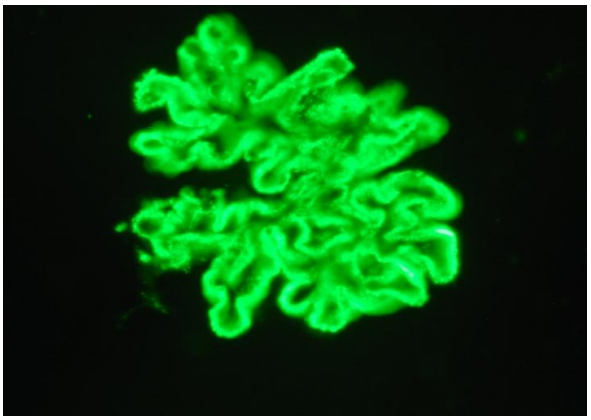


صورة (٦-٣٩) تبدي المنظر الفصيصي العائد إلى التكاثر داخل الشعيري لحالة MPGN

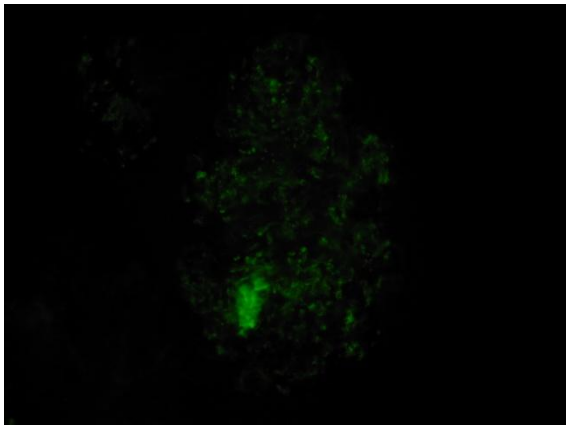


صورة (٦-٤٠) تبدي المنظر الفصيصي العائد إلى التكاثر داخل الشعيري لحالة MPGN

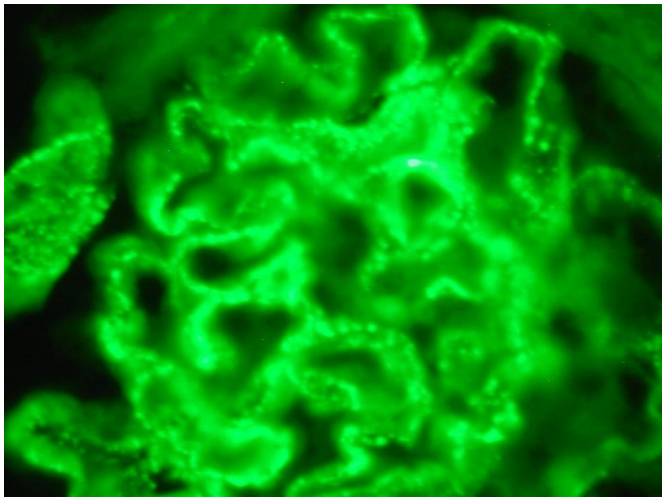
٧- صور لحالات الاعتلال الكلوي الغشائي :



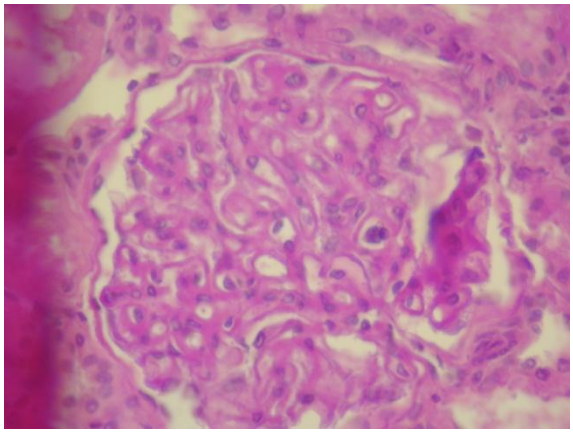
صورة (٧-٤١)إيجابية حبيبية لـIgG على طول الأغشية القاعدية لحالة اعتلال كلوي غشائي



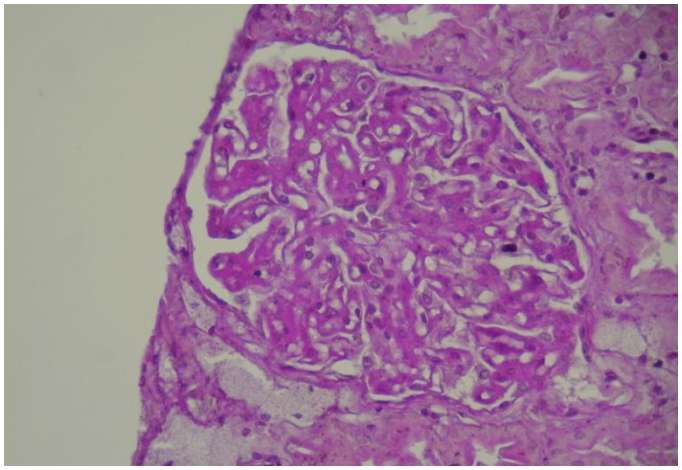
صورة(٧-٤٢) تبدي إيجابية حبيبية ناعمة على طول الأغسية القاعدية لـ IgG في اعتلال كلوي غشائي



صورة(٧-٤٣) تبدي إيجابية حبيبية لـ IgG على جدر الشعيرات

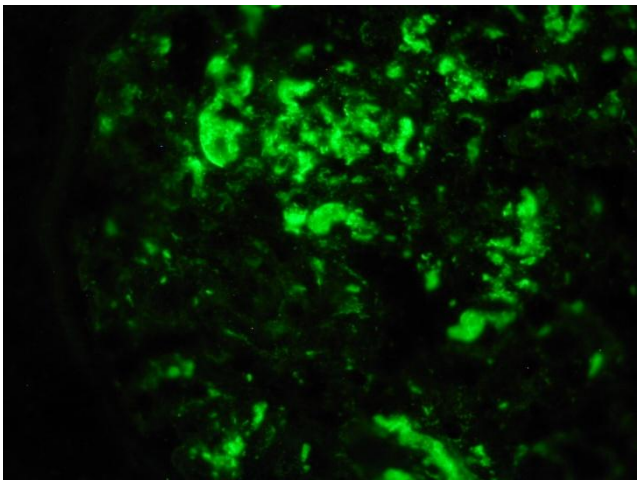


صورة (٧-٤٤) إيجابية الـ PAS تبدي تسمك الأغشية القاعدية في حالة التهاب كلية غشائي

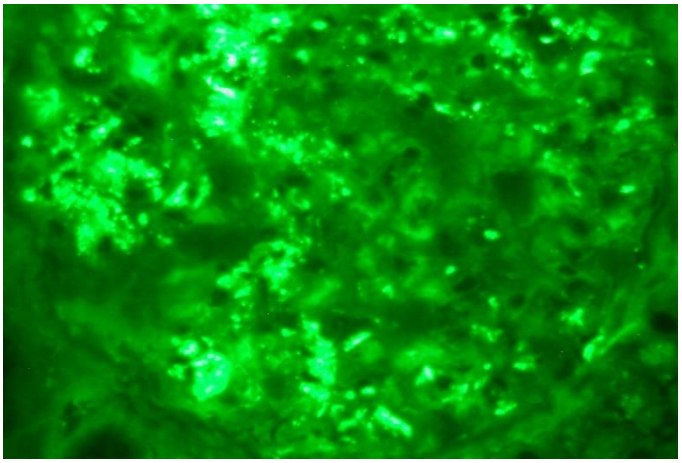


صورة (٧-٤٥) إيجابية الـ PAS تبدي تسمك الأغشية القاعدية في حالة التهاب كلية غشائي

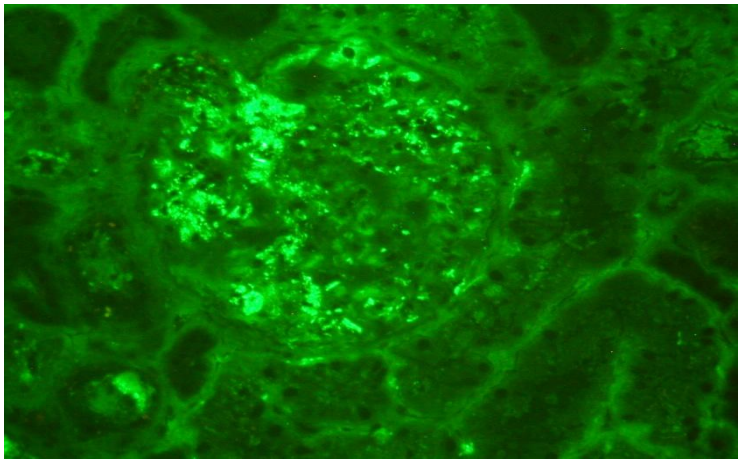
٨-صور لحالات IgAN



صورة(٨-٤٦) تبدي إيجابية IgA في الميزانجيوم

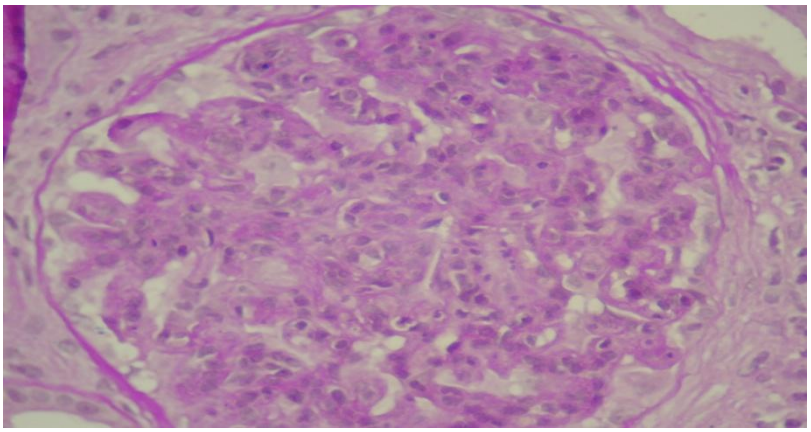


صورة(٨-٤٧) تبدي إيجابية IgA في الميزانجيوم

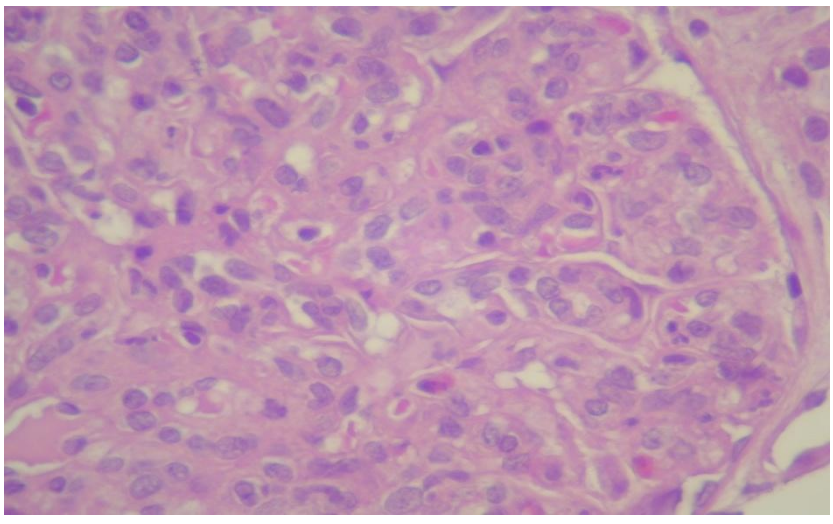


صورة(٨-٤٨) تبدي إيجابية IgA في الميزانجيوم

٩-صور حالة PIGN

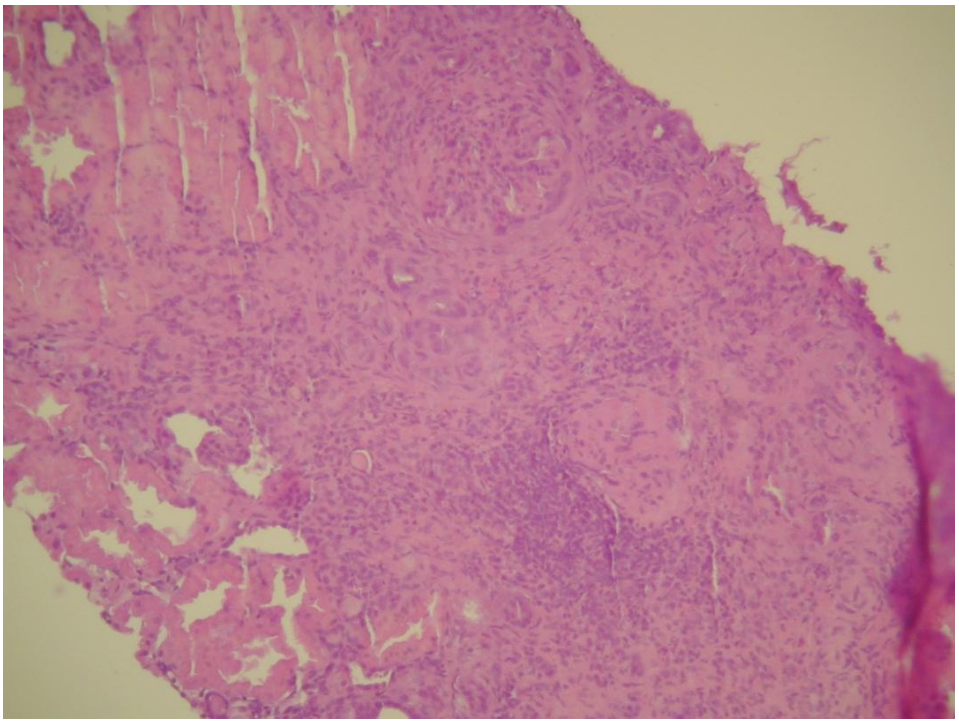


صورة (٩-٤٩) لكبة فيها فرط خلوية منتشرة

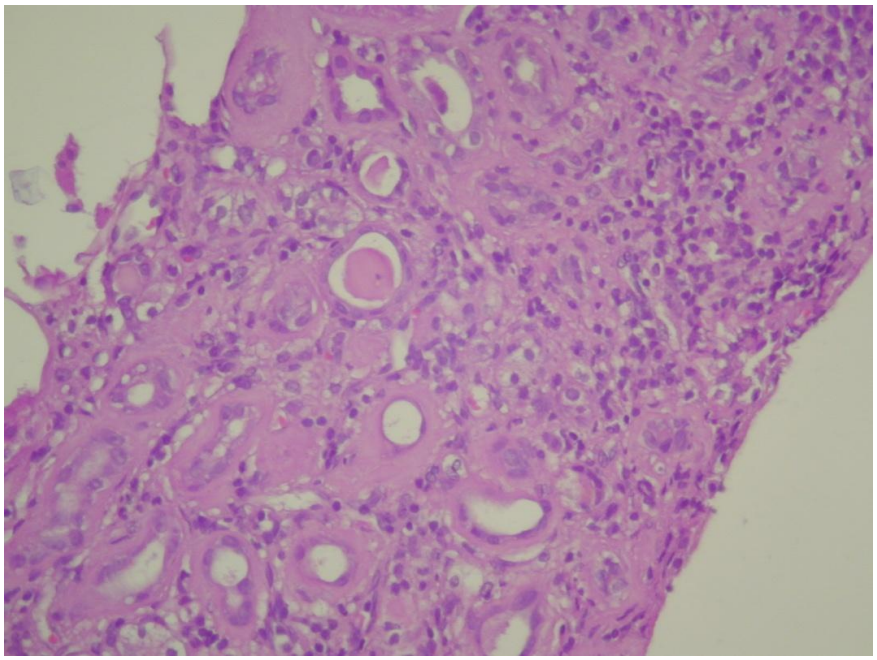


صورة (٩-٥٠) لكبة فيها فرط خلوية منتشرة مع كثيرات نوى داخل الكبة

١٠- صور لحالة Pauci-Immune CerGN (واغنر)



صورة (١٠-٥١) تبدي كبتين إحداهما متليفة و الأخرى تبدي هلال



صورة (١٠-٥٢) الأنابيب تبدي منظر تدرق و الأوعية بعضها يبدي نخراً ليفينياً و محاط بارتشاح التهابي لمفاوي و ايوزيني

REFERENCES

1 . Cotran R S,Kumar V, robbins and cotran pathologic basis of disease.8th edit,saunders Co,2010; Ch20.

2. ZHOU, F.D؛ ZHAU, M.H؛ ZOU, W.Z؛ LIU, G؛ WANG, H. *The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: a survey of 3331 patients in a single Chinese centre*. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 870-876.

3 . FRANCESCO, P ؛ FRANCESCO, P. S . *Worldwide distribution of glomerular diseases: the role of renal biopsy registries*. Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 334–336.

4. Israni A, Kasiske BL: *Laboratory assessment of kidney disease: clearance, urinalysis, and kidney biopsy*. In: Brenner BM, ed. Brenner and Rector's the kidney, vol 1. ed. 8. Philadelphia: WB Saunders; 2008:724-756

5. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García RSpanish Registry of Glomerulonephritis: Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66:898-904

6. Pirani CL: *Evaluation of kidney biopsy specimens*. In: Tisher CC, Brenner BM, ed. Renal pathology: with clinical and functional correlations, vol I. ed. 2. Philadelphia: JB Lippincott Co.; 1994:85-115

7. Turner MW, Hutchinson TA, Barré PE, Prichard S, Jothy S: A prospective study on the impact of the renal biopsy in clinical management. *Clin Nephrol* 1986; 26:217-221.

8. Shah RP, Vathsala A, Chiang GS, Chin YM, Woo KT: The impact of percutaneous renal biopsies on clinical management. *Ann Acad Med Singapore* 1993; 22:908-911.

9. Richards NT, Darby S, Howie AJ, Adu D, Michael J: Knowledge of renal histology alters patient management in over 40% of cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:1255-1259

10. MUBARAK,M ؛ KAZI,JI .*TOPICS IN RENAL BIOPSY AND PATHOLOGY*. Printed in Croatia April, 2012,p3.

11. Coons AH, et al. Immunological properties of an antibody containing a fluorescent group. Proc Soc Exp Biol Med 1941;47,200-2.

12. Coons AH and Kaplan MH () Localization of antigen in tissue cells. II. Improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody. Journal of Exp Med 1950; 91,1.

13. Weber K, et al. Specific visualization of tubulin containing structures in tissue culture cells by immunofluorescence. Cytoplasmic microtubules, vinblastine-induced paracrystals, and mitotic figures. Exp Cell Res 1975;95,111-20

14. Małgorzata Wągrowska-Danilewicz, Jan Żeromski. *Immunofluorescent evaluation of renal biopsy: current point of view*. POL J PATHOL 2010; 2: 83-88.

15 . Gwyn, N. B. (1923). Biopsies and the Completion of certain Surgical Procedures. *Can Med Assoc J*, Vol. 13, No. 11, (November 1923), pp. 820-3, ISSN 0008-4409

16 . Iversen, P. & Brun, C. (1951). Aspiration biopsy of the kidney. *Am J Med*, Vol. 11, No. 3, (September 1951), pp. 324-30, ISSN 0002-9343

17 . Kark, R. M. & Muehrcke, R. C. (1954). Biopsy of kidney in prone position. *Lancet*, Vol. 266, No. 6821, (May 1954), pp. 1047-9, ISSN 0140-6736.

18 . Luque Mialdea, R., R. Martin-Crespo Izquierdo, L. Diaz, A. Fernandez, D. Morales, and J. Cebrian. 2006. [Renal biopsy through a retroperitoneoscopic approach: our experience in 53 pediatric patients]. Arch Esp Urol 59 (8):799-803.

19 . Hussain, F., M. Mallik, S. D. Marks, and A. R. Watson. 2010. Renal biopsies in children: current practice and audit of outcomes. Nephrol Dial Transplant 25 (2):485-9.

20 .TøNDEL,C ؛ VIKSE, B.E ؛ BOSTAD, L؛ SVARSTAD, E. *Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988-2010*. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(10):1591

21. Agnes B. Fogo, Arthur H. Cohen,J. Charles Jennette, Jan A. Bruijn, Robert B. Colvin:Fundamentals of Renal Pathology,2006;2:16-49.

22. Alexander. J. Howie. *Handbook of Renal Biopsy Pathology.* Second edition, Springer 2008 .p:11-16.

23. Truong LD, Barrios R, Adrogue HE, Gaber LW: Acute antibody-mediated rejection of renal transplant: pathogenetic and diagnostic considerations. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:1200-1208

24. Colvin RB: Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1046-1056.

25. Eyzaguirre E, Haque AK: Application of immunohistochemistry to infections. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132:424-431

26. Boldorini R, Veggiani C, Barco D, Monga G: Kidney and urinary tract polyomavirus infection and distribution: molecular biology investigation of 10 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129:69-73.

27. Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS, Stokes MB, D'Agati VD: Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: a valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int* 2006; 70:2148-2151.

28. Mölne J, Breimer ME, Svalander CT: Immunoperoxidase versus immunofluorescence in the assessment of human renal biopsies. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:674-683.

29 . Jennette, J. Charles; Olson, Jean L.; Schwartz, Melvin M.; Silva, Fred G. Hepinstall's Pathology of the Kidney, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins,2007;1-72.

30.JahanzadI,AmoueianS,AttaranzadehA,Alport's syndrome:Ultrastructural study of 26 suspected cases.Iranian journal of pathology.2008;vol 2,No 2.p178-180 .

31 . Jennette J.C. An algorithmic approach to renal biopsy interpretation of glomerular disease. First International Renal Pathology Conference ,nephropathology workshop of European Society of Pathology.Native Kidney Pathology – Glomerular diseases last updated at 2010-09-19 20:26:56

32. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ: *Renal disease: classification and atlas of glomerular diseases*. ed. 2. New York, Igaku-Shoin, 1995. pp. 3–21

33. Cameron JS: Nephrotic syndrome in the elderly. *Semin Nephrol* 1996; 16:319-329.

34. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, D'Agati V, Appel G: Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:445-453

35. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, Sotto JJ, Delmer A, Boue F, Nochy D, Brousse N, Delarue R, Remy P, Ronco P, Sahali D, Lang P, Hermine O: Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 2006; 69:2251-2260

36. Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D: Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:245-248

37. Tesar V, Zima T: Recent progress in the pathogenesis of nephrotic proteinuria. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45:139-220.

38. Olson JL: *The nephrotic syndrome and minimal change disease*. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ed. *Heptinstall's pathology of the kidney*, ed. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:125-154

39. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC: Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:368-382

40. D'Agati VD: The spectrum of focal segmental glomerulosclerosis: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17:271-281.

41. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2169-2177.

42. Meyrier A: Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1:44-54.

43. Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF: Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Neth J Med* 2008; 66:3-12.

44. Del Rio M, Kaskel F: Evaluation and management of steroid-unresponsive nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:151-156.

45. Juan Rosai, MD , John KC Chan, MD , Daniel A Arber, MD , Richared D Brunning, MD , Valeer J Desmet, MD PHD , BK Kleinschmidt-Demasters, MD , Nelson G ORDÓÑEZ, MD , Marc K Rosenblum, MD , Giovanni Tallini, MD : Rosai and Ackerman's Surgical Pathology , Tenth Edition 2011;17:1131-1133

46. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci Jr AA, Germain MJ: Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:878-883.

47. Crosson JT: Focal segmental glomerulosclerosis and renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39:737-743.

48. Fine RN: Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:496-502.

49. Cameron JS: The enigma of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1996; 50:S119-S131

50. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, Jennette JC: Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69:920-926.

51 . Albaqumi M, Soos TJ, Barisoni L, & Nelson PJ. (2006). Collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol*, Vol. 17, No. 10, pp. 2854-63.

52 . Albaqumi M, & Barisoni L. (2006). Current views on collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol*, Vol. 19, No. 7, pp. 1276-81.

53 . Canaud G, Bruneval P, Noel L-H, Correas J-M, Audard V, Zafrani L, Rabant M, Timsit MO, Martinez F, Anglicheau D, Thervet E, Patey N, Legendre C, & Zuber J. (2010). Glomerular collapse associated with

subtotal renal infarction in kidney transplant recipients with multiple renal arteries. *Am J Kidney Dis*, Vol. 55, No. 3, pp. 558-65.

54 . Gupta R, Sharma A, Agarwal SK, & Dinda AK. (2011). Collapsing glomerulopathy in renal allograft biopsies: a study of nine cases. *Indian J Nephrol*, Vol. 21, No. 1, pp. 10-3.

55 . Swaminathan S, Lager DJ, Qian X, Stegall MD, Larson TS, & Griffin MD. (2006). Collapsing and non-collapsing focal segmental glomerulosclerosis in kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant*, Vol. 21, No. 9, pp. 2607-14.

56 . Mubarak M, & Kazi JI. (2010). Collapsing FSGS: a clinicopathologic study of 10 cases from Pakistan. *Clin Exp Nephrol*, Vol. 14, No. 3, pp. 222-7.

57 . Nada R, Kharbanda JK, Bhatti A, Minz RW, Sakhuja V, & Joshi K. (2009). Primary focal segmental glomerulosclerosis in adults: is the Indian cohort different? *Nephrol Dial Transplant*, Vol. 24, No. 12, pp. 3701-7.

58. Fukuma Y, Hisano S, Segawa Y, Niimi K, Tsuru N, Kaku Y, Hatae K, Kiyoshi Y, Mitsudome A, Iwasaki H: Clinicopathologic correlation of C1q nephropathy in children. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:412-418.

59. Kersnik Levart T, Kenda RB, Avgustin Cavic M, Ferluga D, Hvala A, Vizjak A: C1Q nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1756-1761.

60. Lau KK, Gaber LW, Delos Santos NM, Wyatt RJ: C1q nephropathy: features at presentation and outcome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:744-749.

61. Kari JA, Jalalah SM: C1q nephropathy in two young sisters. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:487-490.

62. Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB, Nasr S, Seigle RL, Valeri AM, D'Agati VD: C1q nephropathy: a variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003; 64:1232-1240

63. Schwartz MM: *Membranous glomerulonephritis*. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ed. Heptinstall's pathology of the kidney, vol I. ed. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:205-251.

64. Geddes CC, Cattran DC. The treatment of idiopathic membranous nephropathy. Semin Nephrol 20:299–308, 2000.

65. United States Renal Data System : *Annual report 2004*. Minneapolis, MN, USRDS Coordinating Center, 2007

66. Pham TT, Sim JJ, Kujubu DA, Liu IL, Kumar VA: Prevalence of nondiabetic renal disease in diabetic patients. *Am J Nephrol* 2007; 27:322-328.

67. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL: The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:444-452.

68. Rajashekar A, Perazella MA, Crowley S: Systemic diseases with renal manifestations. *Prim Care* 2008; 35:297-328.

69. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DER, Brown DM, Goetz FC: Structural functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984; 74:1143-1155.

70. Fioretto P, Mauer M: Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007; 27:195-207.

71. Nasr SH, D'Agati VD: Nodular glomerulosclerosis in the nondiabetic smoker. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2032-2036

72. Kuppachi S, Idris N, Chander PN, Yoo J: Idiopathic nodular glomerulosclerosis in a non-diabetic hypertensive smoker – case report and review of literature. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3571-3575.

73. Najafian B, Kim Y, Crosson JT, Mauer M: Atubular glomeruli and glomerulotubular junction abnormalities in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:908-917.

74. Najafian B, Crosson JT, Kim Y, Mauer M: Glomerulotubular junction abnormalities are associated with proteinuria in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4 Suppl 2):S53-S60.

75. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, Masters CL, Merlini G, Saraiva MJ, Sipe JD: A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 2007; 14:179-183

76. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, Lovat LB, Bartfai T, Alanine A, Hertel C, Hoffmann T, Jakob-Roetne R, Norcross RD, Kemp JA, Yamamura K, Suzuki M, Taylor GW, Murray S, Thompson D, Purvis A, Kolstoe S, Wood SP, Hawkins PN: Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002; 417:254-259.

77. Pepys MB: Amyloidosis. *Annu Rev Med* 2006; 57:223-241

78. Perfetti V, Ubbiali P, Vignarelli MC, Diegoli M, Fasani R, Stoppini M, Lisa A, Mangione P, Obici L, Arbustini E, Merlini G: Evidence that amyloidogenic light chains undergo antigen-driven selection. *Blood* 1998; 91:2948-2954.

79. Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G: Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1753:11-22.

80 . Dember LM: Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3458-3471.

81. Looi LM: An investigation of the protein components of amyloid using immunoperoxidase and permanganate methods on tissue sections. *Pathology* 1986; 18:137-140.

82. Picken MM: Immunoglobulin light and heavy chain amyloidosis AL/AH: renal pathology and differential diagnosis. *Contrib Nephrol* 2007; 153:135-155.

83. Satoskar AA, Burdge K, Cowden DJ, Nadasdy GM, Hebert LA, Nadasdy T: Typing of amyloidosis in renal biopsies: diagnostic pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:917-922.

84. Kebbel A, Röcken C: Immunohistochemical classification of amyloid in surgical pathology revisited. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:673-683.

85. Alpers CE, Kowalewska J: Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:34-37.

86. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: Immuotactoid glomerulopathy (fibrillary glomerulonephritis). *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1351-1356

87. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Appel GB, D'Agati VD: Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2003; 63:1450-1461.

88. Satoskar AA, Calomeni E, Nadasdy G, Tozbikan G, Hitchcock C, Hebert L, Nadasdy T: Fibrillary glomerulonephritis with splenic involvement: a detailed autopsy study. *Ultrastruct Pathol* 2008; 32:113-121.

89. Wallner M, Prischl FC, Hobling W, Haidenthaler A, Regele H, Ulrich W, Kramar R: Immunotactoid glomerulopathy with extrarenal deposits in the bone, and chronic cholestatic liver disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1619-1624.

90. Bhargava P, Rushin JM, Rusnock EJ, Hefter LG, Franks TJ, Sabnis SG, Travis WD: Pulmonary light chain deposition disease: report of five cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:267-276

91. Buxbaum J, Gallo G: Nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease. Light-chain, heavy-chain, and light- and heavy-chain deposition disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13:1235-1248

92. Gokden N, Barlogie B, Liapis H: Morphologic heterogeneity of renal light-chain deposition disease. *Ultrastruct Pathol* 2008; 32:17-24.

93. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, Quattrocchio G, Rollino C, Segagni S, Locatelli F: Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1154-1163.

94. Ronco P, Plaisier E, Mougenot B, Aucouturier P: Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1342-1350.

95. Kambham N, Markowitz GS, Appel GB, Kleiner MJ, Aucouturier P, D'agati VD: Heavy chain deposition disease: the disease spectrum. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:954-962.

96. Besbas N, Bayrakci US, Kale G, Cengiz AB, Akcoren Z, Akinci D, Kilic I, Bakkaloglu A: Cytomegalovirus-related congenital nephrotic

syndrome with diffuse mesangial sclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:740-742.

97. Cam H, Taytan Y, Aji DY, Bilgi Z, Aydemir E, Demirkesen C: Congenital syphilis presenting with nephrotic syndrome and leucocytoclastic vasculitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18:484-486.

98. Jackson LW: Congenital nephrotic syndrome. *Neonatal Netw* 2007; 26:47-55.

99. Ramirez-Seijas F, Granado-Villar D, Cepero-Akselrad A, Paredes A, Hernandez N: Congenital nephrotic syndrome. *Int Pediatr* 2000; 15:121-122.

100. Nadasdy T, Silva FG: *Acute postinfectious glomerulonephritis and glomerulonephritis caused by persistent bacterial infection*. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ed. Heptinstall's pathology of the kidney, vol I. ed. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:322-396.

101. Kobrin S, Madaio MP: *Poststreptococcal glomerulonephritis and other bacterial infection-related glomerulonephritis*. In: Schrier RW, ed. Kidney and urinary tract, vol II. ed. 8. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:1464-1477

102. Walker PD, Ferrario F, Joh K, Bonsib SM: Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol* 2007; 20:605-616.

103. Smith KD, Alpers CE: Pathogenic mechanisms in membranoproliferative glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:396-403.

104. West CD: Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in childhood. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:96-103.

105. Zhou XJ, Silva FG: *Membranoproliferative glomerulonephritis*. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ed. Heptinstall's pathology of the kidney, vol I. ed. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:253-319.

106. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN, Botto M, Cassavant TL, Cook HT, de Córdoba SR, Hageman GS, Jokiranta TS, Kimberling WJ,

Lambris JD, Lanning LD, Levidiotis V, Licht C, Lutz HU, Meri S, Pickering MC, Quigg RJ, Rops AL, Salant DJ, Sethi S, Thurman JM, Tully HF, Tully SP, van der Vlag J, Walker PD, Würzner R, Zipfel PFDense Deposit Disease Focus Group: New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2447-2456

107 . Appel GB, Cook HT, Hageman G, Jennette JC, Kashgarian M, Kirschfink M, Lambris JD, Lanning L, Lutz HU, Meri S, Rose NR, Salant DJ, Sethi S, Smith RJ, Smoyer W, Tully HF, Tully SP, Walker P, Welsh M, Würzner R, Zipfel PF: Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1392-1403.

108. Walker PD: Dense deposit disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16:204-212.

109. Abrera-Abeleda MA, Nishimura C, Smith JL, Sethi S, McRae JL, Murphy BF, Silvestri G, Skerka C, Józsi M, Zipfel PF, Hageman GS, Smith RJ: Variations in the complement regulatory genes factor H (CFH) and factor H related 5 (CFHR5) are associated with membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease). *J Med Genet* 2006; 43:582-589.

110. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, Cramer K, Neel J, Bergeron J, Barile GR, Smith RT, Hageman GS, Dean M, Allikmets RAMD Genetics Clinical Study Group: Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006; 38:458-462.

111. Misra A, Peethambaram A, Garg A: Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:18-34.

112. Zipfel PF, Heinen S, Józsi M, Skerka C: Complement and diseases: defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases. *Mol Immunol* 2006; 43:97-106

113 . Chandrika BK. (2009). IgA nephropathy in Kerala, India: a retrospective study. *Indian J Pathol Microbiol,* Vol. 52, No. 1, pp.14-16.

114 . Mubarak M. (2009). The prevalence of IgA nephropathy in Pakistan: only a tip of the iceberg. *J Pak Med Assoc,* Vol. 59, No. 10, pp. 733

115. Pouria S, Barratt J: Secondary IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008; 28:27-37.

116. Novak J, Julian BA, Tomana M, Mestecky J: IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008; 28:78-87.

117. Barratt J, Smith AC, Molyneux K, Feehally J: Immunopathogenesis of IgAN. *Semin Immunopathol* 2007; 29:427-443.
118. Barratt J, Smith AC, Feehally J: The pathogenic role of IgA1 O-linked glycosylation in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nephrology* 2007; 12:275-284.

119 . Haas M: *IgA nephropathy and Henoch–Schönlein purpura nephritis*. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ed. Heptinstall's pathology of the kidney, vol I. ed. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:423-486.
120. Tumlin JA, Madaio MP, Hennigar R: Idiopathic IgA nephropathy: pathogenesis, histopathology, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1054-1061
121 . Bellur SS, Troyanov S, Cook HT, & Roberts ISD. (2011). Immunostaining findings in IgA nephropathy: correlation with histology and clinical outcome in the Oxford
classification patient cohort. *Nephrol Dial Transplant,* Vol. 26, No. 8, pp. 2533-36.

122 . Hass M. (1997). Histologic sub-classification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis,* Vol. 29, No. 6, pp. 829-42.

123 . Lee HS, Lee MS, Lee SM, Lee SY, Lee ES, Lee EY, et al. (2005). Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: Revisiting H.S. Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant,* Vol. 20, No. 2, pp. 342–8.

124 . Manno C, Strippoli G, D'Altri C, Torres D, Rossini M, & Schena F. (2007). A novel simpler histological classification for renal survival in IgA Nephropathy: A retrospective study. *Am J Kidney Dis,,* Vol. 49, No. 6, pp. 763-75.

125 . Cattran DC, Coppo R, Cook T, Feehally J, Roberts ISD, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, Berthoux F, Bonsib S, Bruijn JA, D'Agati V, D'Amico G, Emancipator S, Emma F, Ferrario F, Fervenza

FC, Florquin S, Fogo A, Geddes CC, Groene HJ, Haas M, Herzenberg AM, Hill PA, Hogg RJ, Hsu SI, Jennette JC, Joh K, Julian BA, Kawamura T, Lai FM, Leung CB, Li LS, Li PK, Liu ZH, Mackinnon B, Mezzano S, Schena FP, Tomino Y, Walker PD, Wang H, Weening JJ, Yoshikawa N, & Zhang H. (2009). The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathologic correlations, and classification. *Kidney Int,* Vol. 76, No. 5, pp. 534–45.

126 . Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, Troyanov S, Bavbek N, Massat AE, Hunley TE, Hladunewich MA, Julian BA, Fervenza FC, Cattran DC. (2011). Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int,* Vol. 80, pp. 310-7.

127. Jennette JC, Nickeleit V: *Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome*. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ed. *Heptinstall's pathology of the kidney*, ed. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:613-641.
128. Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ: *Rapidly progressive glomerulonephritis and crescentic glomerulonephritis*. In: Brenner M, ed. *Brenner and Rector's the kidney*, ed. 8. Philadelphia: WB Saunders; 2006:1034-1046.

129. Troxell ML, Saxena AB, Kambham N: Concurrent anti-glomerular basement membrane disease and membranous glomerulonephritis: a case report and literature review. *Clin Nephrol* 2006; 66:120-127.

130. Hecht N, Omoloja A, Witte D, Canessa L: Evolution of antiglomerular basement membrane glomerulonephritis into membranous glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:477-480.

131. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, van Breda Vriesman P, Heeringa P, Tervaert JW: Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:253-262.

132. Lionaki S, Jennette JC, Falk RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) and anti-glomerular basement membrane (GBM) autoantibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Semin Immunopathol* 2007; 29:459-474.
133. Jennette JC, Thomas DB: *Pauci-immune and anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated crescentic glomerulonephritis and vasculitis*. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ed.

Heptinstall's pathology of the kidney, ed. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:644-673.

134 . Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2010; 21:2028.

135.Beck LH Jr, Salant DJ. Treatment of membranous lupus nephritis: where are we now? J Am Soc Nephrol 2009; 20:690.

136 . Dooley MA. Clinical and laboratory features of lupus nephritis. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:1112-30.

137. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:241-250.

138. Markowitz GS, D'Agati VD: The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007; 71:491-495.

139. Hiramatsu N, Kuroiwa T, Ikeuchi H, Maeshima A, Kaneko Y, Hiromura K, Ueki K, Nojima Y: Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:702-707.

140. Furness PN, Taub N: Interobserver reproducibility and application of the ISN/RPS classification of lupus nephritis – a UK-wide study. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1030-1035

141. Watanabe T: Nephrotic syndrome in mesangial proliferative lupus nephritis. *Pediatr Int* 2007; 49:1009-1011.

142. D'Agati VD: *Renal disease in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, Sjögren's syndrome, and rheumatoid arthritis*. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ed. *Heptinstall's pathology of the kidney*, ed. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:517-612.

143. Austin HA, Illei GG: Membranous lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:65-71

144. Ponticelli C, Moroni G: Renal transplantation in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:95-98

145 .Mubarak M, Kazi JI, Malik S, Lanewala A, Hashmi S. (2011). Clinicopathologic characteristics and steroid response of IgM nephropathy in children presenting with idiopathic nephrotic syndrome. *APMIS*, Vol. 119, No. pp. 180-6

146. Kazi JI, Mubarak M, Mallick S. Clinicopathologic characteristics of IgM nephropathy in pediatric nephrotic population from Pakistan. Letter to the editor. J Pak Med Assoc 2010;76:878

147. Singhai AM, Vanikar AV, Goplani KR, Kanodia KV, Patel RD, Suthar KS, Patel HV, Gumber MR, Shah PR, & Trivedi HL. (2011) Immunoglobulin M nephropathy in adults and adolescents in India: a single center study of natural history. *Indian J Pathol Microbiol*, Vol. 54, No. 1, pp. 3-6

148. Puéchal X: Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Joint Bone Spine* 2007; 74:427-435

149. Kallenberg CG: Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis. *J Autoimmun* 2008; 30:29-36

150. Kallenberg CG: Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:17-24.

151. Jennette JC, Singh HK: *Renal involvement in polyarteritis nodosa, Kawasaki disease, Takayasu arteritis, and giant cell arteritis*. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ed. Heptinstall's pathology of the kidney, vol I. ed. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:675-700.

152. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Tosoni C, Bottero P, Sabadini E, Giammarresi G, Tumiati B, Gregorini G, Pesci A, Monti S, Balestrieri G, Garini G, Vecchio F, Buzio C: Renal involvement in Churg–Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:770-779.

153. Keogh KA, Specks U: Churg–Strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27:148-157

154. Roberts PF, Waller TA, Brinker TM, Riffe IZ, Sayre JW, Bratton RL: Henoch–Schönlein purpura: a review article. *South Med J* 2007; 100:821-824.

155. Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJ: Henoch–Schönlein purpura. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008; 93:1-8.

156. Sanders JT, Wyatt RJ: IgA nephropathy and Henoch–Schönlein purpura nephritis. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:163-170.

157. Alpers CE, Smith KD: Cryoglobulinemia and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17:243-249

158. Zheng XL, Sadler JE: Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol* 2008; 3:249-277.

159. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A: Atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br Med Bull* 2006; 77–78:5-22

160. Amirlak I, Amirlak B: Haemolytic uraemic syndrome: an overview. *Nephrology* 2006; 11:213-218.

161. Noris M, Remuzzi G: Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1035-1050.

162. Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC: Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis). *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34:17-40.

163. Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Avvedimento EV: Pathogenic autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Immunol* 2007; 19:640-645.

164. Kahaleh B: Vascular disease in scleroderma: mechanisms of vascular injury. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34:57-71.

165. Yazawa N, Fujimoto M, Tamaki K: Recent advances in pathogenesis and therapies in systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33:107-112.

166. Baumwell S, Karumanchi SA: Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract* 2007; 106:c72-c81.

167. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA: Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med* 2008; 59:61-78.

168. Pierides, A., Voskarides, K., Athanasiou, Y., Ioannou, K., Damianou, L., Arsali, M., et al. (2009). Clinico-pathological correlations

in 127 patients in 11 large pedigrees, segregating one of three heterozygous mutations in the COL4A3/ COL4A4 genes
associated with familial haematuria and significant late progression to proteinuria and chronic kidney disease from focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association,* Vol. 24, No.9, pp. 2721-2729.

169. Edwards, K., Griffiths, D., Morgan, J., Pitman, R., & von Ruhland, C. (2009). Can the choice of intermediate solvent or resin affect glomerular basement membrane thickness? *Nephrol Dial Transplant,* Vol. 24, No.2, pp. 400-403.

170. Zouvani, I., Aristodemou, S., Hadjisavvas, A., Michael, T., Vassiliou, M., Patsias, C., et al. (2008). Incidence of thin basement membrane nephropathy in 990 consecutive renal biopsies examined with electron microscopy. *Ultrastruct Pathol,* Vol. 32, No.6, pp.221-226.

171. Muhammed Mubarak , Javed I. Kazi : Topics in Renal Biopsy and Pathology,2012;6:93-115 .

172. Gubler MC: Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4:24-37.

173. Rohrbach M, Clarke JT: Treatment of lysosomal storage disorders: progress with enzyme replacement therapy. *Drugs* 2007; 67:2697-2716.

174. Mimiwati Z, Mackey DA, Craig JE, Mackinnon JR, Rait JL, Liebelt JE, Ayala-Lugo R, Vollrath D, Richards JE: Nail–patella syndrome and its association with glaucoma: a review of eight families. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:1505-1509

175. Alchi B, Nishi S, Narita I, Gejyo F: Collagenofibrotic glomerulopathy: clinicopathologic overview of a rare glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:499-506.

176. Chen N, Pan X, Xu Y, Wang Z, Shi H, Yan F, Dong X: Two brothers in one Chinese family with collagen type III glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:1037-1042.

177. Kazi JI, & Mubarak M. (2012). Biopsy findings in renal allograft dysfunction in a live related renal transplant program. *J Transplant Technol Res,* Vol. 2, No. 1, pp. 108.

178. John R, & Herzenberg AM. (2010). Our approach to a renal transplant biopsy. *J Clin Pathol,* Vol. 63, No. 1, pp. 26-37.

179. Colvin RB: Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1046-1056.

180. Colvin RB, Nickeleit V: *Renal transplant pathology*. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ed. *Heptinstall's pathology of the kidney*, ed. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:1347-1490.

181. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nickeleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M: Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8:753-760

182. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, Shapiro R, Vivas C, Jordan M, Picken MM, Demetris AJ: Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999; 67:103-109.

183. Denker B, Robles-Osorio ML, Sabath E (2011). ‘‘Recent advances in diagnosis and treatment of acute kidney injury in patients with cancer.’’ *Eur J Intern Med* 22(4): 348-354.

184. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R (2010). ‘‘Electrolyte disturbances and acute kidney injury in patients with cancer.’’ *Semin Nephrol* 30(6): 534-47.

185. John R, Herzenberg AM (2009). ‘‘Renal toxity of therapeutic drugs.’’ *J Clin Pathol* 62: 505-15

186. Goncalves GM, Zamboni DS, Camara OS (2010). ‘‘The role of innate immunity in septic kidney injuries.’’ *Shock* 34 Suppl 1: 22-6

187. Li M, Khan AM, Maderdrut JL et al. (2010). ‘‘The effect of PACAP38 on MyD88-mediated signal transduction in ischemia/hypoxia-induced acute kidney injury.’’ *Am J Nephrol* 32(6): 522-32

188. Racusen L, Kashgarian M: *Ischemic and toxic acute tubular injury and other ischemic renal injury*. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz

MM, Silva FG, ed. Heptinstall's pathology of the kidney, vol II. ed. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:1139-1198.

189. Choudhury D (2010). ‘‘Acute kidney injury: current perspectives.’’ *Postgrad Med* 122(6): 29-40.

190. Hassan I, Junejo AM, & Dawani ML. (2009). Etiology and outcome of acute renal failure in pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak,* Vol. 19, No. 11, pp. 714-7.

191. Tolkoff-Rubin NE, Cotran RS, Rubin RH: *Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy*. In: Brenner BM, ed. Brenner's and Rector's the kidney, vol 2. ed. 8. Philadelphia: WB Saunders; 2008:1239-1264.

192. Remuzzi G, Perico N, DeBroe ME: *Tubulointerstitial diseases*. In: Brenner BM, ed. Brenner's and Rector's the kidney, vol 2. ed. 8. Philadelphia: WB Saunders; 2008:1174-1202.

193. Nadasdy T, Sedmak D: *Acute and chronic tubulointerstitial nephritis*. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ed. Heptinstall's pathology of the kidney, vol II. ed. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:1083-1137.

194. Herrera GA, Picken MM: *Renal diseases associated with plasma cell dyscrasias, amyloidosis, Waldenström macroglobulinemia, and cryoglobulinemic nephropathies*. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ed. Heptinstall's pathology of the kidney, vol II. ed. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:653-910

195. Laszik Z, Silva FG: *Radiation nephropathy*. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ed. Heptinstall's pathology of the kidney, vol I. ed. 6. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:740-753.

196 . Levey, A.S؛ Coresh, J؛ Balk, E؛ Kausz, A.T, Levin, A؛ Steffes, M.W؛ et al. *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Ann Intern Med 2003; 139: 137-147.

197. L.S. Li . *End-stage renal disease in China* .Kidney Int, 49 (2003), pp, 287–301.

198**.** Stel VS, van de Luijtgaarden MW, Wanner C, Jager KJ; on behalf of the European Renal Registry Investigators. The 2008 ERA-EDTA Registry Annual Report-a précis. NDT Plus 2011;4:1-13

199.Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. N Engl J Med 2006;354:1387-401.

200. Zhou XJ, Laszik Z, Silva FG. Algorithmic approach to the interpretation of renal biopsy. In: Silva's Diagnostic renal Pathology. Cambridge University Press, New York 2009; 55-78

201. D'Agati VD, Jennette CJ, Silva FG. An approach to the pathologic diagnosis of glomerulonephritis. In: Atlas of Nontumor Pathology. Non-neoplastic Kidney Diseases. D'Agati VD, Jennette CJ, Silva FG (eds). ARP PRESS Silver Spring, Maryland 2005; 189-198.

202. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, et al. Primer on the pathologic diagnosis of renal disease. In: Heptinstall's Pathology of the Kidney. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds) 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007;1-72- 97-123.

203.Jahanzad,I;Amoueian,S؛Attaranzadeh,A.*Alport'ssyndrome*:*Ultrastructural study of 26 suspected cases*.Iranian journal of pathology.2008;vol 2,No 2.p178-180 .

204.Jennette,J.C.*An algorithmic approach to renal biopsy interpretation of glomerular disease*. First International Renal Pathology Conference ,nephropathology workshop of European Society of Pathology.Native Kidney Pathology – Glomerular diseases last updated at 2010-09-19 20:26:56.

205. Nasr SH, Galgano DJ, Markowitz GS, et al. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: a valuable salvage technique for renal biopsies. Kidney Int 2006; 70: 2148-2151

206. Chowdhury AKMRH, Ehara T, Higuchi M, et al. Immunohistochemical detection of immunoglobulins and complements in formaldehyde-fixed and paraffin-embedded renal biopsy tissues; an adjunct for diagnosis of glomerulonephritis. Nephrology 2005; 10: 298-304.

207. Fogo AB. Approach to renal biopsy. Am J Kidney Dis, 2003; 42: 826-836.

208. Churg, J؛ Sobin, L.H. *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerula Diseases*, 2nd edition. Tokyo: Igaku-Shoin, 1995:151–80

209. Fervenza,F.C؛ Sethi,S؛ Specks,U . *Idiopathic Membranous Nephropathy: Diagnosis and Treatment* . Clin J Am Soc Nephrol ,3: 905-919, 2008.

210. Mubarak, M ؛ Kazi, J.I؛ Naqvi, R ؛ Ahmed, E؛ Akhtr, F؛ Naqvi, SA؛ Rizvi, S.A. *Pattern of renal diseases observed in native renal biopsies in adults in a single centre in Pakistan*. Nephrology (Carlton). 2011 Jan;16(1):87-92.

211. T Aatif, O Maoujoud, DI Montasser, M Benyahia, Z Oualim. Glomerular diseases in the Military Hospital of Morocco: Review of a single centre renal biopsy database on adults. Indian J Nephrol ,2012;22:257-63.

212 Arias LF, Henao J, Giraldo RD, Carvajal N, Rodelo J, Arbeláez M. Glomerular diseases in a Hispanic population: review of a regional renal biopsy database. Sao Paulo Med J. 2009;127(3):140-4.

213. Mesquita M, Fosso C, Bakoto Sol E, *et al*. Renal biopsy findings in Belgium: a retrospective single center analysis. Acta Clin Belg 2011;66:104-109

214. Okpechi I, Swanepoel C, Duffield M, *et al*. Patterns of renal disease in Cape Town South Africa: a 10-year review of a single-centre renal biopsy database. Nephrol Dial Transplant 2011;26:1853-1861

215. Jennette JC, Falk RJ: Glomerular Clinicopathologic Syndromes, in GreenbergA, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC, eds., Primer on Kidney Diseases, 5th Ed., National Kidney Foundation, 2009

216. YONG-Tao Wang ؛ CHEN-Yan Zhoupp ؛ TIE-Chui Zhu ؛JUN Yang ؛YAN Zhang ؛ QING-Yu Xu; MING-Hao Guo. *Analysis of Kidney Biopsy Data From a Single Center in the Midland Rural Area of China, 1996–2010*. Current Therapeutic Research,Volume 74, June 2013, Pages 22–25.

217. Das RK, Saleh AF, Kabir AN, Talukder SI, Kamal M. Immunofluorescence Studies of Renal Biopsies**.** Dinajpur Med Col J 2008 Jan; 1 (1):8-13

218. Yi-Qi Wu،Zheng Wang, Hua-Feng Xu, Xiao-Ming Jin and Hai-Zhou Zhou، Frequency of primary glomerular disease in northeastern China Braz J Med Biol Res, August 2011, Volume 44(8) 810-813

219. Hussein H. Karnib, Ali G. Gharavi , Georges Aftimos, Ziyad Mahfoud, Reem Saad, Elias Gemayel, Badiaa Masri, Shafika Assaad, Kamal F. Badr and Fuad N. Ziyadeh .A 5-year survey of biopsy-proven kidney diseases in Lebanon: significant variation in prevalence of primary glomerular diseases by age, population structure and consanguinity. Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 3962– 3969

220. Ikechi Okpechi, Maureen Duffield, Charles Swanepoel .Primary glomerular diseases: variations in disease types seen in Africa and Europe. Port J Nephrol Hypert vol.26 no.1 Lisboa jan. 2012

221. Alok Sharma, Ruchika Gupta, Suresh Chand Tiwari, Sanjay Kumar Agarwal, Amit Kumar Dinda . Localization of immune complex deposits using immunofluorescence microscopy in renal biopsies: Demonstration of a simple image inversion technique.2011,V:22,P: 566-570

222. Zinaida Karasalihovi,Ermina Iljazovi, Dušan Ferluga, Elmir ikuši, Jasminka Mustedanagi Mujanovi, Jugoslav Stahov, Ina Škalji .Direct I mmunofluorescence and Immunohistochemistry in Diagnostics of Glomerulonephritis. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences 2008; 8 (1): 12-19

223. Ossareh S, Asgari M, Abdi E, Nejad-Gashti H, Ataipour Y, Aris S, et al. Renal biopsy findings in Iran: case series report from a referral kidney center. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 1031-1040.

224. Woo KT, Chan CM, Chin YM, Choong HL, Tan HK, Foo M, et al. Global evolutionary trend of the prevalence of primary glomerulonephritis over the past three decades. *Nephron Clin Pract* 2010; 116: c337-c346.

225. Alkhunaizi, A.M. *Pattern of renal pathology among renal biopsy specimens in Eastern Saudi Arabia*. Saudi Med J 2007;28:1676–1681

226. BECK, L.H. J؛ SALANT, D.J . *Treatment of membranous lupus nephritis: where are we now*? J Am Soc Nephrol 2009; 20:690.

227. U.Das؛ K.V.Dakshinamurty؛ A.Prayaga. *Pattern of biopsy-proven renal disease in a single center of south India: 19 years experience*. Indian J Nephrol. 2011 Oct-Dec; 21(4): 250–257.