المتلازمة النفروزية
Nephrotic Syndrome

06 د. عدنان الصباغ

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

18/10/2021

باطنة كلية | Nephrology

RB Medicine

السلام عليكم ^_^

نتابع معكم أصدقاءنا في قسم الدكتور عدنان الصّباغ، سنفصّل اليوم في المتلازمة النّفروزية بدءاً من تعريفها وختاماً بتدبيرها، قمنا بوضع **هام** بجانب الفقرات الهامة امتحانياً.
على بركته تعالى نبدأ...

فهرس المحتويات

العنوان	الصفحة
تعريف بالمتلازمة النفروزية	2
التظاهرات السريرية والاختلاطات	3
أسباب المتلازمة النفروزية	10
النفروز النقي وغير النقي	12
تدبير المتلازمة النفروزية	14

فيديو من Osmosis عن
النفروزية والداء قليل التبدلات

ALKAMAL
1212050306

الاتحاد الوطني لطلبة سورية
NATIONAL UNION OF SYRIAN STUDENTS
1950

مقدمة Introduction

- تعتبر المتلازمة النفروزية (الكلائية) واحدة من متلازمتين رئيسيتين تصيبان الكبب الكلوية.
- يكون الخلل الأساسي في هذا الاعتلال هو ضياع البروتينات لاسيما الألبومين عبر البول.
- تتنوع أسبابها فقد تكون خلقية المنشأ أو ثانوية لمرض جهازي مثل السكري أو مجهولة السبب.
- كما تتفاوت في استجابتها للعلاج من حساسة للعلاج الدوائي إلى معنّدة على كافة العلاجات والتي بدورها ستتطلب لاحقاً غسيل كلى أو زرع كلية للمريض.

التعريف

- يُعرّف النفروز (المتلازمة النفروزية) مخبرياً بأنّه اضطّراب يصيب الكبب الكلوية ويؤدي لهروب بروتينات الدم في البول مما يؤدي إلى جملة من الأعراض والاختلاطات.
- نعتمد في تشخيص النفروز على توافر شرطين أساسيين:
  1. بيلة بروتينية غزيرة Proteinuria: شرط أن تتجاوز 3-3.5g بروتين في بول 24 ساعة عند البالغين[1]، بينما عند الأطفال تشخص بوجود أكثر من 50mg/kg من وزن الطفل.
  2. نقص ألبومين الدم Hypoalbuminemia: تحت 3g/dl[2].
- يجب تواجد الشرطين السابقين معاً لتشخيص النفروز، وذلك تمييزاً له عن تشمع الكبد وقصور القلب الاحتقاني (سترد لاحقاً خلال المحاضرة).
- تعد الوذمات الانطباعية العرض الأساسي في المتلازمة النفروزية؛ إذ تشاهد في 95-90٪ من حالات النفروز، لكنها تغيب في حالات نادرة كما في الداء النشواني، حيث تترسب المادة النشوانية في الكبب والأنابيب الكلوية مما يمنع تأثير الألدوستيرون (الحافظ للماء) على الأنابيب وبالتالي لا تحدث الوذمات.
- لذلك لا يُعتبر غياب الوذمات سبباً لاستبعاد المتلازمة النفروزية من التشخيص.

تشخيص المتلازمة النفروزية هو مخبري حصراً وليس سريري.

[1] في جميع المراجع وردت فوق الـ 3.5g بروتين في بول 24 ساعة.

[2] تذكر: كمية البروتين الإجمالي في الدم هي 6.7-8.6g/dl، أما الألبومين 3.5-5.5g/dl.

المظاهر السريرية والاختلاطات (هام)

الوذمات Edema

صفاتها:

- وذمات انطباعية.
- غير مؤلمة.
- بيضاء.
- متحركة (إذ تكون صباحاً في الوجه وأسفل العمود الفقري ومع تقدم ساعات النهار تنزل لتتجمع في القدمين).
- تشاهد في الطرفين (على عكس الوذمات غير الانطباعية التي قد تشاهد في طرف واحد).

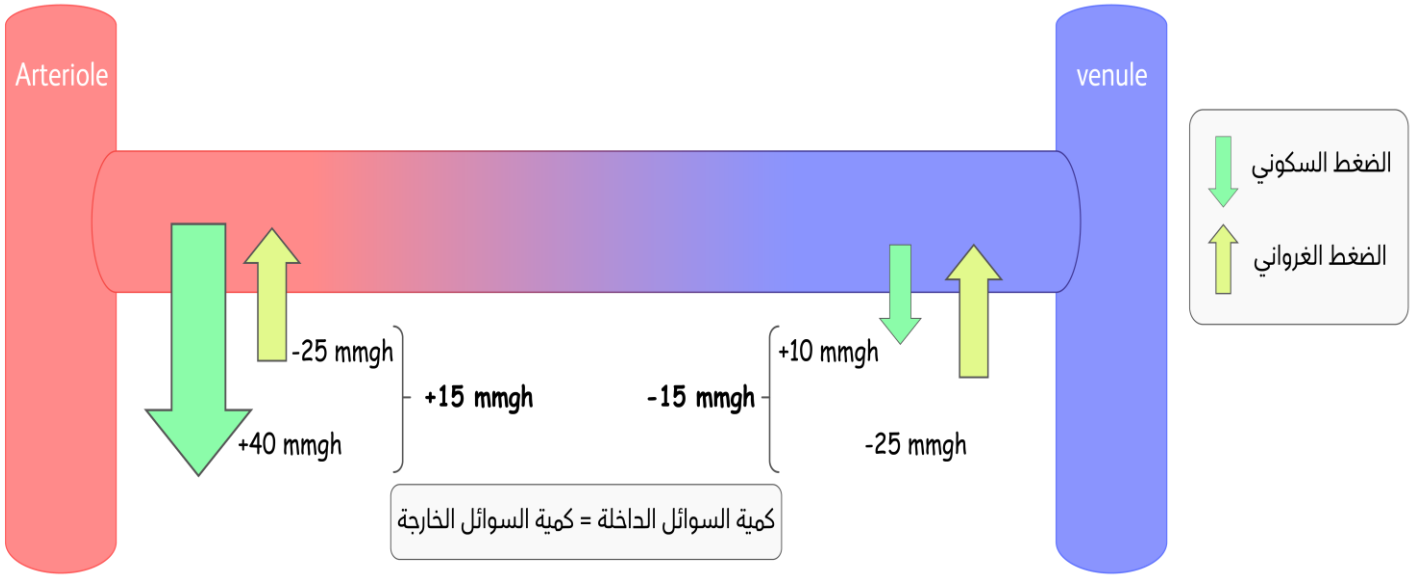
آلية تشكّل الوذمات:

- يُفسر حدوث الوذمات بما يُسمى قانون ستارلنغ أو قانون الوذمات.
- فكما نعلم يخرج الشريان الأبهر من البطين الأيسر ليتفرع بعدها إلى شرايين تصغر تدريجياً إلى أن تعطي شُرَينات فشعيرات دموية حيث يتم تبادل المواد والسوائل بين الدم والخلال (فجدار الشعيرات مكوّن من طبقة خلوية واحدة).
- تستمر هذه الشعيرات بالوُريدات التي تتجمع وتكبر تدريجياً حتى تصل للأوردة ومنها للأجوفين واللذين يعودان بالدم إلى القلب وتحديداً البطين الأيمن.
- تخضع حركة السوائل بين الشعيرات والخلال لقوتين هما:

1. الضغط المائي السكوني Hydrostatic Pressure: وجوده داخل الأوعية يمثل القوة الدافعة للسوائل نحو الخلال، ويعتمد في الشرايين على الضغط الشرياني.
2. الضغط الجرمي (الغرواني) Oncotic Pressure: يعتمد على محتوى السائل من البروتين، ووجوده داخل الأوعية يمثل القوة المسؤولة عن المحافظة على السوائل بداخلها.

1. في الحالة الطبيعية:

- عند وصول السوائل في الأوعية إلى النهاية الشريانية للأوعية الشعرية، تكون قيمة الضغط السكوني +40 ملم زئبقي، وتكون قيمة الضغط الجرمي -25 ملم زئبقي فتكون المحصلة الجبرية للضغوط +15 ملم زئبقي ← تخرج السوائل إلى المنطقة الخلالية.
- أمّا في النهاية الوريدية للأوعية الشعرية فينخفض الضغط السكوني إلى +10 ملم زئبقي (نتيجة خروج السوائل إلى الخلال) بينما يبقى الضغط الجرمي محافظاً على قيمته نفسها وهي -25 ملم زئبقي (نتيجة بقاء البروتينات داخل الأوعية) فتكون المحصلة الجبرية للضغوط -15 ملم زئبقي ← تعود السوائل إلى الأوعية بنفس الكمية التي خرجت بها تقريباً.



2. في المتلازمة النفروزية:

- تنقص في المتلازمة النفروزية بروتينات الدم وخصوصاً الألبومين، وهذا يؤدي بدوره إلى نقص قيمة الضغط الجرمي لكن تبقى قيمة الضغط السكوني طبيعية (فالضغط الوريدي المركزي يبقى طبيعياً).
- فتكون المحصلة الجبرية للضغوط لصالح الضغط السكوني بالتالي تخف القدرة على إعادة السوائل من الخلال فتتشكل الوذمات.

التشاخيص التفريقية للوذمات الانطباعية:

- يدخل في التشخيص التفريقي للوذمات الانطباعية (إضافةً للنفروز) الأمراض الكبدية، قصور القلب الاحتقاني والمخمصة.

1. الأمراض الكبدية (خاصةً التشمع):

- يحدث في التشمع الكبدي نقص في تصنيع البروتينات ككل (وأهمها الألبومين)، مما يؤدي لحدوث **وذمات** و**حبن** بسبب نقص الضغط الجرمي لكن **بدون بيلة بروتينية**.
- إنّ أهم معيارين **لتشخيص تشمع الكبد** هما:
  1. نقص ألبومين الدم: وبروتين الدم الكلي Total Protein.
  2. نقص عوامل التخثر: المتمثل بزيادة زمن الـ PT.

2. قصور القلب الاحتقاني (الأيمن أو الشامل):[3]

- يحدث في قصور القلب الاحتقاني زيادة في الضغط المائي السكوني على مستوى الأوردة بسبب الاحتقان الحاصل، تنعكس هذه الزيادة على الوُريدات (فبدل أن يكون الضغط المائي السكوني فيها +10 يصبح مثلاً +20) بالتالي ستصبح كمية السوائل الخارجة من النهاية الشريانية تفوق الكمية المعاد امتصاصها من النهاية الوريدية فتحدث **الوذمات**.
- كما تحدث الوذمات بسبب تفعيل جملة رينين أنجوتنسين ألديسترون RAAS[4].
- كما نجد بيلة بروتينية تبلغ أحياناً 3g (بسبب احتقان الأوردة الكلوية) لكن يبقى تركيز ألبومين وبروتينات الدم طبيعياً بسبب المعاوضة الحاصلة.

3. المخمصة:

- ينقص الوارد الغذائي من البروتينات مما يؤدي لنقص الضغط الجرمي، بالتالي حدوث **الوذمات** لكن **دون بيلة بروتينية** (تقريباً مثل التشمع).

[3] قصور القلب الأيسر لا يسبب وذمات حسب الدكتور.
[4] ستشرح لاحقاً

التشخيص التفريقي	نقص ألبومين الدم	بيلة بروتينية
المتلازمة النفروزية	✓	✓
تشمع الكبد	✓	✗
قصور القلب الأيمن	✗	✓
المخمصة	✓	✗

نقص حجم الدم Hypovolemia

- تحدث الوذمات نتيجة الخسارة الكبيرة في بروتينات الدم (قد تصل إلى 60-70غ في بعض الحالات) مما يؤدي إلى تجمع السوائل في الحيز الخلالي خارج الدوران.
- نتيجة لذلك يحصل نقص في حجم الدم داخل الأوعية Hypovolemia مما يفعل **جملة الرينين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون**.
- حيث يقوم **الجهاز مجاور الكبيبات Juxtaglomerular Apparatus** بتحسس حجم الدم المنخفض ليقوم بإفراز الرينين.
- يقوم الرينين المفرز من الخلايا مجاورة الكبيبات بتحويل الأنجيوتنسينوجين (مولد الأنجيوتنسين) القادم من الكبد إلى أنجيوتنسين I والذي يتحول بدوره تحت تأثير الأنزيم القالب في الرئتين إلى أنجيوتنسين II.
- يمارس **الأنجيوتنسين II** عمله وفق طريقين:

1. مقبض للأوعية:

- يكون تأثيره على الأوعية الجهازية (رافع للضغط).
- أما بالنسبة لتأثيره على أوعية الكلية فيؤثر على **الشُرَين الصادر EA** أكثر من الوارد مما يرفع الضغط ضمن الكبة الكلوية ويزيد من قيمة الـ GFR (أي يحافظ على قيمة مقبولة للـ GFR رغم نقص تروية الكلية).

2. يحرّض قشر الكظر على إفراز الألدوستيرون:

- الذي يمارس تأثيره على **الأنبوب البعيد** فيزيد من عود امتصاص الصوديوم (مع الماء)، بهدف رفع حجم الدم (للطبيعي).

يجب التمييز بين حالتين لفرط الألدوستيرون:

- **فرط إفراز الألدوستيرون البدئي (داء كون):** يحدث نتيجة خلل في قشر الكظر كفرط التصنع البدئي فيه والذي يسبب زيادة في الألدوستيرون، ويكون الرينين في هذه الحالة مثبطاً.
- **فرط إفراز الألدوستيرون الثانوي:** هو أشيع بكثير من البدئي، ويحدث استجابةً لزيادة إفراز الرينين، وذلك في حالات نقص تروية الكلية (النفروز، تشمع الكبد، قصور القلب {أيمن أو شامل}، المخمصة، تضيق الشريان الكلوي أحادي الجانب).

القصور الكلوي Renal Failure

❖ يحدث **قصور كلوي حاد** عابر بسبب نقص الحجم وبالتالي نقص الدم الوارد إلى الكليتين.

❖ يكون القصور **قبل كلوي** لكونه ناتج عن مشكلة قبل كلوية، ويتظاهر بارتفاع خفيف في البولة والكرياتينين.

❖ كما يعد **القصور الكلوي المزمن** أحد الاختلاطات البعيدة للمتلازمة النفروزية بسبب تنخر الكبب والأنابيب البولية (باستثناء الداء قليل التبدلات إذ يستجيب بشكل جيد على الكورتيزون).

زيادة الأُهبة للخثارات Hypercoagulability

يزداد خطر إمكانية تشكل خثارات نتيجة تضافر العوامل الثلاثة التالية: (هام)

1. زيادة نشاط الكبد لتعويض نقص البروتينات، فينتج بذلك كميات كبيرة من عوامل التخثر.
2. زيادة تركيز الصفيحات في الدم نتيجة نقص حجم الدم إلى جانب زيادة اللزوجة الدموية.
3. خسارة البروتينات المضادة للتخثر في البول، **وأهمها**:

أنتي ترومبين III، بلاسمينوجين، Protein S، Protein C.

يالنتيجة يكون هناك زيادة في خطر حدوث التهاب الوريد الخثري (DVT) وحدوث صمات رئوية، لذلك يُنصح مرضى النفروز **بالراحة النسبية وليس التامة** (خوفاً من الخثار).

فرط شحوم الدم Hyperlipidemia

- نصادفه في معظم حالات النفروز (90% من الحالات) حيث نلاحظ ارتفاع الكوليسترول الكلي على حساب الكولسترول منخفض الكثافة LDL وVLDL والشحوم الثلاثية، في حين يُطرح HDL عبر البول مسبباً البيلة الشحمية المشاهدة في النفروز. (هام)
- وبما أن ارتفاع الشحوم يؤهب إلى تشكل العصائد الشريانية، لذا لابد من وقاية المريض بخفض الشحوم لديه وذلك بإعطائه خافضات الشحوم وأهمها **الستاتينات**.

الحبن Ascites (أرشيف)

- قد يحدث حبن في سياق النفروز، ويكون ممال البروتين فيه **منخفضاً** (نتعي Transudate).[5]
- كما أن الحبن يكون **حبن حر** (غير محجب) أي نجد أصمية متنقلة بالفحص.

هنا لا يفيد البزل في علاج الحبن لأنه سيعود للتشكل من جديد، إنما يجب علاج النفروز، فنلاحظ زوال الحبن بتحسن النفروز.

زيادة الأُهبة للإنتانات Infection

- تُعتبر هذه الحالة من الاختلاطات الخطيرة، وتحدث بسبب:
  1. خسارة الغلوبيولينات المناعية في البول.
  2. تشكل السوائل خارج الأوعية وسطاً ملائماً لنمو الجراثيم.أرشيف
  3. نقص الفعالية القاتلة للجراثيم في الكريات البيض.أرشيف
- تعد **الإنتانات الرئوية** التي تسببها المكورات الرئوية أخطر الإنتانات في هذه الحالة.
- قد يؤدي نز السوائل من الجلد (نتيجة الوذمات الشديدة) إلى تشكل بيئة مناسبة لنمو الجراثيم مما يؤهب **لالتهاب النسيج الخلوي** (التهاب الهلل Cellulitis).

[5] الحبن عالي ممال الألبومين (SAAG ≥1.1) يكون لأسباب متعلقة بفرط توتر وريد الباب سواءً كبدية أو خارج كبدية مثل تشمع الكبد والكبد القلابي ونقائل كبدية، خلاف ذلك يكون الحبن منخفض ممال الألبومين (SAAG<1.1) ويعني أنّ السبب مغاير لفرط توتر وريد الباب مثل الحبن الناجم عن السل والحبن في سياق المتلازمة النفروزية.

نقص كالسيوم الدم Hypocalcemia

- يحدث نقص لكالسيوم الدم بآليتين:
  1. طرح 25-hydroxy vitamin D الذي يصنّعه الكبد في البول مما يؤدي إلى نقص في تصنيع **فيتامين D الفعال**، وبالتالي نقص الكالسيوم الحر.
  2. نقص الكالسيوم نتيجة ضياع **البروتينات الرابطة** له مع البول والذي يؤدي إلى نقص الكالسيوم الكلي (لكنّ الكالسيوم الحر يبقى ثابتاً).[6]
- وهذا يؤهّب لحدوث نوبات تكزز تعالج عرضياً بإعطاء الكالسيوم وفيتامين D.

يرتبط 45% من الكالسيوم مع الألبومين، 10% مع الفوسفات، 45% بشكل قسم حر فعال.

توازن آزوتي سلبي Negative Nitrogen Balance

- إنّ ضياع البروتين بالبول يجعل التوازن الآزوتي سلبياً (الضائع أكثر من الوارد)، مما يؤدي إلى دنف ونقص تغذية.
- لا يعالج نقص البروتينات في النفروزية بزيادة الوارد الغذائي منه، فكلما زادت البروتينات في الطعام زاد طرحها في البول،
- فالحمية عند مرضى التناذر النفروزي **حمية سوية البروتين** بعكس التشمع الكبدي الذي يفيد فيه تعويض البروتينات خاصةً الألبومين.

الأزمة النفروزية

- هي إحدى اختلاطات المتلازمة النفروزية، فقد يأتي مريض النفروز بهجمة **ألم بطني حاد** تقلّد البطن الجراحي، نتيجة وذمة شديدة بالمصليات تستمر لعدة أيام ثم تزول.
- هنا يجب الانتباه إلى أنّ هذه الحالة ليست حالة جراحية **ولا يجب أن يتم فتح البطن**.[7]
- **العلاج**: عرضي بالمسكنات، الراحة، خافضات الحرارة، المدرات.

[6] قاعدة: الجسم يحاول دوماً الحفاظ على تركيز القسم الحر من الكالسيوم ثابتاً، فعند نقص البروتينات في سياق النفروز يتحول الجزء من الكالسيوم الذي كان مرتبطاً مع الألبومين إلى كالسيوم حر، عندها يصحح الجسم زيادة الكالسيوم المتشرد فيطرح جزءاً منه ليعودَ مستوى الكالسيوم المتشرد للطبيعي لكنّ الكالسيوم الكلي يكون قد انخفض.

[7] التشخيص التفريقي للحالات غير الجراحية للألم البطني الحاد: (هجمة FMF، بورفيريا حادة متقطعة، تسمم بالرصاص...) ذكرت جميعها في الآفات الكبية الثانوية غير المناعية.

صورتان توضحان تغير موقع الوذمات الانطباعية في النفروز: حول الأجفان صباحاً عند الاستيقاظ (يسار)، وفي الطرفين السفليين مع تقدم ساعات النهار(يمين)

أسباب المتلازمة النفروزية

الداء قليل التبدلات Minimal Changes Disease

- يشكل 90٪ من أسباب النفروز عند الأطفال وحوالي 50٪ من أسبابه عند البالغين.[8]
- يكون النفروز في هذه الحالة من النمط النقي. (ستشرح خلال المحاضرة)
- يتميز أنّه يحدث فجأةً إذ يستيقظ الطفل صباحاً بوذمات وزيادة في الوزن وكميات قليلة من البول وربما حبن.
- الآلية الإمراضية تشمل خللاً في استطالات الخلايا القدمية حيث تلتحم النتوءات القدمية وتزول سلبية الغشاء القاعدي.
- لا نشاهد أي تغير مرضي بالمجهر الضوئي أو التألق المناعي (ومن هنا جاء اسم هذا الداء)، لكن بالمجهر الإلكتروني نستطيع كشف إمحاء Effacement استطالات الخلايا القدمية.

كل وذمة فجائية عند طفل هي داء قليل التبدلات (نفروز دهني) حتى يثبت العكس.

[8] ورد في المراجع: MCD يشكل 90٪ من أسباب النفروز البدئي عند الأطفال، 50٪ من أسبابه عند المراهقين وصغار البالغين، و10٪ عند البالغين، بينما أشيع سبب للمتلازمة النفروزية البدئية عند البالغين هو تصلب الكبيبات القطعي البؤري FSGS.

نفروز تالٍ للالتهاب كبب وكلية

- تتفاقم أذية الغشاء القاعدي مع تقدم الآفة في التهابات الكبب والكلية البدئية والثانوية، وتسمى هذه الحالة المتلازمة النفروزية التالية لالتهاب الكبب والكلية.
- قد تتظاهر بعض الحالات الشديدة من التهاب الكبب والكلية (خاصةً البدئية) بالنفروز مباشرةً.
- يكون النفروز في التهاب الكبب والكلية من النمط غير النقي. (سيشرح تباعاً)

نفروز متطور عن السكري

- قد يحدث النفروز في سياق تطور المرض عند المصابين بالسكري، وذلك بسبب تنكس وتخرب بنية الغشاء القاعدي مما يسمح للبروتينات بالانسلال والمرور عبره.
- إذ تتطور البيلة البروتينية لديهم من خفيفة إلى متوسطة إلى أن تصبح بيلة نفروزية.
- يسمى النفروز عند مريض السكري (عادةً بعد 10_5 سنوات من حدوث البيلة الألبومينية المجهرية) بتناذر كيمل ستيل ويلسون Kimmelstiel-Wilson[9].

تمر الأذية الكبية في سياق السكري بالمراحل التالية:

- **المرحلة الأولى:** زيادة الرشح الكبي وزيادة حجم الكبب وهنا يكون ألبومين البول طبيعي.
- **المرحلة الثانية:** يتأذى الغشاء القاعدي ويفقد شحنته السلبية فيبدأ بتسريب البروتينات بشكل مجهري ثم صريح إلى أن يصل للمرحلة النفروزية (تناذر كيميلستيل ويلسون).
- **المرحلة الثالثة:** القصور الكلوي المزمن.

آفات تحسسية[10]

- نصادف في حالات نادرة بعد التعرض للدغات الحشرات وذمات وبيلة بروتينية تشير لنفروز.
- تدبير هذه الحالة يتم بالمتابعة فقط، ويمكن استخدام كميات قليلة من الكورتيزون.

[9] أرشيف.

[10] أرشيف.

الأدوية

- قد تحدث أعراض نفروزية بعد استخدام أدوية مثل: (أملاح الذهب، أملاح الزئبق، الكابتوبريل، الديبينسيلامين...)، تسمى هذه الحالة **النفروز الدوائي**.
- تتراجع الأعراض النفروزية هنا بمجرد **إيقاف الدواء**، ولا نحتاج إلى خزعة أو كورتيزون.

خثرة الوريد الكلوي

- يترافق النفروز مع خثرة الوريد الكلوي في 40% من الحالات (كسبب أو نتيجة للنفروز).
- تعتبر إصابة نادرة، يحدث فيها بيلة بروتينية كبيرة تتجاوز الـ 24-30 غ، وتعتبر البيلة البروتينية في هذه الحالة من **أشد البيلات البروتينية** (ويماثلها في ذلك الداء النشواني).
- لا يوجد إلى الآن وسيلة لاكتشاف فيما إذا كانت الخثرة هي السبب في إحداث النفروز أم أنها نتيجة من نتائج حدوثه حتى باستخدام التصوير الوعائي، ويعتبر **فتح الجثة** هو الوسيلة الوحيدة لمعرفة المسبب من النتيجة، حيث أنه:
  - ✓ إذا كانت الخثرة ممتدة من الأوعية الصغيرة باتجاه الأوعية الأكبر وصولاً للوريد الكلوي، يكون **النفروز هو المسبب والخثرة هي النتيجة**.
  - ✓ أما إذا كانت الخثرة متوضعة في الوريد الكلوي فقط، تكون **خثرة الوريد الكلوي هي المسبب والنفروز هو النتيجة**.

أشد البِيلات البروتينية في النفروز تحدث في سياق النشواني وخثرة الوريد الكلوي.

سنتحدث عن كلا نمطي النفروز النقي وغير النقي...

النفروز النقي وغير النقي هام

النفروز النقي

- ❖ **يتحسن** هذا الشكل غالباً على العلاج بالكورتيزون.

مخبرياً:

- تكون القيمة المخبرية الشاذة الوحيدة بتحليل البول هي **ارتفاع بروتين البول**.
- أي أننا لا نجد في فحص البول في المتلازمة النفروزية النقية كريات حمراء أو أسطوانات.

سريرياً:

- عند مريض النفروز النقي نجد سريرياً **فقط وذمات**.
- أي لا نجد ارتفاع في الضغط الشرياني، أو قصور كلوي، ولا نجد التهاب كبب وكلية.

النفروز غير النقي

❖ هذا الشكل هو عبارة عن تناذر كبي موجود سابقاً وتطور إلى نفروز وغالباً يكون **معنداً**.

مخبرياً:

- تترافق البيلة البروتينية مع ارتفاع في **الكريات الحمراء** وظهور **أسطوانات الكريات الحمر**.

سريرياً:

- نجد بالإضافة إلى الوذمات، **ارتفاع في الضغط الشرياني**، **وقصور كلوي**.

جدول للمقارنة بين نمطي النفروز:

الصنف	النفروز النقي	النفروز غير النقي
مخبرياً	بيلة بروتينية معزولة والألبومين بالرحلان يشكل >85% منها	تناذر كبي مع بيلة بروتينية والألبومين بالرحلان يشكل <75%
سريرياً	لا يوجد ارتفاع توتر شرياني أو قصور كلوي	قد يتواجد ارتفاع توتر شرياني أو قصور كلوي أو كلاهما
الاستجابة للكورتيزون	غالباً استجابة جيدة	غالباً نحتاج لمثبطات المناعة مع الكورتيزون (قد يستجيب أو لا)
الإنذار	جيد غالباً	سيئ عادةً (حسب السبب)

تدبير المتلازمة النفروزية

خزعة الكلية

الهدف من الخزعة:

- تأكيد التشخيص.
- تحديد سبب النفروز.
- تحديد المعالجة والإنذار.

الشروط الواجب مراعاتها عند خزع الكلية:

- إيقاف المميعات والأسبرين تجنباً للنزف.
- الضغط الشرياني طبيعي.
- غياب الإنتان البولي.

الحالات التي لا يستطب فيها خزعة كلية:

1. التناذر النفروزي عند الأطفال:

- وذلك لأن 90% من اعتلالات الكبب والكلية لديهم تكون من النمط قليل التبدلات MCD، والذي لا يبدي أي تغيرات على المجهر الضوئي، فنبدأ **بالعلاج فوراً**، لكن نلجأ للخزعة في حال عنّدت على العلاج.

الداء قليل التبدلات هو الأسلم إنذاراً ويستجيب بشكل جيد على الستيروئيدات.

2. النفروز الدوائي:

- إذا كان المريض يتناول دواء (مثل أملاح الذهب، والديبينسيلامين....) هنا نقوم **بإيقاف الدواء** فقط دون أي إجراء آخر، وإذا لم يتحسن نلجأ للخزعة.

3. النفروز عند مرضى السكري:

- إذا تطور النفروز لدى مريض السكري نقوم بفحص قعر العين، وهنا نصادف حالتين:

A. **فحص طبيعي**: هنا يجب أخذ خزعة كلية، فقد يكون النفروز ناتجاً عن آفة أخرى غير السكري.

B. **اعتلال شبكية سكري**: هنا يكون النفروز ناتجاً عن السكري ولا داعي لإجراء خزعة.

لا يمكن معالجة مرضى السكري بإعطاء الكورتيزون ولا مثبطات المناعة فيتعذر العلاج في هذه الحالة ولا يبقى أمام المريض سوى العلاج العرضي.أرشيف

4. النفروز في سياق حمى البحر الأبيض المتوسط FMF:

- فالسبب غالباً هو تطور الداء النشواني الثانوي على أرضية حمى البحر الأبيض المتوسط بسبب إنتاج أحد بروتينات الطور الحاد (SAA) في الهجمات الحادة للـ FMF، و**الكولشيسين** يمنع تطور النشواني.(ذكرت بشكل مفصّل في محاضرة الآفات الكبية الثانوية غير المناعية)

هاام: فيما عدا الحالات السابقة لا يجوز أبداً البدء بالعلاج دون إجراء خزعة.

العلاج العرضي

❖ يجب البدء بالعلاج العرضي فور تشخيص النفروز، لتخفيف الوذمات وتجنباً للاختلاطات المحتملة من صمات وغيرها ويشمل العلاج العرضي ما يلي:

1. الراحة:

- الراحة عند مريض النفروز راحة **نسبية وليست تامة** على عكس التهاب الكبب والكلية الحاد الذي يحتاج إلى الراحة التامة.
- لذلك يجب على مريض النفروز تجنب النشاط الزائد، وأيضاً تجنب الاستلقاء المديد خوفاً من تشكل الصمات ولاسيما الصمة الرئوية.

2. المدرات: (هام)

- يجب إعطاء المدرات لكل حالة نفروز وذلك لتخفيف الوذمات وإراحة المريض.
- إن أفضل مدر يمكن إعطاؤه هو **السبيرونولاكتون** لأنه معاكس للألدوستيرون، وهذا الأخير يكون مرتفعاً بشكل ثانوي في حالة النفروز كما ذكرنا.
- إلا أن السبيرونولاكتون مدر ضعيف لذلك يجب مشاركته مع مدر آخر من **المدرات التيازيدية** (وليس مدرات العروة لأنّها قوية جداً والمريض أساساً متجفف ولديه نقص حجم)[11].

[11] إضافة مهمة: يعدّ السبيرونولاكتون من المدرّات الضعيفة نسبياً، لذلك في حال حدثت وذمات شديدة في النفروز (تترافق مع وذمة رئة مثلاً) يمكن أن نضيف مدرّات العروة (القوية سريعة التأثير) إلى جانب السبيرونولاكتون، علماً أن الدكتور ذكر أن النفروز نادراً ما يسبب وذمات شديدة لذلك لا نعطي مدرات العروة في الحالات العادية.

3. المميعات:

- رأينا أن مريض المتلازمة النفروزية لديه تأهب للخثارات لذلك من الجيد إعطاؤه بعض المميعات لوقايته من الصمات ومن المميعات المستخدمة: الهيبارين والغليكسان.

من المهم إجراء خزعة كلية قبل إعطاء المميعات لتجنب النزف أثناء إجراء الخزعة.

4. الحمية: (هام)

- الحمية عند مريض النفروز هي حمية: معتدلة البروتين، عديمة الملح تماماً.
- كذلك تكون الحمية قليلة النشويات (بسبب العلاج بالستيروئيدات)، وقليلة الشحوم (لأن الشحوم مرتفعة أساساً في سياق المرض).

تكون الحمية عديمة الملح كي نمنع (قدر المستطاع) وصول الملح إلى الأنبوب المعوج البعيد، فبمجرد وصول الصوديوم سيُمتص تحت تأثير الألدوستيرون ويسحب معه الماء مما يؤدي إلى مزيد من الوذمات.

ملاحظات:

- من الجيد إعطاء الكالسيوم لمريض متلازمة نفروزية لأنه كما رأينا يكون منخفضاً لديه.
- أيضا من المفيد إعطاؤه بعض الصادات للوقاية من الإنتانات.
- يجب تنبيه المريض إلى تجنب الأماكن المزدحمة، وكذلك تجنب الأطعمة غير المنزلية خوفاً من الإصابة بأي عدوى ولاسيما ذوات الرئة لأن المريض مؤهب للإنتانات، بالإضافة إلى أنه في سياق العلاج سيستخدم الكورتيزون ومثبطات المناعة (كما سيمر معنا) مما سيقلل من مناعته.

العلاج السببي

- ❖ يتضمن العلاج السببي الكورتيزون أو مثبطات المناعة ويُحدد العلاج حسب نتيجة الخزعة.
- ❖ يهمنا العلاج السببي لأن العلاج العرضي لا يوقف تطور المرض وإنما يخفف أعراضه فقط، وقد يتجه المريض نحو القصور الكلوي ويضطر حينها إلى الغسيل المستمر أو زرع الكلية.
- ❖ يكون العلاج السببي لمدةٍ أقصاها 3 أشهر لأننا لا نستطيع إعطاء المريض جرعات عالية من الكورتيزون أو مثبطات المناعة لفترات طويلة نظراً لتأثيراتها الجانبية كما سنرى.

العلاج بالكورتيزون:

- عند الأطفال: 1.5-2 mg/kg بريدنيزولون في اليوم.
- عند البالغين: 1 mg/kg بريدنيزولون في اليوم.
- مرضى النفروز هم أكثر مرضى استعمالاً للكورتيزون، ويعطى كل مريض جرعة صباحية وجرعة ظهراً ولا يعطي مساءً.
- يحتاج الكورتيزون ل7_6 أيام لتبدأ فعاليته لذا نبدأ بالمدرات في حال كانت الوذمات شديدة.
- يعمل الكورتيزون على تصحيح الخلل في الغشاء القاعدي وشحنته.
- نطلب من المريض القيام بفحص البول والراسب كل **أسبوعين** لكشف البيلة البروتينية، ومعرفة مدى الاستجابة، وهنا نميز 3 حالات:

1. النفروز الحساس للكورتيزون Corticosensitive:

- ✓ تختفي البيلة البروتينية والوذمات بعد 3-4 أسابيع وتعود بروتينات الدم إلى مستواها الطبيعي.
- ✓ يُشاهد هذا النمط عند الأطفال غالباً.
- ✓ نقوم بعد ذلك بسحب الكورتيزون تدريجياً وذلك بتخفيض الجرعة بالتدريج (مثلاً بتخفيضها بمقدار 5 ملغ كل أسبوع أو إعطاء الجرعة مرة كل يومين بدل كل يوم) إلى أن نوقف إعطاء الدواء بشكل تام.
- ✓ وبشكل عام فإننا نستمر بالتخفيض التدريجي لمدة 3-6 أشهر ويمنع منعاً باتاً سحب الدواء بشكل مفاجئ.
- ✓ من الممكن حدوث النكس بعد عدة سنوات في حالات نادرة.

2. النفروز المعتمد على الكورتيزون Corticodependent:

- ✓ تختفي البيلة البروتينية أثناء العلاج بالكورتيزون، لكنها تعود للظهور من جديد بمجرد إيقاف الكورتيزون أو خفضه عن حد معين.

3. النفروز المعند على الكورتيزون Corticoresistant:

- ✓ تبقى البيلة البروتينية ثابتة ولا تتحسن بالرغم من العلاج لمدة 6-8 أسابيع.

العلاج بمثبطات المناعة:

- نلجأ للعلاج "التجريبي" بمثبطات المناعة (السيكلوفوسفاميد – الكلورامبوسيل – الأزاثيوبرين – السيكلوسبورين...) في حالة النفروز المعتمد أو المعند على الكورتيزون.

في حال لم يستجب المريض للعلاج بمثبطات المناعة والكورتيزون ولم تكشف الخزعة السبب، قد لا يبقى أمام المريض سوى العلاج العرضي.

حالة خاصّة:

- عند مرضى النفروز غير المستجيبين على العلاج الذين تم وضعهم على العلاج العرضي بالمدرات وغيرها قد يراجعون المشفى بعد مدة من الزمن بتحسن عفوي للوذمات أو زوالها، ولكن مع ارتفاع في كرياتينين الدم، فماذا حدث؟
  - ✓ إنّ ارتفاع الكرياتينين في هذه الحالة يدل على حصول القصور الكلوي المزمن، أي أنّ حوالي 70% من الكبب قد تخربت، ما ينذر بسوء الحالة، فيضطر المريض بعدها إلى اللجوء لغسيل الكلى (التحال) أو الزرع.
  - ✓ أما توقف البروتين عن الخروج مع البول فيكون ناجماً عن التليف الكبي وتوقف معظم الكبب عن العمل فتختفي البيلة البروتينية وتتحسن الوذمات (ولكن يا ليتها لم تتحسن).

الاختلاطات الناجمة عن العلاج

الستيروئيدات القشرية

- إن الإعطاء المديد للكورتيزون (لعدة أشهر) يحمل العديد من الاختلاطات أهمها متلازمة كوشينغ الدوائية (شعرانية، تخلخل عظام، بدانة مركزية، اضطراب الطمث، تثدي، عد دوائي، تشققات أرجوانية في جلد البطن، تأخر نمو عند الأطفال، **سكري ثانوي**...)
- من التأثيرات الأخرى: ارتفاع توتر شرياني، كبح الجهاز المناعي، اضطرابات نفسية، نخرة عظمية في رأس الفخذ، قصور قشر الكظر الحاد عند إيقاف العلاج بالكورتيزون فجأة.
- لذلك عند استخدام الكورتيزون لابد من تعويض الكلس والتخفيف من تناول الملح والحلويات والنشويات لأنها تفاقم متلازمة كوشينغ أما الفواكه والخضراوات فتأثيرها قليل ولا نمنع المريض منها.

- كما يسبب الكورتيزون ارتفاعاً في تعداد الـ WBCs دون وجود إنتان عند المريض.

مثبطات المناعة

- تسبب العديد من الاختلاطات كاللوكيميا ونقص الصفيحات...
- ومن أهم الاختلاطات الإنتانات الانتهازية فالمريض مضعف مناعياً حتى قبل استخدام المثبطات بسبب ضياع البروتين وتوازن الآزوت السلبي، مما يفاقم ضعف مناعته عند إعطاء مثبطات المناعة. (هام)
- يجب تخفيف جرعة مثبطات المناعة عند مريض الذئبة الحمامية لوجود نقص لديه في جميع عناصر الدم Pancytopenia.
- فقد تسبب أضعف الأخماج كالمبيضات البيض خطراً مهدداً للحياة عند هؤلاء المرضى.
- كما أنّ التجمعات الكبيرة في الأماكن المغلقة التي تستخدم المكيفات تمثل بيئة محببة لتكاثر الليجيونيلا، فيجب تجنب هذه التجمعات.[12]

لذا يجب على المرضى الوقاية بارتداء كمامات وتجنب التجمعات والازدحام والأغبرة.

السبيرونولاكتون[13]

- السبيرونولاكتون هو مدر ولكنه ذو تركيب مضاد أندروجيني ومن هنا تنشأ الاختلاطات عند استخدامه فهو يسبب:
  - عند الرجال: تثدي، عنانة.
  - عند النساء: اضطراب طمث.

[12] أرشيف

[13] أرشيف

ملاحظات: (هام)

- نادراً ما يحدث وذمة رئة في سياق المتلازمة النفروزية وهنا نضطر لاستخدام مدرات العروة إلى جانب السبيرونولاكتون.
- التغير في معادلة ستارلينغ المسبب للنفروز هو نقص الضغط الجرمي الشعري.
- نشاهد غياب الوذمات في النفروز بحالتين: الداء النشواني، تطور الحالة لقصور مزمن.
- في المتلازمة النفروزية هناك تأهب للخثار (وليس للنزف).
- في المتلازمة النفروزية الضغط الشرياني والضغط الوريدي المركزي طبيعيان على عكس المتلازمة الكبية التي يشاهد فها ارتفاع في كليهما.
- MCD ذو إنذار جيد؛ فهو حساس للكورتيزون عند الأطفال بنسبة 90% أما عند البالغين تنخفض النسبة لحوالي 50_70% وتتأخر لديهم الاستجابة لفترة أطول.
- أهم اختلاط للنفروز عند الكبار هو الميل للخثار أما عند الأطفال كثرة الإنتانات.
- أشيع سبب للنفروز الثانوي عند الكبار هو السكري.
- في النفروز يرشح عبر الكبب 60_80 غ بروتين/يوم ويعاد امتصاص معظم هذه الكمية وما تبقى يظهر بالبول.
- في النفروز تكون كمية الصوديوم الإجمالية في الجسم مرتفعة بسبب الألدوستيرونية الثانوية، بينما كميته في الدم طبيعية بسبب هروبه للحيز الخلالي.

إلى هنا نصلُ وإيّاكم إلى نهايةِ محاضرتِنا، لا تنسونا
من صالحِ دُعائِكم...