التهابات الكبب والكلية الثانوية بآلية مناعية

04 د. عدنان الصباغ

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

12/10/2021

باطنة كلية | Nephrology

RB Medicine

السّلام عليكم ^_^

بعد أن تحدثنا عن الالتهابات الكبية البدئية لنأخذ استراحة قصيرة ونخوض في موضوعٍ ممتعٍ من الالتهابات الكبية الثانوية ونخص حديثنا بالالتهابات التي تحدث بآلية مناعية..
نأمل أن نكون قد وفقنا بتقديم مادة علمية دقيقة..
ادرسوها بِحُبٍّ ^_^ باسمه تعالى نبدأ..

فهرس المحتويات

العنوان	الصفحة
مقدمة	2
الذئبة الحمامية الجهازية	3
التهابات الأوعية	9
اعتلال الأوعية الدقيق الخثاري	19
التصلب المجموعي المترقي	26

ALKAMAL
1212050304

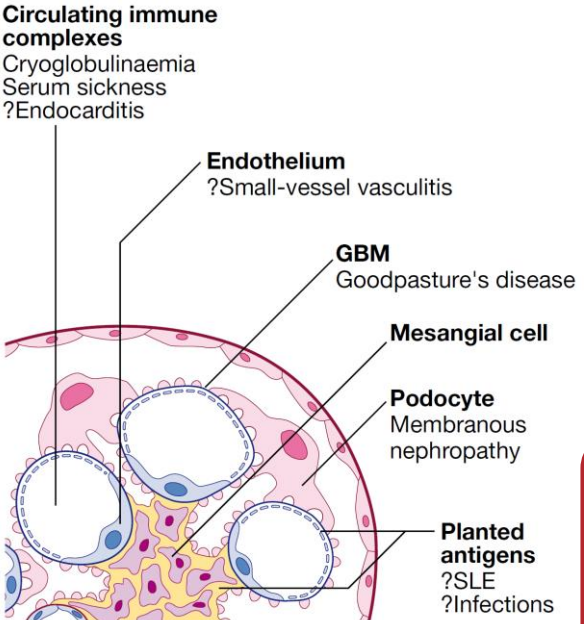
مقدمة

- نقصد بالتهاب الكبب والكلية الثانوي وجود إصابة كبيّة في سياق **مرض جهازي**، بمعنى أنّ هذه الإصابة الكبية تكون تظاهراً ضمن مجموعة تظاهرات وعلامات جهازية أخرى تابعة للمرض المسبب، وهذا ما يجعل تشخيصها **سهل** نسبياً بوجود الاستجواب الصحيح للمريض عن كل الأعراض التي يعاني منها.
- وتعدّ التهابات الكبب الثانوية **شائعة**، وكذلك فإنّ إنذارها أفضل من البدئية نظراً لمعرفة السبب والاستجابة الجيدة للعلاج نسبياً رغم خطورتها (يستفيد المرضى من العلاج أما في البدئية فغالباً لا يستفيدون).
- تقسم التهابات الكبب والكلية الثانوية بشكل رئيسي إلى قسمين:

1. التهابات الكبب والكلية الثانوية بآلية مناعية:

- نقصد بها التهابات الكبب والكلية التي تحصل في **سياق أمراض جهازية مناعية** (ضد، معقدات مناعية...)، وسندرس من هذه الأمراض:

1. **الذئبة الحمامية الجهازية** Systemic Lupus Erythematosus (SLE).
2. **التهابات الأوعية** Vasculitis.
3. **اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري** Thrombotic Microangiopathy، **والذي يتضمن مرضين اثنين كما سنرى:**
   - **فرفرية نقص الصفيحات الخثارية** Thrompotic Thrombocytopenic Purpura.
   - **المتلازمة الانحلالية اليوريميائية** Hemolytic Uremic Syndrome.
4. **التصلّب المجموعي المترقي** Progressive Systemic Sclerosis.



2. التهابات الكبب والكلية الثانوية بآلية غير مناعية:

- **التي يمكن أن تكون في سياق:**

1. **أمراض استقلابية (السكري والداء النشواني).**
2. **إنتانات.**
3. **خباثات.**

تختلف الالتهابات الثانوية فيما بينها بمكان حدوث الأذية والصورة جانباً تبيّن ذلك وهي للإثراء

سنتحدث في محاضرتنا هذه عن التهابات الكبب والكلية بآلية مناعية ولنبدأ مع الذئبة الحمامية..

أولاً: الذئبة الحمامية الجهازية Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

تعريف: هام

- مرض مناعي ذاتي مجهول السبب يؤدي إلى التهاب وأذية نسيجية في عدة أعضاء من الجسم ومنها الكلية، وهو من الأمراض التي لا تشفى وإنما تمرّ بفترات **هجوع طويلة** في 80% من الحالات، لذلك يكون هدفنا من العلاج هو إطالة فترة الهجوع والتخفيف من حدة الهجمة.
- يحدث بشكلٍ أشيع عند النساء بأعمار مبكرة (20-40 سنة) ويسمى **مرض الشابات** في مقتبل العمر.

هناك أنواع أخرى غير جهازية من الذئبة تتركز الإصابة فيها في الجلد والمفاصل دون وجود أذية جهازية (حينها تدعى بالذئبة الحمامية فقط ويكون إنذارها أفضل)، أما عند إصابتها الكليتين تدعى بالذئبة الحمامية الجهازية.

الآلية الإمراضية:

- تتشكل أضداد ضد نوى الجسم ذاته ومكوناتها، مما يؤدي إلى تشكُّل **معقدات مناعية** (ضد ومستضد) تترسب في أنسجة الجسم المختلفة، مثيرةً بدورها ردّ فعلٍ التهابيٍّ **تتواسطه المتممة** وبالتالي حدوث التهاب في الأوعية الدموية وأذية النسج المختلفة.

أهم الموجودات السريرية:

1. أعراض عامة غير نوعية بسبب الحالة الالتهابية المزمنة:

- نقص وزن
- تعب وحرارة.
- هيكلية (آلام عضلية ومفصلية).

2. تظاهرات جلدية:

- تضم علامات جلدية واضحة نشخصها منذ دخول المريضة إلى العيادة وهي:

- طفح الفراشة Butterfly Rash (انظر الصورة جانباً).
- ذأب قرصي Discoid Lupus Erythematosus.
- تساقط أشعار Alopecia.
- قلاعات متكررة.
- تحسس ضيائي Photosensitivity.
- ظاهرة رينو Raynaud Phenomenon.
- ذأب حمامي.

3. التهاب مصليات Serositis:

- التهاب تأمور والتهاب جنب، واللذان يتظاهران بانصبابات وألم صدري، وقد يسبب التهاب بريتوان.

4. التهاب مفاصل Arthritis:

- يتظاهر بآلام مفصلية (قد يكون العرَض الأول عند معظم المرضى).

5. وذمات Oedema:

- بشكلٍ تالٍ لإصابة قلبية أو كلوية.

أهم الموجودات المخبرية: هام

- وجود **فقر دم شامل** Pancytopenia **غير معلل:** وهو نقص بكافة عناصر الدم RBCs, WBCs, Platelets، حيث يقوم الجسم بتشكيل أضداد تجاه عناصر الدم المختلفة (آلية مناعية) لذا يعتبر من أمراض المناعة الذاتية Autoimmune Disease.
- وجود أضداد النوى ANA،[1] وأضداد الدنا Anti-dsDNA.
- ارتفاع سرعة التثفل ESR.
- **نقص** عناصر المتممة (C3,C4): بسبب استهلاكها من قِبَل المعقدات المناعية.
- موجودات مخبرية (وسريرية) تدلُّ على وجود أذية كلوية، حيث يحدث ما يُسمى بـالتهاب الكلية الذئبي Lupus Nephritis، والذي سنفصل فيه في الفقرة التالية.

القصة السريرية الوصفية:

- شابة عمرها 20 سنة راجعت الطبيب بقصة وذمات، سقوط أشعار، آلام مفصلية، فقر دم (خضاب <6)، منذ 8 أشهر ← التشخيص الأرجح هو الذئبة الحمامية الجهازية.

التهاب الكلية الذئبي Lupus Nephritis (LN)

- تحدث الأذية الكلوية في سياق الذئبة الحمامية الجهازية SLE بسبب **ترسُّب المعقدات المناعية** في أماكن مختلفة من الكبب الكلوية، وعند وجود SLE فمن المؤكد وجود LN.
- على الرغم من أنّ إصابة النساء بالذئبة الجهازية هي الأشيع، إلا أنّ معدل الإصابة بالتهاب الكلية الذئبي LN بين جموع المصابين بالذئبة الجهازية متساوٍ بين الرجال والنساء.[2]

[1] إضافة من دافيدسون: سلبية ANA تنفي SLE لكن إيجابيته لا تؤكد وجود المرض.

[2] إضافة من Comprehensive Clinical Nephrology.

- إن الأذية الكلوية في سياق SLE غير ثابتة عند جميع المرضى فقد تتدرج:
  - **تظاهراتها السريرية**: بين مزمنة بطيئة السير وَ التهاب كبب وكلية متطوّر بسرعة.
  - **نتائجها المخبرية**: من تغيرات بسيطة في الرسابة البولية إلى متلازمة نفروزية صريحة.
  - **مظهرها النسيجي في الخزعة**.

يعدّ القصور الكلوي الحاصل في سياق LN السبب الرئيسي للوفاة عند مرضى الذئبة.

سريرياً:

- تصيب الذئبة الحمامية الجهازية الكليةَ **بشكلٍ حتميٍّ تقريباً** (100٪ من الحالات)، إلا أنّها لا تتظاهر سريرياً ولا مخبرياً إلا في ثلثي الحالات (70%).
- في ثلث الحالات الأخرى (30%)؛ بالرغم من وجود أذية كلوية إلا أنّه **لا تظهر على المريض أي أعراض سريرية** أو دلائل مخبرية على هذه الأذية، وتسمى هذه الحالة بالتهاب الكلية الذئبي الصامت "Silent" Lupus Nephritis، والذي لا يُكشف إلا بواسطة الخزعة وخاصةً عند دراستها بالمجهر الإلكتروني.

مخبرياً: هام

- بالإضافة إلى الموجودات المخبرية العامة في SLE (والتي ذكرناها سابقاً)، تتظاهر الإصابة مخبرياً في فحص البول والراسب بشكل **تناذر كبي**، أي نلاحظ رسابة فعالة تشمل:
  - بيلة دموية مع كريات حمراء مشوهة.
  - بيلة بروتينية تحت نفروزية (وسطياً 1-3 غ).
  - أسطوانات كريات حمراء.
- مع العلم أنه من الممكن أن يتظاهر LN بمتلازمة كبية أو متلازمة نفروزية وذلك بالتوافق غالباً مع الأنماط التشريحية المرضية التي سندرسها تالياً.

التشريح المرضي: هام

- يتميز الذأب بأنه **المقلّد الأكبر** لمعظم الأنماط التشريحية المرضية لالتهاب الكبب والكلية البدئية، بدءاً من عدم وجود تظاهر مرضي واضح انتهاءً بالتصلب الكامل (ممكن أن تقلد الالتهاب المنمي الغشائي والتصلبي) لذا لابد لنا من أخذ خزعة حتى لو كنا متأكدين من أنه

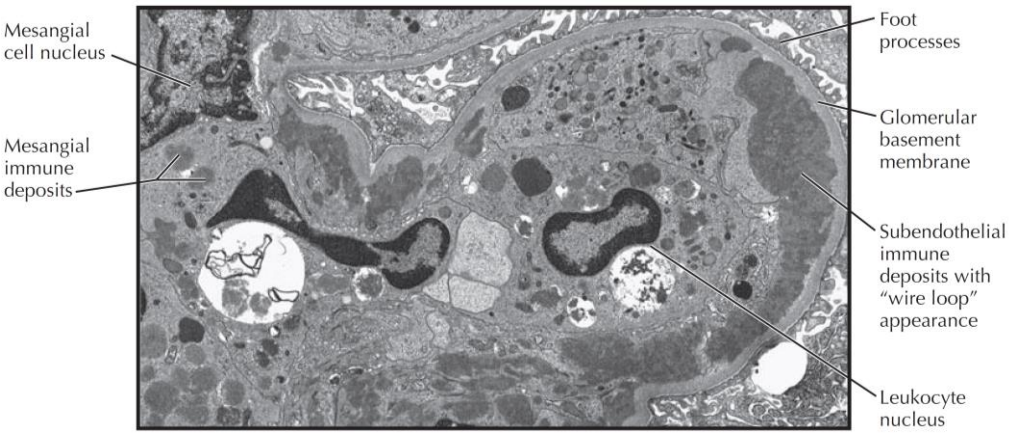
ذأب، وذلك بحسب النمط الهيستوباثولوجي ومكان توضُّع المعقدات المناعية في الكلية (في المسافات الميزانجيالية أو فوق الغشاء القاعدي أو تحته.. إلخ)، ويُقسم تبعاً لذلك إلى 6 أنماط[3]:

1. النمط I: Minimal Mesangial LN
   - تكون الوظيفة الكلوية طبيعية.
   - يشبه MCD.

2. النمط II: التهاب الكلية الذئبي المنمي الميزانجيالي Mesangial Proliferative LN:
   - قد يتظاهر ببيلة دموية مجهرية وبيلة بروتينية تحت نفروزية.

3. النمط III: التهاب الكلية الذئبي البؤري Focal LN.

4. النمط IV: التهاب الكلية الذئبي المنتشر Diffuse LN: هام
   - أخطر الأشكال وأشيعها.
   - عند إجراء خزعة لمريض في هذه المرحلة نلاحظ بالمجهر الالكتروني التوضع تحت البطاني للمعقدات المناعية، والتي تعطي شكلاً موضح في الصورة نطلق عليه **علامة عروة السلك Wire Loop**.



خزعة لمريض ذئبة من النمط الرابع، نلاحظ بالمجهر الالكتروني علامة عروة السلك

يتضمن كلا النمطين السابقين تظاهرات سريرية واضحة.

5. النمط V: التهاب كلية ذئبي غشائي Membranous LN:
   - البيلة البروتينية أشد ما يكون.

6. النمط VI: التهاب الكلية الذئبي المتصلب المتقدم Advanced Sclerosing LN: هام
   - يُلاحظ في هذا النمط تليفاً وتصلُّباً غير عكوس لـ 90٪ أو أكثر من الكبب الكلوية، والذي يمثل النتيجة النهائية لعدم علاج التهاب الكلية الذئبي (End Stage Renal Disease).

[3] سنقوم بتعدادها فقط، وسنورد شرح الأنماط وعلاجها تفصيلياً من أرشيف الأرشيف في ملحق الاكسترا علماً أنه لم يتم السؤال عنها في الدورات السابقة ولم يعطِها الدكتور ولكم حرية دراستها.

أهمية إجراء الخزعة في سياق الذئبة الحمامية الجهازية:

- نلجأ إلى إجراء خزعة عند مريض SLE عند وجود بيلة بروتينية (<500 mg/24 h)، رسابة بولية فعالة أو تراجع بالوظيفة الكلوية.
- لكن في الحقيقة إن إجراء خزعة الكلية في سياق الـSLE هو أمرٌ إجباريٌّ (حتى وإن كانت الإصابة مؤكدة) وذلك لتحديد مرحلة الإصابة وبالتالي توجيه العلاج (فالعلاج يختلف من مرحلة لأخرى) ومنه كلما أسرعنا في التشخيص كان الوضع أفضل.
- قد يُلاحَظ عند مريض الذئبة الحمامية اجتماع عدة أنواع من التهاب الكلية الذئبي آنفة الذكر، فقد يأخذ التهاب الكلية شكلاً ما ثم يتطوّر شكل آخر، وعند أي تغيّر بالصورة السريرية يجب أن يُعاد إجراء الخزعة.

العلاج: هام

1. علاج الذئبة الجلدية والمفصليّة (الذئبة غير الجهازية):

- **يتم استخدام مضادات الملاريا** (Hydroxychloroquine) **وNSAIDs (للتسكين) بشكلٍ أساسي، كما يمكن استخدام الستيروئيدات الموضعية أو الفموية، ولها إنذار جيّد بعد العلاج.**

2. الذئبة الجهازية (التهاب الكلية الذئبي):

- **إنّ علاج الذئبة الجهازية بشكلٍ عام يقوم على <u>الستيروئيدات القشرية Corticosteroids</u> <u>ومثبطات المناعة Immunosuppressive Agents</u>، مثل:**
  - ✓ **سيكلوسبورين.**
  - ✓ **سيكلوفوسفاميد** Cyclophosphamide **(اسمه التجاري** Endoxan**).**
  - ✓ **ميكوفينوليت موفيتيل** Mycophenolate Mofetil**.**
- **أغلب الآفات تتراجع على العلاج الدائم ولا تتحول إلى قصور ولا بد أن يبقى المريض تحت المراقبة.**
- **كما ذكرنا يختلف العلاج وطريقته بحسب كل نمط من أنماط التهاب الكلية الذئبي LN:**
  - ✓ **في النمط الأخير VI من LN (التهاب الكلية الذئبي المتصلّب) أو عند المرضى الذين طوروا الداء الكلوي الانتهائي ESRD، لن يستفيد المريض في هذه الحالة على مثبطات المناعة وتعدّ هذه المرحلة استطباباً <u>لزرع كلية</u>.**
  - ✓ **يستخدم مريض الزرع الكلوي الكورتيزون ومثبطات المناعة، وهي الأدوية ذاتها المُستخدمة في علاج الذئبة، وبالتالي يكون النكس بعد الزرع نادراً نسبياً فإنذار الزرع جيد.**

يجب الانتباه عند استخدام مثبطات المناعة إلى تعداد الكريات البيض واحتمال حدوث الإنتانات الانتهازية، إذ أن الذأب كما ذكرنا يؤدي إلى نقص في عناصر الدم الثلاثة "فقر دم شامل"، ولهذا نتوقف غالباً عن إعطاء مثبطات المناعة عند انخفاض الكريات البيض بشدة خوفاً من الإنتانات الانتهازية.

3. حالة الحمل:

- قد تصاب المرأة **بهجمات أثناء الحمل أو بعد الولادة** مباشرةً، ولهذا يجب الانتباه وتدبير هذه الحالة فوراً (بزيادة جرعة الستيروئيدات ومثبطات المناعة).
- إضافة: يجب أن تحافظ المريضة على فترة هجوع للمرض لا تقل عن **6 أشهر** قبل أن نسمح لها بالحمل. (ورد في سؤال دورة خيار أن فترة الهجوع سنتين على أنه خاطئ)
- **لا يتم إيقاف الأدوية أثناء الحمل**، وإنما نقوم بتغيير الأدوية (مثبطات المناعة أو أدوية الضغط) وذلك بحسب التوصيات بأمان هذه الأدوية أثناء الحمل.
- **الحالات التي تُمنَع فيها المريضة من الحمل:**
  - ✓ في حال وجود قصور كلوي.
  - ✓ ارتفاع ضغط شرياني.[4]

لا نسمح للمريضة بالإرضاع لأنّ أدوية الذأب تُفرَز في الحليب.

الإنذار:

- **الإنذار بشكلٍ عام جيد**، حيث يستجيب المرض للعلاج ويدخل في **حالة هجوع لفترات طويلة** في 80-85٪ من الحالات، وذلك في مراحله الأولى بشكلٍ خاص[5]، لذا يجب أن يشخص ويعالج باكراً.
- يمكن لبعض العوامل أن تسبب حدوث هجمات من المرض كالانفعالات النفسية، الحمل والولادة، التعرض لأشعة الشمس لذلك ننبه المريضة **لعدم التعرض المديد لأشعة الشمس** وإنْ حدثت هجمة نعطي أدوية أقوى والاستجابة جيدة جداً لذا تتحسن الأعراض.
- ومن المهم المتابعة والمراقبة باستمرار بتحليل البول والراسب، وكذلك مراقبة الكريات البيض عند إعطاء مثبطات مناعة كما ذكرنا خوفاً من حدوث إنتانات انتهازية.

[4] هذا ما ذكره الدكتور، لكن لم نجد مصدراً يوصي بمنع مريضة الذأب من الحمل في حال وجود ارتفاع ضغط الشرياني، وإنما يجب تعديل الأدوية في الحمل فقط.

[5] إضافة: الإنذار في الحقيقة ليس جيداً تماماً، فحوالي 50٪ من المرضى المعالجين قد يتعرضون للنكس، وحوالي 10٪ من المرضى قد يطوّرون End-Stage Renal Disease.

ثانياً: التهابات الأوعية Vasculitis

❖ هي مجموعة من الأمراض المناعية الذاتية مجهولة السبب التي تصيب الأوعية الدموية.

❖ بما أن الكبب الكلوية مكونة من شريان صادر وآخر وارد ملتفان مع بعضهما البعض، كان لا بدّ لالتهابات الأوعية أن تكون ذات تأثير مهم على وظيفة الكلية.

التظاهرات السريرية لالتهابات الأوعية:

- أعراض **غير نوعية**:
  - ↵ نقص وزن.
  - ↵ تعب ووهن عام.
  - ↵ حمى وصداع.
  - ↵ آلام عضلية ومفصليّة.
- أعراض **نوعية** تتعلق بنوع الأوعية المصابة والمناطق المتأثرة بهذه الأذية، والتي سندرسها عند دراسة كل نوع من أنواع التهابات الأوعية.
- نلاحظ أنّ الأعراض في سياق التهابات الأوعية غير نوعية وصاخبة، وهذا ما يميزها عن أمراض الكبب البدئية التي تكون صامتة في أغلب الأحيان.

الموجودات المخبرية لالتهابات الأوعية: هام

- **فحص البول والراسب:** تتظاهر الأذية الكلوية في سياق التهابات الأوعية مخبرياً بشكل **تناذر كبّي Nephritic** غالباً.
- سرعة تثفل عالية جداً.
- كما تُعتبر أضداد الـ **(ANCA)** Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody مفتاح التشخيص والعلامة الهامّة مخبرياً في بعض التهابات الأوعية كما سنرى، ونميّز نوعين من هذه الأضداد يميِّز كلٌّ منها أنواعاً محددة من التهابات الأوعية:

1. الأضداد الموجهة ضد Proteinase-3 (PR3-ANCA) في العدلات، ويُسمى C-ANCA:
   - ↵ تكون إيجابية في حبيبوم واغنر.
2. الأضداد الموجهة ضد Myeloperoxidas (MPO-ANCA) في العدلات، ويُسمى P-ANCA:
   - ↵ تكون إيجابية في التهاب الشرايين العديد المجهري.
   - ↵ متلازمة شيرغ شتراوس.

سنبدأ بتصنيف التهابات الأوعية بحسب نوع الأوعية المتأثرة (صغيرة، متوسطة، كبيرة) وبالتالي ستختلف بعض المظاهر السريرية بينها، وسنركز في كل نوع على الأذية الكلوية الحاصلة في سياقه...

التهابات الأوعية الدموية الصغيرة[6]

❤ أهم ما يصيب الشعيرات الدموية السنخية والوريدات الجلدية، وكذلك الشعيرات الدموية الكبية (ولهذا غالباً ما تترافق مع التهاب كبب وكلية)، وسندرس منها (ما يهمنا كلوياً):

1. التهاب الشرايين العديد المجهري Microscopic Polyangiitis
2. داء واغنر الحبيبي الالتهابي Wegener's Granulomatosis.
3. فرفرية هينوخ شونلاين (الفرفرية التأقية) Henoch Schonlein Purpura.

أولاً: التهاب الشرايين العديد المجهري Microscopic Polyangiitis (MPA)

تعريف: هام

❀ هو التهاب أوعية نخري، يصيب الأوعية الدموية الصغيرة في عدة أعضاء من الجسم وبشكلٍ خاص **الرئة والكلية**.

❀ يصيب MPA بشكلٍ شائع أوعيةَ الكبة الكلوية مسبباً التهاب كبب وكلية نخري، والذي يكون غالباً من نمط Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis (إضافة).

سريرياً:

❀ أعراض **عامة:** حرارة، نقص وزن، ألم عضلي ومفصلي، وتكون الأعراض العامة خفيفة نسبياً.

❀ أعراض إصابة **كلوية:**

- ارتفاع التوتر الشرياني **غير شائع** نسبياً.
- بيلة دموية وأعراض فشل كلوي.

❀ أعراض **خارج كلوية:**[7]

- نفث دموي نتيجة إصابة الشعريات السنخية.
- تظاهرات جلدية مثل الفرفريات المجسوسة، آفات نخرية في الأصابع (أقل شيوعاً).

مخبرياً: هام

❀ إيجابية ANCA-P في **معظم** الحالات.

❀ تحليل البول والراسب: **تناذر كبي**.

[6] يوجد في ملحق الاكسترا شرح خارجي للآلية المرضية.

[7] ذكر الدكتور أنّ MPA وكذلك التهاب الشريان العقد كما سنرى يترافقان مع أعراض ربو ومتلازمة تحسسية لكننا لم نجد هذا في المراجع، وإنما كانت أعراض الربو والمتلازمة التحسسية مميزة لنوع آخر من التهابات الأوعية وهو شيرغ شتراوس Churg-Strauss.

العلاج:

❀ كالأمراض المناعية الأخرى؛ يعتمد علاج MPA (والتهابات الأوعية بشكلٍ عام) بشكلٍ أساسي على الكورتيزون **مع أو بدون** مثبطات المناعة والتي يتم اختيارها حسب حالة المريض.

❀ يمكن اللجوء إلى تبديل البلازما Plasma Exchange (Plasmapheresis) في الحالات المهددة للحياة.

الإنذار:

❀ على الرغم من استجابته الجيدة للعلاج، إلا أنّ إنذاره **سيِّئ نسبياً** كونه يصيب الكبب.

ثانياً: داء واغنر الحبيبي الالتهابي Wegener's Granulomatosis

Granulomatosis with Polyangiitis (GPA)

تعريف: هام

❀ هو التهاب أوعية حبيبومي نخري، يصيب الأوعية **الصغيرة والمتوسطة** وخاصةً المتواجدة ضمن الكلية والسبيل التنفسي العلوي والسفلي.

❀ بشكلٍ مشابه لـMPA، يصيب GPA بشكلٍ شائع أوعيةَ الكبة الكلوية مسبباً التهاب كبب وكلية نخري، والذي يكون غالباً من نمط Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis.

❀ يعتبر مرض نادر، أكثر ما يصيب البالغين **متوسطي العمر** (40-60 سنة) في **كلا** الجنسين.

سريرياً: هام

1. أعراض إصابة كلوية (اعتلال كبب وكلية مترقٍ بسرعة):

- تكون الأعراض:
  - ⌞ بيلة دموية وأعراض فشل كلوي.
  - ⌞ ارتفاع التوتر الشرياني **غير شائع** نسبياً.
- تكون الإصابة الكلوية واضحة في 85٪ من الحالات.[8]
- 10٪ من المرضى يكون لديهم قصور كلوي منذ البداية.

[8] هذا التعداد والذي يليه من دورة 2019.

2. أعراض عامّة وتظاهرات خارج كلوية:

1. **تظاهرات أذية تنفسية سفلية:**
   - يتظاهر غالباً بنفث دم.
   - نلاحظ بالتصوير الشعاعي ارتشاحات رئوية عقيدية ثنائية الجانب وتكهفات.
2. **تظاهرات أذية تنفسية علوية:**
   - هي المميزة له.
   - مثل التهاب الجيوب، التهاب أذن وسطى، تقرحات البلعوم الأنفي، بوليبات أنفية، رعاف، والتي تميِّز تظاهرات واغنر السريرية عن تظاهرات متلازمة غود باستشر[9].
   - بسبب التهاب الطرق التنفسية يحدث تنخر للرغامى والحنجرة.
3. **أعراض جلدية.**

مخبرياً: هام

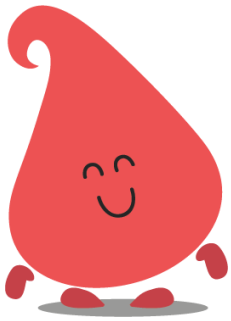
- إيجابية **ANCA-C** في **كل** الحالات.
- تحليل البول والراسب: **تناذر كبي**.
- إضافة: لا تنقص المتممة.

ملاحظة: هام

- لاحظ أن تشخيص داء واغنر سهل نسبياً، والذي يعتمد على الثالوث العرَضي (كلوي، تنفسي علوي، تنفسي سفلي) وإيجابية ANCA-C.
- لا يختلط داء واغنر بالداء النشواني.

التشريح المرضي: هام

- تظهر **خزعة الكلية** أحد النمطين التاليين:
  - ← التهاب كبب وكلية قطعي بؤري FSGS (التصلب الكبيبي القطعي البؤري)[10].
  - ← التهاب الكبب والكلية السريع المترقي RPGN.



[9] تذكر: تتظاهر متلازمة غود باستور بشكلٍ أساسي بنفث دم (أعراض تنفسية سفلية) وتظاهرات كلوية (أعراض فشل كلوي).

[10] إضافة: كما يمكن وجود نمط تصلبي حيث تشمل الأذية > 50٪ من الكبب.

العلاج: هام

- يستجيب المرض للعلاج في 50٪ من الحالات في حال كان باكراً وفي حال التأخر تصاب الكلية بالتليف، لذلك يجب البدء بالعلاج فور التشخيص لأننا هنا نكون في سباق مع الزمن، فعند حدوث التليف[11] يصبح النسيج عاطل عن العمل.
- يعتمد علاج GPA بشكلٍ أساسي على **جرعات كبيرة** من الكورتيزون مع أو بدون مثبطات المناعة.
- يمكن اللجوء إلى تبديل البلازما Plasma Exchange في الحالات المهددة للحياة.

الإنذار:

- تكون استجابته جيدة للعلاج ولهذا يُعتبر إنذاره جيداً عند متابعة العلاج، حيث تصل نسبة الهجوع لـ 80٪ إذا تم علاجه مباشرةً.
- إلا أنّه في حال تم التأخر في العلاج فإن نسبة الهجوع تنقص إلى 50٪ وتتليف الكلية، عندها حتى لو عالجناها لن نستفيد لأن التليف هو نسيج ليفي عاطل لا وظيفة له وإن حدث سنحتاج إلى غسيل الكلية.
- يكون الإنذار سيِّئاً في حال عدم المعالجة حيث تصل نسبة الوفاة خلال سنة إلى 80٪ من المرضى.

ثالثاً: فرفرية هينوخ شونلاين (الفرفرية التأقية)

Henoch Schonlein Purpura / IgA Vasculitis

- هو التهاب أوعية متواسط بالـIgA، سُمِّي بهذا الاسم نسبة للعالمَين اللذين اكتشفاه.
- يصيب الذكور غالباً، واليافعين منهم بشكلٍ خاص 12-14 سنة، إلا أنّ هذا لا ينفي احتمالية حدوثه في أي عمر.
- يتظاهر بالتهاب للأوعية الصغيرة؛ خاصةً الموجودة في الجلد والجهاز الهضمي والكلية والمفاصل.

انتبه فإن هينوخ شونلاين لا يصيب الرئتين، بل يكون تالياً لإنتان تنفسي علوي. هام

[11] فكما ذكرنا في المحاضرة السابقة أن الكلية عضو نبيل ولا تتجدد الكبب بعد تخربها بل يحل محلها نسيج ندبي.

الآلية الإمراضية:

- تحدث الإصابة غالباً بشكلٍ تالٍ لالتهاب في الطرق التنفسية العلوية حيث يحدث زيادة في إفراز الـIgA، مما يؤدي إلى **توضُّع أضداد الـIgA** (والمعقدات المناعية المتواسطة بالـIgA) في أماكن مختلفة من الجسم كتوضعها في المنطقة الميزانجيالية في الكبب الكلوية.
- نلاحظ أنّ الآلية الإمراضية لهينوخ شونلاين IgA Vasculitis مشابهة بشكلٍ كبير للآلية الإمرضية في **داء برجيه IgA Nephropathy**.

سريرياً: هام

تتميز بأربعة أعراض رئيسية:

- **تظاهرات جلدية**: (وتعتبر مفتاح التشخيص)
  - ✓ تتواجد في 100٪ من الحالات، وتكون على شكل **فرفريات مجسوسة على حساب الأوعية**.
  - ✓ تكون الفرفريات **على جذور الأطراف** (خاصةً الطرفين السفليين) وتعف عن الجذع[12] وتدعى الفرفرية التأقانية.
- **تظاهرات كلوية**: توجد في 70-80٪ من الحالات على شكل **تناذر كبي غالباً**.[13]
- **تظاهرات مفصلية**: آلام مفصلية توجد في 70٪ من الحالات.
- **تظاهرات هضمية**: ألم ونزف هضمي يوجد في 80٪ من الحالات.

نتيجة:

- لا يمكن أن نشخص فرفرية هينوخ شونلاين بدون وجود فرفريات مجسوسة، فهو تظاهر موجود دائماً 100%، لذلك نقوم بالبحث عن فرفريات في جسم المريض كاملاً.
- ليس بالضرورة تواجد باقي التظاهرات (الكلوية، المفصلية، الهضمية) حتى نشخص هينوخ شونلاين.
- أي في حال وجدنا 7-8 فرفريات في كل الجسم بالإضافة لبيلة بروتينية، نعتبر ذلك مشخصاً.

[12] توضيح: الإصابة النموذجية في فرفرية هينوخ شونلاين تكون على الأطراف (في السطوح الباسطة)، إلا أنّها يمكن أن تصيب الجذع والوجه، وبالتالي إصابة الجذع لا تنفي أنها هينوخ شونلاين، يوجد في ملحق الأوفر فيو مقارنة بين نوعي الفرفريات بسبب التهاب الأوعية و بسبب نقص الصفيحات.

[13] إضافة: يمكن في بعض الحالات أن يطوّر المريض التهاب كبب وكلية مترقٍ بسرعة ويدخل بقصور كلوي حاد.

ورد في دافيدسون أن التهاب الكبب يحدث لدى 40٪ من المرضى، وذكر في Comprehensive Clinical Nephrology أن التناذر النفروزي قد يحدث لدى 20-30٪ من المرضى.

مخبرياً: هام

- مستويات مرتفعة من الـIgA في المصل.
- تبقى **C3 طبيعية**، وأضداد **ANA سلبية**[14] (لتمييزها عن الإصابة بـSLE).
- **يكون تعداد الصفيحات في HSP طبيعياً** وقد تكون مرتفعة (زمن النزف يكون طبيعياً)، وذلك لأن الفرفريات هنا تكون على حساب الأوعية وليس على حساب الصفيحات.

التشريح المرضي:

- تبدي خزعة الكلية تبدلاتٍ مطابقة لما هو مشاهد في داء برجيه (IgA Nephropathy)، والذي يقترح الآلية الإمراضية ذاتها، حيث تبدي الخزعة بالتألق المناعي **ترسبات ميزانجيالية** تتشكل بصورة رئيسية من الـIgA (وبصورة أقل من الـ IgG وC3).

العلاج: هام

1. عند عدم وجود إصابة كلوية أو إصابة خفيفة:
   - غالباً ما تكون الإصابة محددة لذاتها Self-Limiting Illness وخاصةً عند الأطفال (80٪ من الحالات)، وفي هذه الحالة تكون المعالجة **تلطيفية** (صادات ومسكنات).
2. عند وجود إصابة كلوية شديدة:
   - تتم المعالجة بالكورتيزون مع أو بدون مثبطات مناعية.
   - يؤدي العلاج إلى الهجوع في 80٪ من الحالات (الاستجابة جيدة على العلاج)، وبالتالي فقط 20٪ من الحالات تبقى معندة لكنَّ الإنذار جيد.
3. في حال تحول المرض إلى التهاب كبب وكلية مترقٍ بسرعة:
   - نلجأ عندها إلى فصادة الدم أو إعطاء مثبطات مناعية قوية.

التهاب الأوعية الدموية المتوسطة (لم يشرحها الدكتور لكن ورد منها أسئلة)

♥ في هذه الحالة لا تكون الإصابة على مستوى الشرينات أو الشعيرات الدموية، أي لا تحدث الإصابة هنا في الكبب الكلوية، إنما تصاب الشرايين ما قبل الكبب الكلوية (**الشرايين المقوسة وبين الفصية الكلوية**). هام

[14] ورد في دافيدسون أن الـ ANCA تكون سلبية أيضاً.

- يترافق مع حدوث **خثار** أو تمزق وعائي تالٍ للالتهاب والنخر، ويتظاهر بنقص تروية/احتشاء ونزف.
- حيث يحدث التهاب وتخثر في بطانة الشريان ← مما يؤدي إلى انسداد اللمعة ← فتنقص تروية الكبب ← والذي يسبب تنخّراً وتصلّباً وتليّفاً مع **احتشاءات بقعية قشرية** وفرط تكاثر خلوي ينتهي بنقص الرّشح الكبي واضطراب الوظيفة الكلوية.
- يمكن أن تتشكل **أمهات دم كاذبة** في هذا الجدار الوعائي الواهن الملتهب، والتي تكون تحت خطر التمزُّق والنزف.
- وبما أنّ الشرايين قبل الكبب هي المتأثرة، **فلن تتظاهر الإصابة هنا بالتهاب كبب وكلية**، إنما ستكون الإصابة الكلوية ناجمة عن الاحتشاءات الكلوية بشكلٍ تالٍ لإصابة الأوعية المغذية.

أهم الأمثلة على التهاب الأوعية المتوسطة والذي يهمنا في سياق أمراض الكلية هو التهاب الشرايين العديد العقدي..

التهاب الشرايين العديد العقدي Polyarteritis Nodosa (PAN)

التهاب ما حول الشريان العقدي

- هو التهاب شرايين نخري جهازي نادر، يصيب الأوعية الشريانية **المتوسطة** (كالشرايين الحشوية) لبعض أجهزة الجسم ومنها الكلية (الشرايين المقوسة وبين الفصوص)، محدثاً **آفات احتشائية** في الأعضاء المختلفة، كما يمكن أن يصيب الأوعية الشريانية **الصغيرة** (كالشرايين الداخلة في البرانشيم).
- لا يصيب الشعيرات الدموية أو الوريدات وبالتالي **لا يسبب التهاب كبب وكلية** كما ذكرنا، وعند وجود التهاب كبب وكلية يُستبعد تشخيص PAN.
- أشيع حدوثاً لدى الذكور في منتصف العمر (35- 50 سنة).

الأسباب:

- مجهول السبب (بالدرجة الأولى).
- بعض الفيروسات: HBV (30٪ من الحالات)، HCV، HIV، CMV، EBV.
- تفاعلات تحسسية.
- بعض الخباثات (مثل لمفوما هودجكن، الابيضاض ذو الخلايا المشعرة).
- بعض أمراض المناعة الذاتية (والمترافقة مع تشكّل معقدات مناعية) مثل SLE.
- الداء الرثياني.

كثيراً ما يترافق التهاب الشرايين العديد العقدي مع الأمراض آنفة الذكر، إلا أن سبب التهاب الشرايين العديد العقدي غير معروف تماماً، ولكن **في حال** الإصابة بالـ HBV فالأذية الوعائية تحدث غالباً نتيجة المعقدات المناعية الجوالة في الدم.

سريرياً:

- يصيب PAN معظم أعضاء الجسم[15]، وبالتالي تختلف أعراضه بحسب العضو المصاب (الشرايين المصابة):

1. جلدية:

- تزرق شبكي.
- فرفريات مجسوسة.
- تقرحات في الطرفين السفليين.
- عقيدات.

2. هضمية (إصابة الشرايين المساريقية Vascular Gastrointestinal):

- ألم بطني، براز زفتي.

3. عصبية:

- التهاب الأعصاب المحيطية (وحيد متعدد غالباً Mononeuritic Multiplex).[16]

4. أعراض غير نوعية كما في كل التهابات الأوعية الجهازية:

- حمى.
- آلام مفصلية.
- تعب وصداع.
- نقص وزن.
- فقر دم.

5. إصابة كلوية:

- الإصابة الكبية **شائعة جداً** (حتمية نوعاً ما)، ولكن تظهر الأذية الكلوية سريرياً في 50٪ من الحالات.
- وتكون ناجمة عن الاحتشاءات الكلوية **دون أذية مباشرة للكبب** كما ذكرنا (اعتلال الكلية الإقفاري Ischaemic Nephropathy).
- تتظاهر بـ: **متلازمة كبية**، **ارتفاع توتر شرياني**.

---

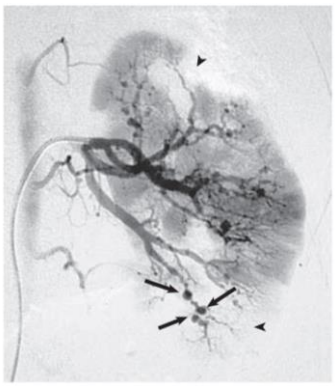
[15] إضافة: يعفّ عن الرئتين غالباً وهي صفة مميزة له ولكن ذكر الدكتور أنَّه قد يترافق مع هجمات ربو.

[16] توضيح: كيف يكون وحيد ومتعدد في نفس الوقت :3؟، متعدد: أي أنّه يصيب عدة أعصاب في الجسم، وحيد: والمقصود بها أنه غير متناظر، فيمكن أن يصيب عصب ما في جانب ما من الجسم دون الجانب الآخر، ويصيب عصب آخر في الجانب الآخر من الجسم بشكلٍ غير متناظر، وذلك بعكس اعتلال الأعصاب polyneuropathy الذي يكون في عدة أعصاب ولكن بشكلٍ متناظر بين طرفي الجسم.

التشخيص:

مخبرياً: هام

- **المتممة طبيعية.**
- إيجابية الـ ANCA-P[17].
- إيجابية العامل الرثياني.
- فقر دم (بسبب النزوف).
- زيادة كريات بيض leukocytosis.
- ارتفاع سرعة التثفل ESR وCRP.
- إيجابية العامل الاسترالي HBsAg (إذا ترافق مع التهاب الكبد B).
- غياب المعقدات المناعية الجوالة[18].
- في فحص البول والراسب: تناذر كبي، المتلازمة النفروزية غير شائعة.



تصوير الأوعية:

- نلاحظ من خلال تصوير الأوعية (المساريقية أو الكلوية مثلاً) أمهات الدم الكاذبة (الأسهم).

العلاج والإنذار:

- يستجيب التهاب الشرايين العديد العقدي بشكلٍ جيد للكورتيزون بكميات عالية مع أو بدون مثبطات المناعة.
- في حال كانت حالة PAN مرتبطة بـHBV، فيُمنع أن نعطي معالجة تثبيطية لوحدها، وإنما نعالج بمضادات الفيروسات مع الستيروئيدات، مع أو بدون تبديل البلازما.
- يُعتبر **إنذاره جيد نسبياً**، حيث تبلغ نسبة البقيا لـ10 سنوات 80٪ في حال متابعة العلاج، أما إذا لم يُعالج فينتهي بالوفاة غالباً (إضافة: نسبة الوفيات أقل من 20٪ في حال متابعة العلاج).

التهاب الأوعية الدموية الكبيرة

♥ أهم ما يصيب الشرايين الكلوية الرئيسية، والذي يترافق غالباً مع ارتفاع ضغط شرياني، ولن نخوض فيه في هذه المحاضرة.

ننهي هنا الحديث عن التهابات الأوعية لننتقل إلى ثالث الأمراض المناعية التي تؤثر في الكلية وهو اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري.

[17] إضافة: يكون إيجابياً في أقل من 20٪ من الحالات، وبالتالي فهو ليس أساسياً (حسب MTB)، ولكن للامتحان اعتمدوا أنه يكون إيجابي.

[18] عدا بعض الحالات كما ذكرنا، مثل حالات الإصابة بالـ HBV أو أن يكون التهاب الشرايين في سياق SLE، ولكن للامتحان اعتمدوا ما ذُكر في نص الفقرة.

ثالثاً: اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري Thrombotic Microangiopathy

- ❖ هي مجموعة أمراض تتميّز بوجود آفة في **جدار** الأوعية الدموية (الشرينات والشعيرات الدموية خاصةً) تترافق مع حدوث **خثار** في هذه الأوعية **وانسداد جزئي أو تام** في لمعتها.
- ❖ تشترك جميع هذه الأمراض بإحداثها **فقر دم انحلالي**، ولهذا يطلق عليها أيضاً فاقات الدم الانحلالية باعتلال الأوعية الدقيقة Microangiopathic Hemolytic Anemia (MAHA).
- ❖ سندرس بشكلٍ رئيسيٍّ تحت هذا العنوان مرضين اثنين:
  1. المتلازمة الانحلالية اليوريميائية Hemolytic Uremic Syndrome (HUS).
  2. فرفرية نقص الصفيحات الخثرية Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP).
- ❖ قبل البدء بدراسة كل من هذين المرضين، علينا أن نعلم أنّهما مرضان متشابهان سريرياً ومخبرياً بشكلٍ كبير، كما أنّ الآلية الإمراضية لهما متشابهة جداً إلا أنّ **المسبب** لكلٍ منهما مختلف؛ مما أمكن التفريق بينهما..

المتلازمة الانحلالية اليوريميائية Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)

تعريف:

- ✯ هي عبارة عن انحلال دموي داخل الأوعية الصغيرة، حيث يحدث **تجزؤ وانحلال الكريات الحمر** أثناء سيرها في الأوعية غير الطبيعية المصابة بأذيةٍ ما.
- ✯ تُعد **إصابة الأطفال بـHUS أشيع** منها عند الكهول.

الآلية الإمراضية[19]: هام

- ✯ تحدث الأذية الوعائية في هذه الحالة بسبب **الذيفانات الشبيهة بالشيغلا Shiga-like toxin** التي تفرزها أحد ذراري جراثيم E-Coli (أشيعها الزمرة O157:H7) أو الشغيلا الزحارية، وتكون تالية **لإصابة معوية** بهذه الجراثيم (بسبب تناول اللحوم غير المطبوخة).

أي تحدث بعد إنتان وتتلو مرضاً حمويّاً في كثير من الأحيان.

[19] إضافة: نتحدث هنا عن إصابة HUS نموذجية، إلا أنّ هناك أنواع أخرى لـHUS، فقد يحدث HUS بشكلٍ تالٍ لإصابة رئوية وهنا تكون غالباً الإصابة بالعقديات الرئوية (وليس E-coli)، ولهذا النوع من HUS بعض الاختلافات في الآلية الإمراضية عما هو مذكور هنا لكننا لن نخوض فيه، كما أنّ هناك نوع آخر لانموذجي سندرسه لاحقاً.

- ✯ تعبر هذه الذيفانات جدار الأمعاء وتصل إلى الدوران، حيث ترتبط بمستقبلات موجودة بشكلٍ خاص على الخلايا البطانية للأوعية الدموية الدقيقة (كالكبب الكلوية) محدثةً أذيةً فيها.
- ✯ تؤدي هذه الأذية إلى التصاقٍ غير طبيعيٍ للصفيحات على بطانة الأوعية الصغيرة مشكلةً **خثرات صفيحية مجهرية Platlet Microthrombi**:
  - ⋆ تحوّل هذه الخثرات السطوح الملساء لبطانة الأوعية إلى سطوحٍ شئذة (تشكل ما يشبه المسامير)، مما يسبب تجزؤ الكريات الحمراء العابرة ضمنها وانحلالها، تسمى هذه الكريات المنحلة **بالفُصيمات الكروية Schistocyte** (الكريات المُجزأة) أو **الخلايا الخوذية Helmet cell** (حيث تأخذ شكل الخوذة).
  - ⋆ يتم استهلاك الصفيحات أيضاً في تشكيل هذه الخثرات المجهرية مسببةً **نقصاً في صفيحات الدم Thrombocytopenia**.

انتبه: لا تتضمن الآلية الإمراضية لمتلازمة HUS تشكّل معقدات مناعية.

الإصابة الكلوية في سياق HUS:

- ↵ تحدث الأذية الكلوية في سياق الـHUS بشكلٍ أساسي في الشرينات الواردة للكبة الكلوية والأوعية الشعرية الكبية؛ حيث يحدث انسداد في هذه الأوعية بسبب الخثرات المتشكلة داخل اللمعة بالإضافة إلى تراكم المواد تحت البطانة الوعائية (حطام الخلايا المتموتة، الفيبرين المتشكل للإعاضة..).
- ↵ يحدث نتيجةً لهذا الانسداد الوعائي تنخر قشري كلوي ثنائي الجانب يعطي منظر **عضة البرغوث Flea Bitten Kidney**، وهو منظر نموذجي لإصابة الكلية باحتشاءات نزفية متعددة.

ملاحظة خارجية:

- تشاهد هذه الأذية وعلامة عضة البرغوث Flea Bitten في حالات ارتفاع الضغط الشرياني بشكلٍ أشيع؛ إلا أنّها يمكن أن تشاهد في حالات أخرى مثل HUS، TTP (فرفرية نقص الصفيحات الخثرية)، والتهاب الشرايين العديد العقدي PAN وحالات أخرى، وما يجمع بينها هو حدوث أذية وعائية تؤدي إلى احتشاءات متعددة.

سريرياً: هام

- ✯ تُسبق غالباً بأعراض بادرية تتمثل **بإسهال مدمّى** مترافق مع آلام بطنية وحمى.

- ✯ يكون لدى معظم المرضى **ثالوث عرضي** يتمثل بـ:
  - ⋆ أعراض فقر دم (انحلالي): شحوب، يرقان.
  - ⋆ أعراض نقص صفيحات: نزوف في اللثة والجلد.
  - ⋆ أعراض على إصابة كلوية أو أذية كلوية حادة (**شائع جداً**).
- ✯ تكون الأعراض العصبية **غير شائعة**.

تكون الإصابة الكلوية في HUS شائعة جداً، في حين تكون الإصابة العصبية أقل شيوعاً إلا أنّها **قد تتواجد**، بعكس فرفية نقص الصفحيات كما سنرى.

مخبرياً: هام

- ✯ فحوص دموية:
  - ⋆ فقر دم انحلالي ونقص خضاب الدم لأقل من 10 g/dl (فقر الدم ليس مناعي).
  - ⋆ نقص صفيحات (بسبب استهلاكها) وزيادة زمن النزف Bleeding Time.
  - ⋆ عادة الـPTT & PT طبيعيان (شلال التخثر لم يتأثر).
- ✯ فحص بول وراسب: بيلة دموية مجهرية، بيلة خضابية (وهي مفتاح التشخيص الأول)، بيلة بروتينية تحت نفروزية.
- ✯ قد يظهر شح البول وارتفاع كرياتينين المصل نتيجة لتطور **أذية كلوية حادة** لدى المريض.

ملاحظة خارجية: يعد HUS السبب الرئيسي للأذية الكلوية الحادة عند الأطفال، في حين يكون السبب الثاني للقصور الكلوي المزمن لديهم[20].

مجهرياً:

- ✯ لطاخة الدم المحيطية: نلاحظ بشكلٍ أساسي الكريات القسيمة (المجزأة) Schistocytes (مفتاح التشخيص الثاني).

العلاج: هام

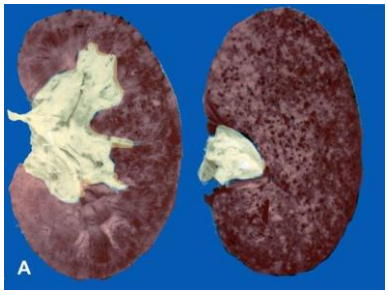
- ✯ العلاج يكون داعماً (عرضياً):
  1. **مراقبة الحالة العامة وتحسينها** (وهو الأهم)، نقل الدم والإماهة (سوائل وكهارل).
  2. معالجة ارتفاع الضغط الشرياني (يفيد على المدى الطويل بشكلٍ خاص عند المرضى الذين طوروا قصور كلوي مزمن CKD بعد HUS).

[20] تذكر: السبب الأول للقصور الكلوي المزمن عند الأطفال هو التشوهات الكلوية الخلقية، وبالنسبة للسبب الرئيسي للأذية الكلوية الحادة فقد ذكر خلاف ذلك في مقرر الأطفال إلا أنّ هذا ما ذُكر في مراجع الكلية :3.

3. إعطاء الهيبارين للتخفيف من التخثر الذي قد يحدث داخل الأوعية، ويمكن إعطاء مضادات التجمع الصفيحي[21].

- ✯ قد يُلجأ إلى غسيل الكلية في بعض الحالات، وقد نقوم بتبديل البلازما[22].
- ✯ **ليس** هناك حاجة إلى إعطاء كورتيزون أو مثبطات مناعة لأن سبب HUS أذية وعائية بسبب ذيفان جرثومي، وليس مناعي.
- ✯ انتبه: **إعطاء الصادات مضاد استطباب** في هذه الحالة (إلا في حال حدوث تجرثم دم)[23]، كما أننا لا نعطي المريض صفيحات على الرغم من نقصها لأنّها تسرِّع من تشكلات الخثرات.

تُعد متلازمة HUS محددة لذاتها وبشكلٍ خاص عند الأطفال، إذاً فالإنذار يعتبر جيداً وليس سيئاً ونسبة وفيات الأطفال ليست كبيرة في حال تمت المراقبة جيداً. هام



منظر عضة البرغوث الناتج عن وجود احتشاءات نزفية

هناك حالات أخرى من HUS لا تتبع لنفس النمط المذكور سابقاً، حيث لا تكون مرتبطة بالذيفانات الشبيهة بالشيغلا Shiga-like toxin (وجراثيم E-coli)، أهمها المتلازمة اليوريميائية الانحلالية اللانموذجية..

اليوريميائية الانحلالية اللانموذجية (أرشيف)

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

- تشبه هذه الحالة متلازمة HUS النموذجية، حيث يحدث أذية في البطانة الوعائية ومن ثم يحدث تجمع للصفيحات وتخثر يتلوه انحلال في الكريات الحمر.
- إلا أن الاختلاف هنا أن سبب الحالة لا يكون ذيفاني، وإنما يحدث بشكلٍ تالٍ لسبب مجهول أو لمحرض ما مثل بعض الأدوية أو الإنتانات أو الحمل، وقد يحدث بشكلٍ عائلي نتيجة طفرات معينة[24].

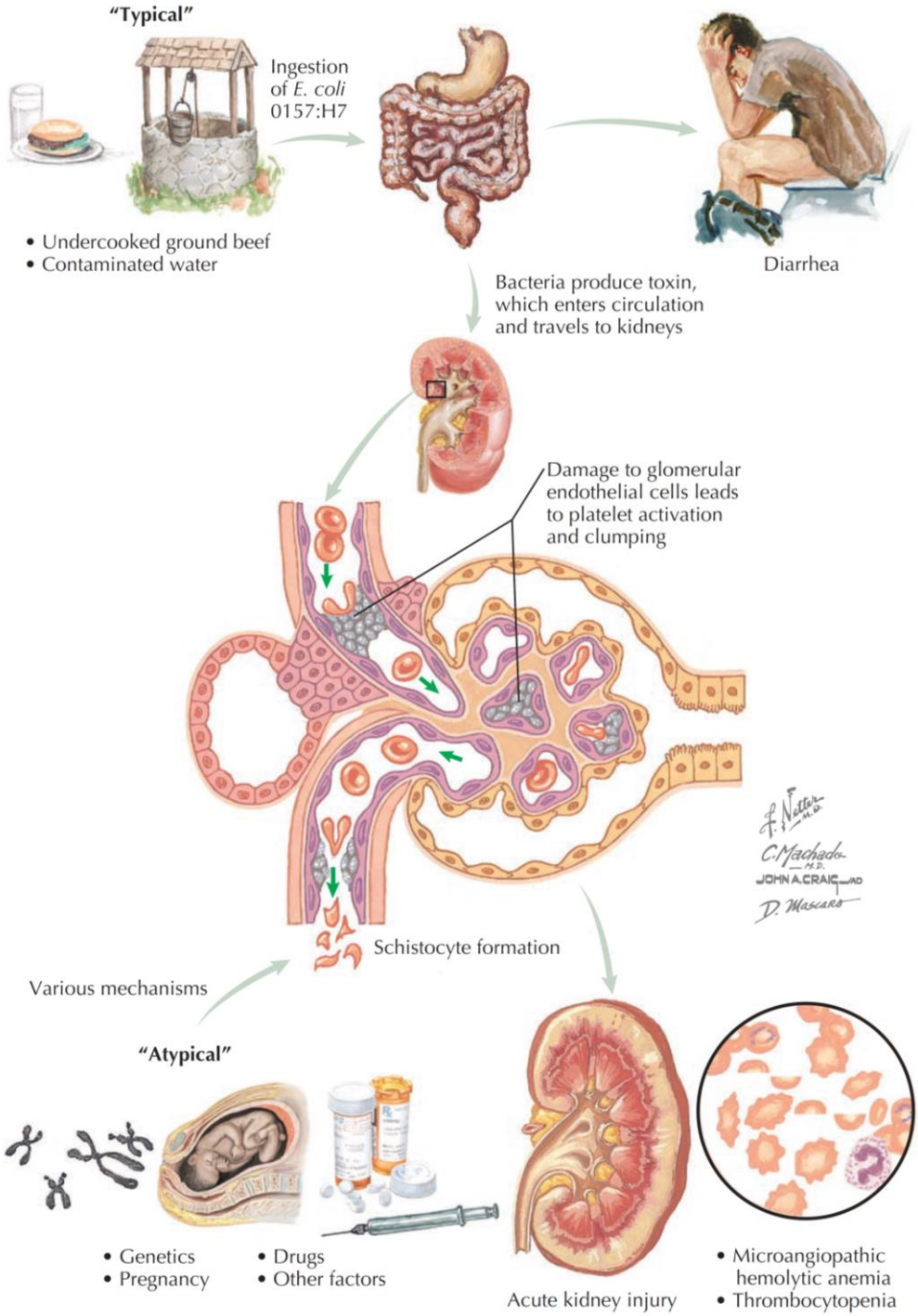
---

[21] هذا ما ورد في الأرشيف، إلا أنّ أغلب المراجع الحديثة تقول بأنّه يجب تجنب إعطاء مريض الـHUS الهيبارين ومضادات التخثر بشكلٍ عام خوفاً من خطر النزف.

[22] أرشيف: قد يفيد في بعض الحالات، وبشكلٍ خاص الحالات التي لا يكون سبب حالة HUS ذيفاني (كحالة HUS لا نموذجي)، بالإضافة إلى الحالات الشديدة (HUS عند البالغين، أذية كلوية شديدة، وجود أذية عصبية مرافقة).

[23] توضيح: حيث تؤدي الصادات إلى أذية الغشاء الجرثومي مما يؤدي إلى تحرر المزيد من الذيفانات وزيادة الأذية الحاصلة، إلا أنّه يمكن أن نعطي صادات في بعض الحالات وبشكلٍ خاص عندما تكون الجراثيم المسببة لـ HUS هي الشغيلا وليس E-coli.

[24] توضيح خارجي: تحدث طفرة في الجينات الكابحة للمتممة مما يؤدي إلى تفعيل غير مضبوط لعوامل المتممة، والذي يُحدِث أذية في البطانة الوعائية وما يتلوه من تجمع للصفيحات وانحلال دموي.



توضح الصورة جانباً الآلية الإمراضية للمتلازمة الانحلالية اليوريميائية

المتلازمة اليوريميائية الانحلالية الحملية:

- تسبب هذه المتلازمة **قصوراً كلوياً حاداً**، غالباً يكون **متأخراً بعد الحمل**.
- إنذارها سيِّئ، وغالباً ما تحتاج المريضة إلى غسيل أو زرع كلية.
- ولحسن الحظ لا يحدث نكس إذا تم الزرع[25].

يكون سبب AKI في بداية الحمل إجهاض إنتاني غالباً، في حين يكون في الشهر الأخير تالياً للنزوف (ارتكاز مشيمة معيب، انفكاك مشيمة باكر) أو بسبب انسمام حملي غالباً.

فرفرية نقص الصفيحات الخثرية

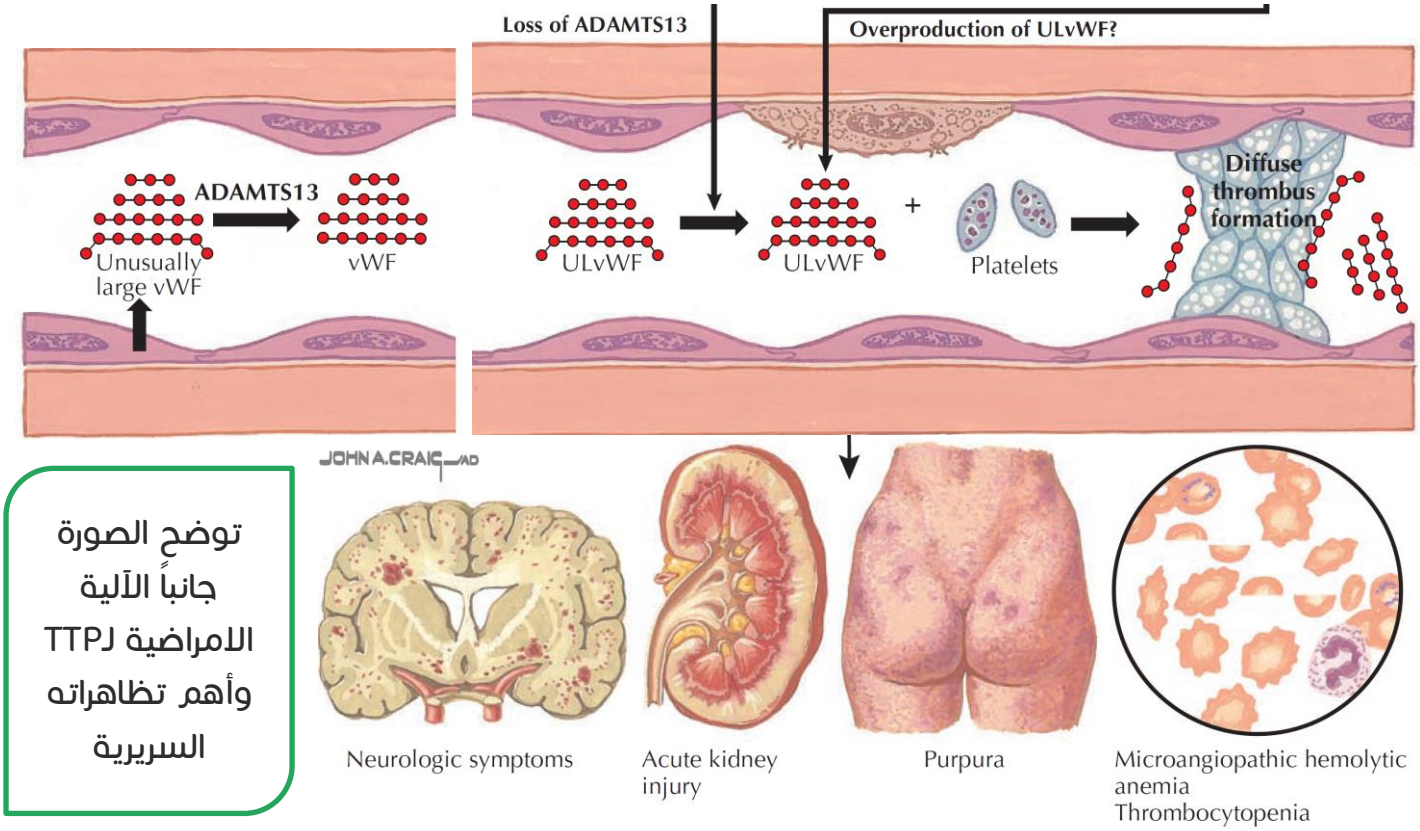
Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

- وهي مرض نادر وخطير لأنه يصيب **الأوعية الصغيرة** في الدماغ بشكلٍ خاص، ويصيب البالغين بعمر 30 – 40 سنة غالباً (الكهول في مقتبل العمر). هام

[25] حسب المراجع، احتمالية النكس بعد الزرع كبيرة تفوق النصف.

الآلية الإمراضية لـTTP: هام

- تحصل الأذية الوعائية بسبب **نقص في خميرة البروتياز (ADAM-TS13)** الشاطرة لعامل فون وليبراند Von Willebrand Factor (VWf) والمسؤولة عن تصفيته.
  - يكون هذا النقص إما وراثياً أو بسبب وجود أضداد ذاتية تهاجم هذه الخميرة.
- يؤدي تراكم الجزيئات الكبيرة غير المشطورة[26] من vWF إلى التصاقٍ غير طبيعيٍ للصفيحات على بطانة الأوعية الصغيرة مشكلةً **خثرات مجهرية صفيحية Microthrombi** مستهلكة للصفيحات ← تؤدي هذه الخثرات الصفيحية إلى تجزؤ الكريات الحمر العابرة ضمنها وانحلالها.



توضح الصورة جانباً الآلية الامراضية TTPJ وأهم تظاهراته السريرية

ملاحظات: هام

- انتبه إلى أنّ الأضداد الذاتية هنا تهاجم البروتياز وليس الغشاء الكبي القاعدي في الكلية، وبالتالي لا نقول أن إصابة الكلية في سياق TTP مناعية.
- لاحظ أن HUS وTTP متشابهان في الآلية الإمراضية (استهلاك الصفيحات في تشكيل الخثرات الصفيحية وانحلال الRBCs عند المرور عبرها) ويختلفان في السبب المؤدي لهذه الحادثة (الذيفان الجرثومي في HUS غالباً، عوز البروتياز في TPP).

[26] حيث تمتلك الجزيئات الكبيرة غير المشطورة ألفة أكبر للارتباط بالصفيحات من الجزيئات الصغيرة المشطورة، مما يؤدي إلى تراكم والتصاق غير طبيعي للصفيحات على الرغم من أن البطانة الوعائية سليمة.

سريرياً ومخبرياً: هام

- حرارة.
- اضطرابات عصبية (تخليط، هذيان، اختلاج...)؛ وتكون **الأعراض العصبية في TTP أشد منها في HUS وأكثر شيوعاً**.
- أعراض أذية كلوية؛ وتكون الأعراض الكلوية في TTP **أقل شيوعاً** منها في HUS.
- تتشابه الموجودات المخبرية في سياق TTP مع HUS.

قد يخفي بعض المرضى المصابين بالـ TTP إصابة بالذئبة الحمامية أو التهاب الشرايين العديد العقدي (يكون TTP ثانوياً في سياق هذه الأمراض). هام

العلاج:

- يحتاج مريض TTP إلى **مشفى وعناية مشددة**، والقيام بالعلاج بأسرع وقت ممكن.
- يُلجأ لتبديل البلازما Plasma Exchange يومياً لسحب الأضداد التي تهاجم إنزيم البروتياز من بلازما المريض.[27]
- إذا لم تتحسن حالة المريض يمكن اللجوء لاستخدام مثبطات المناعة، في حين لا يفيد إعطاء الكورتيزون كثيراً.[28]
- إضافة: كما في HUS، يعتبر **إعطاء الصفيحات مضاد استطباب** رغم نقصها.

الإنذار: هام

- إنذار TTP **أسوأ** من الـ HUS، وذلك لعدة أسباب أهمها:
  - الإصابة العصبية في سياق TTP تكون **أشد**.
  - بالإضافة إلى أن التخثر في سياق TTP يكون **منتشراً** أكثر منه في سياق HUS، حيث يصيب تقريباً كل أعضاء الجسم.

---

[27] ورد في الدورات أنّه في حالة الـTTP لا يُنصح بنقل البلازما الطازج حتى لا تزداد الاضداد، وهذا خيار صحيح نوعاً ما، ففي TTP لدينا حالتين:

- TTP وراثي (وهو الأقل شيوعاً) والذي يترافق مع خلل أو نقص في إنزيم البروتياز، وبالتالي يفيد إعطاء البلازما الطازج هنا لتعويض هذا النقص.
- TTP مكتسب (وهو الأشيع)، والذي يترافق مع أضداد موجهة ضد إنزيم البروتياز، وبالتالي نقوم هنا بفصد البلازما للتخلص من الأضداد، والذي يعد أفضل من تسريب البلازما في هذه الحالة.

[28] يختلف هذا حسب المدارس، إلا أنّ بعض المراجع تذكر أن إعطاء الستيروئيدات (بالإضافة إلى تبديل البلازما) قد يفيد في بعض حالات TTP، وذلك عندما يكون السبب مناعياً ذاتياً حيث يعمل على تثبيط تصنيع أضداد البروتياز.

ننتقل الآن للحديث عن آخر الأمراض المناعية التي تؤثر في الكلية؛ التصلب المجموعي...

رابعاً: التصلب المجموعي المترقي Progressive Systemic Sclerosis[29]

❖ مرض مناعي ذاتي نادر وخطير من آفات الكولاجين (النسيج الضام) الجهازية، يتظاهر **بتليف واسع** في الجلد وأعضاء الجسم المختلفة، وأذية واسعة في الأوعية الدموية الصغيرة[30].

❖ يصيب الإناث أكثر من الذكور في منتصف العمر أي عند السيدات في عمر 50_40 عاماً.[31]

سريرياً:

➢ يصيب التصلب الجلد غالباً، مع تطوُّر إصابات في أعضاء أخرى كالكلية، القلب، السبيل الهضمي، العضلات والرئة، ولهذا تختلف الأعراض السريرية باختلاف مكان الإصابة:

الجلد (سنذكر أهم التظاهرات): هام

✯ الوجه: يكون الجلد مشدوداً، فيكون المريض ذو سحنة جامدة دون تعابير.

✯ الأصابع: تبدو الأصابع واليدين مثل الشمع، مع حدوث تصلب فيها.

✯ تترافق مع **ظاهرة رينو**: نتيجة تضيق أو تشنج الأوعية الصغيرة المغذية لأطراف الأصابع، يتحرَّض بالبرد أو الشدة النفسية أو ببعض الأدوية.

✯ قد نجد **آفات نخرية** في أطراف الأصابع (نتيجة تضيق وانسداد الأوعية المغذية).

الرئتين:

✯ يصيب الرئتين مسبباً **تليفاً رئوياً خلالياً** وأذية وعائية، والذي يترافق مع **ارتفاع في التوتر الرئوي** وما يمكن أن يتلوه من مضاعفات قلبية.

---

[29] تذكر من مقرر الجلدية: هناك نوع آخر محدود في إصابة الجلد (الأطراف والوجه)، وهناك نوع يُسمى متلازمة CREST (C: تكلس، R: متلازمة رينو، E: اضطراب في حركية المريء، S: تصلب الأصابع، T: توسع الشعريات).

[30] ورد في الأرشيف أنّ التصلّب الجهازي يمكن أن يصيب جميع الأوعية.

[31] سنورد شرح خارجي للآلية الإمراضية في الاكسترا.

الجهاز الهضمي:

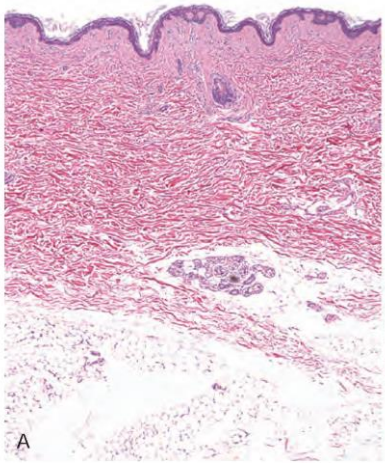
- ✯ يحدث تصلب وتليف في العضلات الملساء في أي مكان من السبيل الهضمي.
- ✯ غالباً ما يتظاهر بأعراض مريئية مثل: يتظاهر بوجود **عسرة بلع وقلس معدي مريئي** (بسبب أذية المعصرة المريئية السفلية).

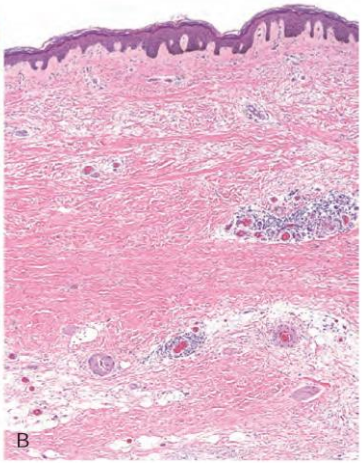
الكليتين: هام

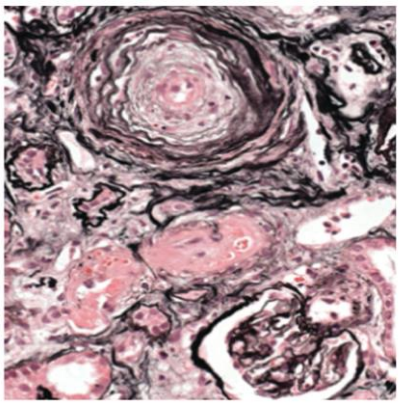
- ✯ يسبب التصلب الجهازي أذية كبية صريحة في 50-60٪ من الحالات، حيث تُصاب الشرينات والشرايين داخل الكلوية.
- ✯ تتنوع الإصابة الكلوية في سياق التصلب الجهازي من بيلة بروتينية خفيفة ونقص خفيف في الرشح لكبي، إلى حدوث ما يُسمى **بالأزمة الكلوية التصلبية Scleroderma Renal Crisis** وحدوث **قصور كلوي** وذلك في 40٪ من الحالات (إضافة خارجية).
- ✯ تترافق الأزمة الكلوية التصلبية مع :
  - ↵ **ارتفاع ضغط شرياني شديد.**
  - ↵ **قصور كلوي حاد.**

التشخيص: هام

- **خزعة الكلية:** نلاحظ آفات انسدادية خاصة بالشرايين ما بين الفصوص، حيث تأخذ الأوعية الشعرية أو المتوسطة مظهراً مميزاً يُسمى **قشر البصل Onion Skinning**؛ ويكون ناجماً عن تكاثر خلايا الطبقة البطانية والعضلية المتوسطة للشرايين بشكلٍ كبير ← مما يؤدي إلى انسداد لمعة الشرايين وبالتالي إقفار بالأوعية الكبية.
- **خزعة الجلد:** بشكلٍ مشابه، تأخذ الأوعية منظر قشر البصل المميّز، بالإضافة إلى التوضع الواسع للكولاجين في الأدمة.







اليسار: خزعة الجلد؛ A: جلد سليم، B: نلاحظ التوضع الكبير لألياف الكولاجين في الأدمة.
اليمين: خزعة الكلية؛ نلاحظ علامة قشر البصل الناتجة عن تكاثر الخلايا البطانية والعضلية بشكلٍ كبير.

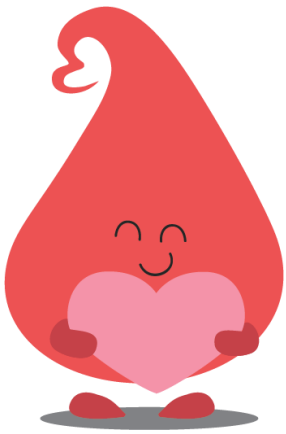
العلاج:

- يركز العلاج في هذه الحالة على تخفيف تأثيرات المرض على الأجهزة المختلفة والحد من تدهورها، ولكن **لا يوجد علاج شافٍ** قادر على معاكسة التليف الحاصل.
- **ويتضمن العلاج:**

1. علاج ظاهرة رينو وتقرحات الأصابع (بسبب التشنج الوعائي):
   - يجب **تجنب البرد** ما أمكن يجب تجنب التعرض للبرد لأنه قد يسبب تموت السلاميات الأخيرة في اليدين والقدمين.
   - كما يمكن إعطاء **موسعات وعائية** (كحاصرات الكلس أو مثبطات البروستاغلاندين) للتخلص من التشنج الوعائي الحاصل (التالي لفرط تكاثر الطبقة العضلية).
   - **استخدام حاصرات بيتا مضاد استطباب مطلق** لدى مرضى الصلابة الجهازية حيث تزيد تشنج الأوعية (المتضيقة أصلاً) وتسيء للنبض المحيطي.
2. **ضبط الضغط الشرياني** باستعمال ACEI (الكابتوبريل) أو معاكسات الانجيوتنسين ARBs (لوزارتان)، أو باستخدام حاصرات الكلس، وخاصةً في حال إصابة الكلية.
3. يمكن أن يفيد إعطاء الستيروئيدات ومثبطات المناعة، ولكن كما ذكرنا لا يوجد شفاء والإنذار سيئ.

ملاحظة عن علاج التهابات الأوعية ذكرها الدكتور:

- إذاً أغلب حالات التهاب الأوعية Vasculitis تستفيد جيداً على الكورتيزون.
- في طور الهجمات نعطي 1 غ كورتيزون (ما يعادل 200 حبة عيار 5)، تعطى إبر الـ 1 غ على مدار ثلاثة أيام (3_5 أشواط) للهجمات القوية ولا ننسى أن نحمي المعدة ونضبط الضغط الشرياني لكن غالبا 80% من هذه الآفات تهجع...
- يوجد أيضاً عيارات أخرى للكورتيزون ومنها عيار 20 غ وعيار 40 غ وهناك إبر 500 غ.



هنيئاً لكم إن وصلتم إلى هنا ^_^

وفقكم الله وأعانكم على اجتياز هذه السنة الجميلة

نلقاكم في محاضراتٍ أخرى ♥