

ارزیابی و پاتوژنز و علل بیماری‌های گلوMERولی در کودکان

دکتر مجتبی فاضل

فوق تخصص نفرولوژی کودکان

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران - مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) - بیمارستان ولیعصر (عج)

سمینار مرکز تحقیقات نفرولوژی

۳۰ آبان ۱۴۰۳

مقدمه

بیماری‌های گلومرولی در کودکان علل زیاد و متنوعی دارد. این بیماری‌ها می‌تواند از موارد **بدون علامت** یا خفیف تا بیماری‌های کلیوی با **بروز شدید** و حتی تحدید کننده حیات متغیر باشد.

بروز بیماری‌های گلومرولار:

- اختلالات اولیه (ناشی از درگیری کلیه به تنهایی)

- اختلالات ثانویه (ناشی از اختلالات اتوایمیون سیستمیک، واسکولیت یا عفونت)

یافته‌های مطرح‌کننده بیماری‌های **گلومرولار**: پروتئینوری، هماتوری (ماکروسکوپی و میکروسکوپی)، سندرم نفریتیک، هیپرتانسیون شریانی و نارسایی کلیوی.

سندرم نفریتیک حاد

سندرم نفریتیک حاد همراه است با **سدیمان ادراری فعال** به همراه گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید، کاست‌های سلولی، درجات متغیری از پروتئینوری که اغلب با فشارخون بالا و افزایش کراتینین سرمی دیده می‌شود. آزمایش بافت شناسی نشان‌دهنده التهاب می‌باشد. این الگو اغلب در کودکان مبتلا به گلومرولونفریت بدنبال عفونت استرپتوکوکی (PSGN) مشاهده می‌شود، اما ممکن است ثانویه به ممبرانوپرولیفراتیو گلومرولونفریت (MPGN) هم روی دهد.

ادامه

- **سندرم نفروتیک ایزوله:** سندرم نفروتیک ایزوله با پروتئینوری در طیف سندرم نفروتیک به همراه تعداد معدودی سلول کست مشاهده می شود. اغلب ثانویه به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک با یک شروع سریع و ادم محیطی می باشد.
- **هماچوری ماکروسکوپی:** اپیزودهای هماچوری ماکروسکوپی عود کننده به صورت شایعی در بیماران IgA نفروپاتی دیده می شود، اما ممکن است در مبتلایان سندرم آلپورت هم مشاهده شود. هماچوری ماکروسکوپی می تواند در بیماران IgA نفروپاتی، سندرم آلپورت، سندرم غشاء پایه نازک (TBM) و گلومرولونفریت به دنبال عفونت استرپتوکوکی (PSGN) مشاهده گردد.

ادامه

گlomerulonephritis پیشرونده سریع (RPGN): RPGN مشخصاً با پروتئینوری سنگین، سدیمان ادراری فعال و نارسایی کلیوی که خودبخود بهبود نمی یابد بروز می یابد. نمونه برداری کلیه نشان دهنده کرسنت (هلال) های سلولی وسیع در بسیاری از گlomeruli ها می باشد.

گlomerulonephritis مزمن: گlomerulonephritis مزمن با پروتئینوری، هماچوری میکروسکوپی و هیپرتانسیون همراهی دارد و اغلب نارسایی کارکردی کلیه وجود دارد.

یافته‌های بالینی

یافته‌های بالینی می تواند در تعیین الگوی گلومرولار خاصی کمک کننده باشد.

نمای سندرم نفروتیک حاد با مجموعه ای از یافته ها شامل: ادم، هیپرتانسیون ، رنگ ادرار قرمز- قهوه ای و افزایش سطح سرمی کراتینین مشخص می شود.

بیماران **سندرم نفروتیک** ممکن است ادم وسیع (Anasarca) و آسیت داشته باشند. یافته‌های بالینی بیماری یا سندرم نفروتیک و گلومرولونفریت ممکن است همپوشانی (overlapping) داشته باشد.

در بیماران دچار بیماری گلومرولار با **علل ثانویه** اغلب علائم شکایات غیر کلیوی (مانند تب، آرترالژی، راش، هموراژی ریوی و ...) دارند که مطرح کننده بیماری سیستمیک اختصاصی زمینه‌ای می باشد.

آنالیز ادراری و پروتئین ادرار

آزمایش ادرار مهمترین تست غیرتهاجمی در تشخیص بیماری گلومرولار و تعیین الگوهای آن می باشد. کودکی که شواهدی از خونریزی گلومرولار دارد ممکن است گلومرولونفریت حاد یا مزمن داشته باشد و کودک با پروتئینوری سنگین احتمالاً سندرم نفروتیک دارد.

گلومرولونفریت: یافته های آنالیز ادراری زیر، اگر بروز یابد، نشان دهنده خونریزی گلومرولار و گلومرولونفریت می باشد. گرچه عدم وجود این یافته ها ردکننده گلومرولونفریت نمی باشد:

- کست های گلبول قرمز (پاتوگنومونیک خونریزی گلومرولار)
- گلبول های قرمز دیسمورفیک
- پروتئینوری

ادامه

سندرم نفروتیک: آزمایش ادرار کودکان دچار سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک با پروتئینوری سنگین و لیپیدوری ولی با سلول و یا کست اندک مشخصی می شود هرچند آزمایش ادراری با dipstick یک تست کیفی می باشد ولی یک پروتئین $4+$ مطابقت با غلظت آلبومین 1000 mg/d دارد که مطرح کننده پروتئینوری در طیف نفروتیک می باشد و با دفع پروتئین پیش از 50 mg/kg/day و یا بیش از $40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ مشخص می شود. پروتئینوری در طیف نفروتیک با اندازه گیری کمی 24 ساعته پروتئین در ادرار و یا نسبت پروتئین به کراتینین از یک نمونه راندوم ادرار تایید می شود. نمونه ادراری بایستی از اولین ادرار صبحگاهی می باشد تا احتمال پروتئینوری ارتواستاتیک مطرح نباشد. نسبت بیش از (mgpr/mgcr) 2 نشان دهنده پروتئینوری در طیف نفروتیک می باشد.

پروتئینوری ایزوله : پروتئینوری ایزوله می تواند خوش خیم بوده و ناشی از یک واریانت فیزیولوژیک باشد و یا نمایان گر یک بیماری گلومرولار باشد.

پروتئینوری گذرا: که می تواند در طی ورزش و یا تب مشاهده گردد.

ادامه

پروتئینوری ارتواستاتیک: یافته‌ای شایع می‌باشد، بخصوص در نوجوانان با افزایش دفع پروتئین در وضعیت ایستاده (up right) و عدم وجود پروتئین در حالت خوابیده (supine) مشخص می‌شود. یافته‌ای خوش‌خیم بوده که نیاز به ارزیابی بیشتری ندارند.

پروتئینوری ایزوله پایدار غیر نفروتیک (**Persistent Isolated non Nephrotic Proteinuria**): نیاز به ارزیابی بیشتر دارد زیرا این بیماران در خطر بیماری گلومرولار هستند.

هماچوری ایزوله: هماچوری ماکروسکوپیکی یا میکروسکوپیکی می‌تواند خوش‌خیم بوده و یا ناشی از بیماری‌های گلومرولار و یا غیر گلومرولار باشد.

کارکرد کلیه

زمانی که بیماری گلومرولار تشخیص داده شد برای بررسی میزان افت کار کلیه، GFR محاسبه می‌گردد. GFR را می‌توان با فرمول شوارتز (Schwartz formula) محاسبه کرد. در روشی که کراتینین سرم براساس متد آنزیماتیک بررسی می‌شود. K برای همه کودکان CKD بین ۱ تا ۱۶ سال 0.413 mg/dL می‌باشد، اما در روشی که کراتینین سرم با متد Jaffe بررسی می‌شود میزان K بر اساس سن، جنس و قد کودک متفاوت می‌باشد.

$$GFR = \frac{K \times H}{Cr}$$

(K ضریب مشخص، H قد، Cr کراتینین سرمی)

ارزیابی های پیشرفته

سندرم نفروتیک: در کودک با پروتئینوری در حد سندرم نفروتیک و و سدیمان ادراری غیر فعال، احتمالاً به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک دچار می شود. در این گونه موارد، یک دوره گلوکوکورتیکوئید تجربی (Empirical) گزینه ای منطقی بوده زیرا بیش از ۸۰٪ این کودکان به این درمان پاسخ می دهند. برای بیمارانی که پاسخ به گلوکوکورتیکوئید نمی دهند، تست ژنتیک و بیوپسی کلیه انجام می گردد.

گلوبولونفریت: برای کودکانی که با الگوهای بالینی متفاوت بروز می یابند، مانند نفریت فعال، ارزیابی های کامل تر برای تعیین بیماری گلوبولار زمینه ای لازم می باشد.

وجود یافته های نفروز و نفریت با هم: کودکانی که هم یافته های سندرم نفروتیک و هم نفریت دارند، مانند کسانی که فقط نفریت دارند مورد ارزیابی قرار می گیرند. در موارد زیادی گلوبولونفریت ممکن است با سندرم نفروتیک بروز یابد، در حالی که یک سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک معمولاً اجزائی از التهاب را ندارد.

ادامه

هماچوری: کودکانی که مشکوک به بیماری گلومرولار بوده ولی در هیچ گروهی جای نمی‌گیرند هم ممکن است جزو گروه گلومرولونفریت‌ها باشند. مثلاً کودکی با هماچوری گراس عودکننده به دنبال یک عفونت تنفسی فوقانی مراجعه می‌کند ولی سدیمان ادراری اکتیو یا پروتئینوری ندارد ممکن است دچار روند IgA نفروپاتی خفیف باشد. کودکانی که با هماچوری میکروسکوپیک ایزوله ظاهر می‌شوند ممکن است سندرم آلپورت داشته باشند.

گلومرولونفریت: گلومرولونفریت‌ها با طیفی از اختلالات که به دلیل صدمات ایمنولوژیک ایجاد می‌شود و سبب التهاب گلومرول‌ها می‌شود تظاهر می‌یابد. این اختلالات ممکن است اولیه (فقط درگیری کلیه) و یا ثانویه (ناشی از بیماری سیستمیک و یا عفونت) باشند.

آزمایشات خونی

آزمایشات سرولوژیک برای غربالگری عفونت استرپتوکوکی (آنتی استریتولیزین، آنتی هالیورونیداز، آنتی استرینوکنیاز و.....): سرولوژی مثبت نشان دهنده عفونت استرپتوکوکی اخیر بوده و معیاری برای تشخیص گلومرولونفریت بدنبال عفونت استرپتوکوکی (PSGN) می باشد.

ANA و dsDNA: افزایش آنتی بادی های آنتی نوکلئار (ANA) و آنتی بادی های دابل استراند DNA (dsDNA) یکی از معیارهای طبقه بندی برای SLE می باشد.

مطالعات مکمل های C3، C4، CH50: سطوح کاهش یافته C3 ناشی از فعال شدن مسیر آلترناتیو کمپلمان با PSGN و گلومرولوپاتی های C3 (شامل بیماری C3 –dens deposit و گلومرولونفریت C3 همراهی دارد . سطوح C3 در PSGN ۴ تا ۶ هفته پس از بروز بیماری به سطح طبیعی باز می گردد، در حالیکه در گلومرولوپاتی های C3 بصورت پایدار بالا باقی می ماند.

آنتی بادی های سیتوپلاسمیک آنتی نوتروفیل (ANCA): تست ANCA مثبت در اغلب بیماران با گرانولوماتوز با پلی آنژتیت یا پلی آنژتیت میکروسکوپییک مشاهده می شود. سطوح IgA در بیماران IgA نفروپاتی، واسکولیت ها (مانند هنوخ شوئن لاین پورپورا) ممکن است افزایش یابد.

بیوپسی کلیه

بیوپسی کلیه برای تایید تشخیص، تعیین وسعت صدمه به کلیه و درجه اکتیویته و ازمان هیستولوژیک و یا تعیین out come کلیوی انجام می شود. زمان انجام نمونه برداری کلیوی بستگی به وضعیت بالینی کودک دارد.

در بیماران با گلومرولو نفریت سریع پیش رونده (RPGN)، که در کودکان نادر است، تشخیص زود هنگام با استفاده از نمونه برداری کلیه و آزمایشات سرولوژیک و شروع به موقع درمان مناسب برای به حداقل رساندن آسیب های غیرقابل برگشت کلیوی ضروری می باشد.

سندرم نفروتیک

در کودکان به سه گونه اولیه، ثانویه و مادرزادی تقسیم می‌شود. در اکثر بیماران در گروه سنی کودکان استروئیدتراپی جهت درمان شروع می‌گردد زیرا بیشتر موارد سندرم نفروتیک در اطفال از نوع با تغییرات ناچیز (Minimal change disease) بوده که معمولاً در طی ۴ هفته به درمان پاسخ می‌دهند. برای کودکانی که پاسخ به کورتن ندهند ارزیابی‌های بیشتر انجام می‌شود به خصوص در مواردی که بجز نفروز، کودک علائم و نشانه‌هایی از نفریت داشته باشد.

ادامه

سندرم نفروتیک اولیه: عبارتست از سندرم نفروتیک بدون وجود یک بیماری سیستمیک قابل شناسایی. برای این اساس به دو زیر گروه تقسیم می گردد:

- **سندرم نفروتیک ایزوله:** اختلالاتی هستند که در آن التهاب گلومرولار در بیوپسی کلیه وجود ندارد. شامل علل سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک (مانند سندرم نفروتیک با تغییرات ناچیز، گلومرولواسکلروز فوکال سگمنتال و پرولیفراسیون مزانژیال) و برخی علل ممبرانوس نفروپاتی می باشد.

- **سندرم نفروتیک به همراه نفریت:** این اختلالات با پروتئینوری در طیف سندرم نفروتیک همراه با برخی ویژگی های نفریت (مانند سدیمان ادراری فعال از قبیل گلبول های قرمز و یا کست های سلولی) و با وجود التهاب گلومرولی در نمونه برداری کلیوی مشخص می شود. علل آن می تواند شامل مواردی مانند گلومرولونفریت ممبرانو پرولیفراتیو (MPGN) و IgA نفروپاتی می باشد.

سندرم نفرتیک ثانویه: عبارتست از سندرم نفروتیکی که به دلیل بیماری های سیستمیک ایجاد می شود.

ادامه

سندرم نفروتیک مادرزادی **Congenital Nephrotic Syndrome**: سندرم نفروتیک مادرزادی (CNS) اشاره به بیماری دارد که از هنگام تولد تا ۳ ماه اول زندگی روی می‌دهد. بروز بعدی آن از سه ماهگی تا یک سالگی تحت عنوان سندرم نفروتیک شیرخوارگی (Infantile Nephrotic Syndrome) نامیده می‌شود. اکثر این کودکان زمینه ژنتیکی داشته و عاقبت بدی دارند (Poor Outcome). تشخیص دقیق بیماری گلومرولار براساس ویژگی‌های بالینی، آزمایشگاهی و هیستولوژیک می‌باشد.

ادامه

اتیولوژی: واریانتهایی از ۵ نوع ژن مسئول بیش از ۸۰٪ موارد سندرم نفروتیک مادرزادی (CNS) هستند:

NPHS₁ : که نفرین را کد می کند و سبب CNS نوع فنلاندی (Finnis-type) می گردد.

NPHS₂ : که پودوسین را کد می کند و مسئول FSGN فامیلیال می باشد.

NPHS₃ : که فسفولیپاز C epsilon را کد می کند و مسئول سندرم نفروتیک Early-onset می باشد.

WT₁ : که Transcription tumor suppression را کد می کند و مسئول سندرم دنیس – دراش می باشد.

LAMB₂ : که Laminin beta₂ را کد می کند و مسئول سندرم پیرسون همراه با اسکروز دیفیوز مزانژیال می باشد.

ادامه

NPHS₁ و NPHS₂ شایعترین ژن‌های مسؤل بوده و حدود ۹۵ درصد موارد را تشکیل می‌دهند. علل ژنتیک سندرم نفروتیک مادرزادی به درمان کورتیکواستروئید یا ایمینوساپرسیو پاسخ نمی‌دهند.

علل غیرژنتیک اغلب ثانویه بوده و اغلب اختلالاتی قابل بهبود می‌باشند. این موارد شامل عفونت‌هایی از قبیل سندرم نفروتیک ناشی از سفلیس یا توکسوپلاسموز و اختلالات ایمنی می‌باشند.

تشخیص سندرم نفروتیک مادرزادی بدون در نظر گرفتن اتیولوژی ژن بالینی بوده و در نوزادان یا شیرخوارانی که با ادم ژنرالیزه شدید، نارسایی رشد و تغذیه و با هیپوآلبومینمی، افزایش استعداد ابتلا به عفونتها، هیپوتیروئیدی (بدلیل دفع ادراری گلوبولین متصل شونده به تیروکسین (TBG) و افزایش بروز حوادث ترمبوتیک بروز می‌یابند، تظاهر می‌یابد. اکثر این شیرخواران به سمت نارسایی پیشرونده کلیه (CKD) و ESRD می‌روند.

ادامه

درمان سندرم نفروتیک مادرزادی اولیه شامل مراقبت‌های حمایتی با دیورتیک‌ها و آلبومین وریدی، تجویز متناوب گاما گلوبولین وریدی و حمایت‌های تغذیه ای شدید می‌باشد. همچنین تجویز داروهای مهارکننده ACE و مهارکننده‌های رسپتور آنژیوتانسین II (ARB) و مهارکننده‌های سنتز پروستاگلاندین و حتی نفرکتومی یکطرفه می‌توانند کمک به کاهش دفع ادراری پروتئین نماید. اگر درمان‌های حمایتی و کانسرواتیو و موثر نباشد و ادم آنازارک پایدار و عفونت‌های شدید وجود داشته باشد بایستی نفرکتومی دوطرفه انجام شده و دیالیز شروع گردد. درمان قطعی سندرم نفروتیک مادرزادی پیوند کلیه می‌باشد، هرچند که عود سندرم نفروتیک پس از پیوند گزارش شده است.

مراجع

- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A: A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58: 259–263, 1976 – PubMed
- Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol.* 2004;62:245. – PubMed
- Akikusa JD, Schneider R, Harvey EA, Hebert D, Thorner PS, Laxer RM, Silverman ED. Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):837–844. doi: 10.1002/art.22774. - DOI – PubMed
- MacDonald NE, Wolfish N, McLaine P, Phipps P, Rossier E. Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1986;108:378–382. doi: 10.1016/S0022-3476(86)80876-9. - DOI – PubMed



سیاس از توجه شما