

Arabic Translation of the IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-resistant Nephrotic Syndrome

Pediatric Nephrology

<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>

GUIDELINES



IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome

Agnes Trautmann¹ · Marina Vivarelli² · Susan Samuel³ · Debbie Gipson⁴ · Aditi Sinha⁵ · Franz Schaefer¹ · Ng Kar Hui⁶ · Olivia Boyer^{7,8} · Moin A. Saleem⁹ · Luciana Feltran¹⁰ · Janina Müller-Deile¹¹ · Jan Ulrich Becker¹² · Francisco Cano¹³ · Hong Xu¹⁴ · Yam Ngo Lim¹⁵ · William Smoyer¹⁶ · Ifeoma Anochie¹⁷ · Koichi Nakanishi¹⁸ · Elisabeth Hodson¹⁹ · Dieter Haffner^{20,21,22} · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 21 December 2019 / Revised: 7 February 2020 / Accepted: 21 February 2020

© The Author(s) 2020

Abstract

Idiopathic nephrotic syndrome newly affects 1–3 per 100,000 children per year. Approximately 85% of cases show complete remission of proteinuria following glucocorticoid treatment. Patients who do not achieve complete remission within 4–6 weeks of glucocorticoid treatment have steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). In 10–30% of steroid-resistant patients, mutations in podocyte-associated genes can be detected, whereas an undefined circulating factor of immune origin is assumed in the remaining ones. Diagnosis and management of SRNS is a great challenge due to its heterogeneous etiology, frequent lack of remission by further immunosuppressive treatment, and severe complications including the development of end-stage kidney disease and recurrence after renal transplantation. A team of experts including pediatric nephrologists and renal geneticists from the International Pediatric Nephrology Association (IPNA), a renal pathologist, and an adult nephrologist have now developed comprehensive clinical practice recommendations on the diagnosis and management of SRNS in children. The team performed a systematic literature review on 9 clinically relevant PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome) questions, formulated recommendations and formally graded them at a consensus meeting, with input from patient representatives and a dietician acting as external advisors and a voting panel of pediatric nephrologists. Research recommendations are also given.

Keywords Steroid-resistant nephrotic syndrome · Children · Chronic kidney disease · Genetics · Outcome · Pediatrics · Immunosuppressive treatment

Please, to cite this article, use the citation provided below including doi:

Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, Boyer O, Saleem MA, Feltran L, Müller Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020 May 7. doi: 10.1007/s00467 020 04519 1.

IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome

The Arabic version of “IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome”

Arabic Translators and Reviewers: Naif f Abdul Majeed , Jameela A Kari, Majed Aloufi, Bassam Saeed, Sharif EIDesoky, Khalid A Alhasan

توصيات الممارسة السريرية للجمعية الدولية للأمراض الكلى للأطفال (IPNA)
لتشخيص ومعالجة متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

توصيات الممارسة السريرية للجمعية الدولية لأمراض الكلى للأطفال (IPNA) لتشخيص ومعالجة متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد

أغنيس تراوتمان¹، مارينا فيفاريللي²، سوزان صموئيل³، ديبى جيبسون⁴، أديتي سينها⁵، فرانز شيفر¹، نغ كار هوي⁶، أوليفيا بوير^{7,8}، معين سليم⁹، لوسيانا فيلتران¹⁰، جانيانا مولر - ديايل¹¹، يانا أولريش بيكر¹²، فرانسيسكو كانو¹³، هونغشو¹⁴، يام نغو ليم¹⁵، وليام سمور¹⁶، اي فوما انكوي¹⁷، كوشي نكناشي¹⁸، إليزابيث هودسون¹⁹، ديتر هافنر^{20,21}

نيابة عن الرابطة الدولية لأمراض الأطفال

- 1 قسم أمراض الكلى لدى الأطفال ، مركز طب الأطفال وطب المراهقين ، هايدلبرغ ، ألمانيا.
 - 2 شعبة أمراض الكلى وغسيل الكلى ، قسم التخصصات الفرعية للأطفال ، مستشفى ومركز أبحاث بامبينو جيسو للأطفال ، روما ، إيطاليا
 - 3 قسم أمراض الكلى للأطفال ، قسم طب الأطفال ، مستشفى ألبرتا للأطفال ، جامعة كالغاري ، كالغاري ، كندا
 - 4 شعبة أمراض الكلى ، جامعة ميشيغان ، ميشيغان ، الولايات المتحدة
 - 5 قسم أمراض الكلى ، قسم طب الأطفال ، معهد عموم الهند للعلوم الطبية ، نيودلهي ، الهند.
 - 6 قسم طب الأطفال ، كلية الطب يونغ لولين ، جامعة سنغافورة الوطنية ، سنغافورة
 - 7 مختبر أمراض الكلى الوراثية ، معهد امجن ، إنسيرم يو1163 ، جامعة باريس ديكار ، باريس ، فرنسا
 - 8 قسم أمراض الكلى لدى الأطفال ، المركز المرجعي لمتلازمة أمراض الكلى عند الأطفال والبالغين ، مستشفى نيكر ، APHP ، 75015 باريس ، فرنسا
 - 9 قسم أمراض الكلى للأطفال ، جامعة بريستول ، مستشفى بريستول الملكي للأطفال ، بريستول ، المملكة المتحدة
 - 10 مستشفى سمرتيانو واتش ارام ويوني فيسب ، جامعة ساو باولو الاتحادية ، ساو باولو ، البرازيل
 - 11 قسم أمراض الكلى ، مستشفى جامعة إرلانجن ، إرلانجن ، ألمانيا
 - 12 معهد علم الأمراض ، مستشفى كولونيا الجامعي ، كولونيا ، ألمانيا
 - 13 قسم أمراض الكلى. مستشفى لويس كالفو ماكينا للأطفال ، جامعة شيلي
 - 14 قسم أمراض الكلى. مستشفى الأطفال بجامعة فودان ، شنغهاي ، الصين
 - 15 قسم طب الأطفال ، مركز برينس كورت الطبي ، كوالالمبور ، ماليزيا
 - 16 معهد البحوث في مستشفى نيشنوايد للأطفال ، جامعة ولاية أوهايو ، كولومبوس ، الولايات المتحدة
 - 17 قسم طب الأطفال ، مستشفى جامعة بورت هاركورت التعليمي ، بورت هاركورت ، ولاية ريفرز ، نيجيريا.
 - 18 قسم صحة الطفل ورفاهه (طب الأطفال) ، كلية الطب ، جامعة ريوكيوس ، أوكيناوا ، اليابان
 - 19 الكلى وزرع كوكرين ، مركز أبحاث الكلى ، مستشفى الأطفال في ويستميد و مدرسة سيدني للصحة العامة ، جامعة سيدني ، سيدني ، أستراليا
 - 20 قسم أمراض الكلى والكبد والتمثيل الغذائي للأطفال ، مستشفى الأطفال في كلية الطب بجامعة هانوفر ، هانوفر
 - 21 مركز الأمراض النادرة ، مستشفى الأطفال في كلية الطب بجامعة هانوفر ، هانوفر ، ألمانيا.
- أعدت مخطوطة للنشر في طب أمراض الكلى لدى الأطفال

الكلمات الرئيسية: متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد ، الأطفال ، أمراض الكلى المزمنة ، علم الوراثة ، النتائج ، طب الأطفال ، العلاج المثبط للمناعة
عدد الكلمات: 17.935

ترجمة بواسطة: نايف عبدالمجيد ، جميلة قاري ، ماجد العوفي ، بسام سعيد ، شريف الدسوقي ، خالد الحسن

المراسلات: ديتر هافنر ، دكتوراه في الطب ، قسم الكلى للأطفال ، أمراض الكبد والأبيض ، مركز أبحاث طب الأطفال ، كلية هانوفر الطبية ، كارل نيوبيرج ستر. 1 ، 30625 هانوفر ، ألمانيا. هاتف: +49 511 532 3212؛ الفاكس: +49 511 532 3911؛ البريد الإلكتروني: Haffner.Dieter@mh-hannover.de



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

نبذة مختصرة

تؤثر متلازمة فقد البروتين الكلوية البدائية (مجهولة السبب) على ٣-١ من كل ١٠٠,٠٠٠ طفل سنوياً. تظهر ٨٥ ٪ تقريباً من الحالات استجابة كاملة بعد العلاج بأدوية مجموعة الستيرويد، أما المرضى الذين لا يحققون استجابة كاملة في غضون ٤-٦ أسابيع من العلاج بالجلوكوكورتيكويدات يكون لديهم متلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة لأدوية الستيرويد. كما أنه لوحظ أن ٣٠-١٠ ٪ من المرضى المقاومين للستيرويد، يمكن الكشف عن الطفرات في الجينات المرتبطة بزوائد أقدام خلايا مرشحات الكلى (Podocytes) ، في حين يتم افتراض وجود عامل غير محدد من أصل مناعي في البقية. يعد تشخيص متلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة لأدوية الستيرويد تحدياً كبيراً بسبب مسبباته غير المتجانسة، والافتقار المتكرر للاستجابة للمزيد من العلاج المثبط للمناعة، والمضاعفات الشديدة بما في ذلك التطور إلى مرض الفشل الكلوي النهائي و معاودة المرض بعد زراعة الكلى. قام فريق من الخبراء من أخصائي أمراض كلى الأطفال وأخصائي الوراثة الكلوية من الجمعية الدولية لأمراض الكلى للأطفال (IPNA)، وأخصائي الأنسجة الكلوية وأخصائي أمراض الكلى بتطوير توصيات الممارسة السريرية الشاملة حول تشخيص ومعالجة متلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة لأدوية الستيرويد عند الأطفال. أجرى الفريق مراجعة منهجية للمؤلفات حول ٩ أسئلة ذات صلة سريرياً (المرضى أو المجموعة، التدخل، المقارنة، النتيجة) ، وصياغة التوصيات وتصنيفها رسمياً في اجتماع توافقي، مع تدخلات من ممثلي المرضى وأخصائي التغذية كمستشارين خارجيين و لجنة تصويت لأطباء أمراض كلى الأطفال. كما تم إعطاء التوصيات البحثية المستقبلية.

المقدمة:

متلازمة فقد البروتين الكلوية مجهولة السبب، التي تتميز بفقد البروتين الحاد في البول ونقص ألبومين الدم و / أو وجود الوذمة (تورم الجسم) [١،٢]، تؤثر حديثاً على حوالي ٣-١ لكل ١٠٠,٠٠٠ طفل دون سن ١٦ عاماً [٣-٥]. يستجيب للعلاج ما يقرب من ٨٥ ٪ من الحالات استجابة كاملة بعد العلاج اليومي بريدنيزولون / بريدنيزون بجرعات قياسية عن طريق الفم [٦،٧]. مدة البريدنيزون المطلوبة قبل اعتبار المريض مقاوماً للستيرويد هي محل مناقشة فقد تم ملاحظة الاستجابة أحياناً بعد فترات علاج أطول (٦-٨ أسابيع)، بالإضافة إلى جرعات عالية من ميثايل بريدنيزولون عن طريق الوريد [٦].

في ٣٠-١٠ ٪ من المرضى الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة لأدوية الستيرويد دون تاريخ مرضى عائلي، يمكن الكشف عن الطفرات في الجينات المرتبطة بزوائد أقدام خلايا مرشحات الكلى^١ في حين يتم افتراض عامل (أو عوامل) غير محددة في الحالات المتبقية [٨-١٠]. التقسيمات المرضية الرئيسية للنسيج الخلوي التي وجدت في متلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة لأدوية الستيرويد هي تصلب الكبيبات البؤري والجزئي^٢ ، و قليل التغيرات النسيجية^٣ ، والتصلب الوسطي المنتشر^٤. يشمل العلاج عادةً مثبطات نظام رينين أنجيوتنسين-ألدوستيرون^٥ ومثبطات الكالسيوم^٦ في المرضى الذين يعانون من أشكال غير وراثية من متلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة لأدوية الستيرويد. مع هذا النهج يمكن تحقيق استجابة كاملة أو جزئية في ٥٠-٧٠ ٪ من الحالات [٦،٧].

Podocytes¹
(FSGS)²
(MCD)³
MPGN⁴
RAAS⁵
CNI⁶



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

يعد معالجة و التحكم بمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد تحدياً كبيراً بسبب مسبباتها الغير متجانسة ، والافتقار المتكرر للاستجابة للعلاج المثبط للمناعة والمضاعفات بما في ذلك سمية الدواء ، الالتهابات ، تجلط الدم ، التطور إلى الفشل الكلوي النهائي و معاودة المرض بعد زراعة الكلى [١١] . لا توجد حالياً توصيات قائمة على الأدلة تم تطويرها بشكل منهجي حول تشخيص ومعالجة الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد ، باستثناء وثيقة واحدة من KDIGO (تحسين النتائج العالمية لأمراض الكلى) الخط التوجيهي لالتهاب كبيبات الكلى [٦]. لذلك عقدت الرابطة الدولية لأمراض الأطفال (IPNA) مجموعة عمل توصية الممارسة السريرية (CPR) في ديسمبر ٢٠١٨ لتطوير توصيات الممارسة السريرية لتشخيص وعلاج الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد. كما تم تقديم توصيات الأبحاث المستقبلية بشأن مقاييس النتائج الرئيسية في المرضى الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد

المنهج:

نظرة عامة على المشروع التوجيهي

لقد تابعنا بيان RIGHT (بنود الإبلاغ عن إرشادات الممارسة في الرعاية الصحية) لإرشادات الممارسة [١٢]. تم تجميع ثلاث مجموعات: مجموعة قيادة أساسية ، ومجموعة خبراء خارجيين ، ولجنة تصويت. تتألف المجموعة الأساسية من ١٨ عضواً من IPNA ، بما في ذلك أطباء أمراض كلى الأطفال ، و علم الوراثة الكلوية ، و علم الأوبئة ، و أخصائي الأنسجة الكلوية، و أخصائي أمراض الكلى للمرضى البالغين. تم تقديم الخبرات والمسؤوليات الفردية لأعضاء المجموعة الأساسية في الجدول التكميلي رقم ١. ضمت مجموعة الخبراء الخارجية ٣ ممثلين للمرضى وأخصائي تغذية. ناقش ممثلو المرضى المخطوطة التي قدمها أعضاء المجموعة الأساسية داخل جمعية أولياء أمورهم المحلية ثم تم دمج اقتراحاتهم في المخطوطة. تضمنت لجنة التصويت ٢٣ طبيب أمراض كلى أطفال بما في ذلك ٥-٣ ممثلين عن كل جمعية IPNA الإقليمية من ذوي الخبرة في معالجة متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد لدى الأطفال. سُئل أعضاء مجموعة التصويت عن طريق الاستبيان الإلكتروني لتوفير مستوى عالي من الإتفاق على مقياس مكون من ٥ نقاط (لا أوافق بشدة ، لا أوافق ، محايد ، أوافق ، أوافق بشدة) (طريقة دلفي). بالنسبة للموضوعات التي فشلت في تحقيق مستوى ٧٠٪ من الإجماع ، تم إعادة تقييم التوصيات وتعديلها من قبل المجموعة الأساسية ثم تم مراجعتها مرة أخرى من قبل لجنة التصويت حتى تم تحقيق مستوى إجماع أعلى من ٧٠٪.

تطوير أسئلة PICO:

قمنا بتطوير أسئلة PICO (المريض أو المجموعة ، التدخل ، المقارنة ، النتيجة) على النحو التالي [١٣]: المجموعة: الأطفال (< ٣ أشهر و > ١٨ سنة) مع متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد ؛ التدخل والمقارنات: العلاج مقارنة مع عدم وجود علاج أو علاج آخر أو وهمي ؛ النتائج الموجهة: عالجا التوصيات لتشخيص وعلاج ومتابعة الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد (بما في ذلك فاعلية تحفيز الإستجابة والآثار الجانبية للأدوية).

مراجعة المؤلفات:

تم البحث في قاعدة بيانات PubMed عن الدراسات المنشورة بحلول ١٥ سبتمبر ٢٠١٩ ؛ جميع المراجعات المنهجية للتجارب العشوائية المحكمة (RCTs) حول علاج متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد لدى الأطفال والتجارب المستقبلية غير المنضبطة ، والدراسات القائمة على الملاحظة ، ودراسات التسجيل حول تشخيص وعلاج الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد ، تقتصر على الدراسات البشرية باللغة الإنجليزية. حيثما أمكن ، تم الاستشهاد بالتحليلات الفوقية للتجارب العشوائية المحكمة باستخدام نسب المخاطر من مراجعة كوكرين المنهجية المحدثة بشأن التدخلات من أجل متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد في مرحلة الطفولة [١٤]. وسيرد مزيد من التفاصيل وملخص للمنشورات المستخدمة لهذه التوصيات في الملاحق التكميلية (الجدول التكميلية ٢-٥).

نظام الدرجات:

تابعنا نظام الدرجات من الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال (الشكل ٢ ؛ [١٥، ١٦]). تم تصنيف جودة الأدلة على أنها: عالية (أ) أو متوسطة (ب) أو منخفضة (ج) أو منخفضة جدًا (د) أو غير قابلة للتطبيق (س). يشير هذا الأخير إلى حالات استثنائية حيث لا يمكن إجراء دراسات التحقق من الصحة لأن الفائدة أو الضرر هو السائد بشكل واضح. تم استخدام هذه الرسالة لتصنيف المؤشرات المضادة للتدابير العلاجية ومعايير السلامة. تم تصنيف قوة التوصية على أنها قوية أو معتدلة أو ضعيفة أو تقديرية (عندما لا يمكن تقديم توصية).

حدود عملية التوجيه:

متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد هي مرض نادر. ونتيجة لذلك ، كانت أحجام وأعداد بعض التجارب العشوائية المضبوطة صغيرة و ذات جودة منهجية ضعيفة ، لذا فإن معظم التوصيات ضعيفة إلى معتدلة. بسبب الميزانية المحدودة لمبادرة الجمعية الدولية لأمراض الكلى للأطفال (IPNA) ، تم تضمين ممثلي المرضى وأخصائيي التغذية كخبراء خارجيين فقط.

توصيات الممارسة السريرية:

١.١ التعاريف

- نوصي بتحديد كمية فقد البروتين البولي من خلال نسبة البروتين : الكرياتينين في البول⁷ في عينة بول الصباح أو من خلال قياس كمية البروتين في البول المجمع على مدار 24 ساعة على الأقل مرة واحدة قبل تحديد المريض على أنه متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد و / أو البدء في علاجات كبت المناعة البديل. نقترح استخدام هذه القيمة الأساسية لتقييم الاستجابة اللاحقة (الدرجة : أ، التوصية: قوية).
- نقترح استخدام التعريفات المدرجة في الجدول ١ لتشخيص ومعالجة متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد (الدرجة: ب ، التوصية: معتدلة).
- نقترح استخدام "فترة التأكيد" ، وهي الفترة الزمنية بين ٤ و ٦ أسابيع من بداية الريدنيزون بالفم بجرعات قياسية ، لتقييم الاستجابة لمزيد من العلاج باستخدام الكورتيكوزون وبدء استخدام مثبطات جهاز الرينين أنجيوتنسين⁸ (الدرجة: ج ، التوصية: ضعيفة). نوصي أيضاً بإجراء اختبار جيني و / أو خزعة كلوية في هذا الوقت (الدرجة: ب ، التوصية: معتدلة).
- نقترح تقديم البيانات السريرية والنسجية والوراثية من جميع مرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد في سجلات المرضى وقواعد البيانات الوراثية للمساعدة في تحسين فهمنا للمرض وعلاجه (غير مصنف).

⁷(UP:CR)

⁸(RAASI)



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

الدليل والأساس المنطقي:

تقييم فقد البروتين البولي:

التعريف التقليدي لمتلازمة فقد البروتين الكلوية عند الأطفال هو كمية بروتين بالبول تعادل أو تزيد عن ٤٠ مجم/ساعة/م^٢ أو ١٠٠٠ مجم/م^٢/يوم أو نسبة البروتين : الكرياتينين في البول تعاد أو تزيد عن ٢٠٠ مجم/مليمول (٢ مجم/مجم) أو ٣+ على مقياس تحليل البول بالشريط مع نقص ألبومين الدم (> ٣٠ جم/لتر) أو الودمة (تورم الجسم) [١٧]. يُعد تحليل البول بالشريط مفيداً للفحص والمراقبة في المنزل لفقد البروتين البولي ، ولكن يجب أن تستند القرارات العلاجية على تقدير دقيق واحد على الأقل، مثل نسبة البروتين: الكرياتينين في البول في العينة الأولى لبول الصباح ، أو جمع البول على مدار 24 ساعة بعد العلاج لأكثر من ٤ أسابيع مع جرعة كاملة من البريدنيزون. يُفضل استخدام عينات بول الصباح الباكر على عينات البول العشوائية لتقليل تأثير فقد البروتين البولي المصاحب للوقوف [١٨ ، ١٩]. نظراً للعلاقة المتوازنة بين نسبة البروتين: الكرياتينين في البول و بروتين البول على مدار 24 ساعة ، يوصى بتحديد نسبة البروتين: الكرياتينين في البول . إذا كان قياس البروتين : الكرياتينين في البول < = ٢٠٠ مجم/مليمول (٢ مجم/مجم) ، فيجب أن يبدأ العلاج لمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد. يتم إعطاء التعبير شبه الكمي على نتائج مقياس تحليل البول بالشريط في الجدول التكميلي ٦.

تعريف متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد:

عادةً ما يشتمل العلاج الأولي للأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية البدئي (مجهولة السبب) على البريدنيزون عن طريق الفم ٦٠ مجم/م^٢/يوم أو ٢ مجم/كجم/يوم (بحد أقصى ٦٠ مجم/يوم) لمدة ٤-٦ أسابيع ، يتبعه ٤٠ مجم/م^٢ أو ١,٢ مجم/كجم لكل جرعة يوم بعد يوم لمدة ٤-٦ أسابيع أخرى. بعد الأسابيع الأربعة الأولى من جرعة البريدنيزون الفموية كاملة الجرعة ، يمكن للطفل تحقيق استجابة كاملة معرفة برجع نسبة البروتين : الكرياتينين في البول > ٢٠ مجم/مليمول (٢ مجم / مجم) أو تحليل شريط قياس بروتين البول سلبية أو ضئيلة في ثلاث قراءات متتالية أو أكثر) ، مما يؤكد أن متلازمة فقد البروتين الكلوي مستجيبة لأدوية الستيرويد . إذا لوحظت استجابة جزئية ، بالنظر إلى حقيقة أن نسبة صغيرة من هؤلاء الأطفال قد يحققون استجابة كاملة إذا تم إعطاؤهم أسبوعين إضافيين من العلاج بالبريدنيزون ، تبدأ "فترة التأكيد". خلال هذا الوقت ، يتم التحقق من الاستجابات لمزيد من البريدنيزون الفموي اليومي مع أو بدون ٣ جرعات عالية من ميثايل بريدنيزولون ٥٠٠ مجم/م^٢ أو ١٥ مجم/كجم ، و مثبتات جهاز الرنين أنجيوتنسين (الشكل ٢). إذا تم تحقيق استجابة كاملة بحلول ٦ أسابيع ، يتم تعريف الطفل على أنه "المستجيب المتأخر" ويعامل على أنه متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للكورتيزون. إذا لم تتحقق استجابة بحلول ٦ أسابيع ، يتم تأكيد التشخيص بمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد (الشكل ٢). نوصي بإجراء خزعة كلوية بالإضافة إلى الحصول على نتائج الاختبارات الجينية (عند توفرها) في أقرب وقت ممكن ، في حال عدم توفر النتائج الجينية في نهاية فترة التأكيد ، نقترح بدء العلاج باستخدام مثبتات الكالسيوم وإعادة تقييم العلاج بعد تلقي النتائج الجينية، أما في البلدان منخفضة الموارد حيث لا يتوفر التقييم الجيني و / أو تشريح النسيج الكلوي فيمكن البدء فوراً بالعلاج المثبط للمناعة باستخدام مثبتات الكالسيوم. إذا لم تكن مثبتات الكالسيوم متاحاً عن طريق الحقن الوريدي أو الفم فبالإمكان استخدام سيكلوفوسفاميد. وترد تفاصيل الأدلة والأساس المنطقي لهذه التعريفات في المواد التكميلية.



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

تعريف متلازمة فقد البروتين الكلوية -المقاومة لمثبطات الكالسينورين:

من بين هؤلاء الأطفال الذين تم تعريفهم بمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد بدون سبب وراثي ، ستستجيب نسبة كبيرة إلى مثبطات الكالسينورين في فترة زمنية متفاوتة (أسابيع إلى شهور). الأطفال الذين لديهم متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد البدئي والذين يستجيبون لمثبطات الكالسينورين في وقت لاحق إما يبقون في استجابة دائمة بدون اي انتكاسات أو بانتكاسات نادرة، أو قد يتحسنون لمتلازمة فقد البروتين الكلوي المستجيبة للكورتيزون ثانوياً. يتم تعريف مقاومة مثبطات الكالسينورين عندما يفشل الطفل في تحقيق استجابة جزئية بعد 6 أشهر على الأقل من علاج مثبطات الكالسينورين و المعطى بجرعات قياسية ومستويات علاج بالدم كافية.

تعريف متلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة للأدوية المتعددة

يمكن معالجة الأطفال الذين يقاومون مثبطات الكالسينورين بعوامل أخرى لتجنب استخدام الستيرويد (انظر ٢.٢ ، الشكل ٢ والجدول التكميلي ٢). يتم تعريف المرضى الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد على أنهم "مقاومون للأدوية المتعددة" في حالة عدم وجود استجابة كاملة بعد ١٢ شهراً من العلاج بنوعين مختلفين من بدلاء الستيرويد بآلية عمل مختلفة (بما في ذلك مثبطات الكالسينورين) وتستخدم بجرعات قياسية.

٢.١. المتابعة التشخيصية الأولية لطفل يعاني من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد:

- نوصي بالحصول على تاريخ عائلي دقيق للأعراض الكلوية وغير الكلوية بما في ذلك السؤال عن الأقارب. حيث توجد أمراض الكلى لدى أفراد الأسرة ، يجب الحصول على العمر عند البداية ، والمسار الإكلينيكي بما في ذلك الاستجابة للأدوية، و وظيفة الكلى، و خزعة الكلى و نتائج الاختبارات الجينية متى ما أمكن (الدرجة: أ ، التوصية: قوية).
 - نوصي بإجراء فحص بدني دقيق للمريض بما في ذلك البحث الدقيق عن المظاهر الخارجية مثل تشوهات الهيكل العظمي وأمراض الجهاز العصبي و العين و الأذن و الجهاز البولي و التناسلي ، والأسباب الثانوية (مثل العدوى بشكل رئيسي) لمتلازمة فقد البروتين الكلوية (الجدول ٢) (الدرجة: أ ، التوصية: قوية). [٢٠-٢٢]
 - نقتح إجراء اختبارات الدم والمصل والبول المدرجة في الجدول 2 للبحث عن الأسباب المناعية أو المعدية لمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد و تقييم معدل فقد البروتين في البول ، و معدل الرشح الكلوي التقديري، و النسيج الكلوي (الدرجة: ب ، التوصية: معتدلة).
 - نقتح عمل تحليل البول لأشقاء المرضى بمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد حتى قبل إجراء الاختبار الجيني (الدرجة: ج ، التوصية: معتدلة).
- الدليل والأساس المنطقي:

من المهم التعرف المبكر على الأشكال الجينية لمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد (المدرجة في الجدول ٣) ، حيث من غير المرجح أن يستفيد هؤلاء المرضى من تثبيط جهاز المناعة لفترة طويلة والأضرار المحتملة لذلك. من الضروري تحديد تاريخ العائلة المرضي للتعرف على الأشكال العائلية والفحص البدني الدقيق لتحديد السمات الجسمية- خارج الكلى- (الواردة في الجدول التكميلي ٧) للحالات الوراثية. كما أنه من حين لآخر ، قد تكون متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

ثانوية لأسباب معدية ، بشكل رئيسي فيروس سیتو- میچالو⁹، و فيروس نقص المناعة البشرية المكتسبة¹⁰ ، و فيروس التهاب الكبد الوبائي ب ، و الملاريا ، و فيروس بارفو ب ١٩¹¹، والزهري. كما يمكن أن تكون هناك أسباب أخرى لمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد مثل مرض الخلايا المنجلية، و أورام الغدد الليمفاوية ، و اعتلال الكلية الغشائي ، و التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي ، و اعتلال كبيبات الكلى المناعي بالعامل التكاملي^{٣ ١٢}، و اعتلال الكلية بالجلوبيولين المناعي ، و الذئبة الحمامية الجهازية ، و متلازمة ألبورت / اعتلال كبيبات الكلى ، و الداء النشواني ، و اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري. يجب النظر في العمل على هذه الحالات خاصة عند المرضى الذين يعانون من انخفاض معدل الرشح الكلوي التقديري وقد يشمل خزعة الكلى ، و الاختبارات الجينية ، و/أو تقييم العوامل المناعية التكاملية^{٣ و ٤} ، و الأضداد المناعية للنواة^{١٣} ، و معدل الأضداد للمكورات العقدية^{١٤} ، و الأضداد السيتوبلازمية^{١٥} في وقت لاحق من مسار المرض ، و قد يشير انخفاض معدل الرشح الكلوي التقديري إلى تطور المرض أو إصابة الكلى الحادة أو سمية الدواء. كما تساعد الموجات فوق الصوتية الكلوية بما في ذلك تقييم دوبلر في تقييم التشوهات الخلقية في الكلى والمسالك البولية و تجلط الأوعية الدموية ، والتي يمكن أن تكون أيضاً سبباً في حدوث فقد البروتين في البول. كما تجدر الإشارة لخطر الإصابة بالأمراض لدى الأشقاء بنسبة ٢٥٪ إذا كان المريض يعاني من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد ناتجة عن طفرة جينية متنحية ، لذا فمن المستحسن إجراء تحليل بول للأشقاء.

٣.١ مؤشرات الاختبار الجيني و الخزعة الكلوية

- نوصي بإجراء الاختبار الجيني ، إذا كان متاحاً لجميع الأطفال الذين تم تشخيصهم بمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد البدئي (الدرجة: ب، التوصية: معتدلة).
- نقترح إعطاء الأولوية للاختبارات الجينية في الحالات العائلية (تاريخ عائلي لفقد البروتين البولي / دم بالبول أو مرض الكلى المزمن من أصل غير معروف) ، و الحالات ذات السمات الخارجية ، و تلك التي تخضع للتحضير لعملية زراعة الكلى (الدرجة: ج، التوصية: ضعيفة).
- نوصي بإجراء خزعة الكلى لجميع الأطفال الذين تم تشخيص إصابتهم بمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد ، باستثناء حالات العدوى المعروفة أو المرض الثانوي المرتبط بالأورام الخبيثة أو في المرضى الذين يعانون من حالات عائلية و/أو متلازمات أو أسباب وراثية لمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد (الدرجة: أ، التوصية: قوية).
- نقترح إجراء اختبار جيني قبل عمل خزعة الكلى للأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد ، خاصة في الحالات ذات الأولوية (انظر أعلاه) ، بشرط أن تكون النتائج متاحة بسهولة (في غضون أسابيع قليلة) (الدرجة: د، التوصية: ضعيفة).
- لا نوصي بإجراء اختبار جيني في المرضى الذين استجابوا في بداية المرض للستيرويد ثم يصابون لاحقاً بمقاومة الستيرويد (أي مقاومة الستيرويد الثانوية) (الدرجة: ج، التوصية: معتدلة).

⁹(CMV)

¹⁰(HIV)

¹¹(parvo B19)

¹²(C3 glomerulopathy)

¹³(ANA)

¹⁴(ASOT)

¹⁵(ANCA)



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

الدليل والأساس المنطقي:

الاختبارات الجينية:

الاختبارات الجينية لمرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد:

- (١) قد توفر للمرضى والأسر تشخيصاً لا لبس فيه ،
- (٢) قد تكشف عن شكل من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد قابلة للعلاج (مثل الإنزيم المساعد كيو ١٠
- (٣) قد يتجنب الخزعة الكلوية ويسمح مبكراً بالتوقف عن العلاج المثبط للمناعة ،
- (٤) قد يسمح بالاستشارة الوراثية الدقيقة والمستنيرة بما في ذلك خطر عودة المرض بعد زراعة الكلى [٢٣، ٢٤] ،
- (٥) قد يسمح بالتشخيص المناسب وإدارة الأعراض الخارجية [٢٥، ٢٦]. مع تكنولوجيا تسلسل الأوسوم الكاملة (WES) ، يتم تشخيص ١٠-٣٠ ٪ من الأطفال بمرض أحادي المنشأ الجيني [٨]. تعد الطفرات في 2NPHS و 1WT و 1NPHS أكثر الأسباب الجينية لمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد شيوعاً في المرضى الأوروبيين ، حيث تمثل ٤٢ و ١٦ و ١٣ ٪ من الحالات الوراثية على التوالي [٢٦]. تسبب الطفرات في جين 2NPHS في حدوث متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد في حوالي ٢٠-٣٠ ٪ من حالات منطقة القوقاز [٢٣]. ترتبط احتمالية تحديد الطفرة المسببة بشكل عكسي بالعمر عند ظهور المرض وتزداد إما مع وجود تاريخ عائلي إيجابي أو وجود مظاهر خارجية [٢٧] ، ولكن الجينات المسببة عادة في مجتمع ما قد لا تكون شائعة في مجتمع آخر [٢٨-٣٠]. في المرضى الذين يعانون من أشكال أحادية المنشأ الجيني من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد ، فيجب سحب العلاج المثبط للمناعة حيث توجد أدلة تدعم عدم فعالية هذا العلاج [٣١].

خزعة الكلى:

تسمح الخزعة الكلوية باستبعاد التشخيصات الأخرى المذكورة أعلاه (مثل اعتلال الكلية الغشائي) و تأكيد الاعتلال بزوائد أقدام خلايا مرشحات الكلى الأولي (مرض التغير البسيط ، تصلب الكبيبات القطاعي أو تصلب المسنحي المنتشر. علاوة على ذلك ، فإنه يسمح لكشف وتصنيف الضمور الأنبوبي ، والتليف الخلالي ، وتصلب الكبيبات كعلامات تنبؤية [٣٢ ، ٣٣]. لذلك فبمجرد تعريف الطفل على أنه لديه متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد ، يجب إجراء الخزعة الكلوية وفقاً للمعايير الحالية كما هو موضح في المواد التكميلية لتحديد نوع المرض الأساسي قبل بدء العلاج باستخدام مثبطات الكالسيوم ، ما لم يكن هناك شكل أحادي واضح من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد والذي يُعرف بأنه لا يستجيب للكبت المناعي. هذا مهم بشكل خاص في المناطق المحدودة الموارد حيث يكون الوصول إلى الاختبار الجيني محدوداً.

٤.١ الاختبارات الجينية والاستشارات:

- نوصي بإجراء تحليل شامل للجينات لتشمل جميع جينات متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد المعروفة حالياً ، والتي تعد أكثر الطرق فعالية من حيث التكلفة للاختبار الجيني (أنظر الجدول ٣) ما لم يكن النمط الظاهري السريري يوحي بحالة معينة ، وفي هذه الحالة نقترح إجراء تحليل جيني واحد بدلاً من ذلك (الدرجة: ب ، التوصية: معتدلة).
- نقترح تحديد الأمراض المتغيرات الجينية المحددة وفقاً للمبادئ التوجيهية للكلى الأمريكية لعلم الوراثة الطبية [٣٤]. كما يمكن إجراء تحليل الفصل العائلي في حالات مختارة (الدرجة: ب ، التوصية: معتدلة).



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

- نوصي بالاستشارة الوراثية للمرضى وأسرهم لمساعدتهم على تفسير النتائج الوراثية المتوقعة وغير المتوقعة. (الدرجة: ب ، التوصية: معتدلة).

الدليل والأساس المنطقي:

نوصي بإجراء اختبار جيني وفقاً للمعايير الحالية [٣٥،٢٤]. وهذا يشمل تأكيد المتغيرات المسببة للأمراض أو المتغيرة المحتملة عن طريق تسلسل سانجر. أما في الحالات التي لا توجد فيها طفرات مسببة في لوحات الجينات المعروفة ، فيمكن إجراء تسلسل الأكسوم الكامل أو تسلسل الجينوم الكامل ، خاصة إذا كان الشك في المسببات الجينية مرتفعاً. وينبغي الحذر والخبرة في تفسير المتغيرات ذات الدلالة غير المعروفة [٣٦] ، ويتبع ذلك بالاستشارة الوراثية لإفهام المرضى وأسرهم دلالة وأهمية النتائج الوراثية [٣٧].

٥.١ فحص العدوى:

- نوصي بتقييم مرض السل الغير ظاهر وفقاً للمبادئ التوجيهية الخاصة بكل بلد (مثل التصوير الشعاعي للصدر ، اختبار التوبركولين ، والفحص الكمي) متى ما اشتبه به سريراً ، أو في حالة الإقامة في أو السفر من المناطق الموبوءة (الدرجة: ج ، التوصية: معتدلة).
- نقترح اختبار التهاب الكبد ب و ج و الزهري و فيروس نقص المناعة البشرية المكتسبة:
(أ) لاستبعاد الأسباب الثانوية لمتلازمة فقد البروتين الكلوية.
(ب) قبل كبت المناعة ، وخاصة ريتوكسيماب ، نظراً لتوطن هذه العدوى في بلدان مختلفة (الدرجة: ج ، التوصية: ضعيفة).

الدليل والأساس المنطقي:

مع مراعاة انتشار الأمراض الخاصة بكل بلد وتقييم المخاطر الفردية ، يجب استكمال تقييمات العدوى التي تسبب أشكالاً ثانوية من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد.

٢ العلاج:

١.٢ الخط الأول من العلاج الغير مثبت للمناعة عند الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد

- نوصي ببدء مثبطات جهاز الرينين أنجيوتنسين إما مع مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين بمجرد تشخيص متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد (الشكل ٢) (الدرجة: ب ، التوصية: معتدلة).
- نقترح قياس التغير في مقدار فقد البروتين البولي في بول الصباح بعد بدء علاج مثبطات جهاز الرينين أنجيوتنسين (الدرجة: د ، التوصية: ضعيفة).
- نقترح استهداف الحد الأقصى من الجرعات المعتمدة الواردة في الجدول التكميلي ٨ مع مراعاة تحمل الطفل لها (الدرجة: ج ، التوصية: ضعيفة).
- يجب استخدام مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين بحذر في المرضى الذين يعانون من المرض الكلوي المزمن المرحلة الرابعة، ولا ينبغي أن تُبدأ أو يجب إيقافها في حالة نقص التروية داخل الأوعية ، أو إصابة الكلى الحادة ، أو فرط بوتاسيوم الدم أو القىء / الإسهال المتكرر (الدرجة: هـ، التوصية: قوية).
- نقترح استخدام مثبطات جهاز الرينين أنجيوتنسين التي لا يتم إخراجها عن طريق الكلى (مثل: رامبيريل و حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين) لأنها لا تتراكم في الفشل الكلوي (الدرجة: د ، التوصية: ضعيفة).



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

- في المراهقات ، ينبغي ضمان منع الحمل لتجنب الآثار المسخية لمثبطات جهاز الرينين أنجيوتنسين (الدرجة: ه ، التوصية: قوية).

الدليل والأساس المنطقي:

يلاحظ في مرضى داء الكلى المزمن ، إن حصار جهاز الرينين أنجيوتنسين بواسطة مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين يقلل الضغط داخل كبيبات الكلى، و يبطل تقدم مرض الكلى المزمن ، ويقلل من فقد البروتين في البول [٣٨-٤٢]. نوصي باستهداف الحد الأقصى من الجرعات المعتمدة كما هو مسموح به حيث من المتوقع حدوث تأثيرات مضادة للبروتين بما نسبته 30 ٪ تقريباً تعتمد على جرعة مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين [٣٩]. تم الإبلاغ عن استجابة كاملة في الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد بعد العلاج بمثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين بدون أدوية إضافية بخلاف البريدنيزون [٤٧]. لذلك في الأطفال الذين لديهم متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد مؤكدة أو مشتبه بها ، يمكن بدء هذا العلاج في وقت مبكر بعد ٤ أسابيع من بدء البريدنيزون ، خلال ما يسمى "فترة التأكيد". ومع ذلك قد يزيد مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين من خطر إصابة الكلى الحادة ، خاصة في المرضى الذين يعانون من داء الكلى المزمن المتقدم أو نقص التروية داخل الأوعية الدموية [٤٤،٤٥]. لا تستخدم مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين و حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين بسبب زيادة خطر المضاعفات بما في ذلك إصابة الكلى الحادة والوفاة [٤٦]. يجب استخدام الأدوية التي لا تخرج عن طريق الكلى لأنها لا تتراكم في داء الكلى المزمن (الجدول (٨) [٤٤]. منع الحمل ضروري لدى المراهقات لتجنب اعتلال الجنين [٤٧].

٢.٢ الخط الأول من العلاج المثبط للمناعة للأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد¹⁶

- نوصي بأن تستعمل الأدوية المانعة للكالسيوم¹⁷ (مثل سيكلوسبورين¹⁸ وتاكروليمس¹⁹) كخط أول من العلاج المثبط للمناعة للأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة للستيرويد وذلك بمجرد تأكيد التشخيص نسيجياً (أنظر الشكل رقم 2) درجة الدليل العلمي: الدرجة (ب)، قوة التوصية: معتدلة).
- نقترح البدء بالإنقاص التدريجي على مدى ستة أشهر لدواء البريدنيزون²⁰ حتى إيقافه وذلك بمجرد تشخيص المرض (درجة الدليل العلمي: الدرجة (د)، قوة التوصية: ضعيفة).
- نوصي بالإيقاف المؤقت أو تأخير بدء الأدوية المانعة للكالسيوم في حال كان مؤشر نسبة وظيفة الكلى²¹ أقل من 30 مل/الدقيقة/1.73م²، وفي حالات الفشل الكلوي الحاد²² وفي بعض حالات عدم التحكم في ارتفاع ضغط الدم (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ه)، قوة التوصية: قوية).
- نوصي بإيقاف الأدوية المانعة للكالسيوم والبريدنيزون متى ما ثبت أن المرض من النوع الوراثي ذي المورث الأحادي²³ (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ب)، قوة التوصية: معتدلة).

¹⁶ Steroid resistant nephrotic syndrome

¹⁷ Calcineurin Inhibitors

¹⁸ Cyclosporine

¹⁹ Tacrolimus

²⁰ Prednisone

²¹ Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)

²² Acute Kidney Injury

²³ Monogenic form of SRNS



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

- عند عدم توفر الأدوية المانعة للكالسينيورين سواءً لعدم وجودها أو لعدم القدرة مادياً على توفيرها فننقترح استخدام الدواء الكيميائي سيكلوفوسفاميد²⁴ وذلك بالفم أو بالوريد، - مع أو بدون- جرعة عالية من الستيرويدات²⁵ (درجة الدليل العلمي: الدرجة (د)، قوة التوصية: ضعيفة).
- نوصي بتوعية المرضى وأسرهم بالآثار الجانبية المحتملة للأدوية المثبطة للمناعة كما هو موضح في الجدول رقم 4 (درجة الدليل العلمي: الدرجة (هـ)، قوة التوصية: قوية).

الدليل والأساس المنطقي:

الأدوية المانعة للكالسينيورين

تم تقييم استخدام هذه الأدوية كخط أول من العلاج للأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة للستيرويد و ذلك من خلال ثمان دراسات تجريبية عشوائية محكمة²⁶، حيث تم في إحدى هذه الدراسات مقارنة فعالية سيكلوسبورين ضد دواء منعدم الضرر²⁷ [48]، كما تم في دراستين أخريين اختبار فعاليته بدون مقارنته بأي دواء آخر [50،49]، و في دراسة أخرى فعاليته بالمقارنة ضد دواء ميثيل-بريدنيزولون²⁸ في الوريد [51]، و أخرى فعاليته بالمقارنة ضد دوائي ميكوفينوليت موفيتل²⁹ و ديكساميثازون³⁰ سوياً [52]، و في دراسة أخرى تم مقارنة فعالية سيكلوسبورين ضد تاكروليمس [53، 54]، و في دراسة أخرى تمت مقارنة فعالية سيكلوسبورين أو تاكروليمس ضد سيكلوفوسفاميد في الوريد [55، 56]، و عُرفَتُ الفعالية في هذه الدراسات بعدد حالات الاستجابة الكاملة و الاستجابة الجزئية (أنظر الجدول الإضافي رقم س 2).

لقد تفوقت فعالية سيكلوسبورين في الدراسات التي قارنته بدواء منعدم الضرر والدراسات التي لم يكن بها دواء مقابل للمقارنة، وكذلك تلك التي قارنته بميثايل-بريدنيزولون وبلغت نسبة التفوق مستوى عالي بلغ مقداره (75% مقابل 22%) بغض النظر عن نوعية التشخيص النسيجي للمرض، محققة نسبة خطر³¹ مقدارها 3.50(95% من مدى الثقة³² [14]. [9.57 – 1.04

كما أنه لم يكن هناك فرق في الفعالية بين تاكروليمس و سيكلوسبورين وبلغت نسبة الخطر 1.05 (95% من مدى الثقة 0.87 – 1.25 ([14، 53، 54]، أما في الدراسات التي قيمت سيكلوسبورين أو تاكروليمس مقابل سيكلوفوسفاميد بالوريد فلقد بلغت نسبة تفوقهما في الفعالية (75% مقابل 22%) و نسبة خطر 1.98(95% من مدى الثقة [3.13 – 1.25] [55، 56].

أما في الدراسات التي قيمت فعالية سيكلوسبورين مقابل ميكوفينوليت موفيتل + ديكساميثازون فأظهرت فعالية متقاربة بنسبة (46% مقابل 33%) و نسبة خطر 1.38 (95% من مدى الثقة [0.9 – 1.10] [52]، و كانت فعالية تاكروليمس عالية عند مقارنتها بميكوفينوليت موفيتل فيما يخص استمرار الاستجابة بنسبة بلغت (90% مقابل 45%) و نسبة خطر 2.01 (95% من مدى الثقة [1.32 – 3.07] [57]

وكما جرت العادة في مثل تلك الدراسات فلقد تم تقييم الآثار السلبية التي قد تنتج عن هذه الأدوية، ففي الدراسات التي قارنت سيكلوسبورين بدواء منعدم الضرر و الدراسات التي لم يكن بها دواء مقابل للمقارنة، و تلك التي قارنته بميثايل-بريدنيزولون فلم يلاحظ أي اختلاف في عدد المرضى الذين وصلوا لمرحلة الفشل الكلوي النهائي³³ مع ملاحظة أن الحالات المسجلة هنا قليلة جداً [48،58،51]، أما عند مقارنة الأدوية المانعة للكالسينيورين مع سيكلوفوسفاميد في الوريد، فلقد كانت هناك زيادة في الآثار السلبية الخطيرة مع سيكلوفوسفاميد، ولكن كمحصلة نهائية لم يكن هناك اختلاف في حالات سمية الدواء الدائمة على الكلى أو حالات الوفاة

Cyclophosphamide²⁴

Steroids²⁵

Randomized Controlled Trials²⁶

Placebo²⁷

Methylprednisolone (MPDN)²⁸

Mycophenolate mofetil (MMF)²⁹

Dexamethasone (DEX)³⁰

Risk Ratio³¹

Confidence Interval³²

End stage kidney disease³³



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

[55]. وأما الدراسات التي قارنت سيكلوسبورين مقابل ميكوفينوليت موفيتل + ديكساميثازون أو تاكروليمس فلم يكن هناك فرق من ناحية عدد حالات الفشل الكلوي النهائي أو الحالات التي فقدت ما يعادل 50% من مؤشر نسبة وظيفة الكلى [52، 53، 57، 55].

لا نشجع استخدام الأدوية المانعة للكالسينيورين في المرضى الذين يعانون من انخفاض حديث في مؤشر نسبة وظيفة الكلى وفشل كلوي حاد - و/ أو - ارتفاع ضغط الدم الغير المنضبط لما لها من آثار سمية على الكلى، ويستثنى من ذلك المرضى الذين يعانون من مرض كلوي مزمن³⁴ ولا تتوفر خيارات أخرى للتحكم في المرض، فبالإمكان استخدامها لما وجد لها من تأثير على تحسين كمية فقد البروتين في البول وإطالة عمر الكلى بصورة معتبرة على المدى البعيد [59].

إن مرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة للستيرويد الذين لم تظهر عليهم و لو حتى مؤشرات استجابة جزئية بعد ستة أشهر من الاستخدام المتواصل للأدوية المانعة للكالسينيورين وجب تصنيفهم كمقاومين لهذه الأدوية ، وأما من لم يستجب لها مع دواء آخر بآلية عمل مختلفة على مدى اثني عشر شهراً فيصنفوا أنهم من النوع المقاوم لأدوية متعددة³⁵، أما إذا تم تحديد مورث أحادي معروف عنه عدم استجابته للأدوية المثبطة للمناعة كمسبب في مريض ما و لم يسبق لهذا المريض الاستجابة لهذه الأدوية فيوصى بإيقافها تماماً، وأخيراً فإنه يقترح بعد إيقاف هذه الأدوية في هؤلاء المرضى أن يستمروا على أحد موانع نظام رينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون³⁶ حتى يصلوا إلى مراحل متقدمة من المرض الكلوي المزمن ولا يمكنهم تحمل هذه الأدوية (أنظر الشكل رقم 2).

الأدوية الكيميائية ذات مجموعة الألكايل³⁷ واعتبارات المناطق القليلة الموارد

لقد بينت الدراسات التي قارنت سيكلوفوسفاميد مقابل بريدنيزون أو ضد دواء منعدم الضرر عدم وجود اختلاف في معدلات الاستجابة الكاملة، حيث بلغت ما نسبته 36% من الأطفال المعالجين بسيكلوفوسفاميد مقابل 35% من الأطفال المعالجين ببريدنيزون (نسبة خطر 1.06 95% مدى الثقة 0.61- 1.87) [61،60]، كما أنه لم يلاحظ أي اختلاف في معدل الاستجابة سواءً استخدم سيكلوفوسفاميد بالفم أو بالوريد و البالغة (حوالي 50%) [64-62] [14]، ومن الجدير بالذكر أن الاستجابة لسيكلوفوسفاميد في بعض الدراسات المبنية على الملاحظة فقط ماهي إلا نتيجة لنوع من التداخل بين حالات متلازمة فقد البروتين المستجيبة للستيرويد³⁸ و تلك المقاومة للستيرويد [65 ، 66]، كما أن انخفاض معدلات الاستجابة لسيكلوفوسفاميد في الدراسات القديمة قد يُعزى إلى إمكانية تضمين هذه الدراسات ببعض حالات متلازمة فقد البروتين³⁹ ذات المنشأ الوراثي بسبب عدم شيوع الفحص الوراثي قبل الأعوام 2000-2010 .

قد يجرب استخدام سيكلوفوسفاميد لتحفيز الاستجابة في المناطق القليلة الموارد، مع ضرورة إيقافه متى ما عجز عن ذلك، أما فيما يخص بالدواء الآخر من هذه المجموعة- كلورامبسيل⁴⁰ فإنه لم تقيم فعاليته في أي دراسات تجريبية عشوائية محكمة، لذا فإننا لا نقدم أي اقتراحات لاستخدامه.

٣.٢ الخطة المقترحة لبدء ومتابعة مستويات الأدوية المانعة للكالسينيورين والتدخلات المصاحبة

- نقتح البدء بجرعة سيكلوسبورين 3-5 مجم / كجم / اليوم (بحد أقصى 250 مجم / اليوم) عن طريق الفم مرتين يوميًا (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ب)، قوة التوصية: ضعيفة).
- نقتح معيار جرعة سيكلوسبورين بصفة يومية -على الأقل في البداية- حتى يصل مستواه في الدم قبل تناول الجرعة ما بين 80-120 نانوجرام / مل وذلك عند الفحص باستخدام تقنية مطياف الكتلة الترادفية⁴¹ (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ب)، قوة التوصية: ضعيفة).

³⁴Chronic kidney disease

³⁵Multi-drugs resistant nephrotic syndrome

³⁶Renin Angiotensin Aldosterone System inhibitors

³⁷Alkylating agents

³⁸Steroid sensitive nephrotic syndrome (SSNS)

³⁹Nephrotic syndrome

⁴⁰Chlorambucil

⁴¹Tandem mass spectrometry



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

- نقترح البدء بجرعة تاكروليميس 0.1-0.2 مجم / كجم / اليوم (بحد أقصى 5 مجم / اليوم) عن طريق الفم مرتين يوميًا (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ب)، قوة التوصية: ضعيفة).
- نقترح معايرة جرعة تاكروليميس كل ثلاثة أيام على الأقل حتى يصل مستواه في الدم الكامل قبل تناول الجرعة ما بين 4-8 نانوجرام / مل (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ب)، قوة التوصية: ضعيفة).
- نقترح مراقبة مستويات سيكلوسبورين وتاكروليميس في الدم بصفة أسبوعية على الأقل حتى الوصول إلى المستوى المستهدف، ومن ثم كل 1-3 أشهر، مصحوبًا بذلك بمتابعة وظيفة الكلى ممثلة بمستوى الكرياتينين⁴² في بلازما الدم⁴³ كمؤشر للسلامة الدوائية (درجة الدليل العلمي: الدرجة (د)، قوة التوصية: ضعيفة)، (أنظر الجدول رقم 2).
- نوصي بتقليل جرعة الأدوية المانعة للكالسينيورين أو إيقافها تمامًا، متى ما انخفض مؤشر نسبة وظيفة الكلى لأقل من 30 مل/الدقيقة / 1.73م² (درجة الدليل العلمي: الدرجة (هـ)، قوة التوصية: قوية).

الدليل والأساس المنطقي:

تعتبر مراقبة مستوى سيكلوسبورين في الدم بعد ساعتين من الجرعة الأكثر دقة لتقييم المستوى العلاجي المقبول [67]، ولكنها في مرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة للستيرويد ليست عملية في الاستخدام وتفتقد الانتشار بصورة واسعة، لذا فإنه يوصى بقياس مستوى سيكلوسبورين في الدم الكامل قبل تناول الجرعة باستخدام تقنية مطياف الكتلة الترادفية، مع ملاحظة أن هذه التقنية تعطي نتائج أقل لمستوى الدواء في الدم مقارنة بالتقنية القديمة المسماة بالتحليل المناعي⁴⁴، كما تجدر الإشارة إلى التفاوت الكبير لمستويات سيكلوسبورين في مختلف الدراسات العشوائية المحكمة [48، 49، 52، 53، 56، 58، 59]، تُستخدم الدراسات الحديثة مستويات دم - قبل تناول الجرعة - أقل من سيكلوسبورين وتبلغ (80-150 نانوجرام / مل)، مع جرعة مبدئية بمقدار 5-6 مجم / كجم / اليوم [53، 55، 57، 54]. كما أننا نقترح استهداف مستويات دم لا تتجاوز 80-120 نانوجرام / مل مع بدايات استخدام سيكلوسبورين وذلك عطفًا على ما لوحظ من حدوث حالات سمية كلوية طويلة الأجل لدى الأطفال المصابين حتى مع المستويات المنخفضة للدواء في الدم، وذلك بالرغم من علمنا أن المستويات الأعلى قد تكون أكثر فعالية ولكن يجب استخدامها مصحوبة بمتابعة وظيفة الكلى ممثلة بمستوى الكرياتينين في بلازما الدم كمؤشر للسلامة الدوائية، إن الجرعات العالية من سيكلوسبورين والمؤدية لوصول مستويات الدواء بعد ساعتين من تناول الجرعة لأكثر من 600 نانوجرام / مل قد تؤدي إلى زيادة خطر التسسم الكلوي نتيجة سيكلوسبورين، خاصة عند إعطائه سويًا مع مجموعة أدوية ACEIs⁴⁵ أو ARBs⁴⁶ في الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد⁴⁷ [68]، ولذلك يجب مراقبة مستويات الدواء أسبوعيًا حتى تستقر وبعد ذلك تراقب كل 1-3 أشهر.

٤.٢ مدة علاج الأدوية المانعة للكالسينيورين

- نقترح ألا تقل مدة العلاج عن ستة أشهر وذلك لتحديد مدى الاستجابة لهذه الأدوية (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ب)، قوة التوصية: ضعيفة).
- نوصي بإيقاف أدوية هذه الأدوية مالم تتحقق استجابة جزئية خلال مدة العلاج البالغة ستة أشهر (درجة الدليل العلمي: متوسطة (ب)، قوة التوصية: معتدلة).
- عندما تتحقق استجابة كاملة باستخدام هذه الأدوية فإنه يجب تنقيص جرعاتها إلى أدنى جرعة ممكنة للحفاظ على الاستجابة، كما أننا نقترح أيضًا أن يوضع في عين الاعتبار إيقافها بعد 12-24 شهرًا عن هؤلاء المرضى (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة)، واستبدالها بميكوفينوليت موفيتل قليلًا للسمية الكلوية الناتجة من هذه الأدوية وحفاظًا على الاستجابة المرجوة.

⁴² Serum Creatinine

⁴³ Plasma

⁴⁴ Immunoassays

⁴⁵ Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors

⁴⁶ Angiotensin 2 Receptor blockers

⁴⁷ Steroid Dependent nephrotic syndrome



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

- عندما تحدث انتكاسات متعددة بعد إيقاف الأدوية المانعة للكالسيوم، فإننا نقترح العودة لإعطائها مرة أخرى مصحوباً ذلك بأربعة أسابيع من بريدنيزون عن طريق الفم بجرعة عالية، مع إمكانية إعطاء ميكوفينوليت موفيتل كخيار بديل (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة).
- نقترح الاستمرار على الأدوية المانعة للكالسيوم بنفس الجرعة ولمدة لا تقل عن 12 شهراً وذلك في حال تم تحقيق استجابة جزئية (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة).

الدليل والأساس المنطقي:

نظراً لخطر السمية الكلوية والآثار الجانبية المتعلقة بتثبيط المناعة لمدة طويلة (أنظر الجدول رقم 4)، فإنه يجب إيقاف الأدوية المانعة للكالسيوم بعد ستة أشهر ما لم يتم تحقيق استجابة جزئية على الأقل، أما في حال تحقيق الاستجابة الكاملة فنقترح مناقشة إيقافها بعد 12-24 شهراً، (أنظر الجزء 2,7 لتفصيل أكثر عن علاج الانتكاسات).

٥.٢ دواء ميكوفينوليت موفيتل

- نقترح استخدام ميكوفينوليت موفيتل وليس الأدوية المانعة للكالسيوم في الطفل المصاب بمتلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة للستيرويد متى ما كان هناك حاجة لاستخدام علاج مثبت للمناعة وكان مؤشر نسبة وظيفة الكلى أقل من 30 مل / الدقيقة / 1.73 م²، وذلك بسبب خطر السمية الكلوية من الأدوية المانعة للكالسيوم في هذه الحالة (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: معتدلة).
- نقترح استخدام ميكوفينوليت موفيتل للحفاظ على الاستجابة لدى الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة للستيرويد - من النوع المستجيب سابقاً للأدوية المانعة للكالسيوم، وذلك متى ما حصل لهم انتكاسة جديدة وكانت مستجيبة للستيرويد (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة).
- نقترح مناقشة إمكانية التبديل من الأدوية المانعة للكالسيوم إلى ميكوفينوليت موفيتل في المرضى المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة للستيرويد والذين استجابوا بصورة كاملة للأدوية المانعة للكالسيوم لمدة لا تقل عن 12 شهراً، وذلك عند الرغبة في استمرار تثبيط المناعة - كخيار أفضل من الاستمرار على الأدوية المانعة للكالسيوم - (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة).

الدليل والأساس المنطقي:

في الحالات التي تتطلب استخدام علاج مثبت للمناعة في الطفل المصاب بمتلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة للستيرويد ولكن مؤشر نسبة وظيفة الكلى أقل من 30 مل / الدقيقة / 1.73 م²، فبالإمكان استخدام ميكوفينوليت موفيتل، تجنباً للسمية الكلوية المحتملة من الأدوية المانعة للكالسيوم، فسيكلوسبورين لم يثبت فعالية أكبر في تحقيق الاستجابة الكاملة عند مقارنته بميكوفينوليت موفيتل وديكساميثازون معاً (45% مقابل 33%) [52]، لذا فعندما يحقق طفل مصاب بهذا النوع من المرض استجابة عند استخدام الأدوية المانعة للكالسيوم ولكن بعد ذلك يتعرض لانتكاسة مستجيبة لأدوية الستيرويدات فإنه يمكن استخدام ميكوفينوليت موفيتل للحفاظ على الاستجابة وذلك بناءً على نتائج عدد من الدراسات التجريبية العشوائية المحكمة والتي قيمت هذا الدواء في حالات الانتكاسات للمرضى المصابين بمتلازمة فقد البروتين المستجيبة للستيرويد [69، 22، 70]. وكما ذكرنا سابقاً فإن مبرر التحول إلى خطة علاجية بديلة لتثبيط المناعة - خالية من الأدوية المانعة للكالسيوم - هو تجنب سمية هذه الأدوية على الكلى على المدى البعيد، لقد تم تطبيق الخطة العلاجية للتحويل بنجاح في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة للستيرويد بعد متوسط مدة قدرها 1.7 سنة من العلاج بالأدوية المانعة للكالسيوم مصحوباً بمتابعة دورية لمستوى الأدوية في الدم [71]، ومع ذلك فقد بينت دراسة تجريبية عشوائية محكمة واحدة أن خطة التحويل هذه من تاكروليمس إلى ميكوفينوليت موفيتل أقل فعالية في الحفاظ على الاستجابة في المرضى الذين سبق أن حققوا استجابة بواسطة تاكروليمس [57].



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

نقترح البدء بجرعة ميكوفينوليت موفيتل مقدارها 1200 ملغم / م² في اليوم، مع إجراء مراقبة لمستوى العلاج في الدم مستهدفين أن يكون مستوى المادة الفعالة المعروفة بحمض ميكوفينوليك⁴⁸ أكثر من 50 ميكروجرام * الساعة/ مل باستخدام طريقة حساب خاصة⁴⁹ بناءً على النتائج في المرضى المصابين بالنوع المستجيب للستيرويد [22].

٦.٢ تكرار الخزعة الكلوية⁵⁰

● نقترح أن تعاد الخزعة الكلوية متى ما لوحظ من خلال المتابعة الدورية أن هناك انخفاض غير مبرر في مؤشر نسبة وظيفة الكلى أو أن هناك زيادة في كمية البروتين المفقودة في البول وذلك لتقييم وجود سمية كلوية ناتجة عن الأدوية المانعة للكالسيوم (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة).

● نقترح أن تعاد الخزعة الكلوية في المرضى الذين استخدموا الأدوية المانعة للكالسيوم لأكثر من سنتين أو عند إعادة استخدامها لفترة ثانية (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة).

الدليل والأساس المنطقي:

قد يكون انخفاض مؤشر نسبة وظيفة الكلى الغير المبرر أو زيادة فقد البروتين في البول إما بسبب تدهور المرض أو بسبب سمية الدواء ، خاصة في المرضى الذين استمروا فترات علاجية طويلة على الأدوية المانعة للكالسيوم ، ومن علامات ذلك عند فحص الخزعة الكلوية باستخدام المجهر الضوئي⁵¹ وجود بعض التغيرات النسيجية الدقيقة كزيادة سمك و تركيب الشرايين الكلوية الصغرى⁵² و تكون الفجوات العصارية في العضلات الملساء⁵³ المكونة لهذه الشرايين الكلوية الصغرى ، و انهيار الكبيبة الناتج عن سوء التروية الدموية⁵⁴ ، وتضخم الجهاز المجاور للكبيبات⁵⁵ ، والتليف البيني (المخطط) مع ضمور الأنابيب الكلوية الدقيقة⁵⁶ ، وتلف الميتوكوندريا⁵⁷ عند الفحص باستخدام المجهر الإلكتروني⁵⁸. [72]

٧.٢ التدخل العلاجي للمصاب بالجلوكوكورتيكويدات⁵⁹

● لا نوصي باستخدام بريدنيزون بصورة روتينية بالاشتراك مع الأدوية المانعة للكالسيوم وأدوية موانع نظام رينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون لمدة تتجاوز الستة أشهر (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: معتدلة)

● نقترح سحب بريدنيزون تدريجياً بعد بداية استخدام أحد الأدوية المانعة للكالسيوم متبعين الطريقة التالية: 40 مجم / م² كل يوم بعد يوم⁶⁰ لمدة 4 أسابيع، وبعد ذلك 30 مجم / م² كل يوم بعد يوم لمدة 4 أسابيع، ثم 20 مجم / م² كل يوم بعد يوم لمدة 4 أسابيع، ثم 10 مجم / م² كل يوم بعد يوم لمدة 8 أسابيع، ثم إيقافه بعد ذلك (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة)

Mycophenolic acid⁴⁸

Area Under the curve (AUC)⁴⁹

Kidney biopsy⁵⁰

Light microscopy⁵¹

Arteriolar hyalinization⁵²

Smooth muscle vacuolization⁵³

Ischemic glomerular collapse⁵⁴

Juxtaglomerular apparatus hyperplasia⁵⁵

(Striped) interstitial fibrosis and tubular atrophy⁵⁶

Mitochondrial damage⁵⁷

Electron microscopy⁵⁸

Glucocorticoids⁵⁹

Every other days (QOD)⁶⁰



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

الدليل والأساس المنطقي:

لقد تم استخدام بريدنيزون كعلاج مشترك في العديد من الدراسات التجريبية العشوائية المحكمة [55،53،52،56]، وتراوحت الجرعة ومدة العلاج ما بين 0.3-1 ملجم / كجم كل يوم بعد يوم لمدة 6 أشهر.

ومن المهم الإشارة إلى أنه لا يوجد دليل علمي يدعم فائدة استخدام بريدنيزون عن طريق الفم لفترة طويلة في علاج المرضى المقاومين للستيرويد ولكن على العكس قد يسبب هذا زيادة سمية الستيرويد⁶¹ على الجسم، لذلك فإننا نقترح التقليل التدريجي لبريدنيزون باستخدام الطريقة المقترحة أعلاه [73،74]، مع إمكانية الإيقاف التدريجي بصورة أسرع، خاصة في المرضى الذين يعانون من سمية الستيرويد، وأخيراً فإنه يستثنى من هذه الطريقة نسبة من المرضى المقاومين للستيرويد - الذين يحققون استجابة كاملة عند استخدام الأدوية المانعة للكالسينيورين ويتصرفون فيما بعد من حيث الاستجابة للستيرويد كمرضى معتمدين على الستيرويد، فلذا يمكن علاجهم بناءً على الآلية المتبعة في علاج مرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد بجرعة منخفضة من بريدنيزون عن طريق الفم كل يوم بعد يوم.

١.٣ أساليب الخط الثاني من العلاج

● إن المرضى الذين يعانون من النوع المقاوم للستيرويد والذين يفشلون في تحقيق استجابة جزئية على الأقل مع الأدوية المانعة للكالسينيورين (والذين لم يثبت وجود مرض وراثي أو متلازمة كمسبب) يفضل حثهم وإقناعهم على المشاركة في إحدى الدراسات التجريبية العشوائية المحكمة لتقييم فعالية بعض العلاجات الجديدة المحتملة لمتلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة للستيرويد (غير مصنفة).

● يمكن استخدام دواء ريتوكسيماب⁶² في حالة عدم توفر إحدى هذه الدراسات التجريبية العشوائية المحكمة (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة).

● نقترح إعطاء جرعتين من ريتوكسيماب بواقع 375 مجم / م² للجرعة الواحدة (خلال مدة تتراوح بين أسبوع إلى أسبوعين) وذلك لتقليل عدد خلايا (سي-دي 19)⁶³ إلى أقل من 5 خلايا في كل ميكرو لتر أو 1٪ (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة).

● ينبغي تجنب إعطاء ريتوكسيماب متى ما كان الطفل مصاباً بعدوى السل⁶⁴ أو الكبد الوبائي ب⁶⁵ أو فيروس الجيه-سي⁶⁶، أما إن كان الطفل من منطقة مستوطنة لهذه الأمراض أو كان هناك شك سريري في إصابة الطفل فيجب عمل بعض الفحوصات قبل ذلك كالاشعة السينية للصدر⁶⁷ واختبار السل عن طريق الجلد أو الدم، واختبار الأنتجين السيني للالتهاب الكبدي ب⁶⁸ في حال كان هناك ارتفاع في إنزيمات الكبد، وفحص السائل الشوكي⁶⁹ في حال كان هناك أحد الأعراض العصبية التي تشير إلى الإصابة بفيروس جيه-سي (درجة الدليل العلمي: الدرجة (هـ)، قوة التوصية: قوية).

● عندما يكون هناك حالات مقاومة أو عدم تحمل الريتوكسيماب فمن العلاجات الممكنة مناقشة إمكانية استخدامها دواء أوفاتوموماب والعلاجات التي تعمل على تنقية الدم خارج الجسم مثل تغيير البلازما، أو تقنية الامتصاص المناعي أو تقنية فصل الدهون (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة).

Steroid toxicity⁶¹

Rituximab⁶²

CD19 cells⁶³

Tuberculosis⁶⁴

Hepatitis B⁶⁵

JC Virus⁶⁶

X-rays⁶⁷

HBs-Ag serology⁶⁸

Spinal fluid examination⁶⁹



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

الدليل والأساس المنطقي:

أوضحت الدراسات القائمة على الملاحظة إمكانية الوصول للاستجابة الكاملة في حوالي 30٪ من المرضى الذين عولجوا بالريتوكسيماب كأخر الحلول المنقذة التي قد تتدارك المرضى المقاومين للأدوية المتعددة [75-85]. كما تجدر الإشارة مع ذلك إلى أن دواء ريتوكسيماب لم يكن متفوقاً في الفعالية مقارنة بروتوكولات العلاجات الأخرى كتقنية تغيير البلازما وتقنية الامتصاص المناعي [85]، حيث تلقى المرضى المصابون بالنوع المتعدد المقاومة للأدوية في معظم هذه الدراسات دواء ريتوكسيماب بجرعة مقدارها 375 مجم / م² بمعدل جرعة إلى جرعتين على مدى أسبوعين وكانت كفاءة بتقليل عدد خلايا سي-دي 19 إلى أقل من 5 خلايا لكل ميكرو لتر أو أقل من 1 ٪ من عدد الخلايا الليمفاوية، كما أنه ينبغي متابعة هؤلاء المرضى المستجيبين جزئياً أو كلياً بصورة دورية بمراقبة المستوى الصباحي لفقد البروتين في البول ومراقبة خلايا المناعة (ب)⁷⁰ وإعطاء دورة علاجية ثانية من الريتوكسيماب متى ما زادت كمية فقد البروتين في البول بصورة كبيرة بعد إعادة بناء خلايا سي-دي 19 لأكثر من 5 خلايا لكل ميكرو لتر أو أكثر من 1 ٪ من عدد الخلايا الليمفاوية.

إن موانع استخدام دواء ريتوكسيماب تشمل الالتهاب الكبدي ب أو السل أو عدوى فيروس الجيه سي، لذلك فإنه يوصى باستخدام جرعة وقائية من دواء كوتريموكسازول⁷¹ واستكمال جدول التطعيمات (أنظر للأجزاء 6.2.2 و 6.2.3)، كما يجب مراقبة مستويات المناعة ممثلة بمستوى إميونوجلوبولين-ج⁷² في الدم بعد إعطاء دواء ريتوكسيماب لما لوحظ سابقاً من انخفاض مستوياته في حوالي 30 ٪ من المرضى [86،87].

لقد لوحظت فعالية أوفاتوموماب - و الذي هو أحد الأدوية الشبيهة بالريتوكسيماب من حيث آلية عمله المبنية على التخلص و استنزاف خلايا المناعة- سي-دي⁷³ في عدد من الدراسات الصغيرة في الأطفال واستطاع تحقيق استجابة كاملة فيهم سواءً كان هؤلاء الأطفال لم يُعطوا علاج الريتوكسيماب من ذي قبل أو أُعطي لهم ولم يتحملوا استخدامه لحصول بعض المضاعفات، أو لم يعطي الفعالية المطلوبة [88-90]، فلقد أُعطي أوفاتوموماب في دراستين سابقتين مبتدئين بجرعة مقدارها 300 مجم / 1.73 م² (بحد أقصى 300 مجم)، متبوعاً بخمس جرعات أسبوعية متتالية مقدار كل جرعة 2000 مجم / 1.73 م² (بحد أقصى 2000 مجم) [90.89] ، وفي تقرير آخر لحالة واحدة بلغت الجرعة مقدار 750 مجم / 1.73 م² [88].

لقد تم اختبار فعالية مختلف أنواع التدخلات العلاجية - دوائية كانت أو تلك التي تعتمد على آلية التنقية خارج الجسم - في الأطفال المصابين بالنوع المقاوم للعديد من الأدوية ، فلو حظ تحقق استجابة جزئية أو كاملة في عدد من تقارير الحالة الفردية⁷⁴ وفي عدد من التقارير المتضمنة عدد صغير من الحالات للمرضى⁷⁵ الذين تلقوا تقنية فصل البلازما⁷⁶ ، أو تقنية تغيير البلازما ، أو تقنية الامتصاص المناعي ، أو تقنية فصل الدهون [91-93] ، أو عند استخدام دواء أباتاسبت⁷⁷ (المانع لعامل ب 1-7 الموجود في الخلايا الليمفاوية التائية⁷⁸) [94-96] ، أو مركب سكر الجالاكتوز⁷⁹ بالفم [97-99]. وأخيراً فإنه يُوصى بتشجيع المرضى المقاومين للعديد من الأدوية ووالديهم على المشاركة في التجارب السريرية التي تختبر هذه العلاجات الجديدة (موقع الانترنت الخاص بتحديث الدراسات القائمة حالياً)⁸⁰.

٢.٣. إيقاف الأدوية المثبطة للمناعة للمرضى الغير المستجيبين للعلاج

B cells⁷⁰

Cotrimoxazole⁷¹

Immunoglobulin G (IgG)⁷²

CD20 B-cells⁷³

Case report⁷⁴

Case series⁷⁵

Plasmapheresis⁷⁶

Abatacept: B7-1 inhibitor⁷⁷

T-lymphocytes⁷⁸

Oral galactose⁷⁹

<https://kidneyhealthgateway.com/trials-research>⁸⁰



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

- نوصي بعمل فحص وراثي شامل لجميع المورثات المحتمل تسببها بالاختلالات الدقيقة في الخلايا المسؤولة عن منع فقد البروتين⁸¹ في الكلى في هذه المجموعة من الأمراض، وذلك تفادياً لاستخدام المزيد من أدوية تثبيط المناعة. (درجة الدليل العلمي: الدرجة (هـ)، قوة التوصية: قوية).
- نوصي بإطلاع المرضى ووالديهم بصورة كافية وذلك فيما يتعلق بالاحتمالية العالية لتدهور المرض حتى الوصول الى فشل كلوي نهائي في متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للستيرويد الوراثية المنشأ أو المقاومة للأدوية المتعددة (درجة الدليل العلمي: الدرجة (هـ) لم تصنف، قوة التوصية: قوية).
- نوصي بإيقاف العلاجات المثبطة للمناعة الغير الفعالة، مع الاستمرار على العلاج المعزز لتقليل فقد البروتين باستخدام الأدوية الغير مثبطة للمناعة، بما في ذلك أدوية مجموعة موانع نظام رينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون⁸² وغيرها من التداير الداعمة (درجة الدليل العلمي: الدرجة (هـ)، قوة التوصية: قوية).
- نقترح إمكانية استعمال جميع الخيارات الممكنة من ضمن العلاجات الجديدة التي لا زالت في طور التقييم في التجارب السريرية في المرضى الذين يعانون من أمراض غير وراثية (درجة الدليل العلمي: الدرجة (هـ) لم، قوة التوصية: قوية).
- نقترح عند استعمال الأدوية المثبطة للمناعة في النوع الوراثي المنشأ والذين حققوا استجابة جزئية أو كاملة ما يلي:
 - يجب مراجعة المورثات المكتشفة⁸³ في هذا المريض للتأكد من تأثيرها المرضي الفعلي⁸⁴ و مسؤوليتها عن أعراض المرض (درجة الدليل العلمي: الدرجة (أ)، قوة التوصية: قوية).
 - يجب أن يكون قرار الاستمرار أو الإيقاف للعلاجات المثبطة للمناعة مبنياً على مناقشة مستفيضة و تبيان كامل للوالدين، آخذين في الاعتبار عنصر الموازنة بين الفوائد المتوقعة من الاستجابة للعلاج (مثل تخفيف الأعراض ؛ و احتمال انخفاض خطر تفاقم المرض) مقابل المخاطر المحتملة من الاستمرار على العلاج (مثل السمية المرتبطة بالعلاج ؛ و العدوى الجرثومية) بالإضافة إلى تكلفة العلاج (درجة الدليل العلمي: الدرجة (أ)، قوة التوصية: قوية).

الدليل والأساس المنطقي:

ترتبط عدم الاستجابة عادة بالتفاقم السريع للمرض وصولاً إلى الفشل الكلوي النهائي [100، 101، 11]، ولقد نشر علمياً حالات طبية لعدد قليل من المرضى الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للستيرويد - الوراثية المنشأ وقد استجابوا بصورة كاملة (2.7-3.0%) أو بصورة جزئية (10.8-16%) لعلاجات تثبيط المناعة [101، 102، 100، 11]، كما أنه لوحظ أن هذه المجموعة- ذات المنشأ الوراثي- يتطور المرض لديهم إلى فشل كلوي نهائي بنسبة أكبر من أولئك الذين ليس لديهم عيوب وراثية (71-74% مقابل 4-29%) ويقصر متوسط عمر الكلى لديهم (45-48 شهرًا مقابل 58-205 شهرًا) [100-102، 11].

نقترح إيقاف العلاجات المثبطة للمناعة لمرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للستيرويد - الوراثية المنشأ ذات المورث الأحادي كمسبب للمرض والغير مستجيبين للعلاج وذلك لزيادة احتمالية الضرر مقارنة بالفائدة الناتجة عن استعمالها معهم، ويستثنى من هذا المرضى المشخصون وراثياً بعيوب مسار كو-أنزيم كيو⁸⁵ (فيمكن إعطائهم مكملات كو-أنزيم كيو-10⁸⁶ [103-105])

وأخيراً وبالرغم من انخفاض فرصة استجابة متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للعديد من الأدوية للعلاجات الحديثة التي لازالت في طور التجربة السريرية فإنه يمكن أخذ استعمالها بعين الاعتبار مسبقة بمناقشة مستفيضة عنها مع المرضى ووالديهم مع التركيز على احتمالية الاستجابة وإمكانية الضرر الناتج من استعمالها.

⁸¹Podocytopathy genes

⁸²Renin Angiotensin Aldosterone System inhibitors

⁸³Genetic variants

⁸⁴pathogenic

⁸⁵Co-enzyme Q (COQ)

⁸⁶Co-enzyme Q10 (COQ10)



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

٤ التدابير الاضافية للتحكم بالوذمة⁸⁷ والأعراض الأخرى

١.٤ تناول الملح

- نقترح تجنب الإفراط في تناول الملح عند الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للاستيرويد (أنظر الجدول الإضافي رقم (س 11) (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة).
- يجب إعطاء التثقيف الغذائي اللازم للمرضى وأسرهم فيما يخص الأطعمة القليلة الملح المناسبة للطفل والأطعمة العالية الملح الواجب تجنبها وذلك عن طريق أخصائي التغذية متى ما كان متوفراً (درجة الدليل العلمي: الدرجة (د)، قوة التوصية: ضعيفة).

٢.٤ السوائل

- لا نوصي بالحد من السوائل المعطاة لمرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للاستيرويد بصورة روتينية (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة).
- نقترح تناول كمية متوازنة من السوائل آخذين بعين الاعتبار كمية البول وحجم السوائل في الجسم ومستوى الصوديوم في الدم (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة).

٣.٤ مدرات البول

- نقترح إمكانية استعمال مدرات البول العروية⁸⁸ (مثل دواء فوروسيميد⁸⁹) في المرضى الذين يعانون من وذمة شديدة، مع إمكانية إضافة مدرات بول أخرى كدواء ميتالازون⁹⁰ أو دواء ثيازايديز⁹¹ أو مدرات البول الحافظة للبيوتاسيوم⁹² متى ما كانت الوذمة مقاومة للعلاج⁹³ (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة).
- يجب تجنب إعطاء مدرات البول متى ما كانت هناك مؤشرات حيوية تدل على نقص التروية في الأوعية الدموية⁹⁴ مثل دقات القلب السريعة⁹⁵ وانخفاض ضغط الدم وطول وقت إعادة ملء الأوعية الشعرية⁹⁶ لتقليل خطر الجلطات⁹⁷ والفشل الكلوي الحاد، (درجة الدليل العلمي: الدرجة (هـ)، قوة التوصية: قوية).

٤.٤ إعطاء الألبومين⁹⁸

- Edema⁸⁷
- Loop diuretics⁸⁸
- Furosemide⁸⁹
- Metolazone⁹⁰
- Thiazides⁹¹
- Potassium Sparing Diuretics⁹²
- Refractory edema⁹³
- Intravascular volume depletion⁹⁴
- Tachycardia⁹⁵
- Prolonged capillary refill time⁹⁶
- Thrombosis⁹⁷
- Albumin⁹⁸



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

● نقترح استعمال سائل الألبومين البشري عن طريق الوريد لعلاج المرضى الذين يعانون من الوذمة المقاومة للعلاج كتجمع السوائل حول القلب⁹⁹ وتجمع السوائل حول الرئة¹⁰⁰ والوذمة التناسلية¹⁰¹، والوذمة الشديدة الشاملة لكامل الجسم¹⁰²، سواءً صاحب ذلك- أو لم يصاحبه - أعراض أخرى تدل على نقص السوائل في الجسم وأعراض نقص التروية للكلى السابق للفشل الكلوي الحاد¹⁰³ مثل قلة كمية البول (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: معتدلة).

● نقترح إعطاء جرعة مبدئية مقدارها 0.5-1 جم / كجم من سائل الألبومين ذي التركيز 20-25٪ عن طريق الوريد على مدى 4-8 ساعات، مع إضافة فوروسيميد 1-2 مجم / كجم عن طريق الوريد سواءً في منتصف أو بعد انتهاء إعطاء الألبومين (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ج)، قوة التوصية: ضعيفة).

● يجب مراقبة الأطفال الذين يتلقون سائل الألبومين عن طريق الوريد مبدئياً مع قياس ضغط الدم ومعدل ضربات القلب كل ثلاثين دقيقة، مع وجوب إبطاء إعطائه أو توقيفه تماماً متى ما ظهرت أعراض تشير إلى زيادة كمية السوائل في الأوعية الدموية¹⁰⁴ (درجة الدليل العلمي: الدرجة (هـ)، قوة التوصية: قوية).

٥.٤ البروتين

● ليس هناك دليل كافي للتوصية على زيادة تناول البروتين في التغذية في مرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية-المقاومة للستيرويد (غير مصنفة).

الدليل والأساس المنطقي:

قد يرتبط وجود الوذمة الشديدة الناتجة في مرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية¹⁰⁵ مع نقص حجم السوائل داخل الأوعية الدموية ("فرضية عدم الامتلاء")¹⁰⁶ أو زيادة حجم السوائل داخل الأوعية الدموية ("فرضية الامتلاء")¹⁰⁷ [109]، لذلك يجب أن تصمم جميع التدابير اللازمة وفقاً لشدة هذه الانتفاخات وحجم السوائل داخل الأوعية الدموية.

إن المؤشرات السريرية الدالة على نقص السوائل داخل الأوعية الدموية تشمل تضيق الأوعية الدموية الطرفية (طول وقت إعادة ملء الأوعية الشعرية)، وعدم انتظام دقات القلب، وانخفاض ضغط الدم، وقلة كمية البول، مع نقص فقد الصوديوم في البول (نسبة الإخراج البولي الجزئي للصوديوم¹⁰⁸ > 0.2 ٪)، وعلى النقيض فارتفاع ضغط الدم مع زيادة نسبة الإخراج البولي الجزئي للصوديوم < 0.2 ٪ قد تدل على زيادة السوائل داخل الأوعية الدموية [110-112].

الملح

لقد تم اقتراح التقنين الشديد لتناول ملح الصوديوم في الطعام لكمية أقل من 2 ملي إكوفلنت¹⁰⁹/كجم/اليوم (أقل من 35 مجم/كجم/اليوم) للأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية [110، 113، 114] وذلك للاعتقاد بأن احتباس الملح في الجسم مع- أو بدون- نقص إخراج مسؤولان عن تزايد الوذمة وذلك وفقاً لفرضيتي عدم الامتلاء و الامتلاء [109]، كما تجدر الإشارة إلى صعوبة مثل هذا التقنين الشديد لتناول الملح في الأطفال، إضافة لعدم الحاجة له في عدد لا بأس به من المرضى، فلهذا نوصي بتجنب

Pericardial effusion⁹⁹

Pleural effusion¹⁰⁰

Genital edema¹⁰¹

Anasarca¹⁰²

Prerenal crisis¹⁰³

vascular overload¹⁰⁴

Nephrotic syndrome (NS)¹⁰⁵

Underfilled hypothesis¹⁰⁶

Overfilled hypothesis¹⁰⁷

Fraction excretion of Sodium (FeNa)¹⁰⁸

Milliequivalent (Meq)¹⁰⁹



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

الإفراط في تناول الملح فقط بناءً على شدة الوذمة - بدلاً من وضع حد أعلى- (أنظر الجدول المرفق رقم س11)، وعادة ما يتطلب ذلك التثقيف اللازم بمساعدة أحد أخصائيي التغذية.

السوائل

لقد تم اقتراح التقنين العام لأخذ السوائل بمقدار لا يتجاوز ثلثي الاحتياج اليومي في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية [7]، [114]، وتجدر الإشارة إلى أن هذا الإجراء قد يعرض المرضى الذين يعانون فعلياً من نقص حجم التروية في الأوعية الدموية (وفقاً لفرضية عدم الامتلاء) - بالرغم من وجود وذمة مصاحبة- للأعراض الناتجة عن جفاف السوائل في داخل الأوعية الدموية، لذلك فإننا نوصي بتجنب التقنين الروتيني للسوائل في المرضى المقاومين للستيرويد، وكأقترح بديل يتم تناول كمية سوائل متوازنة، مع الأخذ في الاعتبار كمية البول وحجم السوائل في الجسم ومستوى الصوديوم في الدم (انخفاض الصوديوم في الدم قد يشير إلى زيادة السوائل في الجسم)، مع وجوب تجنب الأطعمة المالحة لما تسببه من زيادة العطش (الجدول المرفق رقم س 11).

مدرات البول

إن علاج الوذمة الشديدة في هؤلاء الأطفال بمدرات البول بصورة منفردة آمن وفعال متى ما كان هناك زيادة في حجم السوائل في الأوعية الدموية (وفقاً "لفرضية الامتلاء") [113]، و في المقابل فإن مدرات البول قد تكون خطيرة متى ما كان هناك نقص في حجم السوائل في الأوعية الدموية (وفقاً "لفرضية عدم الامتلاء") لما قد تسببه من تفاقم جفاف السوائل في الأوعية الدموية وبالتالي فرصة حدوث قصور كلوي حاد أو تجلط الدم [115]، لذا فإننا نقترح استخدام مدرات البول (مدرات البول العروية على وجه التفضيل) في المرضى الذين يعانون من الوذمة الشديدة ولكن بعد التقييم الكامل و انتفاء وجود المؤشرات السريرية المذكورة أعلاه الدالة على نقص السوائل في الأوعية الدموية، وأخيراً فإنه بالإمكان إضافة مدرات بول أخرى - بألية عمل مختلفة - للمساعدة على زيادة إدرار البول متى ما كانت الوذمة الشديدة مقاومة للعلاج بمدر بولي واحد، مثل دواء الميتولازون أو دواء الثيازيدز أو المدرات الحافظة للبوتاسيوم كدواء أميلورايد¹¹⁰ و دواء سبيرونولاكتون¹¹¹. [116]

يجب مراقبة المرضى المستخدمين لمدرات البول بصورة منتظمة وذلك لمحاولة تجنب الاختلالات الشديدة المحتملة في مستوى البوتاسيوم في الدم - نقصاناً أو زيادة - إضافة إلى مستوى القلوية في الدم¹¹² والجفاف [117-120]، يجب تناول دواء فوروسيميد مرتين في اليوم على الأقل عن طريق الفم أو الوريد وذلك نظراً لأنه ذو فعالية قصيرة المدى (العمر النصفى 6 ساعات)¹¹³ والتفاوت الكبير في امتصاصه من الجهاز الهضمي في الجسم بعد تناوله بالفم (10-100%) [121،122].

الألبومين

يعطى الألبومين مقروناً بمدرات البول في بعض حالات الوذمة الشديدة المقاومة للعلاج لما لهما من تأثير فعال لإدرار البول عن طريق تحسين الضغط البروتيني داخل الأوعية الدموية¹¹⁴ و تعزيز ديناميكية سريان الدم في الشعيرات الدموية الكلوية خصوصاً عند استخدامها في المرضى الذين لديهم نقص في حجم السوائل في الأوعية الدموية (وفقاً لفرضية "عدم الامتلاء") [123-125]، ولكن ينبغي ملاحظة أن هذا التأثير غير دائم [126]، وقد يسبب بعضاً من الأعراض الغير مرغوبة كالتحسس [127]، و فشل الجهاز التنفسي¹¹⁵ و فشل القلب الاحتقاني¹¹⁶، وبالذات متى ما أعطيت بسرعة عالية، أو عند استخدامها في المرضى الذين يعانون من زيادة حجم السوائل في الأوعية الدموية (وفقاً "لفرضية الامتلاء")، و حالات قلة البول [126]، وتفادياً لحصول ذلك فإنه يستوجب التقييم الدقيق لحجم السوائل في الأوعية الدموية و كمية البول [110].

يعتقد أن جرعات الألبومين - بتركيز من 20-25% - ومقدار يصل إلى 1 جم / كجم على مدى 4 ساعات على الأقل - آمنة [128]، ومع ذلك فنقترح حصر استعمال الألبومين على المرضى المعانين من الوذمة الشديدة المقاومة للعلاج كتجمع السوائل حول القلب وتجمع السوائل حول الرئة والوذمة التناسلية والوذمة الشديدة الشاملة لكامل الجسم أو عند وجود الأعراض المصاحبة لنقص السوائل في الجسم أو نقص التروية للكلى السابق للفشل الكلوي الحاد.

¹¹⁰ Amiloride: epithelial sodium channel blocker

¹¹¹ Spironolactone: aldosterone antagonist

¹¹² Alkalosis

¹¹³ Half-life

¹¹⁴ Oncotic pressure

¹¹⁵ Respiratory failure

¹¹⁶ Congestive heart failure



وأخيراً إن إضافة فوروسيميد كمدر للبول مع إعطاء الألبومين قد يساعد على زيادة إدرار البول، سواءً كان ذلك في منتصف العلاج أو في نهايته أو بهما معاً.

تناول البروتين

يرتبط نقص ألبومين الدم مع العديد من المضاعفات في هذه الأمراض بما في ذلك الجلطة وخطر القصور الكلوي الحاد [115]، ومع ذلك فليس هناك دليل يثبت أن زيادة تناول البروتين عن طريق الفم يساعد في تحسين مستوى الألبومين في الدم أو محصلة المرض على المريض [129].

٥ التوصيات الخاصة بنمط الحياة

- نوصي بدعم النشاط البدني والتغذية الصحية للأطفال الذين يعانون من هذه الأمراض بالقدر المناسب للمريض ومرحلة المرض الكلوي المزمن، كما نوصي بعدم التدخين (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ب)، قوة التوصية: معتدلة).

الدليل والأساس المنطقي:

إن المرضى الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للستيرويد تزيد لديهم فرصة أمراض القلب والأوعية الدموية [130]، وضعف صحة العظام [131،132]، لذلك فإنه ينصح بممارسة النشاط البدني المنتظم والامتناع عن التدخين بكل أصنافه أو تعاطي المخدرات، بالإضافة إلى التغذية الصحية السليمة، مستأنسين في هذا بتوجيهات أخصائيي التغذية فيما يختص بتناول تغذية تحتوي على سرعات حرارية كافية مع تجنب الملح العالي أو تناول الفوسفور، وتكون مناسبة لعمر الطفل وطوله ومرحلة المرض الكلوي المزمن [133،134]، كما يفضل تناول الوجبات الطازجة المحضرة بالمنزل، بدلاً عن الوجبات المعلبة أو المجمدة (انظر الجدول الإضافي رقم س 11)، و ذلك لاحتوائها على نسبة أعلى بكثير من الملح والفوسفور الغير عضوي والذي يمتص بسهولة من الأمعاء بنسبة تصل حتى 100٪ .

٦ المراقبة والتحكم في المضاعفات الناتجة من متلازمة فقد البروتين الكلوية والآثار الجانبية للأدوية

1.6 مراقبة المضاعفات

- نوصي بمراقبة المضاعفات الناتجة عن استمرار المرض والآثار الجانبية للأدوية (انظر الجدول رقم 4) (درجة الدليل العلمي: الدرجة (ب)، قوة التوصية: معتدلة).

الدليل والأساس المنطقي:

إن المضاعفات المرتبطة باستمرار متلازمة فقد البروتين الكلوية قد تشمل أمراض الالتهابات الجرثومية ونقص المناعة الناتج عن فقد مادة الجاما-جلوبولين¹¹⁷ -المستولة عن أحد أنواع المناعة في الجسم- في البول وارتفاع مستوى الدهون في الدم وارتفاع ضغط الدم وقصور الغدة الدرقية والجلطات الوريدية ونقص فيتامين د وفشل النمو والسمنة وسوء التغذية والقصور الكلوي الحاد والمزمن، أما الآثار الجانبية المحتملة للأدوية فموجودة في الجدول رقم 4، أما في ما يختص بالمؤشرات الأساسية الخاصة بمحصلة المرض والتي قد تستخدم في الدراسات المستقبلية و سجلات المرض فبالإمكان الاطلاع عليها في الجدول الإضافي رقم س 9 .

التدخلات الوقائية والعلاجية

1.2.6 نقص وتعويض مادة الجاما-جلوبولين في الدم



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

- نقترح إمكانية تعويض ما يفقد من مادة الجاما-جلوبولين المناعية في حالات انخفاض مستواها في الدم ممثلة بمستوى الآي. جي. جي (IgG) أو في حال تكرار و اشتداد الالتهابات الجرثومية (درجة الدليل العلمي: الدرجة (د)، قوة التوصية: ضعيفة).

الدليل والأساس المنطقي:

إن حجج المعارضين للتعويض الروتيني لانخفاض مستوى الإميونوجلوبولين-ج¹¹⁸ تشمل: (أ) فقدانه السريع في البول، و (ب) احتواء المستحضرات التجارية منه على نسبة منخفضة من المضادات المناعية - من هذه المادة- لأنواع البكتيريا المسببة للالتهابات التسممية (مثل المكورات العنقودية¹¹⁹ والمكورات العقدية¹²⁰ والبكتيريا السالبة الصبغة¹²¹) [135] و (ج) التكلفة العالية، لذا فإننا نقترح قصر استخدامه على المرضى الذين يعانون من التهابات جرثومية متكررة أو شديدة أو بهما معا [136]

20206 الوقاية بالصادات الحيوية

- لا نوصي بالاستعمال الروتيني للمضادات الحيوية بهدف الوقاية عند الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة لأدوية الكورتيزون (SRNS) الدرجة (C، التوصية ضعيفة).
- نقترح تطبيق الصادات الحيوية وقائياً باستخدام مضاد الكوتريموكسازول¹²² عند الأطفال المعالجين بالريتوكسيماب¹²³ فترة من الزمن تتراوح من ثلاث وحتى ستة أشهر وذلك تبعاً لمدى تعافي الخلايا البائية من جهة والأدوية الأخرى المثبطة للمناعة قيد الإعطاء من جهة أخرى (الدرجة (C، التوصية ضعيفة).

الدليل والأساس المنطقي

على الرغم من أن 60% من الوفيات التي تحصل عند مرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية تكون ناجمة عن الإنتان [137]، إلا أنه ليس من دليل يدعم التوصية بتطبيق المضادات الحيوية وقائياً للأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية - المقاومة لأدوية الستيرويد [138-142]. يعتبر الإنتان بالمكورات الرئوية مسؤولاً عن 30-50% من مجمل حالات الإنتان، وما تبقى تُسأل عنه العصبية سلبية الغرام وبشكل رئيسي الأيشيريشيا الكولونية¹²⁴ [137, 143, 114, 2, 144-146]. يبدو من خلال التقديرات أننا نحتاج إلى علاج 110 أطفال لمدة عام واحد من أجل وقاية طفل واحد من التهاب البريتوان بالمكورات الرئوية [147]. نظراً للوفيات المرتفعة الناجمة عن ذات الرئة بالمتكيسات الرئوية جيروفيسي¹²⁵ فإننا نقترح تطبيق مضاد الكوتريموكسازول للمرضى الذين يخضعون للعلاج بالريتوكسيماب وذلك لمدة 3 - 6 أشهر وذلك تبعاً لمدى تعافي الخلايا البائية من جهة واستخدام أدوية إضافية من مثبطات المناعة من جهة أخرى [75]. تتراوح الجرعة الوقائية الموصى بها من مضاد الكوتريموكسازول 5-10 ملغ من التريمثوبريم¹²⁶ /كغ/ يوم أو 150 ملغ تريمثوبريم / 2م / يوم عند الرضع (اعتباراً من سن 4 اسابيع) والأطفال، تُعطى كجرعة يومية وحيدة أو على جرعتين كل 12 ساعة وذلك ثلاث مرات أسبوعياً (في أيام متتالية أو بديلة) بجرعة قصوى من التريمثوبريم وقدرها 320 ملغ/ يوم [148]. تبلغ الجرعات الفموية لدى المراهقين 80 - 160 ملغ من التريمثوبريم يومياً أو 160 ملغ تريمثوبريم ثلاث مرات أسبوعياً [149]. وفي الوقت الذي يجب فيه تخفيض جرعة الكوتريموكسازول بنسبة 50% في حال انخفاض معدل الرشح الكبي التقديري¹²⁷ تحت 30 مل / 2م / دقيقة ، فإنه لا ينصح باستخدام الكوتريموكسازول عندما يكون معدل الرشح الكبي التقديري دون 15 مل / 2م / دقيقة. وفي هذه الحالات، قد يكون الخيار البديل هو إرذاذ البنتاميدين¹²⁸ بشكل وقائي مع العلم أنه لا توجد أدلة كافية على فعاليته.

Immunoglobulin G (IgG)¹¹⁸

Staphylococci¹¹⁹

Streptococci¹²⁰

Gram-negative bacteria¹²¹

cotrimoxazole¹²²

rituximab¹²³

E. coli¹²⁴

pneumocystis jirovecii¹²⁵

TMP¹²⁶

eGFR¹²⁷

aerosolized pentamidine¹²⁸



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

30206التلقيح

- نوصي بمراجعة دفتر لقاحات الطفل عند ظهور المرض واستكمال جميع اللقاحات دون تأخير، خاصةً ما تعلق باللقاحات ضد الجراثيم ذات المحفظة (المكورات الرئوية، المكورات السحائية، المستدمية النزلية وإن أمكن فيروس الحمق النطاقي (الدرجة أ، التوصية قوية)
- نقترح إعطاء لقاح الأنفلونزا المعطل (المصنوع من فيروس مقتول) بشكل سنوي (الدرجة أ، التوصية قوية)
- نوصي باتباع الإرشادات الوطنية للتلقيح المتعلقة بتطبيق كل من اللقاحات المعطلة والحية المضعفة للمرضى الذين يعانون من ضعف في جهازهم المناعي(الدرجة أ، التوصية قوية).
- لا ينبغي إعطاء اللقاحات الحية لمرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد الذين هم قيد المعالجة بالأدوية المثبطة للمناعة بشكل يومي والتي تتضمن مثبطات الكالسينورين¹²⁹والمايكوفينولات موفتيل¹³⁰ والبريدنيزولون¹³¹ (الدرجة هـ ، التوصية قوية)

40206الوقاية من الحمق

- نوصي بمعالجة المرضى المعرضين للإصابة (أي أولئك الذين لم يتم تحصينهم ضد الحمق أو المحصنين ولكن بشكل غير كافي وتعرضوا لجذري الماء) وذلك باستخدام الغلوبولين المناعي المضاد للحمق¹³² (الدرجة أ، التوصية قوية)
- في حال عدم توفر الغلوبولين المناعي المضاد للحمق نقترح العلاج باستخدام عقار الأسيكوفير¹³³ عن طريق الفم بجرعة 10 ملغ / كغ أربع مرات يوميا لمدة 7 أيام وذلك في غضون 7-10 أيام من التعرض للعدوى (الدرجة ج ، التوصية معتدلة).
- نوصي بإعطاء لقاح الحمق للمرضى غير المحصنين من الحمق عندما يكونوا في حالة الهجوع وليس قيد العلاج بالأدوية المثبطة للمناعة (الدرجة أ، التوصية قوية)

الدليل والأساس المنطقي:

يمكن للإصابة بالحمق أن تهدد حياة الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية¹³⁴ على استعمال الغلوبولين المناعي المضاد للحمق بهدف الإقلال من أعراض جذري الماء عند المرضى المعرضين للإصابة ومنهم على سبيل المثال أولئك الذين لم يسبق أن تم تحصينهم باللقاح كما لم يسبق لهم أن أصيبوا بجذري الماء [150]. وهنا يجب إعطاء الغلوبولين المناعي المضاد للحمق في أقرب وقت ممكن ولمدة 10 أيام بعد التعرض للحمق [151 . 154]. لسوء الحظ، لا يتوفر الغلوبولين المناعي المضاد للحمق بسهولة في معظم البلدان. خلصت دراستان صغيرتان أجريتا على 52 طفل مناعتهم طبيعية وكفاءة إضافة إلى دراسة أخرى أجريت على ثمانية أطفال يعانون من مرض كلوي وقيد العلاج بالكورتيزون إلى نتيجة مفادها أن إعطاء الأسيكوفير يقلل من خطر الإصابة بجذري الماء عند إعطائه في غضون 7-10 أيام بعد التعرض للحمق ولمدة 7 أيام [155–157]. وبمجرد أن يدخل هؤلاء الأطفال حالة الهجوع من متلازمة فقد البروتين الكلوية ويتوقفوا عن تناول الأدوية المثبطة للمناعة بمختلف أشكالها هنا يجب إعطاء لقاح الحمق للمرضى غير المحصنين منهم ولجميع أفراد عائلاتهم .

50206 الوقاية من تخرثر الدم:

- نوصي المرضى بالإكثار من الحركة قدر الإمكان وعدم تركيب قساطر وريدية مركزية إلا عند الضرورة ولفترة محدودة (الدرجة هـ، التوصية قوية).

CNI 129

MMF 130

PDN 131

VZIG 132

Acyclovir 133

FDA 134



- لا توجد أدلة كافية للتوصية بإعطاء مضادات التخثر بشكل وقائي للأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد إذا لم يكن لديهم أية سوابق خثارية أو أي من عوامل خطر تخثر الدم (الدرجة غير مصنفة).
- نقترح إعطاء مضادات تخثر الدم بشكل وقائي باستخدام الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض¹³⁵ أو مضادات التخثر الفموية للمرضى الذين لديهم قصة سابقة لحوادث انصمام خثاري وريدي¹³⁶ كما يمكن النظر في إمكانية استخدام هذه المعالجة أيضا عند أولئك الذين لديهم عوامل خطر إضافية لتخثر الدم (وجود قسطرة وريدية مركزية، الاضطرابات الوراثية المعروفة المؤهبة لتخثر الدم، أمراض حادة مع دخول المستشفى، الإنتان أو خطر التجفاف) (الدرجة ج ، التوصية ضعيفة)
- نقترح إجراء اختبارات التحري عن الميل لتخثر الدم عند جميع الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد ولديهم عوامل خطورة إضافية والتي تتضمن وجود قساطر وريدية مركزية، بيلة بروتينية نفرونية المجال ومستمرة، تاريخ عائلي إيجابي للإستعداد لتخثر الدم (الجدول 2) (الدرجة ج ، التوصية ضعيفة).

الدليل والأساس المنطقي:

يذكر أن نسبة مصادفة حوادث الانصمام الوريدي الخثاري عند الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية هي بحدود 3% 0 ملخصة في [160-158]. تشمل عوامل خطر تخثر الدم ماييلي: زيادة الميل للتخثر المرتبط بالمرض والاستعداد الوراثي لتخثر الدم، الإنتانات [161] والعلاج المطبق ومنها على سبيل المثال القساطر الوريدية المركزية. يجب إجراء كل الاختبارات الأساسية المتعلقة بالميل لتخثر الدم (الموضحة في الجدول 2) لجميع الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد ومنذ البداية كجزء من التقييم الأولي لهم عند تشخيص المرض. أما المرضى الذين هم على درجة عالية من خطر تخثر الدم (كالذين لديهم سوابق انصمام وريدي خثاري أو يعرف عنهم أن لديهم ميل وراثي لتخثر الدم) فإننا نوصي أن يجرى لهم إضافة إلى ما تقدم التحري عن حالات العوز الوراثي للبروتينات المانعة لتخثر الدم (ومثال ذلك البروتين C، البروتين S ومضاد الثرومبين) وأيضا البوليمورفيسم وحيد النوكليوتيد¹³⁷ في العامل الثاني لتخثر الدم البروثرومبين¹³⁸ ومورثات العامل الخامس لتخثر الدم¹³⁹ كما نقترح أيضا النظر في تطبيق مانعات التخثر وقائيا باستخدام الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض عند مرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد الذين هم على درجة خطورة عالية لتخثر الدم على المدى القصير ومضادات الفيتامين ك (K) على المدى الطويل [158]

6.206 علاج فرط / اضطراب شحوم الدم

- نقترح أن يؤخذ بعين الإعتبار تطبيق المعالجة الخافضة لشحوم الدم تبعا للعمر عند الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية مستمرة ومقاومة على العديد من الأدوية مع استمرار ارتفاع مستويات الكوليسترول قليل الكثافة¹⁴⁰ الصيامي (أكثر من 130 ملغ/دل، أو أكثر من 3.4 ملي مول/ لتر) (الدرجة ج، التوصية ضعيفة)

الدليل والأساس المنطقي:

يؤدي فرط / اضطراب شحوم الدم لفترات طويلة إلى خلق مزيد من التعقيد على الحالة المستمرة من المتلازمة فقد البروتين الكلوية ويشكل عامل خطورة للإمراضية القلبية الوعائية، علاوة على ندرة البيانات الخاصة بالأطفال والتي من الممكن أن تفيد في رسم الخطط العلاجية المضادة للشحوم عندهم [166-162]. أظهرت دراسات دون شاهد أجريت على الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية والذين عولجوا بمزيج من الأدوية الخافضة للكوليسترول وتغيير في نمط الحياة انخفاضاً في مستويات الكوليسترول قليل الكثافة وإجمالي الكوليسترول بنسبة 30-40%، لكن في دراسة أخرى معشاة وذات شواهد¹⁴¹ أجريت على الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد لم تؤدي تلك المعالجة إلى انخفاض ذو دلالة بمستويات الشحوم [167-169]. نظرا إلى ارتفاع معدلات الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية المرتبطة باضطرابات شحوم الدم، نقترح النظر في إمكانية تطبيق المعالجة الخافضة للشحوم عند الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد مع مستويات كوليسترول منخفض الكثافة أعلى من 130 ملغ/ دل (3.4 ملي مول / لتر) وذلك بدءا بالتغييرات في نمط الحياة بما في ذلك التعديلات الغذائية

low molecular weight heparin¹³⁵

venous thromboembolic events¹³⁶

single-nucleotide polymorphisms¹³⁷

factor II G20210A¹³⁸

factor V G1691A¹³⁹

LDL¹⁴⁰

Randomized control trial¹⁴¹



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

والتمارين الجسدية المجدية والحفاظ على الوزن [166]. لا يوجد دليل للتوصية باستخدام الأدوية الخافضة للكوليسترول في متلازمة فقد البروتين الكلوي. يقترح بعض الخبراء النظر بإمكانية العلاج بالاستاتينات¹⁴² عندما تتجاوز مستويات الكوليسترول المنخفض الكثافة الصيامي عتبة 160 ملغ/ دل (4.1 مللي مول/ لتر) [140،170] أو بشكل أبكر (أكثر من 130 ملغ/ دل (3.4 مللي مول/ لتر) في حال وجود عوامل خطورة قلبية وعائية إضافية [166]

70206 مكملات الكالسيوم والمغنيزيوم والفيتامين د

- نقترح إعطاء الكالسيوم عن طريق الفم في حالة وجود نقص كالسيوم الدم بناء على مستويات الكالسيوم المشرد و/ أو المصحح تبعاً لمستوى الألبومين (الدرجة ج، التوصية ضعيفة).
- نقترح إعطاء الفيتامين د (كوليكالسيفيرول أو إرغوكالسيفيرول) إذا كانت مستويات 25-هيدروكسي فيتامين د¹⁴³ منخفضة (>30 نانوغرام/ مل) (الدرجة ج ، التوصية معتدلة)
- نقترح إعطاء المغنيزيوم عن طريق الفم في حالة نقص مغنيزيوم الدم العرضي (الدرجة د ، التوصية ضعيفة).

الدليل والأساس المنطقي:

من الممكن أن يتعرض الأطفال المصابون بمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد نقص في الفيتامين د وذلك بسبب الفقدان البولي لكل من البروتين الرابط للفيتامين د و 25 هيدروكسي فيتامين د مما يؤدي إلى نقص في كالسيوم الدم وفرط نشاط الغدد جارات الدرقية وضعف تمعدن العظام [171]. تكون مكملات الفيتامين د في هؤلاء المرضى فعالة [174-172]، ويوصى بتطبيقها تماماً كما هو الحال عند مرضى الداء الكلوي المزمن عند الآخرين [175]. قد يتسبب العلاج بمثبطات الكالسينورين CNI في نقص مغنيزيوم الدم مما يسبب حدوث تقلصات في الساق. يساعد تطبيق المغنيزيوم عن طريق الفم في تجنب حدوث نوب نقص مغنيزيوم الدم العرضي.

80206 المعالجة التعويضية بهرمون الغدة الدرقية

- نوصي بتطبيق المعالجة التعويضية ب ليفوثيروكسين¹⁴⁴ في حال وجود قصور بالغدة الدرقية (الدرجة أ، التوصية قوية) الدليل والمنطق:

يحدث قصور الغدة الدرقية عند الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد كنتيجة لضياع البروتينات الرابطة لهرمون الغدة الدرقية [176, 177]. لذلك، يجب مراقبة مستويات الهرمون منبه الدرقية¹⁴⁵ ومستويات الثيروكسين الحر¹⁴⁶ بشكل دوري عند المرضى الذين يعانون من بيلة بروتينية شديدة (عالية الدرجة) ومستمرة (الجدول 2) [178،179]. بالنسبة للأطفال الذين لديهم مستويات الهرمون منبه الدرقية أعلى من 10 / مايكرو ليتر مع انخفاض مستويات الثيروكسين الحر، فإننا نوصي بالعلاج ب ليفوثيروكسين¹⁴⁷ [180]. أما الأطفال غير العرضيين ولديهم ارتفاع في مستويات الهرمون منبه الدرقية لأكثر من 4.5 ودون 10 / مايكرو ليتر مع مستويات طبيعية من T4 الحر، هنا من الممكن مراقبة وظائف الغدة الدرقية بشكل دوري مع إعادة تقييم مدى الحاجة لتطبيق العلاج في كل مرة إن تطلب الأمر ذلك [180, 177, 181].

90206 علاج ارتفاع التوتر الشرياني والاختلالات المصاحبة للداء الكلوي المزمن

- نوصي بعلاج ارتفاع التوتر الشرياني والاختلالات المصاحبة للداء الكلوي المزمن (القصور الكلوي المزمن) ومنها فقر الدم والحمض الاستقلابي وفرط نشاط جارات الدرق وذلك وفقاً للمبادئ التوجيهية الحالية (الدرجة أ، التوصية قوية). الدليل والأساس المنطقي:

الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد هم على درجة عالية من الخطورة للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية [130،132]. وكما هو الحال في أي طفل مصاب بالمرض الكلوي المزمن، يجب معالجة ارتفاع التوتر الشرياني (أكثر من 95 المئوي تبعاً للعمر والجنس والقامة) بهدف الوصول إلى قيم من الضغط تقل عن 75 المئوي عند الأطفال الذين لا يعانون

Statins¹⁴²

25-OH-vitamin D¹⁴³

(T4) levothyroxine¹⁴⁴

TSH¹⁴⁵

free T4¹⁴⁶

T4¹⁴⁷



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

من البيلة البروتينية وأقل من 50 المئوي عند الأطفال الذين لديهم بيلة بروتينية [183]. أما بالنسبة لما تبقى من الإختلالات المرتبطة بالداء الكلي المزمن فيجب أن تعالج بموجب المبادئ التوجيهية الحالية [184, 133, 175].

7. التشخيص والوقاية والعلاج لانتكاسة متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد في الكلى الأساسية

107 الوقاية من الانتكاسة

● لا تتوفر مؤشرات سريرية أو نسيجية تسمح لنا عند بدء التظاهرات السريرية للمرض بالتنبؤ عن احتمال حدوث الانتكاسة مستقبلاً بمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد (الدرجة غير مصنفة).
الدليل والأساس المنطقي:
من غير المعروف إلى أي مدى يجب أن نذهب في تخفيض جرعات الأدوية أو إيقافها بعد وصول المريض إلى حالة الهجوع [53, 71]. تحدث الانتكاسة عند نسبة قد تصل إلى 70 ٪ من المرضى الذين يستجيبون للمعالجة بمثبطات الكالسيوم وذلك بعد إيقافها بفترة تتراوح من 6 إلى 12 شهر. نوصي بمواصلة العلاج المثبط للمناعة باستخدام مثبطات الكالسيوم أو مايكوفينولات موفتيل بعد تحقيق الهجوع بفترة لاتقل عن سنة واحدة [57, 6]. قد ينجح التخفيض التدريجي ل مثبطات الكالسيوم أو مايكوفينولات موفتيل بدلاً من إيقاف المفاجئ في منع حدوث النكس المبكر [50].

207 علاج الانتكاسة

الانتكاسة أثناء المعالجة بمثبطات الكالسيوم
● نوصي بالالتزام بمراقبة المستويات المصلية لمثبطات الكالسيوم من خلال معايرة التراكيز المتبقية¹⁴⁸ من مثبطات الكالسيوم في المصل بحيث تكون ضمن الحدود المستهدفة وفقاً لجدول المراقبة الموضح في الجدول 2 (الدرجة ج، التوصية معتدلة)
● نقترح إعطاء البريدنيزولون عن طريق الفم بجرعة 60 ملغ/ م 2 يومياً حتى تحقيق الهجوع أو لفترة لاتتجاوز أربعة أسابيع ثم البدء بخفض الجرعة تدريجياً في حال تحقيق الهجوع (الدرجة ج ، التوصية ضعيفة).
● في حالة عدم الاستجابة أو الانتكاسة المتكرر أو ظهور آثار جانبية للأدوية، نوصي باتباع بروتوكول متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد ومثبطات الكالسيوم¹⁴⁹ (أنظر 3.1) (الدرجة غير مصنفة).
الانتكاسة بعد سحب العلاج المثبط للمناعة
● نقترح إعطاء البريدنيزولون عن طريق الفم بجرعة 60 ملغ/ م 2 يومياً حتى تحقيق الهجوع أو لفترة لاتتجاوز أربعة أسابيع ثم البدء بخفض الجرعة تدريجياً في حال تحقيق الهجوع. وكخطة بديلة لما تقدم، نقترح إعادة تطبيق نفس الدواء المثبط للمناعة الذي كان قادراً على منع حدوث الانتكاسة (الدرجة د ، التوصية ضعيفة).
● في الحالات التي لاتحدث فيها استجابة كاملة في غضون 4 أسابيع، أو الانتكاسات المتكررة أو ظهور الآثار الجانبية للأدوية ، نوصي باتباع بروتوكول متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد ومثبطات الكالسيوم (أنظر 3.1) (الدرجة غير مصنفة).

● الدليل والأساس المنطقي:

انتكاسة متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد ودور الستيرويدات
أظهرت العديد من الدراسات فعالية المعالجة بالبريدنيزولون في إحداث الهجوع بعد الانتكاسة بمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد بجرعة 2 ملغ/كغ/ يوم [52, 53]. ثم التحول إلى نظام يوم بعد يوم (أي جرعة واحدة يوم بعد يوم من البريدنيزولون) متبوعاً بالتخفيض التدريجي حتى إيقاف الدواء مع نهاية الشهر السادس [185, 186]. الميثيل بريدنيزولون بالطريق الوريدي هو أيضاً فعال في إحداث الهجوع عند المرضى الناكسين [74, 71, 187]. كما أن استئناف تطبيق الأدوية الأخرى من غير الكورتيكوزون والتي كانت فعالة عند مرضى معينين هو أيضاً أمر معقول ويمكن تطبيقه.



8. تدبير الأطفال المصابين بالمرحلة الأخيرة من القصور الكلوي المزمن.

1.8 مرضى الديليزة أو الغسيل الكلوي

- نوصي بقياس كمية الإطراح البولي من البروتين قبل إجراء زرع الكلية في المرضى الذين ما يزال لديهم وظيفة كلوية متبقية وذلك من أجل تسهيل مراقبة إنتكاسة مرضهم الأصلي بشكل دقيق بعد الزراعة (الدرجة أ ، التوصية قوية)
- نوصي بمناقشة الخطر المتوقع لحدوث النكس بعد الزرع مع أسرة الطفل كجزء من الخطة العلاجية بالبدائل الكلوية (الدرجة أ ، التوصية قوية)
- في حال تمت عملية زرع الكلية قبل تراجع الحالة فقد البروتين الكلوي من وذمات وبيلة بروتينية غزيرة رغم بلوغ المريض المرحلة الأخيرة من الفشل الكلوي فإننا نقترح التفكير في إجراء الإستئصال الجراحي أو الطبي للكليتين الأصليتين قبل إجراء الزراعة (الدرجة د ، التوصية ضعيفة)

الدليل والأساس المنطقي:

يتطلب التحضير المثالي لعملية زرع الكلية تراجع وزوال لحالة فقد البروتين الكلوي وذلك من أجل تقليل خطر حدوث الصمات الوريدية الخثرية إضافة إلى تحسين دقة وسائل مراقبة النكس (الإنتكاسة) بعد زرع الكلية. أما في حال لم تتراجع حالة فقد البروتين الكلوي بالشكل المناسب وذلك بالاستناد إلى كمية البيلة البروتين المطروح في بول 24 ساعة بعد بدء جلسات الديليزة وقبل الزراعة، فإننا نقترح الأخذ بعين الإعتبار إمكانية إجراء استئصال الكليتين الأصليتين جراحيا أو طبيا قبل الزراعة من أجل وضع حد لضياح البروتين. إلا أنه من الحكمة بمكان أن نجري على الدوام موازنة بين الفوائد المتوخاة هذا الإستئصال من جهة ووفوائد الوظيفة الكلوية المتبقية في حال لم يتم استئصال الكليتين من جهة أخرى ومن أهمها وجود صادر بولي يومي والذي يسهل كثيرا من غسيل الكلى.

208 اختيار متلقي الزرع

- نوصي بإجراء الاختبار الوراثي أو الجيني قبل الزرع وذلك بهدف التنبؤ مسبقا بخطر النكس عند مرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد (الدرجة ب ، التوصية معتدلة)
- نوصي بإجراء عملية زرع الكلية للأطفال الذين يعانون من المرحلة الأخيرة من الفشل الكلوي المزمن الناتج عن متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد بغض النظر عن سبب فقد البروتين الكلوي المقاوم أكان وراثيا أم غير وراثيا (الدرجة ب ، التوصية معتدلة)
- عندما يتعلق الأمر بالتخطيط لإعادة زرع الكلية عند مريض في سوابقه فشل زرع أول كان قد أجري له نتيجة لأنتكاسة متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد فإننا نقترح مناقشة مخاطر وفوائد عملية الزرع المتكرر داخل فريق الزرع ومع المريض أيضا وأسرته وذلك كجزء أساسي من التخطيط لعملية الزراعة المتكررة (الدرجة أ ، التوصية قوية)

الدليل والأساس المنطقي:

العوامل التي تبين أنها تترافق مع إنتكاسة متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد بعد زرع الكلية هي: الأشكال غير الوراثية من متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد مقابل الأشكال الوراثية وحيدة المورثة¹⁵⁰ (معدل نكس 24% مقابل 0% في دراسة برازيلية [188] و 50% مقابل 7% في دراسة أوروبية [101])؛ التعنيد على المعالجة بالكورتيزون منذ البدء مقابل الإستجابة عليه) معدل الخطر 30 : OR: 189] 95% CI: 6.6–135.9] ; فاصل الثقة 95% CI: 1.53–89.1] % ونسبة التصلب الكببي أقل من 48 شهر مقابل أكثر من 48 شهر) معدل الخطر 11,7 : OR: 16] 95% CI: 1.45–1.76] . فاصل الثقة 95% CI: 1.45–1.76] % الأطفال الذين لديهم سوابق إنتكاسة بمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد بعد عملية زرع كلية سابق لديهم احتمال نكس المرض مجددا في عملية الزرع اللاحقة بنسبة 80% [188]. ذكرت حالات في الأدب الطبي من حدوث هجوع تام أو جزئي



عند 63% و 8% من المرضى الذين تعرضوا لأنتكاسة متلازمة فقد البروتين الكلوي بعد زرع الكلية مع بقاء وظيفة الكلية المزروعة لمدة عشر سنوات بعد الزراعة في 50% من الحالات, [191-192]

308 اختيار المتبرعين بالكلية

- نوصي بأن يخضع المتبرعون المحتملون من الأحياء الأقارب لإختبارات وراثية في حال توفرها كجزء من التقييم الذي يجب أن يجري لهم ويتضمن البحث عن خلل وراثي مسؤول عن متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد, الدرجة (ه)، التوصية قوية.
- نوصي بأن يتم استبعاد أي متبرع محتمل لديه متغير¹⁵¹ مرضي أو يحتمل أن يكون مرضيا في مورثة سائدة¹⁵² سواء كان لديه أعراض أو لم يكن) الدرجة (ه)، التوصية قوية.
- يمكن النظر في إمكانية قبول متبرع محتمل رغم أنه حامل متخالف اللواقح¹⁵³ متغير وراثي منتهي لمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد¹⁵⁴ بعد إجراء استشارة وراثية, باستثناء حملة المتغيرات المرضية في COL4A5 و COL4A3 و COL4A4) الدرجة (ج)، التوصية ضعيفة.
- يمكن النظر في إمكانية القبول بالمتبرع الحامل لمتغير مجهول الأهمية وغير العرضي بعد خضوعه لتقييم واستشارات مكثفة عندما لا تتوفر للمتلقي خيارات أخرى من متبرعين آخرين, الدرجة (ج)، التوصية ضعيفة.
- عند النظر في إمكانية قبول المتبرعين المحتملين نوصي بأن تؤخذ بعين الإعتبار مدى الخطورة المتوقعة للنكس وال فشل المبكر في وظيفة الكلى الزارعة الدرجة (أ)، التوصية قوية.

الدليل والأساس المنطقي:

يجب أن يخضع تبرع الأحياء بالكلية في سياق أمراض الكلية الوراثية إلى عملية تقييم مفصلة للمتبرعين ومراجعة دقيقة لنمط توارث المرض الكلوي إضافة إلى الاستشارات والاختبارات الوراثية [193, 194]. وفي الوقت الذي لا تعتبر فيه القصة العائلية الإيجابية لمرض كلوي وراثي نمط توارثه جسدي متنحي (AR) مضاد استطباب لتبرع الأحياء بالكلية، إلا أن بيانات المتابعة طويلة الأمد المتعلقة بذلك هي غير متوفرة [193]. في الحالات التي تتبع فيها بمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد نمطا وراثيا من النوع الجسدي السائد (AD)، فإنه لا يُنصح هنا بتبرع الأحياء الأقارب من جانب العائلة التي فيها أفراد مصابون. أما في الحال الذي لم نتأكد فيه ما إذا كان المتبرع المحتمل يعاني من أمراض وراثية وما إذا كان هذا المرض يمكن أن يسبب قصور كلوي مزمن، هنا يمكن أن نمضي قدما بتحضير هذا المتبرع ولكن فقط بعد إبلاغ المرشح للتبرع بمخاطر التبرع كي يكون على دراية وعلم مسبق إذا ما ظهرت عليه ملامح المرض في وقت لاحق من حياته [193, 194].

يجب ثني الأمهات والأخوات اللواتي يثبت أنهن حاملات لطفرات COL4A5 على الصبغي X¹⁵⁵ عن التبرع بالكلية وذلك لأنه من المعروف أنه قد يتطور لديهن القصور الكلوي وصولا حتى المرحلة الأخيرة من الفشل الكلوي [195]. ذات النصيحة يجب أن نعطيها أيضا للمتبرعين الذين لديهم عيوب مرضية أخرى متخالفة اللواقح في COL4A4 و COL4A3 علاوة على ذلك، يمكن لبعض المتغيرات مثل R229Q أن تعدل من المخاطر التي يتعرض لها المتبرعون الحاملين لطفرات NPHS2 متخالفة اللواقح، والتي تعتبر ذات صفات سلبية مسيطرة قد تشكل خطرا نظريا على المتبرع [196، 197]. وعندما يتعلق الأمر بتقييم المتبرعين من خلال تقييم البيلة البروتينية والبيلة الدموية لديهم في سياق النمط العائلي بمتلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد هنا لا بد من تفسير نتائج هذه الإختبارات مع مراعاة خاصة لهذا الإطار العائلي من المرض. وفي حال جاءت نتيجة الدراسة الوراثية للمتبرع المحتمل طبيعية رغم وجود قصة عائلية إيجابية، هنا يجب المضي قدما في عملية التبرع ولكن فقط بعد الحصول على موافقة مستنيرة كاملة.

408 قبول المتبرع الحي لزرع الكلية على ضوء مخاطر النكس

variant¹⁵¹

dominant gene¹⁵²

heterozygous carrier¹⁵³

recessive SRNS genetic variant¹⁵⁴

Hemizygous carriers¹⁵⁵



● يتم تشجيع المتبرعين الأحياء أو المتوفين لصالح المرضى الذين لديهم متلازمة فقد البروتين الكلوية – المقاومة لأدوية الستيرويد غير الوراثية ويحضرون من أجل زرع الكلية الأول لهم (الدرجة ب، التوصية معتدلة) الدليل والأساس المنطقي:

لوحظت نسب متماثلة من النكس عند المرضى الذين تلقوا الكلية المزروعة من متبرعين أحياء أو من متبرعين متوفين (10-50% مقابل 3-45%)، لكن مدة بقاء الكلى المزروعة وظيفيا كانت أطول عند متلقي الكلية المزروعة من متبرعين أحياء تعرضت إلى نكس التصلب الكبيبي القطعي البؤري¹⁵⁶ بالمقارنة مع متلقي الكلية المزروعة من متبرعين متوفين [198 – 200].

508 الإمتناع عن إجراء زرع الكلية للمرضى الذين سبق لهم وتعرضوا للانتكاسة بعد زرع سابق

● نوصي بعدم تشجيع التبرع من الأحياء الأقارب للمتلقين الذين لديهم سوابق إنتكاسة المرض الأصلي خلال زرعهم الأول (الدرجة ب، التوصية معتدلة)

● في حالات معينة يمكن تقديم كلية متوفي دماغيا إلى متلقي محتمل لديه سوابق ضياع وظيفة الكلية المزروعة نتيجة لنكس متلازمة فقد البروتين الكلوية ومن الأمثلة عليها بشكل خاص المرضى الذين يواجهون صعوبات حقيقية في الإستمرار بغسيل الكلى أو الذين لديهم مضاعفات مهددة للحياة مرتبطة بالديليزة أو انتانات خطيرة أو ضعف النمو و/أو نوعية الحياة المنخفضة (الدرجة ج، التوصية ضعيفة)

الدليل والأساس المنطقي:

لا ينبغي أن تتأخر عملية الزرع عند مرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة لأدوية الكورتيزون وذلك لأن تأخير الزرع لا يقلل من خطر النكس [204-200]. إن حدوث النكس في الكلية المزروعة الأول يعني أن خطر النكس في أي زرع لاحق هو بحدود 60-80% [199، 203، 204]. الاستراتيجيات المستخدمة في تدبير النكس؛ مثل تطبيق جرعات عالية من مثبطات الكالسينورين، CNI تطبيق الميثيل بريدنيزولون وريديا، ريتوكسيماب ؛ والعلاجات خارج الجسم (تؤدي إلى إحداث الهجوم عند حوالي 60% من الحالات [200، 205، 206]. وعلى الرغم من أن عددا قليلا من التقارير قد خلص إلى أن التشخيص المبكر للنكس وعلاجه بشكل هجومي قد يؤدي إلى نتائج مماثلة لتلك الموجودة في الكلية المزروعة التي لم تتعرض للنكس [207، 208]. إلا أن مستقبل الكلية المزروعة التي تعرضت للنكس عادة ما يكون سيئا عند المرضى الذين لم يبدأوا أي استجابة للمداخلات العلاجية المختلفة [209، 2014]. ولهذا الأسباب فإننا لا نشجع على تكرار زرع الكلية من متبرعين أحياء عندما يتعلق الأمر بمتلقين لديهم سوابق إنتكاسة متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة لأدوية الكورتيزون أما الزراعة من متبرع متوفي بدل البقاء على غسيل الكلية فهو أمر يعتبر مناسبا من الناحية الأخلاقية.

608 الوقاية من النكس بعد زرع الكلية

● لا توجد أدلة كافية للتوصية باستراتيجيات معينة للتدخل من أجل منع حدوث النكس عند الأطفال الذين يخضعون لأول عملية زرع كلية (الدرجة غير مصنفة).

● نقترح الاستخدام الوقائي لفصل البلازما أو الإدمصاص المناعي أو فصل شحوم الدم إضافة إلى الريتوكسيماب في الفترة ما حول الجراحة عند الأطفال الذين لديهم سوابق فقدان وظيفة الكلية المزروعة بسبب إنتكاسة متلازمة فقد البروتين الكلوية في عملية زرع سابقة (الدرجة ج، التوصية ضعيفة)

الدليل والأساس المنطقي:

إلى الآن، لا توجد استراتيجيات وقائية أثبتت جدواها في تقليل احتمال حدوث النكس عند مرضى متلازمة فقد البروتين الكلوي المقاوم لأدوية الكورتيزون عند خضوعهم لأول عملية زرع كلية. أما الأطفال الذين لديهم قصة سابقة لنكس متلازمة فقد البروتين الكلوي المقاوم لأدوية الكورتيزون خلال سنة واحدة من زرع سابق فقد بينت تقارير حالات سريرية وسلسلة صغيرة تضمنت ثمانية مرضى



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

فعالية الاستراتيجيات الوقائية في منع نكس المتلازمة فقد البروتين الكلوية البدئية غير الوراثية المقاومة لأدوية الكورتيزون. تشمل هذه الإستراتيجيات فصل البلازما الوقائي ثلاث مرات أسبوعياً لمدة أسبوعين على أن يتم البدء بها قبل الزرع بأسبوع إذا كان المتبرع حي قريب أو بيوم واحد في حال كان المتبرع متوفي بحيث يكون يبلغ حجم التبادلات 1.5 من حجم البلازما إضافة إلى تطبيق الريتوكسيماب خلال العمل الجراحي أو مباشرة بعد الزرع مع أو بدون جرعة ثانية منه في اليوم السابع بعد زرع الكلية (كما هو محدد في الجدول 1 [93, 215-217]).

708 لانتكاسة بعد زرع الكلية

- نوصي بمراقبة النكس اعتباراً من اليوم الذي يجري فيه زرع الكلية وذلك من خلال مراقبة نسبة البروتين على الكرياتينين في البول وبشكل يومي طيلة فترة الإستشفاء الأولي من أجل الزرع ثم تستمر المراقبة بشكل دوري (على سبيل المثال أسبوعياً لمدة 4 أسابيع، شهرياً لمدة عام واحد، وبعد ذلك كل أربعة أشهر (الدرجة ج ، التوصية معتدلة)).
- في حال كان لدى المريض انقطاع بول قبل إجراء الزرع ثم تطور لديه بعد الزرع ببيلة بروتينية بحيث بلغت نسبة البروتين على الكرياتينين في البول ≤ 100 ملغ/ملي مول (1ملغ/ملغ) فإننا نقترح أن ذلك قد يكون مؤشراً على النكس المبكر أو الإنتان أو تشخيص أخرى وبالتالي فهو يتطلب الدراسة والتقييم لمعرفة السبب (الدرجة ج ، التوصية ضعيفة)
- في حال كان لدى المريض ببيلة بروتينية واضحة منذ قبل إجراء الزرع ثم ارتفعت لديه نسبة البروتين على الكرياتينين في البول بعد زرع الكلية إلى ≤ 100 ملغ/ملي مول (1ملغ/ملغ) فإننا نقترح أن ذلك قد يكون مؤشراً على النكس المبكر أو الإنتان أو تشخيص أخرى وبالتالي فهو يتطلب الدراسة والتقييم لمعرفة السبب (الدرجة ج ، التوصية ضعيفة).
- في حال حدوث بعض الإختلاطات المبكرة بعد زرع الكلية كالنخر الأنبوبي الحاد 151 أو غياب/اضطراب وظيفة الكلية المزروعة فإننا نقترح أن يتم النظر إليها على أنها قد تكون أول علامات النكس (الدرجة ج ، التوصية ضعيفة)
- نقترح أن خزعة الكلية المزروعة ليست أمراً متطلباً لإجرائه من أجل تشخيص الانتكاسة السريعة ل فقدان البروتين الكلوي كما هو محدد في الجدول 1 ، إلا أن الخزعة تصبح ضرورية ونصح بها من أجل استبعاد الأسباب الأخرى المحتملة في التشخيص التفريقي عندما تكون بصدد ببيلة بروتينية تحت نفرونية أو في حالة الانتكاسة الذي يحدث بعد فترة 48 ساعة أو في سياق تأخر وظيفة الكلية المزروعة (الدرجة ب ، التوصية معتدلة)
- في سياق النكس المتأخر لمتلازمة فقد البروتين الكلوية (بعد الزرع بفترة لاتقل عن ثلاث أشهر)، نقترح أن يتم في البداية تقييم الحالة بهدف الوصول للتشخيص أولاً وذلك قبل اتخاذ القرار بإجراء تعديلات محتملة في المعالجة المثبطة للمناعة بحيث يتضمن هذا التقييم الإجراءات التشخيصية لتقييم الإنتان، اختبارات مصلية بحثاً عن الأضداد الخاصة بالمتبرع؛ والدراسة التشريحية المرضية التي تتضمن تقييم الخزعة بالمجهر الإلكتروني (الدرجة ب ، التوصية معتدلة).

الدليل والأساس المنطقي:

قد تنكس المتلازمة الكلوية في وقت مبكر جداً وقد يحدث ذلك في غضون 24 ساعة من زرع الكلية ويستدل على حصول النكس من خلال كمية البيلة البروتينية عندما تبلغ نسبة البروتين على الكرياتينين بالبول ≤ 100 ملغ/ملي مول (1ملغ/ملغ) عند مريض كان في حالة انقطاع بول قبل زرع الكلية (الجدول 1). ينبغي اعتبار النخر الأنبوبي الحاد المبكر أو غياب/اضطراب وظيفة الكلية المزروعة كأول علامة على حدوث النكس في الكلية المزروعة [2018, 2019]. يمكن الاستدلال على تشخيص نكس التصلب الكبيبي القطعي البؤري في خزعة الكلية التي تبدي انحاء النواتج القدمية بشكل منتشر مع غياب الموجودات التشريحية المرضية الأخرى، وحتى في غياب التندب الكبيبي الذي يعرّف التصلب الكبيبي القطعي البؤري. أما البيلة البروتينية المتأخرة الظهور أو التي تبدأ خلسة فهي تتطلب إجراء خزعة كلية من أجل استبعاد عدد من الحالات الأخرى التي تندرج في التشخيص التفريق بما في ذلك اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري المستجد 153 والرفض المتواسط بالأضداد مع اعتلال كبيبي للكلية المزروعة على اعتبار أن كليهما قد يؤدي إلى تصلب كبيبي قطعي بؤري ثانوي (191, 220-222).



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

8.8 علاج الانتكاسة

- نوصي بتطبيق العلاج الخاص بانتكاسة ملازمة فقد البروتين الكلوي في أقرب وقت بعد وضع التشخيص الدرجة (هـ)، ، التوصية قوية.
- نقترح تطبيق جرعات أكبر من مثبطات الكالسينورين إضافة إلى أشواط وريدية من الميثيل بريدنيزولون و/ أو فصل البلازما (أو الإمتصاص المناعي) مع أو بدون ريتوكسيماب (لدرجة ج ، التوصية ضعيفة).
- نقترح البدء بمثبطات جهاز اليرينين أنجيوتنسين عندما لا يتم التمكن من تحقيق الهجوع التام بعد التطبيق المتكرر للمعالجة الخاصة بالنكس الدرجة (ج)، التوصية ضعيفة.

الدليل والأساس المنطقي:

الاستراتيجيات المستخدمة في تدبير الداء الناكس بما في ذلك الجرعة العالية من مثبطات الكالسينورين والميثيل بريدنيزولون وريديا والريتوكسيماب إضافة إلى التنقية الدموية خارج الجسم قد تنجح في إحداث الهجوع عند حوالي 60% من حالات نكس الداء على الكلية المزروعة [198, 223]. نقترح إعطاء المرضى الذين عولجوا بالريتوكسيماب جرعة ثانية منه تعادل 375 ملغ/ م² في حال عدم تحقيق نضوب كامل بالخلايا البائية و/ أو نكس البيلة البروتينية



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

الأشكال

الشكل 1: الطريقة المتبعة في تصنيف الأدلة وتحديد قوة التوصيات كما تستخدمها حالياً الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال. مستنسخة بإذن منها [15].

الشكل 2: مخطط بياني يوضح كيفية تدبير الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوي. يتم تصنيف المرضى تبعاً لمدى استجابتهم على المعالجة بالبريدنيزولون (PDN) عن طريق الفم لمدة 4 أسابيع. بالنسبة للمرضى الذين لا يبدون استجابة كاملة بعد هذه المعالجة يدخلون في فترة التأكيد حيث يتم التحقق من احتمال استجابتهم لمزيد من البريدنيزولون عن طريق الفم مع أو بدون أشواط الميثيل بريدنيزولون (MPDN) بالطريق الوريدي بالمشاركة مع مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين (ACEi) أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) بالتزامن مع البدء بإجراءات التقييم الوراثي والتشريحي المرضي. المرضى الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوي المقاوم لأدوية الكورتيكوستيرويدات وغير وراثية المنشأ أي عندما تكون الدراسة الوراثية عندهم طبيعية أُن يكونوا مرشحين للمعالجة بالمزيد من مثبطات المناعة، في حين أن أولئك الذين ثبت لديهم وجود عيوب وراثية أحادية الجينات فلا يجب علاجهم بمزيد من مثبطات المناعة (المزيد من التفاصيل موجودة في النص). في البلدان منخفضة الموارد حيث لا يتوفر التقييم الوراثي و/أو التشريحي المرضي، عندها يمكن البدء على الفور بالعلاج المثبط للمناعة باستخدام مثبطات الكالسينورين. وفي حال عدم توفر مثبطات الكالسينورين يمكن هنا البدء بالعلاج الوريدي أو الفموي لعقار السيكلوفوسفاميد.

= *نقترح السحب التدريجي للبريدنيزولون بعد البدء بمثبطات الكالسينورين على النحو التالي: 40 ملغ/م 2 يوم بعد يوم لمدة 4 أسابيع، 30 ملغ/م 2 يوم بعد يوم لمدة 4 أسابيع، 20 ملغ/م 2 يوم بعد يوم لمدة 4 أسابيع، 10 ملغ/م 2 يوم بعد يوم لمدة 8 أسابيع، والتوقف بعد ذلك؛ ** = يمكن الاستمرار بالمعالجة بمثبطات الكالسينورين في حال الهجوع الجزئي؛ *** = في حال عدم حدوث الاستجابة الكاملة في غضون 4 أسابيع، أو النكس المتكرر أو ظهور الآثار الجانبية للأدوية، نوصي باتباع بروتوكول متلازمة فقد البروتين الكلوي المقاوم لأدوية الكورتيكوستيرويدات ومثبطات الكالسينورين.

SRNS: متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة ل أدوية الستيرويد ACEi، مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين؛ ARB حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين؛

DN: بريدنيزولون. IV: عن طريق الوريد؛ CNI: مثبطات الكالسينورين؛ MMF: ميكوفينولات موفيتيل



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

الجدول

جدول ١: تعاريف تتعلق بالمتلازمة الكلوية عند الأطفال

المصطلح	التعريف
بروتينية النطاق الكلوي	نسبة بروتين البول /الكرياتينين ≥ 200 مجم /مليمول (2 مجم /مجم) في بول الصباح الأول أو عينة بول على مدار 24 ساعة ≥ 1000 مجم /م / 2 يوم. التي تساوي +3 أو +4 بواسطة شريط قياس البول.
المتلازمة الكلوية	بروتينية المدى الكلوي وإما نقص ألبومين الدم (مستوى ألبومين الدم <30 جم / لتر) أو الإنتفاخ عندما لا يتوفر مستوى الألبومين في الدم .
متلازمة فقد البروتين المستجيبة للكورتيزون (SSNS)	شفاء كامل في غضون ٤ أسابيع من العلاج ب بريدنيزون أو بريدنيزولون بجرعة قياسية 60 (مجم / م / 2 يوم أو 2 مجم / كجم / يوم، بحد أقصى 60 مجم / يوم).
متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للكورتيزون (SRNS)	عدم وجود شفاء كامل في غضون 4 أسابيع من استخدام علاج بريدنيزولون بجرعة قياسية.
فترة التأكيد	الفترة الزمنية بين 4 و 6 أسابيع من بدء بريدنيزولون يتم خلالها التحقق من استجابة بريدنيزولون عن طريق الفم و /أو إعطاء جرعات ميثايل بريدنيزولون في الوريد بالإضافة الى علاج (RAAS نظام-رينين-انجيوتنشين-الديستيزرون (المرضى الذين يحققون شفاء جزئي فقط في 4 أسابيع. يتم تعريف المريض الذي يحقق شفاء كامل في 6 أسابيع كمستجيب متأخر. يتم تعريف المريض الذي لا يحقق شفاء كامل في 6 أسابيع على الرغم من أنه حقق شفاء جزئي في 4 أسابيع على أنه المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون .
شفاء كامل	نسبة بروتين البول /الكرياتينين (استنادًا إلى أول بول صباحي أو عينة بول على مدار 24 ساعة) ≤ 20 ملجم /مليمول (0.2 ملجم /ملجم) أو سالب في شريط القياس اليولي أو في ثلاث أيام متتالية أو أكثر.
شفاء جزئي	نسبة بروتين البول /الكرياتينين (استنادًا إلى أول بول صباحي أو عينة بول على مدار 20 ساعة > (20 0 ولكن أقل من 200 ملغم /مليمول، و، إذا كان متاحًا ، ألبومين الدم ≥ 30 جم /لتر
الإنتكاس	عودة بروتينية النطاق الكلوي. يتم تقييم الإنتكاس في الأطفال بشكل شائع بواسطة شريط قياس البول وبالتالي يتم تعريفه إذا كان المقياس + 3 \geq في 3 أيام متتالية، أو نسبة بروتين البول /الكرياتينين ≥ 200 مجم /مليمول (2مجم /مجم) في عينة بول الصباح الأول، مع أو بدون ظهور الإنتفاخ في طفل حقق في السابق شفاء جزئي أو كامل.
متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للكورتيزون ومثبطات الكالسيوم	عدم وجود شفاء كامل أو جزئي بعد 6 أشهر من العلاج باستخدام مثبطات الكالسيوم بجرعات كافية و /أو مستويات مناسبة.
متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للكورتيزون والأدوية المتعددة	عدم وجود شفاء كامل بعد 12 شهرًا من العلاج مع استخدام علاجان آخران غير الكورتيزون بجرعات قياسية (انظر النص).
مقاومة الكورتيزون الثانوية	الأطفال الذين يستجيبون للكورتيزون في المرحلة الأولية ثم يصابون بانتكاسات لاحقة مقاومة للكورتيزون
متلازمة فقد البروتين الكلوية المتكررة (المنتكسة) بعد زراعة الكلية	طفل يعاني من المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون يُصاب بانتكاسة بروتينية النطاق الكلوي بعد زراعته الكلية في غياب أسباب واضحة و /أو غياب في عملية القدم podocyte في خزعة الكلية. يجب النظر في هذا التشخيص أيضًا في حالة وجود بروتين في البول بشكل مستمر (نسبة بروتين البول /الكرياتينين ≥ 100 مجم / مليمول (1مجم /مجم) في مريض كان يُعاني من عدم وجود البول، أو زيادة في نسبة بروتين البول / الكرياتينين ≥ 100 مجم /مليمول (1مجم /مجم) في مريض يعاني من وجود بروتين في البول بشكل كبير في وقت الزراعة في غياب أسباب واضحة أخرى.



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

المُتابعة والمراقبة	الفحوصات الأولية	الفحوصات
كل ٣ شهور	✓	التاريخ الطبي للمريض -بما في ذلك نتائج تقييمات شريط القياس في المنزل ، والنشاط البدني ، ونوبات الحمى ، والألم ، وعدم الراحة في البطن ، والتورم ، والإرهاق ، والحضور بالمدرسة ، والالتزام بالدواء ، والدورة الشهرية عند المراهقات.
حسب الاقتضاء	✓	-البحث عن عوامل الخطر لأسباب ثانوية (مرض الخلايا المنجلية، نقص المناعة المكتسبة، التهاب الكبد ب، الذئبة الحمراء، الملاريا ، الفيروس القهقري ب 19)
حسب الاقتضاء	✓	-تحقق من الإصابة بالسل في المناطق الموبوءة قبل البدء في تناول الأدوية المثبطة للمناعة
كل ٣ شهور	✓	الفحص البدني -تقييم حالة السوائل بما في ذلك علامات التورم) مثل الاستسقاء والانصباب التاموري والجنب (، الكزاز ، اعتلال العقد اللمفية
كل ٣ شهور	✓	-سمية الدواء) مثل العيون والجلد
كل ٣ شهور	✓	-حالة الهيكل العظمي
حسب الاقتضاء	✓	-مميزات خارج الكلى ، على سبيل المثال ملامح تشوه أو الأعضاء التناسلية الغامضة
كل ١٢ شهراً او حسب الاقتضاء	✓	فحص عصبي كامل وتقييم موحد للحالة المعرفية
كل ١٢ شهراً	✓	حالة البلوغ: مرحلة تانر، حجم الخصية عند الأولاد (في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 10 سنوات)
كل ثلاثة أشهر؛ سنويًا مراقبة ضغط الدم المنتقل على مدار 24 ساعة في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم ، إذا كان ذلك ممكنًا	✓	العلامات الحيوية: ضغط الدم
كل 3 شهور شهريا عند الرضع	✓	مقاييس النمو -مخطط النمو: الطول/الوزن -محيط الرأس <2 سنة. -حساب مؤشر كتلة الجسم وسرعة الطول السنوية



IPNA

International Pediatric Nephrology Association

GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

كل 12 شهر أو حسب الاقتضاء	✓	حالة التطعيم فحص وإكمال، وخاصة البكتيريا المغلفة - المكورات الرئوية والمكورات السحائية والنزلة النزفية والحمى النطاقي إن وجدت
كل ١٢ شهرًا أو حسب الاقتضاء	✓	تاريخ العائلة -المظاهر الكلوية و الخارجية -القرابة
(كل 3 شهور) بشكل متكرر حتى الشفاء	✓ مهم	البول عينة بول (عينة اول بول في الصباح أو بول 24 ساعة: بروتين /كرياتينين)
كل 6-12 شهرًا	✓	تحليل البول بما في ذلك الدم في البول
	مشروط	عينة بول: نسبة الكالسيوم /الكرياتينين، الوزن الجزيئي المنخفض (على سبيل المثال نسبة $\alpha 1$ ميكروجلوبولين /كرياتينين)
كل ثلاثة أشهر) بشكل أكثر تكرارًا حتى الشفاء وفي مرحلة مرض الكلى المزمن (4-5) * كل يوم أو كل يومين عند استخدام مدرات البول بجرعة عالية	✓ مهم	الدم -تعداد الدم الكامل (CBC) الكرياتينين، بي يو ان أو اليوريا -الشوارد او الأملاح) بما في ذلك الكالسيوم المتأين والبوتاسيوم والألبومين المصحح للألبومين إن وجد) -ألبومين الدم ، إجمالي البروتين -تحليل غازات الدم (HCO3) ،
حسب الاقتضاء (قرار سريري)	✓	بروتين سي التفاعلي
كل ثلاثة أشهر) بشكل متكرر في المرحلة الرابعة من مرض الكلى المزمن)	✓	تقييم وظيفة الكلى (سرعة الترشيح)
كل 12 شهرًا) بشكل متكرر في مرضى الكلى المزمن من المرحلة (3-5)	✓	الكالين فوسفاتيس، هرمون الباراثيرويد، مستوى فيتامين د
كل 12 شهر أو حسب الاقتضاء	✓	الملف الدهني (LDL- و HDL الكوليسترول ، الدهون الثلاثية)



IPNA

International Pediatric Nephrology Association

GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

عند التشخيص ثم حسب الاقتضاء، على سبيل المثال ، في حالة الانتكاسات	✓	اختبارات تجلط الدم الأساسية (وقت البروثرومبين (INR)، aPTT ، الفيبرينوجين ، ATIII)، الفحص التفصيلي للخصار في المرضى الذين يعانون من أحداث تجلط الدم المبلغ عنها سابقًا، الخطوط الوريدية المركزية، بروتينية النطاق الكلوي المستمر و / أو زيادة التاريخ العائلي لأحداث التخثر
كل 12 شهرًا أو حسب الاقتضاء وخاصة في المرضى الذين يعانون من بروتينية طويلة	✓	وظائف الغدة الدرقية (T3, FT4, TSH)
في حالة الالتهابات المتكررة	✓	الأجسام المضادة ج (إمونيوجلوبولين ج)
كل 6 أشهر أو حسب الاقتضاء	✓	الجلوكوز / قياس الجلوكوز أثناء فترة الصوم
كل 12 شهرًا أو حسب الاقتضاء	✓	فحص السكر التراكمي (هيموجلوبين آيه ون سي)
حسب الاقتضاء	✓	C3, antinuclear antibodies
حسب الاقتضاء	مشروط	ds-DNA, ENA, ANCA
قبل بريدينزولون وحسب الاقتضاء	✓	اختبارات الكبد الوبائي الفيرة سي (HBS-Ag)، ومضادات التهاب الكبد الوبائي IgG -، والزهري ، وفيرس نقص المناعة المكتسبة
سنويًا أو حسب الاقتضاء	✓	حالة التطعيم بما في ذلك اختبارات عيار الدم
		الجينات
الفحص الجيني الموسع للمرضى الذين يعانون من المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون اعتمادًا على النتائج الجديدة (الجدول 3)؛ تسلسل إكسوم كله إذا أشار قبل الزرع ، إذا لم يتم إجراؤه مسبقًا	✓	تسلسل الجيل التالي للجينات / (NGS) تسلسل Exome الكامل (WES)
		رصد مستوى العلاج



IPNA

International Pediatric Nephrology Association

GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

قياس مستوي تاكروليميس وسايكوسيرين: في الدم مستواهما في اخفض نقطة	-	أسبوعياً خلال فترة المعاييرة (لمدة 4 أسابيع)، وبعد ذلك كل 3 شهور أو حسب الاقتضاء
ام ام اف :حركية حمض الميكوفينوليك (ساعتان)	-	قياس منطقة تحت المنحى بعد 4 أسابيع من العلاج ، وبعد ذلك كل 6-12 شهراً أو حسب الاقتضاء
ريتوكسيماب	-	عدد خلايا CD19 قبل البدء في العلاج، بعد شهر واحد من الجرعة الأولى (اقل مستوى) ، كل 1-3 أشهر حتى استعادة خلايا ب
الستاتينات: الكرياتينين كيناز (CK)	-	إذا كان على علاج الستاتينات : كل 6 شهور
العلاج بالجلوكوكورتيكويد لفترات طويلة	مشروط	فحص العيون للماء الأبيض وضغط العين كثافة المعادن في العظام عن طريق DEXA القطني
الأشعات		
الموجات فوق الصوتية الكلوية: التولد الكلوي وحجم الكلى	✓	عند التشخيص) إلزامياً قبل خزعة الكلى)
الموجات فوق الصوتية للبطن والمساحة الجنبية (استسقاء، انصباب ، تجلط الدم)	✓	حسب الاقتضاء
الموجات فوق الصوتية القلبية (كتلة البطين الأيسر، الانصباب)	✓	كل 12 شهراً في مرضى ارتفاع ضغط الدم أو في حالة التورم الشديد
أشعة الصدر	✓	عند اللزوم



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

	اختياري	
كل ١٢ شهراً او حسب الاقتضاء	✓	الأشعة السينية للمعصم الأيسر (تقييم عمر العظام لدى الأطفال الذين تزيد أعمارهم عن 5 سنوات، التمعدن)
		تحليل الأنسجة
انظر النص: عند التشخيص، وبعد ذلك إذا تم الإشارة إليه : في حالة انخفاض غير واضح السبب في سرعة الترشيح (eGFR) ، زيادة غير مبررة في بروتين البول ، لاستبعاد و / أو مراقبة سمية الكلية CNI خلال فترة العلاج الطويلة (< سنتين)	✓	خزعة كلوية
		تقييم النظام الغذائي
كل ثلاثة أشهر بشكل متكرر عند الرضع والمرضى الذين يعانون من سوء التغذية والمرضى الذين يعانون من مرض الكلى المزمن (4-5)	✓	مراجعة اخصائي التغذية ونصائح اخصائي التغذية فيما يتعلق بتناول الملح والبوتاسيوم والسعرات الحرارية والبروتين
		تقييم الإصابات خارج الكلية
إذا استلزم	✓ إذا استلزم	اعتماداً على المرض الأساسي والسمات الخارجية السريرية الواضحة خارج الكلية: تصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ) مثل صغر الرأس، وتأخر حركي، وتأخر عقلي، وصرع رمع عضلي، ورعاش، وترنح، (تقييم متعدد التخصصات عن طريق طب العيون) مثل الماء الأبيض والماء الأزرق، والضمور البصري، القرنية المخروطية، البقع البقعية، العدسات، الرأفة)، أمراض القلب) مثل عيوب القلب الخلقية(، الغدد الصماء) الأعضاء التناسلية الغامضة، تأخر البلوغ، إنقطاع الطمث الأولي، إضطراب الهوية الجنسية، داء السكري (الأمراض الجلدية) مثل انحلال البشرة الفقاعي (جراحة العظام (الرضفة الغائبة أو ناقصة التنسج، خلل التنسج المُشاشي(، المناعة) أمراض نقص الخلايا التائية (، أمراض الدم) نقص الصفائح الدموية الكبيرة، أجسام دوبلي (السمع) فقدان السمع الحسي

سرعة الترشيح (مل / دقيقة / ١.٧٣ م) = ك * الطول (سم) // كيرياتينين الدم (ملغم/دل) (؛ حيث ان ك عبارة عن ثابت ويساوي ٤١٣.٠ في حالة المرضى الذين يعانون من سوء التغذية أو السمنة لا بد ان يستخدمون المعادلة التي تعتمد على سيستاتين [٢١].
٢ / حسب بحث جيليمان ورفاقه [٢٢]



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

الجدول رقم ٣ : الجينات التي سيتم تضمينها في تسلسل الجيل التالي [8] في طفل لديه المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون.

المرض	الإنضمام	الوراثة	الجين
المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون العائلي والمتفرق (عادة للبالغين)	NM_004924	AD	ACTN4*
المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون	NM_024876	AR	ADCK4*
اضطراب خلقي في الارتباط بالجليكوزيل	NM_019109	AR	ALG1
المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون للأطفال	NM_001330063.2	AR	ANKFY1
تصلب كبيبي بقطعي بؤري FSGS (خاصة بالبالغين)	NM_018685	AD	ANLN
تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS	NM_001025616	AD	ARHGAP24
المتلازمة الكلوية الخلقية	NM_001185078	AR	ARHGDI1A
المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون	NM_006576.3	AR	AVIL
المتلازمة الكلوية، الأفات الجلدية الفقاعية قبل الحكة ، الصمم العصبي الحسي ، تضيق القناة الدماغية الثانية ، ضمور الأطراف ، وثلاسيميا طفيفة	NM_004357	AR	CD151
تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS / المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون	NM_012120	AD/AR	CD2AP
إلتهاب كبيبات الكلى التكاثرية الغشائية MPGN من النوع الثاني والمتلازمة الكلوية	NM_000186	AR	CFH
مرض دينتس +/- تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS +/- فرط كالسيوم البول وتحصي الكلية	NM_001127898.4	XR	CLCN5
مرض ألبرت /تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS	NM_000091	AR	COL4A3*
مرض ألبرت /تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS	NM_000092	AR	COL4A4
مرض ألبرت /تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS	NM_000495	XR	COL4A5*
مرض الميتوكوندريا /اعتلال الكلية المعزول	NM_015697	AR	COQ2
المتلازمة الكلوية +/- الصمم الحسي العصبي :تصلب كبيبي منتشر DMS	NM_182476	AR	COQ6
المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون	NM_173689	AR	CRB2*



IPNA

International Pediatric Nephrology Association

GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

CUBN	AR	NM_001081	بروتينيه النطاق الكلوي المتقطع في النطاق الكلوي المتقطع مع الصرع
DGKE*	AR	NM_003647	متلازمة انحلال الدم اليوريمي، متلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون
DLC1	AR	NM_182643.3	المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون والمستجيبة له عند الأطفال والبالغين
E2F3	AD	NM_001949	تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS + التخلف العقلي (حذف كل الجين)
EMP2	AR	NM_001424	المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون والمستجيبة له في اول مراحل الطفولة
FAT1	AR	NM_005245.4	مزيج من المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون، توسع أنبوبي، دموية البول.
FN1	AD?	NM_212482.3	اعتلال كبيبات الفبرونكتين
GAPVD1	AR	NM_001282680.3	البداية المبكرة للمتلازمة الكلوية
INF2	AD	NM_022489	المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون العائلي والمتقطع، الاعتلال العصبي المرتبط بـ Chargot-Marie-Tooth والمرتبط بـ FSGS القضي بؤري
ITGA3	AR	NM_002204	مرض الرئة الخلالي الخلقي، ومتلازمة الكلوية، وانحلال البشرة الفقاعي المعتدل
ITGB4	AR	NM_000213	انحلال البشرة الفقاعي ورتق بواب المعدة + تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS
ITSN1	AR	NM_003024.3	المتلازمة الكلوية الخلقية / المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون / المتلازمة الكلوية المستجيبة للكورتيزون (مع مرض التغير الحد الأدنى / تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS في عينة الكلية
ITSN2	AR	NM_019595.4	المتلازمة الكلوية المستجيبة للكورتيزون / المتلازمة الكلوية المعتمدة على الكورتيزون (مع مرض التغير الحد الأدنى إلتهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي MPGN في عينة الكلية)
KANK1	AR	NM_015158	المتلازمة الكلوية المستجيبة للكورتيزون
KANK2	AR	NM_015493	المتلازمة الكلوية المستجيبة للكورتيزون / المتلازمة الكلوية المعتمدة على الكورتيزون ± دموية البول



IPNA

International Pediatric Nephrology Association

GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

KANK4	AR	NM_181712	المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون +دموية البول
KIRREL1	AR	NM_018240.7	المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون
LAGE3	AR	NM_006014.4	المتلازمة الكلوية مع صغر الرأس الأولي
LAMA5	AR	NM_005560.6	المتلازمة الكلوية للأطفال
LAMB2*	AR	NM_002292	متلازمة بيرسون
LCAT	AR	NM_000229.2	مرض نوروم
LMNA	AD	NM_170707	الحتل الشمعي الجزئي العائلي +تصلب كببي قطعي بؤري FSGS
LMX1B*	AD	NM_002316	متلازمة الرضفة والأظافر بالإضافة الى تصلب كببي قطعي بؤري FSGS بدون مشاكل خارج الكلية
MAFB	AD	NM_005461.5	تصلب كببي قطعي بؤري FSGS مع متلازمة دوان التراجع
MAGI2	AR	NM_012301.4	المتلازمة الكلوية +/- ضعف عصبي
MMACHC	AR	NM_015506.3	نقص الكوبالامين C ، تي ام ا ومتلازمة الكلوية
MYO1E*	AR	NM_004998	المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون العائلي
NEU1	AR	NM_000434.4	داء الكلية (مرض سايليدوسيز من النوع الثاني +المتلازمة الكلوية للأطفال)
NPHP4	AR	NM_015102.5	سحاف الكلية الطفلي العائلي مع تصلب كببي قطعي بؤري FSGS وبروتينية النطاق الكلوي
NPHS1*	AR	NM_004646	المتلازمة الكلوية الخلقية/المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون
NPHS2*	AR	NM_014625	المتلازمة الكلوية الخلقية، المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون
NUP85	AR	NM_024844.5	المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون
NUP93*	AR	NM_014669	المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون عند الأطفال
NUP107*	AR	NM_020401	المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون عند الأطفال



IPNA

International Pediatric Nephrology Association

GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

NUP160	AR	NM_015231.2	المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون
NUP205	AR	NM_015135	المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون عند الأطفال
NXF5	XR	NM_032946	تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS مع المشاركة في فصل اضطراب كهربائية القلب
OCRL*	XR	NM_000276	مرض دنت 2-، متلازمة لوي ، ±تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS ، بروتينية النطاق الكلوي
OSGEP	AR	NM_017807.4	المتلازمة الكلوية مع صغر الرأس الأولي
PAX2	AD	NM_003987	تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS عند البالغين دون مظاهر خارج الكلية
PDSS2	AR	NM_020381	متلازمة لي
PLCe1	AR	NM_016341	المتلازمة الكلوية الخلقية /المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون
PMM2	AR	NM_000303	اضطراب خلقي في الارتباط بالجليكوزين
PODXL*	AD	NM_005397	تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS
PTPRO	AR	NM_030667	المتلازمة الكلوية
SCARB2	AR	NM_005506	متلازمة الرمع العضلي والفشل الكلوي ±فقدان السمع
SGPL1	AR	NM_003901.4	قصور الكظري الأولي ومتلازمة الكلى المقاومة للكورتيزون
SMARCAL1	AR	NM_014140	شيمكي خلل التنسج المناعي العظمي
SYNPO	AD	NM_007286	تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS المتقطع (الطفرات المروجة)
TBC1D8B	XR	NM_017752.3	البدية المبكرة للمتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون مع تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS
TNS2	AR	NM_170754.3	المتلازمة الكلوية المستجيبة للكورتيزون /المتلازمة الكلوية المعتمدة على الكورتيزون مع مرض التغير الحد الأدنى /تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS /تصلب كبي منتشر DMS في عينة الكلية
TP53RK	AR	NM_033550.4	المتلازمة الكلوية مع صغر الرأس الأولي
TPRKB	AR	NM_001330389.1	المتلازمة الكلوية مع صغر الرأس الأولي



IPNA

International Pediatric Nephrology Association

GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

TRPC6*	AD	NM_004621	المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون العائلي والمتقطع (شكل رئيسي للبالغين)
TTC21B	AR	NM_024753	تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS مع تأثير خلقي انبوبي
WDR73	AR	NM_032856	متلازمة جالواي-موات (صغر الرأس و المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون)
WT1*	AD	NM_024426	المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون المتفرقة (الأطفال: قد تترافق مع الأعضاء التناسلية غير الطبيعية)؛ متلازمة دينيس دراش وفريزر
XPO5	AR	NM_020750	المتلازمة الكلوية المقاومة للكورتيزون في الطفولة
ZMPSTE24	AR	NM_005857	خلل التنسج السنخي الخلقي مع تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS
MYH9	AD/assoc.	NM_002473	المرض المرتبط بطفرة MYH9 متلازمات ابشتاين وفختنر
APOL1*	G1, G2 risk alleles	NM_003661	زيادة القابلية للإصابة ب تصلب كبيبي قطعي بؤري FSGS والفشل الكلوي لدى الأمريكيين من أصل أفريقي والأمريكيين من أصل إسباني والأفراد المنحدرين من أصل أفريقي



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

الجدول رقم ٤ : تقييم المضاعفات الشائعة المتعلقة بالأدوية والآثار الجانبية على المرضى

نوع الدواء	الآثار الجانبية المتعلقة بالأدوية الشائعة	الوقاية
الكل	الالتهابات المتكررة (البكتيرية والفيروسية والفطرية)	أقل جرعة ممكنة من ادوية مثبطات المناعة مع مراقبة مستوى العلاج. التطعيم (إن أمكن)
جلايكورتيكويدز	متلازمة كوشينج ارتفاع الضغط الحساسية المفرطة للجلوكوز تأخر النمو انخفاض كثافة المعادن في العظام إعتام عدسة العين، الجلوكوما المشاكل السلوكية	استخدام جلايكورتيكويدس بعناية عدم استخدام لمدة طويلة استخدام عوامل تجنب الستيرويد
مضادات السيكلوسبورين CNI خاصة بعقار التاكروليمس الخاصة بعقار السيكلوسبورين	ارتفاع ضغط الدم سمية كلوية السمية العصبية (رعاش) تشنجات الساق نقص مغنيزيوم الدم التفاعل مع أدوية أخرى حساسية مفرطة للجلوكوز ومرض السكري فرط الشعر تضخم اللثة	أقل جرعة ممكنة من ادوية مثبطات المناعة مع مراقبة مستوى العلاج. تخفيض الجرعة في حالة الآثار الجانبية الكبيرة.
ام ام اف	أمراض الدم: -نقص كريات الدم البيضاء / نقص عدد النيوتروفيل -نقص شامل لجميع كريات الدم مشاكل الجهاز الهضمي (الغثيان والقيء وآلام البطن والإسهال) فقدان الوزن المشاكل الجلدية: -ثوبيل -ورم الجلد المشاكل العصبية: -الصداع -تتمل - تشنجات الساق	أقل جرعة ممكنة من ادوية مثبطات المناعة مع مراقبة مستوى العلاج حماية إضافية من أشعة الشمس /الأشعة فوق البنفسجية
ريتوكسيماب	التهابات محددة -الالتهاب الرئوي الكيس الرئوي -التهاب الكبد الوبائي ب و التهاب الكبد المدهام (الخاطف) نقص قاماقلوبولين في الدم نقص عدد كريات الدم البيضاء / نقص عدد النيوتروفيل، نقص شامل لجميع لكريات الدم تفاعلات التسريب الحادة -وذمة وعائية -تشنج قصبي -الشرى (شرية) اعتلال ببيضاء الدماغ البؤري متعدد البؤر (PML) ، الناجم عن فيروس JCI	الوقاية بإعطاء الكورتيموكسازول لقاح التهاب الكبد الوبائي ب مداواة سابقة لإعطاء العلاج



IPNA

International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

