

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

Arabic Translators and Reviewers: Naif f Abdul Majeed , Abdulaziz A. Alshathri, Maryam Zeinelabdin, Haydar Nasser, Ali Aldajani, Muneera Alabdulqader, Abdullah Alabbas, Magbul Maghfuri, Ashraf Almuzain, , Suleman Alrezgan , Abdulaziz AlHassan, , Ghada Alzahrany , Areej Alghamdi, Nahla Allam, Sulaiman almohaimeed, Rawan Farghal, khalid alhasan

توصيات الممارسة السريرية للجمعية الدولية لأمراض الكلى للأطفال (IPNA) لتشخيص ومعالجة متلازمة فقد البروتين الكلوية – المستجيبة أدوية الستيرويد (SSNS)

ترجمة بواسطة : نايف فهد عبدالمجيد, عبدالعزيز عبدالله الشثري , مريم زين العابدين, حيدر ناصر, علي الدجاني, منيرة العبدالقادر, عبدالله آل عباس, مقبول مغفوري , أشرف المزين, سليمان الرزقان, غادة الزهراني, أريج الغامدي, نهله علام, سليمان المحيميد, روان فرغل, خالد الحسن

توصيات الممارسة السريرية للجمعية الدولية لأمراض الكلى للأطفال (IPNA) لتشخيص ومعالجة متلازمة فقد البروتين الكلوية – المستجيبة أدوية الستيرويد (SSNS)

أغنيس تراوتمان¹. أوليفيا بوير². إليزابيث هودسون³. أرفيند باجا⁴. ديبى س. جيبسون⁵. سوزان صموئيل⁶ جاك ويتزيل⁷. خالد الحسن⁸. سوشميता بانيرجي⁹. راجندرا بهيما¹⁰. ملفين بونيلا فليكس¹¹. فرانسيسكو كانو¹². مارتن كريستيان¹³. ديبرا هان¹⁴. لي قونق كانق¹⁵. كوشي ناكانيشي¹⁶. هشام صفوح¹⁷. هوارد تراختمان¹⁸. هونق زو¹⁹. وندي كوك²⁰. مارينا فيفارييلي²¹. ديتر هافنر²²

.. نيابة عن الرابطة الدولية لأمراض الكلى للأطفال

استلمت في: ١٥ حزيران (يونيو) ٢٠٢٢ / روجعت في: ٣ آب (أغسطس) ٢٠٢٢ / قبلت في: ٢٢ آب (أغسطس) ٢٠٢٢

المؤلفون

١. قسم أمراض الكلى للأطفال، مركز طب الأطفال والمراهقين، جامعة هايدلبرغ، ألمانيا
٢. قسم أمراض الكلى عند الأطفال، المركز المرجعي للمتلازمة الكلوية مجهولة السبب عند الأطفال والبالغين، معهد إيماجين، جامعة باريس، مستشفى نيكر للأطفال، APHP، باريس، فرنسا
٣. كلى وزراعه كوكرين، مركز أبحاث الكلى، مستشفى الأطفال في ويستميد، سيدني، أستراليا
٤. قسم أمراض الكلى، قسم طب الأطفال، معهد عموم الهند للعلوم الطبية، نيودلهي، الهند
٥. قسم طب الأطفال، قسم أمراض الكلى، جامعة ميتشيغان، آن آربور، ميشيغان، الولايات المتحدة الأمريكية
٦. قسم أمراض الكلى للأطفال، قسم طب الأطفال، معهد أبحاث مستشفى الأطفال في ألبرتا، جامعة كالجارى، كندا
٧. قسم أمراض الكلى، المركز الطبي بجامعة رادبود، نيميغن، هولند
٨. قسم طب الأطفال، كلية الطب، جامعة الملك سعود، الرياض، المملكة العربية السعودية
٩. قسم أمراض الكلى للأطفال، معهد صحة الطفل، كولكاتا، الهند
١٠. جامعة كوازولو ناتال، ديربان، جنوب إفريقيا
١١. قسم طب الأطفال، جامعة بورتوريكو - حرم العلوم الطبية، سان خوان، بورتوريكو
١٢. قسم أمراض الكلى للأطفال، مستشفى لويس كالفو ماكينا للأطفال، جامعة تشيلي، سانتياغو، تشيلي
١٣. وحدة كلى الأطفال، مستشفى نوتنغهام للأطفال، نوتنغهام، المملكة المتحدة
١٤. قسم أمراض الكلى للأطفال، قسم طب الأطفال، مستشفى الأطفال في ويستميد، سيدني، أستراليا
١٥. قسم أمراض الكلى للأطفال، قسم طب الأطفال، مستشفى الأطفال بجامعة سيول الوطنية
١٦. قسم صحة الطفل ورفاهيته (طب الأطفال)، كلية الطب العليا، جامعة ريوكيوس، أوكيناوا، اليابان
١٧. وحدة أمراض الكلى للأطفال، كلية الطب، جامعة القاهرة، مصر
١٨. جامعة ميشيغان، قسم طب الأطفال، قسم أمراض الكلى، آن آربور، ميشيغان، الولايات المتحدة الأمريكية
١٩. قسم أمراض الكلى، مستشفى الأطفال بجامعة فودان، شنغهاي، الصين
٢٠. صندوق المتلازمة الكلوية (NEST)، سومرست، المملكة المتحدة
٢١. قسم أمراض الكلى وغسيل الكلى، قسم التخصصات الدقيقة للأطفال، مستشفى بامبينو جيسو للأطفال، روما، إيطاليا

٢٢. قسم أمراض الكلى والكبد والتمثيل الغذائي لدى الأطفال ، مستشفى الأطفال في كلية هانوفر الطبية ، هانوفر ومركز الأمراض النادرة ، كلية هانوفر الطبية ، هانوفر ، ألمانيا

نبذه مختصره

متلازمة فقد البروتين الكلوية البدائية (مجهولة السبب) هي أكثر الأمراض الكبيبية شيوعا لدى الأطفال والتي تصيب من ١.١٥ إلى ١٦.٩ من كل ١٠٠,٠٠٠ طفل سنويا على مستوى العالم. وهي تتميز بفقد البروتين الحاد في البول بالإضافة الى نقص ألبومين الدم، و/او وجود الوذمة (تورم الجسم). يستجيب ما يقرب ٨٥-٩٠ ٪ من الحالات استجابة كاملة في غضون ٤-٦ أسابيع للعلاج بمجموعه ادوية الستيرويد، عندئذ تسمى المتلازمة بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد (SSNS). من هؤلاء ينتكس حوالي ٧٠-٨٠ ٪ انتكاسة واحدة على الأقل أثناء المتابعة، وسيعاني ما يصل إلى ٥٠ ٪ من هؤلاء المرضى من انتكاسات متكررة أو يصبحون معتمدين على الستيرويد للحفاظ على حاله التعافي. ولكن لا تزال جرعة ومدة العلاج بالستيرويد اللازمة لإطالة الوقت بين الانتكاسات موضوعا قابلا للكثير من النقاش، قد يؤدي العلاج المطول بالستيرويد لتعرض المرضى للكثير من الآثار الجانبية للستيرويد. ولتجنب ذلك يتم استخدام عدد من الأدوية الأخرى المثبطة للمناعة مع وجود اختلاف ملحوظ في طريقة اختيار هذه الأدوية وتوقيت إدخالها أثناء فترة المرض. لذلك هناك حاجة ملحة إلى وجود توصيات ممارسة سريرية دولية قائمة على الأدلة (CPRS) لتوجيه طريقه العلاج وللحد من تباينه. لهذا كونت الجمعية الدولية لأمراض الكلى للأطفال (IPNA) فريقا من خبراءها مكون من أطباء كلى اطفال، وأطباء كلى البالغين، وممثلين للمرضى وذلك لوضع توصيات لممارسة سريرية دولية شاملة قائمة على الأدلة (CPRS) لتشخيص وعلاج متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد SSNS لدى الأطفال. وبعد ان أجرى الفريق مراجعة منهجية لما نشر من دراسات سابقة حول ١٢ سؤالاً ذات صلة سريرية (المريض والمجموعة، التدخل، المقارنة، النتائج)، تمت صياغة التوصيات وتصنيفها رسميا وذلك خلال العديد من الاجتماعات المرئية. وتمت ادخال تعريفات جديدة لنتائج العلاج وذلك للمساعدة في تغيير طريقه العلاج. وتم وضع توصيات لصياغة اسئلة البحوث المستقبلية الهامة.

الكلمات الرئيسية

المتلازمة الكلوية المستجيبة للستيرويد SSNS، الأطفال، المتلازمة الكلوية المتكررة الانتكاس ، المتلازمة الكلوية المعتمدة على الستيرويد ، الآثار السلبية للستيرويد ، طب الأطفال ، مثبطات المناعة.

مقدمة

المتلازمة الكلوية مجهولة السبب (INS)، التي تتميز بفقد البروتين الحاد في البول، بالإضافة لنقص ألبومين الدم، و/أو وجود الودمة (تورم الجسم) هي أكثر أمراض الكبيبات شيوعًا عند الأطفال وتصيب من ١.١٥ إلى ١٦.٩ لكل ١٠٠,٠٠٠ طفل ويختلف ذلك حسب العرق والمنطقة [١, ٢] وفي الخمسينيات من القرن التاسع عشر تم اكتشاف أن أدوية الستيرويد فعال لهذه المتلازمة ويؤدي لاستجابة كاملة واختفاء كامل للبروتين في البول، قبل ذلك كانت وفيات المتلازمة الكلوية في مرحلة الطفولة (NS) مرتفعة (حوالي ٤٠٪) وذلك بسبب إما الإصابة الحادة للكلية (AKI)، أو أمراض الكلى المزمنة (CKD)، أو الالتهابات العامة، أو حتى حدوث الانسداد التجلطي. ووجد أيضا أن أغلب الأطفال المصابين (حوالي ٨٥٪) يظهرون استجابة كاملة واختفاء كامل للبروتين في البول في غضون ٤-٦ أسابيع بالاستخدام اليومي للبريد يزلون/البريدنيزون (PDN)، في هذا الحال يسمى مرضهم بمتلازمة فقد البروتين المستجيبة للستيرويد (SSNS). ولكن ينتكس منهم حوالي ٧٠-٨٠٪ انتكاسة واحدة على الأقل أثناء المتابعة. وسيعاني ما يصل إلى ٥٠٪ من هؤلاء المرضى من انتكاسات متكررة أو يصبحون معتمدين على الستيرويد لاستمرار حاله التعافي [٣, ١-٥]. متلازمة فقد البروتين الكلوية مجهولة السبب (INS) والمستجيبة للستيرويد SSNS التي تبدأ في الطفولة قد تشفى تلقائيا بعد البلوغ، ولكن تبقى نسبة ١٠-٣٠٪ من المرضى تستمر معهم الانتكاسات الى سن الرشد [٦-٨]. ولا يلزم إجراء خزعة الكلى بشكل روتيني للأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين المستجيبة للستيرويد SSNS لأنها غير مفيدة لتحديد العلاج أو للتكهن بمسيرة المرض في المستقبل. ولو عملت الخزعة الكلوية فالتشخيصات الأكثر شيوعًا هي مرض قليل التغييرات النسيجية (MCD) والتي تظهر إما الحد الأدنى من التغييرات، مثل تسطح زوائد اقدام خلايا مرشحات الكلى، أو تكاثر وسطي خفيف مع ترسيب البروتين المناعي (م) IgM، أو أقل شيوعًا تصلب الكبيبات البؤري والجزئي (FSGS) [٩].

علاج مرضى المتلازمة الكلوية المستجيبة للستيرويد متكرر الانتكاس SSNS هو تحدٍ كبير. لان الاستخدام الطويل أو المتكرر للجرعات العالية من الستيرويد يؤدي الى سمية الستيرويد وتدني نوعية الحياة (QOL) [١٠]. وعلى الرغم من وجود العديد من الأدوية التي تساعد على تجنب الستيرويد، ولكنها هي أيضا يمكن أن تسبب اعراض جانبية كبيرة [١١-١٤]. من المهم معرفه ان هدفنا على المدى الطويل من علاج مرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية (NS) هو منع الانتكاسات مع تقليل الآثار الجانبية للأدوية وتحسين نوعية الحياة QOL.

الى الآن لا توجد توصيات دولية، قائمة بشكل منهجي على الأدلة حول تشخيص وعلاج الأطفال الذين يعانون من المتلازمة الكلوية المستجيبة للستيرويد SSNS باستثناء وثيقة واحده من KDIGO (تحسين النتائج العالمية لأمراض الكلى) [١٥]. ولهذا كونت الجمعية الدولية لطب أمراض الكلى للأطفال (IPNA) مجموعة عمل توصيات الممارسة السريرية (CPR) في أكتوبر ٢٠١٩ وذلك لوضع توصيات الممارسة السريرية لتشخيص وعلاج الأطفال الذين يعانون من المتلازمة الكلوية المستجيبة للستيرويد SSNS. يقدم هذا المشروع التوجيهي توصيات معتمده على الأدلة لعلاج ومقاربه عمليه لمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد SSNS. كما يقدم أيضا تعاريف جديده لنتائج العلاج تختلف عن سابقتها، على سبيل المثال، تختلف عن تعاريف KDIGO (تحسين النتائج العالمية لأمراض الكلى) وذلك للمساعدة في توجيه تغيير العلاج وذلك من أجل تقليل الانتكاسات وفي نفس الوقت تقليل سمية الأدوية. وأيضا يقدم المشروع توصيات للبحوث المستقبلية لتحسين حالات الأطفال المصابين بمرض المتلازمة الكلوية مجهولة السبب (INS).

نظرة عامة على المشروع التوجيهي

لقد تابعنا RIGHT (بنود الإبلاغ عن إرشادات الممارسة في الرعاية الصحية) [١٦]. وتم تكوين ثلاث مجموعات: مجموعته قيادة أساسية ومجموعة خبراء خارجيين ولجنة تصويت. تتألف المجموعة الأساسية من ١٦ عضوًا من أعضاء الجمعية الدولية لطب أمراض الكلى للأطفال (IPNA)، من أطباء أمراض كلى الأطفال وأطباء أمراض الكلى لدى البالغين وأخصائيين أوبئة، وممثلون للمرضى. الخبرات والمسؤوليات الفردية لأعضاء المجموعة الأساسية بينت في الجدول التكميلي رقم ١S. وشملت مجموعة الخبراء الخارجيين ثلاثة ممثلين للمرضى، طبيب أطفال عام، أخصائيين اثنين في الغدد الصماء لدى الأطفال، خبيرين في المرحلة الانتقالية، وثلاثة خبراء تغذية. وقد ناقش ممثلو المرضى المخطوطة المعدة من قبل أعضاء المجموعة الأساسية مع مرضاهم ومع جمعيات العائلة المحلية وبعد ذلك ضمنت اقتراحاتهم في المخطوطة. ضمت مجموعته التصويت ٣٢ طبيباً لكلى الأطفال بحيث يكون هناك من ٣ الى ٧ ممثلين عن كل جمعية إقليمية تابعه للجمعية الدولية لطب أمراض الكلى للأطفال (IPNA) من ذوي الخبرة في معالجه متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد SSNS عند الأطفال. وتم ذلك عن طريق استبيان إلكتروني وفيه سئل أعضاء مجموعته التصويت عن مستوى موافقتهم على الموضوعات بمقياس مكون من ٥ نقاط (لا أوافق بشده، لا أوافق، محايد، اوافق، اوافق بشدة) (طريقة دلفي). بالنسبة للموضوعات التي فشلت في تحقيق مستوى ٧٠٪ من الاجماع، تمت إعادة تقييم التوصيات وتعديلها من قبل المجموعة الأساسية قبل التصويت عليها مرة أخرى من قبل لجنة التصويت حتى يتم تحقيق مستوى إجماع اعلى من ٧٠٪.

تطوير أسئلة PICO

قمنا بتطوير أسئلة PICO (المريض أو السكان المعنيين، التدخل، المقارنة، النتيجة على النحو التالي [١٧]: السكان: الأطفال (أكثر من ٣ أشهر وأقل من ١٨ سنة) المصابين بالمتلازمة الكلوية المستجيبة للستيرويد (SSNS) التدخلات والمقارنات: مقارنة العلاج مع عدم وجود علاج أو علاج آخر أو دواء وهمي النتائج التي تم تناولها: توصيات للعلاج، ولمتابعة الأطفال المصابين بالمتلازمة الكلوية المستجيبة للستيرويد (SSNS) (بما في ذلك فاعلية تحفيز الاستجابة والاثار الجانبية للأدوية). تم ايضا مراجعه تعاريف المتلازمة الكلوية وادخال تعريف جديد لمالات المرض.

مراجعته الدراسات

تم البحث في قاعدة بيانات PubMed عن الدراسات المنشورة بحلول ١١ يناير ٢٠٢٢؛ تضمن البحث جميع المراجعات المنهجية للدراسات التجريبية العشوائية المحكمة (RCTs) حول علاج متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد لدى الأطفال SSNS، وأيضا التجارب المستقبلية غير المنضبطة، والدراسات القائمة على الملاحظة، ودراسات التسجيل حول تشخيص وعلاج الأطفال المرضى بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد SSNS، وقد اقتصر البحث على الدراسات البشرية المنشورة باللغة الإنجليزية. وحيثما أمكن، تم الاستشهاد بالتحليلات الفوقية للدراسات التجريبية العشوائية المحكمة (RCTs) لمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد لدى الأطفال SSNS من مراجعه كوكرين

والتي اعتمدت نسب المخاطر (RR) مع فترات ثقة (CI) ٩٥٪ والمحدثة في عام ٢٠٢٠ [١٠، ١٢]. لتفاصيل أكثر ولملخص المنشورات المستخدمة لهذا التجارب العشوائية المحكمة CPR انظر المواد التكميلية (الجدول التكميلية S2-S١).

نظام الدرجات

اتبعنا نظام درجات الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال [١٨] (الشكل ١). صنفت جودة الأدلة اما عالية (أ)، او متوسطة (ب)، او منخفضة (ج)، او منخفضة جدًا (د)، أو غير قابلة للتطبيق (س). والأخير يشير إلى حالات استثنائية حيث لا يمكن إجراء دراسات التحقق من الصحة بسبب ان

الشكل ١ مصفوفة لتصنيف الأدلة وتعيين قوة التوصيات كما هو مستخدم حاليًا من قبل الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال مستنسخة بإذن من [٢٣] نوعيه الأدلة المجمع

عند ترجح احتماليه المنفعة والضرر عند تعادل احتماليه المنفعة والضرر

توصيه ضعيفة (تعتمد على التوازن بين المنفعة والضرر)	توصيه قوية	المستوى أ للتدخل: تجربة جيدة التصميم والتنفيذ، تحليل فوقي على السكان المعنيين للتشخيص: دراسات المعيار الذهبي المستقلة على السكان المعنيين
	توصيه متوسطة	المستوى ب دراسات تجريبية أو تشخيصية مع عيوب طفيفة. دراسات متعددة ذات نتائج متسقة قائمة على الملاحظة
		المستوى ج دراسة فردية أو دراسات قليلة قائمة على الملاحظة أو دراسات متعددة ذات نتائج غير متسقة أو فيها عيوب كبيره
لا يمكن اعطاء توصيات	توصيه ضعيفة (مبنيه على دليل ذي جوده ضعيفة)	المستوى د رأي الخبراء، تقارير حالة، التفكير المنطقي من المبادئ الأولية
	توصيه قوية توصيه متوسطة	المستوى س حالات استثنائية حيث لا يمكن إجراء دراسات التحقق من الصحة لان المنفعة أو الضرر واضحة وجليه

الفائدة والضرر واضح وجلي استخدم الحرف (س) لتصنيف موانع استخدام التدخلات العلاجية ومؤشرات السلامة وصنفت قوة التوصية على أنه اما قوية أو معتدلة أو ضعيفة أو تقديريه (حيث لا يمكن تقديم أي توصية).

توصيات الممارسة السريرية

التعاريف والتشخيصات

التعريفات

- نوصي باستخدام التعريفات الواردة في الجدول ١ لتشخيص وعلاج الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد (الدرجة س، توصية متوسطة).

الدليل والأساس المنطقي تتفق التعريفات الواردة في هذه التوصيات للممارسة السريرية مع توصيات IPNA السريرية التي تم نشرها مسبقاً لتشخيص وعلاج الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للستيرويد [١٩]. المبادئ التوجيهية للنتائج العالمية لأمراض الكلى ٢٠٢١ لإدارة الأمراض الكبيبية [١٥,٢٠] بالإضافة إلى ذلك، يتم توفير تعريفات جديدة لنتائج العلاج للمساعدة في توجيه تغيير العلاج، على سبيل المثال، إدخال أدوية تجنيب الستيرويد. وتجدر الإشارة إلى أن المرضى الذين يعانون من استجابة متأخرة، أي فترة الشفاء بين ٤ و ٦ أسابيع من البريدنيزون، يتم تعريفهم على أنهم "مستجيب متأخر لمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد" ويجب علاجهم على أنهم متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد، ولكن يتوقعون مسارًا أكثر خطورة.

الجدول ١ التعريف

المصطلح	التعريف
بروتين البول النطاق الكلوي ^أ	نسبة البروتين/الكرياتينين في البول ≥ 200 مجم / مليمول (٢ مجم/مجم) في بول الصباح الأول، البروتين في البول ≥ 1000 مجم/م ^٢ /يوم في عينة بول على مدار ٢٤ ساعة تقابل ٣+ (٣٠٠-١٠٠٠ مجم/ديسيلتر) (أو ٤+ ≥ 1000 مجم/ديسيلتر) بواسطة شريط قياس البول
متلازم فقد البروتين الكلوية	فقد البروتين في البول المدى الكلوي ونقص ألبومين الدم (مستوى ألبومين الدم < 30 جم/لتر) أو الانتفاخ عندما لا يتوفر مستوى الألبومين في الدم
شفاء كامل	نسبة بروتين /الكرياتينين في البول (استنادًا إلى أول بول صباحي أو عينة بول على مدار ٢٤ ساعة) ≤ 20 مجم/مليمول (٠.٢ ملجم/ملجم) أو نتيجة سالبة في شريط القياس البولي في ثلاث أيام متتالية أو أكثر.
شفاء جزئي	نسبة البروتين/الكرياتينين في البول (استنادًا إلى أول بول صباحي أو عينة بول على مدار ٢٤ ساعة) < 20 لكن > 200 مجم/مليمول (٠.٢ مجم/مجم لكن > 2 مجم/مجم)، و الألبومين الدم ≥ 30 جم/لتر
متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد	شفاء كامل في غضون ٤ أسابيع من العلاج ب البريدنيزون أو البريد يزولون بجرعة قياسية ٦٠ (مجم/م ^٢ / يوم أو ٢ مجم/كج / يوم، بحد أقصى ٦٠ مجم / يوم).
متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للستيرويد	عدم وجود شفاء كامل في غضون ٤ أسابيع من استخدام علاج بريد يزولون بجرعه قياسية
فترة التأكد	الفترة الزمنية بين ٤ و ٦ أسابيع من بدء البريدنيزون أو البريد يزولون يتم خلالها التحقق من استجابة عن طريق البريدنيزون بالفم و/أو إعطاء جرعات ميثايلبريدنيزولون في الوريد بالإضافة إلى علاج مثبتات نظام - رينين - انجيوتنسين- ألدستيرون. المرضى الذين يحققون شفاء جزئي فقط في ٤ أسابيع. يتم تعريف المريض الذي يحقق شفاء كامل في ٦ أسابيع كمستجيب متأخر. يتم تعريف المريض الذي لا يحقق شفاء كامل في ٦ أسابيع بالرغم من انه حقق شفاء جزئي في ٤ أسابيع على انه متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للستيرويد.

متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للاستيريرويد المستجيب المتأخر	مريض يحقق شفاء كامل خلال فترة التأكيد (أي ما بين ٤ إلى ٦ أسابيع من علاج البريدنيزون أو الريدنيزولون) في بداية متلازمة فقد البروتين الكلوية
الانتكاس	عودة لتواجد الزلال البولي و يتم تقييم الانتكاس في الأطفال بشكل شائع بواسطة شريط قياس البول وبالتالي يتم تعريفه اذا كان المقياس $\leq +3$ في ثلاث أيام متتالية، أو نسبة بروتين البول /الكرياتينين ≤ 200 مجم /مليمول (٢ مجم /مجم) في عينة بول الصباح الأولى، مع أو بدون ظهور انتفاخ في طفل حقق في السابق شفاء جزئي أو كامل
متلازمة فقد البروتين الكلوية قليلة الانتكاس	>2 انتكاسات في الأشهر ٦ بعد الشفاء من الإصابة الأولى أو أقل من ٣ انتكاسات في أي فترة ١٢ شهرًا لاحقة
متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس	≥ 2 انتكاسات في أول ٦ أشهر بعد الشفاء من الإصابة الأولى أو ≥ 3 انتكاسات في أي ١٢ شهرًا
متلازمة الكلوية المعتمدة على الستيرويد	مريض مصاب بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد ويعاني من انتكاسين متتاليين خلال العلاج البريدنيزون /البردنيزولون الموصي به في الإصابة الأولى أو في حالة الانتكاس أو خلال ١٤ يومًا من توقف العلاج
سمية الستيرويد	السمنة المتفاقمة/ زيادة الوزن. ارتفاع ضغط الدم المستمر، ارتفاع السكر في الدم، اضطرابات سلوكية/نفسية، اضطراب في النوم، اختلال في الطول (سرعة الطول أقل من ٢٥٪ و/أو طول أقل من ٣٪ في طفل يتمتع بنمو طبيعي قبل بدء العلاج بالستيرويد
شفاء مستديم	ملاحم كوشينج، الماء الأزرق بالعين، اعتام عدسة العين، آلام العظام، مرض نقصان الدم المزود للعظام لا توجد انتكاسات على مدى ١٢ شهرًا مع العلاج أو بدونه
متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للاستيرويد مستقرة على العلاج	قلما تحدث الانتكاسات أو الشفاء المستديم أثناء استخدام أدوية تثبيط المناعي في حالة عدم وجود سمية مرتبطة بالأدوية
متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للاستيرويد غير مستقرة على العلاج	متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس على الرغم من استخدام أدوية تثبيط المناعة أو وجود أعراض سمية مرتبطة بالأدوية
مقاومة الستيرويد الثانوية	الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد في المرحلة الأولية ثم يصابون بانتكاسات لاحقة مقاومة للستيرويد
الانتكاس المعقد	انتكاسة تتطلب دخول المستشفى بسبب واحد أو أكثر مما يلي: الانتفاخ الشديدة، الجفاف الشديد المصحوب بأعراض نقص حجم الدم أو القصور الكلوي الحاد الذي يتطلب حقن الألبومين الوريدي، تجلط الدم، أو الالتهابات الشديدة (مثل الإنتان، التهاب الصفاق، التهاب الرئوي، التهاب النسيج الخلوي)

أ في البالغين، يتم تعريف البروتين في البول النطاق الكلوي ببروتين في البول بنسبه < 3.5 جم/٢٤ ساعة (أو < 3000 مجم/جم أو < 3 جم / ١٠ مليمول كرياتينين) [١٥]. يجب أن تنطبق هذه الحدود المقطوعة أيضًا على المراهقين (أكبر من ١٦ عامًا)

يختلف التعريف المقترح لمتلازمة فقد البروتين الكلوية ذات الانتكاسات المتكرر عن التعريفات السابقة بما في ذلك من أمراض الكلى. عادةً الوصفة الطبية لمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد بريدنيزولون ~ ١١٥ مجم / كجم. يضيف كل انتكاسة ~ ٤٠-٤٥ مجم / كجم؛ ثلاث انتكاسات تعني ١٢٠-١٣٠ مجم / كجم، وأربع انتكاسات تعني ١٦٠ مجم/كجم على مدى ١٢ شهرًا. وبالتالي، فإن الطفل الذي يعاني من ٤ انتكاسات في السنة سيتعرض لـ ~ ٠.٥ مجم / كجم / يوم من جرعه البردنيزولون . التي قد لا تكون مقبولة من حيث مخاطر السمية. لذلك، نقترح مراجعة تعريف متلازمة كلوية الانتكاس بشكل متكرر ليشمل الأطفال الذين يعانون من انتكاسين أو أكثر في الأشهر الستة الأولى من المرض. أو ٣

انتكاسات أو أكثر في أي فترة ١٢ شهرًا. إن تعريف متلازمة كلوية الانتكاس بشكل متكرر كتصنيف للمرض يخدم كمؤشر سريري على أن استراتيجيات العلاج يجب أن تنتقل من الاستجابة. العلاج المخصص للعلاج الوقائي أو الاستباقي لتقليل الانتكاسات وتسمم الستيرويد. بالنظر إلى الآثار الضارة المرتبطة بالستيرويد، والقلق الذي يسببه الخوف من الانتكاسات لدى المرضى والعائلات وتفضيلات المريض / الأسرة لتقليل الستيرويد، فإن الأساس المنطقي لهذا التغيير ذو شقين. أولاً، يشجع التعريف الجديد لمتلازمة الكلوية الانتكاسية مناقشة واختيار العلاج للمرضى الذين يعانون من متلازمة الكلوية الانتكاسية. الذي يتضمن تفضيلات المريض / الأسرة. ثانياً، يقر التعريف الجديد بحقيقة أن العديد من مراكز طب الكلى للأطفال في جميع أنحاء العالم تطبق بالفعل هذه العتبة في الممارسة السريرية الروتينية لتحسين تقليل الستيرويد. فيما يتعلق بالمتلازمة الكلوية المعتمدة على الستيرويد فقد تم ضبط صياغة التعريف. تمت إضافة مصطلح " يوصى استخدام البردينيزون/البردينيزولون للترويج كعلاج موحد في جميع الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية في حالة الانتكاس وفي حالة الشفاء. علاوة على ذلك، يهدف " استخدم البردينيزولون البريد يزولون في أول إصابة وحالات الانتكاس" إلى توضيح أن المرضى الذين ينتكسون خلال أو بعد ١٤ يومًا من العلاج بجرعة منخفضة من البردينيزون/البردينيزولون البريد يزولون لا يعتبرون معتمدين على الستيرويد. فقط في حال الانتكاسة أثناء أو خلال ١٤ يومًا بعد إكمال جرعة عالية من الستيرويد (أي ٢ مجم/كجم/اليوم أو ١.٥ مجم/كجم/يوم بعد يوم) ، يكون هذا مؤهلاً لهذا التعريف.

فيما يتعلق بتعريف نقص ألبومين الدم، عادة ما يتم استخدام حد فاصل قدره ٣٠ جم/لتر. ومع ذلك، هناك تباين كبير بين فحوصات الألبومين في مختبرات مختلفة.

تنص المبادئ التوجيهية ٢٠٢١ KDIGO على ما يلي: "القيم الخاصة بالمختبر: يجب قياس الألبومين باستخدام طريقة بروموكريسول البنفسجي (Bromocresol purple (BCP; colorimetric) و طريقة الشعيرية الكهربائي (capillary electrophoresis (CE), أو طرق قياس المناعة الكلوية (Immunonephelometric (IMN) method) حيث يمكن أن تعطي طرق البروموكريسول الأخضر (Bromocresol green (BCG) method) نتائج عالية بشكل خاطئ" [٢٠]. قياسات نسبة الألبومين بطريقة البروموكريسول الأخضر اعلى بما يقارب ٥.٥ جم/لتر من القياسات التي حسبت بالبروموكريسول البنفسجي او طريقة الشعيرية الكهربائي أو طرق قياس المناعة الكلوية [٢١] ، لذا فإن تعريف درجة نقص ألبومين الدم المطلوب بتعريف متلازمة الكلوية يختلف وفقاً للطريقة المستخدمة لقياس تركيز الألبومين. وقد يكون الاختلاف بين فحوصات الألبومين تؤثر على اتخاذ القرارات السريرية [٢٢]. ومع ذلك، طالما يتم استخدام طريقة معينة بشكل ثابت على أساس الممارسة المختبرية، يمكن مراقبة التغيرات في تركيز الألبومين التسلسلي بمرور الوقت.

فيما يتعلق بالنمو، نقترح استخدام تعريف النمو على النحو الموصي به للأطفال المصابين بمرض الكلى المزمن، مثل، سرعة الطول أقل من ٢٥٪ و/أو الطول اقل من ٣٪ [٢٣]. يجب حساب سرعة الطول بناءً على فترة مراقبة لا تقل عن ٦ أشهر. نقترح أيضًا استخدام مؤشر كتلة الجسم (BMI) للعمر والجنس لتحديد الوزن الزائد (٢٥-٣٠ كجم/م^٢) أو السمنة (<٣٠ كجم/م^٢) على النحو الموصي به من قبل فريق عمل السمنة الدولي [٢٤]. بالنسبة لجميع التحليلات القياسات البشرية، يجب تطبيق القيم المرجعية الوطنية، أو إذا لم تكن متوفرة، فيجب تطبيق معايير منظمة الصحة العالمية (<https://www.who.int/lools/child-growth-standards/slandards>).

التقييم السريري

- نوصي بإجراء فحوصات لتشخيص متلازمة فقد البروتين الكلوية في جميع الأطفال المصابين بالانتفاخ الذي يعتمد على الجاذبية (الدرجة أ، توصية قوية).
- نوصي باستخدام عينات البول، ويفضل أن يكون اول بول في الصباح، أو بدلاً من ذلك عينة بول ٢٤ ساعة لتقييم البروتين في البول (الدرجة ب، التوصية المتوسطة).
- نوصي بتأكيد ان مستوى البروتين في البول في النطاق الكلوي مرة واحدة على الأقل عن طريق تحديد كمية البروتين في البول قبل بدء العلاج للمرة الأولى (الدرجة ب، التوصية المتوسطة).

الدليل والأساس المنطقي للانتفاخ المحيط المحيطة بالعين هي العلامة السريرية الرائدة لمتلازمة فقد البروتين الكلوية عند الأطفال. قد يكون غير متماثل في البداية وغالبًا ما يتم تشخيصه بشكل خاطئ على أنه حساسية. يعتمد الانتفاخ على الجاذبية، وتتركز في الأطراف السفلية في الوضع الرأسي، وفي الجفون والجزء الظهرى من الجسم في وضع مستلق. الانتفاخ غير مؤلم، و يحافظ على علامات الملابس أو ضغط الإصبع. قد يتطور في جميع أجزاء الجسم مع الاستسقاء، والماء الرئوي والتأموري. الجهود جارية لتوحيد تقييم الانتفاخ. قد تكون المضاعفات هي الأعراض أو علامات المرض (مثل ألم البطن المرتبط بالجفاف الشديد، أو الاستسقاء، أو التهاب الصفاق أو الالتهاب الرئوي أو ضيق التنفس نتيجة الماء الرئوي أو الاستسقاء أو الالتهاب الرئوي أو الانسداد الرئوي).

يجب مراعاة الأسباب الخارجية للانتفاخ بما في ذلك الكبد (قصور الخلايا الكبدية، تليف الكبد، متلازمة بود تشياري)، الجهاز الهضمي (اعتلال الأمعاء النضحي، الداء البطني، توسع الأوعية للمفاوية)، سوء التغذية الحاد، قصور القلب، انتفاخ الوعائية العصبية الوراثية، وتشوهات الغدة الدرقية.

النتائج المعملية التشخيصية للأطفال المصابين بالمتلازمة الكلوية هي البروتين في البول (الجدول ١) المحددة ب+٣ على مقياس البول في عينة البول الموضوعية ، نسبة البروتين/الكرياتينين في البول ≥ 2.0 مجم/مليمول (≥ 2 مجم/مجم) في بول الصباح الأول، أو بروتين < ٤ مجم/م^٢/ساعة أو البروتين في البول ≥ 1.0 مجم/م^٢/يوم في عينة بول على مدار ٢٤ ساعة (الجدول ١). قد يكون من المفضل استخدام البول الموضوعي لتجنب الخطأ في أخذ العينات وبسبب ارتباطه الممتاز بنتائج عينة بروتين البول على مدار ٢٤ ساعة [٢٥]. على الرغم من أن تحليل مقياس البول مفيد للفحص والمراقبة المنزلية، فإننا نوصي بتأكيد فحص البروتين في البول مرة واحدة على الأقل عن طريق قياس البروتين إما عن طريق أخذ عينات البول الموضوعية (إن أمكن، اول بول صباحي) أو على عينة مدار ٢٤ ساعة قبل البدء العلاج للمرة الأولى. تساعد عينات البول في الصباح الأول على استبعاد البروتين المتعلق بالجلوس او الوقوف [٢٦،٢٥]. يتم عرض نتائج مقياس شريط البول شبه الكمي النموذجية في الجدول التكميلي ١١٥. قد تحسب نسبة البروتين للكرياتينين في البول في متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد بشكل تفضيلي باستخدام نسبة الألبومين للكرياتينين، على الرغم من أنها أكثر تحديدًا، فهي أقل أهمية في قياس البروتين في البول الذي تعدى النطاق الكلوي. بالإضافة إلى ذلك، لا توجد تعريفات مقبولة عالميًا للبروتين في البول عند استخدام نسبة الألبومين للكرياتينين في البول.

العمل التشخيصي الأولي

- نوصي بأن يخضع الأطفال الذين يشخصون بمتلازمة فقد البروتين الكلوية للعمل التشخيصي كما هو موضح في الشكل ٢ والجدول ٢ (درجات التوصيات موضحة في الجدول).
- لا نوصي بخزعة الكلى الروتينية والاختبارات الجينية في العمل التشخيصي الأولي للأطفال الذين يعانون من فقد البروتين الكلوية الذين يقدمون بميزات نموذجية وعمر يفوق السنة (الدرجة ب، توصية متوسطة).
- نوصي بالنظر في الاختبارات الجينية و/أو خزعة الكلى في ظهور متلازمة فقد البروتين الكلوية للرضع (عمر ٣-١٢ شهرًا) (الدرجة ب، توصية ضعيفة).

الأدلة والأساس المنطقي-متلازمة فقد البروتين الكلوية كجزء من متلازمة أخرى ومتلازمة فقد البروتين الكلوية العائلية يوصى بفحص سريري للبحث عن ميزات خارجية التي توحى بأسباب جينية (الجدول ٢). يجب أن يخضع المرضى الذين يعانون من الميزات الخارجية التي توحى بمتلازمة فقد البروتين المقاومة للستيرويد أحادية الجين إلى فحص جيني في المقام الأول. يجب أن يتم الفحوصات التشخيصية في المرضى الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الخلقية (العمر أقل من ٣ أشهر) وفقًا لتوصيات الممارسة السريرية الأخيرة [٢٧،٢٨]. بعد فترة حديثي الولادة، إذا كان تاريخ العائلة إيجابيًا لمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد، فيجب أن يبدأ علاج البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون وفقًا لأخر التوصيات العلاجية لمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد. أما إذا كان تاريخ العائلة إيجابيًا لسبب أحادي الجين لمتلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للستيرويد، فإننا نوصي باختبار جيني أولي.

تأثير حدوث الأعراض التقليدية والعمر بالنسبة للأطفال، فإن متلازمة فقد البروتين الكلوية التي تظهر في سن أكبر من عام واحد و بأعراض تقليدية عادة تكون متلازمة فقد البروتين المستجيبة للستيرويد والمرتبطة بمرض قليل التغييرات النسيجية (MCD) واحتمال حدوث مرض قليل التغييرات النسيجية (MCD) أعلى من سن ٢ و٧ سنوات وينخفض بعد ذلك [٢٩،٩]. تسمح خزعة الكلى باستبعاد التشخيصات التفاضلية (على سبيل المثال، اعتلال الكلى الغشائي) وإثبات اعتلال الصبغي الأولي (كتصلب الكبيبات البؤري الجزئي (FSGS) ، مرض قليل التغييرات النسيجية (MCD) ، أو تصلب

الجدول ٢ الفحوصات الأولية لطفل مصاب بمتلازمة فقد البروتين الكلوية	
التعليق	الفحص
	التقييم السريري
	تاريخاً طبي للمريض ذو صلة:
(الدرجة أ، توصية قوية)	- وجود انتفاخات مرتبطة بالجاذبية
	- نوبات حمى، ألم، انزعاج في البطن، تعب .
يجب أن يأخذ بعين الاعتبار في المرضى من المناطق الموبوءة قبل البدء في بصرف الأدوية المثبطة للمناعة (الدرجة ج، توصية ضعيفة)	- البحث عن العوامل المسببة الثانوية (على سبيل المثال، مرض فقر الدم المنجلي، فيروس نقص المناعة المكتسب، الذئبة الحمراء، التهاب الكبدى ب، الملاريا، فيروس الكريات الحمر ب١٩، وبعض الأدوية) . - فحص مرض الدرن (السل) .
	الفحص السريري
(الدرجة أ، توصية قوية)	- ضغط الدم، تقييم حالة الحجم ومدى الانتفاخات (استسقاء البطن، الانصباب التأموري والجنبى)، تضخم العقد اللمفية، علامات الالتهاب في (الجهاز التنفسي، الجلد، التهاب الصفاق، المسالك البولية) .
يوصى بمزيد من الفحوصات (الدرجة أ، توصية قوية)	- السمات الموجودة خارج الكلى، على سبيل المثال، تشوه خلقية في الملامح أو وجود الأعضاء التناسلية المبهمة أو عيوب العين (صغرُ الحُدَقَة، غياب القرنية)، طفح جلدي، التهاب المفاصل
نوصي بمقارنة البيانات مع المعايير الوطنية المناسبة أو مخططات دراسة منظمة الصحة العالمية WHO-MGRS (الدرجة أ توصية قوية).	القياسات البشرية - مخطط النمو: الطول / الطول والوزن ومحيط الرأس (أقل من سنتين)
يوصى بهذا قبل البدء في تناول الأدوية المثبطة للمناعة بخلاف البريديزون (الدرجة ب، التوصية المعتدلة).	حالة التطعيم - تحقق / أكمل جدول التطعيمات وفقاً للمعايير الوطنية. على وجه الخصوص للبيكتيريا المغلفة: المكورات الرئوية، المكورات السحائية، المستدمية النزلية، فيروس كورونا المستجد (SARS-CoV-2)، لقاح الأنفلونزا، وفيروس الجدري المائي .
(الدرجة أ، توصية قوية)	تاريخ العائلة - أمراض الكلى في أحد أفراد الأسرة - أعراض أخرى من غير الكلى - فيروس نقص المناعة المكتسب أو الدرن في المناطق الموبوءة - زواج الأقارب
	تحاليل الكيمياء الحيوية
	عينة البول

<p>يوصى به على الأقل مرة واحدة قبل بدء العلاج عند التشخيص (الدرجة ب، توصية متوسطة)</p>	<p>- لحساب نسبة البروتين/الكرياتينين (أول عينة بول مأخوذة في الصباح الباكر) - تحليل البول: بما في ذلك دم في البول</p>
<p>معدل الترشيح الكبيبي المقدر (مل/ دقيقة/ 1.73 م²) = ك × ارتفاع (سم) / مصل كرياتينين (ملجم / دل)، حيث ك ثابت = 0.013 أو معدل الترشيح الكبيبي المقدر (مل/ دقيقة/ 1.73 م²) = ك × ارتفاع (سم) / مصل كرياتينين (ميكرومول/ لتر)، حيث ك ثابت = 36.5 [300، 301]</p>	<p>الدم - تعداد الدم الكامل، الكرياتينين، معدل الترشيح الكبيبي، اليوريا، أملاح الدم، الألبومين .</p>
<p>يوصى به في المرضى الذين يعانون من دم يرى بالعين (الدرجة أ، توصية قوية)</p>	<p>- اختبار المتممات 3C و 4C ومضادات البكتيريا الكروية العقدية و (ANA) فحص الأجسام المضادة للنواة و فحص الاجسام المناعية المضادة للسينتوبلازم (ANCA) .</p>
<p>وضع في الاعتبار قبل بدء علاج البريدنيزون (الدرجة د، توصية ضعيفة)</p>	<p>- تركيز الغلوبولين المناعي للجدرى المائي و النكاف و الحصبة و الحصبة الألمانية في الأطفال غير المحصنين .</p>
<p></p>	<p>التصوير الطبي</p>
<p>وضع في الاعتبار إجراء فحص بالموجات فوق الصوتية للكلى في جميع الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البرتين الكلوية لاستبعاد تشوهات الكلى والتخثر الوريدي وفي المرضى الذين يعانون من قصور كلوي، أو دم في البول أو ألم في البطن ودائمًا قبل خزعة الكلى (الدرجة د، توصية ضعيفة)</p>	<p>تصوير الكلى بالموجات فوق الصوتية</p>
<p>يوصى به في حالة وجود اشتباه سرطان الغدد الليمفاوية (درجة د، توصية ضعيفة)</p>	<p>الأشعة السينية الصدر</p>
<p>فحص الأنسجة خزعة الكلى يوصى به في المرضى الذين يعانون من سمات غير نمطية بما في ذلك دم يرى بالعين في البول، ومستويات منخفضة من 3C و القصور الكلوي الحاد الذي لا يتعلق بالجفاف، وارتفاع ضغط الدم المستمر، والتهاب المفاصل و / أو الطفح الجلدي (الدرجة أ، توصية قوية) وضع في الاعتبار المرضى الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية للرضيع بعمر (من 3 إلى 12 شهرًا) وكان الفحص الجيني غير متاح (الدرجة ب، توصية ضعيفة) (الشكل 2) وضع في الاعتبار المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 12 عامًا على أساس تقييم كل حالة على حدة (الدرجة ج، توصية ضعيفة) وضع في الاعتبار المرضى الذين يعانون من دم مجهري في البول وبشكل دائم على وجه التحديد السكان الذين يعانون من ارتفاع معدل الإصابة بأمراض الكبيبات مثل اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي أ في شرق آسيا (الدرجة ج، توصية ضعيفة) يوصى به في المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للستيرويد (الدرجة أ، توصية قوية)</p>	<p>فحص الأنسجة خزعة الكلى</p>

تحليل الجينات	موصى به في المرضى الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية الخلقية، و / أو السمات الخارجية و/أو تاريخ عائلي يشير إلى المتلازمات/ متلازمة فقد البروتين الكلوية الوراثية-المقاومة للاستيرويد (الدرجة أ، توصية قوية) وضع في الاعتبار المرضى الذين يعانون بمتلازمة فقد البروتين الكلوية للرضيع (من ٣ إلى ١٢ شهرًا) (الدرجة ج، توصية ضعيفة) (الشكل ٢) يوصى به في المرضى الذين تم تشخيصهم بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للاستيرويد (الدرجة أ، توصية قوية)
---------------	--

اختبارًا وراثيًا كتصلب مسراق الكلى المنتشر (DMS) علاوة على ذلك، فإن خزعة الكلى تسمح باكتشاف وتصنيف الضمور الأنبوبي، والتليف الخلالي، وتصلب الكبيبات كعلامات للتكهن بسير المرض [٩].

تأثير حدوث الأعراض التقليدية والعمر بالنسبة للأطفال، فإن متلازمة فقد البروتين الكلوية التي تظهر في سن أكبر من عام واحد وبأعراض تقليدية عادة تكون متلازمة فقد البروتين المستجيبة للاستيرويد والمرتبطة بمرض قليل التغييرات النسيجية (MCD) واحتمال حدوث مرض قليل التغييرات النسيجية (MCD) أعلى من سن ٢ و ٧ سنوات وينخفض بعد ذلك [٢٩،٩]. تسمح خزعة الكلى باستبعاد التشخيصات التفاضلية (على سبيل المثال، اعتلال الكلى الغشائي) وإثبات اعتلال الصبغي الأولي (كتصلب الكبيبات البؤري الجزئي (FSGS)، مرض قليل التغييرات النسيجية (MCD)، أو تصلب مسراق الكلى المنتشر. (DMS) نتائج الخزعة التي توجي ب تصلب مسراق الكلى المنتشر أو اعتلال الكلى الغشائي لها آثار علاجية حيث يتم التعامل مع هذه التشخيصات بأنظمة علاجية مختلفة و محددة كاعتلال الكلى الغشائي أو قد تتطلب اختبارًا وراثيًا كتصلب مسراق الكلى المنتشر (DMS) علاوة على ذلك، فإن خزعة الكلى تسمح باكتشاف وتصنيف الضمور الأنبوبي، والتليف الخلالي، وتصلب الكبيبات كعلامات للتكهن بسير المرض [٩]. ومع ذلك، لا يوجد أدلة كافية لتحديد حد أعلى للعمر حيث يكون الاحتمال بعدة مرتفعًا لأمراض غير مرض قليل التغييرات النسيجية (على سبيل المثال، اعتلال الكلى الغشائي) ، وبالتالي الحاجة إلى خزعة في الكلى في الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية. لذلك، نقترح أن يتم اتخاذ قرار أداء خزعة الكلى لدى الأطفال الأكبر سنًا من ١٢ عامًا على أساس كل حالة على حدة. السمات غير التقليدية التي تشير إلى الحاجة إلى خزعة الكلى تشمل دم بولي يرى بالعين المجردة، وانخفاض مستويات ٣C، وارتفاع ضغط الدم المستمر، وانخفاض معدل الترشيح الكبيبي المقدر (eGFR) غير المرتبطة بنقص حجم الدم، و التهاب المفاصل و ظهور طفح جلدي، أو غيرها من السمات الخارجية التي تشير إلى التهاب كبيبات الكلى.

نقترح أيضًا إجراء خزعة في الكلى في المرضى الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية ودم بولي مجهري مستمر في السكان مع نسبة عالية من الأمراض الكبيبية مثل اعتلال الكلى بالغلوبولين المناعي أ (IgA nephropathy) في شرق آسيا. للحد من خزعات الكلى غير الضرورية، يمكن استخدام أكثر من ٣٠ كرة دم حمراء/مجال طاقة عالية من البول الجديد كمعيار لأداء خزعة الكلى في الممارسة السريرية [٣٠].

متلازمة فقد البروتين الكلوية للرضيع حوالي ٥٠٪ من الأطفال الذين يعانون من ظهور متلازمة فقد البروتين (الذين تتراوح أعمارهم بين ٣ إلى ١٢ شهرًا) لديهم سبب وراثي لمتلازمة فقد البروتين والذي لا يستجيب عادةً لعلاج البريدنيزون/البريد يزلون [٣٢،٣١]. إن العثور على تصلب مسراق الكلى المنتشر (DMS) في خزعة الكلى يوجي بدرجة كبيرة لسبب جيني أساسي، كالتغيرات المسببة للأمراض في جينات ١WT أو ١PLCE أو ٢PDSS [٣٣-٣٦]. لذلك، نقترح اتباع واحدة من

ثلاث استراتيجيات لمتلازمة فقد البروتين الكلوية للرضيع دون سمات خارجية (الشكل ٢٢): (١) الاختبار الوراثي الأولي ، إذا كانت النتائج متاحة بسرعة ، مع علاج البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون القياسي إذا كان الاختبار الجيني سلبياً ؛ (٢) خزعة الكلى الأولية ، تليها علاج البريدنيزون/البريد يزولون القياسي في حالة تصلب الكبيبات البؤري و الجزئي (FSGS) و مرض قليل التغيرات النسيجية (MCD) ، والاختبار الجيني في حالة تصلب مسراق الكلى المنتشر (DMS) ، والعلاج المحدد في حالة التشخيصات الأخرى ؛ و (٣) بدء علاج البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون القياسي ثم بدء الاختبار الجيني وخزعة الكلى في حالة متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للستيرويد.

دواعي الإحالة لطبيب متخصص في أمراض كلى الأطفال:

نحن ننصح بإحالة المريض لطبيب متخصص في أمراض كلى الأطفال إذا كان:

- توجد أعراض لا تتماشى مع متلازمة فقد البروتين الكلوية مجهولة السبب.
- تاريخ عائلي إيجابي لمتلازمة فقد البروتين الكلوية
- متلازمه فقد البروتين الكلوية الخلقية أو للرضع
- العمر عند ظهور متلازمة فقد البروتين الكلوية مجهولة السبب فوق ١ سنة
- متلازمة فقد البروتين الكلوية الثانوية
- متلازمة فقد البروتين الكلوية المقاومة للستيرويد
- متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد - مستجيب متأخر
- متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس أو متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد
- مريض يعاني من سمية دوائية أو انتكاسات معقدة (الدرجة س، توصية متوسطة)

الدليل والأساس المنطقي تتبع متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد مسارًا مزمنًا في معظم الأطفال ومن الناحية المثالية يجب رعاية جميع الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد من قبل أو بالاشتراك مع طبيب متخصص في أمراض الكلى للأطفال منذ البداية. في بعض البلدان ندرة أطباء كلى الأطفال أو البعد عن مراكز الإحالة من الدرجة الثالثة يجعل أطباء الأطفال يتحملون المسؤولية الأساسية [٣٧].

العلاج الأساسي المثبط للمناعة لعلاج متلازمة فقد البروتين الكلوية مجهولة السبب

الجرعة والمدة ونظام جرعات البريدنيزون /البردنيزولون البريد يزولون في النوبة الأولى من متلازمة فقد البروتين الكلوية:

● بعد الانتهاء من الفحص التشخيصي الأولي لطفل مصاب بمتلازمة فقد البروتين الكلوية على النحو المبين أعلاه، واتخاذ قرار لبدء البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون . نوصي للرضيع الأكبر من ٣ أشهر والأطفال أو المراهقين (١-١٨ عامًا) الذين يعانون من أول نوبة من فقد البروتين الكلوية مجهولة السبب. يجب أن يتلقى البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون يوميًا ويتبع أي من:

- ٤ أسابيع من ٦٠ مجم/م^٢ أو ٢ مجم/كجم (الحد الأقصى للجرعة ٦٠ مجم / يوم) ، متبوعًا بـ البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون يوم بعد يوم ٤٠ مجم/م^٢ أو ١.٥ مجم/كجم (أقصى جرعة ٤٠ مجم يوم بعد يوم) لمدة ٤ أسابيع ، أو
- ٦ أسابيع من ٦٠ مجم/م^٢ أو ٢ مجم/كجم (الحد الأقصى للجرعة ٦٠ مجم / يوم)، متبوعًا بـ البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون يوم بعد يوم ٤٠ مجم/م^٢ أو ١.٥ مجم/كجم (أقصى جرعة ٤٠ مجم يوم بعد يوم) لمدة ٦ أسابيع (الدرجة أ، توصية قوية).

● نوصي بإعطاء البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون عن طريق الفم كجرعة صباحية واحدة لعلاج النوبة الأولى والانتكاسات اللاحقة (الدرجة ب، التوصية المعتدلة).

● لا نوصي بإعطاء الجرعات بإتباع جدول التناقص التدريجي أثناء تناول جرعات اليوم بعد يوم (الدرجة أ، توصية قوية).

● نقترح أن يتم حساب جرعة البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون إما بناءً على مساحة سطح الجسم أو بناءً على الوزن الجاف المقدر. (الدرجة ب ، توصية ضعيفة).

الدليل والأساس المنطقي تستخدم الجلوكوكورتيكويدات على نطاق واسع في علاج متلازمة فقد البروتين الكلوية، وفعاليتها مثبتة جيدًا في الأطفال الذين تزيد أعمارهم عن السنة والذين يعانون من الأعراض المتلازمة التقليدية. في الأطفال الذين أعمارهم ٣ إلى ١٢ شهرًا لا يوجد نظام علاجي واضح قائم على الأدلة. يجب أن يأخذ في الاعتبار توفر الاختبارات الجينية الحساسة للوقت. وفي حالة عدم وجود علامات خارج الكلية، يمكن إعطاء الأولوية للاختبار الجيني، أو خزعة الكلى، أو بدء البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون ، ويتم تقييمها في ٤ أسابيع (كما في الأعلى) (الشكل ٢).

نظرًا لأن ما يقرب ٥٠ ٪ من الأطفال سيتطورون ليصبحوا يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية كثيرة الانتكاس أو متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد، فقد تمت دراسة استخدام البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون في النوبات الأولى لمدة أطول على نطاق واسع لقياس فعاليته في الحد من الانتكاسات (الجدول التكميلي ٣٥). على عكس الأدلة السابقة التي تشير إلى فائدة المدات العلاجية الأطول من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون [٣٨]، فإن أربع دراسات تجريبية عشوائية محكمة تم نشرها مؤخرًا بخطر تحيز منخفض، والتي قيمت ٧٧٥ طفلًا ، أظهرت أن إطالة علاج البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون لأكثر من شهرين أو ثلاثة أشهر في النوبة الأولى من متلازمة فقد البروتين الكلوية غير معروفة السبب لا يقلل من خطر الانتكاس [٣٩-٤٢]. و نظرًا لعدم وجود دراسات تجريبية عشوائية محكمة حسنة التصميم وذات طاقة كافية، تقارن بين شهرين و ٣ أشهر من علاج البريدنيزون/البردينيزولون لبريد يزولون ، نوصي إما بدورة علاجية لمدة ٨ أسابيع أو ١٢ أسبوعًا للنوبة الأولى من متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد وهو

ما يتماشى مع توصيات KDIGO [٢٠٠-١٥] (الجدول التكميلي ٣S). دراسة PREDNOS ٢٠١٩ مؤخرًا لم تجد أي اختلافات في التأثيرات السلوكية بين فترات العلاج المختلفة [٤٢]. بناءً على الأدلة المتاحة، نوصي بجرعة البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون يومية واحدة.

الآثار الجانبية للبريدنيزون أو البردنيزولون بريد يزولون شائعة في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد كما وجد تحليل للآثار الجانبية للبريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون في تجارب عشوائية منتظمة لتقييم علاج البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون في النوبة الأولى من متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد مع فترات مراقبة تتراوح من ١٢ إلى ٢٤ شهرًا أن ارتفاع ضغط الدم (١٣ ٪) ، والاضطرابات النفسية (٢١ ٪) ، وظهور أعراض متلازمة كوشينج (٤١ ٪) ، و العدوى (٢٢ ٪) شائعة بغض النظر عن جرعة البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون المستخدمة [١٠] (الجدول التكميلي ٤S). توصيات البحث المستقبلية في الجدول التكميلي ١٢S.

الجرعات اليومية المنفردة أظهرت دراستين تجريبيتين عشوائيتين محكمتين [٤٤،٤٣] ودراسة بالملاحظة [٤٥] عدم وجود اختلافات في الفعالية مع سمية أقل عند إعطاء البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون كجرعة صباحية واحدة بدلاً من جرعات مقسمة. تشمل الفوائد المحتملة لنظام الجرعة اليومية الواحدة التزامًا أفضل بالعلاج، وخطرًا أقل لقمع المحور الوطائي-النخامي-الكظري (HPA) واضطرابات النوم. قد يكن لتقسيم الجرعة بعض الاعتبارات العملية عند الأطفال في بعض الحالات، عن طريق تقليل عدد الحبوب أو حجم السائل مع كل جرعة. لا نوصي بجدول التناقص التدريجي أثناء الجرعات في اليوم بعد يوم. لم تستخدم أي من الدراسات التجريبية العشوائية المحكمة الأربعة المذكورة أعلاه جدولًا تنازليًا للبريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون في الذراع التجريبية. من بين ٧٧٥ طفلًا تم تسجيلهم، كانت هناك حالة واحدة فقط من حالات تثبيط الغدة الكظرية والتي حدثت في ذراع التحكم [٤١]. أنظمة العلاج في هذه الدراسات التجريبية العشوائية المحكمة الأربعة موضحة في الجدول ٣.

جدول ٣ أنظمة علاج البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون لأربع دراسات تجريبية عشوائية محكمة تم نشرها بخطر تحيز منخفض:			
	الجرعة الأولية والمدة	الجرعة اللاحقة والمدة (التناقص التدريجي)	
Teeninga [٤٠] (٢٠١٣)	الذراع ١ (مجموعة ال ٣) أشهر	٦٠ مجم / م ^٢ يوميًا لمدة ٦ أسابيع	٤٠ مجم / م ^٢ يوم بعد يوم لمدة ٦ أسابيع متبوعًا بدواء وهمي يوم بعد يوم لمدة ١٢ أسبوعًا
	الذراع ٢ (مجموعة ال ٦) أشهر	٦٠ متبوعًا بـ ٥٠ مجم / م ^٢ يوميًا لمدة ٦ أسابيع * قم بالتبديل إلى العلاج التجريبي عند الشفاء	٤٠ و ٢٠ مجم / م ^٢ يوم بعد يوم لمدة ٤ أسابيع متبوعًا بـ ١٠ مجم / م ^٢ يوم بعد يوم لمدة ١٠ أسابيع
Sinha [٣٩] (٢٠١٥)	الذراع ١ (مجموعة ال ٣) أشهر	٢ مجم / كجم يوميًا لمدة ٦ أسابيع	١.٥ مجم / كجم يوم بعد يوم لمدة ٦ أسابيع متبوعًا بدواء وهمي يوم بعد يوم لمدة ١٢ أسبوعًا.
	الذراع ٢ (مجموعة ال ٦) أشهر	٢ مجم / كجم يوميًا لمدة ٦ أسابيع	١.٥ مجم / كجم يوم بعد يوم لمدة ٦ أسابيع متبوعًا بـ ١.٠ و ٠.٧٥ و ٠.٥ مجم / كجم يوم بعد يوم لمدة ٤ أسابيع بالتوالي.
Yoshikawa [٤١] (٢٠١٥)	الذراع ١ (مجموعة ال ٢) أشهر	٦٠ مجم / م ^٢ يوميًا لمدة ٤ أسابيع (الحد الأقصى للجرعة ٨٠ مجم)	٤٠ مجم / م ^٢ يوم بعد يوم لمدة ٤ أسابيع (الحد الأقصى للجرعة ٥٠ مجم)
	الذراع ٢ (مجموعة ال ٦) أشهر	٦٠ مجم / م ^٢ يوميًا لمدة ٤ أسابيع (الحد الأقصى للجرعة ٨٠ مجم)	٦٠ ، ٤٥ ، ٣٠ ، ١٥ ، ٧.٥ مجم / م ^٢ يوم بعد يوم لمدة ٤ أسابيع بالتوالي (الحد الأقصى للجرعة ٨٠ ، ٦٠ ، ٤٠ ، ٢٠ ، ١٠ مجم بالتوالي)

Webb (2019) [42]	الذراع ١ (مجموعة ال ٢ أشهر)	٦٠ مجم / م ^٢ يومياً لمدة ٤ أسابيع (الحد الأقصى للجرعة ٨٠ مجم)	٤٠ مجم / م ^٢ يوم بعد يوم لمدة ٤ أسابيع (الجرعة القصوى ٥٠ مجم)
	الذراع ٢ (مجموعة ال ٤ أشهر)	٦٠ مجم / م ^٢ يومياً لمدة ٤ أسابيع (الحد الأقصى للجرعة ٨٠ مجم)	٦٠, ٤٥, ٣٠, ١٥, ٧.٥ مجم / م ^٢ يوم بعد يوم لمدة ٤ أسابيع بالتوالي (الحد الأقصى للجرعة ٨٠ مجم عند البداية)

الجرعة القصوى من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون الجرعة القياسية من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون لتحفيز الشفاء خلال النوبة الأولى من متلازمة فقد البروتين الكلوية هي ٦٠ مجم / م^٢ / يوم أو ٢ مجم / كجم / يوم. معظم الدلائل الإرشادية الوطنية أو الدولية توصي [١٥، ٤٦، ٤٨-٤٩] بجرعة قصوى تبلغ ٦٠ مجم / يوم بخلاف الإرشادات الألمانية والتي توصي بجرعة قصوى تبلغ ٨٠ مجم / يوم [٤٦، ٤٩] لم تقم أي دراسات رسميًا بتقييم فعالية الجرعات الأعلى من ٦٠ أو ٨٠ مجم / يوم في متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد.

على الرغم من أن الجرعات المنخفضة من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون تمتاز بأقل آثار جانبية، إلا أن هذه الجرعات قد لا تكون فعالة. أظهرت تجربة عشوائية منتظمة صغيرة بمشاركة ٦٠ طفلاً أن استخدام جرعة منخفضة (٤٠ مجم / م^٢ / يوم من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون) خلال النوبة الأولى من متلازمة فقد البروتين الكلوية كانت مرتبطة بوقت أطول للشفاء مقارنة بالجرعة القياسية (٦٠ مجم / م^٢ / يوم) 11.4 ± 4.0 مقابل 9.6 ± 2.7 يومًا [٥٠]. معدل الشفاء المستمر في الشهر ٢٤ كان أقل في الأولاد الذين تلقوا ٤٠ مجم / م^٢ / يوم، ولكن لم يكن هناك فرق بين الفتيات [٥١]. أظهرت دراسة حشديه رجعية لأطفال مصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد أن الجرعة التراكمية المنخفضة من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون (<٢٥٠٠ مجم / م^٢) المستخدمة أثناء علاج النوبة الأولى من متلازمة فقد البروتين الكلوية مرتبطة بوقت أقصر للانتكاس الأول، ومعدل أعلى من الانتكاسات واستخدام أعلى لأدوية تجنيد الستيرويد، مقارنة بجرعات أعلى (<٣٠٠٠ مجم / م^٢) [٥٢]. لذلك نوصي بمعالجة النوبة الأولى من متلازمة فقد البروتين الكلوية بجرعة ٦٠ مجم / م^٢ أو ٢ مجم / كجم / يوم.

الجرعات بناءً على مساحة سطح الجسم أو الوزن سيحصل الأطفال الأصغر سنًا على وجه الخصوص على ملليغرامات أعلى من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون (تصل إلى ١٥٪ [٥٣]) عند استخدام مساحة سطح الجسم لحساب الجرعات مقارنةً بالوزن لكل كيلوغرام. توجد معرفة محدودة بشأن ما هي الطريقة الأفضل لحساب جرعات البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون باستخدام الوزن أو باستخدام مساحة سطح الجسم. لتجنب الجرعات الزائدة من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون في الأطفال الذين يعانون من زيادة السوائل في الجسم، نقترح حساب جرعة البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون بناءً على الوزن الجاف المقدر. قامت تجربتان عشوائيتين منتزمتين صغيرتين [٥٥، ٥٤] مع ١٤٦ مشاركًا بمقارنة الجرعات القائمة على الوزن مع الجرعات القائمة على مساحة سطح الجسم في الأطفال الصغار (الوزن <٣٠ كجم، مساحة سطح الجسم <١ م^٢) بالنظر إلى النوبة الأولى من متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد والانتكاس. لم تكن هناك فروق ذات أهمية إحصائية لفعالية أو سمية الستيرويد عند مقارنة الجرعات القائمة على الوزن مقابل القائمة على مساحة سطح الجسم، لكن مدة المتابعة كانت قصيرة في كلتا الدراستين. أصيب مريض واحد من مجموعة الجرعة القائمة على مساحة سطح الجسم باعتلال دماغي بارتفاع ضغط الدم [٥٥].

كان متوسط الجرعة التراكمية البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون أقل في الجرعات المبنية على الوزن في كلتا الدراستين [٥٥،٥٤]. عندما لا يتوفر الطول لقياس مساحة سطح الجسم، يمكن تقدير جرعات البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون التي تقارب ٦٠ مجم / م^٢ و ٤٠ مجم / م^٢ من الصيغ: ٢ × الوزن + ٨ والوزن + ١١، على التوالي [٥٦].

الجمع بين الستيرويد وادويه مثبطات المناعة غير الستيرويد عند التشخيص الاولي لمتلازمه فقد البروتين الكلوية:

- لا نوصي بإضافة أدوية أخرى معدلة أو مثبطة للمناعة إلى البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون عند التشخيص الاولي لمتلازمه فقد البروتين الكلوية (الدرجة ج، توصية ضعيفة)

الدليل والأساس المنطقي إن الدراسات التي تهدف إلى تقليل عدد الانتكاسات عن طريق إضافة ادويه مثبطه للمناعة (غير الستيرويد) إلى البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون عند التشخيص الاولي لمتلازمه فقد البروتين الكلوي نادرة. تشانغ وآخرون درسوا فعالية إضافة أزيثرومايسين الى البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون عند التشخيص الاولي لمتلازمه فقد البروتين الكلوي [٥٧]. كانت المدة المتوسطة قبل الاستجابة للعلاج هي ستة ايام في المجموعة التي تلقت أزيثروميسين بالإضافة إلى البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون ، وتسعه أيام في مجموعة البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون وحدها (p > ٠.٠٠٠٠١). لم تكن هناك اختلافات بين المجموعتين من حيث الانتكاسات في ٦ أشهر.

أظهرت التجارب الدراسية أن إضافة ثمانية أسابيع من سيكلوسبورين إلى البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون خلال الأسابيع الأربعة الأولى من العلاج عند التشخيص الاولي لمتلازمه فقد البروتين الكلوية (بعد توقف فقدان البروتين على مدى ثلاثة أيام) قللت من خطر الانتكاسة الأولى خلال الأشهر الستة الأولى (نسبه خطر ٠.٣٣، مدا الثقة ٩٥٪ من ٠.١٣ إلى ٠.٨٣)، ولكن لم يلاحظ أي فرق في مدة ١٢ شهرًا (نسبه خطر ٠.٧٢، مدا الثقة ٩٥٪ ٠.٤٦ إلى ١.١٣) [٥٨].

هناك دراسات قائمة تدرس فوائد إضافة مايكوفينوليت او ليفاميسول الي البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزولون خلال الاصابة الأولية لمتلازمه فقد البروتين الكلوية بمجرد توقف فقدان البروتين عند الأطفال [٦٠]، لكن نتائج هذي الدراسات لم تنشر بعد، لذلك ليس هناك ارشادات يمكن تتبعها. علاوة على ذلك، فإن نسبة كبيرة من الأطفال الذين يعانون من متلازمه فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد لا ينتكسون بشكل متكرر ولن يحتاجوا أبدًا إلى دواء تجنب الستيرويد. لذلك، نظرًا للآثار الجانبية المحتملة غير الضرورية والتكلفة الإضافية، لا يمكن حاليًا التوصية بالعلاج الذي يجمع بين الستيرويد وادويه مثبطات المناعة غير الستيرويد عند التشخيص الاولي لمتلازمه فقد البروتين الكلوية.

انواع ادويه الستيرويد التي يستجيب لها الاطفال المصابون بمتلازمه فقد البروتين الكلوية:

- نوصي باستخدام البريدنيزون البريدنيزولون، وبنفس الجرعة، خلال التشخيص الاولي لمتلازمه فقد البروتين الكلوية (الدرجة ب، التوصية المتوسطة).

الدليل والأساس المنطقي لعلاج متلازمه فقد البروتين الكلوية عند الاطفال، يستعمل كل من البريدنيزون والبردنيزولون بجرعة متكافئة. بريدنيزون منتج من بريدنيزولون [٦١]. يحدث تحويل بريدنيزون إلى بريدنيزولون النشط بيولوجيًا بشكل

رئيسي في الكبد. هذا التحويل ليس مقيّدًا، حتى في المرضى الذين يعانون من ضعف شديد في وظائف الكبد [٦٢،٦٣]. لا تؤثر متلازمته فقد البروتين الكلوية على تحويل بريدنيزون إلى البردينيزولون البريد يزولون [٦٤،٦٥]. لا تقلل متلازمته فقد البروتين الكلوية الحادة وحالة نقص الالبومين في الدم من امتصاص بريدنيزون أو تحويل بريدنيزون إلى بريدنيزولون [٦٥،٦٦]. في الممارسة الاكلينيكية، عادة ما يتم إعطاء بريدنيزولون والبريدنيزون عن طريق الفم. حيث ان بريدنيزولون مستساغ أكثر وهو الخيار المفضل للأطفال الصغار [٦٧،٦٨].

ديفلازاكورت مقابل بريدنيزون/ بريدنيزولون ديفلازاكورت هو مشتق من أوكسازولين جلوكوكورتيكويد منتج من بريدنيزون. ست مليغرامات من ديفلازاكورت لها نفس الفعالية المضادة للالتهابات مثل ٥ ملغ من بريدنيزولون أو بريدنيزون. لم يكن هناك فرق بين ديفلازاكورت و بريدنيزون في تحفيز الاستجابة التامة في الاصابة الأولية من متلازمته فقد البروتين الكلوية المستجيبه للستيرويد، في اثنتان من التجارب السريرية العشوايه الصغيرة [٦٩،٧٠]. ومع ذلك، فقد انتكس عدد أقل من الأطفال بعد علاج من ديفلازاكورت مقارنة بريدنيزون [٦٩،٧١]. ويوجد تقرير عن انحلال البشرة النخري السمي في طفلين مصابين بمتلازمته فقد البروتين الكلوية الذين تلقوا ديفلازاكورت [٧٢]. في الوقت الحالي، لا توجد بيانات ودراسات كافية للتوصية باستخدام ديفلازاكورت بدلاً من بريدنيزون في علاج متلازمته فقد البروتين الكلوية. يمكن استخدام ميثيل بريدنيزولون عن طريق الوريد بجرعات مكافئة من بريدنيزون عن طريق الفم (جرعة مكافئة ٥ مجم لكل ٤ مجم من ميثيل بريدنيزولون) في المواقف التي يكون فيها المريض غير قادر على اخذ الأدوية بالفم أو إذا كان الالتزام بالعلاج قد يكون مشكلة. يجب أن يكون العلاج عن طريق الوريد على فترة قصيرة بقصد العودة إلى الأدوية بالفم في أقرب فرصة.

المراقبة خلال المرحلة الحادة والمتابعة:

- نوصي بتنقيف الأسر لمراقبة بروتين البول في المنزل لتمكين التعرف المبكر على الاستجابة للبريدنيزون/البريد يزولون والانتكاسات (الدرجة س، التوصية المتوسطة).
- نقترح استخدام التخثر الحراري أو اختبار حمض السلفوساليسيليك كطرق بديلة للمراقبة المنزلية في حالة عدم توفر اختبار بروتين البول (الدرجة ج، توصية ضعيفة).
- نوصي بالمراقبة المنتظمة للمرضى الذين يعانون من متلازمته فقد البروتين الكلوية أثناء المرحلة الحادة وأثناء المتابعة كما هو موضح في الجدول ٤ (درجات التوصيات موضحة في الجدول).
- نوصي بالنظر في أخذ خزعة كلى في المرضى الذين يعانون من متلازمته فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد أثناء المتابعة إذا كانت النتائج قد تؤثر على العلاج. هذا يشمل المرضى الذين يتعرضون لفترات طويلة من الأدوية المثبطة للكالسيومينورين (أكثر من عامين) خاصة مع الجرعات العالية، أو مع الاضرار الجانبية للعلاج من الأدوية المثبطة للكالسيومينورين مثل الانخفاض غير المبرر في معدل ترشيح الكلى eGFR (الدرجة ب، التوصية المتوسطة).

الدليل والأساس المنطقي مراقبة نشاط المرض والمضاعفات المحتملة أمر إلزامي من أجل خطه علاجه مناسبة للانتكاسات والوقاية من المضاعفات بما في ذلك الاضرار الجانبية للأدوية كما هو مذكور في الجدول ٤. يحتاج في متلازمته فقد البروتين الكلوية الثانوية مزيد من العمل التشخيصي على النحو الموصى به سابقًا [١٩].

تضمن الدعامة الأساسية لمراقبة المرض في المراقبة المنزلية المنتظمة، عادةً عن طريق مقياس البول. في حالة عدم توفرها، يمكن استخدام اختبار التخثر الحراري أو الاختبار شبه الكمي باستخدام حمض السلفوساليسيليك للكشف عن بروتين البول [٧٦-٧٣]. تتوفر تفاصيل إجراء اختبار التخثر الحراري في المواد التكميلية.

السبب الرئيسي للتقييم السريري أثناء المتابعة هو المراقبة للآثار لجانبية الضارة للمرض و/أو العلاج. قد يؤدي التعرض المزمّن للادوية المانعة للكلسينيورين إلى قصور في وظائف الكلى، والتي ترتبط بجرعة ومدة استخدام الادوية المثبطة للكلسينيورين [٧٧].. لذلك، قد تؤثر خزعة الكلى على خطة العلاج في المرضى الذين يعانون من متلازمته فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد، أي الانتقال إلى نظام علاج غير قائم على الأدوية المثبطة للكلسينيورين. يشمل هذا المرضى الذين يتعرضون لفترات طويلة من الأدوية المثبطة للكلسينيورين (أكثر من عامين) خاصةً مع الجرعات العالية و/أو الاضرار الجانبية مثل انخفاض في معدل ترشيح الكلى.

انتكاسه متلازمته فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد - خط العلاج الأول

- نوصي بمعالجة انتكاسه متلازمته فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد بجرعة يومية واحدة من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون (٢ مجم/كجم يوميًا أو ٦٠ مجم/م^٢ يوميًا، بحد أقصى ٦٠ مجم) حتى الاستجابة الكاملة (نسبة البروتين للكرياتينين ≤ ٢٠ مجم/مليمول (٠.٢ مجم/مجم) او توقف البروتين لمدة ٣ أيام متتالية أو أكثر، ثم تخفض الجرعة إلى البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون (١.٥ مجم/كجم للجرعة أو ٤٠ مجم/م^٢ للجرعة ، بحد أقصى ٤٠ مجم) يوما بعد يوم لمدة ٤ أسابيع (الدرجة ب، توصية متوسطة).
- لا نوصي بجدول تنازلي أثناء الجرعات اليومية البديلة (الدرجة أ، توصية قوية).

الدليل والأساس المنطقي يتم علاج الأطفال الذين يعانون من انتكاسات غير معقدة ونادرة باستخدام البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون يوميًا، ٦٠ مجم/م^٢ يوميًا حتى الاستجابة التامة تليها التحويل إلى جرعة مخفضة (٤٠ مجم/م^٢ لكل جرعة) يوم بعد يوم لمدة ٤ أسابيع [٧٨] (انظر الجدول التكميلي ٣,٣S).

قامت دراسة تجريبية عشوائية محكمة بتقييم ما إذا كان تقليل مدة علاج الانتكاسة بالبريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون في الأيام البديلة إلى أسبوعين بعد الاستجابة التامة ليس أدنى من المدة القياسية البالغة ٤ أسابيع [٧٩]. كان وقت الانتكاسة الأول، والتطور الي متلازمته فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس او متلازمته فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد،

الجدول ٤ المراقبة خلال المرحلة الحادة ومتابعة الطفل المصاب بمتلازمة فقد البروتين الكلوية	
الفحوصات	التعليقات

<p>المراقبة بالمنزل</p> <p>اختبار مقياس البول المنزلي (يفضل ان تكون عينة البول الأولى بالصباح)</p> <p>نوصي بإجراء اختبار مقياس البول اليومي في المنزل حتى الاستجابة (الدرجة س ، توصية متوسطة).</p> <p>نقترح اختبار مقياس البول المنزلي ، مرتين أسبوعيا على الأقل في أول سنة، يتم تخصيصه بعد ذلك (الدرجة د، توصية ضعيفة).</p> <p>نوصي بإجراء اختبار يومي إذا كان + أو أكثر أو</p> <p>أثناء نوبات الحمى والالتهابات و / أو الانتكاس المشتبه به (الانتفاخ) (الدرجة س، التوصية المتوسطة)</p>	<p>التقييم السريري</p> <p>عدد زيارات العيادات الخارجية</p> <p>تاريخ المريض</p> <p>نوبات الحمى ، الألم ، عدم الراحة في البطن ، التورم ، التعب ، زيادة الشهية ، زيادة الوزن ، اضطرابات النوم ، التغيرات السلوكية</p>
<p>موصى به في كل زيارة (الدرجة أ ، توصية قوية)</p>	<p>تاريخ المريض</p> <p>نوبات الحمى ، الألم ، عدم الراحة في البطن ، التورم ، التعب ، زيادة الشهية ، زيادة الوزن ، اضطرابات النوم ، التغيرات السلوكية</p>
<p>نقترح زيارات العيادات الخارجية كل ٣ أشهر خلال السنة الأولى ، فردية بعد ذلك مع زيارات أكثر تكرارا في حالة الانتكاسات (الدرجة د، توصية ضعيفة).</p>	<p>تاريخ المريض</p> <p>نوبات الحمى ، الألم ، عدم الراحة في البطن ، التورم ، التعب ، زيادة الشهية ، زيادة الوزن ، اضطرابات النوم ، التغيرات السلوكية</p>
<p>موصى به في كل زيارة (الدرجة أ ، توصية قوية)</p> <p>موصى به في كل زيارة للمرضى في الانتكاس (الدرجة أ، توصية قوية)</p> <p>موصى به في كل زيارة للمرضى الذين يتناولون الدواء (الدرجة أ، توصية قوية)</p> <p>موصى به في كل زيارة (الدرجة أ ، توصية قوية)</p> <p>موصى به سنويا في المرضى الذين يتناولون الستيرويد (الدرجة أ، توصية قوية)</p>	<p>الفحص البدني</p> <p>ضغط الدم</p> <p>تقييم حالة الحجم ، بما في ذلك الأنتفاخ (الاستسقاء ، الانصباب التاموري والجني)</p> <p>سمية الدواء (على سبيل المثال ، السطور ،علامات مضاعفات الكورتيزون ، النخر اللاوعائي ، حبوب البثرة ، الرعاش ، الشعرانية ، تضخم اللثة)</p> <p>علامات العدوى (الجهاز التنفسي ، الجلد ، التهاب الصفاق ، المسالك البولية)</p> <p>فحص طب العيون (الجلوكوما ، إعتام عدسة العين)</p>
<p>موصى به في كل زيارة ؛ وينبغي مقارنة البيانات بالمعايير الوطنية المناسبة أو بمخططات منظمة الصحة العالمية - MGRS .</p> <p>موصى به في المرضى الذين تلقوا علاج الستيرويد خلال ال ١٢ شهرا الماضية (الدرجة أ، توصية قوية)</p>	<p>القياسات البشرية</p> <p>مخطط النمو: الطول / الطول والوزن ومحيط الرأس (> ٢ سنة)</p> <p>حساب مؤشر كتلة الجسم وسرعة الارتفاع السنوية</p>
<p>مقترح حسب الاقتضاء (الدرجة د، توصية ضعيفة)</p>	<p>حالة التطعيم</p> <p>فحص / إكمال وفقا للمعايير الوطنية وبشكل خاص .</p> <p>، للكتيريا المغلفة: المكورات الرئوية ، المكورات السحائية ، الهيموفيلوس النزلية ، التهاب الكبد ب ، فيروس كوفيد ١٩ ، الأنفلونزا ، والحزام الناري</p>
<p>مقترح حسب الاقتضاء (مقياس البول المنزلي) (الدرجة ج، توصية ضعيفة)</p>	<p>فحوصات كيمياء حيوية</p>
<p>مقترح حسب الاقتضاء (مقياس البول المنزلي) (الدرجة ج، توصية ضعيفة)</p>	<p>عينة البول</p> <p>نسبة البروتين / الكرياتينين (يفضل اول عينة بول بالصباح)</p>
<p>يوصى به حسب الاقتضاء في المرضى الذين يتناولون الأدوية أو الذين يعانون من انتكاسات معقدة (الدرجة أ، توصية قوية).</p> <p>نوصي بمراقبة مستويات الأدوية الدم (الدوائية) في المرضى الذين يتناولون الدواء كما هو موضح في الجدول ٥ (الدرجة ب، توصية متوسطة)</p> <p>سنويا في المرضى الذين يعانون من متلازمة البروتين البولي المعتمد على الستيرويد أو متلازمة البروتين البولي متكررة الانتكاس (بعد ثلاثة أشهر من الاستجابة)؛ تهدف</p>	<p>تحاليل الدم</p> <p>صورة من تحليل الدم الكامل ، الكرياتينين (وظائف الكلى) ، معدل الترشيح الكبيبي المقدر ، اليوريا ، الأملاح ، الألبومين</p> <p>حمض الميكونينولات. ، السيكلوسبورين أ، تاكروليموس</p>

٢٥-أوه-فيتامين د	إلى مستويات أكثر من ٢٠ نانوجرام/مل (< ٥٠ نانومول / لتر) (الدرجة ج ، توصية ضعيفة).
الأشعة	
الموجات فوق الصوتية للكلى	موصى به قبل خزعة الكلى (الدرجة أ ، توصية قوية)
فحص الأنسجة	
خزعة الكلى	نوصي بعمل خزعة للكلى في المرضى الذين يعانون من متلازمة البول البروتيني المستجيب للستيرويد أثناء المتابعة إذا كانت النتائج قد تؤثر على العلاج أو تساعد في تقييم التشخيص (الدرجة X ، توصية معتدلة).

والآثار الضارة متشابهة في كلا المجموعتين. كانت الجرعة التراكمية من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون أقل في المجموعة قصيرة المدة. لكن لم يتم إثبات عدم الدونية مع هذه الدراسة.

قامت دراسة تجريبية عشوائية محكمة أخرى تمديد فترة العلاج في اليوم البديل من ٣٦ إلى ٧٢ يومًا في الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس أو متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد، جرعة البريدنيزون/البردينيزولون / البريد يزولون التراكمية كانت مماثلة في كلا المجموعتين [٨٠]. لم تكن نسبة الأطفال الذين يعانون من الانتكاسة في غضون ٦ أشهر مختلفة بين أذرع الدراسة (٥٨٪ مدة طويلة مقابل ٤٢٪ مدة قصيرة، $p = ٠.٢٦$). تجري حاليًا دراسة أخرى تقارن بين فترة أسبوعين و ٦ أسابيع من علاج البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون في الأيام البديلة مع جرعات تراكمية مختلفة [٨١] (الجدول التكميلي ٣,٣٥).

كما هو معروف في قسم المحور الوطائي-النخامي-الكظري أدناه فإن خطر قمع الغدة الكظرية بعد الاستخدام المحدود للبريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون كما هو موصوف في علاج انتكاسه متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد صغير جدًا ولا يبرر خفض جرعه البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون تدريجيا بعد علاج الانتكاسة على النحو الموصى به.

البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون اليومي لعلاج الانتكاس في بداية الالتهابات

- لا نوصي بالاستخدام الروتيني لدورة قصيرة من جرعة منخفضة من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون اليومية في بداية التهاب جهاز التنفس العلوي للوقاية من الانتكاسات (الدرجة ب، التوصية متوسطة).
 - نقترح النظر في دورة قصيرة من الجرعة المنخفضة يوميًا من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون في بداية التهاب جهاز التنفس العلوي في الأطفال الذين هم بالفعل على جرعة يوم بعد يوم من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون أو من لديهم تاريخ من الانتكاسات المرتبطة بالالتهابات المتكررة (الدرجة د ، التوصية منخفضة).
- الدليل والأساس المنطقي بينت دراسة [٨٢] PREDNOS 2، والتي كانت مدعومًا بشكل كافٍ ، وقابل للتعميم بشكل عام على مرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد، وخطر التحيز منخفض ، تم تقييم ٢٧١ طفلاً مع متلازمة فقد البروتين الكلوية و التهاب الجهاز التنفسي العلوي. لم تجد الدراسة أي فائدة من الإعطاء خمسة أيام من الجرعة المنخفضة من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون (١٥ مجم لكل متر مربع وهو ما يعادل ٠.٥ مجم / كجم) في بداية

التهاب الجهاز التنفسي العلوي في منع الانتكاس. كانت النتيجة متسقة بين المجموعات الفرعية من الأطفال الذين يتلقون البريدنيزون/البريدنيزولون البريد يزولون على جرعة يوم بعد يوم أو الأطفال الذين يتلقون البريدنيزون/البريدنيزولون البريد يزولون على جرعة يوم بعد يوم مع مثبتات المناعة الأخرى، علما أن الدراسة كانت مدعومة لتحليل كامل المجموعة. في المقابل، هناك أربع دراسات عشوائية محكمة أصغر [83-87] احتوت على بين 36 و 89 مريضا، أفادوا باستخدام جرعة منخفضة من البريدنيزون/البريدنيزولون البريد يزولون يوميا في بداية التهاب الجهاز التنفسي العلوي ولوحظ أن الأطفال تعرضوا للانتكاسات أقل. كانت هذه الدراسات الأربع احتوى على درجة عالية لخطر التحيز لواحد أو أكثر من سمات الدراسة وإضافة إلى ذلك هذه الدراسات أجريت في مناطق جغرافية مختلفة بالمقارنة بدراسة ذات تحيز قليل. بعض الدراسات العشوائية المحكمة تكون سيئة التصميم مما يؤدي إلى زيادة خطر التحيز حيث من المرجح أن التحيز يبالغ في تقدير فعالية العلاج بسبب الالتباس و/أو الانتقائي أو نقص الإبلاغ عن النتائج في مجموعات العلاج [87، 88]. يحدد الخطر الأساسي لعدوى التهاب الجهاز التنفسي العلوي التي تؤدي إلى الانتكاس بالعدد اللازم للعلاج لمنع الانتكاس مع تدخل علاجي. ضمن معظم الدراسات التي تم النظر فيها هنا [83-87] وفي دراسة ديموغرافية [89]، الخطر تقريبا 50٪، لكنها كانت أقل بكثير (20٪) في 2 PREDNOS. بشكل عام، لا توجد أدلة كافية للتوصية باستخدام الستيروئيد لدورة قصيرة من جرعة منخفضة من البريدنيزون اليومي عند ظهور التهاب الجهاز التنفسي العلوي للوقاية من الانتكاسات. ومع ذلك، يمكن النظر في استخدامه عند الأطفال الذين يأخذون بالفعل جرعة منخفضة من البريدنيزون في جرعة يوم بعد يوم أو لديهم احتمال أكبر للانتكاسات عن الإصابة بالتهاب الجهاز التنفسي العلوي. تحليل فعالية تكلفة دراسة 2 PREDNSO أظهر أن إعطاء البريدنيزون عن طريق الفم يوميا يكون هو المسيطر في المصطلحات الاقتصادية الصحية [90]. كان هذا بسبب تكلفة صغيرة مدفوعة إلى حد كبير بالتكلفة المنخفضة للبريدنيزون، وانخفاض جودة الحياة المرتبطة بالصحة والمرتبطة بانتكاس العدد الإضافي الصغير (ولكنه غير مهم سريرياً) من الأطفال الذين انتكسوا في ذراع الدواء الوهمي [90]. (معلومات أكثر واردة في الجدول التكميلي S5).

انتكاسة متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد - خط العلاج الثاني

النهج الأمثل للأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس ومتلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد

- نوصي باستخدام العلاج المنتظم الدائم (انظر الجدول 5) في جميع المرضى الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس أو متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد (الدرجة ب، توصية متوسطة).
- في المرضى الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس، نوصي إما البدء بأدوية تجنب الستيرويد كما هو مفصل أدناه أو جرعة منخفضة منتظمة من البريدنيزون/البريدنيزولون البريد يزولون تعطى في جرعة يوم بعد يوم أو جرعة يومية (درجة أ، توصية قوية).
- نوصي بالبدء بأدوية تجنب الستيرويد في الأطفال:

- الذين لم تستقر حالتهم على العلاج، أو

- الذين يعانون من انتكاس معقد، أو

- الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد (الدرجة ب، توصية قوية).

- نوصي باختيار دواء تجنب الستيرويد بالاشتراك مع المرضى أو أولياء الأمور من أجل اختيار الدواء الأنسب لكل فرد حسب قيمة وتفضيلاته. هذا لا يتطلب فقط معلومات عن فعالية هذه الأدوية، ولكن أيضًا الكشف عن التأثيرات الجانبية على النحو الوارد في الجدول ٥ (الدرجة س، توصية عالية).
- نوصي باختيار واحد من أدوية تجنب الستيرويد (الترتيب بالأبجدية): الأدوية المانعة للكالسيوم (Calcineurin inhibitors(CNI) سيكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide(CYC))، ليفاميزول (Levamisol(LEV))، ميكوفينولات موفيتيل (Mycophenolate mofetil(MMF)) / ميكوفينولات الصوديوم ((Mycophenolic Sodium MPS)) (درجة أ، توصية قوية).
- نوصي باستخدام الريتوكسيماب RTX كدواء تجنب الستيرويد في الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس أو متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد الذين لم تستقر حالتهم بعد دورة علاج واحدة على الأقل مع احد ادوية تجنب الستيرويد بجرعة مناسبة، على وجه الخصوص في حالة الأطفال عديمي الالتزام بالدواء (درجة ب، توصية متوسطة).
- نوصي بالتبديل إلى دواء آخر لتجنب الستيرويد عندما لا يتم التحكم في علاج المرض مع الدواء الأول (الدرجة س، توصية قوية).
- نوصي بالنظر في التخفيف والتوقف عن العلاج المنتظم من الأدوية المانعة للكالسيوم، البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون ، ليفاميزول، أو ميكوفينولات موفيتيل / ميكوفينولات الصوديوم في جميع الأطفال في حالة شفاء مستمرة على الأقل ١٢ شهرًا (الدرجة س، التوصية متوسطة).

الدليل والأساس المنطقي: متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد هو مرض قابل للانتكاس. الأطفال الذين يعانون من الانتكاسات المتكررة التي تتطلب علاجات متكررة من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون الفموي، لا سيما في وجود أمراض مصاحبة، قد تؤدي إلى سمية الستيرويد (الجدول ٥). في الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس أو متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد، من الضروري تحقيق التوازن بين المخاطر وفوائد التدخل على أساس فردي. الهدف هو إبقاء كل مريض في حالة مستقرة على العلاج مع الحد الأدنى من الآثار الضارة. في بعض المراكز الطبية، الخيار الأول في الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس هو جرعة منخفضة من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون عن طريق الفم ، بينما في المراكز الأخرى يكون ادوية تجنب الستيرويد هي الخيار.

البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون بجرعة منخفضة كدواء منتظم: استخدام جرعة منخفضة من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون في الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس للحفاظ على حالة مستقرة هو في المقام الأول مبني على أساس دراستين تاريخية صغيرتين، مع أعداد مرضى قليلة علما أن الدراسات غير محكمة مع جرعة يوم و يوم [٩١] أو جرعة يومية [٩٢]. جرعة يوم ويوم تم اعتمادها على نطاق واسع، على الرغم

من عدم وجود الأدلة المحكمة. في إحدى الدراسات العشوائية المحكمة [٩٣] وجد ٦١ مريضاً مع متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس أن جرعة منخفضة يوميًا (٠.٢٥ مجم/كجم) مقارنة باليوم ويوم (٠.٥ مجم /كجم) من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون تقلل من خطر الانتكاس خلال ١٢ شهرًا من المتابعة (٠.٥٥ انتكاسة/شخص-سنة مقارنة مع ١.٩٤ انتكاسة/شخص-سنة) وخفض كمية التعرض للستيرويد في سنة واحدة (٠.٢٧ ± ٠.٠٧ مقابل ٠.٣٩ ± ٠.١٩ جم/كجم/يوم) ولكن لا توجد فروق في الآثار الجانبية للدواء. كان هناك بعض الدلائل السريرية على انخفاض سمية الجلوكوكورتيكويد مع جدول الجرعات اليومية. تفضيل استخدام الجرعة المنخفضة اليومية أو اليوم ويوم من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون للوقاية من الانتكاس في متلازمة فقد البروتين الكلوية -كثيرة الانتكاسات يتطلب دراسة إضافية. يوصى بالانتقال إلى ادوية تجنب الستيرويد في المرضى الذين لا يستجيبوا للعلاج كما هو محدد في الجدول ١.

أدوية تجنب الستيرويد أدوية تجنب الستيرويد المستخدمة في الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة الستيرويد تشمل الأدوية المانعة للكالسينيورين(السيكلوسبورين أ (Cyclosporine A)، تاكروليموس (Tacrolimus))، سيكلوفوسفاميد ، الأدوية المُعدّلة للمناعة (الليفاميزول) ، الأدوية المضادة للتكاثر(ميكوفينولات موفيتيل/ميكوفينولات صوديوم) ، والأجسام المضادة أحادية النسيلة المضادة ل CD ٢٠، بشكل أساسي دواء الريتوكسيماب. لا توجد أدلة كافية لإثبات الخيار الأول والأفضل والتسلسل الأمثل للأدوية من الأقل إلى الأكثر فعالية أو الأقل إلى الأكثر سمية. يجب أن يعتمد اختيار الدواء على تفضيل الأسرة والطبيب وملف المخاطر المرتبطة بالمضاعفات. العوامل التي يجب مراعاتها تشمل نوع المرض/الشدة، العمر - بما في ذلك بداية سن البلوغ، والالتزام المحتمل بالدواء، الآثار الجانبية، والأمراض المصاحبة، والتكلفة وتوفر الدواء. في الأقسام التالية، نناقش الإيجابيات والسلبيات لكل دواء متاح وتقديم خارطة طريق مبنية على الأدلة المتاحة من الاختيارات المعقولة بناءً على المظاهر السريرية لكل مريض مصاب بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد. بخصوص التبديل من دواء تجنب الستيرويد إلى آخر، نفس الاعتبارات تنطبق. علاوة على ذلك، أضفنا تعريف "استجابة العلاج" لتوفير إطار زمني لهذا القرار.

في الجدول ٥، نقدم الجرعة وأدوات المتابعة والآثار الضارة، والاعتبارات المتعلقة بتكلفة الادوية العلاجية التي هي تستخدم حالياً للمرضى المنتكسين من متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد. في الجدول التكميلي ٦S، نحن نقدم أدلة تستند إلى الدرجات، بالنظر إلى التجارب العشوائية المحكمة المتاحة (الجدول التكميلي ٧S)، على مختلف أدوية تجنب الستيرويد. نظرة عامة في

الآونة الأخيرة هناك دراسات قائمة على الملاحظة في أدوية تجنب الستيرويد في الجدول التكميلي 8S.

الأدوية المانعة للكالسينيورين (Calcineurin inhibitors)

- عند استخدام الأدوية المانعة للكالسينيورين نوصي بمتابعة مستوى العلاج في الدم للتحقق من الوصول للجرعة المناسب (أنظر الأسفل) (درجة ب، توصية متوسطة)

- عند استخدام علاج السيكلوسبورين أ نوصي أن نبأ بجرعة ٣-٥ مجم / كجم /يوم (أقصى جرعة ٢٥٠ مجم) مقسمة إلى جرعتين كل ١٢ ساعة للوصول الى مستوى في الدم قبل تناول الجرعة ٦٠-١٠٠ نانوجرام/مل أو مستوى ٣٠٠-٥٥٠ نانوجرام/مل بعد الجرعة بساعتين (درجة ب، توصية متوسطة)
- عند استخدام التاكروليموس نوصي بجرعة ابتدائية ٠.١-٠.٢ ملجم/كجم/يوم (بحد أقصى ١٠ مجم) على جرعتين كل ١٢ ساعة للوصول لمستوى في الدم ٣-٧ نانوجرام/مل (درجة ج، توصية متوسطة)
- نوصي باستخدام أقل جرعة مؤثرة من الأدوية المانعة للكالسيومينورين للحفاظ على الاستجابة (درجة س، توصية قوية)
- كما نوصي بتجنب استخدام هذه العلاجات لفترة طويلة تزيد عن ٢-٣ سنوات (درجة ب، توصية متوسطة) , وعند الحاجة للاستمرار نوصي بعمل خزعة للكلى بعد ٢-٣ سنوات من الاستخدام لاستبعاد وجود السمية الكلوية (درجة ب، توصية متوسطة)

الدليل والأساس المنطقي لفاعلية الأدوية المانعة للكالسيومينورين: هذه الأدوية تم استخدامها لعلاج متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس لمدة ٣٠ سنة [٩٤-٩٨]. وبسبب عدم وجود أضرار جانبية تجميلية فإن التاكروليمس قد يكون أفضل من السايكلوسبورين أ. مراجعة الكوكرين المنهجية لم تتوصل إلى دراسة تقارن بين الاثنين في الأطفال [١٢]. في اليابان، يتم حاليا اجراء دراسة تجريبية عشوائية محكمة لمقارنة علاج التاكروليمس بالسيكلوسبورين أ (jRCTs031180132, UMIN000004204).

سيكلوسبورين أ: الأدوية المانعة للكالسيومينورين فعالة في الحفاظ على الاستجابة في متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس و متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد. في دراسة تجريبية عشوائية محكمة عملت في اليابان واشتملت على ١٠٨ طفل من هذه الحالات أظهرت أن السيكلوسبورين أ مقارنة بعلاج وهمي قلل نسبة الانتكاسات (معدل الانتكاسة ٠.٥٥ (٩٥٪ مدى الثقة ٠.٣٧-٠.٨٢)) [٩٩]. الدراسات الرصدية أظهرت أيضا قلة معدل الانتكاسات بعلاج السيكلوسبورين أ مقارنة بالبريدنيزولون [٩٥، ١٠٠-١٠٥]. ومع ذلك فإن كثيرا من المرضى عانوا من الانتكاسة عند إيقاف العلاج [١٠٦، ١٠١-١٠٤]. ايشيكورا ومن معه ذكروا أن ٨٤.٧٪ من المرضى حصل لهم انتكاسة خلال سنتين بعد إكمال سنتين من العلاج بالسيكلوسبورين وأيضا ٥٩.٢٪ يتردى إلى متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس [١٠٦]. دراستان تجريبيتين عشوائيتين محكمتين صغيرتين قارنتا بين أدوية الألكايل أو ميكوفينوليت مع السيكلوسبورين أ. مقارنة بأدوية الألكايل، عدد المرضى الذين انتكسوا في نهاية العلاج بالسيكلوسبورين (٩-٦ شهور) لم يختلف (دراستين، ٩٥ مريض، معدل الخطر النسبي ٠.٩١، ٩٥٪ مدى الثقة ٠.٥٥-١.٤٨). ومع ذلك عقب إيقاف هذه العلاجات وبسبب الأثر الطويل لعلاجات الألكايل وليس السيكلوسبورين أ، عدد قليل من الأطفال ينتكس بعد استخدام أدوية الألكايل مقارنة بالسيكلوسبورين لوحده (معدل الانتكاس ١٢-٢٤ شهر، دراستين، ٩٥ مريض، معدل الخطر النسبي ٠.٥١، ٩٥٪ مدى الثقة ٠.٦٦-٥.٤٦) ولكن هناك قدر كبير من عدم الثقة بهذه النتائج. أشارت إضافات دراسة ثالثة إلى دراسة التحليله البعدية إلى أن معدل الانتكاس/السنة قد يكون أعلى مع الميكوفينوليت مقارنة بالسيكلوسبورين (معدل الفرق ٠.٨٣ (٩٥٪ مدى الثقة ٠.٣٣-١.٣٣) [١٢].

في دراسات تجريبية عشوائية محكمة، الميكوفينوليت أقل احتمالية للتسبب في فرط نمو الشعر وانتفاخ اللثة بالمقارنة مع السيكلوسبورين أ [١٠٧-١٠٩] لكن لا فرق تم رصده في الأعراض الجانبية الأخرى (ارتفاع ضغط الدم، ضعف وظيفة الكلى، الالتهابات). ثلاث دراسات رصدية [١٤، ١١٠، ١١١] وجدت أن تأثير الأدوية المانعة للكالسينيورين أعلى في الحفاظ على الاستجابة مقارنة بالميكوفينوليت ولكن مع زيادة الأعراض الجانبية في الأدوية المانعة للكالسينيورين.

التاكروليمس استخدام علاج التاكروليمس في متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد معتمد على كفاءة العلاج بالسيكلوسبورين أ [٩٥] ونتائج الدراسات الرصدية [١٤، ٩٧، ١١٠] وكذلك كفاءة التاكروليمس في مرضى زراعة الكلى.

التاكروليمس مقابل السيكلوسبورين أ: لا توجد دراسات تجريبية عشوائية محكمة تقارن السيكلوسبورين أ مع التاكروليمس. يوجد دراسة تجرى في اليابان تقارن بين التاكروليمس والسيكلوسبورين في المرضى الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس (UMIN, JRCTs031180132, ٢٠١٤). تتوفر فقد سلسلة من الحالات القليلة المنشورة [٩٨، ١١٢-١١٤]. التبديل من السيكلوسبورين أ إلى التاكروليمس مؤثر فقط في الحد من التأثيرات الجانبية التجميلية، ولكنه يستدعي الحذر من الظهور المحتمل لمرض السكري [١١٤].

مراقبة مستوى العلاجات المانعة للكالسينيورين: وينبغي رصد المرضى الذين يعانون من التأثيرات الجانبية على النحو المبين في الجدولين ٤ و ٥. مؤشرات مراقبة هذه الأدوية موجودة في الأسفل.

السايكوسبورين أ: احتمالية السمية الكلوية هي التأثير الجانبي الأكثر إشكالية للسايكوسبورين أ، ويزداد خطرها بعد الاستخدام لمدة تزيد عن سنتين [١١٥، ١١٦]. لا يمكن تشخيص السمية الكلوية المزمنة الناجمة عنه بناء على تحليل البول أو اختبارات الدم فقط. من المستحسن تجنب الاستخدام المطول لهذا العلاج والنظر في إيقافه أو إجراء خزعة الكلى بعد ٢-٣ سنوات لتجنب أو اكتشاف السمية. ومع ذلك، لا يوجد دليل قاطع يدعم ضرورة خزعة الكلى في متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد التي يتم علاجها باستخدام هذا العلاج. أظهرت الدراسات السريرية الحديثة أن السيكلوسبورين أ المستحلب [١١٠، ١١٧] له معدل السمية الكلوية أقل.

الآثار الجانبية التجميلية، مثل فرط الشعر وتضخم اللثة، شائعة مع السيكلوسبورين أ [١٠٠-١٠٥]. الالتهابات وارتفاع ضغط الدم ومتلازمة اعتلال الدماغ الخلفي القابل للانعكاس (PRES) هي أيضا مضاعفات معروفة له [١٠٠-١٠٥، ١١٨].

التاكروليمس: احتمالية السمية من بين الآثار الجانبية له، يعد داء السكري أمرا مهما. يجب توخي الحذر بشكل خاص عند استخدامه في المرضى الذين لديهم تاريخ عائلي من مرض السكري أو إذا كانت عوامل الخطر لضعف تحمل الجلوكوز (مثل السمنة) موجودة [١١٩]. كما تم الإبلاغ عن التذبذب الخلالي الكلوي، كما هو الحال مع السيكلوسبورين أ. وصف أحد التقارير وجود ارتباط دلالي بين ارتفاع مستويات التاكروليمس في الدم والتليف الخلالي الكلوي [١١٢].

السيكلوسبورين أ: مراقبة مستوى الدم العلاجي: يجب تعديل جرعة السيكلوسبورين مع مراقبة مستوى العلاج في الدم بناء على الفحوصات التي تم التحقق من صحتها مقابل قياس الطيف الكتلي الترادفي. وفقا للدراسات التجريبية العشوائية المحكمة متعددة المراكز، للسيكلوسبورين أ Sandimmun® الذي أجري في اليابان على ٤٤ طفلا مصابا بمتلازمة فقد

البروتين الكلوية متكررة الانتكاس، كان الحفاظ على الشفاء المستديم أعلى بشكل ملحوظ في المجموعة بالجرعة المعدلة (في البداية تم تعديل الجرعة للحفاظ على مستويات الدم في حدود ٨٠-١٠٠ نانوجرام/مل لمدة ٦ أشهر، ثم ٦٠-٨٠ نانوجرام/مل للأشهر ال ١٨ التالية) مقارنة بمجموعة الجرعة ٢.٥ مجم/كجم (في البداية تم تعديل الجرعة للحفاظ على مستويات الدم في غضون ٨٠-١٠٠ نانوجرام/مل لمدة ٦ أشهر، ولكن بعد ذلك تم تثبيتها عند ٢.٥ مجم/كجم للأشهر ال ١٨ التالية) (٥٠ مقابل ١٥٪ قيمة $P > ٠.٠٠١$).

قيمت دراسة رصدية متعددة المراكز Neoral® [١٠١]، وهو مستحضر مستحلب دقيق للسيكلوسبورين أ، في ٦٢ طفلا مصابا بمتلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس، مع تعديل الجرعة باستخدام نفس مستويات الدم المستهدف كما هو مذكور أعلاه. أفادت هذه الدراسة أن هذا المستحلب الدقيق كان فعالا وآمنا (معدل الوقت الخالي من الانتكاس في الشهر ٢٤ كان ٥٨٪، ومعدل التسمم الكلوي ٨.٦٪) وهو مماثل للسيكلوسبورين أ العادي.

أن AUC٠-٤ (المنطقة الواقعة تحت منحنى التركيز الزمني) للسيكلوسبورين أ يتم التوصل إليها بواسطة C₂ (تركيز الدم عند ساعتين بعد الجرعة) في مرضى زراعة الكلى [١٢٠]. تم الإبلاغ عن نتائج مماثلة في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية [١٢١]. التجارب العشوائية المحكمة متعددة المراكز والمستقبلية في اليابان على ٩٣ طفلا مصابا بالمتلازمة الكلوية كثيرة الانتكاسات قارنت بين مستويين مختلفين من C₂: مجموعة C₂ أعلى (الهدف C₂ ٦٠٠-٧٠٠ نانوجرام/مل لمدة ٦ أشهر ابتداء، تليها ٤٥٠-٥٥٠ نانوجرام/مل للأشهر ال ١٨ القادمة) ومجموعة C₂ أقل (الهدف C₂ ٤٥٠-٥٥٠ نانوجرام/مل لمدة ٦ أشهر ابتداء، تليها ٣٠٠-٤٠٠ نانوجرام/مل للأشهر ال ١٨ القادمة) [٩٤]. بعد ٢٤ شهرا، كان معدل الانتكاس أقل بشكل ملحوظ في مجموعة C₂ الأعلى من مجموعة C₂ الأدنى (٠.٤١ مقابل ٠.٩٥ مرة / شخص في السنة؛ نسبة الخطر، ٠.٤١؛ ٩٥٪ مدى الثقة كان ٠.١٩ - ٠.٨٤. ومعدل $p > ٠.٠٠٥$). كان معدل وشدة الأضرار الجانبية متشابهين في كلتا المجموعتين العلاجيتين [٩٤].

امتصاص السيكلوسبورين أ عن طريق الفم إذا أعطيت الجرعة قبل الوجبة (١٥-٣٠ دقيقة قبل الوجبة) أفضل إذا كان بعد الوجبة لذلك قد يكون من الأفضل تناوله قبل الوجبات. من الأوليات تناول العلاج بطريقة متناسقة وثابته. يتطلب الاستخدام المتزامن مع أدوية أخرى اهتماما كافيا لأن مضادات الميكروبات الماكرولايد والعديد من الأدوية الأخرى يمكن أن تؤثر على عملية التمثيل الغذائي. يجب تجنب عصير الجريب فروت لأنه يمنع عملية التمثيل الغذائي للسيكلوسبورين أ ويسبب زيادة تركيزه في الدم.

التاكروليمس: مراقبة مستوى الدم العلاجي يجب تعديل الجرعة عن طريق مراقبة تركيز العلاج في الدم. ومع ذلك، لم يتم بعد تحديد الجرعة الآمنة والفعالة وطريقة إعطائه في الأطفال الذين يعانون من المتلازمة الكلوية المستجيبة للستيرويد. يتم استقراء الجرعة المقترحة ومستويات الدم من الدراسات المتعلقة بمرضى زراعة الكلى.

الاعتبارات العامة للمنافع والمخاطر في استخدام العلاجات المانعة للكالسينيورين السيكلوسبورين أ فعال للغاية في علاج متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس أو المعتمدة على الستيرويد ويسمح بتقليل الستيرويد والتوقف عنه في غالبية المرضى [٩٥، ١٠٠، ١٠٥]. والعيب فيه أن العديد من المرضى يعانون من الانتكاس بعد إنهاء فترة العلاج (الاعتماد على السيكلوسبورين أ) [١٠٤-١٠٦]. علاوة على ذلك، فإن لديه مجموعة متنوعة من التأثيرات الجانبية، بما في ذلك السمية الكلوية. بالمقارنة مع السيكلوسبورين أ، فإن التأثيرات الجانبية التجميلية للتاكروليمس أقل.

تقليص ووقف العلاجات المانعة للكالسيوم: إذا ظل الطفل في استجابة مستمرة لمدة ١٢-٢٤ شهراً على الأقل مع التوقف عن الستيرويد، ينبغي النظر في وقف هذه العلاجات لتجنب السمية الكلوية [١١٥، ١١٦]. قد يكون من الأفضل تقليل الجرعة إلى الصفر على مدار حوالي ٣ أشهر بدلاً من التوقف عنها فجأة لأنه في حالة ظهور البروتين في البول مرة أخرى أثناء التناقص التدريجي، قد تكون إعادة إنشاء الجرعة الأولية كافية لتجنب الانتكاسة مع دورة علاج البريدنيزون/البردينيزولون البريدنيزولون عن طريق الفم. وبين لنا أن هذا المريض مازال بحاجة للعلاج المنتظم.

دواء السيكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide)

عند استخدام السيكلوفوسفاميد:

- نوصي البدء به عندما يكون المريض في حالة استجابة كاملة مع علاج الستيرويد و يكون الاستخدام ، او دورة علاج واحدة بجرعة من ٢ مجم/كجم في اليوم (الجرعة القصوى ١٥٠ مجم) تعطى بالفم لمدة ١٢ اسبوع (الدرجة ب، التوصية متوسطة). او تكون دورة علاج واحدة بجرعة ٣ مجم/كجم في اليوم (الجرعة القصوى ١٥٠ مجم) لمدة ٨ اسابيع ، تعطى بالفم (الدرجة ب، التوصية متوسطة).
- نوصي ان لا تتعدى الجرعة القصوى المتراكمة من السيكلوفوسفاميد ١٦٨ مجم/كجم (الدرجة ج، التوصية متوسطة).
- نوصي اذا كان هناك شك في التزام المريض بأخذ العلاج، بإمكانية اعطاء دورة علاج واحدة بالوريد من السيكلوفوسفاميد مرة في الشهر (٥٠٠ مجم /م^٢ لكل جرعة (الجرعة القصوى الواحدة ١ جرام) x ٦ اشهر) (الدرجة ب، التوصية متوسطة).
- نقتح إعطاء السيكلوفوسفاميد مجتمعاً مع علاج البريدنيزون/البردينيزولون البريدنيزولون بالفم، بداية بجرعة ٤٠ مجم/م^٢ (١٠٥ مجم/كجم) و تخفف الى ١٠ مجم/م^٢ (٠.٣ مجم/كجم) خلال الدورة العلاجية (الدرجة د، التوصية ضعيفة).
- نوصي بمراقبة قياس نقص خلايا الدم البيضاء (Neutrophils) عدد العدلات المجرد > ١٥٠٠ /ميكرو لتر) و قياس التعداد الكامل لخلايا الدم كل اسبوعين (الدرجة د ، التوصية ضعيفة) . و نوصي بإيقاف علاج السيكلوفوسفاميد إذا بدأ الطفل يعاني من نقص في تعداد كريات الدم البيضاء (<٤٠٠٠/ميكرو لتر) أو نقص في تعداد كريات الدم البيضاء العدلات (< ١٥٠٠/ميكرو لتر) أو نقص ملحوظ في عدد صفائح الدم (> ٥٠٠٠٠ /ميكرو لتر) (الدرجة س، التوصية قوية) . و يعاد البدء بجرعة أصغر من العلاج في حال عودة خلايا الدم للطبيعي (الدرجة س، التوصية قوية).
- نوصي الاستمرار بأخذ كمية عالية من السوائل لضمان كمية تبول عالية خلال فترة العلاج (الدرجة ج ، التوصية متوسطة).

الدليل و الاساس المنطقي- فعالية السكلوفوسفمايد في دراسة تحليلية بعدية ل ٤ دراسات تجريبية عشوائية محكمة شملت ١٦١ مشترك [١٢] لمقارنة السكلوفوسفمايد ضد البردينيزون/البردينيزولون البريد يزولون أو مقارنته ضد علاج وهمي ، أظهرت النتائج انخفاض في عدد الانتكاسات خلال ٦ الى ١٢ شهر (٤ دراسات ، ١٦١ طفل، نسبة خطر ٠.٤٧ . [مدى الثقة ٩٥٪ بين ٠.٣٤ - ٠.٦٦]) [١٢]. إذا كان هناك شك في التزام المريض بالعلاج ، ممكن اعطاء دورة علاج واحدة شهرية بجرعات وريدية من السكلوفوسفمايد ، الجرعة الواحدة ٥٠٠ مجم/م^٢ (الجرعة القصوى ١ غرام) ٦ x اشهر [١٢٢] ، [١٢٣].

بعد مراجعة ٣٨ دراسة تجريبية عشوائية محكمة و دراسات قائمة على الملاحظة لتقييم الأدوية الكيماوية ذات مجموعة الألكيل (Alkylating Agents) (السكلوفوسفمايد و كلورامبيسيل) [١٣]، احتوت على ١٥٠٤ مريض و ١٥٧٣ دورة علاجية و تم نشرها بين سنة ١٩٦٠ و سنة ٢٠٠٠، أثبتت وجود نسبة تجاوب كلية مستمرة في ٧٢٪ من الحالات بعد مرور سنتين و ٣٦٪ بعد مرور ٥ سنوات عند الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس، و كانت النسب ٤٠٪ بعد مرور سنتين و ٢٤٪ بعد مرور ٥ سنوات عند الاطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد. قدرة الحفاظ على استمرارية الاستجابة تضعف مع الوقت، مثلاً تكون النسبة بين ٤٤-٥٧٪ في السنة الأولى و تنقص الى ٢٨ - ٤٢٪ في السنة الثانية، و الى ١٣ - ٣١٪ في السنة الخامسة [١٢٤] - [١٢٨]. كما إن فعالية العلاج قد تكون أقل عند الأطفال إذا كانت أعمارهم تحت ٣ - ٥.٥ سنوات [١٢٥، ١٢٧، ١٢٩].

بالمقارنة مع السكلوسبورين أ (CSA) في دورات علاجية اقتصر مدتها من ٦ الى ١٢ شهر (دراستين تجريبية عشوائية محكمة) ، تبين إن نسبة الشفاء المستديم مع العلاجات الكيماوية ذات المجموعة الألكيل كان أعلى بعد مرور سنتين. مشيراً الى أن فعالية الأدوية الكيماوية ذات مجموعة الألكيل استمرت أكثر من علاج السكلوسبورين أ بعد إيقاف العلاج [١٢]. دراسة واحدة عبارة عن مقارنة غير عشوائية [١٣٠] (عدد المرضى ٤٦) تقترح إن الريتوكسيماب (Rituximab) ليس أقل فعالية من السكلوفوسفمايد في استمرار الاستجابة الكاملة بعد مرور سنة.

يجب بدء علاج السكلوفوسفمايد بعد ان يصل المريض الى استجابة كاملة وقد اعطي الجرعة المناسبة من البردينيزون/البردينيزولون البريد يزولون و الموصى بها لعلاج الانتكاسات. إن المؤلفات المنشورة حول استخدام السكلوفوسفمايد لم تتطرق بشكل مباشر حول ضرورة الاستخدام المشترك مع علاج البردينيزون/البردينيزولون البريد يزولون من اجل تقليل حصول الانتكاسات او تقليل خطورة العوارض الجانبية. إن وصف تكملة علاج البردينيزون/البريد يزولون أو إعطائه في نفس الفترة عندما يكون المريض على علاج السكلوفوسفمايد يختلف بشكل واسع بين المؤلفات المنشورة. بروتوكولات علاج البردينيزون/البردينيزولون البريد يزولون تتراوح من ١٠-٤٠ مجم/م^٢ كل يوم او كل يوم بعد يوم ، الى ٦٠ مجم/م^٢ كل يوم بعد يوم. كما إن الانقاص التدريجي عند انتهاء العلاج يختلف بشكل كبير بين الأبحاث [١٣] ، ٩٦ ، ١٢٤ ، ١٣١]. بسبب التباين الكبير في تطبيق طرق العلاج فإن إعطاء علاج السكلوفوسفمايد بالتزامن مع البردينيزون/البردينيزولون البريد يزولون كل يوم بعد يوم بدءاً بجرعة ٤٠ مجم/م^٢ (١,٥ مجم/كجم) و تخفض الجرعة الى ١٠ مجم/م^٢ (٠,٣ مجم/كجم) خلال فترة إعطاء العلاج، يعتبر واحدة من الطرق المنطقية و المقبولة عند لجنة الإرشادات. إن إعطاء البردينيزون/البردينيزولون البريد يزولون كل يوم بعد يوم قد يساعد في تقليل خطورة حصول نقص في خلايا الدم البيضاء العدلات عند بداية إعطاء السكلوفوسفمايد.

ملف تعريف سمية الدواء إن نقص كريات الدم البيضاء حصل عند ٣٢.٤ ٪ من المرضى الذين يعالجون بالسيكلوفوسفاميد، وكان هذا النقص أكثر شيوعاً عند استخدام السكلوفوسفاميد وحده بالمقارنة مع بروتوكول علاج السكلوفوسفاميد متزامناً مع البريدنيزون/البردينيزولون البريدنيزولون (٢٢ من أصل ٣٨ مقارنة ب ٨ من أصل ٥٢) [١٣]. إن دراسة تحليله بعدية لاتا (Latta) أبلغ بحصول ثعلبة الرأس (Alopecia) الغير دائمة في ١٧.٨ ٪ من الحالات، و حصول التهابات جرثومية في ١.٥ ٪ ، نزيف المثانة في ٢.٢ ٪ وأورام خبيثة في ٠.٢ ٪ . غير أن الجرعة التراكمية المعطاة في هذه الدراسات كان أعلى من التوصيات الحالية [١٣]. بينما الدراسات التي استخدمت جرعات تراكمية أقل [١٢٤، ١٣٢] أبلغت بوجود نقص عابر لكريات الدم البيضاء (٧ الى ٢٣ ٪)، وأن العوارض الجانبية الرئيسية من ثعلبة رأس عابرة و نزيف المثانة حصلت عند أقل من ١ ٪ من الحالات. غير أنه لا يوجد دراسات ذات متابعة طويلة الأمد للمرضى الذين عولجوا بهذه الجرعات التراكمية الأقل.

إن حصول خلل وظيفي في الغدد التناسلية (انقطاع الطمث أو الدخول المبكر في مرحلة انقطاع الدورات الطمثية عند الإناث) يرتبط بعمر و جنس و الجرعة التراكمية للسكلوفوسفاميد المعطاة للمريض، بغض النظر عن طريقة اعطاء العلاج [١٣٥ - ١٣٣]. المعلومات التي جمعت ٨ دراسات على ١١٩ مريض ذكر [١٣] برهنت علاقة ارتباط قوية بين كمية الجرعة المعطاة و خطورة حصول العقم (أنظر الى الجدول المضاف س٩) .

الإناث: ان استخدام السكلوفوسفاميد قد يؤدي الى نقص حاد في بصيلات المبيض ، و قد يؤدي الى انكماش و تليف المبيض. النساء التي أخذت العلاج قبل عمر ٢٥ عاماً تعرضن الى خطورة اقل لحصول العقم بالمقارنة مع النساء التي أخذت العلاج بعد عمر ٣٠ عاماً [١٣٦]. السكلوفوسفاميد مرتبط في حصول تشوهات خلقية (للجنين)، و يجب تجنب إعطائه خلال الأسابيع العشر الأولى من الحمل. البنات و النساء الصغيرات عرضة أقل لفشل المبيض عند التعرض لعلاج السكلوفوسفاميد لأنهم يملكون كمية أكبر من إحتياطي البويضات. إن احتمال تعرض النساء التي تقل أعمارهم عن ٢٠ سنة الى فشل في المبيض ضعيف بعد دورة علاجية إبتدائية من السكلوفوسفاميد (صفر الى ٤ ٪)، بينما الخطورة ملحوظة عند النساء التي تزيد اعمارهم عن ٣٠ سنة (٢٣ الى ٥٤ ٪) و التي تزيد اعمارهم عن ٤٠ سنة (٧٥ ٪) [١٣٣، ١٣٧].

الذكور: السكلوفوسفاميد يؤدي الى نقص في عدد الحيوانات المنوية ، و يمكن ان يؤدي الى انعدام وجود الحيوانات المنوية بشكل دائم في حال زيادة جرعة العلاج و زيادة مدته . إن خطورة و حدّة تسمم الغدد التناسلية بسبب السكلوفوسفاميد يرتبط بنشاط هذه الغدد خلال فترة العلاج (تختلف قبل البلوغ مقارنة بالذكور البالغين جنسياً) و ترتبط ايضاً بالجرعة الكلية التراكمية. التقارير أبلغت بحصول تضرر الخصيان عند الأولاد الذكور و الرجال بعد اعطائهم ٧ الى ٩ غرام من السكلوفوسفاميد، الشفاء من هذه الأضرار مثبت عند بعض المرضى [١٣٤]. لانتز و فريقه البحثي (Lentz et al) أبلغوا بأنه لا يوجد زيادة في خطورة حصول ضرر للغدد التناسلية إذا كانت الجرعة الكاملة التراكمية أقل من ١٦٨ مجم/كجم [١٣٨]. يجب مراقبة العوارض الجانبية عند المرضى كما هو مبين في الجدول رقم ٤ و ٥ .

ميزان المخاطر و الفوائد إن العلاجات الكيماوية ذات مجموعة الألكايل و خصوصاً السكلوفوسفاميد يستخدم في متلازمة فقد البروتين الكلوية عند الاطفال منذ ما يقارب ٥ عقود. لقد تم التركيز على السكلوفوسفاميد لأن الادوية الأخرى من نفس هذه المجموعة مثل كلورامبيسيل (Chlorambucil) نادرا ما تستخدم في حالات متلازمة فقد البروتين الكلوية

المستجيبة للستيرويد و هي ايضا أقل سلامة عند الاستخدام مقارنة بالسكلوفوسفامايد [١٣]. إن علاج السكلوفوسفامايد ليس باهظ الثمن كما إن مراقبة هذا العلاج تحتاج الى متطلبات ليست باهظة الثمن و التحاليل المطلوبة جاهزة و متوفرة. بالمقارنة بعلاجات مثل ليفاميزول (Levamisole) و الميكوفينولات موفيتيل (MMF) و مثبطات الكالسينورين (CNI) ، إن السكلوفوسفامايد يعطى على فترة زمنية قصيرة مع استمرار فعاليته بعد ايقاف العلاج ، و هكذا فإن مدة مراقبة سلامة العلاج تكون أقصر. نقلل خطورة سمية الغدد التناسلية من خلال تقليل الجرعة الكاملة التراكمية. يجب استخدام السكلوفوسفامايد بحذر عند الذكور خلال فترة البلوغ. خطورة نزيف المثانة قليل جداً عند إعطاء العلاج بالفم والالتزام بالجرعات المحددة و المثابرة على أخذ السوائل لضمان زيادة كمية التبول. نقص كريات الدم البيضاء و كريات الدم العدلات هي واحدة من العوارض الجانبية الأكثر شيوعاً و توقعاً للحصول ، كما ان وجوب تعديل جرعة العلاج هو جزء من كل بروتوكولات العلاج الموجودة. الجدير بالذكر إن السكلوفوسفامايد يحتاج جرعات إضافية من البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون بالفم و بالتالي زيادة في سمية الستيرويد. بالموازنة ، إن احتمالية الخطورة الموجودة من علاج السكلوفوسفامايد تشجع على استخدام الادوية تجنب الستيرويد في حال توفرها.

دواء ليفاميزول (Levamisole)

- نوصي استخدام ليفاميزول بجرعة ٢ - ٢.٥ مجم/كجم كل يوم بعد يوم (الجرعة القصوى ١٥٠ مجم) بعد حصول تجاوب تام مع البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون بالجرعة الموصى بها (الدرجة ب، التوصية متوسطة).
- نوصي بإجراء تحليل الأضداد السيتوبلازمية (ANCA)، كتحليل مبدئي في حال توفره، و يعاد التحليل كل ٦ الى ١٢ شهر خلال فترة العلاج (الدرجة س، التوصية متوسطة).
- نوصي بالمراقبة الإكلينيكية، و مراقبة ظهور أي طفح جلدي و إجراء تحاليل تعداد الدم الكامل و تحاليل أنزيمات الكبد كل ٣ الى ٤ شهور (الدرجة س، التوصية متوسطة).

الدليل و الأساس المنطقي - دليل الفعالية لدواء الليفاميزول إن دراسة حديثة تجريبية عشوائية محكمة أجريت في عدة مراكز طبية رفعت من نوعية الأدلة الموجودة لفعالية و سلامة علاج الليفاميزول. غروين ٢٠١٨ (Gruppen ٢٠١٨) [١٣٩] قارنت بين الليفاميزول و علاج وهمي عند ٩٩ طفل يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية المتعددة الانتكاسات أو متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمد على الستيرويد ، وجدت الدراسة نقص مهم في عدد الانتكاسات خلال مدة ١٢ شهر (نسبة خطر الانتكاسة مع علاج الليفاميزول ٠,٧٧ ، مدى الثقة ٩٥٪ ، من ٠,٦١ الى ٠,٩٧) [١٢]. هناك ٢٦٪ من مجموع الاطفال الذين أخذوا علاج الليفاميزول استمروا بدون حصول انتكاسات مقابل ٦٪ فقط من مجموع الاطفال الذين أخذوا علاج وهمي خلال مدة ١٢ شهر. ٨ دراسات تجريبية عشوائية محكمة (شملت ٤٧٤ مشترك) جُمعت في دراسة تحليله بعدية [١٢] أشارت الى وجود منافع أعلى لعلاج الليفاميزول مقارنة مع البريدنيزون/البردينيزولون البريد يزولون، أو علاج منعدم الضرر أو دون علاج (نسبة خطر ٠,٥٢ ، مدى الثقة ٩٥٪ من ٠,٣٣ الى ٠,٨٢).

أظهرت دراسات تجريبية عشوائية محكمة صغيرة قارنت بين الليفاميزول و السكلوفوسفامايد [١٤٠، ١٤١] إنه لا يوجد فرق في الفعالية بينهما و لكن هذه الدراسات لم تكن مقواه لإظهار فرق. دراسة تجريبية عشوائية محكمة أخرى قارنت

بين علاج الميكوفينولات موفيتيل (MMF) و الليفاميزول، لم تجد اي فرق بالفعالية بينهم، و لكن لم يتم قياس نسبة الميكوفينولات موفيتيل في الدم [١٤٢]. إن دراسة غروين ٢٠١٨ (Gruppen ٢٠١٨) [١٣٩] و دراسة سينها ٢٠١٩ (Sinha ٢٠١٩) [١٤٢] اقترحوا إن علاج الليفاميزول يمكن ان يكون اكثر فعالية عند حالات متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس منها عند حالات متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد. هذه الدراسات التجريبية العشوائية المحكمة الحديثة [١٣٩، ١٤٢] استخدمت ليفاميزول بجرعة ٢.٥ مجم/كجم كل يوم بعد يوم ، الجرعة القصوى ١٥٠ مجم، لمدة ١٢ شهر. معظم الدراسات الحديثة الاخرى استخدمت جرعات ٢-٣ مجم/كجم كل يوم بعد يوم من ٦ الى ٢٤ شهر. بعض الدراسات القائمة على الملاحظة استخدمت جرعات ٢ - ٢.٥ مجم/كجم يومياً من ٤ الى ٢٤ شهراً [١٤٣ - ١٤٩] منها ٣ دراسات [١٤٧-١٤٩] اقترحت وجود نقص في نسبة الانتكاسات عند المرضى الذين لم يتجاوبوا مع علاج الليفاميزول عندما أخذوه كل يوم بعد يوم. هذه المعلومات تحتاج دراسات تجريبية عشوائية محكمة لتكتشف و تأكد الفرق إن وُجد.

ملف السمية تشمل العوارض الجانبية الأكثر حدوثاً على حصول طفح جلدي، نقص في كريات الدم البيضاء، و وجود نتائج غير طبيعية لتحليل وظائف الكبد. بشكل عام تكون هذه العوارض مؤقتة و قابلة للشفاء عند إيقاف العلاج. نادراً ما يحصل داء التهاب المفاصل ذات الأضداد السيتوبلازمية الموجبة (ANCA positive) (٢٪ في دراسة غروين ٢٠١٨ Gruppen ٢٠١٨) [١٣٩]، كما أبلغ عن ظهور طفح جلدي و أعراض التهابات الأوعية الدموية الأخرى و كانت هذه العوارض تنتهي عند إيقاف العلاج.

ميزان المنافع و المضار معظم العوارض الجانبية مؤقتة و قابلة للشفاء عند إيقاف العلاج، إلا ان التهديد الأساسي الناشئ هو التهاب المفاصل ذات الأضداد السيتوبلازمية الموجبة (ANCA positive) عند استخدام العلاج لمدة مطوّلة. ينصح بمراقبة دورية كما مبين في الجدول رقم ٤ و الجدول رقم ٥، و يتم إيقاف العلاج في حال جاء تحليل الأضداد السيتوبلازمية (ANCA) موجب.

إنقاص الجرعة التدريجي و إيقاف العلاج إن الدراسات المتوفرة لم تتطرق لهذا الموضوع. يجب إيقاف العلاج بدون إنقاص تدريجي اذا المريض دخل في حالة استجابة مستمرة كاملة و كان بدون علاج البردنيزولون لمدة ١٢ شهراً على الأقل.

توصيات عامة في كيفية استخدام الليفاميزول إن علاج الليفاميزول هو علاج معدّل للمناعة، و هو قيد الاستخدام لأكثر من ٣ عقود في متلازمة فقد البروتين الكلوية. و إن سعره الرخيص يجعله خيار نافع خاصة في الأماكن ذات الدخل المحدود، و لكنه غير متوفر في بعض الدول. كما إن عدم وجود سمية له على الكلى و سهولة مراقبة تأثيراته الجانبية تعد من كبرى مميزاته. في بدايات استخدام هذا العلاج كان بعض الأطباء يفضلون إبقاء المريض لعدة شهور على جرعة صغيرة من البريدنيزون/البردنيزولون البريد يزلون تأخذ يوم بعد يوم و تكون في الأيام التي لا يأخذ فيها المريض علاج الليفاميزول، و بعدها يتم الإنقاص التدريجي و إيقاف علاج البريدنيزون/البريد يزلون و يكمل المريض على علاج الليفاميزول وحده.

دواء ميكوفينوليت موفيتيل/ ميكوفينوليت الصوديوم (Mycophenolate mofetil/Mycophenolic sodium)

● في حال استخدام دواء ميكوفينوليت موفيتيل نقترح البدء بجرعة ميكوفينوليت موفيتيل مقدارها ١٢٠٠ مجم/م^٢ (الجرعة القصوى ٣٠٠٠ مجم) مقسمة على جرعتين بالفم كل ١٢ ساعة. (الدرجة ب، التوصية متوسطة).

● بدلا من ذلك، نقترح استخدام الدواء المشابه ميكوفينوليت الصوديوم بجرعة ٣٦٠ مجم ما يعادل ٥٠٠ مجم من الميكوفينوليت موفيتيل (الدرجة ب، التوصية متوسطة).

● نقترح بدء ميكوفينوليت موفيتيل / ميكوفينوليت الصوديوم في فترة تلقي الطفل علاج الستيرويد يوما بعد يوم وذلك لأن فاعلية الميكوفينوليت موفيتيل / ميكوفينوليت الصوديوم في تثبيط المناعة تبدأ متأخرة (الدرجة ج، التوصية ضعيفة). في غالبية الأطفال، علاج الستيرويد يوما بعد يوم يمكن إنقاص جرعته تدريجيا وإيقافه خلال ٦ الى ١٢ أسبوعا.

● نقترح إجراء مراقبة لمستوى العلاج في الدم مستهدفين أن تكون منطقة تحت المنحنى لحمض الميكوفينوليت أكثر من ٥٠ ميكروجرام * الساعة/ مل في المرضى التي لم تستقر حالتهم على الميكوفينوليت موفيتيل رغم إعطاء الجرعات الموصى بها (الدرجة ب، التوصية متوسطة).

● نقترح بأن المراهقات النشطات جنسيا لا يعطون ميكوفينوليت موفيتيل / ميكوفينوليت الصوديوم الا اذا كانوا يستخدمون وسائل منع حمل كافي (الدرجة س، قوة التوصية: قوية).

الدليل والأساس المنطقي-الجرعات ومراقبة مستوى العلاج في الدم الجرعة المتعارفة لميكوفينوليت موفيتيل في الدراسات التجريبية العشوائية المحكمة مقدارها ١٢٠٠ مجم/م^٢/اليوم مقسمة على جرعتين كل ١٢ ساعة تؤخذ بالفم بجرعة يومية قصوى مقدارها ٣٠٠٠ مجم. ٥٠٠ مجم من الميكوفينوليت موفيتيل تعادل ٣٥٠ مجم من ميكوفينوليت الصوديوم. بالإمكان البدء باعطاء المرضى نصف الجرعة ويمكن زيادة الجرعة بعد أسبوع في حال عدم ظهور اعراض جانبية مثل نقص تعداد خلايا الدم البيضاء و اضطراب الجهاز الهضمي.

مراقبة دواء ميكوفينوليت موفيتيل / ميكوفينوليت الصوديوم يجب مراقبة المرضى للأعراض الجانبية للعلاج كما هو موضح في جدول ٤ و ٥. دواعي مراقبة مستوى العلاج في الدم مذكورة بالأسفل.

مراقبة مستوى العلاج في الدم مراقبة مستوى حمض الفينوليك قبل موعد الجرعة غير موصى به لضعف ارتباطه بفاعلية ومأمونية العلاج باستخدام قراءة واحدة لمستوى العلاج قبل موعد الجرعة [١٥٠، ١٥١]. استراتيجيه لأخذ عينات محدودة لتقييم ملامح الحركية الدوائية تم تأسيسها للأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية الذي يتلقون دواء ميكوفينوليت موفيتيل لوحده ويحققون استجابة كاملة [١٥٢]، بينما هذه الاستراتيجية غير متوفرة للأطفال الذين يستخدمون دواء ميكوفينوليت الصوديوم. تتطلب هذه الاستراتيجية أخذ ثلاثة قياسات للبلازما MPA في أوقات الدقيقة صفر (قبل إعطاء الدواء، C₀)، الدقيقة ٦٠ (C₁)، الدقيقة ١٢٠ بعد اعطاء الدواء (C₂)، وهذا يسمح بتقدير جيد لـ MPA AUC₀₋₁₂ باستخدام الصيغة C₂*1.52+C₁*1.90+C₀*4.63+8.70=eMPA-AUC₀₋₁₂ [١٥٢]. في الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس و مستوى منطقة تحت المنحنى لحمض الفوليك <٥٠ مجم*ساعة/لتر الذي حسب

باستخدام الصيغة التالية: $(eMPA - AUC_{0-12} = 7.75 + (6.49 * C_0) + (0.76 * C_{0.5}) + (2.43 * C_2)$ [١٠٨، ١٥٣] كانت فعاليته المايكوفينوليت موفيتيل مماثله للسايكوسبورين أ [١٠٨]. المعادلة الأخيرة تأسست في الأصل على مرضى زراعة القلب البالغين الذين باستخدام علاج سايكوسبورين أ في نفس الوقت. نقترح إجراء مراقبة لمستوى العلاج في الدم مستهدفين أن تكون منطقة تحت المنحنى لحمض ميكوفينوليت أكثر من ٥٠ ميكروجرام * الساعة/ مل باستخدام طريقة حساب خاصة في المرضى غير المتحكم في حالتهم باستخدام الميكوفينوليت موفيتيل على الرغم من إعطاء الجرعات الموصى بها. لهذا الغرض بالإمكان استخدام واحدة من المعادلتين المذكورتين أعلاه [١٠٨، ١٥٢، ١٥٣] الجدير بالذكر ان استخدام المقياسات المناعية لتحديد مستوى حمض الميكوفينوليت في البلازما يعطي نسبة ١٠-٢٠٪ أعلى لمستوى حمض الميكوفينوليت من عند استخدام جهاز تحليل السوائل الكروماتوغرافي عالي الدقة و جهاز قياس الطيف الكتلي وذلك بسبب التفاعل التداخلي مع مستقلبات حمض الفينوليت [١٥٤، ١٥٥].

فاعلية دواء ميكوفينوليت موفيتيل/ميكوفينوليت الصوديوم لا توجد دراسات تجريبية عشوائية محكمة درست الفرق بين دواء ميكوفينوليت موفيتيل/ميكوفينوليت الصوديوم و البريدنيزون/البردينيزولون في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس او متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمد علي الستيرويد. لكن توجد دراسات قائمة على الملاحظة [١٥٦-١٦٠] (جدول ٨٥) ذكرت بأن دواء ميكوفينوليت موفيتيل او ميكوفينوليت الصوديوم اكثر فاعلية من البريدنيزون/البردينيزولون في المحافظة على الاستجابة الكاملة عند المرضى المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس او متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمد علي الستيرويد. هذه الدراسات أظهرت تقليل نسبة الانتكاسات بما يقارب ٥٠٪ عند استخدام ميكوفينوليت موفيتيل أو ميكوفينوليت الصوديوم ، مما يسمح بتقليل جرعات البريدنيزون/البردينيزولون أو إيقافه تماما. لم تقارن الدراسات بشكل محدد الكفاءة النسبية لدواء ميكوفينوليت موفيتيل/ميكوفينوليت الصوديوم في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس او متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة علي الستيرويد.

توجد ٤ دراسات تجريبية عشوائية محكمة تقارن بين ميكوفينوليت موفيتيل و الأدوية الأخرى غير الستيرويد في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس او متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة علي الستيرويد. ٣ من هذه الدراسات قارنت بين ميكوفينوليت موفيتيل و سايكوسبورين أ في ١٤٢ طفل. دراستين من التجارب العشوائية المحكمة [١٠٧، ١٠٨] جمعتا في دراسة تحليلية بعدية وجدت عدم وجود فارق في عدد الأطفال المنتكسين بين ميكوفينوليت موفيتيل و سايكوسبورين (٨٢ طفل: نسبة الخطر ١.٠٩٠ ٩٥٪ مدى الثقة ٠.٦٦-٥.٤٦) [١٢]. بالرغم من ذلك، بعد إضافة دراسة ثالثة وجد أن معدل الانتكاسات كان اعلى عند الأطفال الذين يتلقون دواء ميكوفينوليت موفيتيل مقارنة بسايكوسبورين (٣ دراسات، ١٤٢ طفل، معدل الفرق ٠.٨٣، ٩٥٪ مدى الثقة ٠.٣٣-١.٣٣) [١٢]. دراسة واحدة من التجارب العشوائية المحكمة قارنت بين ميكوفينوليت موفيتيل و ليفاميزول وجدت عدم وجود فارق بين عدد الأطفال المنتكسين بين العلاجين بعد ١٢ شهر من العلاج [١٤٢]. مستوى حمض الفينوليت في الدم لم يتم قياسه في هذه الدراسة. ٣ دراسات قائمة على الملاحظة ضمت ٣١٢ طفل مصاب بمتلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس او متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة علي الستيرويد قارنت بين ميكوفينوليت موفيتيل و تاكروليمس [١٤، ١١٠] او سايكوسبورين أ [١١١]. مستوى حمض الفينوليت لم يتم ذكره في هذه الدراسات. وجد في دراستين من هذه الدراسات [١٤، ١١١]

فاعلية أفضل في المحافظة على الاستجابة الكاملة باستخدام الأدوية المانعة للكالسنيورين مقارنة بميكوفينوليت موفيتيل على الرغم من ان الأعراض الجانبية كانت أكثر شيوعا مع الأدوية المانعة للكالسنيورين.

مؤشر السمية أكثر الأعراض الجانبية شيوعا لدواء ميكوفينوليت موفيتيل هي ألم البطن، فقدان الشهية، الأسهال و فقدان الوزن. قد الاعراض يقل حدوثها قد يقل حدوث الاعراض عند استخدام ميكوفينوليت الصوديوم المحضر بالتغليف المعوي. وبالرغم من ذلك، بعض الأشخاص تحملوا ميكوفينوليت موفيتيل أكثر من ميكوفينوليت الصوديوم. الأعراض الجانبية الأخرى تشمل نقص عدد كريات الدم البيضاء، فقر الدم وارتفاع انزيمات الكبد. هذه الأعراض الجانبية غير شائعة وتكون في الغالب بسيطة. يجب مراقبة هذه الأعراض الجانبية كما هو موضح في جدول ٤ و ٥. استخدام ميكوفينوليت موفيتيل/ميكوفينوليت الصوديوم قد يسبب تشوهات للجنين اذا اعطي في بداية الحمل لذلك يجب على كل المراهقات النشاطات جنسيا اخذ موانع حمل فعالة خلال فترة العلاج باستخدام ميكوفينوليت موفيتيل/ميكوفينوليت الصوديوم. بالنسبة للذكور، أشارت الأدلة الحديثة في الأطفال الذين يتلقون علاج ميكوفينوليت موفيتيل/ميكوفينوليت الصوديوم بعد زراعة الكلية وبناء على دراسة موسعة [١٦١] كبيرة أن خطر الإصابة بالتشوهات الخلقية مقارب لخطر الإصابة في عامة الناس [١٦٢].

اعتبارات عامة تخص المنافع والمخاطر لاستخدام ميكوفينوليت موفيتيل/ميكوفينوليت الصوديوم تم توثيق نجاح ومأمونية استخدام ميكوفينوليت موفيتيل/ميكوفينوليت الصوديوم في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس او متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد لكن هذه الدراسات لم تفرق بين هذه المجموعات. في الممارسة السريرية، يبدو أن ميكوفينوليت موفيتيل أكثر فاعلية في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس. يتميز هذا الدواء بانعدام خطر السمية الكلوية والتأثيرات الجانبية التجميلية مقارنة بالأدوية المانعة للكالسنيورين.

الانقاص التدريجي للجرعات وإيقاف دواء ميكوفينوليت موفيتيل/ميكوفينوليت الصوديوم لا توجد دراسات تحدد مدة العلاج باستخدام ميكوفينوليت موفيتيل/ميكوفينوليت الصوديوم او متى يجب إيقافه. متى ما حقق الطفل السيطرة على المرض بعد استخدام الدواء لمدة لا تقل عن ١٢ شهرا، بالإمكان النظر في انقاص جرعة ميكوفينوليت موفيتيل تدريجيا على مدى ٣-٦ اشهر ثم إيقافه نهائيا. كما هو الحال مع الأدوية المانعة للكالسنيورين ميزة الانقاص التدريجي للجرعة على التوقف المفاجئ للدواء انه في حالة رجوع البروتين في البول قد يكون إعادة إعطاء ميكوفينوليت موفيتيل بالجرعة الأولية كاف لتفادي حدوث انتكاسه كما يثبت أن الطفل لا يزال بحاجة الى علاج منتظم. بالإمكان استخدام العلاج لفترات مطولة خصوصا لدى الأطفال ما قبل سن البلوغ أو في حال وجود سمية شديدة الستيرويد في السابق.

دواء ريتوكسيماب (Rituximab)

- نوصي باستخدام ريتوكسيماب كدواء تجنب الستيرويد في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس او متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد ولم يتم التحكم بحالتهم بعد دورة علاجية باستخدام دواء واحد على الأقل غير الستيرويد وجرعات مناسبة بالخصوص عند الحالات التي لا يلتزموا

بالعلاج (الدرجة ب، التوصية متوسطة). يفضل إعطاء دواء ريتوكسيماب للأطفال من عمر 7-9 سنوات وذلك لضمان فاعلية ومأمونية أكثر (الدرجة ج، التوصية ضعيفة).

- عند استخدام دواء ريتوكسيماب، نقترح إعطاء جرعة 375 مجم/م² لكل جرعة من 1 إلى 4 جرعات (بحد أقصى 1000 مجم لكل جرعة) ويفضل إعطاؤها خلال فترة استجابة المريض (الدرجة ج، التوصية ضعيفة).
- نقترح مراقبة تعداد خلايا (سي دي 19-CD19) وتعداد الخلايا البائية الكلي عند البدء بإعطاء العلاج وبعد 7 أيام من إعطاء الجرعة للتأكد من انقاص الخلايا البائية بشكل كاف بحيث يكون تعداد خلايا (سي دي 19) > 5 خلايا/مليمتراً³ أو اقل من 1٪ من تعداد الخلايا الكلي (الدرجة ب، التوصية متوسطة).
- نقترح مراقبة مستوى الغلوبولين المناعي ج (IgG) في الدم عند البدء بإعطاء جرعة الريتوكسيماب وبعدها دورياً وذلك لاكتشاف نقص الغلوبولين المناعي في الدم (مستوى الغلوبولين المناعي ج اقل من المعدل الطبيعي بالنسبة للعمر) (الدرجة ب، التوصية متوسطة).
- نقترح التمهيد للجرعة بإعطاء ادوية باراسيتامول، و مضادات الهيستامين مع او بدون الستيرويد (الدرجة ب، التوصية متوسطة).
- بعد إعطاء جرعة ريتوكسيماب، نقترح انقاص جرعة البريدنيزون/ البردينيزولون الفموي والأدوية الأخرى غير الستيرويد تدريجياً خلال شهرين إلى 3 اشهر (الدرجة ب، التوصية متوسطة).

الدليل والأساس المنطقي فيما يخص الجرعات، كان دواء ريتوكسيماب يستخدم أساساً لعلاج مرضى سرطان الغدد الليمفاوية بجرعة 375 مجم/م² كجرعة أسبوعية على مدى 4 أسابيع. البروتوكولات العلاجية لدواء ريتوكسيماب فيما هو متوفر من الدراسات التجريبية العشوائية المحكمة والدراسات القائمة على الملاحظة تشمل جرعة واحدة، جرعتان، 4 جرعات و 7 جرعات. ولم يكن التباين فقط في عدد الجرعات بل وجد أيضاً تفاوت في الجرعات العلاجية المستخدمة والتي كانت تتراوح ما بين 375 إلى 1500 مجم/م² لكل جلسة علاجية، مع ان غالبية استخدمت جرعة 375 مجم/م² الجرعة العلاجية 750 مجم/م² حققت استجابة أكبر من جرعة 375 مجم/م². في الناحية الأخرى كان حدوث الانتكاسات المبكرة أكثر عند إعطاء الجرعة العلاجية الأقل من ريتوكسيماب (1000 مجم/م²) [163، 164]. فيما يخص عدد الجرعات في الدورة العلاجية الواحدة، كان استخدام جرعة اعتيادية واحدة يتبعها مراقبة تعداد خلايا (سي دي-19) بعد 7 أيام من إعطاء الجرعة مستوحى من دراسات أجريت على المرضى البالغين المصابين بالالتهاب الوعائي الكلوي ومرض اعتلال الكلية الغشائي. في حال كان تعداد الخلايا البائية اقل من 1٪ من تعداد الخلايا الكلي بعد 7 أيام من إعطاء الجرعة، كان هذا دليلاً على انقاص مناسب لعدد الخلايا البائية [165]. ويعرف إعادة تكوين الخلايا البائية عندما يرتفع عددها الكلي إلى أكثر من 5٪ [166].

فاعلية دواء ريتوكسيماب: يوجد عدة دراسات عشوائية محكمة أجريت خلال العقد الماضي أظهرت بشكل معقول مأمونية على المدى القريب وكفاءة نسبية لدواء ريتوكسيماب عند مقارنته بالأدوية الأخرى المثبطة للمناعة عند استخدامه كدواء تجنيد الستيرويد. لكن هذه الدراسات تختلف من حيث مجموعات المرضى، عدد الجرعات

المستخدمة، العلاجات الإضافية والمقارنات. يجب الأخذ بالاعتبار عدم وجود متابعة بعيدة المدى للمرضى الذين تلقوا دواء ريتوكسيماب وذلك خلافا للأدوية الأخرى المثبطة للمناعة.

تم تقييم فاعلية ريتوكسيماب عند الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس او متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمد علي الستيرويد في ٨ دراسات تجريبية عشوائية محكمة. ٤ من هذه الدراسات قامت بتقييم اعطاء جرعة واحدة الى ٤ جرعات من ريتوكسيماب للأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمده علي الستيرويد والمعتمدين أيضا على الادوية المانعة للكالسنيورين مقارنة بدواء وهمي [١٦٧، ١٦٨]. او الادوية المانعة للكالسنيورين [١٦٩، ١٧٠]. ٤ من هذه الدراسات قارنت بين إعطاء جرعة الى جرعتين من ريتوكسيماب في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس او متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة علي الستيرويد الذين يتلقون جرعات منخفضة من البريدنيزون/البردينيزولون بدواء تاكروليمس [١٧١]، و جرعة منخفضة من البريدنيزون/البردينيزولون [١٧٣، ١٧٤]. أظهرت دراسة تحليلية بعدية ان عدد المرضى الذين عانوا من انتكاسات انخفض بنسبة ٨٠٪ بعد ٦ اشهر وبنسبة ٥٠٪ بعد ١٢ شهر من تلقي العلاج [١٢]. مدة الاستجابة الكاملة كانت أطول عند الأطفال الذين كانوا يتلقون دواء البريدنيزون/البردينيزولون لوحدة كعلاج للانتكاسات [١٧٢، ١٧٣]. بالإضافة الى ذلك، أظهرت دراسة رجعية كبيرة قامت بتقييم استخدام ريتوكسيماب شملت أكثر من ٥٠٠ طفل مصاب بمتلازمة فقد البروتين الكلوية من النوع كثير الانتكاسات او متلازمة فقد البروتين الكلوية من النوع المعتمد علي الستيرويد ان الأطفال كانوا اكثر عرضة للانتكاسات بنسبة ١٩٪ لكل دواء إضافي غير الستيرويد تلقوه قبل إعطاء جرعة ريتوكسيماب وبان كلما كان عمر الطفل اقل عند البدء باعطاء ريتوكسيماب كان أكثر عرضة للانتكاسات المبكرة [١٦٤، ١٧٥، ١٧٦].

مؤشرات السمية العلاجية بشكل عام الأحداث السلبية كانت محصورة فقط لردات فعل خفيفة اثناء إعطاء جرعة العلاج. لم تسجل زيادة في حدوث الإنتانات. نقص كريات الدم البيضاء المرتبط بريتوكسيماب تم توثيقه بشكل جيد في المؤلفات العلمية، بالرغم من ان كيفية حدوثه غير معروفة بالتحديد. نقص كريات الدم البيضاء المرتبط بريتوكسيماب في الغالب لا يصاحبه حدوث انتانات بكتيرية او فيروسية شديدة في الأطفال ومعظم الانتانات تكون محدودة ذاتيا. تزويد المريض بدواء تحفيز مستعمرات الخلايا المحببو قد لا يكون ضروريا بالخصوص اذا كان نقص عدد خلايا الدم المتعادلة كان حدوثه متأخرا بمعنى حدوثه بعد ٤ أسابيع من جرعة ريتوكسيماب [١٧٧-١٧٩].

لم تسجل حالات وفاة او ردود فعل سلبية شديدة في الدراسات التجريبية العشوائية المحكمة التي درست استخدام ريتوكسيماب في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيب للستيرويد. في الوقت الذي اشارت تقارير حالات فردية حدوث مضاعفات خطيرة مثل تليف رئوي مؤدي الى الوفاة، التهاب عضلة القلب المدهم، والالتهاب الرئوي بالمتكيسة الجؤجؤية في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيب للستيرويد بعد تلقي دواء ريتوكسيماب، أشار مسح رجعي شمل ٥١١ طفل مصاب بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيب للستيرويد تبقوا دواء ريتوكسيماب [١٨٠] اصابت طفلين فقط بمضاعفات غير قاتلة لكن مهددة للحياة (الالتهاب الرئوي بالمتكيسة الجؤجؤية، التهاب عضلة القلب). تم أيضا توثيق حدوث نقص معتبر ومطول في عدد الخلايا البائية الذاكرة والمتحولة

بالإضافة الى نقص **قاما قلوبولين** في الدم عند الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيب للستيرويد وبالتحديد الأطفال الأصغر سنا بعد تلقي دواء ريتوكسيماب [١٨١].

المراقبة يجب استبعاد وجود انتانات معينة ومراقبة الأعراض الجانبية كما هو موضح في جدول ٤ و ٥.

اعتبارات عامة للمنافع والمخاطر: تم اثبات ان دواء ريتوكسيماب آمن وفعال الى حد معقول عند الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية من النوع متعدد الانتكاسات او متلازمة فقد البروتين الكلوية من النوع المعتمد علي الستيرويد. بالنظر الى ان مأمونية الدواء على المدى البعيد غير مؤكدة، من المستحسن ان يستخدم دواء ريتوكسيماب كعلاج خط ثاني غير الستيرويد في الطفل غير المتحكم بهم باستخدام علاج من الخط الأول من الادوية بديلة الستيرويد. وبما ان الأعراض الجانبية مثل نقص قاما قلوبولين في الدم يبدو انها اكثر انتشارا في الطفل الأقل عمرا وفاعلية الدواء عند هؤلاء الأطفال اقل افناعا، بالأمكان حصر استخدام دواء ريتوكسيماب للأطفال الأكبر سنا.

تكرار جرعات دواء ريتوكسيماب: بعد الدورة العلاجية الأولى لدواء ريتوكسيماب، تم اقتراح أساليب متنوعة لتكرار الدورات العلاجية مبنية على حدوث انتكاسة للمرض، إعادة تكوين الخلايا البائية او الوقت الفائق منذ إعطاء الجرعة الابتدائية. لا يوجد دليل علمي على الاسلوب العلاجي الاصح [١٦٤]. بناء على دراسة مسحية حديثة، ٣٠ من ٣٤٦ طفل تحملوا ٧ دورات علاجية من دواء ريتوكسيماب (اكثرها كانت بجرعة ٣٧٥ مجم/م^٢ لكل جرعة) مع حدوث اعراض جانبية معقولة (اكثرها شيوعا نقص قاما غلوبولين في الدم يليه الانتانات ونقص تعداد خلايا الدم البيضاء المتعادلة) و فاعلية جيدة للدواء [١٨٢].

الانقاص التدريجي للجرعات وإيقاف الأدوية الاخرى المثبطة للمناعة بعد دواء ريتوكسيماب: من غير المعروف الى اي حد يجب انقاص جرعات الأدوية الأخرى المثبطة للمناعة تدريجيا او إيقافها نهائيا بعد اعطاء دواء ريتوكسيماب. في معظم الدراسات، تم انقاص جرعة بردنزولون يوما بعد يوم تدريجيا حتى إيقافه خلال شهرين وذلك قبل انقاص جرعة الادوية المانعة للكالسيوم و إيقافها. ادوية ميكوفينوليت موفيتيل و ميزورين تم إيقافها بعد اول جرعة ريتوكسيماب. كما اظهرت دراسة حديثة [١٨٠]. ان الاستجابة الى العلاج تعتمد على جرعة ريتوكسيماب المعطاة بالإضافة الى استخدام ادوية اخرى مثبطة للمناعة معا. وبينت هذه الدراسة ان اعطاء جرعة منخفضة من ريتوكسيماب ٣٧٥ مجم/م^٢ مع المحافظة على الادوية الاخرى المثبطة للمناعة مثل ميكوفينوليت موفيتيل في اغلب الحالات وحالات اقل استخدمت سايكلوسبورين او بردنزولون في الحالات المعقدة من الاطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية من النوع كثير الانتكاسات او متلازمة فقد البروتين الكلوية من النوع المعتمد على الستيرويد كان له مفعول مكافئ لاعطاء جرعات عالية من ريتوكسيماب بدون المحافظة على الادوية الأخرى المثبطة للمناعة من ناحية متوسط المدة الخالية من الانتكاسات [١٨٠]. كما اظهرت دراسة حشدية مستقبلية صغيرة ان الاطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمد على الستيرويد الذين تلقوا دواء ريتوكسيماب بالإضافة الى ميكوفينوليت موفيتيل حققوا متوسط مدة خالية من الانتكاسات اطول من الأطفال الذين لم يتلقوا ميكوفينوليت موفيتيل بعد ١٢ شهر من اعطاء جرعة ريتوكسيماب [١٨٣]. وقيمت دراسة تجريبية عشوائية محكمة اعطاء ميكوفينوليت موفيتيل بعد جرعة ريتوكسيماب في الحالات المعقدة من الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية كثير الأنتكاسات او من النوع المعتمد على الستيرويد وتبين ان هذا الأسلوب كان مفيدا في

منع حدوث الانتكاسات في ٨٠٪ من المرضى [١٦٦]. كما يوجد دراسة تجريبية عشوائية محكمة تقارن بين اعطاء ميكوفينوليت موفيتيل للمحافظة على خلو الانتكاسات او اعطاء جرعات مكررة من ريتوكسيماب لا تزال قائمة حتى الان (RITURNS II Study NCT ٠٣٨٩٩١٠٣). استخدام الأدوية المانعة للكلسنيورين بعد اعطاء جرعة ريتوكسيماب قد يكون له مفعول مماثل مع انه لم تتم دراسته بشكل رسمي. يستخلص من هذه المعلومات ان الاطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمد على الستيرويد الذين لم يتم التحكم بحالتهم باستخدام ريتوكسيماب لوحده بالامكان اعطائهم ادوية اخرى مثبتة للمناعة غير الستيرويد (ميكوفينوليت موفيتيل او الادوية المانعة للكلسنيورين) بعد اعطاء جرعات لاحقة من ريتوكسيماب لمدة لا تقل عن ٦ اشهر وذلك لتسهيل الحصول على مدة اطول خالية من الانتكاسات.

ايقاف دواء ريتوكسيماب: يجب ايقاف دواء ريتوكسيماب مباشرة بعد الحصول على سيطرة تامة على المرض كما هو معمول به مع الادوية الاخرى غير الستيرويد بل ويتأكد ذلك مع دواء ريتوكسيماب بالنظر الى مضاعفاته طويلة المدى.

الأدوية الأخرى التي تعمل على استنزاف خلايا سي دي - ٢٠ بالاضافه الى ريتوكسيماب يوجد اجسام مضادة وحيدة النسيلة تستهدف الخلايا البائية او تعدل من وظيفتها او تعمل على استنزاف الخلايا البلازمية استخدمت في علاج متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيب للستيرويد.

أوفاتوموماب خلافا لريتوكسيماب، اوفاتوموماب هو من الاجسام المضادة وحيدة النسيلة معدل كليا ليلائم البشر. وصف تقرير لحالة احادية مريضين يبلغان من العمر ٣ سنوات و ١٤ سنة، يعانين من متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيب للستيرويد بشكل مستمر وكانوا يتحسسون من دواء ريتوكسيماب. كلا الطفلين حققا فترة استجابة مطولة تتعدى ١٢ شهرا بعد اعطاء جرعة وحيدة من اوفاتوموماب [١٨٤]. لكن دراسة سريرية حديثة قارنت بين ريتوكسيماب و اوفاتوموماب في ١٤٠ طفلا مصاب بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمد على الستيرويد تم توزيعهم عشوائيا اظهرت عدم وجود فرق في نسبة الاطفال المشاركين في الدراسة الذين عانوا من انتكاسات بعد ١٢ الى ٢٤ شهرا من العلاج [١٨٥].

الجدول ٥ الجرعة وأدوات المراقبة والآثار الجانبية وتكلفة لجميع الأدوية المستخدمة كعلاج في مرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس و متلازمة فقد البروتين الكلوية المعتمدة على الستيرويد			
الأدوية العلاجية/الجرعة	أدوات المراقبة	الآثار الجانبية	التكلفة
البريندينزون/البريندينزون الجرعة المنخفضة يوم ويوم ≤ ٠.٥ مجم / مجم / كجم / يوم ويوم بحد أقصى ٢٠ مجم يوم ويوم البريندينزون/البريندينزون الجرعة اليومية ≤ ٠.٢٥ مجم / كجم / يوم بحد أقصى ١٠ مجم يومياً	ربع سنوي: ضغط الدم، الطول، الوزن سنويًا: فحص عيون	السمنة / زيادة الوزن ، ارتفاع ضغط الدم، داء السكري، الاضطرابات السلوكية والنفسية، اضطرابات النوم، فشل النمو، متلازمة كوشنويد ، السطور الحمراء / منتفخة ، الجلوكوما ، إعتماد عدسة العين وآلام العظام ومرض نقصان الدم المزود للعظام	قليلة
الأدوية المهبطة للكالسينيورين (CNI) Calcineurin inhibitors			
السيكلوسبورين أ (CsA) Cyclosporin A البدء: ٥-٣ مجم / كجم يومياً (الجرعة القصوى ٢٥٠ مجم) يعطى على جرعتين منفصلتين. الهدف: C ₀ ٦٠-١٠٠ نانوجرام/مل أو C ₂ ٣٠٠-٥٥٠ نانوجرام/مل (تهدف إلى أقل جرعة ممكنة للحفاظ على مغفرة) تاكروليموس (TAC) Tacrolimus البدء: ٠.٢٠٠١ مجم/كجم في اليوم (الجرعة القصوى ١٠ مجم) في جرعتين منفصلتين الهدف: C ₀ المستوى بين ٣ و ٧ نانوجرام/مل (تهدف إلى أدنى مستوى الجرعة الممكنة للحفاظ على الشفاء)	ربع سنوي: ضغط الدم، فحص دم شامل، وظائف الكلى، وظائف الكبد، الدهون، حمض اليوريك (للسيكلوبورين أ) مغنيسيوم (للتاكروليموس) مستوى سكر الدم للصابغ (للسيكلوبورين أ) مستويات الأدوية ضع في اعتبارك التوقف أو أخذ حزة من الكلى بعد ٢-٣ ذلك سنوات لتجنب/اكتشاف الآثار السلبية	السمية الكلوية الحادة والمزمنة، ارتفاع ضغط الدم، الصرع، التشنجات، متلازمة اعتلال الدماغ العكسي الخلفي(PRES) كثرة الشعر (للسيكلوبورين أ)، تضخم اللثة (للسيكلوبورين أ)، داء السكري (للتاكروليموس) يمكن أن تزيد مستويات دواء التاكروليموس في حالة الإسهال الشديد ضع في اعتبارك خطر السمية بسبب التفاعلات الدوائية (على سبيل المثال، المضادات الحيوية مكارولايد، وبعض العوامل المضادة للصرع ، و عصير الجريب فروت حيث من الممكن ان تزيد من مستويات الدواء)	متوسط السعر ، السيكلوسب ورين أقل تكلفة من التاكرولي مس
سيكلوفوسفاميد (CYC) Cyclophosphamide ٢ مجم/كجم يومياً (الجرعة القصوى ١٥٠ مجم) خلال ١٢ أسبوعاً (عن طريق الفم) أو ٣ مجم / كجم يومياً (الجرعة القصوى ١٥٠ مجم) أكثر ٨ أسابيع يفضل جرعة صباحية واحدة لا يزيد عن دورة واحدة (درعة تراكمية بحد أقصى ١٦٨ مجم/كجم) يُعطى بالتزامن مع البريندينزون/البريندينزون عن طريق الفم يوم ويوم بجرعة ٤٠ مجم/م (١.٥ مجم/كجم) ونقل إلى ١٠ مجم/م (٠.٣ مجم/كجم) طوال مدة العلاج	فحص دم شامل كل ١٤ يوماً أثناء العلاج	قلة كريات الدم البيضاء، الالتهابات الشديدة، تساقط الشعر، تغير لون الأظافر، التشنجات، والعمق، واضطراب الجهاز الهضمي (الآم في البطن ، والإسهال)، التهاب المثانة النزفي والبرقان يجب تحذير الأفراد من ضرورة تجنب الحمل غير المخطط له (حيث يمكن أن يسبب سيكلوفوسفاميد تشوهات الجنين)	قليلة
ليفاميزول (LEV) Levamisole ٢.٥-٢ مجم/كجم/يوم بعد يوم (الجرعة القصوى ١٥٠ مجم) في بعض الحالات ، يتم البداية في إعطاء الستيرويد عن طريق الفم في الأيام التي لا تحتوي على ليفاميزول	ربع سنوي: فحص دم شامل ، وظائف الكبد مرتين في السنة: مستوى ANCA (أيضاً قبل بدء الدواء)	التهاب المفاصل ، طفح جلدي وعاني ، نقص كريات الدم البيضاء (العدلات)، وظائف الكبد غير طبيعية	قليلة
ميكوفينولات موفيتيل (MMF)/ميكوفينولات صوديوم (MPS) MMF: البدء: ١٢٠٠ مجم / م يومياً على جرعتين مقسمتين كل ١٢ ساعة (الحد الأقصى للجرعة ٣٠٠٠ مجم) MPS: ٣٦٠ مجم تقابل ٥٠٠ مجم من MMF مراقبة الأدوية العلاجية باستخدام إستراتيجية محدودة لأخذ العينات: الأكثر فاعلية MPA AUC ₀₋₁₂ (المنطقة الواقعة تحت المنحنى) أعلى من ٥٠ مجم×ساعة/لتر ^٣	ربع سنوي: فحص دم شامل ، وظائف الكبد	آلام البطن ، الإسهال ، فقدان الوزن (يمكن تحسينها عن طريق استخدام (MPS). قلة كريات الدم البيضاء وفقر الدم ووظائف كبد غير طبيعية التاليل يجب تحذير الإناث من ضرورة تجنب الحمل غير المخطط له (يمكن أن يسبب MMF/MPS تشوهات جنينية)	عالية؛ MPS أكثر تكلفة من MMF
الريتوكسيماب Rituximab ٣٧٥ مجم/م لكل جرعة، ٤-١ جرعات لكل دورة (أقصى جرعة مفردة ١٠٠٠ مجم) على فترات أسبوعية الهدف هو استئصال CD19 (إلى أقل من ٥ خلايا/ملم ^٢ أو أقل من ١٪ إجمالي الخلايا الليمفاوية) غالبًا ما تستخدم أدوية تحضيرية قبل إعطاء الريتوكسيماب مثل مضادات الهيستامين والباراسيتامول والستيرويد يمكن إعطاء دورات متكررة يجب إعطاء الدواء في فترة الشفاء بعد العلاج المسبق المناسب تحت إشراف ومراقبة دقيقة يجب استبعاد التهاب الكبد الفيروسي ب و س ، وفيروس نقص المناعة البشرية ، وفيروس إبشتاين بار، والسل/أو أي عدوى نشطة	ربع سنوي: فحص دم شامل وظائف الكبد عدد CD19 ونسبتها فحص الغلوتين المناعي ج IgG (قبل بدء العلاج ، ربع سنوي في السنة الأولى ، ثم سنويًا)	ردت فعل للتسريب الوريدي، التهابات ، تنشيط الفيروسات الكامنة، نقص الغلوتين المناعي ج IgG عابر أو مستمر آثار ضارة خطيرة: السل و التهاب الكبد الوبائي ب أو التهاب الفيروسي ج، ضعف عضلة القلب، خطر اعتلال بياض الدماغ متعدد البؤر المتفرقي (PML) في حالة الاشتباه في الإصابة ، قم بإجراء فحوصات تشخيصية بما في ذلك تصوير الصدر بالأشعة السينية وما إلى ذلك	عالية
تم إعطاء الأدلة والدرجات في النص ١ يمكن أن يبدأ المرضى بنصف جرعة. يمكن زيادة الجرعة بعد أسبوع واحد في حالة عدم وجود آثار جانبية ، مثل قلة كريات الدم البيضاء أو عدم مشاكل في الجهاز الهضمي ٢ تم التحقق من صحة استراتيجية أخذ عينات محدودة لتقييم ملامح الحركة الدوائية في الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية في مرحلة الشفاء على MMF وحيد العلاج. يتطلب ثلاثة قياسات للبروتين MPA في أوقات الدقيقة صفر (قبل إعطاء الدواء ، C ₀) ، الدقيقة ٦٠ (C _١) ، الدقيقة ١٢٠ بعد إعطاء الدواء (C ₂)، وهذا يسمح بتقدير جيد لـ MPA AUC ₀₋₁₂ باستخدام الصيغة eMPA-AUC ₀₋₁₂ = 8.70+4.63×C ₀ +1.90×C ₁ +1.52×C ₂ بدلاً من ذلك يمكن استخدام الصيغة التالية: eMPA - AUC			

دمج اكثر من دواء تجنب الستيرويد :

- نوصي بتسجيل الاطفال اللذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس الشديدة أو متلازمة فقد البروتين المعتمد على الستيرويد اللذين لم يحققوا استجابة كاملة أو من ظهرت عليهم سمية العلاج على الرغم من استخدام دواء واحد تجنب الستيرويد بجرعة مناسبة ، في تجربة سريرية ، اذا كانت متوفرة (درجة س ، التوصية قوية).

الدليل و الأساس المنطقي : دمج اكثر من دواء تجنب الستيرويد غير مدعم بأدلة كافية . في جميع المراجعات المنهجية للدراسات التجريبية العشوائية المحكمة لا يوجد مقارنة في دمج العلاج بين مانعات الكالسيوم مع ميكوفينوليت موفتيل) ضد مانعات الكالسيوم او ميكوفينوليت موفتيل كل على حدى. توجد دراسة واحدة مبنية على الملاحظة تشمل ١٣٠ طفلاً باكستانياً مصاب بالنوع المستجيب للستيرويد ، ٢٠ طفل منهم لديهم استجابة جزئية للميكوفينوليت موفتيل و أضيف لها السيكلوسبورين أ ، ١٩ من اصل ٢٠ استفادوا ولكن ٤ لديهم CR و ٩ اعتمدوا على الكالسيوم ٠ في دراسة منشورة بأثر رجعي أستخدم فيها ريتوكسيماب [١٨٠] ، أُعطيَ فيها ميكوفينوليت لمدة طويلة أو أُعطيَ دواء تجنب الستيرويد يتبعها جرعة واحدة من ريتوكسيماب وُجد انها تحفز على استجابة مستقرة بجرعة صغيرة من ريتوكسيماب (٣٧٥ مجم/م^٢ للجرعة الواحدة) ولكن لا توجد فائدة اكثر عند اعطاء جرعة اعلى من ريتوكسيماب (٧٥٠ مجم/ م^٢ او اعلى) ٠ نقترح في الاطفال المصابين بانتكاسات متكررة من متلازمة فقد البروتين او المصابين بالنوع متلازمة فقد البروتين المعتمد على الستيرويد في مرحلة استقرار على اكثر من علاج من مثبطات المناعة (مثال :علاج دواء تجنب الستيرويد بالإضافة الى جرعة مستقرة من البريدنيزون/البريد يزلون أو كالسيوم مع ميكوفينوليت) ، يجب إيقاف العلاج الذي تظهر آثاره اكثر سمية.

أدوية أخرى تجنب الستيرويد:

- نوصي بعدم استخدام ميزوريبين (Mizoribine) أو أزيثروميسين (Azithromycine) أو أزاثيوبرين (Azathioprine) أو هرمون قشر الكظر (ACTH) لعلاج الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين المستجيب للستيرويد (درجة ب، التوصية متوسطة).

الدليل و الأساس المنطقي وجدت دراسة واحدة تجريبية عشوائية محكمة لا فائدة من استخدام أزيثروميسين مقارنة بالبريدنيزون/البريدنيزولون عند التشخيص بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيب للستيرويد [٥٧]. وُجدَ في دراسة تجريبية عشوائية محكمة لا فائدة من استخدام أزاثيوبرين أو هرمون قشر الكظر أو ميزوريبين في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس أو متلازمة فقد البروتين المعتمد على الستيرويد [١٨٦-١٨٨].

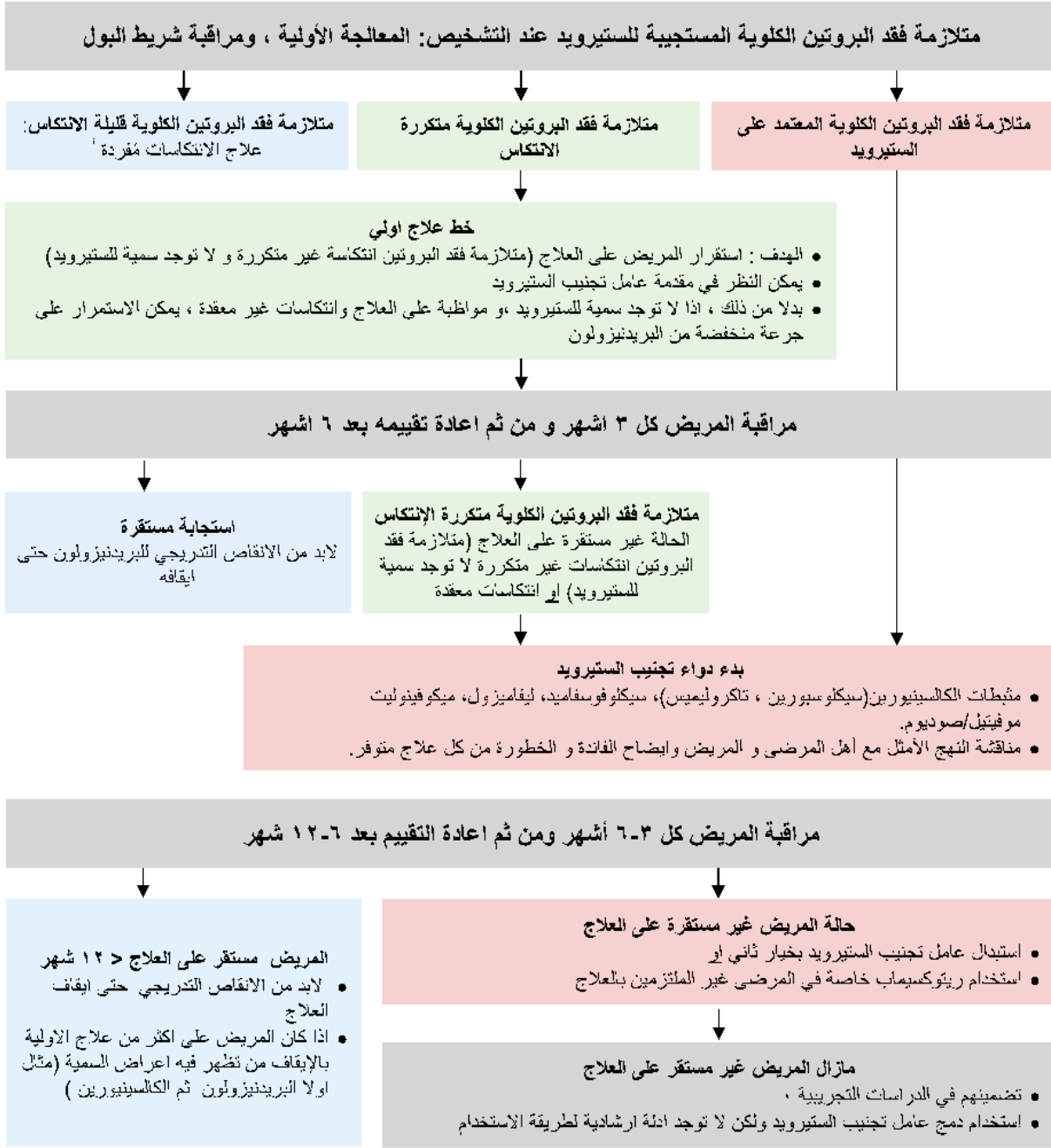
التدابير الإضافية في علاج السوائل و الانتفاخ و ضغط الدم :

التدابير العامة :

- نوصي بتقييم كمية السوائل في الجسم عند التشخيص بمتلازمة فقد البروتين (درجة أ، التوصية قوية).
- لا نوصي بالحد من السوائل بشكل روتيني في المرضى المصابون بمتلازمة فقد البروتين المستجيب للستيرويد (درجة ج، التوصية متوسطة).
- نقترح بالحد من السوائل في حالات نقص الصوديوم (> ١٣٠ ملي مكافئ/لتر) و الانتفاخ الشديدة في حال التنويم بالمستشفى (الدرجة ج ، التوصية ضعيفة).
- نوصي بالأطعمة قليلة الملح (نقترح أكبر جرعة ألا تتجاوز ٢-٣ ملي مكافئ/كجم/اليوم) في حالات الانتكاسة المصابة بانتفاخ متوسطة أو شديدة ، والاعتدال بأخذ الملح في حالات الاستجابة (درجة ج ، التوصية متوسطة).
- نوصي بمراقبة ضغط الدم في كل الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيب للستيرويد واتباع ارشادات ضغط الدم المرتفع الحالية لدى الأطفال المؤكد اصابتهم بارتفاع ضغط الدم (الدرجة أ، التوصية قوية).
- نوصي بعدم إعطاء مثبتات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE أو مانع مستقبلات الأنجيوتنسين ٢ ARBs في متلازمة فقد البروتين المستجيب للستيرويد لعلاج الانتفاخ أو ضغط الدم المرتفع في حالة الانتكاسة (درجة س، التوصية قوية).

في حالة انخفاض حجم سوائل الجسم أو الفشل الكلوي الحاد :

- في المرضى الذين تظهر عليهم علامات انخفاض كمية سوائل الجسم ننصح يتجنب مدرات البول لأنها قد تؤدي الى خطر الاصابة بالجلطات ، و خطر الاصابة بصدمة لانخفاض كمية سوائل الجسم و الفشل الكلوي الحاد وايقاف مثبتات الانزيم المحول للأنجيوتنسين أو مانع مستقبلات الأنجيوتنسين ٢ (درجة س، التوصية قوية).
- نوصي باستخدام سائل الألبومين بتركيز ٢٠٪ أو ٢٥٪ في المرضى الذين تظهر عليهم انخفاض كمية سائل الجسم (المتضمنة قلة في كمية البول أو فشل كلوي حاد أو طول وقت إعادة ملء الأوعية الشعرية أو دقات القلب السريعة وعدم الراحة في البطن) بإضافة فوروسميد (١-٢ مجم/كجم تعطى عن طريق الوريد) في منتصف أو بعد انتهاء إعطاء الألبومين اذا تم ارجاع كمية السوائل الى الاوعية و كمية البول غير كافية (درجة ج، التوصية متوسطة).
- في حالات صدمة انخفاض كمية سائل الجسم أو انخفاض في ضغط الدم ، نقترح بإعطاء الألبومين تركيز ٤٪ أو ٥٪ بدون فوروسميد (درجة ج، التوصية ضعيفة).



الشكل ٣ خوارزمية لإدارة الأطفال الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد. التفاصيل حول تعريف المخاطر والفوائد لمختلف أنواع تجنب الستيرويد في الجدول ٥ والجدول التكميلي S6. ^أ على النحو الموصى به في النص .

- في حالات الفشل الكلوي الحاد بدون انخفاض كمية سوائل الجسم نوصي بالعلاج بشكل عام للفشل الكلوي الحاد من خلال التحكم بكمية السوائل وتجنب العلاجات ذات سمية على الكلى وتعديل جرعات العلاج عند الحاجة لها (درجة س، التوصية قوية) (شكل ٣).

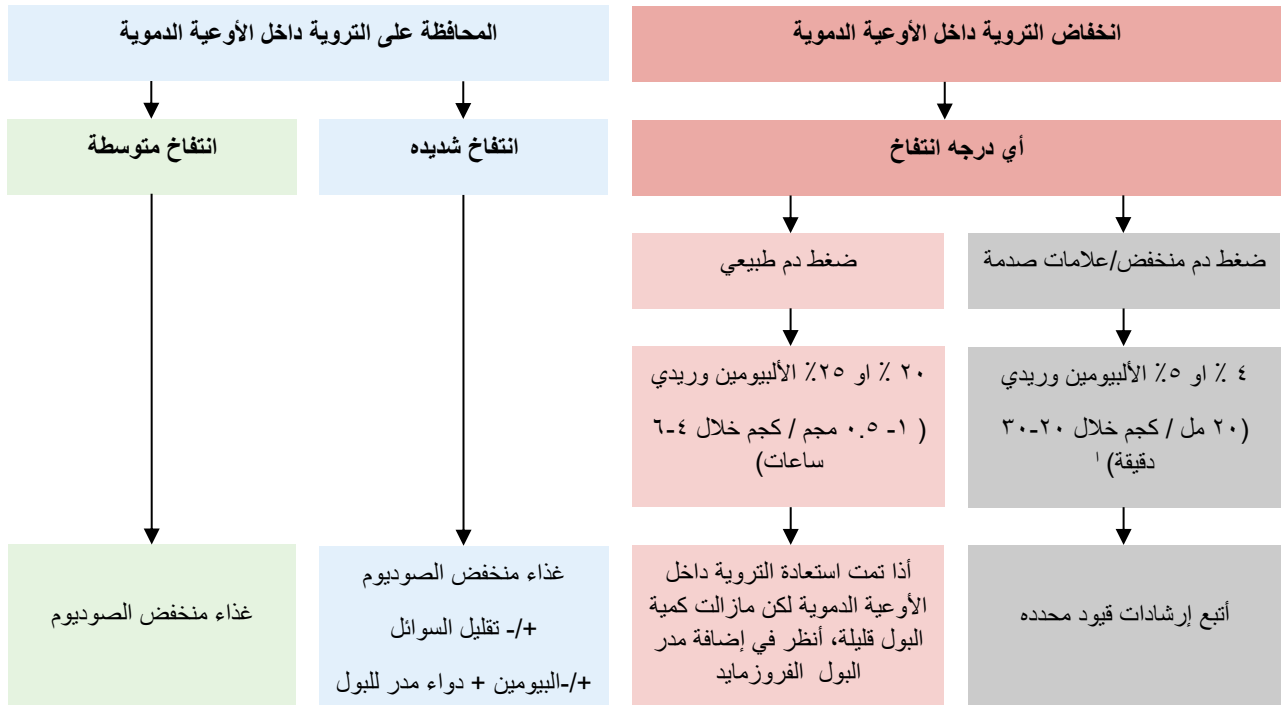
علاج الانتفاخ الشديد :

- في المرضى الذين يعانون من الانتفاخ الشديد ، ننصح بإعطاء الألبومين الوريدي بجرعة ٠.٥-١ جم/كجم ذا تركيز ٢٠٪ أو ٢٥٪ يعطى عن طريق الوريد على مدى ٤-٦ ساعات بالإضافة فوروسيميد (١-٢ مجم/كجم يُعطى عن طريق الوريد على مدى ٥-٣٠ دقيقة) في منتصف أو بعد انتهاء إعطاء الألبومين مع عدم وجود نقص السوائل داخل الأوعية الدموية أو نقص في الصوديوم (درجة ج، التوصية متوسطة).
- نوصي بالاستخدام الدقيق للألبومين الوريدي خاصة في مرضى ارتفاع ضغط الدم أو الذين لديهم قلة في كمية البول لمنع زيادة حجم السوائل في الاوعية الدموية او تجمع السوائل حول الرئة (درجة س، التوصية قوية) .
- في المرضى الذين لديهم زيادة في كمية سوائل الجسم ، انتفاخ ، ارتفاع ضغط الدم ، نقترح اعطاء علاج ارتفاع ضغط الدم مع مدرات البول والحد من كمية السوائل و الملح في الطعام (درجة ج، التوصية ضعيفة).

الدليل و الأساس المنطقي :في الانتفاخ الشديدة للمصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيب للستيرويد قد يصاحبها نقص في كمية السوائل في الاوعية الدموية (وفقا لفرضية عدم الامتلاء للمريض) الحفاظ على كمية السوائل داخل الاوعية الدموية او زيادة في كمية السوائل داخل الاوعية الدموية (وفقا لفرضية زيادة الامتلاء للمريض) [١٨٩-١٩٢]. جميع الاجراءات لابد ان تكون وفقا للتشخيص السريري لدرجة الانتفاخ و كمية السوائل في الجسم (شكل ٤). ان المؤشرات السريرية الدالة على كمية السوائل في الاوعية الدموية هي تضيق الاوعية الدموية الطرفية (طول وقت إعادة ملء الأوعية الشعرية) او دقات القلب السريعة او نقص في ضغط الدم او نقص في كمية البول او الفشل الكلوي الحاد او نقص في مؤشر القلب و الصدر في الاشعة السينية للصدر. في المقابل في حالات ارتفاع ضغط الدم يشير إلى زيادة في حجم السوائل داخل الاوعية الدموية) وفقا لفرضية زيادة الامتلاء للمريض (الوذمة المتوسطة غير ضارة ولكن عدم الحد من السوائل مع او بدون استخدام مدرات البول قد تسبب فشل كلوي حاد او نقص التروية في الاوعية الدموية المفاجئ و تجلطات في الدم . قياس نسبة الاخراج البولي الجزئي للصوديوم قد يساعد في تحديد اذا كان المريض لديه نقص في حجم السوائل في الاوعية الدموية او زيادة في حجم السوائل في الاوعية الدموية [١٩٣]. لابد من تقييد السوائل في حالة نقص الصوديوم > ١٣٠مليمكافئ/لتر (بعد التحقق من نقص الصوديوم الكاذب نتيجة ارتفاع شحوم الدم) [١٩٤]. عند اعطاء الالبومين عن طريق الوريد ، نوصي بأنه يجب مراقبة الوظائف الحيوية خلال و بعد سريان الالبومين في الوريد ، قد تحدث مضاعفات مثل الوذمة الرئوية و ارتفاع في ضغط الدم. وبسبب وجود نسبة خطر في حدوث تجلطات دموية و فشل كلوي حاد في الاطفال اللذين لديهم نقص التروية في الاوعية الدموية، نوصي بعدم اعطاء مدرات البول في الوذمة الغير معقدة. اذا كانت هناك حاجة لمدرات البول في الانتفاخات الشديدة، لابد من التأكد من عدم وجود نقص في سوائل الاوعية الدموية أولاً، مدرات البول تستخدم بحذر وملاحظة دقيقة لكمية السوائل في الجسم. بالمثل، نوصي بعدم اعطاء مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين أو مانع مستقبلات الأنجيوتنسين ٢ في متلازمة فقد البروتين المستجيب للستيرويد لعلاج ضغط الدم المرتفع. معدل تقارير ارتفاع ضغط الدم في الاطفال في متلازمة فقد البروتين المستجيب للستيرويد تتراوح بين ٧-٣٤٪ [١٩٥-٢٠٠]. يحدث في الاطفال المصابون بمتلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس أو متلازمة فقد البروتين المعتمد على الستيرويد [٢٠٠] و ايضا في الاطفال اللذين في حالة استجابة و/أو ١-١٠ سنوات متوقفين عن العلاج [١٩٦]، خاصة في الحالات اللذين لديهم تاريخ عائلي ايجابي [١٩٥-١٩٦]. الأسباب متعددة الجوانب متضمنة الآثار الجانبية للعلاجات ، خاصة

جلوكوكورتيكويدات و الكالسيوم و زيادة حجم السوائل في الجسم نتيجة للاستخدام الغير مناسب للألبومين الوريدي خلال الانتكاسات. اختيار علاج ضغط الدم المرتفع في متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد (الحد من السوائل بشكل متوسط و طعام قليل الملح) لابد من تغيير السوائل بناءا على حالة الطفل وحجم السوائل في الجسم. في الاطفال الذين لديهم ضغط دم مرتفع مزمن في حالة استجابة نفضل اتباع ارشادات ضغط الدم المرتفع [٢٠١-٢٠٢].

علاج الانتفاخ و انخفاض كمية سوائل الجسم في متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد



الشكل ٤ خوارزمية لإدارة الانتفاخ انخفاض كمية سوائل الجسم في متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد. أولاً ، يجب تقييم حاله المريض. في حالة كان ت التروية داخل الأوعية الدموية مستقرة، نقتراح علاج الانتفاخ المتوسطة باتباع نظام غذائي منخفض الملح فقط، حوالي ٢ إلى ٣ ملي مكافئ يوميًا (٢٠٠٠ مجم / يوم للأطفال الأكبر حجمًا)، وهي كمية الصوديوم المطلوبة للطفل في مرحلة النمو، بدون تقليل كمية السوائل. في حالة الانتفاخ الشديد، يُنصح بتقييد السوائل في المستشفى واستخدام أدوية مدرات البول. يشار أيضًا إلى تقييد السوائل في حالة نقص صوديوم الدم < ١٣٠ ميكرومول/لتر. (الأخذ بعين الاعتبار نقص صوديوم الدم الكاذب في هذه الحالة بسبب فرط شحميات الدم). في حالة انخفاض التروية مع ضغط الدم الطبيعي ، يجب إعطاء لألبومين الوريدي (٢٠٪ أو ٢٥٪ لتجنب إعطاء الكثير من السوائل) على مدى ٤-٦ ساعات +/- فوروسيميد إذا تمت استعادة حجم الدم . يجب معالجة صدمة انخفاض سوائل الجسم باتباع إرشادات الإنعاش المحددة، بدءًا من زيادة الحجم بمقدار ٢٠ مل / كجم بنسبة ٤٪ أو ٥٪ من الألبومين على مدى ٢٠-٣٠ دقيقة. (أ) يمكن استخدام محلول ملحي متساوي التوتر إذا لم يتوفر بسهولة ٤٪ أو ٥٪ من الألبومين.

الوقاية من تجلط الدم

- نوصي بتجنب الخمول وقلة الحركة (الدرجة س، توصية قوية)، وتقلص حجم الدم داخل الأوعية الدموية (الدرجة ج، توصية متوسطة) أثناء انتكاسات متلازمة فقد البروتين الكلوية الحادة.
- نوصي بإرشاد المرضى وأسرهم لتوعيتهم بعوامل الخطورة المحتملة وأعراض مضاعفات الصمات الخثاري (الدرجة س، توصية متوسطة).
- لا نوصي بمضادات تخثر الدم الروتينيه أو العلاج بمضادات الصفائح الروتينيه للأطفال والمراهقين في مرحلة فقد البروتين الكلوية الحادة (الدرجة ج، توصية ضعيفة).
- نقترح النظر في منع تخثر الدم الوقائي أثناء الانتكاسات في حالة زيادة المخاطر المحددة لمضاعفات الانصمام الخثاري (الدرجة ج، توصية ضعيفة).
- نقترح أن يتم تقييم الأطفال الذين لديهم استعداد عائلي معروف للإصابة بالتهاب الوريد الخثاري وأولئك الذين لديهم مؤشرات معملية تشير إلى استعداد عائلي محتمل من قبل أخصائي أمراض الدم (الدرجة د، توصية ضعيفة).

الدليل والأساس المنطقي: الأطفال في الحالة الكلوية الحادة معرضون بشكل متزايد لخطر الإصابة بأحداث الانسداد التجلطي الوريدي والشرياني التي تختفي عندما يحقق الطفل استجابة. يشمل الطيف السريري الخثار الوريدي الدماغية والتخثر الوريدي العميق والانسداد الرئوي واحتشاء الشرايين ولكن غالبية الأطفال يعانون من جلطات وريدية عميقة بدلاً من الجلطات الشريانية [٢٠٣، ٢٠٤]. يبلغ معدل حدوث أعراض الانصمام الخثاري المصحوب بأعراض، والذي تم تشخيصه بشكل أساسي في غضون ٣ أشهر بعد ظهور المرض [٢٠٤]، حوالي ٣٪ في جميع أشكال متلازمة فقد البروتين الكلوي مع ذروتها في الطفولة والمراهقة (تم تلخيصها في [٢٠٥]) وهي أقل بكثير من البالغين (٢٧٪). معدل الإصابة أقل في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين المستجيبة للستيرويد (١٠.٥٪) منه في حالات المعقدة أو المقاومة للستيرويد (٣.٨٪) [٢٠٦]. تشمل عوامل الخطر المرتبطة بالمرض فرط تخثر الدم، ونقص حجم الدم، والشلل، والالتهابات بالمستشفى، وخطوط وريدية مركزية ثابتة، والاستعداد الكامن للتخثر الوراثي [٢٠٤، ٢٠٧، ٢٠٨].

لا توجد أدلة كافية للتوصية بمضادات التخثر الاتقائية الروتينيه أثناء الحالة الكلوية الحادة عند الأطفال والمراهقين. من الضروري تقييم المخاطر السريرية الفردية لكل طفل من خلال أخذ تاريخ مفصل لأحداث الانصمام الخثاري السابقة والاستعداد الوراثي، وتقييم حالة حجم السوائل في الجسم، وتجنب عوامل خطر التخثر علاجي المنشأ. إذا كانت هناك حاجة لمنع تخثر الدم الوقائي، بناءً على سجل المخاطر السريرية الفردية، فإننا نقترح استخدام الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي [٢٠٩]. لا توجد بيانات كافية لإعطاء توصيات بشأن استخدام العلاج المضاد للصفائح مع الأسبرين في الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوي.

الوقاية والعلاج من الالتهابات الفيروسية والبكتيرية

مضادات حيوية

- نقتح أنه لا ينبغي إعطاء الوقاية بالمضادات الحيوية بشكل روتيني للأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين المستجيبة للستيرويد (الدرجة ج، توصية ضعيفة).
- نوصي بالعلاج الفوري بالمضادات الحيوية في حالة الاشتباه في وجود عدوى بكتيرية (درجة أ، توصية قوية).
- نوصي بعلاج التهاب الصفاق بالمضادات الحيوية الوريدية التي تستهدف العقديّة الرئوية (الدرجة أ، توصية قوية).
- نقتح إعطاء العلاج الوقائي بـ كوتريموكسازول للمرضى الذين يخضعون لعلاج ريتوكسيماب أثناء استنفاد الخلايا البائية (سي دي ١٩) ، إذا كانوا يتلقون أدوية إضافية مثبطة للمناعة (الدرجة د، توصية ضعيفة جدا).

الأدلة والأسباب المنطقية: تعد العدوى مصدر قلق كبير لدى الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد. هؤلاء الأطفال معرضون للعدوى ليس فقط أثناء الانتكاسات بسبب فقد البولي للكلوبولين المناعي ج في البول والأوبسونينات المكملّة (خاصة البكتيريا المغلفة مثل المكورات الرئوية)، ولكن أيضًا بسبب العلاجات (الستيرويدات القشرية أو العوامل المثبطة للمناعة) أثناء الشفاء. ثلاثون إلى خمسين بالمئة من العدوى ناتجة عن عدوى المكورات الرئوية، والباقي بسبب بكتيريا سالبة الجرام بشكل أساسي الإشريكية القولونية [٢٩، ٢١٠-٢١٤] قد تكون هذه العدوى شديدة و ٦٠٪ من الوفيات المرتبطة بمتلازمة فقد البروتين الكلوية الناتجة عن العدوى [٢١٠]. ومع ذلك، لا يوصى بالمضادات الحيوية الوقائية لأنها لا ترتبط بانخفاض كبير في حدوث تعفن الدم (انتان). التهاب الصفاق الأولي هو أحد أكثر أنواع العدوى الرئيسية شيوعًا عند الأطفال في المستشفى المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية [٢١٥] ، حيث يبلغ معدل حدوثه ١٠.٥-١٦٪ [٢١١، ٢١٢، ٢١٦، ٢١٧] أثناء الانتكاسات [٢١٨]، أو نادرًا ما يحدث باعتباره العرض الأولي لمتلازمة فقد البروتين الكلوية [٢١٩] قد يؤدي التهاب الصفاق في حد ذاته إلى انتكاسة [٢٢٠]. تلعب العقاقير المثبطة للمناعة والعيوب في آليات المناعة الخلطية وغير النوعية دورًا [٢٢١، ٢٢٢].

في المرضى الذين يعانون من آلام في البطن أو عدم الراحة والحمى ، ينبغي النظر في البزل التشخيصي مع التحليل الميكروبيولوجي والكيميائي الحيوي [٢١١، ٢٢٣، ٢٢٤]، خاصة في أولئك الذين لا يستجيبون بشكل كافٍ للعلاج الأولي بالمضادات الحيوية التجريبية. أثناء انتظار النتائج الميكروبيولوجية لسائل الاستسقاء، نوصي بالعلاج الفوري بالمضادات الحيوية الوريدية التي تستهدف العقديّة الرئوية مثل السيفالوسبورينات أو الجرعات العالية من الأموكسيسيلين. قد يكون العلاج بالكلوبولينات المناعية الوريدية بالإضافة للمضادات الحيوية الوريدية مفيدًا في علاج نوبات الإنتان عند الأطفال الذين يعانون من انخفاض مستويات الكلوبولين المناعي ج في البلازما.

التهاب الصفاق لا توجد تجارب ذات شواهد حول استخدام البنسلين الوقائي للوقاية من التهاب الصفاق عند الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية [٢١١].

المتكيسات الرئوية نظرًا لانخفاض معدل حدوث الالتهاب الرئوي بالمتكيسة الرئوية ولكن ارتفاع معدل الوفيات فيه والآثار الجانبية للأدوية ، فإننا نقتح إعطاء العلاج الوقائي بـ كوتريموكسازول في المرضى الذين يتلقون العلاج باستخدام

ريتوكسماب أثناء استنفاد الخلايا البائية (سي دي ١٩) في حالة تلقيهم كبت مناعي إضافي [٢٢٥]. يوصى بجرعات وقائية من الكوتريموكسازول مع ١٠-٥ مجم ثلاثي ميثوبريم (TMP)/كجم في اليوم أو ١٥٠ مجم TMP/م^٢ في اليوم للرضع (على الأقل ٤ أسابيع من العمر) والأطفال، تعطى كجرعة يومية واحدة أو مقسمة على جرعتين كل ١٢ ساعة ثلاث مرات أسبوعياً (في أيام متتالية أو بديلة) بحيث لا تتجاوز جرعة ترايميثوبريم TMP الجرعة القصوى ٣٢٠ مجم/يوم [٢٢٦]. الجرعات الفموية للمراهقين هي ٨٠ إلى ١٦٠ مجم ترايميثوبريم يوميًا أو ١٦ مجم ترايميثوبريم ٣ مرات في الأسبوع [٢٢٧]. مطلوب تخفيض جرعة ٥٠٪ من الكوتريموكسازول عندما يكون معدل الترشيح الكبيبي المقدر eGFR أقل من ٣٠ مل/دقيقة لكل ١.٧٣م^٢ ولا يوصى باستخدام كوتريموكسازول عندما يكون معدل الترشيح الكبيبي المقدر أقل من ١٥ مل/دقيقة لكل ١.٧٣م^٢.

حقن الغلوبولين المناعي IVIG

- نقتح النظر في اعطاء الغلوبولين المناعي الوقائي وريديا في حالة استمرار انخفاض مستويات الغلوبولين المناعي ج في البلازما (على سبيل المثال، المتعلقة بتسريب الريتوكسيماب) والالتهابات المتكررة و / أو الشديدة (الدرجة د ، توصية ضعيفة).

الدليل والأساس المنطقي يمكن أن يعاني الأطفال المصابون بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد من مستويات منخفضة للغاية من الغلوبولين المناعي ج بسبب فقدتها في البول أثناء الانتكاسات. لا يُشار إلى الاستخدام الروتيني للغلوبولين المناعي الوريدي الوقائي لأن المستويات تعود بسرعة إلى النطاقات الطبيعية بعد الشفاء. ومع ذلك، يمكن الأخذ في الاعتبار حقن الغلوبولين المناعي الوقائي في حالة انخفاض مستويات الغلوبولين المناعي ج الكلية في البلازما والالتهابات المتكررة و/أو الشديدة، على غرار معالجة نقص غاماغلوبولين الدم الثانوي لأسباب أخرى غير متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد [٢٢٨]. على سبيل المثال، نقتح النظر في التعويض الوقائي للغلوبولين المناعي ج في حالة نقص غاما غلوبولين الدم الناجم عن ريتوكسماب في المرضى الذين يعانون من التهابات متكررة و/أو شديدة. يجب تقديم المشورة لعائلات الأطفال الذين يعانون من كبت المناعة المستمر ومستويات الغلوبولين المناعي ج المنخفضة حول المخاطر المتزايدة للعدوى، والتقييم الطبي الفوري في حالة الحمى والبدء الفوري للمضادات الحيوية في حالة الاشتباه في وجود عدوى بكتيرية بالإضافة إلى الغلوبولين المناعي الوريدي في حالة الإصابة الشديدة و/أو البكتيرية العدوى [٢٢٨].

التطعيمات

- نوصي بمراجعة حالة تطعيم الطفل عند بداية المرض واستكمال جميع التطعيمات المعطلة وفقًا لجدول التطعيم الموصى به للأطفال الأصحاء دون تأخير ، خاصةً البكتيريا المُمحَظَة (المكورات الرئوية ، المكورات السحائية ، المستدمية النزلية) (الدرجة أ، توصية قوية).
- نوصي بإعطاء تطعيم او لقاح الأنفلونزا المعطل سنويًا (الدرجة أ ، توصية قوية).

- نوصي بالتطعيم ضد كوفيد-١٩ للأطفال المصابين بالمتلازمة الكلوية المستجيبة الستيرويد باتباع التوصيات الوطنية (الدرجة س ، توصية قوية).
- نوصي باتباع إرشادات التطعيم الوطنية لإعطاء اللقاحات الحية الموهنة للمرضى الذين يعانون من نقص المناعة (الدرجة أ ، توصية قوية).
- لا نوصي بالتطعيمات الحية للمرضى الذين يعانون من جرعات عالية من كبت المناعة وفي الأشهر الستة الأولى بعد علاج ريتوكسيماب الفعال (الدرجة س ، توصية قوية).
- نوصي بتطعيم الأسرة ضد الإنفلونزا سنويًا وضد كوفيد-١٩ واللقاحات الحية إذا تم منع اللقاحات الحية في الطفل مع المتلازمة الكلوية الحساسة تجاه الستيرويد (الدرجة أ ، توصية قوية).

الدليل والأساس المنطقي: يجب أن يتبع التطعيم باللقاحات المعطلة الجدول الزمني الموصى به للأطفال الأصحاء ، بما في ذلك التطعيم ضد البكتيريا المُمحفظة (خاصة المكورات السحائية والإنفلونزا والمكورات الرئوية). ثبت أن خطر الانتكاسات التي يسببها اللقاح منخفض في العديد من الدراسات [٢٢٩-٢٣٢]. نوصي بالتطعيم السنوي ضد الإنفلونزا [٢٣٢-٢٣٤].

يجب تجنب اللقاحات الحية بشكل عام عند الأطفال الذين يعانون من نقص المناعة [٢٣٥، ٢٣٦]. ومع ذلك ، يبدو أن خطر الإصابة بالأمراض المعدية التي يسببها اللقاح الحي الموهن في الأطفال المصابين بـ المتلازمة الكلوية الحساسة تجاه الستيرويد في الانتكاس أو الذين يتلقون الأدوية المثبطة للمناعة منخفضة في الأدبيات وفي قواعد بيانات التيقظ الدوائي. وهذا يشمل الأطفال الذين يتلقون جرعات منخفضة من البرينديزون/البردينيزولون ، وربما يقترن بعلاجات مثبطة للمناعة بشرط أن يكون التقييم المناعي طبيعيًا [٢٣٧، ٢٣٨]. حسب السياق وبعد المشورة المتخصصة من اختصاصي الأمراض المعدية و/أو أخصائي المناعة ، يمكن أخذ التطعيم الحي الموهن في حالة الأطفال المصابين بـ المتلازمة الكلوية الحساسة والعلاج المثبط للمناعة إذا كانت الجرعات / المستويات منخفضة والاختبارات المناعية طبيعية [٢٣٧]. فيما يتعلق باستخدام الأجسام المضادة أحادية النسيلة المضادة السي دي ٢٠ مثل ريتوكسيماب التي تستند الخلايا المنتجة للأجسام المضادة، يجب بذل كل الجهود لتحصين الأطفال على أكمل وجه ممكن قبل إعطاء هذه العوامل العلاجية، قبل شهر على الأقل من إعطاء تسريب اللقاحات الحية. بعد ذلك ، يمكن إعادة التطعيمات من ٦ إلى ٩ أشهر بعد لقاحات ريتوكسيماب ، اللقاحات غير الحية قبل هذا الإطار الزمني إذا لزم الأمر [٢٣٩]. قد يتأثر عيار التحصين باستخدام هذه العوامل حتى بعد سنوات عديدة من التسريب [٢٤٠]، لذلك قد يكون من الحكمة التحقق من عيار التطعيم في الأطفال الذين تلقوا هذه الأجسام المضادة وحيدة النسيلة بمجرد إعادة تكوين الخلايا البائية وتكون في حالة مستقرة.

فيروس جدري الماء

- في حالة التعرض لجدري الماء عند الأطفال الذين يخضعون للعلاج المثبط للمناعة والذين لم يتم تحصينهم وتقوية مناعتهم ضد فيروس جدري الماء، نوصي بالعلاج الوقائي باستخدام الغلوبولين المناعي الوريدي لفيروس

جدري الماء أو مضاد الفايروسات الأسيكلوفير الفموي أو فالاسيكلوفير لمدة ٥-٧ أيام تبدأ في غضون ٧-١٠ أيام من التعرض (الدرجة أ، توصية قوية).

● نقتح علاج عدوى فيروس جدري الماء بجرعة عالية من الأسيكلوفير في الوريد لمدة ٧-١٠ أيام (درجة ج، توصية ضعيفة).

● في حالة جدري الماء، نقتح تقليل جرعات الأدوية المثبطة للمناعة (الدرجة د، توصية ضعيفة).

● نوصي بتطعيم المرضى غير المطعمين أثناء فترة التعافي وليس على جرعات عالية من الأدوية المثبطة للمناعة، وكذلك تطعيم الأشقاء والآباء غير المطعمين ضد فيروس جدري الماء (الدرجة أ، توصية قوية).

الدليل والأساس المنطقي: جدري الماء عند المريض الذي يعاني من نقص المناعة هو عدوى خطيرة [٢٤١]. تعتمد شدة جدري الماء لدى المريض المُعالج بالبريدنيزون/البردنيزولون على ثلاثة عوامل على الأقل، بما في ذلك المرض الأولي الذي تم إعطاء الجلوكوكورتيكويد من أجله، ومدة وجرعة علاج البريدنيزون/البردنيزولون، والتلاعب العلاجي للطبيب في إدارة الحالة (على سبيل المثال، التوقف المفاجئ، زيادة أو نقص جرعة الستيرويد) خلال مراحل مختلفة من جدري الماء [٢٤٢-٢٤٤].

في حالة التعرض لجدري الماء، نوصي بعلاج المرضى المعرضين للإصابة (أي أولئك الذين يعانون من نقص الغاماغلوبولين في الدم والذين لم يتم تطعيمهم وتلقيحهم ضد فيروس جدري الماء وليس لديهم تاريخ من جدري الماء) باستخدام علاجات جدري الماء المناعية في أقرب وقت ممكن. قد تكون هذه الإستراتيجية فعالة لتقليل شدة أعراض جدري الماء عند إعطاء علاجات جدري الماء المناعية لمدة تصل إلى ١٠ أيام بعد التعرض [٢٤٥، ٢٤٦] في حالة عدم توفر علاجات جدري الماء المناعية، نوصي بالعلاج الوقائي باستخدام الأسيكلوفير الفموي (١٠ مجم/كجم أربع مرات يوميًا لمدة ٧ أيام) خلال ٧-١٠ أيام من التعرض لمرض الجدري [١٩، ٢٤٧، ٢٤٨].

نوصي بعلاج عدوى جدري الماء بجرعة عالية من الأسيكلوفير عن طريق الوريد (١٥٠٠ مجم/م^٢ يوميًا بثلاث جرعات) أو الأسيكلوفير أو فالاسيكلوفير عن طريق الفم لمدة ٧-١٠ أيام [٢٤٤].

نقتح الحد من مثبطات المناعة في حالة الإصابة بفيروس جدري الماء، مع الأخذ في الاعتبار خطر قمع المحور الوطائي-النخامي-الكظري في حالة الانخفاض المفاجئ في جرعة الستيرويد.

كوفيد-١٩

● نوصي بعلاج كوفيد-١٩ عند الأطفال المصابين بـ المتلازمة الكلوية المستجيبة للستيرويد كما هو الحال في فئة الأطفال العامة (الدرجة س، توصية قوية).

● نقتح عدم تقليل العلاج المثبط للمناعة في حالة الأعراض الخفيفة (الدرجة ج، توصية ضعيفة).

الدليل والأساس المنطقي: يبدو أن معدل الإصابة بمرض فيروس كورونا ٢٠١٩ (كوفيد-١٩) أقل وطأة لدى الأطفال مقارنة بالبالغين [٢٤٩، ٢٥٠]. لا يبدو أن العلاج المثبط للمناعة عامل خطر للإصابة بـ كوفيد-١٩ عند الأطفال والشباب

المصابين بـ المتلازمة الكلوية المنتظمين على المثبطات المناعية، ومعظم الأطفال المصابين بـ المتلازمة الكلوية الخاضعين للعلاج المثبط للمناعة والذين أصيبوا بـ كوفيد-١٩ تعرضوا لدورة مرضية خفيفة [٢٥١-٢٥٣]. لا يوجد دليل على أي ارتباط بين رقم الأدوية المثبطة للمناعة وشدة كوفيد-١٩ عند الأطفال.

الحفاظ على صحة العظام

- نوصي بتجنب التعرض للستيرويد لفترات طويلة كعامل خطر لهشاشة العظام من خلال إعطاء الحد الأدنى من الجرعة الفعالة، عن طريق الانتقال إلى علاج اليوم البديل أثناء الاستجابة بعد الانتكاسات، عن طريق الحد من المدة وبالنظر إلى أدوية تجنب الستيرويد في حالة السمية الناشئة (درجة س، توصية قوية).
- نوصي بضممان تناول الكالسيوم الغذائي المناسب لجميع الأطفال الذين يعانون من المتلازمة الكلوية المستجيبة للستيرويد ومكملات الكالسيوم عن طريق الفم في أولئك الذين لا يحصلون على كمية كافية من الكالسيوم (الدرجة ج، توصية متوسطة).
- نقترح تقييم مستويات ٢٥-هيدروكسي فيتامين د سنويًا في المرضى الذين يعانون من المتلازمة الكلوية الشديدة المعتمدة على الستيرويد أو المتلازمة الكلوية الانتكاسية المتكررة خلال مرحلة مغفرة (بعد ثلاثة أشهر من الشفاء، إن أمكن) بهدف مستويات < ٢٠ نانوغرام/مل (< ٥٠ نانومول/لتر) (الدرجة ج، توصية ضعيفة).
- في حالة نقص فيتامين د، نوصي باتباع إرشادات العلاج الوطنية (الدرجة أ، توصية قوية).

الأدلة والأساس المنطقي: تم نشر البيانات المتضاربة حول خطر الإصابة بهشاشة العظام الناجم عن الجلوكوكورتيكويد (GIO) في حالات الاطفال المصابة بـ المتلازمة الكلوية المستجيبة للستيرويد. أشارت بعض الدراسات إلى انخفاض كثافة المعادن في العظام (BMD)، وهو ما يرتبط بشدة المرض وتناول الستيرويد التراكمي [٢٥٤-٢٥٧] في المقابل، أبلغ آخرون عن عدم وجود تغيير في كثافة المعادن بالعظام بعد العلاج الأولي أو المتقطع أو طويل الأمد على نظام اليوم البديل [٢٥٨-٢٦٢]. يبدو أن الأطفال والمراهقين الذين يعانون من المتلازمة الكلوية الشديدة المعتمدة على الستيرويد أو المتلازمة الكلوية الانتكاسية المتكررة أكثر عرضة للإصابة بانخفاض كثافة المعادن بالعظام [٢٦٤، ٢٦٣]. باختصار، قد يحدث فقدان معادن العظام مبكرًا مع جرعة عالية من البريدنيزون/البريدنيزولون يوميًا (والتي تُعطى عادةً في بداية العلاج) ولكنها أقل أهمية مع أنظمة اليوم المتناوبة أو الجرعات المنخفضة اللاحقة. معدل حدوث الكسر المبلغ عنه منخفض (٦-٨٪) [٢٦٣، ٢٦٤].

لا توجد بيانات متاحة عن استخدام البيفوسفونيت لدى الأطفال المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية. يوصى بمنع أو الحد من الجلوكوكورتيكويد عن طريق تقليل التعرض للستيرويد لأقل جرعة وأقصر نظام فعال. يجب أيضًا الاستمرار في إجراءات التغذية ونمط الحياة للحفاظ على قوة العظام.

مكملات الكالسيوم وفيتامين د: يتم فقدان كل من البروتين المرتبط بفيتامين د (VDBP) والكسور المرتبطة بالألبومين من فيتامين د في البول في حالات انتكاس المتلازمة الكلوية، وقد وثقت العديد من التقارير مستويات منخفضة من إجمالي ٢٥-هيدروكسي فيتامين د في الدم اثناء وبعد حالات انتكاس المتلازمة الكلوية [٢٦٥-٢٦٧]. تبين أن إجمالي مستويات

٢٥- هيدروكسي فيتامين د في الدم تعود إلى مستويات مماثلة للضوابط الصحية بعد ٣ أشهر من تحقيق الاستجابة الكلوية من ناحية بانيرجي وفريقه [٢٦٨]، في حين أبلغت دراستان أخريان عن انخفاض مستمر في مستويات ٢٥- هيدروكسي فيتامين د عند ٣ أشهر [٢٦٧، ٢٦٩]. في المقابل، وجد أن الجزء النشط بيولوجيًا من مستويات ٢٥-هيدروكسي فيتامين د الحرة مشابه للمستويات لدى الأطفال الأصحاء في حالات استجابة وانتكاس المتلازمة الكلوية [٢٧٠].

في حالات المرضى الذين يعانون من متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد والمنتظمين على العلاج بالستيرويد، هناك نتائج متضاربة حول تحسين كثافة المعادن بالعظام عند علاجهم بفيتامين د والكالسيوم [٢٧١-٢٧٣]. لا تعالج مكملات الكالسيوم وفيتامين د الجلوكوكورتيكويد على وجه التحديد ولا توجد أدلة كافية للتوصية بالمكملات الروتينية لفيتامين د٣ والكالسيوم الفموي في بداية الإصابة بـ المتلازمة الكلوية أو أثناء حالات الانتكاس التي عادة ما تكون قصيرة المدة. ومع ذلك، يُقترح ضمان تناول كمية كافية من الكالسيوم ومستويات طبيعية من ٢٥- هيدروكسي فيتامين د لتحسين صحة العظام. يجب أن تسترشد مكملات فيتامين (د) بمستويات الدم، وأن يتم فحصها بعد الاستجابة بـ ٣ أشهر على الأقل، وإرشادات طب الأطفال الوطنية لنقص فيتامين (د) [٢٧٥]. ارتبطت المكملات الزائدة بفرط الكالسيوم في البول [٢٤٧، ٢٧٦]. لوحظ أن المستويات العليا المستهدفة من ٢٥- هيدروكسي فيتامين د موصى بها للأطفال الذين يعانون من مرض الكلى المزمن في مرحله ٢-٥ [٢٧٧].

التغيرات المتقطعة في الغدد الصماء والتمثيل الغذائي أثناء الحالة الكلوية الحادة

المحور الوطائي - النخامي - الكظري

- نوصي بتدابير الوقاية من قصور الغدة الكظرية بما في ذلك تقصير المدة وخفض جرعة
- علاج الاعتلال العصبي السكري المؤلم قدر الإمكان (الدرجة س، توصية قوية).

الأدلة والأساس المنطقي تنطوي المعالجة فوق الفسيولوجي جلوكوكورتيكويد لفترات طويلة على خطر كبت المحور الوطائي-النخامي-الكظري مع وجود قصور في الغدة الكظرية المركزي المؤقت بعد الانسحاب المفاجئ أو التوقف عن العلاج بالجلوكوكورتيكويد، ويعد هذا الخطر مرتفعًا بشكل خاص خلال فترات الإجهاد مثل أمراض الحمى أو الجراحة بالتخدير العام أو الصدمة الكبيرة، وقد تتضمن الأعراض نقص الجلوكوكورتيكويد ولكن ليس محور القشرانيات المعدنية.

لا توجد بيانات متعلقة متاحة بشأن المدة والتكرار ومضاعفات قصور الغدة الكظرية العابرة في المتلازمة الكلوية في مرحلة الطفولة، ويبدو أن في الدم في الصباح الباكر، وتعتمد القيم الطبيعية على عمر المريض وطريقة التقييم، وإذا كان الكورتيزول في المصل القاعدي منخفضًا، فمن المحتمل أن يكون قصور الغدة الكظرية، وإذا كانت النتيجة غير محددة (منخفضة - طبيعية)، فمن المستحسن إجراء اختبار تحفيز أو مستوى مصل الهرمون الموجه لقشر الكظر في الصباح الباكر لإجراء تشخيص نهائي. وفي حالة قصور الغدة الكظرية، يحيل المرضى إلى اختصاصي الغدد الصماء للأطفال للتحويل إلى الهيدروكورتيزون، وبيانات المريض/ مؤهله الدراسي، وبطاقة قصور الغدة الكظرية وعلاجات الطوارئ، والإصابة بالعدوى والحمى والأعراض الحادة أو كلاهما لقصور الغدة الكظرية المركزي، والتي من المرجح أن تحدث في الأسبوع

الأول من ٨ إلى ١٢ أسبوعًا بعد نهاية علاج البريدنيزون/البردنيزولون ، وفي حالة أزمة الغدة الكظرية الحادة، يتطلب العلاج الطارئ بجرعات عالية من الهيدروكورتيزون والسوائل والجلوكوز.

تتضمن تدابير الوقاية من قصور الغدة الكظرية العابر (١) تقصير المدة وخفض جرعة البريدنيزون/البردنيزولون قدر الإمكان، (٢) في حالة الاستخدام المطول البريدنيزون/البردنيزولون المرتبط بسمية الستيرويد، والتناقص البطيء البريدنيزون/البردنيزولون ، و (٣) إبلاغ المرضى وأسره من مخاطر وأعراض قصور وأزمة الغدة الكظرية وإجراءات الطوارئ في حالة تبيين الأعراض.

المشكلات العابرة

- لا نوصي باستبدال هرمون الغدة الدرقية بشكل روتيني أثناء انتكاسات التحفيز القطاعي العصبي العضلي (الدرجة الرابعة، توصية ضعيفة).
- لا نوصي بعوامل خفض الدهون الروتينية أثناء انتكاسات التحفيز القطاعي العصبي العضلي (الدرجة الرابعة، توصية ضعيفة).

الأدلة والأساس المنطقي يلاحظ ضعف الغدة الدرقية المتقطع أثناء انتكاسات التحفيز القطاعي العصبي العضلي بسبب فقدان للألبومين والثيروكسين المرتبطة بهرمون الغدة الدرقية، وعادة، يتم تطبيع حالة هرمون الغدة الدرقية مع تحقيق مغفرة واستبدال هرمون الغدة الدرقية غير مطلوب. وبالمثل، يحدث خلل الدهون في الدم في التحفيز القطاعي العصبي العضلي خلال النوبة والانتكاسات الأولية، ولكن هذا الشذوذ عادة ما يتم حله مع شفاء مرض المتلازمة الكلوية، لذلك، العلاج غير مطلوب ما لم تستمر هذه الحالات الشاذة في الشفاء، وفي حالة البيلة البروتينية الكلوية لفترات طويلة، نوصي بمراقبة وظيفة الغدة الدرقية ودهون الصيام والرجوع إلى التوصيات الخاصة بالمتلازمة الكلوية المقاومة للستيرويد (١٩).

أسلوب الحياة والتغذية

- نوصي بدعم النشاط البدني المنتظم من أجل منع أحداث الانصمام الخثاري خلال الانتكاسات، وزيادة الوزن عند العلاج ب البريدنيزون/البردنيزولون ، وفقدان كتلة العضلات والعظام (الدرجة أ، توصية قوية).
- نوصي بالتغذية الصحية (تجنب الغذاء مرتفع الدهون والسعرات الحرارية العالية أو كلاهما) أثناء تناول المنشطات (الدرجة أ، توصية قوية).
- نوصي باتباع نظام غذائي قليل الملح (الجرعة القصوى المقترحة ٢-٣ ميكرو لتر/كجم/يوم، ٢٠٠٠ مجم/يوم للأطفال الأكبر حجمًا) أثناء الانتكاس مع الودمة المعتدلة أو الشديدة، وتناول الملح العادي أثناء الشفاء (الدرجة ج، توصية ضعيفة).
- نوصي بتناول البروتين الغذائي على النحو الموصى به لعامة الأطفال (الدرجة ج، توصية ضعيفة).
- عندما يكون ذلك متاحًا، نقتراح نصيحة اختصاصي التغذية للمرضى والأسر الذين يحتاجون إلى أغذية مناسبة منخفضة الملح وقليلة الدسم أثناء الانتكاسات (الدرجة د، توصية ضعيفة).

الأدلة والأساس المنطقي يمنع النشاط البدني المنتظم تجلط الدم والتغيرات الهيكل العظمي، ويوصى بالتغذية الصحية ويجب أن يوجهها اختصاصي تغذية متخصص، ويفضل تناول الوجبات المجهزة في المنزل باستخدام مكونات طازجة بدلاً من الوجبات المعلبة أو المجمدة أو المعبأة، لأن الأخيرة تحتوي على نسبة ملح أعلى بكثير، ونظرًا لأن زيادة تناول البروتين الفموية لم يُظهر تحسناً في مستويات الألبومين في الدم أو نتائج المرضى، ويوصى بتناول البروتين الفموي المنتظم [٢٨٠].

الوقاية من أشعة الشمس

- نوصي باستخدام إجراءات الوقاية من أشعة الشمس، خاصة في كافة الأطفال الذين يخضعون لتثبيط المناعة مع أدوية تجنب الستيرويد (الدرجة س، توصية متوسطة).

الأدلة والأساس المنطقي تعتبر الوقاية من أشعة الشمس كإجراء داعم مهم لعامة الأطفال، وخاصة أولئك الذين يعانون من كبت المناعة على المدى الطويل، ويتضمن الإجراءات الحد من التعرض للأشعة فوق البنفسجية، وتجنب حمامات الشمس، وتغطية الجلد بالملابس المناسبة، واستخدام كريمات الوقاية من أشعة الشمس مع عامل وقاية عالي إلى مرتفع للغاية.

المرحلة الانتقالية بين الطفولة ومرحلة البلوغ

ومعدل الانتقال ودعم الانتقال

- نوصي بتقييم الحاجة إلى الرعاية المستمرة لأمراض الكلى في مرحلة البلوغ عند الأطفال المصابين بـ المتلازمة الكلوية المعتمدة على الستيرويد/ المتلازمة الكلوية المقاومة للستيرويد في سن من ١٢-١٤ سنة، وعلى الأقل ٢-٣ سنوات قبل الانتقال (الدرجة س، توصية متوسطة).

- نقترح التقييم المنتظم لاستعداد المريض للانتقال إلى رعاية البالغين باستخدام نماذج واستبيانات تقييم موحدة (الدرجة د، توصية ضعيفة).

- نقترح أن تكون التعريفات والنصائح العلاجية للمراهقين والشباب متوافقة مع تلك الخاصة بالبالغين (الدرجة د، توصية ضعيفة).

- نقترح أن ينتقل المريض المصاب بالتحفيز القطاعي العصبي العضلي في مرحلة الطفولة إلى رعاية الكبار عندما يتم التحكم في حالته الطبية أو العلاج ويكون المريض ومقدمي الرعاية مستعدين للانتقال (الدرجة د، توصية ضعيفة).

- نقترح أن يعتمد القرار المتعلق بالانتقال إلى طبيب الرعاية الأولية أو طب الكلى المحلي للبالغين أو رعاية المستشفى الأكاديمية على حالة وتاريخ المريض (الدرجة د، توصية ضعيفة).

- عند الانتقال، نوصي بمراجعة كاملة للتاريخ الطبي المفصل للمريض والنقل المناسب لكافة المعلومات المتعلقة (الدرجة س، توصية متوسطة).

الأدلة والأساس المنطقي في حين أن الأطفال أقل عرضة للانتكاس مع تقدمهم في السن [٢٨١]، فإن أكثر من ١٠٪ (٦.٨-٤٢.٢٪) من مرضى التحفيز القطاعي العصبي العضلي في مرحلة الطفولة لا يزالون يعانون من الانتكاسات خلال مرحلة

البلوغ [٦، ٧، ٢٨٢-٢٨٦]، وعوامل الخطر لاستمرار المرض النشط خلال مرحلة البلوغ هي البداية المبكرة للمتلازمة الكلوية [١٢٩، ٢٨٢، ٢٨٥]. الانتكاس المبكر بعد البداية [٦، ٢٨٧]، متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس أو المتلازمة الكلوية المقاومة للستيرويد، [٦، ٧، ٢٨٤-٢٨٧] ومدة التعافي أكبر من ٦ سنوات [٢٨٣، ٢٨٨] وفقاً لذلك، لا يزال بعض المراهقين يستخدمون العلاج الوقائي المثبط للمناعة [٢٨٥، ٢٨٩] (الجدول التكميلي S١٠)، عانى الكثير أيضاً من الاعتلال المشترك من العلاج أو المرض، مثل ارتفاع ضغط الدم وقصر القامة والسمنة وهشاشة العظام وإعتام عدسة العين وعسر شحميات الدم والعمق وحتى الأمراض النفسية والتخثر [٦، ٢٢٨٥، ٢٨٧، ٢٨٩-٢٩٢]. يجب مراعاة هذه الحالات دون انقطاع، مما يستلزم الانتقال المناسب عندما يصبح المريض بالغاً، ونظراً لأنه قد يتطلب الأمر وقتاً طويلاً للمرضى والقائمين على رعايتهم للتخصيص للانتقال إلى رعاية الكبار، يجب البدء في خطط الانتقال عندما يصبح المريض مرافقاً، وتم تعريف الانتقال على أنه "عملية تتضمن جهوداً مخططة لإعداد المريض من الرعاية الموجهة من مقدم الرعاية إلى إدارة المرض الذاتي في وحدة "البالغين" وفقاً لبيان الإجماع حول

الانتقال الذي أقرته الجمعية الهندية لأمراض الكلى والرابطة الدولية لأمراض الكلى للأطفال لتحقيق انتقال ناجح، يجب أن يكون الشاب البالغ مؤهلاً في إدارة الأمراض الذاتية، والتي يمكن تقييمها من خلال استبيانات مثل مقياس الاستعداد الثابت (مستعد جاهز انطلق) ومقياس الانتقال، يتم توفير أمثلة في الجداول التكميلية خلع والتواء المفاصل والأربطة عند مستوى الرقبة وارتجاج ووذمة في الحبل الشوكي العنقي، ويكون خطر عدم الالتزام في وقت الانتقال من رعاية الأطفال إلى رعاية الكبار مرتفعاً [٢٩٥، ٢٩٤] ويمكن أن يتفاقم إذا كانت سياسة علاج رعاية البالغين مختلفة عن تلك الخاصة برعاية الأطفال، ونظراً لأن تعريف المرض وبروتوكولات العلاج والمراقبة والمتابعة تختلف بين البالغين والأطفال [٢٩٦-٢٩٨] الجدول التكميلي S١٥)، يجب تثقيف المريض وإعلامه بهذه الاختلافات خلال فترة الانتقال لضمان التكيف والالتزام لرعاية الكبار، وعند الانتقال، يجب اتخاذ قرار بشأن تحويل المريض إلى طبيب رعاية أولية أو ممارسة طب الكلى للبالغين أو مركز مستشفى أكاديمي، وبناءً على حالة المريض وتاريخه، وإذا كان المريض مستعداً للانتقال، في حالة مستقرة لفترة طويلة دون أي علاج مثبط للمناعة، دون دعم إضافي من أعضاء الفريق متعدد التخصصات (طبيب نفسي، أخصائيين اجتماعيين أو معلمين)، ووظائف الكلى وضغط الدم طبيعية، يمكن إحالته إلى الرعاية الأولية مع تعليمات حول الإدارة وفحوصات الرعاية الصحية ومتى يجب استشارة أطباء المستشفى. خلاف ذلك، يجب أن يكون المريض مستعداً للانتقال إلى رعاية أمراض الكلى للبالغين، ويمكن تحويل المرضى الذين يحتاجون إلى رعاية منخفضة التعقيد إلى اختصاصي أمراض الكلى في مركز إقليمي، عندما يتم تحديد خطة العلاج واستقرار الحالة السريرية للمريض. في حالة الشك، نقترح أن يتم نقل المرضى إلى أخصائي أمراض الكلى في مركز أكاديمي، والذي يمكنه أن يقرر مشاركة الإدارة مع زميله/ زميلتها في مركز إقليمي.

التقييم عند الانتقال للحصول على رعاية مستمرة، يحتاج أخصائي أمراض الكلى لدى البالغين إلى التعرف على المريض بدقة من خلال التعرف على التاريخ المرضي والتقييم الشامل (الجدول ٦)

تطبيق البرامج الداعمة لفترة انتقال الرعاية:

- نفتح أن تطبق البرامج الداعمة لفترة انتقال الرعاية لمرضى متلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد (الدرجة د، التوصية ضعيفة)

جدول ٦ نموذج تقييم المرضى للمساعدة في انتقال الرعاية

الفئة	ما يتم تقييمه
التاريخ الطبي	العمر عند بداية المرض، متلازمة فقد البروتين الكلوية متكررة الانتكاس أو المعتمدة على الستيرويد، عدد الانتكاسات، تاريخ آخر انتكاسة، وقت الاستجابة بريدنيزون/بريدنيزولون. جرعة البريدنيزون/البريدنيزولون اللازمة للوصول للشفاء. الأدوية الحالية. الجرعة التراكمية بريدنيزون/بريدنيزولون. الأدوية المثبطة للكالسيوم. الأدوية السامة للخلايا. مضادات سي دي ٢٠. الأدوية الحيوية الأخرى.
مضاعفات المرض	تاريخ الإصابات الكلوية الحادة، الانصمام الخثاري. متعددة؛ مثل: الجلد، النمو، العدوى، المشاكل العقلية.
الأعراض الجانبية للأدوية	تاريخ الخزعة، مراجعة تقرير الخزعة، المناقشة مع أخصائي علم الأمراض في حال وجود شكوك.
خزعة الكلى	ارتفاع ضغط الدم، فشل النمو، السمنة، علامات (خطوط) تمدد الجلد، مشاكل الجلد، تضخم اللثة، النمو الزائد للشعر، تساقط الشعر، الصلع.
الفحص السريري	قياسات النمو مؤشر كتلة الجسم الفحص السريري العام
الفحوص المخبرية	كيمياء الدم دهون/شحوم الدم عدد خلايا الدم أجسام مضادة لـ CD ٢٠ (الغاما جلوبيولين IgG) جلوكوز الدم، هيموجلوبين A1C مضادات سيتوبلازما العدلات (ANCA) لمستخدمي دواء ليفاميزول
التهاب الأوعية الدموية	قلة وظائف الكلى عسر شحميات الدم قلة خلايا الدم البيضاء (العدلات) (neutropenia) نقص غاما جلوبيولين الدم مرض السكر
الفحوص الإشعاعية	قلة أو هشاشة العظام الأخذ في الاعتبار عمل أشعة لقياس كثافة العظم (DEXA) للمرضى ذوي الكتلة العضلية الضعيفة أو العظام الضعيفة التي تتعرض للكسور بسهولة.
الاستشارات: عندما يشير التاريخ المرضي للحاجة لها	إعتماد عدسة العين، الماء الأزرق (الجلوكوما) ارتفاع ضغط الدم الرئوي، القصور الوريدي (تاريخ تجلط دموية)
الاعتبارات الاجتماعية مع الاعتبارات الأخرى	الأصدقاء، شركاء الحياة، الدورة الشهرية التخطيط للولادة التعليم/الوظيفة/نمط الحياة جودة الحياة الدعم المستمر من الأخصائيين النفسيين والخدمة الاجتماعية المعرفة بالعلاج الذاتي

الدليل والأساس المنطقي هناك القليل من البيانات المتعلقة بانتقال الرعاية للمرضى المصابين بمتلازمة فقد البروتين الكلوية المستجيبة للستيرويد [٢٩٩]. وحيث أن عدداً غير قليل من مرضى متلازمة نقص البروتين الكلوية المشخصون في عمر الطفولة يستمرون بالتعرض للانتكاسات في سن البلوغ لذلك فهناك حاجة لبرنامج منهجي داعم لفترة انتقال الرعاية. متطلبات انتقال الرعاية ينصح بأن تتم معاينة المريض من قبل طبيب كلى الأطفال و طبيب كلى الكبار معاً خلال زيارة واحدة أو أكثر للعيادات الخارجية. يجب نقل التاريخ المرضي بالتفصيل والذي يجب أن يشمل مختلف جوانب التاريخ المرضي كما هو موضح في الجدول ٦. في الوضع المثالي يتم إشراك ممرض/ممرضة أو مدير الحالات في عملية الانتقال حيث يمكن أن يكون هذا الشخص هو مفتاح التواصل للمريض.

تعليم المريض بينما يتم توجيه الأطفال لفحص البول بشكل دوري، وأن تتم زيادة جرعة في حالة الفحص الإيجابي، إلا أن الانتكاسات في مرحلة البلوغ عادة تكون غير متكررة كما هي في مرحلة الطفولة، ويقل معدل الانتكاسات مع التقدم في العمر. أيضاً ربما يكون لدى العديد من المرضى درجة بسيطة من البروتين في البول، أو يصبح لديهم بروتين في البول لفترة قصيرة خلال فترات ارتفاع درجة حرارة الجسم أو العدوى أو بعد ممارسة الرياضة. كما أن خطورة المضاعفات الشديدة بسبب الانتكاسات مثل نقص السوائل في الأوعية الدموية أو الانصمام الوريدي الخثاري تعتبر قليلة لدى البالغين. لذلك يحتاج المرضى للتعليم والتوجيه للاعتماد على ملاحظاتهم الشخصية لعلامات وأعراض الانتكاسة مثل البول الرغوي أو الودمة أو ألم البطن بدل الاعتماد على فحص البول لاكتشاف الانتكاسة والتي تكون مصحوبة بتغير البول (البول الرغوي) مع الودمة في مرحلة لاحقة. مع ذلك فإنه ينصح بإجراء فحص للبول في أي حالة يحتمل الكليينيكياً (سريراً) إصابتها بانتكاسة.

الاستراتيجية العلاجية ينبغي أن يكون هناك نقاش متكامل للخطة العلاجية يشمل كيفية مراقبة وعلاج الانتكاسات، وكيفية تعديل الجرعات الدورية للأدوية المثبطة للمناعة. ورغم أن العديد من المرضى سوف يتعرضون للانتكاسة إلا أنه ينبغي محاولة إيقاف الأدوية المثبطة للمناعة على الأقل كل سنتين مع العلم أن ذلك يبقى ضمن إطار المحاولة والخطأ. أيضاً من المهم نقاش استراتيجية منع الانتكاسات أثناء الإصابة بالعدوى أو خلال الضغوط. وبالمثل أيضاً يجب أن تكون المعلومات بخصوص منع نقص الجلوكوكورتيكويدات واضحة.