كلية الطب البشري

السنة الخامسة

الأمراض الكلوية الوراثية

05 أ.د. قصي حسن

07/11/2017

RBC Medicine

باطنة كلية | Nephrology

السلام عليكم ...

- سنتكلم اليوم عن الأمراض الكلوية الوراثية، وقد أكدّ الدكتور أن ما يهمنا هي الأمراض الوراثية الشائعة وبعض المعلومات الأساسية عن الأمراض النادرة والتي سننوه إليها في سياق المحاضرة...
- دراسة ممتعة نتمناها لكم 3:

لنبدأ بـ أكثر الأمراض الوراثية شيوعاً...

الداء الكلوي متعدّد الكيسات الجسمي السّائد
Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

❄ **أشيع اضطراب كلوي وراثي**، يصيب 1 / 400 – 1000 ولادة وهو منتشر في جميع أنحاء العالم ويصيب كل الأعراق.

❄ يعتبر (ADPKD) **مرضاً جهازيّاً** يصيب عدّة أعضاءٍ في الجسم ولكنّ **تظاهراته الرئيسيّة كلوية**[1] وهو مسؤول عن حوالي 3 – 10 ٪ من الداء الكلوي النهائي (مرحلة التحال).

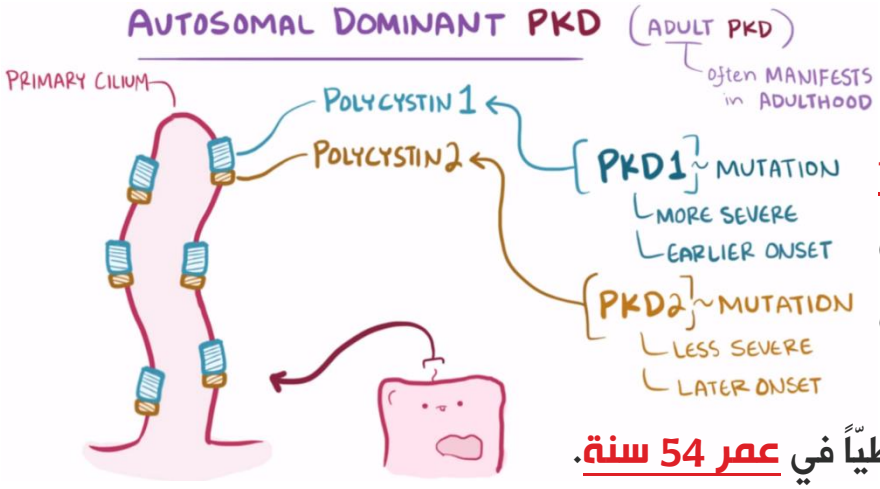
1 الإصابة الكلوية فيه 100٪ أما باقي الأجهزة فتتفاوت نسبة الإصابة بها.

الآلية الإمراضيّة

أنواع الطفرة:

للـPKD السائد نوعين من الطفرات إما PKD1 أو PKD2:

1. طفرات المورّثة PKD1:
   a) تشكّل 85٪ من الحالات.
   b) على الذراع القصير للصبغي 16 التي تشفّر لبروتين غشائي متكامل يدعى Polycystin1 الموجود في هدب الخلايا الظهاريّة للنفرون.
   c) تؤدّي للقصور الكلوي النهائي وسطيّاً في عمر 54 سنة.

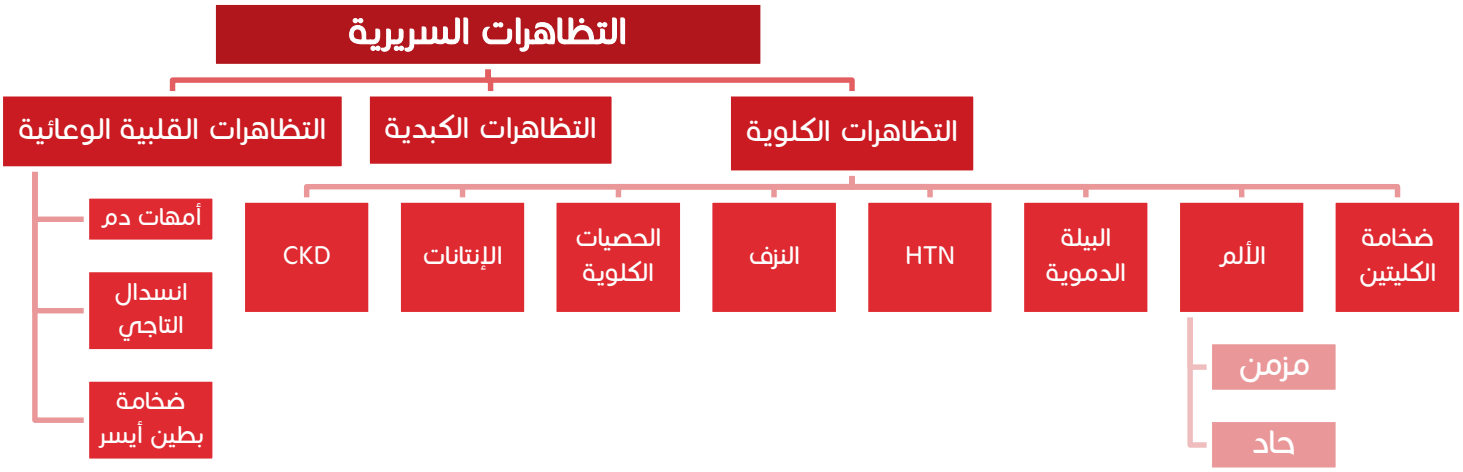


2. طفرات المورّثة PKD2:
   a) تشكّل 15٪ من الحالات.
   b) على الذراع الطويل للصبغي 4 التي تشفّر لبروتين Polycystin2 الموجود في الجهاز الشبكي البطاني للخلية الظهارية والذي يعمل كقناة كالسيوم داخلية.
   c) تؤدّي للقصور الكلوي النهائي وسطيّاً في عمر 74 سنة.

تأثير الطفرات:

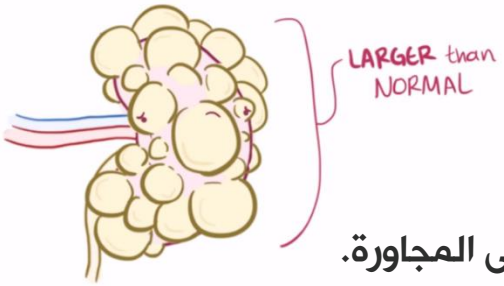
- تؤدّي الطفرة لنقص في الكالسيوم البلاسمي وزيادة في الـ AMP الحلقي في الخلايا الرئيسية للقناة الجامعة.
- يصبح أقلّ من 5٪ من جميع النفرونات كيسيّاً وهنا تنفصل الكيسة عن النفرون الأصل.
- ويعتقد أنّ نموّ الكيسة يحدث نتيجة طفرة ثانية على مستوى المورثتين PKD1 وPKD2 وبالتالي تنمو الخلية الظهارية الطافرة وتفرز سائل غني بالصوديوم والكلور كما يحدث تبدّل في تركيب المطرق خارج الخلوي.
- يعزى فقدان الوظيفة الكلوية إلى الضغط الميكانيكي للكيسات على النسيج السليم، الموت الخلوي للنسيج السليم والتليف الارتكاسي.
- تتعلق سرعة تدهور الوظيفة الكلوية بسرعة نمو الكيسات وحجمها.

التظاهرات السريرية والمضاعفات

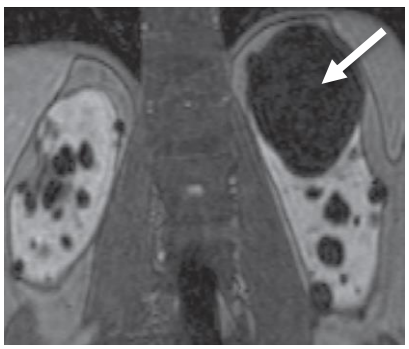


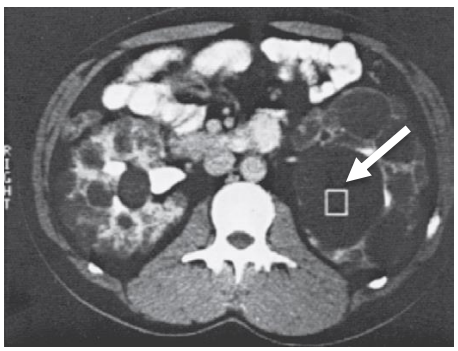
أولاً: التظاهرات الكلوية

1. ضخامة الكليتين:



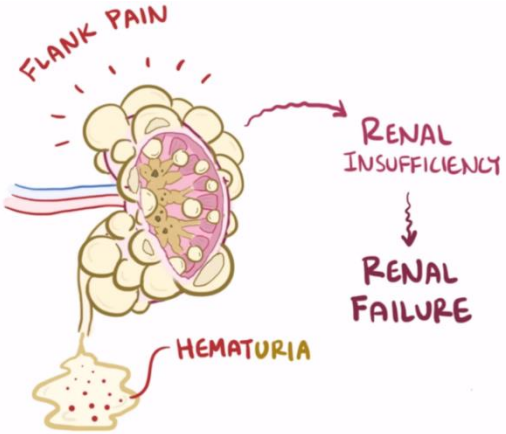
- تسبق فقدان الوظيفة الكلويّة بعقود وهي **علامة وتظاهرة رئيسيّة** للداء (وجود كيسات عديدة في كليتين صغيرتي الحجم يدعو للتفكير بداء كيسي آخر).
- تؤدّي هذه الضخامة إلى الألم المزمن وإلى أعراض انضغاطيّة للبنى المجاورة.





صور توضح حجم الكليتين الضخم واحتوائها على كيسات متعددة متفاوتة الحجوم (السهم يشير لكيسة كبيرة)

2. الألم:



- **أشيع عرض** وقد يكون حادّاً أو مزمناً.

a) الألم الحادّ: موضّع، يحدث في حال تمزّق، إنتان أو النزف في أحد الكيسات أو بسبب قولنج كلوي ناتج عن حصاة كلويّة.

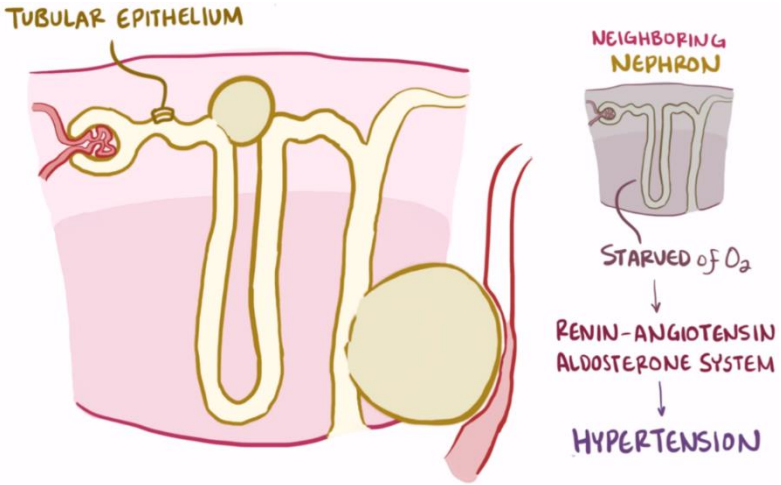
b) الألم المزمن: يتظاهر كـ حس ثقل، يحدث نتيجة الضخامة الشديدة في الكيسات الكلويّة أو الكبديّة، أو عن تمطّط المحفظة أو السرّة الكلويّة.

3. البيلة الدمويّة:

- عيانيّة (تظهر خاصة عند وجود اتصال بين الكيسة والطرق المفرغة) أو مجهريّة.
- قد تحدث عفوياً أو محرّضة بالجهد الشديد، الرضّ، الإنتان، تمزّق الكيسة أو حصاة كلويّة.
- يزداد حدوثها بازدياد حجم الكيسات، نادراً ما تؤدّي لفقر دمّ نزفي.
- مشابهة للبيلة الدموية **بولية المنشأ** (غير كبية المنشأ).

- قد تكون البيلة الدموية غزيرة، في هذه الحالة لا نستطيع التداخل على الكيسات ونقوم بمعالجة عرضية بتعويض الدم وننتظر ريثما يتوقف النزف.
- وفي حال استمر النزف قد نضطر إلى استئصال الكلية لإنقاذ حياة المريض.

4. ارتفاع التّوتّر الشريانيّ:



- **شائع وباكر** يصيب حوالي 60٪ من المرضى، ويكون أشدّ في PKD1 منه في PKD2.
- يفضّل العلاج بمثبّطات الأنزيم القالب ACE أو مضادّات مستقبلات الأنجيوتنسين 2 ARBs.

- ارتفاع التوتر الشرياني يسبق ارتفاع الكرياتنين أي بعد ارتفاع التوتر الشرياني قد تصل الكلية إلى مرحلة القصور الانتهائي.
- يحتاج مريض الكلية متعدّدة الكيسات لمراقبة الضّغط بشكل دوري وحتى منزلياً.

5. النزف ضمن الكيسات:

- يتظاهر بـ: **ألم موضّع** مكان الكيسة النازفة مع أو بدون بيلة دمويّة وترفّع حروري (في حال وجود إنتان مرافق).
- التشخيص: عن طريق **الطبقي المحوري** بدون حقن.
- العلاج: **داعم** لأنه محدد لذاته لذا نقوم بإعطاء مسكنات وصادات في حال الإنتان.

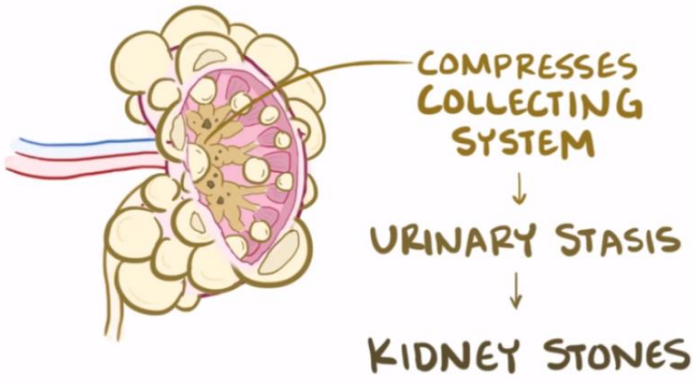
أيّ مريض لديه كلية عديدة كيسات مع ألم نقوم بـ CT فوراً لأن البحث عن الكيسة النازفة مثل البحث عن الإبرة بكومة قش :3

6. الإنتانات البوليّة وإنتان الكيسات:

- تحدث الإنتانات البولية بشكل أكثر شيوعاً منه لدى عامَة الناس.
- الأعراض: قد يحدث أيضاً لدى المرضى بوال وسهاف وبوال ليلي بسبب نقص القدرة على تكثيف البول، نادراً ما يحدث احمرار دم.
- التشخيص: CT + CRP وبروتينات التهابية.
- العلاج: في إنتان الكيسات يجب إعطاء الصّادّات التي تخترق الكيسات كالفلوروكينولون[الأفضل]، فانكوميسين وتريميتوبريم، سلفاميتوكسازول **لمدة 4 أسابيع**.

7. الحصيّات كلويّة:

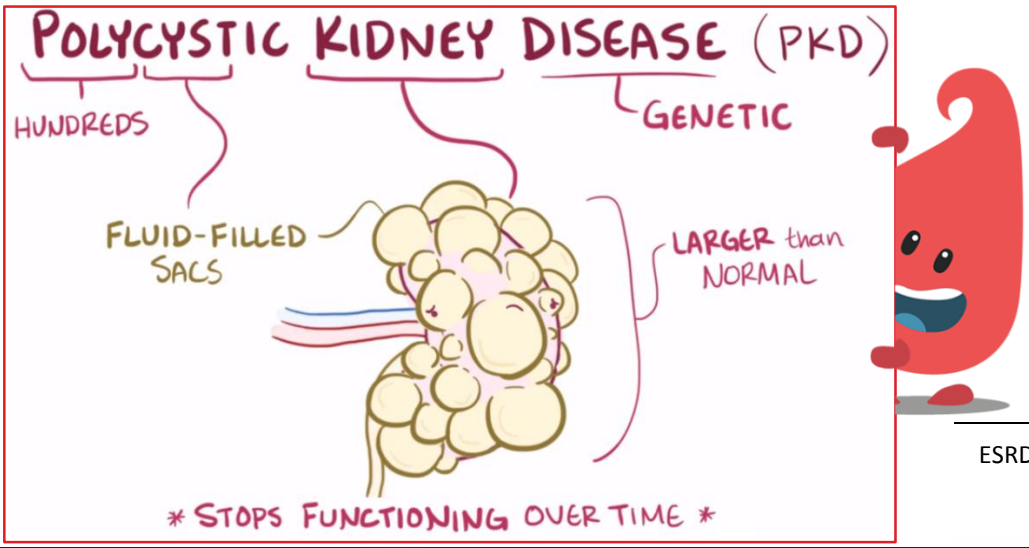
- تحدث في مرضى (ADPKD) أكثر بـ 5 – 10 مرّات منه لدى عامّة النّاس وذلك بسبب الركودة البوليّة ونقص سيترات البول.



- تعتبر **حصيّات حمض البول هي الأشيع** (50٪) تليها أوكزالات الكالسيوم.
- التشخيص: الطبقي المحوري متعدد الشرائح هو حجر الأساس.
- العلاج: مشابه لما هو لدى عامّة الناس.

8. الداء الكلوي المزمن:

- تبقى الوظيفة الكلوية طبيعيّة لفترة طويلة بعد بدء المرض.
- ولكن بعد بدء التدهور في الوظيفة الكلوية ينخفض الرشح الكبّي بمعدّل 4 – 5 مل/ د / السنة.
- عوامل الخطورة لحدوث ESRD[2]: الذكور، PKD1، البدء المبكّر لارتفاع الضغط ووجود البيلة البروتينيّة.



[2] ESRD = End Stage Renal Disease

ثانياً: خارج الكلويّة (الهضمية بشكل خاص)

الداء الكبدي متعدد الكيسات والرتوج الكولونية:

1. الداء الكبدي متعدّد الكيسات:

✪ الوبائيات:

★ تعتبر الكيسات الكبديّة **التظاهرة خارج الكلويّة الأكثر شيوعاً** (80٪ من المرضى بعمر 30 سنة).

★ أقل تظاهراً من الكلية متعددة الكيسات.

★ هناك كيسات كبديّة معزولة دون كيسات كلوية وهي تعتبر **مرضاً مختلفاً** وتنجم عن **طفرات على الصبغي 19 أو 6.**

★ تكون الكيسات **أكبر حجماً عند النساء** منه لدى الرجال بسبب الهرمونات الأنثويّة.

✪ الأعراض:

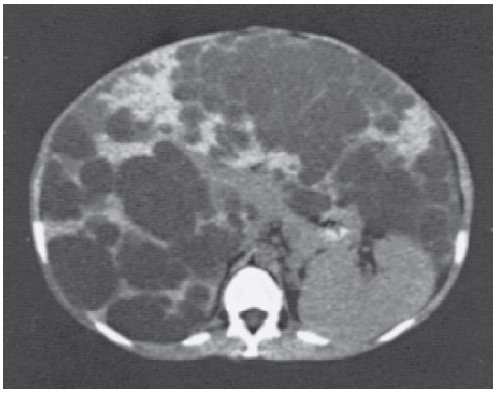
★ تبقى **الوظيفة الكبديّة طبيعيّة** حتى في وجود كيسات عرطلة والخمائر الكبدية طبيعية **عدا** ارتفاع طفيف في **الفوسفاتاز القلوية**.

★ الزلّة التنفسية، الشبع السريع، الألم، وذمة في الكاحلين ونادراً ما يحدث النزف أو الإنتان ونادراً ما تؤدّي لانضغاط الوريد الأجوف السفلي (أقل من 10٪ خاصّةً لدى النساء).

✪ العلاج:

★ تعالج الكيسات العرطلة بالسوماتوستاتين أو السيروليموس[3].

★ في حال انضغاط الوريد الأجوف السفلي قد نحتاج للبزل أو الاستئصال الجراحي ونادراً جداً لزرع الكبد.



صورة توضح الكبد متعدد الكيسات مع انضغاط الأجوف السفلي

2. رتوج كولونية.

3 تحد من النمو لكن لا تصغر حجم الكيسات.

ثالثاً: التظاهرات القلبيّة الوعائيّة

1. أمّهات الدّمّ الدّماغية:

- وبائياً:
  - تحدث لدى 10٪ من المرضى بدون قصة عائلية.
  - ولدى 20 ٪ في حال وجود قصة عائلية لأمهات دم أو نزف تحت العنكبوت.
- الأعراض: يعتبر **الصداع حديث البدء** علامة منذرة لحدوث النزف تحت العنكبوت **ويستوجب إجراء المرنان الوعائي أو الطبقي المحوري مع الحقن بشكلٍ عاجل.**
- عوامل الخطورة لتمزّق أمّهات الدّم: قطر أم الدم > 10 مم، التدخين، ارتفاع الضّغط.
- يستطب سبر أمّهات الدّمّ في حال **وجود قصّة عائلية** لتمزّق أمّهات دمّ أو **قصّة سابقة لنزف دماغي** لدى الشخص نفسه وذلك **بإجراء رنين مغناطيسي سنويّاً.**

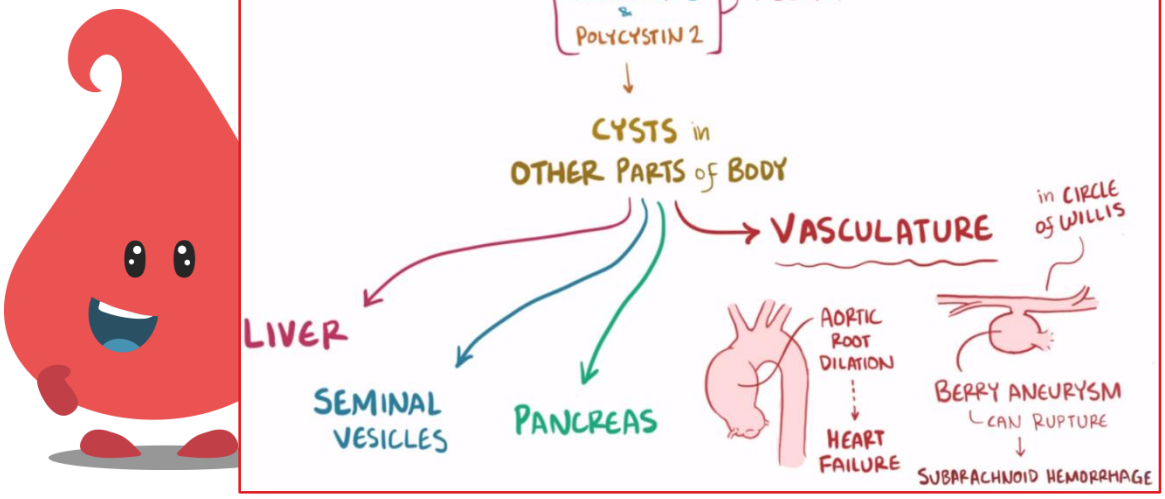
قد يؤدّي الغادولينيوم المستخدم في الرنين إلى حدوث تليّف جهازي لدى مرضى الداء الكلوي المزمن.

2. انسدال الدّسّام التّاجي:

- **الأكثر شيوعاً.**
- يترافق مع قلس عادةً، إصابات دسّاميّة أخرى كالقصور الأبهري وغيرها.

3. إصابات أخرى:

- أمهات دم إكليلية وأبهرية.
- ضخامة بطين أيسر.



بعد أن انتهينا من الداء الكلوي متعدد الكيسات عند البالغين، سندرسه عند الأطفال...

الداء الكلوي متعدّد الكيسات الجسمي المسيطر لدى الأطفال

★ قد يبدأ المرض بعمر الطفولة ولكنّه نادراً ما يكون عرضيّاً (1 – 2 ٪).

★ العرض الأكثر شيوعاً **هو ارتفاع التّوتّر الشّرياني**.

1. التشخيص:

⊙ قصة عائلية.

⊙ الإيكو غرافي: كليتين كبيرتي الحجم بالإيكوغرافي مع وجود كيسات.

⊙ وجود 5 كيسات على الأقل في كل كلية بعمر 30: مع وجود نمط ظاهري متوافق مع المرض **في حال عدم وجود قصّة عائلية** وهي حالات شائعة حيث يبدأ المريض الطفرة وينقلها إلى الأبناء.

ملاحظة:

في حال التبرع بالكلية من نفس العائلة يجب وضع التشخيص بالطبقي المحوري أو المرنان لأنّه أكثر دقّة في تشخيص الكيسات الأصغر حجماً أو إجراء دراسة مورّثيّة.

2. العلاج:

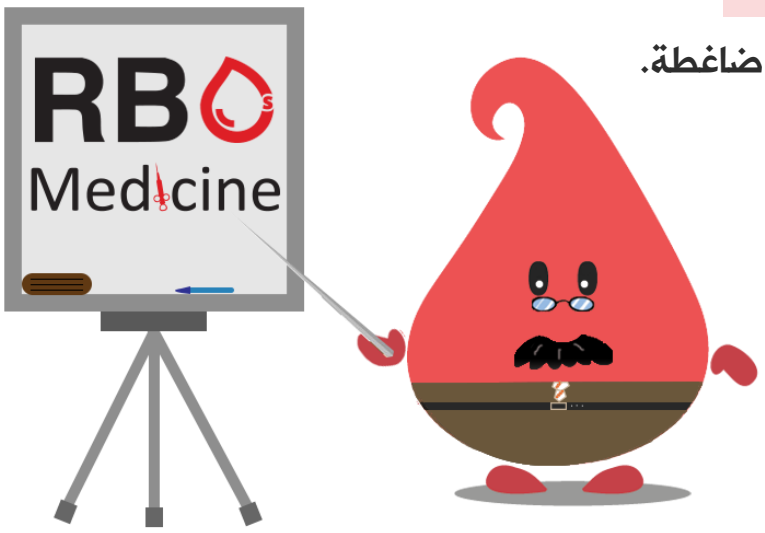
⊙ علاج ارتفاع التّوتّر الشرياني:

- من المهم ضبط الضغط لأنه يبطئ من الوصول إلى الداء الكلوي الانتهائي.
- يكون خاصةً بـ ACE، ARBs ويجب تخفيضه لقيم أقل من 130/ 80 ملم.ز.

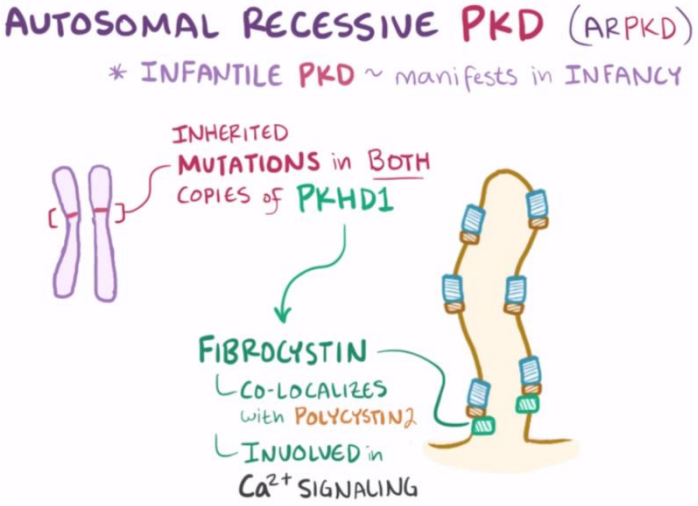
⊙ علاج يبطئ من نموّ الكيسات أو قد يوقفه:

- تستخدم في حال كيسات كبدية أو كلوية ضاغطة.
- وهي تؤخر الوصول إلى القصور الكلوي:

1. السوماتوستاتين Somatostatin.
2. مضّادّات مستقبلات الفازوبريسين 2.
3. Tolvaptan.
4. مثبّطات mTOR التي قد تستخدم بعد زرع الكلية.



الداء الكلوي متعدّد الكيسات الجسمي المتنحّي (المقهور)
Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease



❖ يصيب 20000/1 ولادة (أقل شيوعاً).

❖ هو ناجم عن طفرة في المورّثة PKHD المتوضّعة على الذّراع القصير للصبغي 6، والمسؤولة عن التّشفير لبروتين الفيبروسيستين Fibrocystin، والذي يُعتقد أنّه مستقبل بروتيني غشائي.

التظاهرات السريرية

❖ يصيب المرض الكبد والكلية فقط.

1. الإصابة الكلويّة:

- تتمثل بتوسّعات اندماجيّة للنبيبات الجامعة حيث تصاب أكثر من 90٪ من النّبيبات، وهنا لا تفقد الكيسات الاتصال مع النّفرون الأصل.
- يتظاهر المرض بعد الولادة عادةً وذلك:

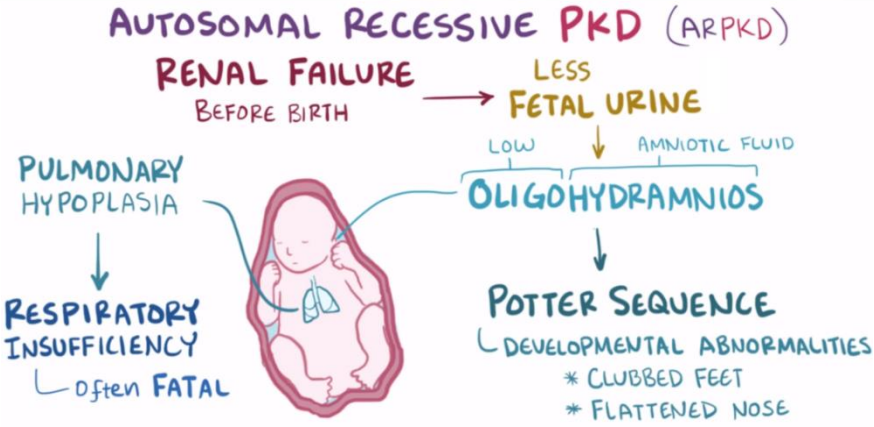
a) بوجود كليتين كبيرتي الحجم مع ضعف تمايز قشري لبّي.

b) ارتفاع توتر شرياني في 80٪ من الحالات.

- يتطوّر المرض نحو القصور الكلوي النّهائي في العقد الأوّل من العمر في 50٪ من الحالات.
- تؤدّي الحالات الشّديدة بعد الولادة إلى متلازمة بوتر Potter Syndrome.

2. الإصابة الكبدية:

- تنجم عن عسر تكوّن صفراوي وتليّف حول بابي قد يصل لتشمّع الكبد (تليّف الكبد الخلقي)، يؤدّي لارتفاع توتّر وريد الباب مع ضخامة طحال ودوالي مري تالية.
- يؤهّب توسّع الطرق الصفراوية داخل وخارج الكبد (متلازمة كارولي) لحدوث التهاب طرق صفراوية صاعد وناكس.



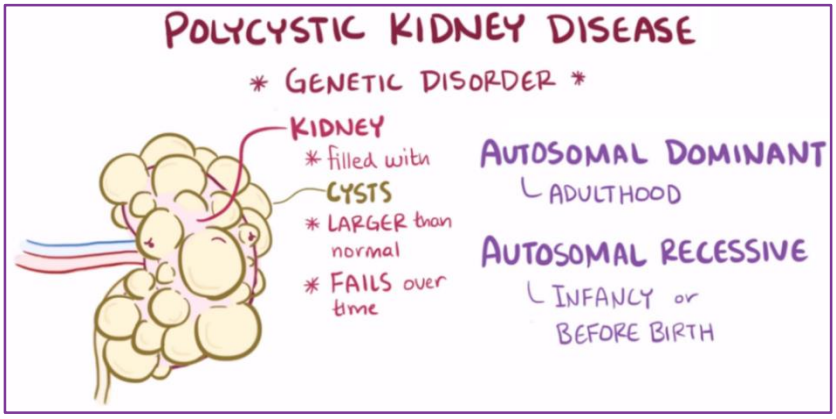
تتظاهر متلازمة بوتر بـ: إضافة

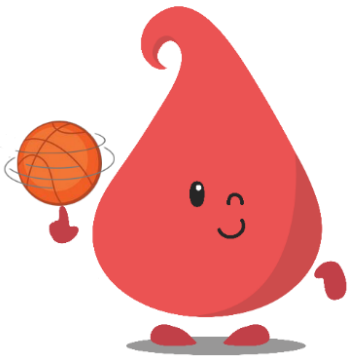
- كليتين كبيرتي الحجم.
- نقص سائل أمنيوسي لدى الجنين.
- نقص تصنّع رئوي.
- تشوّهات عظميّة في الوجه والعمود الفقري والأطراف.

العلاج

في هذه الحالة يُجرى **زراعة كبد وكلية** (عكس الشكل القاهر الذي كنا نكتفي بزراعة الكلية).

- قد يتظاهر المرض لدى نسبة قليلة بعمر الطفولة المتأخّر.
- تكون الأعراض البادريّة ضخامة كبد وطحال وارتفاع توتر وريد الباب.
- العلاج يكون بإجراء ناسور بابي جهازي وفي الحالات المتقدّمة زرع كبد أو زرع متشارك للكبد والكلية.





المعقّد التصلبي الحدبي Tuberous Sclerosis Complex (TSC)

- هو عبارة عن داء وراثي **جسمي سائد**.
- سببه طفرة على مستوى بروتينات تمنع تشكل الأورام.
- يتظاهر المرض سريرياً **بأورام حميدة في عدّة أعضاء** (الدماغ، الشبكيّة، الكلية والقلب وغيرها) تؤدّي في النهاية إلى **خلل في وظيفتها**.
- تحدث الإصابة الكلويّة في 57٪ من الحالات، وتشمل:
  1. أورام شحميّة عضليّة وعائيّة (عابية) 85٪ Angiomyolipomas.هام
  2. كيسات كلويّة في 45٪ وأورام كلويّة خبيثة في 4٪.
  3. ونادراً ما يحدث تصلّب كبّي بؤري مقطعي.

- تحدث الاختلاطات الكلوية كالنزف خلف البريتوان، والقصور الكلوي النهائي، **وتعتبر سبباً للوفاة**.هام

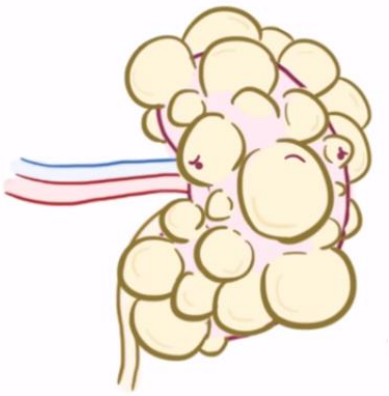
داء فون هيبل - ليندو Von Hippel – Lindau Disease

- مرض نادر يصيب 36000/1 ولادة.
- يتّصف الورم بتشكّل أورام في أعضاء عديدة كالشبكيّة والجهاز العصبي المركزي، ورم أرومات الأوعية الدموية، سرطان الخلية الكلوية الرائق هام، ورم القواتم، ورم جزر البنكرياس وأورام الكيس اللمفي البطاني.
- الطفرة أيضاً تحدث على مستوى بروتينات تمنع تشكل الأورام ولكن الاختلاف بينه وبين المعقد التصلبي الحدبي أنه يؤدي إلى أورام خبيثة.

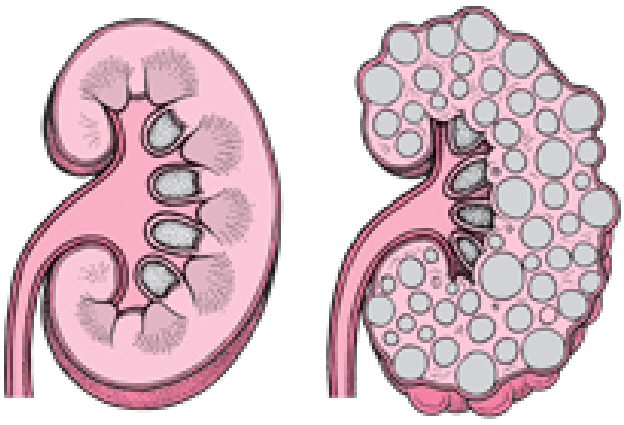
ملاحظة:

يحدث سرطان الخلية الكلوية بنسبة قد تصل لـ 70% لذا يجب المراقبة بالطبقي المحوري وفي حال وصول الورم لأكثر من 3 سم تستطب الجراحة بسبب خطورة الانتقالات

الداء الكلوي الكيسي المكتسب Acquired Cystic Kidney Disease



- تحدث لدى 8 – 13٪ من مرضى التّحال وهي عادةً لا عرضية.
- الأسباب: نقص البوتاسيوم والقصور الكلوي المزمن.
- الاختلاطات: نادراً ما تختلط بالتمزّق أو النزف نتيجة إعطاء المميّعات أثناء التحال، ونادراً أيضاً ما يحدث التحوّل الخبيث.
- التشخيص:
  - غياب القصّة العائلية.
  - الإيكوغرافي: وجود 3 كيسات على الأقل في كل كلية بقطر عادةً أقل من 3 سم مع كليتين طبيعيتين أو صغيرتي الحجم.

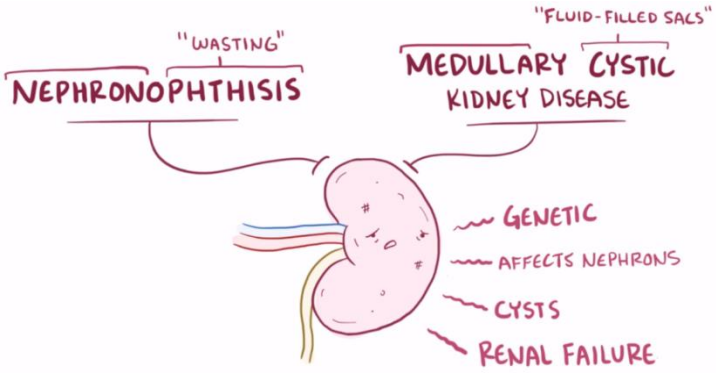


Normal Kidney Polycystic Kidney

السّحاف الكلوي والداء الكلوي الكيسي اللبّي (هام)
Nephronophthisis and Medullary Cystic Kidney Disease

☒ مرضان وراثيان نادران.

☒ يتشاركان نفس المظاهر التّشريحيّة المرضيّة، والتي هي:

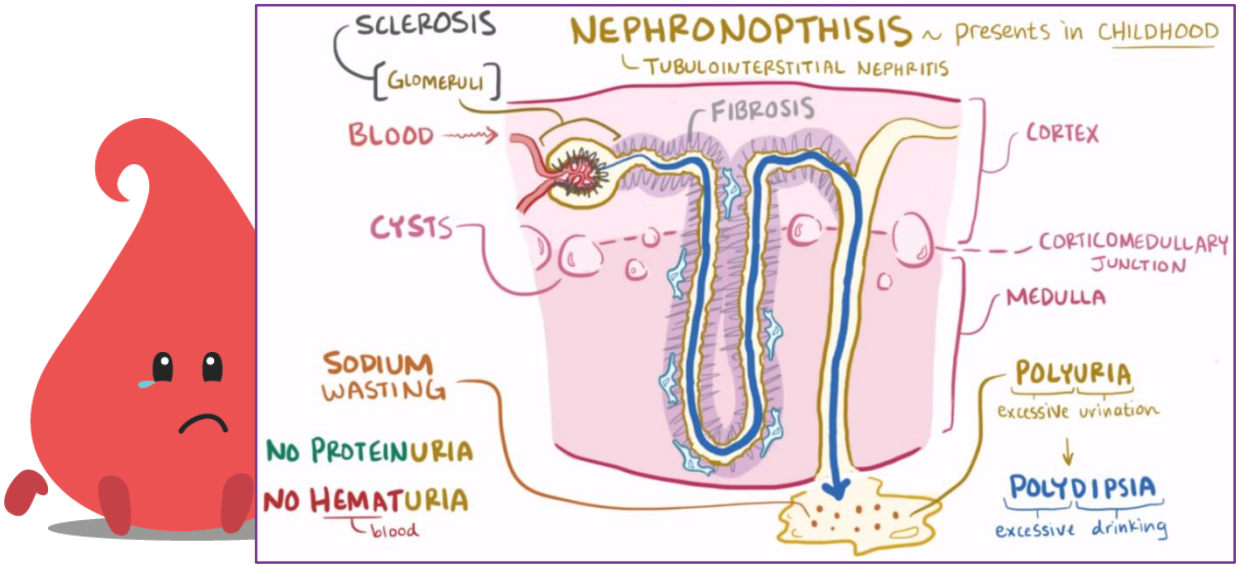


- تمزق الغشاء القاعدي النّبيبي.
- ضمور نبيبي مع تليّف خلالي ورشاحة خلويّة خلاليّة.
- تشكّل كيسات بين القشر واللب (تكون الكلية طبيعيّة الحجم أو صغيرة).

☒ يختلفان من حيث نمط الانتقال الوراثي وعمر البدء، حيث:

- **ينتقل السّحاف** بوراثة جسمية متنحيّة، ويؤدّي لقصور كلوي نهائي في العقود الثلاثة الأولى من الحياة.
- **ينتقل الداء الكيسي اللبّي** بوراثة جسمية سائدة ويؤدّي لقصور كلوي نهائي بين العقدين 4-7 من الحياة.

- ينجم السّحاف الكلوي عن طفرات متعدّدة على مستوى مورّثات متعدّدة تشفّر لبروتينات Nephrocystin.
- بينما ينجم الداء الكلوي الكيسي اللبّي عن طفرات في مورّثة الـ Uromodulin4 التي تشفّر لبروتين اليوروموديلين الموجود في النبيبات الكلوية.



[4] بروتينات ناقلة مسؤولة عن عود امتصاص حمض البول.

التظاهرات السريرية

☑ خلل مبكّر في تكثيف البول يؤدّي للبوال الليلي والنهاري والسهاف.

☑ تحدث بعدها أعراض القصور الكلوي المزمن.

1. الأعراض خارج الكلوية في السحاف:

✓ التهاب الشبكية الصباغي (الأشيع).هام

✓ تليّف الكبد.

✓ إصابة الجهاز العصبي المركزي والقلب (نادرة).

2. الأعراض خارج الكلوية في الداء الكلوي الكيسي اللبي (MCKD):

MEDULLARY CYSTIC KIDNEY DISEASE (MCKD)

* SIMILAR CHANGES to NEPHRONOPHTHISIS
* DIFFERENCES
  - Starts in ADULTHOOD
  - NO SYMPTOMS in OTHER ORGANS
    - EXCEPT HYPERURICEMIA → GOUT

✓ ارتفاع حمض البول والنقرس واعتلال الكلية بفرط حمض البول لدى اليافعين.

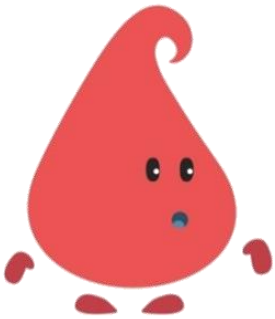
التشخيص

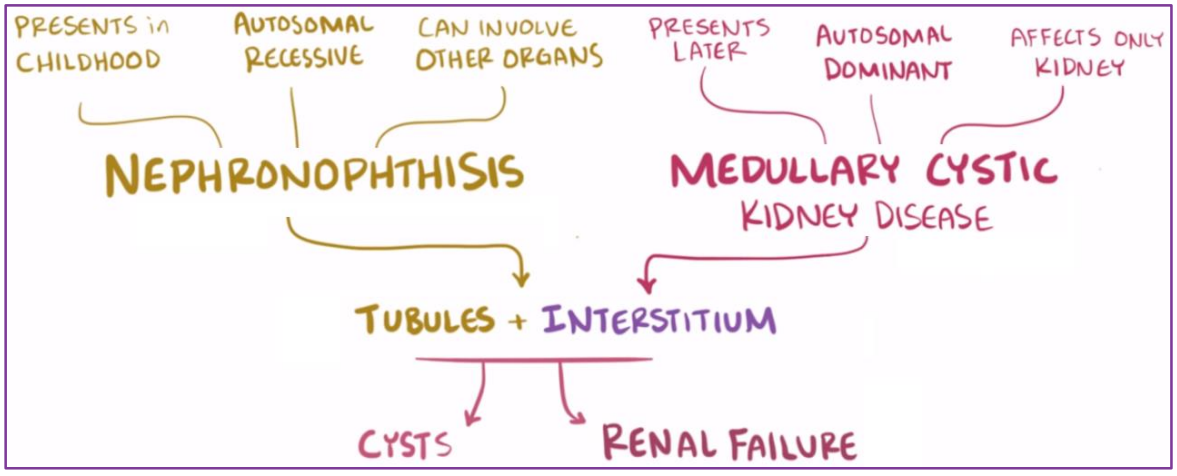
☑ في السحاف: يمكن تشخيص السحاف عند وجود ما يلي:

1. قصور كلوي في العقود الثلاثة الأولى.
2. إصابة الأخوة دون الأبوين.
3. فحص بول طبيعي مع كليتين صغيرتي أو طبيعيتي الحجم بالإيكو مع أو بدون وجود كيسات بين القشر واللب وترافقها مع التهاب شبكية صباغي بدرجات متفاوتة.

☑ في الداء الكلوي الكيسي اللبّي:

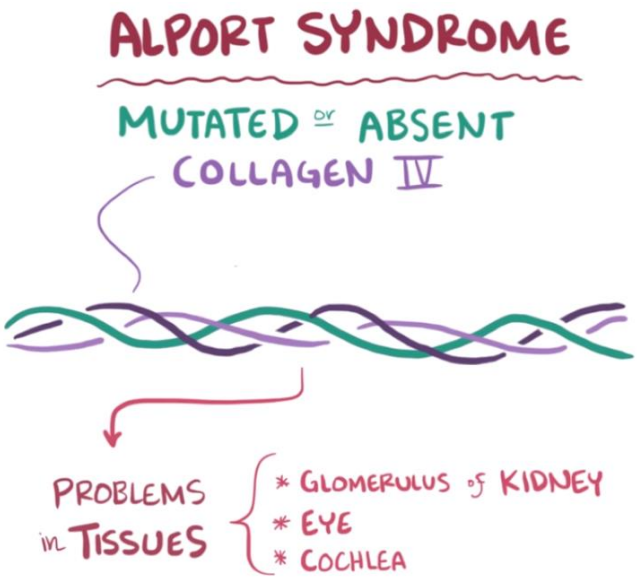
1. قصور كلوي متأخّر مع وجود قصة عائلية.
2. موجودات الإيكو، النقرس.
3. يؤكّد التشخيص بالدراسة المورثية.





متلازمة ألبورت Alport Syndrome

- مرض وراثي شائع، يؤدّي لاضطراب في الغشاء القاعدي.
- يتظاهر سريرياً: ببيلة دموية وبروتينية مع قصور كلوي، صمم حسّي عصبي، واضطرابات عينيّة.
- ينجم عن طفرات في مورّثات COL4 والتي تؤدّي إلى خلل في السلاسل ألفا للكولاجين 4 والذي يعتبر مكوّن رئيسي في الغشاء القاعدي.



- هناك ثلاثة أشكال لمتلازمة ألبورت وذلك حسب نمط الانتقال الوراثي:

1. المرتبطة بالصبغي X (الأشيع).
2. جسميّة متنحيّة.
3. جسميّة سائدة.

أولاً: متلازمة ألبورت المرتبطة بالصبغي X

- وهي الشكل الأشيع حيث تشكل 80-85٪ من المرضى.
- وتنجم عن طفرات في مورثة COL4A5 التي تشفّر للسلسلة ألفا 5 من الكولاجين 4.
- وهو بدوره يُقسم لنمطين:

1. نمط يحدث لدى اليافعين: حيث يصل المرضى الذكور عادة إلى القصور الكلوي النهائي خلال العقدين 2 – 3 من الحياة ويحدث لديهم صمم مبكّر.
2. نمط يحدث لدى البالغين: حيث يحدث القصور الكلوي النهائي بعد العقد الثالث مع أو بدون صمم.

- يميل المرض ليكون أقل شدّة لدى الإناث وتختلف شدّة المرض لدى متخالفات اللواقح بحسب الفعالية النسبيّة للصبغي الطبيعي والطافر.

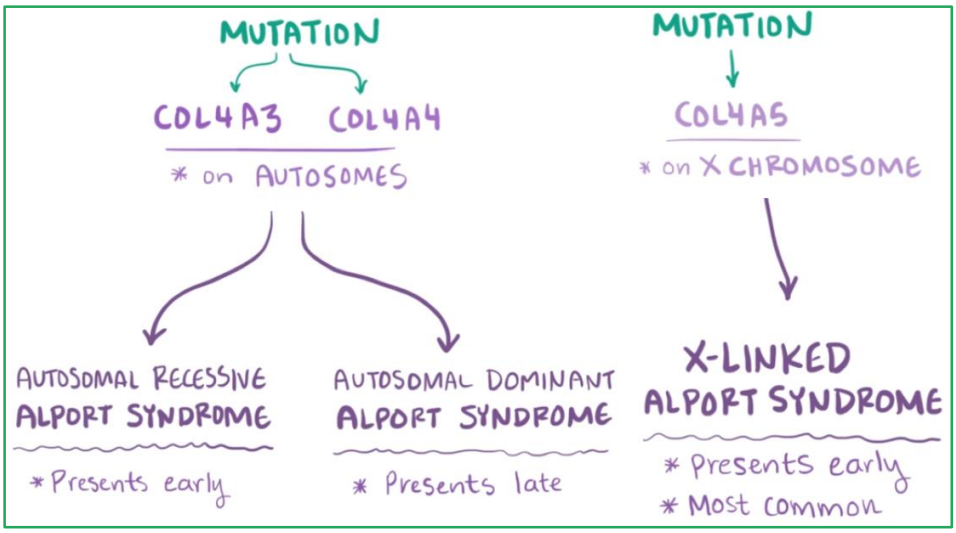
ثانياً: متلازمة ألبورت المنتقلة بشكل جسمي متنحّي

- تشكّل نسبة 10-15٪ من المرضى وتنجم عن طفرات في مورّثتيّ COL4A3، COL4A4 على الصبغي 2 التي تشفّر للسلسلة ألفا 3 و4 من الكولاجين 4، وتكون:

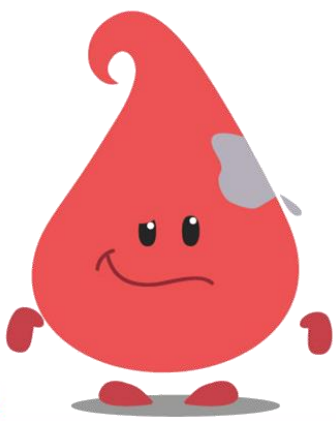
1. في الطفرات متماثلة اللواقح: تحدث متلازمة ألبورت وتؤدّي إلى القصور الكلوي النهائي والصمم قبل عمر العشرين بغض النّظر عن الجنس.
2. في الطفرات متخالفة اللواقح: يؤدّي لـ داء البيلة الدمويّة العائليّة السليمة.

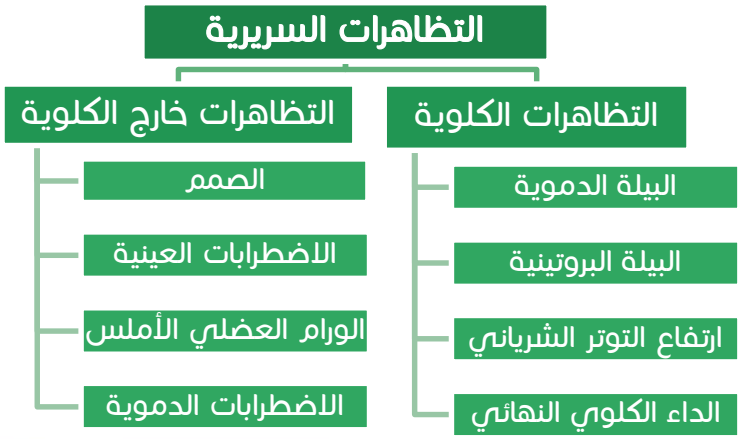
ثالثاً: متلازمة ألبورت المنتقلة بشكل جسمي سائد

- تشكّل أقلّ من 1٪ من المرضى.
- وتنجم عن طفرات على مستوى مورّثة MYH9 على الصبغي 22 وليس على مستوى مورّثات الكولّاجين ولذا يجب أن لا يصنّف هؤلاء المرضى ضمن متلازمة ألبورت.
- تتظاهر إمّا بقصور كلوي مزمن مع صفيحات عرطلة ونقص صفيحات (Epstein Syndrome) أو قصور كلوي مع اندخال بالكريّات البيض (Fechtner Syndrome).



التظاهرات السريرية





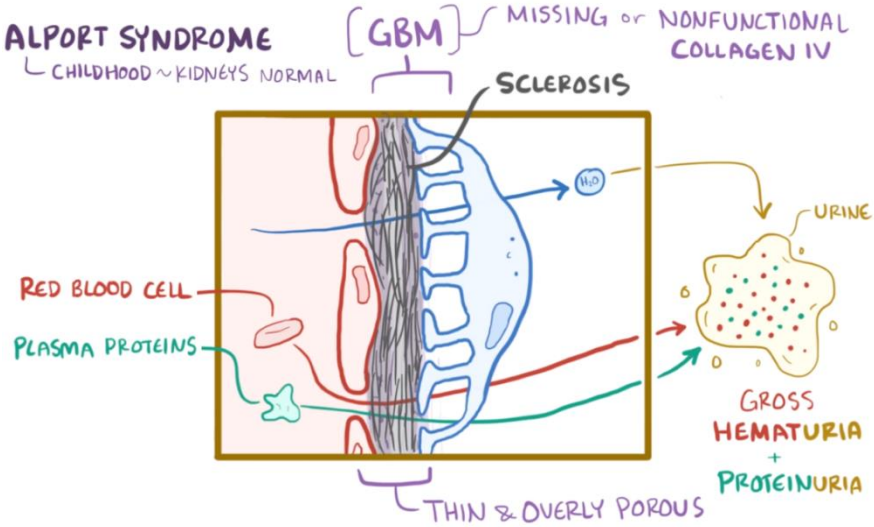
التظاهرات الكلوية

1. البيلة الدموية:هام

- وهي أشيع التظاهرات، وتكون مجهريّة عند كل الذكور المصابين منذ الولادة.
- تترافق عادةً باسطوانات الكريّات الحمر، وقد تحدث نوب من البيلة الدّمويّة العيانيّة محرّضة بالإنتان أو الجهد.

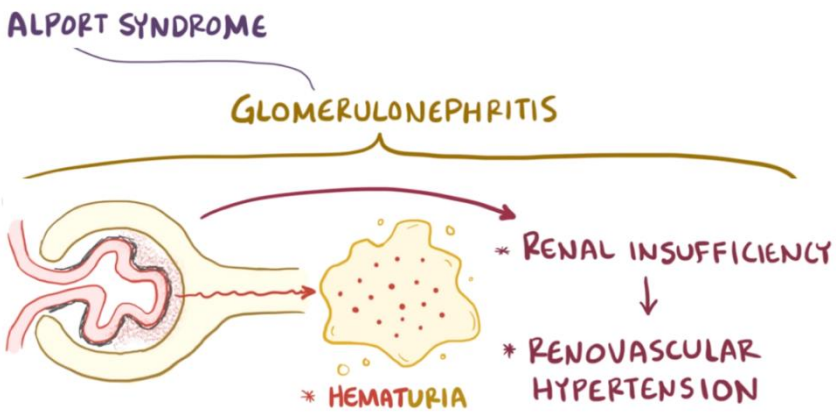
تحدث البيلة الدّمويّة لدى 90% من الإناث في الشكل المرتبط بالصبغي X، وتبدو دائمة لدى الإناث والذكور في الشكل الجسمي المتنحّي.

2. البيلة البروتينية:



- عادةً تكون غائبة في البداية وعند ظهورها تكون أوضح لدى الذكور
- وتزداد تدريجياً مع العمر وقد تصل لمستوى البيلة النفروزيّة.

3. ارتفاع التوتّر الشّريّاني:



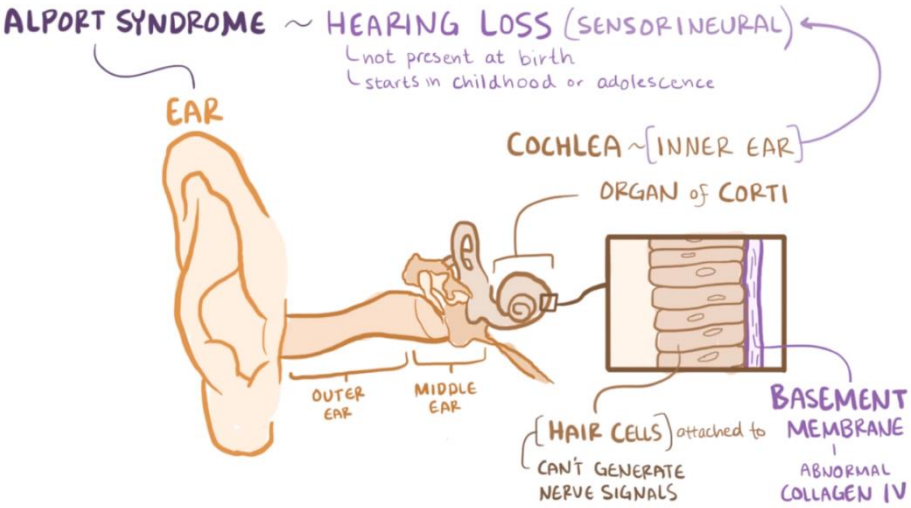
- يزداد في الحدوث والشّدة مع العمر وهو أكثر شيوعاً عند الذكور منه عند الإناث في الشكل المرتبط بالجنس بينما يكون متساوياً عند الجنسين في الأشكال الأخرى.

4. الداء الكلوي النّهائي:

- يحدث الداء الكلوي النهائي لدى كل الذكور في الشكل المرتبط بالصبغي X وفي أعمار مختلفة، ولكنه يميل للحدوث في العمر نفسه عند أفراد العائلة الواحدة.
- يحدث لدى ربع الإناث متخالفات اللواقح عادةً بعد سنّ الخمسين ويكون أقل شدّة منه عند الذّكور.
- يحدث الداء الكلوي النهائي في الشكل الجسمي المتنحّي لدى الذكور والإناث قبل سن العشرين ويكون بنفس الشدّة عادةً.

التظاهرات خارج الكلوية

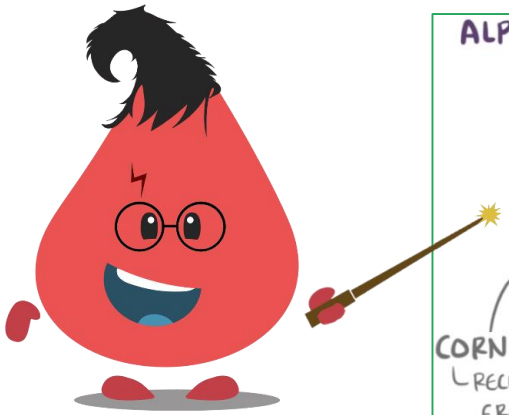
1. الصمم:

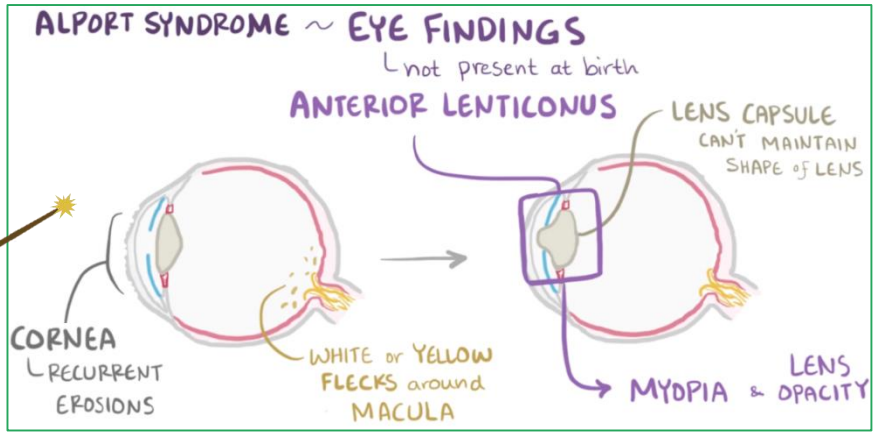


- يحدث لدى 80٪ من الذكور و30٪ من الإناث صمم حسي عصبي ثنائي الجانب للتواترات العالية بين 2000 – 8000 هرتز. (لاحظ نسبة الحدوث المرتفعة عند الذكور)

2. الاضطرابات العينية:

- تحدث لدى 40٪ من الذكور و15٪ من الإناث.
- تحدث في العدسة المخروطيّة الأماميّة إذ تبدأ بالظهور في العقدين الثاني والثالث من العمر وتكون ثنائيّة الجانب في 75٪ من الحالات،
- كما يوجد تظاهر عيني آخر شائع هو وجود بقع بيضاء أو صفراء حبيبية حول اللطخة.
- ويمكن مشاهدة حويصلات في بطانة القرنية.





3. الورام العضلي الأملس:

- في المري والشجرة الرغاميّة القصبيّة والجهاز التناسلي لدى النساء مع ضخامة البظر.

4. الاضطرابات الدّمويّة:

- نقص صفيحات مع صفيحات عرطلة في متلازمة ابشتاين.
- اندخالات كريات بيض في متلازمة فيتشنر.
- لكن هذه الاضطرابات لم تعد تصنّف ضمن متلازمة ألبورت.

التشخيص

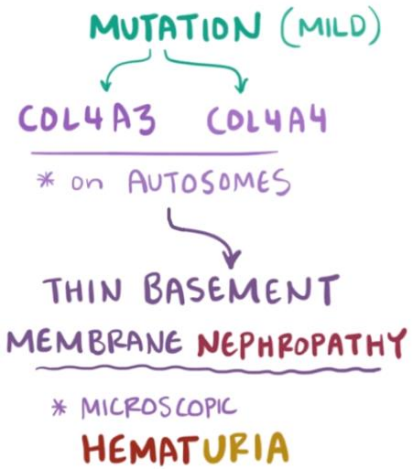
- إن وجود بيلة دمويّة مع قصور كلوي وصمم مع قصّة عائليّة يسهّل التشخيص.
- يُجري تخطيط السمع والفحص العيني.
- الخزعة الجلديّة: إيجابيتها تؤكّد التشخيص ولكن سلبيّتها لا تنفي.
- الخزعة الكلويّة:[5] يجب إجراء التلوين بالتألّق المناعي بأضداد السلسلة ألفا 5 وذلك لتمييزه عن داء الغشاء القاعدي الرقيق الذي يكون فيه هذا التلوين طبيعيّاً.
- في حال تحديد الطفرة في العائلة يكون التشخيص بالوراثة الجزيئية نوعي وحسّاس.

العلاج

- العلاج عرضي، حيث:
  - يُعالج ارتفاع الضغط: وخاصّةً بـ ACEi، ARBs.
  - علاج القصور الكلوي المزمن.
- يعتبر زرع الكليّة العلاج الأمثل في حال القصور الكلوي النهائي.

داء الغشاء القاعدي الرقيق

- مرض وراثي جسمي سائد ينجم عن طفرة متخالفة اللواقح في مورّثتيّ COL4A3، COL4A4 على الصبغي 2 التي تشفّر للسلسلة ألفا 3 و4 من الكولاجين 4.



- تشريحيّاً مرضيّاً: يتجلّى بترقّق الغشاء القاعدي إلى النصف بدون تمزّق أو تشكّل طبقات وهذا ما يميّزه عن متلازمة ألبورت.
- سريريّاً:
  - بيلة دمويّة مجهريّة معزولة عادةً كبية المنشأ، قد تصبح عيانيّة بعد الإنتانات التنفّسيّة العلويّة.
  - نادراً ما يحدث ارتفاع التوتّر الشّريّاني، كما تندر البيلة البروتينيّة والداء الكلوي النّهائي.
- العلاج: طمأنة المريض مع مراقبة الوظيفة الكلويّة مرّة كل 1 – 2 سنة.

[5] نادراً ما نلجأ إلى الخزعة وذلك بسبب وضوح التشخيص من خلال القصة العائلية.

سنتحدث الآن عن أمراض وراثية تحدث على مستوى الأنابيب البولية...

متلازمات وراثية على مستوى الأنابيب البولية

متلازمة بارتر Bartter Syndrome

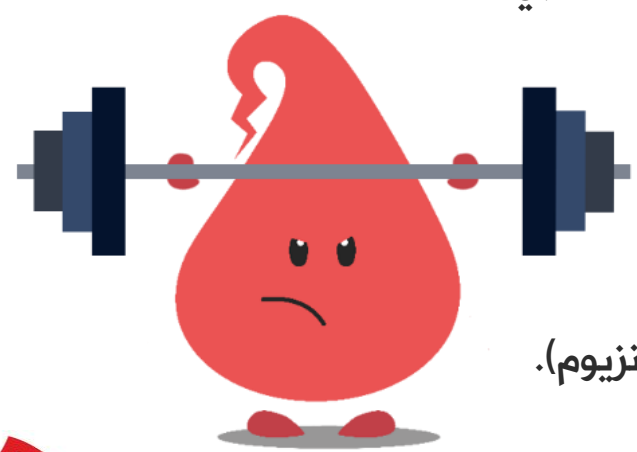
* مرض وراثي نادر يصيب الأطفال **يؤدي لاضطرابات في عروة هانلة**.
* يقلّد إعطاء **مدرّات العروة** هام وينجم عن طفرات في بروتينات النّقل في عروة هانلة وبخاصة على مستوى قنوات البوتاسيوم.
* **لا يحدث** عادةً نقص مغنزيوم.
* التظاهرات السريرية:

يتظاهر الشكل الكلاسيكي بعمر 2 – 5 سنوات بإقياءات، بوال، نوب من التّجفاف، معص عضلي وتعب مع **نقص بوتاسيوم** هام وقلاء استقلابي **وضغط شرياني طبيعي** هام، عادةً لا يحدث الكلاس الكلوي.

* العلاج: تعويض الشوارد الناقصة، كما أثبت الإندوميتاسين والإيبوبروفين فعّاليّة في العلاج طويل الأمد.

متلازمة جيتلمان Gitelman Syndrome

* تؤدي لاضطراب وظيفة **الأنبوب المعوج البعيد**.
* تقلّد إعطاء **المدرّات التيازيديّة**.
* مرض وراثي جسمي متنحّي يصيب **البالغين** وينجم عن طفرات في النّاقل المشترك للصوديوم والكلور NCCT.
* التظاهرات: تتظاهر **بنقص بوتاسيوم** هام مع قلاء استقلابي.
* تتميّز عن متلازمة بارتر بوجود غير هامة:
  1. نقص مغنزيوم.
  2. انخفاض كلس البول.
  3. عدم الاستجابة للأندوميتاسين.
* العلاج: بتعويض الشوارد النّاقصة (بوتاسيوم ومغنزيوم).



متلازمة ليدل Liddle Syndrome

- تؤدي لاضطراب وظيفة **الأنبوب الجامع**.
- وهي مرض جسمي سائد يصيب الأطفال وينجم عن طفرات في قنوات الصوديوم الظهاريّة ENaC حيث تبقى هذه القنوات مفتوحة وبالتالي يحدث زيادة في عود امتصاص الصوديوم وطرح البوتاسيوم.
- التظاهرات: يتظاهر المرض **بارتفاع ضغط شرياني شديد مع قلاء ناقص البوتاسيوم** هام وألدوستيرون الدّم منخفض.
- العلاج: يستجيب المرض جيّداً على الترياميتيرين والحمية عن الصوديوم.

متلازمة فانكوني (للاطلاع)

- تؤدي **لاضطراب وظيفة الأنبوب القريب**، وتشاهد في أمراض متعددة:
  - السيستينوز.
  - داء ويلسون
  - غالاكتوزيميا.
  - عدم تحمّل الفركتوز الوراثي.
  - متلازمة لوف.
  - داء دينت.

بعض الفيديوهات المفيدة:

- داء الكلية عديدة الكيسات:

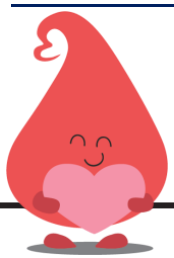
https://www.youtube.com/watch?v=JmFpL3WLTAM&t=124s

- متلازمة ألبورت:

https://www.youtube.com/watch?v=mJ6ULJrdW7I

- السّحاف الكلوي والداء الكلوي الكيسي اللبّي:

https://www.youtube.com/watch?v=xhTwY2hvHP4



هنا تنتهي محاضرتنا... بالتوفيق ^_^