الجمهورية العربية السورية
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

متلازمة غودباستشر ومرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي

Goodpasture syndrome and anti-glomerular basement membrane disease

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية:

إعداد الطلاب

بشرى مرشد فاتي **هادي رائد حاتم**

قيس صالح نصر

إشراف

الأستاذ الدكتور **الدكتور المشارك**

عبد الحكيم نتوف **داليا دياب**

2025-2024 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
١.مقدمة	٦
٢.الوبائيات	٧
٣.الفيزيولوجيا المرضية	٨
٤. الأسباب	١١
٥. التشخيص	١٣
١.٥. الفحوص المَصْلِية	١٣
٢.٥. الأجسام المضادة المترسبة	١٤
٣.٥. النتائج النسيجية في خزعة الكلى	١٥
٤.٥. تشخيص النزيف السنخي	١٦
٦. التظاهرات السريرية	١٦
١.٦. مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي "النمطي	١٦
٢.٦ مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي "غير النمطي"	١٧
٧. الأنماط الأخرى لمرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي	١٨
١.٧. المرض ذو الإيجابية المزدوجة (anti-GBM وANCA)	١٨
٢.٧. مرض anti-GBM المرتبط باعتلال الكلية الغشائي (MN)	١٩
٣.٧. مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM) بعد زراعة الكلى	١٩
٤.٧. مرض anti-GBM بوساطة الغلوبيولين المناعي أ (IgA)	٢٠
٥.٧. مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM) و (TTP)	٢١
٦.٧. مرض anti-GBM بعد العلاج بعقار أليمتوزوماب (alemtuzumab)	٢١
٨. التدبير والعلاج	٢٢
١٠. زراعة الكلى بعد مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكلوي	٢٧
١١. آفاق مستقبلية لتدبير متلازمة غود باستشر	٢٨
الاستبيان	٣٢
المراجع	٣٩

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة الانكليزية	الاختصار	باللغة العربية
Anti-Glomerular Basement Membrane	anti–GBM	الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي
End-Stage Kidney Disease	ESKD	المرحلة النهائية من مرض الكلى
Glomerulonephritis	GN	التهاب الكلية الكبيبي
Human Leukocyte Antigen	HLA	مستضدات الكريات البيضاء البشرية
Non-Collagenous Domain 1	NC1	النطاق غير الكولاجيني ١
Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies	ANCAs	الأجسام السيتوبلازمية المضادة للعدلات
Major Histocompatibility Complex	MHC	معقد التوافق النسيجي الرئيسي
Alveolar Basement Membrane	ABM	الغشاء القاعدي السنخي
Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	ELISA	مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم
Chemiluminescent Immunoassay	ChLIA	مقايسة الوميض الكيميائي المناعي
Rapidly Progressive Glomerulonephritis	RPGN	التهاب الكبيبات الكلوية سريع التقدم
Renal Replacement Therapy	RRT	العلاج التعويضي الكلوي
Fibrillary Glomerulonephritis	FGN	التهاب الكبيبات الكلوية الليفي
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis	AAV	التهاب الأوعية الدموية المرتبط بالأجسام المضادة العدلات
Granulomatosis with Polyangiitis	GPA	التهاب الأوعية الدموية الحُبيبي
Microscopic Polyangiitis	MPA	التهاب الأوعية الدموية المجهري
Anti-Myeloperoxidase Antibodies	anti–MPO	الأجسام المضادة لإنزيم المايلوبيروكسيداز
Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	TTP	البرفرية الخثارية قليلة الصفائح الدموية
Systemic lupus erythematosus	SLE	مرض الذئبة الحمامية الجهازية
Kidney Disease: Improving Global Outcomes	KDIGO	أمراض الكلى: تحسين النتائج العالمية

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
الريتوكسيماب	**RTX**	Rituximab
الخلايا الجذعية الوسيطة	**MSCs**	Mesenchymal Stem/Stromal Cells
الخلايا الجذعية المشتقة من النسيج الدهني	**ADSCs**	Adipose-Derived Stem Cells
الخلايا الجذعية الوسيطة المُشتقة من نخاع العظم	**BM-MSCs**	Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells
الخلايا الجذعية الوسيطة البشرية	**hMSCs**	Human Mesenchymal Stem Cells
الخلايا الظهارية المشيمائية البشرية	**hAECs**	Human Amniotic Epithelial Cells

قائمة الأشكال:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (١): تطور الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي	٨
الشكل (٢): مرض التهاب كبيبات الكلى المضاد لـGBM	١١
الشكل (٣): تظهر الطرق المناعة الفلورية لعينة خزعة الكلى	١٤
الشكل (٤): الموجودات النسيجية في مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي	١٦

الملخص:

متلازمة غود باستشر هي حالة مناعية نادرة، وهي حالة إسعافية مهددة للحياة ولكنها قابلة للعلاج إذا تم التشخيص مبكرًا. الدمج بين التشخيص الدقيق والعلاج الثلاثي المكثف يمكن أن يُحدث فرقًا جذريًا في سير المرض، ويقلل من معدل الوفاة أو الحاجة للغسيل الكلوي طويل الأمد.

التشخيص المبكر أساسي لتجنب التليف الكلوي الدائم أو الفشل التنفسي والتأخر في العلاج يؤدي غالبًا إلى القصور الكلوي النهائي أو حتى الوفاة. العلاج الفوري يحسن الإنذار بشكل كبير، خاصة في حال البدء به قبل حدوث التليف الكلوي.

يعتمد علاج المتلازمة على ٣ محاور متزامنة:

١. الفصاد البلازمي (Plasmapheresis):

لإزالة الأجسام المضادة من الدم.

٢. الكورتيكوستيرويدات (مثل methylprednisolone):

لتدبير الالتهاب الحاد.

٣. مثبطات المناعة (السيكلوفوسفاميد):

لتثبيط إنتاج الأجسام المضادة الجديدة.

١. المقدمة:

مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM) هو التهاب وعائي نادر مهدد للحياة يصيب الأوعية الدموية الصغيرة في الشعيرات الرئوية أو الكلوية أو كليهما، وهو ناتج عن ترسب أضداد ذاتية (autoantibodies) في الأغشية القاعدية للحويصلات الهوائية والكبيبات الكلوية [١]. يُظهر معظم المرضى نزيفًا سنخيًا (alveolar haemorrhage) والتهاب كبيبات كلوية هلالي سريع التقدم (rapidly progressive crescentic glomerulonephritis)، والذي يؤدي إذا تُرك دون علاج إلى فشل كلوي نهائي (ESKD) [٢].

يُصنف المرض ضمن "التهاب الأوعية الدموية الصغيرة المرتبط بالمعقدات المناعية" وفقًا لتسميات مؤتمر تشابل هيل الدولي المُنقح. يعترف المؤتمر بعدم دقة تسمية "مرض anti-GBM" نظرًا لاشتراك الأغشية القاعدية الرئوية غالبًا، لكنه يقر بالاستخدام الواسع لهذا المصطلح لوصف الحالة مع أو بدون إصابة رئوية.

يُستخدم مصطلح "مرض غودباستشر" (Goodpasture disease) أيضًا لوصف هذه الحالة، حيث استخدمه الأستراليان ستانتون وتانج لأول مرة عام ١٩٥٨ في تقرير يصف تسع حالات من التهاب الكبيبات الكلوي (GN) المصاحب لنزيف رئوي. أطلقا الاسم تكريمًا لإرنست غودباستشر، الطبيب الأمريكي الذي وصف المتلازمة أولًا في ورقة بحثية عام ١٩١٩ لاحظ فيها حالة وفاة بسبب التهاب الكبيبات الكلوي ونزيف رئوي، والذي نُسب آنذاك لعدوى إنفلونزا غير نمطية [3]. ومع ذلك، لا نعرف إذا كانت هذه الحالات تُطابق ما نعرفه اليوم عن مرض anti-GBM، لأن اكتشاف الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي في أنسجة الكلى لم يصبح ممكنًا إلا بعد تطوير تقنيات التألق المناعي (immunofluorescence) في الستينيات، وإثبات قدرة الأجسام المضادة الإمراضية عبر استخلاصها ونقلها إلى الرئيسيات غير البشرية. تلا ذلك اكتشاف الأجسام المضادة في المرضى البشر، وكان أول وصف سريري شامل لـ"التهاب الكبيبات الناجم عن أضداد anti-GBM" بواسطة ويلسون وديكسون[4].

استمر استخدام مصطلح "مرض غودباستشر" للإشارة إلى المرضى الذين تظهر لديهم أضداد anti-GBM، بينما يُستخدم مصطلح "متلازمة غودباستشر" (Goodpasture syndrome) لوصف أي حالة تجمع بين التهاب الكبيبات الكلوي والنزيف الرئوي بغض النظر عن السبب[5] .

٢. الوبائيات:

مرض anti-GBM هو التهاب وعائي نادر يصيب الأوعية الدموية الصغيرة، ويُسبب ١-٢% من حالات التهاب الكبيبات الكلوية الحاد و١٠-١٥% من حالات الالتهاب الكبيبي الهلالي سريع التطور. تُقدَّر نسبة حدوث المرض بين السكان الأوروبيين والآسيويين بحوالي ٠.٥-١.٨ حالة لكل مليون نسمة سنويًا [٦-٨]. في الولايات المتحدة، تبلغ نسبة انتشار المرض ١٠ حالات لكل مليون مريض [٩]. سُجلت حالات المرض بشكل رئيسي بين ذوي البشرة البيضاء والآسيويين، بينما يبدو أن المرض أقل شيوعًا بين الأفارقة. يتبع التوزيع العمري للمرض نمطًا ثنائي الذروة:

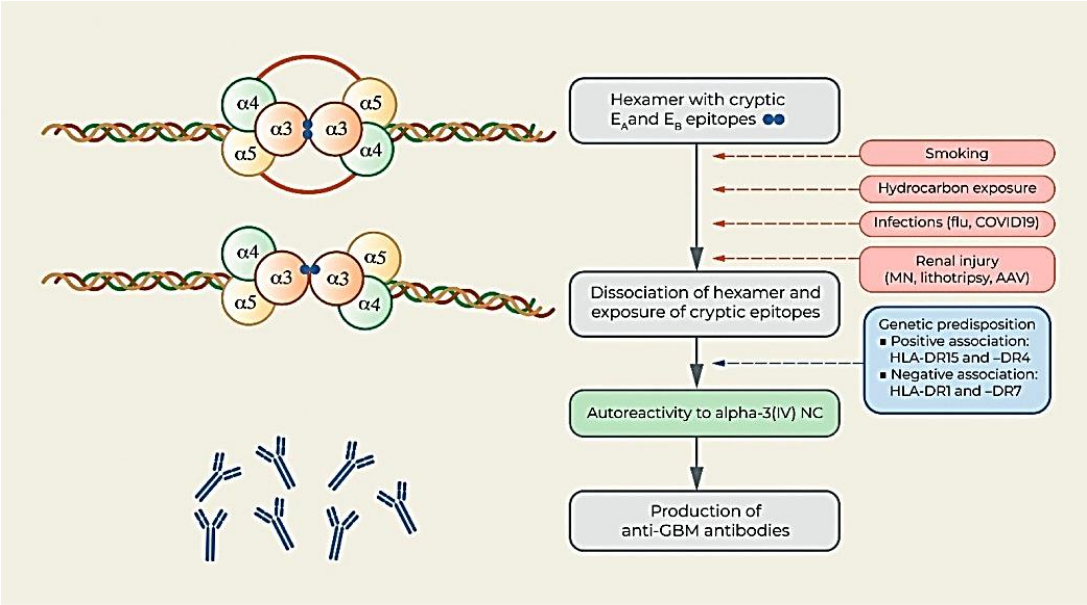
- ❖ الذروة الأولى: العقد الثالث من العمر (بين ٢٠-٣٠ سنة) مع إصابة الذكور بشكل أكبر.
- ❖ الذروة الثانية: العقد السادس (٥٠-٦٠ سنة) مع إصابة الإناث بشكل أكبر[10-13] .

عادةً ما يُظهر المرضى تحت سن ٣٠ عامًا إصابة رئوية، بينما يُظهر المرضى فوق ٥٠ عامًا إصابة كلوية دون وجود إصابة رئوية في الغالب [١٤].

الارتباط البيئي الأكثر وضوحًا هو التدخين وتطور النزيف الرئوي في مرض anti-GBM [١٥]. وبالمثل، ارتبط استنشاق الهيدروكربونات ببدء المرض [١٦]. يُقترح أن الالتهاب الموضعي الناجم عن السموم المستنشقة قد يزيد نفاذية الشعيرات الدموية، أو يُحطم البنية الرباعية للغشاء القاعدي السنخي، مما يؤدي لانكشاف المستضدات المختبئة ويسمح للأجسام المضادة الذاتية الممرضة بالوصول إليها. من المرجح أن هذه المحفزات البيئية تعمل لدى أفراد لديهم استعداد جيني لحدوث المرض. يتميز مرض anti-GBM بارتباط قوي بجينات HLA، حيث يرث حوالي ٨٠% من المرضى نمطًا وراثيًا لـ HLA-DR2. وُجد تدرج في الارتباط مع أليلات DRB1 محددة:

- ❖ أليلات مرتبطة بزيادة خطر المرض: DRB1*1501 و DRB1*0401.
- ❖ أليلات واقية: DRB1*07 (تقلل الإصابة بسبب ارتباطها الأعلى ببتيدات المستضد الذاتي المستهدف) [١٧].

تم تأكيد ارتباط DRB1*1501 في المجتمعات الآسيوية [١٨]. مع ذلك، تجدر الإشارة إلى أن هذه الأليلات شائعة في معظم الشعوب ومرتبطة أيضًا بأمراض مناعية أخرى (مثل التصلب المتعدد)، مما يؤكد ضرورة وجود عوامل أخرى لتحفيز مرض anti-GBM. لذا، لا يُستخدم فحص جينات HLA روتينيًا في التشخيص السريري.



الشكل (١): تطور الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي

٣. الفيزيولوجيا المرضية:

مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM) هو اضطراب مناعي ذاتي ناتج عن أضداد ذاتية (autoantibodies) موجودة في الدورة الدموية تستهدف مستضدًا في الغشاء القاعدي الكبيبي (GBM). في الشكل الشائع من المرض، تكون الأضداد الذاتية من نوع غلوبيولين مناعي G متعدد النسائل (polyclonal IgG)، مع هيمنة الأصناف الفرعية IgG1 وIgG3، والتي تستهدف الحواتم EA وEB (المناطق المُحددة على سطح المُستضد (Antigen) التي تتعرف عليها الأجسام المضادة أو مستقبلات الخلايا البائية أو التائية) في النطاق غير الكولاجيني (NC1) وهو جزء مهم من بنية الكولاجين النوع الرابع (Type IV Collagen)، وهو بروتين أساسي يشكل الهيكل الأساسي للغشاء القاعدي [١٩]. هناك أيضًا

حالات نادرة وُصفت فيها أضداد من الصنف الفرعي IgG4 وIgA [٢١،٢٠]، أو غلوبيولينات مناعية أحادية النسيلة (monoclonal immunoglobulins) [٢٣،٢٢].

أظهرت دراسة أن الأضداد التي ترتبط بقوة بـNC alpha-3(IV) قد تتعرف أيضًا على alpha-5(IV)، وبدرجة أقل على alpha-4(IV) [٢٤]. حديثًا، تم تحديد أضداد ذاتية موجهة ضد إنزيم البيروكسيدازين (peroxidasin) [٢٥] واللامينين-٥٢١ (laminin-521 أو LM521) [٢٦] في مرضى يملكون أضداد anti-GBM. البيروكسيدازين هو إنزيم بيروكسيداز خارج خلوي يساهم في تكوين روابط كبريتية أمينية (sulfonimine cross-links) [٢٧]، والتي قد تتعطل بسبب الأضداد الذاتية الموجهة ضد البيروكسيدازين، مما يؤدي إلى كشف حواتم مختبئة (cryptic epitopes).

اللامينين (Laminin) هو مجموعة من بروتينات سكرية غير متجانسة (αβγ heterotrimeric glycoproteins) تُعد من أكثر المركبات وفرة في جميع الأغشية القاعدية. يُشكل LM521 النظير الرئيسي (major isoform) في الغشاء القاعدي الكبيبي الناضج (GBM)، كما يوجد بوفرة في الغشاء القاعدي السنخي (ABM). لا يزال الدور الدقيق للأجسام المضادة ضد LM521 غير معروف بالكامل. ومع ذلك، فقد أظهرت النماذج الحيوانية أن هذه الأجسام المضادة تمتلك قدرة على إحداث التهاب الكلية (nephritogenicity) [٢٨]. في البشر، وجدت دراسة رجعية أن الأجسام المضادة ضد LM521 تظهر في حوالي ثُلث مرضى anti-GBM، وترتبط بشكل كبير بالإصابة الرئوية. أخيرًا، وجد أيضًا الأجسام السيتوبلازمية المضادة للعدلات (ANCAs) لدى ما يصل إلى ٢١-٤٧% من مرضى anti-GBM، مع هيمنة الأجسام المضادة الموجهة ضد إنزيم الميلوبيروكسيداز (anti-MPO Abs) [٢٩]. أظهرت الدراسات أن وجود ANCAs يسبق ظهور أضداد anti-GBM، مما يشير إلى دور محتمل لـ ANCAs في كشف الحواتم المُختبئة (cryptic epitopes) [٣٠].

في كثير من الأحيان يكون مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM disease) مجهول السبب. هناك أدلة متزايدة على وجود استعداد جيني للمرض، خاصةً لدى المرضى الحاملين لمستضدات HLA-DR15 و-DR4، بينما يبدو أن HLA-DR1 و-DR7 توفر تأثيرًا وقائيًا [٣١].

يبدو أن اضطراب المناعة (immune dysregulation) يساعد في حدوث كلا الأمرين: تحرر الأجسام المضادة الذاتية التي تكشف الحواتم المُختبئة (cryptic epitopes)، وتكوين أضداد anti-GBM.

بالإضافة لذلك، وُصفت عدة محفزات تسبب إصابة كلوية أو رئوية، مما يُسهّل إطلاق كميات كبيرة من المستضدات الذاتية.

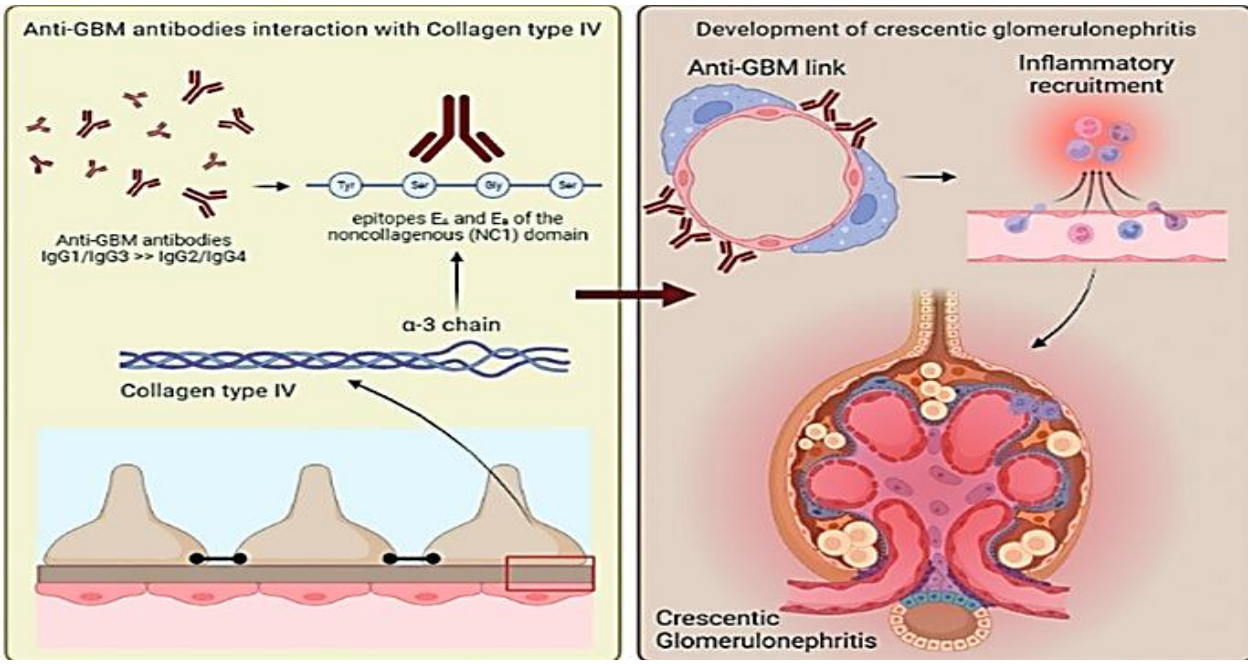
تم تحديد الالتهابات الرئوية [٣٢]، التدخين، التعرُّض للمذيبات الهيدروكربونية، وسرطان الرئة كأسباب لإصابة الرئة التي تحفز تطور مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM) [٣٣]. لوحظ مؤخرًا زيادة بمقدار خمسة أضعاف في معدل الإصابة المتوقع في شمال غرب لندن خلال جائحة فيروس كورونا-٢ المسبب لمتلازمة التنفس الحاد الوخيم (SARS-CoV-2)، مما يدعم الارتباط بين إصابة الرئة وتطور مرض anti-GBM [٣٤]. كما تم وصف انسداد الحالب، اعتلال الكلية الغشائي (membranous nephropathy)، التهاب الكبيبات المرتبط بـ ANCA، وتفتيت الحصيات (lithotripsy) كمحفزات محتملة لإصابة الكلى.

تشير الدراسات التجريبية والسريرية إلى أن الخلايا التائية ذاتية النشاط (autoreactive T cells) قد تساهم أيضًا في تطور مرض anti-GBM. بالإضافة إلى تعزيز وظيفة الخلايا البائية (B cells) وإنتاج الأجسام المضادة، قد تلعب الخلايا التائية دورًا مباشرًا في إصابة الحويصلات الهوائية والكبيبات الكلوية [٣٥]. وُجد أن الخلايا التائية لدى مرضى anti-GBM تتفاعل ضد النطاق غير الكولاجيني لسلسلة ألفا-٣ من الكولاجين من النوع الرابع [٣٧،٣٦]. بالإضافة لذلك، قد يتم تحفيز الاستجابة المناعية للخلايا التائية عبر حواتم محددة على alpha-3(IV) NC، والتي تُعرض عبر معقد التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) [٣٨]. كان هذا التفاعل كافيًا لإحداث التهاب كبيبات كلوية حاد [٣٩].

أخيرًا، قد تلعب الخلايا التائية التنظيمية (CD4+ CD25+) دورًا مهمًا؛ حيث تنظم هذه الخلايا الاستجابة المناعية الذاتية عن طريق مواجهة تأثيرات الخلايا التائية ذاتية النشاط، وخاصةً الخلايا التائية المساعدة من النوع ١ (Th1) والنوع ١٧ (Th17)، والتي تساهم في تكوين الهلالات (crescents) وهي هي تكوينات هلالية الشكل تظهر نتيجة لتسلل الخلايا الالتهابية (مثل الخلايا الوحيدة والعدلات) وتراكم البروتينات الليفية [٤٠]. في نموذج حيواني مصاب بال anti-GBM، قللت الخلايا التائية التنظيمية (CD4+ CD25+) من شدة الآفات الكبيبية [٤١].

تَرَسُّب أضداد anti-GBM في الغشاء القاعدي يُسبب التهابًا، وتنشيط النظام المتمم (complement system)، وإطلاق أنواع الأكسجين التفاعلية (reactive oxygen species). تُؤدي هذه البيئة الالتهابية

إلى تنخر وتمزق الغشاء القاعدي الكبيبي (GBM). يُحفز التسرب اللاحق للبروتينات في حيز بومان (Bowman space) تنشيط وتكاثر الخلايا الجدارية (parietal cells)، التي تفقد قطبيتها. تتحد هذه التغيرات مع ارتشاح الخلايا اللمفاوية (lymphocytes) والبلاعم (macrophages) لتشكيل الهلالات الخلوية (cellular crescents) (الشكل ٢) [٤٢].



الشكل (٢): مرض التهاب كبيبات الكلى المضاد لـGBM .

٤. الأسباب:

وجود الهلالات (crescents) وترسب أضداد anti–GBM في الغشاء القاعدي هما السمتان النسيجيتان الأهم لمرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي. تحت المجهر الضوئي، يُلاحظ عادةً وجود التهاب كبيبات كلوية هلالي و/أو تنخر موضعي أو منتشر [٤٣]. تظهر أدلة على تكوُّن الهلالات في خزعة الكلى لدى ٩٥% من المرضى، مع إصابة أكثر من نصف الكبيبات في ٨٠% من الحالات [٤٤]. إلى جانب ذلك، قد توجد درجات متفاوتة من التنخر داخل الشعيرات الدموية أو التهاب الأنسجة الخلالية.

يمكن أن يؤدي الالتهاب داخل الكبيبات في النهاية إلى تمزق محفظة بومان (Bowman capsule rupture)، وهو تلف قد يكون غير قابل للعكس وذو تأثير سلبي على إنذار المرض، كما هو مُثبت في

أنواع أخرى من الالتهاب الكبيبي الهلالي [٤٥-٤٧]. في المراحل المتقدمة، قد تتحول الآفات الالتهابية إلى ليفية، مُشكِّلةً هلالات ليفية (fibrous crescents)، وتصلب كبيبي، وتليف خلالي، و/أو ضمور أنبوبي.

عند الفحص المناعي المتألق (immunofluorescence)، يلاحظ الترسبات الخطية اللامعة (bright linear deposits) لـ IgG1 وIgG3 (ونادرًا IgG4 أو IgA) وC3 وهي علامات مميزة للمرض. حتى عام ١٩٦٤، كان تشخيص المرض يعتمد على البيانات السريرية. بعد ظهور التقنيات المناعية، وصف شير وجروسمان هذا الترسب الخطي النموذجي لـ IgG في الغشاء القاعدي الكبيبي، مما غيَّر تاريخ فهم هذا المرض [٤٨،٤٩].

تحت المجهر الإلكتروني، لا تُلاحظ ترسبات إلكترونية كثيفة، بينما قد تُرى علامات الالتهاب الكبيبي الهلالي مثل تمزق الغشاء القاعدي الكبيبي ووجود الفيبرين (fibrin) والخلايا المتكاثرة خارج الشعيرات الدموية. لا تُستخدم خزعة الرئة بشكل روتيني لتشخيص المرض، لكن إذا أُجريت، قد تُظهر ترسبات خطية لـ IgG على طول الغشاء القاعدي السنخي (ABM)، رغم أن الفحص المناعي لأنسجة الرئة غالبًا ما يكون غير مفيد [٢].

يُعد إثبات وجود الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM) الموجودة في الدم أو المُترسبة في الأنسجة ضروريًا للتشخيص. في الممارسة التشخيصية الروتينية، يُستخدم النطاق غير الكولاجيني لسلسلة ألفا-٣ من الكولاجين من النوع الرابع كركيزة في تقنيات مناعية مختلفة، أشهرها مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA) والفحص المناعي المتألق غير المباشر (indirect immunofluorescence)، للكشف عن هذه الأجسام المضادة.

يُعتبر اكتشاف أضداد anti-GBM في المصل باستخدام ELISA مع تأكيد التشخيص من خلال الويسرن بلوت (Western blot) التقنية المفضلة، بينما نادرًا ما يُستخدم الفحص المناعي المتألق غير المباشر [٥٠]. تتراوح حساسية ELISA بين ٦٣٪ إلى نحو ١٠٠٪ حسب نوع الاختبار المستخدم [٥١،٥٢]. قد تحدث نتائج سلبية كاذبة، كما في حالات انخفاض عيار الأجسام المضادة [٥٣] أو وجود أصناف فرعية مختلفة من الغلوبيولينات المناعية (مثل IgA أو IgG4) و/أو أضداد تستهدف مستضدات غير alpha-3(IV) NC. قد تظهر نتائج إيجابية كاذبة في اختبارات ELISA التجارية التي لا تستخدم مستضد غودباستشر المُنقى.

حديثًا، طُرحت مقايسة الوميض الكيميائي المناعي (ChLIA) كأداة بديلة واعدة للتقييم الدقيق لأضداد anti-GBM (IgG)، حيث أظهرت حساسية بنسبة ١٠٠٪ مع نوعية ٩٨.٦٪ [٥٤].

٥. التشخيص:

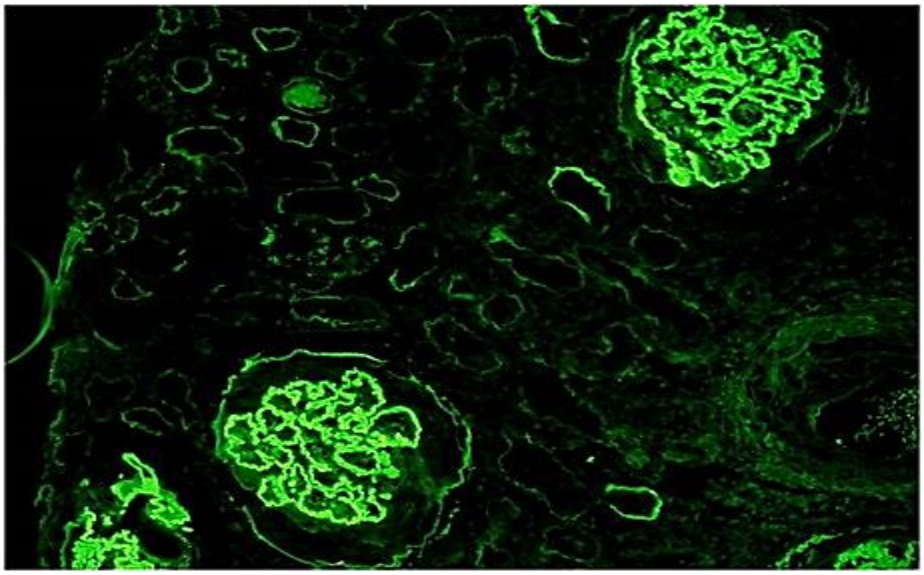
٥.١. الفحوص المَصْلِية:

في الممارسة الحالية، يتم اكتشاف الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM) الموجودة في المصل عادةً باستخدام مقايسات إنزيمية مناعية (enzyme immunoassays) تجارية أو فحوص تعتمد على الحبيبات المضيئة (bead-based fluorescence assays)، والتي تستخدم عادةً مستحضرات مُنقاة أو مُهجنة من الغشاء القاعدي الكبيبي البشري أو الحيواني كركيزة مستضدية. يُعتبر فحص الويسترن بلوت (Western blotting) طريقة أكثر حساسية للكشف عن الأجسام المضادة، رغم عدم توافره على نطاق واسع خارج المختبرات البحثية. يتعد الطرق المناعية التألقية غير المباشرة (indirect immunofluorescence) باستخدام أنسجة كلوية طبيعية خيارًا آخر، لكنه يتطلب تدخلًا من أخصائي أمراض الكلى وقد يعطي نتائج سلبية كاذبة. قد تظهر نتائج إيجابية لدى بعض المرضى – الذين يظهرون ترسبات IgG على الغشاء القاعدي الكبيبي في الفحص المناعي رغم سلبية الفحوص التقليدية للأجسام المضادة وذلك عند استخدام مقايسات حيوية عالية الحساسية (biosensor assays) [٥٥]. في مرض anti-GBM، تنتمي الأجسام المضادة الممرضة عادةً إلى فئة IgG، مع هيمنة الأصناف الفرعية IgG1 وIgG3 ، رغم وصف حالات نادرة لمرض بوساطة IgA أو IgG4 [٥٦]، والتي قد لا تُكتشف بالفحوص الروتينية.

يُعتبر فحص الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي فحصًا عاجلًا، ويوصى بأن تكون النتائج متاحة خلال ٢٤ ساعة للمرضى الذين يعانون من التهاب كبيبات كلوي سريع التطور (RPGN)، خاصةً عند وجود موانع لخزعة الكلى، لأن بدء العلاج قبل الحاجة إلى العلاج التعويضي الكلوي (RRT) قد يؤثر بشكل كبير على النتائج. مع ذلك، تجدر الإشارة إلى أن حوالي ١٠% من المرضى لا تظهر لديهم أجسام مضادة بالفحوص التقليدية، لذا لا يجب الاعتماد على الفحوص المَصلية وحدها للتشخيص عند توفر إمكانية القيام بخزعة الكلى [57].

٢.٥. الأجسام المضادة المترسبة:

تتميز الطرق المناعية التألقية المباشرة (direct immunofluorescence) للغلوبيولين المناعي (Ig) على أنسجة الكلى المجمدة بحساسية عالية للكشف عن الأجسام المضادة المترسبة، ويُعتبر المعيار الذهبي لتشخيص مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM)، حيث يُظهر عادةً نمطًا خطيًا قويًا شبيهًا بالشريط. من المهم ملاحظة أن التفلور المناعي قد يكون سلبيًا أو غير واضح في الحالات التي تعاني من التهاب كبيبي شديد، حيث يكون التركيب النسيجي الأساسي مُدمرًا لدرجة تعيق التعرف على النمط الخطي. يجب استبعاد الأسباب الأخرى للتفلور المناعي الخطي، بما في ذلك داء السكري، وأمراض البروتينات الشاذة (paraproteinemias)، والتهاب الكلية الذئبي (lupus nephritis)، ونادرًا التهاب الكبيبات الليفي (fibrillary GN). يمكن استخدام تقنيات البيروكسيداز المناعية (immunoperoxidase techniques) وهي طرق مُستخدمة في علم الأنسجة المناعي لتحديد وجود بروتينات أو مستضدات محددة في عينات الأنسجة (مثل خزعات الكلى أو الأورام). تعتمد هذه التقنيات على استخدام إنزيم البيروكسيداز المُرتبط بجسم مضاد خاص بالمستضد المستهدف، لكنها قد تكون أقل حساسية. لا تُستخدم عينات خزعة الرئة بشكل روتيني في تشخيص مرض anti-GBM.



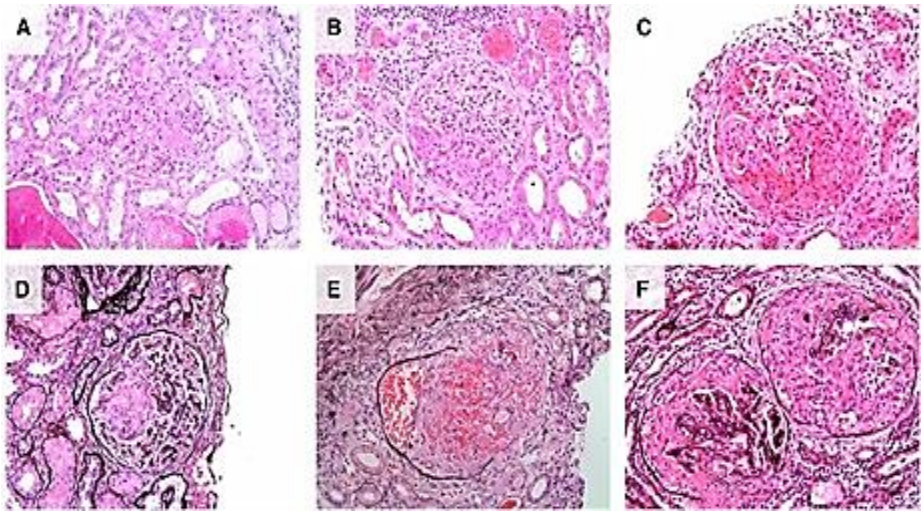
الشكل (٣): تظهر الطرق المناعة الفلورية لعينة خزعة الكلى وجود رواسب خطية على طول الغشاء القاعدي الكبيبي، وصبغة أضعف لكبسولة بومان والأغشية القاعدية الأنبوبية.

تستطيع هذه التقنيات تحديد وجود جميع الأصناف الفرعية لـ IgG (مثل IgG1، IgG2، IgG3، IgG4) في الأنسجة، لكنها لا تُحدد المستضد الدقيق الذي تستهدفه الأجسام المضادة المترسبة على الغشاء القاعدي الكبيبي (GBM).

٣.٥. النتائج النسيجية في خزعة الكلى:

يُعد تكوين الهلالات (crescent formation) السمة النسيجية المرضية المميزة لمرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM). تشير الدراسات الكبيرة على الخزعات الكلوية إلى أن ٩٥% من المرضى سيظهرون دليلًا على تكوّن الهلالات في الخزعة، وأن ٨٠% من المرضى يتأثر لديهم أكثر من ٥٠% من الكبيبات الكلوية. يبلغ متوسط نسبة الكبيبات المتأثرة حوالي ٧٥% [58]. ترتبط نسبة الهلالات المُشاهدة في العينة بشدة ضعف وظائف الكلى عند التشخيص [59]. عادةً ما تكون هذه الهلالات من نفس العمر النسيجي، على عكس أسباب أخرى لالتهاب الكبيبات سريع التقدم (RPGN) مثل التهاب الأوعية المرتبط بـ (AAV)، حيث قد تُلاحظ خليطًا من الهلالات الخلوية (cellular) والتليفات الخلوية (fibrocellular). غالبًا ما تحتوي الكبيبات الهلالية على مناطق من التنخر في الحُزمة الكبيبية الأساسية.

في الحالات المبكرة أو غير الشديدة، قد تُلاحظ تغيرات في تكاثر الخلايا مع ارتشاح العدلات أو الخلايا اللمفاوية أحادية النواة. في الحالات الشديدة، قد يُلاحظ تمزق محفظة بومان (Bowman's capsule) والتهاب حول الكبيبات، يتطور إلى تكوين أورام حبيبية مع خلايا عملاقة متعددة النوى في بعض الحالات. نظرًا لسرعة ظهور المرض، يُعد التليف الخلالي (interstitial fibrosis) وضمور الأنابيب الكلوية (tubular atrophy) غير شائعين في مرض anti-GBM (إلا في حال وجود أمراض كلوية سابقة)، رغم أن التهاب الأنسجة الخلالية قد يُلاحظ. المجهر الإلكتروني (Electron microscopy) له قيمة إضافية محدودة في تشخيص مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM)، حيث يُظهر سمات غير نوعية لالتهاب الكبيبات الهلالي (crescentic GN) تشمل تمزق الغشاء القاعدي الكبيبي (GBM) وتوضع الفيبرين والخلايا المتكاثرة خارج الشعيرات الدموية. لكن قد يستخدم المجهر الإلكتروني لاستبعاد الأمراض الكبيبية المرافقة مثل التهاب الكبيبات الغشائي، وقد يساعد في تحديد أمراض أخرى قد تسبب تفلورًا خطيًا مثل التهاب الكبيبات الليفي (fibrillary GN) وتثخن الغشاء القاعدي الكبيبي السكري (diabetic GBM thickening) [60].



الشكل (٤): الموجودات النسيجية في مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي

٤.٥. تشخيص النزيف السنخي:

قد يكون النزيف السنخي المنتشر (diffuse alveolar hemorrhage) واضحًا سريريًا أو يُكتشف عبر الفحوص الشعاعية. يمكن أن يُظهر غسيل القصبات والأسناخ (broncho-alveolar lavage) وجود خلايا بلعمية محملة بالهيموسيديرين (haemosiderin-laden macrophages)، وهي سمة مميزة للنزيف السنخي، كما قد يساعد في استبعاد أمراض أخرى مثل العدوى غير النمطية.

بالإضافة إلى ذلك، قد تُساعد اختبارات وظائف الرئة، خاصة قياس عامل نقل أول أكسيد الكربون السنخي، في التمييز بين النزيف السنخي وأسباب أخرى للتسللات الرئوية. ومع ذلك، قد تكون فائدة كل من تنظير القصبات (bronchoscopy) واختبارات الوظائف محدودة بسبب الحالة الحرجة للمريض.

٦. التظاهرات السريرية:

٦.١. مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي "النمطي":

يعاني ٨٠–٩٠% من المرضى من مظاهر التهاب كبيبات الكلى سريع التقدم (rapidly progressive glomerulonephritis)، المتميز بتحليل رواسب بولية نشطة (active urinary sediment)، وبيلة بروتينية دون نفرونية (sub-nephrotic proteinuria)، وانخفاض إنتاج البول. يُعاني ٤٠–٦٠% من

المرضى من نزيف رئوي متزامن مع نفث الدم (haemoptysis) ودرجات متفاوتة من ضيق النفس (dyspnoea).

قد تظهر تعاني فئة صغيرة من المرضى من إصابة رئوية دون وجود إصابة كلوية. في حالات نادرة، قد يُعاني المرضى من إصابة كلوية حادة شديدة (severe acute kidney injury) تتطلب علاج غسيل الكلى [٢]. في حالات التهاب الكبيبات سريع التقدم، يعتمد تشخيص مرض anti-GBM على اكتشاف الأجسام المضادة إما في المصل أو المترسبة في الأنسجة، كما ذُكر سابقًا. رغم أن الإصابة الرئوية ليست دائمًا موجودة، إلا أنه يُنصح بإجراء فحوصات تصويرية وغسيل القصبات والأسناخ (broncho-alveolar lavage) عند الاشتباه بالنزيف السنخي. السمة المميزة للنزيف السنخي هي وجود خلايا بلعمية محملة بالهيموسيديرين (haemosiderin-laden macrophages) عند غسيل القصبات والأسناخ [61]. من الجدير بالذكر أن نفث الدم (haemoptysis) قد لا يكون ظاهراً في جميع الحالات، لذلك يجب الاشتباه بالإصابة الرئوية حتى في غيابه إذا وُجدت فقر دم شديد [62].

٢.٦ مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي "غير النمطي" (Atypical anti-GBM disease)

منذ اكتشاف هذا المرض تم وصف مظاهر غير اعتيادية لمرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM disease). نُشرت عدة حالات ودراسات تُظهر إصابة كلوية أقل شدة [63,64].

لا يزال من غير الواضح ما إذا كانت هذه الحالات الأخف تمثل تعبيرًا ظاهريًا (phenotypic expression) أقل شيوعًا لمرض ذي طيف واسع من الشدة، أم أنها نمط سريري فرعي متميز ناتج عن آلية إمراضية مختلفة [٢]. في دراسة شملت ٢٠ مريضًا يعانون من بيلة دموية (hematuria) وبيلة بروتينية (proteinuria) وضعف خفيف في وظائف الكلى دون نزيف رئوي، أظهرت خزعات الكلى ترسبات خطية لامعة من IgG على طول الغشاء القاعدي الكبيبي (GBM) دون سمات التهاب كبيبات كلوية هلالي. لوحظت الأضداد أحادية النسيلة (monoclonality) بشكل شائع، ولم تُكتشف أضداد anti-GBM بالفحوص التقليدية.

افترض الباحثون أن الاختلافات في نوعية المستضد (antigen specificity)، أو الصنف الفرعي للغلوبيولين المناعي (Ig subclass)، و/أو القدرة على اجتذاب الخلايا الالتهابية قد تفسر النمط الظاهري الأكثر اعتدالًا للمرض [65].

يدعم هذه الفرضية أيضًا نتائج دراسة سويدية، حيث ظهرت لدى أربع إناث شابات (يعانين من إصابة رئوية شديدة مع إصابة كلوية طفيفة) أضداد من الصنف الفرعي IgG4 المضادة الغشاء القاعدي الكبيبي، والتي لم تُكتشف بالفحوص التقليدية لـ anti-GBM [66]. يمكن تفسير التناقض بين التلطيخ الخطي الإيجابي لـ IgG في خزعة الكلى ونتائج أضداد anti-GBM السلبية بحقيقة أن الأضداد الذاتية في الحالات "غير النمطية" قد تستهدف حواتم (epitopes) مختلفة عن تلك الموجودة في الفحوص المناعية التقليدية [67].

٧. الأنماط الأخرى لمرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي:

١.٧. المرض ذو الإيجابية المزدوجة (anti-GBM وANCA):

يتشارك كل من التهاب الأوعية المرتبط بـ ANCA (خاصةً التهاب الأوعية الحبيبي مع التهاب الأوعية الدموية الحبيبي [GPA] والتهاب الأوعية الدموية المجهري [MPA]) ومرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي في مظاهر سريرية متشابهة، تتمثل بالتهاب كبيبات الكلى الحاد مع أو بدون نزيف رئوي. عند تقييم هذه الحالات، يتم فحص كل من أضداد ANCA وanti-GBM معًا، وقد تكون النتائج إيجابية لكليهما بنسب أعلى مما هو متوقع.

كما ذُكر سابقًا، تصل نسبة المرضى المصابين بمرض anti-GBM الذين تظهر لديهم أيضًا أضداد ANCA (عادةً anti-MPO) إلى ١٠-٥٠%، بينما توجد أضداد anti-GBM لدى ١٠% من مرضى ANCA [68]. لا تزال الآلية الإمراضية لهذا الارتباط محل جدل، لكن نظرًا لأن مستويات منخفضة من ANCA قد تُكتشف قبل سنوات من ظهور أضداد anti-GBM والأعراض السريرية، يُفترض أن أضداد ANCA قد تُحفز التهابًا كبيبيًا يكشف حواتم مُختبئة في الغشاء القاعدي الكبيبي (GBM)، مما يحفز تكوُّن أضداد anti-GBM. أظهرت دراسة حديثة أن الإنزيمات البروتينية التي تطلقها العدلات المُنشطة بواسطة

ANCA قد تخرب الكولاجين من النوع الرابع، مما يكشف النطاق غير الكولاجيني لسلسلة ألفا-٣ (alpha-3(IV) NC) [69].

وجدت دراسة أخرى أن ٦٠% من مرضى anti-GBM لديهم أضداد ذاتية تستهدف حواتم خطية (linear epitopes) لـ MPO. افترض الباحثون أن أضداد anti-MPO الموجهة ضد الحواتم الخطية (conformational) قد تتشكل تدريجيًا عبر عملية انتشار داخلية وبين جزيئية للحواتم [70].

عادةً ما يعاني المرضى ذوو الإيجابية المزدوجة (anti-GBM وANCA) من مظاهر سريرية شديدة تشبه مرض anti-GBM النمطي، مثل التهاب الكبيبات الحاد والنزيف الرئوي، مما يستدعي علاجًا مثبطًا للمناعة بشكل مكثف واستبدال البلازما. تتشابه معدلات الوفيات وبقاء الكلى مع مرض anti-GBM، بينما يُشبه تلف الأعضاء المتعددة وميل المرض للانتكاس أثناء المتابعة طويلة المدى ما يُلاحظ في التهاب الأوعية المرتبط بـ ANCA [71]. تزداد خطورة الإصابة بمرض الكلى في مراحله النهائية (ESKD) بسبب الميل للانتكاس، مما يستلزم علاجًا مثبطًا للمناعة طويل الأمد ومتابعة دقيقة، على عكس المرضى المصابين بمرض anti-GBM فقط [72].

٢.٧. مرض anti-GBM المرتبط باعتلال الكلية الغشائي (MN):

وُصفت عدة حالات من مرض anti-GBM المرتبط باعتلال الكلية الغشائي (MN) [73]. كما هو الحال مع الارتباط بالتهاب الأوعية المرتبط بـ ANCA، يُعتقد أن كشف الحواتم المُختبئة بسبب أحد المرضين قد يحفز ظهور الآخر. قد يسبق تشخيص اعتلال الكلية الغشائي أو يتزامن مع أو يلي تشخيص مرض anti-GBM. في سلسلة من ٨ مرضى مصابين بكلا المرضين، كانت مستويات الأضداد المضادة للحواتم أقل، وغابت الأضداد المضادة لمستقبل الفوسفوليباز A2[74].

في نفس الدراسة، كان مستوى الكرياتينين في المصل عند التشخيص أقل، مع انخفاض نسبة المرضى الذين يعانون من قلة/انعدام البول، وتحسُّن بقاء الكلى بعد عام واحد مقارنةً بمرض anti-GBM النمطي [75]. يجب الاشتباه بظهور مرض anti-GBM عند حدوث تدهور سريع في وظائف الكلى لدى مرضى اعتلال الكلية الغشائي المعروف. يعالج هؤلاء المرضى بشكل مكثف كما في مرض anti-GBM، بينما يبقى العلاج طويل الأمد حسب حالة المريض [٢].

٣.٧. مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM) بعد زراعة الكلى:

يحدث شكل خاص من مرض anti-GBM في ٥-١٠% من حالات زراعة الكلى لدى المرضى المصابين بمتلازمة ألبورت (Alport syndrome) [76]. متلازمة ألبورت هي اضطراب وراثي يتميز بمرض كلوي متقدم، وفقدان السمع، وتشوهات عينية.

ينتج هذا الاضطراب عن طفرات في أي من الجينات التي تُشفر سلاسل α3 أو α4 أو α5 من الكولاجين، مما يُسبب خللًا في الشبكة الطبيعية للكولاجين من النوع الرابع الموجودة في الغشاء القاعدي الكبيبي (GBM) [77]. الجينات المتحورة هي:

- ❖ COL4A3 و COL4A4 (الموجودان على الكروموسوم ٢).
- ❖ COL4A5 (الموجود على الكروموسوم X) ، وهو الأكثر شيوعًا، وهو المسبب لمتلازمة ألبورت المرتبطة بالكروموسوم X [77].

في هؤلاء المرضى، يعتاد الجهاز المناعي على شكل معيب من سلاسل α3 أو α4 أو α5. لذلك، تُحفز المستضدات الطبيعية في هذه السلاسل (الموجودة في الكلى المزروعة) استجابة مناعية ضد الطعم (alloimmune response) مع تكوُّن أضداد anti-GBM. حتى مع وجود هذه الأضداد، نادرًا ما يتطور التهاب الكبيبات الواضح، ويرجع ذلك على الأرجح لتأثير الأدوية المثبطة للمناعة [78]. ومع ذلك، إذا ظهر التهاب الكبيبات، فإنه يزيد من خطر فقدان الطعم [79]، وقد تؤدي إعادة الزراعة إلى انتكاسة أكثر شراسة وفقدان سريع للطعم [80].

٤.٧. مرض anti-GBM بوساطة الغلوبيولين المناعي أ (IgA):

وُصفت حالات قليلة من مرض anti-GBM تُسببها أضداد IgA المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي [٧٤]. في هذه الحالات، قد لا تُكتشف الأضداد بفحوصات ELISA والويسترن بلوت التقليدية. يظهر التهاب كبيبات كلوية سريع التقدم في معظم الحالات، بينما وُجدت إصابة رئوية في ٤٠% من الحالات. أظهرت خزعة الكلى تحت الفحص المناعي تلطيخًا خطيًا لـ IgA. كان إنذار المرض أسوأ مقارنةً بمرض anti-

GBM النمطي، مع معدل وفيات مرتفع مرتبط بالإصابة الرئوية، وتدهور وظائف الكلية (٥٠% من المرضى تطوروا إلى مرض الكلى في مراحله النهائية [ESKD]) [82,81].

لا تزال الآلية الإمراضية لهذا الاضطراب مجهولة، لكن اختلاف المستضد الذاتي والسمات السريرية والتشخيصية الفريدة تشير إلى أن هذه الحالة المرتبطة بـ IgA لذلك يجب اعتبارها اضطراباً مرضياً منفصلًا.

٥.٧. مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM) و (TTP):

نُشرت حالات قليلة جدًا لمرض anti-GBM مصاحب لِالتهاب الأوعية الدموية التخثري الناقص الصفيحات (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) [83]. يُعد TTP أحد أشكال اعتلال الأوعية الدموية الدقيقة التخثرية الناتج عن انخفاض حاد في نشاط إنزيم ADAMTS13 ، مما يؤدي إلى تكوُّن خُثَرات صغيرة غنية بالصفائح الدموية، ونقص الصفيحات، وفقر الدم الانحلالي الوعائي الدقيق. غالبًا ما يحدث هذا المرض بسبب وجود أجسام مضادة لـ ADAMTS13 [84]. يعاني المرضى المصابون بكل من anti-GBM وTTP من أعراض التهاب الكبيبات الكلوية الحاد والنزيف الرئوي [85]. لا يُعرف ما إذا كان هذا الارتباط عشوائيًا أم ناتجًا عن آلية إمراضية مشتركة. وُجِهت فرضية تُفيد بأن الآلية المناعية المرتبطة بأضداد anti-GBM قد تكون مسؤولة أيضًا عن إنتاج أجسام مضادة لـ ADAMTS13 [86,87]، لكن الأمر يحتاج إلى أدلة أقوى.

٦.٧. مرض anti-GBM بعد العلاج بعقار أليمتوزوماب (alemtuzumab):

أليمتوزوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة مؤشب من الأجسام البشرية (humanised monoclonal antibody) يستهدف المستضد السطحي CD52. يُستخدم لعلاج التصلب المتعدد [88].

وُصفت حالات قليلة لظهور مرض anti-GBM خلال مرحلة إعادة تكوين الخلايا اللمفاوية (lymphocytes' repopulation phase) بعد العلاج بأليمتوزوماب [91-89]. قد تكون الاستجابة الذاتية المفرطة خلال مرحلة إعادة تكوين الخلايا اللمفاوية مسؤولة عن تكوُّن أضداد anti-GBM. تدعم هذه الفرضية حقيقة عدم تسجيل أي حالات لمرض anti-GBM عند استخدام أليمتوزوماب مع علاجات قوية مثبطة للمناعة، كما في حالات زراعة الكلى.

٧.٧. مرض anti-GBM والحمل:

نادرًا ما يظهر مرض anti-GBM لأول مرة أثناء الحمل، مع تسجيل حالات قليلة فقط [92]. ظهرت معظم الحالات بعد الثلث الأول من الحمل مع أعراض إصابة كلوية حادة، وبيلة دموية، وبيلة بروتينية، وفقر دم [93]. عند الحاجة إلى غسيل كلوي قبل الولادة (antepartum)، كان التعافي الكلوي وإيقاف الغسيل غير مرجحين. انتهت معظم الحالات الموصوفة في الأدبيات الطبية بولادات أطفال أحياء.

مع ذلك، قد تعبر أضداد anti-GBM المشيمة مُسببة متلازمة رئوية كلوية للجنين، مما يؤدي إلى إجهاض تلقائي أو ولادة جنين ميت [94].

٨.٧. وجود الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM) في الذئبة الحمامية الجهازية (SLE):

لا يزال وجود أضداد anti-GBM في مرض الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) موضوعًا جدليًا. وصفت بعض التقارير حول المرضى الآسيويين الشباب وجود أضداد anti-GBM لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية المصابين بفشل كلوي سريع التطور [95]. في هذه الحالات، كان النزيف السنخي أكثر شيوعًا بشكل ملحوظ مقارنة بمرضى الذئبة دون وجود أضداد anti-GBM، وكان الإنذار أسوأ. ومع ذلك، لم تُؤكد هذه النتائج لدى المرضى القوقازيين [96]. لا يزال من غير المعروف ما إذا كان هذا الاختلاف ناتجًا عن عوامل عرقية [97] أو عن اختلاف نوعية الفحوص التجارية لكشف anti-GBM.

٨. التدبير والعلاج:

١.٨. العلاج القياسي:

نظرًا لأن التظاهرات السريرية المرتبطة بمرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي (anti-GBM) تكون شديدة، يُنصح ببدء علاج مكثف وفوري [98]. يعتمد العلاج على فصاد البلازما (plasmapheresis)، التي تزيل الأجسام المضادة الذاتية الممرضة بسرعة، بالتزامن مع تناول القشرانيات السكرية والسيكلوفوسفاميد، التي تثبط إنتاج الأجسام المضادة الذاتية وتُحسِّن الالتهاب [٢]. وُصِف هذا العلاج لأول مرة عام ١٩٧٦ بواسطة لوكوود وزملاؤه [99]، ولا يزال موصى به وفق إرشادات KDIGO

[100]. تنصح هذه الإرشادات ببدء العلاج المثبط للمناعة باستخدام السيكلوفوسفاميد والقشرانيات السكرية مع فصاد البلازما لجميع مرضى التهاب الكبيبات المرتبط بـ anti–GBM، المرتبط بالحالات التالية:

- ❖ العلاج بالغسيل الكلوي عند التشخيص
- ❖ وجود هلالات أو تصلب كبيبي عام في عينة الخزعة
- ❖ عدم وجود نزيف رئوي [101].

بروتوكول العلاج الموصى به:

- ❖ بريدنيزولون :(prednisolone) جرعة ١ ملغ/كغ يوميًا (حد أقصى ٦٠ ملغ) عن طريق الفم، مع تخفيض الجرعة أسبوعيًا إلى ٢٠ ملغ خلال ٦ أسابيع، ثم يتم تخفيض الجرعة تدريجياً حتى التوقف التام خلال ٦ أشهر[102] .
- ❖ ميثيل بريدنيزولون(methylprednisolone) : يقترح بعض الباحثين بدء العلاج بجرعة ١ غرام يوميًا لمدة ٣ أيام، لكن هذا الأمر لا يزال محل جدل103] ،[104.
- ❖ السيكلوفوسفاميد (cyclophosphamide): يُعطى عن طريق الفم بجرعة ٢–٣ ملغ/كغ يوميًا، مع تعديل الجرعة في حالات الفشل الكلوي أو المرضى كبار السن. تكون سُمية الدواء منخفضة نظرًا لأن مدة العلاج لا تتجاوز ٢–٣ أشهر.

فصاد البلازما(Plasmapheresis) :

- ❖ تُقلل عيار الأجسام المضادة بنسبة ٦٠–٦٥% في كل جلسة.
- ❖ تحسّن بقاء الكلى والمريض مقارنةً بالعلاج المثبط للمناعة وحده105] ،.[106
- ❖ أكدت دراسة معشاة صغيرة (n=17) فائدة إضافة فصاد البلازما إلى العلاج، حيث لوحظ انخفاض سريع في أضداد anti–GBM وتحسن النتائج الكلوية في مجموعة التي خضعت للفصاد [107].

الامتزاز المناعي:(Immunoadsorption)

هو تقنية علاجية متقدمة تهدف إلى إزالة الأجسام المضادة الضارة من دم المريض بشكل انتقائي، دون التأثير على المكونات المفيدة للبلازما.

- ❖ يُسحب الدم من المريض ويُفصل إلى خلايا دم وبلازما.

- ❖ تُمرر البلازما عبر عمود خاص يحتوي على مُمتزات(adsorbents) ، مثل:
- ❖ بروتين يرتبط بالأجسام المضادة من نوع IgG
- ❖ مستضدات مُحددة (مثل مستضدات الغشاء القاعدي الكبيبي لاستهداف أضداد anti-GBM).
- ❖ ترتبط المُمتزات انتقائيًا بالأجسام المضادة الممرضة (مثل anti-GBM).
- ❖ تبقى المكونات الأخرى للبلازما (مثل الألبومين وعوامل التخثر) سليمةً.
- ❖ تُعاد البلازما المُنقاة إلى جسم المريض مع خلايا الدم الحمراء والصفائح.

هذه الطريقة أكثر كفاءة في إزالة الأجسام المضادة الممرضة (٧١-٨٦% في كل جلسة) وتقلل من ردود الفعل التحسسية مقارنةً بفصاد البلازما[107] والنتائج السريرية مُشابهة لفصادة البلازما [108].

الجدول التالي يلخص الفرق بين الامتزاز المناعي وفصاد البلازما.

٢.٨. البدائل العلاجية:

حتى الآن، لا توجد أدلة كافية لدعم علاجات أخرى مثبطة للمناعة. نُشرت تقارير قليلة عن نجاح علاجات باستخدام ميكوفينولات موفيتيل (mycophenolate mofetil) وسيكلوسبورين (cyclosporine) في الأدبيات الطبية [109-111]. وهناك أدلة مثيرة للاهتمام حول استخدام ريتوكسيماب (– rituximab RTX) وإيمليفيداز (imliflidase).

الريتوكسيماب (RTX) هو جسم مضاد وحيد النسيلة هجين (فأري/بشري) يستهدف المستضد CD20 [112]. وُصفت حالات لمرض anti-GBM استُخدم فيها RTX كـ "إضافة" للعلاج القياسي أو كبديل للسيكلوفوسفاميد [113]. الجرعة المعتادة كانت ٣٧٥ ملغ/م² (٢ إلى ٦ جرعات أسبوعيًا) أو ١٠٠٠ ملغ (١ إلى ٢ جرعة). أظهر RTX انخفاضًا سريعًا في أضداد anti-GBM، لكن دون وجود فوائد على النتائج الكلوية [114]. لذلك، وحتى إجراء تجارب عشوائية، يُنصح باستخدام RTX للمرضى الذين لا يستجيبون للعلاج القياسي أو لديهم موانع لاستخدام السيكلوفوسفاميد. الإيمليفيداز هو إنزيم بروتياز خاص بالغلوبيولين المناعي (IgG) يقسم الأجسام المضادة البشرية إلى شظايا F(ab')2 وFc، مما يُسبب انخفاضًا سريعًا في مستويات الأجسام المضادة ويمنع السمية المعتمدة على الأجسام المضادة والمتممة [115].

طُرح إيمليفيداز كبديل لفصاد البلازما في الأشكال المقاومة من مرض anti-GBM. في نموذج تجريبي، كان الإيمليفيداز قادرًا على تقليل الأجسام المضادة في الدم والمترسبة. تحديدًا، استطاع إزالة جزء Fc من الأجسام المضادة الملتصقة بالغشاء القاعدي الكبيبي (GBM)، مما يمنع تنشيط المتممة [116].

بيانات استخدام الإيمليفيداز في الممارسة السريرية محدودة. في دراسة سويدية، عولج ٣ مرضى مصابين بمرض anti-GBM مع التهاب كبيبات كلوي حاد يتطلب غسيلًا كلويًا وبدون إصابة رئوية باستخدام إيمليفيداز. أظهرت النتائج انخفاضًا سريعًا وكاملًا في مستويات الأجسام المضادة. لسوء الحظ، لم يُلاحظ أي تحسن في النتائج الكلوية، وعادت الأجسام المضادة بعد ٦ إلى ١٣ يومًا [117].

في دراسة مفتوحة شملت ١٥ مريضًا لديهم أضداد anti-GBM، لوحظ نفس الانخفاض السريع والكامل في الأجسام المضادة بعد تسريب الإيمليفيداز (إضافة إلى العلاج القياسي الذي يشمل فصادة البلازما). ومع ذلك، في هذه الدراسة تحسنت النتائج الكلوية أيضًا، حيث أصبح ٦٧% من المرضى غير معتمدين على الغسيل الكلوي بعد ٦ أشهر [118].

٩. الإنذارات:

تشير المتابعة طويلة المدى لأكبر مجموعة من المرضى (ن=٧١) الذين عولجوا جميعًا بمزيج من فصاد البلازما والسيكلوفوسفاميد والقشرانيات السكرية في مستشفى هامرسميث في لندن بالمملكة المتحدة، إلى أن هذا البروتوكول فعّال في علاج نزف الرئة لدى أكثر من ٩٠٪ من المرضى، وفي الحفاظ على وظيفة الكلى لدى غالبية المرضى، بمن فيهم الأشخاص الذين يعانون من اختلال كلوي شديد عند التشخيص [119] .في المرضى الذين كانت قيم الكرياتينين لديهم >٥٠٠ ميكرومول/لتر عند التشخيص، بلغت نسبة بقاء وظيفة الكلى ٩٥٪ و٩٤٪ بعد سنة واحدة و٥ سنوات على التوالي. في المرضى الذين كانت قيم الكرياتينين لديهم <٥٠٠ ميكرومول/لتر (دون حاجة فورية لغسيل الكلى)، انخفضت نسبة بقاء وظيفة الكلى إلى ٨٢٪ بعد سنة واحدة و٥٠٪ بعد ٥ سنوات. أما المرضى الذين احتاجوا لغسيل الكلى منذ البداية، فلم تتحسن وظيفة الكلى إلا لدى ٨٪ فقط بعد سنة واحدة. تشمل مُتنبِّئات النتيجة الكلوية السيِّئة شدة اختلال الوظيفة الكلوية

عند التشخيص، ونسبة الكبيبات المتأثرة بالهلاليات (crescents)، ووجود قلة/انعدام البول (oligoanuria) [119].

في سلسلة حالات مستشفى هامرسميث، لم يَستعِد أي مريض تَطلَّب غسيل الكلى لوظيفة الكلى عندما تكون جميع كبيباته الكلوية (١٠٠%) مصابة بالهلاليات.

مع ذلك، تسلط حالة فردية لاستعادة وظيفة الكلى رغم هذه النتائج [120] الضوء على ضرورة النظر في علاج جميع الحالات، مع التركيز على مؤشرات أخرى في الخزعة الكلوية قد تُنبئ باحتمالية التعافي (مثل وجود إصابة الأنابيب الكلوية الحادة المرافقة)، وقدرة المريض على تحمُّل كل مكون من مكونات العلاج. قد يُعتَمد على تجربة علاجية قصيرة مبكرة مع تخفيض سريع للجرعات إذا لم تظهر علامات استعادة وظيفة الكلى خلال ٢–٤ أسابيع. بالإضافة إلى ذلك، يجب النظر في الفائدة المحتملة لاستخدام مثبِّطات المناعة لفترة محددة لتسريع إزالة الأجسام المضادة الذاتية (autoantibody clearance)، مما يسمح بإجراء زراعة الكلى مبكرًا في المرضى المؤهلين. على سبيل المثال، تم استخدام العلاج المنفرد بالريتوكسيماب (rituximab monotherapy) في مرضى الفشل الكلوي في المرحلة النهائية (ESRD) الذين يمتلكون متبرعًا حيًا لزراعة الكلى على الرغم من بقاء الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكلوي (anti–GBM) لديهم، رغم عدم وجود أدلة تدعم هذا الاستخدام.

في دراسة حديثة (من سجل أستراليا ونيوزيلندا لغسيل الكلى وزراعة الأعضاء [ANZDATA])، تم تحليل النتائج طويلة المدى لـ ٤٤٩ مريضًا يعانون من الفشل الكلوي في المرحلة النهائية (ESRD) بسبب مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكلوي (anti–GBM). وُجِد أن معدل بقاء هؤلاء المرضى على قيد الحياة كان مماثلًا للمرضى المصابين بالفشل الكلوي النهائي الناجم عن أسباب أخرى، سواء ظلوا على الغسيل الكلوي أو خضعوا لزراعة الكلى [121]. من النادر حدوث مضاعفات تنفسية مزمنة بعد نزف الحويصلات الهوائية [122].

يُعد انتكاس مرض الـ anti–GBM أمراً نادر الحدوث، حيث يحدث لدى أقل من ٣٪ من المرضى. عادةً ما يرتبط الانتكاس بالتعرض المستمر لمهيجات رئوية مثل دخان السجائر والهيدروكربونات [124,123]، لذا يُعتبر تجنب هذه المحفزات جزءًا أساسيًا من الإدارة طويلة المدى لهذه الحالات. يوصى بإعادة إجراء خزعة الكلى في حالات الانتكاس المصحوبة بإصابة كلوية، لتأكيد التشخيص الدقيق واستبعاد الأمراض المرافقة

مثل التهاب الأوعية الدموية المصاحب للأجسام المضادة للعدلات (AAV) والاعتلال الكلوي الغشائي. في الحالات المؤكدة، يُعاد عادةً استخدام البروتوكول العلاجي القياسي.

١٠. زراعة الكلى بعد مرض الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكلوي (Anti-GBM):

إجراء زراعة الكلى في ظل وجود الأجسام المضادة للغشاء القاعدي الكلوي (Anti-GBM) يزيد بشكل كبير من خطر انتكاس المرض في الكلى المزروعة، حيث تصل معدلات الانتكس إلى ٥٠٪ في [125]. لذلك، تُوصي معظم المراكز الطبية بانتظار فترة لا تقل عن ٦ أشهر من استمرار سلبية الأجسام المضادة في المصل قبل إجراء الزراعة في المرضى الذين وصلوا إلى مرحلة الفشل الكلوي النهائي (ESRD) [126]. في هذه الحالات، ومع استخدام البروتوكولات الحديثة لتثبيط المناعة، يُعد انتكاس المرض نادرًا؛ حيث وجدت دراسة ANZDATA أن ٦ من أصل ٤٤٩ مريضًا (بنسبة ٢.٧٪) أصيبوا بانتكاسة مرض الـ Anti-GBM (مؤكدة بالخزعة)، أدت إلى فشل الكلى المزروعة في حالتين [127]. كانت معدلات فشل الزراعة لأسباب أخرى مماثلة لتلك المسجلة في مرضى الزراعة لأسباب كلوية مختلفة، كما كان بقاء المرضى ووظيفة الكلى المزروعة في مرضى الـ Anti-GBM مماثل للمجموعات الأخرى في هذه الدراسة.

هذه النتائج تتعارض إلى حد ما مع دراسة أوروبية سابقة أشارت إلى أن بقاء المرضى الذين خضعوا للزراعة بسبب الـ Anti-GBM كان أفضل مقارنة بمن خضعوا للزراعة لأسباب كلوية أولية أخرى (وقد يعود هذا الاختلاف إلى فروق العمر عند الزراعة) [128]. كما سجلت الدراسة الأوروبية معدلًا أعلى لانتكاس المرض (١٤٪)، ربما بسبب الاختلاف في استخدام الأدوية المثبطة للمناعة في فترات سابقة. في العصر الحالي، لا تزال هناك تقارير عن حالات فردية لانتكاس المرض [129].

تؤدي الطفرات في أي من الجينات المسؤولة عن تصنيع سلاسل الكولاجين من النوع الرابع (α3 أو α4 أو α5) إلى فشل في تكوين الشبكة الطبيعية للكولاجين النوع الرابع الموجودة في الغشاء القاعدي الكلوي (GBM)، مما يتسبب في أمراض الكلى المزمنة لدى مرضى متلازمة ألبورت. تُعد الطفرات في الجين COL4A5 (الموجود على الكروموسوم X) الأكثر شيوعًا، مُسببة الشكل النموذجي للمتلازمة المرتبط بالكروموسوم X، بينما تُلاحظ أنماط وراثية متنحية أو سائدة مرتبطة بجينات COL4A3 وCOL4A4. بعد زراعة الكلى، قد يطور هؤلاء المرضى أجسامًا مضادة لـ GBM كرد فعل مناعي ضد المستضدات الجديدة

الموجودة في سلاسل α3/α4/α5 الطبيعية بالكلية المزروعة. تجدر الإشارة إلى أن الاختبارات التجارية للكشف عن الأجسام المضادة لـ GBM (المصممة للكشف عن تفاعل α3(IV)NC1) قد تفشل في رصد هذه الأجسام المضادة في هذه الحالات.

١١. آفاق مستقبلية لتدبير متلازمة غود باستشر:

أظهرت الخلايا الجذعية، وخاصة الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs)، إمكانات واعدة في علاج أشكال مختلفة من التهاب الكبيبات الكلوية، بما في ذلك تلك الناتجة عن تفاعلات المناعة الذاتية مثل مرض anti-GBM. تتميز هذه الخلايا بقدرتها على الانتقال إلى أنسجة الكلى التالفة، حيث تُفرز مجموعة من السيتوكينات والكيموكينات المضادة للالتهاب التي قد تُبطئ تقدم التلف. يُعتقد أنها تعزز الشفاء عبر آليات نظيرة صماوية (باراكراينية) وآلية إشارات الخلية التي تؤثر على الخلايا الأخرى (paracrine mechanisms) تُحفز تأثيرات مضادة للالتهاب، بالإضافة لقدرتها على تعديل المناعة، وقدرتها المضادة للأكسدة، مما يؤدي إلى إصلاح الأنسجة وتجديد الخلايا [130].

في عام ٢٠١٣، كان فريق فوروهاشي أول من أظهر أن الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) قد تكون واعدة لعلاج هذا النوع من تلف الكبيبات الكلوية [131]. باستخدام نموذج فأري يحاكي التهاب الكبيبات الكلوية الناتج عن أضداد الغشاء القاعدي الكبيبي البشري (anti-GBM-GN)، لاحظوا أن الخلايا الجذعية المشتقة من الأنسجة الدهنية (ADSCs) تتمتع بخصائص علاجية متفوقة مقارنةً بالخلايا الجذعية المشتقة من نخاع العظم (BM-MSCs). على وجه التحديد، أظهرت الخلايا الجذعية المشتقة من الأنسجة الدهنية (ADSCs) قدرة على تقليل تفعيل الخلايا المناعية مثل الخلايا التائية CD8+ والخلايا البالعة CD68+. بالإضافة لذلك، تفرز هذه الخلايا عوامل مثل PGE2 وIL-6 التي تعزز التحول الظاهري (phenotypic switching) للخلايا البالعة الكبيبية إلى خلايا CD163+ المُنظمة للمناعة، مما يؤدي إلى تقليل تكوُّن الهلالات الكبيبية [132]. وبالتالي، قد يكون استخدام الخلايا الجذعية المشتقة من الأنسجة الدهنية (ADSCs) خيارًا علاجيًا خلويًا عمليًا وواعدًا لتحسين إنذار مرضى التهاب الكبيبات الناتج عن أضداد الغشاء القاعدي (anti-GBM-GN).

أيضًا، تُظهر الخلايا الجذعية الوسيطة المعدلة وراثيًا (genetically modified MSCs) إمكانات كبيرة كناقلات للجينات العلاجية في علاج أمراض الكلى، مثل إصابة الكلى الإقفارية الحادة، والتهاب الكلى

الذئبي، والتهاب الكبيبات الناتج عن أضداد الغشاء القاعدي (anti-GBM-GN) [133]. على سبيل المثال، الخلايا الجذعية المُعدلة وراثيًا لإنتاج إنزيم الغلوتاتيون S-ترانسبفراز البشري المضاد للأكسدة توفر تأثير وقائي واضح مضاد لالتهاب الكبيبات الناتج عن أضداد الغشاء القاعدي (anti-GBM-GN) في الفئران [132].

كانت هذه الخلايا فعالة في خفض التعبير عن السيتوكينات المحفزة للالتهاب، وزيادة مستويات جينات الكاتالاز المضادة للأكسدة والغلوتاتيون بيروكسيديز ١، وتثبيط هجرة الخلايا الليمفاوية والبالعات إلى أنسجة الكلى. أدت هذه التأثيرات إلى تحسينات سريرية كبيرة في النماذج الحيوانية، شملت تقليل البيلة البروتينية (proteinuria) وتحسين وظائف الكلى [132].

بالإضافة لذلك، أظهرت الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) تأثيرًا مضادًا للالتهاب ومُعدِّلًا للمناعة في جرذان مصابة بالتهاب الكبيبات الناتج عن أضداد الغشاء القاعدي (anti-GBM-GN) [130]. أدى إعطاء الخلايا الجذعية الوسيطة البشرية (hMSCs) إلى تحسينات وظيفية ونسيجية ملحوظة، شملت انخفاض البيلة البروتينية (proteinuria)، ومستويات الكرياتينين في الدم، وتكوين الهلالات الكبيبية. قللت الخلايا الجذعية الوسيطة البشرية من تسلل البالعات والخلايا التائية CD8+ إلى الكبيبات، وخفضت مستويات السيتوكينات الالتهابية في قشرة الكلى، وكبحت استجابات الخلايا التائية المساعدة من النوع ١ و١٧ (Th1 وTh17) بينما عززت استجابات النوع ٢ والخلايا التائية التنظيمية (Th2 وTregs).

أظهر الوسط المُستخلَص من الخلايا الجذعية الوسيطة (MSC-Conditioned Media, MSC-CM) أيضًا فعالية في تقليل التهاب الكبيبات الناتج عن أضداد الغشاء القاعدي (anti-GBM-GN) والتليف الكبيبي في فئران ويستار-كيو (Wistar-Kyoto rats) عبر آليات مضادة للالتهاب ومُعدِّلة للمناعة، حيث زاد بشكل ملحوظ من مستويات الإنترلوكين-١٠ (IL-10) [134]. بناءً على هذه النتائج التجريبية، تحقق الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) فوائدها عبر تعديل الاستجابات المناعية وإفراز سيتوكينات مثبطة. أظهرت هذه الخلايا إمكانات في تخفيف تلف الكبيبات في التهاب الكلية الهلالي (crescentic GN) عبر تنظيم الجهاز المناعي. ومع ذلك، فإن تطبيقها يواجه تحديات بسبب الطرق الغازية المطلوبة لاستخلاصها، والوقت والتكلفة العالية لزراعتها [135].

قد تُقدِّم الخلايا الظهارية المشيمائية البشرية (human amniotic epithelial cells – hAECs) خيارًا علاجيًا بديلًا آمنًا وفعالًا، خاصةً لأمراض المناعة الذاتية والالتهابية، نظرًا لخصائصها القوية المثبطة للمناعة وانخفاض تأثيراتها السمية. تُستخلَص هذه الخلايا بسهولة من المشيمة، وتتميز بمناعتها الضعيفة (منخفضة التمنيع) وعدم تحفيزها لتكوين الأورام [137,136].

تعود فوائدها بشكل رئيسي إلى نشاطها الباراكرايني ، مما يجعلها مناسبة لتطبيقات الطب التجديدي. رغم عدم وجود دراسات حية (in vivo) أو مخبرية (in vitro) تُثبت فعالية العلاج بالخلايا المشيمائية في التهاب الكلية الهلالي، إلا أن النتائج الإيجابية المُسجَّلة في نماذج حيوانية أو خلوية لأمراض مناعية ذاتية ذات خصائص بيولوجية مشابهة لالتهاب الكلية تُشير إلى أن هذه الخلايا قد تكون مرشحًا واعدًا للاختبار في هذا المجال.

إذا أظهرت الدراسات قبل السريرية فعالية الخلايا المشيمائية (hAECs) في المراحل المبكرة أو المتقدمة من التهاب الكلية الهلالي، فقد تصبح أداة مفيدة في الممارسة السريرية، مع إمكانية تقليل معدل الوفيات والمضاعفات المرتبطة بالعلاجات الحالية. ورغم أن الخلايا الجذعية (خاصةً الوسيطة) أظهرت نتائج واعدة في النماذج قبل السريرية لأمراض المناعة الذاتية لقدرتها على تعديل المناعة وتعزيز إصلاح الأنسجة، إلا أن هناك حاجة إلى مزيد من البحث لفهم آليات عملها بالكامل وتأكيد سلامتها وفعاليتها سريريًا. قد يؤدي دمج العلاج بالخلايا الجذعية مع العلاجات الحالية إلى تحسين النتائج لدى مرضى (anti-GBM disease) والتهاب الكلية الهلالي المرتبط بالأجسام المضادة للعدلات (ANCA-associated crescentic GN)، مما يسد الحاجة الملحة لعلاجات أكثر فعالية وانتقائية.

التوصيات:

١. التحري السريع عن المتلازمة في المرضى الذين يعانون من تظاهرات كلوية ورئوية متزامنة.

٢. عدم تأخير الخزعة الكلوية عند وجود شك سريري.

٣. البدء بالعلاج الثلاثي فورًا دون انتظار نتائج الخزعة في الحالات الشديدة.

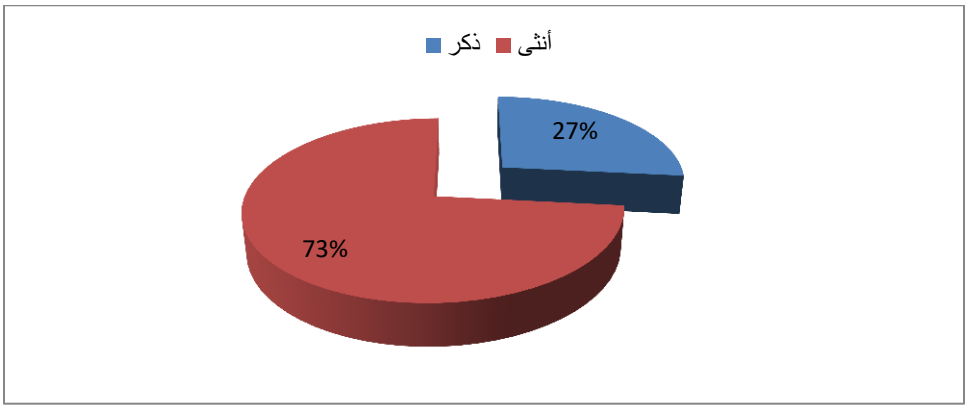
٤. عدم الاكتفاء بتعويض الدم أو الحديد، لأن العلاج يجب أن يستهدف العامل المناعي الأساسي.

٥. المتابعة طويلة الأمد للوظيفة الكلوية والرئوية، مع مراقبة العلامات الحيوية للانتكاس.

الاستبيان:

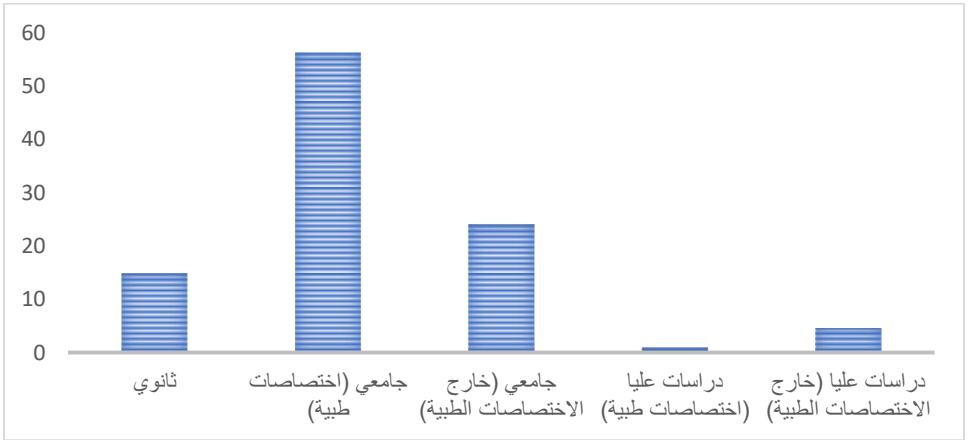
تم إجراء استبيان حول متلازمة غود باستشر ومدى وعي الناس بهذا المرض، بالإضافة لمعرفة مدى انتشار المرض، الأعراض، طرق التشخيص، والعلاج، بلغ عدد المشاركين بالاستبيان ١٠٣ شخصاً، وكانت النتائج كالتالي:

١-تقسيم عينة الاستبيان بحسب الجنس:



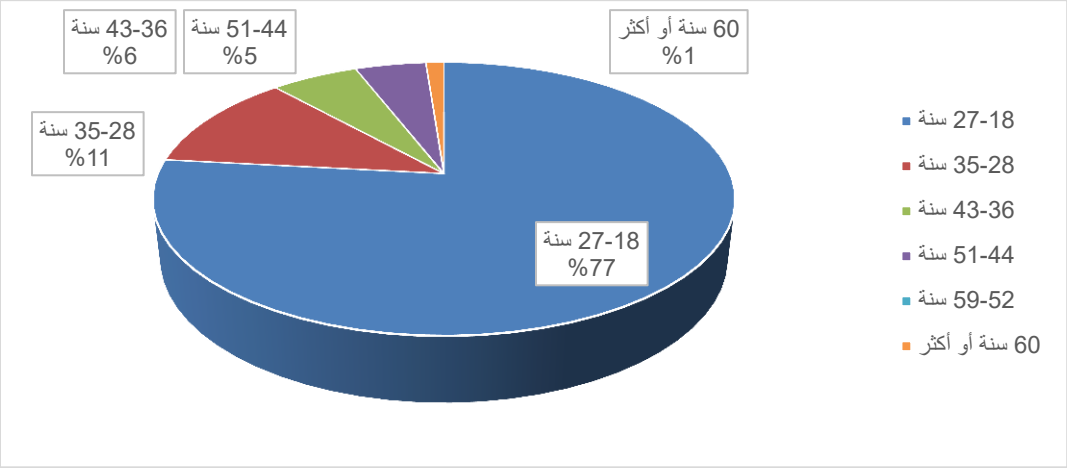
بلغت نسبة الذكور المشاركين في الاستبيان ٢٧% بينما بلغت نسبة الإناث ٧٣% قد يعزى ذلك إلى أن معظم المشاركين هم طلاب جامعيين وخاصة من كلية الصيدلة التي تتميز بارتفاع نسبة الإناث

٢- تقسيم فئة الاستبيان بحسب الدرجة التعليمية:



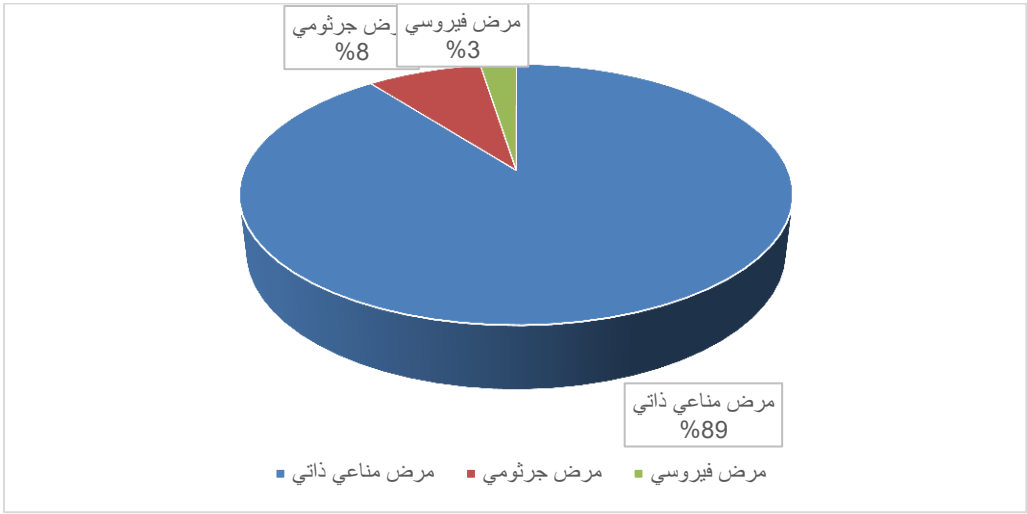
النسبة العظمى من المشاركين في الاستبيان هم في المستوى الجامعي في الكليات الطبية وثاني أكبر نسبة هم من طلاب الجامعات خارج الكليات الطبية، وبالتالي هم يملكون معلومات أدق حول المتلازمة.

٣- تقسيم عينة الاستبيان بحسب العمر:



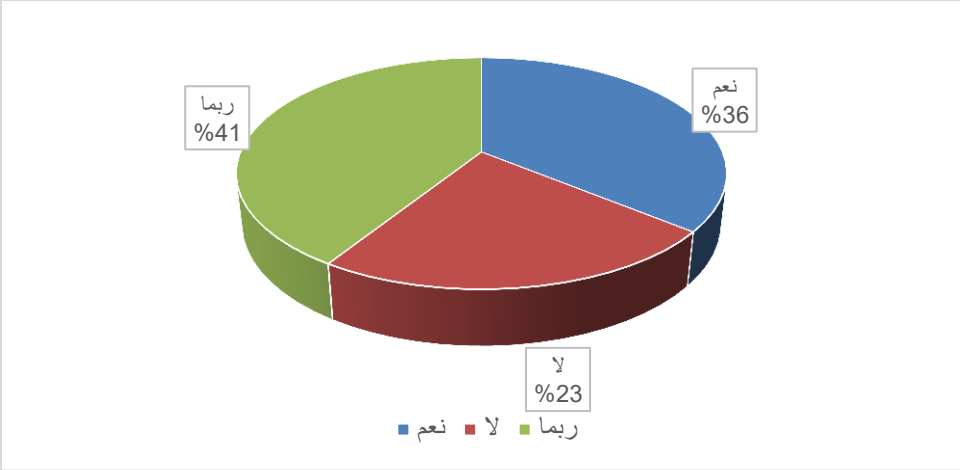
النسبة الأكبر من المشاركين في الاستبيان هم ضمن الفئة العمرية ١٨-٢٧ (٧٧%) وثاني أكبر فئة من المشاركين هي ضمن الفئة العمرية ٢٨-٣٦ (١١%)، حيث أننا في هذا الاستبيان سعينا لأن تكون الأسئلة موجهة للخريجين والطلاب الجامعيين كون متلازمة نادرة الحدوث وهم قد يملكون معلومات أكثر عنها.

٤-حسب معرفتك فإن متلازمة غود باستشر؟



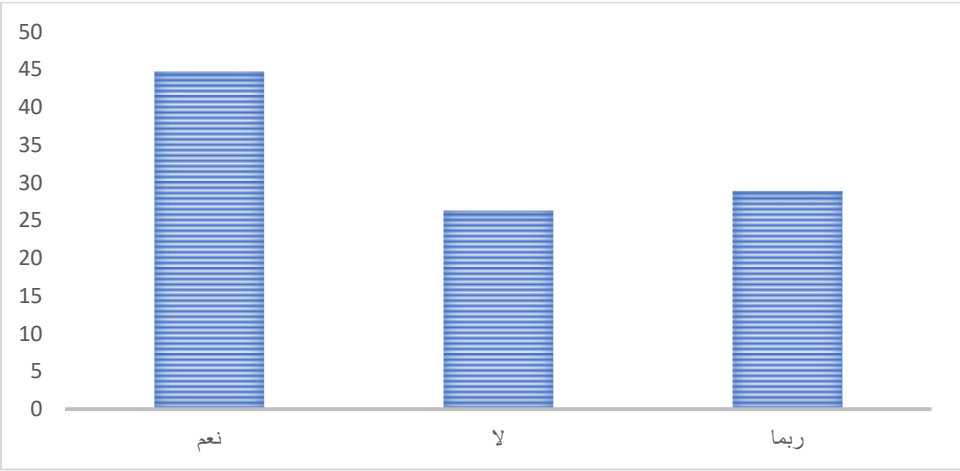
أجاب معظم المشاركين في الاستبيان (٨٩%) أن متلازمة غود باستشر هي مرض مناعي ذاتي وهذه المتلازمة تصنف في الواقع على أنها مرض مناعي ذاتي حيث يهاجم الجهاز المناعي عن طريق الخطأ بروتين الكولاجين من النوع IV (المكون الأساسي للأغشية القاعدية في الكلى والرئتين). الجراثيم والفيروسات ليست سببًا مباشرًا للمتلازمة، لكنها قد تحفز حدوث المرض عند الأشخاص الذين لديهم استعداد وراثي لكن هذا الأمر نادر الحدوث جداً

٥-هل للعوامل البيئية دور للإصابة بالمرض:



أجاب ٣٦% من المشاركين في الاستبيان أن للعوامل البيئية دور في حدوث المتلازمة، بينا النسبة الأكبر أجابوا أنه لا يوجد دور للعوامل البيئية أو أنهم لا يعرفون إذا كان لها دور، في الواقع أشارت الدراسات لدور العوامل البيئية في تحفيز حدوث المتلازمة عند الأشخاص الذين لديهم استعداد وراثي وخاصة لتدخين والتعرض للمواد الكيميائية (الأكثر خطورةً). وهناك دور لعوامل أخرى مثل تناول بعض الأدوية والعلاج الاشعاعي.

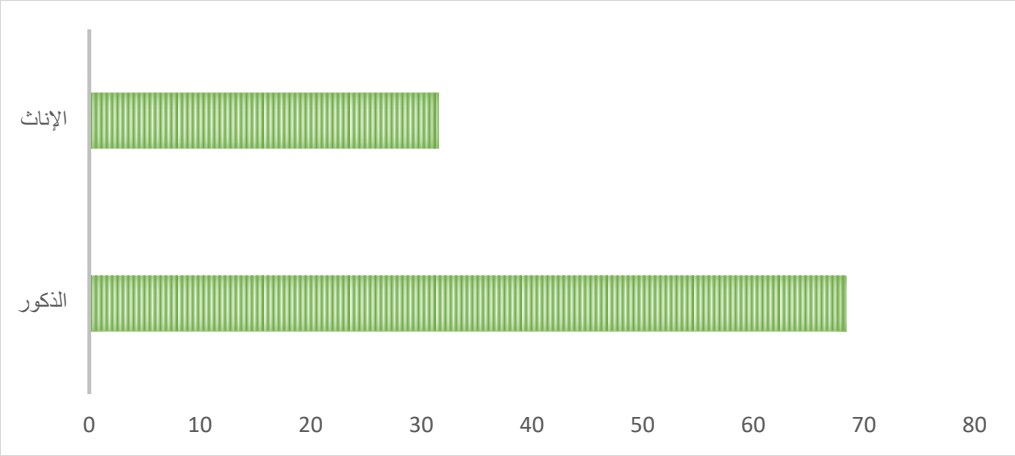
٦-هل من الممكن أن ينتقل بالمورثات؟



أفاد معظم المشاركين بالاستبيان أنه يوجد دور للمورثات في حدوث المتلازمة، في الواقع لا تُورَّث متلازمة غودباستشر بشكل مباشر مثل الأمراض الجينية التقليدية (كالتليف الكيسي أو فقر الدم المنجلي)، لكن

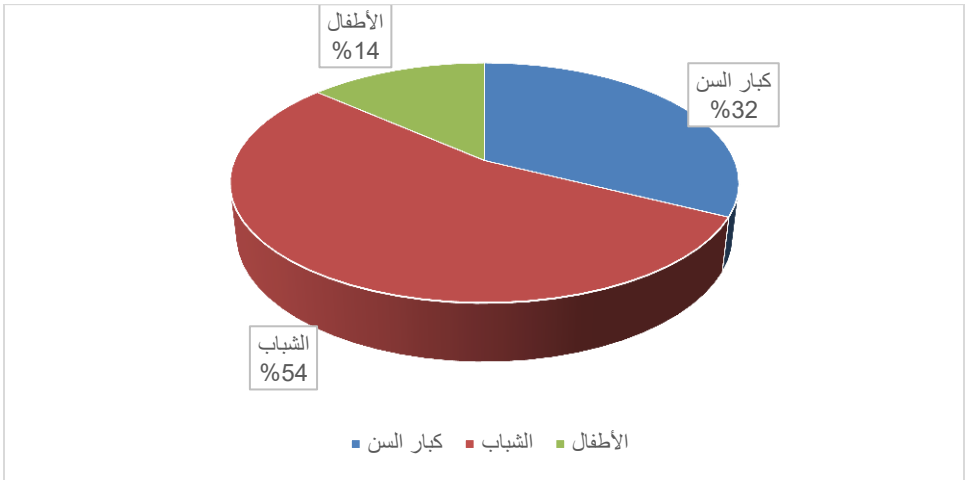
العوامل الوراثية تزيد القابلية للإصابة عند تعرض الشخص لمحفزات بيئية. أي أن إصابة الأب أو الأم لا تعني انتقال المرض للأبناء.

٧-ما هو الجنس الأكثر عرضة للإصابة بالمرض؟



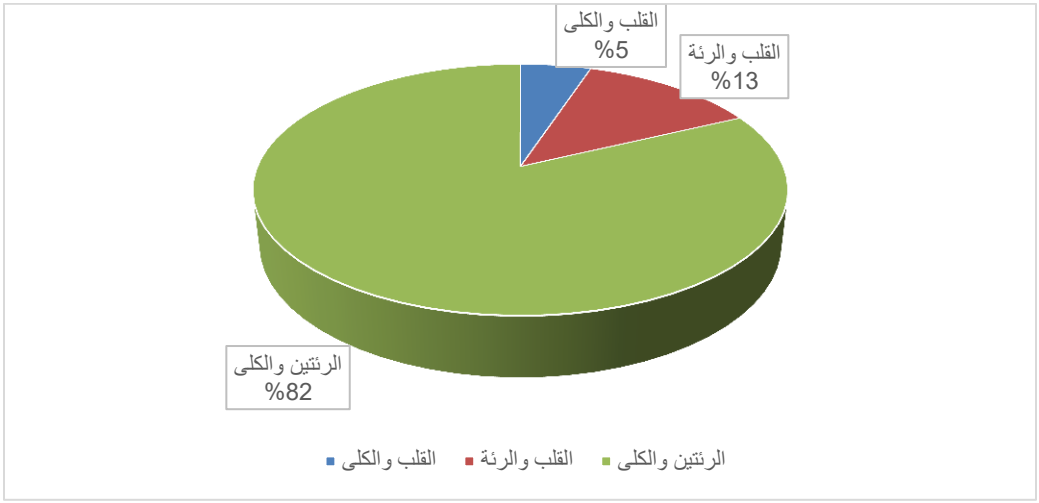
أفاد معظم المشاركين بالاستبيان أن المتلازمة تصيب الذكور بشكل أكبر وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية حيث أن الذكور يشكلون ~٦٥-٧٠٪ من الحالات بينما الإناث تُصاب بنسبة أقل ~٣٠-٣٥%. وقد يعزى ذلك إلى التعرض المهني: تدخين أو استنشاق مواد كيميائية (مثل الهيدروكربونات في الصناعات)، وهو أكثر شيوعًا لدى الرجال. الهرمونات: يُعتقد أن هرمون التستوستيرون قد يلعب دورًا في تفعيل الاستجابة المناعية الذاتية بالإضافة إلى أن جين HLA-DR15 قد يكون أكثر نشاطًا لدى الذكور.

٨- يصيب بشكل أكبر فئة؟



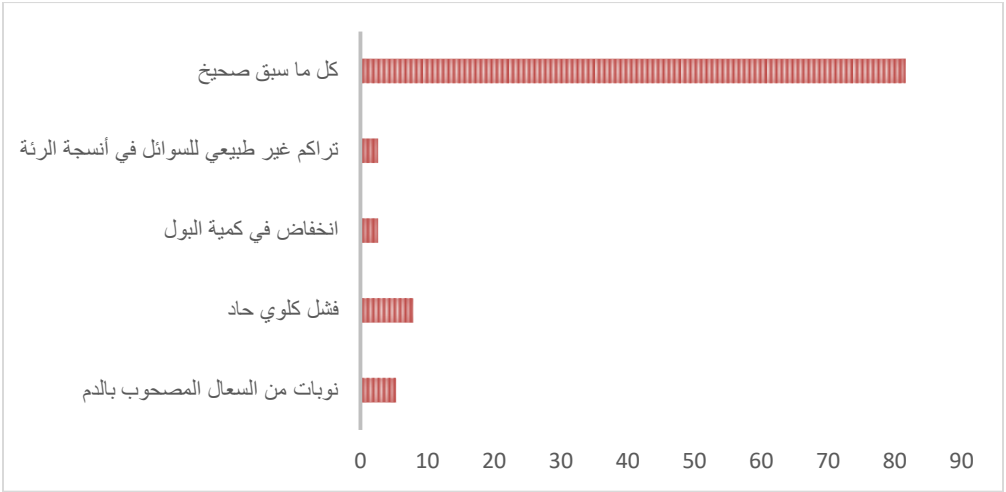
أجاب غالبية المشاركين في الاستبيان أن المتلازمة تصيب الشباب، في الواقع تتراوح الإصابة غالبًا بين ١٥–٣٥ سنة (فترة الشباب والمراهقة)، مع ذروة في العقد الثالث من العمر (٢٠–٣٠ سنة). تُسجّل حالات أيضًا في كبار السن فوق ٦٠ سنة، لكنها أقل شيوعًا, أما إصابة الأطفال فهو أمر نادر الحدوث جداً.

٩–يؤثر على الأعضاء التالية:



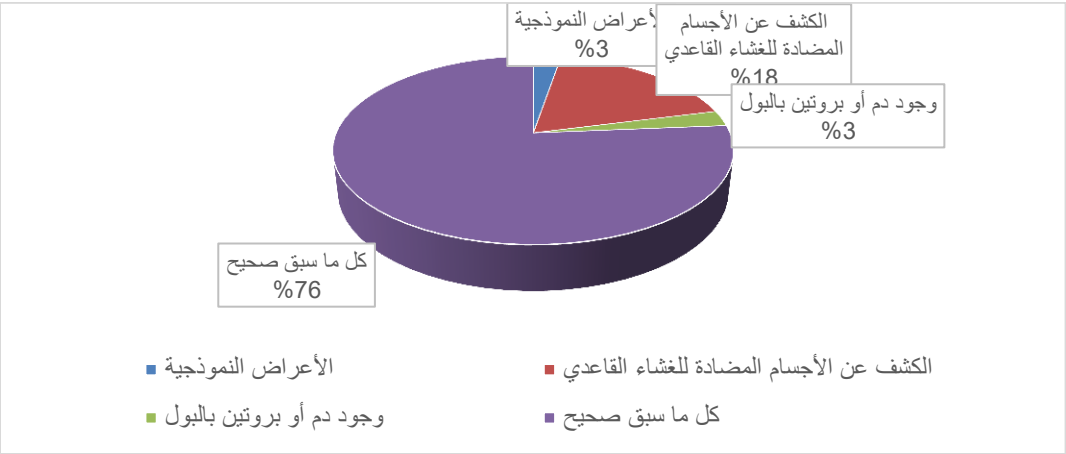
أجاب الغالبية العظمى (٨٢%) أن المتلازمة تؤثر على الرئتين والكلى، على عكس الأمراض المناعية الأخرى (مثل الذئبة الحمراء)، يتركز تأثير متلازمة غودباستشر على الكلى والرئتين فقط حيث تؤدي إلى التهاب كبيبات الكلى بالتالي تلف شديد في الكلى يؤدي إلى بيلة دموية وفشل كلوي وأيضاً نزيف رئوي: بسبب مهاجمة الأغشية القاعدية في الحويصلات الهوائية، مما يسبب نفث الدم وضيق التنفس.

١٠–تشمل الأعراض:



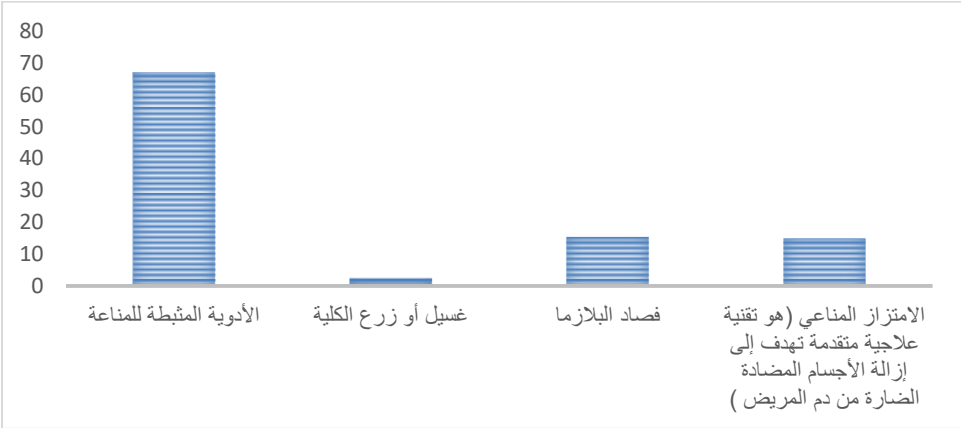
أجاب الغالبية العظمى أن جميع الأعراض تكون متواجدة لدى المرضى المصابين حيث أن الأعراض السابقة تشير إلى إصابة الكلى والرئتين وكما ذكرنا سابقاً تؤثر متلازمة غود باستشر على الكلى والرئتين فقط على عكس الأمراض المناعية الأخرى.

١١-يؤكد التشخيص بناءً على:



أجاب الغالبية العظمى (٧٦%) أن جميع الطرق السابقة تؤكد التشخيص، حيث أن الأعراض توجه الطبيب أن المريض مصاب بمتلازمة غود باستشر بينما يتم تأكيد الإصابة من خلال الكشف عن الأجسام المضادة للغشاء القاعدي والتي تستهدف الرئتين والكليتين، في بعض الحالات قد يتم إجراء خزعة للكلية من أجل إجراء الفحص المناعي الفلوري وبشكل نادر للرئة لتأكيد النزيف الرئوي ووجود الأجسام المضادة.

١٢- يكون العلاج من خلال:



أجاب غالبية المشاركين بالاستبيان أن العلاج يكون بالأدوية المثبطة للمناعة، في الواقع يتم أستخدام عدة أنواع من العلاج بناءً على حالة المريض ومرحلة المرض، يبدأ المريض بتلقي العلاجات المثبطة للمناعة (الكورتيكوستيرويدات, سيكلوفوسفاميد) وأحياناً يضطر المريض لفصاد البلازما أو الامتزاز المناعي عندما لاسيتجيب للعلاج بمثبطات المناعة, في المراحل المتقدمة من المرض قد يكون هناك حاجة لزراعة الكلى.

REFERENCES

1. JENNETTE JC, FALK RJ, BACON PA et al.:. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65: 1-11. https://doi.org/10.1002/art.37715
2. MCADOO SP, PUSEY CD: Anti-glomerular basement membrane disease. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12: 1162-72
3. STANTON MC, TANGE JD: Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage asso-ciated with glomerulonephritis). Australas Ann Med 1958; 7: 132-44.
4. GOODPASTURE EW: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. 1919.
5. GLASSOCK RJ: Atypical anti-glomerular basement membrane disease: lessons learned. Clin Kidney J 2016; 9: 653-6.
6. GULATI K, MCADOO SP: Anti-glomerular basement membrane disease. Rheum Dis Clin North Am 2018; 44: 651-73. https://doi.org/10.1016/j.rdc.2018.06.011
7. GRECO A, RIZZO MI, DE VIRGILIO A et al.: Goodpasture's syndrome: a clinical update. Autoimmun Rev 2015; 14: 246-53.
8. TANG W, MCDONALD SP, HAWLEY CMet al.: Anti-glomerular basement membrane antibody disease is an uncommon cause of end-stage renal disease. Kidney Int 2013; 83: 503-10. https://doi.org/10.1038/ki.2012.375
9. KAEWPUT W, THONGPRAYOON C, BOON-PHENG Bet al.: Inpatient burden and mor-tality of Goodpasture's syndrome in the United States: nationwide inpatient sample 2003-2014. J Clin Med 2020; 9: 455.
10. FISCHER EG, LAGER DJ: Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: a morphologic study of 80 cases. Am J Clin Pathol 2006; 125: 445-50. https:// doi.org/10.1309/nptp-4ukv-7ju3-elmq
11. BOLTON WK: Goodpasture's syndrome. Kidney Int 1996; 50: 1753-66.
12. SEGELMARK M, HELLMARK T, WIES-LANDER J: The prognostic significance in Goodpasture's disease of specificity, titre and affinity of anti-glomerular-basement-membrane antibodies. Nephron Clin Pract2003; 94: c59-68.
13. PONTICELLI C, CALATRONI M, MORONI G: Anti-glomerular basement membrane vas-culitis. Autoimmun Rev 2023; 22: 103212.
14. LEVY JB, TURNER AN, REES AJ, PUSEY CD: Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treat-ed with plasma exchange and immunosup-pression. Ann Intern Med 2001; 134: 1033-42.
15. Donaghy M, Rees AJ: Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. Lancet 2: 1390–1393, 1983
16. Bombassei GJ, Kaplan AA: The association between hydrocarbon exposure and anti-glomerular basement membrane antibody-mediated disease (Goodpasture's syndrome). Am J Ind Med 21: 141–153, 1992
17. Fisher M, Pusey CD, Vaughan RW, Rees AJ: Susceptibility to anti-glomerular basement membrane disease is strongly associated with HLA-DRB1 genes. Kidney Int 51: 222–229, 1997
18. Kitagawa W, Imai H, Komatsuda A, Maki N, Wakui H, Hiki Y, Sugiyama S: The HLA-DRB1*1501 allele is prevalent among Japanese patients with anti-glomerular basement membrane antibody-mediated disease. Nephrol Dial Transplant 23: 3126–3129, 2008

19. SEGELMARK M, BUTKOWSKI R, WIES-LANDER J: Antigen restriction and IgG sub-classes among anti-GBM autoantibodies. Nephrol Dial Transplant 1990; 5: 991-6. https://doi.org/10.1093/ndt/5.12.991
20. MOULIS G, HUART A, GUITARD J, FORTEN-FANT F, CHAUVEAU D: IgA-mediated anti-glomerular basement membrane disease: an uncommon mechanism of Goodpasture's syndrome. Clin Kidney J 2012; 5: 545-8.
21. OHLSSON S, HERLITZ H, LUNDBERG S et al.: Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies with predominance of subclass IgG4 and false-negative immu-noassay test results in anti-glomerular base-ment membrane disease. Am J Kidney Dis2014; 63: 289-93
22. BORZA D-B, CHEDID MF, COLON S, LAGER DJ, LEUNG N, FERVENZA FC: Recurrent Goodpasture's disease secondary to a mono-clonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV col-lagen. Am J Kidney Dis 2005; 45: 397-406
23. PEÑA C, VALJALO R, ROCCA X, ROA M, MORALES A, MÉNDEZ GP: Anti-glomerular basement membrane disease due to mono-clonal IgG Lambda antibodies: a very rare case of monoclonal gammopathy of renal significance. Ann Hematol 2019; 98: 1045-6
24. PEDCHENKO V, BONDAR O, FOGO ABet al.: Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. N Engl J Med 2010; 363: 343-54.
25. MCCALL AS, BHAVE G, PEDCHENKO Vet al.: Inhibitory anti-peroxidasin antibodies in pulmonary-renal syndromes. J Am Soc Nephrol 2018; 29: 2619-25.
26. SHEN C, JIA X, LUO Wet al.: Laminin-521 is a novel target of autoantibodies associated with lung hemorrhage in anti-GBM disease.
27. SHIN JI, GEETHA D, SZPIRT WM, WIND-PESSL M, KRONBICHLER A: Anti-glomeru-lar basement membrane disease (Goodpas-ture disease): From pathogenesis to plasma exchange to IdeS. Ther Apher Dial 2022; 26: 24-31.
28. ABRAHAMSON DR, STEENHARD BM, STRO-GANOVA Let al.: Maternal alloimmune IgG causes anti-glomerular basement membrane disease in perinatal transgenic mice that ex-press human laminin α5. Kidney Int 2019; 96: 1320-31.
29. MCADOO SP, TANNA A, HRUŠKOVÁ Zet al.: Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal sur-vival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. Kidney Int 2017; 92: 693-702.
30. OLSON SW, ARBOGAST CB, BAKER TPet al.: Asymptomatic autoantibodies associate with future anti-glomerular basement mem-brane disease. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 1946-52
31. PHELPS RG, REES AJ: The HLA complex in Goodpasture's disease: a model for analyz-ing susceptibility to autoimmunity. Kidney Int 1999; 56: 1638-53. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00720.x
32. CARNEY EF: Role of infection and molecu-lar mimicry in the pathogenesis of anti-GBM disease. Nat Rev Nephrol 2020; 16: 430.
33. PEDCHENKO V, BONDAR O, FOGO ABet al.: Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis.
34. PRENDECKI M, CLARKE C, CAIRNS Tet al.: Anti–glomerular basement membrane dis-ease during the COVID-19 pandemic. Kid-ney Int 2020; 98: 780-1. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.009

35. DEAN EG, WILSON GRA, LI Met al.: Experi-mental autoimmune Goodpasture's disease: a pathogenetic role for both effector cells and antibody in injury. Kidney Int 2005; 67: 566-75. https:// doi.org/10.1111/j.1523-1755.
36. MERKEL F, KALLURI R, MARX Met al.: Autoreactive T-cells in Goodpasture's syn-drome recognize the N-terminal NC1 do-main on alpha 3 type IV collagen. Kidney Int 1996; 49: 1127-33
37. SALAMA AD, CHAUDHRY AN, RYAN JJet al.: In Goodpasture's disease, CD4(+) T cells escape thymic deletion and are reac-tive with the autoantigen alpha3(IV)NC1. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 1908-15.
38. WU J, BORILLO J, GLASS WF, HICKS J, OU C-N, LOU Y-H: T-cell epitope of alpha3 chain of type IV collagen induces severe glomeru-lonephritis. Kidney Int 2003; 64: 1292-301. https:// doi.org/10.1046/j.1523-1755.
39. ROBERTSON J, WU J, ARENDS Jet al.: Characterization of the T-cell epitope that causes anti-GBM glomerulonephritis.
40. HÜNEMÖRDER S, TREDER J, AHRENS Set al.: TH1 and TH17 cells promote crescent formation in experimental autoimmune glo-merulonephritis. J Pathol 2015; 237: 62-71. https://doi.org/10.1002/path.4559
41. WOLF D, HOCHEGGER K, WOLF AMet al.: CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit ex-perimental anti-glomerular basement mem-brane glomerulonephritis in mice. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1360-70
42. RYU M, MIGLIORINI A, MIOSGE Net al.: Plasma leakage through glomerular base-ment membrane ruptures triggers the pro-liferation of parietal epithelial cells and crescent formation in non-inflammatory glo-merular injury. J Pathol 2012; 228: 482-94
43. JENNETTE JC, THOMAS DB: Crescentic glo-merulonephritis. Nephrol Dial Transplant2001; 16 (Suppl. 6): 80-2
44. JENNETTE JC: Rapidly progressive crescen-tic glomerulonephritis. Kidney Int 2003; 63: 1164-77. https:// doi.org/10.1046/j.1523-1755.
45. DUAN T, ZHU X, ZHAO Qet al.: Association of Bowman's capsule rupture with progno-sis in patients with lupus nephritis. J Neph-rol 2022; 35: 1193-204. https:// doi.org/10.1007/s40620-022-01316-x
46. L'IMPERIO V, PAGNI F: Unveiling the role of additional histological parameters in AN-CA-associated vasculitis. J Am Soc Nephrol2022; 33: 1226-7.
47. L'IMPERIO V, VISCHINI G, PAGNI F, FERRA-RO PM: Bowman's capsule rupture on renal biopsy improves the outcome prediction of ANCA-associated glomerulonephritis clas-sifications. Ann Rheum Dis 2022; 81: e95. https:// doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217979
48. SCHEER RL, GROSSMAN MA: Immune as-pects of the glomerulonephritis associated with pulmonary hemmorhage. Ann Intern Med 1964; 60: 1009-21.
49. WILSON CB, DIXON FJ: Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glo-merulonephritis. Kidney Int 1973; 3: 74-89.
50. KALLURI R, PETRIDES S, WILSON CB et al.: Anti-alpha1(IV) collagen autoantibodies associated with lung adenocarcinoma pre-senting as the Goodpasture syndrome. Ann Intern Med 1996; 124: 651-3.
51. SINICO RA, RADICE A, CORACE C, SABA-DINI E, BOLLINI B: Anti-glomerular base-ment membrane antibodies in the diagnosis of Goodpasture syndrome: a comparison of different assays. Nephrol Dial Transplant2006; 21: 397-401.

52. LITWIN CM, MOURITSEN CL, WILFAHRT PA, SCHRODER MC, HILL HR: Anti-glomer-ular basement membrane disease: role of enzyme-linked immunosorbent assays in di-agnosis. Biochem Mol Med 1996; 59: 52-6.
53. SALAMA AD, DOUGAN T, LEVY JBet al.: Goodpasture's disease in the absence of cir-culating anti-glomerular basement membrane antibodies as detected by standard tech-niques. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1162-7.
54. KÜHNL A, HARTWIG L, DÄHNRICH C, SCHLUMBERGER W: Serodiagnosis of anti-glomerular basement membrane disease us-ing a newly developed chemiluminescence immunoassay. Front Med (Lausanne) 2022; 9: 915754.
55. Salama AD, Dougan T, Levy JB, Cook HT, Morgan SH, Naudeer S, Maidment G, George AJ, Evans D, Lightstone L, Pusey CD: Goodpasture's disease in the absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies as detected by standard techniques. Am J Kidney Dis 39: 1162–1167, 2002
56. Moulis G, Huart A, Guitard J, Fortenfant F, Chauveau D: IgA-mediated anti-glomerular basement membrane disease: An uncommon mechanism of Goodpasture's syndrome. Clin Kidney J 5: 545–548, 2012
57. Ohlsson S, Herlitz H, Lundberg S, Selga D, Mölne J, Wieslander J, Segelmark M: Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies with predominance of subclass IgG4 and false-negative immunoassay test results in anti-glomerular basement membrane disease. Am J Kidney Dis 63: 289–293, 2014
58. Jennette JC, Thomas DB: Crescentic glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 16[Suppl 6]: 80–82, 2001
59. Fischer EG, Lager DJ: Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: A morphologic study of 80 cases. Am J Clin Pathol 125: 445–450, 2006
60. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD: Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern Med 134: 1033–1042, 2001
61. WILLAUER AN, PRAKASH B, SALUJA P, SCHULLER D: Anti-glomerular basement membrane (Goodpasture) disease exacerbat-ed by invasive pulmonary aspergillosis. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2020; 33: 616-8. https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1775480
62. CUI Z, ZHAO MH, SINGH AK, WANG HY: Antiglomerular basement membrane dis-ease with normal renal function. Kidney Int 2007; 72: 1403-8.
63. MCADOO SP, TANNA A, RANDONE Oet al.: Necrotizing and crescentic glomerulone-phritis presenting with preserved renal func-tion in patients with underlying multisystem autoimmune disease: a retrospective case series. Rheumatology (Oxford) 2015; 54: 1025-32
64. TROXELL ML, HOUGHTON DC: Atypical an-ti-glomerular basement membrane disease. Clin Kidney J 2016; 9: 211-21
65. NASR SH, COLLINS AB, ALEXANDER MPet al.: The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis. Kidney Int2016; 89: 897-908.
66. OHLSSON S, HERLITZ H, LUNDBERG S et al.: Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies with predominance of subclass IgG4 and false-negative immu-noassay test results in anti-glomerular base-ment membrane disease

67. SALAMA AD, DOUGAN T, LEVY JBet al.: Goodpasture's disease in the absence of cir-culating anti-glomerular basement membrane antibodies as detected by standard tech-niques. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1162-7.
68. JAYNE DR, MARSHALL PD, JONES SJ, LOCK-WOOD CM: Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. Kidney Int 1990; 37: 965-70. https://doi.org/10.1038/ki.1990.72
69. RUTGERS A, SLOT M, VAN PAASSEN P, vanBREDA VRIESMAN P, HEERINGA P, TER-VAERT JWC: Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myelop-eroxidase-ANCAs in crescentic glomerulo-nephritis. Am J Kidney Dis 2005; 46: 253-62
70. NISHIBATA Y, NONOKAWA M, TAMURA Yet al.: Possible implication of intermolecular epitope spreading in the production of anti-glomerular basement membrane antibody in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-asso-ciated vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2022; 40: 691-704.
71. LI JN, CUI Z, WANG Jet al.: Autoantibodies against linear epitopes of myeloperoxidase in anti-glomerular basement membrane dis-ease. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11: 568-75.
72. HU X, SHEN C, MENG Tet al.: Clinical fea-tures and prognosis of MPO-ANCA and an-ti-GBM double-seropositive patients. Front Immunol 2022; 13: 991469.
73. YOO BW, AHN SS, JUNG SM, SONG JJ, PARK YB, LEE S-W: Double positivity for antineu-trophil cytoplasmic antibody (ANCA) and anti-glomerular basement membrane anti-body could predict end-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis: a monocentric pilot study. Clin Rheumatol 2020; 39: 831-40.
74. SANO T, KAMATA K, SHIGEMATSU H, KOBAYASHI Y: A case of anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis superimposed on membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1238-41. https://doi.org/10.1093/ndt/15.8.1238
75. BASFORD AW, LEWIS J, DWYER JP, FOGO AB: Membranous nephropathy with cres-cents. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 1804-8.
76. JIA X, HU S, CHEN Jet al.: The clinical and immunological features of patients with combined anti-glomerular basement mem-brane disease and membranous nephropa-thy. Kidney Int 2014; 85: 945-52.
77. KALLURI R, WEBER M, NETZER KO, SUN MJ, NEILSON EG, HUDSON BG: COL4A5 gene deletion and production of post-trans-plant anti-alpha 3(IV) collagen alloantibod-ies in Alport syndrome. Kidney Int 1994; 45: 721-6. https://doi.org/10.1038/ki.1994.96
78. NOZU K, NAKANISHI K, ABE Yet al.: A review of clinical characteristics and ge-netic backgrounds in Alport syndrome. Clin Exp Nephrol 2019; 23: 158-68
79. RASSOUL Z, AL-KHADER AA, AL-SU-LAIMAN M, DHAR JM, COODE P: Recurrent allograft antiglomerular basement mem-brane glomerulonephritis in a patient with Alport's syndrome. Am J Nephrol 1990; 10: 73-6.
80. BYRNE MC, BUDISAVLJEVIC MN, FAN Z, SELF SE, PLOTH DW: Renal transplant in pa-tients with Alport's syndrome. Am J Kidney Dis 2002; 39: 769-75.
81. BROWNE G, BROWN PAJ, TOMSON CRVet al.: Retransplantation in Alport post-trans-plant anti-GBM disease. Kidney Int 2004; 65: 675-81. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00428.x

82. FERVENZA FC, TERREROS D, BOUTAUD Aet al.: Recurrent Goodpasture's disease due to a monoclonal IgA-kappa circulating an-tibody. Am J Kidney Dis 1999; 34: 549-55.
83. BORDER WA, BAEHLER RW, BHATHENA D, GLASSOCK RJ: IgA antibasement membrane nephritis with pulmonary hemorrhage. Ann Intern Med 1979; 91: 21-5.
84. GHOHESTANI RF, ROTUNDA SL, HUDSON Bet al.: Crescentic glomerulonephritis and subepidermal blisters with autoantibodies to α5 and α6 chains of Type IV collagen. Lab Invest 2003; 83: 605-11.
85. STAVE GM, CROKER BP: Thrombotic mi-croangiopathy in anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. Arch Pathol Lab Med 1984; 108: 747-51.
86. TOROK N, NIAZI M, AL AHWEL Y, TALEB M, TAJI J, ASSALY R: Thrombotic thrombocyto-penic purpura associated with anti-glomer-ular basement membrane disease. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 3446-9.
87. WATANABE H, KITAGAWA W, SUZUKI Ket al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with rapidly progressive glo-merulonephritis with both anti-glomerular basement membrane antibodies and myelop-eroxidase anti-neutrophil cytoplasmic anti-bodies. Clin Exp Nephrol 2010; 14: 598-601.
88. VEGA-CABRERA C, DEL PESO G, BAJO Aet al.: Goodpasture's syndrome associated with thrombotic thrombocytopenic purpura secondary to an ADAMTS-13 deficit. Int Urol Nephrol 2013; 45: 1785-9
89. GEORGE JN: Thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2006; 354: 1927-35.
90. LI Z, RICHARDS S, SURKS HK, JACOBS A, PANZARA MA: Clinical pharmacology of alemtuzumab, an anti-CD52 immunomodu-lator, in multiple sclerosis. Clin Exp Immu-nol 2018; 194: 295-314
91. CLATWORTHY MR, WALLIN EF, JAYNE DR: Anti-glomerular basement membrane disease after alemtuzumab. N Engl J Med2008; 359: 768-9.
92. HARRIGAN AM, WEST ML, GELDENHUYS L, POYAH P: Renal-limited antiglomeru-lar basement membrane disease related to alemtuzumab: a case report. Can J Kidney Health Dis 2020; 7: 2054358120962680.
93. MEYER D, COLES A, OYUELA P, PURVIS A, MARGOLIN DH: Case report of anti-glomer-ular basement membrane disease following alemtuzumab treatment of relapsing-remit-ting multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2013; 2: 60-3.
94. NILSSEN DE, TALSETH T, BRODWALL EK: The many faces of Goodpasture's syndrome. Acta Med Scand 1986; 220: 489-91
95. THOMSON B, JOSEPH G, CLARK WFet al.: Maternal, pregnancy and fetal outcomes in de novo anti-glomerular basement mem-brane antibody disease in pregnancy: a systematic review. Clin Kidney J 2014; 7: 450-6.
96. QIN J, SONG G, LIU Q: Goodpasture's syn-drome in early pregnancy: A case report. Exp Ther Med 2018;15:407–11.
97. SUGAWARA H, TAKIZAWA H, SHIMAMURA Y, MONIWA N, HASEGAWA K, OGAWA Y: Anti-glomerular basement membrane dis-ease accompanied by systemic lupus erythe-matosus presenting central nervous system involvement. CEN Case Rep 2016; 6: 1-4
98. BOURSE CHALVON N, ORQUEVAUX P, GIU-STI Det al.: Absence of anti-glomerular basement membrane antibodies in 200 pa-tients with systemic lupus erythematosus with or without lupus nephritis: results of the GOODLUPUS study. Front Immunol2020; 11: 597863

99. KORBET SM, SCHWARTZ MM, EVANS J, LEWIS EJ: Severe lupus nephritis: racial dif-ferences in presentation and outcome. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 244-54.
100. MORONI G, PONTICELLI C: Rapidly progres-sive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. Autoimmun Rev 2014; 13: 723-9.
101. LOCKWOOD CM, REES AJ, PEARSON TA, EVANS DJ, PETERS DK, WILSON CB: Im-munosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. Lancet 1976; 1: 711-5. https:// doi.org/10.1016/s0140-6736(76)93089-0
102. Kidney disease: Improving Global Out-comes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical practice guide-line for the management of glomerular dis-eases. Kidney Int 2021; 100(4S): S1-S276.
103. PUSEY CD: Anti-glomerular basement membrane disease. Kidney Int 2003; 64: 1535-50.
104. SIMPSON IJ, DOAK PB, WILLIAMS LC et al.: Plasma exchange in Goodpasture's syn-drome. Am J Nephrol 1982; 2: 301-11
105. CUI Z, ZHAO J, JIA X-Yet al.: Anti-glomer-ular basement membrane disease: outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study. Medi-cine (Baltimore) 2011; 90: 303-11.
106. JOHNSON JP, MOORE J, AUSTIN HA, BALOW JE, ANTONOVYCH TT, WILSON CB: Therapy of anti-glomerular basement membrane an-tibody disease: analysis of prognostic sig-nificance of clinical, pathologic and treat-ment factors. Medicine (Baltimore) 1985; 64: 219-27. https:// doi.org/10.1097/00005792-198507000-00003
107. BIESENBACH P, KAIN R, DERFLER K et al.: Long-term outcome of anti-glomerular base-ment membrane antibody disease treated with immunoadsorption. PLoS One 2014; 9: e103568. https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0103568
108. ZHANG Y, TANG Z, CHEN D, GONG D, JI D, LIU Z: Comparison of double filtration plas-mapheresis with immunoadsorption therapy in patients with anti-glomerular basement membrane nephritis. BMC Nephrol 2014; 15:1 28.
109. MORI M, NWAOGWUGWU U, AKERS GR, MCGILL RL: Anti-glomerular basement membrane disease treated with mycophe-nolate mofetil, corticosteroids, and plasma-pheresis. Clin Nephrol 2013; 80: 67-71.
110. GARCÍA-CANTÓN C, TOLEDO A, PALOMAR Ret al.: Goodpasture's syndrome treated with mycophenolate mofetil. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 920-2
111. KIYKIM AA, HOROZ M, GOK E: Successful treatment of resistant antiglomerular base-ment membrane antibody positivity with mycophenolic acid. Intern Med 2010; 49: 577-80.
112. PIERPONT TM, LIMPER CB, RICHARDS KL: Past, present, and future of rituximab - the world's first oncology monoclonal antibody therapy. Front Oncol 2018; 8: 163
113. TOUZOT M, POISSON J, FAGUER Set al.: Rituximab in anti-GBM disease: A retro-spective study of 8 patients. J Autoimmun2015; 60: 74-9.
114. JAIN R, DGHEIM H, BOMBACK AS: Rituxi-mab for anti–glomerular basement mem-brane disease. Kidney Int Rep 2018; 4: 614-8.
115. RAFAT C, LUQUE Y: IdeS in anti-glomerular basement membrane disease: is this the new deal? Kidney Int 2019; 96: 1068-70.
116. YANG R, OTTEN MA, HELLMARK Tet al.: Successful treatment of experimental glo-merulonephritis with IdeS and EndoS, IgG-degrading streptococcal enzymes. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 2479-86.

117. SOVERI I, MÖLNE J, UHLIN Fet al.: The IgG-degrading enzyme of Streptococ-cus pyogenes causes rapid clearance of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with refractory anti-glomerular basement membrane disease. Kidney Int2019; 96: 1234-8.
118. UHLIN F, SZPIRT W, KRONBICHLER Aet al.: Endopeptidase cleavage of anti-glomerular basement membrane antibodies in vivo in se-vere kidney disease: an open-label phase 2a study. J Am Soc Nephrol 2022; 33: 829-38.
119. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD: Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern Med 134: 1033–1042, 2001
120. Alchi B, Griffiths M, Sivalingam M, Jayne D, Farrington K: Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: Clinicopathologic analysis of a two-centre cohort. Nephrol Dial Transplant 30: 814–821, 2015
121. Laczika K, Knapp S, Derfler K, Soleiman A, Hörl WH, Druml W: Immunoadsorption in Goodpasture's syndrome. Am J Kidney Dis 36: 392–395, 2000
122. 15. Tang W, McDonald SP, Hawley CM, Badve SV, Boudville NC, Brown FG, Clayton PA, Campbell SB, de Zoysa JR, Johnson DW: Anti-glomerular basement membrane antibody disease is an uncommon cause of end-stage renal disease. Kidney Int 83: 503–510, 2013
123. Lazor R, Bigay-Gamé L, Cottin V, Cadranel J, Decaux O, Fellrath JM, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERMOP); Swiss Group for Interstitial and Orphan Lung Diseases (SIOLD): Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: A series of 28 cases. Medicine (Baltimore) 86: 181–193, 2007
124. Liu P, Waheed S, Boujelbane L, Maursetter LJ: Multiple recurrences of anti-glomerular basement membrane disease with variable antibody detection: Can the laboratory be trusted? Clin Kidney J 9: 657–660, 2016
125. Gu B, Magil AB, Barbour SJ: Frequently relapsing anti-glomerular basement membrane antibody disease with changing clinical phenotype and antibody characteristics over time. Clin Kidney J 9: 661–664, 2016
126. Choy BY, Chan TM, Lai KN: Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. Am J Transplant 6: 2535–2542, 2006
127. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2: 139–274, 2012
128. Tang W, McDonald SP, Hawley CM, Badve SV, Boudville NC, Brown FG, Clayton PA, Campbell SB, de Zoysa JR, Johnson DW: Anti-glomerular basement membrane antibody disease is an uncommon cause of end-stage renal disease. Kidney Int 83: 503–510, 2013
129. Briggs JD, Jones E; Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association: Renal transplantation for uncommon diseases. Nephrol Dial Transplant 14: 570–575, 1999.
130. Suzuki, T.; Iyoda, M.; Shibata, T.; Ohtaki, H.; Matsumoto, K.; Shindo-Hirai, Y.; Kuno, Y.; Wada, Y.; Yamamoto, Y.; Kawaguchi, M.; et al. Therapeutic Effects of Human Mesenchymal Stem Cells in Wistar-Kyoto Rats with Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis. PLoS ONE 2013, 8, e67475. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

131. Furuhashi, K.; Tsuboi, N.; Shimizu, A.; Katsuno, T.; Kim, H.; Saka, Y.; Ozaki, T.; Sado, Y.; Imai, E.; Matsuo, S.; et al. Serum-Starved Adipose-Derived Stromal Cells Ameliorate Crescentic GN by Promoting Immunoregulatory Macrophages. J. Am. Soc. Nephrol. 2013, 24, 587–603. [Google Scholar] [CrossRef]
132. Li, Y.; Yan, M.; Yang, J.; Raman, I.; Du, Y.; Min, S.; Fang, X.; Mohan, C.; Li, Q.Z. Glutathione S-Transferase Mu 2-Transduced Mesenchymal Stem Cells Ameliorated Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody-Induced Glomerulonephritis by Inhibiting Oxidation and Inflammation. Stem Cell Res. Ther. 2014, 5, 19. [Google Scholar] [CrossRef]
133. Li, Y.; Raman, I.; Du, Y.; Yan, M.; Min, S.; Yang, J.; Fang, X.; Li, W.; Lu, J.; Zhou, X.J.; et al. Kallikrein Transduced Mesenchymal Stem Cells Protect against Anti-GBM Disease and Lupus Nephritis by Ameliorating Inflammation and Oxidative Stress. PLoS ONE 2013, 8, e67790. [Google Scholar] [CrossRef]
134. Iseri, K.; Iyoda, M.; Ohtaki, H.; Matsumoto, K.; Wada, Y.; Suzuki, T.; Yamamoto, Y.; Saito, T.; Hihara, K.; Tachibana, S.; et al. Therapeutic Effects and Mechanism of Conditioned Media from Human Mesenchymal Stem Cells on Anti-GBM Glomerulonephritis in WKY Rats. Am. J. Physiol. Ren. Physiol. 2016, 310, F1182–F1191. [Google Scholar] [CrossRef]
135. Wassmer, C.H.; Berishvili, E. Immunomodulatory Properties of Amniotic Membrane Derivatives and Their Potential in Regenerative Medicine. Curr. Diab. Rep. 2020, 20, 31. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
136. Gramignoli, R. Therapeutic Use of Human Amnion-Derived Products: Cell-Based Therapy for Liver Disease. Curr. Pathobiol. Rep. 2016, 4, 157–167. [Google Scholar] [CrossRef]
137. Strom, S.C.; Gramignoli, R. Human Amnion Epithelial Cells Expressing HLA-G as Novel Cell-Based Treatment for Liver Disease. Hum. Immunol. 2016, 77, 734–739. [Google Scholar] [CrossRef]