

سندرم نفروتیک در بیماران بزرگسال مبتلا به عفونت COVID-19 یا واکسن پس از COVID-19

یک مرور سیستماتیک: سندرم نفروتیک وضعیتی است که با آسیب به سلول های پادوسیت مشخص می شود که منجر به پروتئینوری قابل توجه، ادم، چربی خون و افزایش انعقاد می شود. عفونت ها و بدخیمی ها اغلب با سندرم نفروتیک همراه هستند. ویروس COVID-19 با چندین تظاهرات غیر معمول شامل عفونت های تنفسی فوقانی و آسیب حاد کلیه همراه است. با توجه به اینکه COVID-19 باعث تغییرات التهابی سیستمیک می شود، به نظر می رسد که ممکن است منجر به سندرم نفروتیک شود. این مطالعه با هدف بررسی وجود ارتباط بین COVID-19 و انواع مختلف سندرم های نفروتیک انجام شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از (SPSS) Statistical Package for Social Sciences، IBM Corp.، Armonk، نیویورک، ایالات متحده آمریکا) انجام شد.

ما یک جستجوی سیستماتیک در پایگاه های اطلاعاتی PubMed/Medline و Embase با استفاده از سرفصل های موضوعی پزشکی (MeSH) و کلمات کلیدی معمولی مرتبط با COVID-19 و سندرم نفروتیک، از جمله انواع مختلف سندرم های نفروتیک، انجام دادیم. جستجو در 17 دسامبر 2021 انجام شد. ما کیس ریپورت ها و مجموعه ای از بیماران بزرگسال که در مدت کوتاهی پس از عفونت یا واکسیناسیون یافته های نشان دهنده سندرم نفروتیک داشتند، اضافه کردیم. ما موارد مربوط به کودکان، زنان باردار، مقالاتی که به زبان هایی غیر از انگلیسی نوشته شده بودند و مواردی که قابل بازیابی نبودند را حذف کردیم. ارتباط و کیفیت مقالات شناسایی شده مورد ارزیابی قرار گرفت.

ما 32 مقاله را در این مطالعه گنجانیدیم که عمدتاً شامل کیس ریپورت های موردی و سریال بوده است. در مطالعه ما، کووید-19 و واکسن کووید-19 با ایجاد سندرم نفروتیک (عمدتاً فرم در حال کلاپس گلوبرولولواسکلروز سگمنتال کانونی) مرتبط بوده است، اگرچه اشکال دیگری نیز مشاهده شده است. در تاریخچه بیمار، تظاهرات بالینی، دوره های بالینی یا رژیم های درمانی سازگار کمی وجود داشت، اگرچه به نظر می رسد

که اکثر این اختلالات در نهایت برطرف شدند اما قبل از اینکه بتوان به نتایج قطعی تری رسید، موارد بیشتری باید گزارش و تجزیه و تحلیل شود.

در نتیجه، سندرم نفروتیک یک عارضه احتمالی عفونت COVID-19 و واکسن COVID-19 است و باید در بیمارانی که ادم های شروع ناگهانی یا بدتر شدن عملکرد کلیه را نشان می دهند در نظر گرفته شود. در حالی که اکثر موارد به درمان استاندارد پاسخ می دهند اما زمانی که داده های بیشتری در دسترس قرار گرفت، باید دستورالعمل های واضح تری ایجاد شود.

مقدمه و پیشینه

شیوع پنومونی با علت ناشناخته در دسامبر 2019 در ووهان چین کشف شد. نمونه هایی از بیماران مبتلا به دست آمد و تجزیه و تحلیل مولکولی یک ویروس کرونای جدید را نشان داد که در ابتدا nCoV-2019 نام داشت و متعاقباً توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) به COVID-19 تغییر نام داد. این سویه جدید کروناویروس هفتمین عضو از خانواده coronaviridae است که می تواند انسان را آلوده کند. این یک ویروس بسیار بیماری زا و مسری است که سازمان بهداشت جهانی را بر آن داشت تا در 30 ژانویه 2020 آن را به عنوان یک وضعیت اضطراری عمومی و نگرانی بین المللی و تا 11 مارس 2020 یک بیماری همه گیر اعلام کند. علاوه بر این، تا 8 اگوست 2022، 591,407,978 مورد تایید شده کووید-19 در سراسر جهان ثبت شده است که 6,442,204 مورد مرگ گزارش شده است. اگرچه چندین مسیر انتقال شناخته شده است اما قطرات تنفسی و تماس نزدیک راه های اصلی انتقال هستند. شایع ترین علائم تظاهر کننده تب، از دست دادن بویایی، سرفه و خستگی است و درصد کمی از بیماران با آسیب شدید اندام و/یا مرگ مراجعه می کنند.

از آغاز همه گیری، اقدامات متعددی برای کاهش شیوع ویروس اجرا شده است، از جمله فاصله گذاری اجتماعی، استفاده از ماسک و قرنطینه های منطقه ای. علاوه بر این، چندین درمان مورد مطالعه قرار گرفت، مانند داروهای ضد ویروسی (یعنی لوپیناویر، ریتوناویر و رمدسیویر) که تا حدی اثربخشی در برابر ویروس نشان دادند، و تعدیل کننده های ایمنی (به عنوان مثال، توسیلیزوماب، اکولیزوماب، دگزامتازون، کلشی سین) که به نظر می رسد حالت پراالتهابی را که ثانویه به طوفان سیتوکین ناشی از این بیماری ویروسی است را کاهش می دهند. با این حال، از آنجایی که هیچ دارویی وجود ندارد که مستقیماً ویروس را از بین ببرد، واکسن ها آخرین امید برای

متوقف کردن این بیماری همه گیر شدند. در نتیجه، سازمان غذا و دارو (FDA) مجوز استفاده اضطراری برای واکسن (Pfizer-BioNTech (Cominarty/BNT162b2 را در 11 دسامبر 2020 صادر کرد. برای واکسن مدرنا (mRNA-1273) در 18 دسامبر 2020؛ و برای واکسن جانسون جانسون (JNJ-78436735) در 27 فوریه 2021.

Pfizer-BioNTech و Moderna که به ترتیب دارای اثربخشی 95٪ و 94.1٪ هستند، واکسن‌های پیام‌رسان ریبونوکلیک اسید (mRNA) هستند که باعث ایجاد پاسخ ایمنی در برابر پروتئین اسپایک COVID-19 می‌شوند. واکسن‌ها mRNA حاوی نانوذرات لیپیدی هستند که از طریق اندوسیتوز وارد سلول می‌شوند. هنگامی که mRNA در سیتوپلاسم قرار می‌گیرد، از آندوزوم و نانوذره لیپیدی که mRNA را از تخریب محافظت می‌کند، می‌گریزد و توسط ریبوزوم‌ها به پروتئین اسپایک تبدیل می‌شود. بعداً، پروتئین اسپایک یکی از دو مسیر را دنبال می‌کند: 1) تا حدی در پروتئازوم‌ها به پپتیدها تجزیه می‌شود، سپس برای تعامل با سلول‌های ایمنی روی کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC) کلاس I بارگذاری می‌شود. یا 2) در فضای خارج سلولی ترشح می‌شود، از طریق اندوسیتوز به سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن وارد می‌شود، در MHC کلاس II نمایش داده می‌شود و به سلول‌های ایمنی ارائه می‌شود که شروع به تولید آنتی‌بادی علیه COVID-19 می‌کنند. واکسن جانسون جانسون یک واکسن ناقل ویروسی با اثربخشی 66.3 درصد است که از یک ویروس مهندسی شده با تکثیر برای بیان توالی ژنتیکی آنتی‌ژن مورد نظر در سلول‌های میزبان استفاده می‌کند.

شایع‌ترین عوارض جانبی واکسن کووید-19 شامل درد، تورم و قرمزی در بازوی محل تزریق واکسن و همچنین خستگی، درد عضلانی، سردرد، تب، لرز و حالت تهوع است. علاوه بر این، عوارض جانبی شدید کمتری مانند سندرم نفروتیک که شرایطی بالینی است با پروتئینوری، هیپوآلبومینمی، ادم و چربی خون و سایر عوارض نیز به چشم می‌خورد. این مرور سیستماتیک چندین مورد از سندرم نفروتیک را نشان می‌دهد که پس از عفونت با کووید یا واکسیناسیون ایجاد می‌شود. اگرچه مکانیسم دقیق سندرم نفروتیک در این شرایط هنوز مشخص نشده است اما شکل‌گیری فرضیه‌های مرتبط در حال افزایش است. ارزیابی میکروسکوپی نمونه‌های کلیه در برخی از بیماران ذرات کروی شبیه ویروس را در سیتوپلاسم پودوسیت‌ها نشان داده است که نشان‌دهنده یک اثر سیتوپاتیک مستقیم ویروسی، مشابه گلمرولوپاتی مرتبط با HIV است. فرضیه دیگر این است که گیرنده‌های آنزیم 2 مبدل آنژیوتانسین (که به تهاجم کووید-19 به سلول‌های هدف کمک می‌کنند) موجود در پودوسیت‌ها و لوله‌های پیچ‌خورده پروگزیمال می‌توانند تمایل این سلول‌ها را به تأثیرپذیری توضیح دهند. بنابراین، پزشکان باید ارتباط احتمالی بین سندرم نفروتیک و عفونت / واکسیناسیون کووید-19 را در نظر بگیرند تا بتوانند نسبت به وجود علائم هوشیار باشند و برای مدیریت مناسب آماده باشند.

مرور

مواد و روش ها

این مقاله از دستورالعمل‌های گزارش‌دهی ترجیحی برای بررسی‌های سیستماتیک و متاآنالیز (PRISMA) برای بررسی‌های سیستماتیک پیروی می‌کند. یک جستجوی متون سیستماتیک با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed/Medline و Embase انجام شد. جستجو از ابتدا تا 17 دسامبر 2021 انجام شد. از استراتژی جستجوی زیر و ترکیبی از عبارات و کلمات کلیدی معمولی عناوین موضوع پزشکی (MeSH) استفاده شد: ("COVID-19"[Mesh] یا "SARS-CoV-2"[Mesh] یا «واکسن‌های COVID-19» [مش] یا «واکسن BNT162» [مش] یا «واکسن nCoV mRNA-1273-2019» [مش] یا «Ad26COVS1»[Mesh] یا «COVID19» یا «COVID» یا «2019 COVID» یا «کرونا ویروس جدید» یا «SARS-CoV-2» یا «کروناویروس جدید» یا «COVID2019» یا «واکسن‌های COVID2019» یا «واکسن‌های mRNA» یا «واکسن‌های کروناویروس» یا «واکسن‌های SARS-CoV-2» یا «Pfizer» واکسن " یا "واکسن Pfizer-BioNTech" یا "واکسن مدرنا" یا "واکسن یانسن" یا "واکسن جانسون و جانسون" و ("سندرم نفروتیک" [مش] یا "گلوبومرولواسکلروز، بخش کانونی" [مش] یا "نفروسیس" لیپوئید» [مش] یا «گلوبومرولونفریت، غشایی» [مش] یا «سندرم نفروتیک» یا «گلوبومرولوسکلروزیس سگمنتال کانونی» یا «گلوبومرولونفریت اسکروزان کانونی» یا «FSGS» یا «بیماری با تغییرات حداقلی» یا «نفیل بافتی غشایی»).

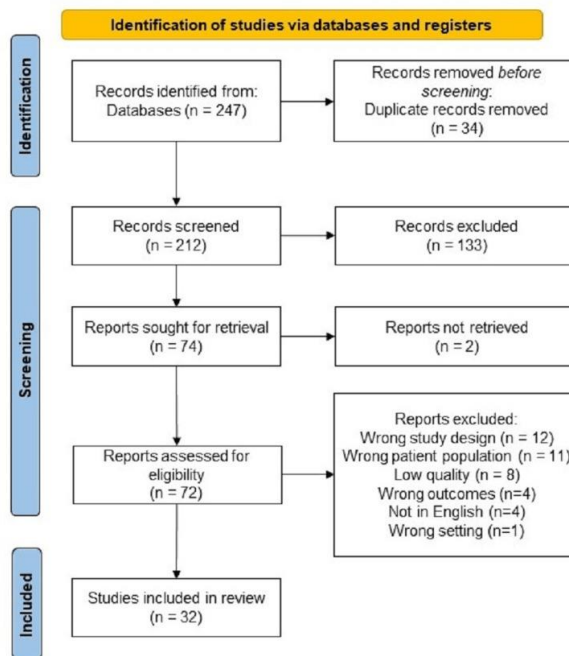
نتایج به پلتفرم Covidence منتقل شد که موارد تکراری را به طور خودکار حذف کرد. دو داور مستقل مقالات را در دو مرحله ارزیابی کردند، ابتدا تنها با بررسی عناوین و چکیده‌ها و سپس تجزیه و تحلیل متن کامل. تضادها از طریق ارتباط مستقیم بین داوران یا با رای داور سوم حل شد. ما تمام موارد سندرم نفروتیک از قبل موجود و موارد مربوط به کودکان یا زنان باردار را حذف کردیم. ما همچنین مقالاتی را که به زبان‌های دیگری

غیر از انگلیسی نوشته شده بودند حذف کردیم. مطالعه ما گزارش‌های موردی، سری‌های موردی، مطالعات مقطعی، مورد شاهدی آینده‌نگر و گذشته‌نگر و مطالعات کوهورت را شامل شد. مرورها و متاآنالیزها حذف شدند. ارزیابی کیفیت با استفاده از مقیاس نیوکاسل-اتاوا برای مطالعات مورد-شاهدی و کوهورت و "چک لیست گزارش‌های موردی - موسسه جوآنا بریگز" برای گزارش‌های موردی و کیس ریپورت‌های سریال انجام شد. ما مطالعاتی را وارد کردیم که در هر مقیاس حداقل دو امتیاز کمتر از حداکثر داشتند. چکیده‌ها در صورتی گنجانده می‌شدند که شرایط کیفی مشابه نسخه‌های اصلی را داشته باشند. برای استخراج داده‌ها از یک بستر گسترده استفاده شد و ویژگی‌های مرتبط ارائه‌های بیماران، مقادیر آزمایشگاهی و دوره‌های بیماری همانطور که در مطالعه اصلی گزارش شده بود، ثبت شد. در صورت امکان، مقادیر آزمایشگاهی به واحدهای ایالات متحده تبدیل شد. سپس داده‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و به صورت توصیفی گزارش شد. میانگین و انحراف معیار برای متغیرهای عددی با استفاده از نرم افزار SPSS محاسبه شد. یافته‌ها در جداول ایجاد شده ارائه شد. هیچ فرضی انجام نشد و هر داده‌ای که مستقیماً گزارش نشده بود به عنوان غیرقابل اجرا ثبت شد (NA). هر تجزیه و تحلیل فقط در میان مطالعاتی انجام شد که در آن متغیر مورد نظر گزارش شده بود.

نتایج

در مجموع 247 مطالعه از پایگاه داده‌های Medline/PubMed و Embase وارد شد و 34 مورد تکراری حذف شد و 212 مطالعه برای غربالگری باقی ماند. دو بازبین مستقل 133 مورد از این مطالعات را نامربوط تشخیص دادند، و 74 مورد برای متن کامل غربالگری شدند. از این تعداد، 32 مورد در تحلیل نهایی قرار گرفتند (شکل 1). ما 12 مطالعه را حذف کردیم زیرا طرح‌های مطالعه نادرست بودند، 11 مطالعه را به دلیل اینکه مربوط به جامعه آماری نادرستی بود و هشت مورد را به دلیل اینکه الزامات ارزیابی کیفیت را برآورده نمی‌کردند حذف کردیم. دلایل بیشتر حذف نیز شامل نتایج متفاوتی نسبت به آنچه در حال مطالعه ماست بود مثل زبان‌هایی غیر از انگلیسی، جمعیت اطفال و نداشتن اطلاعات بعدی بود. هیچ سوگیری آشکاری شناسایی نشد. ما داده‌ها را در یک صفحه گسترده استخراج کردیم و اطلاعات دموگرافیک (سن، جنسیت، قومیت)، سابقه پزشکی مرتبط (سابقه بیماری مزمن کلیوی (CKD)، بدخیمی‌ها، عفونت‌های مزمن، استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، پیوند کلیه)، داده‌های آزمایشگاهی مربوطه در مورد تظاهر و در ابتدا (کراتینین سرم، آلبومین سرم، پروتئین ادرار)، دوره بیماری، از جمله تعداد جلسات همودیالیز، تعداد پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) و تعداد درمان‌های مربوطه تجویز شده را جمع‌آوری کردیم. داده‌های پیگیری شامل بررسی وجود نیاز

به همودیالیز و بررسی کراتینین سرم و پروتئین ادرار در هنگام ترخیص بود. همه واحدها به واحدهایی که معمولاً در ایالات متحده استفاده می شوند تبدیل شدند. برای برخی از متغیرها، تبدیل غیرممکن بود و همانطور که در مطالعه اصلی گزارش شده بود، ثبت شدند.



شکل 1

در مجموع 76 بیمار در این مطالعه وارد شدند که 56 نفر (73/3٪) مرد و 20 نفر (26/3٪) زن بودند. میانگین سنی نمونه 52.7 ± 16.4 سال و بین 19 تا 83 سال است (جدول 1).

Quantitative analysis of included studies

N: Total number of patients, SD: Standard deviation

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean±SD
Age (in years)	76	64	19	83	52.74±16.46
Days till onset	38	119	1	120	9.71±19.38
Serum albumin	66	4	1	5	2.18±0.96
Baseline creatinine	55	2.57	0.6	3.17	1.26±0.52
Creatinine	70	19.4	0.6	20	5.13±4.41
Follow-up time	61	239	1	240	43.21±38.88
Creatinine at last follow-up	41	15.9	0.7	16.6	2.95±3.23

شایع ترین نژادها در بین بیماران به شرح زیر است: 35 (46.1٪) بیمار آفریقایی آمریکایی و 19 (25٪) بیمار قفقازی. در مجموع 50 نفر (65.8٪) عفونت COVID-19 را تأیید کرده بودند و 46 (92٪) علامتدار بودند. 26 بیمار (34.2٪) واکسن کووید-19 را دریافت کرده بودند. علائم بعد از اولین دوز واکسن در 15 نفر (19٪) و بعد از دوز دوم در 10 نفر (13/2٪) شروع شد.

پنج بیمار (6.6٪) سابقه پیوند کلیه داشتند. عفونت مزمن در شش مورد (7.9٪) (ویروس هپاتیت C (HCV)، ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)، ویروس هپاتیت B (HBV)، مالاریا، شیستوزومیازیس و عفونت استرپتوکوک گزارش شد. 56 بیمار (73.3٪) فاقد CKD، CKD 12 (15.7٪) گزارش شده بودند و 8 مورد دچار (10.5٪) به بیماری کلیوی مرحله نهایی (ESRD) گزارش شده بودند. سه بیمار سرطان پروستات داشتند. دو مورد سرطان دهانه رحم و یک مورد مایکوزیس قارچی پوستی وجود داشت. استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) تنها در یک مورد گزارش شده است.

از بین 76 مورد گزارش شده، تنها در 38 مورد، فاصله بین عفونت یا واکسیناسیون و شروع سندرم نفروتیک گزارش شده است. میانگین فاصله 19.37 ± 9.71 روز است. این از یک روز تا چهار ماه متغیر است. فقط یک بیمار نیاز به بستری در مراقبت های ویژه داشت. در زمان ارائه، 36 بیمار آسیب حاد کلیه (AKI) داشتند. بیست و هفت (35.5٪) از بیماران با ادم مراجعه کردند. هر دو AKI و پروتئینوری در 15 بیمار (19.7٪) مشاهده شد. سه بیمار با هماچوری شدید مراجعه کردند. دو بیمار با آنوری/الیگوری و یک بیمار با آناسارکا (جدول 2).

Table 2

First nephrotic symptoms

AKI: Acute kidney injury, HTN: Hypertension, NA: Not available

First nephrotic symptoms	Frequency (%)
Abdominal pain, nausea, anorexia	1 (1.3%)
Abdominal pain, vomiting, AKI	1 (1.3%)
AKI	13 (17.1%)
AKI, hematuria, proteinuria	1 (1.3%)
AKI, proteinuria	13 (17.1%)
AKI, skin rash	1 (1.3%)
Anasarca	1 (1.3%)
Anuria	1 (1.3%)
Edema	20 (26.3%)
Edema, AKI	5 (6.6%)
Edema, weight gain	1 (1.3%)
Elevated creatinine	1 (1.3%)
Gross hematuria	3 (3.9%)
HTN	1 (1.3%)
HTN, edema	1 (1.3%)
Hypoxia	1 (1.3%)
Joint pain, proteinuria	1 (1.3%)
NA	6 (7.9%)
Oliguria	1 (1.3%)
Proteinuria	1 (1.3%)
Proteinuria, AKI	2 (2.6%)
Total	76 (100%)

جدول 2

میانگین سطح آلبومین سرم در گروه بیماران $2/18 \pm 0/96$ گرم در دسی لیتر بود. میانگین غلظت پایه کراتینین برای بیماران شرکت کننده در این مطالعه 1.25 ± 0.51 میلی گرم در دسی لیتر است. میانگین سطح کراتینین سرم 5.13 ± 4.41 میلی گرم در دسی لیتر است. بیوپسی کلیه نشان داد که دو بیمار دارای غشای پایه ضد گلومرولی (GBM) و 24 بیمار دارای گلومرولواسکلروز سگمنتال کانونی در حال فروپاشی (FSGS) بودند. سیزده بیمار بیماری حداقل تغییر (MCD) داشتند. 9 بیمار نفروپاتی غشایی داشتند. پنج بیمار نفروپاتی ایمونوگلوبولین A (IgA) داشتند (جدول (جدول 3). درمان کووید-19 شامل توسیلیزوماب برای شش بیمار، هیدروکسی کلروکین برای هفت بیمار، پلاسما برای یک بیمار و استروئید برای 9 بیمار بود.

Table 3

Biopsy Findings

GBM: Glomerular basement membrane, ATI: Acute tubular injury, FSGS: Focal segmental glomerulosclerosis, ATN: Acute tubular necrosis, IgAN: IgA Nephropathy, AIN: Acute interstitial nephritis, MCD: Minimal change disease, MPO-ANCA: Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibodies

Biopsy Findings	Frequency (%)
Anti-GBM	2 (2.6%)
ATI	5 (6.6%)
Collapsing FSGS	14 (18.4%)
Collapsing FSGS, ATN	9 (11.8%)
Collapsing FSGS, membranous nephropathy, ATN	1 (1.3%)
Diabetic glomerulosclerosis, ATN	3 (3.9%)
FSGS	7 (9.2%)
Glomerular sclerosis	1 (1.3%)
Henoch-Schoenlein purpura nephritis, ATN	1 (1.3%)
IgAN	4 (5.3%)
IgAN, AIN	1 (1.3%)
Infarction	1 (1.3%)
Lupus nephritis	1 (1.3%)
MCD	13 (17.1%)
Membranous nephropathy	7 (9.2%)
Membranous nephropathy, ATN	1 (1.3%)
MPO-ANCA	1 (1.3%)
Not done	1 (1.3%)
Podocyte effacement	2 (2.6%)
T-cell mediated rejection	1 (1.3%)
Total	76 (100%)

جدول 3

برای درمان سندرم نفروتیک، به 9 بیمار مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)، به هشت بیمار دیورتیک و پنج بیمار مورد همودیالیز قرار گرفتند. سی و هشت نفر (51.3٪) کورتیکواستروئید دریافت کردند، در حالی که 39 بیمار (51.3٪) دریافت نکردند. بیست و چهار بیمار (18.24٪) در مدت کوتاهی پس از تشخیص به همودیالیز نیاز داشتند (جدول (جدول 4). The4). میانگین دوره پیگیری $43/21 \pm 38/8$ روز است. با توجه به پیش آگهی، شش بیمار بهبود کامل را تجربه کردند. در 15 بیمار، عملکرد کلیه آنها بدتر شد، هشت نفر ثابت ماندند، 33 بیمار بهبود یافتند و یک نفر فوت کرد. در پیگیری، تنها 16 بیمار (21.1٪) به دیالیز نیاز داشتند. میانگین سطح کراتینین در پیگیری 3.23 ± 2.95 میلی گرم در دسی لیتر بود.

Table 4

COVID-19 treatment

IVIG: Intravenous immune globulin, NA: Not available

COVID-19 Treatment	Frequency (%)
Azithromycin, ceftriaxone	1 (1.3%)
Azithromycin, hydroxychloroquine	1 (1.3%)
Convalescent plasma	1 (1.3%)
Hydroxychloroquine	2 (2.6%)
Hydroxychloroquine	2 (2.6%)
IVIG	1 (1.3%)
Lenzilumab, steroids	1 (1.3%)
None	45 (59.2%)
NA	6 (7.9%)
Plasmapheresis, steroids	1 (1.3%)
Prednisone	1 (1.3%)
Solumedrol, mechanic	1 (1.3%)
Steroids	5 (6.6%)
Steroids, hydroxychloroquine	2 (2.6%)
Tocilizumab	1 (1.3%)
Tocilizumab, hydroxychloroquine	3 (3.9%)
Tocilizumab, IVIG, steroid	1 (1.3%)
Tocilizumab, steroid	1 (1.3%)
Total	76 (100%)

جدول 4

بحث

ویژگی های بیمار

در میان مطالعاتی که ما تجزیه و تحلیل کردیم، سندرم نفروتیک هم به دنبال عفونت COVID-19 و هم پس از واکسیناسیون گزارش شده است. با این حال، موارد پس از عفونت بیشتر از پس از واکسن گزارش شده است. از 78 بیمار مورد تجزیه و تحلیل، 26 نفر پس از دریافت واکسن دچار سندرم نفروتیک شدند، در حالی که بقیه به دنبال عفونت با کووید-19 دچار آن شدند. این یافته‌ها با آنچه که در حال حاضر درباره سایر عوارض ناشی از

سیستم ایمنی ناشی از عفونت کووید-19 و واکسن‌ها، مانند میوکاردیت شناخته شده است، مطابقت دارد، که هنوز پس از عفونت بسیار بیشتر از پس از واکسن رخ می‌دهد.

سن شروع سندرم نفروتیک به طور کلی متفاوت است و انواع مختلف آن در گروه‌های سنی مختلف شیوع بیشتری دارد. به عنوان مثال، در حالی که MCD در دوران کودکی رایج است، FSGS و نفروپاتی غشایی عموماً در بزرگسالان میانسال و مسن‌تر رخ می‌دهد. اکثر بیماران مورد بررسی ما در زمان تشخیص در 40 و 50 سالگی بودند. بیماران بین 40 تا 60 سال تقریباً نیمی از موارد گزارش شده در مطالعات ارائه شده در این بررسی را تشکیل می‌دهند. با این حال، این نتیجه ممکن است با این واقعیت مخدوش شود که افراد جوان‌تر به احتمال زیاد از COVID-19 بهبود می‌یابند بدون اینکه آزمایششان مثبت باشد که البته به دلیل کمبود علائم اختصاصی، و سندرم‌های نفروتیک تازه شروع شده آنها ممکن است با COVID-19 مرتبط نباشد. علاوه بر این، FSGS شایع‌ترین نوع سندرم نفروتیک گزارش شده بود و به طور کلی در بزرگسالان جوان کمتر شایع است. موارد اندکی بیشتر در میان آفریقایی-آمریکایی‌ها در مقایسه با نژادهای دیگر گزارش شده است، اما این را می‌توان با تفاوت کلی در بروز FSGS توضیح داد. به طور کلی، تنها 20 مورد در زنان گزارش شده است، در حالی که بقیه در مردان رخ داده است. با این حال، باید توجه داشت که چندین مطالعه بزرگتر، مانند نصر و همکاران. اکثریت قریب به اتفاق موارد خود را در مردان گزارش کردند. علیرغم وجود سندرم نفروتیک در گیرندگان پیوند کلیه، هیچ تفاوتی در پیامدهای مرگ و میر وجود نداشت.

می‌توان نتیجه گرفت که ویژگی‌های بیمار در میان موارد گزارش شده سندرم نفروتیک به دنبال عفونت COVID-19 یا واکسیناسیون با آنچه در هر جمعیتی از بیمارانی که به سندرم نفروتیک مبتلا می‌شوند، مطابقت دارد. با این حال، باید توجه داشت که مطالعه ما بیماران اطفال را حذف کرد، حتی اگر سندرم نفروتیک، یعنی MCD، در این جمعیت رخ داده باشد. ضمناً کودکان همچنین آخرین جمعیتی بودند که واکسن ضد کووید-19 به آنها تزریق شد. همچنین لازم به ذکر است که دوره‌ای که واکسن کووید-19 در دسترس بوده است، تنها نیمی از زمان شروع کووید-19 را تشکیل می‌دهد و تعداد دوزهای کووید-19 در کشورهایی که مطالعات در آنها به طور قابل توجهی منشأ گرفته است از تعداد موارد COVID-19 پیشی گرفته است. بنابراین، به نظر می‌رسد که ارتباط بین عفونت و ایجاد سندرم نفروتیک قوی‌تر از ارتباط بین واکسیناسیون و ایجاد سندرم نفروتیک باشد.

مشخص شده است که سندرم‌های نفروتیک اغلب با سایر بیماری‌های همراه، به‌ویژه با علت عفونی و بدخیمی همراه است. با این حال، در میان بیماران گزارش شده که پس از عفونت COVID-19 یا واکسیناسیون دچار سندرم نفروتیک شده‌اند، نتوانستیم ارتباط واضحی بین عفونت‌های مزمن یا سابقه سرطان پیدا کنیم. تنها 6 نفر از بیماران سابقه عفونت مزمن را ثبت کرده بودند و هیچ دو بیمار یک نوع عفونت مزمن را نداشتند. مالهوترا و همکاران یک مورد از FSGS را در یک بیمار با سابقه شناخته شده HIV، یک عامل خطر شناخته شده برای FSGS گزارش کرد. عفونت HIV را می‌توان به عنوان یک عامل مخدوش کننده احتمالی در نظر گرفت زیرا این بیمار بدون توجه به عفونت COVID-19 در معرض خطر بیشتری قرار داشت. با این حال، اگر ارتباط بین COVID-19 و FSGS وجود داشته باشد، قابل قبول است که بیماران مبتلا به HIV که به COVID-19 مبتلا می‌شوند در معرض خطر بالایی از FSGS باشند، اما این ادعا به داده‌های قابل توجهی بیشتری برای اثبات نیاز دارد. علاوه بر این، تاریخچه هیپاتیت مزمن B و C در میان بیماران مورد مطالعه که دچار FSGS شده بودند، یافت شد، اما این عفونت‌ها کمتر با FSGS مرتبط هستند.

پنج بیمار سابقه سرطان داشتند و تنها سرطانی که بیش از یک بار ظاهر شد سرطان پروستات بود. با این حال، هر سه بیمار بالای 60 سال سن داشتند و در آن سن، تعداد زیادی از مردان به انواع با پیشرفت آرام سرطان پروستات مبتلا شدند. فقط در یک بیمار سابقه استفاده از NSAID گزارش شده بود. لازم به ذکر است که جزئیات تاریخچه پزشکی بسیاری از بیماران ممکن است به اندازه کافی برای توصیف چنین تاریخچه‌هایی حتی در صورت وجود آنها دقیق نبوده باشد. علاوه بر این، NSAID ها را می‌توان بدون نسخه خریداری کرد. بسیاری از موارد در بین بیماران بدون سابقه قبلی CKD گزارش شده است. با این حال، برخی از بیماران با کراتینین بالا در ابتدا به عنوان بیماران با سابقه CKD ثبت نشدند. پنج گزارش از سندرم نفروتیک در کلیه‌های پیوندی وجود دارد. ارتباط واقعی این یافته مشکوک است زیرا تعداد افراد دارای کلیه پیوندی در جمعیت نسبتاً کم است، بنابراین حتی 78/5 عدد به‌طور نامتناسبی بزرگ به نظر می‌رسد. گزارش موردی از بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک قبلی حذف شد. اما این معیار در همه سری مواردی که درج شد اعمال نشد و به همین دلیل ممکن است در برخی از بیماران عود رخ داده باشد.

به طور خلاصه، با توجه به داده‌هایی که تاکنون در مطالعات گزارش شده است، تعیین اینکه آیا جنبه خاصی از سابقه پزشکی فرد را مستعد ابتلا به سندرم نفروتیک در شرایط عفونت COVID-19 یا واکسیناسیون می‌کند،

دشوار است. جزئیات ناکافی در گزارش سوابق پزشکی گذشته بر یافته‌ها تأثیر می‌گذارد و گزارش‌های موردی و مجموعه‌های موردی دقیق‌تر در آینده مورد نیاز است تا تصویر واضح‌تری از هرگونه ارتباط احتمالی ارائه شود. امکان سنجی یک مطالعه مورد-شاهدی برای ارزیابی نسبت شانس برای هر یک از متغیرهای فوق‌الذکر به دلیل درک ناقص از شیوع واقعی شرایط مورد تردید است.

یافته‌های بالینی و مدیریت

سندرم نفروتیک با از دست دادن پروتئین در ادرار مشخص می‌شود که منجر به یافته‌های مشخصه ادم گسترده، انعقاد بیش از حد، افزایش چربی خون و سایر اختلالات متابولیک می‌شود. علائم معمول COVID-19 علائم تنفسی فوقانی و تحتانی است، اما اغلب اندام‌های دیگر را تحت تأثیر قرار می‌دهد. هر بیماری که باعث سرکوب سیستم ایمنی شود، فرد را مستعد ابتلا به عفونت‌های شدید، از جمله COVID-19 می‌کند. بنابراین، مهم است که مشخص شود آیا سندرم نفروتیک قبل یا بعد از شروع COVID-19 رخ داده است یا خیر، و مواردی را که ظن قوی وجود داشته باشد که سندرم نفروتیک قبل از شروع علائم مرتبط با COVID-19 وجود داشته باشد را حذف کردیم. در میان موارد گزارش شده، اکثر بیماران در عرض هفت روز دچار سندرم نفروتیک شدند. با این حال، تفسیر این عدد امر دشواری است، زیرا نقطه مشخصی وجود ندارد که افراد به دنبال مراقبت‌های پزشکی باشند یا آزمایش کووید-19 انجام دهند، و چون برخی ممکن است زودتر مراجعه کنند و برخی دیگر نه، خطر سوگیری افزایش می‌یابد. علاوه بر این، موارد بسیاری در سه روز اول گزارش شد. ارزیابی احتمالاً دقیق‌تر این است که آن را بر اساس روز شروع علائم انجام دهیم، اما در آن صورت، یافته‌ها به یادآوری ذهنی علائم بستگی دارد و احتمال سوگیری یادآوری را افزایش می‌دهد. طولانی‌ترین فاصله بین دو تشخیص گزارش شده چهار ماه بود. یکی دیگر از مسائل احتمالی که تفسیر داده‌ها را پیچیده می‌کند، در این مورد، شکاف بین زمانی که فرآیند پاتوفیزیولوژیک در نهایت به سندرم نفروتیک منجر می‌شود و زمانی که می‌توان یافته‌های بالینی یا بیوشیمیایی را تشخیص داد، است. ممکن است در برخی موارد، محرک اولیه برای سندرم نفروتیک قبل از شروع COVID-19 رخ داده باشد. چنین یافته‌هایی می‌توانند مواردی با شکاف بیشتر بین COVID-19 یا واکسیناسیون و ایجاد سندرم نفروتیک مرتبط‌تر کنند.

شایع‌ترین علامت اولیه سندرم نفروتیک شروع ادم بود. با این حال، چندین بیمار تنها زمانی شناسایی شدند که علیرغم هیچ شکایتی پروتئینوریک بودند. پروتئینوری اغلب شدید بود و میانگین آن تقریباً 12 گرم در 24

ساعت بود. علاوه بر این، برخی از بیماران با سطوح بالای کراتینین سرم و AKI به عنوان یافته های اولیه خود مراجعه کردند. لازم به ذکر است که در برخی از موارد، بیماران پس از بیوپسی، یافته هایی مطابق با نوعی سندرم نفروتیک داشتند، اما هرگز پروتئینوری با دامنه نفروتیک ایجاد نشد. شدت عفونت COVID-19 در بین موارد مورد مطالعه بسیار متفاوت بود و هیچ ارتباط واضحی بین سندرم نفروتیک و هر شدت خاصی از عفونت COVID-19 وجود نداشت. یکی از بیماران بر اثر عفونت فوت کرد که با نرخ مرگ و میر فرضی کووید-19 بین 1 تا 2 درصد ارتباط دارد.

درمان محافظه کارانه برای سندرم نفروتیک شامل مهار سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون (RAAS) و دیورتیک ها است. استروئیدها برای درمان تهاجمی تر تجویز می شوند. با این حال، کورتیکواستروئیدها برای درمان بیماران مبتلا به پنومونی COVID-19 نیز استفاده می شود. در حالی که متیل پردنیزولون و پردنیزون معمولاً برای سندرم نفروتیک استفاده می شوند، دگزامتازون عمدتاً در موارد COVID-19 استفاده می شود. بیشترین کورتیکواستروئید گزارش شده در بین بیماران با هر دو بیماری پردنیزون بود، اگرچه دو مورد دیگر نیز گزارش شده بودند. نویسندگان تجویز استروئیدها را در بسیاری از موارد بدون مشخص کردن نوع استروئید گزارش کرده اند. هیچ ارتباط واضحی بین درمان های اختصاصی COVID-19 و احتمال بهبودی کلیوی در این گروه از بیماران وجود ندارد، اگرچه گزارش دهی ناکافی می تواند نقش داشته باشد. گاهی اوقات از داروهای سرکوب کننده ایمنی دیگر نیز استفاده می شد. از نظر زمانی، COVID-19 با برخی از این عوامل (به عنوان مثال، هیدروکسی کلروکین) درمان شده است. بسیاری از بیماران بهبودی کامل یا نسبی در عملکرد کلیه را تجربه کردند. قابل ذکر است، افرادی که پس از عفونت دچار سندرم نفروتیک شده اند، به نظر می رسد بیشتر احتمال دارد که از آسیب کلیوی باقی مانده رنج ببرند، از جمله، در موارد نادر، نیاز به همودیالیز در پایان دوره پیگیری. 16 گزارش از این مساله وجود داشت و هر 16 مورد به دنبال عفونت رخ داده است. نکته مهم، در 62 مورد، عملکرد نهایی کلیه به صورت شفاهی یا با نشان دادن تغییر در کراتینین سرم توصیف شد. در 23 مورد از این موارد، عملکرد کلیه ثابت ماند یا بدتر شد، در حالی که در بقیه موارد، بهبود یافت.

به طور خلاصه، تظاهرات بالینی و پیش آگهی بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک در زمینه عفونت یا واکسیناسیون اخیر COVID-19 بسیار متفاوت است و تقریباً هر نوع سندرم نفروتیک می تواند توسط آنها ایجاد شود. به نظر می رسد شایع ترین شکل، فروپاشی گومرولواسکلروز سگمنتال کانونی باشد، اما FSGS نیز یکی از شایع ترین علل سندرم نفروتیک در بزرگسالان است. علاوه بر این، زمان شروع و تظاهرات بالینی سندرم نفروتیک یکسان نبود. استروئیدها اغلب تجویز می شوند، و به نظر می رسد که اکثر پزشکان پردنیزون که کورتیکواستروئید انتخابی برای سندرم نفروتیک است را به دگزامتازون، استروئید انتخابی برای COVID-19 در

زمانی که هر دو بیماری به طور همزمان رخ می‌دهند، ترجیح می‌دهند. گلوامرولولواسکلروز فوکال سگمنتال معمولاً پیش‌آگهی نسبتاً ضعیفی دارد، بنابراین ممکن است این درست باشد که موارد مرتبط با کووید-19 یا واکسن خفیف‌تر هستند، زیرا در اکثر موارد گزارش شده، بیماران بهبود نسبی یا کامل عملکرد کلیه اولیه خود را تجربه کردند.

محدودیت های مطالعه

این مطالعه دارای چندین محدودیت قابل توجه است. اولاً، اکثر مقالات یا گزارش موردی یا چکیده هستند. علیرغم اینکه هر دو تابع فرآیند ارزیابی کیفیت هستند اما جزئیات محدودی به خصوص در مورد تاریخچه بیمار وجود دارد. علاوه بر این، مقدار کلی داده در مورد موضوع کمیاب است و خطر سوگیری انتشار وجود دارد. با توجه به تصادفی بودن نسبی که در آن اطلاعات از هر مطالعه به دست می‌آید، بیشتر یافته‌ها فقط به صورت توصیفی قابل گزارش هستند که خطر سوگیری انتخاب را افزایش می‌دهد.

دستورالعمل های آینده

کمبود داده‌ها در این نوع مطالعه یکی از چالش‌های اصلی بوده است. موارد بیشتری برای درک بهتر بروز و عوامل مرتبط با ایجاد سندرم نفروتیک در بیماران مبتلا به COVID-19 یا پس از واکسیناسیون COVID-19 ضروری است. علاوه بر این، برای تعیین اینکه آیا سندرم نفروتیک می‌تواند به سایر بیماری‌ها یا داروها نیز مرتبط باشد، به اطلاعات بیشتری نیاز دارد. هیچ دستورالعمل روشنی در مورد مناسب‌ترین درمان موجود نیست. بنابراین، یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده با مقایسه پردنیزون و دگزامتازون در شرایط همزمان کووید-19 و سندرم نفروتیک می‌تواند مفید باشد اما به دلیل نادر بودن چنین ارائه‌ای، احتمالاً یک مطالعه چند مرکزی ضروری است.

نتیجه گیری

هم عفونت COVID-19 و هم واکسیناسیون COVID-19 می توانند با سندرم نفروتیک مرتبط باشند که اغلب به صورت فروپاشی FSGS با پروتئینوری و ادم قابل توجه ظاهر می کند، اما انواع دیگری از سندرم نفروتیک و سایر تظاهرات بالینی گزارش شده است. هیچ ارتباط واضحی بین هیچ یک از جنبه های سوابق پزشکی گذشته و ایجاد سندرم نفروتیک وجود ندارد، همچنین شدت کووید-19 با این وضعیت مرتبط نبود. هنگامی که بیماران پس از عفونت یا واکسیناسیون با کووید-19 دچار ادم، افزایش سطح کراتینین یا پروتئینوری قابل توجهی می شوند، سندرم نفروتیک باید در نظر گرفته شود و درمان در اسرع وقت آغاز شود زیرا به نظر می رسد پیش آگهی در افرادی که درمان به موقع دریافت می کنند مطلوب باشد. درمان با استروئیدها، در درجه اول پردنیزون، معمولاً علائم را بهبود بخشیده یا برطرف کرده است. به دلیل عدم یکنواختی در گزارش دهی داده ها در گزارش های موردی تجزیه و تحلیل شده، قبل از اینکه بتوان در مورد ارتباط های احتمالی نتیجه گیری قطعی کرد، به گزارش های موردی و کیس ریپورت سریال دقیق تر نیاز است.