

از پاریس

سرویس پروفیسور هامبورژ (۲)

سندرم نفروزی (۱) و درمان آن

نگارش

دکتر محمد علی نیکخوا

رئیس درمانگاه بخش پزشکی ۱ بیمارستان پهلوی

التهابی نمی یافتند این دسته از بیماری های کلیه را از مبداء اختلال دژنراتیو سلولهای (۹) لوله کلیه تصور مینمودند . اپشتین (۱۰) در اتازونی از سال ۱۹۱۲ تا ۱۹۱۷ مطالعات زیادی روی این بیماری نمود و بخصوص اختلالات پروتئینی و چربی خون را مورد توجه قرارداد و نتیجه گرفت که در پیدایش این بیماری يك اختلال اولیه متابولسمی (۱۱) مقصر بوده و آن را از مبداء غده تیروئید میدانست و برای درمان آن رژیم سرشار از مواد پروتئیدی (گوشتی) و عصاره تیروئید (۱۲) پیشنهاد نمود . بدین ترتیب در مقابل بیماریهای التهابی کلیه یعنی گلومرولونفریت ها بیماریهای متابولسمی و یا دژنراتیو یعنی نفروز لیپوئیدی را قرار دادند امروز بیوپسی کلیه تقریبا به بعضی از این بحث ها

نفروز لیپوئیدی (۳) بیماری واحدی نبوده بلکه سندرمی است که بعلم مختلف بوجود میآید بهمین جهت امروز این فصل از بیماریهای کلیه تحت عنوان سندرم نفروزی بررسی میشود . آگاهی بعلم گوناگون سندرم نفروزی مدیون بررسی جدید یعنی بیوپسی کلیه (۴) است که بیش از چند سالی از عمر آن نمیگذرد و در سایه آن بعضی از مصنفین عنوان نفروز لیپوئیدی را برای مواردی که هیچگونه علتی برای سندرم نفروزی نمیتوان یافت هنوز حفظ نموده اند خالق عنوان نفروز لیپوئیدی مصنفین آلمانی هستند (مونک) در سال ۱۹۰۸ و ولهارد (۶) و فاهر (۷) در سال (۱۹۱۳) که برای اولین بار متوجه آنفیلتراسیون چربی (۸) در سلولهای لوله کلیه شده و چون هیچ نوع علائم تشریحی

1 - Syndrome néphrotique 2 - le sévice de professeur Hamburger 3 - Néphrose lipidique 4 - La biopsie rénale 5 - Munk 6 - Volhard 7 - Fahr 8 - Infiltration lipidique 9 - Affection dégénérative 10 - Epstein 11 - La maladie primitivement métabolique 12 - L'extrait thyroïdien

نفروپاتیهای گلومرولی (۱۵) محسوب میشود بررسی های ذیل وجود آسیب گلومرولی را از همان ابتدا ثابت میکند. (۱) در امتحان بافت شناسی تمام سندرم های نفروزی آسیب گلومرولی کلیه بخوبی دیده میشود و حتی در نفروز لیپوئیدی خالص ضخیم شدن ممبران بازال با میکروسکوپ معمولی مشاهده میگردد و در مواردی هم که با میکروسکوپ معمولی کلیه ظاهرا سالم بنظر میآید میکروسکوپ الکترونی وجود ضایعه ساختمانی ممبران بازال را محرز میکند.

(۲) اگر آزمایشهای مختلف کلیرانیسی (۱۶) از بیماران مبتلا به سندرم نفروزی بعمل آید حتی در نفروز لیپوئیدی خالص یک کم شدن مختصر و غیر محسوس فیلتراسیون گلومرولی را ثابت میکند.

(۳) صرف نظر از نفروز لیپوئیدی خالص (که هنوز علت آن روشن نیست) تقریبا تمام سندرم های نفروزی دیگر در جریان اختلالات گلومرولی و یا ترومبوز-ورید کلیوی بر قرار میشوند و تاکنون بهیچوجه دیده نشده که در جریان هیچ نوع نفروپاتیهای لوله سندرم نفروزی بوجود آید (نفروپاتیهای لوله مادرزادی مثل دیابت کلیوی (۱۷) سندرم فانکونی (۱۸) و غیره نفروپاتیهای لوله عفونی مثل پیلونفریت نفروپاتیهای لوله سمی مثل مسمومیت با جیوه و بالاخره نفروپاتیهای

خاتمه داده است و بوسیله آن در همان مراحل ابتدائی سندرم نفروزی بوجود و نوع ضایعه بافت شناسی کلیه و در نتیجه تا اندازه ای بعلل آن میتوان پی برد امروز طبیب حق ندارد در باین بیماری که دارای آلبومین اوری فراوان . خیز زیاد . تنزل پروتئین خون افزایش میزان چربی و کلسترول خون (خلاصه یک تابلوی کامل سندرم نفروزی) عنوان نفروز لیپوئیدی را مطرح نماید زیرا چنین تابلوی بالینی که بنظر میآید چنین عنوانی برازنده او باشد بعد از آزمایش بافت شناسی (بیوپسی کلیه) ممکن است اختلالاتی از نوع آمیلاوز (۱۳) یا لاپوس اریتماتودیسمین (۱۴) و یا گلومرولو-نفریت (حاد. تحت حاد . مزمن) و یا امراض دیگر کلیه کشف شوند و بدین ترتیب سبب این تابلوی سندرم نفروزی آشکار گردد .

بدیهی است که هر کدام از بیماری های فوق که با تابلوی سندرم نفروزی ظهور نموده اند دارای مسیر و پیش آگهی و درمان مخصوص خود هستند . امروز محقق شده است در نفروز لیپوئیدی و بطور کلی در سندرم نفروزی بهره‌علتی که باشد وجود ضایعه گلومرولی محرز است و در این زمینه کلیه مصنفین و متخصصین بیماریهای کلیه هم عقیده میباشند بهمین جهت در طبقه بندی بیماری های کلیه این بیماری جزء

13 - Amylose glomerulaires Fanconi	14 - Lupus érythémateux disséminé	15 - Néphropathies	16 - Expreuves clearances	17 - Diabète renale	18 - Syndrome
--	--------------------------------------	--------------------	------------------------------	------------------------	---------------

تعقیب نمایند در خون سه بیمار مبتلا به نفروز لیپوئیدی تزریق کرده و مشاهده نمودند که خیلی سریعتر و بمقدار چندین برابر بیشتر از شخص سالم و عادی در ادرار بیماران مبتلا به نفروز ظاهر می شود و این خود گواه بارزی برای وجود آسیب گلومرولی و طبیعی بودن پروتئین خون نزد نفروزی ها است .

علل سندرم نفروزی :

لحاظ آسیب شناسی دو شکل سندرم نفروزی ثانوی و اولیه میتوان در نظر گرفت الف - سندرم های نفروزی ثانوی - عالی که تا کنون برای پیدایش سندرم نفروزی شناخته شده و یا عبارت دیگر مولد این سندرم هستند عبارتند از :

۱ - گلومرولو نفریت هادر هر سه شکل خود (حاد . تحت حاد . مزمن) میتوانند با سندرم نفروزی همراه شوند بدین معنی که با یک تابلوی سندرم نفروز تظاهر نمایند و چه بسا بیوسی کلیه تنها راه شناسائی آن است .

۲ - آمیلوز کلیه معمولا نزد اشخاص بالغ دیده میشود گاهی ثانوی (در اثر وجود کانون چرکرای مزمن) و بعضی مواقع اولیه است همیشه باید در بالین این گونه بیماران آمیلوز کلیه را مطرح نمود و بررسی های لازم از این نظر بعمل آید .

۳ - لوپوس اریتماتودیسمنه بیشتر نزد افراد بالغ و جوان مطرح میشود و

لوله عروقی مثل آنوری های حاد شوک (و غیره)

۴) از نظر تجربی تاکنون نتوانسته اند یک تابلوی کامل سندرم نفروزی نزد حیوان بوجود آورند تنها در جریان گلومرولو نفریت تجربی موش علائم سندرم نفروتیک مشاهده شده است .

۵) امروز غالب مصنفین معتقدند که ضایعات ساولهای لوله ثانوی بوده و مربوط به جذب مجدد چربی و پروتئین فیلتره شده بوسیله گلومرول است .

۶) پروتئین اوری (یعنی مهمترین علامت سندرم نفروزی بنظر می آید که مربوط به فیلتراسیون غیر طبیعی پروتئین طبیعی خون بواسطه یک گلومرول آسیب دیده و خراب باشد در سابق طبق نظریه متابولیسمی که برای پیدایش این بیماری قائل بودند پروتئین اوری را نتیجه عبور پروتئین غیر طبیعی و مرضی خون از جدار گلومرول سالم میدانستند ولی امروز طبق نظریه کلیوی و آسیب گلو-مرولی پروتئین اوری را مربوط بعبور پروتئین سالم و طبیعی خون از جدار گلومرول ناسالم و آسیب دیده میدانند .

هامبورژه وریشه (۲۰) و نردمان (۲۱) در سال ۱۹۵۲ با استعمال آلبومین نشان دار (۲۳) نزد انسان نظریه اخیر را ثابت نمودند .

محققین فوق مقداری آلبومین انسانی نشان دار بوسیله ید رادیو آکتیف را که بدین ترتیب میتوانستند آن را در بدن

دوار (۲۸) ۴) بیماری هـوچکین (۵) نفروپاتی حاملگی همراه با آلبومین اوری فراوان (۶) مسمومیت داروئی اخیراً در جریان درمان بوسیله بعضی

دارو ها مثل تری متادیون (ضد صرع) املاح طلا ، جیوه ، بیسموت و غیره سندرم نفروزی مشاهده شده است باید اذعان کرد در مواردی که سندرم نفروتیک بعداز درمانهای طولانی با این داروها برقرار شده شاید بتوان مسمومیت اینگونه داروها را در پیدایش سندرم نفروزی موثر دانست ولی از آنجائی که گاهی فقط با مصرف جزئی این داروها بناگهان سندرم نفروزی آشکار شده است بعضی تصور میکنند که این داروها يك اثر بیدار کننده رو ی این بیماری دارند بدینجهت این سبب اخیر یعنی مسمومیت داروئی روی اساس محکمی هنوز استوار نیست .

ب - سندرم نفروزی اولیه (۲۹) یا نفروز لیپوئیدی موقعی که در بررسی های بالینی. آزمایشگاهی و بافت شناسی به هیچیک از سبب های فوق بر خورد نشود و علائم نارسائی کلیه ، هماتوری و ازدیاد فشار خون وجود نداشته باشد نفروز لیپوئیدی نامیده میشود که پیش کودکان شایعتر است و این يك اسم بامسمائی نیست و بی مناسبت نخواهد بود که در اینجا به عبارتی که پروفیسور هامبورزه در باره نفروز لیپوئیدی در یکی از بحثهای

بوسیله تجسس سلول لوپوس اریتمی یا (L-E) در خون و بررسی علائم بالینی آن و بالاخره بیوپسی کلیه حقیقت امر فاش خواهد شد .

۴- سندرم کیملشتیل و بلسون (۲۳) در سال ۱۹۳۶ دو دانشمند باسامی مذکور يك نوع اسکروز گلومرولی (۲۴) نزد دیابتی های با علائم کلیوی مشخص نمودند همیشه نزد بیماران مبتلابدیابت توام با سندرم نفروزی به بیماری فوق باید توجه داشت ولی باید اذعان کرد که همیشه این آسیب کلیوی دیابت با سندرم نفروزی تظاهر نکرده بلکه گاهی همان علائم نارسائی کلیوی مزمن را دارد و بعضی مواقع در دنباله ترومبوزورید اجوف تحتانی است در سابقه بیماران قلبیت وجود قولنج های کلیوی بدون سنگ را باید پرسش نمود . وجود جریان وریدی جانبی (۲۵) در نواحی تحتانی شکم به تشخیص کمک مینماید ولی عکس برداری با ماده حاجب از ورید اجوف تحتانی و آورده کلیه دو طرف (۲۶) وجود آن را ثابت خواهد نمود . علل فوق سبب های نسبتاً شایع سندرم نفروتیک بودند و در ذیل علل نسبتاً نادر این سندرم ذکر خواهد شد.

۱ - نفريت انترستیسيل مزمن (خواه از مبداء خونی خواه از مبداء مجاری دفعی ادرار یعنی صعودی)

۲ - میلوم مزمن (۲۷) (۳) بیماری

- 23 - Syndrome de kimmelstiel-wilson 24 - La sclerose glomérulaire
25 - Circulations collaterales 26 - Phlebographie et carographie 27 - Myérome chronique 28 - la maladie periodique 29 - Syndrome nephrotique primitif

خود روی این بیماری نمود اشاره شود. «نفروز لیپوئیدی مرد عنوان نفروز لیپوئیدی چیزی شبیه فشار خون اصلی بوده که سرپوشی بر جهل فعلی مانسبت به سبب این بیماری است.»

آسیب شناسی - امروز بوسيله-یو-پسی کلیه در همان شروع بیماری به ماهیت ضایعه کلیوی پی برده خواهد شد.

بدیهی است در اشکال ثانوی سندرم نفروزی بر حسب نوع بیماری مسبب این سندرم آسیب شناسی مخصوص همان بیماری را خواهیم داشت (گلومرولونفریت ها . آمیلوز . لوپوس . نفریت انترستیسیل و غیره) که از بحث بیشتر در باره آن ها خودداری شده فقط در اینجا آسیب شناسی سندرم نفروزی اولیه یا نفروز لیپوئیدی شرح داده میشود باید دانست که چه بسا سندرم نفروزی ثانوی بوده ولی تابلوی بالینی آن کاملاً خالص و عیناً شبیه نفروز لیپوئیدی است و بهیچوجه با امتحانات بالینی و آزمایشگاهی نمیتوان ثانوی بودن آن را ثابت نمود تنها بیوپسی کلیه است که علت آن را روشن خواهد نمود همانطور که بعداً در درمان این بیماری صحبت خواهد شد همیشه در مقابل سندرم نفروزی ولو اینکه کاملاً خالص بنظر رسد قبل از تصمیم بدرمان بامواد کورتونی (۳۰) بلافاصله نزد افراد بالغ باید بیوپسی کلیه نمود تا با اطمینان خاطر

بتجویز این دارو مبادرت شود .
آسیب شناسی نفروز لیپوئیدی کلیه کلیه ها بزرگتر از طبیعی . زرد کم رنگ (۳۱) با قوام نرم و سطح آن صاف و کپسول براحتی از آن جدا میشود سطح مقطع آن صاف و بخصوص در قسمت قشری رنگ پریده است . از نظر میکروسکوپی سه شکل بافت شناسی میتوان تمیز داد :

گاهی کلیه تقریباً طبیعی است بطوری که با میکروسکوپ معمولی هیچ نوع ضایعه در گلومرول ها دیده نمیشود ولی با میکروسکوپ الکترونی ضایعاتی در جدار کاپیلار و ممبران بازال دیده میشود این شکل بیشتر نزد کودکان شایع است . غالب اوقات ممبران بازال ضخیم شده بطوریکه با میکروسکوپ معمولی جدار کاپیلر چند برابر حالت طبیعی میباشد و بطور یکنواخت و منتشر تمام گلومرول را فرا گرفته است . این شکل آسیب شناسی گلومرولیت ممبرانوز نامیده میشود .

بالاخره شکل سوم بنام گلومرولیت هسته ای یا قاجی است (۳۲) در اینجا علاوه بر ضخیم شدن ممبران بازال و جدار کاپیلر یک نوع پرولیفراسیون سلولی (تکثیر سلولی) (۳۳) وجود دارد که بیشتر متوجه سلولهای آندوتلیال است مهمتر آنکه این ضایعات بطور یکنواخت در تمام گلومرول منتشر نبوده بلکه بشکل کانونهای متعددی در گلومرول

اینک در پایان بحث آسیب شناسی بعنوان نمونه نتیجه بافت شناسی بیوپسی کلیه صد بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک بستری در بخش پروفسورها مپورژه نشان داده میشود .

کلیه ظاهرا طبیعی (با میکروسکوپ معمولی ۳۶) ۲ مورد

گلو مروتیت ممبرانی ۲۴ مورد

گلو مروتیت هسته ولبولی ۹ مورد

گلو مروتیت ممبرانوندولر (شکل مختلط ۳۷) ۵ مورد

گلو مروتیت پرولیفراتیویا گلو مروتولو- ۹ مورد

نفرتیت پرولیفراتیو (۳۸) ۱۳ مورد

آمیروز کلیه ۱۱ مورد

لوپوس اریتماتودیسمنه ۱ مورد

سندرم کیمل شتیل و یلسون ۱ مورد

ترومبوزورید کلیوی ۲ مورد

نفرتیت انترستیسیل ۱ مورد

بالاخره اشکال غیر قابل طبقه بندی (۳۹) ۶ مورد

باتوژنی و فیزیوپاتولوژی - چگونگی

بر قراری این بیماری تا کنون روشن نشده ولی آنچه که مسلم است ضایعه در کلیه بوده و متوجه گلو مروتول میباشد ولی این چه عاملی است (بخصوص در نفروز) و از چه راه این ضایعه گلو مروتولی را بوجود میآورد هنوز مجهول مانده است. در هر حال ضایعه گلو مروتولی مسلم . اختلال قابلیت نفوذ کاپیلر و بالاخره گاهی ازدیاد فشاروریدی (ترومبوزورید کلیوی و نارسائی بطن چپ) مسبب

تظاهر نموده و گلو مروتول را به ۴ تا ۸ قطعه هیالینی (۳۴) تقسیم میکنند بهمین جهت گلو مروتولیت ندولر یا لوبلر نامیده میشود . باید دانست که بین این سه شکل بافت شناسی نفروز لیپوئیدی اشکال واسطه و مختلفه وجود دارند که از بحث بیشتر خودداری میشود . بطور کلی در سلولهای لوله انفیلتراسیون چربی و در سیتوپلاسم بعضی سلولها یک حالت حفره دیده میشود و در نسج همبند کلیه (۳۵) خیز مختصری وجود داشته و در عروق کلیه هیچ نوع ضایعه لااقل در اوایل بیماری دیده نمیشود .

باید اذعان کرد که ضایعه آسیب شناسی سندرم نفروزی اولیه (نفروز) بهر شکل که باشد بتدریج که بیماری سیر میکند پرولیفراسیون سلولهای اپی- تلیال گلو مروتولی نیز اضافه شده و کم کم گلو مروتولها هیالینیزه میشوند و ضایعات همبند و عروقی بان افزوده میگردد . و در نتیجه در مراحل آخر بیماری شکل آسیب شناسی گلو مروتولونفرتیت مزمن را بخود خواهد گرفت در این موقع از لحاظ بالینی نیز تقریبا تمام علائم یک نارسائی مزمن کلیه و حتی پرفشاری خون دیده میشود و در این هنگام از روی آسیب شناسی کلیه نمیتوان معین نمود که مبداء این گلو مروتولونفرتیت مزمن و پیش رفته از نفروز لیپوئیدی بوده و یا متعاقب یک گلو مروتولونفرتیت حاد بر قرار شده است .

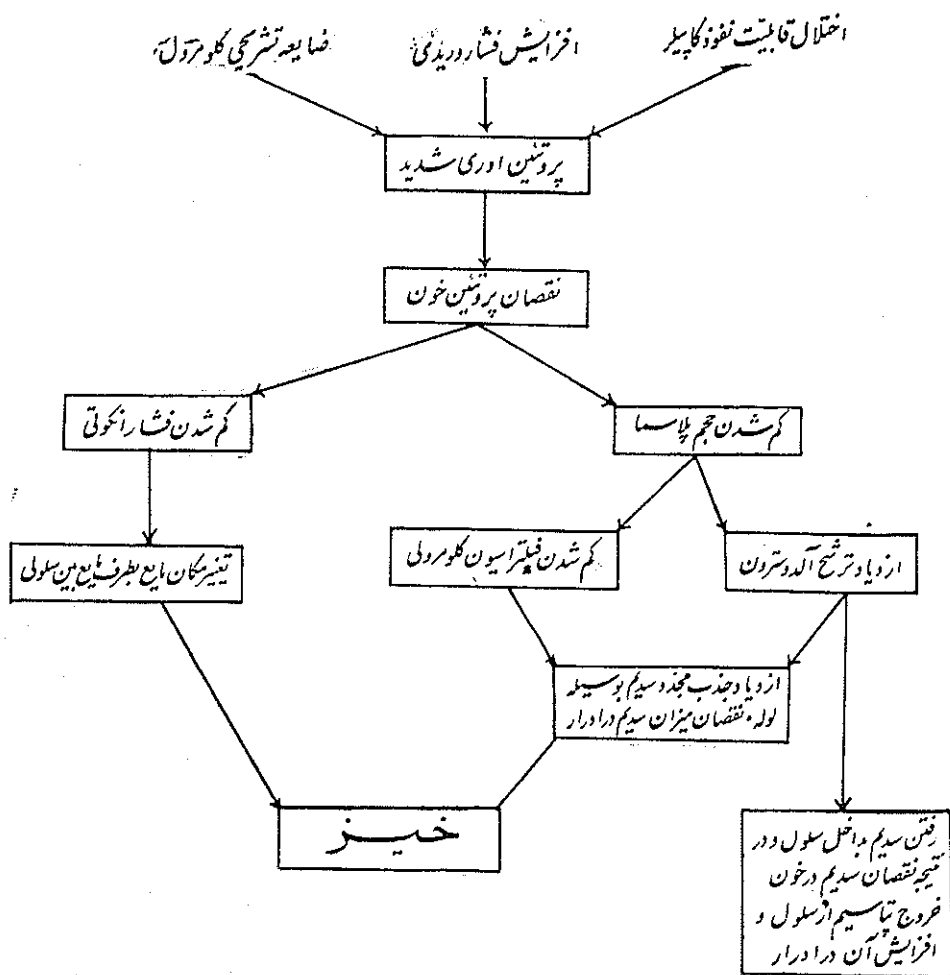
پروتئین‌آوری شدید این بیماری شناخته شده است. این فرار پروتئین بمقدار زیاد از راه ادرار منجر به پائین آمدن پروتئین خون خواهد شد نقصان پروتئین خون موجب سقوط فشار آنکوتیک (۴۰) می‌گردد و در نتیجه مقداری مایع از بخش عروقی به بخش بین سلولی وارد شده و بدین ترتیب خیز بوجود خواهد آمد باید دانست که علاوه بر عامل اصلی فوق عوامل فرعی ذیل نیز در بروز و شدت خیز دخالت دارند بدین ترتیب که:

– کم شدن پروتئین خون منتهی به کم شدن حجم پلاسما شده و در نتیجه فشار جریان خون در کلیه پائین آمده و منجر به کاسته شدن فیلتراسیون گلو-مرولی می‌گردد نکته قابل توجه آن که در حالی که مایع فیلترای گلومرولی کم شده سلولهای لوله که سالم هستند بطور طبیعی اعمال خود از جمله جذب مجدد سدیم را بطور طبیعی انجام داده و بدین ترتیب احتباس سدیم نیز در بدن بوجود می‌آید و خیز را شدت می‌دهد. (بعدا ضمن درمان بیماری گفته خواهد شد که رژیم بی‌نمک در اصلاح خیز این بیماران اهمیت بسزائی دارد).

از طرف دیگر کم شدن حجم پلاسما موجب ازدیاد ترشح آلدوسترون می‌گردد و آلدوسترون جذب مجدد سدیم را بوسیله سلولهای لوله کلیه افزایش می‌دهد و از این راه نیز احتباس سدیم در بدن بر قرار می‌شود.

بعلاوه آلدوسترون باعث رفتن سدیم

بداخل سلول میشود و بدین ترتیب سدیم خون پائین آمده یعنی یک هیپوناترمی (۱) ظاهر خواهد شد و همچنین باعث فرار پتاسیم از سلول شده که بوسیله ادرار از بدن خارج می‌گردد. بنابراین در جریان سندرم نفروزی یک هیپوناترمی (کمبود سدیم خون) وجود دارد که نباید آن را اصلاح نمود زیرا تجویز نمک حلقه معیوبی بوجود خواهد آورد که اختلالات و بی‌نظمی‌ها را شدت میدهد و موقعی باید کمبود سدیم یا هیپوناترمی بیمار را جبران نمود که سدیم از بدن بعللی (مثل استفراغ، اسهال وغیره) خارج شده و هیپوناترمی بیمار ناشی از فرار سدیم از بدن باشد. علائم بیماری – در اینجا علائم نفروز لیپوئیدی باجمال شرح داده خواهد شد معمولاً کودکی است که بدون سروصدا دچار خیز فراوانی شده است ادرار کم (اولیگوری) و درامتحان آن پروتئین-آوری شدیدی (بین ۳ تا ۴۰ گرم پروتئین در لیتر ادرار) وجود دارد ولی برعکس سیلندر، گلبول سفید و قرمز قابل ملاحظه دیده نمیشود (تا ۱۰۰ هزار گلبول قرمز در دقیقه در ادرار عادی حساب میشود) الکتروفورز پروتئین ادرار مقدار آلبومین را بیش از گلوبلین نشان میدهد همچنین آلفا دو گلوبلین و گاما گلوبلین خیلی پائین تر از آلفا یک و بتا گلوبلین هستند اوره خون و تمام آزمایشهای عملی کلیه طبیعی بوده فشار خون و ته چشم عادی هستند ولی



بندریج پس از مدتی کم کم علائم نارسائی کلیه برقرار خواهد شد .

اختلال الکترولیت ها - در مرحله که خیز وجود دارد مقدار سدیم ادرار فوق العاده کم شده و این خود گواهی احتباس سدیم در بدن و دخالت مسام و واضح این یون در پیدایش خیز نفروتیکی است بهمین جهت استعمال رزین های مبادله کننده یونی (۴۲) و یا تجویز رژیم بدون نمک یک تاثیر واضحی در از بین رفتن خیزها دارند و رژیم بیمار تا موقعی که خیز وجود دارد باید کاملاً بدون نمک انتخاب شود .

برعکس میزان پتاسیم در ادرار افزایش مییابد و این فرار پتاسیم از بدن بوسیله ادرار گاهی قابل ملاحظه بوده . نقصان پتاسیم خون (۴۳) و حوادث ناشی از آن را بدنال میاورد. بدین ترتیب نزد اینگونه بیماران با توجه بمیزان پتاسیم خون برای جلوگیری از کمبود پتاسیم در بدن روزانه مقداری از املاح پتاسیم (مثل کلرور دو پتاسیم) میتوان تجویز نمود .

همچنین میزان فزات و شبه فزات دیگر در بدن دستخوش اختلال میگردند مثل آهن و ید که در خون روی بتاگلوبولین ثابت شده اند و همراه آن بمقدار زیاد از بدن دفع میشوند و گاهی علائم کمبود آن در بدن دیده خواهد شد که باید جبران و اصلاح نمود .

بی نظمی پروتئید و چربی خون

الف - پروتئین ها - مقدار پروتئین خون

نقصان یافته معمولاً پائین تر از ۵۰ گرم در لیتر خون است . الکتروفورز پروتئین خون علائم مهمی را نشان میدهد میزان آلبومین فوق العاده پائین آمده و گاهی کمتر از ده درصد مجموع پروتئین خون است آلفادوگلوبولین و بتا گلوبولین بمیزان قابل توجه بالا رفته اند (بطوریکه آلفادوگلوبولین ۴۰ تا ۵۰ درصد و بتا گلوبولین به ۲۰ تا ۳۰ درصد مجموع پروتئین میرسند) .

فیبریژن خون افزایش یافته به ۸ تا ۱۰ گرم در لیتر میرسد سدیماتتاسیون معمولاً بالاست (در حدود ۱۰۰ میلی متر در ساء تا اول) بالاخره واکنش های کدورتی مختل شده اند (واکنش گروس (۴۴) واکنش سولفات دوزنگ و غیره)

ب- چربیها - مقدار چربیها در خون بالا رفته اند بطوریکه چربی مجموع در خون از ۱۵ تا ۲۰ گرم در لیتر تجاوز کرده و کلسترل خون بالاتر از ۵ گرم در لیتر است .

باید متذکر شد در مواردی که سندرم نفروتیک ثانوی وجود دارد همین تابلوی فوق دیده خواهد شد مضافاً اینکه علائمی از بیماری اصلی گاهی اوقات دیده میشود ولی باید اذعان کرد که اکثر موارد سندرم نفروتیک ثانوی همان تابلوی فوق یعنی نفروز لیپوئیدی را دارا است و با بررسی های بالینی و آزمایشگاهی وبخصوص بافت شناسی است که ثانوی و یا اولیه بودن آن محرز میگردد .

سیر سندرم نفروزی: مشی سندرم های نفروزی ثانوی تا اندازه تابع بیماری مولده آنست ولی نفروز لیپوئیدی سیر بخصوصی دارد بطوریکه سیر تحت حاد و مزمنی را تمقیب میکند که دارای مراحل اشتداد و سکون است. گاهی خود بخود و یا در اثر درمان سندرم نفروزی اولیه (نفروز) تقریباً بهبود یافته و کلیه علائم آن از بین میرود ولی این بهبودی ظاهری و نائبات بوده و پس از مدتی بیماری عود میکند و بهمین ترتیب بیماری سیر خواهد نمود کم کم نارسائی کلیه برقرار میشود بطوریکه کودکی که در سنین چهار یا پنج سالگی دچار نفروز لیپوئیدی شده در سنین ۲۰ تا ۲۵ سالگی در یک تاباوی نارسائی کامل کلیه و اورمی بدون و یا با ازدیاد فشار خون فوت خواهد نمود و بعقیده بعضی از مصنفین درمانهای جدید علاج قطعی این بیماری نبوده بلکه عمر بیماران را کمی طولانی تر مینماید. در ضمن سیر بیماری دوعارضه بعضی اوقات پیش میاید.

حملات نفروزی - که بناگهان بیمار به درد شدید شکم توام با تب دچار میشود حدس حوادث جراحی شکم پیش میاورد ولی خوش بختانه در مدت چند ساعت تمام ناراحتیها خود بخود از بین میروند هلت این حملات که گاه گاهی گریبانگیر بیمار میشود هنوز نامعلوم است.

عفونت های اضافی - مهمترین آنها پریتونیت پنوموکسی است که قبل از کشف آنتی بیوتیک ها یک سبب شایع مرگ کودکان نفروزی را تشکیل میداد.

ولی چه بسا اوقات علائم نفروز بعد از بهبودی عفونت بکلی از بین رفته و یک بهبودی نسبی موقتی برقرار میشود استعداد ابتلاء زیاد این بیماران را به عفونت نقصان گاما گلوبولین خون میدانند که معمولاً حامل آنتی کوراست (هامبورزه و همکاران) مثل گاما گلوبولین امی مادر زادی که بعلت عدم وجود گاما گلوبولین در خون بیماران استعداد عجیبی به ابتلاء عفونت از خود نشان میدهند.

تشخیص - تشخیص سندرم نفروزی فوق العاده ساده است زیرا در مقابل یک بیماری که دچار خیز فراوان، آلبومین اوری زیاد اختلال پروتئین و چربی خون (از لحاظ کمی و کیفی) فوراً عنوان سندرم نفروزی گذاشته میشود ولی آنچه که اهمیت دارد و تا اندازه مشکل خواهد بود تعیین علت این سندرم است که باید با بررسی های دقیق بالینی، آزمایشگاهی و بخصوص بافت شناسی (بیوپسی کلیه) کشف و سپس با چشم باز اقدام بدرمان آن نمود.

پیش آگهی - پیش آگهی سندرم های نفروزی ثانوی همان پیش آگهی بیماریهای مسبب آن خواهد بود و معمولاً سرنوشت خوبی ندارند پیدایش مواد کورتن و درمانهای جدید در پیش آگهی نفروز لیپوئیدی زیاد مؤثر نبوده بلکه فقط یک تسکین موقتی و علامتی برقرار خواهد نمود.

درمان - درمان سندرم های نفروزی را میتوان به ترتیب ذیل بررسی نمود. درمانهای علامتی عمومی برای تمام

روزه میزان پروتئین، سدیم، پتاسیم، کلر، بیکرینات و (PH) ادرار اندازه گیری شده و میزان دفع مواد فوق را در ۲۴ ساعت مشخص می کردند.

در خون - اندازه گیری میزان پروتئید خون، مطالعه الکتروفورزان، میزان سدیم، پتاسیم، کلر، بیکرینات ها اندازه گیری (PH) خون همه روزه انجام میگرفت

- بیوپسی کلیه، بالاخره از ۷ بیمار قبل از شروع بدرمان بیوپسی کلیه بعمل آمد.

اثرات دارو به ترتیب ذیل بود.
۱- تاثیر روی دفع آب و الکترولیت بوسیله ادرار:

الف - روی حجم ادرار- تاثیر کلروتیازید روی مقدار ادرار ۸ بیمار خیزدار که بمدت کوتاه برای رفع خیزاز این دارو بکار میرفت بترتیب ذیل بود.
نزدیک بیمار حجم ادرار بالا رفت بطوریکه در روز دوم درمان میزان ادرار از یک لیتر به ۲ لیتر در روز رسید و در مدت ۵ روزیکه بدینمئوال بود در حدود ۵ کیلو از وزن او کاسته شد این بیمار مبتلا بسندرم کیمل شتیل و یلسون بود مضافاً باینکه علائم نارسائی قلبی نیز کم و بیش وجود داشت و درمان کلروتیازید ۲۴ ساعت بعداز پیدایش یک حمله خیز حاد ریه شروع شده بود.

نزد سه بیمار حجم ادرار بطور موقت مختصری زیاد شد درحالیکه درمان همچنان ادامه داشت. افزایش حجم

ادرار بیش از ۴ روز طول نکشیده بمیزان اولیه خود برگشت یکی از این بیماران دچار آمیواز کلیه بود ولی نارسائی کلیه وجود نداشت و دو بیمار دیگر مبتلا به سندرم نفروزی بعقل نامعلوم بدون فشار خون و بدون نارسائی قلبی بودند یکی از آنها دارای نارسائی کلیوی متوسطی بود (کلیرانس اوره ۳۰ سانتیمتر) مکعب در دقیقه و دفع فنل سولفن فتالین ۲۷ درصد بعداز ۷۰ دقیقه)

چهار بیمار دیگر که تحت درمان با کلروتیازید با همان شرایط بودند ابتدا تغییری در حجم ادرار آنها دیده نشد ولی این بیماران همه دارای یک نارسائی کلیوی مشخص بودند (کلیرانس اوره پائین تر از ۳۰ سانتیمتر مکعب در دقیقه)

دو بیمار بخاطر جلوگیری از برقراری مجدد خیز مدت نسبتاً طولانی تحت درمان با کلروتیازید قرار گرفته بودند و خیز این دو بیمار قبلاً بوسیله کورتن و تداپیر دیگر بکلی از بین رفته نزدیکی درمان مدت یکسال و نزد دیگری بمدت ۶ ماه تعقیب شده بود میزان ادرار این بیماران در اینمدت ثابت و مناسب بود هیچگونه خیزی ظاهر نشد و وزن بیماران همچنان ثابت مانده بود.

ب- بررسی دفع سدیم و کلر بوسیله ادرار - غلظت سدیم و کلر ادرار فقط در مدتی که میزان ادرار زیاد شده بود بالا میرفت ولی وقتی ادرار بحال طبیعی برمیگشت میزان دفع سدیم و

اکیوالان نوسان داشت (میزان طبیعی پتاسیم ۵ میلی اکیوالان در لیتر خون است)

۳- تاثیر روی سندرم پروتیدی نزد ۸ بیماری که بمدت کوتاه تحت درمان با کلروتیازید بودند هیچگونه تغییری در مقدار دفع روزانه پروتئین بوسیله ادرار مشاهده نشد و حتی آنهایکه یک افزایش حجم ادرار موقتی پیدا کردند میزان دفع پروتئین فرقی نهمود ولی نزد دو بیماری که بعنوان پیش گیری از پیدایش خیز از کلروتیازید استفاده مینمودند نتیجه بدین ترتیب بود که نزدیکی ۶ ماه بعد از شروع درمان میزان پروتئین ادرار و پروتئین خون همچنان بمیزان قبل از شروع کلروتیازید ثابت مانده و هیچگونه تغییری ننموده بود برعکس نزد بیمار دیگر بعد از یکسال درمان میزان پروتئین ادرار تقلیل یافته بود (کمتر از یک گرم در لیتر شده بود) و پروتئین و چربی خون به سرحد طبیعی عودت نموده بودند

۴- تاثیر روی عمل کلیه- کلیرانس اوره و دفع فنل سولفن فتالئین (P.S.P) در دوره تجویز کلروتیازید تغییر مینابند.
چگونگی تاثیر روی بیماران بدون نارسائی واضح کلیوی :

۱- بیمار نارسائی واضحی از خود نشان نمیدادند بطوریکه کلیرانس اوره آنها از ۳۵ سانتیمتر مکعب در دقیقه بالاتر بود کلروتیازید در این دسته از بیماران کوچکترین تاثیری روی عمل کلیوی آنها ننمود درحالیکه دومورد از این چهار بیمار تحت درمان نسبتا طولانی

کلر عادی بود درحالیکه تجویز کلروتیازید همچنان ادامه داشت و در بیمارانی که به کلروتیازید ابداء جواب نمیدادند تغییری در میزان سدیم و کلر ادرارشان دیده نمیشد تنها در یک مورد اختلافی در دفع این عناصر مشاهده شد بدین ترتیب که تجویز دوگرم کلروتیازید موجب دفع نسبتا زیاد کلر و بطور متوسط پتاسیم شد و حال آنکه روی دفع سدیم و حجم ادرار (دفع آب) کوچکترین تاثیری ننمود.

پ- بررسی دفع پتاسیم بوسیله ادرار - میزان دفع پتاسیم در ۷ بیمار بطور متوسط افزایش یافته بود {مورد از این بیماران دارای یک کلیرانس اوره بین ۳۰ سانتیمتر مکعب تا ۱۰ سانتیمتر مکعب در دقیقه بودند} وجود نارسائی کلیه

نکته مهم اینکه بدون تغییر در حجم ادرار دفع پتاسیم افزایش یافته بود.
ت- تاثیر روی بیکربنات و PH ادرار - کلروتیازید نزد ۶ بیمار که بررسی شده بود هیچگونه تغییری روی بیکربنات و (PH) ادرار نداده بود.

۲- بررسی اثر کلروتیازید روی غلظت سدیم . کلر . پتاسیم و بیکربنات خون در جریان درمان بوسیله کلروتیازید هیچگونه تغییری نکردند ولی میزان پتاسیم خون بطور واضح پائین آمده بود بطوریکه نزد ۶ بیمار با وجود تجویز روزانه ۲ تا ۴ گرم کلرور دوپتاسیم (اضافه بر پتاسیم رژیم غذایی) میزان پتاسیم خون آنها بین ۳۲ میلی اکیوالان و ۳۷ میلی

یک بیوپسی کلیه از بیماران بعمل آید چنانچه بافت شناسی کلیه گلومرول طبیعی و یا یک حالت گلومرولیت ممبر- انوز خالص نشان داد بدرمان با مواد کورتنی اقدام نمود .

در سندرم های نفروزی بچه های کوچک بین یک تا ۸ سال مجاز است که بدون بیوپسی کلیه از همان ابتدا کودک را بدرمان کورتن گذاشت زیرا تجربه نشان داده است که سندرم های نفروزی کودکان در سنین فوق غالباً از نوع نفروز لیپوئیدی خالص بوده و بافت شناسی آن گلومرول طبیعی و یا حداکثر یک گومرولیت ممبرانوز را نشان میدهد.

در سندرم های نفروزی بچه های کوچکتر از یکسال و نوزادان کورتیزون و مشتقات آن ابداء تأثیری نداشته و پیش- آگهی آن فوق العاده وخیم و همیشه به مرگ منتهی میشود .

گاهی در همان مراحل ابتدائی نفروز- لیپوئیدی نارسائی کلیه بر قرار میشود (اوره خون در حدود یک تا ۵ را گرم در لیتر) باید دانست که این نارسائی زود رس کلیه در جریان نفروز لیپوئیدی مانع تجویز کورتن و مشتقات آن نیست زیرا این نارسائی کلیوی معمولاً عضوی نبوده و بیشتر در نتیجه خیز واولیگوری و دفع پروتئین زیاد از بدن و هیپوولمی (۵۱) است و امتحان بافت شناسی کلیه در چنین مواردی فقط همان ضخامت جدار کاپیلر گلومرول را نشان داده است و بدین

مقاومت ورزیده و کاملاً از بین نمیروند از نظر روحی باید اجازه داد که کار و فعالیت اجتماعی خود را بطور متوسط آغاز نمایند ولی تاموقعی که خیز باقی است باید حتی المقدور بیماران را وادار به استراحت و بستری شدن نمود .

۲- کورتیزون و نفروز لیپوئیدی - تنها در سندرم های نفروزی که از لحاظ بافت شناسی با میکروسکوپ معمولی گلومرول طبیعی بوده و یا فقط جدار کاپیلر ضخیم شده یعنی گلومرولیت ما- مبرانوز خالص و یا بالاخره یک مختصر واکنش پرولیفراتیو (تکثیر سلولی) وجود داشته باشد میتوان کورتیزون را بکاربرد (اینها مواردی هستند که عنوان نفروز لیپوئیدیک با آنها اتلاق میشود) در بقیه سندرم های نفروزی بهر علت و بهر شکل بافت شناسی تجویز کورتیزون و مشتقات آن و آتت هاش ممنوع است بویژه اگر نارسائی کلیوی و یا ازدیاد فشار خون دائمی در کار بوده و یا تشخیص آمیلوز کلیه نزد بیمار محقق باشد مطلقاً باید از استعمال مواد کورتنی خودداری نمود در موارد فوق نه تنها کورتیزون موثر واقع نمیشوند بلکه برای بافت کلیه زیان آور بوده و نارسائی کلیه را شدت میدهند بدینجهت امروز توصیه میشود که قبل از تجویز کورتیزون و ACTH نزد بیماران مبتلا به سندرم نفروزی حداقل نزد اشخاص بالغ و کودکان بزرگتر از ۸ سال همیشه باید

ب - درمان باید با مقدار کافی شروع شود .

تجربه نشان داده که يك آستانه برای مقدار مفید و موثر این دارو در بدن وجود دارد که کمتر از آن تاثیری روی سندرم نفروزی بخصوص پروتئین-اوری ندارد در کلینک غالباً به بیمارانی برخورد میشود که مواد کورتیکوئیدی هیچ گونه تغییری در علائم آنها بوجود نیاورده است اما هنگامی که مجدداً درمان را با مقدار زیاد تری شروع کرده اند علائم تخفیف پیدا کرده و بهبودی کامل برقرار شده است .

بعضی از محققین در غالب موارد از ترکیبات دلتاکورتیزون (۵۲) یا دلتا-

هیدروکورتیزون بدلیل سهولت تهیه آن و خوبی تحمل آن استفاده میکنند و بمیزان ذیل از داروهای فوق تجویز میشود :

۲ میلی گرام برای يك کیلوگرم وزن نزد بچه های کوچک

۱۵ میلی گرام برای يك کیلوگرم وزن

نزد بچه های بزرگ

۱ میلی گرام برای يك کیلوگرم وزن

نزد اشخاص بزرگ

درمان حمله (۵۳) فوق باید ناموقعی که پروتئین اوری زیاد است تعقیب شود حتی موقعی که پروتئین اوری بسرعت از بین میرود باید حداقل تا سه هفته این درمان حمله با مقادیر زیاد فوق ادامه باید در موارد عدم موفقیت باید به مقدار

ترتیب نارسائی زودرس فوق از نارسائی دیررسی که بتدریج در نتیجه سیر بیماری و در اواخر نفروز لیپوئیدی برقرار می شود کاملاً متفاوت است و در شکل اخیر است که نمیتوان از مواد کورتنی-استفاده نمود آنچه که مسلم است کور-

تیزون و مشتقات آن و ACTH تاثیر قاطعی در روی نفروز لیپوئیدی یعنی در برقراری دیورز و بر طرف کردن خیز و پروتئین اوری دارد ولی چگونگی تاثیر آن هنوز روشن نیست .

امروز غالب مصنفین و متخصصین این فن معتقدند که درمان کورتن باید هرچه زودتر با مقدار کافی شروع شده مدت طولانی ادامه یابد

الف - درمان باید زودرس باشد - در مواردی که بهبودی کامل و رضایت بخشی حاصل شده درمان همه آنها خیلی زود شروع گردیده و تقریباً در ۶ ماهه اول سیر بیماری بوده است .

محققاً تعدادی از نفروز های لیپو-ئیدی بخصوص نزد بچه های کوچک بین سنین ۲ تا ۴ سال با بستری شدن و استراحت و رژیم بدون نمک و آنتی بیوتیک در مدت سه تا ۶ ماه خودبخود اصلاح میشوند ولی از آنجائیکه پروتئین-اوری بخصوص در موقعی که خیلی شدید باشد برای بیمار و کلیه او بی ضرر نیست بدین جهت توصیه میشود که هرچه زودتر بوسیله مواد کورتیکوئیدی اقدام باصلاح و حذف آن نمود .

سندرم نفروزی

ممنوع است زیرا موجب ازدیاد قابلیت انعقاد خون میشود مواد ضد انعقادی در روی ترومبوز کلیه غالباً بی اثرند زیرا ترومبوزها معمولاً قدیمی و سامان یافته‌اند معهداً يك دوره درمان ضد انعقاد برای اینگونه بیماران توصیه میشود .

۶ - در سندرم‌های نفروزی سمی یا داروئی (طلا . جیوه و غیره) دارو را باید قطع نمود و تجویز و تأثیر مواد کورتنی در این اشکال مورد بحث است .

خلاصه و نتیجه

۱- در مقابل تابلوی سندرم نفروزی (خیز فراوان . آلبومین اوری زیاد . اختلال پروتیدو چربی خون و غیره) بدوآ طیب موظف است با بررسی های دقیق بالینی . آزمایشگاهی و بخصوص بافت شناسی (بیوپسی کلیه) در صدد کشف علت آن بوده و سپس اقدام بدرمان آن نماید زیرا سندرم نفروزی در هر مورد درمان بخصوص خواهد داشت .

۲ - سندرم نفروزی علل زیاد دارد .

الف - بیماریهای عمومی که در کلیه صناعاتی بوجود می‌آورند و در نتیجه سندرم نفروزی بر قرار میشود مثل لوپوس اریتماتودیسمنه .

آمیلوز - دیابت (اسکلروز گلوبومرولر) بیماری پریدیدک و غیره

ب - بیماریهای موضعی در کلیه مثل گلوبومرولونفریت ها (حاد . تحت حاد . مزمن) نفریت انترستیس مزمن ترومبوز ورید کلیه و غیره .

پ - سندرمهای نفروزی که فقط

۱ - در سندرم های نفروزی ناشی از گلوبومرولیت ندولر . گلوبومرولونفریت‌ها (حاد . تحت حاد . مزمن) و اشکال مختلط نه تنها کورتن تأثیر نداشته بلکه مضر خواهد بود رژیم و درمان علامتی به بیماران توصیه میشود .

۲ - در آمیلوز نیز مواد کورتنی بیماری را شدت داده و بکلی قدغن است و تنها درمان آمیلوز فعلاً حذنی کانون چرکی مولد آمیلوز است (چنانچه موجود باشد)

۳ - در اوپوس اریتماتودیسمنه مواد کورتنی معمولاً در اشکال حاد بیماری بکار می‌رود ولی بطور کلی تأثیر موقتی دارد و در موارد مزمن بیشتر از ترکیبات ضد مالاریا (مثل - نیواکین) (۵۸) توصیه میشود .

۴ - در سندرم های نفروزی ناشی از نفریت انترستیسسی غالباً از تجویز آنتی بیوتیک نتیجه مثبت عاید نمیشود .

معدالک در چنین مواردی ادرار را باید کشت داد چنانچه میکربی نمو نمود آنتی بیوگرام تهیه و آنتی بیوتیک مخصوص آن تجویز شود و در این موارد توام با آنتی بیوتیک میتوان مقادیر کمی کورتیزون (۱۰ تا ۱۵ میلی گرام دلتا - کورتیزون روزانه) برای کمک به اصلاح نفریت انترستیسس نه سندرم نفروزی بکار برد .

۵ - ترومبوز ورید کلیه در ترومبوز ورید کلیه استعمال کورتن

۴ - رژیم بیماران باید متعادل بوده و در عین حال جبران کمبود پروتئین بدن را بنماید و تا هنگامی که خیز وجود داشته و یا بیمار تحت مداوای مواد کورتنی است رژیم باید کاملاً بدون نمک باشد .

۵ - کورتیزون و ACTH - تنها در سندرمهای نفروزی که تقریباً خالص بوده (یعنی نارسائی کلیه و ازدیاد فشار خون و تعداد گلبول قرمز زیاد در ادرار وجود ندارد) واز نظر بافت شناسی گلومرولها طبیعی و یا فقط جدار کاپیلر ضخیم شده باشد (گلومرولیت ممبرانوز) بکار میرود در سایر موارد نه تنها بی نتیجه بوده بلکه صنایعات کلیه را شدت میدهد بدین جهت همیشه قبل از تجویز مواد کورتنی باید از بیماران مبتلابسندرم نفروتیک بیوپسی کلیه بعمل آید و در بچه‌های کوچکتر از ۸ سال که غالباً سندرم نفروزی آنها از نوع گلومرولیت ممبرانوز خالص است چنانچه نارسائی کلیه و ازدیاد فشار خون موجود نباشد بدون بیوپسی کلیه میتوان کورتن و مشتقات آن را بکار برد .

بیوپسی کلیه آن را محرز خواهد نمود مثل گلومرولیت ممبرانوز (ضخیم شدن ممبران بازال و بطور کلی جدار کاپیلر های گلومرول ها) در این موارد است که نفروز لپوئیدیک را میتوان عنوان نمود و تنها در همین جا است که ترکیبات کورتن را میتوان مصرف نمود و بهترین نتیجه نیز گرفته خواهد شد . دیگر گلومرولیت ندولر یا لبولر (علاوه بر ضخامت جدار کاپیلرهای گلومرول پرولیفراسیون مختصر سلولهای آندوتلیال نیز وجود دارد) و بالاخره اشکال دیگری که مخلوط دو شکل مذکور است و در دو مورد اخیر کورتن تاثیر درخشانی نداشته و غالباً برای کلیه بی ضرر نیست

۳ - کلروتیازید در برقراری دیورز و بر طرف کردن خیز بیماران نفروزی تاثیر ناتابتی دارد و در مواردی که نارسائی کلیه موجود باشد آن را شدت خواهد داد همیشه در مورد تجویز این دارو به نقصان پتاسیم خون باید توجه داشت و با تجویز املاح پتاسیم آن را پیش گیری نمود .

ماخذ

- 1 - HAMBURGER (J.) — CROSNIER (J.) — MONTERA (H.)
La ponction — biopsie rénale, Entretiens de Bichat-Medecine 1960
- 2 - HAMBURGER (J.) La technique de biopsie rénale
la presse Medicale No 65 1958.
- 3 - Reubi (F.) Néphrologie clinique 1961

- 4 - Actualités néphrologique de l'hopital Necker paris 1960
- 5 - MERIEL(P.) - MOREAU (G) et Coll. L'amylose rénale 1960
- 6 - RENE - BERNARD, MAURICE-SANSOT et P. DAVID
Aventages d'une therapeutique précoce, prolongée et continue des syndromes néphrotiques de l'enfant. la senaine des Hopitaux Peditrie No. 43 - 1960
- 7 - HAMBURGER (J.) Comment je traite un syndrome néphrotique medecine et Hygiène No. 17. 1959 - Genève.
- 8 - MILLIEZ (P.) Fritel et Lagrue (G) Traitement des syndromes nephrotique de l'enfant et de l'adulte La revue du Praticien No. 9 1961
- 9 - FUNCK-BRENTANO et JOSSO (F.) - Action du chlorothiazide dans le traitement du syndrome néphrotique avec et sans insuffisance rénale journal d'urologie 1960 No. 3
- 10 - CROSNIER et JOSSO - Traitement des syndromes néphrotiques Actualités nephrologiques de l'hopital Necker Paris 1960
- 11 - MICHIELSEN (P.) L'apport de la microscopie électronique à la connaissance du syndrome néphrotique. Actualité nephrologique 1960
- 12 - PASTEUR. VALLERY-RADOT-JEAN, HAMBURGER
Pathologie Médicale
Tome II - 1960