

Υπό την αιγίδα του Υπουργείου Υγείας



E.K.O.N.Y.

Οργάνωση:

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΚΟΛΛΕΓΙΟ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ & ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

www.ekony.org

2014-2015

22^ο Επιστημονικό
Σεμινάριο

πρόγραμμα
συνεχιζόμενης
εκπαίδευσης
στη νεφρολογία
και στην αρτηριακή
υπέρταση



Πρέβεζα, 28 Φεβρουαρίου - 02 Μαρτίου 2014
Ξενοδοχείο "MARGARONA ROYAL"

**Τελικό Πρόγραμμα
& Βιβλίο Εισηγήσεων - Περιλήψεων**

«Πρωτεϊνουρικά Σύνδρομα»

Χορήγηση πιστοποιητικού με 8 μόρια (Credits),
αμοιβαία αναγνωρίσιμα από την UEMS-EACCME

Οργάνωση - Γραμματεία



ORIZAL®

Olmesartan Medoxomil, Amlodipine Besilate
20mg/5mg 40mg/5mg 40mg/10mg



ORI/ADV/02/2014



MENARINI HELLAS A.E.

ΑΝ. ΔΑΜΒΕΡΓΗ 7, 10445 ΑΘΗΝΑ, ΤΗΛ.: 210/8316.111-13, FAX: 210/8317.343, E-MAIL: menarini@otenet.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ - ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος:

Βλαχάκος Δημήτριος

Αντιπρόεδρος:

Φουρτούνας Κωνσταντίνος

Γεν. Γραμματέας:

Κουλουρίδης Ευστάθιος

Ταμίας:

Δαρδαμάνης Μάνθος

Ειδ. Γραμματέας:

Ψημένου Ερασμία

Μέλη:

Γιατράς Ιωάννης

Γράψα Ειρήνη

ΤΟΠΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σφαιρόπουλος Γιώργος

Ζουριδάκης Ανδρέας

Γιαννάτος Ευάγγελος

Κατσαρού Ειρήνη

Αυδίκου Κωνσταντίνα

Μπαλτά Λαμπρινή

ΠΡΟΕΔΡΟΣ 22^{ου} ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ

Δαρδαμάνης Μάνθος

Περιεχόμενα

ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ	6
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ	7
ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ	
• ΤΥΠΟΙ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑΣ - ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ Κωνσταντίνα Αυδίκου.....	12
• ΤΙ ΡΟΛΟ ΠΑΙΖΕΙ Η ΔΙΑΙΤΑ, ΑΝ ΠΑΙΖΕΙ, ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΩΣΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ (ΝΣ); Κωνσταντίνος Παναγοδήμος.....	19
• Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΙΩΣΙΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ Δημήτριος Χατζηγιαννακός.....	21
• Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ ΔΙΗΘΗΣΗΣ ΣΤΗ ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΚΗ ΝΟΣΟ Κυριάκος Ιωάννου	24
• ΕΙΝΑΙ Η ΠΡΕΒΕΖΑ ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΤΗΣ ΑΡΧΑΙΑΣ ΝΙΚΟΠΟΛΗΣ; Νίκος Δ. Καράμπελας	32
• ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ Αθανάσιος Σιούλης.....	36
• ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ, ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΘΕΩΡΗΣΕΙΣ Μαρία Καλιεντζίδου	39
• ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ Ευστάθιος Κουλουρίδης	53
• ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ Λάμπρος Κ. Μιχάλης.....	57
• ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ Ιωάννης Εμμ. Γραμματικάκης	58
• ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ (ΣΕΛ) Ε. Φράγκου, Δημήτριος Τ. Μπούμπας.....	61
• ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑ. Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΣΕ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ Άλκης Πιερίδης.....	63

• MCD, FSGS: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ Μιλτιάδης Γερόλυμος	67
• ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΝΟΣΟΥ ΕΛΑΧΙΣΤΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ: IGM ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ C1Q ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ Ιωάννα Ρέβελα.....	71
• ΜΕΜΒΡΑΝΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ C3 ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ Σοφία Λιονάκη	73
• ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ: MGUS, ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ Δήμητρα Μπαχαράκη.....	76
• ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ) Λαμπρινή Μπαλτά	79
• ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΝΕΦΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ Δημήτριος Βλαχάκος	82
• ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΜΑΜΜΑΛΙΑΝ TARGET OF RAPAMYCIN (MTOR INHIBITORS) ΚΑΙ ΤΟΥ ΑΥΞΗΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ (ANTI-VEGF) Κωνσταντίνος Φουρτούνας.....	85
• ΛΙΠΙΔΙΑ ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ Βασίλειος Τσιμικόδημος	88
• ΤΟ ΚΟΡΤΙΚΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟ ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ Ιωάννης Ντότης	92
• ΚΟΡΤΙΚΟΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ Κωνσταντίνος Δ. Κολλιός.....	94
• ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ Στέλλα Σταμπουλή	99
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΡΟΕΔΡΩΝ - ΟΜΙΛΗΤΩΝ.....	101
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	105
ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΕΒΕΖΑ.....	107



ΕΛΛΗΝΙΚΟ
ΚΟΛΛΕΓΙΟ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ
& ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Πρόσκληση

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Το Ελληνικό Κολλέγιο Νεφρολογίας και Υπέρτασης (Ε.ΚΟ.Ν.Υ), στο πλαίσιο του προγράμματος της Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης, διοργανώνει το 22^ο Επιστημονικό Σεμινάριο με θέμα «**Πρωτεϊνουρικά Σύνδρομα**», στην Πρέβεζα (ξενοδοχείο "MARGARONA ROYAL"), 28 Φεβρουαρίου - 02 Μαρτίου 2014.

Η θεματολογία του Σεμιναρίου είναι ποικίλη και επίλεκτη και αποσκοπεί να καλύψει την παρούσα γνώση και πρακτική στο πλαίσιο του ανωτέρω θέματος. Τόσο οι Ομιλητές και Εισηγητές όσο και οι Πρόεδροι των Διαλέξεων και των Στρογγυλών Τραπεζιών είναι διακεκριμένοι συνάδελφοι του χώρου της Νεφρολογίας, της Παθολογίας και άλλων ειδικοτήτων και εξειδικεύσεων της Κλινικής Ιατρικής Επιστήμης.

Σας προσκαλούμε να λάβετε μέρος στο Σεμινάριο και να συμμετάσχετε ενεργά σε μια δημιουργική ανταλλαγή απόψεων. Με τον τρόπο αυτόν, πιστεύουμε ότι το Σεμινάριο θα έχει την αντίστοιχη επιτυχία προηγούμενων εκδηλώσεων του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Παράλληλα με το επιστημονικό πρόγραμμα θα έχουμε την ευκαιρία να γνωρίσουμε και τις ομορφιές της Πρέβεζας.

Ο Πρόεδρος του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Καθηγητής Δημήτριος Βλαχάκος

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Παρασκευή 28 Φεβρουαρίου 2014

- 17:00-18:00** **Προσέλευση - Εγγραφές**
- 18:00-19:30** **Λευκωματουρία I**
Προεδρείο: **Γρ. Μυσερλής, Α. Αβδελίδου**
- 18:00-18:20 Τύποι λευκωματουρίας - Σύγχρονες Απόψεις
Κ. Αυδίκου
- 18:20-18:40 Λευκωματουρία - Δίαιτα
Κ. Παναγοδήμος
- 18:40-19:00 Ο ρόλος της νεφρικής βιοψίας στη διάγνωση
και πρόγνωση της νεφρικής βλάβης
Δ. Χατζηγιαννακός
- 19:00-19:20 Η παθοφυσιολογία του φραγμού διήθησης
στην πρωτεϊνουρική νόσο
Κ. Ιωάννου
- 19:20-19:30 Συζήτηση
- 20:00-20:30** **Τελετή Έναρξης - Χαιρετισμοί**
(Πολιτιστικό Κέντρο Δήμου Πρέβεζας - Αίθουσα «Ν. Κονεμένος»)
Πρόεδρος 22^{ου} Επιστημονικού Σεμιναρίου
Μ. Δαρδαμάνης
Πρόεδρος Ε.ΚΟ.Ν.Υ.
Δ. Βλαχάκος
Μητροπολίτης Νικοπόλεως και Πρεβέζης
κ.κ. Χρυσόστομος
Δήμαρχος Πρέβεζας
Χ. Μπαίλης
Διοικητής Νοσοκομείου Πρέβεζας
Ν. Γεωργάκος
Σύλλογος Νεφροπαθών Πρέβεζας
Πρόεδρος Ιατρικού Συλλόγου Πρέβεζας
Ε. Μπακόλας

20:30-21:00

Διάλεξη

Είναι η Πρέβεζα συνέχεια της Αρχαίας Νικόπολης;

Προεδρείο: **Μ. Δαρδαμάνης, Δ. Βλαχάκος**

Ομιλητής: **Ν.Δ. Καράμπελας**

21:30

Δείπνο

Σάββατο 1 Μαρτίου 2014

- 09:00-10:10** **Λευκωματουρία II**
Προεδρείο: **Π. Πασαδάκης, Κ. Στυλιανού**
- 09:00-09:20 Μικρολευκωματινουρία και Σακχαρώδης Διαβήτης
Αθ. Σιούλης
- 09:20-09:40 Λευκωματουρία: παθοφυσιολογία, επιπλοκές, πρόγνωση
Μ. Καλιεντζίδου
- 09:40-10:00 Ο ρόλος της λευκωματουρίας στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης
Στ. Παναγούτσος
- 10:00 -10:10 Συζήτηση
- 10:10-11:25** **Λευκωματουρία III**
Προεδρείο: **Σ. Φούσας, Λ. Μιχάλης**
- 10:10-10:30 Παθοφυσιολογία του οιδήματος και θεραπεία
Ε. Κουλουρίδης
- 10:30-10:50 Νεφρική και καρδιαγγειακή νόσος
Λ. Μιχάλης
- 10:50-11:10 Λευκωματουρία και κύηση
Ι. Γραμματικάκης
- 11:10-11:25 Συζήτηση
- 11:25-11:40** **Διάλειμμα**
- 11:40-12:05** **Διάλεξη**
Νεφρίτιδα του λύκου
Προεδρείο: **Π. Ζηρογιάννης, Ε. Κοκολίνα**
Ομιλητής: **Δ. Μπούμπας**
- 12:00-12:05 Συζήτηση
- 12:05-12:30** **Διάλεξη**
Οικογενής μικροσκοπική αιματουρία. Η εξέλιξή της σε λευκωματουρία και χρόνια νεφρική βλάβη
Προεδρείο: **Δ. Γρέκας, Ν. Νικολακάκης**
Ομιλητής: **Α. Πιερίδης**
- 12:25-12:30 Συζήτηση
- 12:30-13:30** **Συζήτηση με τους ειδικούς**

- 13:30-15:00** **Γενική Συνέλευση**
- 15:00-17:00** **Μεσημβρινή διακοπή**
- 17:00-18:40** **Πρωτοπαθείς νεφρικές νόσοι**
Προεδρείο: **Δ. Γούμενος, Μ. Μαλλiάρα**
- 17:00-17:20 MCD, FSGN: σύγχρονες απόψεις στη διάγνωση και θεραπεία
Μ. Γερόλυμος
- 17:20-17:40 Παραλλαγές στην MCD, IgM, C1q nephropathy
Ι. Ρέβελα
- 17:40-18:00 MPM - C3 nephropathy
Σ. Λιονάκη
- 18:00-18:20 Νεότερα στην αιτιοπαθογένεια της μεμβρανώδους σπειραματοπάθειας
Δ. Γούμενος
- 18:20-18:40 Συζήτηση
- 18:40-19:00** **Διάλειμμα**
- 19:00-20:15** **Η λευκωματουρία σε συστηματικά νοσήματα**
Προεδρείο: **Ειρ. Γράψα, Γ. Βλαχοπάνος**
- 19:00-19:20 MGUS αμυλοείδωση
Δ. Μπαχαράκη
- 19:20-19:40 Λευκωματουρία στη δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια
Λ. Μπαλτά
- 19:40-20:00 Υπερτασική νεφροσκλήρυνση
Δ. Βλαχάκος
- 20:00-20:15 Συζήτηση
- 20:15-21:00** **Διάλεξη**
Αντί-VEGF, mTOR inhibitors
Προεδρείο: **Αθ. Διαμαντόπουλος, Αγγ. Ζέρβα**
Ομιλητής: **Κ. Φουρτούνας**
- 20:45-21:00 Συζήτηση
- 21:00** **Δείπνο**

Κυριακή 2 Μαρτίου 2014

- 10:00-10:30** **Διάλεξη**
Λιπίδια και λευκωματουρία
Προεδρείο: **Ι. Στεφανίδης, Χ. Ντιούδης**
Ομιλητής: **Β. Τσιμιχόδημος**
- 10:20-10:30 Συζήτηση
- 10:30-11:45** **Λευκωματουρία στα παιδιά**
Προεδρείο: **Φ. Παπαχρήστου, Ν. Πρίντζα**
- 10:30-10:50 Κορτικοευαίσθητο νεφρωσικό σύνδρομο στα παιδιά
Ι. Ντότης
- 10:50-11:10 Κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο στα παιδιά
Κ. Κολλιός
- 11:10-11:30 Νεφρίτιδα του Συστηματικού ερυθματώδους λύκου στην παιδική και εφηβική ηλικία
Στ. Σταμπουλή
- 11:30-11:45 Συζήτηση
- 11:45-12:00** **Συμπεράσματα - Λήξη Σεμιναρίου**

Περίληψεις

ΤΥΠΟΙ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑΣ - ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ

Κωνσταντίνα Αυδίκου

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Υπεύθυνη Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Λευκάδας, Λευκάδα

Εισαγωγή

Γύρω στα 400 π.Χ. ο Ιπποκράτης στον 7^ο Αφορισμό του με τη φράση: «Όταν οι φυσαλίδες παραμένουν στην επιφάνεια των ούρων, αυτές υποδηλώνουν νόσο των νεφρών και η νόσος θα είναι παρατεταμένη» έδωσε ίσως την πιο πρώιμη περιγραφή της λευκωματουρίας και την συσχέτισε με νοσήματα των νεφρών. Αρκετά χρόνια αργότερα (1774) ο Domenico Cotungo αναγνώρισε και ονόμασε την αλβουμινουρία ενώ γύρω στα 1840 αναγνωρίστηκε από τον Richard Bright ότι η παρουσία μεγάλων ποσοτήτων λευκώματος στα ούρα αποτελεί ένδειξη νεφρικών παθήσεων. Η λευκωματουρία εκτός από δείκτης νεφρικής νόσου, φαίνεται ότι παίζει βασικό ρόλο και στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Επίμονη επίσης λευκωματουρία, σχετίζεται με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μάλιστα ο βαθμός της σχετίζεται με τον ρυθμό απώλειας της νεφρικής λειτουργίας (KDIGO 2012). Αποτελεί μάλιστα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Λευκωματουρία όμως μπορεί να ανευρίσκεται και σε άτομα χωρίς σπειραματική βλάβη. Η κλινική αξιολόγηση της λευκωματουρίας και η συσχέτισή της με την παθολογοανατομική βλάβη του ασθενούς απαιτεί καταρχήν την ποσοτική και ποιοτική εκτίμησή της στα ούρα 24ώρου του ασθενούς.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ο φυσιολογικός ρυθμός απέκκρισης πρωτεϊνών στα ούρα ανέρχεται σε $80 \pm 25 \text{mg} / 24\text{h}$ που μπορεί να φθάσει με τη συνήθη δραστηριότητα έως τα $150 \text{mg} / 24\text{h}$ (ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα). Στα παιδιά η απέκκριση εκφράζεται καλύτερα με την αναγωγή της απεκκρινόμενης ποσότητας στην επιφάνεια σώματος του παιδιού και είναι $< 100 \text{mg} / \text{m}^2 / 24\text{h}$ ή $< 4 \text{mg} / \text{m}^2 / \text{h}$.

Το λεύκωμα που ανευρίσκεται φυσιολογικά στα ούρα προέρχεται από 3 πηγές:

- α) Ποσοστό 60% προέρχεται από πρωτεΐνες του πλάσματος που διηθούνται συνεχώς στο νεφρικό σπείραμα και το οποίο διαφεύγει την επαναρρόφηση στα ουροφόρα σωληνάρια (κυρίως λευκωματίνη αλλά και άλλες χαμηλού MW πρωτεΐνες όπως ανοσοσφαιρίνες).
- β) Ποσοστό 40% είναι γλυκοπρωτεΐνες και ανοσοσφαιρίνες του νεφρικού ιστού που εκκρίνονται από το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle προς τον αυλό των σωληναρίων (κυρίως Tamm-Horsfall).
- γ) Ένα πολύ μικρό ποσό προέρχεται από καταστροφή σωληναριακών κυττάρων, μικρό κλάσμα προέρχεται από ένζυμα και πολύ μικρές ποσότητες εκκρίνονται από την ουρήθρα, τον κόλπο ή τον προστάτη.

Ποσοστό 70-80% του λευκώματος των ούρων απεκκρίνεται ενώ το άτομο είναι σε όρθια θέση και εκτελεί τις καθημερινές του «ήπιες» ασχολίες. Μετά από έντονη άσκηση η αποβολή πρωτεϊνών στα ούρα μπορεί να αυξηθεί φυσιολογικά έως τα $300 \text{mg} / 24\text{h}$. Στις εγκύους η αποβολή λευκώματος μπορεί επίσης να φθάσει τα $300 \text{mg} / 24\text{h}$ και υποχωρεί στις συνήθειες φυσιολογικές τιμές μετά τον τοκετό. Σε άτομα με φυσιολογική δομή σπειράματος είναι δυνατό να βρεθεί, προσωρινά αυξημένο, ποσό λευκώματος στα ούρα 24ώρου σε ορισμένες

καταστάσεις όπως είναι ο πυρετός, η βαριά άσκηση, η έκθεση στο κρύο, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και άλλες. Επίσης η φλεγμονή των ουροφόρων οδών μπορεί να αυξήσει το κλάσμα των πρωτεϊνών του νεφρικού ιστού που απεκκρίνονται στα ούρα.

Μηχανισμοί σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής επαναρρόφησης λευκωμάτων

Το τοίχωμα των τριχοειδών του σπειράματος εμφανίζει χαρακτηριστικές ανατομικές και λειτουργικές ιδιότητες που επιτρέπουν ψηλό ρυθμό διήθησης νερού (150 L υγρών το 24ωρο) και ουσιών μικρού MB, ενώ παράλληλα λειτουργούν και ως αποτελεσματικός φραγμός για τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Στα ουροφόρα σωληνάκια επίσης λειτουργεί ένας ιδιαίτερα αποτελεσματικός μηχανισμός επαναρρόφησης. Έτσι παρά τον μεγάλο ρυθμό διήθησης νερού, το τοίχωμα των τριχοειδών παρεμποδίζει την διατοικωματική διέλευση των πρωτεϊνών και έτσι η συγκέντρωσή τους στο υπερδιήθημα, υπό φυσιολογικές συνθήκες, είναι πολύ περιορισμένη. Το ποσό της λευκωματίνης που απεκκρίνεται τελικά στα ούρα, φυσιολογικά φθάνει περίπου τα 15mg το 24ωρο ή 0,01mg/min.

Εκλεκτική διαπερατότητα GBM - Σπειραματικός φραγμός

Το τοίχωμα των σπειραματικών τριχοειδών θεωρείται ότι αποτελείται από τρεις φραγμούς. Κατά την διέλευση μιας ουσίας δια μέσου αυτών, αυτή πρώτα θα πρέπει να περάσει από τους πόρους μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων του σπειράματος, στη συνέχεια δια μέσου των ινιδίων κολλαγόνου της GBM και τέλος δια μέσου των διηθητικών σχισμών (Filtration slits) για να εισέλθει τελικά στο χώρο του Bowman. Οι διηθητικές σχισμές καλύπτονται από πολύπλοκο στρώμα που ονομάζεται διάφραγμα διηθητικής σχισμής και το οποίο συνδέει τα παρακείμενα άκρα δύο ποδοειδών προσεκβολών.



Οι πόροι μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων αποτελούν τον ηλεκτροστατικό φραγμό για τις αρνητικά φορτισμένες πρωτεΐνες, ενώ τα στρώματα της Lamina της GBM περιορίζουν τη δίοδο των μεγάλου MB πρωτεϊνών του πλάσματος καθώς και των αρνητικά φορτισμένων πρωτεϊνών. Ο τελικός και πλέον εκλεκτικός φραγμός για τις περισσότερες πρωτεΐνες, φαίνεται ότι είναι το διάφραγμα της διηθητικής σχισμής.

Σύμφωνα με μελέτες, ο μηχανισμός της εκλεκτικής διαπερατότητας της GBM έχει σχέση με τρεις παραμέτρους που προσδιορίζουν το μέγεθος και το είδος του μορίου στο οποίο θα επιτραπεί να περάσει στο χώρο του Bowman. Αυτές είναι: α) Το μέγεθος του μορίου ή/και ο σχηματισμός του (πρωτεΐνες μέχρι 70.000 Da μπορούν να διέλθουν υπό προϋποθέσεις, πρωτεΐνες μέχρι 15.000 Da διέρχονται ελεύθερα αλλά επαναρροφούνται στα ουροφόρα σωληνάκια). β) Το φορτίο του μορίου (οι θετικά φορτισμένες διέρχονται σε μεγαλύτερες ποσότητες από τις αρνητικά φορτισμένες). γ) Οι αιμοδυναμικές παράμετροι που λειτουργούν κατά μήκος των τριχοειδών. Η διαταραχή της διαπερατότητας της GBM με βάση το μέγεθος του μορίου αποτελεί βαριά ανατομική βλάβη με συνέπεια την απώλεια στα ούρα πρωτεϊνών με MB μεγαλύτερο εκείνου της λευκωματίνης, όπως είναι οι σφαιρίνες (μη εκλεκτική λευκωματουρία).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑΣ

Η ανεύρεση αυξημένης ποσότητας λευκώματος στα ούρα 24ώρου ενός ασθενούς χωρίς άλλα συμπτώματα, είναι δυνατό να αποτελεί την πρώτη και μοναδική ένδειξη παρουσίας νεφρικής βλάβης. Το αίτιο της λευκωματουρίας μπορεί να είναι παροδικό και ασήμαντο ή να αποτελεί εκδήλωση μιας νεφρικής νόσου με εξελικτική πορεία. Η ποσότητα των πρωτεϊνών που αποβάλλονται στα ούρα μπορεί να είναι **μικρή (0,3-2,0 gr/24h)** χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία, **μέχρι πολύ μεγάλη (>3,5g/24h)**. **Λευκωματουρία $\geq 3,5g/24h$** , είναι αποτέλεσμα δομικών διαταραχών της GBM που εκφράζονται με τον όρο **Νεφρωσικό σύνδρομο**.

Μικρολευκωματουρία

Ο όρος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1982 (Viberti και συν.) για να δηλώσει την **αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα από 30-300mg/24h**. Ο όρος είναι ιδιαίτερα δημοφιλής αν και άστοχος, αφού δεν χαρακτηρίζει καμιά μικρο-πρωτεΐνη αλλά την λευκωματίνη σε μικρές ποσότητες. Η μικρολευκωματουρία χαρακτηρίζει το στάδιο της αρχόμενης διαβητικής νεφροπάθειας και έχει ιδιαίτερη προγνωστική αξία για την παρακολούθηση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας στους διαβητικούς ασθενείς αφού ανιχνεύεται σε πρωιμότερο στάδιο. Η ΜΛ αξιολογείται αφού ανιχνευθεί σε τρία τουλάχιστον διαφορετικά δείγματα εντός εξαμήνου (σε στείρα ούρα χωρίς παρουσία κετονικών σωμάτων).

ΤΥΠΟΙ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟ

Η διαπίστωση αυξημένης ποσότητας λευκώματος στα ούρα 24ώρου μπορεί να αποδοθεί σε έναν από τους κάτωθι 4 μηχανισμούς:

1. Διαταραχή της διαπερατότητας της GBM, που επιτρέπει την αυξημένη διήθηση των φυσιολογικών πρωτεϊνών του πλάσματος και κυρίως της λευκωματίνης (**Σπειραματική λευκωματουρία**). Αυτού του τύπου λευκωματουρία παρατηρείται σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς σπειραματικές βλάβες (σπειραματονεφρίτιδες) και στη λειτουργική λευκωματουρία (υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κ.α.).
2. Αδυναμία των σωληναρίων να επαναρροφήσουν τις μικρές ποσότητες πρωτεϊνών που διπθούνται φυσιολογικά (**Σωληναριακή λευκωματουρία**). Αυτού του τύπου λευκωματουρία παρατηρείται σε σωληναριοδιάμεσες βλάβες π.χ. στο Σύνδρομο Fanconi.
3. Σπειραματική διήθηση μεγάλης ποσότητας παθολογικών, χαμηλού MW, πρωτεϊνών που κυκλοφορούν στο πλάσμα (**Προνεφρική λευκωματουρία από υπερχείλιση**). Παρατηρείται στις διάφορες γαμπαπάθειες (Πολλαπλούν Μυέλωμα), στη ραβδομύωση, στην αιμόλυση κ.α.
4. Αυξημένη έκκριση γλυκοπρωτεϊνών και IgA από το επιθήλιο των ουροφόρων σωληναρίων (**Μετανεφρική λευκωματουρία**). Παρατηρείται σε φλεγμονές των ουροφόρων οδών και σε μετασπειραματική αιματοουρία.



Η διαφορική διάγνωση του τύπου της λευκωματουρίας (η οποία κατευθύνει και προς τη σωστή διάγνωση με βάση τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό), βασίζεται στον διαχωρισμό των πρωτεϊνών με ηλεκτροφόρηση αλλά και στον ποσοτικό προσδιορισμό τους. Για την διάγνωση της εκλεκτικής και μη εκλεκτικής σπειραματικής λευκωματουρίας προσδιορίζονται οι συγκεντρώσεις της αλβουμίνης, της IgG, της τρανσφερίνης στα ούρα. Αντίθετα άλλες πρωτεΐνες των ούρων είναι δείκτες σωληναριακής λευκωματουρίας.

Δείκτες πρωτεϊνουρίας

Προνεφρικής:

- κ & λ αλυσίδες (πρωτεϊνουρία Bence - Jones)

Σπειραματικής:

- Alb.: Εκλεκτική σπειραματική νόσος
- IgG, τρανσφερίνη: Μη εκλεκτική σπειραματική νόσος

Σωληναριακής:

- α1-m, β2-m
- πρωτεΐνη που δεσμεύει τη ρετινόλη (RBP)
- N-ακετυλο-β-γλυκοζαμινιδάση (β- NAG)
- λυσοζύμη
- συσταίνη C
- πρωτεΐνη β-ίχνους

Μετανεφρικής:

- Apo- A1

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑΣ

Κατά την διερεύνηση ασθενούς με λευκωματουρία, είναι χρήσιμο να γίνεται διάκριση από την αρχή αν πρόκειται για λευκωματουρία που συνυπάρχει με άλλες εκδηλώσεις ενός νεφρικού ή συστηματικού νοσήματος ή αν πρόκειται για μεμονωμένη λευκωματουρία.

• Λευκωματουρία σε νεφρικά ή συστηματικά νοσήματα

Κάθε νεφρικό νόσημα είναι δυνατό να προκαλεί λευκωματουρία. Οι σπειραματονεφρίτιδες, οι σωληναριοδιάμεσες νεφροπάθειες, τα πρωτοπαθή σωληναριακά, κληρονομικά και αποφρακτικά νοσήματα των νεφρών μπορεί να έχουν σαν εκδήλωση κάποιας μορφής λευκωματουρία. Σε αυτή την περίπτωση συνοδεύεται και με άλλες ενδείξεις παρουσίας νεφρικού νοσήματος. Λευκωματουρία $> 3,5 \text{ gr} / 24\text{h}$ στους ενήλικες και $> 40\text{mg}/\text{m}^2$ επιφανείας σώματος στα παιδιά είναι υπέρ παρουσίας νοσήματος με σπειραματική βλάβη ενώ μικρότερη ποσότητα λευκώματος στα ούρα 24ώρου είναι υπέρ της παρουσίας διαμεσο-σωληναριακής νεφροπάθειας.

• Μεμονωμένη λευκωματουρία

Αφορά λευκωματουρία συνήθως μέχρι $2\text{gr}/24\text{h}$ που ανακαλύπτεται τυχαία σε εργαστηριακό έλεγχο που έγινε για άλλη αιτία σε ένα κατά τα άλλα υγιές άτομο, στο οποίο απουσιάζουν εκδηλώσεις ή ενδείξεις συστηματικού ή νεφρικού νοσήματος. Αυτή μπορεί να είναι σταθερή, παροδική ή διαλείπουσα ή να εμφανίζεται μόνο στην όρθια στάση. Η κλινικο-εργαστηριακή μελέτη του ατόμου δεν αποκαλύπτει άλλες παθολογικές καταστάσεις από τους νεφρούς ή το ουροποιητικό σύστημα.

Η μεμονωμένη λευκωματουρία διακρίνεται σε δύο κατηγορίες: α. την καλοήθη που περιλαμβάνει τη λειτουργική, την ιδιοπαθή παροδική, τη διαλείπουσα και την ορθοστατική και β. την επιμένουσα μεμονωμένη λευκωματουρία που είναι σοβαρότερη μορφή.

A. ΚΑΛΟΗΘΗΣ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ

1. Λειτουργική λευκωματουρία

Πρόκειται για καλοήθη σπειραματικού τύπου λευκωματουρία και οφείλεται σε διαταραχή της αιμοδυναμικής του σπειράματος η οποία συντελεί στην αύξηση της σπειραματικής διήθησης των πρωτεϊνών του πλάσματος. Παρατηρείται κατά την διαδρομή διαφόρων καταστάσεων όπως : μετά από ψηλό πυρετό, εργώδη άσκηση, έκθεση στο κρύο, συγκινησιακό stress, σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κ.α.

2. Ιδιοπαθής παροδική λευκωματουρία

Παρατηρείται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς στους οποίους η λευκωματουρία αποτελεί «τυχαίο εύρημα» σε εξετάσεις ούρων που έγιναν για άλλη αιτία. Για το διαχωρισμό της από τους άλλους τύπους λευκωματουρίας απαιτείται ποιοτική επανεκτίμησή της σε 2-3 δείγματα ούρων, πριν ο ασθενής να υποβληθεί σε λεπτομερή κλινικο-εργαστηριακό έλεγχο για τον αποκλεισμό ή την επιβεβαίωση νεφρικής βλάβης.

3. Διαλείπουσα λευκωματουρία

Έτσι περιγράφεται η λευκωματουρία που εμφανίζεται στο μισό τουλάχιστον αριθμό τυχαίων ουρήσεων ενός ασθενούς, ο οποίος δεν παρουσιάζει εκδηλώσεις κάποιας νόσου. Ο τύπος αυτός λευκωματουρίας συνοδεύεται από μεγάλη ποικιλία νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική βιοψία είναι συνήθως φυσιολογική αν και σε κάποιους ασθενείς έχουν βρεθεί ήπιες βλάβες του σπειράματος και του διαμέσου ιστού. Η πρόγνωσή της είναι καλή και συνήθως υποχωρεί μετά πάροδο λίγων ετών.

4. Ορθοστατική λευκωματουρία

Χαρακτηρίζεται από παρουσία αυξημένης ποσότητας λευκώματος στα ούρα όταν ο

ασθενής βρίσκεται σε όρθια θέση, η οποία μπορεί να μειώνεται ή εξαφανίζεται κατά την κατάκλιση. Εμφανίζεται πιο συχνά σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες σε κατά τα άλλα υγιή άτομα ή κατά την διαδρομή πειραματικών παθήσεων. Το 90% νέων ενηλίκων ανδρών με αδιευκρίνιστης αιτιολογίας λευκωματουρία πάσχει από ορθοστατική λευκωματουρία. Ο μηχανισμός πρόκλησής της, αποδίδεται σε διαταραχές της αιμοδυναμικής στα τριχοειδή του σπειράματος κατά την όρθια στάση ή σε νευρο-ορμονικές διαταραχές και δεν ξεπερνά συνήθως τα 2gr/24h.

Θεωρείται καλοήθης διαταραχή με πολύ καλή πρόγνωση και λίγοι μόνο ασθενείς μεταπίπτουν σε σταθερή μη ορθοστατική λευκωματουρία. Στο 80% των ασθενών είναι παροδική, στο υπόλοιπο 20% είναι επίμονη και εξαφανίζεται με βραδύ ρυθμό (έως 5 έτη) χωρίς να προκαλέσει νεφρική βλάβη ή υπέρταση. Στη βιοψία νεφρού διαπιστώνεται ήπια πάχυνση του τοιχώματος των τριχοειδών ή αύξηση των μεσαγγειακών κυττάρων ενώ στο ΗΜ αποκαλύπτονται εστιακές και τμηματικές αλλοιώσεις με τήξη των ποδοειδών προσεκβολών και αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας.

Η διάγνωση τίθεται με την ορθοστατική δοκιμασία, στην οποία γίνεται συλλογή ούρων κατά την βραδινή κατάκλιση και ξεχωριστή συλλογή ούρων από ουρήσεις στην όρθια και καθιστή θέση και θα πρέπει να εφαρμόζεται σε κάθε ασθενή με μεμονωμένη, ασυμπτωματική, μέτριας βαρύτητας λευκωματουρία.

B. ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ

Με τον όρο περιγράφεται μεμονωμένη λευκωματουρία μέχρι 3gr/24h η οποία διαπιστώνεται σε όλα τα δείγματα συλλογής ούρων 24ώρου, ανεξάρτητα από τη θέση του σώματος. Αφορά στο 10% των περιπτώσεων μεμονωμένης λευκωματουρίας ενηλίκων ανδρών και είναι αυτή που συνδέεται συχνότερα με άλλες παθολογικές καταστάσεις ή νεφρικά νοσήματα. Σε αρχικά στάδια η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική, δεν υπάρχουν παθολογικές εκδηλώσεις ή ευρήματα από τα ούρα, ούτε άλλα συμπτώματα νεφρικής νόσου, όμως η κατάσταση αυτή συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εγκατάστασης νεφρικής ανεπάρκειας με την πάροδο του χρόνου. Η βιοψία νεφρού μπορεί να είναι φυσιολογική, στο 20-70% διαπιστώνονται ήπιες πειραματικές βλάβες ή μέτρια υπερπλασία του μεσαγγείου με ή χωρίς εστιακή σκλήρυνση, στο 5% υπάρχουν ευρήματα διάμεσης νεφρίτιδας και στο 15% υπάρχουν εστιακές ή διάχυτες υπερπλαστικές βλάβες των σπειραμάτων.

Η πρόγνωσή της ποικίλλει. Το 80% των περιπτώσεων διατηρεί την λευκωματουρία και μετά την πενταετία, το 50% παρουσιάζει υπέρταση ενώ νεφρική ανεπάρκεια εκδηλώνεται μετά 10 έτη στο 20% και μετά 20 έτη στο 40%. Όταν η λευκωματουρία είναι διαχρονικά βαριά, όταν συνυπάρχει αιματοουρία και στους ηλικιωμένους η πρόγνωση είναι κακή. Λόγω του υψηλού κινδύνου εγκατάστασης νεφρικής ανεπάρκειας και υπέρτασης είναι απαραίτητη η κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση των ασθενών αυτών κάθε 6-12 μήνες.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑΣ

Η διαπίστωση λευκωματουρίας σε τυχαίο δείγμα ούρων ενός ασθενούς, απαιτεί διερεύνηση και κλινική αξιολόγηση. Μετά από την λήψη λεπτομερούς ιστορικού και την κλινική εξέταση του ασθενούς, θα πρέπει να ακολουθήσει έλεγχος ο οποίος περιλαμβάνει 3 στάδια: α. αρχικά να γίνει επιβεβαίωση του ευρήματος και διενέργεια βασικών εξετάσεων, β. να ακολουθήσει πλήρης εργαστηριακός έλεγχος και γ. να προγραμματιστεί βιοψία νεφρού για να τεθεί η οριστική διάγνωση.

Θα πρέπει να αποκλειστεί τυχόν ψευδές θετικό εύρημα (πολύ πυκνά ούρα με EB > 1026, έντονα αλκαλικό pH (8.0) ούρων, πυουρία ή αιματοουρία) και να διευκρινιστεί αν η συλλογή του δείγματος έγινε μετά από έντονη άσκηση ή αν ο ασθενής παρουσιάζει ψηλό πυρετό.

Διάφοροι αλγόριθμοι προτείνονται για την εκτίμηση της λευκωματουρίας. Ενδεικτικά αναφέρουμε τον κάτωθι:

Algorithm for evaluating the patient with proteinuria



ΤΙ ΡΟΛΟ ΠΑΙΖΕΙ Η ΔΙΑΙΤΑ, ΑΝ ΠΑΙΖΕΙ, ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΩΣΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ (ΝΣ);

Κωνσταντίνος Παναγοδήμος

**Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Μεσολογγίου, Μεσολόγγι**

Το ΝΣ χαρακτηρίζεται από την απώλεια αλβουμίνης στα ούρα και άλλων λευκωμάτων με παρόμοιο με αυτή μέγεθος, υπερλιπιδαιμία και οίδημα.

Ο κύριος λόγος(οι) για την διαιτητική παρέμβαση είναι για να αμβλύνει τα συμπτώματα της νόσου όπως είναι το οίδημα. Επίσης να αναπληρώσει τις απώλειες των συστατικών που χάνονται στα ούρα αφού εκτός από την αλβουμίνη χάνεται η τρανσφερρίνη άρα σίδηρος (Fe), σερουλοπλασμίνη ήτοι χαλκός(Cu), συνδετικές πρωτεΐνες για την βιταμίνη D, ψευδάργυρος (Zn) κλπ. Επί πλέον η δίαιτα έχει στόχο να μειώσει τον κίνδυνο είτε από την εξέλιξη της υποκείμενης νεφρικής νόσου από την πλούσια σε λευκώματα διατροφή είτε από την αρτηριοσκλήρυνση λόγω του διαταραγμένου μεταβολισμού των λιπιδίων. Επίσης η διαιτητική τροποποίηση μπορεί να βοηθήσει στις λίγες περιπτώσεις που κάποια ειδικά τροφικά αλλεργιογόνα ενοχοποιούνται για την εμφάνιση του ΝΣ.

Τα νεφρά επιτυγχάνουν την εσωτερική ομοίωση σε πάρα πολύ στενά όρια παρά τις μεγάλες διακυμάνσεις στην πρόσληψη νερού, ηλεκτρολυτών, λευκωμάτων, μετάλλων και άλλων θεραπευτικών συστατικών. Η εκπλήρωση αυτού του ρόλου απαιτεί αλλαγή της νεφρικής λειτουργίας ανάλογη με τις αλλαγές στη διατροφή. Μεταβολές στην προσλαμβανόμενη πρωτεΐνη προκαλούν προσαρμοστικές αλλαγές στη νεφρική λειτουργία.

Δίαιτα υψηλή σε λεύκωμα αυξάνει την έκκριση του γλυκογόνου από το πάγκρεας, επηρεάζει τη δραστηριότητα του άξονα ρενίνης αγγειοτασίνης (RAS), αυξάνει την έκλυση του οξειδίου του αζώτου (NO) και διεγείρει την σύνθεση των νεφρικών προσταγλανδινών. Αυτές και πιθανόν και άλλες ορμόνες ή αγγειοδραστικές ουσίες όπως η αυξητική ορμόνη, η ινσουλίνη, ο insulin-like αυξητικός παράγων -1 (IGF-1), η ντοπαμίνη αυξάνουν τη νεφρική πλάσματική ροή (RPF), το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) και υπό προϋποθέσεις αυξάνουν τη υδροστατική πίεση κατά μήκος των σπειραματικών τριχοειδών. Σε συνδυασμό όλα αυτά μειώνουν την εκλεκτική διαβατότητα του σπειράματος και αυξάνουν την πρωτεϊνουρία. Δεν είναι επομένως έκπληξη το γεγονός ότι μια πλειάδα νεφρικών νοσημάτων μπορεί να τροποποιηθούν από μία αλλαγή στην προσλαμβανόμενη πρωτεΐνη.

Η υπερδιήθηση που προκαλεί η λευκωματουρία κινητοποιεί και ενδονεφρικούς μηχανισμούς. Η αύξηση των διηθούμενων αμινοξέων αυξάνει την επαναρρόφηση του νατρίου στο εγγύς μέσω Na - αμινοξέα συμμεταφορέων. Άρα πηγαίνει λίγο νάτριο στη πυκνή κηλίδα και κινητοποιείται το σωληνάριο-σπειραματικό feedback με απότοκο αύξηση του GFR.

Πρωτεύουσα σημασία στο ΝΣ έχει η μείωση της πρωτεϊνουρίας. Η πρωτεϊνουρία γεννά πρωτεϊνουρία και συμβάλει στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης παράγοντας της σωληνάριο-διάμεση φλεγμονή και ίνωση. Επί πλέον η μείωση αυτή βελτιώνει και τις άλλες συνιστώσες το συνδρόμου όπως το οίδημα και η υπερλιπιδαιμία. Οι υπερλευκωματούχες δίαιτες όχι μόνο δεν αναπληρώνουν τις αυξημένες απώλειες αλλά επιδεινώνουν την πορεία της υποκείμενης νόσου. Ένας μέτριος περιορισμός (0,8 g/kg/ημέρα) μπορεί να διατηρήσει το ισοζύγιο αζώτου. Διαιτητικά συμπληρώματα με υψηλή πρωτεΐνη πρέπει να αποφεύγονται.

Ο περιορισμός των λευκωμάτων όχι μόνο ελαττώνει την λευκωματουρία αλλά συντηρεί και την λευκωματινή του ορού.

Εξαιρετικά χαμηλή πρόσληψη πρωτεϊνών (0,3 g/kg/ημέρα) με συμπληρωματική χορήγηση των βασικών αμινοξέων είναι αρκετά δελεαστική αλλά χρειάζεται τεκμηρίωση από μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες.

Η ασφαλέστερη σύσταση λοιπόν περιλαμβάνει μια δίαιτα με 0.8-1.0 g/kg/ημέρα και 35 kcal/kg/ημέρα χαμηλή σε λίπος και πλούσια σε κεκορεσμένους υδατάνθρακες, πτωχή σε νάτριο Δίαιτες με όσπρια(σόγια) ή vegetarian μπορεί επίσης να φανούν χρήσιμες. Μέτριος περιορισμός των πρωτεϊνών μπορεί να βοηθήσει και στην πρόληψη της εξέλιξης της πρωτοπαθούς νόσου με την μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης

Δεν είναι σίγουρο αν θα πρέπει να αναπληρώνουμε τις μεγάλες απώλειες λευκωμάτων. Αν κάποιος ασθενής με μαζική λευκωματουρία πάνω από 10 g/day αποτύχει να μειώσει το αποβαλλόμενο λεύκωμα στα ούρα παρά την δίαιτα και την φαρμακευτική αγωγή (α-MEA, ARB και τελευταία αναστολείς της αλδοστερόνης), τότε ίσως πρέπει να αναπληρωθούν οι απώλειες, πέρα από τις βασική προσθήκη των 0.8 g/kg /ημερησίως.

Η υπελιπιδαιμία στο ΝΣ αποτελεί κίνδυνο για επιταχυνόμενη αρτηριοσκλήρυνση και εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Η δίαιτα με χαμηλά λιπαρά γενικά ωφελεί λίγο. Δεν είναι επίσης τεκμηριωμένο ότι συμπληρώματα με ακόρεστα λιπαρά οξέα (όπως ιχθυέλαια) έχουν ευνοϊκή επίδραση. Η φαρμακευτική παρέμβαση με στατίνες ή φιβράτες βοηθάει περισσότερο.

Μνεΐα γίνεται και στα διάφορα «αντί-οξειδωτικά» αφού υπάρχουν μαρτυρίες ότι η βιταμίνη Ε, το σελήνιο και γενικώς παράγοντες που μειώνουν το οξειδωτικό στρες μπορεί να έχουν ευνοϊκή δράση στο ΝΣ

Αναφορικά με το οίδημα, για να επιτευχθεί αρνητικό ισοζύγιο, θα πρέπει το αλάτι να περιοριστεί (<3gr ημερησίως) και το νερό να στερηθεί (το πολύ 1.5 λίτρα ημερησίως).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Δημήτριος Χατζηγιαννακός

**Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Μελισσίων «ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΝΓΚ», Αθήνα**

Στην καθημερινή κλινική πράξη, αρκετές φορές, για τη διάγνωση διαφόρων κλινικών συνδρόμων με λευκωματουρία δεν αρκούν το ιστορικό, η φυσική εξέταση και οι εξετάσεις ούρων και αίματος. Έτσι, είναι αναγκαίο να προσφύγουμε στη νεφρική βιοψία από την οποία αναμένουμε, εκτός από τον καθορισμό της διάγνωσης, πληροφορίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση και την εξατομικευμένη πρόγνωση του ασθενούς. Βέβαια, η βιοψία νεφρού είναι μία επεμβατική πράξη, με δυνητικά σοβαρές επιπλοκές, οπότε πρέπει να εκτελείται μόνο όταν τα κλινικά δεδομένα και το όφελος του ασθενούς επιτάσσουν την εκτέλεσή της.

Συνοπτικά, σε περιπτώσεις λευκωματουρίας σαν μεμονωμένο εύρημα (λευκωματουρία μέχρι 1 γραμμάριο το 24ωρο, φυσιολογική νεφρική λειτουργία, απουσία υπέρτασης και άλλων παθολογικών στοιχείων στα ούρα), η βιοψία θα δείξει μη ουσιώδεις αλλοιώσεις στο 87% και σκληρυντικές αλλοιώσεις στο 13% περίπου. Επομένως, δεν ενδείκνυται διότι δε συμβάλλει προγνωστικά και θεραπευτικά.

Το νεφρωσικό σύνδρομο, κυρίως στους ενήλικες, αποτελεί κλινικοεργαστηριακή έκφραση μεγάλης ποικιλίας ιστολογικών βλαβών που αφορούν κυρίως το σπείραμα. Οι ιδιοπαθείς σπειραματονεφρίτιδες (ελαχίστων αλλοιώσεων, μεμβρανώδης, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, μεσαγγειοτριχοειδική) ενοχοποιούνται για το 80-90% των περιπτώσεων νεφρωσικού συνδρόμου. Επίσης, δεν υπάρχει τρόπος καθορισμού της υποκείμενης σπειραματικής βλάβης με μη επεμβατικό τρόπο, επομένως, η βιοψία νεφρού αποτελεί μονόδρομο.

Στο κλασικό οξύ νεφριτιδικό σύνδρομο οι περισσότεροι πιστεύουν ότι δεν απαιτείται βιοψία νεφρού, ενώ η βιοψία θα προσφέρει διαγνωστικά στο άτυπο οξύ νεφριτιδικό σύνδρομο όπου οι ιστολογικές αλλοιώσεις ενδέχεται να είναι του τύπου της διάχυτης ενδοτριχοειδικής είτε της μεσαγγειοτριχοειδικής ή και της εξωτριχοειδικής σπειραματονεφρίτιδας.

Σε περιπτώσεις μη νεφρωσικού εύρους λευκωματουρίας (1-3 γραμμάρια το 24ωρο) η αξία της νεφρικής βιοψίας είναι αμφιλεγόμενη. Πάντως, εκτός από τη χρησιμότητά της από διαγνωστικής άποψης (όλες οι παθήσεις που εκδηλώνονται με νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί να εκδηλωθούν και με μη νεφρωσικού εύρους λευκωματουρία) μπορεί να τροποποιήσει τη θεραπευτική αγωγή, να συμβάλλει στην πρόγνωση αλλά και να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για το μελλοντικό κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου μετά τη νεφρική μεταμόσχευση.

Στη νεφρίτιδα του συστηματικού ερυθρηματώδη λύκου (κατά κύριο λόγο εκδηλώνεται με λευκωματουρία) η βιοψία νεφρού είναι απαραίτητη διότι αφ' ενός η συσχέτιση ιστολογικής μορφής και κλινικοεργαστηριακής εκδήλωσης είναι φτωχή αφ' ετέρου η γνώση της ιστολογικής βλάβης αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της θεραπευτικής αντιμετώπισης και πρόγνωσης.

Όσον αφορά την αξία της νεφρικής βιοψίας στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου, σε γενικές γραμμές, η έκταση της υπάρχουσας σπειραματοσκλήρυνσης αλλά κυρίως των χρονίων διαμεσοσωληναριακών βλαβών (διάμεση ίνωση, σωληναριακή ατροφία) συνδέονται με κακή νεφρική πρόγνωση. Πάντως, για την κλινική αξιοποίηση των χρονίων βλαβών της βιοψίας θα πρέπει να συνεκτιμώνται τα κλινικά δεδομένα προς αποφυγή σφαλμάτων στη περίπτωση που το υλικό έχει ληφθεί από εστιακά ινοποιημένη περιοχή του φλοιού. Σημαντικό ενδιαφέρον έχει

το γεγονός ότι οι σχετικές με την πρόγνωση πληροφορίες, από τη βιοψία νεφρού, διαφέρουν ουσιαστικά στις διάφορες μορφές πειραματικής βλάβης. Στη συνέχεια θα αναφερθούμε σε ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της προγνωστικής της αξίας στις πλέον συχνές πειραματικές βλάβες.

Μία διεθνής ομάδα εργασίας σε συνεργασία με τη Διεθνή Εταιρεία Νεφροπαθολογίας μελέτησε 265 ασθενείς με IgA νεφροπάθεια. Παρατήρησαν ότι η ένταση της μεσαγγειακής υπερπλασίας, της ενδοτριχοειδικής υπερπλασίας και της σωληνιακής ατροφίας μαζί με την ίνωση του διαμέσου ιστού συνδέονται με φτωχή νεφρική εξέλιξη ανεξάρτητα από κλινικούς δείκτες, όπως ο βαθμός λευκωματουρίας και η αρτηριακή υπέρταση, κατά τη βιοψία. Επομένως, οι συγγραφείς συστήνουν (αλλά και οι νεφρολόγοι οφείλουν να αναζητούν) τη βαθμολογημένη ανάλογα με τη βαρύτητα αναγραφή των προαναφερθέντων ιστολογικών βλαβών στην έκθεση της βιοψίας.

Η συχνότητα της Εστιακής Τμηματικής Σπειραματοσκλήρυνσης, τα τελευταία 20-30 χρόνια, έχει αυξηθεί κατά 3-13 φορές. Σύμφωνα με την παρούσα ευρέως χρησιμοποιούμενη κατάταξη, που βασίζεται στη μορφολογία και τοποθεσία της ιστολογικής βλάβης έχει κατηγοριοποιηθεί στις εξής ομάδες: Την κλασική, αυτή που συνοδεύεται με σκλήρυνση του αγγειακού πόλου (perihilar), την κυτταρική με αύξηση των κυττάρων του μεσαγγείου, αυτή με σκλήρυνση του σπειράματος πλησίον του εγγύς σωληναρίου (tip) και τη ρικνωτική μορφή. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν την tip βλάβη ανταποκρίνονται στη θεραπεία με κορτικοειδή και παρουσιάζουν πλήρη ύφεση σε ποσοστό 77% και 10ετή νεφρική επιβίωση 94%. Αντίθετα, οι ασθενείς με τη ρικνωτική μορφή, σε σημαντικό ποσοστό, παρουσιάζουν αντίσταση στα κορτικοειδή. Γενικά, επειδή είναι αδύνατο να προσδιορισθεί, εκ των προτέρων, ποιάς ασθενής θα έχει ευνοϊκή εξέλιξη με τη θεραπεία, η ανταπόκριση σ'αυτή παραμένει ο καλύτερος δείκτης έκβασης.

Η Μεμβρανώδης Νεφροπάθεια είναι η δεύτερη, μετά την Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση, συχνότερη αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Εκτός της βαρύτητας της διαμεσοσωληνιακής βλάβης και της αγγειακής σκλήρυνσης ως κακοί προγνωστικοί παράγοντες έχουν επίσης χαρακτηριστεί η ένταση των εναποθέσεων συμπληρώματος και η παρουσία εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης. Πάντως παραμένει αδιευκρίνιστο αν τα ιστολογικά αυτά ευρήματα αποτελούν ανεξάρτητους, από τις κλινικές παραμέτρους, παράγοντες κακής νεφρικής έκβασης. Η ομάδα του Cattaran σε μελέτη 389 ασθενών με Μεμβρανώδης Νεφροπάθεια παρατήρησαν ότι η διαμεσοσωληνιακή ίνωση και η αγγειακή σκλήρυνση προδικάζουν μικρότερη νεφρική επιβίωση αλλά όχι ανεξάρτητα από την κάθαρση κρεατινίνης, την ηλικία και τη μέση αρτηριακή πίεση στη φάση της βιοψίας. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ο ρυθμός μείωσης της νεφρικής λειτουργίας παρέμεινε ανεξάρτητος των διαμεσοσωληνιακών βλαβών, της αγγειακής σκλήρυνσης και της παρουσίας εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης. Επίσης παρατηρήθηκε ότι η ανταπόκριση στη θεραπεία (υποχώρηση λευκωματουρίας) ήταν ανεξάρτητη της αγγειακής και διαμεσοσωληνιακής βλάβης.

Στο Συστηματικό Ερυθρηματώδη λύκο νεφρική προσβολή μπορεί να παρουσιασθεί οποτεδήποτε κατά την πορεία της νόσου συνήθως όμως εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους. Η νεφρική βιοψία παίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία του Λύκου. Ο καθορισμός του ιστολογικού τύπου της νεφρίτιδας του Λύκου είναι σημαντικής προγνωστικής αξίας. Ασθενείς με ιστολογικό τύπο III και IV κατά ISN/RPS (2003) έχουν τη φτωχότερη νεφρική έκβαση. Επίσης, η πρόγνωση της νεφρίτιδας του Λύκου δεν εξαρτάται μόνο από τον ιστολογικό τύπο αλλά και από τους ιστολογικούς δείκτες δραστηριότητας και χρονιότητας της νόσου. Πάντως, οι δείκτες χρονιότητας και ιδίως η διάμεση ίνωση προσδιορίζουν καλύτερα την πορεία της νεφρικής λειτουργίας.

Στην καθημερινή κλινική πράξη η βιοψία νεφρού κατέχει σημαντική θέση στη διάγνωση και πρόγνωση των κλινικών συνδρόμων με λευκωματουρία. Απαραίτητη προϋπόθεση, για την άντληση περισσότερων πληροφοριών προς όφελος του ασθενούς, αποτελεί η στενή συνεργασία Νεφρολόγου και Παθολογοανατόμου. Πάντως, η βιοψία πρέπει να αποφασίζεται έπειτα από σοβαρό προβληματισμό που θα μας εμπεδώσει τη βεβαιότητα ότι θα συμβάλει στη επίλυση του προβλήματος του ασθενούς.

Βιβλιογραφία

1. Howie AJ, Ferreira MA, D. Adu. Prognostic value of simple measurement of chronic damage in renal biopsy specimens. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1163-1169
2. Whittier WL, Korbet SM. Indications for and complications of renal biopsy. Up to date 2014
3. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: Cattran DC, Coppo R, Cook HT et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations and classification. *Kidney Int* 2009; 76: 534-545
4. Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1769-1776
5. Troyanov S, RoasioL, Pandes M, Herzenberg AM, Cattran DC. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy. A new perspective. *Kidney Int* 2006; 69: 1641-1648
6. Hsieh C, Chang A, BrandtD et al. Predicting outcome of lupus nephritis with tubulointerstitial inflammation and scarring. *Arthritis Care and Research*. 2011; 63: 865-874
7. Agrawal N, Chiang Lo-Ku, Rifkin IR. Lupus Nephritis. *Semin Nephrol* 2006; 26: 95-104

Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ ΔΙΗΘΗΣΗΣ ΣΤΗ ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Κυριάκος Ιωάννου MD, PhD

Νεφρολόγος, Νεφρολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας, Κύπρος

Φραγμός Διήθησης

Ο Φραγμός Διήθησης (ΦΔ) βρίσκεται ανέκαθεν στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος της Νεφρολογικής κοινότητας και παρά τα τεράστια επιτεύγματα στη κατανόηση των δομικών και λειτουργικών στοιχείων του, σημαντικά ερωτήματα μένουν ακόμη να απαντηθούν.

Ο ΦΔ αντανακλά στο τοίχωμα του σπειραματικού τριχοειδούς δια μέσω του οποίου γίνεται η διήθηση συστατικών του πλάσματος προς την ουροφόρο κοιλότητα του Bowman. Αποτελείται από τη σπειραματική βασική μεμβράνη (ΣΒΜ) και δύο τύπους κυττάρων. Τα σπειραματικά ενδοθηλιακά κύτταρα εκ των έσω, μοναδικά στο είδος τους καθώς είναι θυριδωτού τύπου καλύπτοντας περίπου το 80% της ΣΒΜ και τα επιθηλιακά κύτταρα-ποδοκύτταρα (Πδ) εκ των έξω, που το σώμα τους αιωρείται εντός του χώρου του Bowman και οι ποδοειδείς προσεκβολές (π.π.) τους περιβάλλουν τα σπειραματικά τριχοειδή, καλύπτοντας το 90% της επιφάνειάς τους, ενώ παράλληλα οι π.π. περιπλέκονται μεταξύ τους σχηματίζοντας το σχισμοειδές διάφραγμα (ΣΔ)[1,2].

Ο ΦΔ λειτουργεί ως φραγμός μεγέθους, χάρη στο πυκνό δίκτυο κολλαγόνου-λαμινίνης της ΣΒΜ και του συμπλέγματος των πρωτεϊνών του σχισμοειδούς διαφράγματος των ποδοκυττάρων (Πδ). Επίσης ο ΦΔ αποτελεί και φραγμό φορτίου, χάρη στις αρνητικά φορτισμένες πρωτεΐνες που εντοπίζονται τόσο στο ενδοθήλιο (γλυκοκάλικας), όσο και στη ΣΒΜ (πρωτεογλυκάνες θειικής ηπαράνης) και τα Πδ (σιαλοπρωτεΐνες: podocalyxin, podocin, podoplanin) [3,4].

Από την αρχική περιγραφή του ΣΔ το 1955 μέχρι σήμερα έχουν γίνει σημαντικά βήματα στη κατανόηση της παθοφυσιολογίας του ΦΔ [4]. Από τις πρώτες μελέτες ικνηλάτησης που οδήγησαν στη κατανόηση των διηθητικών ιδιοτήτων του [5-9], στην ανάπτυξη του μοντέλου του "φερμουάρ" (zipper) [10] και της θεωρίας της σύντηξης των ποδοειδών προσεκβολών [11], οδηγηθήκαμε στην αναγνώριση και χαρακτηρισμό της nephrin το 1998 [12], που άλλαξε ουσιαστικά τη πορεία της έρευνας. Η διαπίστωση δε ότι μονογονιδιακές μεταλλάξεις σε πρωτεΐνες, όχι μόνο του ΣΔ, αλλά και του κυτταροσκελετού, της ΣΒΜ, των μιτοχονδρίων και λυσοσωμάτων και μεταγραφικών παραγόντων των Πδ μπορούν να οδηγήσουν σε νεφρωσικό σύνδρομο [4], άλλαξε την αντίληψη γύρω από το ΣΔ και τους μηχανισμούς της πρωτεϊνουρίας.

Κεντρικός ρόλος του κυτταροσκελετού στη παθοφυσιολογία της πρωτεϊνουρικής νόσου

Ιστολογικά στη πρωτεϊνουρική νόσο παρατηρείται σύντηξη των π.π. των Πδ και αποκόλληση Πδ από τη ΣΒΜ, αφήνοντας τμήματα της ΣΒΜ απογυμνωμένα αλλά κι αποδυναμωμένα, με αποτέλεσμα τα μεμβρανικά αυτά τμήματα να προβάλλουν προς το τοιχωματικό επιθήλιο της κάψας του Bowman, με το οποίο θα αναπτύξουν εστιακές συμφύσεις, το πρώτο βήμα για την επακόλουθη ανάπτυξη εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης [13].

Ως σύντηξη των π.π. των Πδ καλείται η στερεότυπη απάντηση των Πδ όταν αυτά υπόκεινται σε στρες πέραν ενός ορίου, ανεξάρτητα του αιτίου πρόκλησης, οδηγώντας σε βράχυνση και πάχυνση των π.π., απλοποίηση των διαπλεκόμενων τμημάτων κι απώλεια του ΣΔ [14]. Πρόκειται για μία δυναμική αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού των Πδ, ο οποίος αποτελείται από μέσου μεγέθους ινίδια και μικροσωληνάρια στις κύριες προσεκβολές και μικροϊνίδια ακτίνης στις π.π. [15].

Ο ρόλος του κυτταροσκελετού είναι θεμελιώδους σημασίας καθώς όχι μόνο παρέχει στήριξη στο τοίχωμα του πειραματικού τριχοειδούς από τις πιέσεις που δέχεται από τη καρδιακή συστολή, αλλά και μέσω των συνδετικών του ιδιοτήτων αποτελεί το μέσο εξασφάλισης της συνεχούς επικοινωνίας του ΣΔ με τη ΣΒΜ, το πειραματικό ενδοθήλιο και κατ' επέκταση τη κυκλοφορία.

Η λειτουργία και συνεχής αναπροσαρμογή του κυτταροσκελετού, κι έμμεσα της δυναμικής διήθησης του ΦΔ, ρυθμίζεται από μικρές (21kDa) κυτταροπλασματικές GTP-binding πρωτεΐνες Rho, Rac1 και Cdc42 [16], οι οποίες υπόκεινται σε μία μέτα-μεταγραφική τροποποίηση που απαιτεί τη προσθήκη στο μόριο τους ενός ισοπρενοειδούς λιπιδίου, γεγονός που τους επιτρέπει την είσοδο τους στη μεμβράνη των ΠΔ συμβάλλοντας στην από τα έξω προς τα έσω σηματοδότηση [17].

Επίσης, σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στο κυτταροσκελετό έχει η GTPase dynamin, ενζυμική πρωτεΐνη που συνδέεται με τα ινίδια της actin και η Cathepsin L (CatL) που διασπά την dynamin, αλλά μόνο όταν είναι συνδεδεμένη με GTP. Στη πρωτεϊνική νόσο τα επίπεδα της CatL αυξάνουν και της dynamin μειώνονται, ενώ ποντίκια CatL deficient δεν αναπτύσσουν πρωτεϊνουρία ή σύντηξη π.π. [18].

Από την άλλη, η διαταραχή στη σηματοδότηση του Ca^{++} είναι από τα πρωιμότερα γεγονότα σε βλάβη των ΠΔ. Αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} παρατηρήθηκε σε διάφορα πειραματικά μοντέλα πρωτεϊνουρικών νόσων (C5b-9, PS, bradykinin και AngII) [19]. Ο μηχανισμός της βλάβης αποδίδεται σε αυξημένη εισροή Ca^{2+} στα ΠΔ μέσω αύξησης του αριθμού των ενεργών TRPC 6 καναλιών. Αυτό οδηγεί σε σειρά διαταραχών σε βιοχημικά και μοριακά μονοπάτια όπως του NFAT ή της calcineurine (calcineurine → Cat-L → synaptopodin cleavage & Rho GTPase activity → actin reorganization), που τελικά θα οδηγήσουν σε διαταραχή του κυτταροσκελετού και σύντηξη των π.π. [20].

Χισμοειδές Διάφραγμα και η σχέση του με το κυτταροσκελετό

Το ΣΔ αποτελεί τον τελικό και πλέον εξειδικευμένο φραγμό στη διήθηση μακρομορίων. Αποτελείται από ένα σύμπλεγμα πρωτεϊνών που συνδέει γειτονικές ποδοειδείς προσεκβολές. Σημαντικότερες για τη λειτουργία του ΣΔ ως φραγμός διήθησης είναι οι nephrin, NPH1, podocin και Fat1. Μέσω συνδετικών πρωτεϊνών (CD2AP, NCK) το ΣΔ συνδέεται με την actin του κυτταροσκελετού των ΠΔ, ο οποίος με τη σειρά του, μέσω άλλων συνδετικών πρωτεϊνών ($\alpha\beta 1$ integrin, dystroglycans) συνδέεται με τη ΣΒΜ κι έτσι εμμέσως με το ενδοθήλιο και τη κυκλοφορία [3].

Στο ΣΔ η Nephrin έχει κεντρικό ρόλο. Στα θηλαστικά, σε απουσία nephrin δεν σχηματίζεται ΣΔ και αναπτύσσεται συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο [21]. Από την άλλη, ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι στα πουλιά κι ερπετά η nephrin απουσιάζει, αλλά έχουν πλήρως ανεπτυγμένες π.π. και Σ.Δ [22].

Το ΣΔ αποτελεί παράλληλα ένα πολύπλοκο σύστημα σηματοδότησης, οι πρωτεΐνες του οποίου, μέσω προσέλκυσης κυτταροπλασματικών προσαρμοστικών πρωτεϊνών, συμμετέχουν στη ρύθμιση πολύπλοκων ενδοκυττάρων βιολογικών μονοπατιών [23].

Ένας συνήθης μηχανισμός στη διαδικασία αυτή αποτελεί η φωσφορυλίωση των εμπλεκόμενων πρωτεϊνών από kinases. Η nephrin διαθέτει 6 θέσεις φωσφορυλίωσης στο ενδοκυττάριο τμήμα της που τροποποιούνται από tyrosine kinases (Fyn, Yes, Tec, PI3K) [24,25]. Η κατάσταση φωσφορυλίωσης της nephrin καθορίζει την αλληλεπίδραση της με τις άλλες πρωτεΐνες του ΣΔ, αλλά και τις λειτουργίες του ΠΔ. Σε επίκτητα νεφρωσικά σύνδρομα διαπιστώνεται μείωση της δραστηριότητας της Fyn kinase που οδηγεί σε μείωση της φωσφορυλίωσης της nephrin και διαταραχή στη διαμόρφωση των π.π [4,19,26].

Τέλος, ο φραγμός φορτίου στο επίπεδο του ΣΔ είναι αποτέλεσμα της παρουσίας των πρωτεϊνών rodocalyxin και rodoplanin στο κορυφαίο τμήμα των π.π. [14]. Η rodocalyxin συνδέεται με το κυτταροσκελετό της actin μέσω του συμπλέγματος NHERF/ezrin συμβάλλοντας στη διατήρηση της δομής των π.π. [27], ενώ σε πειραματική διαβητική νεφροπάθεια τα επίπεδα της μειώνονται σημαντικά, οδηγώντας σε πρωτεϊνουρία [28].

Μείωση του αριθμού των Πδ

Η μείωση του αριθμού των Πδ αποτελεί σημαντικό σταθμό στην ανάπτυξη της πρωτεϊνουρίας, ως αποτέλεσμα της διαταραχής του φραγμού μεγέθους και φορτίου στα απογυμνωμένα τμήματα της ΣΒΜ, ενώ αποτελεί και το πρώτο βήμα προς την ανάπτυξη εσιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης. Η μείωση του αριθμού των Πδ είναι αποτέλεσμα: 1. αποκόλλησης 2. απόπτωσης 3. απουσίας πολλαπλασιασμού λόγω έκφρασης των αναστολέων των πρωτεϊνών cyclins και cyclin dependent kinases (CDKs) που φυσιολογικά ρυθμίζουν το κυτταρικό τους κύκλο 4. βλάβης του DNA (έλλειψη πολλαπλασιασμού, αναστολή στη G2/M φάση) και 5. υπερτροφίας τους με σκοπό τη κάλυψη της ΣΒΜ (αναστολή στην G1/S φάση, ↑protein: DNA ratio, έκφραση CDK-αναστολέων p21, p27) [14]. Μείωση του αριθμού των Πδ παρατηρείται σε διαβητική και μη διαβητική σπειραματική νόσο [29-31], με τη μείωση αυτή να σχετίζεται με την ένταση της πρωτεϊνουρίας και την έκταση της σπειραματοσκλήρυνσης [13], η οποία ανιχνεύεται όταν ο αριθμός των Πδ μειωθεί κατά 20% [32]. Η μείωση δε του αριθμού των Πδ μπορεί να αποτελεί και πιο ευαίσθητο δείκτη της συνεχούς σπειραματικής βλάβης από ότι η πρωτεϊνουρία [33].

Ο ρόλος της ΣΒΜ στη πρωτεϊνουρική νόσο

Η βλάβη των Πδ έχει τελικά επίδραση και στην ίδια τη ΣΒΜ, τόσο λόγω εναπόθεσης παθολογικών πρωτεϊνών από μέρους των Πδ στη ΣΒΜ, αλλά και λόγω ελευθέρωσης από τα Πδ οξειδωτικών παραγόντων και πρωτεασών (MMP: matrix metalloproteinases) που προκαλούν βλάβη στη ΣΒΜ. Έτσι, είτε ανώμαλη σύνθεση, είτε βλάβη στη ΣΒΜ, αυτό οδηγεί τόσο σε διαταραχή στη λειτουργία της ως φραγμός, αλλά παράλληλα και σε διαταραχή στη προσκόλληση των Πδ με τελικό αποτέλεσμα τη πρωτεϊνουρία [14].

Αλλά και η ΣΒΜ per se συμβάλλει με τη σειρά της στο ΦΔ για τα μακρομόρια. Κατά τη σπειραματογένεση η ΣΒΜ συντίθεται από τα ενδοθηλιακά, μεσαγγειακά κι επιθηλιακά κύτταρα (Πδ), ενώ σε ενήλικα σπειράματα μόνο τα Πδ συνεχίζουν να προσθέτουν μόρια της θεμέλιας ουσίας της ΣΒΜ, αλλά και να τη τροποποιούν ενζυμικά μέσω των MMP τους [34,35].

Ποντίκια COL IV α_3 knock-out εκδηλώνουν Alport-like syndrome με σύντηξη των π.π. και πρωτεϊνουρία, ενώ παράλληλα υπάρχει upregulation των COL IV $\alpha_1\alpha_2$ και τροποποίηση της laminin σε α_2 , β_1 [36]. Από την άλλη, ποντίκια laminin β_2 chain deficient εμφανίζουν σοβαρή διαταραχή της ΣΒΜ με αύξηση της διαπερατότητας και νεφρωσικό σύνδρομο [37], πριν μάλιστα να είναι εμφανής η σύντηξη των π.π. των Πδ [38]. Στον άνθρωπο, μετάλλαξη στο γονίδιο της laminin β_2 chain οδηγεί σε συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο, ως μεμονωμένο ή στα πλαίσια του συνδρόμου Pierson [39].

Διαταραχή του συμπλέγματος integrin-laminin οδηγεί σε εξασθένηση της αλληλεπίδρασης Πδ-ΣΒΜ, αποκόλληση κι απώλεια Πδ με αποτέλεσμα τη πρωτεϊνουρία [40]. Ποντίκια integrin $\alpha3$ -deficient εμφανίζουν ελαττωματική ανάπτυξη των σπειραματικών τριχοειδών αλλά και των π.π., ενώ integrin $\alpha3$ gene inactivation στη διάρκεια της ανάπτυξης των Πδ οδηγεί σε μαζική πρωτεϊνουρία εντός της 1^{ης} εβδομάδας της ζωής [41]. Ποντίκια integrin $\beta1$ deficient εμφανίζουν παρόμοιο φαινότυπο, αν και πιο σοβαρό, από τα $\alpha3$ integrin knock-out ποντίκια, με μαζική πρωτεϊνουρία [42]. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (ΗΜ) και στις δύο περιπτώσεις διαπιστώνεται διάχυτη διαστρωματοποίηση της ΣΒΜ και σύντηξη των π.π.

Παρόμοια εικόνα στο ΗΜ παρουσιάζουν και τα ποντίκια με έλλειψη της Cd151 tetraspanin που βρίσκεται σε στενή αλληλεπίδραση με την $\alpha 3\beta 1$ -integrin κι είναι επίσης σημαντική για τη προσκόλληση των Πδ στη ΣΒΜ, με τα ποντίκια να εμφανίζουν σοβαρή πρωτεϊνουρία εντός λίγων εβδομάδων με ανάπτυξη εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (ΕΤΣΣ) [43].

Παρομοίως ποντίκια ILK-deficient, ενώ είναι φυσιολογικά στη γέννηση, προσδευτικά αναπτύσσουν ΕΤΣΣ και ΤΣΧΝΑ. Πρώιμη δομική διαταραχή αποτελεί η πάχυνση της ΣΒΜ, ενώ η σύντηξη των π.π. κι η απώλεια του Σ.Δ. ακολουθεί την εμφάνιση της μη ειδικής πρωτεϊνουρίας. Η ILK έχει σημαντικό ρόλο στο καθορισμό της κατανομής της nephrin και alpha-actinin-4 και στη διατήρηση της ακεραιότητας του ΣΔ και της αρχιτεκτονικής των Πδ. [44].

Επομένως, διαταραχή στην αλληλεπίδραση μεταξύ ΣΒΜ και Πδ μέσω των διαμεμβρανικών συνδετικών μορίων επηρεάζει δραματικά τη δυνατότητα του κυτταροσκελετού των Πδ να διατηρήσει τη μορφή των προσεκβολών και του ΣΔ, οδηγώντας σε σύντηξη των π.π. και πρωτεϊνουρία.

Πρωτεϊνουρία χωρίς σύντηξη;

Ένα σημαντικό ερώτημα όμως παραμένει εδώ και χρόνια κι αυτό είναι αν η σύντηξη προηγείται ή αν είναι αποτέλεσμα της πρωτεϊνουρίας. Μπορεί δηλαδή να υπάρξει πρωτεϊνουρία χωρίς σύντηξη των π.π.; Σε μία ενδιαφέρουσα δουλειά, ο Kalluri έδειξε ότι βλάβη σε οποιοδήποτε τμήμα του ΦΔ μπορεί να οδηγήσει σε πρωτεϊνουρία, χωρίς μάλιστα σύντηξη των π.π. [45].

Παρατηρήσεις ότι, ογκολογικοί ασθενείς που λαμβάνουν anti-VEGF θεραπεία [46,47], αλλά και γυναίκες με προεκλαμψία στις οποίες ανιχνεύονται υψηλά επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα sVEGF-R1 [48,49] παρουσιάζουν πρωτεϊνουρία, οδήγησε την ομάδα του Kalluri στη χορήγηση σε ποντίκια anti-VEGF antibody ή διαλυτού υποδοχέα sVEGF-R1 (sFLT-1) με σκοπό την δέσμευση των κυκλοφορούντων επιπέδων του VEGF. Αυτό οδήγησε σε σημαντικό οίδημα του ενδοθηλίου και πρωτεϊνουρία, με διατήρηση όμως των π.π [45].

Στο δεύτερο μοντέλο [45], η απάλειψη της $\alpha 3$ αλυσίδας του κολλαγόνου IV από τη ΣΒΜ ποντικών, οδήγησε στην ανάπτυξη συνδρόμου ανάλογου του αυτοσωματικού υπολειπόμενου Alport. Μέχρι τη 5^η εβδομάδα της ζωής τα ποντίκια αυτά ανέπτυξαν πρωτεϊνουρία, ενώ στο Η.Μ. διαπιστώθηκαν σημαντικές βλάβες της ΣΒΜ (splitting, thinning, basketweave pattern, and thickening), εντούτοις το ενδοθήλιο και οι π.π. των Πδ παρέμειναν άθικτα. Συνέχισαν όμως της πρωτεϊνουρίας οδήγησε τελικά περί την 8^η εβδομάδα σε σύντηξη των π.π.

Τέλος, στο τρίτο μοντέλο [45], η απάλειψη της nephrin σε ποντίκια οδήγησε σε μαζική πρωτεϊνουρία, χωρίς όμως σύντηξη των π.π. και τα ποντίκια πέθαιναν μέχρι τη 2^η μέρα της ζωής.

Επομένως, η δουλειά του Kalluri έδειξε ότι η διαταραχή σε οποιοδήποτε τμήμα του ΦΔ μπορεί να οδηγήσει σε πρωτεϊνουρία, ακόμη και χωρίς σύντηξη των π.π., η παράταση της όμως θα οδηγήσει τελικά σε σύντηξη των π.π.

Αυτό επιβεβαιώνει και η εργασία των Morigi et al. [50] όπου η επώαση καλλιέργειών Πδ με αλβουμίνη ή IgG οδήγησε σε επηρεασμό ενδοκυττάρων μονοπατιών κι αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού, μεταγραφή του pre-pro ET-1 gene και τελικά διαταραχή της εκλεκτικής διαπερατότητας με πρωτεϊνουρία κι ακολούθως σύντηξη των π.π.

Επομένως στα αρχικά στάδια της οποιασ σπειραματικής προσβολής, μπορεί να απουσιάζουν οι αδρές μορφολογικές διαταραχές, όμως υπάρχουν λεπτές μοριακές μεταβολές στη σύνθεση και οργάνωση του ΣΔ, όπως και αλλαγές στη σηματοδότηση στο ΣΔ. Παράταση της προσβολής/βλάβης όμως, δυνητικά θα οδηγήσει σε εμφανείς μορφολογικές διαταραχές

(σύντηξη π.π.) που οδηγούν σε απώλεια των εξειδικευμένων οδών σηματοδότησης και της πρόσφυσης στη ΣΒΜ. Επομένως, η παρατηρούμενη πρωτεϊνουρία με σύντηξη π.π. των Πδ δεν οφείλεται στη σύντηξη per se, αλλά στις διαταραχές στο ΣΔ, με τη σύντηξη των π.π. να είναι επακόλουθο των διαταρχών αυτών.

Θεραπευτικές παρεμβάσεις στη πρωτεϊνουρική νόσο κι επίδραση σε επίπεδο ΦΔ

Η συνήθης σήμερα θεραπευτική παρέμβαση στη πρωτεϊνουρική νόσο έχει να κάνει: 1) με τον αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) με τη χρήση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου (ACE-inh) ή αναστολέων των T1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs), 2) με τη χορήγηση στατινών, αλλά και 3) με τη πιο ειδική ανοσοκατασταλτική αγωγή, συνήθως κορτικοειδή και αναστολείς καλσινευρίνης. Το ερώτημα που τίθεται είναι ποιός ο μηχανισμός δράσης αυτών των θεραπειών και αν έχουν επίδραση στο επίπεδο του ΦΔ.

Αποκλεισμός ΣΡΑΑ στη πρωτεϊνουρική νόσο

Είναι γνωστό ότι ο αποκλεισμός του ΣΡΑΑ έχει ευεργετική επίδραση στη πρωτεϊνουρική νόσο, πέρα από το όφελος που αντανακλάται από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Τα Πδ εκφράζουν AT1 υποδοχείς της αγγειοτενσίνης II (ANG II) [51,52], με αποτέλεσμα η ANG II να έχει άμεση και ποικίλη βλαπτική επίδραση σε αυτά, όπως προαγωγή της απόπτωσης με μείωση του αριθμού των Πδ [53], αναδιοργάνωση της actin που οδηγεί σε σύντηξη π.π. [54], αυξημένη σύνθεση VEGF [55], αύξηση των επιπέδων του TGF-β και ίνωση [56], μείωση των επιπέδων της ZO-1 και perhrin οδηγώντας σε πρωτεϊνουρία [57] και αλλαγές στη σηματοδότηση του ασβεστίου και cAMP [58], ενώ υπερέκφραση των AT1 υποδοχέων στα Πδ προκαλεί έντονη σπειραματοσκλήρυνση [59]. Ως εκ τούτου, ο αποκλεισμός του ΣΡΑΑ περιορίζει πολλές από αυτές τις βλαπτικές επιδράσεις στα Πδ, συντηρώντας έτσι τη λειτουργία του ΦΔ.

Στατίνες στη πρωτεϊνουρική νόσο

Οι στατίνες, αναστέλλοντας το μεταβολικό μονοπάτι σύθεσης της χοληστερόλης, παράλληλα αναστέλλουν και τη σύνθεση των ισοπρενοειδών λιπιδίων [60], απαραίτητων για τη σηματοδότηση των Rho-GTPases [61] στην αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού [62,63] και τη σύντηξη των π.π. σε καταστάσεις νόσου [64,65], παρέχοντας έτσι ένα διαφορετικό μηχανισμό ευεργετικής επίδρασης πέρα από τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ.

Κορτικοειδή και αναστολείς καλσινευρίνης στη πρωτεϊνουρική νόσο

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως τα κορτικοειδή και η κυκλοσπορίνη, που ευρέως χρησιμοποιούνται στη πρωτεϊνουρική νόσο, πέρα από τους ανοσολογικούς μηχανισμούς δράσης τους, φαίνεται να έχουν και άμεση επίδραση στα ίδια τα Πδ [66].

Τα κορτικοειδή ρυθμίζουν το πολυμερισμό της actin ενώ αυξάνουν και την επιβίωση των Πδ, αυξάνοντας την έκφραση ενδοκυττάρων αντι-αποπτωτικών (Bcl-xL) και μειώνοντας την έκφραση ενδοκυττάρων προ-αποπτωτικών παραγόντων (p53, Bax) [66].

Η κυκλοσπορίνη, αναστέλλοντας τη καλσινευρίνη, αναστέλλει:

- 1) την αποφωσφορυλίωση-αποδομόμηση τη synaptorodin, σταθεροποιώντας έτσι το κυτταροσκελετό της actin [66,67]
- 2) την μέσω του NFAT αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων TRPC6 και την εισροή ασβεστίου στα Πδ που επηρεάζει το κυτταροσκελετό [66] και 3) την επίσης μέσω του NFAT προαγωγή της απόπτωσης των Πδ και τη σπειραματοσκλήρυνση [66].

Συμπεράσματα

Ο ΦΔ αποτελεί την υψηλά εξειδικευμένη κατασκευή ελέγχου της διαδικασίας διήθησης του πλάσματος στο σπείραμα. Αν και αποτελείται από 3 ανατομικά διακριτά τμήματα

(ενδοθήλιο-ΣΒΜ-Πδ) δεν πρέπει να θεωρείται ως μία κατασκευή με τρία επιμέρους ανεξάρτητα λειτουργούντα συστατικά, αλλά σαν ένα ενιαίο σύστημα τα τμήματα του οποίου βρίσκονται σε συνεχή επαφή μέσω συνδετικών μορίων, αλλά και σε μία συνεχή επικοινωνία μεταξύ τους, μοριακή και βιοχημική, με το κυτταροσκελετό των Πδ να έχει κεντρικό ρόλο στις διαδικασίες αυτές. Σε καταστάσεις νόσου, στα αρχικά στάδια μπορεί να απουσιάζουν οι αδρές μορφολογικές διαταραχές, υπάρχουν όμως οι διαταραχές στη πρωτεϊνική σύσταση του ΣΔ και στη σηματοδότηση σε όλη την έκταση του ΦΔ, ιδιαίτερα στο ΣΔ. Παράταση όμως της προσβολής/βλάβης θα οδηγήσει τελικά σε κατάργηση των εξειδικευμένων οδών σηματοδότησης με αναδιαμόρφωση του κυτταροσκελετού, σύντηξη των π.π. των Πδ, διαταραχή στη προσκόλληση των Πδ στη ΣΒΜ με απώλεια τους, αποτελώντας έτσι το πρώτο βήμα προς την ανάπτυξη εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης.

Βιβλιογραφία

1. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev.* 2003; 83(1):253-307.
2. Quaggin SE, Kreidberg JA. Development of the renal glomerulus: good neighbors and good fences. *Development* 2008; 135(4):609-20.
3. Patrakka J, Tryggvason K. New insights into the role of podocytes in proteinuria. *Nat Rev Nephrol.* 2009; 5(8):463-8.
4. Grahammer F, Schell C, Huber TB. The podocyte slit diaphragm—from a thin grey line to a complex signalling hub. *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9(10):587-98.
5. Farquhar MG, Wissing GL, Palade GE. Glomerular permeability. I. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall. *J Exp Med.* 1961; 113:47-66.
6. Farquhar MG, Palade GE. Glomerular permeability. II. Ferritin transfer across the glomerular capillary wall in nephrotic rats. *J. Exp. Med.* 1961; 114, 699-716.
7. Caulfield JP, Farquhar MG. The permeability of glomerular capillaries to graded dextrans. Identification of the basement membrane as the primary filtration barrier. *J. Cell Biol.* 1974; 63, 883-903.
8. Venkatachalam MA, Karnovsky MJ, Fahimi HD et al. An ultrastructural study of glomerular permeability using catalase and peroxidase as tracer proteins. *J Exp Med.* 1970; 132(6):1153-67.
9. Venkatachalam MA, Cotran RS, Karnovsky MJ. An ultrastructural study of glomerular permeability in aminonucleoside nephrosis using catalase as a tracer protein. *J. Exp. Med.* 1970; 132:1168-1180.
10. Rodewald R, Karnovsky MJ. Porous substructure of the glomerular slit diaphragm in the rat and mouse. *J. Cell Biol.* 1974; 60: 423-433.
11. Caulfield JP, Reid JJ, Farquhar MG. Alterations of the glomerular epithelium in acute aminonucleoside nephrosis. Evidence for formation of occluding junctions and epithelial cell detachment. *Lab. Invest.* 1976; 34: 43-59.
12. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin-is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol. Cell* 1998; 1:575-582.
13. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int.* 1998; 54:687-697.
14. Shankland SJ. The podocytes's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2006; 69(12):2131-47.
15. Mundel P, Reiser J, Zuniga Mejia Borja A et al. Rearrangements of the cytoskeleton and cell contacts induce process formation during differentiation of conditionally immortalized mouse podocyte cell lines. *Exp Cell Res* 1997; 236:248-258.
16. Kistler AD, Altintas MM, Reiser J. Podocyte GTPases regulate kidney filter dynamics. *Kidney Int.* 2012; 81(11):1053-5.
17. Mouawad F, Tsui H, Takano T. Role of Rho-GTPases and their regulatory proteins in glomerular podocyte function. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2013; 91:773-782.

18. Sever S, Altintas MM, Nankoe SR et al. Proteolytic processing of dynamin by cytoplasmic cathepsin L is a mechanism for proteinuric kidney disease. *J Clin Invest.* 2007; 117(8): 2095-2104.
19. Anna Greka and Peter Mundel. *Cell Biology and Pathology of Podocytes.* *Annu Rev Physiol.* 2012; 74:299-323.
20. Tian D, Jacobo SM, Billing D et al. Antagonistic regulation of actin dynamics and cell motility by TRPC5 and TRPC6 channels. *Sci Signal.* 2010; 3(145):ra77.
21. Ruotsalainen V, Patrakka J, Tissari P et al. Role of nephrin in cell junction formation in human nephrogenesis. *Am. J. Pathol.* 2000; 157:1905-1916.
22. Miner JH. Life without nephrin: it's for the birds. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23:369-371.
23. Benzing T. Signaling at the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1382-1391.
24. Verma R, Warram B, Kovani I et al. Fyn binds to and phosphorylates the kidney slit diaphragm component nephrin. *J. Biol. Chem.* 2003; 278:20716-20723.
25. Huber TB, Hurtleben B, Kim J et al. Nephrin and CD2AP associate with phosphoinositide 3OH kinase and stimulate AKT-dependent signalling. *Mol. Cell Biol.* 2003; 23: 4917-4928.
26. Ronco P. Proteinuria: is it all in the foot? *J Clin Invest.* 2007; 117(8):2079-82.
27. Schmieder S, Nagai M, Orlando RA et al. Podocalyxin activates RhoA and induces actin reorganization through NHERF1 and Ezrin in MDCK cells. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2289-2298.
28. Economou CG, Kitsiou PV, Tzinia AK et al. Enhanced podocalyxin expression alters the structure of podocyte basal surface. *J Cell Sci* 2004; 117:3281-3294.
29. Lemley KV, Safai M, Derby G et al. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2002; 61:1475-1485.
30. Steffes MW, Schmidt D, Mccrery R et al. Glomerular cell number in normal subjects and type I diabetic patients. *Kidney Int.* 2001; 59:2104-2113.
31. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997; 99:342-348.
32. Kim Y-H, Goyal M, Kurnit D et al. Podocyte depletion and glomerulosclerosis have a direct relationship in the PAN-treated rat. *Kidney Int.* 2001; 60:957-968.
33. Yu D, Petermann A, Kunter U et al. Urinary podocyte loss is a more specific marker of ongoing glomerular damage than proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1733-1741.
34. Miner JH. Organogenesis of the kidney glomerulus: focus on the glomerular basement membrane. *Organogenesis* 2011;7(2):75-82.
35. Abrahamson DR, Hudson BG, Stroganova L, et al. Cellular origins of type IV collagen networks in developing glomeruli. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(7):1471-9.
36. Cosgrove D, Meehan DT, Grunkemeyer JA et al. Collagen COL4A3 knockout: a mouse model for autosomal Alport syndrome. *Genes Dev.* 1996; 10:2981-2992.
37. Noakes PG, Miner JH, Gautam M et al. The renal glomerulus of mice lacking s-laminin/laminin β 2: nephrosis despite molecular compensation by laminin β 1. *Nat. Genet.* 1995; 10:400-406.
38. Jarad G, Cunningham J, Shaw AS, Miner JH. Proteinuria precedes podocyte abnormalities in Lamb2-/- mice, implicating the glomerular basement membrane as an albumin barrier. *J. Clin. Invest.* 2006; 116:2272-2279.
39. Zenker M, Aigner T, Wendler O et al. Human laminin β 2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum. Mol. Gen.* 2004; 13(21):2625-2632.
40. Kreidberg JA, Symons JM. Integrins in kidney development, function, and disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000; 279(2):F233-42.
41. Kreidberg JA, Donovan JM, Goldstein LS et al. α 3 β 1 integrin has a crucial role in kidney and lung organogenesis. *Development* 1996; 122:3537-3547.
42. Kanasaki K, Kanda Y, Palmsten K et al. Integrin beta1-mediated matrix assembly and signaling are critical for the normal development and function of the kidney glomerulus. *Dev Biol.* 2008; 15:313(2):584-93.
43. Sachs N, Kreft M, van den Bergh Weerman MA et al. Kidney failure in mice lacking the tetraspanin CD151. *J. Cell Biol.* 2006; 175: 33-39.

44. Dai C, Stolz DB, Bastacky SI et al. Essential Role of Integrin-Linked Kinase in Podocyte Biology: Bridging the Integrin and Slit Diaphragm Signaling. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8):2164-75.
45. Kalluri R. Proteinuria with and without renal glomerular podocyte effacement. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(9):2383-9.
46. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(11):2544-55.
47. Izzedine H, Massard C, Spano JP et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010; 46(2):439-48.
48. Clark DE, Smith SK, He Y, et al. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod* 1998; 59: 1540-1548.
49. Vuorela P, Helske S, Hornig C et al. Amniotic fluid-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 95:353-357.
50. Morigi M, Buelli S, Angioletti S et al. In response to protein load podocytes reorganize cytoskeleton and modulate endothelin-1 gene: implication for permselective dysfunction of chronic nephropathies. *Am J Pathol*. 2005; 166(5):1309-20.
51. Harrison-Bernard LM, Navar LG, Ho MM et al. Immunohistochemical localization of ANG II AT1 receptor in adult rat kidney using a monoclonal antibody. *Am J Physiol*. 1997; 273(1 Pt 2):F170-7.
52. Wang L, Flannery PJ, Spurney RF. Characterization of angiotensin II-receptor subtypes in podocytes. *J Lab Clin Med*. 2003; 142(5):313-21.
53. Ding G, Reddy K, Kapasi AA et al. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells. *Am J Renal Physiol* 2002; 283:F173-F180.
54. Hsu HH, Hoffmann S, Endlich N et al. Mechanisms of angiotensin II signaling on cytoskeleton of podocytes. *J Mol Med (Berl)*. 2008; 86(12):1379-94.
55. Kang YS, Park YG, Kim BK et al. Angiotensin II stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor through the p38 mitogen activated protein kinase pathway in cultured mouse podocytes. *J Mol Endocrinol*. 2006; 36(2):377-88.
56. Lee HS. Mechanisms and consequences of TGF- β overexpression by podocytes in progressive podocyte disease. *Cell Tissue Res*. 2012; 347(1):129-40.
57. Blanco S, Bonet J, Lopez D et al. ACE inhibitors improve nephrin expression in Zucker rats with glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2005; 93(Suppl): S10-S14.
58. Henger A, Huber T, Fischer KG et al. Angiotensin II increases the cytosolic calcium activity in rat podocytes in culture. *Kidney Int*. 1997; 52(3):687-93.
59. Hoffmann S, Podlich D, Hahnel B et al. Angiotensin II type 1 receptor overexpression in podocytes induces glomerulosclerosis in transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1475-1487.
60. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343:425-430.
61. Seabra MC. Membrane association and targeting of prenylated Ras-like GTPases. *Cell Signal* 1998; 10(3):167-72.
62. Van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev*. 1997; 11:2295-2322.
63. Hall A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton. *Science* 1998; 279:509-514.
64. Shibata S, Nagase M, Fujita T. Fluvastatin ameliorates podocytes injury in proteinuric rats via modulation of excessive Rho signaling. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(3):754-64.
65. Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K et al. Effect of cerivastatin on proteinuria and urinary podocytes in patients with chronic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transpl*. 2002; 17(5):798-802.
66. Schönenberger E, Ehrlich JH, Haller H, Schiffer M. The podocytes as a direct target of immunosuppressive. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(1):18-24.
67. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat. Med*. 2008; 14:931-938.

ΕΙΝΑΙ Η ΠΡΕΒΕΖΑ ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΤΗΣ ΑΡΧΑΙΑΣ ΝΙΚΟΠΟΛΗΣ;

Νίκος Δ. Καράμπελας

Πρόεδρος του Ιδρύματος Ακτία Νικόπολις, Πρέβεζα

Ο τόπος διεξαγωγής του 22^{ου} Επιστημονικού Σεμιναρίου Νεφρολογίας συνδέεται ιστορικά με δύο από τους ισχυρότερους μονάρχες της παγκόσμιας ιστορίας: τον Οκταβιανό, μετέπειτα Αύγουστο Καίσαρα και τον Σουλεϊμάν τον Μεγαλοπρεπή.

Ο πρώτος, με τη νίκη του στη ναυμαχία του Ακτίου, το 31 π.Χ., έθεσε τη βάση για την απαρχή της Ρωμαϊκής Αυτοκρατορίας και της Ρωμαϊκής Ειρήνης, της *Pax Romana*, και μετά από 41 χρόνια απόλυτης εξουσίας, έγινε ο μακροβιότερος Ρωμαίος αυτοκράτορας.⁽¹⁾

Ο δεύτερος, στο μέσον περίπου της ηγεμονίας του, το 1538, θα κατατρόπωνε τον συνασπισμένο στόλο των Χριστιανικών κρατών του τότε γνωστού κόσμου, στη ναυμαχία που έμεινε στην ιστορία ως η ναυμαχία της Πρέβεζας,⁽²⁾ και θα συνέχιζε την απόλυτη εξουσία του για συνολικά 46 χρόνια, μένοντας στην ιστορία ως Σουλεϊμάν ο Μεγαλοπρεπής ή Νομοθέτης και ο μακροβιότερος σουλτάνος της Οθωμανικής Αυτοκρατορίας.

Αυτό το δίπολο Ναυμαχίας του Ακτίου - Ναυμαχίας της Πρέβεζας, Οκταβιανού Αυγούστου - Σουλεϊμάν του Μεγαλοπρεπή, Αρχαίας Νικόπολης - Πρέβεζας, Δύσης και Ανατολής θα είναι εμφανές στο περιθώριο των εργασιών του Συνεδρίου σας, κατά τις επισκέψεις σας τόσο στον εκτεταμένο ερειπίωνα της αρχαίας Νικόπολης όσο και τα αξιολογότερα μνημεία της φιλοξενούσας πόλης, της Πρέβεζας. Αυτό το δίπολο αποτελεί το θέμα της εναρκτήριας ομιλίας του Σεμιναρίου.

Η ομιλία με τον τίτλο-ερώτημα που του δώσαμε, δεν έρχεται να καλύψει τα επιστημονικά κενά που υπάρχουν αναφορικά με το εάν η Πρέβεζα είναι όντως η συνέχεια της αρχαίας Νικόπολης ή μια νέα πόλη που οικοδόμησαν και ίδρυσαν οι Οθωμανοί Τούρκοι. Μια τέτοια προσέγγιση θα κούραζε το ακροατήριο, παρά τις βάσιμες αντιρρήσεις του ομιλητή για τις ισχύουσες ιστορικές απόψεις περί της συνέχειας των δύο πόλεων.⁽³⁾

Θα προσπαθήσω, αντίθετα, να κάμω μια σύντομη ιχνολάτση, ιστορική και τοπογραφική, του τόπου που φιλοξενείστε, πάνω στο δίπολο Αρχαία Νικόπολη - Πρέβεζα.

Αρχαία Νικόπολη.

Η αρχαία Νικόπολη ιδρύθηκε από τον Οκταβιανό, αμέσως μετά τη νίκη του στη ναυμαχία του Ακτίου, το 31 π.Χ., στην προσπάθειά του να προβάλλει και προπαγανδίσει τη νίκη του, να ελέγξει στρατιωτικά το χώρο και να εκρωμαΐσει τη δυτική Ελλάδα. Η πόλη κτίσθηκε μεν με πρότυπα ρωμαϊκής αρχιτεκτονικής και πολεοδομικής οργάνωσης, κατοικήθηκε, όμως, από φορείς ελληνικού πολιτισμού, αφού ο πληθυσμός της αποτελείτο κυρίως από κατοίκους πόλεων της Ηπείρου, της Αιτωλοακαρνανίας και της Λευκάδας, στους οποίους δόθηκαν κίνητρα και προνόμια για να μετοικήσουν σε αυτήν. Έτσι, η Νικόπολη αναπτύχθηκε ραγδαία, καθώς ο συνδυασμός της στρατηγικής θέσης της και των προνομίων που της παραχώρησε ο ιδρυτής της είχαν ως αποτέλεσμα τη συρροή πολιτών από διάφορα μέρη της Ρωμαϊκής Αυτοκρατορίας. Διέθετε τρία λιμάνια και δικό της νομισματοκοπείο. Μεταξύ των δημοσίων κτηρίων της συναριθμούνται το μεγάλο θέατρο, το στάδιο, το ωδείο, τα δημόσια λουτρά και το υδραγωγείο.^(1,4)

Το επιβλητικότερο όλων των κτηρίων της Νικόπολης στήθηκε στο λόφο όπου είχε στρατοπεδεύσει ο Οκταβιανός πριν τη ναυμαχία του Ακτίου, στο *Προάστειο* της πόλης - όπως το ονομάζει ο Στράβωνας - και αποτέλεσε το τρόπαιο της νίκης του. Ήταν ένα υπαίθριο ιερό, αφιερωμένο στους θεούς που βοήθησαν τον Οκταβιανό στη νίκη του, διακοσμημένο

στην πρόσοψη της βάσης του με ορειχάλκινα έμβολα πλοίων, λάφυρα από τον νικημένο αντίπαλο στόλο.^(1,5) Στο μνημειακό σύνολο του *Προαστίου* εντάχθηκαν επίσης το θέατρο, το στάδιο, το γυμνάσιο και οι θέρμες, που υποστήριζαν την τέλεση των Ακτιών αγώνων. Ο Οκταβιανός αναβίωσε τους αγώνες αυτούς των Ακαρνάνων και τους ανέδειξε σε έναν από τους σημαντικότερους της αρχαιότητας, εντάσσοντάς τους στην αρχαιοελληνική αγωνιστική περίοδο, γεγονός που έκανε τα Άκτια ισάξια των Ολυμπιακών αγώνων.^(1,6,7)

Ο απόστολος των εθνών Παύλος δίδαξε στη Νικόπολη το χειμώνα του 65-66 μ.Χ. πριν οδηγηθεί στη Ρώμη, όπου και μαρτύρησε.⁽⁸⁾ Ο σπόρος του λόγου του βλάστησε και η Νικόπολη αποτέλεσε κέντρο χριστιανισμής για αρκετούς αιώνες, με εξαιρετικά δείγματα ναοδομίας. Σώζονται ερείπια έξι μεγάλων ναών, τύπου βασιλικής, και δύο εξ αυτών διατηρούν εξαιρετικής τέχνης ψηφιδωτό διάκοσμο. Η Νικόπολη υπήρξε η εκκλησιαστική έδρα της Παλαιάς Ηπείρου.

Την ξαφνική και απότομη δημιουργία της Νικόπολης, καθώς και τη μεγάλη άνθησή της κατά τους πρώτους αυτοκρατορικούς αιώνες, ακολούθησε μια σταδιακή και συνεχής συρρίκνωση. Μετά τα πρώτα 500, περίπου, χρόνια της ζωής της, περιορίστηκε στο 1/6 της αρχικής της έκτασης, όπως μαρτυρούν τα σωζόμενα βυζαντινά τείχη, που άρχισαν να οικοδομούνται στα μέσα του 5^{ου} μ.Χ. αιώνα.^(1,9) Τα επόμενα 500 χρόνια, ήταν περίοδος συνεχών επιδρομών εχθρικών εθνών που εισέβαλλαν από την Βαλκανική και είχαν ως τελικό αποτέλεσμα την οριστική και ολοκληρωτική εγκατάλειψη της Νικόπολης και την εγκατάσταση των κατοίκων της σε καστρουπόλεις της περιοχής, όπως π.χ. η Βόνιτσα, οι Ρωγοί, η Άρτα και η Ρηνιάσσα.

Για τους επόμενους πέντε αιώνες οι πληροφορίες σχετικά με τη Νικόπολη είναι σχεδόν ανύπαρκτες. Ο ερειπιώνας στέκεται και φθείρεται σταδιακά. Διοικητικά, η περιοχή υπάγεται, διαδοχικά, στο Θέμα Νικοπόλεως της Βυζαντινής Αυτοκρατορίας, στο Δεσποτάτο της Ηπείρου, στους δεσπότες της Σερβικής δυναστείας της Ηπείρου, στο Δουκάτο των Τόκκο της Κεφαλονιάς, στους Αλβανούς ηγεμόνες της Ηπείρου και καταλαμβάνεται οριστικά από τους Οθωμανούς το 1463.^(3,10)

Πρέβεζα.

Η πολύ καλά προφυλαγμένη περιοχή του εσωτερικού λιμανιού της αρχαίας Νικόπολης, στον όρμο Βαθύ, πιθανότατα φιλοξένησε τον όποιο εναπομείναντα πληθυσμό της. Ο πιθανός αυτός οικισμός, αγνώστου μέχρι σήμερα οικονύμιου, ενσωματώθηκε φυσιολογικά στον οικισμό που προέκυψε μετά την οχύρωση του νοτιότερου άκρου της Ηπείρου, της εισόδου του Αμβρακικού κόλπου, με την κατασκευή του κάστρου της Μπούκας, το 1478.^(3,10) Το σημείο αυτό αποτελεί το πέρασμα από την Ήπειρο στην Ακαρνανία και από το Ιόνιο στον Αμβρακικό και έτσι το *Πέρασμα*, ως τοπωνύμιο, ονοματοθέτησε το νέο κάστρο και τον σταδιακά αναπτυσσόμενο οικισμό που δημιουργήθηκε στη βόρεια πλευρά του. Μέσω της σλαβικής και της αλβανικής γλώσσας το Πέρασμα έγινε *Πρέβεζα*.

Η κατασκευή του κάστρου της Μπούκας, της μεσαιωνικής δηλαδή Πρέβεζας, ήταν μέρος των αμυντικών έργων του Μωάμεθ Β΄ του Πορθητή στην περιοχή, ώστε ο Αμβρακικός κόλπος να αποτελέσει ασφαλή ναύσταθμο του Οθωμανικού στόλου στο βόρειο Ιόνιο, κατά την προγραμματισμένη επίθεσή του στην Ιταλική χερσόνησο. Τελικός σκοπός ήταν η κατάληψη της παλαιάς Ρώμης, μετά την εκπόρθηση της Νέας Ρώμης το 1453. Τα σχέδια του Μωάμεθ υλοποιήθηκαν μόνο μερικώς, με την κατάκτηση του Ότραντο το 1480, αλλά δεν ολοκληρώθηκαν, μετά τον αιφνίδιο θάνατό του τον επόμενο χρόνο.^(10,11)

Η ναυμαχία της Πρέβεζας του 1538 μεταξύ του Οθωμανικού στόλου υπό τον Χαϊρεντίν Μπαρμπαρόσα και του συνασπισμένου στόλου των Χριστιανικών κρατών υπό τον Αντρέα Ντόρια, τοποθέτησε την μόλις 60χρονη Πρέβεζα στον ιστορικό και γεωγραφικό χάρτη του τότε γνωστού κόσμου με μεγαλύτερα γράμματα. Η ναυμαχία ήταν μια οδυνηρή αποτυχία για τον δυτικό κόσμο και σηματοδότησε την κυριαρχία των Οθωμανών του Σουλεϊμάν του

Μεγαλοπρεπή στη Μεσόγειο μέχρι τη ναυμαχία της Ναυπάκτου.^(2, 12)

Η Πρέβεζα, όντας στην μεθόριο Δύσης και Ανατολής, υπήρξε πόλη που διεκδικήθηκε από πολλούς και πέρασε στην κυριαρχία διαφόρων δυνάμεων της εποχής στη διάρκεια της 500χρονης και πλέον ιστορίας της, η οποία επιγραμματικά έχει τις ακόλουθες περιόδους:

1463. Κατάληψη της περιοχής από τους Οθωμανούς Τούρκους.^(3,10,11)

1478. Κατασκευή του Κάστρου της Μπούκας.^(3,10)

1478-1684. Α΄ Οθωμανική περίοδος.^(3,13)

1500. Προσπάθεια κατάληψής της από τους Βενετούς.^(3,13)

1605. Προσωρινή κατάληψή της από τους Ιππότες του αγίου Στεφάνου της Πίζας.⁽¹⁴⁾

1684-1701. Α΄ Βενετική περίοδος.^(3,13,15)

1701-1718. Β΄ Οθωμανική περίοδος.^(13,16)

1718-1797. Β΄ Βενετική περίοδος.^(13,17,18)

1797-1798. Γαλλική κατοχή.^(13,19)

1798-1800. Α΄ περίοδος Αλή πασά.⁽¹³⁾

1800-1806. Αυτονομία. Συμπολιτεία του Ακρωτηρίου.⁽²⁰⁾

1806-1820. Β΄ περίοδος Αλή πασά.⁽¹³⁾

1820-1912. Γ΄ Οθωμανική περίοδος.⁽¹³⁾

21.10.1912. Ένταξή της στο Ελληνικό Κράτος.⁽²¹⁾

Η Πρέβεζα, το *Πέρασμα*, θα μπορούσε, συγκυριακά, να παραλληλιστεί με τους νεφρούς, καθώς και αυτοί είναι ένα πέρασμα των ακάθαρτων στοιχείων του αίματος, που με τη διαδικασία της κάθαρσης αποβάλλονται.

Εύχομαι η Πρέβεζα να γίνει το *πέρασμα* σε μια νέα εποχή για την Ελληνική Νεφρολογική επιστημονική κοινότητα !

Βιβλιογραφία

1. Ζάχος Κ., Καλπάκης Δ., Καππά Χ., Κύρκου Θ., Νικόπολη. Αποκαλύπτοντας την πόλη της νίκης του Αυγούστου, Αθήνα 2008.
2. Toledo-Mansilla P., Notes concerning the Battle of Preveza (1538) according to the testimony of Ottoman chroniclers and historians of 16th and 17th centuries and later times, στο: *Πρέβεζα Β΄. Πρακτικά του Δεύτερου Διεθνούς Συμποσίου για την Ιστορία και τον Πολιτισμό της Πρέβεζας (16-20 Σεπτεμβρίου 2009)*, Πρέβεζα 2010, τ. Ι, σελ. 139-167.
3. Καράμπελας Ν.Δ., Το κάστρο της Μπούκας (1478-1701). Η οχυρωμένη Πρέβεζα μέσα από τις πηγές, στο: *Πρέβεζα Β΄. Πρακτικά του Δεύτερου Διεθνούς Συμποσίου για την Ιστορία και τον Πολιτισμό της Πρέβεζας (16-20 Σεπτεμβρίου 2009)*, Πρέβεζα 2010, τ. Ι, σελ. 395-433.
4. Sheppard S., *Actium 31 BC. Downfall of Antony and Cleopatra*, Oxford-New York 2009.
5. Ζάχος Κ.Λ., *Το Μνημείο του Οκταβιανού Αυγούστου στη Νικόπολη. Το τρόπαιο της ναυμαχίας του Ακτίου*, Αθήνα 2001.
6. Παυλογιάννης Ο., Αλμπανιδής Ε., Τα Άκτια της Νικόπολης: Νέες Προσεγγίσεις, στο: *Νικόπολις Β΄. Πρακτικά του Δεύτερου Διεθνούς Συμποσίου για τη Νικόπολη (11-12 Σεπτεμβρίου 2002)*, Πρέβεζα 2007, τ. Ι, σελ. 57-76.
7. Ζάχος Κ.Λ., *Άκτια. Αθλητικοί αγώνες των αυτοκρατορικών χρόνων στη Νικόπολη της Ηπείρου*, Αθήνα 2008.
8. Μελέτιος Μητροπολίτης Νικοπόλεως, Ο Απόστολος Παύλος στην Νικόπολη, στο: *Νικόπολις Β΄. Πρακτικά του Δεύτερου Διεθνούς Συμποσίου για τη Νικόπολη (11-12 Σεπτεμβρίου 2002)*, Πρέβεζα 2007, τ. Ι, σελ. 123-133.
9. Κωνσταντάκη Α., Σκανδάλη Μ., Σουεσίου Ε., *Νικόπολις. Δύο περίπατοι*, Πρέβεζα 2000.

10. Karabelas N.D., The Ottoman conquest of Preveza and its first castle, στο: *XVI. Türk Tarih Kongresi: Kongreye sunulan bildiriler : Ankara, 20-24 Eylül 2010*, Ankara 2014 (υπό έκδοση).
11. Καράμπελας Ν.Δ., Η κατάκτηση της «Πρέβεζας» από τον Μωάμεθ Β΄, στο: *Πρακτικά του Α΄ Πανηπειρωτικού Συνεδρίου «Ιστορία-Λογισούνη: Η Ήπειρος και τα Ιωάννινα από το 1430 έως το 1913» (Ιωάννινα 28.02 - 03.03.2013)*, Ιωάννινα (υπό έκδοση).
12. Rujbeau E., Preveza in 1538: The background of a very complex situation, στο: *Πρέβεζα Β΄: Πρακτικά του Δεύτερου Διεθνούς Συμποσίου για την Ιστορία και τον Πολιτισμό της Πρέβεζας (16-20 Σεπτεμβρίου 2009)*, Πρέβεζα 2010, τ. Ι, σελ. 121-138.
13. Σαββίδης Α.Γ.Κ., Η τουρκική κατάληψη της Πρέβεζας από τα Βραχέα Χρονικά, στο: *Η Ιστορία της Πρέβεζας (Πρακτικά Α΄ Διεθνούς Επιστημονικού Συνεδρίου, Πρέβεζα, 22-24 Σεπτεμβρίου 1989)*, Πρέβεζα 1993, σελ. 25-41.
14. Δόνος Δ., Πολιτική, πειρατεία και τέχνη. Η δήωση της Πρέβεζας από τους ιππότες του Αγίου Στεφάνου το έτος 1605, *Πρεβεζάνικα Χρονικά*, τχ. 45-46, Πρέβεζα 2009, σελ. 63-116.
15. Δόνος Δ., Στρατηγήματα. Η κατάληψη της Πρέβεζας από τον Morosini (1684) μέσα από συναφείς πηγές, *Πρεβεζάνικα Χρονικά*, τχ. 43-44, Πρέβεζα 2007, σελ. 66-111.
16. Karabelas N.D., Ottoman Fortifications in Preveza in 1702. The first Phase of the Castle of İç Kale, *Journal of the Center for Ottoman Studies Ankara University (OTAM)* 32, Ankara 2013, σελ. 47-66
17. Δόνος Δ., Ο πόλεμος των λέξεων και των εικόνων. Τεκμήρια για τις βενετικές επιχειρήσεις στον Αμβρακικό κόλπο κατά τα έτη 1716 και 1717, *Πρεβεζάνικα Χρονικά*, τχ. 47-48, Πρέβεζα 2011, σελ. 42-101.
18. Δόνος Δ., Παρατηρήσεις για την πολεοδομική εξέλιξη της Πρέβεζας κατά το 17^ο και 18^ο αιώνα, στο: *Πρέβεζα Β΄: Πρακτικά του Δεύτερου Διεθνούς Συμποσίου για την Ιστορία και τον Πολιτισμό της Πρέβεζας (16-20 Σεπτεμβρίου 2009)*, Πρέβεζα 2010, τ. Ι, σελ. 435-459.
19. Curlin J.S., «Remember the Moment when Previsa fell»: The 1798 Battle of Nicopolis and Preveza, στο: *Πρέβεζα Β΄: Πρακτικά του Δεύτερου Διεθνούς Συμποσίου για την Ιστορία και τον Πολιτισμό της Πρέβεζας (16-20 Σεπτεμβρίου 2009)*, Πρέβεζα 2010, τ. Ι, σελ. 265-296.
20. Παπαγεωργίου Κ.Γ., *Η Συμπολιτεία των Ηπειρωτικών πόλεων των ακτών του Ιονίου (1800-1806)*. (Πρέβεζα-Πάργα-Βόνιτσα-Βουθρωτό). Μια λαμπρή σελίδα της ηπειρωτικής ιστορίας, Αθήνα 2005.
21. Καράμπελας Ν.Δ., *Η απελευθέρωση της Πρέβεζας*. 21 Οκτωβρίου 1912, Αθήνα 1992.

ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Αθανάσιος Σιούλης

Νεφρολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Α΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Η μικρολευκωματινουρία (ΜΛ) αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα της αρχόμενης νεφρικής βλάβης σε διαβητικούς ασθενείς (τύπου Ι ή ΙΙ), ως πρώιμο σημείο αναγνώρισης της διαβητικής νεφροπάθειας (ΔΝ).⁽¹⁾ Ο προσδιορισμός της στα ούρα είναι εφικτός, όταν ήδη έχει εγκατασταθεί η λειτουργική και ιστολογική διαταραχή των νεφρών, στα πλαίσια της ειδικού τύπου βλάβης των νεφρών που εκδηλώνεται περίπου στο 30% των διαβητικών ασθενών, γνωστής ως ΔΝ.

Ως μικρολευκωματινουρία ορίζεται ο προσδιορισμός στα ούρα μικρών ποσοτήτων λευκωματίνης, που κυμαίνεται από 30-300 mg ημερησίως ή 20-200μg/min ή 30-300μg/mg κρεατινίνης⁽²⁾ σε 2 τουλάχιστον από τους 3 προσδιορισμούς σε δείγματα ούρων σε χρονικό διάστημα 3-6 μηνών.⁽³⁾ Πρόκειται δηλαδή για την απέκκριση μικρής ποσότητας λευκωματίνης που δεν ανιχνεύεται στα ούρα με τις συμβατικές μεθόδους.

Η απέκκριση λευκωματίνης είναι απόρροια λειτουργικής και ανατομικής διαταραχής του διηθητικού φραγμού της σπειραματικής μεμβράνης κάτω από την επίδραση διαφόρων παραγόντων, οι οποίοι έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλίου, χωρίς ωστόσο να είναι γνωστός ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός. Μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου Ι απέδειξαν αφενός μεν αύξηση του αριθμού των μεγάλων πόρων της σπειραματικής μεμβράνης, αφετέρου δε τη μείωση της έκφρασης της θειικής ηπαρίνης.^(4,5,6)

Τα αποτελέσματα πειραματικών μελετών σε ποντικούς που αναπτύσσουν διαβητική νεφροπάθεια μετά τη χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης είναι ιδιαίτερα ενδιαφέροντα, αποσαφηνίζοντας ότι τον σημαντικότερο ρόλο στην εμφάνιση της λευκωματουρίας κατέχει η ποδοκυττοπάθεια και η συνοδός απόπτωση των ποδοκυττάρων μέσω διαφόρων μεσολαβητικών παραγόντων, όπως οι αυξητικοί παράγοντες IGF-1, TGF-β, PDGF, VEGF κ.α.,⁽⁷⁾ αλλά και η μεσολάβηση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (APC) και του μονοξειδίου του αζώτου με την παραγωγή ελευθέρων ριζών.⁽⁸⁾ Ωστόσο, η ενεργοποίηση του ενδονεφρικού συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, μέσω της υπεργλυκαιμίας και των προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) προάγει τις διεργασίες του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της υπερτροφίας και της επέκτασης της μεσαγγειακής ουσίας με απώτερο αποτέλεσμα τη σκλήρυνση και την ίνωση των σπειραμάτων.⁽⁹⁾

Η εξέλιξη της ΔΝ συνοδεύεται από την αύξηση της λευκωματινουρίας σε επίπεδα μεγαλύτερα από 300 mg/24ωρο που χαρακτηρίζεται ως μακρολευκωματινουρία ή "ανοιχτή" λευκωματινουρία ή διαβητική κλινική νεφροπάθεια.⁽¹⁰⁾ Επομένως η ανίχνευση της μικρολευκωματινουρίας αποτελεί προγνωστικό δείκτη εξέλιξης της ΔΝ και η επιδείνωσή της αποτελεί δυσμενή εξέλιξη για την πορεία της νεφρικής νόσου, ενώ ο περιορισμός της βελτιώνει την πρόγνωση.⁽¹¹⁾

Η βαρύτητα της πρωτεϊνουρίας καθορίζει και την πορεία έκβασης της νεφρικής λειτουργίας με συνοδό μείωση της σπειραματικής διήθησης (GFR). Η μείωση της λευκωματινουρίας (απέκκριση μικρότερη από 30mg/24ωρο) με κατάλληλες παρεμβάσεις μπορεί να παρατηρηθεί στην έναρξη της ΔΝ, αναφερόμενη πλέον ως νορμολευκωματινουρία,⁽¹²⁾ και να υποδηλώνει αναστολή της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Αντίθετα η αύξησή της σηματοδοτεί το στάδιο της μακρολευκωματινουρίας και συνοδεύει την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης με τη σταδιακή

και σοβαρή μείωση της GFR προς το τελικό στάδιο της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας.^(13,14)

Η παρουσία της ΜΛ στους διαβητικούς ασθενείς συνδέεται ευθέως με αυξημένους δείκτες φλεγμονής (CRP, 1L-6, ICAM), καθώς επίσης και με παράγοντες πήξης, όπως ο παράγων VIII, ευνοώντας συνθήκες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁽¹⁵⁾

Είναι πλέον γνωστοί και πολλοί οι παράγοντες που ενοχοποιούνται για τη δυσμενή εξέλιξη της ΔΝ τόσο στο ΣΔ τύπου I όσο και στον τύπου II, όπως η κακή ρύθμιση του σακχάρου, η υπέρταση, το κάπνισμα, η ηλικία, το φύλο, η διάρκεια του ΣΔ, η υπερλιπιδαιμία, καθώς επίσης και γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες.^(16,17,18,19,20)

Η αντιμετώπιση όλων των τροποποιήσιμων παραγόντων μέσω του διαιτολογίου, της άσκησης, της ευγλυκαιμίας και της ικανοποιητικής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης με τη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE) και των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης (ARBs) μπορεί να μεταβάλει την πορεία των διαβητικών ασθενών μειώνοντας τη ΜΛ και αναστέλλοντας την εξέλιξη της ΔΝ.^(21,22,23,24)

Βιβλιογραφία:

1. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria? *Diabetes* 1990; 39:761.
2. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1355.
3. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2011; 57:793.
4. Scandling JD, Myers BD. Glomerular size-selectivity and microalbuminuria in early diabetic glomerular disease. *Kidney Int* 1992; 41:840.
5. Nakamura Y, Myers BD. Charge selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 1988; 37:1202.
6. Tamsma JT, van den Born J, Bruijn JA, et al. Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy: decrease of heparan sulphate in the glomerular basement membrane. *Diabetologia* 1994; 37:313.
7. Cooper ME. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998, 18:352 (9123):213-9. Review.
8. Isermann B, Vinnikov IA, Madhusudhan T, et al. Activated protein C protects against diabetic nephropathy by inhibiting endothelial and podocyte apoptosis. *Nat Med* 2007;13:1349-1358.
9. Bohlander JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation and products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289: F645-F659.
10. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003; 42:617.
11. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:19.
12. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54:2983.
13. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1353.
14. de Boer IH, Steffes MW. Glomerular filtration rate and albuminuria: twin manifestations of nephropathy in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1036.
15. Ritz E. Renal dysfunction as a novel risk factor: Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Kidney Int* 2005, 93(Suppl):S25-S28.

16. Vergouwe Y, Soedamah-Muthu SS, Zgibor J, et al. Progression to microalbuminuria in type 1 diabetes: development and validation of a prediction rule. *Diabetologia* 2010; 53:254.
17. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: Inception cohort study. *Br Med J* 2004, 328:1105.
18. DCCT Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995, 47:1703-1720.
19. Stephenson JM, Fuller JH, Viberti GC, Sjolie AK, Navalesi R. Blood pressure, retinopathy and urinary albumin excretion in IDDM: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1995, 38:599-603.
20. Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: A 10-year prospective observational study. *Diabetes Care* 2002, 25:859-864.
21. Perkins BA, Ficociello L, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolews ki AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003, 348:2285-2293.
22. Ficociello LH, Perkins BA, Silva KH, et al. Determinants of progression from microalbuminuria to proteinuria in patients who have type 1 diabetes and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:461.
23. Parfrey PS. Angiotensin-receptor blockers in the prevention or treatment of microalbuminuria. *Ann Intern Med* 2009; 151:63.
24. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002, 106:672-678.

ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ, ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΘΕΩΡΗΣΕΙΣ

Μαρία Καλιεντζίδου

**Νεφρολόγος, Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας, Καβάλα**

Η μελέτη του χειρισμού των πρωτεϊνών από τους νεφρούς και ο μηχανισμός της πρωτεϊνουρίας στη νεφρική νόσο είναι μια περιοχική ολοένα αυξανόμενης έρευνας στην επιστημονική βιβλιογραφία. Κανένα άλλο θέμα στη νεφρική παθοφυσιολογία δεν έχει προκαλέσει τόσο ενδιαφέρον και αντιπαράθεση όπως η πρωτεϊνουρία.

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες πρωτεΐνες υψηλού μοριακού βάρους του πλάσματος (αλβουμίνη, σφαιρίνη) δεν μπορούν να περάσουν από τον σπειραματικό φραγμό διήθησης ενώ οι χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες μπορούν να περνούν «ελεύθερα» από τη μεμβράνη διήθησης. Παρόλα αυτά το διηθούμενο πρωτεϊνικό φορτίο είναι χαμηλό και 95% επαναρροφάται κατά την είσοδο του στον αυλό του εγγύς σωληναρίου συνεπώς η απέκκριση πρωτεΐνης (urine protein excretion UPE) δεν υπερβαίνει τα 150mg/d όπου η αλβουμίνη είναι λιγότερη από 30mg⁽¹⁾.

Η παρουσία αλβουμινουρίας/πρωτεϊνουρίας συνιστά σημείο νεφρικής βλάβης και σε συνδυασμό με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (e GFR) αποτελούν τη βάση εκτίμησης της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ). Μη φυσιολογική απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα για διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών είναι διαγνωστικό κριτήριο ΧΝΝ⁽²⁾. Η πρωτεϊνουρία είναι βασικός δείκτης εξέλιξης ΧΝΝ και αυξημένης καρδιαγγειακής (ΚΑΝ) θνησιμότητας^(3,4).

Η εκτίμηση της αλβουμινουρίας/πρωτεϊνουρίας αποτελεί σημείο «κλειδί» στην πρώιμη ανίχνευση και κατάλληλη αντιμετώπιση της ΧΝΝ. Δυστυχώς η προσέγγιση ελέγχου της στη διεθνή ιατρική κοινότητα είναι ποικίλη και εμποδίζεται από την ένδεια υψηλού επιπέδου κλινικής μαρτυρίας στην καθοδήγηση ουσιαστικών ζητημάτων όπως ποιος πρέπει να ελέγχεται. Πότε, πόσο συχνά και με τι μέθοδο. Ένα ολοένα αυξανόμενο πεδίο αντιπαραθέσεων εμφανίζεται στο χώρο της πρωτεϊνουρίας που αφορά τον ορισμό της, τις τεχνικές εκτίμησης, τις διεθνείς τιμές αναφοράς και τις κλινικές οδηγίες.

Πως ορίζεται η αλβουμινουρία και η πρωτεϊνουρία; Ο ορισμός και οι μονάδες αναφοράς για την φυσιολογική αλβουμινουρία, μικροαλβουμινουρία, μακροαλβουμινουρία και πρωτεϊνουρία ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ διαφόρων εργαστηριακών και κλινικών οδηγιών. Αυτό προκαλεί σύγχυση στους ασθενείς και στους ιατρούς, παρεμπόδιση στη διάγνωση στην σταδιοποίηση και τον έλεγχο της ΧΝΝ. Φυσιολογικά η ανίχνευση αλβουμίνης στα ούρα είναι <5mg/l. Όταν εκφράζεται ως UAER (urinary albumin excretion rate) κυμαίνεται από 2,6-12,6mg/min στους άνδρες και 1,1-21,9mg/min στις γυναίκες. Ως μικροαλβουμινουρία (ΜΑ) ορίζεται η απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα σε ρυθμό 30-300mg/day ή 20-200μg/alb/min, ενώ ως μακροαλβουμινουρία ορίζεται η απέκκριση αλβουμίνης > 300mg/day⁽⁵⁾. Αριθμός μελετών έδειξε ότι διόρθωση των μετρήσεων αλβουμίνης ή πρωτεΐνης ούρων σε σχέση με την απέκκριση κρεατινίνης ούρων είναι επιβλαβής για τον έλεγχο των μεταβολών στο βαθμό πρωτεϊνουρίας ιδιαίτερα στους ΧΝΝ ασθενείς και παρουσιάζει καλή συσχέτιση με την εκτίμηση συλλογής ούρων 24ώρου^(6,7). Το National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) εισάγει την οδηγία, σύσταση να εκτιμάται ο λόγος αλβουμίνης ούρων προς κρεατινίνη ούρων urine albumin/urine creatinine ACR σε πρωινό δείγμα ούρων για εκτίμηση της ΧΝΝ ιδιαίτερα στα άτομα υψηλού κινδύνου⁽⁸⁾. Από το 2011 στις περισσότερες διεθνείς οδηγίες εκφράζεται και κερδίζει έδαφος η άποψη ότι η ACR ούρων θα χρησιμοποιείται για τον ορισμό, σταδιοποίηση και έλεγχο της ΧΝΝ.

Στην πλειονότητα των μελετών όπου εκτιμήθηκε η απέκκριση αλβουμίνης ούρων η αλβουμινουρία ορίζεται ως φυσιολογική όταν αλβουμίνη ούρων <30mg/d ή ACR <30mg/gr creatinine, μικροαλβουμινουρία (ΜΑ) όταν αλβουμίνη ούρων 30-300mg/d ή ACR 30-300mg/gr creatinine και μακροαλβουμινουρία > 300mg/d ACR>300mg/gr creatinine⁽⁵⁾.

Στον θέμα της ΜΑ εμφανίζονται αντιπαραθέσεις σχετικά με τον ποσοτικό ορισμό της, τις τεχνικές μεθόδους εκτίμησης της και στο είδος του δείγματος ούρων. Σχετικά με τον πρώτο, η αλβουμινουρία είναι μία συνεχής μεταβλητή κάτι που πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη σε κλινικές μελέτες με κλινικά σημεία μετακίνησης από «φυσιολογικά όρια» σε ΜΑ και μακροαλβουμινουρία. Παρατηρήθηκε όμως ότι ακόμα και μέσα στα φυσιολογικά όρια ότι αυτοί που έχουν τα υψηλότερα φυσιολογικά όρια έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από αυτούς με τα χαμηλότερα φυσιολογικά όρια^(9,10). Σε διαβητικούς ασθενείς σύμφωνα με ευρήματα μελέτης η εμφάνιση μικρο/μακροαλβουμινουρίας και επίπεδα θνησιμότητας σχετιζόταν θετικά και ανεξάρτητα με τα υψηλότερα επίπεδα αλβουμινουρίας ακόμη και μέσα στα παραδεκτά φυσιολογικά όρια⁽¹¹⁾. Αυτή η μελέτη ενδυναμώνει την άποψη άλλων μελετών⁽¹²⁾ που υποδεικνύουν ότι η αυθαίρετη διάκριση μεταξύ φυσιολογικής UAE (Urinary Albumin Excretion) και πρώιμη χαμηλού βαθμού μικροαλβουμινουρία ως πρώτο στάδιο πρωτεϊνουρίας δεν ισούται με την ξαφνική μετάβαση από το καθεστώς μη κινδύνου σε αυξημένου κινδύνου. Η συσχέτιση μεταξύ ΚΑΝ κινδύνου και UAE είναι γραμμική και επεκτείνεται προς τα κάτω στα «φυσιολογικά» όρια. Οι Remuzzi et al⁽¹³⁾ προτείνουν ότι ο όρος ΜΑ πρέπει να εγκαταληφθεί υπέρ της αλβουμινουρίας μια που δεν υπάρχει ασφαλές χαμηλό όριο. Προτείνεται συνεπώς η αντικατάσταση του όρου μικροαλβουμινουρία από τον όρο αλβουμινουρία όπου: ACR < 10mg/gr/creatinine φυσιολογικό ACR 10-29mg/gr/creatinine χαμηλά φυσιολογικά όρια, ACR 30-300mg/gr/creatinine υψηλό, ACR > 300mg/gr/creatinine πολύ υψηλό.

Τι είναι προτιμότερο να εκτιμούμε την πρωτεϊνουρία ή αλβουμινουρία; Η απάντηση είναι ατελής. Στις μελέτες εκτιμήθηκαν κατά καιρούς διαφορετικά είδη (πρωτεϊνουρία ή αλβουμινουρία) με διαφορετικοί τρόπους ACR, PCR (urine protein/urine creatinine) σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Δεν είναι ακόμη δυνατή η ακριβής εξίσωση αντιστοιχίας επιπέδου αλβουμινουρίας με την ακριβή συμμετοχή της πρωτεϊνουρίας. Η αλβουμινουρία επειδή είναι πιο εύκολα να οριστεί και να στανταρισθεί προσφέρει κάποια πλεονεκτήματα έναντι της πρωτεϊνουρίας και ευνοείται από τις περισσότερες κλινικές συστάσεις και οδηγίες.

Οι τρέχουσες αντιπαραθέσεις ευνοούν την εκτίμηση της πρωτεϊνουρίας έναντι της αλβουμινουρίας στα μη διαβητικά άτομα γιατί η ποσότητα των μελετών για τη ΧΝΝ και στρατηγικές υγείας είναι μεγαλύτερη για την πρωτεϊνουρία και ότι σωληναριακή πρωτεϊνουρία μπορεί να χαθεί σε μικρό αριθμό ασθενών που εξετάζονται μόνο για αλβουμινουρία^(14,15). Από την άλλη έλεγχος αλβουμινουρίας δείχνει μεγαλύτερη ευαισθησία και ακρίβεια για ανίχνευση χαμηλότερων επιπέδων αλλά κλινικά σημαντικής πρωτεϊνουρίας καθώς και στην εδραίωση σχέσεων κόστους οφέλους. Παρόλα αυτά οι περισσότερες διεθνείς επιτροπές (working sessions) εκτιμούν μικρό αυτό το ποσοστό και ευνοούν την χρήση ACR σε σχέση με το PCR για την εκτίμηση της ΧΝΝ.

Για τους διαβητικούς ασθενείς συνιστάται έλεγχος αλβουμινουρίας διότι η πληθώρα της δημοσιευμένης μαρτυρίας συνδέει τον έλεγχο, την αντιμετώπιση καθώς και την κλινική έκβαση με εκτίμηση της αλβουμινουρίας⁽¹⁶⁾. Σημαντικό εύρημα μελέτης σε διαβητικούς ασθενείς ήταν η απώλεια ποσοστού 20% ασθενών με ΣΔ και ΧΝΝ μόνο με την εκτίμηση αλβουμινουρίας⁽¹⁷⁾. Στη μελέτη AusDiab το 68% των ασθενών ήταν θετικό για αλβουμινουρία και αρνητικό για πρωτεϊνουρία. Αντίστροφα περίπου το 8% των ενηλίκων θετικών για πρωτεϊνουρία αλλά αρνητικών για αλβουμινουρία⁽¹⁸⁾. Μία μελέτη δειγμάτων ούρων ασθενών με αυξημένο κίνδυνο ΧΝΝ ή γνωστή ΧΝΝ στην πρωτοβάθμια περίθαλψη έδειξε ότι το 6% των

δειγμάτων ανιχνεύθηκε πρωτεϊνουρία σε απουσία αλβουμινουρίας, χωρίς όμως να μπορεί να ταυτοποιήσει την αιτία αυξημένης πρωτεϊνής απουσία αλβουμίνης καταλήγοντας ότι μπορεί να οφείλεται και σε λάθη της μεθόδου⁽¹⁹⁾. Παρόλα αυτά δεν υπάρχει καθολικά εδραιωμένο και αποδεκτό σκεπτικό. Βαζιζόμενη στην τρέχουσα πρακτική και εμπειρία συνιστάται η εκτίμηση ACR για διαβητικούς και ΧΝΝ ασθενείς και η εκτίμηση PCR για το γενικό πληθυσμό.

Παρόλο που η δοκιμασία με ταινίες εμφάβισης (dipsticks) έχει εδραιωθεί στην κλινική πρακτική και συχνά συνιστάται για πρώιμη ανίχνευση ΧΝΝ σε άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, η χρησιμοποίησή τους για την πρώιμη ανίχνευση και χάραξη στρατηγικών αντιμετώπισης περιορίζεται σημαντικά από την φτωχή τους ευαισθησία και ειδικότητα, από απουσία μελετών και από περιορισμένα δεδομένα σχέσεων κόστους οφέλους σε υψηλού κινδύνου πληθυσμούς^(20,21). Παρόλα αυτά ο έλεγχος με ταινίες εμφάβισης έχει καθιερωθεί στην κλινική πρακτική για έλεγχο ΧΝΝ στο γενικό πληθυσμό⁽²²⁾. Η παρουσία αλβουμίνης ελέγχεται με τη δοκιμασία μεταβολής χρώματος κατά συνέπεια εξαρτάται από την υποκειμενική κρίση αυτού που τις ερμηνεύει. Έχει περιορισμένη αξία στην ανίχνευση μη αλβουμινουρικής πρωτεϊνουρίας και είναι ψευδώς αρνητική στην παρουσία σωληναριακής πρωτεϊνουρίας και πρωτεϊνουρίας από υπερπλήρωση. Η ευαισθησία τους για την αλβουμίνη κυμαίνεται μεταξύ 83%-98% με ειδικότητα μεταξύ 59%-88%⁽²³⁾. Η αντίδραση εξαρτάται από τη συγκέντρωση αλβουμίνης συνεπώς έλεγχος μεγάλης ποσότητας ούρων μπορεί να υποεκτιμήσει την αλβουμινουρία ενώ το αντίθετο να την υπερεκτιμήσει. Υψηλά αλκαλικά ούρα PH>8 καθώς και η χορήγηση ιωδιούχων σκιαστικών μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα Στο γενικό πληθυσμό δεν έχει εδραιωθεί αν ο έλεγχος με ταινίες εμφάβισης ή οι εργαστηριακές μέθοδοι μέτρησης αλβουμινουρίας πρωτεϊνουρίας είναι ανώτερες στην ανίχνευση ατόμων με ΧΝΝ⁽²⁴⁾. Σε μελέτες παρατήρησης που προβλέπουν την θνητότητα και ΤΣΧΝΝ στο γενικό πληθυσμό έχει χρησιμοποιηθεί η ταινία εμφάβισης γνωρίζοντας όμως ότι είναι χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας για την ανίχνευση της πρωτεϊνουρίας^(25,26). Στη μελέτη AusDiab⁽¹⁸⁾ γίνεται σύγκριση μεταξύ ταινίας εμφάβισης και ACR σε πληθυσμό διαβητικών και υπερτασικών ατόμων με GFR<60ml/mim/1,73m² όπου:

Dipstick		ACR
Ευαισθησία	59%-64%	90%-100%
Ειδικότητα	93%-95%	84%-90%
Μέση προβλεπόμενη αρνητική τιμή	90%-94%	16%-24%
Μέση προβλεπόμενη θετική τιμή	66%-72%	100%

Τυχαίο δείγμα ούρων ή συλλογή ούρων 24h; Οι απόψεις στο θέμα διχάζονται. Παρόλο που η 24h συλλογή θεωρείται το χρυσό στάνταρ στην κλινική ρουτίνα είναι μη πρακτική για τους ασθενείς και ανακριβής λόγω ατελούς συλλογής. Πλεονέκτημα της 24ωρης συλλογής έναντι του τυχαίου δείγματος ούρων είναι η καλύτερη παρακολούθηση του κίρκαδιανού ρυθμού αλβουμινουρίας Η εκτίμηση του πρώτου πρωινού δείγματος ούρων παρέχει ικανή ακρίβεια και αξιοπιστία στις περισσότερες περιπτώσεις και αριθμός μελετών έχει δείξει ότι τυχαίο δείγμα ούρων είναι επίσης αποδεκτό εάν τα πρώτα πρωινά ούρα δεν είναι δυνατόν να παρθούν^(6,7). Όταν απλά δείγματα ούρων εκτιμώνται τα αποτελέσματα εκφράζονται ως λόγοι συγκεντρώσεως αλβουμίνης/πρωτεϊνής ούρων προς κρεατινίνη ούρων. Ευρήματα μελετών συνηγορούν για καλή συσχέτιση 24ωρης συλλογής με το PCR σε μη διαβητικούς ασθενείς⁽²⁷⁾. Οποιαδήποτε τεχνική και αν υιοθετήσουμε για την ανίχνευση πρωτεϊνών στα ούρα χρειάζεται να έχουμε ελέγξει τη δυνατότητα αναπαραγωγής της, την αξιοπιστία της τις δυνατότητες και τις αδυναμίες της και φυσικά το κόστος της. Αυτό υποδεικνύει την πρόκληση που αντιμετωπίζουμε σήμερα όχι μόνο να επιτύχουμε τον έλεγχο κάποιου για κάτι αλλά να παρακολουθείται με αξιόπιστες επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στη συνέχεια.

Ποιοι πρέπει να ελέγχονται; Οι σύγχρονες μαρτυρίες δεν υποστηρίζουν τον έλεγχο της πρωτεϊνουρίας σε ολόκληρο τον πληθυσμό(28,29). Υποστηρίζουν «στοχευμένο» έλεγχο για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, παχυσαρκία, με καρδιαγγειακή νόσο καθώς και με βεβαρυμένο οικογενειακό ιστορικό στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας περιθαλψης⁽³⁰⁾. Ευρήματα της NHANES II εμφανίζουν το 8,2% του γενικού πληθυσμού στις ΗΠΑ να έχει ήπια και 1,1% σοβαρή πρωτεϊνουρία⁽³¹⁾. Χαρακτηριστικά επιδημιολογικά δεδομένα κατά την περίοδο 1988-1999 εμφανίζουν συχνότητα ACR>30mg/gr σε ποσοστό 7,1% που αυξάνει σε 8,2% κατά την περίοδο 1999-2004 που αποδίδεται στην μεγαλύτερη αύξηση της ηλικίας, δείκτη μάζας σώματος, εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη και υπέρτασης. Ειδικότερα επιδημιολογικά δεδομένα για την MA υποστηρίζουν εμφάνιση της σε διαβητικούς ασθενείς σε ποσοστό 20%-40% και μικρότερη στους υπερτασικούς ασθενείς 8%-23%^(32,18,33).

Πόσο συχνά πρέπει να ελέγχεται; Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για το πόσο συχνά πρέπει να εκτιμάται η αλβουμινουρία/ πρωτεϊνουρία σε άτομα υψηλού κινδύνου. Κάποιες διεθνείς οδηγίες δεν κάνουν καμία νύξη ενώ σε άλλες συνιστώνται επαναλαμβανόμενοι έλεγχοι αλβουμινουρίας/ πρωτεϊνουρίας σε «αρνητικά» άτομα κάθε 1-5 χρόνια (ανάλογα με το προφίλ τους κινδύνου) και σε περίπτωση θετικής δοκιμασίας επανάληψη μία με δύο διαδοχικές φορές μια που η διαλείπουσα πρωτεϊνουρία είναι συνήθης.

Συμπερασματικά οι τρέχουσες κλινικές οδηγίες ευνοούν την εκτίμηση αλβουμινουρίας σε διαβητικούς κυρίως ασθενείς (αλλά και μη) με το ACR. Όταν τα πρώτα πρωινά ούρα δεν μπορούν να ληφθούν η μέτρηση σε ένα τυχαίο δείγμα ούρων είναι αποδεκτή. Δεν είναι ακόμα τεκμηριωμένη η άποψη αν η αλβουμινουρία ή η πρωτεϊνουρία είναι ανώτερη για την ανίχνευση της ΧΝΝ ή καθορισμού της εξέλιξης της στους μη διαβητικούς ασθενείς. Η αλβουμίνη παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία για ανίχνευση χαμηλού βαθμού αλλά κλινικά σημαντικής αλβουμινουρίας, παρέχει μεγαλύτερη αναλυτική ευχέρεια σε χαμηλές αλλά κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, καλύτερες τεχνικές μεθόδους και μελέτες που εδραιώνουν την αποτελεσματική σχέση κόστους οφέλους. Όλα αυτά οδηγούν στο να ευνοείται από μεγαλύτερο αριθμό διεθνών κλινικών οδηγιών. Είναι προφανές ότι το «διεθνές σκεπτικό» χτίζεται με επιφύλαξη και η ποικιλία κλινικών οδηγιών αντανακλά τόσο την έλλειψη τρέχουσας παρεχόμενης απόδειξης να καθοδηγήσει ειδικές στρατηγικές υγείας και εφαρμογή προγραμμάτων όσο και αβεβαιότητας στις εκτιμήσεις σχέσεων κόστους οφέλους.

«Μοντέλα» σπειραματικής διήθησης

Ο Karl Ludwing το 1842 ήταν ο πρώτος που πρότεινε ότι το σπείραμα δουλεύει ως φίλτρο πρωτεϊνών⁽³⁴⁾. Πολλές μελέτες του πρώτου μισού του 20^{ου} αιώνα υποστηρίζουν αυτή την ιδέα⁽³⁵⁾. Η είσοδος του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου στα 1950 πρόσφερε ένα ευρύ πεδίο στην κατανόηση και την έρευνα της τριπλής διάταξης των στιβάδων του σπειραματικού φραγμού διήθησης (ενδοθήλιο, βασική μεμβράνη, ποδοκύτταρα)⁽³⁶⁾. Με την αποκάλυψη της δαιδαλώδους υφής του σπειραματικού τριχοειδικού τοιχώματος οι ερευνητές προσπάθησαν να τοποθετήσουν τον σπειραματικό φραγμό μέσα σε αυτό, χρησιμοποιώντας διαφορετικές τεχνικές με ποικίλα αποτελέσματα⁽³⁷⁾. Στην πραγματικότητα πολλές από τις σύγχρονες αντιπαραθέσεις γύρω από το σπειραματικό φραγμό διήθησης δεν είναι νέες. Με τον ερχομό της γενομικής εποχής κερδίσαμε πολλά στη γνώση της μοριακής δομής του σπειραματικού τριχοειδικού τοιχώματος. Οποιοδήποτε γενετικό έλλειμμα ή επίκτητη διαταραχή σε κάποιο από τα στοιχεία του σπειραματικού φραγμού διήθησης (ΣΦΔ) οδηγεί σε ελαττωματικό σπειραματικό φραγμό, πρωτεϊνουρία και νεφρική νόσο. Παρόλα αυτά παραμένει ασαφές αν το μονοπάτι που οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση πρωτεΐνης στο σπειραματικό διήθημα είναι το ίδιο σε όλες τις περιπτώσεις ή αν διαφέρει σημαντικά εξαρτώμενο από το πρωτοπαθές αίτιο.

Οι νεφροί κατά τη διάρκεια της ζωής παράγουν 4 εκατομμύρια λίτρα ελεύθερου πρωτεΐνης διηθήματος. Παρόλο που το υπερδιήθημα είναι σχεδόν ελεύθερο πρωτεϊνών του πλάσματος το σπειραματικό φίλτρο ποτέ δεν «φράσσεται» κάτω από φυσιολογικές συνθήκες. Μεχρι τώρα δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί πλήρως πως ο νεφρός πετυχαίνει αυτό το δύσκολο καθήκον.

Το 1961 οι Farquhar, Wissing, Pabade προτείνουν ένα λειτουργικό μοντέλο του σπειράματος και καθορίζουν τον δυναμικό ρόλο για κάθε ένα συστατικό του στη διαδικασία της διήθησης: α) η βασική μεμβράνη ως το κύριο φίλτρο β) το ενδοθήλιο ως βαλβίδα όπου με τον αριθμό και το μέγεθος των θυρίδων του ελέγχει τη πρόσβαση στο φίλτρο γ) το επιθήλιο που χειρίζεται και μερικά επανακτά πρωτεΐνες που διέφυγαν από το φίλτρο δ) το μεσάγγειο που εκτελεί την λειτουργία του «ξεμπλοκαρίσματος» του φίλτρου και απομάκρυνσης των υπολειμμάτων που συσσωρεύονται σε αυτό⁽³⁸⁾.

Όλοι συμφωνούν ότι ο ΣΦΔ είναι ένας υψηλά εκλεκτικός φραγμός που αποτρέπει την διόδο πρωτεΐνης του πλάσματος. Το σπείραμα λειτουργεί ως φίλτρο μακρομοριακών ουσιών καθυστερώντας ή εμποδίζοντας τη διάβαση υψηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών ενώ επιτρέπει σχετικά ελεύθερη τη ροή του ύδατος και των μικρομοριακών ουσιών. Η ύπαρξη εκλεκτικότητας διάβασης λόγω μεγέθους εδραιώθηκε μέσω μελετών με αδρανείς ιχνοθέτες (tracers) (αποφορτισμένες δεξτράνες, Ficoll) που υποδεικνύουν ότι ο συντελεστής σπειραματικής διήθησης ενός στοιχείου (Glomerular Sieving Coefficient: GSC) σχετίζεται αντίστροφα με το μοριακό του βάρος^(39,40).

Γρήγορα όμως έγινε αντιληπτό ότι η εκλεκτικότητα διάβασης του ΣΦΔ δεν μπορούσε να ερμηνευτεί μόνο με τη «μηχανική» θεώρηση αποκλεισμού μακρομορίων λόγω μεγέθους ούτε οι διαδικασίες διάχυσης και συμμεταφοράς ήταν ικανές για να εξηγήσουν πλήρως την διήθηση των μακρομορίων. Οι θυρίδες του σπειραματικού ενδοθηλίου είναι αρκετά μεγάλες για να παρέχουν ικανοποιητικό περιορισμό στη διόδο της αλβουμίνης. Βιοφυσικές μελέτες όμως έδειξαν ότι οι θυρίδες δεν είναι τόσο διαβατές στο νερό και τα μικρά μόρια όπως θα αναμενόταν αν ήταν μόνο απλές άδειες τρύπες^(41,42). Αυτό οδήγησε στην ανακάλυψη ενός επιπρόσθετου φραγμού μεταξύ των θυρίδων του γλυκοκάλυκα που έχοντας δομικά και ιονικού φορτίου χαρακτηριστικά αποτρέπει την διόδο της αλβουμίνης^(43,44).

Η εκλεκτικότητα λόγω φορτίου προτάθηκε και εδραιώθηκε από κλασσικές μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν φορτισμένες δεξτράνες. Ανιονικά φορτισμένα μόρια φιλτράρονται σε μικρότερα ποσά από τα ουδέτερα φορτισμένα μόρια παρόμοιου μεγέθους. Σε αντίθεση η διακίνηση των κατιονικά φορτισμένων μορίων διευκολύνεται^(45,46). Κι αυτό το «ηλεκτροστατικό» μοντέλο δεν ήταν ικανό να εξηγήσει πλήρως τις διαδικασίες διήθησης. Περιέργως όταν αφαιρέθηκε με ειδικές τεχνικές το φορτίο της σπειραματικής βασικής μεμβράνης (ΣΒΜ) δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στη διαβατότητα της αλβουμίνης⁽⁴⁷⁾. Με τη βοήθεια προηγμένων τεχνικών μικροπαρακέντησης μετρήθηκε άμεσα το ηλεκτρικό πεδίο κατά μήκος του ΣΦΔ. Η διαφορά δυναμικού που εκτιμήθηκε πιθανά δημιουργείται από την ευνοούμενη διόδο ιονικών στοιχείων του πλάσματος από τον ηλεκτρικά φορτισμένο σπειραματικό φραγμό (electrokinetic potential). Το «ηλεκτροκινητικό» μοντέλο προτείνει ότι ένα τοπικό ηλεκτρικό πεδίο εδραιώνεται κατά μήκος του σπειραματικού φίλτρου που εμποδίζει την διόδο των πρωτεϊνών από το φίλτρο, και συμμετέχει μερικά τουλάχιστον στις επιδράσεις της εκλεκτικότητας φορτίου⁽⁴⁸⁾. Εξηγεί μερικώς την παρατήρηση ότι η εκλεκτικότητα φορτίου της ΣΒΜ υπάρχει μόνο in vivo όταν υπάρχει ροή ίσως απαραίτητη προϋπόθεση για τη γένεση αυτού του δυναμικού ροής (streaming potential). Αυτές οι ηλεκτροκινητικές επιδράσεις περιγράφουν ένα νέο πιο δυναμικό μοντέλο (ηλεκτροκινητικό) από το ηλεκτροστατικό σύμφωνα το οποίο βασίζεται στη διαφορά δυναμικού που δημιουργείται μεταξύ του φίλτρου και του υγρού το οποίο διατρέχει από αυτό.

Η ακριβής εντόπιση των λειτουργιών διήθησης στον ΣΦΔ αποτελεί σημείο αντιπαράθεσης. Ιστορικά ο φραγμός είχε θεωρηθεί ότι εδράζει στη ΣΒΜ σύμφωνα με τη φιλοσοφία της φυσικής εκλεκτικότητας, όπου ο πιο εκλεκτικός φραγμός πρέπει να μπουόν σε διάταξη ελαττωμένης εκλεκτικότητας, όπου ο πιο εκλεκτικός φραγμός πρέπει να έρχεται πρώτος. Σύντομα αποκαλύφθηκε ότι δεν αποτελεί αλλά μία άμορφη μάζα αλλά ένα εξαιρετικά υψηλά και ειδικά δομημένο δίκτυο πρωτεϊνών αλλά και περιοχί προσκόλλησης μορίων, μετανάστευσης και διαφοροποίησης κυττάρων. Είναι ένα δυναμικό με μορφή γέλης ακυτταρικό στοιχείο που αποτελείται από γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες. Σύμφωνα με την “gel permeation/diffusion hypothesis” του Oliver Smithies η ΣΒΜ δρά ως τροποποιημένη γέλη και κατέχει κυρίαρχο ρόλο για την διακίνηση μακρομορίων όπου η διάχυση τους είναι ανεξάρτητη από την ροή υγρού αλλά εξαρτάται από τις ιδιότητες της γέλης⁽⁴⁹⁾.

Το 1966 οι Graham and Karnovsky αναρρωτήθηκαν για την ορθότητα της θεώρησης της βασικής μεβράνης ως την κύρια τοποθεσία της σπειραματικής διήθησης και πρότειναν αντ’ αυτού ότι η ΣΒΜ λειτουργεί ως προφίλτρο με τις διαφραγματικές σχισμές των επιθηλιακών κυττάρων και τα ποδοκύτταρα να θεωρούνται ζωτικά σημεία διήθησης. Τις τελευταίες δεκαετίες το ενδιαφέρον πέρασε από την μηχανική και ηλεκροκινητική θεώρηση σε μία νέα κυτταρική και μοριακή προοπτική⁽⁵⁰⁾.

Το 1845 ο Von Gerlach υπέδειξε ότι η βωμάνειος κάψα επενδύεται τελείως από ένα γραμμικό στρώμα τοιχωματικών επιθηλιακών κυττάρων που θεωρήθηκε αρχικά ως ένας ομογενής κυτταρικός πληθυσμός. Το 1970 το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξε ότι πρόκειται για ετερογενή πληθυσμό που έχει χαρακτηριστικά τόσο τοιχωματικών όσο και μεσεγχυματικών κυττάρων⁽⁵¹⁾. Τα επιθηλιακά αυτά κύτταρα είναι τα μεγαλύτερα του σπειράματος, διαθέτουν καλά ανεπτυγμένο σύστημα Golgi και λυσοσωμικό σύστημα. Στο κυτόπλασμα τους έχουν σύστημα μικροινιδίων και έναν ινιδώδη κυτοσκελετό στις ποδοειδείς προσεκβολές. Ο κυτοσκελετός είναι ένα υψηλά δυναμικό και προσαρμόσιμο σύστημα ινιδίων πρωτεΐνης που λειτουργεί συλλογικά για να δώσει στο κύτταρο το σχήμα, τη δομή και την οργάνωση του αλλά και την ικανότητα να αλληλεπιδρά και να απαντά στο περιβάλλον του. Όλες αυτές οι λειτουργίες είναι σημαντικές στο υψηλά εξειδικευμένο σπειραματικό ποδοκύτταρο και πολλά έχουν μαθευτεί τα τελευταία χρόνια σχετικά με τις πρωτεΐνες που ρυθμίζουν αυτό το δυναμικό περιβάλλον βάζοντας στη θέση τους τα περισσότερα κομμάτια αυτού του μοριακού πάζλ. Δοκιμάζοντας υποθέσεις σε συστήματα νόσων μπορούμε να συνεχίσουμε να μαθαίνουμε ακριβώς πως το ποδοκύτταρο αποτελεί στόχο και καταστρέφεται στην σπειραματική νόσο. Παραμόρφωση της αρχιτεκτονικής των ποδοειδών προσεκβολών οδηγεί στην διόγκωση και σύντηξη τους που παρατηρείται στην πλειονότητα των σπειραματικών πρωτεϊναικών νοσημάτων εκτός εξαιρέσεων που διαφωνούν αν είναι απαραίτητη ή ικανή να εισάγει πρωτεϊνουρία. Μεταξύ των ποδοειδών προσεκβολών υπάρχουν «σφιχτες διακλαδώσεις» (tight junctions) που συνιστούν τις διαφραγματικές σχισμές 4-14nm. Πρόκειται για μεμβρανώδεις ηλεκτρόπυκνες δομές που συνδέονται «δίκην φερμουάρ» και αποτελούν τον τελευταίο φραγμό στη διήθηση των μακρομορίων, το σχισμοειδές διάφραγμα (ΣΔ).

Τα ποδοκύτταρα σε αντίθεση με τα ενδοθηλιακά κύτταρα δεν υπερπλάσσονται in vivo. Συνήθως μετά από ποδοκυτταρική βλάβη αριθμός ποδοκυττάρων εξαλείφεται και σχηματίζονται γυμνές περιοχές στη ΣΒΜ. Το 2006 ο Variety περιέγραψε δύο τύπους τοιχωματικών ποδοκυττάρων: ο ένας που εκφράζει ποδοκύτταρα και τοιχωματικούς επιθηλιακούς δείκτες και ο άλλος που χαρακτηρίζεται μόνο από έκφραση ποδοκυτταρικών δεικτών⁽⁵²⁾. Η λειτουργία των πρώτων, των τοιχωματικών ποδοκυττάρων, διαφωτίστηκε από μελέτες που υποδεικνύουν ότι μπορεί να δράσουν ως πρόδρομα ως γενήτορες ποδοκυττάρων^(53,54). Η δυναμική ικανότητα των ποδοκυττάρων να δημιουργούν νέα ποδοκύτταρα μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις προσφέροντας ένα νέο πεδίο έρευνας για την κατανόηση των μηχανισμών

που οδηγούν στην διαφοροποίηση των τοιχωματικών επιθηλιακών κυττάρων και σε ποιες κλινικές καταστάσεις αυτό συμβαίνει με σκοπό την δυναμική παρέμβαση στην κυτταρική διαφοροποίηση για θεραπευτικούς λόγους.

Η λειτουργία του ΣΦΔ γίνεται ολοένα περισσότερο αντιληπτή ως ενιαία ολότητα με έμφαση στην σημασία της κυτταρο-κυτταρο επικοινωνίας για να διατηρεί την λειτουργικότητα του⁽⁵⁵⁾. Επανάσταση στον τομέα της βιοφυσικής αποτέλεσε η χρήση της πολυφωτονικής μικροσκοπησης όπου είναι ικανή η απεικόνιση δυναμικών κυτταρικών αλληλεπιδράσεων που συμβαίνουν σε μεγάλο βάθος στους ιστούς των πειραματόζων (intravital μικροσκοπηση). Επιπρόσθετα νέες επαναστατικές μικροσκοπικές μέθοδοι φθορισμού χρησιμοποιήθηκαν για αποσαφηνίσουν «υποκυτταρικές» δομές σε κύτταρα καλλιέργειας. Οι τρεις στιβάδες του ΣΦΔ θεωρούνται πλέον κάτω από το πρίσμα της αλληλεπίδρασης. Ένα νέο δυναμικό «διαδραστικό» μοντέλο του ΣΦΔ προτείνεται όχι μόνω μέσω άμεσων επαφών των κυτταρικών στρωμάτων, με κυτταρο-κυτταρικές επικοινωνίες αλλά και ως δυναμικός άξονας εκπομπής σιγιάλων που μεταφέρει ποικίλα έξω και ενδοκυττάρια σιγιάλα για έναρξη ειδικών μονοπατιών⁽⁵⁶⁾. Γίνεται ολοένα πιο διακριτό ότι τα συστατικά του ΣΦΔ αλληλεπιδρούν μεταξύ τους είτε άμεσα είτε μέσω παρακρινικών μεσολαβητών. Αριθμός μελετών έδειξε ότι μόρια παραγόμενα από τα ποδοκύτταρα μπορεί να επηρεάζουν την λειτουργία του σπειραματικού ενδοθηλίου και να συμβάλλουν σε αλλαγές του ΣΦΔ. Τα μόρια αυτά όπως VEGF, Angp δρουν ως παρακρικοί ρυθμιστές της ενδοθηλιακής συμπεριφοράς. Έχουν σημαντικό συντονιστικό ρόλο στην φυσιολογική ρύθμιση, αγγειακή ανάπτυξη και ωρίμανση του ενδοθηλίου και στις μεταβολές της σπειραματικής διαβατότητας και ανάπτυξης πρωτεϊνουρίας μέσω πολύπλοκων μοριακών δικτύων. Κάποια από αυτά έχουν ήδη συσσωρευμένη ικανοποιητικά πειστική μαρτυρία όπως η προστατευτική δράση του VEGF στις θυρίδες του ενδοθηλίου, η έκκριση Angp4 (Angiopoietin-like4) με την απώλεια φορτίου της ΣΒΜ, αύξηση της ενδοθηλιακής διαβατότητας, απο την έκκριση Angp3, δράση του TGF-β σε αλλαγή φαινοτύπου των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Ολοένα και περισσότερο τεκμηριώνεται η άποψη ότι υπάρχει αλληλοεπίδραση μεταξύ των βασικών στοιχείων του ΣΦΔ που είναι ουσιαστικής σημασίας για την ακεραιότητα του. Βλάβη του καθενός από αυτά ή διακοπή των σχέσεων ενδοεπικοινωνίας μεταξύ τους φέρνει στην επιφάνεια τόσο ειδικούς όσο και κοινούς φαινότυπους νόσων συχνά χαρακτηριζόμενων από εμφάνιση πρωτεϊνουρίας. Λεπτομερέστερη γνώση αυτών των μορίων «κλειδιά» στα διάφορα νοσήματα μαζί με στοχευμένες μελέτες σε πειραματόζωα αύξησαν σημαντικά τη γνώση και την κατανόηση αυτών των καίριων ενδοσπειραματικών συνομιλιών και ίσως αποβούν σημαντικά στο μέλλον για την ανάπτυξη ειδικών θεραπευτικών στρατηγικών.

Ακόμα και με τον πιο αυστηρό συντελεστή διήθησης (GSC) για την αλβουμίνη στους ανθρώπους (περίπου 0,0001) ένα ποσό αλβουμίνης θα περάσει τον ΣΦΔ στον φυσιολογικό νεφρό και εάν θεωρήσουμε υψηλότερες εκτιμήσεις του GSC το ποσό της διηθούμενης αλβουμίνης εύκολα ξεπερνά το νεφρωσικό επίπεδο εάν παραμείνει παρόν στο τελικό ούρο. Συνεπώς σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να υπάρχει σημαντική μετα-σπειραματική διαδικασία για την αλβουμίνη στα σωληνάρια.

Η μελέτη των Comper και συν. υποδεικνύει ότι ο ΣΦΔ είναι πιο διαπερατός στην αλβουμίνη από ότι γενικά πιστεύεται και ότι η αλβουμινουρία προκαλείται κυρίως από ελλείμματα στη σωληναριακή επαναρόφηση της ακέραιας αλβουμίνης από τα σωληνάρια μάλλον παρά από την αυξημένη διαπερατότητα του ΣΦΔ⁽⁵⁹⁾. Υπέθεσαν και παρέιχαν ενδείξεις ότι η διηθούμενη αλβουμίνη επαναροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο με το περισσότερο ποσό από αυτήν να επιστρέφει άθικτο στην κυκλοφορία. Σύμφυτο της υπόθεσης της σωληναριακής αιτιολογίας, προέλευσης της πρωτεϊνουρίας είναι ο ισχυρισμός ότι ο GSC είναι υψηλότερος περίπου 0,02-0,4. Η μελέτη του Russo et al πρότεινε την ιδέα ότι το σπείραμα διηθεί μεγάλες

ποσότητες αλβουμίνης και υπολόγισε τον GSC ως 0,034 χρησιμοποιώντας «φθορίζουσα» αλβουμίνη⁽⁶⁰⁾. Αυτό σημαίνει ότι 2% με 4% του ποσοστού αλβουμίνης περνά τον ΣΦΔ και βρίσκεται στο αρχικό διήθημα. Αυτή η εκτίμηση είναι περίπου 50 φορές μεγαλύτερη από την μέχρι τώρα γενικά παραδεκτή όπου ο GSC θεωρείται περίπου 0,0006. Η διαφορά σε αυτές τις εκτιμήσεις είναι συγκλονιστική. Εάν αυτό επεκταθεί στους ανθρώπους (GFR 120ml/min) 150-300g/day αλβουμίνης διηθούνται ουσιαστικά όλη η αλβουμίνη του αιματικού διαμερίσματος θα πρέπει να ανακτηθεί με έναν πολύ δραστήριο και αποτελεσματικό σωληναριακό μηχανισμό για να εξηγήσει την έλλειψη νεφρωσικού βαθμού πρωτεϊνουρίας στους υγιείς ανθρώπους.

Αυτές οι θέσεις οδήγησαν σε αντιπαράθεση με το συμβατικό πειραματικό μοντέλο. Εάν αυτό αληθεύει πρέπει να αλλάξουμε τον τρόπο θέωσης σχετικά με το πώς οι πρωτεϊνικές νεφρικές νόσοι «κατανοούνται» αλλά και το πιο σημαντικό πώς πρέπει να αντιμετωπίζονται.

Χωρίς να αποτελεί ιδιαίτερη έκπληξη η υπόθεση αυτή συνάντησε σθεναρά αντίσταση από την νεφρολογική κοινότητα. Σε άρθρα που ακολούθησαν οι ερευνητές εκφράζουν την αντίθεση τους στην ιδέα της τόσο μεγάλης διαπερατότητας του σπειράματος στην αλβουμίνη και υποδεικνύουν πιθανά λάθη στις τεχνικές μικροσκόπησης. Εύλογα αναρωπιούνται αν μαζικές ποσότητες πρωτεΐνης ανακτώνται από τα εγγύς σωληνάκια γιατί δεν έχει καταγραφεί ως μαρτυρία μέσα από δεκαετίες έρευνας σε αυτόν τον τομέα; Πολλοί «βετεράνοι» ερευνητές του τομέα δεν έχουν παρατηρήσει κύτταρα του εγγύς σωληναρίου πλήρη από ενδογενή αλβουμίνη και υποθέτουν ότι οι δημοσιευμένες ηλεκτρονικές φωτογραφίες του Russo et al μπορεί απλώς να αποτελούν ψευδή θετικά στοιχεία από λανθασμένης τεχνικής (artifacts). Ποιο είναι το σωστό; Δεν γνωρίζουμε σίγουρα ακόμη αν και όλο περισσότερο κλίνουμε υπέρ της άποψης του πειραματικού μοντέλου πρωτεϊνουρίας μια που το σωληναριακό μοντέλο υποστηρίζεται από μία νέα τεχνική της οποίας οι χειρισμοί, η ερμηνεία και οι περιορισμοί της δεν μας είναι πλήρως γνωστοί και χρειάζεται περισσότερη αξιοπιστία και επιβεβαίωση από άλλες εναλλακτικές τεχνικές.

Πρωτεϊνουρία ΧΝΝ και ΚΑΝ

Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η πρωτεϊνουρία δεν αποτελεί μόνο σημείο νεφρικής βλάβης αλλά και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την πρόοδο της νεφρικής νόσου τόσο στους ειδικούς όσο και στο γενικό πληθυσμό. Η ύπαρξη πρωτεϊνουρίας είναι ένας ανεξάρτητος δείκτης προόδου νεφρικής νόσου σε όλα τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας⁽³⁾. Υπάρχει αυξανόμενη μαρτυρία ότι ακόμη και χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης ούρων αποτελούν πρώιμο δείκτη αυξημένου κινδύνου για εξέλιξη ΧΝΝ^(61,62). Η πρωτεϊνουρία συμμετέχει και ως δείκτης νεφρικής βλάβης αλλά και ως αιτία ΧΝΝ. Αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνουρίας οδηγούν σε γρήγορη εξέλιξη της ΧΝΝ, λόγω αυξημένης διόδου πρωτεΐνης στο μεσάγγειο ενώ στα σωληνάκια οδηγεί σε βλάβη στο διάμεσο χώρο και διαδικασίες ίνωσης. Εύλογα κανείς αναρωπιέται πώς δημιουργείται βλάβη σε χαμηλά επίπεδα αλβουμινουρίας πχ η μικροαλβουμινουρία στη διαβητική νεφροπάθεια. Η μικροαλβουμινουρία εξελίσσεται συχνά σε εκσεσημασμένη πρωτεϊνουρία οδηγώντας το 10-50% των ασθενών σε ΤΣΧΝΝ που απαιτεί θεραπεία υποκατάστασης ή μεταμόσχευση⁽⁶³⁾. Αυτό που σίγουρα γνωρίζουμε είναι ότι πρωτεϊνουρία σχετίζεται επίσης με φτωχές νεφρικές εκβάσεις και οι ασθενείς με πρωτεϊνουρία βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο νεφρικής νόσου και ανεπάρκειας.

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η μικροαλβουμινουρία είναι περισσότερο προγνωστική για ΚΑΝ (καρδιοαγγειακή νόσος) τελικά σημεία από ότι νεφρικά ενώ η μακροαλβουμινουρία σχετίζεται περισσότερο με νεφρικά τελικά σημεία⁽⁶⁴⁾. Είναι ισχυρά τεκμηριωμένο ότι η ΧΝΝ σχετίζεται με δυσμενείς ΚΑΝ εκβάσεις και ότι η πρωτεϊνουρία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΚΑΝ νοσηρότητα και θνητότητα⁽⁶⁵⁾. Ο κίνδυνος θνησιμότητας, εμφράγματος μυοκαρδίου και προόδου της ΧΝΝ αυξάνονται σε ασθενείς με υψηλότερα

επίπεδα πρωτεϊνουρίας(66). Είναι πρωταγωνιστικός ο ρόλος των επιπέδων αλβουμίνης ούρων για την πρόβλεψη ΚΑΝ κινδύνου και ανεξάρτητος από άλλους ΚΑΝ παράγοντες όχι μόνο στους ειδικούς πληθυσμούς αλλά και στους υγιείς^(67,68). Μελέτες δείχνουν ότι φαρμακευτικές παρεμβάσεις που ελαττώνουν την πρωτεϊνουρία σχετίζονται με καρδιαγγειακή προστασία σε υπερτασικούς και διαβητικούς ασθενείς. Υπάρχει ένδειξη ότι ελάττωση πρωτεϊνουρίας είναι «καρδιοπροστατευτική» και στο γενικό πληθυσμό με αυξημένη απέκκριση αλβουμίνης ούρων^(69,70,71). Ουσιαστικής σημασίας αποτελεί το γεγονός ότι ακόμα και επίπεδα αλβουμίνης κάτω του οδού μικροαλβουμιουρίας (καλούμενη υψηλά φυσιολογική) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο δυσμενών ΚΑΝ εκβάσεων^(11,13). Επιπρόσθετα ακόμη και σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία η πρωτεϊνουρία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο δυσμενών ΚΑΝ εκβάσεων που ενισχύεται περισσότερο με την ελάττωση της GFR^(33,72).

Πώς η πρωτεϊνουρία μαζί με την e GFR μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό για να προβλέψουν τον κίνδυνο ΚΑΝ συμβαμάτων; Δεν είναι ακριβώς γνωστό πως ταυτόχρονη πρωτεϊνουρία με ελαττωμένη GFR αυξάνουν τον ΚΑΝ κίνδυνο αλλά μπορούν να γίνουν κάποιες υποθέσεις. Πρώτον πρωτεϊνουρία και ελαττωμένη GFR συχνά συνυπάρχουν με άλλους παράγοντες κινδύνου και συνεπώς δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα συνέργειας (cofounding). Δεύτερον περισσότερο από την σύνδεση αυτών με την ΚΑΝ ίσως είναι μεγαλύτερης σημασίας η σύνδεση τους με γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αγγειακή νόσο και υποκλινική αθηροσκλήρωση. Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν την άποψη συνδυασμού εκτίμησης πρωτεϊνουρίας e GFR για την εκτίμηση ΧΝΝ και ΚΑΝ κινδύνου.

Η μικροαλβουμιουρία όχι μόνο προβλέπει τον ΚΑΝ κίνδυνο αλλά επίσης φαίνεται ότι είναι ευαίσθητος δείκτης για ανίχνευση της έναρξης άλλων ΚΑΝ παραγόντων κινδύνου όπως υπέρταση σακχαρώδη διαβήτη. Άτομα με μικροαλβουμιουρία έχουν τετραπλάσια αύξηση κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη από «νορμοαλβουμιουρικούς» και διπλάσιο για εμφάνιση υπέρτασης^(73,74). Πώς η μικροαλβουμιουρία είναι τόσο ισχυρός δείκτης ΚΑΝ νόσου; Μια πιθανή εξήγηση ότι η μικροαλβουμιουρία αποτελεί δείκτη μιας γενικευμένης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Steno hypothesis) που προδιαθέτει σε ΚΑΝ συμβάματα⁽⁷⁵⁾. Μια άλλη εναλλακτική υπόθεση εικάζει ότι δεν υπάρχει παθολογική αγγειακή βλάβη αλλά ότι τα άτομα αυτά γεννιούνται με διαφόρου βαθμού αγγειακή λειτουργία (μέσα σε φυσιολογικά όρια) και έτσι απεκκρίνουν ποικίλα ποσά αλβουμίνης υποθέτοντας την ύπαρξη ενδοατομικής ποικιλίας στο ανθρώπινο ενδοθήλιο. Πιθανά υπάρχει ένα γενετικά καθορισμένο επίπεδο απέκκρισης αλβουμίνης που αντανάκλα ένα γενετικά καθορισμένο αγγειακό καθεστώς που σχετίζεται κατά συνέπεια με αυξημένη ή ελαττωμένη ευαισθησία για βλάβη οργάνου⁽⁷⁶⁾. Αυτό εξηγεί γιατί η αλβουμιουρία είναι τόσο ισχυρός δείκτης ΚΑΝ και νεφρικής νόσου αλλά και γιατί προβλέπει την εμφάνιση υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη.

Η ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας δημιούργησε νέες μεθόδους εκτίμησης και ελέγχου νοσημάτων, περιλαμβάνοντας τη χρήση βιοδεικτών ως αναπληρωματικά τελικά σημεία σε κλινικές μελέτες. Ένα αναπληρωματικό τελικό σημείο είναι μια εργαστηριακή μέτρηση που χρησιμοποιείται σε θεραπευτικές κλινικές μελέτες ως υποκατάστατο κάποιου ουσιαστικού κλινικού τελικού σημείου και αναμένεται ότι προβλέπει την επίδραση της θεραπείας. Η πρωτεϊνουρία είναι ένας αποδεκτός δείκτης νεφρικής βλάβης, σχετίζεται με τη διάγνωση πρόγνωση και αντιμετώπιση της νεφρικής νόσου και προτάθηκε ως αναπληρωματικό σημείο για κλινικές μελέτες εξέλιξης ΧΝΝ. Η πρωτεϊνουρία ως αναπληρωματικό σημείο για ΧΝΝ στη βιβλιογραφία βασίζεται στη σχέση ότι αύξηση ή ελάττωση της πρωτεϊνουρίας συσχετίζεται με ελάττωση ή αύξηση της νεφρικής λειτουργίας⁽⁷⁷⁾. Οι σχέσεις αυτές στην στατιστική ορολογία περιγράφονται ως «ατομικού επιπέδου» σχέσεις (individual level associations). Η πρωτεϊνουρία είναι βιοδείκτης δεν είναι όμως απαραίτητα και μεσολαβητής στο μονοπάτι της νεφρικής νόσου. Είναι απίθανο να θεωρηθεί η πρωτεϊνουρία χρήσιμη ως αναπληρωματικό

σημείο σε όλες τις περιπτώσεις νεφρικής νόσου. Υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία που συνιστά μεταβολές της πρωτεϊνουρίας ως αναπληρωματικό τελικό σημείο σε ορισμένες περιπτώσεις.

Η πρωτεϊνουρία έχει προταθεί ως αναπληρωματικό σημείο για νεφρικές εκβάσεις στην ανάπτυξη μελέτης φαρμάκων. Παρόλα αυτά ο FDA δεν αποδέχεται τις επιδράσεις στην πρωτεϊνουρία ως μαρτυρία για δραστικότητα φαρμάκων. Η πρωτεϊνουρία είναι πρώιμος δείκτης νεφρικής νόσου και αύξηση της μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο εξέλιξης της. Πότε ή όχι θεραπευτικές παρεμβάσεις στην πρωτεϊνουρία μπορούν αξιόπιστα να προβλέψουν επιδράσεις στις νεφρικές εκβάσεις δεν είναι ακόμη γνωστό⁽⁷⁸⁾. Παρόλα αυτά ίσως αποτελεί λογικό να χρησιμοποιηθούν οι μεταβολές πρωτεϊνουρίας ως βάση για επιταχυνόμενη αποδοχή ενός φαρμάκου καθώς και για την ταυτοποίηση ασθενών υψηλού κινδύνου εξέλιξης της νόσου, στην επιλογή των πιθανών ατόμων που θα ανταποκριθούν στην θεραπεία στον καθορισμό ή ως καθοδηγήτης της επιλογής της σωστής δόσης ή πιλοποίησης της θεραπείας.

Παρόλη την τεκμηριωμένη σχέση πρωτεϊνουρίας ΧΧΝ και ΚΑΝ αυτά υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος δεδομένων αντιπαράθεσης για την αποτελεσματικότητα σχέσης οφέλους/κόστους του πληθυσμού που ελέγχεται για νεφρική νόσο⁽⁷⁹⁾. Πρώιμη διάγνωση και αντιμετώπιση της ΧΝΝ είναι υψηλού κόστους οφέλους και μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο της νεφρικής νόσου και την ΚΑΝ>50% σύμφωνα με τα ευρήματα μελέτης⁽⁸⁰⁾. Επιπρόσθετα δεν έχουν όλοι οι ασθενείς με ΧΝΝ ελαττωμένη GFR και ένα σημαντικό μέρος τους μπορεί να ανιχνευτεί εκτιμώντας την αλβουμινουρία ή πρωτεϊνουρία. Μελέτες στον γενικό πληθυσμό έδειξαν ότι η αλβουμινουρία και πρωτεϊνουρία προβλέπουν ισχυρά και ανεξάρτητα τον κίνδυνο εξέλιξης ΧΝΝ, ΚΑΝ νόσο και ολική θνησιμότητα σε διαβητικούς ασθενείς και μη^(33,68). Για τους διαβητικούς ασθενείς έχει βρεθεί ότι ο έλεγχος ρουτίνας για πρωτεϊνουρία ανταποκρίνεται σε αποτελεσματική σχέση κόστους/οφέλους σε αντίθεση για τον γενικό πληθυσμό όπου υπάρχει μικρή μαρτυρία^(81,82). Πρώιμη ανίχνευση πρωτεϊνουρίας στην καθυστέρηση ανάπτυξης της ΧΝΝ και ελάττωση της θνησιμότητας δεν είναι αποτελεσματική σύμφωνα με ανάλυση κόστους οφέλους εκτός αν απευθύνεται επιλεκτικά σε υψηλού κινδύνου ομάδες ή αν γίνεται σε όχι τόσο συχνό μεσοδιάστημα 10 ετών. Πρώιμα στάδια ΧΝΝ μπορεί να ανιχνευτούν στους πληθυσμούς σε υψηλό κίνδυνο χρησιμοποιώντας απλές εργαστηριακές δοκιμασίες. Παρόλα αυτά λίγες θεραπείες καθυστερούν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Η αυξανόμενη συχνότητα και επίπτωση της θεραπευόμενης ΧΝΝ με φτωχές εκβάσεις και το υψηλό κόστος επισημαίνει την άμεση ανάγκη να βρεθούν νέες θεραπείες για ΧΝΝ. Η ΧΝΝ είναι ένα ολοένα αυξανόμενο δημόσιο πρόβλημα υγείας. Δοκιμασίες ελέγχου για πρώιμη ανίχνευση θα βελτιώσουν την υγεία αλλά μπορεί να οδηγήσουν σε αχρείαστες βλάβες και υπερβολή κόστους.

Η πρωτεϊνουρία αποτελεί ίσως τη μεγαλύτερη και δυσκολότερη πρόκληση για ένα νεφρολόγο. Η είσοδος στην «πρωτεομική-γενομική» εποχή ανοίγει μια νέα προοπτική, αποτελεί το επόμενο προκλητικό βήμα, την μελλοντική ευκαιρία όπου οι «παλιές» τεχνικές θα δώσουν την θέση τους στις νέες για να αποκαλύψουν καινούρια μυστικά στο παθοφυσιολογικό μονοπάτι της πρωτεϊνουρίας. Οι γρήγορα και συναρπαστικά αναπτυσσόμενες νέες τεχνικές με τύχη, χρόνο, προσπάθεια, έρευνα θα μπορούν να αποτρέπουν ή να καθυστερούν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου στο μέλλον.

Βιβλιογραφία

1. Zhang A, Huang S. Progress in pathogenesis of proteinuria. *Int J Nephrol*. 2012;2012:314251.
2. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-266.

3. Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, Bakker SJ, Wetzels JF, De Zeeuw D, De Jong PE, Gansevoort RT. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;17(9):2582-90.
4. Mercado N, Brugts JJ, Ix JH, Shlipak MG, Dixon SR, Gersh BJ, Lemos PA, Guarneri M, Teirstein PS, Wijns W, Serruys PW, Boersma E, O'Neill WW. Usefulness of proteinuria as a prognostic marker of mortality and cardiovascular events among patients undergoing percutaneous coronary intervention (data from the Evaluation of Oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events [EXCITE] trial). *Am J Cardiol*. 2008 Nov 1;102(9):1151-5.
5. Kidney Disease Improving Global Outcomes http://www.kdigo.org/meetings_events/CKD_Controversies_Conference.php (Accessed 13 December 2010).
6. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:436-43.
7. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*. 2005;51:1577-86.
8. National Collaborating Centre for Chronic Conditions . Chronic kidney disease: National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London, UK: Royal College of Physicians; 2008.
9. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med*. 2003 Dec 2;139(11):901-6.
10. Wachtell K, Olsen MH. Is it time to change the definition of normal urinary albumin excretion? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008 Dec;4(12):650-1.
11. Murussi M, Campagnolo N, Beck MO, Gross JL, Silveiro SP. High-normal levels of albuminuria predict the development of micro- and macroalbuminuria and increased mortality in Brazilian Type 2 diabetic patients: an 8-year follow-up study. *Diabet Med*. 2007 Oct;24(10):1136-42.
12. John P. Forman, * Naomí D.L. Fisher, † Emily L. Schopick, * and Gary C. Curhan. Higher levels of Albuminuria within the Normal Range Predict Incident Hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2008 October; 19(10): 1983-1988.
13. Ruggenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Int*. 2006 Oct;70(7):1214-22.
14. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-266.
15. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Kidney Int*. 2005;67:2089-100.
16. Chadban S, Howell M, Twigg S, Thomas M, Jerums G, Alan C, et al. National evidence based guideline for diagnosis, prevention and management of chronic kidney disease in type 2 diabetes. Canberra: Diabetes Australia and the NHMRC; 2009.
17. Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:195-200.
18. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:S131-8.
19. McTaggart MP, Stevens PE, Price CP, Newall RG, Pinnock RG, Lamb EJ. Investigation of apparent non-albuminuric proteinuria in a primary care population. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Oct;51(10):1961-9.
20. Craig JC, Barratt A, Cumming R, Irwig L, Salkeld G. Feasibility study of the early detection and treatment of renal disease by mass screening. *Intern Med J*. 2002;32:6-14.
21. The CARI guidelines Urine protein as diagnostic test: performance characteristics of tests used in the initial evaluation of patients at risk of renal disease. *Nephrology*. 2004;9:S8-14.
22. National Collaborating Centre for Chronic Conditions . Chronic kidney disease: National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London, UK: Royal College of Physicians; 2008.

23. White SL, Yu R, Craig JC, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of albuminuria in the general community. *Am J Kidney Dis.* 2011 Jul;58(1):19-28 .
24. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ.* 2009 Apr 3;338:b1147.
25. Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis.* 2004 Nov;44(5):806-14.
26. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, Chiang PH, Hsu CC, Sung PK, Hsu YH, Wen SF. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet.* 2008 Jun 28;371(9631):2173-82.
27. Constantiner M, Sehgal AR, Humbert L, Constantiner D, Arce L, Sedor JR, Schelling JR. A dipstick protein and specific gravity algorithm accurately predicts pathological proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2005 May;45(5):833-41.
28. Howard K, White S, Salkeld G, McDonald S, Craig JC, Chadban S, et al. Cost-effectiveness of screening and optimal management for diabetes, hypertension, and chronic kidney disease: a modeled analysis. *Value Health.* 2010;13:196-208.
29. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA.* 2003;290:3101-14.
30. Palmer AJ, Valentine WJ, Chen R, Mehin N, Gabriel S, Bregman B, et al. A health economic analysis of screening and optimal treatment of nephropathy in patients with type 2 diabetes and hypertension in the USA. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1216-23.
31. Castro AF, Coresh J. CKD surveillance using laboratory data from the population-based National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis.* 2009 Mar;53(3 Suppl 3):S46-55.
32. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG; DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):2057-63.
33. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijs HJ, Van Gilst WH, De Zeeuw D, De Jong PE; Preved Study Group. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med.* 2001 Jun;249(6):519-26.
34. Davis JM, Thurau K, Häberle D. Carl Ludwig: the discoverer of glomerular filtration. *Nephrol Dial Transplant.* 1996 Apr;11(4):717-20.
35. Wearn, J. T. OBSERVATIONS ON THE COMPOSITION OF GLOMERULAR URINE, WITH PARTICULAR REFERENCE TO THE PROBLEM OF REABSORPTION IN THE RENAL TUBULES. *Am J Physiol* December 1, 1924 71:(1) 209-227.
36. RHODIN J. Electron microscopy of the glomerular capillary wall. *Exp Cell Res.* 1955 Jun;8(3):572-4.
37. Farquhar MG. Editorial: The primary glomerular filtration barrier—basement membrane or epithelial slits? *Kidney Int.* 1975 Oct;8(4):197-211.
38. FARQUHAR MG, WISSIG SL, PALADE GE. Glomerular permeability. I. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall. *J Exp Med.* 1961 Jan 1;113:47-66.
39. Ohlson M, Sörensson J, Haraldsson B. Glomerular size and charge selectivity in the rat as revealed by FITC-ficoll and albumin. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000 Jul;279(1):F84-91.
40. Chang RL, Ueki IF, Troy JL, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Permselectivity of the glomerular capillary wall to macromolecules. II. Experimental studies in rats using neutral dextran. *Biophys J.* 1975 Sep;15(9):887-906.
41. Michel CC, Curry FE. Microvascular permeability. *Physiol Rev.* 1999 Jul;79(3):703-61.
42. Levick JR, Smaje LH. An analysis of the permeability of a fenestra. *Microvasc Res.* 1987 Mar;33(2):233-56.
43. Dane MJ, van den Berg BM, Avramut MC, Faas FG, van der Vlag J, Rops AL, Ravelli RB, Koster BJ, van Zonneveld AJ, Vink H, Rabelink TJ. Glomerular endothelial surface layer acts as a barrier against albumin filtration. *Am J Pathol.* 2013 May;182(5):1532-40.

44. Salmon AH, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol.* 2012 Mar;226(4):562-74.
45. Chang RL, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Permselectivity of the glomerular capillary wall: III. Restricted transport of polyanions. *Kidney Int.* 1975 Oct;8(4):212-8.
46. Bohrer MP, Baylis C, Humes HD, Glassock RJ, Robertson CR, Brenner BM. Permselectivity of the glomerular capillary wall. Facilitated filtration of circulating polycations. *J Clin Invest.* 1978 Jan;61(1):72-8.
47. Harvey SJ, Jarad G, Cunningham J, Rops AL, van der Vlag J, Berden JH, Moeller MJ, Holzman LB, Burgess RW, Miner JH. Disruption of glomerular basement membrane charge through podocyte-specific mutation of agrin does not alter glomerular permselectivity. *Am J Pathol.* 2007 Jul;171(1):139-52.
48. Moeller, M. J. & Tenten, V. Renal albumin filtration: alternative models to the standard physical barriers. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013 doi:10.1038/nrneph.2013.58.
49. Smithies O. Why the kidney glomerulus does not clog: a gel permeation/diffusion hypothesis of renal function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Apr 1;100(7):4108-13.
50. Graham RC Jr, Karnovsky MJ. The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney: ultrastructural cytochemistry by a new technique. *J Histochem Cytochem.* 1966 Apr;14(4):291-302.
51. Marcus PB. Podocytic "metaplasia" of parietal Bowman's capsular epithelium. *Arch Pathol Lab Med.* 1977 Dec;101(12):664.
52. Bariety J, Mandet C, Hill GS, Bruneval P. Parietal podocytes in normal human glomeruli. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Oct;17(10):2770-80.
53. Romagnani P, Lasagni L, Remuzzi G. Renal progenitors: an evolutionary conserved strategy for kidney regeneration. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Mar;9(3):137-46.
54. Appel D, Kershaw DB, Smeets B, Yuan G, Fuss A, Frye B, Elger M, Kriz W, Floege J, Moeller MJ. Recruitment of podocytes from glomerular parietal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Feb;20(2):333-43.
55. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev.* 2008 Apr;88(2):451-87.
56. Menon MC, Chuang PY, He CJ. The glomerular filtration barrier: components and crosstalk. *Int J Nephrol.* 2012;2012:749010.
57. Satchell SC, Anderson KL, Mathieson PW. Angiotensin 1 and vascular endothelial growth factor modulate human glomerular endothelial cell barrier properties. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Mar;15(3):566-74.
58. Welsh GI, Saleem MA. The podocyte cytoskeleton—key to a functioning glomerulus in health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011 Oct 25;8(1):14-21.
59. Comper WD, Hilliard LM, Nikolic-Paterson DJ, Russo LM. Disease-dependent mechanisms of albuminuria. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008.
60. Russo LM, Sandoval RM, McKee M, Osicka TM, Collins AB, Brown D, Molitoris BA, Comper WD. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int.* 2007 Mar;71(6):504-13.
61. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q. et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286:421-426.
62. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:629-636.
63. Toblli JE, Bevione P, Di Gennaro F, Madalena L, Cao G, Angerosa M. Understanding the mechanisms of proteinuria: therapeutic implications. *Int Nephrol.* 2012;2012:546039.
64. de Jong PE, Gansevoort RT, Bakker SJ. Macroalbuminuria and microalbuminuria: do both predict renal and cardiovascular events with similar strength? *J Nephrol.* 2007 Jul-Aug;20(4):375-80.
65. Bello AK, Hemmelgarn B, Lloyd A, James MT, Manns BJ, Klarenbach S, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network Associations among estimated glomerular filtration rate, proteinuria, and adverse cardiovascular outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;6(6):1418-26.
66. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, Wiebe N, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA.* 2010 Feb 3;303(5):423-9.

67. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Aug;20(8):1813-21.
68. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003 Apr;63(4):1468-74.
69. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):870-8.
70. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, de Zeeuw D, de Jong PE, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH; Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004 Nov 2;110(18):2809-16.
71. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. *Kidney Int Suppl*. 2004 Nov;92):S56-8.
72. Grimm RH Jr, Svendsen KH, Kasiske B, Keane WF, Wahi MM. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Kidney Int Suppl*. 1997 Dec;63:S10-4.
73. Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Feb;17(2):331-5.
74. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT; PREVEND Study Group. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Oct;28(10):2525-30.
75. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989 Apr;32(4):219-26.
76. Peter Ochoodnický*, Robert H. Henning, Hendrik Buikema, Alex C. A. Kluppel, Marjolein van Wattum, Dick de Zeeuw and Richard P. E. van Dokkum Renal endothelial function and blood flow predict the individual susceptibility to adriamycin-induced renal damage *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 413-420.
77. Levey AS, Cattran D, Friedman A, Miller WG, Sedor J, Tuttle K, Kasiske B, Hostetter T. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis*. 2009 Aug;54(2):205-26.
78. Aliza Thompson. Proteinuria as a surrogate end point more data are needed. *Nat. Rev. Nephrol*. 8, 306-309 (2012).
79. de Jong PE, Curhan GC. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Aug;17(8):2120-6.
80. Johnson DW. Evidence-based guide to slowing the progression of early renal insufficiency. *Intern Med J*. 2004 Jan-Feb;34(1-2):50-7.
81. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-869.
82. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G. et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999;354:359-364.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δρ. Ευστάθιος Κουλουρίδης

Παθολόγος - Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας, Κέρκυρα

Η εμφάνιση **γενικευμένου οιδήματος** αποτελεί την κλινική εκδήλωση της αύξησης του εξωκυτταρίου όγκου και χαρακτηρίζεται από την άθροιση μεγάλων ποσοτήτων νερού στον διάμεσο ιστό. Κλινικά εμφανίζεται οίδημα όταν η αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου υπερβεί το 10 % του σωματικού βάρους. Η **βασική παθοφυσιολογική διαταραχή** που οδηγεί στην εμφάνιση του οιδήματος συνίσταται στην αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου και νερού από τους νεφρούς.

Για πάρα πολλούς αιώνες η παθογένεια του οιδήματος ήταν σκοτεινή και η θεραπευτική του αντιμετώπιση περιστασιακή έως ότου το 1896 ο Ernest Starling¹ έθεσε τα θεμέλια της σύγχρονης γνώσης των μηχανισμών παλίνδρομης μετακίνησης υγρών, από το τοίχωμα του τριχοειδούς στον διάμεσο ιστό, ως αποτέλεσμα των μεταβολών της υδροστατικής και κολλοειδωσμητικής πίεσης του πλάσματος και του διαμέσου υγρού (εξίσωση του Starling).

Η βασική παθοφυσιολογική διαταραχή η οποία οδηγεί στην εμφάνιση οιδήματος συνίσταται στην δημιουργία σταθερής κατάστασης η οποία χαρακτηρίζεται από **θετικό ισοζύγιο νατρίου**² και ως εκ τούτου συνακόλουθη αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου.

Οι Παθολογικές καταστάσεις στις οποίες απαντάται αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου και εμφάνιση οιδήματος παρουσιάζουν είτε **μειωμένη πληρότητα** (under filling) είτε **αυξημένη πληρότητα** (overfilling) του αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας.

Χαρακτηριστικά παραδείγματα μειωμένης πληρότητας του αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η περιοριστική περικαρδίτιδα, η κίρρωση του ήπατος, ορισμένοι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο και η εγκυμοσύνη ενώ η μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ορισμένοι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο αποτελούν χαρακτηριστικές περιπτώσεις υπερπλήρωσης του αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας.

Μειωμένη πληρότητα αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες το αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας περιέχει το 15 % του συνολικού όγκου αίματος³, ενώ το υπόλοιπο ευρίσκεται στο φλεβικό σκέλος είτε υπό συνθήκες βραδείας κυκλοφορίας είτε υπό συνθήκες λίμνασης, σε διάφορα όργανα, ως εφεδρεία για την άμεση αναπλήρωση απωλειών όγκου η ολικού αίματος. Η πληρότητα σε αίμα του αρτηριακού δικτύου αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την φυσιολογική αιμάτωση των ιστών και καθορίζεται από δύο παράγοντες την καρδιακή παροχή και τις περιφερικές αντιστάσεις οι οποίες, εν προκειμένω, καθορίζουν την χωρητικότητα του αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας⁴.

Το σύστημα ογκορύθμισης του ανθρώπινου οργανισμού **αντιλαμβάνεται** τις μεταβολές πληρότητας του αρτηριακού δικτύου και ρυθμίζει, αντιστρόφως ανάλογα, την επαναρρόφηση νατρίου και νερού από τους νεφρούς. Το πρωταρχικό ερέθισμα για την ενεργοποίηση του συστήματος ογκορύθμισης είναι ένα υποθετικό μέγεθος, ο **Δραστικός Όγκος Αίματος (ΔΟΑ)**, ο οποίος καθορίζεται από το πηλίκο της Καρδιακής Παροχής προς την διασπαιμότητα των αγγείων και εισήχθη για πρώτη φορά από τον John Peters⁵ το 1948. Στη συνέχεια ο Franklin Epstein απέδειξε πειραματικά, σε ανθρώπους, τη σπουδαιότητα της πληρότητας του αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας και εισήχθη ο όρος του **Δραστικού Αρτηριακού Όγκου Αίματος (ΔΑΟΑ)**. Το φυσικό μέγεθος που γίνεται αντιληπτό από ειδικούς υποδοχείς

του συστήματος ογκορύθμισης (αορτικό τόξο - καρωτιδικοί κόλποι - προσαγωγή αρτηρίδια νεφρικού σπειράματος) είναι η μηχανική τάση του τοιχώματος των αρτηριών η οποία μειώνεται σε περιπτώσεις μείωσης του ΔΑΟΑ ενώ το αντίθετο συμβαίνει όταν αυτός αυξάνεται.

Η μείωση του ΔΑΟΑ κινητοποιεί αντιρροπιστικούς μηχανισμούς άμυνας του οργανισμού σε δύο φάσεις.

- I. Άμεση δραστηριοποίηση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (αύξηση της καρδιακής παροχής - αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων - σύσπαση του τοιχώματος των φλεβών και αυξημένη επαναφορά αίματος στην καρδιά).
- II. Αύξηση της παραγωγής ρενίνης και δραστηριοποίηση του άξονα Ρενίνης - Αγγιοτενσίνης - Αλδοστερόνης και
- III. Μη οσμωτική αύξηση της έκκρισης Αργινίνης-βαζοπρεσίνης (AVP)³.

Η ενεργοποίηση των παραπάνω μηχανισμών, στο επίπεδο του νεφρού, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου και νερού από τους νεφρούς η οποία συνεχίζεται ες αεί, όσο ο ΔΑΟΑ παραμένει χαμηλός, ακόμη και εάν ο εξωκυττάριος όγκος έχει υπέρμετρα αυξηθεί (παράδοση αντί-νατριούρηση σε οιδηματικές καταστάσεις που συνοδεύουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση ήπατος με ασκίτη ακόμα και επί παρουσίας βαριάς υπονατριάμιας).

Αυξημένη πληρότητα αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας.

Ταχεία αύξηση του εξωκυττάριου όγκου απαντάται σε καταστάσεις όπου ο νεφρός έχει χάσει την ικανότητά του να ρυθμίζει το προσλαμβανόμενο ποσό νατρίου και ύδατος με τις τροφές, όπως αυτό συμβαίνει στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια λοιμώδους ή άλλης αιτιολογίας.

Το γενεσιουργό αίτιο της αύξησης του εξωκυττάριου όγκου στην προκειμένη περίπτωση είναι η μεγάλη μείωση του Ρυθμού Σπειραματικής Διήθησης (GFR) με αποτέλεσμα ο νεφρός να αδυνατεί πλέον να ρυθμίσει το ισοζύγιο νατρίου και νερού. Το γεγονός αυτό οδηγεί βαθμιαία σε αύξηση του όγκου αίματος και του διάμεσου υγρού με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης, διάμεσου οιδήματος και όχι σπάνια πνευμονικού οιδήματος.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η περιεκτικότητα του ανθρώπινου οργανισμού σε νερό αντιπροσωπεύει, περίπου, το 60 % του σωματικού βάρους στον άνδρα και το 58 % στην γυναίκα. Για παράδειγμα ο οργανισμός ανδρός σωματικού βάρους 70 Kg περιέχει 42 Kg (Lt) νερό.

Η κατανομή του νερού μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου καθορίζεται από την οσμωτικότητα του κάθε διαμερίσματος και, πάντα σε φυσιολογικές συνθήκες, ο ενδοκυττάριος χώρος περιέχει το 60 % του νερού (περίπου 25 Lt) και ο εξωκυττάριος το 40 % (περίπου 17 Lt). Το νερό στον εξωκυττάριο χώρο κατανέμεται στον ενδοαγγειακό χώρο, κυρίως ως πλάσμα του αίματος (περίπου 3 Lt) και στο διάμεσο χώρο (περίπου 14 Lt).

Η κυρίαρχη οσμωτικά δραστική ουσία του εξωκυττάριου χώρου, η οποία καθορίζει και το μέγεθός του, είναι το νάτριο ενώ το μέγεθος του ενδοαγγειακού χώρου καθορίζεται, κυρίως, από τα λευκώματα του ορού και ιδίως από την λευκωματίνη, η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν διαπερνά την μεμβράνη των τριχοειδών αγγείων και περιορίζεται αποκλειστικά στον ενδοαγγειακό χώρο⁶.

Κατά την φάση της αιματικής ροής σε επίπεδο τριχοειδών επιτελείται ευρεία ανταλλαγή ουσιών μεταξύ του ενδοαγγειακού και του διάμεσου χώρου η οποία είναι απαραίτητη για την φυσιολογική λειτουργία και την θρέψη των κυττάρων. Η ανταλλαγή αυτή επιτυγχάνεται με την διφασική διήθηση νερού, κατά μήκος του τριχοειδούς από το αρτηριακό προς το φλεβιακό άκρο του, ούτως ώστε η μεγαλύτερη ποσότητα νερού που εξαγγειώνεται από το αρτηριακό

άκρο να επανέρχεται εντός αυτού στο φλεβικό άκρο και η υπόλοιπη, μικρή ποσότητα, να απάγεται από τα λεμφικά αγγεία, ούτως ώστε, υπό φυσιολογικές συνθήκες αποφεύγεται η άθροιση νερού στον διάμεσο χώρο και η δημιουργία οιδήματος.

Οι δυνάμεις οι οποίες διέπουν την παλινδρομη μετακίνηση νερού κατά μήκος του τριχοειδούς περιγράφηκαν, για πρώτη φορά, από τον Starling, το 1896, και είναι οι εξής: Η υδροστατική πίεση στον αυλό του τριχοειδούς (Π_{τρ}), η οποία τείνει να εξαγγειώσει νερό προς τον διάμεσο χώρο, η οσμωτική πίεση που επικρατεί στο εσωτερικό του τριχοειδούς (π_{τρ}), η οποία τείνει να επαναφέρει νερό στον αυλό του τριχοειδούς, η υδροστατική πίεση του διαμέσου χώρου (Π_{δχ}), η οποία τείνει να επαναφέρει νερό στον αυλό του τριχοειδούς και η οσμωτική πίεση του διαμέσου χώρου (π_{δχ}) η οποία τείνει να εξαγγειώσει νερό από τον αυλό του τριχοειδούς.

Η τελική συνισταμένη των παραπάνω δυνάμεων, η οποία παριστά την Πίεση Διήθησης (ΠΔ) δίδεται από τον εξής μαθηματικό τύπο¹:

$$\text{ΠΔ} = \text{Lp} \cdot \text{A}[(\text{Π}_{\text{τρ}} - \text{Π}_{\text{δχ}}) - \sigma(\text{π}_{\text{τρ}} - \text{π}_{\text{δχ}})]$$

Lp = Υδραυλική διαπερατότητα της τριχοειδικής μεμβράνης / μονάδα επιφανείας.

A = Συνολική επιφάνεια διήθησης.

σ = Διαπερατότητα τριχοειδικής μεμβράνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Είναι προφανές ότι μεγάλη εξαγγείωση υγρού από τον αυλό του τριχοειδούς προς τον διάμεσο χώρο και δημιουργία οιδήματος θα επισυμβεί στις εξής περιπτώσεις:

1. Αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών (τοξικά και άλλα αίτια).
2. Αύξηση της υδροστατικής πίεσης στον αυλό του τριχοειδούς (εκτεταμένη διαστολή των προτριχοειδικών σφικκτήρων, αύξηση του όγκου αίματος, αύξηση της φλεβικής πίεσης).
3. Μείωση της οσμωτικής πίεσης στον αυλό του τριχοειδούς (μεγάλη ελάττωση των πρωτεϊνών του πλάσματος).
4. Μειωμένη απαγωγή της λέμφου από τον διάμεσο χώρο (απόφραξη λεμφαγγείων ή διήθηση λεμφαδένων φλεγμονώδους ή καρκινικής αιτιολογίας).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο διάμεσος χώρος παρουσιάζει ορισμένες ιδιομορφίες οι οποίες λειτουργούν προστατευτικά κατά της εμφάνισης οιδήματος⁷.

α) Το υγρό του διαμέσου χώρου δεν είναι ελεύθερο και δεν μετακινείται εξ αιτίας του γεγονότος ότι κατανέμεται ομοιόμορφα μεταξύ μυριάδων νηματίων πρωτεογλυκάνης τα οποία πληρούν τον διάμεσο χώρο και το σύνολο υγρού και νηματίων δημιουργεί μία συνεχή μάζα με χαρακτηριστικές ηχητικές.

β) Υπό φυσιολογικές συνθήκες η πίεση του διαμέσου χώρου είναι περίπου 3 mmHg χαμηλότερη της ατμοσφαιρικής, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι η ατμοσφαιρική πίεση ασκεί συνεχώς μία θετική πίεση στον διάμεσο χώρο η οποία τείνει να επαναφέρει νερό προς τον αυλό του τριχοειδούς και προκειμένου να δημιουργηθεί οίδημα πρέπει η πίεση του διαμέσου χώρου να υπερβεί την ατμοσφαιρική.

γ) Η ροή της λέμφου από τον διάμεσο χώρο προς τα λεμφαγγεία μπορεί να αυξηθεί στο 10-πλάσιο έως 50-πλάσιο με αποτέλεσμα αφ' ενός να χρειάζεται εξαγγείωση μεγάλων ποσοτήτων υγρού για την δημιουργία οιδήματος αφ' ετέρου όμως η αυξημένη απαγωγή της λέμφου συμβάλλει στην απομάκρυνση των πρωτεϊνών του διαμέσου χώρου μειώνοντας συνεχώς την οσμωτική του πίεση.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του γενικευμένου οιδήματος βασίζεται στη χορήγηση ισχυρών διουρητικών της αγκύλης (Furosemide, bumetanide, ethacrinic acid) σε συνδυασμό

με αναστολείς των υποδοχέων της αλδοστερόνης (σπειρονολακτόνη, επλερενόνη) και σε περιπτώσεις ανεπαρκούς ανταπόκρισης ή αντίστασης στην δράση τους συνδυάζονται με θειαζιδικά διουρητικά και αναστολείς του επιθηλιακού δίαυλου νατρίου όπως η αμιλορίδη⁸.

Η χορήγηση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου ή αναστολέων των υποδοχέων AT1 της αγγιοτενσίνης II βελτιώνει την ανταπόκριση των ασθενών στα διουρητικά, την καρδιακή παροχή και την αποβολή νατρίου και νερού από τους νεφρούς.

Νεότερα φάρμακα στην αντιμετώπιση του οιδήματος και της υπονατριάμιας που συχνά το συνοδεύει αποτελούν οι αναστολείς των V2 υποδοχέων της Αργινίνης-βαζοπρεσίνης που είναι γνωστές ως βαπτάνες με κυριότερο εκπρόσωπο την Tolvaptan⁹. Στην κίρρωση του ήπατος και ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση του Ηπατονεφρικού συνδρόμου χρησιμοποιείται με επιτυχία ο συνθετικός αγωνιστής των V1 υποδοχέων της Αργινίνης-βαζοπρεσίνης που είναι γνωστός ως Terlipressin¹⁰. Στην καρδιακή ανεπάρκεια νεότερα ινóτροπα φάρμακα με κυριότερο εκπρόσωπο την λεβοσιμεντάνη φαίνεται να υπόσχονται καλλίτερα αποτελέσματα από τα κλασικά ινóτροπα όπως νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη8. Η χρήση συνθετικών νατριουρητικών πεπτιδίων δεν έδωσε τα αναμενόμενα αποτελέσματα αν και έχουν θέση στην αντιμετώπιση του οιδήματος της καρδιακής ανεπάρκειας σε ορισμένες περιπτώσεις.

Βιβλιογραφία:

1. Starling EH: On the absorption of fluids from connective tissue spaces. *J Physiol (London)* 19: 312-316, 1896.
2. Andreoli TE: Edematous states: An overview. *Kidney Int* 51: Suppl 59, pp S2-S10, 1997.
3. Schrier RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy. *N Engl J Med* 319 (16): 1065-1072, 1988.
4. Shapiro MD, Nichols KM, Groves BM et al: Interrelationship between cardiac output and vascular resistance as determinants of effective arterial blood volume in cirrhotic patients. *Kidney Int* 28: 206-211, 1985.
5. Peters JP: The role of sodium in the production of edema. *N Engl J Med* 239: 353-362, 1948.
6. Edelman IS, Leibman J: Anatomy of body water and electrolytes. *Am J Med* 27: 256, 1959
7. Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev* 51(3): 527-563, 1971.
8. Metra M, Bugatti S, Bettari L, Carubelli V, Danesi R, Lazzarini V et al. Can we improve the treatment of congestion in heart failure? *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12: 1369-1379.
9. Filipatos TD, Elisaf MS. Hyponatremia in patients with heart failure. *World J Cardiol* 2013; 5: 317-328.
10. Sola E, Gines P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol* 2010; 53: 1135-1145.

ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Λάμπρος Κ. Μιχάλης MD, MRCP, FESC

Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Η αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας είναι γνωστή από πολύ παλιά, ωστόσο οι ακριβείς μηχανισμοί αλληλεπίδρασης πίσω από αυτήν την πολύπλοκη φυσιολογία εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο της σύγχρονης ερευνητικής δραστηριότητας καρδιολόγων και νεφρολόγων. Η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων ενώ τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πιο συχνή αιτία θανάτου σε ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση και μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο οφείλεται εν μέρει στον υψηλό επιπολασμό κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης, αλλά και στην παρουσία μη κλασικών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη νεφρική νόσο: μειωμένη νεφρική κάθαρση και πρωτεϊνουρία. Η μειωμένη νεφρική κάθαρση και οι αυξημένες συγκεντρώσεις αλβουμίνης στα ούρα σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά 2-4 φορές. Επομένως οι ασθενείς με νεφρική νόσο θεωρούνται ως ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά οι διάφορες συστάσεις που αφορούν την πρόληψη και θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε αυτούς τους ασθενείς βασίζονται σε μικρό αριθμό κλινικών μελετών καθώς τα άτομα με νεφρική νόσο αποκλείονται από τις μεγάλες κλινικές μελέτες. Επί του παρόντος η ερευνητική μας δραστηριότητα επικεντρώνεται στην αναζήτηση πρώιμων διαταραχών της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου, της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας και της λειτουργίας των περιφερικών αγγείων (αρτηριακή σκληρία) σε όλο το φάσμα των ασθενών με νεφρική νόσο (χρόνια νεφρική νόσος, εξωνεφρική κάθαρση και μεταμοσχευμένοι ασθενείς) 1) σε σχέση με την παρουσία κλασικών και μη κλασικών παραγόντων κινδύνου, 2) σε σύγκριση με υγιείς ή/και υπερτασικούς ασθενείς χωρίς νεφρική νόσο. Η εύρεση και επιβεβαίωση ειδικών δεικτών πρώιμης μυοκαρδιακής και αγγειακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με νεφρική νόσο μπορεί να βελτιώσει την διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και την πρόληψη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Τέλος, πιο πρόσφατα έχει περιγραφεί μια συνδυασμένη δυσλειτουργία νεφρών και καρδιάς που μπορεί να σχετίζεται με αιμοδυναμικές διαταραχές και περιγράφεται με τον όρο καρδιονεφρικό σύνδρομο. Η ανεπάρκεια της καρδιακής λειτουργίας θεωρούνταν παλαιότερα ως ο βασικός μηχανισμός αυτού του συνδρόμου, αλλά σήμερα πιστεύουμε ότι αποτελεί ένα τμήμα ενός πιο πολύπλοκου φαινομένου. Πολλαπλοί μηχανισμοί που θεωρείται ότι σχετίζονται με την εκδήλωση του καρδιονεφρικού συνδρόμου είναι: η ανεπάρκεια της καρδιακής λειτουργίας, η αθηροσκλήρωση και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η ουραιμία και η μειωμένη νεφρική κάθαρση, νευρο-ορμονική δυσλειτουργία, η αναιμία και διαταραχές του μεταβολισμού του σιδήρου, διαταραχές μεταβολισμού ασβεστίου και φωσφόρου και διάφορες φλεγμονώδεις διαδικασίες.

ΔΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Ιωάννης Εμμ. Γραμματικάκης MSc, PhD

Μαιευτράς Γυναικολόγος, Επιμελητής Β΄ ΕΣΥ,
Γ΄ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

Φυσιολογικά κατά την κύηση λόγω της αυξημένης νεφρικής διήθησης και λόγω της αύξησης της διαπερατότητας της βασικής μεμβράνης των νεφρώνων αυξάνεται η αποβολή πρωτεϊνών, με ανώτατο αποδεκτό όριο τα 300 mg ημερησίως. Σε περιπτώσεις προεκλαμψίας, (δηλαδή επιπλοκής της κύησης που χαρακτηρίζεται από οιδήματα, υπέρταση άνω των 140 mmHg ή διαστολικής αρτηριακής πίεσης περισσότερο από 90mmHg σε δύο ή περισσότερες μετρήσεις, με διαφορά τουλάχιστον 4-6 ωρών σε γυναίκες χωρίς προϋπάρχουσα υπέρταση ή πρωτεϊνουρία που εμφανίζεται μετά την 20ή εβδομάδα της κύησης έως και τη λοχεία), η πρωτεϊνουρία συχνά επιτείνεται. Η προεκλαμψία προκαλεί βλάβες στο αγγειακό σύστημα, στους μηχανισμούς πηκτικότητας ενώ συχνά συνδυάζεται και με υπολειπόμενης ανάπτυξης έμβρυα, αποκόλληση πλακούντα, πρόωρο τοκετό κ.ά. Η συχνότητα εμφάνισης κυμαίνεται μεταξύ 2%-7%, ενώ μπορεί να είναι και τριπλάσια ανάλογα με τα εθνικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά των γυναικών.

Άγνωστη παραμένει η ακριβής αιτιοπαθογένεια της προεκλαμψίας. Πολυμορφισμοί γονιδίων αγγειογένεσης, ρύθμισης της πίεσης και βλαβών του ενδοθηλίου όπως της ενδοθηλίνης 1, του υποδοχέα SFlt, του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, πρωτεϊνών του εξωκυττάριου χώρου, των παραγόντων VEGF- PLGF καθώς και πολυμορφισμοί γονιδίων θρομβοφιλίας με συνέπεια διαταραχές της ινωδολύσης (παραγόντας V Leiden, προθρομβίνη, MTHFR, PAI-1, GP11a) σχετίζονται με τη νόσο.

Ανοσολογικά γονίδια όπως του HLA, του TNFα, της ιντερλευκίνης 1 και 10, καθώς και γονίδια σχετιζόμενα με οξειδωτικό στρες, μεταβολισμό λιπιδίων και ενδοθηλιακό τραυματισμό (πχ προστακυκλίνη που προκαλεί αγγειοδιαστολή, ελάττωση συσώρευσης αιμοπεταλίων και δρα χαλαρωτικά στη μήτρα, αλλά και της θρομβοξάνης η οποία έχει αντίθετη δράση με προστακυκλίνη) εμπλέκονται στην παθογένεση.

Σχετικά, τώρα, με τη νεφρική επιβάρυνση θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι το μέγεθος της πρωτεϊνουρίας δεν είναι ανάλογο της βαρύτητας της προεκλαμψίας και ως εκ τούτου δε θα πρέπει να αποτελεί αποκλειστικό κριτήριο πρόγνωσης και θεραπείας.

Screening για πρωτεϊνουρία στην κύηση

Τα αποτελέσματα του stick ούρων ταξινομούνται ως εξής: Αρνητικό αποτέλεσμα-1xν μεταξύ 15 και 30 mg/dL • 1+ - μεταξύ 30 και 100 mg/dL • 2+ - μεταξύ 100 και 300 mg/dL • 3+ - μεταξύ 300 και 1000 mg/dL • 4+ - >1000 mg/dL.

Πιο συγκεκριμένα στην περίπτωση αποτελέσματος 1+ αντικατοπτρίζεται μια πρωτεϊνουρία τριπλάσιας από 30 mg/dL ή άλλως άνω των 300 mg/day, ανάλογα και με τον ημερήσιο αποβαλλόμενο όγκο ούρων. Η μέθοδος έχει υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών (πχ επί μακροσκοπικής αιματοουρίας, ειδικό βάρος >1030) και αρνητικών αποτελεσμάτων (πχ μεγάλη συγκέντρωση άλατος, ειδικό βάρος <1030) κυρίως λόγω της μεταβλητότητας της συγκέντρωσης της ουρίας (osmolality).

Υπάρχουν δύο μέθοδοι ποσοτικής εκτίμησης της πρωτεϊνουρίας κατά την κύηση, η 24ωρη συλλογή ούρων και ο υπολογισμός του λόγου πρωτεΐνη/κρεατίνη.

Ειδικότερα, με την 24ωρη συλλογή είναι δυνατή και η μέτρηση της clearance της

κρεατινίνης η οποία αντικατοπτρίζει και το βαθμό της νεφρικής λειτουργίας και κατά συνέπεια την εκτίμηση της προσβολής του νεφρού από την προεκλαμψία. Ωστόσο, η συλλογή δεν είναι πάντα ακριβής με συνέπεια να είναι ιδιαίτερα σημαντικός ο προσδιορισμός της αποβαλλόμενης κρεατινίνης, η οποία σχετίζεται με την μυϊκή μάζα και προσδιορίζει, ανάλογα την απόκλιση από την φυσιολογική αναμενόμενη τιμή (15-20 mg/kg), την ακριβή συλλογή ή όχι. Ένα άλλο μειονέκτημα είναι και ο μεγάλος χρόνος που απαιτείται για τη διάγνωση. Η 24ωρη συλλογή μπορεί να αντικατασταθεί και από 8ωρη ή 12ωρη συλλογή (όριο >165 mg) και με αναγωγή να υπολογιστεί η αποβαλλόμενη ποσότητα πρωτεΐνης, με υψηλά ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας.

Αντίθετα, ο προσδιορισμός του λόγου πρωτεΐνη/κρεατινίνη (PC Ratio) φέρεται να είναι πιο αξιόπιστος σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα. Ειδικότερα, εάν ο λόγος είναι μεγαλύτερος από 0.7 mg protein/mg creatinine, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με ημερήσια αποβολή πρωτεϊνών άνω των 300 mg, ενώ σε τιμές μικρότερες από 0.15 mg protein/mg creatinine η αντίστοιχη πιθανότητα είναι στατιστικά ασήμαντη. Σε ενδιάμεσες τιμές είναι χρήσιμη η περαιτέρω 24ωρη συλλογή. Επίσης, σήμερα προτείνεται και ο προσδιορισμός του λόγου albumin: creatinine ratio (ACR) σε τυχαίο δείγμα, ως αξιόπιστη μέθοδος πρόγνωσης νεφρικής βλάβης σε υψηλού κινδύνου μαιευτικές περιπτώσεις, όπως στην προεκλαμψία. Σε τιμές άνω των 0.31 mg albumin/mg creatinine μεταξύ 17^{ης} και 20^{ης} εβδομάδας κύησης, ο κίνδυνος εμφάνισης προεκλαμψίας είναι οκτώ φορές μεγαλύτερος. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω στοιχεία προκειμένου η μέθοδος να τύχει εφαρμογής σε επίπεδο screening.

Διαφορική διάγνωση λευκωματουρίας στην κύηση-πρόγνωση και περιγεννητική έκβαση

Η διάκριση μεταξύ προεκλαμψίας και προϋπάρχουσας νεφρικής βλάβης ή πρωτοεμφανιζόμενης κατά την κύηση περιλαμβάνει το σύνδρομο Alport, την αμυλοείδωση, το διαβήτη, τις σπειραματονεφρίτιδες, το πολλαπλούν μυέλωμα, τη σαρκοείδωση, τα συστηματικά νοσήματα.

Η διαγνωστική προσέγγιση νεφρικής βλάβης δε θα πρέπει να γίνεται με βιοψία λόγω του αυξημένου κινδύνου μαιευτικών επιπλοκών, εκτός από σοβαρές περιπτώσεις με ραγδαία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Το περιγεννητικό αποτέλεσμα εξαρτάται από το τρίμηνο εμφάνισης της λευκωματουρίας. Μετά την 34^η εβδομάδα της κύησης σε περίπτωση μη δυνατής περαιτέρω αναμονής μπορεί να περατωθεί η κύηση, συνθηθέστερα με καισαρική τομή, ενώ θεραπευτικά χορηγούνται αντιυπερτασικά, θειϊκό μαγνήσιο έως και τη λοχεία.

Συμπερασματικά, η ερμηνεία παθολογικής λευκωματουρίας κατά την κύηση δεν είναι πάντα εύκολη. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται προκειμένου να καθοριστεί ένας αξιόπιστος δείκτης πρόγνωσης της νεφρικής βλάβης.

Βιβλιογραφία/Literature

1. Walker JJ Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356: 1260-1265.
2. Roberts M, Lindheimer MD, Davison JM. Altered glomerular permselectivity to neutral dextrans and heteroporous membrane modeling in human pregnancy. *Am J Physiol* 1996; 270:F338.
3. Stout MJ, Scifres CM, Stamilio DM. Diagnostic utility of urine protein-to-creatinine ratio for identifying proteinuria in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26:66.
4. Côté AM, Brown MA, Lam E, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 2008; 336:1003.
5. Baweja S, Kent A, Masterson R, et al. Prediction of pre-eclampsia in early pregnancy by estimating the spot urinary albumin: creatinine ratio using high-performance liquid chromatography. *BJOG* 2011; 118:1126.

6. Maynard S et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111: 649-658
7. Côté AM, Brown MA, Lam E, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 2008; 336:1003.
8. Wilkinson C, Lappin D, Vellinga A, et al. Spot urinary protein analysis for excluding significant proteinuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33:24.
9. Morris RK, Riley RD, Doug M, et al. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e4342.
10. Côté AM, Firoz T, Mattman A, et al. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:625.e1.
11. Milne F et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 330: 549-550
12. Nisell H, Trygg M, Bäck R. Urine albumin/creatinine ratio for the assessment of albuminuria in pregnancy hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:1327.
13. Gangaram R, Naicker M, Moodley J. Comparison of pregnancy outcomes in women with hypertensive disorders of pregnancy using 24-hour urinary protein and urinary microalbumin to creatinine ratio. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 107:19.
14. Baweja S, Kent A, Masterson R, et al. Prediction of pre-eclampsia in early pregnancy by estimating the spot urinary albumin: creatinine ratio using high-performance liquid chromatography. *BJOG* 2011; 118:112
15. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003; 42:617.
16. Chen BA, Parviainen K, Jeyabalan A. Correlation of catheterized and clean catch urine protein/creatinine ratios in preeclampsia evaluation. *Obstet Gynecol* 2008; 112:606.
17. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:848.
18. Wheeler TL 2nd, Blackhurst DW, Dellinger EH, Ramsey PS. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:465.e1.
19. Aggarwal N, Suri V, Soni S, et al. A prospective comparison of random urine protein-creatinine ratio vs 24-hour urine protein in women with preeclampsia. *Medscape J Med* 2008; 10:98.
20. Stout MJ, Scifres CM, Stamilio DM. Diagnostic utility of urine protein-to-creatinine ratio for identifying proteinuria in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26:66.

ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ (ΣΕΛ)

Ε. Φράγκου, Δημήτριος Τ. Μπούμπας

Ιατρική Σχολή Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
και Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

Η νεφρίτιδα του ΣΕΛ μαζί με το Νευροψυχιατρικό Λύκο είναι οι σημαντικότερες εκδηλώσεις της νόσου από άποψη νοσηρότητας¹. Τα τελευταία χρόνια αναδεικνύεται ο ρόλος των γονιδίων που καθορίζουν όχι μόνο την ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος αλλά και την επιρρέπεια του νεφρού στην ιστική βλάβη και την έκβαση της²⁻⁶. Ευρωπαϊκές⁷ και Αμερικανικές Επιστημονικές Εταιρείες⁸ έχουν διατυπώσει πρόσφατα συστάσεις ομοφωνίας για την αντιμετώπισή της. Τα κύρια σημεία των συστάσεων αφορούν τους στόχους της θεραπείας⁹⁻¹¹, την επιλογή των φαρμάκων για την επαγωγή¹¹⁻²² και συντήρηση της ύφεσης²³⁻²⁶, και την θεραπεία ανθεκτικής νόσου²⁷. Οι Ευρωπαϊκές οδηγίες περιλαμβάνουν και οδηγίες για την Νεφρίτιδα του ΣΕΛ σε παιδιά, που σε γενικές γραμμές είναι παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων⁷. Νέες μελέτες προσπαθούν να απαντήσουν στο ερώτημα εάν είναι εφικτή η θεραπεία του ΣΕΛ χωρίς στεροειδή²⁸⁻³⁰, το ρόλο των βιολογικών παραγόντων (Rituximab, Belimumab) στην θεραπεία του^{29,31-33} και τη δυνατότητα διακοπής της θεραπείας μετά την ύφεση³⁴.

Βιβλιογραφία - References

1. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 2531-9
2. Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009; 10: 373-9.
3. Deng Y, Tsao BP. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 683-92.
4. Peterson K, Huang JF, Zhu J, D'Agati V, et al. Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli. *J Clin Invest* 2004; 113: 1722-33.
5. Berthier CC, Bethunaickan R, Gonzalez-Rivera T, et al. Cross-species transcriptional network analysis defines shared inflammatory responses in murine and human lupus nephritis. *J Immunol* 2012; 189: 988-1001.
6. Knight JS, Kaplan MJ. Lupus neutrophils: "NET" gain in understanding lupus pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 441-450
7. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH et al. Joint EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 1771-1182
8. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research* 2012; 64: 797-808
9. Chen YE, Korbet SM, Katz RS et al. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 46-53
10. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B et al. Progressive improvement of patient and renal survival and reduction of morbidity over time in patients with lupus nephritis (LN) followed for 20 years. *Lupus*. 2013; 22: 810-8
11. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:3934-40.
12. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992; 340: 741-5.

13. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 61-4.
14. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2219-28.
15. Appel GB, Contreras G, Dooley MA et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1103-12
16. Zeher M, Doria A, Lan J et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus.* 2011; 20: 1484-93
17. Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne DR. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61: 710-5
18. Arends S, Grootsholten C, Derksen RH et al. Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 966-73
19. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol.* 2009; 5: 212-20
20. Swan JT, Riche DM, Riche KD, Majithia V. Systematic review and meta-analysis of immunosuppressant therapy clinical trials in membranous lupus nephritis. *J Investig Med.* 2011; 59: 246-58.
21. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int.* 2010; 77: 152-60
22. Rovin BH, Parikh SV, Hebert LA et al. Lupus nephritis: induction therapy in severe lupus nephritis—should MMF be considered the drug of choice? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 147-53
23. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1886-95
24. Houssiau FA, D’Cruz D, Sangle S et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 2083-9
25. Henderson L, Masson P, Craig JC et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD002922
26. Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaitre O et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1786-92
27. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2006; 70: 732-42
28. Thamer M, Hernán MA, Zhang Y et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol.* 2009; 36: 560-4
29. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1280-6
30. Souza DC, Santo AH, Sato EI. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. *J Rheumatol.* 2012; 39: 496-503
31. Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 1215-26
32. Gregersen JW, Jayne DR. B-cell depletion in the treatment of lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8: 505-14
33. Hasni Sarfaraz A, Shahzas A, Jafri F et al. Cyclophosphamide and rituximab combination treatment for severe systemic lupus erythematosus is effective and well-tolerated. *Arthritis Rheum* 2013 (Abstract)
34. Moroni G, Longhi S, Giglio E et al. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31(4 Suppl 78):S75-81

ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑ. Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΣΕ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Δρ Άλκης Πιερίδης FRCP, FACP

Νεφρολόγος, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Λευκωσίας,
τ. Διευθυντής Νεφρολογίας Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας,
T/Associate Professor of Nephrology MAYO Clinic,
Rochester Mn, USA

1.) Η έννοια της οικογενούς μικροσκοπικής αιματουρίας.

Η αιματουρία είναι ένα συχνό σύμπτωμα στην Ιατρική και μπορεί να παρουσιασθεί σε όλες τις ηλικίες της ανθρώπινης ζωής, από διάφορα αίτια. Σε γενικές γραμμές τα αίτια περιλαμβάνουν ασθένειες των σπειραμάτων, νεφρολιθιάσεις και νεοπλαστικές επεξεργασίες ολόκληρου του ουροποιητικού συστήματος, από τα νεφρά μέχρι την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. Όταν το αίμα στα ούρα είναι άφθονο και εμφανές στο μάτι, η αιματουρία περιγράφεται ως **μακροσκοπική**. Υπάρχουν όμως πολλά άλλα άτομα τα οποία έχουν ερυθρά αιμοσφαίρια στα ούρα, αλλά επειδή οι ποσότητες είναι μικρές, (5,10,20,40 ερυθρά/οπτικό πεδίο), η αιματουρία δεν είναι εμφανής στο μάτι και ανιχνεύεται μόνο σε εξέταση ούρων με το οπτικό μικροσκόπιο ή χρησιμοποιώντας ειδικές ταινίες εξέτασης ούρων, όπως το Combust test κα. Αυτή η αιματουρία περιγράφεται ως **μικροσκοπική**. Ανάλογα με την αιτία και την παθοφυσιολογία που την προκαλεί, η μικροσκοπική αιματουρία μπορεί να παρατηρηθεί για ένα μικρό μόνο χρονικό διάστημα, πχ μετά από ένα επεισόδιο νεφρολιθίασης, ή να διαρκέσει μήνες και έτη, πχ μετά από ένα επεισόδιο IgA σπειραματονεφρίτιδας ή να είναι συνεχής για όλη τη ζωή του ασθενούς, όπως σε κληρονομικές, οικογενείς νεφροπάθειες όπως **α) η νόσος των λεπτών μεμβρανών, β) το σύνδρομο Alport και γ) η CFHR5, C3 νεφροπάθεια με την κυπριακή μετάλλαξη**.

Σε μια συνεχή μικροσκοπική αιματουρία όπου άλλες αιτίες έχουν αποκλεισθεί, ο υπεύθυνος ιατρός πρέπει να προβληματισθεί κατά πόσο το άτομο υπό εξέταση μπορεί να ανήκει σε μια οικογένεια με κληρονομική, οικογενή, αιματουρία όπου και άλλα συγγενικά άτομα επιδεικνύουν μικροσκοπική αιματουρία, χωρίς ίσως να το γνωρίζουν.

Οι πρώτες περιγραφές κληρονομικής μικροσκοπικής αιματουρίας έγιναν στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, πολύ πριν από 100 έτη και κατανοητά περιέγραφαν οικογένειες που μαζί με την συνεχή μικροσκοπική αιματουρία είχαν και επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας που τις οδήγησαν στην προσοχή των ιατρών. Τα άτομα αυτά ανέπτυξαν αργότερα χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) και το 1927, σε ένα ιστορικά πολύ σημαντικό άρθρο, ο Cecil Alport περιέγραψε προσεκτικά μερικές τέτοιες οικογένειες όπου οι άνδρες είχαν συνεχή μικροσκοπική αιματουρία, επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας, νευροαισθητήρια κώφωση και προοδευτική ΧΝΑ. Μετά τον θάνατο του το 1959, ο συνάδελφος του Δρ A Williamson, εισηγήθηκε το 1961 προς τιμή του Δρ Cecil Alport, τη χρήση του ονόματος του, για να περιγράφονται οι ασθενείς με το σοβαρό αυτό ιατρικό πρόβλημα. Αργότερα όμως, άρχισαν να περιγράφονται και άλλες οικογένειες με συνεχή μικροσκοπική αιματουρία χωρίς όμως κώφωση ή ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Σε αντίθεση με το σύνδρομο Alport, το οποίο χαρακτηρίζεται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο από σημαντική πάχυνση των βασικών σπειραματικών μεμβρανών, διαχωρισμό σε στρώματα και μια πεταλοειδή εμφάνιση, τα άτομα με μόνο μικροσκοπική αιματουρία και χωρίς κώφωση ή ΧΝΑ, είχαν χαρακτηριστικά στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο λεπτές μόνο βασικές σπειραματικές μεμβράνες. Κλασική ήταν

η δημοσίευση της οικογένειας των Rogers και συν το 1973, με 8 από τα 34 μέλη της να έχουν μικροσκοπική αιματουρία και επίσης λεπτές μεμβράνες στις βιοψίες τους. Σε αυτά τα άτομα δόθηκε η ονομασία **“καλοήθης οικογενής μικροσκοπική αιματουρία”**. Για πολλά χρόνια, το σύνδρομο Alport και η καλοήθης οικογενής μικροσκοπική αιματουρία με λεπτές μεμβράνες θεωρούντο δύο τελείως ξεχωριστές οντότητες και αποτελούσαν τις πλέον συχνές αιτίες οικογενούς μικροσκοπικής αιματουρίας.

2.) Οι κύριες αιτίες κληρονομικής, οικογενούς μικροσκοπικής αιματουρίας. Ο σημαντικός ρόλος της Μοριακής Γενετικής

Η σημαντική πρόοδος της Μοριακής Γενετικής Ιατρικής στα τελευταία 20 έτη μαζί με προσεκτικές κλινικές και εργαστηριακές μελέτες στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έχουν βελτιώσει κατά πολύ τις διαγνώσεις στο θέμα της οικογενούς μικροσκοπικής αιματουρίας. Σε αντίθεση με το παρελθόν αποδεικνύεται σήμερα ότι η νόσος των λεπτών μεμβρανών και το σύνδρομο Alport έχουν κοινά γενετικά και κλινικά χαρακτηριστικά και οι νεώτερες τεχνικές της Μοριακής Γενετικής επιτρέπουν σήμερα ακριβείς διαγνώσεις σε άτομα με την κληρονομική αυτή μικροσκοπική αιματουρία.

Στο 2014, οι πλέον συνηθισμένες αιτίες κληρονομικής μικροσκοπικής αιματουρίας είναι οι ακόλουθες τρεις.

α.) Η νόσος των λεπτών σπειραματικών μεμβρανών από ετερόζυγες μεταλλάξεις στο κολλαγόνο 4, αλυσίδες α3/α4.

β.) Η C3 νεφροπάθεια από μετάλλαξη στο γονίδιο CFHR5 που ελέγχει την σύνθεση του παράγοντα Η στην εναλλακτική οδό του συμπληρώματος.

γ) Το σύνδρομο ALPORT σε όλες του τις εκφράσεις.

3.) Η ανάπτυξη λευκωματουρίας, υπέρτασης, χρόνιας νεφρικής βλάβης και τελικού σταδίου ΧΝΑ σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με α) λεπτές μεμβράνες και “καλοήθη μικροσκοπική αιματουρία” και β) ασθενείς με CFHR5 C3 νεφροπάθεια.

Η πλέον συχνή αιτία διεθνώς, οικογενούς μικροσκοπικής αιματουρίας είναι σήμερα η νόσος των λεπτών μεμβρανών από ετερόζυγες μεταλλάξεις στο κολλαγόνο 4, αλυσίδες α3/α4, που έχουν ως αποτέλεσμα την δημιουργία λεπτών σπειραματικών βασικών μεμβρανών, επιτρέποντας έτσι στα ερυθρά αιμοσφαίρια να διαπηδούν έξω από τα τριχοειδή αγγεία προς την κοιλότητα του Bowman, στα ούρα, δημιουργώντας έτσι την κλασική εικόνα των δύσμορφων ερυθρών στα ούρα. Ενώ μια συνηθισμένη, φυσιολογική βασική σπειραματική μεμβράνη έχει πάχος πάνω από 300nm, σε αυτές τις οικογένειες με λεπτές μεμβράνες, οι βασικές τους μεμβράνες έχουν μικρότερο πάχος, κάτω από 250nm μέχρι και 110 - 140 nm. Η αιματουρία στα άτομα αυτά, είναι πάντοτε αμιγώς μικροσκοπική.

Οι μελέτες για την παθοφυσιολογία της καλοήθους αυτής μικροσκοπικής αιματουρίας από λεπτές μεμβράνες και η σχέση της με το σύνδρομο Alport, εδραιώθηκαν με τις παρατηρήσεις των Lemmink και συν το 1996 που πρώτοι διαπίστωσαν ότι ασθενείς με το σύνδρομο αυτό είχαν ετερόζυγες μεταλλάξεις στο κολλαγόνο 4, αλυσίδες α3/α4, που σε ομόζυγο μορφή ήταν γνωστές ότι οδηγούσαν στο αυτοσωματικό υπολειπόμενο σύνδρομο Alport.

Σε όλο τον κόσμο και ιδιαίτερα στη Κύπρο, υπάρχουν όντως τέτοιες οικογένειες με κληρονομική μικροσκοπική αιματουρία από λεπτές μεμβράνες και ετερόζυγες μεταλλάξεις των αλυσίδων κολλαγόνου 4 α3/α4, τα μέλη των οποίων δεν αναπτύσσουν ποτέ νεφρική βλάβη, κώφωση ή οφθαλμολογικά προβλήματα. Δυστυχώς όμως τα πράγματα δεν είναι πάντοτε τόσο ξεκάθαρα, γιατί σε μια σημαντική υποομάδα οικογενειών με λεπτές μεμβράνες, αναπτύσσονται αργά σε μερικά μέλη τους, για λόγους που παραμένουν υπό διερεύνηση, λευκωματουρία, υπέρταση και προοδευτική ΧΝΑ με την ανάγκη τελικά για

περιοδική αιμοκάθαρση και μεταμόσχευση νεφρού. Οι αλλαγές αυτές συνοδεύονται από μια μορφή Εστιακής Τμηματικής Σπειραματοσκλήρυνσης. Οφθαλμολογικά προβλήματα δεν παρατηρούνται. Αποδεικνύεται δηλαδή, ότι μακροχρόνια, η νόσος των λεπτών μεμβρανών δεν είναι πάντοτε τόσο καλοήθης όσο επιστεύετο και ένα 25-30%, ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς μπορεί να μιμηθεί το κλασσικό σύνδρομο Alport, με την ανάπτυξη λευκωματουρίας, υπέρτασης και τελικού σταδίου ΧΝΑ. Στον Κυπριακό μας πληθυσμό, σε 247 ασθενείς με λεπτές μεμβράνες, σε 30 οικογένειες με 9 ετερόζυγες COL4 α3/α4 μεταλλάξεις, 26% των ατόμων άνω των 50 ετών έχουν αναπτύξει τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Η αναγνώριση αυτής της σοβαρής επιπλοκής είναι πολύ σημαντική γιατί όταν δοθεί η δέουσα προσοχή στην ύπαρξη της μικροσκοπικής αιματοουρίας και ακολουθηθεί μια μακροχρόνια παρακολούθηση για την έγκαιρη διαπίστωση λευκωματουρίας με ετήσιες εξετάσεις ούρων και αίματος, η ανάπτυξη ΧΝΑ μπορεί να ελεγχθεί. Η καλύτερη συμβουλή που μπορούμε να δώσουμε στα άτομα με κληρονομική μικροσκοπική αιματοουρία από οιαδήποτε αιτία αλλά ιδιαίτερα από την νόσο των λεπτών σπειραματικών μεμβρανών είναι να μην ξεχνούν ποτέ ότι έχουν μια προδιάθεση για σοβαρή νεφρική βλάβη και μια τακτική ετήσια ανάλυση ούρων για έγκαιρη ανίχνευση λευκωματουρίας είναι πολύ αναγκαία, χρήσιμη και απαραίτητη.

4.) Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξης λευκωματουρίας, υπέρτασης και νεφρικής ανεπάρκειας σε α) άτομα με οικογενή μικροσκοπική αιματοουρία από λεπτές μεμβράνες και ετερόζυγες μεταλλάξεις κολλαγόνου 4 αλυσίδες α3/α4 και β) σύνδρομο Alport.

Η καθολική εμφάνιση μικροσκοπικής αιματοουρίας από την παιδική ηλικία σε όλους τους ασθενείς με λεπτές μεμβράνες και το σύνδρομο Alport είναι ξεκάθαρα το αποτέλεσμα των **μεταλλαγμένων αλυσίδων α3/α4 και α5 του κολλαγόνου 4 των βασικών σπειραματικών μεμβρανών** που εμποδίζουν την δημιουργία του φυσιολογικού δικτύου κολλαγόνου-λαμινίνης της βασικής σπειραματικής μεμβράνης, που μαζί με το σύμπλεγμα των πρωτεϊνών των σχισμοειδών διαφραγμάτων, δημιουργούν ένα αποτελεσματικό φραγμό μεγέθους μεταξύ των τριχοειδών και του χώρου του Bowman. Ως αποτέλεσμα οι μεταλλαγμένες αλυσίδες α3/α4/α5 και το μεταλλαγμένο κολλαγόνο 4, επιτρέπουν και εξηγούν την διέλευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων από τα τριχοειδή προς τον χώρο του Bowman με την εμφάνιση έτσι των δύσμορφων ερυθρών στα ούρα. Παράλληλα οι μεταλλαγμένες αλυσίδες προετοιμάζουν το έδαφος για την ανάπτυξη λευκωματουρίας και νεφρικής βλάβης. Γίνεται επομένως κατανοητό ότι η δύναμη, η μορφή, η θέση και τα χαρακτηριστικά της κάθε μετάλλαξης μπορούν να έχουν σοβαρές επιπτώσεις πάνω στις λεπτομέρειες του φαινοτύπου κάθε οικογένειας με λεπτές μεμβράνες ή σύνδρομο Alport και εξηγούν τις κλινικές διαφορές μεταξύ επηρεασμένων οικογενειών. Έντονα παραδείγματα είναι οι λίγες υπόμορφες, ήπιες μεταλλάξεις στην αλυσίδα α5 του φυλοσύνδετου Alport που οδηγούν όχι στο γνωστό σύνδρομο Alport αλλά σε φαινότυπο λεπτών μεμβρανών! Μια τέτοια μετάλλαξη, η G624D είναι ιδιαίτερα συχνή στην Ελλάδα.

Η ανάπτυξη λευκωματουρίας και πολύ αργότερα χρόνιας νεφρικής βλάβης σε άτομα με αρχικά μόνο μικροσκοπική αιματοουρία, εξυπακούει σημαντική παθολογία όλου του σπειραματικού φραγμού διήθησης [ΣΦΔ] με ιδιαίτερη βλάβη στα α) επιθηλιακά ποδοκύτταρα των οποίων οι ποδοειδείς προσεκβολές καλύπτουν το 90% της εξωτερικής επιφάνειας των σπειραματικών βασικών μεμβρανών και β) τα σχισμοειδή διαφράγματα. Τίθεται άμεσα όμως το ερώτημα. Γιατί η ανάπτυξη της λευκωματουρίας σε ασθενείς με το σύνδρομο Alport ακολουθεί τόσο γρήγορα, συνήθως άμεσα με τη εφηβεία ενώ σε άτομα με λεπτές μόνο μεμβράνες καθυστερεί 30, 40 και 50 χρόνια αργότερα? Η ακριβής απάντηση σ' αυτή την ουσιαώδη ερώτηση δεν είναι ακόμη γνωστή. Πως η μεταλλαγμένη βασική σπειραματική μεμβράνη επηρεάζει μακροχρόνια τον κυτταροσκελετό των ποδοκυττάρων και οδηγεί

στο θάνατο τους είναι ακόμη μια ουσιώδης ερώτηση που ερευνάται ποικιλοτρόπως σε διάφορα κέντρα. Μακροχρόνια έρευνα στο τμήμα μας, στο τμήμα Βιολογικών Σπουδών του Πανεπιστημίου Κύπρου δεικνύει δύο τουλάχιστον πιθανούς τρόπους καταστροφής των ποδοκυττάρων. Μεταλλαγμένες αλυσίδες α3/α4/α5 του κολλαγόνου 4 ενεργοποιούν τον μηχανισμό απόκρισης αδιπλωτών πρωτεϊνών (=unfolded protein response) και μεταφέρονται στα ποδοκύτταρα όπου κατακρατούνται και δεν αποβάλλονται. Αυτό οδηγεί στην απόπτωση σταδιακά των ποδοκυττάρων με σύντηξη των ποδοειδών προσεκβολών, αποκόλληση τους από τις βασικές σπειραματικές μεμβράνες με αποτέλεσμα την ανάπτυξη λευκωματουρίας χρόνιας νεφρικής βλάβης και εστιακής σπειραματοσκληρυνσης. Παράλληλα η τυχαία συγκληρονόμηση άλλων τροποποιητικών γονιδίων, ιδιαίτερα αυτών των σχισμοειδών διαφραγμάτων όπως η νεφρίνη NEPH3-V353V variant και η ποδοκίνη NPHS2-R229Q, φαίνεται να ενδυναμώνουν τις αποπτωτικές τάσεις των ποδοκυττάρων, οδηγώντας το σπείραμα σε χρόνια νεφρική βλάβη.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο συστηματικός έλεγχος των ούρων σε κάθε ασθενή μας με μια ταινία ανίχνευσης αίματος και πρωτεΐνης πρέπει να είναι πάντοτε μέρος μιας ολοκληρωμένης εξέτασης και επιτρέπει την ορθή διαπίστωση μικροσκοπικής αιματοουρίας ± λευκωματουρίας στους ασθενείς μας. Σε άτομα με συνεχή μικροσκοπική αιματοουρία όπου οι συνηθισμένες αιτίες έχουν αποκλεισθεί, επιβάλλεται η μελέτη για πιθανή ύπαρξη κληρονομικής οικογενούς αιματοουρίας με καταγραφή του οικογενειακού δέντρου και εξέταση των ούρων συγγενικών προσώπων. Αυτή η προσέγγιση συχνά αποκαλύπτει νέες οικογένειες με κληρονομική μικροσκοπική αιματοουρία τα μέλη των οποίων πρέπει να γίνει κατανοητό ότι διατρέχουν ένα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΑ σε κάποιο στάδιο της ζωής τους.

Η έγκαιρη παραπομπή τέτοιων οικογενειών και ασθενών σε εξειδικευμένες νεφρολογικές κλινικές όπως η δική μας στη Λευκωσία, Κύπρο, με πρόσβαση σε μοντέρνες τεχνικές Μοριακής Γενετικής επιτρέπει σήμερα μια ορθή και έγκαιρη διάγνωση ασθενών με οικογενή αιματοουρία. Αυτό βοηθάει σημαντικά στην πρόληψη και καλύτερη αντιμετώπιση της ΧΝΑ.

MCD, FSGS: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μιλτιάδης Γερόλυμος

Νεφρολόγος, Επικουρικός Επιμελητής Β΄,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα

Νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων (Minimal Change Disease, MCD)

Η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων (MCD) αποτελεί τη συχνότερη αιτία νεφρωσικού συνδρόμου στα παιδιά. Ειδικότερα το 90% των περιπτώσεων αναφέρεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών. Επιπλέον, η MCD ευθύνεται για το 10 - 15% των περιπτώσεων νεφρωσικού συνδρόμου σε ενήλικες [1].

Η παθογένεια της νόσου σχετίζεται με βλάβη στο φραγμό του σπειραματικού τριχοειδούς που οφείλεται στην παρουσία κάποιου παράγοντα, πιθανά κυτταροκίνης ή κυτταροκινών, που ευρίσκεται στην κυκλοφορία και παράγεται με τη μεσολάβηση των T-λεμφοκυττάρων. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες ενοχοποιούνται δύο κυτταροκίνες, η ιντερλευκίνη-13 (IL-13) και η Αηγιοροϊετίνη-like 4 (ANGPTL4). Η βλάβη που προκαλείται από τους παράγοντες αυτούς αφορά σε απώλεια του αρνητικού φορτίου της επιφάνειας της βασικής μεμβράνης του σπειράματος και της φυσιολογικής δομής της διηθητικής σχισμής [2].

Η ιστοπαθολογική εξέταση του νεφρικού ιστού ασθενών με MCD στο οπτικό μικροσκόπιο δεν παρουσιάζει αξιοσημείωτα ευρήματα. Επίσης, στον ανοσοφθορισμό κατά κανόνα δεν ανευρίσκονται ανοσοεναποθέσεις εκτός από λίγες περιπτώσεις με εναπόθεση IgM ή C1q. Αντίθετα, στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο χαρακτηριστική είναι η εικόνα της διάχυτης σύντηξης των ποδοειδών προσεκβολών [1]. Στα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου στα παιδιά περιλαμβάνεται κατά κύριο λόγο το νεφρωσικό σύνδρομο το οποίο στους ενήλικες μπορεί να συνυπάρχει με αρτηριακή υπέρταση, θρομβώσεις και οξεία νεφρική βλάβη [2].

Η πρόγνωση της νόσου είναι καλή και η MCD δεν καταλήγει σε νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, η κλινική πορεία χαρακτηρίζεται από υφέσεις και υποτροπές ειδικά όταν η νόσος εμφανίζεται σε μικρή ηλικία. Οι υποτροπές είναι συχνές και αφορούν περίπου τα 2/3 των παιδιών και το 30 - 50% των ενηλίκων. Παραταύτα, λιγότερο από το 5% των παιδιών με MCD παρουσιάζουν ακόμα υποτροπές κατά την ενηλικίωσή τους. Στις περιπτώσεις όπου η υποτροπή του νεφρωσικού συνδρόμου εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της μείωσης της χορηγούμενης δόσης κορτικοστεροειδών, η κατάσταση χαρακτηρίζεται ως κορτικοεξαρτώμενο νεφρωσικό σύνδρομο [3]. Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι τα κορτικοστεροειδή. Η αρχική δόση των κορτικοστεροειδών στους ενήλικες είναι συνήθως 1 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως. Η δόση αυτή μειώνεται προοδευτικά και η αγωγή ολοκληρώνεται σε 3 έως 4 μήνες, αν και ορισμένες μελέτες έχουν δείξει καλύτερη αποτελεσματικότητα όσον αφορά στη διατήρηση της ύφεσης του νεφρωσικού συνδρόμου με την ολοκλήρωση της αγωγής στους 6 μήνες [4]. Στην αγωγή αυτή ανταποκρίνεται περίπου το 75% των ενηλίκων και πάνω από το 90% των παιδιών με MCD [1]. Σε περίπτωση πολλαπλών υποτροπών θέση στη θεραπευτική αγωγή έχει και η χορήγηση κυκλοσπορίνης σε δόση που προσαρμόζεται με στόχο την επίτευξη επιπέδων C0 μεταξύ 50 και 125 ng/ml. Για την αντιμετώπιση του νεφρωσικού συνδρόμου στην MCD έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί η levamisole καθώς και το tacrolimus και το MMF με καλά αποτελέσματα [3]. Ως τελευταίο θεραπευτικό μέσο μπορεί να χορηγηθεί κυκλοφωσφαμίδη από του στόματος για περίοδο 12 εβδομάδων σε δόση 2 mg/kg βάρους σώματος [5].

Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (Focal Segmental Glomerulosclerosis, FSGS)

Η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS) αποτελεί περισσότερο ένα ιστολογικό πρότυπο σπειραματικής βλάβης παρά μια συγκεκριμένη νόσο [6]. Ο όρος εστιακή αναφέρεται στο ότι οι βλάβες περιορίζονται σε <50% των σπειραμάτων, ενώ ο όρος τμηματική αναφέρεται στο ότι μόνο ένα τμήμα του προσβεβλημένου σπειράματος εμφανίζει σκληρυντικές αλλοιώσεις ενώ το υπόλοιπο εμφανίζεται φυσιολογικό [2].

Η FSGS αποτελεί μια από τις πιο συχνές αιτίες πρωτοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου στους ενήλικες [7]. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις αύξησης της συχνότητας εμφάνισής της σε παγκόσμιο επίπεδο [6], ενώ μεγαλύτερη νοσηρότητα παρατηρείται στους αфроαμερικανούς και λατινοαμερικανούς [2]. Αποτελεί δε, την πρώτη αιτία τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας που οφείλεται σε σπειραματονεφρίτιδες στις ΗΠΑ.

Η FSGS ταξινομείται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Στην πρωτοπαθή μορφή της νόσου η σπειραματική βλάβη εντοπίζεται στα ποδοκύτταρα και προκαλείται από κυκλοφορούντες παράγοντες που αυξάνουν τη διαβατότητα του φραγμού του σπειραματικού τριχοειδούς. Ως τέτοιοι πιθανοί παράγοντες έχουν αναγνωρισθεί η cardiotrophin-like cytokine 1 και ο soluble urokinase receptor (suPAR) [8].

Παράγοντες που θεωρείται ότι ευθύνονται για τη δευτεροπαθή μορφή της FSGS είναι ορισμένα φάρμακα (ηρωίνη, ιντερφερόνη, λίθιο, παμιδρονάτη), λοιμώξεις από ιούς (HIV, CMV, παρβοϊό B19), καταστάσεις που σχετίζονται με δομικές και λειτουργικές διαταραχές των σπειραμάτων (μειωμένη νεφρική μάζα, αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία, χρήση αναβολικών στεροειδών) και τέλος γενετικές διαταραχές της σύνθεσης δομικών μορίων του φραγμού του σπειραματικού τριχοειδούς (μεταλλάξεις των NPHS1 της νεφρίνης, NPHS2 της ποδοσίνης, ACTN-4 της ακτινίνης, TRPC6 του κατιοντικού διαύλου κ.α.) [9].

Οι παραπάνω διαταραχές έχουν ως συνέπεια την αποδιοργάνωση του κυτταρικού σκελετού της ακτίνης με τελικό αποτέλεσμα τη σύντηξη των ποδοειδών προσεκβολών. Επιπλέον, συμβαίνει μείωση του αριθμού των ποδοκυττάρων μέσω μηχανισμών απόπτωσης ή αποκόλλησής τους από τη βασική μεμβράνη με αποτέλεσμα την απώλεια της δομικής στήριξης του αγγειώδους σπειράματος. Η βλάβη αυτή ενώ αρχικά εντοπίζεται σε περιορισμένο αριθμό ποδοκυττάρων στη συνέχεια επεκτείνεται στα παρακείμενα ποδοκύτταρα με τελικό αποτέλεσμα τη βλάβη ολόκληρου του σπειράματος [2].

Η ιστοπαθολογική εξέταση του νεφρικού ιστού των ασθενών με FSGS είναι ετερογενής καθώς παρουσιάζει ποικιλία μορφολογικών χαρακτηριστικών βάσει των οποίων η FSGS ταξινομείται σε συγκεκριμένους τύπους (Πίνακας 1). Στο οπτικό μικροσκόπιο παρατηρείται συσσώρευση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας που αποφράσει τα τριχοειδή ενός τμήματος του αγγειώδους σπειράματος, ενώ συνήθως συνυπάρχει και σύμπτυση μεταξύ της κάψας του Bowman και μιας περιφερικής τριχοειδικής αγκύλης. Στον ανοσοφθορισμό παρατηρείται συχνά εστιακή και τμηματική κοκκώδης εναπόθεση IgM και C3. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο χαρακτηριστική είναι η παρουσία διάχυτης σύντηξης των ποδοειδών προσεκβολών [6, 10].

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου περιλαμβάνουν την πρωτεϊνουρία, την αρτηριακή υπέρταση, τη μικροσκοπική αιματοουρία καθώς και σε ορισμένες περιπτώσεις την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας [10]. Όσον αφορά στη λευκωματουρία, νεφρωσικό σύνδρομο παρατηρείται στο 50 - 70% των ενηλίκων κατά τη διάγνωση της νόσου και στο 70 - 90% των παιδιών ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς εμφανίζονται με ασυμπτωματική πρωτεϊνουρία. Οι ασθενείς με δευτεροπαθή FSGS παρουσιάζουν συχνότερα πιο ήπια νόσο με μικρότερου βαθμού λευκωματουρία και απουσία οιδημάτων ενώ συνήθως δεν ανταποκρίνονται στην ανοσοκατασταλτική αγωγή αλλά τελικά εμφανίζουν καλύτερη πρόγνωση [2].

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της FSGS

Κλασική FSGS, μη αλλιώς καθοριζόμενη (Classic FSGS) Όπως περιγράφεται στο κείμενο
Περιπουλαίος τύπος (Perihilar lesion) Πάνω από το 50% των σπειραμάτων παρουσιάζουν υαλίνωση και ίνωση που εντοπίζεται στην περιοχή του αγγειακού πόλου
Κυτταρικός τύπος (Cellular type) Συνοπάρχει ενδοτριχοειδική υπερκυτταροβρίθεια
Ρικνωτικός τύπος (Collapsing type of FSGS) Τουλάχιστον 1 σπείραμα παρουσιάζει ολική ίνωση με συνοδό ποδοκυτταρική υπερπλασία και υπερτροφία
Τύπος με αλλοίωση κορυφής (Tip lesion) Τουλάχιστον μία τμηματική βλάβη περιλαμβάνει το σωληναριακό πόλο

Η πρόγνωση της FSGS ποικίλει. Παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της νόσου σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας αποτελούν ο βαθμός της λευκωματουρίας κατά τη διάγνωση, η μαύρη φυλή και η παρουσία έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Καθώς μόνο το 5 - 25 % των ασθενών παρουσιάζουν αυτόματα ύφεση της λευκωματουρίας, η επιμονή της λευκωματουρίας και η μη ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική αγωγή καθορίζουν την πορεία της νόσου [11, 12] Η ύφεση της λευκωματουρίας έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την πρόγνωση [11, 13, 14] καθώς ασθενείς με πρωτεϊνουρία < 3.5 g παρουσιάζουν νεφρική επιβίωση > 80% στη δεκαετία [10]. Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά που έχουν συσχετιστεί με δυσμενή κλινική πορεία αποτελούν η ρικνωτική μορφή της νόσου (collapsing type) και η παρουσία σημαντικού βαθμού ίνωσης του διαμεσοσωληναριακού χώρου. Αντίθετα ο τύπος της νόσου με αλλοίωση της κορυφής (tip lesion) θεωρείται ότι παρουσιάζει καλύτερη πρόγνωση [11].

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης εξαρτάται από το εάν πρόκειται για την πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή μορφή της νόσου δεδομένου του ότι στην τελευταία, η αντιμετώπιση αφορά κατά κύριο λόγο στην αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας (π.χ. μείωση βάρους σε FSGS από παχυσαρκία). Η θεραπεία των ασθενών με πρωτοπαθή FSGS και νεφρωσικό σύνδρομο περιλαμβάνει τα γενικά μέτρα αντιμετώπισης του νεφρωσικού συνδρόμου με χορήγηση α-MEA, στατινών και μείωση της πρόσληψης πρωτεϊνών μαζί με χορήγηση κορτικοστεροειδών (πρεδνιζολόνη 1mg/kg βάρους σώματος για 8 εβδομάδες με σταδιακή μείωση για διάστημα 6 μηνών) [2]. Υποτροπή του νεφρωσικού συνδρόμου συμβαίνει στο 25 - 36% των ασθενών με αρχικά πλήρη ύφεση και περίπου στο 50% των ασθενών με μερική ύφεση του νεφρωσικού συνδρόμου μετά τη διακοπή των κορτικοστεροειδών [14]. Στην περίπτωση υποτροπής μπορεί να επαναληφθεί η χορήγηση ενός νέου κύκλου με πρεδνιζολόνη ή μπορεί να χορηγηθούν κατά προτίμηση κυκλοσπορίνη ή κυκλοφωσφαμίδη ή MMF [14]. Η κυκλοσπορίνη φαίνεται ότι κατέχει ιδιαίτερη θέση στην αντιμετώπιση της FSGS διότι εμφανίζει αντιπρωτεϊνουρική δράση, μέσω σταθεροποίησης του κυτταροσκελετού των ποδοκυττάρων, η οποία συμβαίνει λόγω παρεμπόδισης της αποφωσφορυλίωσης της συναπτοποδίνης από την κυκλοσπορίνη [9].

Βιβλιογραφία

1. Comprehensive Clinical Nephrology, J. Feehally, 3rd edition, 2007.
2. Jefferson JA, Alpers CE, Shankland SJ. Podocyte Biology for the Bedside. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(5): 835-845.
3. Hodson EM, Alexande SI. Evaluation and management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(2): 145-150.
4. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17;(4): CD001533.
5. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children *Cochrane Database of Syst Rev* 2010, (11): CD003594.
6. Comprehensive Clinical Nephrology, J. Floege, 4th edition, 2010.
7. Kitiyakara C, Kopp JB, Eggers P. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23(2): 172-182.
8. D'Agati VD. Pathobiology of focal segmental glomerulosclerosis: new developments. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21 (3): 243-250.
9. Meyrier A. Focal and segmental glomerulosclerosis: multiple pathways are involved. *Semin Nephrol* 2011; 31(4): 326-332.
10. Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 Suppl 3: 68-73.
11. Pollak MR. Focal segmental glomerulosclerosis: recent advances. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17 (2):138-142.
12. Sorof JM, Hawkins EP, Brewer ED, Boydston II, Kale AS, Powell DR. Age and ethnicity affect the risk and outcome of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1998; 12 (9): 764-768.
13. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (8): 2169-2177.
14. Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 (11): 1769-1776.

ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΝΟΣΟΥ ΕΛΑΧΙΣΤΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ: IGM ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ C1q ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Ιωάννα Ρέβελα

Νεφρολόγος, Κλινική «City Clinic», Αθήνα

Η IgM νεφροπάθεια και η C1q νεφροπάθεια είναι δύο οντότητες που συχνά θεωρούνται ως γέφυρα μεταξύ Νόσου Ελαχίστων Αλλοιώσεων (NEA) και Εστιακής Τμηματικής Σπειραματοσκλήρυνσης (ΕΤΣΣ). Συνήθως εκδηλώνονται με νεφρωσικό σύνδρομο και παρουσιάζουν μόνο ελάχιστες αλλαγές στο οπτικό μικροσκόπιο. Ίσως αντιπροσωπεύουν παραλλαγές της NEA ή ΕΤΣΣ, αλλά κάποιοι υποστηρίζουν ότι αποτελούν ξεχωριστές καταστάσεις. Η παθολογία των δύο αυτών σπειραματονεφριτίδων δεν είναι ιδιαίτερα καθορισμένη. Πάντως τα ευρήματα δείχνουν ότι όσον αφορά την πρόγνωση και τη θεραπεία, είναι πιο κοντά στην ΕΤΣΣ παρά στην NEA.

IgM νεφροπάθεια

Η IgM νεφροπάθεια (IgMN) περιγράφηκε αρχικά το 1978 από δύο ανεξάρτητες ομάδες ερευνητών (Cohen and Border και συνεργάτες, Bhasin και συνεργάτες). Ο επιπολασμός της IgMN στις νεφρικές βιοψίες ποικίλει από 2 % μέχρι 18.5 % στα διάφορα άρθρα. Η οπτική μικροσκοπήση και ο ανοσοφθορισμός είναι υποχρεωτικά για τη διάγνωση της IgMN.

Στο οπτικό μικροσκόπιο τα μορφολογικά ευρήματα ποικίλλουν από ήπιου μέχρι μέτριου βαθμού υπερκυτταρικότητα στο μεσάγγειο, αλλά σταθερό εύρημα είναι η μεσαγγειακή υπερπλασία. Τα ανοσοιστολογικά χαρακτηριστικά είναι η παρουσία της IgM ως αποκλειστικής ή κυρίαρχης ανοσοσφαιρίνης στο μεσάγγειο, διάχυτα (όλων των σπειραμάτων) ή ολικά (όλου του σπειράματος). Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο υπάρχουν μικρές πυκνές εναποθέσεις στο μεσάγγειο που συνοδεύονται από αύξηση τόσο των μεσαγγειακών κυττάρων όσο και της μεσαγγειακής ουσίας. Σε περιπτώσεις με βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο παρατηρείται εξάλειψη ποδοκυττάρων προσεκβολών των επιθηλιακών κυττάρων.

Κλινικά παρουσιάζεται με νεφρωσικό σύνδρομο, ωστόσο στις γυναίκες συνήθως εκδηλώνεται με αιματουρία ή λευκωματουρία μη νεφρωσικού επιπέδου. Η υπέρταση παρατηρείται περίπου στο 30% των ασθενών.

Η παθογένεια της IgMN παραμένει αδιευκρίνιστη, ωστόσο θεωρείται ότι συμμετέχει σ' αυτήν η ανώμαλη λειτουργία των T- κυττάρων ή η διαταραχή στην κάθαρση ανοσοσυμπλεγμάτων από τα μεσαγγειακά κύτταρα.

Η IgMN αντιμετωπίζεται παρόμοια όπως η NEA ή η ΕΤΣΣ. Τα κορτικοειδή αποτελούν την επικρατούσα θεραπεία, αλλά η ανταπόκριση είναι λιγότερο συχνή σε σχέση με NEA.

Η πρόγνωση της σε σχέση με τη NEA είναι χειρότερη. Το ένα τέταρτο των ασθενών με IgMN εμφανίζει έκπτωση νεφρικής λειτουργίας και εξελίσσεται σε τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο.

Βιβλιογραφία

1. Cohen AH, Border WA, Glassock RJ. Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposit. Lab Invest 1978;38:610-9.
2. Bhasin HK, Auelo JG, Nayak R, Esparza AR. Mesangial proliferative glomerulonephritis. Lab Invest 1978; 39:21- 9.
3. Myllymaki J, Saha H, Mustonen J, Helin H, Pasternack A. IgM nephropathy: Clinical picture and long term prognosis. Am J Kidney Dis 2003;41:343-50.

4. Mubarak M, Kazi JI, Shakeel S, Lanewala A, Hashmi S, Akhter F. Clinicopathologic characteristics and steroid response of IgM nephropathy in children presenting with idiopathic nephrotic syndrome. *APMIS*. 2011;119(3):180-6.

C1q νεφροπάθεια

Η C1q νεφροπάθεια περιγράφηκε αρχικά από τους Jennette και Hipp in 1985 σαν ξεχωριστή οντότητα με τα εξής διαγνωστικά κριτήρια (1) απουσία κλινικών και ορολογικών ενδείξεων ΣΕΛ και (2) επικρατούσα ή συνεπικρατούσα χρώση C1q στον ανοσοφθορισμό με κατανομή στο μεσάγγειο.

Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν επιπολασμό της νόσου από 0.2 μέχρι 16% και φαίνεται να είναι υψηλότερος στις νεφρικές βιοψίες παιδιών με νεφρωσικό σύνδρομο και επίμονη πρωτεϊνουρία.

Η C1q νεφροπάθεια τυπικά εκδηλώνεται με ασυμπτωματική λευκωματουρία ή νεφρωσικό σύνδρομο σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί ως νεφρικό σύνδρομο ή μόνο με μικροσκοπική αιματοουρία. Η παρουσία υπέρτασης ή η έκπτωση νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάγνωση είναι επίσης συχνή.

Η ιστολογική εικόνα της C1q νεφροπάθειας ποικίλλει. Στο οπτικό μικροσκόπιο μπορεί να μην υπάρχουν σπειραματικές αλλοιώσεις αλλά μόνο εστιακή σπειραματοσκλήρυνση ή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Στον ανοσοφθορισμό, η C1q χρώση είναι επικρατούσα ή συνεπικρατούσα στο μεσάγγειο. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο συνήθως παρουσιάζονται καλώς σχηματισμένες μεσαγγειακές εναποθέσεις που επιβεβαιώνουν και τη διάγνωση.

Ο ακριβής μηχανισμός που οδηγεί σε εναπόθεση της C1q στο μεσάγγειο και ο μηχανισμός με τον οποίο η εναπόθεση αυτή οδηγεί στη νόσο, παραμένουν ανεξήγητοι.

Τα κορτικοειδή παραμένουν η επικρατούσα αγωγή, αλλά οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία. Όσες με μεθυλπρεδνιζολόνη είναι αποτελεσματικές σε ασθενείς με κορτικοαντοχή. Η κυκλοφωσφαμίδη, η αζαθειοπρίνη, το MMF, το τακρόλιμους, και η ριτουξιμάμπη έχουν δοκιμασθεί ξεχωριστά ή σε συνδυασμό με κορτικοειδή σε διάφορες μελέτες παρουσιάζοντας κάποια αποτελέσματα. Δυστυχώς δεν υπάρχουν προοπτικές ελεγχόμενες δημοσιευμένες μελέτες που να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας στην C1q νεφροπάθεια.

Βιβλιογραφία

1. Jennette JC, Hipp CG: C1q nephropathy: A distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 6 : 103 -110, 1985.
2. Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB, Nasr S, Seigle RL, Valeri AM, D'Agati VD: C1q nephropathy: A variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 64: 1232-1240, 2003.
3. Iskandar SS, Browning MC, Lorentz WB: C1q nephropathy: A pediatric clinicopathologic study. *Am J Kidney Dis* 18 : 459 -465, 1991.
4. Kersnik Levart T, Kenda RB, Avguštin Čavić M, Ferluga D, Hvala A, Vizjak A: C1q nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 20 : 1756 -1761, 2005.

ΜΕΜΒΡΑΝΟΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ C3 ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Σοφία Λιονάκη

Επιμελήτρια Β΄, Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΛΑΪΚΟ», Αθήνα

Η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα αντιπροσωπεύει περισσότερο ένα τύπο σπειραματικής βλάβης παρά μια συγκεκριμένη νόσο και παρατηρείται σε συνδυασμό με διάφορα νοσήματα. Χαρακτηρίζεται από μεσαγγειακή υπερπλασία με επέκταση και λοβίωση των σπειραματικών θυσάνων και διπλή παρυφή των σπειραματικών μεμβρανών. Η ταξινόμηση της μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας έχει πρόσφατα τροποποιηθεί, με την κατηγοριοποίηση να στηρίζεται στα ευρήματα του ανοσοφθορισμού και με αιτιοπαθογενετική κατά βάση προσέγγιση. Σε αντιδιαστολή, η παλαιότερη ταξινόμηση στηριζόταν κυρίως στην μορφολογία και τα ευρήματα του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου.

Ιστοπαθολογία

Τα ευρήματα του οπτικού μικροσκοπίου είναι χαρακτηριστικά και περιλαμβάνουν γενικευμένες αλλαγές στα σπειράματα. Εκτός από το γεγονός ότι εμφανίζουν ολική μεγέθυνση, με διάχυτη αύξηση της κυτταρικότητας του σπειραματικού θυσάνου, τα σπειράματα χαρακτηρίζονται από ένα συγκεκριμένο πρότυπο λοβίωσης. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της κυτταρικότητας μέσα σε καθένα ξεχωριστό σπειραματικό λόβιο με αποτέλεσμα περεταιίρω επέκταση της λοβίωσης. Η υπερκυτταρικότητα είναι επίσης καθολική, αφορά όλα τα τμήματα του σπειραματικού θυσάνου και σε παρόμοιο βαθμό. Οι χρώσεις periodic acid-schiff και silver methenamine αναδεικνύουν την πάχυνση των σπειραματικών μεμβρανών και την διπλή παρυφή τους, η οποία είναι ένα αρκετά συχνό εύρημα. Ενίοτε, η διπλή αυτή παρυφή αναπαριστά διπλασιασμό της σπειραματικής βασικής μεμβράνης, ενώ κατά τόπους γίνεται ιδιαίτερα πολύπλοκη με πολλαπλά εκκολπώματα και προεκβολές. Ο αυλός των σπειραματικών τριχοειδών οδηγείται σε διάχυτη σμίκρυνση λόγω της μεγάλης αύξησης της μεσαγγειακής ουσίας και την προαναφερόμενη πάχυνση των σπειραματικών τοιχωμάτων. Γενικά ωστόσο, οι υπενδοθηλιακές εναποθέσεις συνεισφέρουν ελάχιστα στην στένωση αυτή των τριχοειδικών αυλών. Μηννοειδείς σχηματισμοί παρατηρούνται στο 10% των περιπτώσεων. Είναι γενικά μικροί και έχουν εστιακή εντόπιση. Σύμφωνα με τα ευρήματα του ανοσοφθορισμού διακρίνουμε την μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα σε δύο βασικές κατηγορίες: την Ig+C3+ και την C3+. Μια τρίτη κατηγορία, η Ig-C3-, ουσιαστικά περιορίζεται σε κάποιες περιπτώσεις χρόνιας θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας και de novo χρόνιας μεταμοσχευτικής σπειραματοπάθειας. Η κατηγορία Ig+C3+ διαιρείται περεταιίρω με βάση την δομή της Ig: μονοκλωνική IgG βαρειών αλύσεων, ή ελαφρών αλύσεων (νόσος βαρειών ή ελαφρών αλύσεων αντίστοιχα), ή πολυκλωνική IgG (όπως σε κάποιες περιπτώσεις σπειραματονεφρίτιδας του συστηματικού ερυθθηματώδους λύκου). Η κατηγορία που είναι αποκλειστικά C3+, περιλαμβάνει την κλασική μορφή της νόσου των πυκνών ενδομεμβρανωδών εναποθέσεων, (Dense deposit disease ή τύπος II με την προηγούμενη ταξινόμηση) και λέγεται C3 νεφροπάθεια.

Ταξινόμηση και παθογένεια

Η πρόσφατη ταξινόμηση της μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας βασίζεται στα ευρήματα του ανοσοφθορισμού και προέκυψε ως αποτέλεσμα των επιτευγμάτων στο τομέα της κατανόησης της παθογενετικής διαδικασίας της νόσου. Η παλαιότερη ταξινόμηση, με τους τύπους μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας I, II, και III, που στηριζόταν στην μορφολογία που αναδεικνύει η ηλεκτρονική μικροσκοπία, είχε συχνά ως αποτέλεσμα την αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των επιμέρους μορφών. Η νεότερη ταξινόμηση, διακρίνει δύο

κυρίως τύπους μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας, με βάση τον παθογενετικό μηχανισμό πρόκλησης της βλάβης, i/ μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων, και ii/ μέσω του συμπληρώματος.

Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων

Η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων, είναι ουσιαστικά αποτέλεσμα χρόνιου αντιγονικού ερεθισμού και συνεχούς παρουσίας ανοσοσυμπλεγμάτων στην κυκλοφορία. Αυτό συνήθως συσχετίζεται με μια συγκεκριμένη αιτία, όπως οι χρόνιες λοιμώξεις, τα αυτοάνοσα νοσήματα, και οι μονοκλωνικές γαμμαπάθειες. Ως εκ τούτου, ο πρωταρχικός στόχος στις περιπτώσεις αυτές, είναι να ανευρεθεί η υποκείμενη αιτία που συσχετίζεται με την γένεση των κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων. Σκόπιμο είναι να αποκλειστούν βακτηριακές, μυκητιασικές, παρασιτικές λοιμώξεις, καθώς και ιογενείς, όπως οι ΗCV και ΗΒV. Επίσης, αυτοάνοσα νοσήματα, όπως το σύνδρομο Sjogren και συστηματικός ερυθηματώδης λύκος ή και σπανιότερα αίτια σχετιζόμενα με κακοήθειες όπως τα μη Hodgkin λεμφώματα, το μελάνωμα και τέλος η ανεπάρκεια της α1 αντιθρυψίνης. Στις περιπτώσεις αυτές η ενεργοποίηση του συμπληρώματος συμβαίνει μέσω της κλασικής οδού, γεγονός το οποίο κλινικά αντανακλάται στην φυσιολογική ή και ελαφρά μειωμένη συγκέντρωση του C3 στον ορό, και την μειωμένη συγκέντρωση του C4.

Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα μέσω του συμπληρώματος

Η κατηγορία αυτή είναι λιγότερο συχνή από την προηγούμενη και είναι αποτέλεσμα της απορύθμισης και παρατεταμένης ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος. Η εναπόθεση προϊόντων του συμπληρώματος κατά μήκος των τοιχωμάτων των σπειραματικών τριχοειδών όπως και στην περιοχή του μεσαγγείου αποτελεί τον βασικό μηχανισμό σ' αυτή την μορφή της νόσου. Αυτό αναδεικνύεται κατ' αρχήν από τον ανοσοφθορισμό, όπου φαίνεται η απουσία ανοσοσφαιρινών από το μεσάγγειο και τα σπειραματικά τριχοειδή, ενώ η παρουσία της χρώσης για το C3 είναι ιδιαίτερα έντονη. Η χρήση του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου από την άλλη, περαιτέρω κατηγοριοποιεί τις περιπτώσεις αυτές σε νόσο των πυκνών εναποθέσεων, C3 νεφροπάθεια και CFHR5 νεφροπάθεια. Όπως προαναφέρθηκε, στις περιπτώσεις μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας μέσω του συμπληρώματος ενεργοποιείται η εναλλακτική οδός του συστήματος και γι αυτό συνήθως παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα C3 και φυσιολογικά επίπεδα C4 στον ορό των ασθενών αυτών. Ωστόσο, τα φυσιολογικά επίπεδα των C3 και C4 δεν αποκλείουν την νόσο, ενώ δεν είναι σπάνιο να ανευρεθεί φυσιολογική συγκέντρωση C3 σε ασθενείς με νόσο πυκνών εναποθέσεων ή C3 νεφροπάθεια.

Νόσος των πυκνών εναποθέσεων: Πρόκειται για σπάνια μορφή μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας (τύπος II σύμφωνα με την προηγούμενη ταξινόμηση). Τα ευρήματα του οπτικού μικροσκοπίου είναι ποικίλα και περιλαμβάνουν λοβιώδη διαμόρφωση των σπειραμάτων ή και σπειραματική σκλήρυνση, μεσαγγειακή υπερκυτταρικότητα, πρότυπο ως επί μεμβρανώδους σπειραματοπάθειας, μηνοειδική σπειραματονεφρίτιδα, νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων, και εστιακή σπειραματοσκλήρυνση. Υπερπλαστικές βλάβες δεν είναι πάντα παρούσες, και γι αυτό το λόγο θεωρείται ότι η ονομασία «νόσος των πυκνών εναποθέσεων» είναι περισσότερο αντιπροσωπευτική από την παλαιότερη μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα τύπου II. Ο νεότερος, χαρακτηρισμός δε, δίνει έμφαση στο κύριο στοιχείο της μορφής αυτής που είναι οι πυκνές ενδομεμβρανικές εναποθέσεις, που αναδεικνύονται με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Επιπρόσθετα, μεσαγγειακή υπερκυτταρικότητα ή και σκλήρυνση διαφόρων βαθμών μπορεί να παρατηρηθεί, αν και γενικά είναι λιγότερο συχνή από ότι σε άλλες μορφές μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας.

C3 νεφροπάθεια: Η C3 νεφροπάθεια όπως και η νόσος των πυκνών εναποθέσεων είναι στις περισσότερες περιπτώσεις αποτέλεσμα εκσεσημασμένης ενεργοποίησης της

εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος λόγω της ύπαρξης μεταλλάξεων στις πρωτεΐνες, που ρυθμίζουν το σύστημα του συμπληρώματος, ή την παρουσία αντισωμάτων που παρεμβαίνουν στη λειτουργία των πρωτεϊνών αυτών. Έτσι, η C3 νεφροπάθεια έχει περιγραφεί σε περιπτώσεις μονοκλωνικής γαμμαπάθειας αλλά και κληρονομικών παθήσεων λόγω μεταλλάξεων στο γόνιο CFHR5 (CFHR5 νεφροπάθεια) καθώς και σε παρουσία της μετάλλαξης που προάγει την παραγωγή του υβριδίου CFHR1-CFHR3.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Silva FG et al. (2007) Membranoproliferative glomerulonephritis, In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds) *Heptinstall's pathology of the kidney*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 253-273.
2. Fervenza FC, Sethi S, Glassock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Dec;27(12):4288-94.
3. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y et al. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int*. 2012 Aug;82(4):465-73. Sethi S, Nester CM, Smith RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int*. 2012 Mar;81(5):434-4.
4. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol*. 2011 Jul;31(4):341-8.

ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ: MGUS, ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Δήμητρα Μπαχαράκη

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

Υπάρχουν πολλές αιματολογικές παθήσεις οι οποίες οδηγούν στην παραγωγή μιας μονοκλωνικής γαμμαπάθειας, κάτω από τον όρο Πλασματοκυτταρικές Δυσκρασίες (ΠΔ): Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αδιευκρίνιστης Σημασίας (Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)), Μονοκλωνική Β κυτταρική Λεμφοκυττάρωση, Μονοκλωνική Πλασματοκυττάρωση, Λέμφωμα, Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία, Μακροσφαιριναιμία Waldenström, Πλασματοκύττωμα, Πλασματοκυτταρική Λευχαιμία και Πολλαπλούν Μυέλωμα (ΠΜ). Το MGUS θεωρείται μια ασυμπτωματική Πλασματοκυτταρική Δυσκρασία η οποία ανευρίσκεται στο 4,2 του ενήλικα πληθυσμού > 50 ετών. Είναι δυνατόν να εξελιχθεί σε συμπτωματική νόσο με δύο μηχανισμούς. Είτε με πολλαπλασιασμό του πλασματοκυτταρικού κλώνου, οπότε προκύπτει Πολλαπλούν Μυέλωμα ή άλλο λεμφοπλασματοκυτταρικό νεόπλασμα. Είτε μέσω βλάβης οργάνου, η οποία προκαλείται από την μονοκλωνική πρωτεΐνη, όπως συμβαίνει στην Αμυλοειδωδη και στην Νόσο από Εναπόθεση Μονοκλωνικής Ανοσοσφαιρίνης (Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease (MIDD)).

Ο νεφρός αποτελεί κύριο όργανο στόχο των μονοκλωνικών πρωτεϊνών. 15-40% των ασθενών με ΠΜ έχουν ως πρώτη εκδήλωση την νεφρική νεφρικής λειτουργίας. Στην Μακροσφαιριναιμία Waldenström 50% των ασθενών εμφανίζουν κάποια νεφρική παθολογία, ενώ το 75% των ασθενών με AL Αμυλοείδωση παρουσιάζονται με πρωτεϊνουρία και οι μισοί εξ αυτών με κάποια έκπτωση νεφρικής λειτουργίας. Στην MIDD η συμμετοχή των νεφρών είναι καθολική με πρωτεϊουρία και νεφρική δυσλειτουργία. Οι μονοκλωνικές γαμμαπάθειες μπορεί να αφορούν την ελαφρά άλυσσο, την βαριά ή και ολόκληρη την ανοσοσφαιρίνη δίνοντας γέννεση σε διαφορετικές κλινικές οντότητες: Όσον αφορά τα δύο πρώτα την Αμυλοείδωση από ελαφρά και βαριά άλυσσο και την Νόσο από Εναπόθεση Ελαφρών ή Βαρέων Αλύσεων. Όσον αφορά το ολόκληρο μόριο μπορεί να προκύψει Κρυστοσφαιριναιμική Σπειραματονεφρίτιδα (ΣΝ), MIDD, Ανοσοτακτοειδής και Ινδοειδής ΣΝ. Είναι δυνατόν στον ίδιο ασθενή να προκύψει αλληλεπικάλυψη των παθολογοανατομικών και κλινικών οντοτήτων.

Στο πλαίσιο μιάς ΠΔ η νεφρική βλάβη μπορεί να προκύψει από μη μηχανισμούς που δεν σχετίζονται με την παθολογική ανοσοσφαιρίνη, όπως αφυδάτωση, σήψη, πνευμονοφρίτιδα, υπερασβεστιαιμία, σύνδρομο λύσης όγκου και άμεση διήθηση παρεγχύματος από πλασματοκύτταρα. Οι μηχανισμοί νεφρικής βλάβης που σχετίζονται με την παθολογική ανοσοσφαιρίνη (Immunoglobulin, Ig) είναι η κατακρήμνιση, φλεγμονή, εναπόθεση, μέσω αντισώματος και μέσω ενεργοποίησης συμπληρώματος. Οι τρεις πιο συνήθεις μορφές είναι: 1) η νεφροπάθεια από κύλινδρους, όπου κύλινδροι και κρύσταλλοι από διηθούμενα μόρια μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών μαζί με πρωτεΐνες ούρων αποφράζουν τον άπω νεφρώνα και δημιουργούν μια διάμεση νεφρίτιδα. 2) AL Αμυλοείδωση, όπου οι μονοκλωνικές ελαφρές άλυσσοι εναποτίθενται στα σπειράματα με παθολογική αναδίπλωση (β- διαμόρφωση) και 3) MIDD, στην οποία ελαφρές ή βαριές άλυσσοι ή κομμάτια αυτών αναποτίθενται σε σπειράματα ή/και στην σωληναριακή βασική μεμβράνη. Το πλήρες φάσμα των νεφρικών νοσημάτων που σχετίζεται με μονοκλωνική Ig περιλαμβάνει σχεδόν όλες τις παθολογοανατομικές μορφές. Μπορεί να προκύψει ΣΝ Μεμβρανοϋπερπλαστική, Διάχυτη Υπερπλαστική, Με Μηνοειδείς σχηματισμούς ή Κρυστοσφαιριναιμική. Είναι δυνατόν να εμφανισθεί ως Νεφρωσικό Σύνδρομο Ελαχίστων Αλλοιώσεων ή τύπου Μεμβρανώδους Σπειραματοπάθειας. Έχουν περιγραφεί

σύνδρομο Goodpasture από μονοκλωνική Ig έναντι του υπεύθυνου κολλαγονικού αντιγόνου και C3 νεφροπάθεια από Ig με ιδιότητα C3 νεφρικού παράγοντα. Ο νεφρός είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στην βλάβη από μονοκλωνικές πρωτεΐνες λόγω α) της αυξημένης νεφρικής αιμάτωσης (25% της καρδιακής παροχής), β) την ύπαρξη ειδικών υποδοχέων οι οποίοι επιτρέπουν την είσοδο ελαφρών αλύσων στα νεφρικά κύτταρα (εγγύς σωληνάριο και μεσαγγειακά) και γ) το νεφρικό περιβάλλον, στο οποίο μπορεί να ευοδωθεί η κατακρήμνιση, όπως στην νεφροπάθεια από κυλίνδρους.

Πρέπει να τονισθεί ότι οι παραπρωτεϊνικές εναποθέσεις δεν είναι συνώνυμες της παραπρωτεϊναιμίας και ανάποδα. Δεν ανευρίσκεται πάντα παραπρωτεΐνη στο αίμα ή ούρα, ενώ έχει πιστοποιηθεί η εναπόθεση, όπως σε ένα 20% ασθενών με LCDD και AL Αμυλοείδωση και σε ένα 30% ασθενών με Υπερπλαστική ΣΝ και μονοκλωνικές εναποθέσεις. Από την άλλη πλευρά οι παραπρωτεΐνες δεν συνδέονται πάντα με Πλασματοκυτταρικό Νεόπλασμα, όπως στο MGUS, MIDD και ΣΝ από μονοκλωνικές εναποθέσεις. Στην πρώτη περίπτωση στην ανίχνευση παραπρωτεΐνης συντελεί η νεώτερη διαγνωστική εξέταση ανίχνευσης ελαφρών αλύσων στο αίμα (Serum Free Light Chain, sFLC), πολύ μεγαλύτερης ευαισθησίας από την ανοσοκαθίλωση. Αυτή υπονοεί την παρουσία μονοκλωνικότητας από τον παθολογικό λόγο κ/λ ελαφριών αλύσων, ακόμη και σε παθολογική νεφρική λειτουργία, με αλλαγή των φυσιολογικών ορίων. Στην δεύτερη περίπτωση, όπου από την πλευρά του Αιματολόγου δεν προκύπτει διαγνωστικά Αιματολογική Κακοήθεια και επομένως ανάγκη Χημειοθεραπείας, αλλά ο νεφρός εμφανίζει παθολογοανατομικά βλάβη από την παραπρωτεΐνη, έρχεται η πλευρά του Νεφρολόγου ο οποίος καλείται να φροντίσει την νεφρική επιβίωση και να επιτρέψει στον ασθενή να υποβληθεί μελλοντικά σε νεφρική μεταμόσχευση. Και αυτό γιατί έχει παρατηρηθεί σε μεγάλο ποσοστό υποτροπή της μη θεραπευμένης παραπρωτεϊναιμίας στο νεφρικό μόσχευμα. Προέκυψε έτσι ο όρος Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Νεφρικής Σημασίας, σε αντιδιαστολή με το «Αδιευκρίνιστης Σημασίας» MGUS, όταν τα διαγνωστικά κριτήρια του MGUS συμπίπτουν με νεφρική προσβολή από την παραπρωτεΐνη.

Νεότερα θεραπευτικά σχήματα σε ΠΜ και AL Αμυλοείδωση, κυρίως η Μπορτεζομίδη, υπόσχονται καλλίτερη νεφρική επιβίωση. Νεώτερες διαγνωστικές μέθοδοι, πρωτεομικές και με ανάλυση laser συντελούν στην καλλίτερη διαγνωστική ανάλυση των διάφορων πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών. Η πρόγνωση της AL Αμυλοείδωσης εξαρτάται κυρίως από τον βαθμό καρδιακής προσβολής και έχουν ορισθεί νέοι βιοδείκτες για τον θεραπευτικό σχεδιασμό.

Συμπερασματικά η πρωτεϊνουρία αποτελεί σημείο νεφρικής προσβολής από Πλασματοκυτταρικές Δυσκρασίες με μεγάλο κλινικό φάσμα και χρειάζεται πρωταρχικά υψηλή κλινική υποψία για την διάγνωση αυτών. Νεώτερες διαγνωστικές εξετάσεις, νεώτερες απόψεις αντιμετώπισης και θεραπευτικά σχήματα συντελούν στην καλλίτερη επιβίωση του νεφρού και του ίδιου του ασθενή.

Βιβλιογραφία

- 1) Field-Smith A, Morgan GJ, Davies F. Bortezomid in the treatment of Multiple Myeloma. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006; 2(3): 271-279.
- 2) Sethi S, Theis JD et al. Laser Microdissection and Proteomic Analysis of Amyloidosis, Cryoglobulinemic GN, Fibrillary GN and Immunotactoid Glomerulopathy. *CJASN* 2013; 8 (6): 915-921.
- 3) Borza DB et al. Recurrent Goodpasture 's disease secondary to monoclonal IgA1-k antibody autoreactive with the α1/α2 chains of type IV collagen. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (2) : 397-406.
- 4) Barbour SJ et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits secondary to chronic lymphocytic leukemia. Report of two cases. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 0: 1-3.

- 5) Nasr SH et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009 Sep; 20 (9): 2055-64.
- 6) Fernando F. The disappearance of Idiopathic Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Nephrology Times* 2009; 12(2): 11-12.
- 7) Hutchison CA, Plant T, Drayson M, Cockwell P, Kountouri M, Basnayake K, Harding S, Bradwell AR, Mead G. serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrology* 2008; 9 (11): 1-8.
- 8) Kang SY, Suh JT, Lee HJ, Yoon HJ, Lee WI. Clinical usefulness of free light chain concentration as a tumor marker in multiple myeloma. *Ann Hematol* 2005 Sep; 84(9): 588-593.

ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ)

Λαμπρινή Μπαλτά

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β΄, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Πρέβεζας, Πρέβεζα

Παρά την φαινομενικά απλή μοριακή της αιτιολογία, η δρεπανοκυτταρική νόσος (SCD) έχει μια εξαιρετικά ποικίλη κλινική πορεία, με πολλές επιπλοκές και συμμετοχή πολλών οργάνων συμπεριλαμβανομένων των νεφρών. Ενώ πολλά άτομα δεν έχουν καμία ένδειξη νεφρικής συμμετοχής μέχρι την ενηλικίωση, άλλα αναπτύσσουν νεφρική δυσλειτουργία κατά την παιδική ηλικία ή την πρώιμη ενήλικη ζωή, με ένα σημαντικό ποσοστό τελικά να απαιτεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.

Η δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια συμπεριλαμβάνει μια σειρά από σπειραματικές και σωληναριακές αλλοιώσεις. Η κύρια όμως παθολογία της νόσου που σχετίζεται με νεφρική ανεπάρκεια είναι μια σπειραματοπάθεια, της οποίας πρώιμος δείκτης είναι η λευκωματουρία.

Η συχνότητα της λευκωματουρίας αυξάνεται με την ηλικία, κυμαίνεται περίπου στο 60% σε ασθενείς άνω των 45 ετών (40% μικροαλβουμιουρία και 20%-30% λευκωματουρία). Η μικροαλβουμιουρία μπορεί να εξελιχθεί σε λευκωματουρία, φθάνοντας και επίπεδα νεφρωσικού συνδρόμου σε ποσοστό 4%, με πολύ κακή νεφρική πρόγνωση. Σχετίζεται επίσης με υψηλότερα επίπεδα αναιμίας, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ πρωτεϊνουρίας και άλλων επιπλοκών της SCD όπως οξύ θωρακικό σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κλπ.

Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με ομόζυγο HbSS, και ετερόζυγο HbSβ0 παρουσιάζουν πιο σοβαρή νεφρική βλάβη από ό, τι τα άτομα με άλλες δρεπανοκυτταρικές αιμοσφαιρινοπάθειες (HbSHbC, HbSHbβ+) χρησιμοποιώντας κλινικούς, αιματολογικούς και βιοχημικούς δείκτες¹. Ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα HbF είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν λευκωματουρία, νεφρική ανεπάρκεια και άλλες αγγειοσποφρακτικές επιπλοκές.

Πιστεύεται ότι ο αρχικός μηχανισμός για την ανάπτυξη της σπειραματοπάθειας είναι η υπερδιήθηση και η σπειραματική υπερτροφία στους νεφρώνες του φλοιού, λόγω ισχαιμίας του μυελού από την δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων και επακόλουθης ενδονεφρικής έκκρισης ουσιών με αγγειοδιασταλτική δράση, όπως προσταγλανδινών, NO. Ένας άλλος μηχανισμός υπεύθυνος επίσης για την υπερδιήθηση θεωρείται αυτός της αιμόλυσης. Καθώς η νόσος εξελίσσεται έχουμε βλάβη της σπειραματικής εκλεκτικής διαπερατότητας και επακόλουθη αύξηση της πρωτεϊνουρίας. Η παρατεταμένη σπειραματική υπερδιήθηση οδηγεί σε σπειραματοσκλήρυνση και προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια.

Επιπλέον παράγοντες υπεύθυνοι για την σπειραματοσκλήρυνση θεωρούνται η αυξημένη παραγωγή των ROS λόγω ενεργοποίησης του καταρράκτη της φλεγμονής από τον τραυματισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων του σπειραματικού τριχοειδούς καθώς και η χρόνια έκθεση του νεφρικού σωληναριακού επιθηλίου σε υψηλά επίπεδα διηθούμενων πρωτεϊνών πλάσματος².

Ωστόσο μόνο μια μειοψηφία ασθενών με SCD αναπτύσσει λευκωματουρία και νεφρική νόσο, υποδηλώνοντας ότι στην παθογένηση της σπειραματικής βλάβης εμπλέκονται γενετικοί παράγοντες. Γενετικές μελέτες σύνδεσης έχουν αρχίσει να αποκαλύπτουν μια σειρά από πολυμορφισμούς μονονουκλεοτιδίων (SNPs) που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικής νόσου. Ειδικότερα δύο γονίδια έχουν χαρακτηριστεί ως τέτοιοι SNPs που σχετίζονται με ΧΝΝ: MYH9 και APOL1^{3,4}. Το γονίδιο MYH9 είναι πολύ συχνό (> 60 %) στους αφροαμερικανούς, σε ανθρώπους από την υποσαχάρια Αφρική, πληθυσμοί στους

οποίους η SCD είναι επίσης ιδιαίτερα συχνή. Επί του παρόντος, στην ιατρική βιβλιογραφία, τα αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με τον ρόλο των μεταλλάξεων του MYH9 ως τροποποιητή της φαινοτυπικής έκφρασης της δρεπανοκυτταρικής νεφροπάθειας είναι ανεπαρκή.

Πολλές μελέτες επίσης έχουν δείξει ότι η συνυπάρχουσα α-θαλασσαιμία σε SCD καθυστερεί την έναρξη της μικρολευκωματινουργίας, μειώνοντας την ενδοκυτταρική συγκέντρωση HbS και τον μέσο όγκο των ερυθροκυττάρων, οδηγώντας σε μειωμένη αιμόλυση⁵.

Τρεις διαφορετικοί τύποι σπειραματοπάθειας έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με SCD: Τμηματική εσιακή σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), μεμβρανοπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN), και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA). Ανεξάρτητα από τον τύπο του σπειραματικής βλάβης, όλες οι νεφρικές βιοψίες από ασθενείς με SCD παρουσιάζουν υπερτροφικά σπειράματα με διεύρυνση των τριχοειδών λόγω των δρεπανοκυττάρων. Εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης στα σωληναριακά κύτταρα αποτελεί σχεδόν καθολική διαπίστωση. Η πιο κοινή σπειραματοπάθεια είναι η FSGS, η οποία παρατηρείται στο 40% των νεφρικών βιοψιών, με τον περι-πυλαίο τύπο (perihilar type) ως την πιο συχνή ιστολογική εικόνα. Σε ένα μικρότερο ποσοστό των περιπτώσεων παρατηρείται η καθολική σπειραματική σκλήρυνση (collapsing type).

Η δεύτερη πιο συχνά παρατηρούμενη ιστολογική εικόνα είναι αυτή της MPGN χωρίς ανοσοσυμπλεγματικές (IC) εναποθέσεις, που ήταν αρχικά η πρώτη σπειραματική βλάβη που αναφέρθηκε στην SCD. Εικόνα MPGN με IC εναποθέσεις έχει τεκμηριωθεί μόνο σε 12 περιπτώσεις στην βιβλιογραφία. Οι χαρακτηριστικές αλλοιώσεις της TMA είναι εμφανείς στο 17% των βιοψιών.

Οι ασθενείς με SCD πρέπει να θεωρούνται υψηλού κινδύνου για ΧΝΝ, και θα πρέπει να έχουν τακτικά, τουλάχιστον μία φορά το χρόνο, μετρήσεις του κλάσματος λευκωματινής ούρων προς κρεατινίνη ούρων (UACR) για έγκαιρη διάγνωση.

Εκτός της μικροαλβουμινουρίας έχουν εντοπιστεί, το νεφρικής βλάβης μόριο (KIM-1) και το N-ακετυλο-β-D- γλυκοζαμινιδάση (NAG) ως δύο πιθανοί βιοδείκτες της πρόωρης νεφρικής βλάβης στην δρεπανοκυτταρική νόσο, οι οποίοι ωστόσο πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μακροχρόνιες μελέτες.

Δεν υπάρχουν καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της δρεπανοκυτταρικής νεφροπάθειας. Οι ασθενείς με λευκωματουρία θα πρέπει να θεραπεύονται, εξαιτίας της αυξημένης πιθανότητας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Η δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια, όπως και άλλες πρωτεϊνουρικές σπειραματοπάθειες, μπορεί να τροποποιηθεί με την χρήση μέτρων που αναστέλλουν την εξέλιξή της, όπως οι αναστολείς του συστήματος PAA. Περισσότερα στοιχεία έχουν συγκεντρωθεί με τους α-MEA, κυρίως την εναλαπρίλη και την καπτοπρίλη, οι οποίοι έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν την λευκωματουρία σε ενήλικες και παιδιά με SCD.

Η υδροξυουρία (HU) έχει δείχθει ότι εμποδίζει την ανάπτυξη λευκωματουρίας σε παιδιά. Η συνδυασμένη χρήση των α-MEA και HU επίσης μπορεί να αποτρέψει την εξέλιξη της μικρολευκωματινουργίας σε πρωτεϊνουρία, παρόλο που η επίδρασή της HU στην πρόληψη της νεφρικής ανεπάρκειας δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ασφάλεια αυτού του φαρμάκου και η μειωμένη θνησιμότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με HU, δείχνουν ότι η ΧΝΝ μπορεί να γίνει ένα από τα επιπλέον κριτήρια ένδειξης για την θεραπεία με HU σε ασθενείς με SCD.

Η μετάγγιση ερυθρών έχει χρησιμοποιηθεί προ πολλού στην θεραπεία ασθενών με οξείες και χρόνιες επιπλοκές της SCD. Υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία σχετικά με τα οφέλη

των μακροχρόνιων μεταγίσεων για την πρόληψη των νεφρικών επιπλοκών. Μια αναδρομική ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μακροχρόνια μετάγγιση, όταν αρχίσει πριν την ηλικία των 9 ετών, προστατεύει από την έναρξη της μικρολευκωματινουργίας⁶.

Έρευνες που έχουν επιβεβαιώσει ορισμένα στοιχεία και μηχανισμούς που μεσολαβούν στην παθογένεση της δρεπανοκυτταρικής νεφροπάθειας, έχουν προτείνει και πιθανές προληπτικές στρατηγικές. Παρεμβάσεις που θα μπορούσαν να βελτιώσουν την υπερδιήθηση περιλαμβάνουν αναστολείς της προσταγλανδίνης ή αναστολείς της σύνθεσης της προστακυκλίνης και αναστολείς της NO συνθετάσης. Επίσης η θεραπεία με αντιοξειδωτικά (φολικό οξύ, Βιταμίνες Β6, C, D, και E, αργινίνη) θα μπορούσε να επιβραδύνει την εξέλιξη της σπειραματοσκλήρυνσης. Τέλος έχει προταθεί και η θεραπεία με ανάλογα της σωματοστατίνης, στην προσπάθεια μείωσης της υπερτροφίας του σπειράματος.

Στην δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια υπάρχει ήδη σημαντική λευκωματουρία και σπειραματική βλάβη, η οποία και σε ένα μεγάλο βαθμό είναι μη αναστρέψιμη, όταν η μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης γίνεται αντιληπτή. Ως εκ τούτου, το ποσοστό των ασθενών που διαγιγνώσκονται με την νόσο αντιπροσωπεύει μόνο την κορυφή του παγόβουνου. Γι' αυτό η μικροαλβουμινουρία παραμένει ο κυριότερος δείκτης εκδήλωσης της δρεπανοκυτταρικής νεφροπάθειας.

Βιβλιογραφία:

1. Guasch A, Navarrete J, Nass K, Zayas CF. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2228-2235.
2. Remuzzi G & Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1448-1456.
3. Freedman, B.I., Hicks, P.J., Bostrom, M.A., Comeau, M.E., Divers, J., Bleyer, A.J., Kopp, J.B., Winkler, C.A., Nelson, G.W., Langefeld, C.D. & Bowden, D.W. (2009a) Non-muscle myosin heavy chain 9 gene MYH9 associations in African Americans with clinically diagnosed type 2 diabetes mellitus- associated ESRD. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 24, 3366-3371
4. Genovese, G., Friedman, D.J., Ross, M.D., Lecordier, L., Uzureau, P., Freedman, B.I., Bowden, D.W., Langefeld, C.D., Oleksyk, T.K., Uscinski Knob, A.L., Bernhardt, A.J., Hicks, P.J., Nelson, G.W., Vanhollebeke, B., Winkler, C.A., Kopp, J.B., Pays, E. & Pollak, M.R. (2010) Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science*, 329, 841-845.
5. Ballas, S.K. (2001) Effect of alpha-globin genotype on the pathophysiology of sickle cell disease. *Pediatric Pathology and Molecular Medicine*, 20, 107-121.
6. Alvarez, O., Montane, B., Lopez, G., Wilkinson, J. & Miller, T. (2006) Early blood transfusions protect against microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatric Blood & Cancer*, 4, 71-76.

ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΝΕΦΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Δημήτριος Βλαχάκος

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Υπεύθυνος Νεφρολογικής Μονάδας,
Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

Στα τέλη του 19^{ου} αι., πρώτος ο Bright παρατήρησε την συνύπαρξη υπερτροφίας της καρδιάς και ρικνών σκληρυμένων νεφρών σε νεκροψία ατόμου, που απεβίωσε από αποπληξία. Ο Jores στα 1904, διέκρινε δύο τύπους βλαβών σε συρικνωμένους νεφρούς, αυτές από φλεγμονώδη και αυτές από αρτηριοσκληρωτικά αίτια και έθεσε τις βάσεις για την διαφοροδιάγνωση της υπερτάσεως σε δευτεροπαθή από χρόνια παρεγχυματική νεφρική νόσο (XNN) και σε ιδιοπαθή. Κατόπιν έγινε γνωστός ο φαύλος κύκλος μεταξύ υπερτάσεως και απώλειας νεφρικής λειτουργίας. Ο νεφρός παίζει πρωταρχικό ρόλο στην ρύθμιση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσεως, κάτι που αποδείχθηκε με τα πειράματα μεταμόσχευσης του οργάνου μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών ατόμων, όπου η υπέρταση «ταξιδεύει» με τον νεφρό! Η δε επίπτωση της υπερτάσεως αυξάνει, όσο μειώνεται η νεφρική κάθαρση, με αποτέλεσμα >90% των νεφροπαθών να είναι ταυτόχρονα υπερτασικοί. Συγχρόνως οι νεφροί είναι και θύματα της υπερτάσεως. Ο κίνδυνος για υπερτασική νεφροσκλήρυνση και ταχεία επιδείνωση της νεφρικής ανεπάρκειας δεν αυξάνει γραμμικά ανάλογα με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσεως, αλλά ακολουθεί μία υπερβολική καμπύλη, που σημαίνει όσο μεγαλύτερα τα επίπεδα αρτηριακής πίεσεως τόσο επιταχυνόμενη η απώλεια νεφρικής λειτουργίας. Για παράδειγμα, ο κίνδυνος ασθενούς με ανεξέλεγκτη υπέρταση να καταλήξει σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας και στην αιμοκάθαρση είναι 22 φορές μεγαλύτερος, από αυτόν του ασθενούς με αρτηριακή πίεση 120/70 mmHg.

Στις αρχές του 20^{ου} αι. μορφοποιήθηκαν τρεις θεωρίες για την αγγειοπάθεια του νεφρού στην υπέρταση, που μπορεί να ισχύουν και οι τρεις χωρίς να αλληλοαποκλείονται:

Η πρώτη θεωρία δίδει έμφαση στο αιμοδυναμικό φορτίο, το οποίο είναι ικανή και αναγκαία παράμετρος πρόκλησης αγγειακών βλαβών. Πράγματι, η αιμοδυναμική καταπόνηση είναι αναγκαίος παράγοντας για την εκδήλωση νεφροσκλήρυνσης. Στο μοντέλο νεφραγγειακής υπερτάσεως του Goldblatt με κλιπ στην μία νεφρική αρτηρία και ανέπαφη την άλλη (one clip - two kidneys), ενώ ο μη προστατευμένος νεφρός υποφέρει από εξεσημασμένη νεφροσκλήρυνση, ο προστατευμένος από το κλιπ νεφρός έχει φυσιολογικά αγγεία. Στο ίδιο μοντέλο επί διαβητικών ατόμων ο μη προστατευμένος νεφρός έχει περισσότερο εξεσημασμένη διαβητική νεφροπάθεια σε σύγκριση με τον προστατευμένο από το κλιπ νεφρό.

Η δεύτερη θεωρία αναπτύχθηκε μετά την ανακάλυψη της νεφραγγειακής υπερτάσεως από τον Goldblatt και διατίνεται ότι οι αγγειακές βλάβες παίζουν ένα ρόλο εσωτερικού κλιπ στα αρτηριόλια του νεφρού. Πράγματι, πειραματικές και κλινικές μελέτες εκείνο τον καιρό άρχισαν να αναδικνύουν τον κεντρικό ρόλο της αγγειοτασίνης II (Ang II) στην παθογένεια της καταστροφής των οργάνων-στόχων. Ως γνωστό, η Ang II ενεργοποιεί το συμπαθητικό σύστημα και αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης και της ενδοθελίνης. Επιπροσθέτως, η Ang II αυξάνει την παραγωγή του οξειδωτικού stress και σχετίζεται με φλεγμονώδεις μηχανισμούς. Έγινε δε φανερό, πως στα πειραματικά μοντέλα υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης με υπερέκκριση Ang II υπήρχε διήθηση των νεφρών από μονοκύτταρα/μακροφάγα, υπερέκφραση μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1) και αύξηση της εξωκυττάριας ουσίας. Αντίθετα η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της MCP-1, που αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της διήθησης των ιστών από τα μακροφάγα και της οστεοποντίνης, που ρυθμίζει την δράση αυτών των μακροφάγων.

Η τρίτη θεωρία θεμελιώθηκε στις διαφορές ως προς την νεφροσκλήρυνση, που τα διάφορα άτομα και υποομάδες ασθενών π.χ. καπνιστές ή διαβητικοί εμφανίζουν, ενώ έχουν ίδια επίπεδα αρτηριακής πίεσεως. Για παράδειγμα άτομα της μαύρης φυλής έχουν 8πλάσιο κίνδυνο να καταλήξουν σε τελικό στάδιο ΧΝΝ σε σύγκριση με τους λευκούς και ο κίνδυνος αυτός έχει σχετισθεί με την έκφραση του γονιδίου APO1 στο χρωμόσωμα 22. Επίσης, μεταλλάξεις, που σχετίζονται με διαταραχές ηπικτικότητας, όπως η μετάλλαξη Leiden στον παράγοντα V, η G20210A στην προθρομβίνη και η MTHFR C677T έχουν συσχετισθεί με νεφροσκλήρυνση σε νεφρικές βιοψίες.

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

Η υπερτασική νεφροσκλήρυνση χαρακτηρίζεται από βλάβες στα αγγεία, στο σπείραμα και στον διάμεσο-σωληναριακό χώρο. Στην κακοήθη υπέρταση οι βλάβες είναι δυσδιάκριτες από αυτές του σκληροδέρματος ή του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου.

α) Αγγειακές βλάβες: Σε τομές μικρών αρτηριών και αρτηριολίων υπερτασικών ατόμων παρατηρείται πάχυνση του έσω χιτώνα (ενδοθήλιο - συνδετικός ιστός-ελαστικές ίνες) και υπερτροφία και υπερπλασία του μέσου χιτώνα (φυσιολογικά υπάρχει μία στιβάδα μυϊκών ινών στα αρτηρίδια και τρεις στιβάδες στις μικρές αρτηρίες), που προκαλούν στένωση του αυλού του αγγείου. Ως είναι φυσικό, το προσαγωγό αρτηρίδιο πάσχει περισσότερο από το απαγωγό. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να συντελούνται για να προφυλαχθούν τα τριχοειδή από υψηλές πιέσεις. Ταυτόχρονα, λόγω της βλάβης που η αρτηριακή πίεση προκαλεί στα ενδοθήλια αυξάνει η διαπερατότητα τους σε συστατικά του πλάσματος, οπότε στο τοίχωμα του αγγείου παρατηρείται υαλίνωση (συσσώρευση μίας ηωσινόφιλης ουσίας, που περιέχει διάφορα συστατικά όπως το ανενεργές παράγωγο του συμπληρώματος C3b).

β) Σπειραματικές βλάβες: Όπως αναμένεται τα σπειράματα ισχαιμούν λόγω των ανατομικών αλλοιώσεων των προσαγωγών αρτηριολίων και μπορεί να εμφανίσουν συνολική ή τμηματική καταστροφή. Τα εναπομείναντα σπειράματα υπερτρέφονται, εμφανίζουν υπερδιήθηση και με την πάροδο του χρόνου δευτεροπαθή τμηματική νεφροσκλήρυνση αιμοδυναμικής αιτιολογίας. Η αιμοδυναμική βάση της βλάβης τονίζεται από τις εξής παρατηρήσεις: (α) ανατομικά η βλάβη ευρίσκεται στην πλευρά του αγγειακού πόλου του σπαιράματος σε αντίθεση με την ιδιοπαθή εστιακή νεφροσκλήρυνση, (β) η χορήγηση αργινίνης σε υπερτασικά πειραματόζωα, που αυξάνει το NO, προστατεύει τα σπειράματα από την υπερτασική νεφροσκλήρυνση, (γ) η Ang II, που αυξάνει την ενδοσπειραματική πίεση αυξάνει την νεφροσκλήρυνση, (δ) όσο μεγαλύτερη αρχικά η υπερδιήθηση, τόσο ταχύτερη είναι αργότερα η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας και (στ) όσο μικρότερο το βάρος του βρέφους κατά την γέννηση, τόσο μικρότερος ο αριθμός των σπειραμάτων, που αναγκάζονται να υπερτρέφονται, να υπερλειτουργούν και τέλος να σκληρύνονται.

γ) Διάμεσες - σωληναριακές βλάβες: Οι διάμεσες σωληναριακές βλάβες που συνοδεύουν την υπερτασική νεφροσκλήρυνση, έχουν εν μέρει, ως βάση φλεγμονώδεις μηχανισμούς, οι οποίοι μπορεί να πυροδοτούνται από την χρόνια ισχαιμία ή/και από τα συστήματα υπερτάσεως, όπως για παράδειγμα το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης. Πράγματι, στο μοντέλο του Golblatt με ένα κλιπ στην μία νεφρική αρτηρία διάμεσες-σωληναριακές βλάβες εμφανίζονται τόσο στον ισχαιμούντα νεφρό, όσο και στον μη προστατευμένο νεφρό.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η νεφροσκλήρυνση είναι σύμφυτη με την γήρανση και την ατροφία των οργάνων, που αυτή επιφέρει με την πάροδο των ετών. Για παράδειγμα, παρατηρείται απώλεια της τάξεως του 1 mL/min/έτος μετά την ηλικία των σαράντα ετών. Το κάπνισμα, ο διαβήτης, η προϋπάρχουσα ΧΝΝ και η υπέρταση επιταχύνουν τον ρυθμό απώλειας της νεφρικής λειτουργίας. Η διάγνωση της υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης σπάνια βασίζεται σε βιοψία,

αλλά τίθεται εξ αποκλεισμού, σε ασθενείς με μακρύ ιστορικό υπεράσσεως πριν την αύξηση της κρεατινίνης ή την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας, με αργή και βαθμιαία αύξηση της ουρίας, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέως, ήπια πρωτεϊνουρία (< 1 g ημερησίως) και γενική εξέταση των ούρων σχετικά φυσιολογική με λίγα κύτταρα και σπάνιους κοκκώδεις κυλίνδρους. Εάν η πρωτεϊνουρία είναι σοβαρή πρέπει να αποκλείονται άλλα αίτια νεφροπάθειας και η κακοήθης υπέρταση. Αν και μόλις ένα μικρό ποσοστό ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση αναπτύσσει υπερτασική νεφροσκλήρυνση (1-2% στην πενταετία), εν τούτοις η ευρεία επίπτωση της υπεράσσεως στους πληθυσμούς, καθιστούν την υπέρταση δεύτερο μετά τον σακχαρώδη διαβήτη αίτιο τελικού σταδίου ΧΝΝ.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Φαίνεται πως η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσσεως καθυστερεί την εξέλιξη της υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης, ιδίως σε νεότερους ασθενείς με μικρή πρωτεϊνουρία και σε ένα ποσοστό 2-3% μπορεί και να βελτιώσει την νεφρική λειτουργία. Όπως, και στις άλλες πρωτεϊνουρικές νόσους, φάρμακα που αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης αγγειοτασίνης μπορεί να είναι πιο προστατευτικά από τις άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, ιδίως εάν η πρωτεϊνουρία ξεπερνά το 1 g ημερησίως. Η λήψη άλατος καθορίζει εν πολλοίς την ανταπόκριση της πρωτεϊνουρίας και την καθυστέρηση της νόσου στην θεραπεία με αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Εάν δεν επιτευχθεί ικανοποιητική στέρση άλατος, τότε πρέπει να συγχρηγοούνται διουρητικά. Σε πρωτεϊνουρία < 1 g ημερησίως δεν έχει σημασία το είδος του αντιυπερτασικού φαρμάκου. Ο στόχος θεραπείας σε όλους τους ασθενείς πρέπει να είναι <140/90 mmHg, σε πρωτεϊνουρικούς ασθενείς 130/80 mmHg, αλλά όχι < 120/70 mmHg. διότι τότε φαίνεται να αυξάνουν οι καρδιαξειακές επιπλοκές.

Συνιστώμενη Βιβλιογραφία

1. Guidi E, Menghetti D, Milani S, et al. Hypertension may be transplanted with the kidney in humans: a long-term historical prospective follow-up of recipients grafted with kidneys coming from donors with or without hypertension in their families. *J Am Soc Nephrol.* 1996;1131-1138.
2. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA.* 1997;277(16):1293-8.
3. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA.* 2002;288(19):2421-31
5. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet.* 2004;363(9426):2049-51
6. Ruilope LM, Bakris GL. Renal function and target organ damage in hypertension. *Eur Heart J.* 2011;32(13):1599-604.
7. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Serum creatinine vs. albuminuria as biomarkers for the estimation of cardiovascular risk. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010 Sep;8(5):604-11.
8. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT, Weber MA; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9721):1173-81.
9. Lambers Heerspink HJL, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, et al. Moderate sodium diet potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers: A post-hoc analysis of the RENAAL and IDNT Trials. *Kidney Int.* 2012.
10. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8). *JAMA* 2013.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN (MTOR INHIBITORS) ΚΑΙ ΤΟΥ ΑΥΞΗΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ (ANTI-VEGF)

Κωνσταντίνος Φουρτούνας

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Νεφρολογική Κλινική, Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

Η ανακάλυψη της rapamycin (sirolimus) και των ανοσοκατασταλτικών της ιδιοτήτων είχε ως αποτέλεσμα την κατανόηση της λειτουργίας και της κλινικής σημασίας του mammalian target of rapamycin (mTOR) που είναι μια σύνθετη πρωτεϊνική κινάση. Πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει ότι ο mTOR μπορεί να δημιουργήσει δύο διαφορετικά συμπλέγματα: α) το mTOR complex 1 (mTORC1) και β) το mTOR complex 2 (mTORC2). Τα δύο αυτά συμπλέγματα παρουσιάζουν διαφορετικές λειτουργίες και διαφορετική ευαισθησία στην rapamycin. Υπερλειτουργία του mTORC1 οδηγεί σε υπερτροφία των ποδοκυττάρων, αποδιαφοροποίηση και αποκόλληση τους από τη βασική μεμβράνη του σπειράματος ενώ ο ρόλος του mTORC2 δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, αλλά σχετίζεται με την κυτταρική επιβίωση και την διατήρηση του κυτταροσκελετού και από μειωμένη καταστολή από τη rapamycin.

Πειραματικά αλλά και κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η αναστολή του mTORC1 από τη rapamycin ή το everolimus (νεώτερος mTOR αναστολέας) μπορούν να επιβραδύνουν ή να αναστρέψουν διάφορες σπειραματικές παθήσεις όπως η εστιακή σπειραματοσκλήρυνση, η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων, η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα, ή η διαβητική νεφροπάθεια. Παρόλα αυτά, η εμπειρία από τη χορήγησή τους σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε νεφρική μεταμόσχευση, έχει δείξει αυξημένη επίπτωση πρωτεϊνουρίας. Αν και το ακριβές αίτιο της πρωτεϊνουρίας μετά τη νεφρική μεταμόσχευση δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, έχει σχετιστεί με τις υψηλές δόσεις των mTOR αναστολέων που είχαν αρχικά εφαρμοστεί και την διακοπή των αναστολέων της καλσινευρίνης, ενώ πρόσφατα δεδομένα από τη χρήση μικρότερων δόσεων everolimus σε συνδυασμό με αναστολείς της καλσινευρίνης έχουν δείξει μείωση της εμφάνισης πρωτεϊνουρίας στους ασθενείς αυτούς. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η εμφάνιση σπειραματικής πρωτεϊνουρίας σχετίζεται με τη δοσολογία των mTOR αναστολέων αλλά και τον χρονισμό (timing) της χορήγησής τους, αφού σε καταστάσεις μειωμένης νεφρικής μάζας και αυξημένης απόπτωσης των ποδοκυττάρων (παχυσαρκία, χρόνια νεφροπάθεια του νεφρικού μοσχεύματος, κλπ) η χορήγησή τους συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο πρωτεϊνουρίας. Συμπερασματικά, τα μέχρι σήμερα κλινικά και πειραματικά δεδομένα συγκλείουν στο συμπέρασμα ότι η ενεργότητα του mTOR βρίσκεται σε μία δυναμική ισορροπία και κάθε διαταραχή της μπορεί να καταστεί καταστροφική για τα ποδοκύτταρα.

Τέλος, νεότερα δεδομένα σχετίζουν την ενεργοποίηση του mTOR με την πολυκυτταρική νόσο των νεφρών (ΠΚΝ) και τα μεταστατικά νεφρικά νεοπλάσματα. Οι κλινικές δοκιμές των rapamycin και everolimus στην ΠΚΝ δεν είχαν τα αναμενόμενα αποτελέσματα, αλλά η χρήση τους σε προχωρημένα νεφρικά νεοπλάσματα είναι μάλλον ενθαρρυντική.

Ο αυξητικός παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου A (VEGF-A) είναι μία πλειοτροφική γλυκοπρωτεΐνη 45 kDa με σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση, την επιβίωση, την υπερπλασία και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η πλήρης έλλειψή της (deletion) είναι ασύμβατη με τη ζωή, ενώ η αύξησή της οδηγεί σε παθολογική αγγειογένεση (angiogenesis) σε ποικίλες καταστάσεις όπως τα κακοήθη νεοπλάσματα και ο σακχαρώδης διαβήτης. Στο νεφρό η κύρια παραγωγή του VEGF-A είναι τα ποδοκύτταρα.

Οι anti-VEGF παράγοντες έχουν ως στόχο τον VEGF (bevacizumab) ή τους υποδοχείς του (VEGF-Trap), ενώ οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (sorafenib, sunitinib, brivanib, pazopanib) αναστέλλουν τη σηματοδότηση των μονοπατιών των υποδοχών του VEGF. Χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του μεταστατικού νεφρικού καρκίνου και σε διάφορους μεταστατικούς καρκίνους του πεπτικού συστήματος και είναι συνήθως καλά ανεκτοί, αλλά η εμφάνιση υπέρτασης και ασυμπτωματικής πρωτεϊνουρίας αποτελούν συχνές δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Οι πιο πολλές αναφορές σχετίζονται με τη χορήγηση του bevacizumab (Avastin®)

Η παθογένεια της πρωτεϊνουρίας μετά από τη χορήγηση των anti-VEGF παραγόντων δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί και έχει σχετιστεί με βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων του σπειράματος και καταστολή (down-regulation) της νεφρίνης (nephrin) αλλά και της συναπτοπονδίνης (synaptopodin). Πρόσφατα δεδομένα από ευρήματα νεφρικών βιοψιών δείχνουν ότι η κύρια ιστολογική βλάβη είναι η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και η σπειραματοενδοθλίωση που προσομοιάζουν με αυτή της εκλαμψίας/προεκλαμψίας. Επίσης υπάρχουν αναφορές εμφάνισης ποικίλων σπειραματοπαθειών, αλλά και οξείας διάμεσης νεφρίτιδας μετά από τη χορήγησή τους. Παρόλα αυτά, τα συχνά αντικρουόμενα ευρήματα των διαφόρων εργασιών φαίνεται να οφείλονται στην ανομοιογένεια των ασθενών που μελετήθηκαν, τόσο αναφορικά με το αίτιο της κακοήθειας (πχ. ασθενείς με καρκίνο νεφρού έχουν ελαττωμένη νεφρική μάζα λόγω της νεφρεκτομής σε σχέση με ασθενείς με άλλα συμπαγή νεοπλάσματα), την προ-υπάρχουσα συνοσπρότητα (ηλικία, υπέρταση, κλπ), τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, αλλά και τη συχορήγηση άλλων πιθανά, νεφροτοξικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (gemciatbine, ramidronate κλπ).

Αν και δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για την αντιμετώπιση της πρωτεϊνουρίας μετά από τη χορήγηση anti-VEGF παραγόντων, οι περισσότεροι την αντιμετωπίζουν εμπειρικά με χορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αν και η χορήγηση αναστολέων της ενδοθληίνης ή του νιτρικού οξειδίου (nebivolol) θα φαινόταν ως πιο αιτιολογικά δικαιολογημένη. Επίσης θα πρέπει να επισημανθεί ότι η εμφάνιση υπέρτασης έχει σχετιστεί με καλύτερη επιβίωση των ασθενών, υποδηλώνοντας ότι η απουσία της ίσως να υποδηλώνει ατελή θεραπεία (underdosing). Πάντως η εμφάνιση νεφρωσικού τύπου πρωτεϊνουρίας αποτελεί απόλυτη ένδειξη διακοπής των anti-VEGF παραγόντων.

Βιβλιογραφία

- Advani A. Vascular endothelial growth factor and the kidney: something of the marvellous. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23:87-92.
- Fogo AB. The targeted podocyte. *J Clin Invest.* 2011;121:2142-5.
- Gurevich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med.* 2009;122:322-8.
- Gödel M, Hartleben B, Herbach N, Liu S, Zschiedrich S, Lu S, et al. Role of mTOR in podocyte function and diabetic nephropathy in humans and mice. *J Clin Invest.* 2011;121:2197-209.
- Hayman SR, Leung N, Grande JP, Garovic VD. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr Oncol Rep.* 2012;14:285-94.
- Huber TB, Walz G, Kuehn EW. mTOR and rapamycin in the kidney: signaling and therapeutic implications beyond immunosuppression. *Kidney Int.* 2011;79:502-11.
- Inoki K, Mori H, Wang J, Suzuki T, Hong S, Yoshida S, et al. mTORC1 activation in podocytes is a critical step in the development of diabetic nephropathy in mice. *J Clin Invest.* 2011;121:2181-96.
- Inoki K, Huber TB. Mammalian target of rapamycin signaling in the podocyte. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21:251-7.

Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer*. 2010;46:439-48.

Lamming DW, Ye L, Katajisto P, Goncalves MD, Saitoh M, Stevens DM, et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science*. 2012;335:1638-43.

Lieberthal W, Levine JS. The role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2493-502.

Lieberthal W, Levine JS. Mammalian target of rapamycin and the kidney. I. The signaling pathway. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;303:F1-10.

Lieberthal W, Levine JS. Mammalian target of rapamycin and the kidney. II. Pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;303:F180-91

Letavernier E, Legendre C. mTOR inhibitors-induced proteinuria: mechanisms, significance, and management. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008;22:125-30.

Torras J, Herrero-Fresneda I, Gulas O, Flaquer M, Vidal A, Cruzado JM, et al. Rapamycin has dual opposing effects on proteinuric experimental nephropathies: is it a matter of podocyte damage? *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3632-40.

Tufro A, Veron D. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 2012;32:385-93.

Vigneau C, Lorcy N, Dolley-Hitze T, Jouan F, Arlot-Bonnemains Y, Laguerre B, et al. All anti-vascular endothelial growth factor drugs can induce 'pre-eclampsia-like syndrome': a RARE study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:325-32.

Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1381-9.

ΛΙΠΙΔΙΑ ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ

Βασίλειος Τσιμικόδημος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) αυξάνονται σε παγκόσμιο επίπεδο και η πρόγνυσή της παραμένει φτωχή. Αν και ο ρόλος της ΧΝΝ ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ) παραμένει ασαφής, δεδομένα μελετών των τελευταίων δεκαετιών δείχνουν ότι η ΚΑΝ είναι η κύρια αιτία θνητότητας σε ασθενείς με ήπια ή μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας αλλά και σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ. Περίπου το 50% των ασθενών με ΧΝΝ πεθαίνουν από κάποιο καρδιαγγειακό σύμβαμα. Η καρδιαγγειακή θνητότητα είναι 30 φορές μεγαλύτερη στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και 500 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς 25-34 ετών με τελικού σταδίου ΧΝΝ σε σύγκριση με τα άτομα του γενικού πληθυσμού της ίδιας ηλικίας και φύλου.

Στο γενικό πληθυσμό το 75% της διακύμανσης της επίπτωσης της ΚΑΝ μπορεί να ερμηνευθεί με βάση τους «κλασσικούς» καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο, η χρήση αυτών των παραγόντων υποεκτιμά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ΧΝΝ, ενώ η εξίσωση Framingham εμφανίζει μικρή αξιοπιστία σε ότι αφορά την πρόγνωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ήπια και μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Επιρόσθετα, σε μερικές μελέτες οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου εμφανίζουν αντίστροφη συσχέτιση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με αυτή που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό, ένα φαινόμενο το οποίο ονομάζεται «ανάστροφη επιδημιολογία». Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η χρήση νεώτερων παραγόντων που σχετίζονται με τη ΧΝΝ και των αντίστοιχων εργαστηριακών τους δεικτών μπορεί να αυξήσει την ικανότητά μας να προβλέψουμε τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΧΝΝ. Ωστόσο, μελέτες που αξιολόγησαν την προγνωστική ικανότητα αυτών των δεικτών κατάληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρησιμοποίησή τους προσθέτει ελάχιστα στην σωστή αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου τόσο σε άτομα με φυσιολογική λειτουργία, όσο και σε ασθενείς με ήπια ή μέτριας βαρύτητας ΧΝΝ.

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί έναν αναγνωρισμένο, σημαντικό «κλασσικό» καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου στο γενικό πληθυσμό και πολλές μελέτες παρατήρησεις έδειξαν ότι τα επίπεδα της ολικής και LDL-χοληστερόλης αποτελούν δύο από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας εμφανίζουν σημαντικές διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων οι οποίες ενίοτε παίρνουν τη μορφή βαρειάς δυσλιπιδαιμίας. Ωστόσο, η δυσλιπιδαιμία της ΧΝΝ είναι μια ετερογενής διαταραχή και τα φαινοτυπικά της χαρακτηριστικά επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες όπως το στάδιο της ΧΝΝ, η συνύπαρξη και η βαρύτητα της λευκωματουρίας, η μέθοδος υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, η χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων κτλ.

Η διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων αποτελούν σταθερό χαρακτηριστικό των πρωτεϊνουρικών συνδρόμων. Η εμφάνιση αυτών των διαταραχών φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από τη φύση της υποκείμενης νεφρικής νόσου και συνεισφέρει σημαντικά στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς επίσης ενδεχόμενα και στην περαιτέρω επιδείνωση της ΧΝΝ. Οι συχνότερες διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία είναι η αύξηση της συγκέντρωσης της ολικής και LDL-χοληστερόλης, καθώς και η ποσοτική επικράτηση των μικρών, πυκνών LDL σωματιδίων. Ωστόσο, σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών παρατηρείται και αυξημένη

συγκέντρωση τριγλυκεριδίων λόγω της αύξησης των επιπέδων των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής (VLDL) και ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL) καθώς και των υπολειμάτων των χυλομικρών. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με νεφρωσικού επιπέδου λευκωματουρία εμφανίζουν υψηλές συγκεντρώσεις Lp(a) που σε αντίθεση με ότι παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς λευκωματουρία δεν είναι εξαρτώμενη από το φαινότυπο της απολιποπρωτεΐνης α. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο έχουν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις Lp(a) σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου που έχουν την ίδια ισομορφή απολιποπρωτεΐνης α. Τέλος, διάφορες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί να είναι φυσιολογικά, μειωμένα ή ακόμη και αυξημένα.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για τις διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων σε ασθενείς με λευκωματουρία δεν είναι γνωστοί με ακρίβεια. Επιπρόσθετα, οι παράγοντες που καθορίζουν το φαινότυπο της δυσλιπιδαιμίας (αμιγής υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία) παραμένουν ασαφείς. Ωστόσο, έχει διατυπωθεί η άποψη πως οι βασικότεροι παράγοντες που καθορίζουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο είναι η βαρύτητα της λευκωματουρίας και ο βαθμός της συνυπάρχουσας έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Οι αρχικές μελέτες που προσπάθησαν να διαλευκάνουν τη φύση της σχετιζόμενης με τη λευκωματουρία δυσλιπιδαιμίας κατέληξαν ότι ο βασικότερος μηχανισμός αφορά στην αυξημένη παραγωγή και έκκριση λιποπρωτεϊνών (VLDL και LDL) από τα ηπατοκύτταρα. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η μείωση της συγκέντρωσης της αλβουμίνης στον ορό ή/και η μείωση της κολλοειδωσμητικής πίεσης του πλάσματος οδηγεί σε αύξηση της σύνθεσης αλβουμίνης και άλλων πρωτεϊνών, όπως οι λιποπρωτεΐνες, από τα ηπατοκύτταρα. Πειραματικές μελέτες επιβεβαίωσαν την παραπάνω άποψη δείχνοντας ότι η χορήγηση αλβουμίνης, δεξτράνης ή άλλων ωσμωτικά δραστικών ουσιών μπορούν να αντιστρέψουν την αύξηση της σύνθεσης λιποπρωτεϊνών από τα ηπατοκύτταρα. Ωστόσο, σε αντίθεση με την παραπάνω άποψη, η συντριπτική πλειοψηφία των μετέπειτα κινητικών μελετών έδειξε ότι η δυσλιπιδαιμία του νεφρωσικού συνδρόμου οφείλεται κατά κύριο λόγο σε διαταραχή του καταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, ενώ η αύξηση της ηπατικής τους παραγωγής διαδραματίζει κατά πάσα πιθανότητα δευτερεύοντα ρόλο. Έτσι, πολλές μελέτες έδειξαν διαταραχή του ενδαγγειακού καταβολισμού των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, καθώς και μείωση του καταβολικού ρυθμού των LDL σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο. Είναι γνωστό ότι η προοδευτική απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων από τα χυλομικρά και τις VLDL γίνεται με τη δράση δύο διαφορετικών ενζύμων: της συνδεδεμένης στο ενδοθήλιο λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και της ηπατικής λιπάσης. Η έκφραση των γονιδίων και των δύο αυτών ενζύμων έχει βρεθεί σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο. Επιπρόσθετα, άλλοι παράγοντες όπως η λευκωματουρία και η υποαλβουμιναιμία μειώνουν περαιτέρω τη λιπόλυση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών παρεμβαίνοντας στη σύνδεση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης με τα ενδοθηλιακά κύτταρα και μεταβάλλοντας τη σύσταση των VLDL κατά τρόπο που μειώνει την καταλληλότητά τους σαν υποστρώματα του ενζύμου.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο εμφανίζουν μια μορφή επίκτητης ανεπάρκειας των LDL υποδοχέων. Αν και η φύση αυτής της ανεπάρκειας δεν έχει καθοριστεί με ακρίβεια, μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η διαταραχή της μετάφρασης του γονιδίου ή/και η αύξηση του ρυθμού ανακύκλωσης του LDL υποδοχέα διαδραματίζουν το σημαντικότερο ρόλο για την εμφάνισή της. Επιπλέον, οι μεταβολές της δομής της απολιποπρωτεΐνης Β των LDL σωματιδίων ενδέχεται να μειώνουν τη συγγένειά τους για τον LDL υποδοχέα, συμβάλλοντας έτσι στην αύξηση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης η οποία αποτελεί το βασικό χαρακτηριστικό της σχετιζόμενης με την λευκωματουρία

δυσλιπιδαιμίας. Η μείωση του διαμέσου των LDL υποδοχέων καταβολισμού των LDL σωματιδίων καθώς και η αύξηση της λειτουργικότητας του ενζύμου ACAT-2 (υπεύθυνο για την εστεροποίηση της χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα) έχουν σαν αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης της ελεύθερης χοληστερόλης η οποία, με τη σειρά της, οδηγεί σε δυσλειτουργία ενζύμων που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της χοληστερόλης. Πράγματι, μελέτες σε πειραματικά μοντέλα νεφρωσικού συνδρόμου έδειξαν αυξημένη λειτουργικότητα του ενζύμου HMG-CoA-αναγωγάση στα ηπατοκύτταρα (το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση της χοληστερόλης), καθώς και μείωση του καταβολισμού της χοληστερόλης διαμέσου της μετατροπής της σε χολικά οξέα λόγω της μειωμένης λειτουργικότητας του ενζύμου 7α-υδροξυλάση. Ο συνδυασμός όλων των παραπάνω μηχανισμών έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερχοληστερολαιμίας σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με λευκωματουρία. Επιπρόσθετα, όπως ειπώθηκε παραπάνω, οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο εμφανίζουν σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της Lp(a), η οποία είναι ανεξάρτητη από τη ισομορφή της απολιποπρωτεΐνης α και οφείλεται κατά κύριο λόγο στην αύξηση της σύνθεσής της Lp(a) από τα ηπατοκύτταρα.

Τέλος, αν και τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης είναι συνήθως φυσιολογικά στα άτομα με λευκωματουρία, η ωρίμανση των HDL σωματιδίων που είναι απαραίτητη για την μεταφορά της περίσσειας της χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς προς τα ηπατοκύτταρα για απέκκριση (ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης) εμφανίζει σημαντικές διαταραχές. Αυτή η δυσλειτουργία οφείλεται κατά κύριο λόγο στη σχετιζόμενη με τη λευκωματουρία επίκτητη διαταραχή του ενζύμου LCAT (που είναι υπεύθυνο για την εστεροποίηση της ελεύθερης χοληστερόλης στην επιφάνεια των HDL σωματιδίων κατά την απομάκρυνσή της από τους ιστούς), στην αύξηση της λειτουργίας του ενζύμου CETP, καθώς και στη μείωση της λειτουργικότητας των ειδικών HDL υποδοχέων που βρίσκονται στα ηπατοκύτταρα (SR-B1). Πέρα από τη δυσμενή επίδραση που έχουν στην ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης, αυτές οι ενζυμικές διαταραχές οδηγούν και σε σημαντική επιβράδυνση του καταβολισμού των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Πράγματι, είναι γνωστό ότι η ωρίμανση των HDL σωματιδίων συνοδεύεται από μεταφορά απολιποπρωτεϊνών (κυρίως apoC II και apoE) στις VLDL και τα χυλομικρά, η οποία είναι πολύ σημαντική για τον καταβολισμό τους από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση και τη σύνδεση των υπολειμμάτων τους στους ειδικούς υποδοχείς των ηπατοκυττάρων.

Είναι αξιοσημείωτο ότι η θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας του νεφρωσικού συνδρόμου με LDL αφαίρεση ή με χορήγηση φαρμάκων όπως οι στατίνες και οι άμεσοι αναστολείς της ACAT έχει ευνοϊκή επίδραση σε κάποιες σχετιζόμενες με το νεφρωσικό σύνδρομο παραμέτρους όπως η υποαλβουμιναιμία και η αλβουμινουρία. Αυτές οι παρατηρήσεις υπογραμμίζουν την ύπαρξη ενός φαύλου κύκλου που περιλαμβάνει την λευκωματουρία και τη δυσλιπιδαιμία και τελικά οδηγεί στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και την περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Παρόλα αυτά, αξίζει να αναφερθεί ότι η συνύπαρξη της δυσλιπιδαιμίας με τη λευκωματουρία δεν σημαίνει απαραίτητα και την ύπαρξη κάποιας αιτιολογικής συσχέτισης. Έτσι, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η δυσλιπιδαιμία ενδέχεται να αποτελεί το αποτέλεσμα των μεταβολών στη συγκέντρωση των κυτταροκινών και των μορίων προσκόλλησης που παρατηρείται στα πρωτεϊνουρικά σύνδρομα και έτσι η φλεγμονή να είναι ο συνδετικός κρίκος μεταξύ λευκωματουρίας και δυσλιπιδαιμίας.

Όποια και αν είναι τα αίτια της δυσλιπιδαιμίας που χαρακτηρίζει τις λευκωματουρικές καταστάσεις, πολυάριθμες μελέτες και μεταανάλυσεις έχουν δείξει ότι η θεραπεία της με τη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (κυρίως στατινών) οδηγεί σε σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, μέτρια μείωση της λευκωματουρίας και πρόληψη της περαιτέρω επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Έτσι, σύμφωνα με τις πρόσφατα δημοσιευμένες

κατευθυντήριες οδηγίες όλοι οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με λευκωματουρία (με την εξαίρεση των ασθενών που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, καθώς και των σπάνιων νέων νεφροπαθών με χαμηλό υπολογιζόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο) πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με ικανοποιητική δόση στατίνης. Ωστόσο, το εάν η υιοθέτηση συγκεκριμένων στόχων της υπολιπιδαιμικής αγωγής (π.χ. LDL-χοληστερόλη κάτω από 70 ή 100 mg/dl) οδηγεί σε επιπλέον μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο αμφισβήτησης.

ΤΟ ΚΟΡΤΙΚΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟ ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Ιωάννης Ντότης

Παιδίατρος - Εντατικολόγος, Επιμελητής Ε.Σ.Υ.,

Α΄ Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.,

«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Το κορτικοευαίσθητο (μετ' ελαχίστων αλλοιώσεων) νεφρωσικό σύνδρομο (ΚΕΝΣ) αποτελεί το συχνότερο αίτιο (80%) νεφρωσικού συνδρόμου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών, ενώ στα μεγαλύτερα παιδιά εμφανίζει συχνότητα περίπου 50-70%. Στο ΚΕΝΣ, στην ιστολογική εικόνα του οπτικού μικροσκοπίου δεν υπάρχουν ανωμαλίες στο σπείραμα, αλλά στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φαίνονται ξεκάθαρα ευρήματα διάσπασης και αποδιοργάνωσης των νηματίων ακτίνης καθώς και σύντηξης των ποδοκυττάρων. Στις περισσότερες περιπτώσεις το ΚΕΝΣ είναι ιδιοπαθές (95%), παρόλα αυτά μπορεί να είναι και δευτεροπαθές σε νεοπλασίες όπως η νόσος του *Hodgkin* και το θύμωμα, σε φάρμακα όπως μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αμικιλίνη, ριφαμπικίνη και ιντερφερόνη-α καθώς και σε αλλεργίες/έκζεμα.

Το ΚΕΝΣ θεωρείται ανοσολογική διαταραχή με βάση κλινικά και πειραματικά ευρήματα καθώς και με βάση την ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτά, υπάρχει μετατόπιση προς τον τύπο Th2 της κυτταρικής ανοσίας όπως αυτή εκφράζεται μέσω της αύξησης των κυτταροκινών ιντερλευκίνη (IL)-4, IL-13 και IL-18. Επίσης, υπάρχουν αποδείξεις ότι σχετίζεται με ελαττωματική έκφραση στα ποδοκύτταρα του συμπλέγματος διαφοροποίησης (CD) 80. Το CD80 εκφράζεται σε όλα τα αντιγονο-παρουσιαστικά κύτταρα, συμπεριλαμβανοντας και τα ποδοκύτταρα, γεγονός που οδηγεί σε διαρκή ελαττωματική έκφραση του και επίμονη πρωτεϊνουρία. Το CD80 ανευρίσκεται και στα ούρα κατά τη διάρκεια της ενεργότητας του νεφρωσικού συνδρόμου και πιστεύεται ότι είναι ένας χρήσιμος δείκτης για τη διαφοροδιάγνωση του ΚΕΝΣ από την εστιακή σπειραματονεφρίτιδα. Σε μοριακό επίπεδο, υπάρχουν νεότερα δεδομένα σχετικά με την υπερπαραγωγή της αγγειοποιητίνης-like πρωτεΐνης-4 (ANGPTL-4) στα ποδοκύτταρα. Η επισύναψη της ANGPTL-4 στη σπειραματική βασική μεμβράνη οδηγεί στη διαταραχή της δομής των ποδοκυττάρων, στην απώλεια της λειτουργικότητας της σπειραματικής μεμβράνης και ως εκ τούτου στην εμφάνιση εκσεσημασμένης πρωτεϊνουρίας.

Η χαρακτηριστικότερη κλινική εκδήλωση του ΚΕΝΣ είναι το οίδημα στα βλέφαρα και τα σφυρά. Σε ασθενείς που η νόσος παρατείνεται μπορεί να εμφανιστεί ασκίτης και συλλογή πλευριτικού υγρού. Με την εμφάνιση του οιδήματος ελαττώνονται τα αποβαλλόμενα ούρα, ενώ παροδική μικροσκοπική αιματοουρία και ήπια αρτηριακή υπέρταση μπορεί να εμφανισθούν σε μικρό ποσοστό (15%) των ασθενών. Η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική, ενώ μικρή ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης οφείλεται στην υποογκαιμία λόγω της υποπρωτεϊναιμίας.

Για τη θεραπεία του ΚΕΝΣ οι κατευθυντήριες γραμμές στηρίζονται στα κορτικοστεροειδή, που παραμένουν ο «ακρογωνιαίος λίθος» της θεραπείας σε αμφότερες τις περιπτώσεις τόσο της αρχικής θεραπείας όσο και των υποτροπών. Η διάρκεια θεραπείας είναι 12 εβδομάδες, ενώ σε υποτροπές ή όταν τα κορτικοστεροειδή δεν είναι καλά ανεκτά οι αλκυλιωτικοί παράγοντες όπως κυκλοφωσφαιμίδη ή κλωραμβουκίλη και οι αναστολείς της καλσινευρίνης όπως κυκλοσπορίνη ή tacrolimus αποτελούν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Οι αντιμεταβολικοί παράγοντες όπως το mycophenolate mofetil (MMF) καθώς και τα ιμιδαζοθειαζολικά παράγωγα όπως η λεβαμιζόλη, μπορούν εναλλακτικά να χρησιμοποιηθούν και αυτά σε υποτροπές του ΚΕΝΣ. Τέλος, το μονοκλωνικό αντίσωμα rituximab χρησιμοποιείται σε παιδιά με συχνές υποτροπές μετά από αποτυχία θεραπείας με

συνδυασμούς κορτικοστεροειδών με τα προαναφερθέντα φάρμακα ή σε ασθενείς με ΚΕΝΣ που εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με άλλη προγενέστερη θεραπεία.

Οι ασθενείς με υποτροπιάζων ΚΕΝΣ εμφανίζουν επιπλοκές που προκύπτουν τόσο από την ασθένεια όσο και από τη θεραπεία. Οι συχνότερες επιπλοκές είναι παχυσαρκία, κοντό ανάστημα, δυσλιπιδαιμία, λοιμώξεις, θρομβοεμβολές, οστεοπόρωση, σακχαρώδης διαβήτης και αρτηριακή υπέρταση. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται το θέμα του εμβολιασμού στα παιδιά με ΚΕΝΣ που θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά από τη χορήγηση οποιουδήποτε ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου και σε πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων. Η πρόγνωση φαίνεται να παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις με την πιθανότητα εμφάνιση υποτροπής του ΚΕΝΣ σε ποσοστό 80% σε μικρές ηλικίες και το ποσοστό να μειώνεται στο 30-40% για υποτροπές ΚΕΝΣ μέχρι την εφηβεία και την ενήλικη ζωή. Ενδεχόμενα, το είδος της θεραπείας κατά τις υποτροπές να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση του ΚΕΝΣ στην ενήλικη ζωή.

ΚΟΡΤΙΚΟΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Κωνσταντίνος Δ. Κολλιός

Επίκουρος καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Νεφρολογίας,
Γ΄ Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή

Στα παιδιά το νεφρωσικό νεφρωσικό σύνδρομο είναι ιδιοπαθές στο 90% των περιπτώσεων και διακρίνεται σε τρεις ιστολογικούς τύπους: την νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων, την μεσαγγεακή υπερπλασία και την Εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση¹. Από τους τρεις τύπους, η Νόσος των ελαχίστων αλλοιώσεων αποτελεί την μορφή που απαντά στα κορτικοειδή σχεδόν στο σύνολο των περιπτώσεων (95%), ενώ οι άλλες δυο μορφές η απάντηση στα κορτικοειδή είναι < 50% (Πίνακας 1)¹. Ειδικότερα, στα παιδιά, η Εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, αν και είναι σπάνια σε σχέση με την νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων, αποτελεί την κύρια αιτία του κορτικοανθεκτικού νεφρωσικού συνδρόμου, την πιο συχνή προϊούσα σπειραματική νόσο καθώς και την δεύτερη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου μετά τις συγγενείς ανωμαλίες².

Χρησιμοποιούμενοι ορισμοί για το κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο (ΚΑΝΣ)

Για την καλύτερη ερμηνεία των κλινικών δεδομένων, στις διάφορες μελέτες που αφορούν το ΚΑΝΣ στα παιδιά, απαραίτητη είναι η γνώση των ορισμών που έχουν δοθεί και που χρησιμοποιούνται συχνά. Οι ορισμοί αυτοί έχουν δοθεί³:

- α) από την ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) και την Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN), και
- β) από την Society of French Speaking Pediatric Nephrologists (SFSPN).

Ορισμός ISKDC και APN του ΚΑΝΣ στα παιδιά:

«Μη ύφεση της λευκωματουρίας μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με πρεδνιζόνη σε δόση 60 mg/m²/ημέρα».

Ορισμός SFSPN του ΚΑΝΣ στα παιδιά:

«Μη ύφεση της λευκωματουρίας μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με πρεδνιζόνη σε δόση 60 mg/m²/ημέρα, που ακολουθείται από τρεις (3) ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης».

Παθογένεση

Το στοιχείο κλειδί στην παθογένεση της πρωτεϊνουρίας στο νεφρωσικό σύνδρομο είναι το ποδοκύτταρο⁴. Με την ανακάλυψη μεταλλάξεων, αρχικά στο γονίδιο της νεφρίνης και στην συνέχεια της ποδοσίνης, το κέντρο του ενδιαφέροντος στο νεφρωσικό σύνδρομο αποτέλεσε η βιολογία του ποδοκυττάρου. Η βλάβη των ποδοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα α) την απόπτωση αυτών β) την αποκόλλησή τους από την βασική μεμβράνη και γ) την απουσία υπερπλασίας σε αυτά.

Επειδή, σε αντίθεση με άλλα κύτταρα του νεφρικού σπειράματος, τα ποδοκύτταρα δεν υπερπλάσσονται, τα παραπάνω οδηγούν στην ελάττωση του αριθμού των ποδοκυττάρων (ποδοκυτταροπενία) και τελικά στην σπειραματοσκλήρυνση⁵.

Κληρονομικό κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο

Το ΚΑΝΣ στα παιδιά, και κυρίως στα πρώτα δυο χρόνια της ζωής, οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων, που επηρεάζουν τη δομή και τη λειτουργία των ποδοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων του σχισμοειδούς διαφράγματος (*slit diaphragm*) και του κυτταροσκελετού της ακτίνης. Κατά το πρώτο έτος της ζωής, τουλάχιστον 66% των περιπτώσεων ΚΑΝΣ οφείλονται σε κάποια γενετική νόσο, με τις πιο συχνές μεταλλάξεις να αφορούν τα γονίδια *NPHS1* (γονίδιο νεφρίνης), *NPHS2* (γονίδιο ποδοκίνης), *WT1* και *LAMB2*⁶. Η ιστολογική εικόνα σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι η Εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και η διάχυτη μεσαγγειακή σκλήρυνση.

Θεραπεία

Η θεραπεία του ΚΑΝΣ παραμένει μια δύσκολη πρόκληση στην παιδιατρική νεφρολογία. Λόγω της κακής πρόγνωσης, πολλά από τα παιδιά ακολουθούσαν στο παρελθόν έντονες θεραπείες που σε πολλές περιπτώσεις υπερθεραπευόταν³. Επειδή δεν υπάρχει διαγνωστικός δείκτης που να μπορεί να προβλέψει την απάντηση ή την μη απάντηση στην κορτιζόνη, η θεραπεία με κορτιζόνη και η απάντηση στην θεραπεία αποτελούν τα χρήσιμα στοιχεία που υπαγορεύουν την περαιτέρω αντιμετώπιση. Ένδειξη να μην χρησιμοποιηθούν τα κορτικοειδή υπάρχει μόνο σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝΣ ή σε αυτούς που έχει βρεθεί κάποια μετάλλαξη σε κάποιο συστατικό του ποδοκυττάρου³.

Παρακάτω γίνεται αναφορά α) σε πρωτόκολλα θεραπείας που έχουν εφαρμοστεί και β) στις κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO⁷⁻⁹ (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

α) Πρωτόκολλα θεραπείας του ΚΑΝΣ

Τα πρωτόκολλα θεραπείας που έχουν εφαρμοστεί στην αντιμετώπιση του ΚΑΝΣ σύνδρομο στα παιδιά, έχουν προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα των διαφόρων φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, με βάση τα διάφορα πρωτόκολλα που έχουν χρησιμοποιηθεί, προκύπτουν τα εξής¹⁰⁻¹⁵:

■ **Θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και κορτιζόνη έναντι της κορτιζόνης**¹²:

Τα αποτελέσματα της ISKDC (International Study of Kidney Disease in Childhood) δεν έδειξαν υπεροχή του συνδυασμού της κυκλοφωσφαμίδης με κορτιζόνη έναντι της θεραπείας μόνο με κορτιζόνη.

■ **Θεραπεία με κυκλοσπορίνη και κορτιζόνη**¹³:

Η μελέτη του Niaudet P et al στην δεκαετία του '90, ήταν από τις κύριες μελέτες που έδειξαν ένα ικανοποιητικό ποσοστό ύφεσης (πλήρης και μερική ύφεση: 40%) με αυτό τον συνδυασμό.

■ **Τριπλό σχήμα, γνωστό ως πρωτόκολλο Mendoza**

(ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης, πρεζολόνη και κυκλοφωσφαμίδη)¹⁴:

Το πρωτόκολλο αυτό (Tune et al) έδειξε υψηλό ποσοστό ύφεσης (66%), όμως εγκαταλείφτηκε με πρωτόκολλα βραχύτερης διάρκειας, λόγω της τοξικότητας των κορτικοειδών και της ανάγκης πολλών εισαγωγών του παιδιού για την πλήρη θεραπεία¹⁶⁻¹⁷.

■ **Συνδυασμός Mycophenolate Mofetil (MMF) και δεξαμεθαζόνης έναντι της κυκλοσπορίνης (σύγκριση)**¹⁵:

Πρόκειται για σχετικά πρόσφατη μελέτη του NIH από τον Gipson et al που περιέλαβε παιδιά και ενήλικες. Η μελέτη αυτή δεν έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο θεραπειών.

β) Κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO (2011)

Από την εμπειρία που αποκτήθηκε από τις μελέτες που έχουν γίνει σε παιδιά με ΚΑΝΣ, έγινε αξιολόγηση αυτών των μελετών από την KDIGO και εκδόθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν στο *Kidney Int* το 2012. Τα βασικά στοιχεία αυτών των μελετών είναι τα παρακάτω⁷⁻⁹:

α) Κυκλοφωσφαμίδη

- Δεν προτείνεται η θεραπεία με Κυκλοφωσφαμίδη στο ΚΑΝΣ

β) Αναστολείς της καλσινευρίνης

- **προτείνονται οι αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, tacrolimus) ως αρχική θεραπεία**
- **προτείνεται** ο συνδυασμός αναστολέων της καλσινευρίνης με χαμηλές δόσεις κορτιζόνης
- **προτείνεται** να συνεχίζονται οι αναστολείς της καλσινευρίνης τουλάχιστον για 6 μήνες
- σε επίτευξη ύφεσης (τουλάχιστον μερικής) με τους αναστολείς της καλσινευρίνης):
προτείνεται να συνεχίζεται η θεραπεία για τουλάχιστον για 12 μήνες
- **Σε αποτυχία ύφεσης (μερικής ή πλήρους) με αναστολείς της καλσινευρίνης:**
προτείνεται να διακόπτονται μετά από το διάστημα των 6 μηνών

β) Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης

- Σε ΚΑΝΣ προτείνεται η θεραπεία με φάρμακα αυτής της κατηγορίας

γ) Σε αποτυχία ύφεσης (μερικής ή πλήρους) με αναστολείς της καλσινευρίνης και κορτικοειδή

- **προτείνεται** η θεραπεία με mycophenolate mofetil, υψηλή δόση κορτικο-στεροειδών ή συνδυασμός αυτών

δ) Σε ασθενείς με υποτροπή μετά από πλήρη ύφεση

Προτείνεται να ακολουθηθεί οποιοδήποτε από τις παρακάτω επιλογές:

- Κορτικοειδή από το στόμα
- Επάνοδος στην προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία
- Χρήση άλλου ανοσοκατασταλτικού που να περιορίζει την πιθανή αθροιστική τοξικότητα.

Rituximab στο ΚΑΝΣ

Το χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CD20 έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως στο κορτικοεξαρτώμενο νεφρωσικό σύνδρομο. Τα αποτελέσματα της μελέτης των Prytuła A et al έδειξαν κλινική απάντηση στο 44% των παιδιών με ΚΑΝΣ, γεγονός που μπορεί να δικαιολογήσει την χρήση του Rituximab σε μια ομάδα ασθενών με ανθεκτικό σε πολλά φάρμακα νεφρωσικό σύνδρομο¹⁸.

Πλασμαφαίρεση στο ΚΑΝΣ

Η θεραπευτική αξία της πλασμαφαίρεσης έγκειται στα δεδομένα που υποστηρίζουν την δράση του suPAR (διαλυτού υποδοχέα της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, soluble urokinase type Plasminogen Activator Receptor), μέσω των ιντεγκρινών των ποδοκυττάρων, ως παράγοντα διαπερατότητας στην επίκτητη ιδιοπαθή Εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση¹⁹. Αν και η πλασμαφαίρεση αποτελεί κυρίως ένδειξη για την αντιμετώπιση της υποτροπής της Εστιακής και τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης μετά από μεταμόσχευση, μπορεί να εφαρμοστεί και σε επιλεγμένες περιπτώσεις ΚΑΝΣ που είναι ανθεκτικό σε πολλά φάρμακα²⁰.

Συμπεράσματα

Το ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο στα παιδιά έχει πολύ καλή απάντηση στα κορτικοειδή, με εξαίρεση τις ιστολογικές μορφές της Εσιακής και τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (ΕΤΣΣ) και της μεσαγγειακής υπερπλασίας, στις οποίες η απάντηση στα κορτικοειδή είναι 20% και 50% αντίστοιχα (κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο). Ειδική κατηγορία του κορτικοανθεκτικού νεφρωσικού συνδρόμου από άποψη αιτιολογίας, αποτελεί το κληρονομικό νεφρωσικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την μη απάντηση στην κορτιζόνη, την παρουσία μεταλλάξεων σε γονίδια που επηρεάζουν τη δομή και τη λειτουργία των ποδοκυττάρων και τον χαμηλό κίνδυνο υποτροπής μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) που δημοσιεύτηκαν το 2012, αποτελούν χρήσιμο οδηγό στην αντιμετώπιση των παιδιών με κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο.

Βιβλιογραφία

1. Vogt BA, Avner ED. Idiopathic nephrotic syndrome. In: Nelson Textbook of Pediatrics, Kliegman ER, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Saunders Elsevier, 18th ed, pp2192-2194, 2007.
2. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 8(5):824-32, 1997.
3. Hoyer P, Vester U, Becker JU. Steroid resistant nephrotic syndrome. In: Comprehensive Pediatric Nephrology, Feary DF, Schaefer F, editors. Mosby Elsevier, Philadelphia, 1st ed, pp257-267, 2008.
4. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 365(25):2398-411, 2011.
5. Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol* 13(12):3005-15, 2002.
6. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hildebrandt F; Arbeitsgemeinschaft für Paediatrische Nephrologie Study Group. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 119(4):e907-19, 2007.
7. Chapter 4: Steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Kidney Int Suppl* 172-176, 2012.
8. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 28(3):409-14, 2013.
9. Samuel S, Bitzan M, Zappitelli M, Dart A, Mammen C, Pinski M, Cybulsky AV, Walsh M, Knoll G, Hladunewich M, Bargman J, Reich H, Humar A, Muirhead N. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis: Management of Nephrotic Syndrome in Children. *Am J Kidney Dis* [Epub ahead of print], 2014.
10. Churg I, Habib R, White RHR: Pathology of the nephritic syndrome in children. *Lancet* I: 1299-1302, 1970.
11. White RHR, Glasgow EF, Mills RI: Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1: 1353-1359, 1970.
12. Tarshish P, Tobin JM, Bernstein I, Edelman CM Jr: Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis: A report of the International Study of Kidney Disease in Childhood. *Pediatr Nephrol* 10: 590-593, 1996.
13. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 125: 981-986, 1994.
14. Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA: Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: A long-term follow-up. *Clin Nephrol* 43: 84-88, 1995.
15. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, Moxey-Mims MM, Hogg RJ, Watkins SL, Fine RN, Hogan SL, Middleton JP, Vehaskari VM, Flynn PA, Powell LM, Vento SM, McMahan JL, Siegel N, D'Agati VD, Friedman AL: Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 80: 868-878, 2011.

16. Hari P, Bagga A, Mantan M. Short term efficacy of intravenous dexamethasone and methylprednisolone therapy in steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 41(10):993-1000, 2004.
17. Bagga A. Steroid resistant nephrotic syndrome recent developments. *Indian Pediatr* 43(1):9-13, 2006.
18. Prytuła A, Iijima K, Kamei K, Geary D, Gottlich E, Majeed A, Taylor M, Marks SD, Tuchman S, Camilla R, Oghjanovic M, Filler G, Smith G, Tullus K. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25(3):461-8, 2010.
19. Trimarchi H. Primary focal and segmental glomerulosclerosis and soluble factor urokinase-type plasminogen activator receptor. *World J Nephrol* 2(4):103-10, 2013.
20. Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 22(4):496-502, 2007.

Πίνακας 1. Οι τρεις μορφές του ιδιοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου στα παιδιά, τα ποσοστά αυτών επί του συνόλου και η απάντηση στα κορτικοστεροειδή.

	% του συνόλου	Απάντηση στην κορτιζόνη
Νόσος των ελαχίστων αλλοιώσεων	85%	95%
Μεσαγγειακή υπερπλασία	5%	50%
Εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση	10%	20%

Πίνακας 2. Η αποτελεσματικότητα διαφόρων Πρωτοκόλλων θεραπείας του κορτικοανθεκτικού νεφρωσικού συνδρόμου (με βάση τις βιβλιογραφικές αναφορές 2 και 10-15).

	Έτος	Ασθενείς	Πλήρης ύφεση	Αποτυχία
▪ Κορτιζόνη ¹⁰	1970	10		100 %
▪ Κορτιζόνη ¹¹	1970	10		100 %
▪ Κορτιζόνη	1996	21	28 %	57 %
▪ Κυκλοφωσφαμίδη+κορτιζόνη (σύγκριση) ¹²		32	25 %	50 %
▪ Κυκλοσπορίνη και πρεδνιζολόνη ¹³	1994	20	35 %	60 %
▪ Τριπλή θεραπεία (ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης) ¹⁴	1995	32	66 %	25 %
▪ Κυκλοσπορίνη	2011	66 (45 παιδιά)	46%	
▪ Mycophenolate Mofetil (MMF) και δεξαμεθαζόνη (σύγκριση) ¹⁵		72 (48 παιδιά)	33%	

ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Στέλλα Σταμπουλή

Λέκτορας Παιδιατρικής Α.Π.Θ.,

«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Η νεφρίτιδα του λύκου παρουσιάζεται στο 20 έως 80 % των παιδιών και των εφήβων που πάσχουν από Συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ). Είναι η πιο συχνή και πολλές φορές η πρώτη κλινική εκδήλωση της νόσου στα παιδιά. Η βαρύτητα της νεφρικής προσβολής είναι σύνθηως μεγαλύτερη στα παιδιά και 10 έως 50% των παιδιατρικών ασθενών εμφανίζουν τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Σημαντικές διαφορές παρατηρούνται μεταξύ παιδιατρικών και ενήλικων ασθενών στη δραστηριότητα της νόσου, η οποία είναι υψηλότερη στα παιδιά, κυρίως λόγω της παρουσίας νεφρίτιδας και νευρολογικών εκδηλώσεων της νόσου. Η νεφρίτιδα είναι μία από τις κύριες αιτίες θανάτου στα παιδιά που πάσχουν από ΣΕΛ μαζί με τις σοβαρές υποτροπές της νόσου και τις λοιμώξεις. Η χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής έχει βελτιώσει σημαντικά τη επιβίωση των παιδιατρικών ασθενών με ΣΕΛ, αναφερόμενη 5ετης επιβίωση >90% στα περισσότερα κέντρα. Ωστόσο, κλινικά σημαντικές παραμένουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας κυρίως των κορτικοστεροειδών στην αύξηση και την ανάπτυξη των πασχόντων παιδιών και εφήβων. Οι περισσότερες μελέτες όσον αφορά τη θεραπεία της αφορούν ενήλικες ασθενείς και οι θεραπευτικές συστάσεις στα παιδιά βασίζονται κυρίως στην αναγωγή γνώσεων από τις μελέτες σε ενήλικες ασθενείς. Κύριος στόχος της θεραπείας είναι η ύφεση της νόσου και η καθυστέρηση ή αποφυγή της εξέλιξης σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο. Τα παιδιά λόγω της μεγαλύτερης ενεργότητας και διάρκειας της νόσου λαμβάνουν πιο συχνά μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών και άλλων ανοκατασταλτικών φαρμάκων. Η νεφρική βιοψία κατέχει βασικό ρόλο για την εκτίμηση της δραστηριότητας της νεφρικής προσβολής και την καθοδήγηση των θεραπευτικών αποφάσεων. Ωστόσο, ευρενητικά δεδομένα δείχνουν ότι βιοδείκτες στα ούρα που συσχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου, σε συνδυασμό με την εκτίμηση δεικτών της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να αποτελέσουν σημαντικά εργαλεία για τη μη επεμβατική αξιολόγηση της δραστηριότητας της νεφρικής συμμετοχής και τη διάκριση ανάμεσα στους τύπους της νεφρίτιδας του λύκου στα παιδιά και τους εφήβους.

Βιβλιογραφία

1. Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus—are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am.* 2010 Feb;36(1):53-80.
2. Sato VA, Marques ID, Goldenstein PT, Carmo LP, Jorge LB, Titan SM, Barros RT, Woronik V. Lupus nephritis is more severe in children and adolescents than in older adults. *Lupus.* 2012 Aug;21(9):978-83.
3. Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, Eberhard BA, Punaro M, Ilowite N, Hsu J, Klein-Gitelman M, Moorthy LN, Muscal E, Radhakrishna SM, Wagner-Weiner L, Adams M, Blier P, Buckley L, Chalom E, Chédeville G, Eichenfield A, Fish N, Henrickson M, Hersh AO, Hollister R, Jones O, Jung L, Levy D, Lopez-Benitez J, McCurdy D, Miettunen PM, Quintero-del Rio AI, Rothman D, Rullo O, Ruth N, Schanberg LE, Silverman E, Singer NG, Soep J, Syed R, Vogler LB, Yalcindag A, Yildirim-Toruner C, Wallace CA, Brunner HI; Carra SLE Subcommittee. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Mar;64(3):375-83.
4. George K Bertsias, Maria Tektonidou, Zahir Amoura, Martin Aringer, Ingeborg Bajema, Jo H M Berden, John Boletis, Ricard Cervera, Thomas Dörner, Andrea Doria, Franco Ferrario, Jürgen Floege, Frederic A Houssiau, John P A Ioannidis, David A Isenberg, Cees G M Kallenberg, Liz Lightstone, Stephen D Marks, Alberto Martini, Gabriela Moroni, Irmgard Neumann, Manuel Praga, Matthias Schneider, Argyre Starra,

Vladimir Tesar, Carlos Vasconcelos, Ronald F van Vollenhoven, Helena Zakharova, Marion Haubitz, Caroline Gordon, David Jayne, Dimitrios T Boumpas. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;0:1-12.

5. Trachana M, Koutsonikoli A, Farmaki E, Printza N, Tzimouli V, Papachristou F. Safety and efficacy of rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. *Rheumatol Int*. 2013 Mar;33(3):809-13.
6. Hammad A, Mosaad Y, Elhanbly S, Youssef H, El Refaaey A, Elhusseini F, Bakr A. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of severe lupus nephritis in children. *Lupus*. 2013 Apr;22(5):486-91
7. Das L, Brunner HI. Biomarkers for renal disease in childhood. *Curr Rheumatol Rep*. 2009 Jul;11(3):218-25.

Ευρετήριο Προέδρων - Ομιλητών

Αβδελίδου Αφροδίτη	Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Γρεβενών, Γρεβενά
Αυδίκου Κωνσταντίνα	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Υπεύθυνη Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Λευκάδας, Λευκάδα
Βλαχάκος Δημήτριος	Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Υπεύθυνος Νεφρολογικής Μονάδας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα
Βλαχοπάνος Γεώργιος	Νεφρολόγος, Επικουρικός Ιατρός Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο «ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ» Βούλας, Αθήνα
Γερόλυμος Μιλτιάδης	Νεφρολόγος, Επικουρικός Επιμελητής Β΄, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα
Γούμενος Δημήτριος	Καθηγητής Νεφρολογίας, Διευθυντής Νεφρολογικού Κέντρου, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα
Γραμματικάκης Ιωάννης	Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Επιμελητής Β΄ ΕΣΥ, Γ΄ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα
Γράψα Ειρήνη	Νεφρολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ», Αθήνα
Γρέκας Δημήτριος	Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Κεντρική Κλινική "EUROMEDICA", Θεσσαλονίκη
Δαρδαμάνης Μάνθος	Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Πρέβεζας, Πρέβεζα
Διαμαντόπουλος Αθανάσιος	Αμ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, τ. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ», Πάτρα
Ζέρβα Αγγελική	Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Κυπαρισσίας, Κυπαρισσία

Ζηρογιάννης Πάνος	Νεφρολόγος, τ. Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ», Πρόεδρος Εταιρείας Διάδοσης Ιπποκρατείου Πνεύματος, Αθήνα
Ιωάννου Κυριάκος	Νεφρολόγος, Νεφρολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας, Κύπρος
Καλιεντζίδου Μαρία	Νεφρολόγος, Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας, Καβάλα
Καράμπελας Δ. Νίκος	Πρόεδρος του Ιδρύματος Ακτία Νικόπολις, Πρέβεζα
Κοκολίνα Ελισσάβετ	Συντονίστρια Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα
Κολλιός Κωνσταντίνος	Επίκουρος καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Νεφρολογίας, Γ΄ Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
Κουλουρίδης Ευστάθιος	Παθολόγος - Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας, Κέρκυρα
Λιονάκη Σοφία	Επιμελήτρια Β΄, Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΛΑΪΚΟ», Αθήνα
Μαλλιάρη Μαρία	Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Κατερίνης, Πρόεδρος Ιατρικού Συλλόγου Πιερίας, Κατερίνη
Μιχάλης Λάμπρος	Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα
Μπαλτά Λαμπρινή	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β΄, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Πρέβεζας, Πρέβεζα
Μπαχαράκη Δήμητρα	Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα
Μπούμπας Τ. Δημήτριος	Καθηγητής Παθολογίας, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Συνεργαζόμενος Ερευνητής ΙΙΒΕΑΑ, Αθήνα

Μυσερλής Γρηγόριος	Νεφρολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων, «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
Νικολακάκης Νικόλαος	Παθολόγος - Νεφρολόγος, τ. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ρεθύμνου, Κρήτη
Ντιούδης Χρίστος	Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Υπεύθυνος Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Δράμας, Δράμα
Ντότης Ιωάννης	Παιδίατρος - Εντατικολόγος, Επιμελητής Ε.Σ.Υ., Α΄ Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
Παναγοδήμος Κωνσταντίνος	Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Μεσολογγίου, Μεσολόγγι
Παναγούτσος Στυλιανός	Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη
Παπαχρήστου Φώτιος	Καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Νεφρολογίας Α.Π.Θ., «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
Πασαδάκης Πλούμης	Καθηγητής Νεφρολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη
Πιερίδης Άλκης	Νεφρολόγος, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Λευκωσίας, τ. Διευθυντής Νεφρολογίας Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, T/Associate Professor of Nephrology MAYO Clinic, Rochester Mn, USA
Πρίντζα Νικολέττα	Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Νεφρολογίας Α.Π.Θ., «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
Ρέβελα Ιωάννα	Νεφρολόγος, Κλινική «City Clinic», Αθήνα
Σιούλης Αθανάσιος	Νεφρολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Α΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

- Σταμπουλή Στέλλα** Λέκτορας Παιδιατρικής Α.Π.Θ.,
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη
- Στεφανίδης Ιωάννης** Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,
Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής,
Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα
- Στυλιανού Κωνσταντίνος** Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη
- Τσιμικόδης Βασίλειος** Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα
- Φουρτούνας Κωνσταντίνος** Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,
Νεφρολογική Κλινική, Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα
- Φούσας Στέφανος** Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας,
Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής
Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά «ΤΖΑΝΕΙΟ», Πειραιάς
- Χατζηγιαννακός Δημήτριος** Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Μελισσίων «ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΝΓΚ», Αθήνα

Ευχαριστίες

Η Οργανωτική Επιτροπή του
22^{ου} Επιστημονικού Σεμιναρίου του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.
ευχαριστεί θερμά για τη συμμετοχή τους τις παρακάτω εταιρίες:

AMGEN Hellas
Nephrology



Σημειώσεις

Λίγα λόγια για την Πρέβεζα

Μια στενή λωρίδα γης, με σχήμα περίτεχνο και περιήλοκο, μέσα στην οποία η θάλασσα εισχωρεί βαθειά και δημιουργεί όρμους και κολπίσκους και ακρωτήρια, ήρθε και ρίζωσε στο νοτιότερο άκρο της Ηπείρου, στο Πέρασμα για την είσοδο του Αμβρακικού, απέναντι από το φημισμένο για την ομώνυμη ναυμαχία ακρωτήριο του Ακτίου.



Στο άκρο της λωρίδας αυτής στέκεται η Πρέβεζα της οποίας η ιστορική και πολιτισμική πορεία είναι συνυφασμένη περισσότερο με αυτές των Ιονίων Νήσων και λιγότερο με της Ηπείρου, αφού οι Βενετοί και οι Γάλλοι την κατείχαν για σχεδόν ένα αιώνα. Αυτό είναι εμφανές στον επισκέπτη της Πρέβεζας με μία σύντομη βόλτα στα στενά της, με μια φευγαλέα ματιά στους ναούς και τα καμπαναριά της, με μια γεύση των παραδοσιακών γλυκών και φαγητών της, που παραπέμπουν συνεχώς στα Επτάνησα. Θα μπορούσε να πει κανείς ότι η Πρέβεζα είναι το «όγδοο Επτάνησο», που θέλησε να γίνει περισσότερο Ηπειρώτικο από τη γειτονική της Λευκάδα και κόλλησε στην Ηπειρωτική γη, με την οποία συνδέεται μέσω ενός στενού ισθμού.



Η ιστορία της πολυτάραχη, με τους κατακτητές να αλλάζουν συνεχώς, όπως συμβαίνει σε κάθε τόπο που στέκει στη μεθόριο. Η κουλτούρα της πολυπολιτισμική, όπως κάθε λιμανιού που βρίσκεται στα σύνορα. Στα όρια της Δύσης με την Ανατολή, στα όρια Ορθοδοξίας και Καθολικισμού. Εκεί ανήκει η Πρέβεζα.

Ξενοδοχείο “Margarona Royal”

Το ξενοδοχείο Margarona Royal βρίσκεται σε προνομαχική θέση πάνω στον Αμβρακικό Κόλπο, απέχοντας μερικά λεπτά από το κέντρο και το λιμάνι της Πρέβεζας.



Τα άνετα δωμάτια του, οι μεγάλοι χώροι υποδοχής, το μπαρ και το εστιατόριο με τις μεγάλες βεράντες με θέα τη πισίνα και τη θάλασσα, είναι μερικά από τα σημεία φιλοξενίας του ξενοδοχείου. Επίσης διαθέτει μεγάλη πισίνα και τρεις αίθουσες πολλαπλών χρήσεων. Το Margarona Royal ενσωμάτωσε νέες οικολογικές τεχνολογίες ώστε να προσφέρει στους επισκέπτες του όλες τις σύγχρονες ανέσεις με σεβασμό στο περιβάλλον.

Ξενοδοχείο “Margarona Royal”

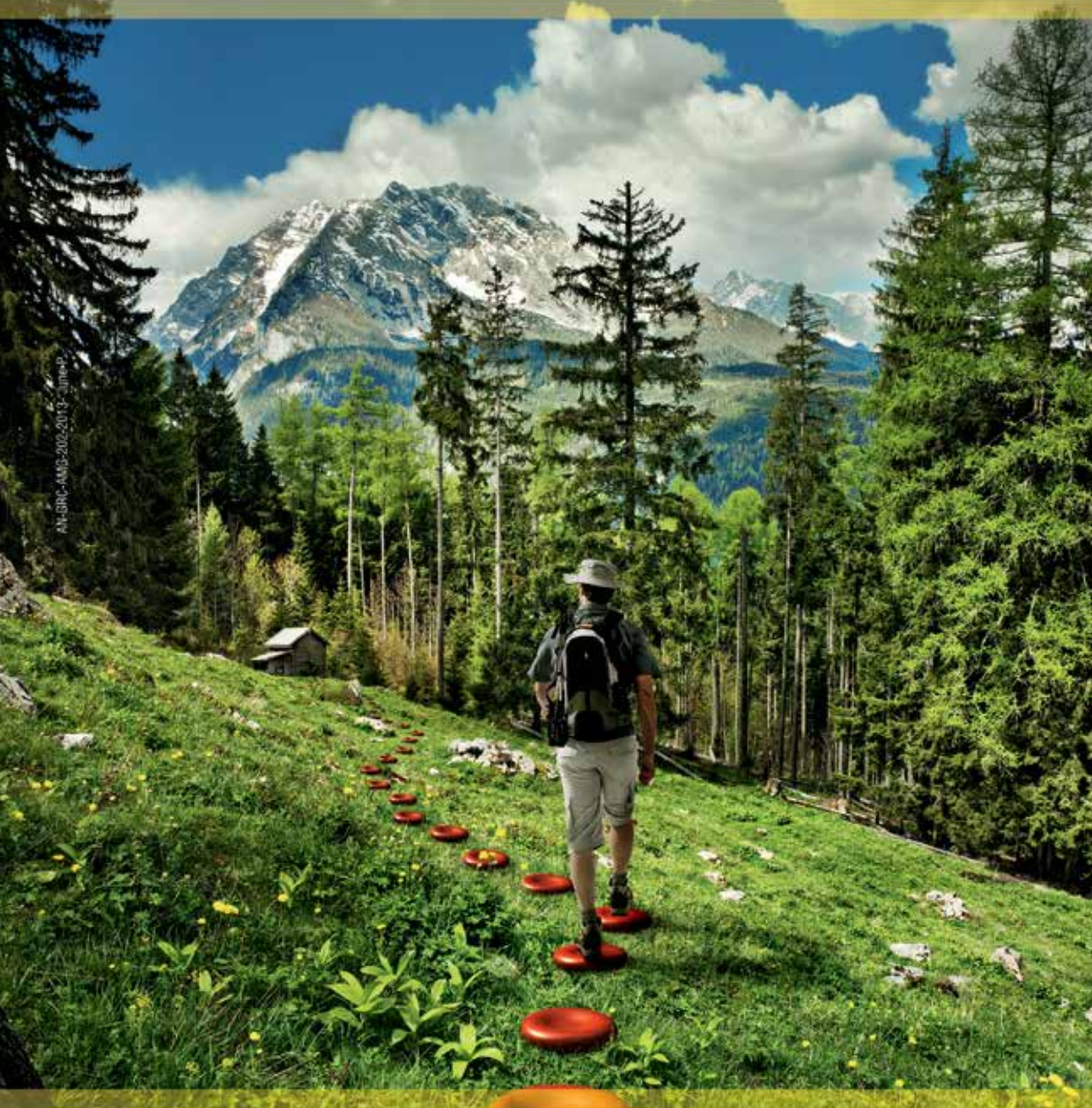
48100, Πρέβεζα, Τηλ.: 26820 24360, Fax: 26820 24369

Οργάνωση - Γραμματεία



Θεσσαλονίκης 12, 153 44 Γέρακας, Τηλ.: 210 6048260
Fax: 210 6047457, E-mail: mschismenou@free-spirit.gr

 **Aranesp**[®]
(darbepoetin alfa)



AMGEN-AMN-2002-2013 - Jumo

Βοηθήστε να γίνει το φάρμακο πιο ασφαλή και
ανταξιοπύνη
ΟΜΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΑΑ το φάρμακο
Τυφλοπόντικας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ».

Κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια φάρμακο με το εθνικό σύστημα αναφοράς
στις Τρίτες Ανεπιθύμητες Ενέργειες της Εθνικής Περιφερειακής Αρχής (ΕΠΕΑ)
Τηλ: 210 3347000, Fax: 210 3347000, με τη χρήση της Κοινωνίας Κίτρινης Σελιτσής
και της ιστοσελίδας του ΕΟΦ, www.efp.gr για ένταση ή φαρμακωτική υπεύθυνη
επιβεβαιώνεται στην AMGEN Ελλάς Φαρμακεία Ε.Π.Ε. Τηλ: +30 210 3447000

AMGEN[®]

Γραβιάς 4, 151 25 Μαρούσι
Τηλ.: 210 344 7000, Fax: 210 344 7050
e-mail: info@amgen.gr, www.amgen.gr