



4^ο ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 2022-24

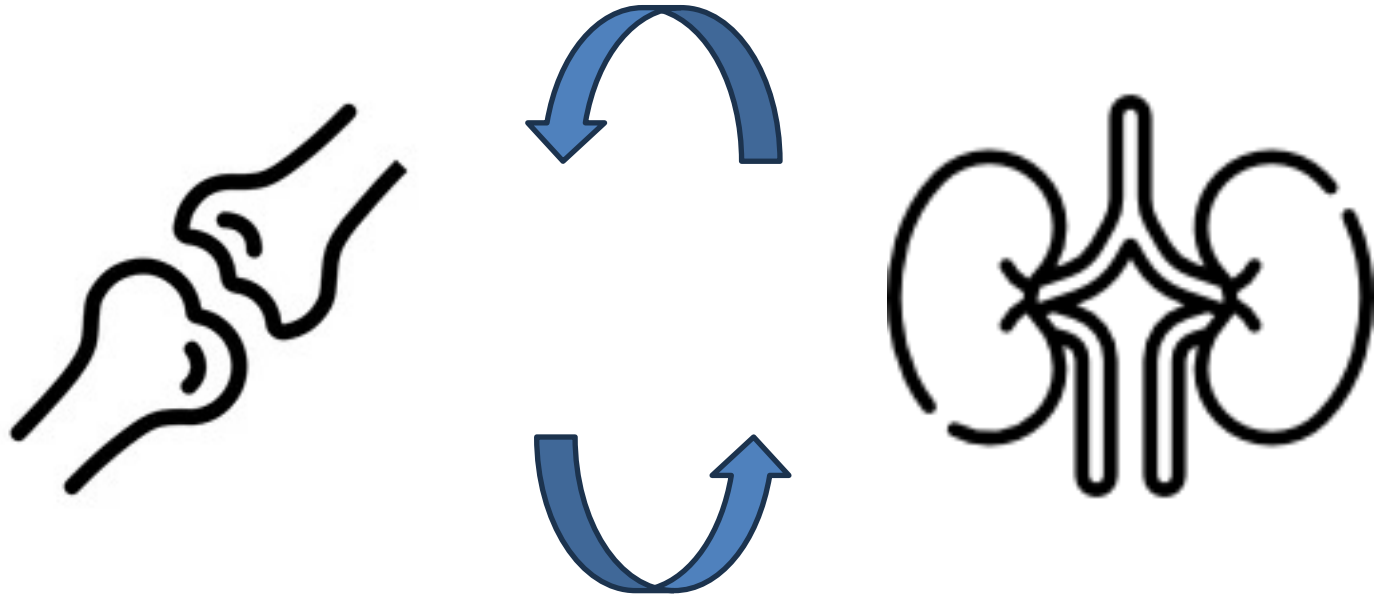
Ρευματικές εκδηλώσεις νεφρικών παθήσεων



Τσαλαπάκη Χριστίνα
Ρευματολόγος, Επιμελήτρια Α'
Κοινό Πρόγραμμα Ρευματολογίας
Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ



Νεφρική νόσος και μυοσκελετικό σύστημα



- Πολλές ρευματολογικές παθήσεις προσβάλλουν συχνά το νεφρό (πχ ΣΕΛ, αγγειίτιδες)
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση ρευματικών παθήσεων είναι νεφροτοξικά
- Η νεφρική νόσος συχνά επιπλέκεται με βλάβες σε αρθρώσεις και μαλακά μέρη

Νεφρική νόσος και μυοσκελετικό σύστημα

- Οι περισσότερες εκδηλώσεις από της αρθρώσεις, τα οστά και τα μαλακά μέρη σχετιζόμενες με νεφρικό νόσημα συμβαίνουν σε έδαφος έκπτωσης νεφρικής λειτουργίας (μειωμένου GFR)
 - Χρόνια νεφρική νόσο
 - Μεταμόσχευση νεφρού

Νεφρική ανεπάρκεια → βιοχημικές διαταραχές

- Διαταραχή άξονα βιτ D και PTH
- Διαταραχή ομοιοστασίας Ca, P
- Κατακράτηση ουραιμικών τοξινών (πχ β2 μικροσφαιρίνη)

Χρόνια νεφρική νόσος: Ορισμοί

Νεφρική βλάβη ή έκπτωση νεφρικής λειτουργίας διάρκειας ≥ 3 μήνες

Νεφρική βλάβη= λευκωματουρία, ευρήματα σε γεν. ούρων ,
 απεικονιστικά ευρήματα(πολυκυστικοί νεφροί, υδρονέφρωση)
 παθολογική βιοψία νεφρού
 Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας= \downarrow GFR (<60 ml/min/1.73m²)

Κατάταξη-πρόγνωση

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

			Persistent albuminuria categories Description and range			
			A1	A2	A3	
			Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased	
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol	
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥ 90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

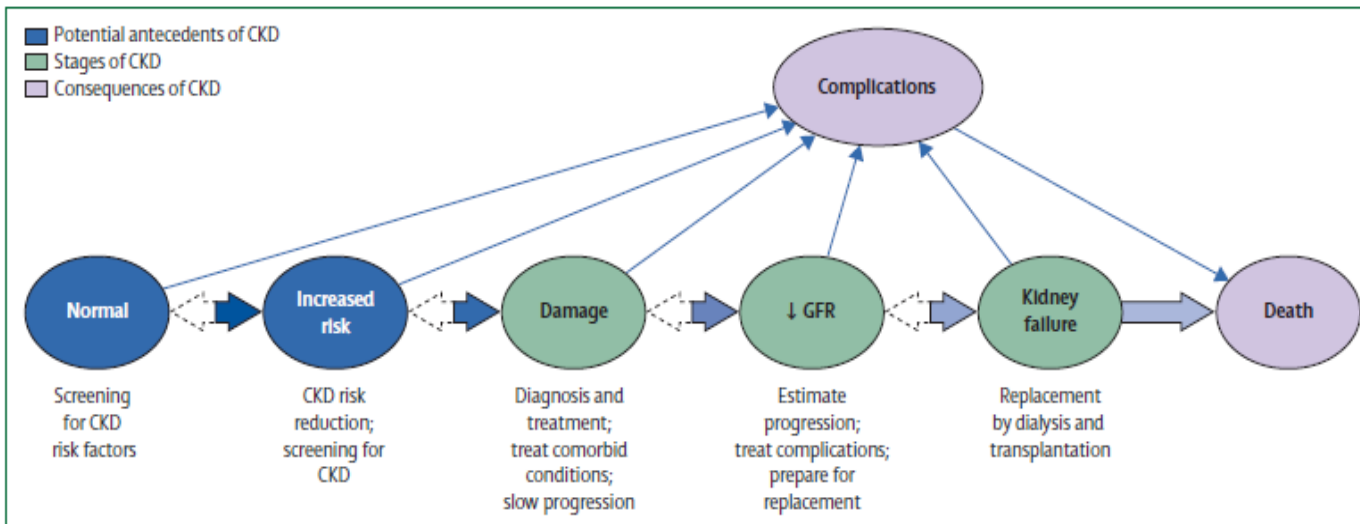
Χρόνια νεφρική νόσος

10% του γενικού πληθυσμού

Προοδευτική εξέλιξη, Βασική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας

Επιπλοκές χρόνιας νεφρικής νόσου

- Μεταβολικές διαταραχές (Ca, P, PTH)
- Τοξικότητα από φάρμακα
- Λοιμώσεις
- Καρδιαγγειακή νόσος
- Αναιμία



A S Levey, Lancet 2012

Aguilar A et al., Frontiers in Physiology June 2023

Χρόνια νεφρική νόσος και διαταραχές οστικού μεταβολισμού

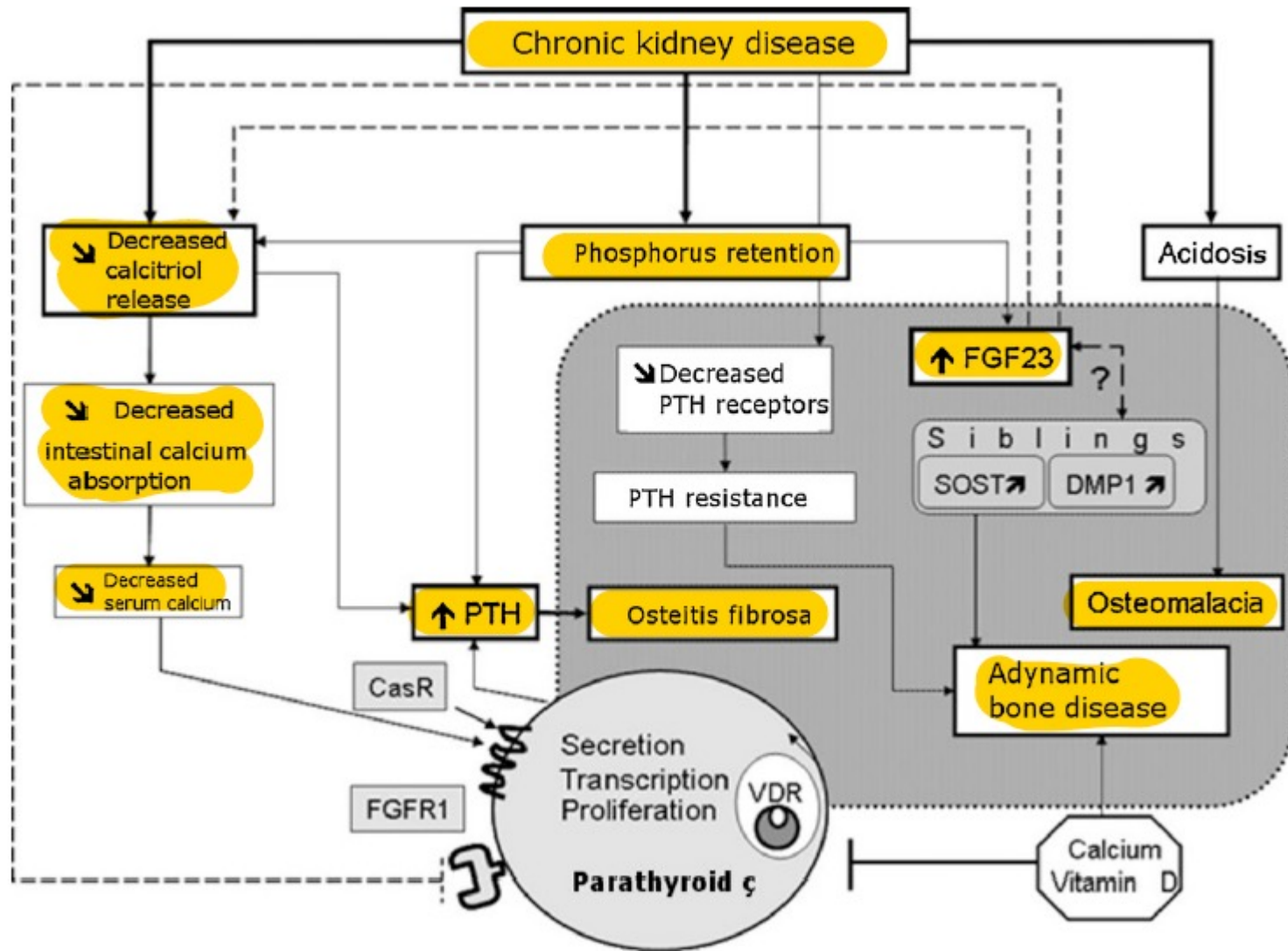
Χαρακτηριστικά

- Κλινικές εκδηλώσεις: επασβεστώσεις αγγείων-μαλακών μορίων, κατάγματα
- Ιστολογικές αλλαγές οστού (επιμετάλλωση, οστικός ανασχηματισμός)
- Διαταραχές επιπέδων Ca, P, PTH, Vit D, Fibroblast Growth Factor 23

Ρευματολογικές εκδηλώσεις στα πλαίσια

- Μεταβολικών διαταραχών
 - νεφρική οστεοδυστροφία
 - κρυσταλλογενείς αρθρίτιδες
 - επασβεστώσεις
- Θεραπείας τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής νόσου (αιμοκάθαρση, μεταμόσχευση)
 - αμυλοείδωση

Χρόνια νεφρική νόσος και διαταραχές οστικού μεταβολισμού



Νεφρική οστεοδυστροφία

Ορισμός = Ιστομορφομετρικές αλλαγές εμφανείς στην οστική βιοψία
2πλή σήμανση με τετρακυκλίνη-χρώση Masson Trichrome

Ανάλογα με

1. Έκταση του οστεοειδούς (unmineralized bone)
2. Οστικού ανασχηματισμού (bone turnover high/low/mixed)



Κύριοι τύποι

- Ινώδης οστείτιδα
- Μικτή οστεοδυστροφία
- Οστεομαλακία
- Αδυναμική νόσος οστών

Turnover Masse	Bone turnover rate	Primary bone mineralization	Osteoid tissue	Bone mass
Osteitis fibrosa	↑ or ↑↑	N or ↑	↑ or ↑↑↑↑	N or ↑ or ↓
Adynamic bone disease	↓	N	0 or ↓	N or ↑ or ↓
Osteomalacia	↓	↓↓↓	↑↑↑	N or ↑ or ↓
Mixed bone disease	↑ or ↑↑↑	↓ or ↓↓↓	↑↑↑	N or ↑ or ↓

Ινώδης οστεΐτιδα

Συσχέτιση με 2παθή υπερπαραθυρεοειδισμό
Αυξημένο οστικό ανασχηματισμό

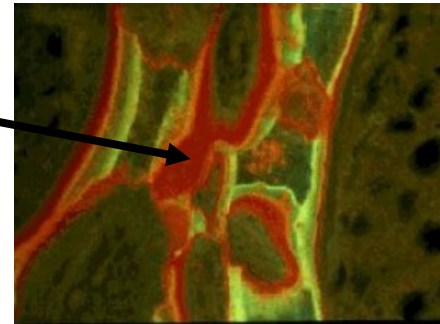
Ιστολογικά στοιχεία

Εκτεταμένη ίνωση οστικού μυελού
↑ οστεοβλαστών-οστεοκλαστών
Εκτεταμένο οστεοειδές

Κλινική εικόνα
Οστικά άλγη
Κεντρομελική αδυναμία

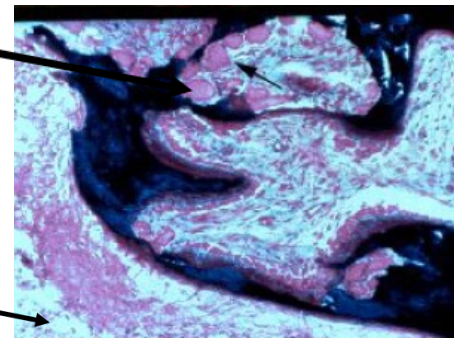
οστεοειδές

Χρώση τετρακυκλίνης



οστεοκλάστες

Χρώση Masson Trichrome

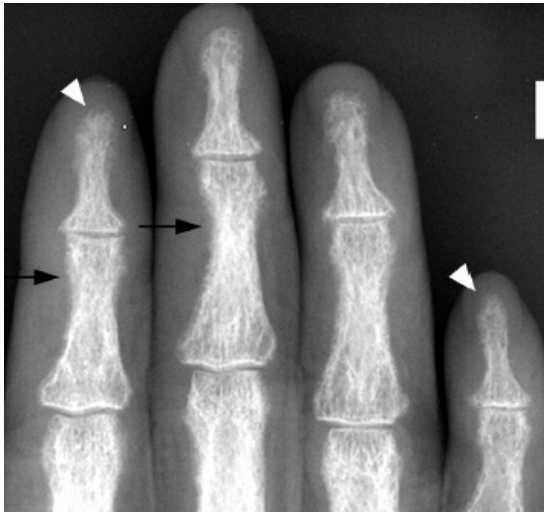


ίνωση

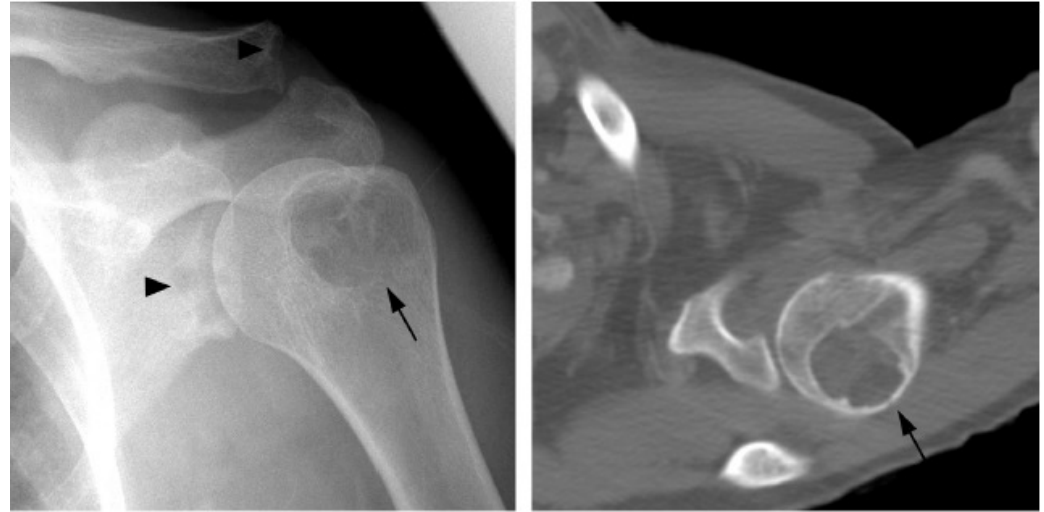
Ινώδης οστεΐτιδα

Απεικόνιση

Υποπεριοστική απορρόφηση
(αλλοιώσεις δίκην δαντέλας)



Σε σοβαρό υπερπαραθυρεοειδισμό
Οστεοκλάστωμα-Καφεοειδείς όγκοι
(brown tumors)



Κοιλότητες που δημιουργούνται λόγω της
εκσεσημεσμένης οστεοκλαστικής δραστηριότητας.
Περιέχουν ινώδη ιστό με νεκρωτικά στοιχεία.

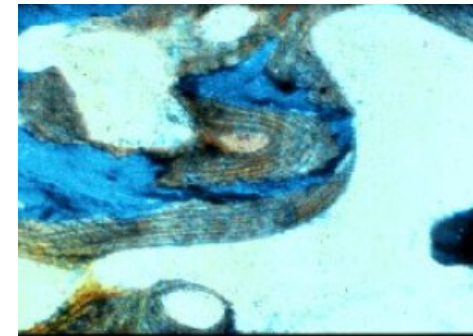
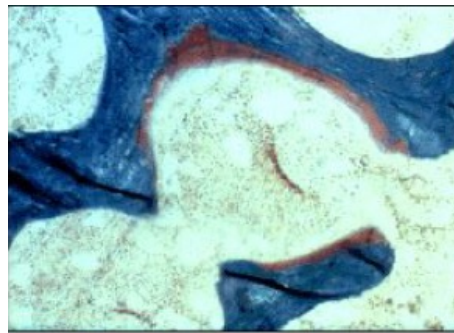
Οστεομαλακία

**Μειωμένος οστικός ανασχηματισμός – αύξημενη σύνθεση οστεοειδούς
Ανεπαρκής επιμετάλλωση οστεοειδούς**

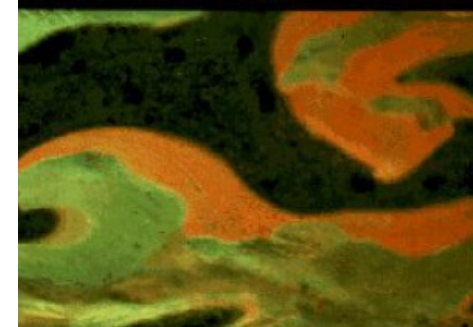
Φυσιολογικό οστό

Οστεομαλακία

Χρώση Masson Trichrome



Χρώση τετρακυκλίνης



Κλινική εικόνα: οστικά άλγη, κατάγματα ευθραυστότητας
οστική παραμόρφωση μακρών οστών/λεκάνης
μυϊκή αδυναμία, διαταραχές βάδισης

Αδυναμική νόσος οστών

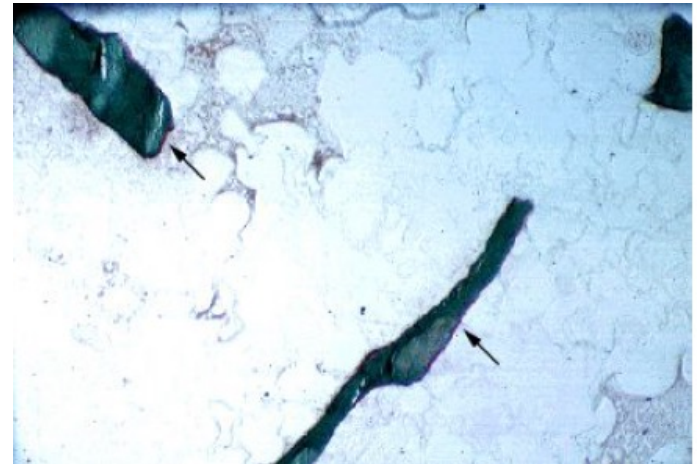
- ❖ Η πιο συχνή μορφή νεφρικής οστεοδυστροφίας (30%)
- ❖ Χαμηλά επίπεδα PTH <100pg/ml (↑ χορήγηση Ca-Vit D)
- ❖ Μειωμένος οστικός ανασχηματισμός
- ❖ Μειωμένη σύνθεση οστεοειδούς

Χαρακτηριστικά

Ανενεργοί οστεοβλάστες-οστεοκλάστες

↓ σύνθεση κολλαγόνου από οστεοβλάστες

↓ επιμετάλλωση οστού



Κλινική εικόνα

Συμπτώματα Υπερασβεστιαμίας (λόγω της ↓εναπόθεσης στο οστό)

Κατάγματα

Διάγνωση

- ❖ Απαραίτητη η διάγνωση καθώς πρόκειται για ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος
- ❖ Ανάγκη διαχωρισμού μεταξύ νεφρικής οστεοδυστροφίας και οστεοπόρωσης , έχουν διαφορετική αντιμετώπιση

Gold standard για τη διάγνωση της νεφρικής οστεοδυστροφίας
= βιοψία οστού
Αλλάδύσκολη διαδικασία, απαιτείται εξειδίκευση

Εργαστηριακός έλεγχος

- PTH: καλύτερος δείκτης οστικού ανασχηματισμού
<100pg/ml ↓ κίνδυνος για ινώδη οστείτιδα, ↑ κίνδυνος για αδυναμική νόσο
- Ca, P, ALP , vit D
- Βιοχημικοί δείκτες οστικής απορρόφησης

Ενδείξεις βιοψίας οστού σε ασθενείς με ΧΝΝ

1. Ανεξήγητα κατάγματα ή οστικά άλγη
2. Πριν την παραθυρεοειδεκτομή σε περιπτώσεις οριακής αύξησης PTH
3. Σε ανθεκτική υπερασβεστιαμία (αποκλεισμός ΠΜ, σαρκοείδωσης)
4. Σε ασθενείς με GFR<30ml/min για τη ΔΔ από οστεοπόρωση
5. Σε ασθενείς που θα λάβουν διφωσφονικά αλλά δεν έχει αποκλειστεί με ασφάλεια η αδυναμική νόσος

Θεραπευτική προσέγγιση

1. Αντιμετώπιση 2παθούς υπερπαραθυρεοειδισμού

Ανάλογα καλσιτριόλης

Έλεγχος επιπέδων P (μειωμένη πρόσληψη, φωσφοροδεσμευτικά)

Χειρουργική αντιμετώπιση σε οζώδη υπερπλασία-ανθεκτικές μορφές

Ασβεστομιμητικά (cinacalcet): δεσμεύονται σε υποδοχείς Ca στους παραθυρεοειδείς

2. Αδυναμική νόσος οστών

περιορισμός Ca-Vit D ώστε να αυξηθούν τα επίπεδα της PTH

όχι διφωσφονικά

3. Οστεομαλακία

Αγωγή με Καλσιτριόλη

Αποκατάσταση επιπέδων P, Ca

❖ όχι διφωσφονικά (επιδείνωση υπασβεστιαϊας)

Επασβεστώσεις αγγείων-μαλακών μορίων

Αυξημένη εξωκυττάρια συγκέντρωση Ca-P

- Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
- ιατρογενώς (χορήγηση Ca-Vit D)

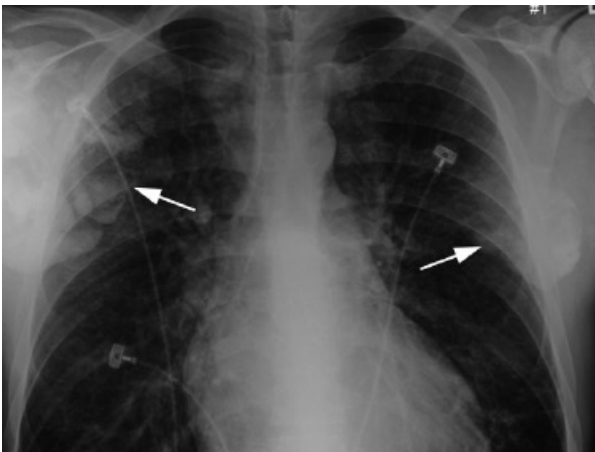
Σχηματισμός και εναπόθεση ασβεστώσεων σε:

Μαλακά μόρια,
οφθαλμούς,
χόνδρους,
περιαρθρικές δομές,
ζωτικά όργανα (πνεύμονες, καρδιά)
αγγεία

❖ Αγγειακές ασβεστώσεις: συσχέτιση με καρδιαγγειακή νόσο

Επασβεστώσεις αγγείων-μαλακών μορίων

CPPD



Μεγάλες ασβεστώσεις μαλακών μορίων



Επασβεστωση αγγείου

Επασβεστώσεις αγγείων

Καλσιφυλαξία

Εναποθέσεις ασβεστώσεων σε αρτηριόλια δέρματος

→ ισχαιμία

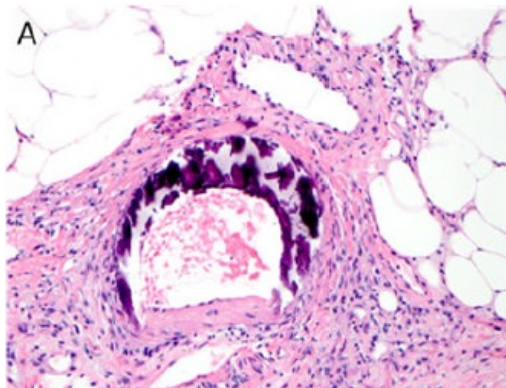
→ νέκρωση υποδόριου λίπους

Κλινική εικόνα :Επώδυνα υποδόρια οζίδια
κνηστώδεις πλάκες
livedo reticularis



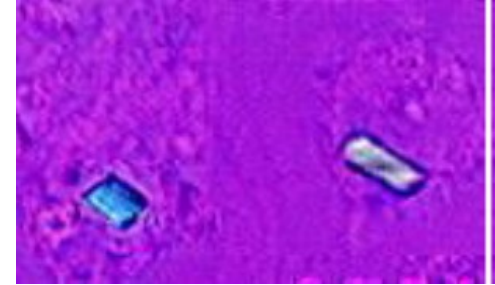
δερματικά έλκη
νέκρωση

❖ Κίνδυνος επιλοίμωξης!!



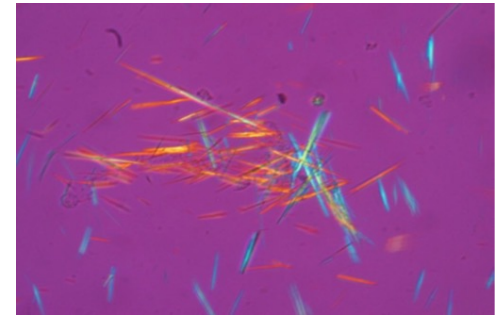
Κρυσταλλογενείς αρθροπάθειες

- Ψευδοουρική αρθρίτιδα
- Ουρική αρθρίτιδα



Θεραπευτικά

- Αποφυγή ΜΣΑΦ, κολχικίνης
- Κορτικοστεροειδή per os / ia



Εκδηλώσεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία
του τελικού σταδίου της χρόνιας νεφρικής νόσου

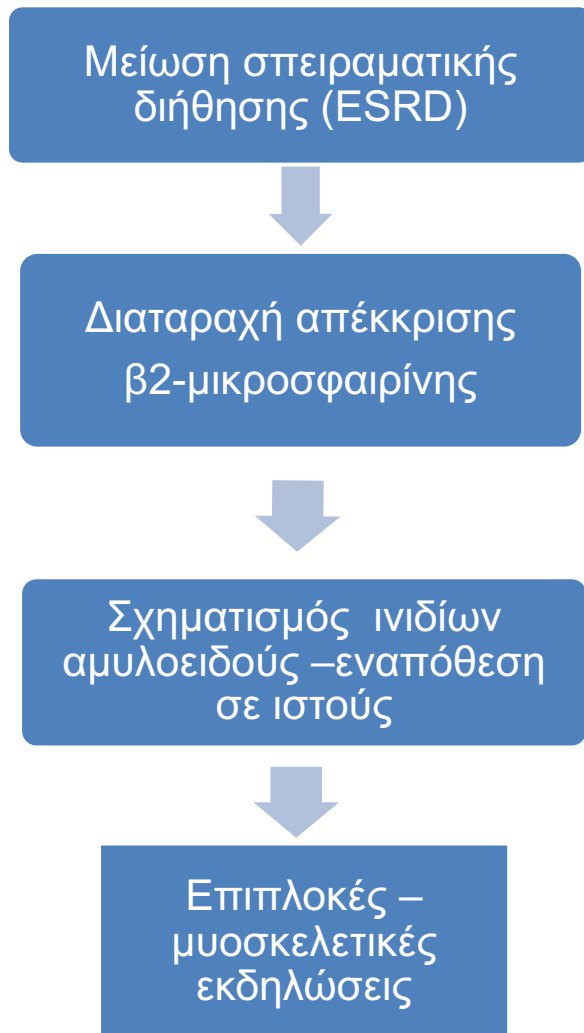


Μυοσκελετικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με ESRD

1. **β2 αμυλοείδωση**
 - α.Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα
 - β.Περιαρθρίτιδα ώμου
 - γ.Καταστροφική σπονδυλοαρθροπάθεια
 - δ.Κυστικές αλλοιώσεις οστών-κατάγματα
2. **Διαβρωτική αρθρίτιδα**
3. **Αιμάρθρωση**
(ουραιμία, αντιπηκτική αγωγή, αμυλοειδές)
4. **Οστεονέκρωση**
5. **Ρήξεις τενόντων**
(αχίλλειος, τένοντας τετρακεφάλου, στροφικό πέταλο)
6. **Σηπτική αρθρίτιδα-Οστεομυελίτιδα**

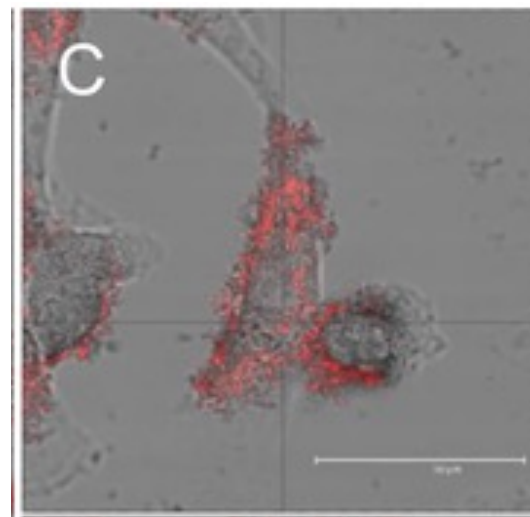
β2 αμυλοείδωση

Παθογένεια

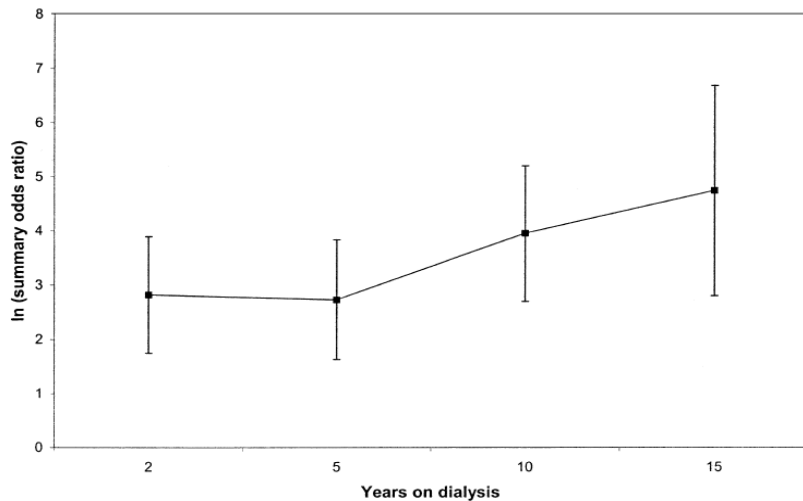


β2 μικροσφαιρίνη
Συστατικό του MHC I
Μεγάλη συγγένεια με κολλαγόνο

Χρώση Congo Red

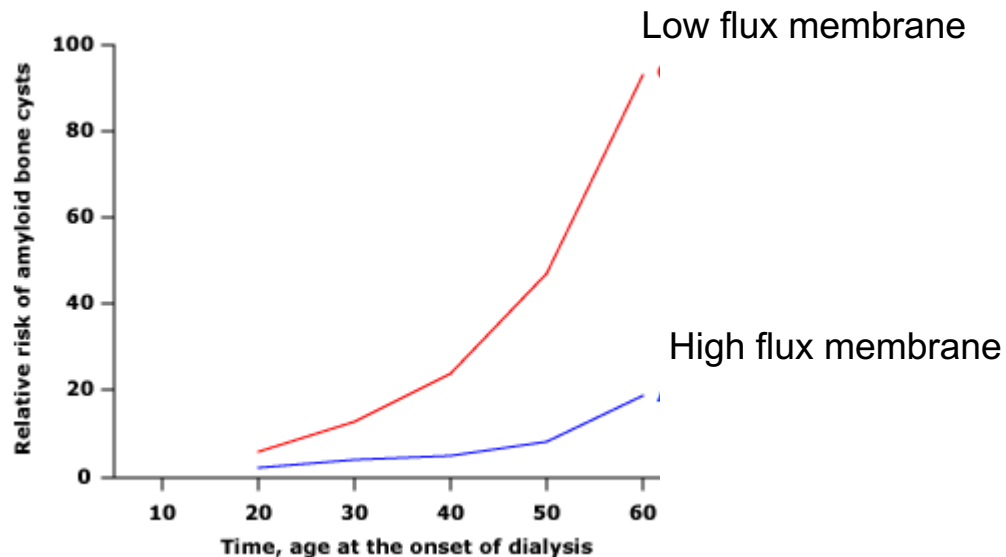


β2 αμυλοείδωση



Διάρκεια αιμοκάθαρσης (έτη)	% ασθενών με αμυλοείδωση
<2	21
4-7	50
7-13	90
>13	100

↑ **x5 κινδύνου** με παλαιού τύπου μεμβράνες διάλυσης

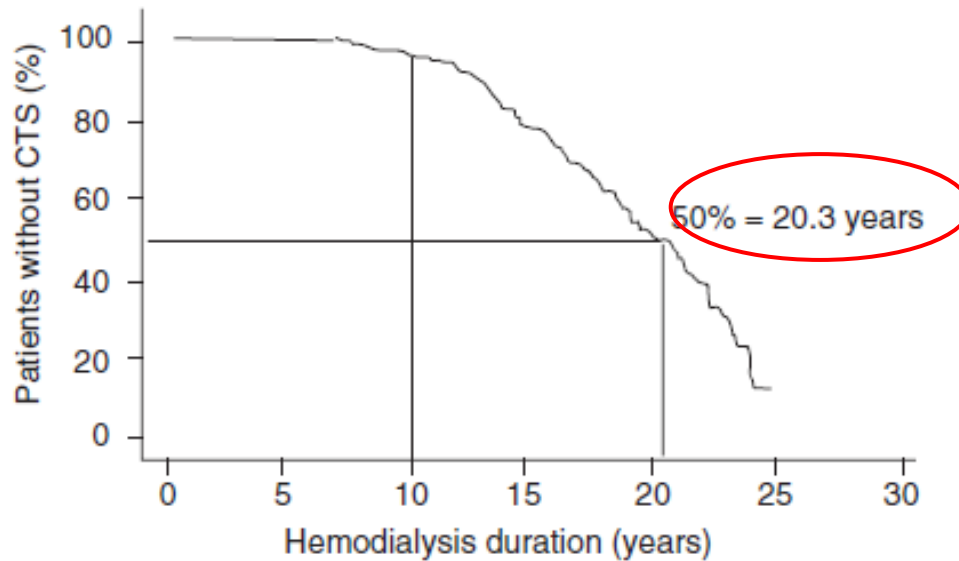


Malghem, J, et al, *Kidney Int* 1991
K/DOQI clinical practise guidelines, *Am J Kidney Dis* 2003

Κλινικές εκδηλώσεις β2 αμυλοείδωσης

Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα

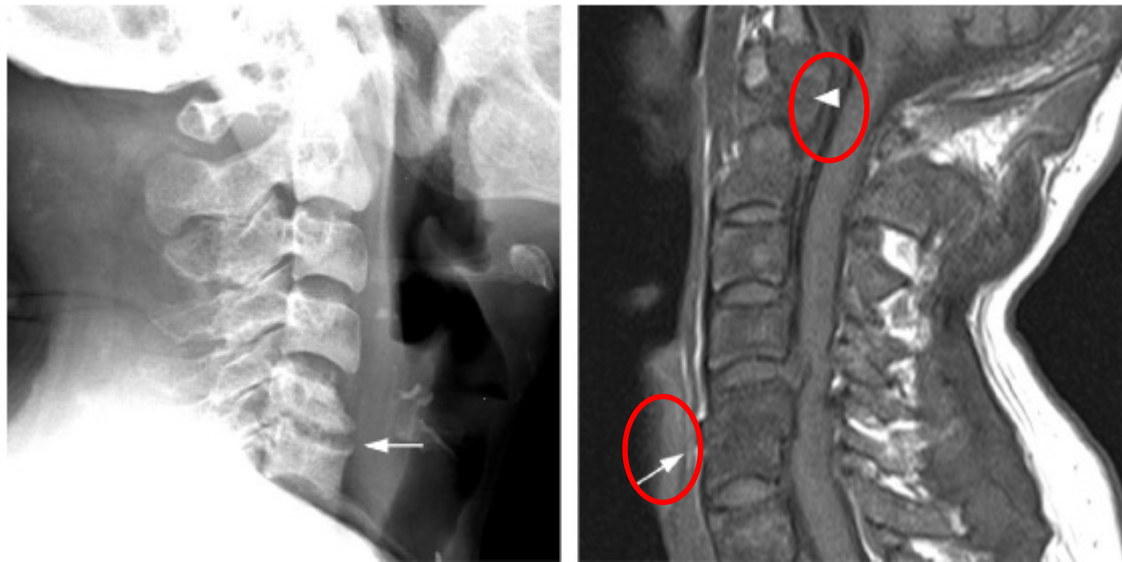
Μεγαλύτερη διάρκεια αιμοκάθαρσης → μεγαλύτερος ο κίνδυνος



Κλινικές εκδηλώσεις β2 αμυλοείδωσης

Καταστροφική σπονδυλοαρθροπάθεια

- Προσβολή κατώτερης ΑΜΣΣ
- Εναπόθεση β2 αμυλοειδούς
(μεσοσπονδύλιους δίσκους, συνδέσμους, πέριξ οδοντοειδούς απόφυσης)
- Κλινική εικόνα : αυχεναλγία, ριζίτιδα

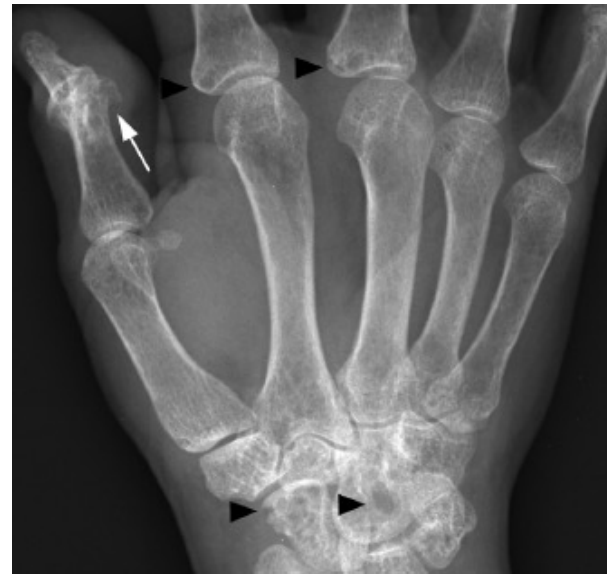


Εναποθέσεις αμυλοειδούς, διαβρώσεις

Κλινικές εκδηλώσεις β2 αμυλοείδωσης

Κυστικές βλάβες οστών

- Συνήθως σε οστά καρπού και μακρά οστά
- Περιέχουν αμυλοειδές
- Κίνδυνος κατάγματος
- ΔΔ από “brown tumors” σε 2παθή υπερπαραθυρεοειδισμό



Gold standard για τη διάγνωση

Βιοψία ιστού και χρώση με ερυθρό του Congo

Προσοχή στην απεικόνιση με MRI

- Χρήση Γαδολινίου → νεφρογενής συστηματική ίνωση

Αντιμετώπιση

- Χειρουργική-αναλγητικά
- Χρήση μεμβρανών νέου τύπου (high flux)
- Μεταμόσχευση νεφρού

Τοξικότητα από αλουμίνιο

Τοξικότητα από αλουμίνιο σε ασθενείς

- υπό αιμοκάθαρση
- ΧΝΑ με GFR <30ml/min/1,73m² (στάδιο IV, V)

Άθροιση αλουμινίου σε ιστούς



Οξεία νευροτοξικότητα
Εγκεφαλοπάθεια (προοδευτική)
Διαταραχές επιπέδου συνείδησης
Κρίσεις "E"
Κώμα

Υπερασβεστιαμία
Μικροκυτταρική
αναιμία

Οστικά άλγη
Δ/χες βάδισης
Κεντρομελική μυϊκή αδυναμία
Κατάγματα

❖ Συσχέτιση: οστεομαλακία (εμποδίζει την επιμετάλλωση)

Συμπεράσματα

- Η μειωμένη σύνθεση βιτ. D, η διαταραχή απέκκρισης P, η υποασβεστιαμία και κατ'επέκταση οι υψηλές τιμές PTH προκαλούν τη διαταραχή του οστικού μεταβολισμού στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.
- Οι εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό προκύπτουν τόσο από τη διαταραχή του οστικού μεταβολισμού όσο και από τους θεραπευτικούς χειρισμούς στους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο.
- Η διάγνωση της νεφρικής οστεοδυστροφίας είναι ιστολογική και απαιτείται πάντα ο αποκλεισμός της στους ασθενείς με ΧΝΝ και εικόνα οστεοπόρωσης.
- Η στενή παρακολούθηση των ασθενών σε συνδυασμό με τον έλεγχο των επιπέδων του Ca, P, vitD, PTH βοηθούν στην έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των διαφόρων επιπλοκών.