

*Προσέγγιση στον ασθενή με
σπειραματονεφρίτιδα ή/και οξεία νεφρική βλάβη
και πιθανό ρευματικό νόσημα*

Χ.Ν. Σκαλιώτη

Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού,
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

*4ο Διαπανεπιστημιακό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης
στη Ρευματολογία*

Ασθενής με νεφρική βλάβη και πιθανό ρευματικό νόσημα

- Νεφρική προσβολή σε ρευματικά νοσήματα

Επιδημιολογία

Είδος νεφρικής βλάβης – Κλινικοί φαινότυποι

- Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς

Εργαστηριακός έλεγχος

Βιοψία νεφρού

- Νεφρική προσβολή σε ασθενείς με

Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο

ANCA Associated Vasculitis

Κλινικά παραδείγματα



Προσβολή Νεφρών σε Ρευματικά Νοσήματα

Επιδημιολογία

- Η επίπτωση της νεφρικής βλάβης ποικίλλει ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα
 - ΣΕΛ Νεφρίτιδα: 20%- 60% των ασθενών με ΣΕΛ ανάλογα με την φυλή & την εθνικότητα
 - Νεφρική κρίση σκληροδέρματος: 5-10% των ασθενών με διάχυτη νόσο
- Η νεφρική προσβολή αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα
 - ΧΝΝΤΣ: 20-50% των ασθενών με νεφρική κρίση σκληροδέρματος
 - ↓ eGFR: Προγνωστικός δείκτης θανάτου σε ασθενείς με ANCA-associated vasculitis

Τα ρευματικά νοσήματα προσβάλλουν οποιοδήποτε τμήμα του νεφρικού παρεγχύματος

Σπειραματικές Παθήσεις

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
Αγγειίτιδες μικρών αγγείων
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Θρομβωτική

Μικροαγγειοπάθεια

Νεφρική κρίση σκληροδέρματος
Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Οξεία σωληναριακή βλάβη

Οξεία Διάμεση Νεφρίτιδα

Σπειραματική Πάθηση

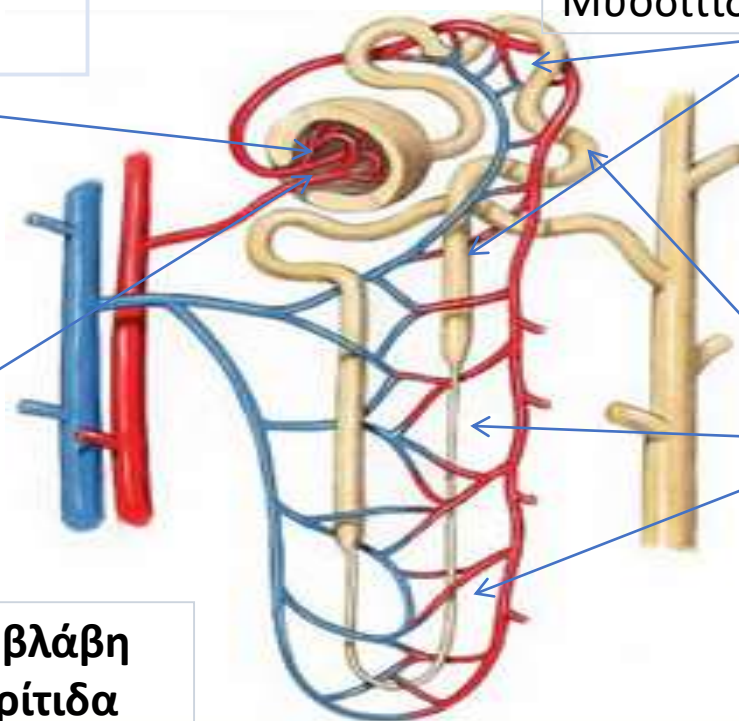
Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη

Οξεία σωληναριακή βλάβη

Μυοσίτιδα

Οξεία Διάμεση Νεφρίτιδα

σ. Sjogren



Εκδηλώσεις νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα

Σπειραματονεφρίτιδες

Ενδοσπειραματική **φλεγμονή** και κυτταρική υπερπλασία, η οποία συνοδεύεται από αιματουρία

Μεμονωμένη
σπειραματική
αιματουρία

Ταχέως
εξελισσόμενη ΣΝ

Νεφριτιδικό σύνδρομο

ONB, Σπειραματική
αιματουρία, Πρωτεϊνουρία,
Ολιγουρία, Οίδημα, ΑΥ

Σπειραματικές Παθήσεις

Νεφρωσικό σύνδρομο

Πρωτεϊνουρία >3,5g/24h,
Υποαλβουμιναιμία, Οίδημα
Υπερλιδαιμία, Λιπιδουρία

Πρωτεϊνουρία

Οξεία Διάμεση Νεφρίτιδα

Φλεγμονή του διάμεσου ιστού

ONB, Άσηπτη πυουρία

Οξεία Νεφρική Βλάβη, ΑΥ

KIDNEY DISEASE NO WARNING SIGNS

Kidney
Health
Week

Do you have any
of any of kidney
health factors
listed on the right
or three or more?
Then you may
be at risk for
kidney failure.

1 in 3 Americans
is at increased
risk of developing
kidney disease.
Are you at risk?

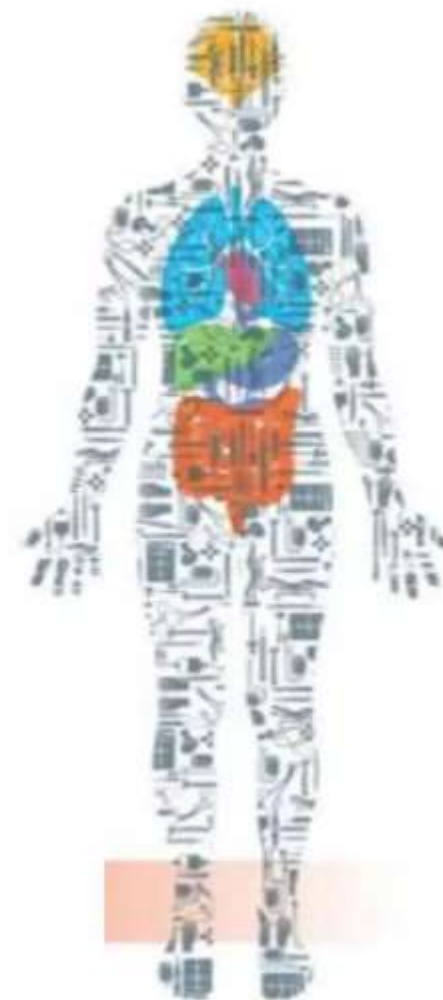
www.kidney.org.uk
UK: 0800 4 KIDNEY
(1800 4 267 639)
TTY: 0800 900 800

©2011
American Association
of Kidney Disease

K KIDNEY
HEALTH
ORGANIZATION

Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με νεφρική βλάβη και πιθανό ρευματικό νόσημα

- Αναλυτικό ιστορικό
 - Χρόνια συστηματικά νοσήματα (ΣΔ, ΑΥ),
 - Χρόνιες λοιμώξεις (HIV, HBV, HCV)
 - Ιστορικό ρευματικών νοσημάτων
 - Καταγραφή συμπτωμάτων (αρθραλγίες, εξάνθημα, επίσταξη...)
 - Φαρμακευτική αγωγή (Νεφροτοξικοί παράγοντες?)
- Κλινική εξέταση
 - Οιδήματα, ΑΥ** (πρωτοεμφανιζόμενη, σε επιδείνωση)
 - Σημεία ρευματικού νοσήματος
- Εργαστηριακή αξιολόγηση νεφρικής λειτουργίας



Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με νεφρική βλάβη και πιθανό ρευματικό νόσημα

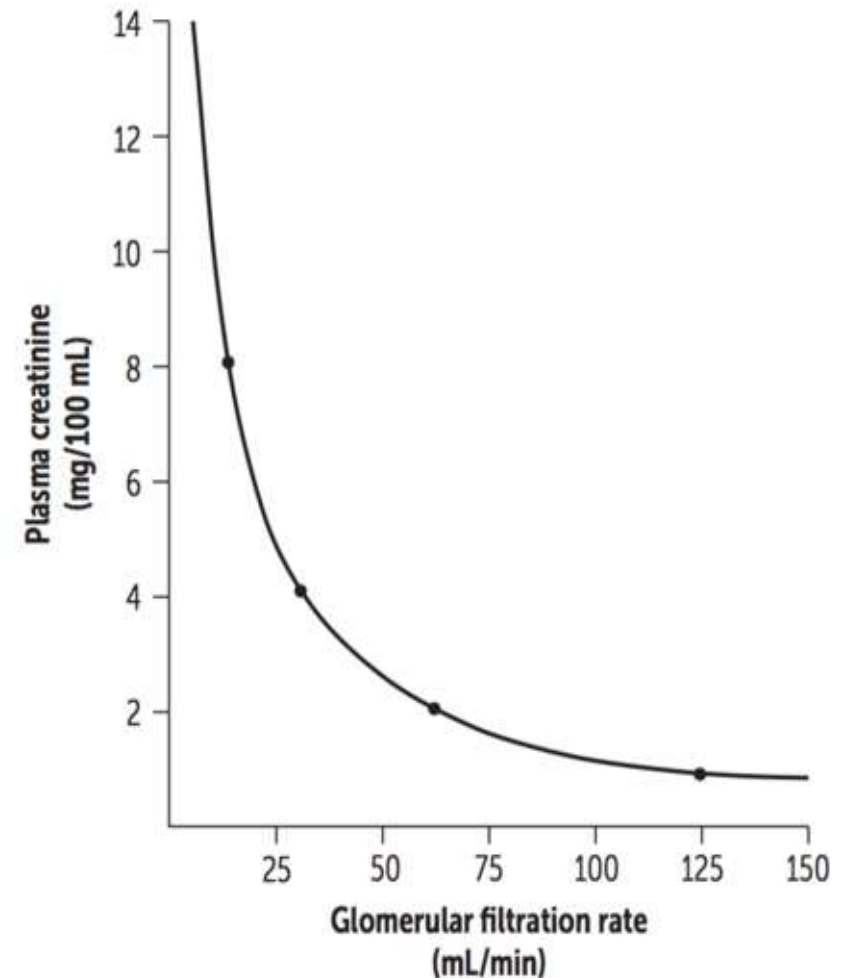
Εργαστηριακός έλεγχος

- Κρεατινίνη ορού & αξιολόγηση τυχόν μεταβολών
- Προσδιορισμός eGFR
- Γενική ούρων - Μικροσκοπική εξέταση ιζήματος ούρων
- Εκτίμηση πρωτεϊνουρίας
- *Ορολογικοί δείκτες*
- *Έλεγχος για χρόνιες λοιμώξεις*
- Απεικονιστικός έλεγχος ΝΟΚ
- **Βιοψία νεφρού**



Κρεατινίνη ορού

- Η κρεατινίνη ορού αποτελεί τον πιο **διαδεδομένο δείκτη** εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας
- Επηρεάζεται από **διάφορους παράγοντες** (πχ μυϊκή μάζα, ηλικία, φύλο, διατροφή κτλ)
- Η κρεατινίνη **δεν παρέχει πληροφορίες για την υποκείμενη αιτία** νεφρικής βλάβης
- **Απαραίτητη η καταγραφή προηγούμενων τιμών** κρεατινίνης



Προσδιορισμός eGFR

Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)

CKD-EPI formula: Φύλο, **sCr**, Ηλικία

MDRD formula: Φύλο, Φυλή, **sCr**, Ηλικία

Απέκκριση κρεατινίνης σε συλλογή ούρων 24ώρου

Σε $GFR < 60$ ml/min **υπερεκτιμά** τον GFR λόγω σωληναριακής έκκρισης κρεατινίνης

- Οι εξισώσεις εκτίμησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης **δεν είναι αξιόπιστες σε περίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης**

eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate

Οξεία Νεφρική Βλάβη

Διαγνωστικά κριτήρια

- Αύξηση της κρεατινίνης ορού ≥ 0.3 mg/dl εντός 48 ωρών, ή
- Αύξηση της κρεατινίνης ορού $\geq 50\%$ σε 7 ημέρες ή
- Όγκος ούρων < 0.5 ml/kg/h για 6 ώρες

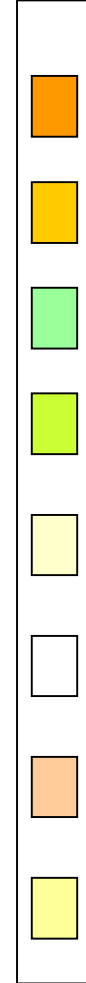


Γενική Εξέταση Ούρων

Διαπιστώνουμε την παρουσία

- Αλβουμινουρίας
- Ερυθρών αιμοσφαιρίων

Δεν γνωρίζουμε αν τα ερυθρά αιμοσφαίρια
προέρχονται από το σπείραμα



Μικροσκοπική εξέταση ιζήματος ούρων

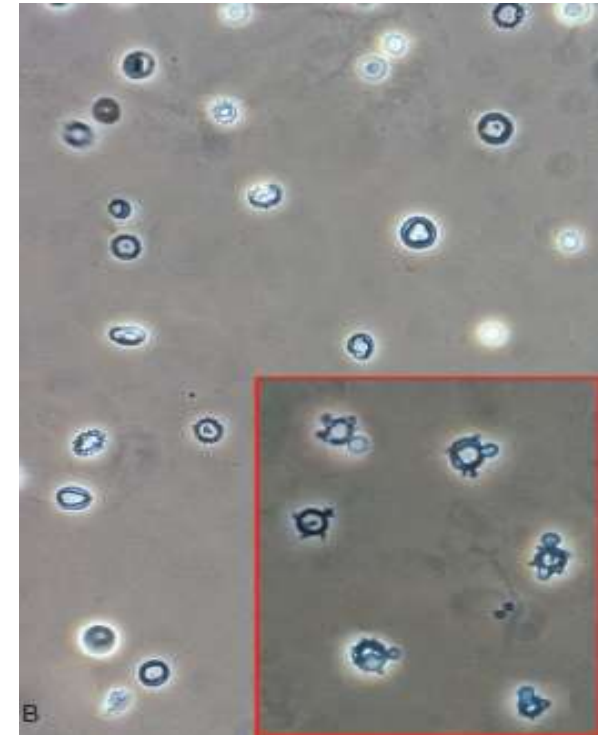
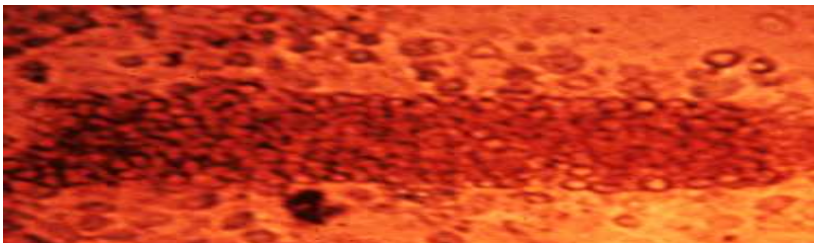
Σπειραματικά RBCs, Λευκοκύτταρα, Κύλινδροι

Σωληναριακά επιθηλιακά / Πλακώδη κύτταρα,

Λιπίδια, Κρύσταλλοι

Σπειραματικής προέλευσης αιματουρία

- ≥ 1 ερυθροκυτταρικό κύλινδρο ή
- $>5\%$ ακανθοκύτταρα ή δύσμορφα RBCs



Μικροσκοπική εξέταση ιζήματος ούρων

Λευκοκύτταρα, Λευκοκυτταρικοί κύλινδροι

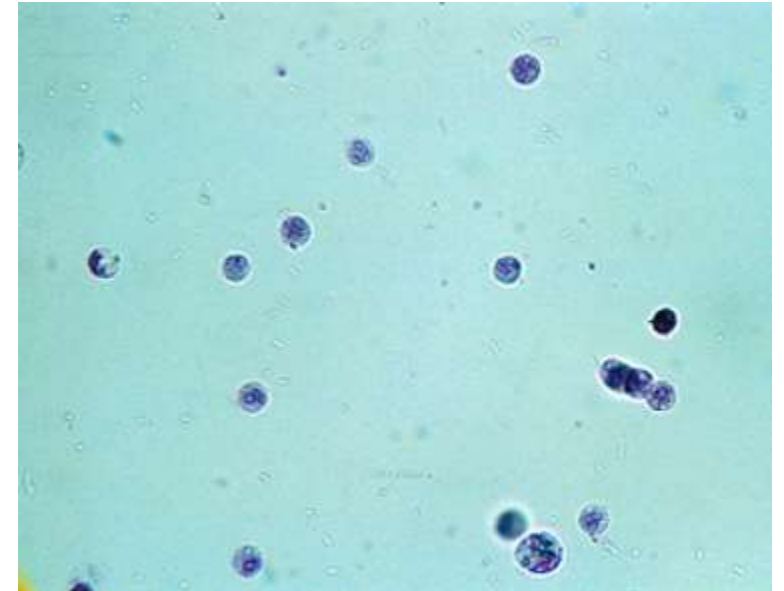
Ουδετερόφιλα: Βακτηριουρία

Άσηπτη Πυουρία και/ή Ηωσινοφιλουρία

- **Οξεία διάμεση νεφρίτιδα**
Η απουσία τους δεν αποκλείει τη διάγνωση

Μεμονωμένη άσηπτη πυουρία

- Οξεία διάμεση νεφρίτιδα
- Φυματίωση ουροποιητικού
- Νεφρολιθίαση



Πρωτεϊνουρία

- Κύρια εκδήλωση νεφροπαρεγχυματικής νόσου
- **Σπειραματική**, Σωληναριακή, Εξ υπερχειλίσεως

- **Urine dipstick**

Ανιχνεύει **μόνο αλβουμίνη** >10-20 mg/dl

- **Συλλογή ούρων 24ώρου (>150 mg/24h)**

Πρωτεΐνη/Κρεατινίνη σε δείγμα ούρων

- **Επιβεβαίωση της πρωτεϊνουρίας με επανειλημμένες μετρήσεις**

Κλινική περίπτωση 1

Άνδρας 63 ετών με ιστορικό ΧΑΠ

Παραπέμφθηκε από το νοσ. Καλαμάτας όπου νοσηλευόταν λόγω αδυναμίας, καταβολής, απώλειας βάρους

ONB με Cr: 4.3 mg/dl (Cr: 1.28 mg/dl προ 3 μηνών, eGFR: 63 ml/min),

Μικροσκοπικής αιματουρίας μη σπειραματικής προέλευσης

Νεφρωσικού συνδρόμου (UPCR: 3.5 g, Alb:3.06 mg/dl),

Αναιμίας ορθόχρωμης, ορθοκυτταρικής (Hb: 6.0 g/dl)

Νοσοκομείο Καλαμάτας

c-ANCA, p-ANCA: APN, Λοιπός ανοσολογικός έλεγχος χωρίς ευρήματα, TKE: 85, CRP: 54

Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού: Έπαρμα στις γ-σφαιρίνες

Ανοσοκαθήλωση ούρων: λ ελαφρές αλυσίδες

OMB: Πλασματοκυτταρική εξεργασία IgGκ, Διήθηση 9%

Κλινική περίπτωση 1

- Σύνοψη

Ταχεία επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας με νεφρωσικό σύνδρομο, χωρίς στοιχεία νεφριτιδικού ιζήματος

Συστηματικά συμπτώματα: Αναιμία, καταβολή, απώλεια βάρους

ΟΜΒ με πλασματοκυτταρική εξεργασία

- Κλινική εξέταση

ΑΠ: 137/78 mmHg χωρίς σημεία ορθοστατισμού, Πυρετός 37.6 -38 °C

Φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα, χωρίς οιδήματα.

Κλινική περίπτωση 1

- **Νέα μικροσκοπική εξέταση ιζήματος ούρων: 20-25 RBCs κοπ, 80% σπειραματικά και ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι**
- **Ανοσοκαθήλωση ορού & ούρων χωρίς ευρήματα**
- **c ANCA, p ANCA APN**
- **Υπερηχογράφημα νεφρών:** Χωρίς σημεία αποφρακτικής ουροπάθειας
Μέγεθος νεφρών: ΔΕ νεφρός 13,22 cm, πάχος φλοιού 1,29 cm / ΔΕ νεφρός 9,8 cm, πάχος φλοιού 1,06 cm

Ασθενής με σπειραματική αιματουρία και/ή πρωτεϊνουρία
και πιθανό ρευματικό νόσημα



Μεμονωμένη
σπειραματική αιματουρία

Νεφρολογική εκτίμηση
Βιοψία νεφρού
ONB
Υποψία ΣΕΛ

Πρωτεϊνουρία και/ή
σπειραματική αιματουρία
και/ή υποψία ρευματικού
νοσήματος

Νεφρολογική εκτίμηση
Βιοψία νεφρού

- Σε υποψία ΣΕΛ
- Ανάλογα με το ιστορικό και τη βαρύτητα των νεφρικών εκδηλώσεων

Νεφρωσικό σύνδρομο

Νεφρολογική εκτίμηση
Βιοψία νεφρού

Ασθενής με σπειραματική αιματουρία και/ή πρωτεϊνουρία
και πιθανό ρευματικό νόσημα



Νεφριτιδικό σύνδρομο

ONB, Σπειραματική αιματουρία,
Πρωτεϊνουρία, Ολιγουρία, Οίδημα, ΑΥ

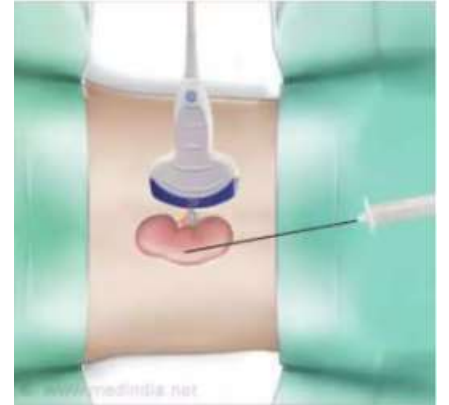
**Ταχέως Εξελισσόμενη
Σπειραματονεφρίτιδα**

**Επείγουσα ένδειξη
Βιοψίας νεφρού**

Βιοψία Νεφρού

Πόσο σημαντική είναι η διενέργεια βιοψίας?

- Διάγνωση ρευματικού νοσήματος
- Προσδιορισμός της ιστολογικής βλάβης
 - Σχετίζεται με ρευματικό νόσημα ή με άλλο συστηματικό νόσημα?
 - Σχετίζεται με φάρμακα?
 - Είναι πρωτοπαθής σπειραματική πάθηση?
- Προσδιορισμός ενεργότητας & χρονιότητας των βλαβών
- **Μια κλινική/εργαστηριακή εκδήλωση από τους νεφρούς αντιστοιχεί σε διαφορετικές ιστολογικές βλάβες**
 - Διαφορετική θεραπεία - πρόγνωση



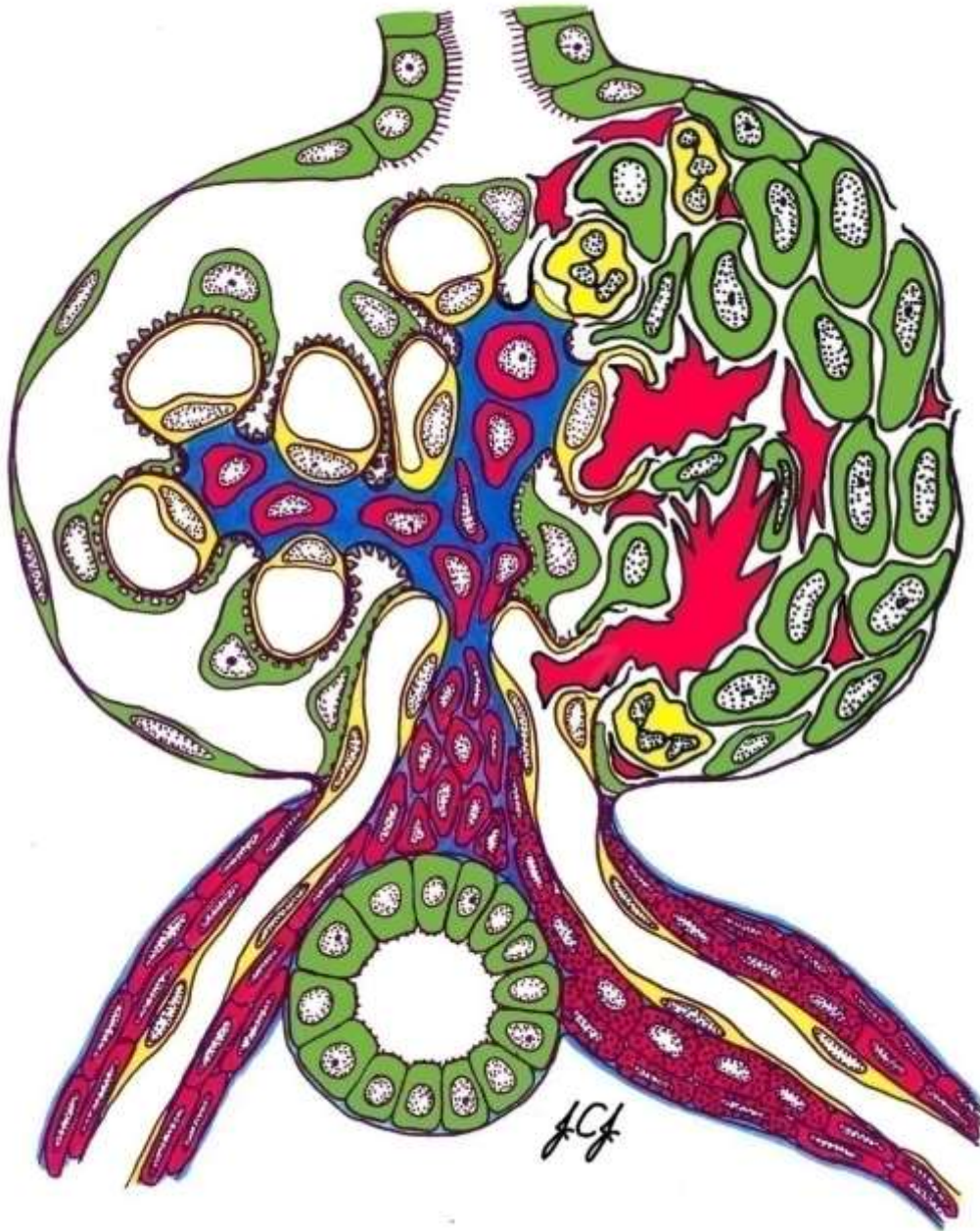
Ταχέως Εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα (ΤΕΣΝ) Rapidly Progressive (Crescentic) Glomerulonephritis (RPGN)

Κλινικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από **στοιχεία νεφριτικής νόσου** κατά την μικροσκοπική ανάλυση των ούρων σε **έδαφος φλεγμονώδους παθήσεως του σπειράματος**

≥50% μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε ≤ 3 μήνες



*KDIGO 2021 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE
MANAGEMENT OF GLOMERULAR DISEASES*

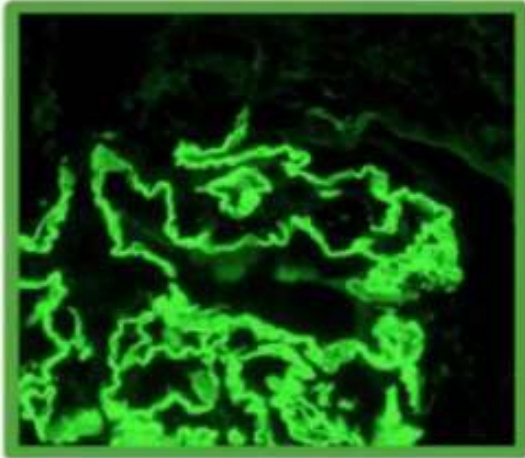


**Μηνοειδής σχηματισμός
Εξωτριχοειδική υπερπλασία**

Φλεγμονώδη αντίδραση
Λύση της συνέχειας της
σπειραματικής βασικής μεμβράνης
**Εισβολή μακροφάγων και επιθηλιακών
κυττάρων των σπειραμάτων**

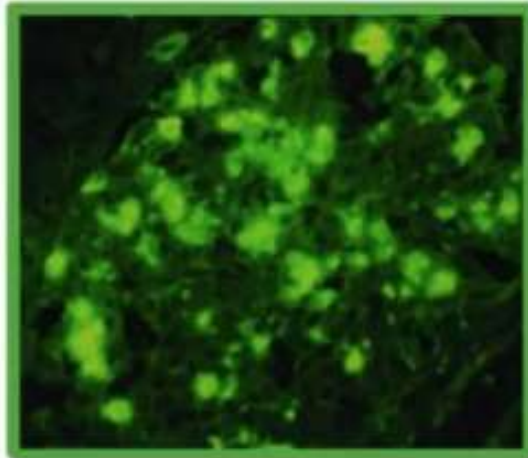
Τύποι RPGN Σπειραματονεφρίτιδας

Η διαφορική διάγνωση βασίζεται στον **ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟ** της βιοψίας νεφρού



Τύπος 1
Γραμμοειδής
εναπόθεση IgG

Anti-GBM



Τύπος 2
Κοκκιώδης
εναπόθεση IgG/C

Ανοσοσυμπλεγματική
IgA Νεφροπάθεια/Αγγειίτιδα
Κρυσφαιριναιμική ΣΝ/Αγγειίτιδα
Νεφρίτιδα ΣΕΛ
Μεταλοιμώδης ΣΝ



Τύπος 3
Απουσία εναποθέσεων -
Ανοσοπενική

ANCA associated Vasculitis

IF
Grading
0-4

Κλινική περίπτωση 1

- Σύνοψη

Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα

Συστηματικά συμπτώματα: Αναιμία, καταβολή, απώλεια βάρους

ΟΜΒ με πλασμοκυτταρική εξεργασία με αρνητική ανοσοκαθήλωση ορού-ούρων

Εστάλησαν κρυσφαιρίνες

Κλινική περίπτωση 2

Βιοψία νεφρού

15 σπειράματα

Ανοσοπενική σπειραματονεφρίτιδα του τύπου της ANCA αγγειίτιδας

με μηνοειδείς σχηματισμούς στο 50% των σπειραμάτων και 1 ινιδοειδή νέκρωση

14% σφαιρική σπειραματοσκλήρυνση

30% διάμεση ίνωση & σωληναριακή ατροφία

Μέτρια έως ικανή αρτηριοσκλήρυνση

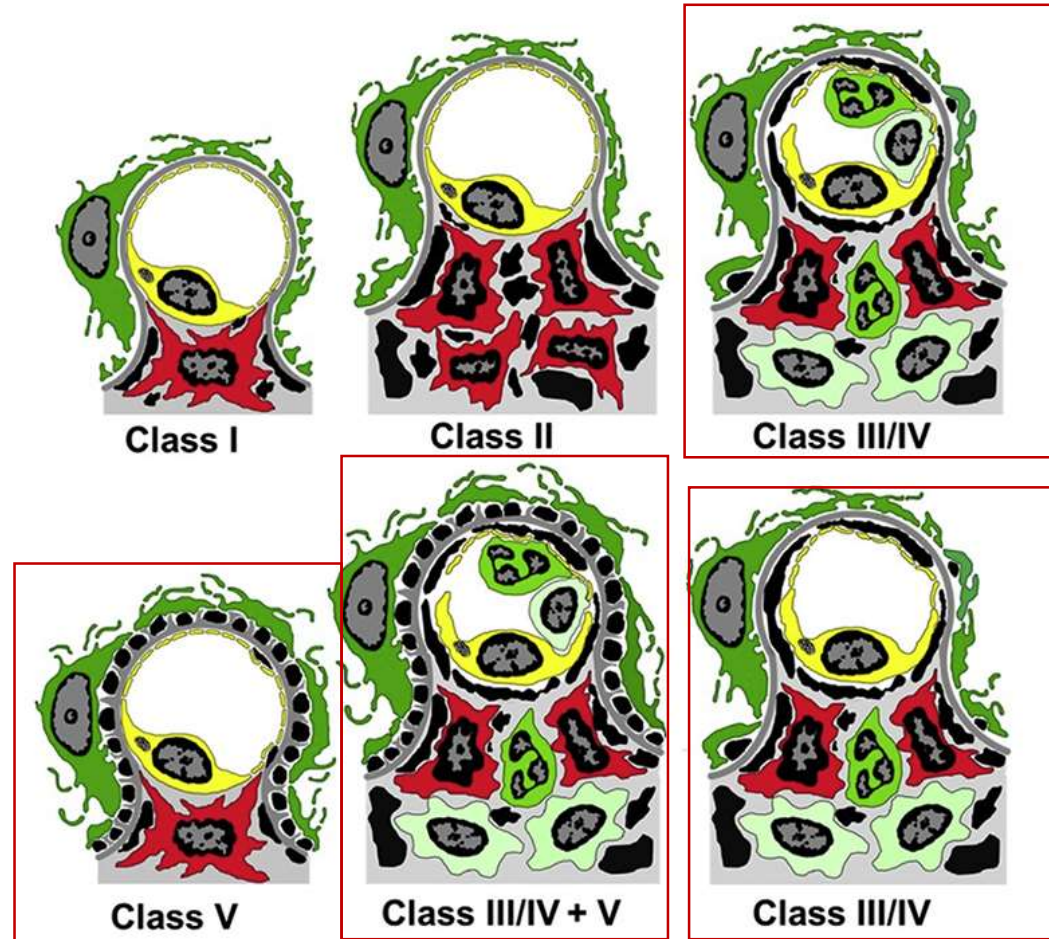
Νεφρική προσβολή στον
Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο

Νεφρική προσβολή στον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο

Ποδοκυττοπάθεια
Αγγειακές βλάβες
Σωληναροδιάμεση
νεφρίτιδα

Ασθενής συσχέτιση
κλινικών εκδηλώσεων και
ιστολογικών ευρημάτων

Επανάληψη βιοψίας
νεφρού επί υποτροπής
νεφρικών εκδηλώσεων ή
εμφάνιση νέων



2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
(ISN/RPS) classification system / 2018 revision

- I Minimal mesangial LN
- II Mesangial proliferative LN
- III Focal LN
- Active (A), Active & Chronic (A/C),
Chronic (C) lesions
- IV Diffuse LN
- Active (A), Active & Chronic (A/C),
Chronic (C) lesions
- Segmental (S), Global (G)
- V Membranous LN
- VI Advanced sclerotic LN

Κλινική περίπτωση 1

- ♀ 26 ετών
- Παραπέμφθηκε από τον θεράποντα ρευματολόγο λόγω
Ενεργού ιζήματος ούρων (25-28 RBC κοπ, 78% σπειραματικά)
Πρωτεϊνουρία: 150mg/24h , Cr: 0.7mg/dl (eGFR: 122 ml/min, CKD-EPI)
C3:70 (ΦΤ:75-140), C4:9 (ΦΤ:10-34), ANA:1/640, anti-dsDNA:80 (ΦΤ:0-7)
- Ατομικό αναμνηστικό
SLE σε ηλικία 16 ετών
- Τρέχουσα θεραπεία: πρεδνιζολόνη 20mg/24h, υδροξυχλωροκίνη

Κλινική περίπτωση 1

Βιοψία νεφρού

Ήπια υπερπλασία και κυτταροβρίθεια μεσαγγείου

Τμηματικά και σε <50% σπειραμάτων **ενδοτριχοειδική υπερπλασία με απόφραξη αυλών**

2 σπειράματα με **κυτταρικούς μηννοειδείς σχηματισμούς**

1 σπείραμα με **ινοκυτταρικό μηννοειδή σχηματισμό**

1 περιοχή **ινδοειδούς νέκρωσης**

15-20% Interstitial Fibrosis /Tubular Atrophy

IF: IgG(++), IgA(++), IgM(+), C3(+++), C1q(+++), κ(++), λ(++)

Νεφρίτιδα του λύκου τάξης III (A:7, C:0)

Συμπεράσματα

- Ο νεφρός αποτελεί **όργανο-στόχο** των ρευματικών νοσημάτων
- Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι **μη ειδικές**
- **Η βιοψία νεφρού θέτει τη διάγνωση** της νεφρικής βλάβης και κατευθύνει την
θεραπεία
- Μετά τη διάγνωση του ρευματικού νοσήματος απαιτείται **τακτική παρακολούθηση**
παραμέτρων νεφρικής λειτουργίας για την έγκαιρη διάγνωση νεφρικής βλάβης

