



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Ν. ΚΑΒΑΝΤΖΑΣ ΚΑΘ. ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ »

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΠΜΣ

ΣΤ. ΘΕΟΧΑΡΗΣ ΚΑΘ. ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΣΤΟ
ΝΕΦΡΙΚΟ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑ»

Όν/μο: Ιωάννα Τσουμπού

Αρ. μητρώου: 20120333

Ιδιότητα: Μεταπτυχιακή φοιτήτρια

Επιβλέπων ΜΔΕ: Γακιοπούλου Χαρίκλεια Καθηγήτρια Ιατρικής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2024

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

**«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο:
Διάγνωση, Σύγχρονη Θεραπεία και Έρευνα »**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Χ.ΓΑΚΙΟΠΟΥΛΟΥ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑ

.....

Α. ΛΑΖΑΡΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑ

.....

Α. ΠΑΥΛΑΚΗ

ΟΜΟΤΙΜΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑ

.....

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ
Πρόλογος	5
Συνοτομογραφίες και Ακρωνύμια	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο	
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΝΕΦΡΩΝ-ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	7
1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ	
1.1.1 Μακροσκοπική εμφάνιση	7
1.1.2 Αγγείωση	7
1.1.3 Σπειράματα	8
1.1.4 Παρασπειραματική συσκευή	9
1.1.5 Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο	9
1.1.6 Αγκύλη Henle και άπω σωληνάριο	9
1.1.7 Αθροιστικό σωληνάριο	10
1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	11
1.2.1 Σπειραματική διήθηση	11
1.2.2 Σωληναριακή λειτουργία	12
1.2.3 Ρύθμιση οξεοβασικής ισορροπίας	15
1.2.4 Ενδοκρινική νεφρική λειτουργία	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο	
2.1 Κλινικές εκδηλώσεις νεφρικών συνδρόμων	16
2.2 Κλινικές εκδηλώσεις των σπειραματικών νόσων	16
Εικόνα 1	17
2.3 Παρακλινικός έλεγχος των σπειραματικών νόσων	18
2.3.1 Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας	18
2.3.2 Ορολογικές εξετάσεις	19
2.3.3 Ανάλυση ούρων	20
2.3.4 Κρύσταλλοι	22
2.4 Βιοψία νεφρού	22
2.5 Γενικοί κανόνες θεραπείας	23
2.6 Ταξινόμηση των σπειραματικών νόσων	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο	
3.1 Παρανεοπλασματικά σύνδρομα(ΠΝΣ)	24
3.1.1 Μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια	25
Εικόνα 2	27

3.1.2 Επιθηλιακή νεοπλασία και μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια	28
3.1.3 Νόσος Ελαχίστων Αλλοιώσεων (N.E.A.)	30
3.1.4 Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκήρυνση (FSGS)	33
3.1.5 Μορφολογική Ταξινόμηση FSGS(ΕΤΣΣ)	33
Εικόνα 3	34
3.1.6 Μεμβρανοϋπερπλαστικές σπειραματοπάθειες	35
3.1.7 Σπειραματικές παθήσεις με παρουσία υπερπλαστικών βλαβών	36
3.1.7.1 Πρωτοπαθής νεφρική νόσος	36
3.1.7.2 Δευτεροπαθής νεφρική νόσος	36
3.1.8 Σπειραματονεφρίτιδα με μηνοειδείς σχηματισμούς-Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα(RPGN)	37
3.1.9 IgA Νεφροπάθεια	37
3.1.9.1 Αιτιολογία-Ταξινόμηση IgA νεφροπάθεια	38
3.1.9.2 Παθογένεια	39
3.1.9.3 Ιστολογική εικόνα-Ταξινόμηση κατά Hass	40
Πίνακας 1: Ταξινόμηση κατά Oxford	42
Εικόνα 4	43
Εικόνα 5	44
3.1.9.4 IgA και κακοήθεια	45
3.2 Κακοήθειες και Νεφρωσικό σύνδρομο	45
3.3 Αλληλεπίδραση ανάμεσα σε κακοήθεια και σπειραματική νόσο	46
3.3.1 Καρκίνος παρουσία σπειραματικής νόσου	46
3.3.2 Σπειραματική νόσος παρουσία καρκίνου	46
3.4 Άλλες μορφές παρανεοπλασματικών συνδρόμων	47
3.5 Παιδιά	48
3.6 Συμπεράσματα	48
3.7 Θεραπευτικές προσεγγίσεις	48
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	50
Ελληνικά	50
Αγγλικά	50
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	51

Πρόλογος

Εισαγωγή: Οι σπειραματικές παθήσεις που εμφανίζονται κατά την πορεία κακοηθειών είναι συνήθως σπάνιες. Διάφορες σπειραματικές αλλοιώσεις μπορούν να παρατηρηθούν σε μια ποικιλία νεοπλασμάτων και περιλαμβάνουν διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς δεσμούς μεταξύ της σπειραματοπάθειας και της κακοήθειας. Η παθοφυσιολογία των σπειραματοπαθειών που σχετίζονται με συμπαγή όγκο παραμένει ασαφής, ενώ στις παρανεοπλασματικές σπειραματοπάθειες που προκαλούνται από αιματολογική κακοήθεια, μπορεί συνήθως να αποδειχθεί μοριακή σύνδεση.

Σκοπός : Ο κύριος σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας, είναι η συλλογή και η επεξεργασία βιβλιογραφικών αναφορών προκειμένου να διαπιστωθούν οι εκδηλώσεις των παρανεοπλασματικών συνδρόμων στους νεφρούς. Γίνεται αναφορά στην ανατομία, φυσιολογία καθώς και στον ρόλο που επιτελούν οι νεφροί στο ανθρώπινο σώμα υπό φυσιολογικές συνθήκες, ενώ αναλύονται εκτενώς στην συνέχεια οι διάφορες εκδηλώσεις των παρανεοπλασματικών συνδρόμων στο νεφρικό ιστό. Αναλύονται αφενός διεξοδικά οι σπειραματοπάθειες που συσχετίζονται με κακοήθειες και αφετέρου οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους μία κακοήθεια μπορεί να συνδυασθεί με σπειραματική πάθηση. Παρέχεται ενημέρωση για τις σπειραματικές ασθένειες που σχετίζονται με τον καρκίνο και τις αιματολογικές κακοήθειες, καλύπτοντας την επιδημιολογία, την παθοφυσιολογία, την κλινική παρουσίαση και τη θεραπεία. Αναφέρεται επίσης η χρησιμότητα βιοδεικτών, όπως τα αντισώματα υποδοχέα αντιφωσφολιπάσης A2 στην μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια.

Συντομογραφίες και Ακρωνύμια

ΑΜΕΑ: Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης
ΑΕΣ: Άπω Εσπειραμένο Σωληνάριο
ΑΣ: Αθροιστικό Σωληνάριο
ΕΣΣ: Εγγύς Εσπειραμένο Σωληνάριο
ΕΤΣΣ: Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση
ΜΑΠ: Μέση Αρτηριακή Πίεση
ΜΝ: Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα
Ν.Ε.Α (MCD): Νόσος Ελαχίστων Αλλοιώσεων
ΟΜΛ: Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία
ΠΝΣ: Παρανεοπλασματικά Σύνδρομα
ΡΣΔ/GFR: Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης
ΣΝ: Σπειραματονεφρίτιδα
ΣΒΜ/GBM: Σπειραματική Βασική Μεμβράνη
ΣΕΛ: Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
ΤΕΣΝ/RPGN: Ταχέως Εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα
ΧΛΛ: Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία
ΑCTH: Κορτικοτροπίνη
ΑDH: Αντιδιουρητική Ορμόνη
ΑNA: Αντιπυρηνικά αντισώματα
anti-PLA2R1: Αντισώματα PLA2R1
ΑCR: Λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη
ΑΑ: Δευτεροπαθής Αμυλοείδωση
ΑTP: Τριφωσφορική αδενοσίνη
CRF: Εκλυτικός παράγοντας κορτικοτροπίνης
CKD-EPI: Εξίσωση που εκτιμά τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης
FSGS: Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση
HIV: Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
HSP: Henoch-Schonlein Purpura (Πορφύρα Henoch-Schonlein)
HL/NHL: Hodgkin λέμφωμα/Non Hodgkin λέμφωμα
HUS: Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο
IgAN/IgA: IgA νεφροπάθεια
IgA,IgM,IgG: Ανοσοσφαιρίνες
MDRD: Εξίσωση που εκτιμά τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης
MPN: Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα
PTH: Παραθορμόνη
RBF: Νεφρική αιματική ροή
SLE-like: Systemic lupus erythematosus-like (Σύνδρομο παρόμοια με ΣΕΛ)
SNGFR: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης μεμονωμένου νεφρώνα
TNF: Παράγοντας νέκρωσης των όγκων
TMA: Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
TTP: Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
VEGF: Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΝΕΦΡΩΝ-ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Τα κύρια όργανα του ουροποιητικού συστήματος αποτελούν οι δύο νεφροί. Έχουν σχήμα φασολιού και βρίσκονται στα πλάγια της σπονδυλικής στήλης, κάτω από το διάφραγμα. Έχουν μήκος 11-12 cm, πλάτος 6-7 cm και πάχος 3-4 cm. Το βάρος τους κυμαίνεται περίπου στα 150 gr. Η δομή των νεφρών είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και αντικατοπτρίζει τη σύνθετη φύση των λειτουργιών που επιτελούν οι νεφροί.

Οι νεφροί είναι **ισχυρά χημικά εργοστάσια** με ποικίλες λειτουργίες: Φιλτράρουν το αίμα και το απαλλάσσουν, απεκκρίνοντας τοξίνες και άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού, αποβάλλοντας τα μέσω των ούρων, ρυθμίζουν την ισορροπία των υγρών, του άλατος και των ηλεκτρολυτών. Παράγουν ορμόνες όπως ρενίνη, ερυθροποιητίνη, 1-25 διυδροξυχοληκαλσιφερόλη, προσταγλανδίνες που καθορίζουν στον οργανισμό του ανθρώπου την αρτηριακή πίεση, την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος και το μεταβολισμό του ασβεστίου των οστών.

1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ

1.1.1 Μακροσκοπική εμφάνιση

Οι νεφροί εντοπίζονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και εκτείνονται από το 12ο θωρακικό ως τον 3ο οσφυϊκό σπόνδυλο. Κάθε νεφρός ενήλικου ατόμου ζυγίζει 115 ως 170 g, έχει διαστάσεις περίπου 11 x 6 x 2,5 cm και περιβάλλεται από μια σκληρή ινοελαστική κάψα. Σε επιμήκη τομή της επιφάνειας του νεφρού διαπιστώνεται η παρουσία της εξωτερικής φλοιώδους μοίρας, πάχους περίπου 1 cm και της εσωτερικής μυελώδους μοίρας. Ο μυελός χωρίζεται σε 8 έως 18 ραβδωτές κωνικές περιοχές που ονομάζονται πυραμίδες. Η βάση κάθε πυραμίδας εντοπίζεται στη συμβολή φλοιού-μυελού και η κορυφή εκτείνεται προς τη νεφρική πύελο σχηματίζοντας μια θηλή. Στην άκρη κάθε θηλής υπάρχουν πολλαπλά μικρά ανοίγματα που αντιπροσωπεύουν τα άπω άκρα των αθροιστικών σωληναρίων (του Bellini). Μεταξύ των πυραμίδων εκτείνονται περιοχές του φλοιού που ονομάζονται στήλες του Bertini.

Η νεφρική πύελος είναι μια σακοειδής διεύρυνση του ανώτερου τμήματος του ουρητήρα. Δύο ή τρεις μείζονες κάλυκες εκτείνονται από την πύελο προς το νεφρικό παρέγχυμα και χωρίζονται σε ελάσσονες κάλυκες που περιβάλλουν τις θηλές.

1.1.2 Αγγείωση

Οι νεφροί αν και αποτελούν το 0.5% της συνολικής σωματικής μάζας έχουν ένα εκτεταμένο αγγειακό δίκτυο το οποίο δέχεται το 20-25% της καρδιακής παροχής, έχουν δηλαδή 40 φορές μεγαλύτερη αιμάτωση από την μέση αιμάτωση των λοιπών οργάνων του ανθρώπινου σώματος. Η αιμάτωση κάθε νεφρού επιτελείται συνήθως από μια κύρια νεφρική αρτηρία η οποία προέρχεται από την κοιλιακή αορτή. Δεν είναι σπάνιες βέβαια οι ανατομικές παραλλαγές, όπου συναντούμε περισσότερες από μία κύριες νεφρικές αρτηρίες.

Η κύρια νεφρική αρτηρία εκάστου νεφρού διακλαδίζεται σε πρόσθιους και οπίσθιους κλάδους που διαχωρίζονται σε πέντε αρτηρίες που αρδεύουν τμήματα του νεφρού και ονομάζονται τμηματικές αρτηρίες. Οι τμηματικές αρτηρίες είναι τελικές, δεν αναστομώνονται δηλαδή μεταξύ τους και η απόφραξή τους οδηγεί σε ισχαιμική νέκρωση του αντίστοιχου νεφρικού ιστού. Οι τμηματικές αρτηρίες διέρχονται του νεφρικού κόλπου και διαχωρίζονται

στις μεσολόβιες αρτηρίες. Οι τελευταίες διαπερνούν το παρέγχυμα και πορεύονται προς τον φλοιό παράλληλα με τις στήλες του Bertini, μεταξύ των παρακείμενων πυραμίδων. Στη συμβολή μυελού-φλοιού, οι μεσολόβιες αρτηρίες διακλαδίζονται στις τοξοειδείς αρτηρίες, οι οποίες ακολουθούν μια ελαφρώς καμπύλη πορεία στη βάση των πυραμίδων. Οι τοξοειδείς αρτηρίες διακλαδίζονται περαιτέρω στις μεσολοβίδιες αρτηρίες, οι οποίες βρίσκονται στο φλοιό και προς την εξωτερική επιφάνεια του νεφρού. Τα προσαγωγά αρτηρίδια είναι κλάδοι των μεσολοβιδίων αρτηριών και καθένα από αυτά καταλήγει σε ένα σπείραμα. Η συνέχεια κάθε σπειράματος είναι το απαγωγό αρτηρίδιο. Τα απαγωγά αρτηρίδια απέρχονται των σπειραμάτων και διακλαδίζονται περαιτέρω με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός περίπλοκου περισωληναριακού δικτύου, κλάδοι του οποίου είναι τα ευθέα αγγεία.

Εν αντιθέση με τις αρτηρίες, οι φλέβες αναστομώνονται σε σημαντικό βαθμό μεταξύ τους. Ο νεφρικός φλοιός αποχετεύεται από φλέβες που οδεύουν υποκάψια. Συνήθως υπάρχει μία κυρία νεφρική φλέβα που εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα (αν και δεν είναι σπάνιες οι ανατομικές παραλλαγές). Η απόφραξη της νεφρικής φλέβας σπάνια απειλεί τη βιωσιμότητα του νεφρικού παρεγχύματος λόγω δημιουργίας παράπλευρων δρόμων αποχέτευσης.

1.1.3 Σπειράματα

Ο νεφρός λειτουργεί σαν ένας πολυσύνθετος σωληνοειδής αδένας που τα σωληνάκια του παράγουν το ούρο. Η μικρότερη, ανεξάρτητη ανατομική και λειτουργική μονάδα του νεφρού θεωρείται ο νεφρώνας, ο οποίος αποτελείται από το νεφρικό σώματιο και από το ουροφόρο σωληνάριο. Κάθε νεφρός αποτελείται από ένα εκατομμύριο νεφρώνες. Η κατασκευή του νεφρώνα είναι σύμφυτη με τη λειτουργική του αποστολή και είναι πολύπλοκη. Το νεφρικό σώματιο αποτελείται από ένα τριχοειδικό δίκτυο που ονομάζεται σπείραμα και περιβάλλεται από την κάψα του Bowman. Το νεφρικό σωληνάριο ξεκινά από την κάψα του Bowman. Τα τμήματά του κατά σειρά είναι: το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, η αγκύλη του Henle (με το ανιόν και το κατιόν σκέλος της), το άπω εσπειραμένο σωληνάριο και το αθροιστικό σωληνάριο, τα οποία περιβάλλονται όλα από περισωληναριακά τριχοειδή.

Στα σπειράματα επιτελείται η σπειραματική διήθηση. Κάθε σπείραμα αποτελείται από το σπειραματικό τριχοειδές, το μεσάγγειο και την κάψα του Bowman. Το σπείραμα είναι μια σφαιρική δομή που αποτελείται από τριχοειδή, που καλύπτονται από ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα τριχοειδή συγκρατούνται μεταξύ τους μέσω μιας σειράς κυττάρων. Τα σπειραματικά τριχοειδή αποτελούνται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα που καλύπτουν το εσωτερικό τοίχωμα των τριχοειδών, τη βασική μεμβράνη και τα σπλαχνικά επιθηλιακά κύτταρα (ποδοκύτταρα) που καλύπτουν την εξωτερική επιφάνεια των τριχοειδών. Το μεσάγγειο βρίσκεται μεταξύ των τριχοειδικών αγκυλών, αποτελείται από μεσαγγειακά κύτταρα και θεμέλια ουσία και έχει σημαντικό δομικό και λειτουργικό ρόλο. Η κάψα του Bowman περιβάλλει τα σπειραματικά τριχοειδή και τον χώρο του Bowman. Ο χώρος μεταξύ των σπλαχνικών και τοιχωματικών επιθηλιακών κυττάρων της κάψας του Bowman ονομάζεται χώρος του Bowman. Ένας άλλος τύπος κυττάρων, τα πλακώδη τοιχωματικά κύτταρα, καλύπτουν την εσωτερική επιφάνεια της κάψας του Bowman.

Η σπειραματική βασική μεμβράνη (ΣΒΜ) χρησιμεύει ως σκελετός για το σπειραματικό δίκτυο. Εμφανίζεται ως ένα πολύπλοκα αναδιπλούμενος σάκος, ο οποίος παρουσιάζει ένα άνοιγμα στη σπειραματική πύλη. Η εξωτερική επιφάνεια αυτού του σάκου της ΣΒΜ είναι καλυμμένη εξ ολοκλήρου από ποδοκύτταρα. Το εσωτερικό του σάκου είναι γεμάτο από τα τριχοειδή και το μεσάγγειο. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο η ΣΒΜ εμφανίζεται ως μια τριστιβάδωτη δομή, αποτελούμενη από μια πυκνή στιβάδα την lamina densa, περιβαλλόμενη από δύο λιγότερο πυκνές στιβάδες, την εσωτερική και την εξωτερική αραιή στιβάδα (lamina rara interna and externa). Τα κύρια συστατικά της ΣΒΜ περιλαμβάνουν κολλαγόνο τύπου IV, λαμινίνη και πρωτεογλυκάνες θειικής επαράνης, όπως και οι βασικές μεμβράνες σε άλλες περιοχές. Έχει επίσης αποδειχτεί η ύπαρξη κολλαγόνου τύπου V και VI και νιδογώνου (ενδακτίνης). Το κολλαγόνο τύπου V αποτελεί το βασικό συστατικό της

πυκνής στοιβάδας, ενώ οι πρωτεογλυκάνες είναι το κύριο συστατικό των αραιών στοιβάδων.

Η βασική μεμβράνη (GBM) βρίσκεται μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων και ποδοκυττάρων, τα οποία συμβάλλουν στη σύνθεση και συντήρηση των συστατικών της. Ο πολυανιωνικός χαρακτήρας των πρωτεογλυκανών θεϊκής ηπαράνης είναι κυρίως υπεύθυνος για το αρνητικό φορτίο της βασικής μεμβράνης.

1.1.4 Παρασπειραματική συσκευή

Η παρασπειραματική συσκευή εντοπίζεται στον αγγειακό πόλο του σπειράματος και απαρτίζεται από την πυκνή κηλίδα (macula densa), το προσαγωγό αρτηρίδιο, το απαγωγό αρτηρίδιο και το εκτός του σπειράματος τμήμα του μεσαγγείου. Στο τοίχωμα του προσαγωγού αρτηριδίου υπάρχουν τροποποιημένα λεία μυϊκά κύτταρα, τα κοκκιώδη κύτταρα, τα οποία παράγουν ρενίνη (τα τελευταία αναφέρονται και ως παρασπειραματικά κύτταρα).

Η πυκνή κηλίδα είναι μια στοιβάδα διαφοροποιημένων κυττάρων στο τοίχωμα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, στο σημείο όπου αυτό συναντά το εκτός του σπειράματος τμήμα του μεσαγγείου. Αποτελείται από στενά συνδεδεμένα κύτταρα, με μεγάλους πυρήνες, τα οποία στηρίζονται σε μια βασική μεμβράνη, που συνέχεται με το μεσαγγείο. Συνδέονται με πολύ στενούς δεσμούς μεταξύ τους και έχουν αρκετά μεγάλους πλάγιους διαμεσοκυτταρικούς χώρους. Τα κύτταρα αυτά (εν αντιθέσει με άλλα επιθηλιακά κύτταρα) εμφανίζουν μεγάλη ικανότητα παραγωγής της συνθετάσης I του νευρωνικού NO (νευρωνική συνθετάση του νιτρικού οξειδίου NOS-1).

1.1.5 Εγγύς Εσπειραμένο Σωληνάριο (ΕΣΣ)

Το εγγύς σωληνάριο περιλαμβάνει ένα αρχικό εσπειραμένο τμήμα (pars convoluted) και ένα ευθύ τμήμα (pars recta). Το επιθήλιο του εμφανίζει μια έντονα λαχνωτή επιφάνεια που αυξάνει το συνολικό εμβαδόν του και πολυάριθμες πτυχώσεις στη βασικοπλάγια μεμβράνη (αυξάνοντας κατά αυτόν τον τρόπο την επιφάνεια της). Αυτή η πλευρική «εισχώρηση» αυξάνει τις δυνατότητες παθητικής μεταφοράς νερού και ιόντων (επταφή μεγάλης ποσότητας διηθήματος με τα επιθηλιακά κύτταρα και επαναρρόφηση μεγάλης ποσότητας συστατικών του διηθήματος). Τα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου είναι υψηλά κυλινδρικά και στην εξωτερική τους επιφάνεια προς τον σωληναριακό αυλό φέρουν ψηκτροειδή παρυφή, η οποία αυξάνει σημαντικά την επιφάνειά τους. Τα κύτταρα περιέχουν μια καλώς διαφοροποιημένη ενδοκυτταρική-λυσσοσωματική συσκευή που έχει σημαντικό ρόλο στην επαναρρόφηση και αποικοδόμηση μακρομορίων, όπως η αλβουμίνη που εμπεριέχονται στο διήθημα.

Η πλαγιοβασική (basolateral) επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων παρουσιάζει πολλές συνδέσεις και διακλαδώσεις με τις βασικές και πλάγιες επιφάνειες παρακείμενων κυττάρων. Η αντλία Na^+/K^+ -ATPάση, υπεύθυνη για την ενεργό μεταφορά του νατρίου επί τα εκτός του κυττάρου, βρίσκεται στην πλαγιοβασική επιφάνεια του. Πολυάριθμα επιμηκυσμένα μιτοχόνδρια εντοπίζονται κοντά στην πλαγιοβασική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης και παρέχουν την πηγή της κυτταρικής ενέργειας που απαιτείται για ενεργό μεταφορά.

1.1.6 Αγκύλη του Henle και άπω σωληνάριο

Το τελικό τμήμα του εγγύς σωληναρίου μεταπίπτει στο κατιόν λεπτό σκέλος της αγκύλης του Henle που εντοπίζεται στη συμβολή της έξω και της έσω στοιβάδας της εξωτερικής μοίρας του μυελού. Το λεπτό κατιόν σκέλος είναι ιδιαίτερα διαπερατό για το ύδωρ (λόγω της ακουαπορίνης).

Το άπω σωληνάριο περιλαμβάνει δύο μορφολογικά διακριτά μέρη: το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle που αναφέρεται και ως «συμπυκνωτική περιοχή» και το άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης διαπερνά την εξωτερική μοίρα του μυελού και ανερχόμενο στο φλοιό πολύ κοντά στην περιοχή του σπειράματος, καταλήγει ακριβώς μετά την πυκνή κηλίδα και διαχωρίζεται στο τμήμα το οποίο βρίσκεται στο μυελό και στο τμήμα που βρίσκεται στο φλοιό, φέρει κυβοειδή επιθηλιακά κύτταρα με εκτεταμένες προεξοχές και αλληλοσυνδέσεις της πλαγιοβασικής μεμβράνης με παρακείμενα κύτταρα που περιέχουν επιμηκυσμένα μιτοχόνδρια. Αυτά τα δομικά χαρακτηριστικά είναι τυπικά επιθηλιακών κυττάρων που συμμετέχουν σε ενεργό μεταφορά διαλυτών.

Το παχύ ανιόν σκέλος συχνά ονομάζεται και τμήμα αραίωσης. Είναι αδιαπέραστο για το ύδωρ, αλλά επαναρροφά σημαντικές ποσότητες NaCl, καταλήγοντας στο διαχωρισμό του NaCl από το ύδωρ. Το αλάτι παγιδεύεται στο μυελό, ενώ το νερό μεταφέρεται στην φλοιώδη μοίρα, από όπου και επιστρέφει στην συστηματική κυκλοφορία. Ο μεταφορέας του νατρίου σε αυτό το κομμάτι του νεφρώνα είναι ο συμμεταφορέας Na/K/2CL, ο οποίος και είναι ο στόχος των διουρητικών της αγκύλης (φουροσεμίδη). Οι στενές συνδέσεις της παχιάς ανιούσας μοίρας εμφανίζουν περιορισμένη διαπερατότητα.

Τα κύτταρα της αγκύλης του Henle συνθέτουν μία ειδική πρωτεΐνη, την πρωτεΐνη Tamm-Horsfall και την απεκκρίνουν στο σωληναριακό αυλό. Η πρωτεΐνη αυτή θεωρείται προστατευτική ενάντια στο σχηματισμό των νεφρικών λίθων. Σε αντίθεση με το ΕΣΣ, τα κύτταρα της αγκύλης του Henle εμφανίζουν ελάχιστες μικρολάχνες.

Το άπω εσπειραμένο σωληνάριο αποτελεί το τελικό τμήμα του άπω σωληναρίου και αρχίζει μετά από την πυκνή κηλίδα. Τα επιθηλιακά κύτταρα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου μοιάζουν με αυτά του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle. Το επιθήλιο του άπω εσπειραμένου σωληναρίου (ΑΕΣ) εμφανίζει τις περισσότερες προσεκβολές στην βασικοπλάγια μεμβράνη και τα περισσότερα μιτοχόνδρια από όλα τα άλλα κύτταρα του νεφρώνα. Από την πλευρά του αυλού τα κύτταρα έχουν πολυάριθμες μικρολάχνες. Ο μεταφορέας νατρίου για αυτό το τμήμα είναι ο συμμεταφορέας Na/CL στον αυλό, ο οποίος είναι ο στόχος των θειαζιδικών διουρητικών.

1.1.7 Αθροιστικό σωληνάριο

Τα αθροιστικά σωληνάρια αρχίζουν από τον φλοιό, κατέρχονται στο μυελό και φθάνουν μέχρι την άκρη της νεφρικής θηλής. Καθ' όλη την πορεία αυτή τα αθροιστικά σωληνάρια συρρέουν και σχηματίζουν τους αθροιστικούς πόρους. Κάθε αθροιστικό σωληνάριο ή πόρος χωρίζεται στο τμήμα που εντοπίζεται στο νεφρικό φλοιό και στα τμήματα που εντοπίζονται στην εξωτερική και στην εσωτερική μοίρα του μυελού. Παρατηρείται αξιοσημείωτη κυτταρική ετερογένεια κατά μήκος του αθροιστικού σωληναρίου.

Το τμήμα του σωληναρίου στην περιοχή του φλοιού περιέχει τα θεμέλια επιθηλιακά κύτταρα αλλά και εμβόλιμα κύτταρα που παρεμβάλλονται μεταξύ των θεμελίων επιθηλιακών κυττάρων. Και τα δύο είδη κυττάρων είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης, ενώ τα εμβόλιμα κύτταρα δεν αντιδρούν σε ερεθίσματα από τα αλατοκορτικοειδή. Τα θεμέλια κύτταρα που αντιπροσωπεύουν περίπου τα 2/3 του συνολικού κυτταρικού πληθυσμού, έχουν ένα ελαφρώς κεχρωσμένο κυτταρόπλασμα, σχετικά λίγα οργανίδια και προέχουσες εσοχές της βασικής κυτταρικής μεμβράνης. Τα εμβόλιμα κύτταρα έχουν σκούρο κυτταρόπλασμα και αποτελούν περίπου το 1/3 των κυττάρων του τμήματος του αθροιστικού σωληναρίου στην περιοχή του φλοιού.

1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η αιμάτωση των νεφρών είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε σχέση με τα υπόλοιπα όργανα, πράγμα το οποίο σχετίζεται άμεσα με τις λειτουργίες που αυτά επιτελούν. Σε κατάσταση ηρεμίας, η νεφρική αιματική ροή (RBF) σε ένα άτομο σωματικού βάρους 70 κιλών ισούται με το 20 - 25% της καρδιακής του παροχής, δηλαδή περίπου με 1,2 L/min παρόλο που το συνολικό τους βάρος δεν ξεπερνά το 1% του βάρους του σώματος. Το 85 - 90 % της ποσότητας αυτής κατανέμεται στην περιοχή του φλοιού και το υπόλοιπο στην περιοχή του μυελού. Μετά την αφαίρεση ενός νεφρού, η αιματική ροή στον εναπομείναντα νεφρό σχεδόν διπλασιάζεται μέσα σε μερικές εβδομάδες.

Η νεφρική αιματική ροή (RBF) και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) δεν παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις παρά τις μεταβολές της πίεσης αιμάτωσης των νεφρών. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται σε μηχανισμό αυτορρύθμισης που είναι η ικανότητα των νεφρών να προσαρμόζονται στις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης χωρίς να μεταβάλλεται η νεφρική ροή αίματος και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης. Σχετίζεται με την ιδιότητα των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων του νεφρού, να επιτρέπουν άμεσες αλλαγές του τόνου του τοιχώματος των αγγείων με σκοπό τη διατήρηση σταθερών των RBF και GFR εντός ενός εύρους πιέσεων μεταξύ 80 και 180 mm Hg. Αν η ΜΑΠ < 80 mmHg έχουμε διαταραχή αυτορρύθμισης. Αν ΜΑΠ < 50 mmHg τότε GFR → 0.

Πολλοί ορμονικοί και νευρικοί παράγοντες μπορούν να μεταβάλλουν τη νεφρική αιματική ροή. Παράγοντες που προκαλούν αγγειοσύσπασση στα νεφρικά αγγεία και μείωση της νεφρικής αιματικής ροής είναι η ενδοθηλίνη, η αγγειοτενσίνη II, η θρομβοξάνη, η ενεργοποίηση του α-αδρενεργικού συστήματος, η βαζοπρεσίνη και οι κατεχολαμίνες σε αντιδιαστολή με τους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, όπως είναι οι προσταγλανδίνες I₂ και E₂, τα κολπικά νατριουρητικά πεπτιδία, η βραδυκινίνη και ο παραγόμενος από το ενδοθήλιο διασταλτικός παράγοντας ή οξείδιο του αζώτου (NO).

1.2.1 Σπειραματική διήθηση

Είναι το πρώτο βήμα στη διαδικασία δημιουργίας των ούρων. Αφορά στη δίοδο του πλάσματος από την κυκλοφορία στο χώρο του Bowman, όπου μέσω του προσαγωγού αρτηριδίου το αίμα εισέρχεται στο σπείραμα, όπου παράγεται το υπερδιήθημα/πρόουρο και τελικά εξέρχεται με το απαγωγό αρτηρίδιο. Φυσιολογικά, σε ένα άτομο βάρους 70 kg, παράγονται από τα σπειράματα καθημερινά 180 L διηθήματος (πρόουρο).

Η δύναμη που είναι υπεύθυνη για τη μετακίνηση υγρού από τα σπειραματικά τριχοειδή δια μέσου του τριχοειδικού τοιχώματος προς τον χώρο του Bowman, προέρχεται από την υδροστατική πίεση, η οποία δημιουργείται κατά τη συστολή της καρδιάς λόγω της ιδιότητάς της να λειτουργεί ως αντλία. Ο ρυθμός της διήθησης είναι ανάλογος της καθαρής πίεσης υπερδιήθησης (PUF) που υπάρχει στο τοίχωμα του σπειραματικού τριχοειδούς και καθορίζεται από την ισορροπία υδροστατικών (P) και ογκωτικών-κolloειδωσμητικών (Π) πιέσεων (δυνάμεις Starling) που ασκούνται στο χώρο του σπειραματικού τριχοειδούς και του χώρου του Bowman.

Σημαντικές επίσης παράμετροι για τον καθορισμό της υπερδιήθησης είναι η διαβατότητα του τοιχώματος του τριχοειδούς στο νερό (k) και η επιφάνεια διήθησης (A), που συνολικά καθορίζουν τον συντελεστή υπερδιήθησης (Kf).

Άρα ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ενός νεφρώνα είναι ίσος με $kf [(P_{gc}-P_{bs})-(\Pi_{gc}-\Pi_{bs})]$ όπου **kf**: συντελεστής υπερδιήθησης, **P_{gc}**:υδροστατική πίεση του σπειραματικού τριχοειδούς (~45 mmHg), **P_{bs}**:υδροστατική πίεση του χώρου του Bowman (~10 mmHg), **Π_{gc}**:κolloειδωσμητική πίεση του σπειραματικού τριχοειδούς (~25 mmHg), **Π_{bs}**: κolloειδωσμητική πίεση του χώρου του Bowman (~0 mmHg). Έτσι η δραστική πίεση υπερδιήθησης στο προσαγωγό άκρο του τριχοειδικού θυσάνου είναι περίπου 10 mmHg.

Εφόσον υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν υπάρχει πρακτικά πρωτεΐνη στο υπερδιήθημα, η κολλοειδωσμητική πίεση (ΠΤ) του χώρου του Bowman προσεγγίζει το μηδέν και δεν επηρεάζει τη σπειραματική διήθηση. Αύξηση της κολλοειδωσμητικής πίεσης στο χώρο του σπειραματικού τριχοειδούς (όπως συμβαίνει στο πολλαπλούν μυέλωμα λόγω της υπερπρωτεϊναιμίας), αύξηση της υδροστατικής πίεσης στο χώρο του Bowman (μέσω ουρητηρικής απόφραξης) και μείωση της υδροστατικής πίεσης του σπειραματικού τριχοειδούς (όπως συμβαίνει σε υπο-ογκαιμία και υπόταση), έχουν ως αποτέλεσμα την μείωση του SNGFR (ρυθμό σπειραματικής διήθησης μεμονωμένου νεφρώνα).

Η διαδρομή για την υπερδιήθηση του πλάσματος από το σπείραμα στο χώρο του Bowman περιλαμβάνει το τριχοειδικό ενδοθήλιο, την τριχοειδική βασική μεμβράνη και το στρώμα των σπλαχνικών επιθηλιακών κυττάρων (ποδοκυττάρων) της κάψας του Bowman.

Η βασική μεμβράνη του σπειράματος (ΣΒΜ) δημιουργεί φραγμό στη δίοδο μακρομορίων που είναι εκλεκτικός για το μέγεθος και το φορτίο των μακρομορίων. Η διήθηση εξαρτάται κυρίως από το μέγεθος των μορίων και σε πολύ μικρότερο βαθμό από το ηλεκτρικό φορτίο. Η βασική μεμβράνη και το ενδοθήλιο δημιουργούν λειτουργικό φραγμό στην δίοδο δια του τοιχώματος του σπειραματικού τριχοειδούς, μορίων με αρνητικό φορτίο (πολυανιόντων) που βρίσκονται στην κυκλοφορία. Οι εκλεκτικές ως προς το μέγεθος ιδιότητες της βασικής μεμβράνης επιτρέπουν σε μόρια όπως η ινουλίνη, η οποία έχει ακτίνα περίπου 1,4 nm, να περνούν ελεύθερα από τον χώρο του αίματος του σπειραματικού τριχοειδούς στο χώρο του Bowman. Η συγκέντρωση της ινουλίνης στο πλάσμα και στο χώρο του Bowman είναι συνεπώς ίδια και για το λόγο αυτό η κλασματική κάθαρση της ινουλίνης είναι ίση με 1. Όσο το μέγεθος του μορίου αυξάνει (ακτίνα μορίου > 2,0 nm), η δίοδος του διαμέσου της βασικής μεμβράνης περιορίζεται. Σε φυσιολογική κατάσταση, μόρια με ακτίνα > 4,2 nm δεν δύνανται να διέλθουν δια της σπειραματικής βασικής μεμβράνης και η κλασματική τους κάθαρση πλησιάζει το μηδέν.

Οι θυριδωτοί πόροι που έχουν μεταξύ τους οι ποδοειδείς προσεκβολές, αποτελούν τον κύριο διηθητικό φραγμό, αν και συμβάλλουν, τόσο το ενδοθήλιο (εμποδίζοντας τη διέλευση έμμορφων στοιχείων του αίματος), όσο και η βασική μεμβράνη.

Τα ποδοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα φέρουν καθορισμένα αρνητικά φορτία, λόγω των γλυκοπρωτεϊνών που βρίσκονται στην επιφάνειά τους και η βασική μεμβράνη είναι πλούσια σε πρωτεογλυκάνες θειικής επαράνης. Αυτά τα σταθερά αρνητικά φορτία περιορίζουν ακόμη περισσότερο τη διήθηση των μεγάλων αρνητικών ιόντων, κυρίως των πρωτεϊνών. Αυτό εξηγεί γιατί η αλβουμίνη, παρά το γεγονός ότι η ακτίνα της (3,6 nm) θα επέτρεπε τη διήθησή της σε σημαντικό βαθμό, με βάση το μέγεθός της, φυσιολογικά ωστόσο αυτή αποκλείεται. Αν αυτά τα σταθερά αρνητικά φορτία χαθούν, όπως συμβαίνει σε ορισμένες μορφές πρώιμης ή ήπιας σπειραματικής νόσου (όπως στη νεφροπάθεια των ελαχίστων αλλοιώσεων), η διήθηση της αλβουμίνης αυξάνεται, με αποτέλεσμα την πρωτεϊνουρία.

1.2.2 Σωληναριακή λειτουργία

Η μεταφορά των διαλυτών ουσιών διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών γίνεται είτε με παθητικούς είτε με ενεργητικούς μηχανισμούς. Η παθητική μεταφορά περιλαμβάνει την απλή διάχυση, την υποβοηθούμενη διάχυση και την διάχυση διαμέσου ενός μεμβρανικού αυλού. Ενώ όταν ένα ιόν μεταφέρεται απόλυτα αντίθετα προς μία ηλεκτροχημική κλίση («ανηφορικά»), απαιτείται μια πηγή ενέργειας και η μεταφορά αυτή είναι γνωστή ως ενεργητική. Στα κύτταρα αυτή η ενέργεια προέρχεται από το μεταβολισμό: την παραγωγή του ATP και την υδρόλυση του. Ο πιο σημαντικός κυτταρικός ενεργητικός μηχανισμός μεταφοράς είναι η αντλία Na^+ , η οποία εξωθεί νάτριο από τον ενδοκυττάριο σε ανταλλαγή με κάλιο του εξωκυττάρου χώρου.

Το εγγύς σωληνάριο είναι καλά προσαρμοσμένο για να πραγματοποιήσει το μεγαλύτερο μέρος της επαναρρόφησης. Στο εγγύς σωληνάριο συμβαίνει η πρώτη μεταβολή του όγκου

και της σύστασης του σπειραματικού διηθήματος. Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (ΕΣΣ) (pars convoluta) συνιστά τα πρώτα 2/3 του εγγύς σωληναρίου, ενώ το τελευταίο 1/3 είναι το εγγύς ευθύ σωληνάριο (pars recta). Στη φυσιολογική κατάσταση ο όγκος του διηθήματος μειώνεται μέσω ισωσμοτικής επαναρρόφησης κατά 60% ή και περισσότερο. Η κύρια οδηγός δύναμη για την επαναρρόφηση διαλυτών είναι η αντλία Na^+ , K^+ -ΑΤΡάση που εντοπίζεται κατά μήκος της πλαγιοβασικής επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης.

Η διατήρηση χαμηλής συγκέντρωσης νατρίου στον ενδοκυττάριο χώρο δημιουργεί ηλεκτροχημική κλίση, η οποία ευνοεί την παθητική είσοδο νατρίου από το σωληναριακό αυλό στο κύτταρο. Το νάτριο μεταφέρεται επί τα εκτός των κυττάρων με ενεργό μεταφορά μέσω της αντλίας Na^+ / K^+ -ΑΤΡάση διασχίζοντας την πλαγιοβασική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης.

Σε φυσιολογικές συνθήκες καθημερινά διηθούνται περίπου 25000 mEq νατρίου (140 mEq/L x 180 L), ενώ λιγότερο από το 1% της ποσότητας αυτής απεκκρίνεται στα ούρα. Περίπου 65% της διηθούμενης ποσότητας νατρίου επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο, 20% στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, 7-10% στο άπω εσπειραμένο και το υπόλοιπο στο αθροιστικό σωληνάριο. Μετά από αυξημένη πρόσληψη νατρίου, παρατηρείται αύξηση στην απεκκρινόμενη ποσότητα νατρίου στα ούρα. Στέρηση της πρόσληψης νατρίου οδηγεί στο αντίθετο αποτέλεσμα μέχρις ότου ο νεφρός προσαρμοστεί πλήρως στη νέα κατάσταση εντός χρονικού διαστήματος 3-5 ημερών.

Στο αρχικό τμήμα του εγγύς σωληναρίου συμβαίνει επίσης επαναρρόφηση γλυκόζης, αμινοξέων, διττανθρακικών, κιτρικών, γαλακτικών και φωσφορικών μέσω ενεργού μεταφοράς που σχετίζεται και με τη μεταφορά του νατρίου. Το εγγύς σωληνάριο είναι υπεύθυνο στο σύνολό του για την μεγαλύτερη επαναρρόφηση του Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- καθώς και των μικρού μοριακού βάρους πρωτεϊνών, οι οποίες έχουν περάσει το διηθητικό φραγμό. Αποτελεί επίσης την περιοχή στην οποία συμβαίνει παραγωγή αμμωνίας (αμμωνιογένεση). Η αμμωνία συνδέεται με ιόντα υδρογόνου με αποτέλεσμα τη δημιουργία αμμωνίου (NH_4^+), το οποίο απεκκρίνεται στον αυλό του σωληναρίου. Επίσης το τοίχωμα του ΕΕΣ παρουσιάζει υψηλή διαπερατότητα για το ύδωρ, οπότε δεν είναι δυνατό να δημιουργηθεί μια ποσοτικά σημαντική ωσμωτική κλίση, με αποτέλεσμα το περισσότερο από το διηθούμενο ύδωρ (~65%) να επαναρροφάται επίσης σε αυτό το σημείο.

Στην αγκύλη του Henle εδράζεται κατά κύριο λόγο η ικανότητα των νεφρών να συμπυκνώνουν και να αραιώνουν τα ούρα. Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης γίνεται η ενεργητική μεταφορά NaCl από τον αυλό του σωληναρίου στα επιθηλιακά κύτταρα μέσω ενός μηχανισμού συμμεταφοράς νατρίου, καλίου και χλωριούχων (Na^+ - K^+ - 2Cl^-) που εδράζεται στο προς τον αυλό τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης. Η ενέργεια για τη διαδικασία αυτή παρέχεται από την αντλία Na^+ , K^+ -ΑΤΡάση που εντοπίζεται στην πλαγιοβασική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης.

Μια πολύ σημαντική λειτουργία του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης είναι να δημιουργεί και να συντηρεί αυξημένη την ωσμωτική πίεση στο διάμεσο χώρο της μυελώδους μοίρας του νεφρού (υπερτονία μυελού) που επιτρέπει τη μέγιστη συμπύκνωση των ούρων. Στον άνθρωπο, η ωσμωτική πίεση του σωληναριακού υγρού μπορεί να φτάσει τις 1200 mOsm/kg H_2O σε καταστάσεις σοβαρής στέρσης ύδατος. Παράλληλα στο τμήμα του παχέος ανιόντος σκέλους που ευρίσκεται στο φλοιό εξακολουθεί να γίνεται αραιώση του σωληναριακού υγρού, επιτρέποντας με τον τρόπο αυτό τη μέγιστη αραιώση των ούρων. Η ωσμωτική πίεση του σωληναριακού υγρού στην περιοχή αυτή είναι < 150 mOsm/kg H_2O ενώ ο συνολικός όγκος του αρχικού σπειραματικού διηθήματος έχει μειωθεί κατά 85%. Επίσης στο παχύ ανιόν σκέλος φυσιολογικά επαναρροφάται το περισσότερο από το διηθούμενο μαγνήσιο.

Ο άπω νεφρώννας αποτελείται από τρία τμήματα, το άπω εσπειραμένο σωληνάριο (ΑΕΣ), το αθροιστικό σωληνάριο (ΑΣ) και το αρχικό αθροιστικό σωληνάριο, το οποίο είναι του ίδιου επιθηλιακού τύπου με το φλοιϊκό αθροιστικό σωληνάριο. Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο εξακολουθεί να γίνεται επαναρρόφηση NaCl μέσω μιας διεργασίας ενεργού μεταφοράς

οδηγούμενης από την Na^+ , K^+ -ATPάση. Λόγω του ότι το τμήμα αυτό του σωληναρίου δεν είναι διαβατό στο νερό, υπάρχει περαιτέρω αραίωση του σωληναριακού υγρού, με αποτέλεσμα η ωσμωτική πίεσή του να είναι μεταξύ 50 και 100 mOsm/kg H_2O . Το άπω σωληνάριο αποτελεί την κύρια θέση δράσης διουρητικών φαρμάκων. Τα διουρητικά της αγκύλης, φουροσεμίδη, βουμετανίδη και αιθακρυνικό οξύ, αναστέλλουν την επαναρρόφηση NaCl στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle εν αντιθέσει με τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένων των υδροχλωροδιαζιδης, χλωροθαλιδόνης και μετολαζόνης, δρουν στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο.

Στο φλοιϊκό αθροιστικό σωληνάριο διαπιστώνονται τα **θεμέλια κύτταρα** που είναι υπεύθυνα για την επαναρρόφηση νατρίου και την έκκριση καλίου καθώς και για την επαναρρόφηση ύδατος και τα **εμβόλιμα κύτταρα** που είναι υπεύθυνα για την έκκριση H^+ ή HCO_3^- στα τελικά ούρα. Στο μυελικό αθροιστικό σωληνάριο υπάρχει μια προοδευτική μετάβαση του επιθηλίου, υπάρχουν όλο και πιο λίγα εμβόλιμα κύτταρα όσο τα «θεμέλια κύτταρα» τροποποιούνται.

Στο αθροιστικό σωληνάριο ολοκληρώνεται η μεταφορά νατρίου και η απέκκριση καλίου μέσω της δράσης της αλδοστερόνης στα θεμέλια κύτταρα. Η αλδοστερόνη αυξάνει τον αριθμό των διαύλων νατρίου με αποτέλεσμα την αυξημένη είσοδο νατρίου στα κύτταρα. Η αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης νατρίου ενεργοποιεί την δραστηριότητα της Na^+ , K^+ -ATPάσης που βρίσκεται στην πλαγιοβασική επιφάνεια της μεμβράνης με αποτέλεσμα την έξοδο νατρίου από τα θεμέλια κύτταρα. Το τελευταίο έχει ως αποτέλεσμα τη συντήρηση της κλίσης συγκέντρωσης που συνεχίζει να ευνοεί την είσοδο νατρίου από τον σωληναριακό αυλό, ενόσω αυξάνεται η ενδοκυττάρια συγκέντρωση καλίου. Η απέκκριση καλίου στο αυλό γίνεται μέσω διαύλων καλίου ευαίσθητων στην αλδοστερόνη, κατά μήκος της σωληναριακής μεμβράνης, και αυξάνεται περαιτέρω λόγω της παρουσίας αρνητικής διαφοράς δυναμικού προς την πλευρά του σωληναριακού αυλού. Επιπλέον, το αθροιστικό σωληνάριο αποτελεί τη θέση δράσης της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) ή βαζοπρεσίνης. Σε όλα τα τμήματα του αθροιστικού σωληναρίου η ωσμωτική διαπερατότητα στο νερό ελέγχεται κυρίως από την αντιδιουρητική ορμόνη, η οποία δρα μέσω της έκφρασης των ακουαπορινών στην προς τον αυλό επιφάνεια και στην προς την πλαγιοβασική επιφάνεια των θεμελίων επιθηλιακών κυττάρων. Οι ακουαπορίνες AQP-2, AQP-3 και AQP-4 λειτουργούν ως μοριακοί δίαυλοι ύδατος στο αθροιστικό σωληνάριο. Η AQP-2 εντοπίζεται κυρίως στην προς τον σωληναριακό αυλό επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ η AQP-3 και η AQP-4 ευρίσκεται στην πλαγιοβασική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης των θεμελίων κυττάρων. Με την παρουσία ADH, όλα τα θεμέλια επιθηλιακά κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου εμφανίζουν μεγάλη διαπερατότητα στο νερό. Το μεγαλύτερο μέρος του σωληναριακού υγρού που επαναροφάται υπό την επίδραση της ADH, επαναροφάται στο τμήμα του αθροιστικού σωληναρίου που ευρίσκεται στην περιοχή του φλοιού .

Τα αθροιστικά σωληνάρια είναι οι τελικοί ρυθμιστές του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών, παίζοντας σημαντικό ρόλο στο χειρισμό του Na^+ , Cl^- , K^+ καθώς και των οξέων και βάσεων. Η απαντητικότητα των αθροιστικών σωληναρίων στη βαζοπρεσίνη δίνει την δυνατότητα στον οργανισμό να ζει σε συνθήκες έλλειψης νερού, επιτρέποντας του να παράγει συμπυκνωμένα ούρα και αντίθετα όταν υπάρχει ανάγκη να παράγει αραιά ούρα.

Ο νεφρός είναι ιδιαίτερος ευαίσθητος σε αλλαγές του δραστικού όγκου αίματος. Η αφυδάτωση ή η απότομη μείωση του όγκου αίματος λόγω απώλειας αίματος οδηγεί σε πτώση της νεφρικής αιματικής ροής και του GFR λόγω μείωσης της καρδιακής παροχής, ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και αύξησης της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στους νεφρούς. Η αύξηση του δραστικού όγκου αίματος, όπως συμβαίνει μετά από υπερβολική πρόσληψη νατρίου ή ενδοφλέβια χορήγηση χλωριονατριούχου ορού έχει το αντίθετο αποτέλεσμα.

1.2.3 Ρύθμιση οξεοβασικής ισορροπίας

Η οξεοβασική ισορροπία στον ανθρώπινο οργανισμό ρυθμίζεται σε στενά όρια με σκοπό τη διατήρηση του pH του αρτηριακού αίματος μεταξύ 7,35 και 7,45 και του ενδοκυττάρου pH μεταξύ 7,0 και 7,3. Η ρύθμιση αυτή συμβαίνει παρά τη συνεχή παραγωγή οξέων και αλκάλων μέσω του μεταβολισμού και καθίσταται δυνατή μέσω ενεργοποίησης των παρακάτω μηχανισμών:

- Επαναρρόφηση των διηθημένων διττανθρακικών (HCO_3^-) που συμβαίνει κατά 80% περίπου στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς σωληναρίου με τη δράση του ενζύμου καρβονική ανυδράση
- Απέκκριση τιτλοποιήσιμου οξέος (κυρίως φωσφορικού) στα ούρα.
- Απέκκριση αμμωνίου NH_4^+ στα ούρα. Το αμμώνιο προέρχεται από την αμμωνία (NH_3) η οποία συντίθεται κατά κύριο λόγο στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο μέσω ενζυματικής μετατροπής της γλουταμίνης. Ο μηχανισμός αυτός είναι υπεύθυνος για το 60% περίπου της ολικής απέκκρισης οξέων από τους νεφρούς και είναι ιδιαίτερα σημαντικός σε περιπτώσεις χρόνιας μεταβολικής οξέωσης.

Συνοπτικά οι νεφροί ανακτούν το σύνολο των διηθούμενων HCO_3^- διττανθρακικών μέσω της επαναρρόφησής τους και αποβάλλουν 40 – 60 mmol πρωτονίων (οξέων), τα οποία παράγονται κατά τον ημερήσιο μεταβολισμό μέσω της απέκκρισης τιτλοποιήσιμου οξέος (40%) και NH_4^+ (αμμωνίου) (60%). Με τον τρόπο αυτό αποτρέπεται το θετικό ισοζύγιο H^+ και η μεταβολική οξέωση.

1.2.4 Ενδοκρινική νεφρική λειτουργία

Στους νεφρούς παράγεται η 1,25 διδρόξυ βιταμίνη D που αποτελεί την ενεργό μορφή της βιταμίνης D. Αυτό, γίνεται εφικτό μέσω της δράσης του ενζύμου 1-α υδροξυλάσης επί της 25 υδρόξυ-βιταμίνης D. Το ένζυμο αυτό ανήκει στην οικογένεια του κυτοχρώματος P-450 και εντοπίζεται κατά κύριο λόγο στα μιτοχόνδρια των επιθηλιακών κυττάρων του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Οι δράσεις της ενεργού βιταμίνης D εκδηλώνονται μετά τη σύνδεση του μορίου της με τον ειδικό υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) που στον ανθρώπινο νεφρικό ιστό εκφράζεται κυρίως στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και λιγότερο στο εγγύς.

Επιπροσθέτως η ερυθροποιητίνη είναι κυτοκίνη που εκκρίνεται από τον νεφρό σε απόκριση κυτταρικής υποξίας. Διεγείρει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροποίηση) στον μυελό των οστών. Η ορμόνη ερυθροποιητίνη (EPO) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη (30 kDa, 165 αμινοξέα) η οποία μετά την ενδομήτριο ανάπτυξη παράγεται από περισωληναριακούς ινοβλάστες στο νεφρικό φλοιό και αποτελεί βασικό παράγοντα για την αποτελεσματική παραγωγή, διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό των πρόδρομων μορφών των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η σημασία της EPO στην ερυθροποίηση φαίνεται ιδιαίτερα στις περιπτώσεις ΧΝΝ τελικού σταδίου όπου ακριβώς λόγω της ελλιπούς παραγωγής της οι ασθενείς παρουσιάζουν σοβαρή αναιμία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

2.1 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ

- Παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, ασυμπτωματικής αιματουρίας, οιδημάτων, εξανθήματος, ασυμπτωματικής πρωτεϊνουρίας νεφρωσικό σύνδρομο
- Παρουσία νυκτουρίας ή πολυουρίας, καταβολής, αδυναμίας, δύσπνοιας
- Λήψη φαρμάκων
- Οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου, οξεία νεφρίτιδα, ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική νόσο, νεφρολιθίαση, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, απόφραξη ουροποιητικού συστήματος
- Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

Μια συστηματική αγγειίτιδα μπορεί να εκφραστεί με διάφορες εκδηλώσεις. Οι εκδηλώσεις της αγγειίτιδας ή της πορφύρας Henoch-Schönlein από το δέρμα, περιλαμβάνουν πετεχειώδες ή αιμορραγικό εξάνθημα. Η παρουσία ωτίτιδας, παραρρινοκολπίτιδας, επίσταξης, αιμόπτυσης και ελκών του ρινικού διαφράγματος αποτελούν συχνές εκδηλώσεις της κοκκιωμάτωσης Wegener. Η ύπαρξη πνευμονικής αιμορραγίας μπορεί να αποτελεί πολύ σοβαρή εκδήλωση συστηματικής αγγειίτιδας ή συνδρόμου Goodpasture. Διάταση της κοιλίας μπορεί να παρατηρηθεί σε βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο με παρουσία ασκίτη, αλλά και στην πολυκυστική νόσο των νεφρών. Οιδήματα κάτω άκρων παρατηρούνται συχνά σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και νεφρωσικό σύνδρομο. Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μπορεί να αποτελούν εκδήλωση αγγειίτιδας, όπως η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και η κρουσφαιριναιμία.

2.2 Κλινικές εκδηλώσεις των σπειραματικών νόσων

Οι κλινικές εκδηλώσεις των διαφόρων σπειραματονεφριτίδων ποικίλουν σε μεγάλο βαθμό από άτομο σε άτομο. Έτσι, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί με μόνο εύρημα την παρουσία πρωτεϊνουρίας από 150 mg έως 3 g στα ούρα 24ώρου και αιματουρίας σπειραματικής προέλευσης (δύσμορφα ερυθρά), ενώ άλλοι μπορεί να παρουσιάζουν αρτηριακή υπέρταση, οίδημα, ή/και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας. Η σπειραματική νόσος μπορεί επίσης να εκδηλωθεί με τη μορφή νεφρωσικού ή νεφριτιδικού συνδρόμου, με μακροσκοπική αιματουρία, χρόνια σπειραματονεφρίτιδα καθώς και ως ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα. Στα πολυσυστηματικά νοσήματα που συνδέονται με σπειραματοπάθειες περιλαμβάνονται ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η αμυλοείδωση, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και οι αγγειίτιδες.

Ποικίλα κακοήθη νεοπλασμάτα σχετίζονται, επίσης, με σπειραματικές νόσους. Αυτά περιλαμβάνουν καρκίνους του πνεύμονα, του μαστού και του γαστρεντερικού (μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα), τη νόσο Hodgkin (νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων), non-Hodgkin λέμφωμα (μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα) και καρκίνο του νεφρού (αμυλοείδωση). Περιστασιακά η νεφρική νόσος αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου (κακοήθειας).

Το νεφρωσικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την παρουσία πρωτεϊνουρίας μεγαλύτερης από 3,5 g/ημέρα/1,73m², οιδημάτων, υπέρτασης και υπερλιπιδαιμίας.

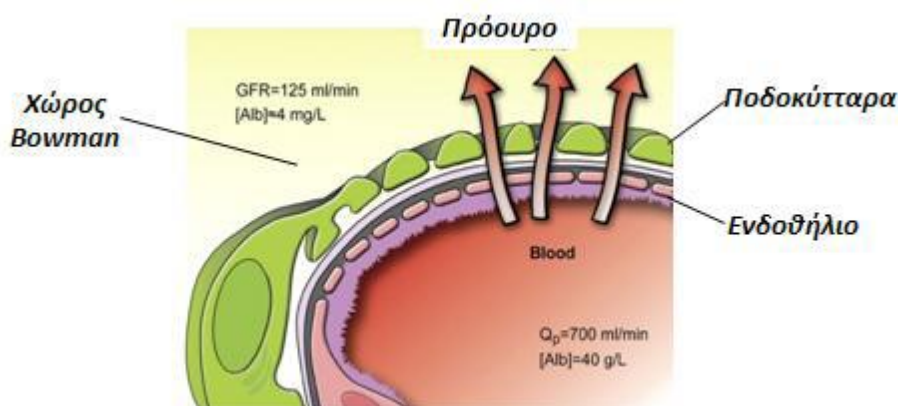
Το νεφρωσικό σύνδρομο έχει πολλές αιτίες και μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μιας πάθησης του νεφρού και ονομάζεται πρωτοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο ή μιας

παθολογικής κατάστασης που επηρεάζει τα νεφρά και άλλα όργανα του ανθρώπινου σώματος και ονομάζεται δευτεροπαθές νεφρωσικό σύνδρομο.

Τα αίτια του νεφρωσικού συνδρόμου διακρίνονται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Τα αίτια του ιδιοπαθούς/πρωτοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου είναι η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα, η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων και η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση. Στα δευτεροπαθή αίτια περιλαμβάνονται ενδεικτικά η διαβητική νεφροπάθεια, η αμυλοείδωση, ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος, οι ηπατίτιδες, τα φάρμακα, οι νεοπλασίες, το σύνδρομο Sjogren.. Εξ αυτών, η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί την πιο συχνή αιτία τελικού σταδίου νεφρικής νόσου.

Οι κυριότερες επιπλοκές του νεφρωσικού συνδρόμου είναι η προδιάθεση για λοιμώξεις και ο αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων λόγω υπερπηκτικότητας.

Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για την εμφάνιση λευκωματουρίας περιλαμβάνουν διαταραχή του φραγμού μεγέθους ή του φραγμού φορτίου της τριχοειδικής σπειραματικής μεμβράνης. Όταν λόγω ανοσολογικών διαταραχών ή φλεγμονωδών καταστάσεων παρουσιάζεται βλάβη της δομής των συστατικών της βασικής μεμβράνης, ουσίες με διάμετρο μεγαλύτερη από αυτή των πόρων της επιφάνειας διήθησης, όπως οι μεγαλομοριακές σφαιρίνες, μετακινούνται προς τον χώρο του Bowman. Η διαταραχή του φορτίου σχετίζεται με τη σχετική απώλεια του αρνητικού φορτίου του ενδοθηλίου και της σπειραματικής βασικής μεμβράνης λόγω της μειωμένης παρουσίας σιαλογλυκοπρωτεϊνών, θειικής ηπαράνης και πρωτεογλυκανών, συστατικών που ευθύνονται για την παρουσία αρνητικού φορτίου στον σπειραματικό τριχοειδικό φραγμό. Σε καταστάσεις όπου υπάρχει διαταραχή του αρνητικού αυτού φορτίου, τότε ουσίες όπως η αρνητικά φορτισμένη λευκωματίνη, που υπό φυσιολογικές συνθήκες απωθείται από την επιφάνεια διήθησης δύναται να περάσουν στο χώρο του Bowman .



Εικόνα 1. Ο διηθητικός φραγμός (προσαρμοσμένο από Cohen EP, Batuman V. Nephrotic Syndrome. Medscape reference 2011).

Το νεφριτιδικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, πρωτεϊνουρία μικρότερης βαρύτητας από αυτή του νεφρωσικού συνδρόμου, οίδημα, αρτηριακή υπέρταση λόγω κατακράτησης νατρίου και αιματουρία με παρουσία δύσμορφων ερυθρών αιμοσφαιρίων και ερυθροκυτταρικών κυλίνδρων. Το νεφριτικό σύνδρομο αποτελεί εκδήλωση οξείας σπειραματονεφρίτιδας και παρατηρείται σε μεταλοιμώδη ΣΝ, IgA νεφροπάθεια και νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα με μηνοειδείς σχηματισμούς.

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από μείωση της σπειραματικής διήθησης σε χρονικό διάστημα ολίγων ημερών. Οι περισσότερες περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας οφείλονται σε αιμοδυναμικά ή τοξικά αίτια. Άλλα αίτια είναι η απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος, νοσήματα του διαμεσοσωληναριακού χώρου (προσβολή του

νεφρού σε πολλαπλούν μυέλωμα), νοσήματα των νεφρικών αγγείων (HUS, TTP, σκληρόδερμα, αθηροεμβολική νόσος, αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο) και σπειραματικά νοσήματα που εκδηλώνονται ως ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (ΤΕΣΝ) ,η οποία εκτός από την ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, χαρακτηρίζεται και από την παρουσία μηνοειδών σχηματισμών στη νεφρική βιοψία. Με την εικόνα της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας εκδηλώνεται επίσης η νόσος με αντισώματα κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος στην οποία υπάγεται το σύνδρομο Goodpasture, η αγγειίτιδα με παρουσία αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA) αλλά και ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος.

2.3 Παρακλινικός έλεγχος των σπειραματικών νόσων

2.3.1 Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας

Στην κλινική πράξη, η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας γίνεται με μέτρηση της κρεατινίνης του ορού, η οποία φυσιολογικά παρουσιάζει μια σχετική σταθερότητα στις τιμές της. Η κρεατινίνη προκύπτει από την κρεατίνη η οποία απελευθερώνεται από τα μυϊκά κύτταρα ως προϊόν καταβολισμού και μετατρέπεται σε κρεατινίνη στο ήπαρ. Είναι το τελικό προϊόν μυϊκού καταβολισμού και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Είναι φθινή, ευρέως διαδεδομένη εξέταση και δεν αποτελεί ιδανικό δείκτη νεφρικής λειτουργίας διότι διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα, ενώ εκκρίνεται από το σωληνάριο. Είναι ανάλογη της μυϊκής μάζας και ο υπολογισμός της εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο, την φυλή και την μάζα σώματος. Το φυσιολογικό εύρος τιμών της κρεατινίνης ορού είναι μεταξύ 0,6 και 1,5 mg/dL. Η παραγωγή της μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή, οι διατροφικές συνήθειες, διάφορα φάρμακα, χρόνια νοσήματα, ακρωτηριασμός. Περίπου 10% της καθημερινά παραγόμενης κρεατινίνης αποβάλλεται με απέκκριση στα ουροφόρα σωληνάρια.

Παρά το γεγονός ότι η κρεατινίνη ορού αποτελεί χρήσιμο δείκτη της νεφρικής λειτουργίας, είναι δυνατόν να υπάρχει μείωση της νεφρικής λειτουργίας ωστόσο και η τιμή της κρεατινίνης ορού να παραμένει στα φυσιολογικά όρια. Για τον λόγο αυτό πιο αξιόπιστος δείκτης της νεφρικής λειτουργίας είναι η κάθαρση κρεατινίνης.

Ως κάθαρση μιας ουσίας ορίζεται ο όγκος του πλάσματος που καθαίρεται από έναν δείκτη, διαμέσου απέκκρισης στη μονάδα του χρόνου. Η κάθαρση δεν αντιπροσωπεύει έναν πραγματικό όγκο, αλλά είναι στην ουσία ο όγκος του πλάσματος, ο οποίος καθαίρεται πλήρως από την συγκεκριμένη ουσία στην μονάδα του χρόνου. Η τιμή της κάθαρσης σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα της απομάκρυνσης, όσο δηλαδή μεγαλύτερος είναι ο ρυθμός απομάκρυνσης, τόσο μεγαλύτερη είναι η κάθαρση. Για τις ουσίες οι οποίες απομακρύνονται από νεφρικές και εξωνεφρικές οδούς, η κάθαρση του πλάσματος είναι μεγαλύτερη από αυτή των ούρων.

Η μέτρηση της κάθαρσης κρεατινίνης γίνεται με συλλογή ούρων 24ώρου και προσδιορισμό της συγκέντρωσης κρεατινίνης στα ούρα. Ο ασθενής θα πρέπει να απορρίψει τα πρώτα πρωινά ούρα πριν την έναρξη της συλλογής και να ολοκληρώσει τη συλλογή συμπεριλαμβάνοντας τα ούρα του επόμενου πρωινού. Ο τύπος υπολογισμού της κάθαρσης κρεατινίνης είναι ο εξής:

$$CCr = Cr \text{ ούρων} \times V / Cr \text{ πλάσματος}$$

όπου: CCr είναι η κάθαρση κρεατινίνης, Cr ούρων είναι η συγκέντρωση κρεατινίνης ούρων, V είναι ο όγκος ούρων και Cr πλάσματος είναι η κρεατινίνη πλάσματος.

Η απέκκριση μιας ουσίας στα ούρα εξαρτάται από την διήθηση, τη σωληναριακή έκκριση και τη σωληναριακή επαναρρόφηση. Ουσίες οι οποίες διηθούνται και δεν εκκρίνονται, ούτε επαναρροφώνται από τα σωληνάκια αποτελούν ιδανικούς δείκτες, διότι η κάθαρση τους

στα ούρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο για το ΡΣΔ (ρυθμό σπειραματικής διήθησης). Για ουσίες που διηθούνται και εκκρίνονται η κάθαρση τους στα ούρα είναι μεγαλύτερη από το ΡΣΔ. Και αντίθετα για ουσίες που διηθούνται και επαναρροφώνται, η κάθαρση τους στα ούρα είναι μικρότερη του ΡΣΔ.

Η κρεατινίνη είναι ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος ενδογενής δείκτης στην κλινική πράξη. Η ουρία χρησιμοποιήθηκε πολύ στο παρελθόν, ενώ η cystatin C είναι ένας πολλά υποσχόμενος δείκτης.

Η κάθαρση της κρεατινίνης συνήθως υπολογίζεται από την απέκκριση της σε ούρα 24ώρου και από μια μέτρηση της κρεατινίνης του ορού σε σταθερές συνθήκες. Σε μια σωστή συλλογή η απέκκριση της κρεατινίνης πρέπει να είναι περίπου 20-25 mg/kgΣΒ/24ωρο στους υγιείς νεαρούς άνδρες και 15-20 mg/kgΣΒ/24ωρο στις υγιείς νεαρές γυναίκες, ενώ αποκλίσεις από τις τιμές αυτές μπορεί να υποδηλώνουν σφάλματα στη συλλογή των ούρων. Η κάθαρση της κρεατινίνης υπερεκτιμά συστηματικά το ΡΣΔ εξαιτίας της σωληναριακής έκκρισής της.

Ο ΡΣΔ μπορεί να εκτιμηθεί από την κρεατινίνη του ορού με την βοήθεια εξισώσεων οι οποίες χρησιμοποιούν την ηλικία, το φύλο και τη μάζα του σώματος ως παραμέτρους που σχετίζονται με την παραγωγή της κρεατινίνης. Η κάθαρση κρεατινίνης μπορεί να υπολογιστεί κατά μεγάλη προσέγγιση με βάση διάφορες εξισώσεις όπως η Cockcroft-Gault, η MDRD και η πιο πρόσφατη η CKD-EPI η οποία είναι και η πιο ακριβής. Υπάρχουν τρεις βασικοί περιορισμοί της εξίσωσης Cockcroft-Gault : δεν είναι ακριβής σε ΡΣΔ πάνω από 60 ml/min, εκτιμά κυρίως την κάθαρση της κρεατινίνης και όχι το ΡΣΔ, έτσι ώστε αναμένεται να υπερεκτιμά το ΡΣΔ, προέρχεται από παλαιές μεθόδους προσδιορισμού της κρεατινίνης που δεν μπορούν να τυποποιηθούν στις καινούριες μεθόδους προσδιορισμού.

Η MDRD φαίνεται να υποεκτιμά το ΡΣΔ σε πληθυσμούς με υψηλότερα επίπεδα ΡΣΔ. Η εξίσωση MDRD είχε μεγαλύτερη ακρίβεια από την εξίσωση Cockcroft-Gault. Αντίθετα η εξίσωση Cockcroft-Gault χρησιμοποιούνταν ευρέως για την εκτίμηση της φαρμακοκινητικής των φαρμάκων σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και παραμένει σημείο αναφοράς για την δοσολογία των φαρμάκων σε αυτή την κατάσταση. Ακόμα η εξίσωση CKD-EPI είναι τόσο ακριβής όσο και η MDRD στην εκτίμηση του ΡΣΔ κάτω από 60 ml/min/1,73m² και πιο ακριβής σε υψηλότερα επίπεδα. Είναι πιο ακριβής από την εξίσωση MDRD για ένα ευρύ φάσμα χαρακτηριστικών όπως ηλικία, φύλο, δείκτη μάζα σώματος, παρουσία ή μη διαβήτη ή ιστορικού μεταμόσχευσης.

2.3.2 Ορολογικές εξετάσεις

Τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) είναι μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες εξετάσεις στην εκτίμηση ασθενών με σπειραματική βλάβη. Υψηλός τίτλος αντιπυρηνικών αντισωμάτων δύναται να είναι δείκτης υψηλής ειδικότητας για τη διάγνωση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου (ΣΕΛ), ιδιαίτερα εάν συνοδεύεται από παρουσία αντισωμάτων κατά της διπλής έλικας του DNA (anti-dsDNA) που είναι περισσότερο ειδική εξέταση για τη διάγνωση της νόσου.

Επίσης η εκτίμηση της ενεργοποίησης του συμπληρώματος με την μέτρηση στον ορό των C3, C4 και του ολικού συμπληρώματος (CH50) πρέπει να προσδιορίζονται σε ασθενείς με υποψία ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας (ΤΕΣΝ). Τα επίπεδα συμπληρώματος είναι συνήθως χαμηλά σε νεφρίτιδα του λύκου ειδικά τάξης IV, μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα τύπου I, μικτή κρυσφαιριναιμία, σπειραματονεφρίτιδα συνδεδεμένη με άλλες λοιμώξεις, νεφρίτιδα λόγω shunt και σπειραματονεφρίτιδα σχετιζόμενη με σπλαχνικά αποστήματα.

Η ανοσοηλεκτροφόρηση ορού αποτελεί σημαντική εξέταση. Αυξημένα επίπεδα IgA ανοσοσφαιρίνης παρατηρούνται στο 50% περίπου των ασθενών με IgA νεφροπάθεια και πορφύρα Henoch Schönlein. Πολυκλωνική αύξηση της IgG μπορεί να παρατηρηθεί σε

συστηματικά νοσήματα για αυτό και αποτελεί μη ειδικό εύρημα. Η παρουσία όμως μονοκλωνικής πρωτεΐνης στον ορό υποδηλώνει την ύπαρξη μονοκλωνικής γαμμαπάθειας ή πολλαπλού μυελώματος.

Η ανίχνευση αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA) επιτρέπει την πρόωμη διάγνωση μιας από τις πιο συχνές αιτίες της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας. Η εξέταση των ANCA όταν επιβεβαιώνεται και με ανοσοαπορροφητική-ενζυμική μέθοδο (ELISA), είναι υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας. Ανάλογα με την κατανομή της χρώσης που προκαλούν στο κυτταρόπλασμα των ουδετεροφίλων χωρίζονται σε δύο τύπους: τα p-ANCA τα οποία προκαλούν περιπυρηνική χρώση και τα c-ANCA τα οποία προκαλούν κυτταροπλασματική χρώση. Τα αντιγόνα κατά των οποίων σχηματίζονται τα ANCA είναι η μυελοϋπεροξειδάση για τα p-ANCA και η πρωτεΐνωση-3 για τα c-ANCA. Τα p-ANCA συνήθως ανευρίσκονται θετικά σε μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, ιδιοπαθή ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα και σύνδρομο Churg-Strauss. Τα c-ANCA συσχετίζονται συχνά με την κλασική κοκκιωμάτωση Wegener.

Τα αυτοαντισώματα κατά της α αλυσίδας του κολλαγόνου τύπου IV της βασικής μεμβράνης (anti-GBM), ανευρίσκονται θετικά στη νόσο Goodpasture.

Οι κρουσφαιρίνες είναι θερμοευαίσθητες ανοσοσφαιρίνες, είναι ανοσοσυμπλέγματα που διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες. Ο τύπος I απαντάται στις μονοκλωνικές γαμμαπάθειες και αποτελείται μόνο από IgM. Ο τύπος II είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, συνήθως IgM ή IgA με ενεργότητα ρευματοειδούς παράγοντα, που συνδέεται με πολυκλωνικές ανοσοσφαιρίνες και κατακρημνίζεται και ο τύπος III που αποτελείται από πολυκλωνικές ανοσοσφαιρίνες. Η ανεύρεση κρουσφαιρινών δεν αποδεικνύει υποχρεωτικά και τη συμμετοχή τους στην εξέλιξη μιας νόσου, εκτός εάν υπάρχουν χαρακτηριστικά κλινικά και ιστολογικά ευρήματα. Οι κρουσφαιριναιμίες τύπου II (ουσιαστικά IgG) προέρχονται σε ποσοστό 75% των ΣΝ από τον ιό της ηπατίτιδας C. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις ανακαλύπτεται ο τύπος III (IgM/IgG) ανοσοσφαιρινών. Αναφορικά ορισμένα δευτεροπαθή αίτια κρουσφαιριναιμιών (τύπου II ή III) είναι οι λοιμώξεις (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, χρόνια ηπατίτιδα B), νόσοι κολλαγόνου των αγγείων (όπως ΣΕΛ, Sjogren) και κακοήθειες (όπως ΧΛΛ, non-Hodgkin λέμφωμα).

Απαραίτητος φαίνεται πως είναι λοιπόν ο έλεγχος για ηπατίτιδα B και C και για τον ιό HIV σε περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου. Ο ιός της ηπατίτιδας B μπορεί να προκαλέσει μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα ενώ η ηπατίτιδα C σχετίζεται με την εμφάνιση κρουσφαιριναιμίας και μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας. Ο ιός HIV προκαλεί ειδική νεφρική βλάβη που εκδηλώνεται με νεφρωσικό σύνδρομο και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Ακόμα η παρουσία του ρευματοειδή παράγοντα μπορεί να δηλώνει την ύπαρξη κρουσφαιριναιμίας, ενώ ο προσδιορισμός του τίτλου αντι-DNAάσης B ή ο τίτλος της αντι-στρεπτολυσίνης O ή ο έλεγχος της στρεπτοζύμης συμβάλλει στη διάγνωση της μεταστρεπτοκοκκικής σπειραματονεφρίτιδας. Επίσης η ηλεκτροφόρηση ορού ανιχνεύει τυχόν ύπαρξη ελαφρών ή βαρέων αλύσων (αμυλοείδωση σχετιζόμενη με μύλωμα ή νόσο εναπόθεσης ελαφρών αλύσων).

2.3.3 Ανάλυση ούρων

Η ανάλυση ούρων είναι μία από τις βασικές εξετάσεις για την εκτίμηση της ύπαρξης νόσων των νεφρών και της αποχετευτικής οδού.

Αρχικά εκτιμούνται τα φυσικά χαρακτηριστικά των ούρων όπως το χρώμα, η διαύγεια ή θολρότητα, η οσμή και η σχετική πυκνότητα. Επίσης σημαντικά είναι και τα χημικά χαρακτηριστικά των ούρων όπως το Ph, η παρουσία ή όχι αιμοσφαιρίνης, η παρουσία ή όχι γλυκόζης καθώς και η παρουσία πρωτεΐνης, νιτρικών, κετόνων, χολοχρωστικών.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι όμως η μικροσκοπική εξέταση των ούρων. Η εξέταση του ιζήματος ούρων παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την ύπαρξη βλάβης του νεφρικού ιστού. Το ίζημα των ούρων μπορεί να περιέχει κύτταρα, λιπίδια, κυλίνδρους, κρυστάλλους,

μικροοργανισμούς και επιμολυντικούς παράγοντες. Τα κύτταρα που μπορεί να ανευρεθούν στο ίζημα των ούρων μπορεί να είναι ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα. Οι κύλινδροι οι οποίοι δημιουργούνται στα ουροφόρα σωληνάκια μπορεί να περιέχουν κύτταρα ή να είναι ακυτταρικοί.

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορεί να είναι δύσμορφα ή φυσιολογικής μορφολογίας. Τα δύσμορφα ερυθρά προέρχονται από βλάβη στο σπείραμα και είναι δύσμορφα διότι παραμορφώνονται κατά τη διέλευσή τους δια μέσου της βασικής μεμβράνης του σπειράματος. Τα φυσιολογικής μορφολογίας ερυθρά προέρχονται από αιμορραγία που συμβαίνει σε οποιοδήποτε άλλο, πλην του σπειράματος, σημείο της ουρογεννητικής οδού. Όταν τα περισσότερα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι δύσμορφα, η αιματοουρία θεωρείται σπειραματικής προέλευσης και υποδηλώνει την παρουσία σπειραματικής βλάβης. Η παρουσία ερυθροκυτταρικών κυλίνδρων είναι διαγνωστική σπειραματονεφρίτιδας. Τα λευκά αιμοσφαίρια ανευρίσκονται συχνότερα σε λοιμώξεις της ουροφόρου οδού αλλά μπορεί να ανευρεθούν και σε οξεία διάμεση νεφρίτιδα, λοιμώξεις από *Legionella* και *Leptospira*, χρόνιες λοιμώξεις όπως η φυματίωση, αλλεργική διάμεση νεφρίτιδα, αθηροεμβολική νόσο και σε κοκκιωματώδεις νόσους, όπως η σαρκοείδωση. Επιθηλιακά σωληναριακά κύτταρα παρατηρούνται στο ίζημα των ούρων σε καταστάσεις σωληναριοδιάμεσης νόσου, σε ισχαιμική βλάβη και σε προσβολή του νεφρού σε πολλαπλούν μέλωμα.

Οι κύλινδροι είναι στοιχεία με κυλινδρικό σχήμα που σχηματίζονται στον αυλό των άπω νεφρικών και αθροιστικών σωληναρίων. Η θεμέλια ουσία (μήτρα) τους είναι η γλυκοπρωτεΐνη Tamm-Horsfall (αποκαλούμενη και ουρομοντουλίνη) η οποία εκκρίνεται από τα κύτταρα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle. Η παγίδευση σωματιδίων στα σωληνάκια οδηγεί στο σχηματισμό κυλίνδρων διαφορετικής εμφάνισης και κλινικής σημασίας.

- Κύλινδροι υαλίνης είναι κύλινδροι αποτελούμενοι αμιγώς από πρωτεΐνη Tamm-Horsfall και ανευρίσκονται και σε φυσιολογικές καταστάσεις μετά από έντονη άσκηση, σε υποογκαιμία ή όταν τα ούρα είναι συμπυκνωμένα και όξινα. Σε ασθενείς με νεφρικές νόσους συνήθως συνυπάρχουν με άλλους τύπους κυλίνδρων.
- Κοκκιώδεις κύλινδροι είναι κύλινδροι αποτελούμενοι από εκφυλισμένα σωληναριακά κύτταρα που παρατηρούνται σε καταστάσεις οξείας σωληναριακής βλάβης.
- Κοκκώδεις κύλινδροι υαλίνης είναι σπάνιοι, αλλά μπορεί να βρεθούν σε φυσιολογικά άτομα, ενώ είναι συχνόι σε ασθενείς με ΣΝ. Και οι δύο μορφές κοκκωδών κυλίνδρων είναι τυπικές σε ασθενείς με νεφρική νόσο χωρίς να είναι όμως ειδικές.
- Κηρώδεις κύλινδροι, βρίσκονται τυπικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα. Η φύση τους παραμένει άγνωστη.
- Λιπώδεις κύλινδροι βρίσκονται χαρακτηριστικά σε σπειραματικές νόσους που συνοδεύονται από σημαντική πρωτεϊνουρία ή νεφρωσικό σύνδρομο.
- Κύλινδροι ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκυτταρικοί) είναι διαγνωστικοί σπειραματονεφρίτιδας. Η παρουσία τους υποδηλώνει αιματοουρία σπειραματικής προέλευσης, οπότε η αναζήτησή τους είναι ιδιαίτερης σημασίας σε ασθενείς με μεμονωμένη μικροσκοπική αιματοουρία αγνώστου αιτιολογίας.
- Κύλινδροι λευκών αιμοσφαιρίων παρατηρούνται συνήθως σε οξεία πυελονεφρίτιδα, οξείες ή χρόνιες μη βακτηριακές λοιμώξεις, οξεία διάμεση νεφρίτιδα και αθηροεμβολική νόσο. Σε ΣΝ είναι ο σπανιότερος τύπος κυλίνδρων.
- Οι επιθηλιακοί κύλινδροι αποτελούν τυπικό εύρημα στην οξεία νεφρική βλάβη.
- Οι κύλινδροι μωσφαιρίνης παρατηρούνται στα ούρα ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη από ραβδομύωση.
- Κύλινδροι που περιέχουν μικροοργανισμούς (βακτηρίδια και μύκητες) υποδηλώνουν νεφρική βλάβη.

2.3.4 Κρύσταλλοι

Η εξέταση των ούρων για κρυστάλλους παρέχει πληροφορίες για την εκτίμηση ασθενών με λιθιασική νόσο, ορισμένες σπάνιες κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές και σε υποψία νεφροτοξικότητας από φάρμακα.

- Κρύσταλλοι ουρικού οξέος: Διαπιστώνονται μόνο σε όξινα ούρα, συνδυάζεται με ONB από νεφροπάθεια ουρικών αλάτων
- Κρύσταλλοι οξαλικού ασβεστίου καθιζάνουν σε Ph: 5,4-6,7, μπορεί να συνδυάζεται με ONB από δηλητηρίαση από αιθυλενογλυκόλη.
- Κρύσταλλοι φωσφορικού ασβεστίου καθιζάνουν σε αλκαλικά ούρα
- Κρύσταλλοι τριφωσφορικού καθιζάνουν σε αλκαλικά ούρα και η παρουσία τους υποδηλώνει την ύπαρξη βακτηριδίων που έχουν ουρεάση (σχετίζονται συχνά με λοιμώξεις του ουροποιητικού)
- Κρύσταλλοι χοληστερόλης, είναι πάντοτε παθολογικοί και βρίσκονται σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία.
- Κρύσταλλοι κυστίνης απαντούν σε ασθενείς με κυστινουρία και καθιζάνουν σε όξινα ούρα
- Κρύσταλλοι 2,8- διυδροξυαδενίνη, είναι δείκτες της ομόζυγης ανεπάρκειας του ενζύμου φωσφο-ριβοσυλ-τρανσφεράσης. Αυτή η σπάνια νόσος προκαλεί κρυσταλλουρία στο 96% των ασθενών, οι οποίοι παρουσιάζουν οξεία νεφρική βλάβη ή ακόμα και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

2.4 Βιοψία νεφρού

Η βιοψία νεφρού αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση των σπειραματικών νόσων. Πραγματοποιείται διαδερμικά με τη καθοδήγηση υπερηχογράφου ή αξονικού τομογράφου. Ενδείξεις για τη διενέργεια νεφρικής βιοψίας αποτελούν οι παρακάτω καταστάσεις.

- Νεφρωσικό σύνδρομο σε ενήλικες. Σε παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο συνήθως δεν γίνεται βιοψία νεφρού διότι η μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων οφείλεται σε νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων, η οποία συνήθως ανταποκρίνεται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή.
- Μεμονωμένη μικροσκοπική αιματουρία (ένδειξη σε ασυνήθιστες περιπτώσεις).
- Πρωτεϊνουρία μη νεφρωσικού τύπου. Αποτελεί λιγότερο καθιερωμένη ένδειξη για βιοψία νεφρού.(πρωτεϊνουρία <1 gr/24h)
- Κλινικό σύνδρομο ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας με σκοπό την ιστολογική επιβεβαίωση και τη χορήγηση επιθετικής ανοσοκατασταλτικής αγωγής.
- Συστηματικά νοσήματα με νεφρική δυσλειτουργία: Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος με νεφρική συμμετοχή. Οι υπερπλαστικές μορφές της νεφρίτιδας του λύκου και ειδικότερα η νεφρίτιδα τάξης IV, χρήζουν επιθετικότερης ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Επίσης ένδειξη σε ασθενείς με συστηματική αγγειίτιδα μικρών αγγείων (anti GBM), ενώ στους διαβητικούς διενεργείται βιοψία μόνο επί παρουσίας άτυπων χαρακτηριστικών.
- Ανεξήγητη νεφρική ανεπάρκεια οποιασδήποτε αιτιολογίας. Η διενέργεια νεφρικής βιοψίας σε ασθενείς που εμφανίζουν έκπτωση νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο δεν αποτελεί συνήθη κατάσταση. Ενδείκνυται εφόσον έχουν αποκλειστεί η απόφραξη, η μειωμένη νεφρική αιμάτωση και η οξεία σκληροσυσταλτική νέκρωση.

- Ανεξήγητη χρόνια νεφρική νόσος: μπορεί να είναι διαγνωστική νεφροπάθειας ακόμα και σε τελικό στάδιο.
- Οικογενή νεφρικά νοσήματα. Η βιοψία ενός προσβεβλημένου μέλους μπορεί να θέσει τη διάγνωση και να ελαχιστοποιήσει την περαιτέρω διερεύνηση των άλλων μελών.
- Δυσλειτουργία νεφρικού μοσχεύματος: εφόσον έχουν αποκλειστεί η ουρητηρική απόφραξη, η σήψη, η στένωση νεφρικής αρτηρίας και τα τοξικά επίπεδα αναστολέων της καλσινευρίνης.
- Επίσης υπάρχουν περιπτώσεις, όπου μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όπως συμβαίνει επί υποψίας αλλεργικής διάμεσης νεφρίτιδας όπου εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κορτικοειδών.

Η βιοψία είναι γενικά ασφαλής, ιδιαίτερα όταν διενεργείται από έμπειρο άτομο με ταυτόχρονη υπερηχογραφική καθοδήγηση. Ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι 1-2% σε ασθενείς χωρίς διαταραχές πήξης.

Η βιοψία νεφρού συστήνεται προκειμένου να προσδιορισθεί το προσδοκίμο της ζωής και οι θεραπευτικές επιλογές.

2.5 Γενικοί κανόνες θεραπείας

Η θεραπεία ποικίλει ανάλογα με το αίτιο της νεφρικής βλάβης. Με βάση τα ευρήματα στη βιοψία νεφρού (οπτικό μικροσκόπιο, ανοσοφθορισμός, ηλεκτρονικό μικροσκόπιο) γίνεται η ταξινόμηση των σπειραματικών παθήσεων και αποφασίζεται η χορήγηση της κατάλληλης αγωγής. Η κύρια θεραπεία σε συνδυασμό κακοήθειας-σπειραματικής νόσου πρέπει να περιλαμβάνει την θεραπεία καρκίνου σε όλες τις υποθέσεις. Επίσης η συμπτωματική θεραπεία με διουρητικά και ΑΜΕΑ ενδείκνυται, ενώ η πρόληψη από τις επιπλοκές του νεφρωσικού συνδρόμου (όπως θρόμβωση και μολύνσεις είναι απαραίτητη). Δεν έχουν περιγραφεί στην βιβλιογραφία μελέτες με θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε παρανεοπλασματικές σπειραματοπάθειες. Ανοσοκατασταλτικά πρέπει να αποφεύγονται στην MN επειδή μπορεί να επιδεινώσουν την κακοήθεια. Επίσης συστηματικός έλεγχος και follow up είναι απαραίτητος (μέσω ουρίας, κρεατινίνης, ούρα 24ώρου, πρωτεϊνών). Όλες οι θεραπείες πρέπει να δίνονται ώστε να αποφεύγεται η τοξικότητα και η νεφρική απώλεια, ενώ φάρμακα που συνδέονται με την αλβουμίνη πρέπει να δίνονται με προσοχή.

2.6 Ταξινόμηση των σπειραματικών νόσων

Για την ταξινόμηση των διαφόρων τύπων σπειραματικής βλάβης έχει μεγάλη σημασία η παρουσία ή όχι υπερπλασίας στο σπείραμα. Ως υπερπλαστικές χαρακτηρίζονται οι σπειραματονεφρίτιδες που εμφανίζουν αύξηση του αριθμού των κυττάρων στο σπείραμα, ενώ ως μη υπερπλαστικές, αυτές που δεν συνοδεύονται από αύξηση του αριθμού των κυττάρων στο σπείραμα. Η υπερπλασία συνήθως αφορά εγγενή κύτταρα του σπειράματος όπως μεσαγγειακά ή επιθηλιακά αλλά η αύξηση του αριθμού των κυττάρων μπορεί να αφορά και διήθηση του σπειράματος από πολυμορφοπύρηνα ή μακροφάγα. Οι μη υπερπλαστικές σπειραματοπάθειες συνήθως εκδηλώνονται με τη μορφή του νεφρωσικού συνδρόμου, ενώ οι υπερπλαστικές με τη μορφή του νεφριτιδικού συνδρόμου. Ένα άλλο πολύ σημαντικό στοιχείο είναι η έκταση της βλάβης, εάν δηλαδή πρόκειται για βλάβη που αφορά προσβολή μερικών σπειραμάτων (εστιακή βλάβη) ή όλων των σπειραμάτων (διάχυτη βλάβη), ενώ τμηματική θεωρείται η βλάβη που καταλαμβάνει μέρος μόνο του σπειράματος και μπορεί να είναι διάχυτη ή όχι.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

3.1 ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ (ΠΝΣ)

Τα ΠΝΣ ή «remote effects» είναι μια ομάδα σπάνιων διαταραχών με παθολογικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται σε αρρώστους με κακοήγη νεοπλασία και δεν έχουν σχέση με την άμεση φυσική παρουσία του όγκου ή των μεταστάσεών του.

Ο όρος παρανεοπλασματικό σύνδρομο αναφέρεται σε κλινικές εκδηλώσεις που δεν σχετίζονται άμεσα με τον όγκο (ως μέγεθος, εισβολή ή μετάσταση), αλλά σχετίζονται με την έκκριση ουσιών από τα καρκινικά κύτταρα (όπως ορμόνες, κυτοκίνες, αυξητικοί παράγοντες, αντιγόνα). Οφείλονται στην παραγωγή από τον όγκο διαφόρων ουσιών καθώς και βιολογικά δραστικών πολυπεπτιδίων (ορμόνες, τοξίνες, ένζυμα, αντιγόνα, εμβρυικές πρωτεΐνες, ανοσοσφαιρίνες, κυτταροκίνες). Ακόμα κινητοποίηση μηχανισμού αυτοανοσίας, παραγωγή αντισωμάτων έναντι νεοπλασματικών αντιγόνων, τα οποία παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση με αντιγονικούς επιτόπους πάνω σε φυσιολογικά κύτταρα, έκτοπη παραγωγή βιολογικών μορίων και παραγωγή βιολογικά αδρανών ορμονών, οι οποίες παρακωλύουν τη δράση των φυσιολογικών ορμονών, στα όργανα στόχους.

Η παρουσία ΠΝΣ μπορεί να είναι το πρώτο σημείο της κακοήθειας που θα επιτρέψει την έγκαιρη διάγνωση σε ιάσιμα στάδια. Πολλά ΠΝΣ οφείλονται στην παραγωγή διαφόρων πρωτεϊνών όπως οι αυξητικοί παράγοντες, οι κυτοκίνες. Επίσης υπεύθυνες μπορεί να είναι πρωτεΐνες που παράγονται από φυσιολογικά κύτταρα σαν αντίδραση στον όγκο όπως οι μονοκίνες, ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF) και η καχεκτίνη. Η σπουδαιότητά τους συνίσταται στο ότι η παρουσία τους μπορεί να είναι το πρώτο σημείο της κακοήθειας που θα επιτρέψει την έγκαιρη διάγνωση σε ιάσιμα στάδια.

Τα συμπτώματα των ΠΝΣ μπορεί να προηγούνται για μήνες της εμφάνισης/ανακάλυψης του καρκίνου. Μπορεί να υποδυθούν μεταστατική νόσο ενώ αντίθετα επιπλοκές όπως οι μεταστάσεις, οι λοιμώξεις να θεωρηθούν σαν ΠΝΣ και να αποπροσανατολίσουν την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας. Μπορεί η παρουσία τους να θεωρηθεί σαν ένδειξη υποτροπής της νεοπλασίας ή σαν οδηγός για τη συνέχιση της θεραπείας. Οι ορμόνες που παράγονται από τους όγκους είναι πιθανόν να χρησιμοποιούνται για την αύξησή τους. Έτσι η αναγνώριση τέτοιων ορμονών επιτρέπει μια σχετικά νέα θεραπευτική προσέγγιση των νεοπλασμάτων, ενώ μερικά από τα ΠΝΣ είναι εξαιρετικά επικίνδυνα και μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο.

Γίνονται λοιπόν αποδεκτά τα εξής κριτήρια συνδυασμού κακοήθειας και παρανεοπλασματικής σπειραματοπάθειας:

- Όχι εμφανής αιτία παρουσίας του συνδρόμου
- Ύπαρξη συσχέτισης του χρόνου ανάμεσα στην εμφάνιση του συνδρόμου και του καρκίνου
- Κλινική και ιστολογική ύφεση του συνδρόμου μετά από την χειρουργική αφαίρεση του καρκίνου ή την χημειοθεραπεία
- Υποτροπή του όγκου η οποία συνδυάζεται με επανεμφάνιση των συμπτωμάτων

Η δράση των παραγόμενων, από τον όγκο, βιολογικών παραγόντων είναι αυτόνομη και εξασκείται με τους διάφορους τρόπους. Η δράση των ορμονών στα κύτταρα-στόχους γίνεται μέσω της κυκλοφορίας, δια της μεθόδου της διαχύσεως, μέσω του μεσοκυττάριου υγρού, στα όργανα-στόχους, γειτονικά ή απόμακρα (παρακρινής δράση) και νευρογενώς, μέσω νευροδιαβιβαστών, από τις συνάψεις προς τα μετασυναπτικά κύτταρα. Οι παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις συνήθως συνυπάρχουν ή προηγούνται της εμφάνισης του όγκου. Η ύφεση ή η επιδείνωση των εκδηλώσεων αυτών συνοδεύεται παράλληλα και με αντίστοιχη ελάττωση ή αύξηση του νεοπλάσματος. Η εμφάνιση και η έκβαση των

παρνεοπλασματικών συνδρόμων συνηγορούν για την πολυπαραγοντική προέλευση και αιτιολογία τους

Ανεξάρτητα από ΠΝΣ η προσβολή των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος από μεταστάσεις είναι συχνή, ενώ η βλάβη των νεφρών είναι δυνατόν να προκληθεί και κατά την διάρκεια χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Οι παρνεοπλασματικές σπειραματοπάθειες είναι σπάνιες εκδηλώσεις κακοηθειών που μπορούν να διακριθούν από ιατρογενείς νεφρικές βλάβες.

Διάφορα μονοπάτια μπορούν να εξηγήσουν την εμφάνιση παρνεοπλασματικών σπειραματοπαθειών:

- Ανοσολογική οδός (και κυρίως η απορρύθμιση της ανοσολογίας των Τ κυττάρων)
- Αγγειακή οδός (συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού πολλαπλασιασμού και της μειωμένης σπειραματικής διαπερατότητας εξαιτίας του VEGF πιθανά να εμπλέκονται και άλλες κυτοκίνες).
- Μονοπάτι αντισωμάτων (με την παρουσία αντισωμάτων που κατευθύνονται εναντίον εξειδικευμένων σπειραματικών αντιγόνων)
- Μονοπάτι εναποθέσεων (με την παρουσία εναποθέσεων αντιγόνων που σχετίζονται με καρκίνο στο σπείραμα)

Λόγω της απουσίας σπειραματικού μοντέλου φαίνεται δύσκολο η παθοφυσιολογία των παρνεοπλασματικών σπειραματοπαθειών να μπορεί να αποδειχθεί ξεκάθαρα.

Ως παρνεοπλασματική εκδήλωση χαρακτηρίζεται το νεφρωσικό σύνδρομο που αποδίδεται στην εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων. Το νεφρωσικό σύνδρομο είναι η πιο συχνή μορφή παρνεοπλασματικής σπειραματοπάθειας και η παρουσία του παίζει σημαντικό ρόλο ως προς την εξέλιξη της πρόγνωσης και της θεραπείας. Παρνεοπλασματική σπειραματοπάθεια πρώτη φορά περιγράφηκε από τον Galloway το 1922 με το νεφρωσικό σύνδρομο να σχετίζεται με Hodgkin disease.

Οι παρνεοπλασματικές εκδηλώσεις στο νεφρικό παρέγχυμα αναλύονται εκτενέστερα παρακάτω.

3.1.1 ΜΕΜΒΡΑΝΩΔΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΑ

Παρνεοπλασματικό νεφρωσικό σύνδρομο είναι μια σπάνια κατάσταση όπου η πιο συχνή μορφή είναι η μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια, όμως μπορεί να παρατηρηθεί και σε περιπτώσεις N.E.A., IgAN, FSGS, μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας, ΤΕΣΝ, αμυλοείδωσης, θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας. Η μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια (MN) πιο συχνά ανευρίσκεται σε συμπαγείς όγκους αλλά και σε αιματολογικές κακοήθειες. Αντίθετα συσχέτιση νεφρωσικού συνδρόμου και μηνιγγιώματος είναι αρκετά σπάνιο και μόνο μια περίπτωση έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία.

Η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα είναι η σπειραματική νόσος που χαρακτηρίζεται από τη διάχυτη και ομοιόμορφη πάχυνση της βασικής μεμβράνης, η οποία οφείλεται στην υποεπιθηλιακή εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία νεφρωσικού συνδρόμου των ενηλίκων (περίπου 40% των περιπτώσεων) μαζί με τη Διαβητική Νεφροσκλήρυνση και την Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση. Πιο συχνοί στους άνδρες (70%), ενώ είναι πιο συχνή στην ηλικία των 40-50 ετών. Τα 2/3 των περιπτώσεων είναι ιδιοπαθούς μορφής. Στις δευτεροπαθείς αιτίες η συχνότητα συσχετίζεται με την ηλικία και την γεωγραφική τοποθεσία. Εμφανίζεται σπάνια στα παιδιά. Υπολογίζεται ότι η συχνότητά της είναι ακόμη μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους (έως και 60% των περιπτώσεων νεφρωσικού συνδρόμου). Οι άνδρες προσβάλλονται με διπλάσια συχνότητα σε σχέση με τις γυναίκες.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (70% περίπου) δεν αναγνωρίζεται αιτιολογικός παράγοντας και η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα αναφέρεται ως ιδιοπαθής. Στο 30%

περίπου των περιπτώσεων η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα οφείλεται σε συγκεκριμένο αιτιολογικό παράγοντα οπότε και αναφέρεται ως δευτεροπαθής. Κύρια αίτια δευτεροπαθούς μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας είναι οι κακοήθειες συμπαγών οργάνων (πνεύμονα, παχέος εντέρου, ορθού, νεφρού, μαστού, στομάχου), αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, φάρμακα όπως ο χρυσός, η D-πενικιλλαμίνη, η καπτοπρίλη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη καθώς και λοιμώξεις από βακτήρια και ιούς. Σε περιοχές ενδημίας μάλιστα λοιμώξεις όπως η ελονοσία ή η σχιστοσωμίαση αποτελούν το κύριο αίτιο της νόσου.

Σε μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια η κακοήθεια είναι πέντε φορές μεγαλύτερη σε σχέση με ασθενείς του γενικού πληθυσμού. Συνήθως η δευτεροπαθής μορφή εμφανίζεται μετά τη διάγνωση της νόσου που την προκάλεσε με την εξαίρεση του ΣΕΛ(συστηματικού ερυθηματώδους λύκου) και ορισμένων όγκων όπου η σπειραματονεφρίτιδα μπορεί να είναι η πρώτη και μοναδική εκδήλωση για αρκετούς μήνες. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητο σε ενήλικους ασθενείς με μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα όχι μόνο να αποκλείεται η ύπαρξη αιτίων, όπως τα νεοπλασμάτα αλλά και να παρακολουθείται και μετά την αντιμετώπιση της νεφρικής νόσου για αρκετούς μήνες για να αποκαλυφθεί έγκαιρα μια υποκρυπτόμενη νεοπλασματική διεργασία. Πιθανολογείται ότι η κακοήθεια η σχετιζόμενη με την μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια απαιτεί γενετική ευαισθησία εκτός από ένα νεφρωσικό περιβάλλον. Η νεοπλασία από μόνη της δεν είναι επαρκής ώστε να προκαλέσει μεμβρανώδη αλλά όταν συμβεί σε ευαίσθητο περιβάλλον η απάντηση του ξενιστή του όγκου οδηγεί σε μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια.

Η παθογένεια της μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας δεν είναι επαρκώς διευκρινισμένη, ενώ υπάρχει ομοφωνία στο ότι πρόκειται για ανοσολογικής αρχής νόσο με κύριο ιστολογικό της χαρακτηριστικό την ανεύρεση ανοσοσυμπλεγμάτων στην επιθηλιακή πλευρά της βασικής σπειραματικής μεμβράνης. Δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί η προέλευσή τους ή ο τρόπος δημιουργίας τους. Ως υπεύθυνο αντιγόνο έχει αναγνωρισθεί ο υποδοχέας της φωσφολιπάσης A2 στο 70% των ασθενών. Δύο κλινικοί παράγοντες φαίνεται ότι παίζουν ρόλο: η ηλικία και το κάπνισμα.

Ως παθολογικό χαρακτηριστικό θεωρείται η παρουσία περισσότερων από 8 φλεγμονωδών κυττάρων/σπείραμα. Η χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα στο οπτικό μικροσκόπιο είναι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης. Με την ειδική χρώση νιτρικού αργύρου αποκαλύπτονται προσεκβολές της βασικής μεμβράνης μεταξύ των ανοσοεναποθέσεων που δίνουν τη χαρακτηριστική εικόνα οδοντωτής παραφυής (spikes). Μετά τον σχηματισμό των ανοσοσυμπλεγμάτων στην υποεπιθηλιακή περιοχή της σπειραματικής μεμβράνης ενεργοποιείται το συμπλήρωμα και απελευθερώνονται ενεργείς ρίζες οξυγόνου. Αποτέλεσμα είναι η τοπική βλάβη της διηθητικής μεμβράνης του σπειράματος και η πρόκληση σοβαρής πρωτεϊνουρίας. Καθώς όμως η βασική μεμβράνη απομονώνει τα ανοσοσυμπλέγματα από τον ενδοτριχοειδικό χώρο, η φλεγμονώδης διεργασία δεν επεκτείνεται και δεν προσελκύονται φλεγμονώδη κύτταρα στην περιοχή. Επίσης δεν προκαλείται κυτταρική υπερπλασία. Στα ανοσοσυμπλέγματα υπερτερούν οι IgG ανοσοσφαιρίνες και το C3-συμπλήρωμα. Εάν βρεθούν ανοσοσυμπλέγματα, ιδιαίτερα IgA στη βασική μεμβράνη των σωληναρίων και στο κυτταρόπλασμά τους, τότε παραπέμπει σε μια δευτεροπαθή μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα (όπως του ερυθηματώδη λύκου).

Η κλασική κλινική εμφάνιση της μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας είναι το νεφρωσικό σύνδρομο το οποίο εμφανίζεται στα τρία τέταρτα περίπου των ασθενών. Μικροσκοπική αιματουρία μπορεί να συνυπάρχει στους μισούς ασθενείς, ενώ υπέρταση και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να υπάρχουν ήδη από τη διάγνωση. Χαρακτηριστικό του νεφρωσικού συνδρόμου που οφείλεται στη μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα είναι η συχνότατη εμφάνιση θρομβοεμβολικών επιπλοκών (θρόμβωση νεφρικής φλέβας, πνευμονική εμβολή). Οι επιπλοκές αυτές οφείλονται στις διαταραχές των παραγόντων πήξης και ινωδόλυσης που χαρακτηρίζουν κάθε νεφρωσικό σύνδρομο. Ο λόγος για τον οποίο εμφανίζονται συχνότερα στη μεμβρανώδη

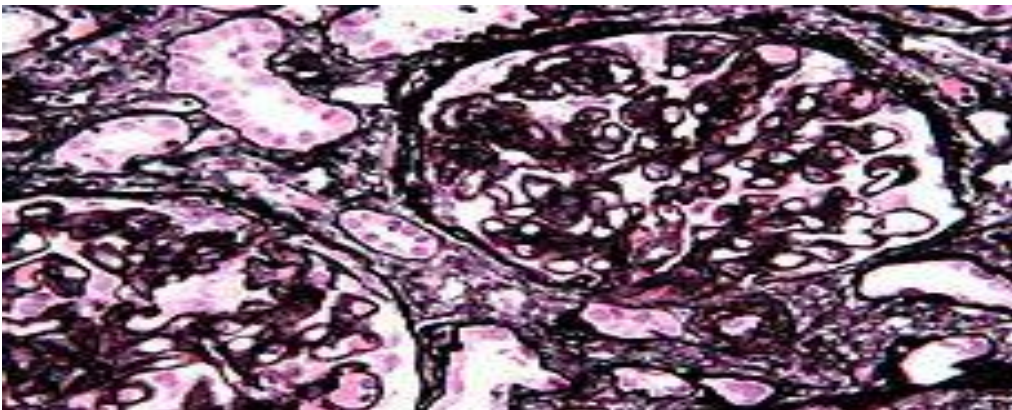
σπειραματονεφρίτιδα δεν είναι γνωστός. Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (20-30%) δεν εμφανίζει νεφρωσικό σύνδρομο αλλά μέτρια πρωτεϊνουρία η οποία είναι μη εκλεκτική και μπορεί να συνοδεύεται από μικροσκοπική αιματουρία και υπέρταση.

Το χαρακτηριστικό ιστολογικό γνώρισμα της μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας στο φωτονικό μικροσκόπιο είναι η διάχυτη και ομοιόμορφη πάχυνση της βασικής μεμβράνης του σπειράματος, χωρίς τη συνύπαρξη υπερπλασίας των κυτταρικών στοιχείων του σπειράματος και χωρίς την παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων. Στον ανοσοφθορισμό αναγνωρίζονται όλες σχεδόν οι ανοσοσφαιρίνες και όχι μόνο η IgG κατά μήκος του τριχοειδικού τοιχώματος. Παρατηρείται διάχυτη κοκκώδης εναπόθεση IgG αλλά και C3 κατά μήκος της βασικής μεμβράνης του σπειράματος. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αναδεικνύονται πυκνές εναποθέσεις στην υποεπιθηλιακή περιοχή, ενώ συνυπάρχει διάχυτη εξάλειψη των ποδοκυττάρων των ποδοκυττάρων. Η πάχυνση της βασικής μεμβράνης στη μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα φαίνεται ότι αποτελεί αντίδραση στον υποεπιθηλιακό σχηματισμό των ανοσοσυμπλεγμάτων. Αρχικά η βασική μεμβράνη παχύνεται ομοιογενώς. Στη συνέχεια δημιουργεί προεκβολές προς τον υποεπιθηλιακό χώρο που σταδιακά αγκαλιάζουν και ενσωματώνουν τα ανοσοσυμπλέγματα σε αυτήν.

Η νόσος με βάση τα ιστοπαθολογοανατομικά ευρήματα τόσο του φωτονικού, όσο και του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, με ή χωρίς ανοσοφθορισμό, μπορεί να διακριθεί σε 4 στάδια κατά Ehrenreich και Churg :

- **Στο στάδιο I** δεν αναγνωρίζονται βλάβες, ο ανοσοφθορισμός όμως, μπορεί να αναδείξει μικροσκοπικά κοκκώδεις εναποθέσεις IgG και C3, ενώ στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, εμφανίζονται μικρές πυκνές υποεπιθηλιακές εναποθέσεις (ανοσοσυμπλέγματα).
- **Στο στάδιο II** αναγνωρίζεται μικροσκοπικά η πάχυνση της βασικής μεμβράνης, ενώ στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διαπιστώνεται ότι από τη βασική μεμβράνη ξεκινούν προεκβολές σαν ακίδες προς τις εναποθέσεις του υποεπιθηλιακού χώρου.
- **Στο στάδιο III** οι προεκβολές περιβάλλουν πλήρως τις εναποθέσεις δίνοντας την εικόνα της ενσωμάτωσής τους στη βασική μεμβράνη.
- **Στο στάδιο IV** η βασική μεμβράνη εμφανίζεται ανομοιογενώς πεπλατυσμένη, ενώ στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διαυγείς περιοχές εμφανίζονται να αντικαθιστούν τις περιοχές των πυκνών εναποθέσεων.

Ορισμένοι περιλαμβάνουν στην ανωτέρω σταδιοποίηση και ένα πέμπτο στάδιο που αναφέρεται στη διάχυτη σκλήρυνση του σπειράματος. Η ανωτέρω σταδιοποίηση φαίνεται να βοηθά στην πρόγνωση της κλινικής πορείας της νόσου. Ωστόσο οι περισσότεροι συμφωνούν ότι καλύτερη προγνωστική αξία έχει η εκτίμηση της έκτασης της βλάβης του σωληναριοδιάμεσου χώρου, που συνοδεύει ως γνωστόν κάθε σπειραματική βλάβη με πρωτεϊνουρία. Ιδιαίτερα το στάδιο I συνδυάζεται με μια καλή πρόγνωση της νόσου.



Εικόνα 2: Μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια

3.1.2 Επιθηλιακή νεοπλασία και μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια

Η σύνδεση ανάμεσα σε MN και νεοπλασία παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το 1966. Από τότε μέχρι σήμερα έχουν υπάρξει αρκετές περιπτώσεις που συγκλίνουν ότι πρέπει να γίνεται ενδελεχής έλεγχος για κακοήθεια σε άτομα με MN στα οποία δεν έχει βρεθεί δευτεροπαθές αίτιο. Το ποσοστό συσχέτισης MN και κακοήθειας υπολογίζεται σε 6-22%. Η κακοήθεια γίνεται αντιληπτή μέσα σε 12 μήνες από την διάγνωση της MN ενώ στο 80% των περιπτώσεων ανευρίσκεται πριν ή κατά την διάρκεια της διάγνωσης της MN. Κάποιοι συγγραφείς βέβαια υποστηρίζουν ότι η συσχέτιση αυτή είναι υπερεκτιμημένη διότι παρουσιάζει αρκετό ενδιαφέρον το γεγονός ότι υποεπιθηλιακές εναποθέσεις δεν βρέθηκαν ή παρατηρήθηκαν εξαιρετικά σπάνια σε σειρά βιοψιών ασθενών με καρκίνο.

Η πρωτεϊνουρία συχνά με το νεφρωσικό σύνδρομο εμφανίζεται σε συνδυασμό με διάφορα νεοπλάσματα. Σε μια κλινικοπαθολογική μελέτη των Lee & al παρατηρήθηκαν 11 κακοήθεις όγκοι σε 111 ενήλικες με νεφρωσικό σύνδρομο (10,9%). Επιπλέον αναφορές περιστατικών εμφανίζονται περιγράφοντας την χρονική συσχέτιση της μεμβρανώδους με νεοπλάσματα, καλοήθεις όγκους και αιματολογικά νεοπλάσματα. Οι πιο κοινοί καρκίνοι που σχετίζονται με νεφρωσικό σύνδρομο είναι του μαστού, του πνεύμονα και του γαστρεντερικού σωλήνα. Συσχέτιση επίσης έχει αναφερθεί με καρκίνο του παγκρέατος, του τραχήλου της μήτρας, του δέρματος, σε νόσο του Hodgkin, λέμφωμα, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, μελάνωμα, καρκίνο του Wilms, νευροβλάστωμα, μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και φαιοχρωμοκύττωμα. Σε 8 από τις 11 περιπτώσεις που αναφέρθηκαν από τους Lee et al η σπειραματική βλάβη ήταν μεμβρανώδης.

Επίσης οι Eagen et Lewis υπογράμμισαν την εντυπωσιακή συσχέτιση μεταξύ νεοπλασμάτων και μεμβρανώδους σπειραματοπάθειας: ανάμεσα σε 134 ασθενείς που αναφέρονται στην βιβλιογραφία που είχαν νεφρωσικό σύνδρομο και οποιοδήποτε νεόπλασμα, η συχνότητα εμφάνισης της μεμβρανώδους ήταν 24%, ενώ αυξήθηκε σε 70% σε ομάδα 48 ασθενών με καρκίνο και νεφρωσικό σύνδρομο. Ασθενείς με συνδυασμό MN και κακοήθειας έχουν φτωχότερη πρόγνωση σε σχέση με αυτούς χωρίς κακοήθεια.

Η σπειραματική παθολογία της μεμβρανώδους που συνδέεται με καρκίνο είναι ταυτόσημη με εκείνη της ιδιοπαθούς μεμβρανώδους στον ανοσοφθορισμό και το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Αρχικά στις περιπτώσεις που σχετίζονται με χαμηλού βαθμού πρωτεϊνουρία, οι εναποθέσεις μπορεί να είναι μικρές και αραιές.

Σε βιοψίες που ελήφθησαν πολύ μετά την έναρξη του νεφρωσικού συνδρόμου ειδικά κατά την διάρκεια ύφεσης μετά από εκτομή του όγκου, οι εναποθέσεις είναι ενδομεμβρανικές και δείχνουν απώλεια της πυκνότητας των ηλεκτρονίων και φαίνεται να υπάρχει επαναρρόφηση. Έτσι η νεφρική παθολογία και ανοσοπαθολογία σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο και κακοήθεια όπως στην ιδιοπαθή μεμβρανώδη είναι σύμφωνη με ανοσοσυμπλεγματική παθογένεση. Οι ασθενείς με το σύνδρομο αυτό συνήθως παρουσιάζουν συμπτωματική πρωτεϊνουρία και έναν κακοήθη όγκο ο οποίος διαγιγνώσκεται ταυτόχρονα ή μέσα σε έναν χρόνο.

Αν και υπάρχουν αναφορές όπου συνέβη το νεφρωσικό σύνδρομο τρία και τέσσερα χρόνια μετά την διάγνωση της κακοήθειας, οι περισσότεροι συγγραφείς πιστεύουν ότι υπάρχει μια αιτιώδης σχέση μόνο εφόσον τηρείται η παρακάτω ακολουθία (πρώτα νεφρωσικό σύνδρομο και μετά διάγνωση κακοήθειας). Επειδή ασθενείς με καρκίνο μπορεί να έχουν αυξημένα επίπεδα διαλυτών κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων νωρίς στην πορεία της νόσου τους η παρουσία πρωτεϊνουρίας λόγω ανοσοσυμπλεγματικής σπειραματοπάθειας συνάδει με τις τρέχουσες γνώσεις της απόκρισης του ξενιστή σε νεοπλασία. Όπως είναι αναμενόμενο από το φάσμα των κακοηθειών οι Eagen & Lewis κατέγραψαν μια σοβαρή πρόγνωση: 77% έχασαν την ζωή τους με μια διάμεση επιβίωση 12 μηνών από την διάγνωση και μόνο 7 από τους 34 επέζησαν για περισσότερο από δύο χρόνια. Μετά την διάγνωση του καρκίνου, η διάμεση επιβίωση ήταν μόνο 3 μήνες. Οι

περισσότεροι από τους ασθενείς ανέπτυξαν καρκίνο και πέθαναν εξαιτίας της κακοήθειάς τους. Σε όλες τις περιπτώσεις εκτός από δύο το νεφρωσικό σύνδρομο επέμενε.

Υπάρχουν ασθενείς που παρουσιάζουν ύφεση της πρωτεϊνουρίας μετά την επιτυχή αφαίρεση του νεοπλασματος συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενούς που ήταν ζωντανός δέκα χρόνια μετά την αφαίρεση του γαστρικού καρκίνου με ύφεση τόσο του καρκίνου όσο και της πρωτεϊνουρίας. Παρομοίως σε μία ασθενή με νεφρωσικό σύνδρομο διενεργήθηκε νεφρική βιοψία και τεκμηριώθηκε η διάγνωση της μεμβρανώδους. Η ασθενής είχε καρκίνο μαστού όπου έγινε εκτομή το ίδιο χρονικό διάστημα. 14 μήνες μετά την μαστεκτομή η πρωτεϊνουρία είχε σχεδόν εξαφανισθεί. Εννέα χρόνια αργότερα παρουσίασε καρκίνο στο νεφρό. Έγινε νεφρεκτομή και στην βιοψία του νεφρικού ιστού παρατηρήθηκε πλήρης επούλωση της μεμβρανώδους βλάβης στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Η ασθενής παρέμεινε χωρίς πρωτεϊνουρία. Αυτό το καλά τεκμηριωμένο παράδειγμα της επούλωσης της μεμβρανώδους βλάβης υποδηλώνει ότι η απομάκρυνση της πηγής του αντιγόνου και η παύση της εναπόθεσης αντισωμάτων στα ανοσοσυμπλέγματα του νεφρού, επέτρεψε στα σπειράματα να επουλωθούν .

Η κλινική συσχέτιση μεταξύ μεμβρανώδους σπειραματοπάθειας και καρκίνου καθώς και η περιστασιακή ύφεση που σχετίζονται με την αφαίρεση του όγκου είναι δύο από τα κριτήρια για μια παρανεοπλασματική σπειραματοπάθεια. Το τρίτο είναι μια παθοφυσιολογική σχέση μεταξύ των δύο ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της ανίχνευσης αντιγόνων των όγκων και αντικαρκινικών αντισωμάτων στις υπενδοθηλιακές ανοσοεναποθέσεις .

Οι Eagen & Lewis εξέτασαν την πιθανότητα το σύστημα αντιγόνο-αντίσωμα να σχετίζεται με την παθογένεια της μεμβρανώδους που να συνδυάζεται με τον καρκίνο. Παρόλα αυτά το αντιγόνο που σχετίζεται με τον όγκο και το ειδικό αντίσωμά του δεν έχει αποδειχθεί σε κάθε μεμονωμένη περίπτωση μεμβρανώδους σπειραματοπάθειας. Ανοσοπαθολογικές μελέτες παρείχαν μερική απόδειξη για tumor-related αντιγόνα ή αντισώματα σε αρκετές περιπτώσεις κακοήθειας που σχετιζόταν με μεμβρανώδη σπειραματική νόσο. Οι Eagen & Lewis κατέληξαν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει παθογενετικός ρόλος των συστημάτων αντιγόνο-αντισώματος του όγκου στην ανοσοσυμπλεγματοκή σπειραματοπάθεια που σχετίζεται με τον καρκίνο. Ωστόσο οι Alprs & Cotran εξέτασαν ενδελεχώς το ίδιο υλικό και διαπίστωσαν ότι η υπόθεση κακοήθεια- σχετιζόμενη μεμβρανώδης είναι υπερεκτιμημένη. Ήταν επικριτικοί ως προς τον μικρό αριθμό των ανοσοπαθολογικών μελετών και σημείωσαν ότι σε καμιά περίπτωση οι σπειραματικές εναποθέσεις δεν έδειξαν ότι περιείχαν ταυτόχρονα tumor-related αντιγόνο και αντίσωμα. Έδειξαν επίσης ότι από τους 1.732 ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο βρέθηκαν μόνο 7 από αυτούς που σχετιζόνταν με κακοήθεια. Επίσης εξέτασαν μελέτες ασθενών με καρκίνο που ζητήθηκε να αποδειχθεί η μεμβρανώδης σπειραματική νόσος μέσω ανοσοφθορισμού και ηλεκτρονικού μικροσκοπίου και από τους 125 ασθενείς δεν υπήρξε ούτε μία περίπτωση μεμβρανώδους σπειραματοπάθειας.

Ένα κρίσιμο ερώτημα είναι γιατί μόνο μερικοί ασθενείς με καρκίνο παρουσιάζουν μεμβρανώδη. Υπάρχουν αποδείξεις ότι κληρονομούμενα ανοσολογικής απάντησης γονίδια παίζουν ρόλο στην παθογένεια της ιδιοπαθούς μεμβρανώδους. Είναι πιθανόν ότι κακοήθεια σχετιζόμενη με μεμβρανώδη απαιτεί γενετική ευαισθησία, εκτός από ένα νεφρωσικό περιβάλλον, όπως προαναφέρθηκε. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η νεοπλασία από μόνη της δεν είναι επαρκής, ώστε να προκαλέσει μεμβρανώδη.

Οφείλουμε να παραδεχθούμε ότι μια ποικιλία επιθηλιακών κακοηθειών μπορεί να προκαλέσει μεμβρανώδη σπειραματική νόσο. Αν και κατά γενική ομολογία είναι ελλιπή τα δεδομένα, υποστηρίζουν έναν ανοσοσυμπλεγματοκή μηχανισμό.

Σε ενήλικες με μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια ο κλινικός γιατρός οφείλει να γνωρίζει αυτήν την συσχέτιση ώστε να διενεργούνται ειδικά screening test για κακοήθεια στο πλαίσιο της διαγνωστικής αξιολόγησης. Επιπρόσθετα αξίζει να αναφερθούν περιπτώσεις μεμβρανώδους που έχουν συνδυασθεί με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Σε μια αναδρομική μελέτη 11 ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία και δύο επιπλέον

ασθενείς με σχετικά διάχυτο καλά διαφοροποιημένο λεμφοκυτταρικό λέμφωμα, οι Moulin & al έδειξαν ότι 8 από τους 13 ασθενείς ανέπτυξαν μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια οφειλόμενη σε κρουοσφαιριναιμία. Στους πέντε προκλήθηκε από καταβύθιση μονοκλωνικού IgG κ ενώ παρατηρήθηκε IgM κ εναπόθεση στα σπειράματα των υπόλοιπων τριών ασθενών. Επιπλέον η μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία του Β-κυττάρου θα μπορούσε να προκαλέσει υποχώρηση του νεφρωσικού συνδρόμου και/ή νεφρική ανεπάρκεια, υποστηρίζοντας περαιτέρω την σύνδεση μεταξύ της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας και σπειραματοπάθειας.

Το 2009 περιγράφηκαν για πρώτη φορά τα anti-PLA2R1 αντισώματα. Πολύ σπάνια παρατηρούνται σε δευτεροπαθή MN. Οι Qin et al περιέγραψαν λίγους ασθενείς (3 στους 10) που είχαν θετικά anti-PLA2R1 αντισώματα και η MN συνδυαζόταν με συμπαγείς όγκους, αλλά και οι τρεις ασθενείς έδειξαν εμμένουσα/ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα πρωτεϊνουρία παρά την εξάλειψη της κακοήθειας, γεγονός που δείχνει ότι αυτά τα ευρήματα συστήνουν ότι οι δύο ασθένειες δεν έχουν αιτιώδη σχέση.

Συνήθως IgG1, IgG2 παρατηρούνται σε άτομα με MN και κακοήθεια, ενώ η IgG4 ως επικρατούσα υποκατηγορία και απουσία anti-PLA2R1 αντισωμάτων παρατηρείται σε άτομα με MN και απουσία κακοήθειας. Η απουσία IgG4 μπορεί να είναι ένας προγνωστικός παράγοντας για παρουσία καρκίνου διότι φαίνεται ότι έχει 88% ευαισθησία και 86% ειδικότητα, ενώ φαίνεται ότι χρειάζονται πάνω από 8 φλεγμονώδη κύτταρα/σπείραμα για τον συνδυασμό MN και κακοήθειας.

Το μοτίβο τύπου I μεμβρανώδους σπειραματοπάθειας έχει συνδεθεί με πολλούς καρκίνους συμπαγών οργάνων, συμπεριλαμβανομένων οισοφαγικού, γαστρικού, πνεύμονα, βρογχογενές καρκίνωμα, νεφρού, ουροδόχου κύστεως, μελανώματος, προστάτη. Όπως σημειώνεται παραπάνω πολυάριθμες ασθένειες ή καταστάσεις μπορεί να σχετίζονται με μεμβρανώδη που προδιαγράφει ένα μορφολογικό σχέδιο σπειραματικής βλάβης που εμφανίζεται και στις δύο μορφές ιδιοπαθή και δευτεροπαθή. Ως εκ τούτου, στην διάγνωση της μεμβρανώδους (κυρίως τύπου I) θα πρέπει να αναζητούνται πάντοτε δευτεροπαθή αίτια. Αρκετές από τις δευτεροπαθείς μορφές δεν συμμορφώνονται στους γενικά αποδεκτούς και σαφώς καθορισμένους παθολογικούς τύπους που περιγράψαμε παραπάνω. Ορισμένες συμμορφώνονται και παρέχουν πιθανά στοιχεία για την προέλευση και την παθογένεια των ιδιοπαθών μορφών.

3.1.3 ΝΟΣΟΣ ΕΛΑΧΙΣΤΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ (MCD)

Αποτελεί το συχνότερο αίτιο νεφρωσικού συνδρόμου στην παιδική ηλικία (80% των περιπτώσεων περίπου) ενώ απαντάται και στο 20% των περιπτώσεων νεφρωσικού συνδρόμου στους ενήλικες. Η ονομασία της προέρχεται από την απουσία σημαντικών ιστολογικών αλλοιώσεων στη βιοψία νεφρού όταν η εξέταση γίνεται με φωτονικό μικροσκόπιο. Αν και στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων η νόσος είναι ιδιοπαθής, σπάνια απαντάται και ως δευτεροπαθής. Κύρια αίτια δευτεροπαθούς MCD είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και ορισμένες κακοήθειες του αιμοποιητικού με συχνότερη τη νόσο του Hodgkin. Το θύμωμα και το καρκίνωμα από νεφρικά κύτταρα είναι τα συμπαγή νεοπλασμάτα που έχουν συχνότερα συσχετισθεί με δευτεροπαθή νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων. Άλλοι συμπαγείς όγκοι που έχουν συσχετιστεί είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, του παχέος εντέρου και σπανιότερα του παγκρέατος, της ουροδόχου κύστεως, του μαστού και των ωοθηκών.

Η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιά προσχολικής ηλικίας (2-4 ετών), αν και μπορεί να εμφανιστεί και στην εφηβεία και σε ενήλικες. Η εμφάνιση και οι εξάρσεις της παρατηρούνται συχνά μετά από λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού ενώ ορισμένοι ασθενείς έχουν ιστορικό αλλεργικής προδιάθεσης. Συσχέτιση με την ύπαρξη αντιγόνου HLA B12 αναφέρεται επίσης.

Η κύρια εκδήλωση της είναι το νεφρωσικό σύνδρομο (λευκωματουρία >3.5 gr την ημέρα στους ενήλικες ή >1gr/m² επιφάνειας σώματος την ημέρα στα παιδιά, υποαλβουμιναιμία, υπερλιπιδαιμία και οίδημα). Η λευκωματουρία είναι εκλεκτική (αλβουμίνη, τρανσφερίνη). Η μη εκλεκτικότητα της λευκωματουρίας είναι ενδεικτική άλλης παθολογοανατομικής οντότητας (όπως εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης) και συνδέεται με ανθεκτικότητα στη θεραπεία με κορτικοειδή. Η υποαλβουμιναιμία είναι σοβαρότερη στα παιδιά και αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Η υπερλιπιδαιμία αφορά τόσο τη χοληστερίνη όσο και τα τριγλυκερίδια. Το οίδημα παρατηρείται κατά κύριο λόγο στο πρόσωπο και την κοιλιακή χώρα των παιδιών, ενώ στους ενήλικες εμφανίζεται αρχικά στα κάτω άκρα. Χαρακτηριστικά το οίδημα στο νεφρωσικό σύνδρομο αφήνει εντύπωμα στην πίεση. Οίδημα ανά σάρκα είναι συχνό, ενώ στα παιδιά μπορεί να εμφανισθεί ασκίτης και σπανιότερα πλευριτική ή και περικαρδιακή συλλογή. Λόγω της μειωμένης ανοσίας ο ασκίτης μπορεί να επιπλακεί με περιτονίτιδα από πνευμονιόκοκκο ή Gram- βακτηρίδια.

Μικροσκοπική αιματουρία απαντάται στο ένα τέταρτο των ασθενών ενώ η ύπαρξη μακροσκοπικής αιματουρίας είναι σπανιότατη και θα πρέπει να εγείρει την υποψία ύπαρξης άλλης νόσου. Επίσης σπανιότατη είναι η ύπαρξη υπέρτασης στα παιδιά, ενώ στους ενήλικες εμφανίζεται συχνότερα. Η νεφρική λειτουργία είναι συνήθως φυσιολογική, ενώ αύξηση της ουρίας με φυσιολογική κρεατινίνη είναι ενδεικτική προνεφρικής αζωθαιμίας λόγω μείωσης του δραστικού όγκου αίματος από την υπολευκωματιναιμία. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί σπάνια στους ενήλικες πριν τη θεραπεία λόγω ενδονεφρικού οιδήματος, ενώ η πρόκληση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά από επιθετική διουρητική αγωγή είναι συχνότερη στα παιδιά λόγω της ύπαρξης συνήθως σημαντικότερης υποαλβουμιναιμίας και μείωσης του δραστικού όγκου αίματος.

Η παθογένεια της νόσου παραμένει αδιευκρίνιστη. Για την εμφάνιση της ενοχοποιείται η διαταραχή στη λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων. Πιθανολογείται ότι από τα T-λεμφοκύτταρα, απελευθερώνεται μια διαλυτή κυτταροκίνη, η οποία κυκλοφορούσα προκαλεί αλλαγές των χαρακτηριστικών της βασικής μεμβράνης και συγκεκριμένα στην περιεκτικότητά της σε πολυανιόντα οδηγώντας σε ελάττωση της αρνητικής ηλεκτρικής φόρτισής της. Αποτέλεσμα όλων αυτών των διεργασιών είναι μια αυξημένη διαπερατότητα της σπειραματικής μεμβράνης σε πρωτεΐνες του ορού σχετικά χαμηλού μοριακού βάρους (<100 Kd) και αρνητικού φορτίου (όπως τρανσφερίνη και αλβουμίνη).

Η εμφάνιση νεφρωσικού συνδρόμου σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών, με εκλεκτική πρωτεϊνουρία, υψηλή ταχύτητα καθίζησης, φυσιολογική νεφρική λειτουργία και απουσία αιματουρίας και υπέρτασης θέτει τη διάγνωση. Αν συνυπάρχει μακροσκοπική αιματουρία, υπέρταση και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή μη εκλεκτική πρωτεϊνουρία τότε επιβάλλεται η διενέργεια βιοψίας νεφρού, κυρίως για τη διαφορική διάγνωση από την εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση. Βιοψία νεφρού γίνεται και στις περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται στην αγωγή με κορτικοειδή καθώς και σε νεφρωσικό σύνδρομο σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 12 ετών καθώς η συχνότητα της νόσου στην περίπτωση αυτή είναι μικρότερη από 25%.

Στο **φωτονικό μικροσκόπιο** αναδεικνύονται συνήθως φυσιολογικά σπειράματα. Ήπια μεσαγγειακή υπερπλασία μπορεί να παρατηρηθεί χωρίς αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας. Οι αλλοιώσεις στο διάμεσο χώρο είναι ελάχιστες. Στον **ανοσοφθορισμό** μπορεί να διαπιστωθούν, σε μερικές περιπτώσεις, εναποθέσεις στο μεσάγγειο IgM, C1q και C3. Ποτέ δεν εμφανίζονται εναποθέσεις IgA και IgG. Η διάγνωση τίθεται με το **ηλεκτρονικό μικροσκόπιο** όπου παρατηρείται διάχυτη σύμφυση, αποπλάτυση και τελικά εξάλειψη των ποδοειδών εκβλαστήσεων.

Γίνεται φανερό ότι μόνο με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορεί με βεβαιότητα να τεθεί η διάγνωση. Όταν αυτό δεν διατίθεται, η διάγνωση τίθεται ουσιαστικά εξ αποκλεισμού, λόγω της παρουσίας νεφρωσικού συνδρόμου χωρίς ουσιαστικές ιστολογικές αλλοιώσεις. Αυτό εγείρει τον κίνδυνο εσφαλμένης διάγνωσης της Νόσου Ελαχίστων Αλλοιώσεων σε περιπτώσεις άλλων σπειραματικών παθήσεων σε πρώιμο στάδιο και κυρίως της FSGS

(Εστιακής Τμηματικής Σπειραματοσκλήρυνσης) στην παιδική ηλικία και της Μεμβρανώδους Σπειραματονεφρίτιδας στους ενήλικους. Ιδιαίτερα για την FSGS που οι ιστολογικές αλλοιώσεις είναι εστιακές, η λήψη μικρού αριθμού σπειραμάτων (<10) με τη βιοψία μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη διάγνωση. Επίσης επειδή στα αρχικά στάδια προσβάλλονται οι παραμυελώδεις νεφρώνες για τη σωστή διάγνωση απαιτείται λήψη ιστού από την φλοιομυελώδη περιοχή.

Ακόμα πρέπει να αναφερθεί ότι η MCD, η IgM και η FSGS νεφροπάθεια θεωρούνται από πολλούς σαν μια ενιαία νοσολογική οντότητα σε διαφορετικό στάδιο εξέλιξης, με διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία και διαφορετική πρόγνωση (με την MCD να βρίσκεται στο ευνοϊκότερο και την FSGS στο δυσμενέστερο ως προς την πρόγνωση άκρο). Αυτό συμβαδίζει και με το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς με MCD σε επαναληπτικές βιοψίες παρουσιάζουν μετάπτωση είτε σε IgM νεφροπάθεια (μεσαγγειακή υπερπλασία με εναποθέσεις IgM στο μεσάγγειο) είτε σε FSGS (Εστιακή και Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση).

Έχει παρατηρηθεί ότι 2/3 των ασθενών παρουσιάζουν MCD μετά την θεραπεία για θύμωμα και παραμένουν κορτικοευσίσθητα. Επίσης δύο είναι οι επικρατούσες σπειραματοπάθειες στο Hodgkin Λέμφωμα (HL) : η MCD (0.4%) και η (AA) δευτεροπαθής αμυλοείδωση (0.1%).

Η MCD είναι το πιο συχνό παρανεοπλασματικό σύνδρομο στο κλασικό HL. Το νεφρωσικό σύνδρομο παρατηρείται νωρίς αποκαλύπτοντας το λέμφωμα στο 40% των περιπτώσεων και παρουσιάζουν στο 50% αντίσταση στα στεροειδή και την κυκλοσπορίνη. Το νεφρωσικό μειώνεται με την θεραπεία του HL και συνήθως υποτροπιάζει με την υποτροπή του HL, γεγονός που δείχνει πόσο σημαντική είναι η αξιολόγηση της πρωτεϊνουρίας κατά την διάρκεια της παρακολούθησης (follow up) του κλασσικού HL. Επιπρόσθετα ένα νέο γονίδιο το c-mip (c-maf-inducing-protein) παρατηρήθηκε και στα ποδοκύτταρα και στα Hodgkin και Reed Sternberg κύτταρα σε ασθενείς με κλασσικό HL σχετιζόμενο με MCD αλλά όχι σε ασθενείς με μεμονωμένο HL δείχνοντας την πιθανή συμμετοχή στην παθογένεια της συσχέτισης.

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) είναι ένας πιθανός μεσολαβητής της παρανεοπλασματικής νόσου των ελαχίστων αλλοιώσεων λόγω της ικανότητάς του να αυξάνει τη σπειραματική διαπερατότητα. Οι Taniguchi et al. ανέφεραν έναν ασθενή με αδενοκαρκίνωμα του ορθού που σχετίζεται με MCD στον οποίο τα επίπεδα του VEGF ήταν αυξημένα. Μετά την εκτομή του όγκου, η πρωτεϊνουρία εξαφανίστηκε και τα επίπεδα του VEGF μειώθηκαν στο φυσιολογικό. Ο ρόλος του VEGF στην παθογένεση των MCD και FSGS υποστηρίζεται περαιτέρω από τα ευρήματα ότι η υπερέκφραση του VEGF στα ποδοκύτταρα προκαλεί την κατάρρευση του FSGS σε πειραματικά ζωικά μοντέλα και ότι τα επίπεδα του VEGF στον ορό είναι αυξημένα σε παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο. Εάν το MCD είναι πράγματι συνέπεια της υπερέκφρασης VEGF στα καρκινικά κύτταρα δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Πρόσφατα δεδομένα που έχουν έρθει στο φως δείχνουν ότι τα συμπεράσματα που θα εξαχθούν θα πρέπει να είναι ιδιαίτερος προσεκτικά λόγω της πολυπλοκότητας του VEGF παράγοντα.

Οπωσδήποτε πρέπει να αναφερθεί ότι τα κορτικοστεροειδή αποτελούν μια δοκιμασμένη αρχική θεραπεία για την MCD, η οποία ακολουθεί συνήθως χρόνια υποτροπιάζουσα θεραπεία. Η θεραπεία των υποτροπών βασίζεται στην χορήγηση παρόμοιων δόσεων για βραχύτερο χρονικό διάστημα. Από τους ασθενείς το 10% θα είναι χωρίς υποτροπή, το 30% δεν θα παρουσιάζει συχνές υποτροπές και θα χρησιμοποιούνται κορτικοειδή. Το 30% θα παρουσιάσει συχνές υποτροπές χωρίς τοξικότητα από στεροειδή, οπότε στους ενήλικες ως 2^η γραμμή θεραπείας θα χρησιμοποιηθεί η κυκλοφωσφαμίδη, η κυκλοσπορίνη, το tacrolimus, η μυκοφαινολική μοφετίλη. Επίσης ένα 30% των ασθενών θα εμφανίσει συχνές υποτροπές, εξάρτηση και τοξικότητα από τα κορτικοστεροειδή. Η 2^η γραμμή θεραπείας σε αυτήν την περίπτωση για παιδιά και ενήλικες θα είναι κυκλοφωσφαμίδη, μυκοφαινολική μοφετίλη, κυκλοσπορίνη, tacrolimus.

3.1.4 Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS)

Άλλη αιτία ιδιοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου αποτελεί η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση. Παρατηρείται στο 10-15% των παιδιών και στο 20% περίπου των ενηλίκων. Κύρια κλινική εκδήλωση είναι το βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο. Σε σύγκριση με τη νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων, εμφανίζεται αρτηριακή υπέρταση, μικροσκοπική αιματοουρία και σε ορισμένες περιπτώσεις έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση αποτελεί περισσότερο ένα ιστολογικό πρότυπο σπειραματικής βλάβης παρά μια συγκεκριμένη νόσο. 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.

Διακρίνεται σε ιδιοπαθή και δευτεροπαθή εστιακή σπειραματοσκλήρυνση.

- Πρωτοπαθής/Ιδιοπαθής (άγνωστης αιτιολογίας, πιθανολογείται η παρουσία τοξικού για τα ποδοκύτταρα παράγοντα που κυκλοφορεί στο αίμα)
- Δευτεροπαθής
 - Επούλωση υπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας (όπως νεφρίτιδας του Σ.Ε.Λ.)
 - Σχετιζόμενη με απώλεια σημαντικού ποσοστού της νεφρικής μάζας και υπερδιήθηση (χρόνια πυελονεφρίτιδα, ετερόπλευρη αγενεσία νεφρού, νεφρική δυσπλασία, νεφροπάθεια από παλινδρόμηση, λόγω χειρουργικής ή τραυματικής εκτομής, χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος)
 - Σχετιζόμενη με φάρμακα ή ουσίες όπως η ηρωίνη, η ιντερφερόνη-α, το λίθιο, η παμινδρονάτη
 - Σχετιζόμενη με ιούς όπως HIV, παρβοιούς B19
 - Λέμφωμα
 - Γενετικές μεταλλάξεις στην ποδοκίνη, α-ακτινίνη, WT-1, CD2AP, TRPC6, μιτοχονδριακές κυτταροπάθειες
 - Άλλα όπως παχυσαρκία, υπέρταση, αθηροεμβολή, δρεπανοκυτταρική νόσος, νόσος Hodgkin, NHL

Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία εστιακής και τμηματικής σκλήρυνσης των τριχοειδικών αγκυλών με παρουσία υαλίνης στην περιοχή της σκλήρυνσης. Στο διάμεσο χώρο μπορεί να παρατηρηθεί ατροφία των σωληναρίων και διάμεση ίνωση.

Στον ανοσοφθορισμό μπορούν να διαπιστωθούν μικρής έκτασης εναποθέσεις IgM και C3 και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εξάλειψη των ποδοειδών εκβλαστήσεων. Η παρουσία IgM, C3 θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα παγίδευσης συστατικών της ανοσοσφαιρίνης και του συμπληρώματος και όχι αληθούς εναπόθεσης συμπλεγμάτων.

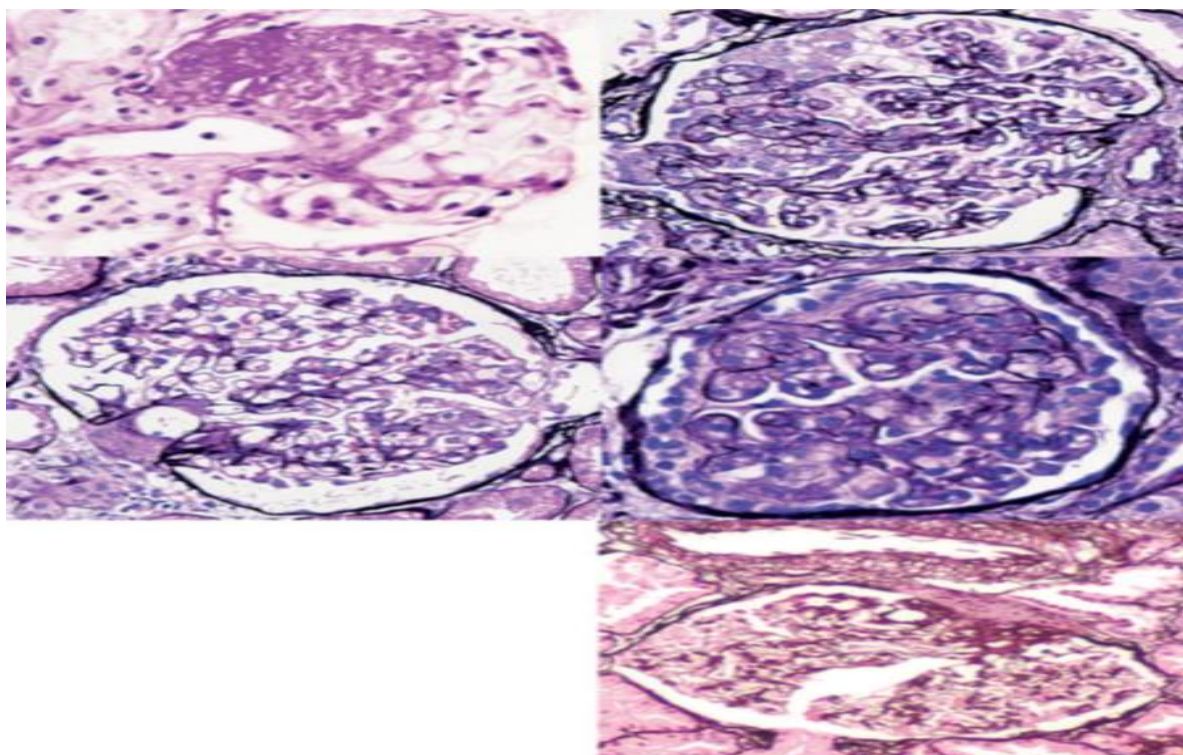
Το 50% των ασθενών καταλήγει σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου σε 10 χρόνια από τη διάγνωση.

3.1.5 Μορφολογική Ταξινόμηση FSGS (ΕΤΣΣ)

- **ΕΤΣΣ μή άλλως οριζόμενη**-τουλάχιστον ένα σπείραμα με τμηματική αύξηση της θεμέλιας ουσίας που αποκλείει τον τριχοειδικό αυλό (αποκλείονται οι άλλοι τύποι)
- **Περιπυλαία μορφή**-τουλάχιστον ένα σπείραμα με περιπυλαία υαλίνωση

- **Κυτταρική μορφή**-τουλάχιστον ένα σπείραμα με εστιακή αύξηση των ενδοτριχοειδικών κυττάρων, που αποκλείουν τον αυλό, με ή χωρίς αφρώδη κύτταρα και
- **Tip lesion**-κορυφαία μορφή –τουλάχιστον μια εστιακή, κυτταρική ή σκληρυντική βλάβη που προσβάλλει το εξωτερικό τέταρτο του σπείράματος, πλησίον της έκφυσης του εγγύς σωληναρίου
- **Πυκνωτική μορφή**-τουλάχιστον ένα σπείραμα με τμηματική ή διάχυτη κατάρρευση και υπερπλασία των ποδοκυττάρων

Εικόνα 3: (Παρουσιάζονται αντίστοιχα οι παρακάτω εικόνες μορφολογικής ταξινόμησης FSGS)



Σαφώς αναφέρονται αρκετές ασθένειες σχετιζόμενες με την FSGS όπως οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ), κοκκιωματώδης παρεγκεφαλική αρτηρίτιδα, ηπατίτιδα C, HIVAN, HTLV-1, φιλαρίαση, μικτή νόσος συνδετικού ιστού, πολλαπλούν μυέλωμα, παρβοϊός, απόρριψη μοσχεύματος, ΣΕΛ.

Η FSGS έχει ποικίλες εκδηλώσεις και μηχανισμούς. Βασικοί παράγοντες ευαισθησίας για την ανάπτυξη σπειραματοσκλήρυνσης είναι τα APOL-1 risk αλληλόμορφα γονίδια, το χαμηλό βάρος γέννησης και ο μειωμένος αριθμός νεφρώνων (συγγενής ή επίκτητος). Περαιτέρω εξέταση του κυκλοφορούντος κατεστραμένου ποδοκυττάρου μπορεί να ρίξει φως στους μηχανισμούς καταστροφής του ποδοκυττάρου στην πρωτοπαθή FSGS.

Η απώλεια ποδοκυττάρων καθώς και οι πιθανές πηγές και μηχανισμοί αναπλήρωσης και διάσωσης των κατεστραμμένων/ τραυματισμένων ποδοκυττάρων είναι οι βασικοί τομείς με τους οποίους ασχολούνται οι διάφορες μελέτες. Γίνεται αντιληπτό ότι η κατανόηση του συμπλέγματος cross-talk των σπειραματικών κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων, μεσαγγειακών κυττάρων και ποδοκυττάρων θα επιτρέψει δυνητικά την στοχευμένη αποκατάσταση της σπειραματικής ομοιόστασης και την προώθηση της επούλωσης μετά από τραυματισμό και όχι την προοδευτική σκλήρυνση. Έτσι η γνώση σχετικά με τις ειδικές κυτταρικές διαταραχές σε διάφορες μορφές FSGS μπορεί να

οδηγήσουν σε μετάφραση διαφορετικών μοριακών μονοπατιών και σε θεραπευτικούς στόχους για επούλωση.

Ο τραυματισμός/βλάβη του ποδοκυττάρου και η απώλεια είναι βασικά γεγονότα στην προοδευτική εξέλιξη της σπειραματοσκλήρυνσης. Ο όρος FSGS αναφέρεται σε μια ασθένεια πρωτογενούς κακώσεως ή βλάβης του ποδοκυττάρου που προκαλείται δευτεροπαθώς από διεργασίες που προκαλούν ουλές σε οποιοδήποτε στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Οι αλλοιώσεις μπορεί να προκύψουν ως αποτέλεσμα πολλών αιτιών συμπεριλαμβανομένων των κυκλοφορούντων παραγόντων, αρκετών γονιδιακών μεταλλάξεων που όλες σχετίζονται με ανωμαλίες των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη σηματοδότηση των ποδοκυττάρων ή τη δομή των λεπτών διαφραγμάτων, σε γονίδια-κλειδιά των ποδοκυττάρων, χρήση ναρκωτικών, μόλυνση και δυσπροσαρμοστικότητα καθώς και σε απώλεια νεφρών.

Η παθογένεια της ιδιοπαθούς ETSS είναι εξ ορισμού άγνωστη. Πρόωρος τοκετός, ινωτικά μόρια, αυτοφαγία και πρωτεϊνουρία μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθογένεση της FSGS. Πλευρικά επιθηλιακά κύτταρα είναι πιθανόν, πρόγονοι ποδοκυττάρων που ανάλογα με το μικροπεριβάλλον θα μπορούσαν να αντικαταστήσουν τραυματισμένα ποδοκύτταρα ή να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση των ουλών και απώλεια των ποδοκυττάρων.

Η νεφρική βλάβη των κυττάρων FSGS είναι ένα μοτίβο τραυματισμού που σχετίζεται με μία ποικιλία συνθηκών. Μια από αυτές είναι η ρικνωτική μορφή που παρατηρείται στην σπειραματονεφρίτιδα από λοίμωξη με τον ιό HIV. Οι Laurinavicius & al ανέφεραν 60 ασθενείς με καταστροφική σπειραματοπάθεια, οι 18 από τους οποίους HIV positive. Μεταξύ των 42 ασθενών με μη HIV σπειραματοπάθεια εννέα είχαν αυτοάνοσες νόσους ή αιματολογικές κακοήθειες (πέντε SLE-like διαταραχή, ένας μικτή νόσο του συνδετικού ιστού, ένας κοκκιωματώδη εγκεφαλική αρτηρίτιδα, ένας πολλαπλούν μυέλωμα και ένας με OMA). Τέσσερις ασθενείς είχαν ιογενείς λοιμώξεις εκτός του HIV-1 ή HIV-2, τρεις ηπατίτιδα C και ένας HTLV.

Η FSGS σπειραματοπάθεια συσχετίζεται με νεφρικό καρκίνο, θύμωμα και αιματολογικές κακοήθειες όπως οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία η οποία είναι σπάνια και έχει περιγραφεί μόνο σε παιδιά. Σπειραματική τοξικότητα από παμινδρονάτη σε ασθενείς με καρκίνο έχουν επίσης περιγραφεί κυρίως στην FSGS.

3.1.6 Μεμβρανοϋπερπλαστικές σπειραματονεφρίτιδες

Μία ακόμη εκδήλωση στο νεφρικό παρέγχυμα παρανεοπλασματικού συνδρόμου αποτελούν **οι μεμβρανοϋπερπλαστικές σπειραματονεφρίτιδες**.

Η παραγωγή ανοσοσφαιρινών αυξάνεται σε πολλά νεοπλάσματα. Στον βρογχογενή καρκίνο αυξάνεται κυρίως η IgA. Η μεμβρανοϋπερπλαστική μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής στα πλαίσια χρόνιων λοιμώξεων, κρυσφαιριναιμίας και αυτοάνοσων διαταραχών που προκαλούν παθολογική παραγωγή ανοσοσυμπλεγμάτων.

Η κλινική εμφάνιση της νόσου περιλαμβάνει νεφρωσικό σύνδρομο, νεφριτιδικό σύνδρομο, ασυμπτωματική λευκωματουρία και αιματουρία. Χαρακτηρίζεται από μεσαγγειακή υπερπλασία, αύξηση της θεμέλιας ουσίας και πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδικών αγκυλών λόγω της υπενδοθηλιακής εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων ή/και παραγόντων του συμπληρώματος ή και σχηματισμού νέας βασικής μεμβράνης. Με βάση τα ευρήματα από το οπτικό και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο καθώς και από την εξέταση ανοσοφθορισμού, η MCGN κατατάσσεται σε τρεις τύπους. Ο τύπος I χαρακτηρίζεται από την παρουσία ανοσοεναποθέσεων στο υπενδοθηλιακό χώρο (πάχυνση τριχοειδικού τοιχώματος) και στο μεσάγγειο. Ο τύπος II, γνωστός και ως νόσος των πυκνών εναποθέσεων (ΝΠΕ), χαρακτηρίζεται από την παρουσία πυκνών εναποθέσεων στο μεσάγγειο, όσο και στη βασική μεμβράνη των σπειραμάτων, των ουροφόρων σωληναρίων

και της κάψας του Bowman. Ο τύπος III αποτελεί μια παραλλαγή του τύπου I και χαρακτηρίζεται από εκτεταμένες υπενδοθηλιακές και υποεπιθηλιακές πυκνές εναποθέσεις.

Οι μεμβρανοϋπερπλαστικές σπειραματονεφρίτιδες συσχετίζονται γενικά με συμπαγείς όγκους όπως με νεφρικό καρκίνο, μελάνωμα, βρογχογενές καρκίνωμα, καρκίνο του πνεύμονα καθώς και με αιματολογικές κακοήθειες. Η παρανεοπλασματική μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα είναι μια ανοσοσύνθετη ασθένεια που προκαλείται από το συνδυασμό σχηματισμού αντιγόνου όγκου και αδυναμίας του ξενιστή να αποβάλλει αποτελεσματικά τα αντιγόνα. Η αφαίρεση όγκου έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ύφεση της μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας σε ορισμένες περιπτώσεις. Είναι ενδιαφέρον ότι μία περίπτωση μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας αναπτύχθηκε μετά από χειρουργική αφαίρεση ενός βρογχικού καρκινοειδούς όγκου, αλλά ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με πρεδνιζόνη. Η πρεδνιζόνη ήταν επίσης αποτελεσματική για την παρανεοπλασματική μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα χωρίς κατάλυση όγκων σε δύο αναφερθείσες περιπτώσεις με μεταστατικούς καρκίνους του προστάτη. Ως εκ τούτου, ο πρωταρχικός στόχος θεραπείας για μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με συμπαγείς όγκους είναι η αφαίρεση όγκων. Σε περιπτώσεις όπου αυτός ο στόχος δεν είναι εφικτός, μια δοκιμή θεραπείας πρεδνιζόνης για τον έλεγχο του νεφρωσικού συνδρόμου φαίνεται λογική.

3.1.7 Σπειραματικές παθήσεις με παρουσία υπερπλαστικών βλαβών

3.1.7.1 Πρωτοπαθής νεφρική νόσος

- Με μεσαγγειακές εναποθέσεις IgA σφαιρινών
- IgA νεφροπάθεια
- Με μεσαγγειακές εναποθέσεις άλλων ανοσοσφαιρινών (IgM)
- IgM νεφροπάθεια
- Με μεσαγγειακές εναποθέσεις συμπληρώματος
- Χωρίς εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών ή εναποθέσεις συμπληρώματος

3.1.7.2 Δευτεροπαθής νεφρική νόσος

(Συνδεδεμένες με άλλες ασθένειες ή εκδήλωση μιας συστηματικής νόσου)

- Μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα
- Συστηματικός Ερυθηματώδης λύκος
- Πορφύρα Henoch-Schonlein (IgA νεφροπάθεια)
- Συνδεδεμένη με ηπατική κίρρωση σπειραματονεφρίτιδα (IgA νεφροπάθεια)
- Σύνδρομο του Alport
- Κρυσφαριναιμία, ρευματικές νόσοι
- Κυστική ίνωση (IgA νεφροπάθεια)
- Εντεροπάθεια από γλουτένη (IgA νεφροπάθεια)
- Νεοπλασμάτα (όπως βρογχικό καρκίνωμα), (IgA νεφροπάθεια)
- Ερπητοειδής δερματίτιδα, Ψωρίαση, (IgA νεφροπάθεια)
- HIV λοίμωξη (IgA νεφροπάθεια)

3.1.8 Σπειραματονεφρίτιδα με μηνοειδείς σχηματισμούς-Ταχέως Εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα (RPGN)

Η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα περιλαμβάνει μία ομάδα σπειραματικών νόσων που εξελίσσονται γρήγορα σε νεφρική ανεπάρκεια (σε χρονικό διάστημα μερικών εβδομάδων ή μηνών απώλεια >50% της νεφρικής λειτουργίας) και ταυτόχρονα παρουσιάζουν εκτεταμένη εξωτριχοειδική υπερπλασία και μηνοειδείς σχηματισμούς στην βιοψία νεφρού σε περισσότερο από το 50% των σπειραμάτων.

Ταξινομείται σε (3) τρεις τύπους, με βάση τα ευρήματα της εξέτασης ανοσοφθορισμού στη βιοψία νεφρού: Ο τύπος I χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων κατά της βασικής μεμβράνης (anti-GBM) (σύνδρομο Goodpasture), ο τύπος II χαρακτηρίζεται από εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων (ΣΕΛ, πορφύρα Henoch-Schönlein, μεταστρεπτοκοκκική ΣΝ) και ο τύπος III χαρακτηρίζεται από την έλλειψη anti-GBM αντισωμάτων ή ανοσοεναποθέσεων (ανοσοπενική ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα).

Οι περισσότεροι ασθενείς με τύπου III ταχέως εξελισσόμενη ΣΝ εμπίπτουν στην κατηγορία των ANCA-θετικών αγγειϊτιδών. Ο τύπος IV χαρακτηρίζεται από αντισώματα κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (anti-GBM) και προκαλείται από κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι της α3-αλυσού του κολλαγόνου τύπου IV, που εντοπίζεται στη σπειραματική βασική μεμβράνη. Μία τέτοια βλάβη οδηγεί σε φλεγμονώδη απάντηση, με ρήξη της βασικής μεμβράνης του σπειράματος και υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα με μηνοειδείς σχηματισμούς.

Αρκετές περιπτώσεις έδειξαν συσχέτιση της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας και κακοήθειας με ποσοστό 7%-9% με ποικιλία κακοηθειών να έχουν περιγραφεί, με τον καρκίνο του νεφρού ως την πιο συχνή κακοήθεια. Ακόμα παρατηρούνται καρκίνος του γαστρεντερικού, του πνεύμονα, του προστάτη, του φάρυγγα καθώς και βρογχογενές καρκίνωμα και θύμωμα.

Αναφέρεται συγκριτική αναδρομική μελέτη ανάμεσα σε ασθενείς με Wegener και Ρευματοειδή αρθρίτιδα που έδειξε ίδιο ποσοστό σε σχέση με καρκίνο για τα δύο group. Παρατηρήθηκαν όμως 7 περιπτώσεις νεφρικού καρκίνου σε σχέση με 1 γεγονός που δείχνει ότι υπάρχει περίεργη αναλογία ανάπτυξης καρκίνου του νεφρού σε ασθενείς με Wegener παρά σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Παρόλα αυτά δεν έχει βρεθεί ξεκάθαρα η συσχέτιση ανάμεσα σε Wegener και κακοήθεια και η σύνδεση παραμένει ασαφής.

Ακόμα αναφέρεται σε αναδρομική μελέτη 200 ασθενών με ANCA-αγγειϊτιδα, το ποσοστό εμφάνισης κακοήθειας να είναι αυξημένο συγκριτικά με ίδιας ηλικίας control group (6,02). Αν και ο όγκος προκύπτει αρκετά αργότερα από την διάγνωση της ANCA-αγγειϊτιδας, έτσι ώστε η φύση του παρανεοπλασματικού συνδρόμου να παραμένει άγνωστη (διότι η κακοήθεια μπορεί να είναι τελικώς παρενέργεια της κυτταροτοξικής θεραπείας).

Ανεξαρτήτως των παραπάνω δεδομένων η θεραπεία της ΤΕΣΝ χωρίς την παρουσία κακοήθειας έχει επείγοντα χαρακτήρα και περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση ώσεων κορτικοειδών σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη και πλασμαφαίρεση σε ορισμένους ασθενείς.

Χαρακτηριστικά από τις σπειραματικές παθήσεις με παρουσία υπερπλαστικών βλαβών κυριότερος εκπρόσωπος είναι η IgA νεφροπάθεια.

3.1.9 IgA-Νεφροπάθεια

Η IgA νεφροπάθεια αποτελεί την πιο συχνή μορφή πρωτοπαθούς σπειραματονεφρίτιδας στις αναπτυγμένες χώρες προσβάλλει συνήθως νέους ενήλικες (20-35 ετών). Η συχνότητα

εμφάνισής της ποικίλει και αυτό οφείλεται στη γεωγραφική κατανομή της νόσου αλλά και στα κριτήρια που ισχύουν σε κάθε χώρα για τη διενέργεια βιοψίας νεφρού, που απαιτείται για τη διάγνωση. Ευθύνεται για το 20-40% των περιπτώσεων σπειραματονεφρίτιδας στη Σιγκαπούρη, Χονγκ Κόνγκ και Ιαπωνία, όπου γίνεται βιοψία νεφρού σε όλα τα παιδιά της σχολικής ηλικίας με μικροσκοπική αιματοουρία και για το 10-20% στην Ευρώπη και Βόρεια Αμερική. Εμφανίζεται συχνότερα σε άνδρες (αναλογία: Α/Γ: 2-3:1). Εν αντιθέσει με την Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση δεν εμφανίζεται στον μαύρο πληθυσμό.

Η IgA νεφροπάθεια περιγράφηκε το 1968 από τον Berger ως μια καλοήθης κατάσταση, αλλά στη συνέχεια διαπιστώθηκε ότι ποσοστό 15-20% των ασθενών παρουσιάζουν τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια μετά πάροδο 10 ετών από τη διάγνωση της νόσου.

Η αιτιοπαθογένεια της νόσου δεν είναι γνωστή, αλλά φαίνεται ότι οφείλεται σε εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν IgA ανοσοσφαιρίνη στο μεσάγγειο. Σε πρόσφατες μελέτες έχει διαπιστωθεί διαταραχή της γαλακτοζυλίωσης της IgA1 ανοσοσφαιρίνης, αλλά ο ακριβής της ρόλος δεν έχει διευκρινιστεί.

Οι περισσότερες περιπτώσεις χαρακτηρίζονται ως ιδιοπαθείς αλλά υπάρχουν και δευτεροπαθή αίτια της νόσου που επίσης χαρακτηρίζονται από εναποθέσεις IgA ανοσοσφαιρίνης στο μεσάγγειο. Διάφορα θεραπευτικά σχήματα (κορτικοειδή, κυτταροτοξικά φάρμακα, ιχθυέλαιο, α-MEA) έχουν χρησιμοποιηθεί με σκοπό την αναστολή ή επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου.

Τα τελευταία χρόνια εμφανίζονται και δευτεροπαθείς μορφές της νόσου μετά από διάφορες λοιμώξεις (από *Haemophilus parainfluenzae*, HIV, κυτταρομεγαλοϊός) ή σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση και ασθενείς με κοιλιοκάκη. Περιγράφονται περιπτώσεις IgA νεφροπάθειας σε ασθενείς με κοκκιωμάτωση Wegener μετά από χορήγηση ανοσοκατασταλτικών κατά τη φάση της αποκατάστασης. Ακόμα παρατηρείται σε ερπητική δερματίτιδα, σε οροαρνητική αρθρίτιδα (αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα), ρευματικές και αυτοάνοσες νόσους (όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα, σύνδρομο Reiter) καθώς και στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα, την σαρκοείδωση και την κεχροειδή φυματίωση. Τέλος η πορφύρα Henoch Schonlein εμφανίζει νεφρικές εκδηλώσεις ανάλογες με την IgA νεφροπάθεια και από πολλούς θεωρείται η ίδια νοσολογική οντότητα με τη διαφορά ότι στην IgA νεφροπάθεια λείπουν οι συστηματικές εκδηλώσεις.

Το γεγονός ότι μπορεί να συνδέεται και με την ύπαρξη άλλων ασθενειών και η έλλειψη ομοιογένειας στην κλινική εμφάνιση δείχνουν ότι δεν πρόκειται για μια νόσο, αλλά για οικογένεια νοσολογικών οντοτήτων. Κοινή κατάληξη σε όλες τις περιπτώσεις είναι η εναπόθεση IgA σφαιρινών στο μεσάγγειο, που ακολουθεί όμως δυσλειτουργίες του συστήματος IgA. Πιθανόν διαταραχές στην γλυκοζυλίωση ή στον πολυμερισμό των IgA ανοσοσφαιρινών να οδηγούν σε αυξημένη εναπόθεση ή ανεπαρκή αποβολή τους από τα μεσαγγειακά κύτταρα.

3.1.9.1 Αιτιολογία-Ταξινόμηση IgA νεφροπάθειας

(Α) Ιδιοπαθής

(Β) Δευτεροπαθής (Νοσήματα που σχετίζονται με την εμφάνιση IgA νεφροπάθειας)

- Παθήσεις του ήπατος, παθήσεις του εντέρου, παθήσεις του δέρματος, παθήσεις των βρόγχων-πνευμόνων, λοιμώξεις, συστηματικές ανοσολογικές διαταραχές -νοσήματα
- Νεοπλασίες (καρκίνος πνεύμονα, λάρυγγα, παγκρέατος, σπογγοειδής μυκητίαση, σύνδρομο Sezary)

3.1.9.2 Παθογένεια

Η παθογένεια παραμένει άγνωστη αλλά φαίνεται ότι η IgA ανοσοσφαιρίνη και ειδικότερα τα πολυμερή της συμμετέχουν στην εμφάνιση της νόσου.

Η υποτροπή της νόσου μετά από νεφρική μεταμόσχευση υποδηλώνει ότι η βασική διαταραχή εντοπίζεται στο ανοσοποιητικό σύστημα και όχι στους νεφρούς. Παρά το γεγονός ότι υψηλό ποσοστό των ασθενών (περίπου 50%) παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα IgA ανοσοσφαιρίνης στον ορό, τα επίπεδα αυτά δε συσχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου. Η IgA νεφροπάθεια δεν εμφανίζεται σε όλους τους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα IgA ανοσοσφαιρίνης (ασθενείς με IgA μυέλωμα). Φαίνεται ότι απαιτούνται ειδικές φυσικοχημικές μεταβολές στο μόριο της για να αποκτήσει ιδιότητες που ευνοούν την εναπόθεσή της στο μεσάγγειο.

Η εναπόθεση πολυμερών της IgA ανοσοσφαιρίνης και ειδικότερα του τύπου IgA1 (pIgA1) στο μεσάγγειο συνήθως ακολουθείται από φλεγμονώδη αντίδραση και έχει ως συνέπεια την εμφάνιση σκληρυντικών αλλοιώσεων. Η ύπαρξη οικογενών περιπτώσεων και η παρουσία αυξημένων επιπέδων IgA ανοσοσφαιρίνης του ορού και αυξημένης παραγωγής της IgA από καλλιέργειες B κυττάρων, σε άτομα που δεν έχουν νόσο αλλά ανήκουν στην ίδια οικογένεια με ασθενείς, αποτελούν σημαντικές ενδείξεις για την παρουσία γενετικής προδιάθεσης στην εκδήλωση της νόσου. Παρά το γεγονός ότι το γονίδιο 6q22-23 φαίνεται ότι ενέχεται, συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί ή άλλα υπεύθυνα γονίδια για την εμφάνιση της νόσου δεν έχουν αναγνωρισθεί.

Στον άνθρωπο ανιχνεύονται δύο τύποι της IgA ανοσοσφαιρίνης, η IgA1 και η IgA2. Τα πλασματοκύτταρα της γαστρεντερικής και της αναπνευστικής οδού παράγουν IgA1 και IgA2, ενώ του μυελού των οστών, των λεμφαδένων και της σπληνός παράγουν IgA1. Η IgA ανοσοσφαιρίνη που φυσιολογικά ευρίσκεται στην κυκλοφορία προέρχεται σχεδόν αποκλειστικά από το μυελό των οστών και είναι κατά 90% IgA1. Η εμφάνιση επεισοδίων μακροσκοπικής αιματουρίας μετά από ιογενείς λοιμώξεις είχε αρχικά θέσει την υποψία συμμετοχής του ανοσοποιητικού συστήματος των βλεννογόνων στην παραγωγή της IgA ανοσοσφαιρίνης. Η ενεργοποίηση του συστήματος αυτού μετά από λοίμωξη φαίνεται ότι οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή πολυμερών IgA1 ανοσοσφαιρίνης από το μυελό των οστών. Πιθανολογείται ότι στους ασθενείς με IgA νεφροπάθεια δεν είναι επαρκής η εξουδετέρωση υπεύθυνων αντιγόνων από το βλεννογονικό ανοσοποιητικό σύστημα με συνέπεια την εμφάνιση υποτροπιαζουσών λοιμώξεων και την επιμονή του αντιγονικού ερεθισμού.

Είναι γνωστό ότι στα σπειράματα των ασθενών ανιχνεύεται αποκλειστικά IgA1 ανοσοσφαιρίνη. Για την εναπόθεση αυτή ενοχοποιούνται διάφοροι παράγοντες, ο κυριότερος των οποίων είναι η παθολογική γαλακτοζυλίωση της IgA1 ανοσοσφαιρίνης και η μειωμένη περιεκτικότητα του μορίου της σε σιαλικό οξύ.

Η IgA1 ανοσοσφαιρίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη στο μόριο της οποίας υπάρχουν συγκεκριμένες θέσεις γλυκοζυλίωσης (O-glycosylation sites), στις οποίες συνδέεται η γαλακτόζη. Ο υπεύθυνος μηχανισμός δεν είναι γνωστός, αλλά σχετίζεται με μειωμένη δραστηριότητα της β13-γαλακτοζυλ-τρανσφεράσης των B-κυττάρων, ενζύμου το οποίο προάγει την προσθήκη γαλακτόζης στο μόριο της IgA1 ανοσοσφαιρίνης. Η «παθολογική» αυτή IgA1 ανοσοσφαιρίνη έχει την τάση να συσσωρεύεται, να δημιουργεί μακρομοριακές ενώσεις (πολυμερή-pIgA1) και να οδηγεί στην παραγωγή IgG αυτοαντισωμάτων και ανοσοσυμπλεγμάτων.

Η διαδικασία αυτή αποδίδεται στην αποκάλυψη νέων επιτόπων στο μόριο της IgA, ακριβώς λόγω της παθολογικής γαλακτοζυλίωσης, οι οποίοι δρουν ως αντιγόνα. Τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά εν συνεχεία εναποτίθενται στο μεσάγγειο. Η παρουσία μακρομορίων, πολυμερών της IgA1 ανοσοσφαιρίνης στον ορό που λόγω μεγέθους παγιδεύονται στο μεσάγγειο, η ύπαρξη ειδικού υποδοχέα με υψηλή συγγένεια για την υπογαλακτοζυλιωμένη IgA1 και η μη επαρκής «κάθαρσή» της από τα μεσαγγειακά κύτταρα ευθύνονται για την εναπόθεση της IgA1 στο μεσάγγειο.

Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι ένας υποδοχέας της τρανσφερίνης, ο CD71, έχει την ικανότητα να δεσμεύει τα πολυμερή της IgA1, ενώ ο υποδοχέας αυτός εκφράζεται έντονα από τα μεσαγγειακά κύτταρα που βρίσκονται σε διαδικασία πολλαπλασιασμού. Επιπρόσθετα, η επιτυχής δέσμευση των παθολογικά γαλακτοζυλιωμένων πολυμερών IgA1 από τους CD71 υποδοχείς των μεσαγγειακών κυττάρων επάγει με τη σειρά της την περαιτέρω έκφραση αυτών των υποδοχέων ξεκινώντας έναν φαύλο κύκλο.

Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η αλληλεπίδραση της υπο-γαλακτοζυλιωμένης IgA1 ανοσοσφαιρίνης με τα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας κολλαγόνο IV, ινωδονεκτίνη και λαμινίνη οδηγεί σε περαιτέρω εναπόθεσή της στο μεσάγγειο. Οι εναποθέσεις IgA στο μεσάγγειο ασθενών συχνά συνοδεύονται από την παρουσία IgG, IgM και C3, αλλά σχεδόν ποτέ από C1q. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν την ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού και αυτής της λεκτίνης και όχι της κλασικής οδού του συμπληρώματος. Η εναπόθεση των ανοσοσυμπλεγμάτων οδηγεί σε ενεργοποίηση και παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, IL-15) που στη συνέχεια ενεργοποιούν την έκκριση άλλων κυτταροκινών / χημειοκινών (IL-1β, IL-8, TNF-α, MCP-1, PAF) και αυξητικών παραγόντων (PDGF, TGF-β1, αγγειοτενσίνης II) που καταλήγουν στη διαιώνιση της φλεγμονώδους αντίδρασης και στη μόνιμη νεφρική βλάβη. Στο πλαίσιο αυτό έχει βρεθεί πειραματικά ότι IgA1 παθολογικά γαλακτοζυλιωμένα ανοσοσυμπλέγματα επάγουν τον πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων μεσαγγειακών κυττάρων σε κυτταροκαλλιέργειες σε σχέση με τα γαλακτοζυλιωμένα μόρια της IgA1. Η IL-6 και ο PDGF προάγουν την υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων, ενώ ο TGF-β1 τη φαινοτυπική μεταβολή των κυττάρων αυτών και τη συσσώρευση της θεμέλιας ουσίας, με συνέπεια την προοδευτική εμφάνιση σπειραματικής σκλήρυνσης.

Επιπρόσθετα, μεταβολές συμβατές με την παθοφυσιολογική διαδικασία της επιθηλιο-μεσεγγυματικής μετάπτωσης έχουν παρατηρηθεί σε καλλιέργειες ποδοκυττάρων μετά από επώαση με IgA1 που έχει απομονωθεί από ασθενείς με IgAN.

3.1.9.3 Ιστολογική εικόνα

Στο οπτικό μικροσκόπιο παρατηρείται ηπίου, μετρίου ή σοβαρού βαθμού υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων και εστιακή ή διάχυτη αύξηση της θεμέλιας ουσίας. Συνήθως πρόκειται για διάχυτη και ολοσπειραματική βλάβη αλλά μπορεί να είναι και εστιακή, τμηματική. Ενίοτε υπάρχουν μηνοειδείς σχηματισμοί. Συχνά συνυπάρχει διήθηση του διάμεσου ιστού με φλεγμονώδη κύτταρα και ατροφία σωληναριακών κυττάρων. Η βαρύτητα των ιστολογικών αλλοιώσεων ποικίλει σύμφωνα με την ταξινόμηση του Hass η οποία περιγράφεται παρακάτω.

Ταξινόμηση κατά Hass

Υποκατηγορία I: IgA νεφροπάθεια με ελάχιστες αλλοιώσεις

Χαρακτηρίζεται από φυσιολογικό αριθμό μεσαγγειακών κυττάρων (όχι άνω των τεσσάρων (4) κυττάρων ανά μεσαγγειακή περιοχή), απουσία τμηματικών σκληρυντικών ή νεκρωτικών αλλοιώσεων και μηνοειδών σχηματισμών με παρουσία μικρού βαθμού αύξησης της μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας. Συνήθως δεν υπάρχει σωληναριακή ατροφία, διάμεση ίνωση ή φλεγμονή του διάμεσου χώρου.

Υποκατηγορία II: IgA νεφροπάθεια με ιστολογικά χαρακτηριστικά εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης.

Χαρακτηρίζεται από την παρουσία εστιακής σκλήρυνσης με ή χωρίς υαλίνωση και τμηματική εξάλειψη του σπειραματικού τριχοειδούς, σε τουλάχιστον ένα σπείραμα. Δεν

παρατηρείται αύξηση του αριθμού των μεσαγγειακών κυττάρων αλλά υπάρχει αύξηση της θεμέλιας ουσίας σε μερικά ή όλα τα σπειράματα. Οι αλλοιώσεις του σωληναριοδιάμεσου χώρου ποικίλουν σε βαρύτητα και αντανακλούν αυτή των σπειραματικών αλλοιώσεων.

Υποκατηγορία III: Εστιακή υπερπλαστική IgA νεφροπάθεια

Πρόκειται για τη συχνότερη υποκατηγορία (40-50% των περιπτώσεων) στην οποία διαπιστώνονται υπερπλασία μεσαγγειακών κυττάρων, ενδοτριχοειδική υπερπλασία και ενίοτε μηννοειδείς σχηματισμοί. Η βαρύτητα των ιστολογικών αλλοιώσεων ποικίλει από την παρουσία ήπιας, εστιακής τμηματικής μεσαγγειακής υπερπλασίας μέχρι την εμφάνιση εστιακής σπειραματονεφρίτιδας με τμηματική ενδοτριχοειδική υπερπλασία και παρουσία υπερκυτταρικών σπειραμάτων με ή χωρίς μηννοειδείς σχηματισμούς. Η αύξηση του αριθμού των κυττάρων (μεσαγγειακών ή ενδοτριχοειδικών) ή οι μηννοειδείς σχηματισμοί υπάρχουν σε < 50% των σπειραμάτων της βιοψίας, εξαιρουμένων των ολικά σκληρυσμένων. Οι αλλοιώσεις του σωληναριοδιάμεσου χώρου είναι συνήθως ήπιες σε περιπτώσεις με ήπια μεσαγγειακή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα αλλά είναι πιο σοβαρές επί παρουσίας σημαντικών αλλοιώσεων στα σπειράματα.

Υποκατηγορία IV: Διάχυτη υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα

Χαρακτηρίζεται από ποικιλομορφία των ιστολογικών αλλοιώσεων με ηπιότερη την εικόνα της διάχυτης υπερπλασίας του μεσαγγείου χωρίς την παρουσία σκληρυντικών/νεκρωτικών αλλοιώσεων ή μηννοειδών σχηματισμών. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων συνυπάρχει εστιακή ή διάχυτη ενδοτριχοειδική υπερπλασία και σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών (περίπου 60%) υπάρχουν κυτταρικοί ή ινοκυτταρικοί μηννοειδείς σχηματισμοί σε ένα ή περισσότερα σπειράματα. Η αύξηση του αριθμού των κυττάρων (μεσαγγειακών ή ενδοτριχοειδικών), οι μηννοειδείς σχηματισμοί ή οι νεκρωτικές αλλοιώσεις υπάρχουν σε > 50% των σπειραμάτων της βιοψίας, εξαιρουμένων των ολικά σκληρυσμένων. Οι αλλοιώσεις του σωληναριοδιάμεσου χώρου ποικίλουν σε βαρύτητα. Ατροφία των ουροφόρων σωληναρίων παρατηρείται σε έκταση > 20% της επιφάνειας της βιοψίας.

Υποκατηγορία V: Προχωρημένη σκληρυντική νεφροπάθεια

Χαρακτηρίζεται από την παρουσία ολοσπειραματικής σκλήρυνσης σε > 40% σπειραμάτων και σωληναριακής ατροφίας σε > 40% της επιφάνειας της βιοψίας. Δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν υπέρταση συνυπάρχουν και αλλοιώσεις των αγγείων όπως πάχυνση και υαλίνωση των αρτηριολίων.

Η πιο πρόσφατη ταξινόμηση των ιστολογικών αλλοιώσεων (ταξινόμηση κατά Oxford/MEST) φαίνεται ότι είναι απλούστερη και συσχετίζεται καλύτερα με την κλινική πορεία των ασθενών (Πίνακας 1). [Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, et al. 2009].

Ταξινόμηση κατά Oxford/MEST

(Πίνακας 1). Ταξινόμηση κατά Oxford

Μεταβλητή	Ορισμός	Σκορ
Μεσαγγειακή κυτταροβρίθεια	<ul style="list-style-type: none">• 0= <4 μεσαγγειακά κύτταρα/μεσαγγειακή περιοχή• 1= 4-5 μεσαγγειακά κύτταρα/μεσαγγειακή περιοχή• 2= 6-7 μεσαγγειακά κύτταρα/μεσαγγειακή περιοχή• 3= >8 μεσαγγειακά κύτταρα/μεσαγγειακή περιοχή Το τελικό σκορ προκύπτει από το μέσο όρο όλων των σπειραμάτων	M0 < 0,5 M1 > 0,5
Εστιακή σπειραματοσκλήρυνση	Οποιοδήποτε τμήμα της αγκύλης που παρουσιάζει σκλήρυνση	S0 - απούσα S1 - παρούσα
Ενδοτριχοειδική κυτταροβρίθεια	Αυξημένος αριθμός κυττάρων εντός του αυλού των σπειραματικών τριχοειδών που προκαλεί στένωσή του	E0 - απούσα E1 - παρούσα
Σωληναριακή ατροφία / διάμεση ίνωση	Ποσοστό της φλοϊκικής περιοχής που παρουσιάζει σωληναριακή ατροφία ή διάμεση ίνωση (λαμβάνεται υπ' όψιν το μεγαλύτερο ποσοστό)	0-25% - T0 26-50% - T1 >50% - T2

Στον **ανοσοφθορισμό** χαρακτηριστικό εύρημα είναι η παρουσία μεσαγγειακών IgA εναποθέσεων σε όλα τα σπειράματα. Παρουσία του C3 του συμπληρώματος και των IgG, IgM ανοσοσφαιρινών ανευρίσκονται στο 95% και 50% των περιπτώσεων αντίστοιχα. Εναποθέσεις των C1q και C4, που δείχνουν ενεργοποίηση της κλασικής οδού του συμπληρώματος, συνήθως δεν ανευρίσκονται στο μεσάγγειο ασθενών με IgA νεφροπάθεια. Παρουσία IgA ανοσοσφαιρίνης στο τοίχωμα του σπειραματικού τριχοειδούς διαπιστώνεται σε ποσοστό μέχρι 40% των ασθενών.

Ταυτόχρονα στο **ηλεκτρονικό μικροσκόπιο** εντοπίζονται πυκνές, ομοιογενείς και κοκκώδεις εναποθέσεις στο μεσάγγειο και παραμεσαγγειακό χώρο αλλά και σε μικρότερο βαθμό στα τοιχώματα των σπειραματικών τριχοειδών.

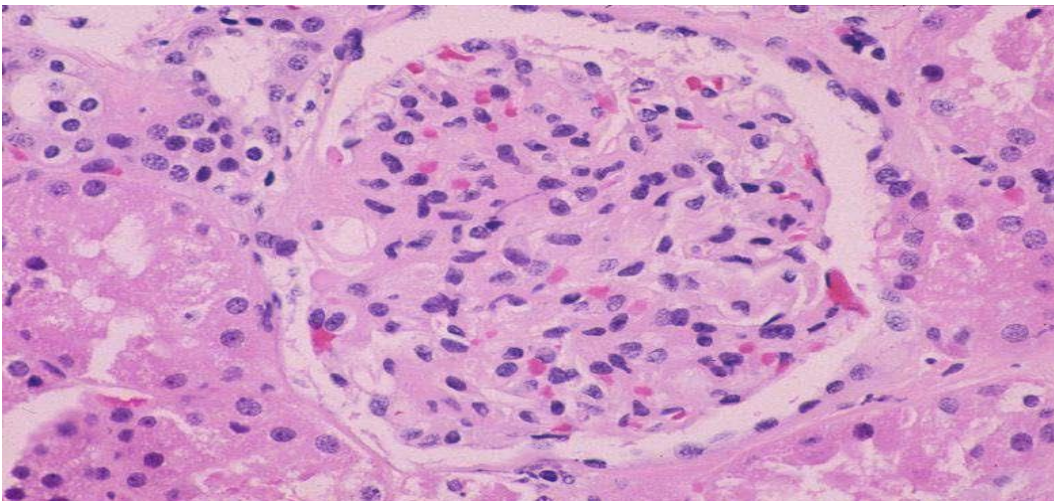
Γενικά δεν υπάρχει συνδυασμός συμπτωμάτων, που να είναι αποδεικτικός της ύπαρξης της IgA-νεφροπάθειας. Στα πλαίσια της πρωτοπαθούς νόσου μπορεί να διαπιστωθούν τα ακόλουθα ευρήματα: Μακροσκοπική αιματουρία συνοδευόμενη από οσφυαλγία όπου και αποτελεί εκδήλωση σε 40-50 % των ασθενών (κυρίως σε νεαρούς ασθενείς).

Ασυμπτωματική μικροσκοπική αιματουρία με ή χωρίς πρωτεϊνουρία ή υπέρταση παρατηρείται σε 40-60% των ασθενών. Παρατηρούνται εκδηλώσεις μακροσκοπικής αιματουρίας η οποία ακολούθησε ένα επεισόδιο λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η πρωτεϊνουρία είναι συνήθως ήπια και σπάνια φτάνει σε βαθμό νεφρωσικού συνδρόμου. Υπέρταση εμφανίζεται σπάνια (<20%) στα αρχικά στάδια της νόσου και χαρακτηρίζει συνήθως μεταγενέστερα στάδια με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε σπάνιες περιπτώσεις η νόσος εκδηλώνεται ως ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα. Σημειώνεται ότι η IgA-νεφροπάθεια εκδηλώνεται 3 ημέρες μετά την προσβολή από μια λοίμωξη των ανώτερων αναπνευστικών οδών, ενώ η οφειλόμενη σε λοίμωξη από στρεπτόκοκκους (μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα), 1-3 εβδομάδες μετά από αμυδαλίτιδα.

Γενικά, οι ιώσεις, οι λοιμώξεις, τα εμβόλια, ακόμα και η έντονη σωματική άσκηση μπορεί να προκαλέσουν αιματουρία σε ασθενείς με IgA νεφροπάθεια.

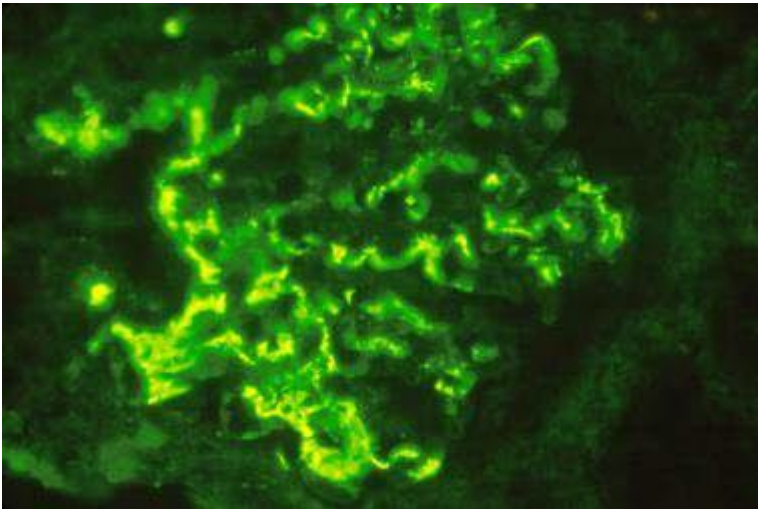
Διαφοροδιαγνωστικά, παρ' ότι κάθε σπειραματική νόσος αρχικά μπορεί να εκδηλωθεί με μόνο σύμπτωμα την αιματουρία, αξίζει τον κόπο να σκεφτούμε σε αυτές τις περιπτώσεις το σύνδρομο του Alport και τη σπειραματονεφρίτιδα λεπτής μεμβράνης. Η διάγνωση οριστικά θα τεθεί με τη βιοψία νεφρού, η οποία ενδείκνυται επί σοβαρής πρωτεϊνουρίας ή επί έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας ή τέλος για ερευνητικούς λόγους (με τη συγκατάθεση του ασθενούς).

Εικόνα 4



Σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διακρίνονται χαρακτηριστικά, εκτός από την κυτταροβρίθεια και την αύξηση της θεμελίου εξωκυττάριας ουσίας στο μεσάγγειο, εναποθέσεις στο μεσάγγειο και παραμεσάγγειο.

Εικόνα 5



Κατά κανόνα σπάνια εμφανίζονται εστιακά σκληρυσμένα σπειράματα, εάν όμως εμφανισθούν, τότε κλινικά υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια και μεγάλη πρωτεϊνουρία. Η διαφορική διάγνωση θα γίνει από νοσήματα που προκαλούν ανοσοσυμπλέγματα IgA, όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος. Στατιστικά στοιχεία δείχνουν ότι 45% των ασθενών με ιστολογικά διαπιστωμένη IgA νεφροπάθεια έμειναν σταθεροί και το 55% έδειξαν επιδείνωση της νόσου. Ιστολογική προγνωστική αξία έχουν όχι τόσο οι αλλοιώσεις του σπειράματος, όσον οι βλάβες του σωληναριακού ενδιάμεσου χώρου (ίνωση).

Εν τέλει η κλινική πορεία των ασθενών με IgA νεφροπάθεια σχετίζεται με την παρουσία ή μη ορισμένων προδιαθεσικών παραγόντων. Οι παρακάτω αναφερόμενοι παράγοντες έχουν συσχετιστεί με δυσμενή πρόγνωση και εξέλιξη της νόσου προς χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

- Άρρεν φύλο, μεγάλη ηλικία
- Αρτηριακή υπέρταση κατά τη διάγνωση και κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης
- Βαριά λευκωματουρία (> 2 g/24h) κατά τη διάγνωση και > 1 g/24h μετά από (1) ένα έτος παρακολούθησης
- Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάγνωση
- Απουσία επεισοδίων μακροσκοπικής αιματουρίας
- Γονότυπος DD του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II
- Σοβαρού βαθμού μεσαγγειακή υπερπλασία και παρουσία μηνοειδών σχηματισμών στα σπειράματα
- Σημαντικού βαθμού ίνωση και έντονη παρουσία ινοβλαστών στο διάμεσο νεφρικό χώρο
- Επέκταση των ανοσοεναποθέσεων κατά μήκος της τριχοειδικής αγκύλης του σπειράματος

Έχουν αναδειχθεί ως πλέον σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η αρτηριακή υπέρταση και η βαριά λευκωματουρία κατά τη διάγνωση της νόσου. Η διατήρηση αυξημένης αρτηριακής πίεσης και η επιμονή της λευκωματουρίας κατά τη διάρκεια παρακολούθησης, καθώς και η παρουσία σημαντικού βαθμού σπειραματοσκλήρυνσης και ίνωσης του διαμέσου ιστού στη βιοψία νεφρού .

Η δεκαετής νεφρική επιβίωση των ασθενών με IgA νεφροπάθεια κυμαίνεται μεταξύ 80%-87%, ενώ 20 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου 25-30% των περιπτώσεων έχουν την ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

3.1.9.4 IgA και κακοήθεια

Το 1984 οι Mustonen et al παρατήρησαν ότι η κακοήθεια δεν ήταν σπάνια σε ηλικιωμένους ασθενείς με IgA νεφροπάθεια. Από τους 26 ασθενείς ηλικίας >60 έτη, οι 6 από αυτούς δηλαδή το 23% είχαν καρκίνο καθώς συγκρίθηκαν με τους 158 ασθενείς ηλικίας < 60 ετών που δεν είχαν καρκίνο. Οπότε σε κάθε ασθενή ηλικίας >60 με IgA νεφροπάθεια θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για κακοήθεια συμπαγούς οργάνου κυρίως του αναπνευστικού, της στοματικής κοιλότητας και του ρινοφάρυγγα. Παρατηρείται συνδυασμός κυρίως IgA με καρκίνο του πνεύμονα (βρογχογενές, μικροκυτταρικό), ανώτερου αναπνευστικού και γαστρεντερικού, καθώς και οισοφάγου.

Επίσης έχει περιγραφεί συσχέτιση IgA νεφροπάθειας και νεφρικού καρκίνου: Σε 11/60 χειρουργικές αφαιρέσεις νεφρού για νεφρικό καρκίνο στην βιοψία ανευρέθηκε IgA, ενώ σε 6/11 άτομα υπήρξε υποτροπή πρωτεϊνουρίας και αιματουρίας μέσα σε 2-3 μήνες από το χειρουργείο.

Επιπλέον ως παρανεοπλασματικό σύνδρομο την Henoch-Schonlein purpura πρέπει να την υποπτευθούμε σε συνδυασμό νεκρωτικής δερματικής βλάβης και απουσία κρουσφαιρίνης. Παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια σε HSP ασθενείς είναι το άρρεν φύλο, η μεγάλη ηλικία και κλινική συμπτωματολογία όπως προσβολή των αρθρώσεων χωρίς προηγούμενη μόλυνση. Συγκριτικά με άτομα ίδιας ηλικίας, ασθενείς με HSP έχουν αυξημένο κίνδυνο 5,25 φορές μεγαλύτερο να παρουσιάσουν κακοήθεια. Αναδρομική συγκριτική μελέτη 129 ασθενών με HSP και μεγάλη ηλικία που συγκρίθηκαν με υγιείς control έδειξαν σημαντικά αυξημένο σχετικό κίνδυνο (5.2) για κακοήθεια σε σχέση με το control group. Ομοίως οι Pertnisset et al κάνοντας ανασκόπηση 19 υποθέσεων που υποπτεύονταν κακοήθεια σε συνδυασμό με HSP παρατήρησαν ότι 37% από αυτές είχαν αιματολογική κακοήθεια και 63% συμπαγή όγκο. Στις περισσότερες περιπτώσεις πάντως το συμπέρασμα δεν ανέδειξε ότι η HSP είναι παρανεοπλασματικό σύνδρομο.

3.2 Κακοήθειες και Νεφρωσικό σύνδρομο

Το 1957 πρωτοπεριγράφηκε από τον Scott ΧΛΛ (Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία) σε συνδυασμό με νεφρωσικό σύνδρομο. Το ποσοστό ανέρχεται σε 1%-2% με πιο συχνά παρατηρούμενες την MN και την μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Ακόμα σε μια σειρά 26 ασθενών με μη κρουσφαιριναιμική σπειραματονεφρίτιδα 9 άτομα παρουσίασαν αιματολογική κακοήθεια (ΧΛΛ, μέλωμα, Non-Hodgkin λέμφωμα). Ιστολογικά παρατηρήθηκε ότι IgG3 βρίσκεται σε μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, ενώ IgG1 σε μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα.

Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (MPN) συσχετίζονται με FSGS κυρίως και μεσαγγειακή σκλήρυνση. Νεφρικές βιοψίες έδειξαν σπειραματοπάθεια γνωστή ως MPN-related glomerulopathy που συνδυάζει μεσαγγειακή σκλήρυνση, υπερπλασία, τμηματική σκλήρυνση, χαρακτηριστικά θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας και ενδοτριχοειδικής διήθησης αιμοποιητικών κυττάρων. Επίσης αναφέρεται ότι η πρωτοπαθής μυελοϊνώση παρουσιάζει μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης MPN-related glomerulopathy.

3.3 Αλληλεπίδραση ανάμεσα σε κακοήθεια και σπειραματική νόσο

3.3.1 Καρκίνος παρουσία σπειραματικής νόσου

Το 1966 φάνηκε για πρώτη φορά σε μελέτη ότι 11% των ενηλίκων με νεφρωσικό σύνδρομο εμφάνισαν κακοήθεια. Αυτό φάνηκε ότι σχετίζεται με την ηλικία του ασθενούς και την σπειραματική βλάβη. Το 69% των ασθενών που συνδυάσαν νεφρωσικό σύνδρομο και κακοήθεια είχαν μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια. Σε μια γαλλική μελέτη 240 ασθενών με MN στους οποίους διενεργήθηκε βιοψία νεφρού έχει αναφερθεί 10% κακοήθεια. Το ποσοστό παρατηρήθηκε να είναι υψηλότερο σε ασθενείς ηλικίας >60 ετών. Επίσης σε μια σειρά 155 ασθενών που έπασχαν από MN το ποσοστό εμφάνισης κακοήθειας συσχετιζόταν με την ηλικία: 10% των ασθενών αυτών με ηλικία > 60 έτη είχαν κακοήθεια εν αντιθέσει με μόλις 1% των ατόμων με ηλικία μικρότερη των 60 ετών. Ακόμα φαίνεται ότι οι πιθανότητες εμφάνισης κακοήθειας σε άτομα με MN είναι πέντε φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Άλλες μελέτες βέβαια παρουσιάζουν 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας σε ασθενείς με MN σε βάθος χρόνου 1-4 χρόνια μετά την βιοψία νεφρού.

Οι κακοήθειες που παρατηρήθηκαν κυρίως ήταν στο γαστρεντερικό (κόλον) για τις γυναίκες και στον πνεύμονα και το δέρμα για τους άνδρες, ενώ και στα δύο φύλα παρατηρήθηκαν στους λεμφικούς ιστούς. Οι σπειραματικές νόσοι οι πιο συχνές στους άνδρες που συνδέονται με κακοήθεια είναι οι μεσαγγειοϋπερπλαστικές και οι μεμβρανώδεις, ενώ για τις γυναίκες είναι η MCD.

Έχουν προταθεί τρεις υποθέσεις για να εξηγήσουν την συσχέτιση κακοήθειας-σπειραματικής νόσου:

- Αδιάγνωστος καρκίνος που συνδέεται με παρουσία αντιγόνου, η εναπόθεση του οποίου προκάλεσε σπειραματική βλάβη
- Ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν σε σπειραματική νόσο και πυροδότησαν τα καρκινικά κύτταρα
- Ιογενής λοίμωξη που μπορεί να προκάλεσε μαζί σπειραματοπάθεια και κακοήθεια με τους εξής μηχανισμούς:
 - Εγγενή ιογενή ογκογόνο δραστηριότητα
 - Διαταραγμένη νεφρική κάθαρση των βιολογικών μεσολαβητών που σχετίζονται με την ογκογένεση
 - Και τα δύο

Σε μελέτη Tromso οι Jorgensen et al περιέγραψαν την συσχέτιση ανάμεσα σε αλβουμινουρία και κακοήθεια σε μια ομάδα 5425 υποψηφίων χωρίς ιστορικό διαβήτη, καρκίνου ή μακροαλβουμινουρίας. Οι υποψήφιοι με υψηλότερη ACR (λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη) είχαν 8.3 και 2.4 φορές μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο της ουροδόχου κύστεως και του πνεύμονα αντίστοιχα σε σχέση με αυτούς που είχαν χαμηλότερη τιμή ACR.

3.3.2 Σπειραματική νόσος παρουσία καρκίνου

Δεν είναι γνωστή η συσχέτιση σπειραματικής νόσου συνδυαστικά με καρκίνο. Αρκετοί ασθενείς με κακοήθεια δύναται να παρουσιάσουν νεφρική δυσλειτουργία. Η νεφρική βλάβη παρόλα αυτά μπορεί να εξηγηθεί με πολλές αιτιολογίες εκτός από παρανεοπλασματικά σύνδρομα/σπειραματοπάθειες.

Αρκετές μελέτες ασχολήθηκαν με την παρουσία πρωτεϊνουρίας και αιματοουρίας σε ασθενείς με καρκίνο. Ως πρωτεϊνουρία χαρακτηρίστηκε το κατώφλι 0.1 g/l. Η παρουσία

πρωτεϊνουρίας και αιματουρίας σε 600 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα ήταν 10% και 7% αντίστοιχα. Σε μελέτη 504 ασθενών με καρκίνο σε σύγκριση με 509 ατόμων υγιών (control), όλοι με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, βρέθηκε ότι η πρωτεϊνουρία είναι πιο συχνή σε ασθενείς με κακοήθεια σε σχέση με τους υγιείς (58%-22%). Σε αυτήν την μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με μυέλωμα και νεοπλασμάτα ουροποιητικού συστήματος. Επίσης σε μελέτη των Burstein et al η πρωτεϊνουρία προηγήθηκε ή συνέβη ταυτόχρονα με την κακοήθεια στο 80% των ασθενών.

Έχουν παρουσιαστεί δεδομένα σπειραματικών βλαβών, από νεκροψίες που διενεργήθηκαν σε άτομα που πέθαναν από κακοήθεια, όπου ανευρέθηκαν σπειραματικές εναποθέσεις όταν εξετάστηκαν τα νεφρά μετά θάνατον. Κυρίως οι εναποθέσεις ανευρέθησαν σε νεφρούς ατόμων με κακοήθεια συμπαγών οργάνων όπως βρογχογενές καρκίνωμα, γαστρεντερικό σύστημα, ουρογεννητικό σύστημα, στοματοφαρυγγικό καρκίνο.

Παρανεοπλασματικές σπειραματικές παθήσεις δεν παρατηρούνται συχνά σε καρκίνο μαστού, προστάτη, μήτρας, ωθηκών. Ακόμα χαμηλής κακοήθειας καρκίνοι όπως φαιοχρωμοκύττωμα, όγκος νωτιαίου μυελού, καλόηθες τεράτωμα ωθηκών, όγκος καρωτιδικού σώματος είναι γνωστό ότι προκαλούν σπειραματικές παθήσεις.

Δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στο μέγεθος, τον τύπο, τη θέση της κακοήθειας και την σπειραματοπάθεια. Ολοκληρωτική ύφεση και στην κακοήθεια και την σπειραματοπάθεια σπάνια απαντάται στη βιβλιογραφία. Υποτροπή στην νεφρική βλάβη συχνά συνδέεται με επανεμφάνιση κακοήθειας αν και οι δύο καταστάσεις μπορούν να εξελιχθούν ανεξάρτητα.

Αναφορικά δύο μελέτες φαίνεται να αποδεικνύουν ισχυρά ότι αυξάνει αρκετά η πιθανότητα να βρεθεί κακοήθεια όταν υπάρχει παρουσία νεφρωσικού συνδρόμου ή αλβουμινουρίας. Αντίθετα καμιά μελέτη δεν μπορεί να καθορίσει την πραγματική επίπτωση της σπειραματικής βλάβης στον καρκίνο. Απλά υποδεικνύουν την σύνδεση ανάμεσα σε διάφορες σπειραματοπάθειες και συγκεκριμένες κακοήθειες. Πρέπει βέβαια να τονισθεί ότι αυτές οι μελέτες έχουν μικρή αποδεικτική αξία.

Αρκετές αναφορές έχουν επιδείξει την παρουσία καρκινικών αντιγόνων ή και εξειδικευμένων αντισωμάτων στο σπείραμα ασθενών με παρανεοπλασματικές σπειραματοπάθειες. Ανοσοσπειραματικές εναποθέσεις χωρίς πρωτεϊνουρία είναι συχνές σε ασθενείς με συμπαγή κακοήθεια. Φυσικά είναι δύσκολο να αναγνωρισθεί η πρωτοπαθής αιτία της σπειραματικής βλάβης. Μη φυσιολογική ανταπόκριση του ανοσοποιητικού αναφέρθηκε επίσης σε ασθενείς με καρκίνο, με επιδείνωση της αλλοίωσης και της αυτοανοσίας.

3.4 Άλλες μορφές παρανεοπλασματικών συνδρόμων

Τελικώς μια ακόμα μορφή παρανεοπλασματικού συνδρόμου παρατηρείται σε **καρκίνο του νεφρού** όπου εμφανίζονται στο 30% των ασθενών με συστηματική νόσο, ενώ (AA) δευτεροπαθής αμυλοείδωση βρέθηκε σε 3% καρκίνου του νεφρού (δυνατή συσχέτιση). Μια ανασκόπηση έδειξε ότι 24%-33% όλων των κακοηθειών που σχετίζονται με αμυλοείδωση συνδυάζονταν με νεφρικό καρκίνο. Ακόμα παρατηρείται συσχέτιση της αμυλοείδωσης με HL και μυέλωμα. Φαίνεται πως ο όγκος μπορεί να εκκρίνει είτε έναν πρόδρομο της αμυλοειδούς πρωτεΐνης (που θα μπορούσε ενδεχομένως να κατακρημνιστεί στα σπειράματα) ή ένα ένζυμο που εμπλέκεται στην παθογένεια της αμυλοείδωσης.

Παράλληλα ως παρανεοπλασματικό σύνδρομο μπορεί να χαρακτηριστεί η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA). TMA σύνδρομο στην κακοήθεια μπορεί να οφείλονται στον όγκο τον ίδιο ή σε ιατρογενείς παράγοντες όπως μιτομισίνη C και gemcitabin. Οι περισσότερες σχετιζόμενες κακοήθειες με TMA έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με καρκινώματα που παράγουν βλέννη (κυρίως γαστρικά, πνεύμονα, μαστού).

3.5 Παιδιά

Η συσχέτιση κακοήθειας και νεφρωσικού συνδρόμου στα παιδιά είναι σπάνια. Μόνο έξι περιπτώσεις MN σχετιζόμενες με συμπαγή καρκίνο έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία (Wilms, νευροβλάστωμα, καλοήθης όγκος ωθηκών, ραβδομυοσάρκωμα).

Στα παιδιά επίσης έχει περιγραφεί το σύνδρομο Denys-Drash (συγγενή νεφροπάθεια, όγκος Wilms και διαταραχές της σεξουαλικής ανάπτυξης στους προσβεβλημένους άνδρες). Το σύνδρομο αυτό οφείλεται σε μετάλλαξη στο WT1 γονίδιο. Άλλο σύνδρομο στο οποίο εμπλέκεται το γονίδιο WT1 είναι το Frasier (FSGS, ψευδοερμαφροδισμός στους άνδρες και γοναδοβλάστωμα).

Και τα δύο αυτά σύνδρομα δεν αντιπροσωπεύουν παρανεοπλασματικά σύνδρομα, αλλά είναι άξιο παρατήρησης ότι και στα δύο όγκος Wilms και νεφροπάθεια προκαλούνται από την ίδια γενετική ανωμαλία (μετάλλαξη).

3.6 Συμπεράσματα

Αναμφίβολα η κλινική εικόνα των παρανεοπλασματικών συνδρόμων οφείλεται σε έκτοπη παραγωγή ορμονών

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα οφείλουμε να τα υποψιαζόμαστε όταν υπάρχουν τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- Απουσία εμφανούς αιτιολογίας με το σχετιζόμενο σύνδρομο
- Συσχέτιση ανάμεσα στην χρονική στιγμή της διάγνωσης του συνδρόμου και της κακοήθειας
- Κλινική και ιστολογική ύφεση μετά από την ολοκληρωμένη αντιμετώπιση της κακοήθειας (χειρουργικά ή χημειοθεραπευτικά) και επιδείνωση των συμπτωμάτων με την παρουσία υπολείμματος όγκου.

Είναι μια ομάδα ασθενειών στις οποίες έμμεσα επηρεάζεται η νεφρική λειτουργία μέσω ηλεκτρολυτικών διαταραχών, έκτοπης έκκρισης ορμονών ή εναπόθεσης συμπλέγματος αντιγόνου-αντισώματος στα σπειράματα.

Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα με νεφρικές εκδηλώσεις αυξάνονται σε συχνότητα μεταξύ των ηλικιωμένων ατόμων. Οι παρανεοπλασματικές νεφρικές βλάβες είναι κυρίως σπειραματικές, αλλά μπορεί να είναι σωληναριοδιάμεσες βλάβες και/ή αγγειακές.

Σε ασθενείς με κακοήθεια η πρωτεϊνουρία είναι παράγοντας που δείχνει πτωχή πρόγνωση. Για παράδειγμα το 75% των θανάτων συμβαίνει 12 μήνες μετά την διάγνωση της MN και 3 μήνες μετά την διάγνωση της κακοήθειας. Προφανώς η σύνδεση μεταξύ κακοήθειας και σπειραματονεφρίτιδων είναι δύσκολο να αποδειχθεί.

3.7 Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Για την θεραπεία σε παρανεοπλασματικά σύνδρομα υπάρχουν δύο προσεγγίσεις:

Νεφρολογική προσέγγιση

Το κύριο πρόβλημα σε αυτή την περίπτωση είναι να καθορισθεί πόσο ενδελεχής πρέπει να είναι η αναζήτηση νεοπλασίας στον ασθενή που παρουσιάζει ανεξήγητο νεφρωσικό σύνδρομο, σε συνάρτηση με το γενικό πλάνο και τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς. Η παρακολούθηση των ασθενών πρέπει να είναι στενή μετά από την διάγνωση «ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο».

Ογκολογική προσέγγιση

Αδιαμφισβήτητα κύριος στόχος είναι η εξειδικευμένη θεραπεία της κακοήθειας. Συστήνεται η μέτρηση της πρωτεΐνουρίας κατά την διάγνωση της πάθησης, κατά την διάρκεια της θεραπείας, καθώς και με το πέρας της πάθησης.

Σαφώς διαφαίνεται ότι κακοήθεις όγκοι μπορούν να αλλάξουν την νεφρική λειτουργία μέσω παρανεοπλασματικών συνδρόμων. Παρόλα αυτά είναι δύσκολο να προσδιορισθεί η πραγματική συχνότητα και επικράτηση των παρανεοπλασματικών σπειραματοπαθειών. Αν και οι νεφρικές εκδηλώσεις των παρανεοπλασματικών συνδρόμων είναι σπάνιες, είναι η κύρια αιτία της νοσηρότητας και της θνητότητας μεταξύ των ογκολογικών ασθενών. Σε μερικές περιπτώσεις εξαρτώμενη από την πρωτοπαθή κακοήθεια/νεοπλασία, η παρανεοπλασματική σπειραματοπάθεια δεν μεταβάλλει την περίοδο επιβίωσης του ασθενούς και η πρόγνωση εξαρτάται αποκλειστικά από τον πρωτοπαθή όγκο.

Από την άλλη μεριά ακόμα και η θεραπεία για την νεοπλασία μπορεί να προκαλέσει νεφρική δυσλειτουργία (έκπτωση νεφρικής λειτουργίας), όπως για παράδειγμα στο σύνδρομο λύσης όγκου. Έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική θεραπεία μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα της ζωής του ασθενούς και να μεταβάλλουν την πρόγνωση αυτών των ασθενών. Μόνο με την σωστή θεραπεία της κακοήθειας το σχετιζόμενο παρανεοπλασματικό σύνδρομο θα υποστρέψει.

Περίληψη

Ο Auche περιέγραψε το 1890 για πρώτη φορά παρανεοπλασματικό σύνδρομο με συμμετοχή του περιφερικού νευρικού συστήματος σε ασθενείς με καρκίνο. Ωστόσο ο ορισμός «παρανεοπλασματικό» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1949 από τους Guichard και Vignon όταν συζήτησαν την διαφορική διάγνωση ενός ασθενή με κεντρική και περιφερική νευροπάθεια που προκλήθηκε από μετάσταση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στην εποχή μας η έκφραση «παρανεοπλασματικό σύνδρομο» ορίζεται ως μια ομάδα συμπτωμάτων που μπορούν να αναπτυχθούν όταν ουσίες που απελευθερώνονται από καρκινικά κύτταρα διαταράσσουν την φυσιολογική λειτουργία των περιβαλλόντων κυττάρων και ιστών. Οι νεφρικές εκδηλώσεις των παρανεοπλασματικών συνδρόμων είναι παθήσεις οι οποίες έμμεσα μεταβάλλουν την σωληναριακή και σπειραματική λειτουργία μέσω ηλεκτρολυτικών διαταραχών, όγκων που παράγουν ορμόνες ή εναποθέσεων συμπλεγμάτων αντιγόνων-αντισωμάτων στα σπειράματα. Η νεφρική λειτουργία μπορεί να επηρεαστεί από αρκετά παρανεοπλασματικά σύνδρομα, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί υπερκαλιαιμία σε κακοήθειες, σύνδρομο λύσης όγκου, όγκους που παράγουν ρενίνη και παρανεοπλασματικές σπειραματοπάθειες. Μια έγκαιρη διάγνωση και μια αποτελεσματική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής και να αλλάξει την πρόγνωση αυτών των ασθενειών.

Summary

Auche described in 1890 the first report of paraneoplastic syndrome with involvement of the peripheral nervous system in patients with cancer. However the word “paraneoplastic” was first used only in 1949 by Guichard and Vignon, when they discussed the differential diagnosis of a patient with central and peripheral neuropathies caused by metastasis of a cervical neoplasia. Nowadays the expression “paraneoplastic syndrome” is defined as a group of symptoms that may develop when substances released by some cancer cells disrupt the normal function of surrounding cells and tissue. Paraneoplastic renal syndromes are diseases that indirectly compromise tubular and glomerular function by electrolyte imbalance, hormone-producing tumors or deposition of antigen-antibody complexes in the glomeruli. Renal function can be affected by many paraneoplastic syndromes causing hypercalcemia in malignancies, tumor lysis syndrome, renin-producing tumors and paraneoplastic glomerulopathies. An early diagnosis and effective treatment might improve quality of life and change prognosis of these patients.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003
- Kitano Y, Yoshikawa N, Nakamura H. Glomerular anionic sites in minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1993
- Asanuma K, Mundel P. The role of podocytes in glomerular pathobiology. *Clin Exp Nephrol* 2003
- Earley LE, Forland M. Nephrotic syndrome. In: Earley LE, Gottschalk CW, eds. *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*. Boston: Little, Brown and Company, 1979
- Dantas-Soeiro EM, Koch VH, Fujimura MD, et al. Influence of nephrotic state on the infectious profile in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004
- Branten AJ, van den Born J, Jansen JL, et al. Familial nephropathy differing from minimal change nephropathy and focal glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2001
- Ostalska-Nowicka D, Zachwieja J, Maciejewski J, et al. The prognostic value of glomerular immaturity in the nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2004
- Editors: Jennette, J. Charles; Olson, Jean L.; Schwartz, Melvin M.; Silva, Fred G. Title: *Hepinstall's Pathology of the Kidney*, 6th Edition, 2007
- Goldszer RC, Sweet J, Cotran RS. Focal segmental glomerulosclerosis. *Annu Rev Med* 1984
- Howie AJ, Brewer DB. The glomerular tip lesion: A previously undescribed type of segmental glomerular abnormality. *J Pathol* 1984
- Takeuchi A, Yoshizawa N, Kubota T, Niwa H. A clinicopathologic study of focal segmental glomerulosclerosis: Comparison between nephrotic and non-nephrotic focal segmental glomerulosclerosis. *Jpn J Med* 1989
- Schnaper HW. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003
- Pollak MR. The genetic basis of FSGS and steroid-resistant nephrosis. *Semin Nephrol* 2003
- Schwartz MM, Korbet SM, Rydell J, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults: Prognostic value of histologic variants. *Am J Kidney Dis* 1995
- Yang Y, Gubler MC, Beauvils H. Dysregulation of podocyte phenotype in idiopathic collapsing glomerulopathy and HIV-associated nephropathy. *Nephron* 2002
- Rosenberg HG. Primary glomerular diseases (primary glomerulopathies). *Pathol Res Pract* 1986
- Robinson RR. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. *Kidney Int* 1980
- Koop K, Eikmans M, Baelde HJ, et al. Expression of podocyte-associated molecules in acquired human kidney diseases. *J Am Soc Nephrol* 2003
- Stokes MB, Markowitz GS, Lin J, et al. Glomerular tip lesion: A distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004
- Howie AJ, Pankhurst T, Sarioglu S, et al. Evolution of nephrotic-associated focal segmental glomerulosclerosis and relation to the glomerular tip lesion. *Kidney Int* 2005
- 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
- Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, et al. Clinical and pathological characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006;69:920.
- Haas M. The glomerular tip lesion: What does it really mean? *Kidney Int* 2005;67:1188.
- Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: Definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005
- Antignac C. Genetic models: Clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2002;109:447.
- Kriz W, Lemley KV. The role of the podocyte in glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999

- Murphy BF, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Idiopathic membranous glomerulonephritis: Long-term follow-up in 139 cases. *Clin Nephrol* 1988
- Cattran DC, Wald R, Brenchley PE, Coupes B, North American Nephrotic Syndrome Group; Genes, Gender and Glomerulonephritis Group. Clinical correlates of serial urinary membrane attack complex estimates in patients with idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2003
- Danilewicz M, Wagrowska-Danilewicz M. Idiopathic membranous glomerulonephritis: A quantitative study of glomerular and interstitial lesions. *Polish J Pathol* 1995
- Dumoulin A, Hill GS, Montseny JJ, Meyrier A. Clinical and morphological prognostic factors in membranous nephropathy: Significance of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:38.
- Alexopoulos E, Seron D, Hartley RB, et al. Immune mechanisms in idiopathic membranous nephropathy: The role of the interstitial infiltrates. *Am J Kidney Dis* 1989
- Erwin DT, Donadio JV Jr, Holley KE. The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. *Mayo Clin Proc* 1973
- Kaplan BS, Klassen J, Gault MH. Glomerular injury in patients with neoplasia. *Annu Rev Med* 1976 ;27:117
- Boon ES, Vrij AA, Nieuwhof C, et al. Small cell lung cancer with paraneoplastic nephrotic syndrome. *Eur Respir J* 1994
- Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Glomerulonephritis associated with malignant diseases of non-renal origin: A report of three cases and a review of the literature. *Polish J Pathol* 1995
- Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993;22:5.
- Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: New insights into an old entity. *Kidney Int* 1999;56:355
- Honkanen E, Tornroth T, Gronhagen-Riska C, Sankila R. Long-term survival in idiopathic membranous glomerulonephritis: Can the course be clinically predicted? *Clin Nephrol* 1994
- Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: Definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004;66:1199.
- Cattran DC. Membranous nephropathy: Quo vadis? *Kidney Int* 2002;61:349.
- Doublier S, Ruotsalainen V, Salvidio G, et al. Nephric redistribution on podocytes is a potential mechanism for proteinuria in patients with primary acquired nephrotic syndrome. *Am J Pathol* 2001
- Petermann AT, Krofft R, Blonski M, et al. Podocytes that detach in experimental membranous nephropathy are viable. *Kidney Int* 2003
- Cybulsky AV, Takano T, Papillon J, McTavish AJ. Complement-induced phospholipase A2 activation in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 2000
- Kerjaschki D. Pathogenetic concepts of membranous glomerulopathy (MGN). *J Nephrol* 2000;13(Suppl 3):S96.
- Alchi B and Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(8): 1409–1418
- Barbour SJ, Reich HN. Risk Stratification of Patients With IgA Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(6): 865-873.
- Barratt J and Feehally J. Primary IgA nephropathy: new insights into pathogenesis. *Semin Nephrol*. 2011;31(4):349-360.
- Barratt J and Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2088- 2097
- Beck Jr. LH, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-Type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009
- Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2012;81(9): 833-843.

- Chadban SJ and Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet* 2005; 365(9473):1797- 1806.
- Chavari AG, Yan Y, Scolari F, Schena FP Frasca GM, Ghiggeri GM, Cooper K, Amoroso A, Viola BF, Battini G, Caridi G, Canova C, Farhi A, Subramanian V, Nelson-Williams C, Woodford S, Julian BA, Wyatt RJ, Lifton RP. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet* 2000;26(3):354-357
- 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.
- *Comprehensive Clinical Nephrology*, J. Feehally, 3rd edition, 2007
- *Comprehensive Clinical Nephrology*, J. Floege, 4th edition, 2010.
- Coppo R and D’Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 2005
- D’Agati VD. Pathobiology of focal segmental glomerulosclerosis: new developments. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012
- D’Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004
- Donadio JV and Grande JP. IgA nephropathy. *New Engl J Med* 2002
- Fogo AB and Kon V. The glomerulus – a view from the inside – the endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2010
- Glasscock RJ. The pathogenesis of membranous nephropathy: evolution and revolution. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21 (3): 235–242.
- Haas M. Histology and immunohistology of IgA nephropathy. *J Nephrol* 2005;18(6):676-680. • Haraldsson B, Nystrom J, Deen WM. Properties of the Glomerular Barrier and Mechanisms of Proteinuria. *Physiol Rev* 2008; 88 (2): 451–487
- *Harrison’s Nephrology and Acid-Base Disorders*, McGraw Hill, 2010, p156-180
- Hass M. Histological subclassification of IgA nephropathy. A clinicopathological study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997;29(6):829-842.
- Hayashi M. Physiology and pathophysiology of acid-base homeostasis in the kidney. *Intern Med* 1998
- Jefferson JA, Alpers CE, Shankland SJ. Podocyte Biology for the Bedside. *Am J Kidney Dis* 2011
- Jefferson JA, Nelson PJ, Najafian B, Shankland SJ. Podocyte Disorders: Core Curriculum 2011 *Am J Kidney Dis* 2011
- Johnson RJ. The glomerular response to injury: Progression or resolution? *Kidney Int* 1994
- Koepfen BM. The kidney and acid-base regulation. *Adv Physiol Educ* 2009; 33 (4): 275–2
- Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome *N Engl J Med* 1998; 338(17): 1202-1211.81.
- Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999
- Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 (11): 1769–1776.
- Makker SP, Tramontano A. Idiopathic membranous nephropathy: an autoimmune disease. *Semin Nephrol* 2011; 31(4): 333–340.
- Meyrier A. Focal and segmental glomerulosclerosis: multiple pathways are involved. *Semin Nephrol* 2011
- Roitt, Brostoff, Male, *Immunology*, 6th edition 2001.
- Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nature Rev Neph* 2012; 8 (4): 203-213.
- Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative Glomerulonephritis — A New Look at an Old Entity. *N Engl J Med* 2012
- Sethi S, Nester CM, Smith RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int* 2012
- van den Berg JG and Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2004

- Waldman M, Austin HA 3rd . Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009
- Waldman M, Austin HA 3rd. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 (10): 1617–1630.
- Smith KD, Alpers CE. Pathogenic mechanisms in membranoproliferative glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005
- Nakopoulou L. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 6):71.
- Yata N, Ikeda M, Ishikura K, et al. Typical MPGN with few urinary abnormalities. *Am J Kidney Dis* 2004
- Wang SX, Rastaldi MP, Patari A, et al. Patterns of nephrin and a new proteinuria-associated protein expression in human renal diseases. *Kidney Int* 2002
- Kano K, Nishikura K, Kojima M, et al. A patient with membranoproliferative glomerulonephritis diagnosed by the third biopsy via endocapillary proliferative glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol* 2003.
- Little MA, Dupont P, Campbell E, et al. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney Int* 2006
- Yanagihara T, Hayakawa M, Yoshida J, et al. Long-term follow-up of diffuse membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Pediatr Nephrol.* 2005
- Cecil Medicine, 23rd edition, 2007
- Eagen JW, Lewis EJ. Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 1977;11:297.
- Lee JC, Yamauchi H, Hopper J Jr. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966;64:41.
- Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, et al 2009
- Van der Boog PJM, van Kooten C, de Fijter JW, Daha MR. Role of macromolecular IgA in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;67:813.
- Rollino C, Roccatello D, Giachino O, et al. Hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis. *Nephron* 1991;59:319.
- Hallauer W, Görtner HV, Kronenberg KH, Manz G. Immunkomplex nephritis mit nephrotischem Syndrom unter Therapie mit D-Penicillin. *Schweiz Med Wochenschr* 1974;104:434.
- Yamauchi H, Linsey MS, Biava CG, Hopper J Jr. Cure of membranous nephropathy after resection of carcinoma. *Arch Intern Med* 1985;145:2061.
- Cantrell EG. Nephrotic syndrome cured by removal of gastric carcinoma. *Br Med J* 1966;2:739.
- Eagen JW, Lewis EJ. Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 1977;11:297.
- Lee JC, Yamauchi H, Hopper J Jr. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966;64:41.
- Kitiyakara DC, Kopp JB, Eggers DP. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23:172.
- Bassam Alchi 1, David Jayne Review *Pediatr Nephrol* 2010 Aug;25(8):1409-18. Epub 2009 Nov 12, Membranoproliferative glomerulonephritis
- Barbour SJ, Reich HN. Risk stratification of patients with IgA nephropathy, *Am J Kidney Dis.* 2012 Jun;59(6):865-73, Epub 2012 Apr 11
- Jonathan Barratt 1, John Feehally Review *J Am Soc Nephrol* 2005 Jul;16(7):2088-97. doi: 10.1681/ASN.2005020134. Epub 2005 Jun 1. IgA nephropathy
- L Nolin 1, M Courteau Review *Kidney Int Suppl.* 1999 Jun;70:S56-62. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.07008.x. Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendations
- Goumenos DS, Brown CB. Therapeutic approach of patients with IgA nephropathy. *Ren Fail.* 2004 Mar;26(2):171-7. doi: 10.1081/jdi-120038514.
- Novak J, Julian BA, Mestecky J, Renfrow MB. Glycosylation of IgA1 and pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol.* 2012 May;34(3):365-82. doi: 10.1007/s00281-012-0306-z. Epub 2012 Mar 21.

- Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol.* 2011 Mar 15;589(Pt 6):1251-8. doi: 10.1113/jphysiol.2010.195057. Epub 2010 Nov 15.
- Comper WD, Hilliard LM, Nikolic-Paterson DJ, Russo LM. Disease-dependent mechanisms of albuminuria. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008 Dec;295(6):F1589-600. doi: 10.1152/ajprenal.00142.2008. Epub 2008 Jun 25.
- Cambier Jean-Francois and Ronco Pierre. Onco-Nephrology: Glomerular Disease with Cancer. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;7(10):1701-12. doi: 10.2215/CJN.03770412. Epub 2012 Aug 16.
- Puolijoki H, Mustonen J, Pettersson E, Pasternack A, Lahdensuo A: Proteinuria and haematuria are frequently present in patients with lung cancer. *Nephrol Dial Transplant* 4: 947–950, 1989PubMed
- Lee JC, Yamauchi H, Hopper J Jr.: The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 64: 41–51, 1966
- Birkeland SA, Storm HH: Glomerulonephritis and malignancy: A population-based analysis. *Kidney Int* 63: 716–721, 2003
- Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP: Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 70: 39–58, 2009
- Ronco PM: Paraneoplastic glomerulopathies: New insights into an old entity. *Kidney Int* 56: 355–377, 1999
- Qin W, Beck LH Jr., Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, Salant DJ, Liu Z: Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 22: 1137–1143, 2011
- Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, Sotto JJ, Delmer A, Boue F, Nochy D, Brousse N, Delarue R, Remy P, Ronco P, Sahali D, Lang P, Hermine O: Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: Report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 69: 2251–2260, 2006
- Grimbert P, Valanciute A, Audard V, Pawlak A, Le gouvelo S, Lang P, Niaudet P, Bensman A, Guellaën G, Sahali D: Truncation of C-mip (Tc-mip), a new proximal signaling protein, induces c-maf Th2 transcription factor and cytoskeleton reorganization. *J Exp Med* 198: 797–807, 2003
- Audard V, Zhang SY, Copie-Bergman C, Rucker-Martin C, Ory V, Candelier M, Baia M, Lang P, Pawlak A, Sahali D: Occurrence of minimal change nephrotic syndrome in classical Hodgkin lymphoma is closely related to the induction of c-mip in Hodgkin-Reed Sternberg cells and podocytes. *Blood* 115: 3756–3762, 2010
- Tatsis E, Reinhold-Keller E, Steindorf K, Feller AC, Gross WL: Wegener's granulomatosis associated with renal cell carcinoma. *Arthritis Rheum* 42: 751–756, 1999
- Vanatta PR, Silva FG, Taylor WE, Costa JC: Renal cell carcinoma and systemic amyloidosis: demonstration of AA protein and review of the literature. *Hum Pathol* 14: 195–201, 1983