



Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Οργάνωση:

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΚΟΛΛΕΓΙΟ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ & ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Σε συνεργασία με την:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ



www.ekony.org

2012-2013

18^η Εκδήλωση

πρόγραμμα
συνεχιζόμενης
εκπαίδευσης
στη **νεφρολογία**
και στην **αρτηριακή**
υπέρταση



Βασιλίτσα Γρεβενών, 2 - 4 Μαρτίου 2012
Ξενοδοχείο "Casa La Mundi"

Τελικό Πρόγραμμα & Βιβλίο Εισηγήσεων - Περιλήψεων

**«Ανοσολογικά προβλήματα
στη νεφρολογία»**

Χορήγηση πιστοποιητικού με **εννέα (9)** μόρια (Credits),
σμοίβαφα αναγνωρίσιμα από την UEMS-EACCME

Υπό την αιγίδα του

Υπουργείου Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης

Οργάνωση - Γραμματεία





Oral suspension
1g / 5ml

500 mg iv

500 mg tabs

250 mg caps

REVE 38

CellCept[®]
mycophenolate mofetil

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ - ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Βέργουλας Γεώργιος
Βλαχάκος Δημήτριος
Κουλουρίδης Ευστάθιος
Μαλλιάρια Μαρία
Μυσερλής Γρηγόριος
Χατζηδημητρίου Χρήστος
Κορώνης Χρήστος
Γράψα Ειρήνη
Ζέρβα Αγγελική
Μανές Χρήστος

ΤΟΠΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αβδελίδου Αφροδίτη
Βασιλείου Ειρήνη
Γιούσεφ Χισάμ
Κώτσας Θωμάς
Μασμανίδης Νικόλαος
Πάνου Ελένη
Ρώμα Βασιλική
Τζιάμαλης Μάριος

ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αγραφιώτης Αθανάσιος
Γρέκας Δημήτριος
Διαμαντόπουλος Αθανάσιος
Ζηρογιάννης Πάνος
Πιερίδης Άλκης

Περιεχόμενα

ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ	6
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ	7
ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ	
• ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΩΝ Δήμητρα Μπαχαράκη	9
• ΝΕΦΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΥΝΔΕΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΑΜΜΑΚΤΙΚΗ ΟΔΟ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ Αναστάσιος Γερμενής	11
• ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΜΕΣΑΓΓΕΙΑΚΗ C3 ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ Κωνσταντίνος Δέλτας	13
• ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ Γρηγόριος Μυσερλής	14
• ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ Μαρία Κανάριου	16
• ΓΡΕΒΕΝΑ: Ο ΤΕΛΕΥΤΑΙΟΣ ΠΑΡΑΔΕΙΣΟΣ Ευαγγελία Τσουκαλά	20
• ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΣΕΛ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ Δημήτρης Μπούμπας	21
• ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ IgA ΣΝ. Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ IgA ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ Δημήτριος Κιρμιζής	25
• ΑΝΟΣΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ IgA ΣΝ Μαρία Στάμου	29
• ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΕΣΤΙΑΚΗ ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ Κωνσταντίνος Κολλιός	33
• ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΕΣΤΙΑΚΗ ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ Μαρία Καλιεντζίδου	39
• ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΕΣΤΙΑΚΗ ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ Σπυρίδων Κατσούδας	47
• ΑΝΟΣΟΓΕΝΕΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ Μαρία Σπυροπούλου - Βλάχου	49

<ul style="list-style-type: none"> ● ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ Αικατερίνη Ταράση..... 	52
<ul style="list-style-type: none"> ● ΠΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ ΣΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ Κωνσταντίνος Φουρτούνας 	56
<ul style="list-style-type: none"> ● ΑΝΟΣΟΠΕΝΙΚΕΣ ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΕΣ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ Ευστάθιος Κουλουρίδης 	59
<ul style="list-style-type: none"> ● ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ - ΠΛΑΣΜΑΘΕΡΑΠΕΙΑ Ιωάννης Καλεβρόσoglou..... 	62
<ul style="list-style-type: none"> ● (ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ) ΑΠΟ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΟΥ ΚΛΑΣΜΑΤΟΣ (ΟΧΙ ΜΥΕΛΩΜΑ ΚΑΙ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ) Χρήστος Μπαντής 	66
<ul style="list-style-type: none"> ● ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΑΧΕΩΣ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗΣ ΣΝ Αφροδίτη Αβδελίδου 	72
<ul style="list-style-type: none"> ● ΕΠΑΝΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΝ ΜΕΤΑ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ Βασιλική Ρώμα..... 	74
<ul style="list-style-type: none"> ● ΟΝΑ ΩΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΟΞΕΙΑΣ ΣΝ Κάρμεν Τασιοπούλου..... 	76
<ul style="list-style-type: none"> ● ΟΞΥ ΝΕΦΡΙΤΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ - ΜΕΤΑΛΟΙΜΩΔΗΣ ΣΝ Κυριακή Σταματέλου 	85
<ul style="list-style-type: none"> ● ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΩΔΗΣ ΣΝ Μαρία Καλαντζή..... 	86
<ul style="list-style-type: none"> ● ΝΟΣΟΣ ΛΕΠΤΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ Μάνθος Δαρδαμάνης 	88
<ul style="list-style-type: none"> ● ΑΝΟΣΟΤΑΚΤΟΕΙΔΗΣ ΚΑΙ ΙΝΙΔΟΕΙΔΗΣ ΣΝ Γρηγόριος Δήμας 	93
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΡΟΕΔΡΩΝ - ΟΜΙΛΗΤΩΝ	98
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	101
ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΑ ΓΡΕΒΕΝΑ	102



ΕΛΛΗΝΙΚΟ
ΚΟΛΛΕΓΙΟ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ
& ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

E.K.O.N.Y.

Πρόσκληση

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Το Ελληνικό Κολλέγιο Νεφρολογίας και Υπέρτασης (Ε.ΚΟ.Ν.Υ), σε συνεργασία με την Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας, στο πλαίσιο του προγράμματος της Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης, διοργανώνει το 18^ο Σεμινάριο με θέμα «**Ανοσολογικά προβλήματα στη νεφρολογία**», στη Βασιλίτσα Γρεβενών (ξενοδοχείο Casa La Mundi), 2 - 4 Μαρτίου 2012.

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

Σας προσκαλούμε να λάβετε μέρος στο Σεμινάριο και να συμμετάσχετε ενεργά σε μια δημιουργική ανταλλαγή απόψεων. Με τον τρόπο αυτόν, πιστεύουμε ότι το Σεμινάριο θα έχει την αντίστοιχη επιτυχία προηγούμενων εκδηλώσεων του Ε.ΚΟ.Ν.Υ. Παράλληλα με το επιστημονικό πρόγραμμα θα έχουμε την ευκαιρία να γνωρίσουμε και τις ομορφιές των Γρεβενών.

Ο Πρόεδρος του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Γεώργιος Βέργουλας

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Παρασκευή 2 Μαρτίου 2012

- 17:00-18:20** **Εγγραφές - Προσέλευση**
- 18:20-19:15** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Ανοσολογική προσέγγιση στη Διάγνωση των Σπειραματοπαθειών
Προεδρείο: **Α. Αγραφιώτης, Δ. Χατζηγιαννακός**
Ομιλητές:
Δ. Μπαχαράκη: Ανοσο-παθογένεια των σπειραματοπαθειών
Γ. Καραγιαννοπούλου: Ανοσοφθορισμός - Ανοσοϊστοχημία
Συζήτηση
- 18:20-18:40**
18:40-19:00
19:00-19:15
- 19:15-20:10** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Νεφρικά νοσήματα από Δυσλειτουργία της εναλλακτικής οδού του Συμπληρώματος
Προεδρείο: **Α. Πιερίδης, Μ. Χατζητυλιανού**
Α. Γερμενής: Νεφρικά νοσήματα συνδεδεμένα με την εναλλακτική οδό του Συμπληρώματος
Κ. Δέλλας: Οικογενής μεσαγγειακή C₃ Νεφρίτιδα
Συζήτηση
- 19:15-19:35**
19:35-19:55
19:55-20:10
- 20:10-20:20** **Διάλειμμα**
- 20:20-20:50** **Διάλεξη**
Θεραπευτικά σχήματα ανοσοκαταστολής και λοιμώξεις μετά τη νεφρική μεταμόσχευση
Προεδρείο: **Ε. Ψημένου, Τ. Νάτσε**
Ομιλητής: **Γ. Μυσερλής**
- 20:50-21:20** **Διάλεξη**
Εμβολιασμός σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
Προεδρείο: **Α. Διαμαντόπουλος, Χ. Κορώνης**
Ομιλήτρια: **Μ. Κανάρη**
- 21:20-21:30** **Χαιρετισμοί επισήμων - Εναρκτήρια Τελετή**
Προεδρείο: **Γ. Βέργουλας, Α. Αβδελίδου**
- 21:30-22:00** **Διάλεξη**
Γρεβνά: ο τελευταίος παράδεισος
Προεδρείο: **Γ. Βέργουλας, Α. Αβδελίδου**
Ομιλήτρια: **Ε. Τσουκαλά**
- 22:00** **Δεξίωση**

Σάββατο 3 Μαρτίου 2012

- 09:00-09:30** **Διάλεξη**
Νεφρίτιδα ΣΕΛ - Θεραπευτικές εξελίξεις
Προεδρείο: **Π. Ζηρογιάννης, Δ. Βλαχάκος**
Ομιλητής: **Δ. Μπούμπας**
- 09:30-10:45** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Παθογένεια και θεραπεία IgA σπειραματονεφρίτιδας
Προεδρείο: **Ν. Νικολακάκης, Α. Σιούλης**
Ομιλητές:
Δ. Κιρμιζής: Κλινική παρουσίαση IgA ΣΝ. Η γενετική βάση της IgA νεφροπάθειας
Μ. Στάμου: Ανοσογενετική παθογένεια και θεραπεία IgA ΣΝ
Συζήτηση
- 09:30-09:50**
09:50-10:30
10:30-10:45

- 10:45-12:00** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Οικογενής, πρωτοπαθής και δευτεροπαθής ΕΤΣΚ
 Προεδρείο: **Στεργ. Καπούλας, Ι. Στεφανίδης**
 Ομιλητές:
Κ. Κολλιάς: Οικογενής ΕΤΣΚ
Μ. Καλιεντζίδου: Πρωτοπαθής ΕΤΣΚ
Σ. Κατσούδας: Δευτεροπαθής ΕΤΣΚ
Συζήτηση
- 10:45-11:05**
11:05-11:25
11:25-11:45
11:45-12:00
- 12:00-12:15** **Διάλειμμα**
- 12:15-13:30** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Μεταμόσχευση νεφρού από τη σκοπιά της Ανοσολογίας
 Προεδρείο: **Μ. Βάρλα-Λευθεριώτη, Π. Ανάσας**
 Ομιλητές:
Μ. Σπυροπούλου - Βλάχου: Ανοσογενετικά συστήματα στη μεταμόσχευση νεφρού
Α. Ταράσι: Μηχανισμοί απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος.
 Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας
Κ. Φουρτούνας: Πορεία και προοπτικές της ανοσοκαταστολής
 στη μεταμόσχευση νεφρού
Συζήτηση
- 12:15-12:35**
12:35-12:55
12:55-13:15
13:15-13:30
- 13:30-15:30** **Έκτακτη Γενική Συνέλευση**
- 15:30-16:30** **Ελαφρύ Γεύμα**
- 16:30-17:00** **Διάλεξη**
Ανοσοπενικές αγγειίτιδες: Διάγνωση, Διαφορική Διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση
 Προεδρείο: **Π. Μπούρα, Χρ. Χατζηδημητρίου**
 Ομιλητές: **Ε. Κουλουρίδης**
- 17:00-17:30** **Διάλεξη**
Πλασμαφαίρεση - Πλασμαθεραπεία
 Προεδρείο: **Δ. Γρέκας, Ε. Γράψα**
 Ομιλητές: **Ι. Καλεβρόσγλου**
- 17:30-17:45** **Διάλειμμα**
- 17:45-19:20** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Διερεύνηση πιθανής σπειραματονεφρίτιδας στο νεφρολογικό ιατρείο
 Προεδρείο: **Α. Δημητριάδης, Π. Κουκούδης**
 Ομιλητές:
Χ. Μπαντής: (Ιδιοπαθής) ΣΝ από εναπόθεση μονοκλωνικού κλάσματος (Οχι Μυέλωμα και Αμυλοείδωση)
Α. Αβδελίδου: Διαφορική Διάγνωση ταχέως εξελισσόμενης ΣΝ
Β. Ρώμα: Επανεμφάνιση ΣΝ μετά τη νεφρική μεταμόσχευση
Κ. Τασιοπούλου: ΟΝΑ ως αποτέλεσμα οξείας ΣΝ
Συζήτηση
- 17:45-18:05**
18:05-18:25
18:25-18:45
18:45-19:05
19:05-19:20
- 19:20-20:15** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Δευτεροπαθείς σπειραματονεφρίτιδες
 Προεδρείο: **Π. Κουρέτα, Μ. Παζαρλόγλου**
 Ομιλητές:
Κ. Σταματέλου: Οξύ Νεφριτικό Σύνδρομο-Μεταλοιμώδης ΣΝ
Μ. Καλαντζή: Δευτεροπαθής Μεμβρανώδης ΣΝ
Συζήτηση
- 19:20-19:40**
19:40-20:00
20:00-20:15
- 20:15-21:10** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Διάγνωση ΣΝ με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο
 Προεδρείο: **Γ. Καρκαβέλας, Ε. Κανάκης**
 Ομιλητές:
Μ. Δαρδαμάνης: Νόσος λεπτής σπειραματικής μεμβράνης
Γ. Δήμας: Ανοσοτακτοειδής και Ινδοειδής ΣΝ
Συζήτηση
- 20:15-20:35**
20:35-20:55
20:55-21:10
- 21:10-21:25** **Συμπεράσματα - Προοπτικές**
- 21:25** **Αποχαιρετιστήριο Δείπνο**

Περίληψεις

ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΩΝ

Δήμητρα Μπαχαράκη

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

Οι Σπειραματονεφρίτιδες (ΣΝ) αποτελούν ένα σημαντικό αίτιο Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας παγκοσμίως, το τρίτο κατά σειρά μετά τον Σακχαρώδη Διαβήτη και την Αρτηριακή Υπέρταση στον αναπτυγμένο κόσμο. Ανοσολογικοί μηχανισμοί πρωτοστατούν στην παθογένεια και στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και επομένως η ολοένα αυξανόμενη κατανόηση αυτών συντελεί στην εξεύρεση πιο αποτελεσματικών μηχανισμών αναχαίτισης της νεφρικής δυσλειτουργίας. Ο σκοπός της παρουσίασης είναι να παρατεθούν οι στοιχειώδεις αντιδράσεις και τα νεώτερα δεδομένα στην ανοσοπαθογένεια των ΣΝ.

Οι ΣΝ εκδηλώνονται κλινικά με ποκίλα σύνδρομα - Μεμονωμένη Αιματοουρία ή/και Λευκωματοουρία, Νεφριτιδικό σύνδρομο, Νεφρωσικό σύνδρομο, Οξεία και Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, Αρτηριακή Υπέρταση - τα οποία υπαγορεύονται από την υποκείμενη παθολογοανατομική βλάβη, βάσει της οποίας προκύπτουν δύο κυρίως κατηγορίες ΣΝ: Οι μη φλεγμονώδεις (Νόσος Ελαχίστων Αλλοιώσεων, Εστιακή Σπειραματοσκλήρυνση και Μεμβρανώδης ΣΝ) και οι Φλεγμονώδεις (IgA Νεφροπάθεια, Μεταλοιμώδης ΣΝ, Μεμβρανοϋπερπλαστική και Ταχέως Εξελισσόμενη). Η ανοσολογική βλάβη συνδέεται με την τοπογραφία σχηματισμού των ανοσοσυμπλεγμάτων λόγω της δομής του σπειράματος, πχ υποεπιθηλιακές εναποθέσεις δεν έρχονται σε επαφή με τα φλεγμονώδη κύτταρα του αίματος λόγω παρεμβολής της βασικής μεμβράνης και της μονόδρομηςφοράς του πρόουρου.

Η απώλεια της ικανότητας του ανοσιακού συστήματος να αναγνωρίζει «το ίδιο» από το «μη ίδιο», δηλαδή η απώλεια της «ανοχής του εαυτού» κατέχει κυρίαρχη θέση στην παθογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων. Η ρήξη της ανοχής είναι δυνατόν να προκύψει από ενδογενή αίτια (πολυμορφισμοί των μορίων ιστοσυμβατότητας, του συμπληρώματος, των Toll-like Receptors, των ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων και κυτταροκινών) ή/και εξωγενή αίτια (λοιμώξεις από βακτήρια, ιούς, έκθεση σε χημικούς παράγοντες και φάρμακα). Κεντρικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση διαδραματίζει μια υποομάδα των Τ λεμφοκυττάρων (Τλ), τα Τ βοηθητικά (Th - T helpers CD4 θετικά), τα οποία αναλόγως του περιβάλλοντος των κυτταροκινών και του μικροβιακού παράγοντα, θα διαφοροποιηθούν στις υποομάδες Th1 και Th2, αφού αναγνωριστούν αντιγόνο από τα «αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα» (μακροφάγα και δένδριτικά κύτταρα) μέσω του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας και ειδικών συνδιεγερτικών μορίων. Τα κύτταρα Th1 παράγουν IFN γ, IL-2 και TNFα και μέσω αυτών ενεργοποιούν μακροφάγα, επάγουν αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας και διεγείρουν τα Βλ στην παραγωγή αντισωμάτων που συνδέουν το συμπλήρωμα, με στόχο την οψωνοποίηση και την φαγοκυττάρωση (παιλιότερα αποκαλούμενος δρόμος «κυτταρικής ανοσίας»). Τα Th2 κύτταρα εκκρίνουν τις κυτταροκίνες IL-4, IL-5, IL-10 και IL-13, προάγοντας την παραγωγή αντισωμάτων IgG τα οποία δεν συνδέουν συμπλήρωμα και IgE (δρόμος «χυμικής ανοσίας»). Προσφάτως γίνεται λόγος για τα κύτταρα Τ ρυθμιστικά με ρόλο ανοσοεπιτήρησης και Th17 τα οποία είναι πρόξενοι ανοσολογικής βλάβης.

Στην «χυμική» ανοσία σχηματίζονται ανοσοσυμπλέγματα έναντι ενδογενών νεφρικών αντιγόνων ή εξωγενών, τα οποία είτε σχηματίζονται «in situ» είτε παγιδεύονται στο σπείραμα. Ενεργοποιείται στην συνέχεια ανοσολογική βλάβη μέσω του συμπληρώματος, της έκκρισης κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων και προσέλκυσης φλεγμονωδών κυττάρων (IgA N, Μεμβρανώδης ΣΝ). Από την άλλη πλευρά στις φλεγμονώδεις ΣΝ (με Μπνοειδείς σχηματισμούς και Μεμβρανοϋπερπλαστική ΣΝ) η κυτταρική ανοσία διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο. Οι δύο ανοσολογικοί δρόμοι αλληλοεπιπλέκονται και διαδραματίζουν συγκεκριμένο ρόλο στην πορεία μίας ΣΝ.

Θα γίνει αναφορά και σε νεώτερες γνώσεις ανοσοπαθογένειας όπως ο ρόλος της ενδοκυττάριας μεταβίβασης σήματος μέσω mTOR και STAT3, του NFκB, των δενδριτικών κυττάρων του νεφρού, του ενδοπλασματικού δικτύου καθώς και του υποδοχέα της βιταμίνης D.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) An Update On Glomerulopathies- Etiology and Pathogenesis. Edited by Sharma S. Prabhakar. Published by In Tech 2011
- 2) S-L Yu, W-P Kuan, C-K Wong, EK. Li, L-S Tam. Immunopathological Roles of Cytokines, Chemokines, Signaling Molecules and Pattern-Recognition Receptors in Systemic Lupus Erythematosus. Review Article. Clinical and Developmental immunology 2012 , Article ID 715190, 14 pages
- 3) AWS de Souza, DM Junior, JAP Araujo, TTT Catelan, W de Melo Cruvinel, LEC Andrade, NP da Silva. Immune System- Part III. The delicate balance of the immune system between tolerance and autoimmunity. Review Article. Bras J Rheumatol 2010; 50 (6): 665-94.

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ ΑΠΟ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

Αναστάσιος Ε. Γερμελής

Καθηγητής - Διευθυντής, Εργαστήριο Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας,
Τμήμα Ιατρικής - Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ορισμένα νεφρικά νοσήματα χαρακτηρίζονται από γενετικές και επίκτητες διαταραχές, που επηρεάζουν αρνητικά τη ρύθμιση της εναλλακτικής οδού, στόχος της οποίας είναι ο περιορισμός της ενεργοποίησης του συμπληρώματος στην προστατευτική για τον οργανισμό δράση της και η διάσωση των ιδίων κυττάρων από τις δυσμενείς συνέπειες της ανεξέλεγκτης εξέλιξής της. Στα νοσήματα αυτά περιλαμβάνονται αφενός το άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) και αφετέρου η νόσος των πυκνών εναποθέσεων (dense deposit disease, DDD) ή μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα τύπου II (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN II), καθώς και η πρόσφατα αναγνωρισμένη ομάδα των λεγομένων C3-σπειραματοπαθειών. Σ' αυτή την τελευταία ομάδα κατατάσσονται MPGNs, κοινό χαρακτηριστικό των οποίων είναι η παρουσία μεμονωμένων εναποθέσεων C3, χωρίς δηλαδή ταυτόχρονη εναπόθεση IgG. Ορισμένες από τις C3-σπειραματοπάθειες έχουν τα τυπικά ιστοπαθολογικά ευρήματα της MPGN I, ενώ σε άλλες η μεσαγγειακή και επιμεμβρανική εναπόθεση του C3 δεν συνοδεύεται από τη χαρακτηριστική υπερπλασία του μεσαγγείου. Αντίθετα, η εναπόθεση του C3 είναι λιγότερο εκσεσημασμένη στο aHUS, όπου οι βλάβες εντοπίζονται στο ενδοθήλιο των διαλοβιδιακών αρτηριών και των νεφρικών αρτηριολίων, με αποτέλεσμα την υπερπλασία του τοιχώματός τους, τη θρόμβωσή τους και, τελικά, την αποκόλληση του ενδοθηλίου από τη βασική μεμβράνη του σπειράματος και τη ρίκνωση του τελευταίου.

Στις γενετικές αλλαγές που χαρακτηρίζουν όλα αυτά τα νοσήματα, συγκαταλέγονται: (α) μεταλλάξεις απώλειας της λειτουργικότητας (loss-of-function mutations) των γονιδίων των ρυθμιστικών παραγόντων της εναλλακτικής οδού H και I, καθώς και της ρυθμιστικής μεμβρανικής πρωτεΐνης MCP (CD46), (β) αναδιατάξεις της εξαιρετικά δυναμικής γενωμικής περιοχής του γονιδιακού συμπλέγματος των ρυθμιστών της ενεργοποίησης του συμπληρώματος [regulator of complement activation (RCA) gene cluster] επί του χρωμοσώματος 1q32, οι οποίες γειτνιάζουν με το γονίδιο *CFH* και κωδικοποιούν τις πέντε σχετιζόμενες με τον παράγοντα H πρωτεΐνες CFHR1-5, και (γ) μεταλλάξεις αύξησης της λειτουργικότητας (gain-of-function mutations) των γονιδίων των παραγόντων C3 και B. Ανάλογες γενετικές διαταραχές των παραγόντων της εναλλακτικής οδού έχει παρατηρηθεί ότι συνοδεύουν τη γεροντική εκφύλιση της ωχράς κηλίδος και την επίκτητη μερική λιποδυστροφία, καταστάσεις που, σε άλλοτε άλλο βαθμό, συνυπάρχουν ή επιπλέκουν τα παραπάνω νεφρικά νοσήματα. Οι επίκτητες διαταραχές της εναλλακτικής οδού που παρατηρούνται στα νεφρικά νοσήματα, συνίστανται κατ' αρχήν στην παρουσία του C3-νεφρικού παράγοντα (C3NeF), η οποία χαρακτηρίζει κυρίως τη DDD. Ο C3NeF είναι αυτοαντίσωμα, που δεσμεύεται με την εναλλακτική κομβερτάση του C3 (C3bBb) και παρεμποδίζει τη διάσπασή της. Δευτερευόντως, αυτοαντισώματα έναντι των παραγόντων B, H και I ανιχνεύονται, επίσης, συνηθέστερα στο aHUS. Κοινό αποτέλεσμα της παρουσίας όλων αυτών των γενετικών και επίκτητων διαταραχών είναι η απώλεια της προστατευτικής για τα κύτταρα του οργανισμού φυσιολογικής ρύθμισης και η, ως εξ αυτής, ανεξέλεγκτη λειτουργία της εναλλακτικής οδού, που καταλήγει στην ανάπτυξη των εκάστοτε ιστικών βλαβών.

Το μεγάλο εύρος του φαινοτυπικού παθολογικού και νοσολογικού φάσματος, που εκδηλώνεται ως συνέπεια αυτού του κοινού παθογενετικού μηχανισμού, φαίνεται ότι σχετίζεται με τη διαφορετική ιστική έκφραση των γενετικά αλλοιωμένων ρυθμιστικών παραγόντων της εναλλακτικής οδού, με τη συρροή των γενετικών βλαβών και τη συνύπαρξή τους με την παρουσία αυτοαντισωμάτων, αλλά και με τις περιοχές των πρωτεϊνών που επηρεάζονται από τις αντίστοιχες γενετικές αλλαγές (περιοχές σύνδεσης με την κυτταρική μεμβράνη ή περιοχές

που ευθύνονται για τη ρυθμιστική δράση). Η αποκάλυψη, πάντως, της δυσλειτουργίας της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος ως του υποκείμενου παθογενετικού μηχανισμού όλων αυτών των φαινοτυπικά ετερογενών νοσημάτων, έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη βιολογικών φαρμάκων που ανταγωνίζονται την ενεργοποίησή του, σε διάφορα στάδιά της, η δοκιμαστική χρήση των οποίων έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ, ΜΕΣΑΓΓΕΙΑΚΗ C3 ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΑ, ΛΟΓΩ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ *CFHR5* ΣΕ 136 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΠΟ 21 ΚΥΠΡΙΑΚΕΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΕΣ

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΣΕ 12 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Κωνσταντίνος Δέλτας¹, Κωνσταντίνος Βοσκαρίδης¹, Γιάννης Αθανασίου²,
Γεώργιος Κυριακίδης³, Μιχάλης Ζαβρός², Άλκης Πιερίδης⁴

1. Κέντρο Ερευνών Μοριακής Ιατρικής και Εργαστήριο Μοριακής και Ιατρικής Γενετικής, Τμήμα Βιολογικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Κύπρου
2. Τμήμα Νεφρολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας
3. Παρασκευαϊδείο Μεταμοσχευτικό και Χειρουργικό Κέντρο, Λευκωσία
4. Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Λευκωσία, Κύπρος

Το 2009 έγινε για πρώτη φορά η αναγνώριση μιας κλινικής οντότητας που χαρακτηριζόταν από κληρονομική μεμονωμένη μεσαγγειακή C3 σπειραματοπάθεια που οφειλόταν σε μετάλλαξη στο γονίδιο *CFHR5*, που εμπλέκεται στη ρύθμιση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος (Gale et al, *Lancet* 2010, Athanasiou et al, *Clin J Am Soc Nephrol* 2011). Αυτό επέτρεψε την αναδρομική και προοπτική διάγνωση μεγάλου αριθμού ασθενών οι οποίοι προηγουμένως παρέμεναν αδιάγνωστοι ως αζωταιμικοί ασθενείς που παρουσίασαν μικροαιματοουρία και προοδευτική χρόνια νεφρική ανεπάρκεια καθώς και/ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

Έχουμε συμπληρώσει μια λεπτομερή μελέτη 136 ασθενών στους οποίους εντοπίσαμε μια συγκεκριμένη μετάλλαξη του γονιδίου *CFHR5* (68 άνδρες και 68 γυναίκες) από 21 ελληνοκυπριακές οικογένειες. Όλοι οι ασθενείς φέρουν μια ιδρυτική μετάλλαξη που είναι διπλασιασμός των εξωνίων 2-3. Το 90% των φορέων παρουσιάστηκε με ιστορικό μικροαιματοουρίας. 24 ασθενείς δήλωσαν επίσης επεισόδια μακροσκοπικής αιματοουρίας στην παρουσία πυρετικών καταστάσεων αλλά ιδιαίτερως μετά από λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Αυτά τα επεισόδια εμφανίζονται να είναι πολύ διακριτά και χαρακτηρίζουν την απώλεια νεφρικής λειτουργίας σε μεταγενέστερο στάδιο στη ζωή τους. Μετά την ηλικία των 50 ετών, 30 από του 61 φορείς ανέπτυξαν πρωτεϊνουρία που τους προδιέθεσε σε χρόνια νεφρική νόσο, κυρίως οι άρρενες (24 άνδρες, 6 γυναίκες, $p < 0,001$). Τελικό στάδιο νεφροπάθειας αναπτύχθηκε σε 19 φορείς της μετάλλαξης, 16 άνδρες και 3 γυναίκες, ενώ η ανάλυση επιβίωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά Kaplan-Meier, επιβεβαίωσε την πολύ μεγαλύτερη προδιάθεση των ανδρών, $p < 0.0023$.

Ανάμεσα στους 19 ασθενείς που ανέπτυξαν τελικό στάδιο νεφροπάθειας (13 είναι εν ζωή), οι 12 δέχθηκαν 14 νεφρικά μόσχευμα κατά την περίοδο 1987-2009 με εξαιρετικά αποτελέσματα. Δύο ασθενείς δέχθηκαν και δεύτερο μόσχευμα. 9 ασθενείς διατελούν καλά, 1-23 χρόνια αργότερα σε τριπλό σχήμα ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Αναδρομικά διαπιστώνουμε ότι δύο ασθενείς δέχθηκαν μόσχευμα από τη μητέρα τους η οποία επίσης ήταν φορέας της μετάλλαξης, αλλά είχε μόνο μικροσκοπική αιματοουρία κατά την περίοδο της μεταμόσχευσης. Αυτή η δωρεά νεφρού δεν φάνηκε να επηρέασε τη λειτουργία του νεφρού της μητέρας. Επτά άλλοι ασθενείς προχώρησαν σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

Η αναγνώριση αυτής της νέας οικογενούς νεφροπάθειας λόγω μεταλλάξεων στο *CFHR5*, ανοίγει καινούργιους ορίζοντες αναφορικά με τη διάγνωση με μεθόδους μοριακής γενετικής, επιτρέπει καινούργιους και πολύ ενδιαφέροντες συσχετισμούς παθοφυσιολογικής φύσης και υπόσχεται καλύτερες και πιο αποτελεσματικές θεραπείες στο μέλλον.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Γρηγόριος Ε. Μυσερλής

Νεφρολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων Α.Π.Θ.,
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Οι στόχοι της σύγχρονης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα δεν περιορίζονται πλέον στον έλεγχο των επεισοδίων οξείας απόρριψης του μοσχεύματος, αλλά περιλαμβάνουν την μείωση της νεφροτοξικότητας, την ελάττωση των μεταβολικών διαταραχών, την μείωση της πιθανότητας κακοήθειας καθώς επίσης και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου των λοιμώξεων. Η πρόοδος που έχει γίνει τα τελευταία χρόνια όσον αφορά την ανοσοκαταστολή ήταν πραγματικά σημαντική. Για σχεδόν δύο δεκαετίες, οι αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους) ήταν ο κορμός της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Ωστόσο, η νεφροτοξικότητα και η νευροτοξικότητα των παραγόντων αυτών περιορίζει σημαντικά το θεραπευτικό τους φάσμα. Η ραπαμυκίνη και το εβερόλιμους αποτελούν τα νεώτερα ανοσοκατασταλτικά με μηχανισμό δράσης που είναι διαφορετικός από εκείνον των αναστολέων της καλσινευρίνης¹. Το Mycophenolate Mofetil (MMF) και το νατριούχο άλας του μυκοφαινολικού οξέως (EC-MPS) έχουν αναδειχθεί ως εναλλακτικές λύσεις της αζαθειοπρίνης (AZA), λόγω της μικρότερης επίπτωσής τους στην ερυθροποίηση και μυελοπαραγωγή, σε σύγκριση με την αζαθειοπρίνη²⁻⁵. Τέλος, τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2 (basiliximab και daclizumab) αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των ενεργοποιημένων, και όχι των αδρανών, Τ-λεμφοκυττάρων⁶ και ασκούν έτσι εκλεκτική ανοσοκαταστολή με λιγότερες παρενέργειες σε σύγκριση με την αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG).

Πολλά από τα νέα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος διαθέτουν *in vitro* δραστηριότητα έναντι συγκεκριμένων παθογόνων μικροοργανισμών, ενισχύουν τη δράση διαφόρων αντιμικροβιακών παραγόντων, ή παρουσιάζουν χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις με αντιμικροβιακούς παράγοντες. Τα MMF και EC-MPS μπορεί να ασκούν προστατευτική δράση έναντι της *Pneumocystis carinii*. Οι δύο αυτοί παράγοντες ενισχύουν επίσης τη δράση της γκαναικλοβίρης και παρουσιάζουν έντονη αντι-ική δράση κατά του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1). Οι υψηλές όμως δόσεις του MMF έχουν συσχετιστεί με αύξηση της συχνότητας της εν τω βάθει λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Η επίπτωση της λοίμωξης από τον ιό του απλού έρπητα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν MMF και σε όσους έλαβαν AZA⁷⁻⁹. Σε μια αναδρομική ωστόσο μελέτη παιδιατρικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος η χρήση MMF συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό λοίμωξης ιού ανεμευλογιάς-ζωστήρα ($P = 0.026$)¹⁰. Η Rapamycin παρουσιάζει ισχυρή *in vitro* μυκητοκτόνο δράση έναντι του *Cryptococcus neoformans* και έναντι αρκετών παθογόνων μυκήτων σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό αν η ανοσοκατασταλτική δράση της σε λήπτες μοσχευμάτων ξεπερνά την αντιμυκητιασική δράση της. Οι περισσότερες μελέτες των mTOR inhibitors (rapamycin και everolimus) έχουν γίνει σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη. Η χρήση των παραγόντων αυτών έχει συσχετισθεί με μείωση της συχνότητας εμφάνισης οξείας απόρριψης χωρίς τον επιπλέον κίνδυνο της CMV λοίμωξης¹¹⁻¹⁵. Αξίζει να σημειωθεί ότι το everolimus έχει ισχυρή ανασταλτική δράση σε λεμφοϋπερπλαστική νόσο μετά τη μεταμόσχευση προκαλούμενη από τον ιό Epstein-Barr¹⁶. Σε 3 τυχαίοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με ειδικό φάρμακο μελέτες, η αποτελεσματικότητα του basiliximab σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος δεν διέφερε από εκείνη του ειδικού φαρμάκου^{17,18}. Η αποτελεσματικότητα του daclizumab έχει αξιολογηθεί σε 2 τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Μια αμερικανική μελέτη¹⁹ βρήκε συγκρίσιμα ποσοστά της CMV νόσου, ενώ μια ευρωπαϊκή μελέτη²⁰ σημείωσε μικρότερη συχνότητα εμφάνισης της CMV νόσου σε σύγκριση με τον ATG. Οι μελέτες που τεκμηριώνουν την επανεμφάνιση HCV λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν daclizumab απέφεραν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Δύο μελέτες ασθενών με ηπατική μεταμόσχευση απέτυχαν να δείξουν κάποια επίπτωση του daclizumab στην επανεμφάνιση της λοίμωξης HCV^{21,22}, ενώ σε άλλες έχει αναφερθεί υψηλότερο ποσοστό υποτροπών σε λήπτες ηπατικού μοσχεύματος που έλαβαν daclizumab^{23,24}.

Συμπερασματικά, η αναγνώριση των μοναδικών χαρακτηριστικών των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μαζί με το εξελισσόμενο φάσμα των ευκαιριακών λοιμώξεων (όπως αυτές εκδηλώνονται σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα μετά τη μεταμόσχευση) συνεισφέρουνσημαντικά στη διαφορική διάγνωση, την αντιμετώπιση, και την προφύλαξη των λοιμώξεων στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Halloran PF. Sirolimus and cyclosporin for renal transplantation. *Lancet* 2000; 356:179-80.
2. Allison AC, Eugui EM. The design and development of an immunosuppressive drug, mycophenolate mofetil. *Springer Semin Immunopathol* 1993; 14:353-80.
3. Ensley RD, Bristow MR, Olsen SL, et al. The use of mycophenolate mofetil (RS-61443) in human heart transplant recipients. *Transplantation* 1993; 56:75-82.
4. Taylor DO, Ensley RD, Olsen SL, Dunn D, Renlund DG. Mycophenolate mofetil (RS-61443): preclinical, clinical, and three-year experience in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 571-82.
5. Renlund DG, Gopinathan SK, Kfoury AG, Taylor DO. Mycophenolate mofetil (MMF) in heart transplantation: rejection prevention and treatment. *Clin Transplant* 1996; 10:136-9.
6. Morris RE. Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Kidney Int Suppl* 1996; 53:S26-38.
7. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. *Transplantation* 1999; 68:391-6.
8. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61:1029-37.
9. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:296-303.
10. Rothwell WS, Gloor JM, Morgenstern BZ, Milliner DS. Disseminated varicella infection in pediatric renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Transplantation* 1999; 68:158-61.
11. Kreis H, Cisterne JM, Land W, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 69: 1252-60.
12. MacDonald AS. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 2001; 71:271-80.
13. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 2000; 356:194-202.
14. Groth CG, Backman L, Morales JM, et al. Sirolimus (rapamycin)- based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and differential toxicity compared to cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999; 67: 1036-42.
15. Chang GJ, Mahanty HD, Quan D, et al. Experience with the use of sirolimus in liver transplantation-use in patients for whom calcineurin inhibitors are contraindicated. *Liver Transpl* 2000; 6:734-40.
16. Majewski M, Korecka M, Kossev P, et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus transformed B lymphocytes in vitro and in vivo: a potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:4285-90.
17. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Souillou JP. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 1997; 350:1193-8.
18. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation* 1999; 67:276-84.
19. Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson JR. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. Daclizumab Double Therapy Study Group. *Transplantation* 1999; 67:110-5.
20. Vincenti F, Kirkman R, Light S, et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 161-5.
21. Heffron TG, Smallwood GA, De Vera ME, Davis L, Martinez E, Stieber AC. Daclizumab induction in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33:1527.
22. Kato T, Neff G, Montalbano M, et al. Steroid-free induction with tacrolimus and daclizumab in liver transplant recipients with hepatitis C: a preliminary report of a prospective randomized trial [abstract]. *Am J Transpl* 2001; 1:179.
23. Marino G, Rustgi VK, Marroquin CE, et al. Early recurrence of hepatitis C after liver transplantation with daclizumab induction [abstract]. *Am J Transpl* 2001; 1:158.
24. Nelson DR, Soldevila-Pico C, Reed A, et al. Anti-interleukin-2 receptor therapy in combination with mycophenolate mofetil is associated with more severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7:1064-70.

Μαρία Γ. Κανάρου

Παιδίατρος - Ανοσολόγος Συντονίστρια Διευθύντρια Τμήματος Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας, Ειδικό Κέντρο & Κέντρο Αναφοράς για Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες - Παιδιατρική Ανοσολογία, Νοσοκομείο Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», Αθήνα

Εμβόλια και ο ρόλος τους

Ο ανθρώπινος οργανισμός, όπως και κάθε οργανισμός αναπτύσσει αμυντικούς μηχανισμούς προστασίας ενάντια σε παθογόνα γι' αυτόν στοιχεία. Το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα, το πιο εξελιγμένο αμυντικό σύστημα, αναγνωρίζει συγκεκριμένες ουσίες στους επιτιθέμενους μικροοργανισμούς, τα αντιγόνα, τα οποία περιορίζει και εξουδετερώνει. Αυτό επιτυγχάνεται με πολύπλοκους μηχανισμούς πρόσληψης, επεξεργασίας και αναγνώρισης των αντιγόνων, ώστε να ενεργοποιηθούν τα πρώτης γραμμής και τα ειδικά δραστικά κύτταρα και να παραχθούν οι κατάλληλες μη ειδικές ή ειδικές ουσίες (πρωτεΐνες συμπληρώματος, χημειοκίνες, κυτταροκίνες, αντισώματα) για την αντιμετώπιση του όποιου παθογόνου.

Οι εμβολιασμοί, ως μέσο προφύλαξης από λοιμώδη νοσήματα, είναι από τις πιο αποτελεσματικές μεθόδους ελέγχου των νόσων του ανθρώπου. Οι πρώτοι εμβολιασμοί μιμήθηκαν τη φυσική λοίμωξη. Κατά την αρχική πρακτική του εμβολιασμού, ο Jenner και ο Pasteur δεν είχαν γνώση των ανοσοπαντήσεων και των προστατευτικών μηχανισμών. Όμως, η γνώση των ανοσολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην επίτευξη επιτυχημένων εμβολιασμών, έχει κλινική σημασία και όχι απλώς θεωρητικό ενδιαφέρον. Βοηθάει το γιατρό στο να χρησιμοποιεί σωστά τα εμβόλια και να επιτυγχάνει την καλύτερη ανοσιακή απάντηση τροποποιώντας τη λοίμωξη, ώστε να μην εκδηλωθεί νόσος. Ο δε σχεδιασμός των εμβολίων αποσκοπεί στην επιτυχή προστασία έναντι συγκεκριμένων λοιμώξεων ήδη πριν από την ηλικία, στην οποία το νήπιο, ή γενικότερα το άτομο, κινδυνεύει να νοσήσει από αυτές.

Οι γνώσεις των σταδίων από την πρόσληψη του αντιγόνου μέχρι το τελικό δραστικό ανοσοϊκανό προϊόν τροποποιεί και εξελίσσει την καθημερινή πρακτική, έτσι ώστε να προσβλέπουμε σε εξαφάνιση λοιμωδών νοσημάτων και θεραπεία άλλων. Με τις προόδους της βιοτεχνολογίας έχουμε μεταβεί από την εποχή των εμβολίων με τους εξασθενημένους ή νεκρούς μικροοργανισμούς ή τα σχετικά "ακατέργαστα" τοξοειδή, σε εκείνη των μοριακά καθορισμένων προϊόντων. Επιπλέον αναμένεται, στα ήδη αποδεδειγμένα προφυλλάσσοντα από νόσους εμβόλια, να προστεθούν νέα με θεραπευτικές εφαρμογές. Από τους πολλούς παράγοντες που επηρεάζουν τη δημιουργία ενός επιτυχημένου εμβολίου, είναι αδιευκρίνιστο ποιός είναι ο πρωτεύων και καθοριστικός. Είναι η επιλογή του κατάλληλου προστατευτικού αντιγόνου; Είναι η οδός εισόδου του αντιγόνου, η δόση, το σχήμα ανοσοποίησης, οι βοηθητικές - ενισχυτικές ουσίες - φορείς του αντιγόνου; Είναι, τέλος, ο τρόπος με τον οποίο το ανοσιακό υπόστρωμα του εμβολιαζόμενου θα καθορίσει την επιτυχημένη ή όχι ανοσοαπάντηση στο εμβόλιο;

Από τα πρώτα μελετηθέντα και αξιοποιηθέντα «προϊόντα» του ανοσιακού συστήματος είναι τα αντισώματα και στις γνώσεις μας γι' αυτά στηρίχθηκαν οι επιτυχείς εμβολιασμοί για πολλές δεκαετίες. Η αντισωματική απάντηση του φυσιολογικού ατόμου, ο τύπος των αντισωμάτων που παράγονται στα διάφορα είδη των αντιγόνων, η ηλικία στην οποία ο άνθρωπος είναι ανοσοϊκανός και η παθητική ανοσοπροστασία του νεογνού και του μικρού βρέφους καθόρισαν εν πολλοίς το σχήμα εμβολιασμών.

Τα εμβόλια που χρησιμοποιούνται είναι αποτέλεσμα πολλών διαφορετικών επεξεργασιών των μικροοργανισμών και των αντιγόνων τους. Επιδιώκεται η τροποποίηση της δομής των αντιγόνων, των συνδεδεμένων με αυτά μορίων και του σχήματος των εμβολιασμών, με σκοπό να επιτευχθεί αποτελεσματική ανοσοδιέγερση, σταθερή ανοσοαπάντηση και ανοσολογική μνήμη. Άλλα εμβόλια περιέχουν τροποποιημένα, καταλλήλως επεξεργασμένα, αντιγόνα του

μικροοργανισμού (π.χ. τετάνου, διφθερίτιδας), άλλα συνδυασμό αντιγόνων του βακτηρίου (π.χ. το ακυτταρικό του κοκκύτη), άλλα περιέχουν ολόκληρα νεκρά βακτήρια (π.χ. το ολοκυτταρικό εμβόλιο του κοκκύτη), άλλα περιέχουν εξησθενημένους ζώντες μιμροοργανισμούς (π.χ. εκείνο του Baccille Calmette-Guerin - BCG, π.χ. ιλαράς, πολυομυελίτιδας). Τα "ζώντα εμβόλια" είναι πιο αποτελεσματικά από τα "νεκρά", όμως προσοχή, έχουν περισσότερες παρενέργειες και αντενδείξεις.

Οι εμβολιασμοί αποσκοπούν στην επιτυχή προστασία έναντι συγκεκριμένων νοσημάτων ήδη πριν από την πιθανή ηλικία νόσησης από τα αντίστοιχα νοσήματα ή/και σε συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις. Ακόμη, σημαντικός είναι ο ρόλος τους στο να προστατεύσουν ευπαθείς ομάδες πληθυσμού ή ασθενών από λοιμώξεις, στις οποίες είναι ιδιαίτερος ευάλωτοι.

Ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ) και εμβολιασμοί

Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έχουν αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις από ποικιλία μικροοργανισμών, ιδιαίτερος από τον πνευμονιόκοκκο και τον ιό της ηπατίτιδας Β, για τους οποίους και απαιτείται προστασία (πίνακας). Οι ασθενείς με τελικό στάδιο νεφρικής νόσου, σε σχέση με τους φυσιολογικούς, παρουσιάζουν μειωμένη αντισωματική απάντηση. Ακόμη υπάρχουν μελέτες που δείχνουν επηρεασμένη τη λειτουργία τόσο των Τ λεμφοκυττάρων όσο και των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Για να είναι δε αποτελεσματικό το εμβολιαστικό πρόγραμμα συνιστάται, αφ' ενός να εφαρμόζεται στα αρχικά στάδια της νόσου, ιδιαίτερος αν υπάρχει προοπτική χρόνιας ανοσοκαταστολής ή μεταμόσχευσης και, αφ' ετέρου να λαμβάνονται υπ' όψιν οι ιδιαίτερες της πρωτοπαθούς νόσου και της λοίμωξης από την οποία χρειάζεται προστασία.

Πίνακας: Οδηγίες για εμβολιασμούς σε Ασθενείς με ΧΝΑ ή υπό Αιμοκάθαρση

Εμβόλιο	Συστήνεται	Αντενδείκνυται
Ηπατίτιδας Β	X	
Γρίπης (TIV)	X	
Πνευμονιοκόκκου	X	
Γρίπης (LAIV)		X
	Ανάλογες οδηγίες με εκείνες για το γενικό πληθυσμό, λαμβάνοντας υπ' όψιν τυχόν συνυπάρχουσες καταστάσεις	

Άλλοι εμβολιασμοί

Για τους άλλους ενδεικνυόμενους για το γενικό πληθυσμό εμβολιασμούς δεν υπάρχουν ιδιαίτερες συστάσεις. Δύνανται να γίνουν εκτός εξατομικευμένων περιπτώσεων.

Προσοχή και ιδιαίτερες οδηγίες ισχύουν για τους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς, αφού είναι ακόμη περισσότερο ανοσοκατασταλμένοι συγκρινόμενοι μ' εκείνους με χρόνια νεφροπάθεια, σε ή όχι αιμοκάθαρση. Ιδιαίτερος αναφέρεται η γαστρεντερίτιδα από Rota ιό για την οποία χρειάζεται προστασία με αυξημένη ένδειξη στα νήπια και παιδιά.

Εμβολιασμός έναντι του πνευμονιόκοκκου

Ο εμβολιασμός έναντι του Πνευμονιόκοκκου με 23δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο (PPV23 - Pneumo 23 ή Pneumovax) συνιστάται στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο ή μεταμόσχευση νεφρού, όπως και σ' όλους τους ανοσοκατασταλμένους με αυξημένο κίνδυνο για πνευμονοκοκκική λοίμωξη και τις επιπλοκές της. Σημειώνεται δε, ότι από τις νεφρικές παθήσεις το Νεφρωσικό Σύνδρομο είναι εκείνο με τον περισσότερο κίνδυνο για πνευμονοκοκκικές λοιμώξεις.

Ο εμβολιασμός για κάποιους από τους ασθενείς με ΧΝΑ, όπως και για εκείνους υπό αιμοκάθαρση, είναι λιγότερο αποτελεσματικός συγκρινόμενος με των ανοσοεπαρκούντων ανθρώπων. Στις περιπτώσεις αυτές το εμβολιαστικό σχήμα εξατομικεύεται και για να επιτευχθεί η επιθυμητή προστασία μπορεί να χρειασθούν περισσότερες ή υψηλότερες δόσεις εμβολίου.

Τα αντισώματα που δημιουργούνται μετά το εμβόλιο PPV23 διατηρούνται σε προστατευτικά επίπεδα επί 5ετίας. Όμως, σε παιδιά ≤ 10 χρόνων και στους ασθενείς που παρατηρείται αυξημένη μείωση των επιπέδων των αντισωμάτων, ή είναι υπό ανοσοκαταστολή συνιστάται επανεμβολιασμός στην 3ετία. Παιδιά που έχουν εμβολιαστεί με επταδύναμο συζευγμένο αντιπνευμονοκοκκικό εμβόλιο (PCV7) σε ηλικία μικρότερη των 2 ετών, μπορούν να εμβολιαστούν με PPV23, όταν συμπληρώσουν τα 2 έτη και σε διάστημα ≥ 2 μήνες μετά την τελευταία δόση του PCV7. Αντίστοιχη πρακτική ισχύει για τα νήπια που έχουν εμβολιαστεί με το 11δύναμο ή 13δύναμο συζευγμένων αντί-Ρη εμβόλιο. Ακόμη, υπάρχουν στοιχεία για το ότι ο συνδυασμός του 23δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου με τα συζευγμένα εμβόλια, μπορεί να προσφέρει επιπλέον προστασία.

Εμβολιασμός για την Ηπατίτιδα Β

Ο εμβολιασμός για την Ηπατίτιδα Β συνιστάται για όλους τους νεφροπαθείς τους υποψήφιους για αιμοδιάλυση, πριν το τελικό στάδιο της νεφρικής νόσου. Για τους υπό αιμοκάθαρση και τους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, συνιστάται υψηλότερη ποσότητα εμβολίου ή περισσότερες δόσεις.

Εάν το εμβολιαστικό σχήμα αρχίσει πριν την έναρξη της αιμοκάθαρσης, ο ασθενής θα πρέπει να συμπληρώσει το πρόγραμμα με αυξημένη δοσολογία, ώστε να υπάρχει ικανή ανοσογονικότητα. Η διάρκεια της ανοσοπροστασίας εκτιμάται ότι επιτυγχάνεται στο 75% - 97% όσων λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις και δεν παρατηρούνται σημαντικές HBV λοιμώξεις σ' εκείνους με επίπεδα αντι-HBs αντισωμάτων (Abs) $\geq 10\text{mIU/mL}$.

Σε ασθενείς, στους οποίους χρειάζεται η γνώση της ανοσιακής τους κατάστασης για την περαιτέρω κλινική αντιμετώπιση και αγωγή, συνιστάται εργαστηριακός έλεγχος 1-2 μήνες μετά την ολοκλήρωση του εμβολιαστικού σχήματος, ώστε να εκτιμηθεί η ανοσοπροστασία τους. Σε ασθενείς με τίτλους α-HBs Abs $\leq 10\text{mIU/mL}$ συνιστάται επανεμβολιασμός και επανέλεγχος. Ασθενείς που δεν αναπτύσουν αντισώματα θα πρέπει να ελέγχονται για HbsAg και, εάν το αποτέλεσμα είναι θετικό, θα πρέπει να λάβουν την αντίστοιχη αντι-ική αγωγή και να προφυλαχθούν οι οικείοι. Εάν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό θα πρέπει να θεωρηθούν σοβαρά υποψήφιοι για HBV λοίμωξη, να ενημερωθούν για τις προφυλάξεις, και σε περίπτωση έκθεσης στον ιό χρειάζεται προφύλαξη με ειδική (υπεράνοσο) για HBV γ-σφαιρίνη.

Ακόμη, οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να ελέγχονται ανά έτος και να γίνεται αναμνηστική δόση στην περίπτωση που το αποτέλεσμα των αντι-HBs αντισωμάτων είναι $< 10\text{mIU/mL}$.

Αντιγριπικό Εμβόλιο

Οι ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο ανήκουν σ' εκείνους για τους οποίους χρειάζεται προστασία και από τη γρίπη. Όμως, προσοχή. Συνιστάται το εμβόλιο με ζωντανό αδρανοποιημένο ιό (TIV) - όχι το εμβόλιο με ζωντανό, εξησθημένο ιό (LAIV), το οποίο και αντενδείκνυται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Agrawal S, Gollapudi P, Elahimehr R, Pahl MV, Vaziri ND, Effects of end-stage renal disease and haemodialysis on dendritic cell subsets and basal and LPS-stimulated cytokine production, *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(3):737
2. Ahmed F, Gray D. Immunological memory and protective immunity: Understanding their relation. *Science* 1996, 272:54-60
3. Ballow JE, Cho ME, Austin HA. Immunologic renal diseases. In: *Clinical Immunology - Principles and Practice*, Ed Rich RR, Mosby 2008 p:995-1012

4. Center for Disease Control and Prevention, MMWR, Morbidity and Mortality Weekly Report, Quick Guide /Vol.61 / No 4, <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/adult/mmwr-adult-schedule.pdf>
5. Center for Disease Control and Prevention, Guidelines for Vaccinating Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/CKD_vaccination.pdf
6. Dinits-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK, The use of vaccines in adult patients with renal disease, *Am J Kidney Dis.* 2005;46(6):997.
7. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I, Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2007;20(5):440.
8. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik, *Immunobiology - The Immune system in health and disease*, 6th ed, Garland Science Publishing. London: 2005, 642-656
9. Janus Nicolas, Vacher Launay-Vincent, Karie Svetlana, Ledneva Elena and Deray Gilbert. Vaccination and chronic kidney disease, *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 800-807
10. Johnson DW, Fleming SJ. The use of vaccines in renal failure, *Clin Pharmacokinet.* 1992 Jun;22(6):434-46.
11. Kausz A, Pahari D, The value of vaccination in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2004;17(1):9.
12. Shaw AR, Feinberg MB. Vaccines In: *Clinical Immunology - Principles and Practice*, Ed Rich RR, Mosby 2008 p:1393-1383
13. Κανάριου Μαρία, Ανοσολογία εμβολιασμών Πρόοδοι στην κατανόηση της ανοσοποίησης. Στο βιβλίο: Τα εμβόλια στην Ελλάδα, Ελληνική Παιδιατρική Εταιρία, 2000: 45-60

Ευαγγελία Τσουκαλά

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Γεωλόγος - Βιολόγος - Δρ. Παλαιοντολογίας,
Τομέας Γεωλογίας - Τμήμα Γεωλογίας Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

Μοναδικά ευρήματα φέρνουν διαχρονικά στο φως την προϊστορία των Γρεβενών. Πρώτα ο γίγαντας των Αμπελιών 200.000 ετών, δηλαδή ένας δασόβιος μεσήλικας ελέφαντας θερμών κλιμάτων, του είδους *Elephas antiquus FALCONER & CAUTLEY, 1847*, με ύψος στους ώμους πάνω από 4 μέτρα με χαρακτηριστικούς ευθείς καυλιόδοντες. Ακολουθως οι γίγαντες μαστόδοντες της Μηλιάς 3.000.000 ετών, δηλαδή τεράστια επίσης δασόβια προβοσκιδωτά του είδους *Mammuth borsoni (HAYS, 1834)*, με ύψος 3,5 μέτρα και βάρος 6,5 τόνους, που είχαν καυλιόδοντες και στα δύο σαγόνια: μεγαλύτερους στο πάνω και πολύ μικρούς στο κάτω σαγόνι- χαρακτηριστικό που εξέλειψε με την εξέλιξη. Το πρώτο ζευγάρι καυλιοδότων που ανακαλύφθηκε το 1997 είχε εντυπωσιακό μέγεθος (μήκος 4,39μ.), ενώ το δεύτερο ζευγάρι του 2007 ακόμη μεγαλύτερο μήκος (5.02μ.). Είναι οι μεγαλύτεροι του συγκεκριμένου είδους που βρέθηκαν στον κόσμο, γεγονός που καταχωρήθηκε στο βιβλίο των ρεκόρ Γκίνες 2011.

Οι μαστόδοντες μαζί με άλλα ζώα δείχνουν την εικόνα του παρελθόντος της περιοχής των Γρεβενών που ήταν πολύ διαφορετική από τη σημερινή: το παλαιοπεριβάλλον περιελάμβανε αχανείς εκτάσεις σαβάνας με πλούσια και πυκνά δάση όπου διαδραματιζόνταν σκηνές που εμπνέουν κίνδυνο. Μεγάλα σαρκοφάγα αιλουροειδή με τεράστιους πριονωτούς κυνόδοντες (μαχαιρόδοντες), αρκούδες, λύγκες, αγριοθήρια κυνηγούσαν τα φυτοφάγα, μεταξύ των οποίων ρινόκεροι, ιππάρια, τάπιροι που εντοπίστηκαν πρώτη φορά στην Ελλάδα (συγγενείς με τους ρινόκερους με κολοβή προβοσκίδα), βοσειδή, ελαφοειδή και αγριόχοιροι που περιπλανιόταν στην περιοχή πριν 3.000.000 χρόνια. Τα αποτελέσματα των εικοσαετών ερευνών και ανασκαφών του ΑΠΘ στα Γρεβενά παρέχουν εξαιρετικά σημαντικές πληροφορίες για το γεωλογικό παρελθόν της περιοχής, για τα είδη που την κατοικούσαν, για την καταγωγή και εξέλιξή τους, για το περιβάλλον στο οποίο ζούσαν, για τις κλιματικές συνθήκες που προτιμούσαν και για τη γεωγραφική τους εξάπλωση: ένα πολύ πλούσιο σε βλάστηση και νερό περιβάλλον «Παραδείσου». Η μελέτη των απολιθωμάτων δίνει νέα διάσταση στη σύνθετη εικόνα της Φυσικής Ιστορίας τόσο της περιοχής, όσο και της ΝΑ Ευρώπης. Η σπουδαιότητα των παλαιοντολογικών ευρημάτων τείνει προς την κατεύθυνση για τη δημιουργία και οργάνωση ενός πολυδύναμου Κέντρου και Μουσείου Παλαιοντολογίας, το οποίο θα αποτελέσει την εξέλιξη του σημερινού Μουσείου το οποίο έλκει τα τελευταία έτη το ενδιαφέρον του ευρύ κοινού, απολαμβάνει το ενδιαφέρον της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας και τυγχάνει μεγάλης προβολής από τα εθνικά και διεθνή ΜΜΕ.

ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΣΕΛ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ

Δημήτρης Μπούμπας

Καθηγητής Παθολογίας, Παθολογική - Ρευματολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη

Ε. Κρασουδάκη, Γ. Μπερτσιάς

Περίπου 50% των ασθενών με συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο (ΣΕΛ) θα εμφανίσουν νεφρίτιδα. Η νεφρίτιδα αυξάνει τη θνητότητα και τον κίνδυνο για νεφρική ανεπάρκεια και καρδιαγγειακή νόσο. Η ύπαρξη σημαντικών διαφορών στην αντιμετώπιση της νόσου σε συνδυασμό με την πρόσφατη δημοσίευση μεγάλων μελετών με αξιόπιστα δεδομένα, αποτέλεσαν το έναυσμα για μια προσπάθεια διατύπωσης συναινετικών οδηγιών βασισμένων σε ενδείξεις και επί απουσίας τους στη γνώμη ειδικών.

Γι' αυτό το σκοπό συγκαλέσαμε ομάδα 30 ειδικών Ρευματολόγων, Νεφρολόγων και Παθολογοανατόμων παιδών και ενηλίκων. Με μεθοδολογία «Δελφών» διατυπώθηκαν 14 ερωτήσεις (Πίνακας 1) για τις οποίες έγινε συστηματική βιβλιογραφική έρευνα.

Πίνακας 1: Ερωτήματα

1	Διάγνωση. Ποιες είναι οι ενδείξεις και η βέλτιστη χρονική περίοδος για βιοψία νεφρού σε ασθενείς με ΣΕΛ; Υπάρχει διαφορά σε σχέση με ασθενείς με άλλη νεφρική νόσο;
2	Αξιολόγηση της κατάταξης ISN/RPS 2003. Ποια η προγνωστική αξία των αποτελεσμάτων της νεφρικής βιοψίας; -Δείκτες ενεργότητας / χρονιότητας, σπειραματική κυτταροβρίθεια, βαθμός σωληναροδιάμεσης διήθησης
3	Υπάρχει καλή συσχέτιση μεταξύ των βιοχημικών εξετάσεων ορού (επαναλαμβανόμενες μετρήσεις κρεατινίνης, κάθαρση κρεατινίνης και ΡΣΔ), του ορολογικού ελέγχου (anti-dsDNA, anti-C1q, C3/C4), της εξέτασης των ούρων (γενική ούρων, μικροσκοπική εξέταση, κυτταρομετρία ροής, υπολογισμός πρωτεϊνουρίας) και των διαφόρων βιοδεικτών της νόσου (NGAL, άλλοι) με τα ευρήματα της νεφρικής βιοψίας στη νεφρίτιδα του λύκου;
4	Θεραπεία. Ποιες οι ενδείξεις για έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας;
5	Ποια είναι τα συγκριτικά στοιχεία για τα οφέλη και τους κινδύνους των παρακάτω θεραπευτικών παρεμβάσεων, ανάλογα με την ιστολογική ταξινόμηση της νεφρικής νόσου; -Χρήση γλυκοκορτικοειδών (διαφορετικές δοσολογίες και τρόπος χορήγησης), αναστολέων καλσινευρίνης, αζαθειοπρίνης, κυκλοφωσφαμίδης, μυκοφαινολικού οξέος, IVIG, πλασμαφαίρεσης, βιολογικών παραγόντων.
6	Πώς ορίζεται καλύτερα ο θεραπευτικός στόχος στη νεφρίτιδα του λύκου; -μερική ή πλήρης ανταπόκριση, χρόνος ανταπόκρισης, διάρκεια ύφεσης, ανθεκτική νόσος
7	Συμπληρωματική θεραπεία στη νεφρίτιδα του λύκου. Ποια είναι τα στοιχεία για τα οφέλη και τους κινδύνους από τις ακόλουθες συμπληρωματικές θεραπείες στη νεφρίτιδα του λύκου; -ACE-inhibitors/ARBs, διπτανθρακικό νάτριο, έλεγχος λιπιδίων, χαμηλή δόση ασπιρίνης, υδροξυκλωροκίνη
8	Παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου με διάφορες μεθόδους. Σύγκριση μεταξύ βιοχημικών εξετάσεων, ορολογικού ελέγχου, εξέτασης ούρων, βιοδεικτών καθώς και της ιστολογικής εικόνας σε περίπτωση επανάληψης της βιοψίας
9	Ποια είναι η προγνωστική αξία των βιοχημικών εξετάσεων, του ορολογικού ελέγχου της εξέτασης των ούρων, των βιοδεικτών ορού/ούρων στη νεφρίτιδα του λύκου;

10	Χρόνια νεφρική νόσος και νεφρική νόσος τελικού σταδίου (ESRD) στο ΣΕΛ. Υπάρχουν διαφορές στη επιλογή της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένων των θεραπειών υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας) σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ΣΕΛ;
11	Τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα και ο νεφρός στο ΣΕΛ. Πώς αλλάζει η πρόγνωση και η θεραπεία με τη παρουσία αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων στον ορό ή ιστολογικών αλλοιώσεων στο νεφρό οφειλόμενες στο αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο σε ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου;
12	Νεφρίτιδα του λύκου και εγκυμοσύνη. Ποια είναι η βέλτιστη αντιμετώπιση της νεφρίτιδας του λύκου σε εγκύους ασθενείς (με ύφεση ή έξαρση της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης);

Τα αποτελέσματα της έρευνας παρουσιάσθηκαν στην ομάδα η οποία διατύπωσε τις οδηγίες. Οι οδηγίες προτείνεται να ανακοινωθούν προσεχώς σε Ευρωπαϊκά Ρευματολογικά και Νεφρολογικά περιοδικά και είναι οι εξής (Πίνακας2):

Πίνακας 2: Συναινετικές Οδηγίες

1,3	Ενδείξεις για αρχική νεφρική βιοψία. -Σε ασθενείς με σημεία νεφρικής συμμετοχής, όπως πρωτεϊνουρία $\geq 0,5$ g/24ωρο σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, ιδίως με συνοδό πειραματική αιματοουρία. -Είναι αναγκαία, δεδομένου ότι στις περισσότερες περιπτώσεις τα κλινικά ή εργαστηριακά δεδομένα δεν μπορούν να προβλέψουν με ακρίβεια τα ευρήματα της.
2	Παθολογοανατομική εκτίμηση της νεφρικής βιοψίας. -Συνιστάται η χρήση του ISN / 2003 RPS συστήματος ταξινόμησης με σκοπό την αξιολόγηση των πειραματικών αλλαγών, των δεικτών ενεργότητας/χρονιότητας της νόσου καθώς και των σωληναροδιάμεσων και αγγειακών βλαβών που σχετίζονται με τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα/αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο.
4,6,9	Ενδείξεις ανοσοκατασταλτικής αγωγής και θεραπευτική στρατηγική στη νεφρίτιδα του λύκου. -Έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ανάλογα με το αποτέλεσμα της διαγνωστικής βιοψίας. Οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες συνιστώνται στην νεφρίτιδα σταδίου IIIA ή IIIA / C (\pm V) και IVA, ή IVA / C (\pm V), καθώς επίσης και στη νεφροπάθεια σταδίου V, όταν η πρωτεϊνουρία υπερβαίνει το 1 g/24ωρο παρά τη χορήγηση αναστολέων του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. -Ο θεραπευτικός στόχος είναι η μακροχρόνια διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας, η πρόληψη των εξάρσεων της νόσου, η αποφυγή των παρενεργειών των φαρμάκων, καθώς και η βελτίωση της ποιότητας ζωής. Σκοπός, η πλήρης αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας με πρωτεϊνουρία $<0,5$ g/24ωρο και φυσιολογικό ή σταθερό ΡΣΔ. -Η ανταπόκριση στη θεραπεία ορίζεται ως η μείωση τουλάχιστον κατά 50% της πρωτεϊνουρίας ή η σταθεροποίηση ή αύξηση του ΡΣΔ, και επιτυγχάνεται σε 6 έως 12 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής.
5	Θεραπεία ενηλίκων με νεφρίτιδα του λύκου Αρχική θεραπεία -Σε ασθενείς με νεφρίτιδα τάξης III _A or III _{A/C} (\pm V) και τάξης IVA ή IVA/C (\pm V) συνιστάται ως αρχική θεραπεία το μυκοφαινολικό οξύ (MPA) (mycophenolate mofetil [MMF] ή mycophenolic acid sodium [eMPA] σε ισοδύναμη δόση) ή χαμηλή ενδοφλέβια δόση κυκλοφωσφαμίδης (CY) (συνολικά 3g), δεδομένου του υψηλού λόγου αποτελεσματικότητας/τοξικότητας που έχουν, σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή. -Οι ασθενείς με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες (οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, μηνοειδείς σχηματισμούς ή ινώδη νέκρωση), τίθενται σε παρόμοια αγωγή, ωστόσο η CY μπορεί να χορηγηθεί μηνιαίως σε υψηλότερες δόσεις (0.75-1g/m ²) για 6 μήνες ή από το στόμα (2 έως 2,5 mg/kg /ημέρα) για 3 μήνες.

5	<p>-Για να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα και να μειωθούν οι αθροιστικές παρενέργειες των γλυκοκορτικοειδών, χορηγείται ταυτόχρονα μεθυλπρεδνιζολόνη (3 συνεχόμενες ώσεις IV 500-750 mg) και στη συνέχεια πρεδνιζόνη από το στόμα (0,5 mg/kg/ημέρα) για 4 εβδομάδες, με σταδιακά μειούμενη δόση (έως ≤ 10 mg/ημέρα) σε 4 έως 6 μήνες. Για ασθενείς που η θεραπεία με MPA και CY αποτυγχάνει, είτε λόγω μη ανταπόκρισης ή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, προτείνεται αλλαγή από MPA σε CY ή από CY σε MPA ή rituximab.</p> <p>-Σε νεφρίτιδα τάξης V με νεφρωσικού επιπέδου πρωτεϊνουρία, το MPA (MMF δόση: 3g/ημέρα) σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη από το στόμα (0,5mg/kg/ημέρα), μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αρχική θεραπεία. Η CY, οι αναστολείς καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, tacrolimus) ή το rituximab συνιστώνται ως εναλλακτικές επιλογές σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης.</p> <p>-Η αζαθειοπρίνη (AZA) μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά των MPA ή CY, σε επιλεγμένους ασθενείς χωρίς δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες και όταν τα παραπάνω φάρμακα αντενδείκνυνται, δεν είναι ανεκτά ή διαθέσιμα. Η χρήση αζαθειοπρίνης συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής.</p> <p>Θεραπεία συντήρησης</p> <p>-Σε ασθενείς που παρουσιάζουν βελτίωση, συνιστάται συνέχιση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής είτε με MMF (αρχική δόση 2g/ημέρα) ή με AZA (2mg/kg/ημέρα) για τουλάχιστον 3 χρόνια, σε συνδυασμό με χαμηλή δόση πρεδνιζόνης (5-7,5 mg/ημέρα) με σταδιακή διακοπή τους</p> <p>-Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία με MPA συνεχίζουν την ίδια αγωγή. Εξαιρείται η περίπτωση εγκυμοσύνης, οπότε και γίνεται αλλαγή σε AZA πριν από τη σύλληψη.</p> <p>-Ως θεραπεία συντήρησης σε νεφρίτιδα τάξης V χρησιμοποιούνται οι αναστολείς της καλσινευρίνης</p>
7	<p>Συμπληρωματική θεραπεία στη νεφρίτιδα του λύκου</p> <p>-Χρήση α-MEA ή ARBs σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία (>0.5g/24ωρο) ή υπέρταση</p> <p>-Χρήση στατινών σε εμμένουσα δυσλιπιδαιμία (target LDL-C 2.58 mmol/L [100 mg/dL]).</p> <p>-Η υδροξυχλωροκίνη μειώνει τις εξάρσεις της νόσου και περιορίζει τις νεφρικές και καρδιαγγειακές βλάβες</p> <p>-Χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D και ανοσοποίηση με μη-ζώντες μικροοργανισμούς μειώνουν τη συνοσηρότητα</p> <p>-Πιθανή χρήση αντιπηκτικής αγωγής σε εμμένον νεφρωσικό σύνδρομο με αλβουμίνη ορού <20g/L ή παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων</p>
8,9	<p>Παρακολούθηση και πρόγνωση της νεφρίτιδας του λύκου.</p> <p>-Οι ασθενείς με ενεργό νεφρίτιδα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά, με καθορισμό σε κάθε επίσκεψη του σωματικού βάρους, της αρτηριακής πίεσης, της κρεατινίνης ορού, του eGFR, της αλβουμίνης ορού, της πρωτεϊνουρίας, του ιζήματος ούρων (μικροσκοπική εκτίμηση), των C3/C4/anti-dsDNA αντισωμάτων του ορού και της γενικής αίματος.</p> <p>-Το λιπιδαιμικό προφίλ και τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα πρέπει να μετρώνται στην αρχή και να παρακολουθούνται κατά περιόδους.</p> <p>-Αλλαγές στην κρεατινίνη ορού (eGFR), πρωτεϊνουρία, επίπεδα αιμοσφαιρίνης και στην αρτηριακή πίεση αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες στη νεφρίτιδα του λύκου.</p> <p>-Οι επισκέψεις πρέπει να προγραμματίζονται κάθε 2 με 4 εβδομάδες για τους πρώτους 2 έως 4 μήνες μετά τη διάγνωση ή την έξαρση και στη συνέχεια ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η παρακολούθηση των νεφρικών και εξωνεφρικών εκδηλώσεων της νόσου πρέπει να γίνεται κάθε 3 έως 6 μήνες τακτικά και καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς.</p>

8,9	<p>-Επανάληψη της βιοψίας πρέπει να γίνεται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπως σε επιδείνωση ή σε μη ανταπόκριση σε ανοσοκατασταλτικούς ή βιολογικούς παράγοντες (αποτυχία μείωσης της πρωτεϊνουρίας κατά τουλάχιστον 50%, επίμονη πρωτεϊνουρία για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους και/ή επιδείνωση του GFR), ή σε υποτροπή για να καταδειχθεί η αλλαγή στην ιστολογική τάξη, τους δείκτες ενεργότητας/χρονιότητας, την πρόγνωση και για την ανίχνευση άλλων παθολογικών ευρημάτων.</p>
10	<p>Αντιμετώπιση ESRD στη νεφρίτιδα του λύκου.</p> <p>-Όλες οι μέθοδοι υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν στους ασθενείς με λύκο. Ωστόσο, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων για τους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή, και αγγειακών θρομβώσεων στους ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα.</p> <p>-Μεταμόσχευση συστήνεται σε ασθενείς χωρίς ή με χαμηλού βαθμού ενεργότητα για τουλάχιστον 3 με 6 μήνες και με τη χρήση μοσχεύματος από ζώντα όργανο. Απαραίτητος ο έλεγχος για αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα λόγω συσχέτισης με αγγειακές βλάβες στον μεταμοσχευθέντα νεφρό.</p>
11	<p>Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο στο ΣΕΛ.</p> <p>Συνιστάται ιαγωγή με υδροξυκλωροκίνη, αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά</p>
12	<p>Νεφρίτιδα του λύκου και εγκυμοσύνη.</p> <p>-Συνιστάται σε ασθενείς με ύφεση της νόσου, πρωτεϊνουρία <0.5 g/24ωρο τους προηγούμενους 6 μήνες και eGFR >40ml/min. Φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι η υδροξυκλωροκίνη καθώς και μικρές δόσεις πρεδνιζόνης, AZA ή αναστολέων καλσινευρίνης, όπου κριθεί απαραίτητο, ενώ δεν απαιτείται αλλαγή της αγωγής εκ των προτέρων. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας. Συνιστάται εκτίμηση των ασθενών κάθε 4 εβδομάδες από ειδικό παθολόγο και γυναικολόγο.</p> <p>-Σε περίπτωση έξαρσης της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η θεραπεία εξαρτάται από τη σοβαρότητα αυτής και αντιμετωπίζεται με τα προαναφερθέντα φάρμακα ή με IVIG, ανοσοπροσρόφηση ή πλασμαφαίρεση.</p>
	<p>Αντιμετώπιση της νεφρίτιδας στα παιδιά.</p> <p>-Η νεφρίτιδα του λύκου στα παιδιά, συγκριτικά με τους ενήλικες, είναι πιο επιθετική και παρούσα συνήθως από την αρχή της νόσου. Ωστόσο, η διάγνωση, η θεραπεία και η παρακολούθηση είναι ίδια με των ενηλίκων.</p> <p>-Είναι απαραίτητη η συνεργασία με ειδικό-ενηλίκων τόσο για την αξιολόγηση της θεραπείας όσο και τη βελτιστοποίηση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων.</p>

Ελπίζουμε ότι αυτές οι οδηγίες θα βοηθήσουν στην βέλτιστη θεραπεία της νεφρίτιδας του ΣΕΛ τόσο στα παιδιά όσο και στους ενηλίκους.

Δημήτριος Κιρμιζής

Επιστημονικός Διευθυντής Μονάδας Χρόνιας Αιμοκάθαρσης, «Ευαγγελισμός», Βέροια

I. Κλινική παρουσίαση της IgA σπειραματονεφρίτιδας

Η IgA νεφροπάθεια (IgAN), είναι η συχνότερη πρωτοπαθής σπειραματονεφρίτιδα σε όλο τον κόσμο. Στο οπτικό μικροσκόπιο, η εικόνα μπορεί να ποικίλει από ήπια μεσαγγειακή υπερτροφία έως εξωτριχοειδική υπερπλασία των σπειραμάτων, με σκλήρυνση και διάμεση ίνωση. Στον ανοσοφθορισμό η νόσος χαρακτηρίζεται από μεσαγγειακές εναποθέσεις IgA, κυρίως πολυμερούς IgA (pIgA) τύπου IgA1, που συχνά συνοδεύεται από εναπόθεση παράγοντα C3 του συμπληρώματος, προπερδίνης και IgG. Ωστόσο, είναι σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε ότι, αν και οι μεσαγγειακές εναποθέσεις IgA είναι απαραίτητες για τη διάγνωση της IgAN, η διάγνωση της IgAN δεν είναι υποχρεωτική σε κάθε άτομο με μεσαγγειακές εναποθέσεις IgA. Έτσι, IgA εναποθέσεις παρατηρείται επίσης σε άτομα χωρίς ενδείξεις νεφρικής νόσου, σε συχνότητα που κυμαίνεται από 3 έως 16%. Επιπλέον, εναποθέσεις IgA αναφέρονται και σε άλλες μορφές σπειραματονεφρίτιδας, ιδιαίτερα το νόσο λεπτής βασικής μεμβράνης, τη νεφρίτιδα του λύκου, τη νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων, και τη διαβητική νεφροπάθεια.

Η IgAN εμφανίζεται σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά συνήθως η ηλικία έναρξης είναι στη δεύτερη ή τρίτη δεκαετία της ζωής. Τα άρρενα άτομα πάσχουν συχνότερα από τα θήλεα, σε αναλογία 2:1. Οι περισσότεροι ασθενείς με IgAN εμφανίζουν μικροσκοπική αιματοουρία με ή χωρίς ήπια πρωτεϊνουρία. Περίπου το 40% των ασθενών έχουν επεισόδια μακροσκοπικής αιματοουρίας, που μερικές φορές έπονται λοιμώξεων, συνήθως του ανώτερου αναπνευστικού, ένα φαινόμενο γνωστό ως "συμφαρυγγική" αιματοουρία. Άλλες λοιμώξεις, όπως του γαστρεντερικού ή του ουροποιητικού συστήματος έχουν επίσης αναφερθεί ότι μπορεί να προηγούνται της μακροσκοπικής αιματοουρίας. Η πρωτεϊνουρία είναι συχνή και μπορεί να κυμαίνεται από ήπια πρωτεϊνουρία μέχρι νεφρωσικό σύνδρομο. Τέλος, η επανεμφάνιση IgAN στο νεφρικό μόσχευμα είναι κοινή, εύρημα που υποδηλώνει μια μάλλον συστηματική νόσο.

Η IgAN θεωρούνταν για μεγάλο χρονικό διάστημα καλοήθης νόσος. Σήμερα είναι σαφές ότι το 30 - 40% των ασθενών μπορεί να αναπτύξει νεφρική ανεπάρκεια με σημαντικές κοινωνικο-οικονομικές συνέπειες. Στη Δυτική Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής το 7-10% των ασθενών σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας πάσχουν από IgAN. Η σοβαρότητα των ιστολογικών αλλοιώσεων, ειδικά η διάχυτη υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, οι έντονες καψικές συμφύσεις, οι ινοκυτταρικοί μηννοειδείς σχηματισμοί, η σπειραματική υαλίνωση και σκλήρυνση, καθώς και διάμεση σωληναριακή βλάβη αποτελούν κακούς προγνωστικούς δείκτες της νεφρικής λειτουργίας. Πέρα από τη βαρύτητα των ιστολογικών αλλοιώσεων, η επίμονη αιματοουρία, η πρωτεϊνουρία πάνω από 1-2g/d, η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) κατά τη στιγμή της διάγνωσης και η αρτηριακή υπέρταση σχετίζονται επίσης με δυσμενή έκβαση της νεφρικής λειτουργίας. Παρόλο που αρκετές εργαστηριακές εξετάσεις έχουν αναφερθεί να σχετίζονται με την κλινική έκβαση, μέχρι σήμερα κανένας βιολογικός δείκτης δεν έχει αποδειχτεί ότι μπορεί να προβλέψει αξιόπιστα την έκβαση της IgAN.

II. Γενετική βάση της IgA σπειραματονεφρίτιδας

Η ισχυρότερη ένδειξη ότι γενετικοί παράγοντες ενέχονται στην ανάπτυξη ή και την εξέλιξη της IgAN προέρχεται από περιγραφές οικογενούς IgAN, ενώ πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τόσο οι οικογενείς όσο και οι σποραδικές μορφές IgAN έχουν κοινούς μηχανισμούς παθογένειας και παρόμοια έκβαση. Η IgAN δεν ακολουθεί το κλασικό μονογονιδιακό πρότυπο κληρονομικότητας του Mendel. Το πολύπλοκο πρότυπο γενετικής προδιάθεσης της IgAN αντανακλάται στις πολλαπλές οδούς που εμπλέκονται στην ανοσοπαθογένειά της, δηλαδή στις πολλαπλές διακριτές ανοσολογικές διαταραχές που σχετίζονται με την ανώμαλη υπερπαραγωγή και την απελευθέρωση της βλεννογονικής pIgA1 στη συστηματική κυκλοφορία και, ενδεχομένως, άλλες λειτουργικές ανωμαλίες των πρωτεϊνών, που σχετίζονται με την

προδιάθεση στη μεσαγγειακή εναπόθεση IgA1. Επομένως, είναι πιθανό ότι οι ασθένειες που σχετίζονται με γενετικές παραλλαγές στις καθορισμένες γονιδιακές θέσεις IGAN δε συμβαίνουν με την κλασική μορφή της αντικατάστασης, έλλειψης ή προσθήκης βάσης ή βάσεων, που επηρεάζουν τη δομή και λειτουργία των πρωτεϊνών. Αντίθετα, φαίνεται ότι οι γενετικές παραλλαγές της IgAN έχουν τη μορφή αλληλίων που προκύπτουν από μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (single-nucleotide polymorphism, SNP) σε μη-κωδικοποιούμενες περιοχές, ή σε κωδικοποιούμενες περιοχές, που οδηγούν στην τροποποίηση της μεταγραφικής δραστηριότητας και στην απώλεια της σταθερότητας του mRNA και, συνεπώς, σε μεταβολή του επιπέδου έκφρασης της κωδικοποιούμενης πρωτεΐνης. Φαίνεται ότι, όπως και σε πολλά άλλα πολυπαραγοντικά νοσήματα, και στην IgAN η προδιάθεση των ατόμων για νόσηση προκαλείται σε σημαντικό βαθμό από αρκετές γονιδιακές περιοχές που οδηγούν στις πρωτογενείς ανοσολογικές ανωμαλίες που παρατηρούνται στην IgAN. Κάθε γονιδιακή θέση μπορεί να εμφανιστεί με διαφορετικό βαθμό επικράτησης σε διαφορετικές φυλετικές ή εθνικές ομάδες. Εντούτοις, οι παραλλαγές σε αυτές τις κύριες γονιδιακές θέσεις ενδεχομένως δεν είναι αρκετές για την ανάπτυξη και την εξέλιξη της IgAN. Για την εκδήλωση της νόσου πιθανώς απαιτείται και η συνεισφορά από ένα δυνητικά μεγάλο αριθμό τροποποιητικών γονιδίων με μικρή γενετική δραστηριότητα αλλά υψηλό ποσοστό επικράτησης. Οι διάφοροι συνδυασμοί των αλληλίων στις γονιδιακές αυτές θέσεις φαίνεται ότι κρύβονται πίσω τους διαφορετικούς φαινότυπους της νόσου (ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου, διαφορές στην κλινική εικόνα, ιστοπαθολογικές κατηγορίες, σοβαρότητα της νόσου, την ανταπόκριση της πρωτεϊνουρίας στους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και στους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης II, κλπ.) που παρατηρούνται στην IgAN. Για τη μελέτη ασθενειών με πολύπλοκη γενετική προδιάθεση, έχει αποδειχθεί ότι η βέλτιστη προσέγγιση είναι η ανάλυση ο συνδυασμός αναλύσεων σύνδεσης (linkage), συσχέτισης (association) και αλληλούχισης (sequencing).

Μέχρι τώρα, δύο βασικές προσεγγίσεις έχουν χρησιμοποιηθεί σε γενετικές μελέτες στην IgAN: α) αναλύσεις σύνδεσης ολόκληρου του γονιδιώματος (genome-wide linkage analysis), μια μεθοδολογία που έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τον προσδιορισμό των γονιδιακών θέσεων για την προδιάθεση ή τη νόσηση από βασικές ασθένειες, β) αναλύσεις συσχέτισης υποψήφιων γονιδίων, που κυρίως χρησιμοποιείται για την αναγνώριση γονιδιακών πολυμορφισμών με μέτρια γενετική δραστηριότητα αλλά υψηλή επικράτηση.

Αναλύσεις σύνδεσης ολόκληρου του γονιδιώματος

Πέντε μελέτες σύνδεσης ολόκληρου του γονιδιώματος έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα [Gharavi et al, 2000; Biscaglia et al, 2006; Paterson et al, 2007, Feehally et al, 2010]. Από τις τέσσερις πρώτες τεκμηριώθηκε η γενετική ετερογένεια των οικογενειών με IgAN και προέκυψαν τρεις γονιδιακές θέσεις που σχετίζονται με την νόσο: η 6q22-23 (IGAN1), 4q26-31 (IGAN2) και 17q12-22 (IGAN3), ενώ τα δεδομένα έδειξαν ενδεχόμενο ρόλο και για τις θέσεις 3p24-23 και 2q36. Είναι ενδιαφέρον ότι η στην τελευταία θέση εντοπίζονται τα γονίδια COL4A3 και COL4A4, μεταλλάξεις των οποίων ενέχονται στην παθογένεια της νόσου της λεπτής βασικής μεμβράνης, εύρημα που ενδεχομένως σημαίνει υποπληθυσμό της IgAN που αλληλοκαλύπτεται με τη νόσο λεπτής βασικής μεμβράνης. Τέλος, η τέταρτη ανάλυση που έγινε σε μια σειρά ασθενών με IgAN από την Τράπεζα DNA σπειραματονεφριτίδων του Ηνωμένου Βασιλείου (UK Glomerulonephritis DNA Bank), έδειξε ότι, μεταξύ του συστήματος μείζονος ιστοσυμβατότητας MHC, την ισχυρότερη συσχέτιση με την IgAN εμφάνισε ο συνδυασμός DQ και HLA-B. Εντούτοις, μέχρι σήμερα δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί ο παθογενετικός ρόλος των αντίστοιχων γονιδίων που εντοπίζονται στις γονιδιακές αυτές θέσεις, γεγονός που αποδίδεται εν μέρει στις φαινοτυπικές δυσκολίες της πάθησης, την παρουσία της γενετικής ετερογένειας και την παθογενετική συμβολή μη-κωδικοποιούμενων αλληλίων προδιάθεσης. Τέλος, πρόσφατα, σε μια μελέτη σύνδεσης ολόκληρου του γονιδιώματος διεξήχθη σε πληθυσμούς κινέζων και ευρωπαίων ασθενών με IgAN [Gharavi et al, 2011] εντοπίστηκαν πέντε θέσεις (3 στο MHC στο χρωμόσωμα 6p21, μια κοινή διαγραφή CGHR1 και CFHR3 στο χρωμόσωμα 1q32 και μια θέση στο χρωμόσωμα 22q12) που σχετίζονται με την IgAN και εξηγούν το 4-7% της γενετικής ετερογένειας της νόσου.

Αναλύσεις συσχέτισης υποψήφιων γονιδίων

Οι αναλύσεις συσχέτισης υποψήφιων γονιδίων εξετάζουν πολυμορφισμούς σε συγκεκριμένα γονίδια, τα οποία επιλέγονται βάσει μιας a priori υπόθεσης σχετικά με τον ρόλο τους στην παθογένεση της πάθησης. Οι αναλύσεις αυτού του είδους είναι ευαίσθητες σε μεγάλο βαθμό στους υποπληθυσμούς που επιλέγονται και είναι επιρρεπείς σε λάθη στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα αποτελέσματα από τις περισσότερες μελέτες αυτού του είδους να μην επιβεβαιώνονται από άλλες μελέτες, γεγονός που θέτει υπό αμφισβήτηση την αξιοπιστία της μεθοδολογίας που χρησιμοποιείται σ' αυτές. Το ίδιο ισχύει και για τις μελέτες της IgAN αυτού του είδους, καθώς ενώ πολλά υποψήφια γονίδια έχουν προταθεί, για την ανάμιξη των περισσότερων στην παθογένεια της IgAN δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία ενώ τα περισσότερα από αυτά μελετήθηκαν σε σχέση περισσότερο με την εξέλιξη της IgAN παρά με την πρόκλησή της. Επιπλέον, οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές ήταν χαμηλής ποιότητας και χαμηλής στατιστικής ισχύος, και συνεπώς τα ευρήματα ήταν σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις αμφισβητούμενης κλινικής αξιοπιστίας. Κατά τα τελευταία 15 χρόνια, δημοσιεύθηκαν περισσότερες από 120 μελέτες συσχέτισης υποψήφιων γονιδίων για την IgAN, 39 (31%) από τις οποίες εξέτασαν γενετικούς πολυμορφισμούς σε σχέση με την προδιάθεση για τη νόσο, 40 (32%) σε σχέση με τη βαρύτητα, την εξέλιξη και τις επιπλοκές της νόσου, και 44 (35%) σε σχέση και με τα δύο. Το ένα τρίτο από όλες αυτές τις μελέτες αφορούν πολυμορφισμούς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS). Ένα θέμα πολλών μελετών ήταν ο ρόλος του πολυμορφισμού εισαγωγής/διαγραφής (I/D) του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης-I (ACE) στην εκδήλωση ή/και εξέλιξη της IgAN. Έτσι, υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες που είτε υποστηρίζουν είτε απορρίπτουν τη συσχέτιση του αλληλίου D με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι το αλληλίο D δε συσχετίζεται με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου σε ασθενείς με IgAN. Ομοίως, αντικρουόμενα αποτελέσματα προέκυψαν από μελέτες άλλων γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του RAAS, όπως το αγγειοτενσινογόνο (AGT) και ο υποδοχέας τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (ATR1), καθώς και της ρενίνης (REN) και της συνθάσης της αλδοστερόνης (CYP11b2).

IgAN Consortium

Στο πολυκεντρικό IgAN Consortium συνεργάζονται κέντρα από τη Γερμανία, την Ιταλία και την Ελλάδα, με σκοπό την ανάλυση σύνδεσης ολόκληρου του γονιδιώματος, που θεωρήθηκε η πιο πρόσφορη προσέγγιση για την αναγνώριση γονιδίων προδιάθεσης στην IgAN. Η Βιοτράπεζα του Consortium περιλαμβάνει μέχρι τώρα γενετικό υλικό από 72 γενεαλογικά δέντρα, 166 τρίο, 1,085 ασθενείς και 1,125 αντιστοιχισμένους μάρτυρες. Εκτός από την ανάλυση σύνδεσης, το Consortium χρησιμοποιεί επίσης μελέτες συσχέτισης υποψήφιων γονιδίων σε οικογενή βάση, με σκοπό την ανακάλυψη υπευθύνων γονιδίων και για να παρακαμφθούν δυσκολίες εγγενείς στη γενετική ανάλυση πολυπαραγοντικών παθήσεων όπως η IgAN. Οι μελέτες σύνδεσης ανέδειξαν ότι οι περιοχές 4q26-31 και 17q12-22 εμφανίζουν την ισχυρότερη σύνδεση, τόσο κατά την μη-παραμετρική ανάλυση (βέλτιστες τιμές $p=0.0025$ και $p=0.0045$, αντίστοιχα) όσο και κατά την πολυπαραγοντική multipoint παραμετρική ανάλυση (κορυφαία score LOD=1.83 ($\alpha=0.50$) και LOD=2.56 ($\alpha=0.65$), αντίστοιχα). Οι περιοχές αυτές ονομάστηκαν δεύτερη (IGAN2) και τρίτη (IGAN3) γονιδιακή θέση υποψήφια να περιέχει τα αιτιολογικά γονίδια ή τα γονίδια προδιάθεσης της οικογενούς IgAN. Επιπλέον, η προσθήκη νέων οικογενειών IgAN σημαίνει ότι ενδεχομένως στο μέλλον θα μπορέσουν να εντοπισθούν και άλλες χρωματοσωμικές περιοχές, που προς το παρόν δεν έδωσαν σημαντικά LOD score. Σε κάθε περίπτωση, τα ερήματα αυτά ενισχύουν την θεωρία της γενετικής ετερογένειας μεταξύ των οικογενειών IgAN.

Η ανάλυση των γνωστών γονιδίων που εντοπίζονται στις δύο αυτές θέσεις, οδήγησε στην αναγνώριση δυνητικά υπεύθυνων γονιδίων, όπως τα γονίδια TRPC3 (transient receptor potential channel 3), ιντερλευκίνης-2 (IL-2), και ιντερλευκίνης-21 (IL-21), που βρίσκονται στη θέση 4q26-31, και τα οποία ενδεχομένως ενέχονται σε μεγάλο βαθμό στην ανισόρροπη ανοσιακή απάντηση Th1/Th2 που έχει παρατηρηθεί στους ασθενείς με IgAN. Επιπλέον, εντοπίστηκε ότι πιθανώς τα γονίδια της δεακετυλάσης 5 της ιστόνης (histone deacetylase 5,

HD5) και της γκranουλίνης (granulin, GRN), που βρίσκονται στη θέση 17q12-22, και τα οποία ενδεχομένως ενέχονται στην απορρύθμιση της ανοσιακής απάντησης, επίσης συσχετίζονται με την IgAN.

Οι μελέτες συσχέτισης υποψηφίων γονιδίων σε οικογενή βάση, που βρίσκονται σε εξέλιξη, αναμένεται να παρέχουν μια λεπτομερή εκτίμηση της κατανομής αυτών των υποψήφιων γονιδιακών πολυμορφισμών και της κλινικής τους σημασίας. Έτσι, μέχρι σήμερα, μελετήθηκε ο ρόλος που παίζουν στην προδιάθεση για IgAN ορισμένοι Th1/Th2/Th3/TR τύποι κυτταροκινών των λεμφοκυττάρων και των μονοκυττάρων/ μακροφάγων. Η μελέτη του δυνητικού ρυθμιστικού ρόλου των γονιδιακών πολυμορφισμών στην παραγωγή των κυτταροκινών έδειξε ότι υπάρχει συσχέτιση του πολυμορφισμού της ιντερφερόνης-γ (IFNγ) με την προδιάθεση στην IgAN και ότι το επαναληπτικό αλληλίο 13-CA κληρονομείται κατά προτίμηση στους ασθενείς με IgAN. Με ανάλυση αλληλούχισης βρέθηκε συγκεκριμένα ότι υπάρχει απόλυτη συσχέτιση μεταξύ του επαναληπτικού αλληλίου 13-CA και της παραλλαγής A του γονιδιακού πολυμορφισμού +874T/A (rs2430561) στην αμέσως παρακείμενη στο 5' άκρο του μικροδορυφόρου περιοχή. Είναι δε ενδιαφέρον ότι η παραλλαγή +874A βρέθηκε να σχετίζεται με την μεταγραφική καταστολή της δραστηριότητας του προαγωγέα του γονιδίου της INFγ, εύρημα που είναι συμβατό με τον γνωστό ρόλο του παράγοντα NF-κB στη μεταγραφική ρύθμιση του γονιδίου της INFγ. Η παρουσία της παραλλαγής +874A ευθύνεται για τη χαμηλή παραγωγή της IFNγ και προδιαθέτει σε επιλεκτική ανοσιακή απάντηση Th2. Η παρουσία αυτής της παραλλαγής στους ασθενείς με IgAN μπορεί να ευθύνεται για την κλινική έναρξη της νόσου. Η ανισόροπη αυτή Th2 παραγωγή κυτταροκινών σε απάντηση σε λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού μπορεί να αποτελεί σημαντικό παθογενετικό παράγοντα στην IgAN. Η κυριαρχία Th2 κυτταροκινών μπορεί επίσης να εξηγήσει την ανωμαλία στην IgA1 γλυκοζυλίωση που παρατηρείται στους ασθενείς με IgAN patients και τον σχηματισμό κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων IgA1-IgG.

Συμπερασματικά, το Ευρωπαϊκό IgAN Consortium έχει εντοπίσει μέχρι σήμερα δύο γονιδιακές θέσεις (4q26-31 και 17q12-22), ενώ προηγούμενη μελέτη είχε αναδείξει την πρώτη γονιδιακή θέση της IgAN (6q22-23). Η μελέτη ενδεχόμενων νέων θέσεων συνεχίζεται, και υπάρχει η προσδοκία ότι με τη χρήση τεχνολογιών υψηλής απόδοσης θα προκύψουν αναλυτικές πληροφορίες για τους παθογενετικούς μηχανισμούς της IgAN.

Συμπεράσματα

Η μικροσκοπική αιματοουρία και η άλλοτε άλλο βαθμού πρωτεϊνουρία σε ασθενείς που διανύουν τη δεύτερη έως Τρίτη δεκαετία της ζωής τους, αποτελούν τις συχνότερες εκδηλώσεις της IgAN, της συχνότερης πρωτοπαθούς σπειραματονεφρίτιδας. Επεισόδια μακροσκοπικής αιματοουρίας, που συχνά έπονται λοιμώξεων, αρτηριακή υπέρταση και χρόνια νεφρική νόσος συχνά συνοδεύουν την κλινική εικόνα της νόσου. Μεταξύ άλλων, τόσο η φαινοτυπικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των ασθενών αλλά και των διαφόρων πληθυσμών, όσο και η οικογενής εκδήλωση της νόσου, αποτελούν ισχυρές ενδείξεις ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν ρόλο τόσο στην προδιάθεση για τη νόσο όσο και για την εξέλιξή της.

Η γενετική προδιάθεση για την εκδήλωση της IgAN ακολουθεί ένα πολύπλοκο γενετικό πρότυπο. Το πιο πιθανό κληρονομικό πρότυπο της IgAN φαίνεται ότι είναι η αυτοσωματική κυρίαρχη κληρονομικότητα με ατελή διεισδυτικότητα, πρότυπο που εξηγεί την παρουσία ασθενών σε διάφορες γενιές και κλάδους της ίδιας οικογένειας, όπως και την ύπαρξη φορέων της νόσου. Η ατελής διεισδυτικότητα θα μπορούσε να εξηγηθεί από την ανάγκη παρουσίας πρόσθετων γενετικών ή/και περιβαλλοντικών παραγόντων για την κλινική εκδήλωση της νόσου. Μέχρι σήμερα, διάφορες ομάδες και το Ευρωπαϊκό IgAN Consortium έχουν αναγνωρίσει αρκετές γενετικές θέσεις. Τα πρώτα αυτά ευρήματα έχουν δημιουργήσει την προσδοκία ότι οι εκτεταμένες γενετικές μελέτες που διεξάγονται με τη χρήση ευαίσθητων τεχνολογιών υψηλής απόδοσης θα επιτρέψουν στο μέλλον να αποκαλυφθεί ο παθογενετικός μηχανισμός της IgAN με περισσότερες λεπτομέρειες. Επιπλέον, η γνώση που θα προκύψει θα βοηθήσει στην ανάδειξη δυνητικών στόχων για τον προληπτικό έλεγχο, την πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση της νόσου, καθώς και στην εφαρμογή περισσότερο ειδικής και αποτελεσματικής θεραπείας.

Μαρία Στάμου

Παιδίατρος, Επιμελήτρια Α΄, Β΄ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Η IgA νεφροπάθεια (IgAN), που ονομάζεται και νόσος του Berger¹, είναι ο πιο συχνός τύπος πρωτοπαθούς χρόνιας σπειραματοπάθειας, με παγκόσμια κατανομή, και αποτελεί σημαντική αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου. Εμφανίζεται συνήθως με σποραδική μορφή αν και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις πολλών ασθενών στην ίδια οικογένεια. Η οικογενής μορφή της νόσου έχει μελετηθεί σε πολλές οικογένειες ανά τον κόσμο (Αμερική, Γαλλία, Καναδά, Ιταλία, Αυστραλία και Λίβανο)^{2,3}.

Κατατάσσεται στις γενετικά πολύπλοκες νόσους, καθώς δεν υπακούει στο πρότυπο της κληρονομικότητας των νόμων του Mendel. Αντίθετα προσδιορίζεται από τη δράση πολλαπλών γονιδίων με ή χωρίς την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων⁴. Η γενετική πολυπλοκότητα της IgAN εξηγεί την ετερογένεια της κλινικής εικόνας και της πρόγνωσης καθώς επίσης τη διαφορά επίπτωσης της νόσου στις διάφορες φυλές (υψηλή σε καυκάσιους και ασιάτες, χαμηλή σε μαύρους και ινδούς)⁵. Προβλήματα αναφορικά με την προσέγγιση της γενετικής βάσης της IgAN οφείλονται στη μεγάλη ετερογένεια της νόσου και στην έλλειψη μη επεμβατικών μεθόδων, που θα ήταν αξιόπιστες στον έλεγχο μελών οικογενειών σε κίνδυνο για IgAN. Επιπλέον οι περισσότερες μελέτες, που έχουν δημοσιευτεί, μειονεκτούν λόγω μικρού αριθμού δειγμάτων και προβλημάτων μεθοδολογίας.

Η ακριβής αιτία ανάπτυξης της IgAN είναι άγνωστη. Ως κύριος παθογενετικός μηχανισμός εμφάνισης της νόσου, θεωρείται η διαταραχή της γλυκοζυλίωσης της IgA1 ανοσοσφαιρίνης, γεγονός που προάγει το σχηματισμό και την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στο μεσάγγειο χώρου του σπειράματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την πυροδότηση της φλεγμονώδους απάντησης με τελική συνέπεια τη νεφρική βλάβη. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εναπόθεση της νεφριτογόνου IgA και του ανοσοσυμπλέγματος της IgA (υπογλυκοζυλιωμένη IgA1+αντισώματα IgG έναντι των γλυκανών του συνδετικού μορίου της IgA1) είναι άγνωστοι⁶. Μέχρι σήμερα έχει βρεθεί σημαντικός αριθμός γονιδίων, διαταραχές των οποίων σχετίζονται με την εμφάνιση, τη βαριά πρόγνωση και την υποτροπή της νόσου. Τα γονίδια αυτά συνδέονται με μηχανισμούς που παρεμβαίνουν **α)** στη μη ειδική και ειδική ανοσιακή απάντηση **β)** στην παθολογική γλυκοζυλίωση της IgA1 **γ)** στην παραγωγή πρωτεϊνών με αντιφλεγμονώδη και ανοσορρυθμιστική δράση **δ)** στην εμφάνιση πρωτεϊνών που υπερδραστηριοποιούνται στους νεφρούς ασθενών με IgAN και **ε)** στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης⁴.

Στη μη ειδική ανοσιακή απάντηση σε ασθενείς με IgAN παρεμβαίνουν γονιδιακοί πολυμορφισμοί: **α) των toll-like υποδοχέων (TLR)**. Παρατηρήθηκε συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων του TLR9 και του CD14 με την επιδείνωση της IgAN^{7,8}. **β) των Fc υποδοχέων**. Οι Fc υποδοχείς βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων συνδέονται με το Fc τμήμα των ανοσοσφαιρινών προάγουν τη φαγοκυττάρωση, απομακρύνουν τα ανοσοσυμπλέγματα, εξασφαλίζουν το μήνυμα και ρυθμίζουν την ανοσιακή απάντηση. Μελέτες των δύο λειτουργικών πολυμορφισμών του γονιδίου του FcαRI(CD89) της IgA ανοσοσφαιρίνης υποδεικνύουν ότι έχουν αμφιλεγόμενη δράση στην IgAN^{9,10}. Οι πολυμορφισμοί των Fc υποδοχέων της IgG ανοσοσφαιρίνης, όπως των FcγRIIA, FcγRIIIA και FcγRIIIB (CD16) σχετίζονται με την εκδήλωση και τη βαρύτητα της IgAN¹¹. **γ) των μορίων προσκόλλησης**. Τα μόρια προσκόλλησης εκφράζονται στα κύτταρα του ενδοθηλίου και παίρνουν μέρος στην ενεργοποίηση λευκοκυττάρων-ενδοθηλίου. Πολυμορφισμοί των γονιδίων των μορίων προσκόλλησης E-selectin (SELE) και L-selectin (SELL) σχετίζονται με ανάπτυξη και κακή πρόγνωση της IgAN^{12,13}. **δ) των προφλεγμονωδών κυτταροκινών**. Μελέτες δείχνουν ότι πολυμορφισμοί των γονιδίων της IL1B και IL1RN συσχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης IgAN στα παιδιά. Επίσης φαίνεται ότι η παρούσα πρωτεϊνοϋρία στην IgAN συσχετίζεται με την έκφραση της IL1A και ότι η διαδικασία εξάλειψης (επιπέδωσης) των

ποδοκυττάρων συνδέεται με την IL1B¹⁴. **ε) των υποδοχέων των χημειοκινών.** Ο Πολυμορφισμός CCR5-Δ32 της χημειοκίνης CCR5 οδηγεί στην παραγωγή ενός μη λειτουργικού υποδοχέα με αποτέλεσμα ανεπαρκή χημειοταξία. Ο πιο πάνω πολυμορφισμός συνδυάζεται με αργή εξέλιξη της IgAN σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και καλύτερη επιβίωση^{15,16}.

Σε ότι αφορά την ειδική ανοσία αυτή ενεργοποιείται μέσω της παρουσίας του αντιγόνου από τα δενδριτικά κύτταρα (αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα της μη ειδικής ανοσίας) στα T-λεμφοκύτταρα. Με την ειδική ανοσία εξασφαλίζεται ειδική απάντηση, μέσω παραγωγής αντισωμάτων, με τη συνεργασία των T και B-λεμφοκυττάρων, μεγάλης διάρκειας και με ανοσιακή μνήμη. Σε ότι αφορά τη σχέση της ειδικής ανοσίας με την IgAN έχει βρεθεί ότι η εκδήλωσή της και η εξέλιξή της σχετίζεται με πολυμορφισμούς των γονιδίων των κυτταροκινών IFN-γ, IL-4, IL-10, TGF-B, TNF-α⁴, των γονιδίων των αντιγόνων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας, HLA-B, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DQA, HLA-DQB¹⁷, του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της IgA ανοσοσφαιρίνης και του γονιδίου που επηρεάζει την μεταστροφή της τάξης της ανοσοσφαιρίνης IgA μέσω αναδιάταξης.

Η διαταραχή της γλυκοζυλίωσης της IgA1 ανοσοσφαιρίνης είναι ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός εμφάνισης της IgAN. Αν και η διαταραχή αυτή είναι επίκτητη έχει βρεθεί, ότι οι πολυμορφισμοί CIGALT1 και ST6GALNAC2 των γονιδίων των ενζύμων γαλακτοζυλτρανσφεράση και σιαλυλτρανσφεράση αντίστοιχα, που παίρνουν μέρος στην O-γλυκοζυλίωση σχετίζονται με την εκδήλωση και πρόγνωση της IgAN^{18,19,20}.

Η uteroglobin (UG) είναι πρωτεΐνη με ανοσορυθμιστική και αντιφλεγμονώδη δράση ενώ παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με τη φιμπρονεκτίνη. Μεταanalύσεις, παρά τις αρχικά αμφιλεγόμενες εκτιμήσεις, έδειξαν ότι ο πολυμορφισμός του γονιδίου G38A που κωδικοποιεί την έκκριση της uteroglobin (UG) δεν επηρεάζει την εναπόθεση της IgA και δεν σχετίζεται ούτε με την εκδήλωση αλλά ούτε με την εξέλιξη της IgAN²¹.

Η megsin και η mucin είναι δύο πρωτεΐνες με απορρυθμιστικό ρόλο και έχουν ταυτοποιηθεί στους νεφρούς ασθενών με IgAN. Μελέτες των Πολυμορφισμών SERPINB7^{22,23,24} του γονιδίου της megsin και MUC20²⁵ του γονιδίου της mucin έδειξαν αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης και κακής πρόγνωσης της IgAN.

Τέλος πολυμορφισμοί των γονιδίων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της IgAN. Συγκεκριμένα μελέτες έδειξαν πως άτομα της ασιατικής φυλής με γενότυπο DD, που εκφράζουν μεγαλύτερη δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου, έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης και κακής εξέλιξης της νόσου²⁶. Σε αντίθεση καυκάσιοι που εκφράζουν τον πιο πάνω γενότυπο έχουν κακή εξέλιξη αλλά όχι αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης της IgA²⁷. Επιπλέον ασθενείς με DD γενότυπο δεν απαντούν αποτελεσματικά στη θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου²⁸.

Συμπερασματικά φαίνεται πως πολυμορφισμοί γονιδίων μορίων που σχετίζονται τόσο με την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού όσο και με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, εμπλέκονται στην εκδήλωση και στην πρόγνωση της IgAN. Περαιτέρω έρευνα πάνω στο θέμα αυτό πιθανόν να αναδείξει νέα δεδομένα στην παθογένεια της νόσου, στη διάγνωση με μη επεμβατικές τεχνικές, στην παρακολούθηση των ασθενών και στην αντιμετώπιση με εξατομικευμένη θεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berger J, Hinglas N (1968) Les depots Intercapillaries d'IgA-IgG (Intercapillary deposits of IgA-IgG). J Urol Nephrol (Paris) 74:694-695.
2. Gharavi AG, Yan Y, Scolari F et al (2000) IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. Nat Genet 26:354-357.
3. Bisceglia L, Cerullo G, Forabosco P et al (2006) Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci. Am J Hum Genet 79:1130-1134.

4. Hsin-Hui Yu, Kuan-Hua Chu, Yao-Hsu Yang, Jyh-Hong Lee, Li-Chieh Wang, Yu-Tsan Lin, Bor-Luen Chiang. Genetics and Immunopathogenesis of IgA Nephropathy. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2011)41:198-213.
5. Krzysztof Kiryluk, Bruce A. Julian, Robert J. Wyatt, Francesco Scolari, Hong Zhang, Jan Novak, Ali G. Gharavi. Genetic studies of IgA nephropathy: past, present, and future. *Pediatr Nephrol* (2010)25:2257-2268.
6. Jonathan Barratt, Alice C. Smith, Karen Molyneux, John Feehally. Immunopathogenesis of IgA. *Semin Immunopathol* (2007)29:427-443.
7. Suzuki H, Suzuki Y, Narita I et al (2008) Toll-like receptor 9 affects severity of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 19:2384-2395.
8. Yoon HJ, Shin JH, Yang SH et al (2003) Association of the CD14 gene -159 C polymorphism with progression of IgA nephropathy. *J Med Genet* 40:104-108.
9. Narita I, Goto S, Saito N et al (2001) Genetic polymorphisms in the promoter and 5' UTR region of the Fc alpha receptor (CD89) are not associated with a risk of IgA nephropathy. *J Hum Genet* 46:694-698.
10. Tsuge T, Shimokawa T, Horikoshi S, Tomino Y, Ra C (2001) Polymorphism in promoter region of Fc alpha receptor gene in patients with IgA nephropathy. *Hum Genet* 108:128-133.
11. Xu G, He Q, Shou Z et al (2007) NA1/NA2 heterozygote of Fcgr3b is a risk factor for progression of IgA nephropathy in Chinese. *J Clin Lab Anal* 21:298-302.
12. Takei T, Iida A, Nitta K et al (2002) Association between single nucleotide polymorphisms in selectin genes and immunoglobulin A nephropathy. *Am J Hum Genet* 70:781-786.
13. Watanabe Y, Inoue T, Okada H et al (2006) Impact of selectin gene polymorphisms on rapid progression to end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy. *Intern Med* 45:947-951.
14. Hahn WH, Cho BS, Kim SD, Kim SK, Kang S. (2009) Interleukin-1 cluster in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. Jul;24(7):1329-36.
15. Berthoux FC, Berthoux P, Mariat C, Thibaudin L, Afiani A, Linossier MT (2006) CC-chemokine receptor five gene polymorphism in primary IgA nephropathy: the 32 bp deletion allele is associated with late progression to end-stage renal failure with dialysis. *Kidney Int* 69:565-572.
16. Panzer U, Schneider A, Steinmetz OM et al (2005) The chemokine receptor 5 Delta32 mutation is associated with increased renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 67:75-81.
17. Feehally J, Farrall M, Boland A et al (2010) HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J Am Soc Nephrol* 21:1791-1797.
18. Narita I, Kaneko Y, Kondo D, Goto S, Sakatsume M, Gejyo F (2007) The genetic susceptibility to IgA nephropathy: a novel functional candidate gene for incomplete O-glycosylation of IgA1. *Kidney Int* 71:379-381.
19. Pirulli D, Crovella S, Ulivi S et al (2009) Genetic variant of C1GalT1 contributes to the susceptibility to IgA nephropathy. *J Nephrol* 22:152-159.
20. Zhu L, Tang W, Li G et al (2009) Interaction between variants of two glycosyltransferase genes in IgA nephropathy. *Kidney Int* 76:190-198.
21. Yong D, QingQing W, Hua L et al (2006) Association of uteroglobin G38A polymorphism with IgA nephropathy: a metaanalysis. *Am J Kidney Dis* 48:1-7.
22. Miyata T, Nangaku M, Suzuki D et al (1998) A mesangium predominant gene, megsin, is a new serpin upregulated in IgA nephropathy. *J Clin Invest* 102:828-836.
23. Lim CS, Kim SM, Oh YK et al (2008) Megsin 2093T-2180C haplotype at the 3' untranslated region is associated with poor renal survival in Korean IgA nephropathy patients. *Clin Nephrol* 70:101-109.
24. Maixnerova D, Merta M, Reiterova J et al (2008) The influence of two megsin polymorphisms on the progression of IgA nephropathy. *Folia Biol (Praha)* 54:40-45.
25. Higuchi T, Orita T, Nakanishi S et al (2004) Molecular cloning, genomic structure, and expression analysis of MUC20, a novel mucin protein, up-regulated in injured kidney. *J Biol Chem* 279:1968-1979.
26. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F (1990) An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86:1343-1346.
27. Yong D, Qing WQ, Hua L et al (2006) Association of angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am J Nephrol* 26:511-518.
28. Woo KT, Lau YK, Zhao Y et al (2007) Disease progression, response to ACEI/ATRA therapy and influence of ACE gene in IgA nephritis. *Cell Mol Immunol* 4:227-232.

Οι βλεννογόνοι εξασφαλίζουν προστασία πρώτης γραμμής με την IgA ανοσοσφαιρίνη. Μία εκτεταμένη μελέτη γονιδίων που έγινε στην Ιαπωνία έδειξε ότι υπάρχει σημαντική σχέση ανάμεσα στην IgAN και στον πολυμορφισμό PIGR A580V του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της IgA ανοσοσφαιρίνης. Συγκεκριμένα ο υποδοχέας PIGR μεταφέρει την IgA του ορού διά μέσου του επιθηλίου των βλεννογόνων, με ενδοκύτωση, στις κρύπτες του εντέρου, στο αναπνευστικό σύστημα και στους σιελογόνους αδένες. Διαταραχή της έκφρασης του PIGR έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη έκκριση της IgA με συνοδό αύξηση της IgA του ορού μόνο στα ποντίκια και όχι στους ασθενείς. Ο πολυμορφισμός PIGR A580V φαίνεται πως επηρεάζει τη σύνδεση της rIgA με τον υποδοχέα PIGR. Η ίδια ομάδα εργασίας παρατήρησε συσχέτιση του πολυμορφισμού IGHMBP2 με την IgAN σε ασθενείς μόνο ορισμένων φυλετικών πληθυσμών. Ο πιο πάνω πολυμορφισμός επηρεάζει την class-switching recombinant για την παραγωγή της IgA.

Κωνσταντίνος Δ. Κολλιός

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Νεφρολογίας Α.Π.Θ.,
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή

Οι κληρονομικές μορφές του νεφρωσικού συνδρόμου θεωρούνται σπάνιες, όμως 3-6% των περιπτώσεων νεφρωσικού συνδρόμου έχουν έναν αδελφό με το ίδιο πρόβλημα. Κατά την τελευταία δεκαετία μεγάλες μελέτες σε παιδιά με κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο απεκάλυψαν την σημασία των γενετικών διαταραχών στην παθογένεση των πρωτεϊνουρικών σπειραματοπαθειών και έχουν συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση του **συγγενούς και του βρεφικού νεφρωσικού συνδρόμου** (ΝΣ) καθώς και του **οικογενούς νεφρωσικού συνδρόμου** που εμφανίζεται στην παιδική, την εφηβική και στην ενήλικη ζωή.

Μέχρι στιγμής, μεταλλάξεις σε επτά γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση **μη συνδρομικού νεφρωσικού συνδρόμου**: *NPS1*, *NPS2*, *NPHS3* (*PLCE1*), *CD2AP*, *ACTN4*, *PPR6*, *INF2*. Από την άλλη μεριά, οι **συνδρομικές μορφές (αυτές που εκδηλώνονται στα πλαίσια συνδρόμου)**, που είναι λιγότερο συχνές, οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες (*WT1*, *LMX1B*), συστατικά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (*LAMB2*, *ITGB4*), λυσοσωμικές (*SCARB2*) και μιτοχονδριακές πρωτεΐνες (*COQ2*, *PDSS2*, *MTTL1*) και ένα γονίδιο που τροποποιεί την δομή της χρωματίνης (*SMARCA1*).

Κλινικό χαρακτηριστικό αυτών των οικογενών μορφών νεφρωσικού συνδρόμου είναι ότι είναι κορτικοανθεκτικά, έχουν συνήθως ιστολογική εικόνα Εστιακής και τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (Focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) ή διάχυτης μεσαγγειακής σκλήρυνσης (Diffuse mesangial sclerosis, DMS) και συνήθως δεν υποτροπιάζουν μετά την μεταμόσχευση νεφρού.

Ποιες λειτουργίες επηρεάζουν τα γονίδια στο οικογενές νεφρωσικό σύνδρομο;

Οι βλάβες στα γονίδια επηρεάζουν τη μεταγραφή γονιδίων ή την συναρμολόγηση των κρίσιμων λειτουργικών δομών των **ποδοκύτταρων**, συμπεριλαμβανομένων του σχισμοειδούς διαφράγματος (slit diaphragm, SD), του κυτταροσκελετού της ακτίνης και των συμπλεγμάτων προσκόλλησης.

Ποιες πρωτεΐνες κωδικοποιούν τα γονίδια που ευθύνονται για το οικογενές νεφρωσικό σύνδρομο;

Οι κύριες πρωτεΐνες που παρατηρούνται σε μεταλλάξεις γονιδίων που προκαλούν οικογενές νεφρωσικό σύνδρομο, είναι οι παρακάτω:

- νεφρίνη: γονίδιο *NPHS1*
- ποδοκίνη: γονίδιο *NPHS2*
- πρωτεΐνη που σχετίζεται με το *CD2* (*CD2AP*): γονίδιο *CD2AP* ή *NPHS3*
- άλφα-actinin-4: γονίδιο *ACTN4*
- πρωτεΐνη του γονιδίου του όγκου του Wilms: γονίδιο *WT1*
- λαμινίνη β2: γονίδιο *LAMB2*
- πρωτεΐνη του παροδικού υποδοχέα του δυναμικού των κατιόντων (transient receptor potential cation 6): γονίδιο *TRPC6* και
- πρωτεΐνη της φωσφολιπάσης Cεψιλον: γονίδιο *PLCE1*

*Οι πιο συχνές μεταλλάξεις αφορούν τα γονίδια *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* και *LAMB2*.*

Ο Πίνακας 1 δείχνει και άλλα γονίδια που ευθύνονται για το κληρονομικό-οικογενές νεφρωσικό σύνδρομο. Το σύνολο των γονιδίων μπορεί να ταξινομηθεί σε 6 κατηγορίες, ανάλογα με τις πρωτεΐνες που κωδικοποιούν.

Ο κατηγορίες πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται είναι:

- α) πρωτεΐνες του σχισμοειδούς διαφράγματος
- β) συστατικά του κυτταροσκελετού της ακτίνης
- γ) πυρηνικές πρωτεΐνες
- δ) πρωτεΐνες της βασικής μεμβράνης του σπειράματος

- ε) μιτοχονδιακές πρωτεΐνες
- στ) λυσοσωμικές πρωτεΐνες

Μεταλλάξεις στην νεφρίνη

Η νεφρίνη αποτελεί την πρώτη διαμεμβρανική πρωτεΐνη του σχισμοειδούς διαφράγματος που ανακαλύφθηκε το 1998. Οι μεταλλάξεις στην νεφρίνη βρέθηκαν αρχικά στο συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο φινλανδικού τύπου: νεφρωσικό σύνδρομο που εκδηλώνεται στους πρώτους 3 μήνες της ζωής με μεγαλύτερη συχνότητα στην Φινλανδία. Συνολικά, μεταλλάξεις της νεφρίνης έχουν βρεθεί στο 39-56% των ασθενών που εκδηλώνουν νεφρωσικό σύνδρομο στους πρώτους 3 μήνες της ζωής.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι μεταλλάξεις της νεφρίνης μπορεί να προκαλέσουν, εκτός από συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο, ανθεκτικό στα κορτικοειδή νεφρωσικό σύνδρομο με έναρξη στην παιδική ηλικία.

Μεταλλάξεις στην ποδοκίνη

Το NPHS2 γονίδιο εντοπίστηκε το έτος 2000 σε οικογενείς περιπτώσεις πρώιμης έναρξης κορτικοανθεκτικού νεφρωσικού συνδρόμου που είχαν πρώιμη έναρξη και κληρονομικότητα με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα.

Οι μεταλλάξεις στη ποδοκίνη τυπικά προκαλούν **κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο στην βρεφική και παιδική ηλικία**, μπορεί όμως να προκαλέσουν συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με δύο παθολογικές μεταλλάξεις στο γονίδιο NPHS2 έχουν τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- α) αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο πριν από την ηλικία των 6 ετών
- β) εμφανίζουν ως επί το πλείστον FSGS
- γ) δεν ανταποκρίνονται στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία
- δ) καταλήγουν σε τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια πριν από το τέλος της πρώτης δεκαετίας της ζωής
- ε) έχουν μειωμένο κίνδυνο για υποτροπή FSGS μετά από μεταμόσχευση νεφρού (8% σε σχέση με 33% σε ιδιοπαθή FSGS)

Έχει βρεθεί ότι οι μεταλλάξεις της ποδοκίνης ευθύνονται για το 40% του οικογενούς και για το 6-17% του σποραδικού κορτικοανθεκτικού νεφρωσικού συνδρόμου. Επίσης έχει βρεθεί ότι στο νεφρωσικό σύνδρομο που εκδηλώνεται μεταξύ 4 μηνών και του πρώτου έτους της ζωής οι μεταλλάξεις στη ποδοκίνη παρατηρούνται στο 1/3 των ασθενών αυτών.

Ανάλογα με το είδος της μετάλλαξης, η έναρξη του νεφρωσικού συνδρόμου μπορεί να είναι πρώιμη ή όψιμη. Η πιο συχνή μετάλλαξη (μέχρι 32%) είναι η R138Q, ενώ η ποικιλία (variant) R229Q (αντικατάσταση της αργινίνης με γλουταμίνη στη θέση 229) ανευρίσκεται σε περίπου 4% του πληθυσμού της Ευρώπης.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι, όταν η variant R229Q συνδυαστεί με μια παθολογική μετάλλαξη (σύνθετος ετεροζυγώτης), μπορεί να προκαλέσει FSGS στην ενήλικη ζωή.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο PLCE1 (NPHS3)

Οι μεταλλάξεις γονίδιο PLCE1 κληρονομούνται, όπως κι οι μεταλλάξεις νεφρίνης και ποδοκίνης, με τον **αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα**. Εκδηλώνονται με ιστολογική εικόνα διάχυτης μεσαγγειακής σκλήρυνσης (DMS) και έχει βρεθεί ότι σε κάποιες περιπτώσεις παρατηρείται απάντηση στη θεραπεία με κυκλοσπορίνη.

Μεταλλάξεις στα γονίδια ACTN4 και TRPC6

Οι μεταλλάξεις αυτές είναι σπάνιες, κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και εκδηλώνονται με FSGS. Εκδηλώνονται κυρίως μεταξύ της **νεανικής και ενήλικης ζωής**. Το γονίδιο ACTN4 κωδικοποιεί την άλφα-actinin-4 και το γονίδιο TRPC6 κωδικοποιεί έναν δίαυλο ασβεστίου, τον παροδικό υποδοχέα του δυναμικού των κατιόντων (transient receptor potential cation 6). Σε μεταλλάξεις από ACTN4 η πρωτεϊνουρία εμφανίζεται στην 2^η δεκαετία της ζωής, ενώ σε μεταλλάξεις από TRPC6 την 3^η με 4^η δεκαετία της ζωής.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο WT1

Το γονίδιο WT1 (Wilms tumor 1) χρειάζεται για τον φυσιολογικό σχηματισμό του

ουρογεννητικού συστήματος (νεφρός, γονάδες) και των μεσοθηλιακών ιστών. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου *WT1* κληρονομούνται με τον **αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα** και προκαλούν FSGS ή DMS, ενώ συχνά εμφανίζονται στα **πλαίσια συνδρόμων**, όπως το σύνδρομο Denny's Drash (άρρεν ψευδοεμαφροδιτισμός, προϊούσα σπειραματοπάθεια και όγκος του Wilms), το σύνδρομο Frasier (άρρεν ψευδοεμαφροδιτισμός, προϊούσα σπειραματοπάθεια και γοναδοβλάστωμα) και WAGR (**W**ilms tumour, **A**niridia, **G**enitourinary anomalies, mental **R**etardation).

Μεταλλάξεις της λαμίνης β2 (γονίδιο LAMB2)

Η λαμίνη β2 αποτελεί συστατικό της βασικής μεμβράνης του σπειράματος. Οι μεταλλάξεις αυτές κληρονομούνται με τον **αυτοσωματικό υπολειπόμενο** χαρακτήρα και προκαλούν το **σύνδρομο Pierson** που συνίσταται σε νεφρωσικό σύνδρομο με DMS και οφθαλμολογικές διαταραχές, όπως μικροκορία.

Γενετική διερεύνηση ασθενών με κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο

Τρία κύρια κριτήρια θα πρέπει να λαμβάνονται υπ'οψιν για την γενετική διερεύνηση ασθενούς με κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο:

- α) η ηλικία κατά την έναρξη του νεφρωσικού συνδρόμου*
- β) η παρουσία εξωνεφρικών εκδηλώσεων: στις περιπτώσεις αυτές το κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο εκδηλώνεται στα πλαίσια διαφόρων συνδρόμων*
- γ) ο ιστολογικός τύπος της νεφρικής βλάβης: FSGS ή DMS*

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι κλινικές και βιοχημικές εξετάσεις πρέπει να προηγούνται του γενετικού ελέγχου και θα πρέπει να περιλαμβάνουν έλεγχο για: οφθαλμολογικές ανωμαλίες, αμφίβολα γεννητικά όργανα/άρρεν ψευδοεμαφροδιτισμός, δυσπλασία ονύχων, σκελετικές ανωμαλίες, νευρολογικά συμπτώματα και θρομβοπενία. Η χώρα από την οποία προέρχεται ο ασθενής μπορεί να προσανατολίσει για την επιλογή του γενετικού ελέγχου: οι μεταλλάξεις του γονιδίου *NPHS1* είναι πιο συχνές στην Φινλανδία, ενώ η συχνότητα των μεταλλάξεων του γονιδίου *NPHS2* είναι μεγαλύτερη σε Ευρωπαίους και Τούρκους ασθενείς παρά σε ασθενείς από την Ασία.

Όμως, σε **μερικούς ασθενείς με κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο, ο γενετικός έλεγχος δεν αποκαλύπτει μεταλλάξεις** σε γονίδια που είναι γνωστό ότι ευθύνονται για το νεφρωσικό σύνδρομο. Στις περιπτώσεις αυτές, αν και μια άνοση αιτιολογία ή μια σύνθετη γενετική κληρονομικότητα μπορεί να είναι υπεύθυνες, η συνεχιζόμενη ταυτοποίηση νέων θέσεων γονιδίων (loci) σε οικογένειες με κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο, δείχνει ότι υπάρχουν πρόσθετες γενετικές αιτίες που ακόμη δεν έχουν ταυτοποιηθεί.

Μεταμόσχευση νεφρού σε κληρονομικό νεφρωσικό σύνδρομο

*Δεν υπάρχει σημαντικός κίνδυνος υποτροπής της πρωτοπαθούς νόσου στο κληρονομικό νεφρωσικό σύνδρομο. Αυτό έχει φανεί σε αρκετούς ασθενείς με FSGS που κληρονομείται με τον αυτονομικό επικρατούντα χαρακτήρα και σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο στα πλαίσια συνδρόμων: νεφρωσικό σύνδρομο που συνδυάζεται με το γονίδιο *WT1*, νόσος Schimke, σύνδρομο Galloway, σύνδρομο Pierson και νόσος Charcot-Marie-Tooth. Όμως, μερικοί ασθενείς εμφανίζουν πρωτεϊνουρία μετά την μεταμόσχευση και αυτό μπορεί να οφείλεται σε αντισώματα, όπως αντισώματα αντι-νεφρίνης στο συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο φινλανδικού τύπου και αντισώματα αντι-ποδοκίνης, όταν αυτό οφείλεται σε μεταλλάξεις ποδοκίνης.*

Συμπέρασμα

*Κλινικό χαρακτηριστικό των οικογενών μορφών νεφρωσικού συνδρόμου είναι ότι είναι κορτικοανθεκτικά, συνήθως εκδηλώνονται με ιστολογική εικόνα FSGS ή DMS και συνήθως δεν υποτροπιάζουν μετά την μεταμόσχευση νεφρού. Τουλάχιστον 66% των περιπτώσεων κορτικοανθεκτικού νεφρωσικού συνδρόμου κατά το πρώτο έτος της ζωής οφείλονται σε κάποια γενετική νόσο, με πιο συχνές μεταλλάξεις στα γονίδια *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* και *LAMB2*.*

*Οι μεταλλάξεις του γονιδίου *NPHS1* είναι υπεύθυνες για τις περισσότερες περιπτώσεις συγγενούς νεφρωσικού συνδρόμου, ενώ οι μεταλλάξεις του γονιδίου *NPHS2* είναι υπεύθυνες για τις περισσότερες περιπτώσεις κορτικοανθεκτικού νεφρωσικού συνδρόμου που εμφανίζεται με πρώιμη έναρξη.*

Για την γενετική διερεύνηση ασθενούς με κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η ηλικία του ασθενούς, η παρουσία εξωνεφρικών εκδηλώσεων (ώστε να διαγνωστεί κάποιο σύνδρομο που μπορεί να συνυπάρχει), καθώς και ο ιστολογικός τύπος της νεφρικής βλάβης (FSGS ή DMS).

Παρά τον γενετικό έλεγχο, σε μερικούς ασθενείς με κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο δεν αποκαλύπτεται κάποια γνωστή μετάλλαξη, πράγμα που σημαίνει ότι υπάρχουν ακόμη πρόσθετες γενετικές αιτίες που ακόμη δεν έχουν ταυτοποιηθεί.

Πίνακας 1. Κληρονομικές μορφές νεφρωσικού συνδρόμου.

Γονίδιο	Locus	Κληρονομικότητα AD/AR	Φαινότυπος ή σύνδρομο
Πρωτεΐνες του διαφράγματος			
NPHS1	19q13.1	AR	CNS, φινλανδικού τύπου
NPHS2	1q25-31	AR	CNS, SRNS, FSGS
NPHS3 (PLCE1)	10q23	AR	SRNS, DMS (διάχυτη μεσαγγειακή σκλήρυνση)
CD2AP	6q12.3		
TRPC6	11q21-22	AD	SRNS ενήλικου έναρξης με FSGS
Συστατικά του κυτταροσκελετού της ακτίνης			
ACTN4	19q13	AD	SRNS όψιμης έναρξης
MYH9	22q12.3		FSGS σε Αφρικανο αμερικανούς
INF2	14q32	AD	SRNS στην εφηβεία (FSGS)
Πυρηνικές πρωτεΐνες			
LMX1B	9q34.1	AD	Δυστροφικοί όνυχες, απουσία ή δυσπλαστική επιγονατίδα
SMARCAL1	2q35	AR	Ανοσοοστική δυσπλασία Schimke
WT1	11p13	AD	Σύνδρομο: Dennys Drash, Frasier, WAGR Μεμονωμένη FSGS και DMS
Πρωτεΐνες της βασικής μεμβράνης του σπειράματος			
LAMB2	3p21	AR	Σύνδρομο Pierson
ITGB4	17q25.1	AR	Επιδερμόλυση bulosa
Μιτοχονδιακές πρωτεΐνες			
COQ2	4q21-q22	AR	Ανεπάρκεια COQ10, SRNS πρώιμης έναρξης, με ή χωρίς εγκεφαλομυοπάθεια
PDSS2	6q21	AR	Ανεπάρκεια COQ10, Σύνδρομο Leigh και SRNS
MTTL1	mtDNA		Σύνδρομο MELAS. Κώφωση και FSGS
Λυσοσωμικές πρωτεΐνες			
SCARB2	4q13-21	AR	Μυόκλονος και νεφρική ανεπάρκεια

AD: επικρατούσα κληρονομικότητα AR=υπολειπόμενη κληρονομικότητα

CNS: συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο

DMS: διάχυτη μεσαγγειακή σκλήρυνση

FSGS: εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση

SRNS: κορτικοανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο

(Πίνακας με τροποποίηση από τις βιβλιογραφικές αναφορές 17 και 27)

BIBΛIOΓPAΦIA

1. Albaumi M, Barisoni L. Current views on collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 19(7):1276-81, 2008.
2. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2(3):529-42, 2007.
3. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. Advances in the biology and genetics of the podocytopathies: implications for diagnosis and therapy. *Arch Pathol Lab Med* 133(2):201-16, 2009.
4. Benoit G, Machuca E, Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol* 25(9):1621-32, 2010.
5. Berdeli A, Mir S, Yavascan O, Serdaroglu E, Bak M, Aksu N, Oner A, Anarat A, Donmez O, Yildiz N, Sever L, Tabel Y, Dusunsel R, Sonmez F, Cakar N. NPHS2 (podicin) mutations in Turkish children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 22(12):2031-40, 2007.
6. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, Dahan K, Gubler MC, Niaudet P, Antignac C. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 24(4):349-54, 2000.
7. Cheng H, Harris RC. The glomerulus - a view from the outside - the podocyte. *Int J Biochem Cell Biol* 42(9):1380-7, 2010.
8. Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, Jungraithmayr T, Koch-Nogueira P, Ranchin B, Zimmerhackl LB. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 24(11):2097-108, 2009.
9. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 365(25):2398-411, 2011.
10. Dietrich A, Chubanov V, Gudermann T. Renal TRPathies. *J Am Soc Nephrol* 21(5):736-44, 2010.
11. Diomed-Camassei F, Di Giandomenico S, Santorelli FM, Caridi G, Piemonte F, Montini G, Ghiggeri GM, Murer L, Barisoni L, Pastore A, Muda AO, Valente ML, Bertini E, Emma F. COQ2 nephropathy: a newly described inherited mitochondriopathy with primary renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 8(10):2773-80, 2007.
12. Gigante M, Piemontese M, Gesualdo L, Iolascon A, Aucella F. Molecular and genetic basis of inherited nephrotic syndrome. *Int J Nephrol* 2011:792195, 2011.
13. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hildebrandt F; Arbeitsgemeinschaft für Paediatrische Nephrologie Study Group. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 119(4):e907-19, 2007.
14. Hinkes BG. NPHS3: new clues for understanding idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 23(6):847-50, 2008.
15. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, Ruotsalainen V, Morita T, Nissinen M, Herva R, Kashtan CE, Peltone.n L, Holmberg C, Olsen A, Tryggvason K. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein—nephrin—is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1(4):575-82, 1998.
16. Löwik MM, Groenen PJ, Levchenko EN, Monnens LA, van den Heuvel LP. Molecular genetic analysis of podocyte genes in focal segmental glomerulosclerosis—a review. *Eur J Pediatr* 168(11):1291-304, 2009.
17. Machuca E, Benoit G, Antignac C. Genetics of nephrotic syndrome: connecting molecular genetics to podocyte physiology. *Hum Mol Genet* 15;18(R2):R185-94, 2009.
18. Machuca E, Esquivel EL, Antignac C. Idiopathic nephritic syndrome: genetical aspects. In: Avner DE, Harmon EW, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Paediatric Nephrology*, Volume 1, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, pp.643-666, 2009.
19. Matejas V, Hinkes B, Alkandari F, Al-Gazali L, Annexstad E, Aytac MB et al. Mutations in the human laminin beta2 (LAMB2) gene and the associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat* 31(9):992-1002, 2010.
20. Pollak MR, Alexander MP, Henderson JM. A case of familial kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2(6):1367-74, 2007.
21. Pollak MR. Focal segmental glomerulosclerosis: recent advances. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 17(2):138-42, 2008.
22. Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, García-Maset R, Giménez I, Silva I, Ruiz P, Ballarín J, Torra R, Ars E. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*;6(5):1139-48, 2011.
23. Santín S, Tazón-Vega B, Silva I, Cobo MA, Giménez I, Ruiz P, García-Maset R, Ballarín J, Torra R, Ars E; FSGS Spanish Study Group. Clinical value of NPHS2 analysis in early- and adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 6(2):344-54, 2011.

24. Stefanidis CJ, Querfeld U. The podocyte as a target: cyclosporin A in the management of the nephrotic syndrome caused by WT1 mutations. *Eur J Pediatr* 170(11):1377-83, 2011.
25. Tesar V, Zima T. Recent progress in the pathogenesis of nephrotic proteinuria. *Crit Rev Clin Lab Sci* 45(2):139-220, 2008.
26. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms proteinuria. *N Engl J Med* 354(13):1387-401, 2006.
27. Woroniecki RP, Kopp JB. Genetics of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 22(5):638-44, 2007.
28. Κουτρούτσος ΚΚ, Νακοπούλου Λ. Ποδοκύτταρο και σπειραματοπάθειες (Μέρος Ι: μοριακή αρχιτεκτονική του ποδοκυττάρου). *Ελληνική Νεφρολογία* 21(4): 273-281, 2009.

ΕΣΤΙΑΚΗ ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣΚΛΗΡΗΣΗ / ΠΟΔΟΚΥΤΤΑΡΟΠΑΘΕΙΑ; ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΟΣ Ή ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΒΛΑΒΗ;

Μαρία Καλιεντζίδου

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄ Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας, Καβάλα

Η πρώτη εικόνα εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (ΕΤΣΚ) περιγράφηκε το 1925 από τον Fahr σε ενήλικες ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο με έναν αξιοσήμεωτα ακριβή τρόπο. Επισήμανε πρώιμα την συσχέτιση της νέας αυτής βλάβης με την νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων (EA) και εισήγαγε τον όρο λιποειδική νέφρωση με εκφύλιση (degeneration)⁽¹⁾. Η μελέτη όμως ενός άλλου παθολογοανατόμου του Arnold Rich το 1957 έμελε να περιγράψει σαφέστερα την ιστολογική βλάβη σε βιοψίες νεκρών παιδιών με νεφρωσικό σύνδρομο που η αρχική τους διάγνωση ήταν νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων. Λόγω του είδους των τομών (από όλο το νεφρό) διαπίστωσε και διατύπωσε τη σημαντική παρατήρηση της σκλήρυνσης των παραμυελικών νεφρώνων⁽²⁾. Παραδόξως η μελέτη αυτή δεν προκάλεσε ιδιαίτερη αίσθηση. Το ενδιαφέρον αναζωπυρώθηκε δύο δεκαετίες σχεδόν αργότερα όταν παθολογοανατόμοι (Jack Churg, René e Habib και Richard White) της International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) παρουσίασαν ευρήματα βιοψιών παιδιών με νεφρωσικό σύνδρομο κατά τα έτη 1966 έως 1969. Περιέγραψαν την συγκεκριμένη αυτή μορφή ιστολογικής βλάβης και τη διαχώρισαν ως ξεχωριστή νόσο,^(3,4). Κατά τη δεκαετία που ακολούθησε το ενδιαφέρον εστιάστηκε στις διαφορές μεταξύ της ΕΤΣΚ και νόσου EA σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο. Άρχισε να γίνεται εμφανές ότι η πρόγνωση της ΕΤΣΚ ήταν γενικά φτωχότερη και η ολική/μερική απάντηση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ήταν λιγότερο συχνή. Αργότερα στα 1980 η συζήτηση επανέκαμψε δίνοντας όμως τώρα έμφαση στις ομοιότητες μεταξύ των δύο νόσων. Στη δεκαετία αυτή αναγνωρίζεται η ετερογένεια της ιστολογικής βλάβης της νόσου, που δεν περιλαμβάνει απαραίτητα αλλοιώσει σκλήρυνσης / υαλίνωσης των παραμυελικών νεφρώνων (Rich) αλλά περιγράφονται και βλάβες με διαφορές σχετικά με την εντόπιση τους στο σπείραμα και την ποιότητα των ενδο/εξωτριχοειδικών μεταβολών. Οι Schwartz και Lewis⁽⁵⁾ εισάγουν τον όρο «κυτταρική» μορφή της νόσου με ενδο/εξωτριχοειδική υπερπλασία (παρόμοιες παρατηρήσεις είχαν περιγραφεί νωρίτερα από τους Churg⁽⁶⁾ et al το 1970 και Velosa⁽⁷⁾ et al το 1975). Μετά την αναγνώριση της νεφροπάθειας σχετιζόμενη με το σύνδρομο της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV- nephropathy) ορίστηκε και η «ρικνωτική (collapsing)» μορφή της νόσου⁽⁸⁾.

Με τον όρο ΕΤΣΚ οι κλινικοί νεφρολόγοι ονομάζουν το κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη πρωτεϊνουρίας, συνήθως νεφρωσικού επιπέδου, οίδημα, υπολευκωματιναιμία και υπερλιπιδαιμία. Οι παθολογοανατόμοι ορίζουν μια μορφή ιστολογικής βλάβης που χαρακτηρίζεται από περιοχές εστιακής τμηματικής σκλήρυνσης του σπειράματος και σύντηξης των προσεκβολών των ποδοκυττάρων και μη σημαντική εναπόθεση ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος^(9,10). Παρατηρείται λοιπόν το οξύμορο μία ετερογενής ομάδα νεφρικής νόσου να περιγράφεται από μη ειδικά συμπτώματα και από μία κοινή ιστολογική βλάβη πλειάδας νεφρικών νοσημάτων προσδίδοντας έναν μικτό ορισμό «κλινικοπαθολογοανατομικού» συνδρόμου που στερείται στοιχεία ειδικότητας.

Τι είναι η ΕΤΣΚ; Είναι πρωταρχική εκδήλωση μιας ειδικής νεφρικής νόσου; Υπέρ αυτής της άποψης συνηγορεί το γεγονός ότι μερικοί ασθενείς (ιδιαίτερα παιδιά) παρουσιάζουν μια χαρακτηριστική κλινική μορφή της νόσου με γρήγορη προσδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Επιπρόσθετα η ολοένα αυξανόμενη γνώση στις γενετικές μεταλλάξεις σχετιζόμενες με την εμφάνιση ιδιοπαθούς ΕΤΣΚ υποδεικνύει έναν άμεσο και συγκεκριμένο παθογενετικό μηχανισμό ορόκλησης της αντίστοιχης ιστολογικής βλάβης σε ειδικές περιπτώσεις. Η ΕΤΣΚ είναι ορισμένη μορφή ιστολογικής βλάβης που συμβαίνει μετά από διέγερση ειδικών ανοσολογικών μηχανισμών και κατευθύνεται από ποικιλία παθογενετικών αιτίων; Η άποψη αυτή θα μπορούσε να ενισχυθεί από την παρατήρηση ότι η ΕΤΣΚ μπορεί να

είναι «καλοήθης» ως κορτικοευσίσθητη περιοχιά ακολουθούμενη όμως σε μερικές περιπτώσεις και από επόμενη κορτικοανθεκτική διαδικασία. Είναι μία ή περισσότερες νόσοι: Η παρατηρούμενη ετερογένεια στις κλινικές εκδηλώσεις, την πορεία και στις ιστολογικές βλάβες υποδεικνύει ίσως ότι στο φάσμα της ΕΤΣΚ περιλαμβάνονται περισσότερες από μία νόσοι. Είναι ταυτόσημη ή εξέλιξη της νόσου ελαχίστων αλλοιώσεων: Στα αρχικά στάδια η ΕΤΣΚ και η νόσος ΕΑ θεωρήθηκαν ταυτόσημες από αρκετούς ερευνητές^(11,12). Δεδομένα που υποστηρίζουν το μοντέλο της ενιαίας νόσου είναι: α) η απάντηση ασθενών με ΕΤΣΚ στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή⁽¹³⁾ β) δεν έχουν όλοι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο ανθεκτικό στη χορήγηση κορτικοστεροειδών σκληρηντικές αλλοιώσεις στη βιοψία νεφρού^(14,13) γ) ασθενείς με την ίδια γονιδιακή μετάλλαξη παρουσιάζουν αλλοιώσεις στη βιοψία που κυμαίνονται από τη νόσο ΕΑ έως την ΕΤΣΚ δ) ασθενείς με αρχική διάγνωση νόσου ΕΑ εμφανίζουν ΕΤΣΚ αργότερα ε) ασθενείς με ΕΤΣΚ και υποτροπιάζουσα λευκωματουρία μετά από μεταμόσχευση η βιοψία μοσχεύματος αποκαλύπτει νόσο ΕΑ. Είναι νόσος των ποδοκυττάρων: Ο κοινός παρονομαστής όλων των «παραλλαγών» της ΕΤΣΚ είναι η βλάβη των ποδοκυττάρων^(9,15,16) μια που οι ιστολογικές βλάβες δεν είναι απαραίτητα τμηματικές ή εστιακές ή ακόμα και σκληρηντικές⁽¹⁷⁾ και μπορεί να μην αφορούν μόνο το σπείραμα αλλά και το διάμεσο ιστό⁽¹⁸⁾. Ένας εναλλακτικός τρόπος κατανόησης και ταξινόμησης της ιδιοπαθούς ΕΤΣΚ είναι να την θεωρήσουμε ως ποδοκυτταροπάθεια που αναφέρεται κυρίως σε διαδικασίες νόσου και όχι σε παθολογοανατομικά ευρήματα. Είναι η ΕΤΣΚ το κοινό τελικό μονοπάτι της σπειραματικής βλάβης: Οι σκληρηντικές βλάβες εκπροσωπούν σπειραματικές ουλές που μπορεί να παρατηρηθούν σε πλειάδα νεφρολογικών νόσων(χρόνια σπειραματονεφρίτιδα⁽¹⁹⁾, νεφροπάθεια μοσχεύματος⁽²⁰⁾, αποφρακτική ουροπάθεια⁽²¹⁾ δρεπανοκυτταρική νόσος⁽²²⁾, χρόνια IgA, νόσος Fabry, σύνδρομο Alport και τόσα άλλα). Συνεπώς η ΕΤΣΚ μπορεί να θεωρηθεί το καταληκτικό ιστοπαθολογικό μονοπάτι διαφόρων παθογενετικών μηχανισμών. Με αυτή την ερμηνεία η ιδιοπαθής ΕΤΣΚ μπορεί να υποδηλώνει μία ή περισσότερες περιπτώσεις νεφρικού νοσήματος στις οποίες το αρχικό ερέθισμα για χρόνια προοδευτική σπειραματική σκλήρυνση δεν έχει ακόμα ταυτοποιηθεί.

Ότι δεν κατανοούμε πλήρως συνηθίζουμε να το ταξινομούμε και όσο πιο λίγα γνωρίζουμε για τη αιτία και τη φύση του τόσο πιο λεπτομερής είναι η ταξινόμηση. Το ίδιο εφαρμόζεται και στην συγκεκριμένη «νόσο» της ΕΤΣΚ. Η ταξινόμηση της είναι μικτή όπως και ο ορισμός της. Μία αιτιολογική και η δεύτερη βασισμένη στα ιστοπαθολογικά ευρήματα.

Η αιτιολογική ταξινόμηση της ΕΤΣΚ σύμφωνα με όσα προαναφέρθηκαν είναι πολύπλοκη και μερικές φορές οδηγεί σε σύγχυση μια που παρατηρείται μερικός βαθμός αλληλοεπικάλυψης μεταξύ των διαφόρων κατηγοριών^(23,15).

Η αιτιολογική ταξινόμηση γίνεται βάση άγνωστων, γνωστών ή υποτιθέμενων αιτιών ως:

- 1) Πρωτοπαθής ή ιδιοπαθής ΕΤΣΚ (άγνωστο αίτιο)
- 2) Δευτεροπαθής ΕΤΣΚ (ως απάντηση σε αίτια σπειραματικής υπερτροφίας/υπερδιήθησης ή προηγούμενης νεφρικής βλάβης).
- 3) Άλλα γνωστά αίτια ΕΤΣΚ όπως τοξίνες, γενετικές μεταβολές, λοιμώξεις και αθηρο-εμβολική νόσος.

Η ιστολογική ταξινόμηση που ισχύει τόσο για την πρωτοπαθή όσο και για τη δευτεροπαθή ΕΤΣΚ βασίζεται στους ιστοπαθολογικές μορφές της νόσου με τη βοήθεια οπτικού μικροσκοπίου. Προτάθηκε από μία ομάδα παθολογοανατόμων με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην ΕΤΣΚ στο Πανεπιστήμιο Columbia το 2004, βασισμένη στη διεθνή βιβλιογραφία την εμπειρία και τη γνώση τους με στόχο να ορίσει με μεγαλύτερη ακρίβεια μια «σταθερή», επίσημη ιστοπαθολογική ταξινόμηση της ΕΤΣΚ διεθνώς⁽¹⁰⁾. Ορίζεται ως εξής:

- 1) Κλασική μορφή ΕΤΣΚ (μη ειδική, η πιο συχνά διαπιστωμένη μορφή (NOS: not otherwise specified FSGS). Χαρακτηρίζεται από εστιακή τμηματική σκλήρυνση πρωταρχικά των παραμελικών σπειραμάτων, ήπια μεσαγγειακή υπερπλασία και δυναμικά από απόφραξη του τριχοειδικού αυλού από εναποθέσεις υαλίνης^(10,24). Απουσία ανοσοεναποθέσεων, εκτός

από εναπόθεση IgM και C₃ στις σκληρηντικές βλάβες. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρατηρείται διάχυτη σύντηξη των ποδοειδών προσεκβολών.

- 2) Κορυφαία μορφή (tip lesion FSGS). Η περιοχική βλάβη εντοπίζεται στην κορυφή του σπειράματος κοντά στην έναρξη του εγγύς σωληναρίου. Πρέπει να αποκλεισθεί η ρικνωτική μορφή βλάβης. Η εναπόθεση IgM και C₃ και οι βλάβες των ποδοκυττάρων ισχύουν και για αυτή τη μορφή. Λόγω της καλύτερης πρόγνωσης της (λιγότερο συχνή εξέλιξη σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου ΤΣΧΝΝ) και ευνοϊκής απάντησης στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή θεωρείται ότι η μορφή αυτή ιστολογικής βλάβης μπορεί να είναι πρώιμο στάδιο ΕΤΣΚ σε μερικές περιπτώσεις ή ποικιλία της νόσου ΕΑ^(25,26).
- 3) Περιπυλαία μορφή (perihillar FSGS). Περιπυλαία σκλήρυνση και υαλίνωση σε πάνω από 50% των τμηματικά σκληρηντικών σπειραμάτων. Πρέπει πρώτα να αποκλεισθούν η κυτταρική και ρικνωτική μορφή. Είναι η χαρακτηριστική βλάβη της δευτεροπαθούς ΕΤΣΚ. Τα ευρήματα του ανοσοφθορισμού και ηλεκτρονικού μικροσκοπίου είναι όμοια με της κλασικής μορφής.
- 4) Κυτταρική μορφή (cellular FSGS). Χαρακτηρίζεται από την παρουσία τουλάχιστον ενός σπειράματος με ενδοτριχοειδική υπερπλασία που καταλαμβάνει τον τριχοειδικό αυλό. Στα υπόλοιπα σπειράματα μπορεί να παρατηρούνται αλλοιώσεις κλασικής μορφής. Η διάχυτη σύντηξη των ποδοειδών προσεκβολών αποτελεί τυπικό εύρημα. Η κορυφαία και η ρικνωτική μορφή πρέπει να αποκλεισθούν αν και πολλοί παθολογοανατόμοι θεωρούν ότι η κυτταρική και η ρικνωτική μορφή είναι μία ιστολογική βλάβη.
- 5) Ρικνωτική μορφή (collapsing FSGS). Η μορφή αυτή διακρίνεται από την κλασική λόγω της σύμπτωσης (ρίκνωσης) και σκλήρυνσης ολόκληρου του σπειράματος και όχι από την τμηματική της εντόπιση. Αυτή η πιο σοβαρή μορφή ιστολογικής βλάβης (ιδιοπαθής ή σχετιζόμενη με HIV) συνοδεύεται συχνά από βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο συνήθως ανθεκτικό στη χορήγηση κορτικοστεροειδών, γρήγορη εξέλιξη νεφρικής νόσου και συχνότερη εμφάνιση στους έγχρωμους. Λόγω της ιδιαίτερης παθολογίας και κλινικής της εξέλιξης⁽²⁷⁾ μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν την άποψη ότι η μορφή αυτή πρέπει να ονομάζεται ρικνωτική σπειραματοπάθεια (collapsing nephropathy) και όχι να θεωρείται μορφή ΕΤΣΚ.

Πρέπει να επισημανθεί ότι όλες οι παραπάνω μορφές παρά την ιστολογική τους ετερογένεια μοιράζονται ένα κοινό χαρακτηριστικό το οποίο είναι η αγνώστου αιτιολογίας δομικές μεταβολές των ποδοκυττάρων. Ενισχυτικό σημείο της συγκεκριμένης ταξινόμησης αποτελεί η παρατήρηση ότι τα ιστολογικά ευρήματα βιοψιών ασθενών που έχουν υποτροπιάσει μετά από μεταμόσχευση είναι συνήθως όμοια με εκείνα πριν την μεταμόσχευση⁽²⁸⁾. Θεωρείται αυτονόητο ότι ιστολογικές βλάβες οφειλόμενες σε άλλες πρωτοπαθείς νεφρικές νόσους έχουν αποκλεισθεί ως διαγνωστική πιθανότητα, ότι το μέγεθος του δείγματος της βιοψίας είναι ικανοποιητικό και η εμπειρία του παθολογοανατόμου επαρκής.

Η συσχέτιση μεταξύ της παραπάνω ιστολογικής ταξινόμησης και παθογενετικών μηχανισμών, σοβαρότητας βλάβης των ποδοκυττάρων και δυνατότητας επιλογής θεραπευτικών στρατηγικών παραμένει αμφισβητήσιμη⁽²³⁾. Αντίθετα η διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς ΕΤΣΚ παραμένει ουσιαστική μια που η πρώτη συνήθως συνδέεται με διαφορετική κλινική εικόνα, πορεία και ανταπόκριση στη θεραπεία. Η απουσία οικογενειακού ιστορικού και παραγόντων που συμβάλλουν στην αύξηση σπειραματικής υπερδιήθησης, η αιφνίδια έναρξη νεφρωσικού τύπου πρωτεϊνουρίας με περιφερικό οίδημα και υπολευκωματιναιμία, η γρήγορη μείωση της νεφρικής λειτουργίας καθώς και η πιθανή απάντηση στη χορήγηση κορτικοειδών είναι χαρακτηριστικά της πρωτοπαθούς ΕΤΣΚ^(29,30). Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο η διάχυτη σύντηξη των ποδοειδών προσεκβολών στην πρωτοπαθή μορφή έρχεται σε αντίθεση με τον εστιακό και τμηματικό χαρακτήρα και την αυστηρή εντόπιση της στις περιοχές της σκληρηντικής βλάβης στη δευτεροπαθή μορφή της νόσου^(23,24). Πολλές φορές η διάκριση μεταξύ των δύο μορφών είναι δυσχερής μια που υπάρχουν σημεία αλληλοεπικάλυψης. Η ολοένα αυξανόμενη μελέτη και έρευνα των οικογενών μορφών της

ΕΤΣΚ έχουν περιορίσει σημαντικά το φάσμα της πρωτοπαθούς ΕΤΣΚ και ενώ οι οικογενείς μορφές θεωρείται ότι δεν απαντούν στην ανοσοκατασταλτική αγωγή έχουν βρεθεί τύποι γονιδιακών μεταλλάξεων που ανταποκρίνονται σε αυτή⁽³¹⁾.

Η ΕΤΣΚ ευθύνεται για το 7-20% των περιπτώσεων ιδιοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου σε παιδιά και ενήλικες⁽³²⁾. Στις ΗΠΑ μελέτη βιοψιών ενήλικων με ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο μεταξύ των ετών 1995-1997 αποκάλυψε ότι η ΕΤΣΚ ήταν το συχνότερο αίτιο με αναλογία 35% των περιπτώσεων στους λευκούς ασθενείς και πάνω από 50% των περιπτώσεων στους έγχρωμους⁽³³⁾. Σύμφωνα με δεδομένα του USRDS (United States Renal Data System) η ΕΤΣΚ είναι το πιο σύννηθες αίτιο πρωτοπαθούς σπειραματικής νόσου που οδηγεί σε ΤΣΧΝΝ⁽³⁴⁾. Μεταξύ των ετών 1980-2000 παρατηρείται αύξηση της συχνότητας της ΕΤΣΚ ως αίτιο ΤΣΧΝΝ από 0,2% σε 2,3% των περιπτώσεων (αύξηση κατά 11 φορές). Μελέτες σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά επίπτωσης της νόσου^(35,36,37).

Οι επικρατέστερες παθογενετικές θεωρίες περιλαμβάνουν:

A) Βλάβη στη βιολογία, λειτουργία, δομή των ποδοκυττάρων από:

Γενετικούς παράγοντες/μεταλλάξεις, που οδηγούν σε μεταβολές μοριακής δομής και αναδιοργάνωση κυτταροσκελετού της διηθητικής σχισμής, σύντηξη, εξάλειψη των ποδοειδών προσεκβολών, αποκόλληση από βασική μεμβράνη και συμφύσεις των ποδοκυττάρων με την κάψα του Bowman^(16,38,39).

Τοξικούς παράγοντες, ιογενείς λοιμώξεις, ισχαιμία.

B) Παρουσία στην κυκλοφορία παράγοντα ο οποίος μεταβάλλει τη μορφολογία και τη λειτουργικότητα των ποδοκυττάρων και προκαλεί εκλεκτική αύξηση της διαπερατότητας των σπειραμάτων. Η θεωρία αυτή ισχύει δυναμικά σε μερικές περιπτώσεις υποτροπής της ΕΤΣΚ στο μόσχευμα και ενισχύεται από την ευνοϊκή επίδραση της πλασμαφαίρεσης και ανοσοπροσρρόφησης στους ασθενείς αυτούς⁽⁴⁰⁾.

Η προοδευτική φύση της νόσου, (καταλήγοντας εως ΤΣΧΝΝ), ο υποτροπιάζων χαρακτήρας της ιδιαίτερα σε περιπτώσεις νεφρικής μεταμόσχευσης, οδήγησε στην ανάγκη εύρεσης ισχυρών κλινικών και ιστολογικών προγνωστικών δεικτών. Ένας από τους πιο σημαντικούς κλινικούς προγνωστικούς δείκτες αποτελεί ο βαθμός πρωτεϊνουρίας κατά την έναρξη της νόσου. Το 50% των ασθενών με πρωτεϊνουρία νεφρωσικού τύπου θα καταλήξει σε ΤΣΧΝΝ στα επόμενα 6-8 χρόνια ενώ για τους μη θεραπευόμενους ασθενείς το διάστημα ελαττώνεται στα 3-6 χρόνια⁽⁴¹⁾. Παρουσία μαζικής πρωτεϊνουρίας (>10g/ημέρα) προβλέπεται μια πιο κακοήθη πορεία με την πλειονότητα των ασθενών να καταλήγει σε ΤΣΧΝΝ στα 3 χρόνια⁽⁴²⁾. Αντίθετα 10ετής νεφρική επιβίωση πάνω από 80% παρατηρείται σε ασθενείς με μη νεφρωσικού τύπου πρωτεϊνουρία⁽⁴¹⁾. Η κρεατινίνη ορού κατά την έναρξη της νόσου σχετίζεται αντίστροφα με την διάρκεια εξέλιξης σε ΤΣΧΝΝ^(41,42). Η εθνικότητα (μαύρη φυλή) φαίνεται να έχει επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης και την ταχύτητα εξέλιξης⁽⁴³⁾. Ο ισχυρότερος όμως προγνωστικός δείκτης εξακολουθεί να παραμένει η απάντηση στη θεραπεία ανεξάρτητα από τα ιστολογικά ευρήματα. Ασθενείς οι οποίοι επιτυγχάνουν ύφεση με τη θεραπεία η νόσος εξελίσσεται σε ΤΣΧΝΝ σε ποσοστό λιγότερο από 15%^(44,45). Από τα ιστολογικά ευρήματα η παρουσία διάμεσης ίνωσης σχετίζεται με φτωχότερη πρόγνωση⁽⁴⁶⁾. Παρόλο που η συσχέτιση μεταξύ ιστολογικών ευρημάτων και πρόγνωσης παραμένει ασαφής, η κυτταρικού και ρικνωτικού τύπου ΕΤΣΚ φαίνεται να σχετίζονται με φτωχότερη πρόγνωση^(47,48).

Αποτελεί πρόκληση η περιγραφή θεραπείας μιας νόσου που δεν είναι νόσος. Παραμένει ουσιαστικής σημασίας η διάκριση των δευτεροπαθών μορφών της νόσου μια που αυτές κατά κανόνα δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Για την πρωτοπαθή μορφή της νόσου παραμένει αμφισβητήσιμο αν η ταξινόμηση της είναι χρήσιμη για την επιλογή θεραπευτικών στρατηγικών.

Οι ασθενείς αντιμετωπίζονται με διάφορα φάρμακα / μεθόδους διότι υπάρχει έλλειψη επαρκώς τεκμηριωμένων μελετών. Η θεραπευτική προσέγγιση της με κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχει βάση μόνο αν θεωρήσουμε ότι η νόσος έχει ανοσολογικό

υπόβαθρο (Θεωρία του Shalhoub (1974): κοινός παρονομαστής η ποδοκυτταρική βλάβη λόγω διαταραχής λειτουργίας των T-λεμφοκυττάρων)^(15,49). Η αποτυχία όμως της αγωγής αυτής υποδεικνύει ότι δυνητικά συμμετέχουν και άλλοι μη ανοσολογικής φύσης παράγοντες.

Η αρχική εμπειρία της αντιμετώπισης της ΕΤΣΚ με κορτικοστεροειδή υπήρξε απογοητευτική με αναφερόμενα ποσοστά πλήρους ύφεσης κάτω από 20% στις περισσότερες μελέτες. Δεν αποτελεί έκπληξη ότι οι νεφρολόγοι αρχικά υπήρξαν επιφυλακτικοί στη χορήγηση κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στους ενήλικες, με ποσοστό των ενηλίκων να λαμβάνουν κορτικοστεροειδή πολύ μικρότερο από το αντίστοιχο των παιδιών (33% έναντι 90%)⁽⁵⁰⁾. Μετά το 1980 επικράτησε μια πιο αισιόδοξη στάση μια που στις περισσότερες μελέτες παρατηρήθηκε ποσοστό ύφεσης πάνω από 30-40% με τη χορήγηση θεραπείας⁽⁵¹⁾. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι ακόμα και η ιδιοπαθής ρικνωτική μορφή που θεωρείται κορτικοανθεκτική στην πραγματικότητα μπορεί να απαντήσει στη θεραπευτική^(45,52). Η βελτίωση της απάντησης στη θεραπεία σχετίζεται με τη μεγαλύτερη διάρκεια χορήγησης των κορτικοστεροειδών. Το ποσοστό αυτόματης ύφεσης είναι μικρότερο από 6%⁽⁵³⁾.

Σε ασθενείς με φυσιολογική ή μη νεφρική λειτουργία και πρωτεϊνουρία μη νεφρωσικού επιπέδου δεν συνιστάται η χορήγηση κορτικοστεροειδών / ανοσοκατασταλτικής αγωγής μια που δεν είναι σύνθετες να εξελίσσεται η νόσος σε ΤΣΧΝΝ. Για όλους τους ασθενείς με πρωτοπαθή ΕΤΣΚ συνιστάται η χορήγηση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης / αναστολέων υποδοχέων αγγειοτενσίνης (MEA/ ARB) είτε λαμβάνουν είτε όχι ανοσοκατασταλτική αγωγή. Γενικά μέτρα όπως περιορισμός άλατος, ρύθμιση αρτηριακής πίεσης, χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής συνιστώνται.

Για τους ασθενείς με νεφρωσικού τύπου πρωτεϊνουρία η αρχική προσέγγιση περιλαμβάνει χορήγηση κορτικοστεροειδών αλλά ο δόκιμος χρόνος και δοσολογία δεν έχουν ακόμα καθοριστεί. Από τις περισσότερες μελέτες παρατηρείται ύφεση με μεγαλύτερο διάστημα χορήγησης, τουλάχιστον 4 μηνών και δόση πρεδνιζόνης 1mg/ΚΒΣ/ημέρα (μέγιστη δόση 60 - 80mg/ημέρα^(54,55)). Σε περιπτώσεις μη απάντησης (ανθεκτικότητα στη χορήγηση κορτικοστεροειδών) ή συχνών υποτροπών ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης και χαμηλών δόσεων πρεδνιζόνης θεωρείται δόκιμος μια που υπάρχει μεγαλύτερη εμπειρία και επαρκείς κλινικές μελέτες^(56,57). Αν υπάρχει αντένδειξη χορήγησης κυκλοσπορίνης άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (τακρόλιμους, μυκοφαινολικό οξύ, σερόλιμους, μονοκλωνικών αντισωμάτων) έχουν δοκιμαστεί αλλά η κλινική εμπειρία και οι μελέτες είναι περιορισμένες. Ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης είναι περιορισμένος κυρίως στις περιπτώσεις υποτροπής ΕΤΣΚ μετά από μεταμόσχευση ή σε περιπτώσεις σοβαρών εκδηλώσεων της νόσου, μαζικής πρωτεϊνουρίας ανεξάρτητα χορήγησης ανοσοκατασταλτικής αγωγής και όπου τα επίπεδα του «κυκλοφορούντος παράγοντα» ανευρίσκονται ιδιαίτερα υψηλά^(58,59). Αυτή θα πρέπει να εφαρμόζεται με σύγχρονη ανοσοκατασταλτική αγωγή. Νεώτερες υποσχόμενες μελλοντικές θεραπείες που αφορούν παράγοντες με ινωδολυτικές ιδιότητες (πιρφενιδόνη, θειαζολιδινεδιόνη, ροσιγλιταζόνη)^(60,61), αντίσωμα έναντι του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-α) την ανταλιμουμάμπη και τη χορήγηση γαλακτόζης βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο⁽⁶²⁾.

Η αληθινή πρόοδος στα επόμενα χρόνια αναμένεται στη βασική έρευνα εστιασμένη στη γενετική και παθοφυσιολογία αυτής της πολυπρόσωπης «ποδοκυτταρικής» νόσου παρά στη δοκιμή των εκάστοτε νέων φαρμάκων με την ελπίδα πιθανής ανταπόκρισης. Ήδη έχει γίνει θεαματική πρόοδος στον τομέα της ταυτοποίησης της ΕΤΣΚ με γενετικό υπόστρωμα. Η ταυτοποίηση άλλων παραγόντων που προάγουν την πρωτεϊνουρία, την βλάβη, απορρύθμιση, αποδιοργάνωση των ποδοκυττάρων αποτελεί αναμφίβολα την πιο υποσχόμενη προσέγγιση για τη θεραπεία της ΕΤΣΚ βασιζόμενη στην αιτιολογία και όχι στην ευκαιρία ή τύχη.

Η πρωτοπαθής ΕΤΣΚ αποτελεί για τους σύγχρονους νεφρολόγους έναν λαβύρινθο με πολλές εισόδους και μία μόνο θλιβερή έξοδο. Η πρώιμη παρέμβαση και η πλήρης γνώση των διαδρομών του αποτελεί τον πολυπόθητο μίτο της Αριάδνης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ:

1. Fahr T. In: Henke F, Lubarsch O, eds. *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*. Springer, Berlin: 1925;Vol. 6 (1), 156.
2. Rich AR. A hitherto undescribed vulnerability of the juxtaglomerular glomeruli in lipoid nephrosis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1957; 100: 173-186.
3. Churg J, Habib R, White RHR. Pathology of the nephritic syndrome of childhood. A report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970; i: 1299-1302.
4. Habib R. Focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1973;4: 355-361.
5. Schwartz MM, Lewis EJ: Focal segmental glomerular sclerosis: The cellular lesion. *Kidney Int* 28:968-974, 1985.
6. Churg J, Habib R, White RH: Pathology of the nephrotic syndrome in children: A report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 760:12991302, 1970.
7. Velosa JA, Donadio JV, Holley KA: Focal sclerosing glomerulonephropathy: A clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc* 50:121-133, 1975.
8. D'Agati V, Suh J-I, Carbone L, Appel GB: Pathology of HIV-associated nephropathy: A detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int* 35:1358-1370, 1989
9. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2002 Dec;62(6):2301-10.
10. D'AGATI ET AL. Pathologic Classification of Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Working Proposal. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 43, No 2 (February), 2004; pp 368-382.
11. Yoshikawa N, Cameron AH, White RH. Ultrastructure of the non-sclerotic glomeruli in childhood nephrotic syndrome. *J Pathol.* 1982 Feb;136(2):133-47.
12. Kashgarian M, Hayslett JP, Siegel NJ. Lipoid nephrosis and focal sclerosis distinct entities or spectrum of disease. *Nephron.* 1974;13(2):105-8.
13. Habib R. Focal glomerular sclerosis. *Kidney Int.* 1973 Dec;4(6):355-61.
14. Siegel NJ, Goldberg B, Krassner LS, Hayslett JP. Long-term follow-up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1972 Aug;81(2):251-8.
15. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Oct;19(10):2437-44.
16. Meyrier A. Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2005 Nov;1(1):44-54.
17. Nair R. Focal segmental glomerulosclerosis: cellular variant and beyond. *Kidney Int.* 2006 Nov;70(10):1676-8.
18. Fogo A, Glick AD, Horn SL, Horn RG. Is focal segmental glomerulosclerosis really focal; Distribution of lesions in adults and children. *Kidney Int.* 1995 Jun;47(6):1690-6.
19. Lee HS, Koh HI: Nature of progressive glomerulosclerosis in human membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 39:7-16, 1993.
20. Cheigh JS, Mouradian J, Soliman M, et al: Focal segmental glomerulosclerosis in renal transplants. *Am J Kidney Dis* 2:449-455, 1983.
21. Warshaw BL, Edelbrock HH, Ettinger RB, et al: Progression to end-stage renal disease in children with obstructive uropathy. *J Pediatr* 100:183, 1982.
22. Verani RR, Conley SB: Sickle cell glomerulopathy with focal segmental glomerulosclerosis. *Child Nephrol Urol* 11:206-208, 1991.
23. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* 2003 Mar;23(2):117-34.
24. Rennke HG, Klein PS. Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 1989 Jun;13(6):443-56.
25. Haas M, Yousefzadeh N. Glomerular tip lesion in minimal change nephropathy: a study of autopsies before 1950. *Am J Kidney Dis.* 2002 Jun;39(6):1168-75.
26. Stokes MB, Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, D'Agati VD. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int.* 2004 May;65(5):1690-702.
27. Albaqumi M, Barisoni L. Current views on collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jul;19(7):1276-81.
28. IJpelaar DH, Farris AB, Goemaere N, Amann K, Goldschmeding R, Nguyen TQ, Farkash E, van den Heuvel MC, de Heer E, Bruijn JA, Colvin RB, Bajema IM. Fidelity and evolution of recurrent FSGS in renal allografts. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;19(11):2219-24.

29. Praga M, Borstein B, Andres A, et al. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis* 1991;17:30.
30. Praga M, Morales E, Herrero JC et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999;33:52.
31. Hai-Chun Yang and Agnes B Fogo. Idiopathic FSGS: an increasingly obsolete diagnosis; *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25:654-656.
32. Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Jul;9(7):1333-40.
33. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis*. 1997 Nov;30(5):621-31.
34. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2004 Nov;44(5):815-25.
35. Heaf J et al. The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(8):1889.
36. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP; Italian Immunopathology Group, Italian Society of Nephrology. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):890-4.
37. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):898-904.
38. Asanuma K, Mundel P. The role of podocytes in glomerular pathobiology. *Clin Exp Nephrol*. 2003 Dec;7(4):255-9.
39. Ohtaka A, Ootaka T, Sato H, Ito S. Phenotypic change of glomerular podocytes in primary focal segmental glomerulosclerosis: developmental paradigm; *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 9:11-5.
40. Sharma M, Sharma R, McCarthy E, Savin V. The FSGS permeability factor: Biochemical characteristics and biological effects. *Exp Biol Med* 2004; 229: 85-98.
41. Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* (1999) 14 Suppl 3:68-73.
42. Velosa J, Holley K, Torres V, Offord K. Significance of proteinuria and outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1983;58:568-577.
43. Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, Cunningham ME, Liu Y, Divers J, Kopp JB, Winkler CA, Nelson GW, Langefeld CD, Bowden DW. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int*. 2009 Apr;75(7):736-45.
44. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Apr;16(4):1061-8.
45. 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 Aug;15(8):2169-77.
46. Wehrmann M, Bohle A, Held H, Schumm G, Kendziorra H, Pressler H. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol*. 1990 Mar;33(3):115-22.
47. Valeri A, Barisoni L, Appel GB, Seigle R, D'Agati V. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Kidney Int*. 1996 Nov;50(5):1734-46.
48. Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL, Jennette JC. Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 1994 May;45(5):1416-24.
49. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet*. 1974 Sep 7;2(7880):556-60.
50. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. *Am J Med*. 1987 May;82(5):938-44.
51. Korbet SM. The treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Ren Fail*. 2000 Nov;22(6):685-96.
52. Julie Lin. Focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology rounds Vol 4 Issue 5,2006*.
53. J.K.J. Deegens1* K.J.M. Assmann2, E.J. Steenbergen2, L.B. Hilbrands1, P.G.G. Gerlag3, J.L.J. Jansen4, J.F.M. Wetzels1. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a favourable prognosis in untreated patients; *The Journal of Medicine Vol 63 No 10, 2005*.

54. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, Passerini P, Farina M, Grassi C, Baroli A. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis; *Am J Kidney Dis.* 1999 Oct;34(4):618-25.
55. Pokhariyal S, Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Singh U, Gupta RK, Mittal S, Mehta B. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol.* 2003 Sep-Oct;16(5):691-6.
56. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 1999;56(6):2220.
57. Heering P, Braun N, Müllejans R, Ivens K, Zäuner I, Fünfstück R, Keller F, Krämer BK, Schollmeyer P, Risler T, Grabensee B, German Collaborative Glomerulonephritis Study Group. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(1):10.
58. Ginsburg DS, Dau P. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol.* 1997;48(5):282.
59. Feld SM, Figueroa P, Savin V, Nast CC, Sharma R, Sharma M, Hirschberg R, Adler SG. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(2):230.
60. Cho ME, Smith DC, Branton MH, Penzak SR, Kopp JB. Pirfenidone slows renal function decline in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(5):906.
61. Joy MS, Gipson DS, Dike M, Powell L, Thompson A, Vento S, Eddy A, Fogo AB, Kopp JB, Cattran D, Trachtman H. Phase I trial of rosiglitazone in FSGS: I. Report of the FONT Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(1):39.
62. Howard Trachtman^{1*}, Suzanne Vento¹, Debbie Gipson², Larysa Wickman², Jennifer Gassman³, Melanie Joy⁴, Virginia Savin⁵, Michael Somers⁶, Maury Pinsky² and Tom Greene⁸. Novel therapies for resistant focal segmental glomerulosclerosis (FONT) phase II clinical trial: study design. *BMC Nephrology* 2011, 12:8.

Σπυρίδων Κατσούδας

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

Η Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση (ΕΤΣΚ) είναι μια συχνή σπειραματική βλάβη (όχι νόσος) που εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία ή νεφρωσικό σύνδρομο και ευθύνεται για το 10-30% των χρόνιων σπειραματονεφριτίδων. Αιτιολογικά η ΕΤΣΚ ταξινομείται ως πρωτοπαθής, οικογενής και δευτεροπαθής.

Η δευτεροπαθής ΕΤΣΚ μπορεί να προκληθεί από ποικίλα αίτια, όπως ιογενείς λοιμώξεις (πχ HIV, παρβοϊοί, ηπατίτιδα Β), τοξική δράση φαρμάκων (παμιδρονάτη, ιντερφερόνη, πρωίνη, στεροειδή αναβολικά), κακοήθη νοσήματα (λέμφωμα), παχυσαρκία, δρεπανοκυτταρική αναιμία. Ωστόσο η πιο συχνή μορφή δευτεροπαθούς ΕΤΣΚ είναι η εξ υπερδιηθήσεως. Αυτή προκύπτει από μία σειρά προσαρμοστικών μηχανισμών του νεφρού σε καταστάσεις απώλειας νεφρικής μάζας (νεφρώνων), όπως σε μονήρη νεφρό, μεταμοσχευμένο νεφρό, κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, γενετικές δυσπλασίες του νεφρού, χειρουργικές επεμβάσεις στον νεφρό, απώλεια νεφρώνων από άλλες σπειραματοπάθειες κλπ. Η μείωση της νεφρικής μάζας, ανεξαρτήτως αιτίας, προκαλεί αντιρροπιστικά, ενδοσπειραματική αύξηση της υδροστατικής πίεσης και πιθανώς ευθύνεται για την εκδήλωση των ιστολογικών αλλοιώσεων της ΕΤΣΚ. Τα τελευταία χρόνια σημαντική αύξηση παρουσιάζει η ΕΤΣΚ που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Πειραματικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η παχυσαρκία επάγει την σπειραματική υπερδιήθηση μέσω ποικίλων παθογενετικών μηχανισμών, όχι πλήρως κατανοητών ακόμη.

Οι ιστολογικές εκδηλώσεις της ΕΤΣΚ δεν βοηθούν στον διαχωρισμό μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς μορφής. Βλάβες συνηγορπτικές δευτεροπαθούς ΕΤΣΚ από υπερδιήθηση, είναι η παρουσία διογκωμένων σπειραμάτων και η ακανόνιστη σύντηξη των ποδοκυττάρων. Η διαφορική διάγνωση βασίζεται κυρίως στο ιστορικό (οικογενειακό, φάρμακα, χρήση ουσιών) και τις κλινικές εκδηλώσεις. Αιφνίδια έναρξη νεφρωσικού συνδρόμου σε νεαρή ηλικία συνηγορεί υπέρ πρωτοπαθούς ΕΤΣΚ, ενώ μη νεφρωσικού τύπου λευκωματουρία με προοδευτική αύξηση αυτής, χωρίς να συνοδεύεται ακόμη και σε βαριά λευκωματουρία, από υπολευκωματιναιμία και οίδημα συνηγορεί υπέρ δευτεροπαθούς ΕΤΣΚ.

Η διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς ΕΤΣΚ είναι θεμελιώδης καθώς η θεραπευτική τους αντιμετώπιση διαφέρει ριζικά. Η χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων αποτελεί την βάση της θεραπείας για την πρωτοπαθή ΕΤΣΚ, ενώ στη δευτεροπαθή ΕΤΣΚ η αντιμετώπιση βασίζεται στο μπλοκάρισμα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης και στην αποφυγή ή εξάλειψη της κύριας αιτίας που την προκαλεί. Άλλα μέτρα για την αντιμετώπιση της δευτεροπαθούς ΕΤΣΚ είναι η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, η πρόληψη και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και η θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας με στατίνες.

Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στην ΕΤΣΚ την σχετιζόμενη με την παχυσαρκία καθώς αυτή λαμβάνει μορφή επιδημίας τα τελευταία χρόνια. Η εξέλιξή προς ΤΣΧΝΑ είναι συχνή και η ανταπόκρισή της στο μπλοκάρισμα του άξονα RA είναι μόνο μερική. Η απώλεια βάρους (με δίαιτα ή χειρουργική επέμβαση) έδειξε να μειώνει σημαντικά την λευκωματουρία ακόμη και σε παχύσαρκα άτομα με άλλες μορφές σπειραματονεφρίτιδας. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός μειωμένης νεφρικής μάζας και παχυσαρκίας, προκαλεί συνεργικά δυσμενή επίδραση στη νεφρική λειτουργία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thomas, DB, Franceschini, N, Hogan, SL, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69:920.
2. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: A reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 529
3. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 46: 1223-1241, 1994.
4. V.G.Millet, J.Nieto, M.Praga, G.Usera, M.A.Mart nez, J.M.Morales.: Focal glomerulosclerosis and proteinuria in patients with solitary kidneys. *Archives of Internal Medicine* 146: 705-709, 1986.
5. Kambham N, Markowitz G, Valeri AM, et al: Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic: *Kidney Int* 59: 1498-1509, 2001.
6. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, et al: Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol* 278: F817-F822, 2000.
7. Praga M, Bornstein B, Andres A, Arenas J, Oliet A, Montoyo C, Ruilope LM, Rodicio JL: Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis* 17: 330-338, 1991.
8. Praga M, Morales E, Herrero JC, Pérez Campos A, Domínguez-Gil B, Alegre R, Vara J, Martínez MA: Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 33: 52-58, 1999.
9. Deegens JK, Dijkman HB, Borm JF, Steenberger EJ, van der Berg J, Weening JJ, Wetzels JF. Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2008; 74: 1568.
10. Praga M, Hernández E, Morales E, et al: Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1790-1798, 2001.

ΑΝΟΣΟΓΕΝΕΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Μαρία Σπυροπούλου - Βλάχου

Συντονίστρια - Διευθύντρια Τμήματος Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας,
Π.Γ.Ν. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αθήνα

Η μεταμόσχευση σχεδόν κάθε είδους ζώντος οργάνου ή ιστού, που κατά κανόνα προέρχονται από γενετικά διαφορετικούς οργανισμούς (αλλομεταμόσχευση), ενώ ξεκίνησε αρχικά σαν πειραματική διαδικασία ανάγκης, θεωρείται σήμερα ως αποτελεσματικός τρόπος θεραπείας για την αντιμετώπιση της ανεπάρκειας τελικού σταδίου διαφόρων οργάνων (νεφρού, ήπατος, καρδιάς, πνευμόνων). Η από μακρού επίλυση των χειρουργικών θεμάτων καθώς και οι εξελίξεις της τελευταίας δεκαετιας στην ανοσολογία, την ανοσοκαταστολή αλλά και τους διάφορους τομείς της ιατρικής γενικότερα, έχουν συντελέσει ώστε η μεταμόσχευση οργάνων και ιστών για θεραπευτικούς σκοπούς να αποτελεί διεθνώς καθημερινή κλινική πρακτική, με μεγάλο ποσοστό επιτυχίας. Όμως, παρά την τεράστια πρόοδο, ο κύριος περιορισμός για την επιτυχή έκβαση μίας μεταμόσχευσης κυρίως νεφρού και σε μικρότερο βαθμό των άλλων συμπαγών οργάνων, είναι ανοσολογική απάντηση του λήπτη έναντι των κυττάρων του δότη.

Η βάση για την έναρξη της ειδικής ανοσιακής απάντησης, μετά την είσοδο ενός αντιγόνου, είναι η αναγνώριση από το ανοσιακό σύστημα των «δικών» του από τα «ξένα» στοιχεία (αλλοαναγνώριση). Στις μεταμοσχεύσεις οργάνων ή ιστών, η αναγνώριση των αντιγόνων του μοσχεύματος (αλλοαντιγόνα), από το ανοσιακό σύστημα του λήπτη, ως ξένων για τον οργανισμό, διεγείρει τους μηχανισμούς απόρριψης, με αποτέλεσμα την απώλεια των μοσχευμάτων. Η απόρριψη του αλλομοσχεύματος είναι μία περίπλοκη διαδικασία στην οποία εμπλέκεται τόσο το κυτταρικό όσο και το χυμικό σκέλος της ανοσιακής απάντησης. Μετά την αποκρυπτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος προέκυψαν νέα δεδομένα, σημαντικά για τον τομέα της Μεταμόσχευσης, εφόσον παρατηρήθηκε ότι πολύ μεγάλη συγκέντρωση γενετικών πολυμορφισμών (δηλ. γενετικών διαφορών), επικεντρώνεται στα γονίδια που κωδικοποιούν για μόρια που εμπλέκονται στις ανοσολογικές αντιδράσεις που πυροδοτούνται μετά την είσοδο ενός αλλοαντιγόνου στον οργανισμό (αντιγονοπαρουσιαστικά μόρια, υποδοχείς, μεσολαβητές της ανοσιακής απάντησης, συνδιεγερτικά μόρια, κ.λ.π.).

Η ανοσοαπάντηση του ξενιστή στις μεταμοσχεύσεις στρέφεται έναντι ποικίλων αντιγόνων, τα οποία κωδικοποιούνται από περισσότερους από 40 γενετικούς τύπους και συνιστούν τα:

Α) Συστήματα Μείζονος Ιστοσυμβατότητας στα οποία ανήκουν

α) τα συστήματα των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων και κυρίως το σύστημα ABO, αν και σήμερα ο φραγμός της ABO ασυμβατότητας μπορεί να αντιμετωπισθεί στις μεταμοσχεύσεις νεφρών με συγκεκριμένους χειρισμούς (χορήγηση αντι - CD20 μονοκλωνικών αντισωμάτων, προσρόφηση συγκολλητινών),

β) τα αντιγόνα του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (MHC Major Histocompatibility Complex.) γνωστά στον άνθρωπο και ως HLA αντιγόνα (Human Leucocyte Antigens) τα οποία διακρίνονται σε τάξης I (HLA- A,-B,-C) και τάξης II (HLA- DR,-DQ,-DP). Ο κεντρικός ρόλος των HLA μορίων στην απόρριψη του ασύμβατου αλλομοσχεύματος κατά τη διαδικασία θεραπευτικής μεταμόσχευσης οφείλεται τόσο στο βιολογικό τους ρόλο (MHC περιορισμός), όσο και στον εξαιρετικά μεγάλο πολυμορφισμό που εμφανίζουν με αποτέλεσμα τη μεγάλη ποικιλομορφία του πληθυσμού. Ο βαθμός συμβατότητας δότη-λήπτη ως προς τα HLA -αντιγόνα είναι ο κύριος γενετικός παράγοντας για την αποδοχή αλλογενών ιστών και οργάνων. Όσον αφορά τα νεφρικά μοσχεύματα, οι περισσότερες πολυκεντρικές μελέτες, μολονότι τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων ποικίλλουν μεταξύ των διαφορετικών κέντρων (αν και έχουν βελτιωθεί αρκετά με τα νεότερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα) συσχετίζουν την καλύτερη επιβίωση του μοσχεύματος με τον βαθμό της συμβατότητας ως προς τα HLA αντιγόνα. Ο σχετικός

κίνδυνος απώλειας μοσχεύματος σε HLA ασυμβατότητα δότη-λήπτη, παραμένει κατά 25% περίπου μεγαλύτερος από ότι σε HLA- A,-B,-DR συμβατούς δότες-λήπτες. Σε μία πρόσφατη σημαντική πολυκεντρική μελέτη διαπιστώθηκε μία στατιστικά πολύ σημαντική επίδραση της HLA συμβατότητας στην επιβίωση του μοσχεύματος ($p < 0.0001$), καθώς και ότι η επίδραση και των τριών γενετικών τόπων HLA-A,- B,- DR είναι ισοδύναμη και αθροιστική. Όμως, μολονότι υπάρχουν διαφωνίες για τη σημασία της HLA συμβατότητας, η επιλογή του καταλληλότερου δότη-λήπτη βασίζεται, κατά προτεραιότητα, στην HLA-A,-B,-DR συμβατότητα.

B) Συστήματα Ελάσσονος Ιστοσυμβατότητας που είναι:

α) Τα αντιγόνα Ελάσσονος Ιστοσυμβατότητας ή mH αντιγόνα (minor Histocompatibility antigens, mHags). Τα mHags δεν αποτελούν ένα ενιαίο σύστημα, αλλά είναι μικρά πεπτίδια ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών, που συνδέονται και παρουσιάζονται μέσω συγκεκριμένων HLA μορίων. Είναι δηλ. αλλοαντιγόνα που αναγνωρίζονται τόσο με τον άμεσο τρόπο αναγνώρισης όσο και ως κλασσικά αντιγόνα και μπορούν και αυτά να προκαλούν αλλογενείς αντιδράσεις. Μέχρι σήμερα ελάχιστες πρωτεΐνες έχουν αναγνωρισθεί ως mH πεπτίδια (π.χ HA-1 ως HA-8. Η-Υ αντιγόνο του φύλου, η μιτοχονδριακή πρωτεΐνη MTF, η $\beta 2$ - μικροσφαιρίνη κ.α.). Η κλινική σημασία των mHags στην επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων δεν έχει επιβεβαιωθεί, με εξαίρεση το αντιγόνο του φύλου H-Y (γυναίκες λήπτριες νεφρικού μοσχεύματος από άνδρα δότη έχουν αυξημένο κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος).

β) Τα non-HLA MIC A, MIC B γονίδια (MIC - Major Histocompatibility Complex class I chain-related)

Τα γονίδια MICA και MICB βρίσκονται στην MHC περιοχή, κοντά στον HLA-B γενετικό τόπο και κωδικοποιούν επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες, που εκφράζονται στην επιφάνεια ποικίλων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών και επιθηλιακών κυττάρων. Φαίνεται ότι ρυθμίζουν τη κυτταροτοξική δράση των NK και των CD8+ κυττάρων, εφόσον είναι συνδέτες του επαγωγικού NKG2D υποδοχέα. Δεδομένου ότι τα MIC γονίδια εμφανίζουν υψηλό πολυμορφισμό, πρόσφατα φάνηκε ότι εμπλέκονται και σε μηχανισμούς απόρριψης εφόσον ειδικά αλλοαντισώματα έναντι MICA και MICB αλληλομόρφων ανιχνεύονται συχνά στον ορό μεταμοσχευμένων ασθενών

γ) οικογένεια από σχετικά πολυμορφικά αντιγόνα που εκφράζονται στο ενδοθήλιο - ενδοθηλιακά αντιγόνα (AECAs), μπορεί να επάγουν χυμικού τύπου απορρίψεις. Η κλινική σημασία των AECAs έχει περιγραφεί σε μεταμοσχεύσεις δέρματος, νεφρού, καρδιάς, πνευμόνων και παγκρέατος από HLA συμβατό δότη, που κατέληξαν σε απώλεια του μοσχεύματος.

δ) Ειδικά ιστικά αντιγόνα μη πολυμορφικά (βιμεντίνη, κολλαγόνο V, K-a1 τουμπουλίνη, υποδοχέας τύπου I της αγγειοτενσίνης II).

KIR υποδοχείς των φυσικών κυτταροκτόνων κύτταρων

Μια νέα ομάδα πολυμορφικών γονιδίων που φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση είναι η οικογένεια των KIR (Killer Immunoglobulin-like Receptors) υποδοχέων (επαγωγικοί και ανασταλτικοί) των φυσικών κυτταροκτόνων κύτταρων (NK κυττάρων). Οι υποδοχείς αυτοί εκφράζονται στην επιφάνεια των NK αλλά και κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων και ρυθμίζουν τη λειτουργία τους. Οι ανασταλτικοί KIR ως συνδέτες έχουν επίτοπους HLA τάξης I μορίων (κυρίως HLA-C) ή μορίων τύπου τάξης I. Η αναγνώριση από τα HLA τάξης I μόρια των επαγωγικών KIR υποδοχέων επάγει την NK δράση, ενώ, αντίθετα αναγνώριση των ανασταλτικών KIR την αναστέλλει. Οι KIR υποδοχείς χαρακτηρίζονται από γονιδιακό πολυμορφισμό και το ρεπερτόριο τους διαφέρει μεταξύ ατόμων, στοιχείο που κάνει πολύ πιθανόν οι διαφορές τους να συνδέονται με κλινικές καταστάσεις όπου υπεισέρχονται αλλογενείς αντιδράσεις. Τελευταία υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον στο ρόλο της NK μεσολαβούμενης αλλοαναγνώρισης στις μεταμοσχεύσεις.

Μελλοντικές προοπτικές

Πρόσφατα το ενδιαφέρον των ερευνητών εστιάζεται στη διερεύνηση του ρόλου και άλλων γενετικών πολυμορφισμών, όπως πολυμορφισμοί των γονιδίων των κυτταροκινών, πολυμορφισμοί των γονιδίων μορίων της φυσικής ανοσίας, πολυμορφισμοί των γονιδίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό συγκεκριμένων ανοσοκατασταλτικών ή χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, που πιθανά να παίζουν κάποιο ρόλο στην έκβαση των μεταμοσχεύσεων. Το πεδίο αυτό, μόλις έχει αρχίσει να ερευνάται, συνεπώς τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών είναι συχνά αντικρουόμενα.

Στη σημερινή εποχή οι υπερσύγχρονες, αυτοματοποιημένες, μεγάλης κλίμακας και δυνατοτήτων τεχνολογίες που αναπτύχθηκαν (DNA microarrays, DNA microchips, Pyrosequencing, κ.α.) μας δίνουν τη δυνατότητα μελέτης της μοριακής βάσης και έκφρασης των γονιδίων και των προϊόντων τους. Βέβαια εφόσον υπάρχουν περίπου 1600 γονίδια που πιστεύεται ότι εμπλέκονται στην αλλοαναγνώριση και τη ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης (φυσική και ειδική) και με δεδομένο ότι πολλά από αυτά εμφανίζουν ένα βαθμό πολυμορφισμού, απαιτείται η ανάλυση μεγάλων ομάδων ασθενών για την αξιολόγηση και ιεράρχηση των πλέον ενδεικτικών και προγνωστικής σημασίας για τη μεταμόσχευση ανοσογενετικών δεικτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. J. M. Cecka HLA matching for organ transplantation... Why not? *International Journal of Immunogenetics* 2010; 37(5); 323-327
2. Sumitran-Holgersson S. Beyond ABO and human histocompatibility antigen: other histocompatibility antigens with a role in transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008, 14:425-429
3. Dierselhuis M, Goulmy E. The relevance of minor histocompatibility antigens in solid organ transplantation *Curr Opin Organ Transplant*. 2009 Aug;14(4):419-25
4. Pabón MA, Navarro CE, Martín R, Rodríguez M, Martín I, Gaitán L, Gómez A, Lozano E Minor histocompatibility antigens as risk factor for poor prognosis in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2011 Nov;43(9):3319-23
5. Zou Y, Stastny P. The role of major histocompatibility complex class I chain-related gene A antibodies in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:414-8.
6. Sumitran-Holgersson S. Relevance of MICA and other non-HLA antibodies in clinical transplantation. *Curr Opin Immunol* 2008, 20:607-613.
7. Al-Lamki RS, Bradley JR, Pober JS. Endothelial cells in allograft rejection. *Transplantation* 2008;86:1340-8.
8. Van Glotz D, Lucchiari N, Pegaz-Fiornet B et al. Endothelial cells as targets of allograft rejection. *Transplantation* 2006, 82:S19-S21
9. Bergen J, Thompson A, Haasnoot GW, Roodnat JI, de Fijter JW, Claas FH, Koning F, Doxiadis II. KIR-ligand mismatches are associated with reduced long-term graft survival in HLA-compatible kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2011 Sep;11(9):1959-64
10. Villard J: The Role of Natural Killer Cells in Human Solid Organ and Tissue Transplantation. *J Innate Immun* 2011;3:395-402.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

Αικατερίνη Ταράση

Βιοπαθολόγος, Διευθύντρια Τμήματος Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας,
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Αθήνα

Παρά την τεράστια πρόοδο στους τομείς της χειρουργικής τεχνικής και της συντήρησης των μοσχευμάτων μέχρι τη στιγμή της τοποθέτησής τους στο λήπτη, ο κύριος περιορισμός για την επιτυχή έκβαση μιας μεταμόσχευσης νεφρού είναι η ανοσιακή απάντηση του λήπτη έναντι των κυττάρων/ιστών του δότη. Το ανοσιακό σύστημα, το οποίο έχει αναπτυχθεί με σκοπό να διακρίνει τα «δία» δηλ. τα δικά του από τα ξένα στοιχεία, στη περίπτωση των μεταμοσχεύσεων επιτελεί τη λειτουργία του, με το να αναγνωρίζει και να καταστρέφει τα ξένα κύτταρα του δότη.

Η απόρριψη του μοσχεύματος ταξινομείται με βάση τη χρονική στιγμή της εκδήλωσης της μετά τη μεταμόσχευση σε **υπεροξεία** (σε λεπτά έως ώρες), **οξεία** (σε μέρες έως εβδομάδες), **επιβραδυνόμενη οξεία** (μετά τους 3 μήνες) και **χρόνια** (σε μήνες έως χρόνια). Μπορεί ακόμη να ταξινομηθεί με βάση τις παθοφυσιολογικές μεταβολές (διάμεση-κυτταρικού τύπου, αγγειακή, ενδοθηλιακή-αντισωματοεξαρτώμενη), τη βαρύτητα (με βάση τη φλεγμονή και βλάβη των ιστών, όπως αυτή βαθμολογείται κατά Banff), την απάντηση στην θεραπεία (αντοχή ή μη στα γλυκοκορτικοειδή), την παρουσία ή απουσία νεφρικής δυσλειτουργίας (οξεία ή υποκλινική απόρριψη, αντίστοιχα) και τέλος τους ανοσολογικούς μηχανισμούς (φυσική ή επίτητη ανοσοαπάντηση).

Όπως απέδειξαν τα πρώτα πειράματα του *A. Mitchinson* στις αρχές της δεκαετίας του '50, οι ανοσοαπαντήσεις έναντι των αλλοαντιγόνων εμπλέκουν τόσο τη χυμική (αντισωματοεξαρτώμενη) όσο και την κυτταρική ανοσία.

Κυτταρικού τύπου απόρριψη

Η πιο συνήθης μορφή οξείας απόρριψης αρχίζει όταν τα αλλοαντιγόνα (MHC μόρια, αντιγόνα του Συστήματος ABO των Ερυθροκυττάρων, ενδοθηλιακά αντιγόνα, Ελάσσονα Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας) του μοσχεύματος / δότη παρουσιάζονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) δότη ή λήπτη και αναγνωρίζονται από τα Τ λεμφοκύτταρα του λήπτη (**φάση ευαισθητοποίησης**). Τα αλλογενή MHC μόρια παρουσιάζονται προκειμένου να αναγνωρισθούν από τα Τ κύτταρα του λήπτη με 3 τρόπους: Η **άμεση αναγνώριση**, περιλαμβάνει την αναγνώριση από τα Τ κύτταρα του λήπτη, άθικτα MHC μορίων πάνω στα APCs του μοσχεύματος/δότη, τα οποία είναι συνδεδεμένα με πεπτιδία. Ο τρόπος αυτός παρουσίασης είναι μοναδικός για τα ξένα MHC μόρια. Η **έμμεση αναγνώριση** περιλαμβάνει την επεξεργασία των MHC μορίων του δότη από τα APCs του λήπτη και στη συνέχεια την παρουσίασή τους, συνδεδεμένα με τα MHC μόρια του λήπτη, στα Τ κύτταρα του λήπτη. Υπάρχει και η **ημιάμεση αναγνώριση**, κατά την οποία τα APCs του λήπτη παραλαμβάνουν άθικτα MHC μόρια του δότη και χωρίς επεξεργασία τα παρουσιάζουν στα Τ κύτταρα του λήπτη. Τα καλύτερα APCs είναι τα ώριμα Δενδριτικά κύτταρα (DCs), αλλά και Μακροφάγα, Β κύτταρα και ακόμη ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων μπορούν να παρουσιάσουν αντιγόνα στα Τ κύτταρα. Στα αρχικά στάδια επικρατεί η άμεση αναγνώριση και γι αυτό ευθύνεται για την οξεία απόρριψη, αργότερα, καθώς εξαφανίζονται τα APCs του δότη, επικρατεί η έμμεση αναγνώριση που ευθύνεται για την χρόνια απόρριψη. Τα ώριμα DCs μεταναστεύουν από το μόσχευμα στα δευτερογενή λεμφικά όργανα (επικώριζοι λεμφαδένες, σπλήνας) και καθώς εκφράζουν αλλογενή MHC μόρια, τα οποία αναγνωρίζονται ως ξένα, διεγείρουν την ενεργοποίηση των παρθένων Τ κυττάρων, τα οποία ενεργοποιούνται, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε ποικίλους κυτταρικούς πληθυσμούς, που παράγουν χαρακτηριστικό προφίλ κυτταροκινών. Τα ενεργοποιημένα αλλοδραστικά Τ κύτταρα επιστρέφουν στο μόσχευμα και το καταστρέφουν άμεσα (**δραστική φάση**). Η καταστροφική του μοσχεύματος από τα Τ κύτταρα επιτελείται είτε μέσω άμεσης επαφής με τα επιθηλιακά

κύτταρα των σωληναρίων, είτε μέσω δράσης τοπικά παραγομένων κυτταροκινών (π.χ. **IL-2**, **IFN-γ**, **TNF-β**, ο οποίος έχει άμεση κυτταροτοξική δράση στα κύτταρα του μοσχεύματος). Μπορούν ακόμα να καταστρέψουν το μόσχευμα έμμεσα ενεργοποιώντας φλεγμονώδη ή κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου. Η T-κυτταροτοξικότητα επιτελείται κυρίως από CD8+ T κύτταρα, (με MHC-I περιορισμό), ενώ σε μερικές περιπτώσεις συμβάλλουν και CD4+ T κύτταρα (με MHC-II περιορισμό). Άλλοι μηχανισμοί που συμμετέχουν είναι η υπερευαισθησία επιβραδυνόμενου τύπου (DTH) και η αντισωματοεξαρτώμενη μέσω κυτάρων κυτταροτοξικότητα (ADCC).

Αντισωματοεξαρτώμενη (χυμική) απόρριψη

Τα τελευταία χρόνια, έχει αποδειχθεί ότι τα αντισώματα (abs) είναι σημαντικοί μεσολαβητές οξείας και χρόνιας απόρριψης, πέραν από τον ιστορικό τους ρόλο στη πρόκληση υπεροξείας απόρριψης. Τα abs αντιδρούν με αντιγόνα του αγγειακού ενδοθηλίου, προκαλούν ενεργοποίηση της κλασσικής οδού του συμπληρώματος (C), ακολουθούμενη από ταχεία ενδαγγειακή θρόμβωση, συσσώρευση αιμοπεταλίων και νέκρωση του αγγειακού ενδοθηλίου. Η αντισωματοεξαρτώμενη απόρριψη έχει γενικότερα χειρότερη πρόγνωση και απαιτεί διαφορετικούς θεραπευτικούς χειρισμούς από την T-κυτταροεξαρτώμενη. Χαρακτηρίζεται δε από την εναπόθεση του παράγοντα C4d του C στα περισωληναρικά τριχοειδή (PTC).

Υπεροξεία απόρριψη

Οφείλεται σε προσχηματισμένα αντισώματα. Σήμερα, η υπεροξεία απόρριψη λόγω αντι-ABO αντισωμάτων δεν αποτελεί κλινικό πρόβλημα διότι δότες-λήπτες επιλέγονται με βάση την ABO συμβατότητα. Επιπλέον γίνεται προμεταμοσχευτικά, αναζήτηση IgG αντισωμάτων στον ορό του λήπτη, (τα οποία αναπτύσσονται λόγω προηγούμενης ευαισθητοποίησης, που συνήθως οφείλεται σε προηγούμενες μεταγγίσεις αίματος, μεταμοσχεύσεις ή πολλαπλές κύσεις), με τις δοκιμασίες ανίχνευσης και ταυτοποίησης κυτταροτοξικών αντισωμάτων και με τη δοκιμασία ιστικής διασταύρωσης δότη-λήπτη (cross-match).

Οξεία απόρριψη

Χαρακτηρίζεται από οξεία δυσλειτουργία του μοσχεύματος και συνήθως συνοδεύεται από παρουσία στον ορό ειδικών έναντι του δότη αντισωμάτων (Donor-Specific Antibodies-DSA) ή abs έναντι ενδοθηλιακών αντιγόνων του μοσχεύματος.

Κεντρικό ρόλο παίζουν τα T λεμφοκύτταρα, απαντώντας σε αλλοαντιγόνα (όπως είναι τα MHC μόρια) που βρίσκονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και στα παρεγχυματικά κύτταρα. Τα ενεργοποιημένα T κύτταρα είτε προκαλούν άμεση καταστροφή των κυττάρων του μοσχεύματος είτε παράγουν κυτταροκίνες που προσελκύουν και ενεργοποιούν φλεγμονώδη κύτταρα, τα οποία προκαλούν νέκρωση. Συμμετέχουν δε τόσο τα βοηθητικά CD4+ όσο και τα κυτταροτοξικά (CTLs) CD8+ T λεμφοκύτταρα. Αργότερα μετά την ανάπτυξη της χυμικής ανοσίας συμβάλλουν και τα αντισώματα έναντι αντιγόνων του αγγειακού τοιχώματος, τα οποία ενεργοποιούν το συμπλήρωμα επιτείνοντας την αγγειακή βλάβη (νέκρωση του ενδοθηλίου).

Επιβραδυνόμενη οξεία

Εκδηλώνεται σε λήπτες με υψηλή απαντητικότητα έναντι του μοσχεύματος ή σε λήπτες που λαμβάνουν μειωμένες δόσεις ανοσοκατασταλτικών. Είναι σοβαρή και συχνά καταλήγει σε απώλεια του μοσχεύματος.

Χρόνια απόρριψη (Χρόνια νεφροπάθεια του αλλομοσχεύματος-CAN)

Αποτελεί την κύρια αιτία όψιμης απώλειας του μοσχεύματος και χαρακτηρίζεται από ίνωση του νεφρικού παρεγχύματος. Αυξημένα επίπεδα προσχηματισμένων αντι-HLA abs αλλά και *de novo* παραγομένων abs έναντι του δότη (DSA) έχουν συσχετισθεί με την CAN, μολονότι δεν ανιχνεύονται πάντα στον ορό μεταμοσχευμένων που υπέστησαν χρόνια απόρριψη. Η φλεγμονή και η επακόλουθη αναδόμηση των ιστών οδηγούν στην αποκάλυψη κρυμμένων αυτοαντιγόνων ή καθοριστών τους, τα οποία σε συνδυασμό με το κατάλληλο περιβάλλον κυτταροκινών, επιφέρουν απώλεια της περιφερικής ανοχής και ενεργοποίηση των μηχανισμών χυμικής και κυτταρικής ανοσοαπάντησης έναντι των αυτοαντιγόνων αυτών (αυτοανοσία). Στη

διαδικασία αυτή σημαντικός είναι ο ρόλος της IL-17 (διευκολύνει την ενεργοποίηση των οδών ίνωσης και την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων). Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να για να τεκμηριωθεί ο παθογενετικός ρόλος των αυτοαντισωμάτων και η κλινική τους χρησιμότητα ως δείκτες χρόνιας απόρριψης.

Αγγειακή απόρριψη (Αρτηρίτιδα ή Ενδοαρτηρίτιδα)

Αντι-HLA αντισώματα, T- κυτταροεξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα έναντι minor MHC αντιγόνων, NK κύτταρα και IFN- γ παίζουν πιθανόν ρόλο στην προσβολή των αγγείων. Είναι ανθεκτική στα γλυκοκορτικοειδή και απαιτεί θεραπεία με αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα.

Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας στην απόρριψη

Ιστορικά, ο ρόλος της φυσικής ανοσίας στην μεταμόσχευση αρχίζει το 1994, με τη δημοσίευση των ευρημάτων της κλινικής δοκιμής του Μονάχου, η οποία προτείνει ότι η βλάβη από την ισχαιμία/επαναιμάτωση (**Ischemia/Reperfusion Injury-IRI**) των νεφρικών αλλομοσχευμάτων δίνει το έναυσμα για την οξεία απόρριψη και συμβάλλει στην ανάπτυξη της χρόνιας απόρριψης. Αυτές οι κλινικές παρατηρήσεις οδήγησαν στο να διατυπωθεί η “**θεωρία της βλάβης**”, η οποία συμφωνεί και με τη “**θεωρία του κινδύνου**” της *Mantzinger*. Κατά τη “θεωρία της βλάβης” οι **δραστικοί μεταβολίτες του οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS)**, οι οποίοι παράγονται λόγω της υποξίας (επιτείνονται από την ψυχρή ισχαιμία του μοσχεύματος) προκαλούν βλάβη του αλλομοσχεύματος (που λαμβάνει χώρα στο δότη κατά τη διάρκεια του εγκεφαλικού θανάτου και στο λήπτη κατά την επαναιμάτωση του μοσχεύματος), η οποία οδηγεί σε ενεργοποίηση της φυσικής ανοσοαπάντησης. Η IRI αρχίζει με άμεση οξειδωτική επίθεση των ROS στους ιστούς, η οποία οδηγεί στην παραγωγή των **DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns)**, που μπορεί να εκκρίνονται από κύτταρα ελαφρώς κατεστραμμένα που έχουν υποστεί *stress*, να απελευθερώνονται από αποπτωτικά ή νεκρωμένα κύτταρα (π.χ. HSP72, HMGB1) ή να παράγονται από κατεστραμμένα συστατικά της θεμέλιας ουσίας (π.χ. υαλουρονικό, φιμπονεκτίνη, θειική ηπαρίνη). Η διασύνδεση των DAMPs με τους **Toll-like receptors** (TLR-4 και TLR-2) των άωρων Δενδριτικών κυττάρων (DCs) οδηγεί σε ωρίμανση των DCs (δότη και λήπτη) και μετανάστευσή τους στους επικώριους λεμφαδένες. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η ενεργοποίηση (μέσω διασύνδεσης με DAMPs) και άλλων κυττάρων της φυσικής ανοσίας, όπως NK, NKT και T γδ κυττάρων συμβάλλει επίσης στην ωρίμανση των DCs. Τα ώριμα DCs παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι οποίες βοηθούν στην ευαισθητοποίηση των παρθένων T κυττάρων του λήπτη και οδηγούν στην ανάπτυξη της επίκτητης ανοσοαπάντησης, ενώ ταυτόχρονα καθιστούν τα δραστικά T κύτταρα ανθεκτικά στους κατασταλτικούς μηχανισμούς του ξενιστή, με τελικό αποτέλεσμα την οξεία απόρριψη του μοσχεύματος. Ομοίως, η διασύνδεση των DAMPs με τους TLRs των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων του μοσχεύματος, οδηγεί σε ενεργοποίησή τους και χρόνια απόρριψη, λόγω αθηροσκληρώσεως του μοσχεύματος. Ταυτόχρονα και άλλα κύτταρα της φυσικής ανοσίας, όπως Μακροφάγα, Ουδετερόφιλα, Ηωσινόφιλα και NK κύτταρα, διηθούν ταχέως το μόσχευμα, ως απάντηση σε φλεγμονώδη μηνύματα και προκαλούν ακόμη μεγαλύτερη βλάβη του αλλομοσχεύματος, είτε με τους δικούς τους προφλεγμονώδεις μηχανισμούς, είτε ενισχύοντας τη δράση των αλλοδραστικών T κυττάρων. Ιδιαίτερα τα **NK κύτταρα** πιστεύεται ότι συμβάλλουν στην νεφρική βλάβη μέσω παραγωγής κυτταροκινών που διευκολύνουν την φλεγμονώδη διαδικασία.

Επιπλέον η ισχαιμία/επαναιμάτωση του μοσχεύματος προκαλεί **ενεργοποίηση του συμπληρώματος**, μέσω της εναλλακτικής και κυρίως της οδού της λεκτίνης (MBL). Η IRI οδηγεί στην παραγωγή των παραγόντων C5a και MAC (C5b-9), που έχουν άμεση τοξικότητα στα νεφρικά σωληνάρια. Πρόσφατα έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει σημαντική ενδονεφρική παραγωγή C3 από τα αλλομοσχεύματα, τα επίπεδα του οποίου εξαρτώνται από τον χρόνο ψυχρής ισχαιμίας. Σημαντικός είναι επίσης ο ρόλος των **κυτταροκινών**, δεδομένου ότι η παραγωγή τους επάγεται από την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων λόγω της ισχαιμίας. Η IRI επάγει επίσης την παραγωγή του συστήματος των **χημειοκινών** και ενεργοποιεί τον **καταρράκτη της πήξης**.

«Εγκατάσταση» (“Accomodation”) του μοσχεύματος

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί επιτυχώς μεταμοσχεύσεις από ABO-ασύμβατους νεφρούς, εφαρμόζοντας προμεταμοσχευτικά πλάσμαφαίρεση ή ανοσοπροσρόφηση για την αφαίρεση των φυσικών abs (αντι-ABO συγκολλητίνες) και την αποτροπή υπεροξειδίας απόρριψης. Μετά την μεταμόσχευση τα επίπεδα των abs επανέρχονται, πολλές φορές σε υψηλούς τίτλους, και παρά την ενεργοποίηση του C δεν παρατηρείται βλάβη του νεφρικού ενδοθηλίου. Η κατάσταση αυτή αποδίδεται σε «εγκατάσταση» εντός του νεφρού. Ο μηχανισμός αυτής της ευεργετικής αντίδρασης δεν είναι γνωστός (είτε δεν ενεργοποιείται πλήρως το C ή το ενδοθήλιο αναπτύσσει προστατευτικούς μηχανισμούς).

Τέλος δεν γνωρίζουμε γιατί σε σπάνιες περιπτώσεις, ορισμένοι λήπτες εμφανίζουν φυσική ανοχή προς το μόσχευμα, το οποίο λειτουργεί χωρίς ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Επομένως, η πλήρης αποσαφήνιση των παθογενετικών μηχανισμών της απόρριψης, θα βοηθήσει στην ανάπτυξη ειδικών θεραπευτικών παρεμβάσεων και στη μείωση της κλασσικής ανοσοκαταστολής με τις γνωστές παρενέργειες (αυξημένη συχνότητα κακοθηγιών και λοιμώξεων).

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. B J Nankivell & S I Alexander. Rejection of the kidney allograft. N Engl J Med 2010; 363:1451-62.
2. R B Colvin. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. J Am Soc Nephrol 2007; 18:1046-56.
3. A Seetharam, V Tiriveedhi, T Mohanakumar. Alloimmunity and autoimmunity in chronic rejection. Curr Opin Organ Transplant 2010; 15:531-36.
4. E Asgari, W Zhou, S Saaks. Complement in organ transplantation. Curr Opin Organ Transplant 2010; 15:486-91.
5. H Ryoung Jang & H Rabb. The innate immune response in ischemic acute kidney injury. Clin Immunol 2009; 130:41-50.
6. M Kozieradzki & W Rowi ski. Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention. Transplant Proc 2008; 40:3279-88.
7. C Brick, O Atouf, N Benseffaj, M Essakalli. Rejection of kidney graft: mechanism and prevention. Nephrol Ther 2011; 7:18-26.

Κωνσταντίνος Φουρτούνας

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Νεφρολογικό Κέντρο - Τομέας Παθολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα

Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα ανοσοκαταστολής στη νεφρική μεταμόσχευση έχουν γνωρίσει μια αξιοσημείωτη εξέλιξη, τόσο αναφορικά με τις θεραπείες επαγωγής (induction therapies) όσο και τις θεραπείες συντήρησης (maintenance therapies), έχοντας μειώσει δραματικά τα ποσοστά εμφάνισης οξείας απόρριψης και έχοντας αυξήσει την επιβίωση των μοσχευμάτων κατά τα πρώτα έτη μετά τη νεφρική μεταμόσχευση.

Ωστόσο, η μακροχρόνια επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων δεν έχει γνωρίσει την αναμενόμενη πρόοδο και η κύρια αιτία της απώλειας τους (εκτός του θανάτου του λήπτη με λειτουργών μόσχευμα) είναι η χρόνια δυσλειτουργία (Chronic Allograft Nephropathy, CAN). Αν και κατά την προηγούμενη δεκαετία η CAN σχετίστηκε με ποικίλα ανοσολογικά και μη ανοσολογικά αίτια, τα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα επαναφέρουν τη θεμελιώδη σημασία της ανοσοκαταστολής στην μακροχρόνια επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων. Πρόσφατα, ο όρος CAN αντικαταστάθηκε στη διεθνή βιβλιογραφία με τον παθολογοανατομικό όρο IF/TA (Interstitial Fibrosis/Tubular Atrophy) που περιγράφει καλύτερα τις παθογενετικές αλλοιώσεις που οδηγούν σε μία μάλλον μη αναστρέψιμη βλάβη του νεφρικού μοσχεύματος.

Τα ανοσοκατασταλτικά πρωτόκολλα στοχεύουν στη μείωση της ανοσολογικής απάντησης του λήπτη έναντι του μοσχεύματος, αλλά δυστυχώς έχουν ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορούν να οδηγήσουν σε καταστάσεις υπέρ-ανοσοκαταστολής με αύξηση των λοιμώξεων (ευκαιριακών και μη) και των νεοπλασιών. Η επίτευξη της ανοσολογικής ανοχής (immunologic tolerance), χωρίς την ανάγκη χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, αποτελεί τον ευσεβή πόθο όσων εμπλέκονται στη νεφρική μεταμόσχευση. Αν και πολλοί θεωρούν την επίτευξή της μάλλον ουτοπική, πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι μπορεί να επιτευχθεί σε συγκεκριμένους ασθενείς και υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις.

Θεραπείες Επαγωγής

Κατά τα πρώτα χρόνια, η μόνη θεραπεία επαγωγής ήταν η ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοειδών. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα CD3 (OKT3) και πολυκλωνικά αντισώματα από ορό αλόγου (ALG, ATG) ή κουνελιού (thymoglobulin), αλλά παρουσίαζαν αρκετές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και πολλά από αυτά έχουν αποσυρθεί. Στα τέλη της δεκαετίας του '90, τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2 (anti-CD25) έδειξαν αξιοσημείωτη ασφάλεια και μείωση της συχνότητας εμφάνισης οξείας απόρριψης και έχουν ευρέως υιοθετηθεί ως από τα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα, τουλάχιστον για τους ασθενείς χαμηλού ανοσολογικού κινδύνου. Παρόλα αυτά, πολλά κέντρα συνεχίζουν να χρησιμοποιούν ως θεραπεία επαγωγής, την thymoglobulin (σε ποικίλες δόσεις), ειδικά για ασθενείς αυξημένου ανοσολογικού κινδύνου, αλλά και σε πρωτόκολλα αποφυγής/απόσυρσης των κορτικοειδών. Άλλα φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα CD-20 (rituximab, Mabthera®) το οποίο παρουσίασε αυξημένη συχνότητα οξείας απόρριψης κυτταρικού τύπου και το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα CD-52 (alemtuzumab, Campath 1H®) το οποίο σχετίστηκε με αυξημένη εμφάνιση λοιμώξεων.

Θεραπείες Συντήρησης

Από το αρχικό «απλοϊκό» σχήμα που περιελάμβανε μόνο κορτικοειδή και αζαθειοπρίνη, περάσαμε στη δεκαετία του '80 στα τριπλά σχήματα με κυκλοσπορίνη (αναστολέας καλσινευρίνης) και στη δεκαετία του '90 με tacrolimus. Κατά την ίδια δεκαετία, η αζαθειοπρίνη αντικαταστάθηκε με το MMF, έναν εστέρα του μικοφαινολικού οξέως (MPA) ενώ στο τέλος της δεκαετίας εμφανίστηκε ο πρώτος m-TOR αναστολέας (sirolimus). Στις αρχές της προηγούμενης δεκαετίας εμφανίστηκε ένα νέο MPA παράγωγο (enteric-coated MPA) και ένας νέος m-TOR αναστολέας (everolimus). Έτσι οι επιλογές ποικίλουν, αλλά παραμένει το ερώτημα για το ποιά είναι το καλύτερο ανοσοκατασταλτικό πρωτόκολλο. Τα μέχρι σήμερα κλινικά δεδομένα αδυνατούν να δώσουν πειστικές απαντήσεις, λόγω των διαφορών στην επιλογή των ασθενών των μεγάλων κλινικών μελετών (ποικίλος ανοσολογικός κίνδυνος, διαφορετικές ηλικίες,

διαφορετικές φυλές κλπ). Η πιο σύγχρονη μεγάλη κλινική μελέτη (ELITE-Symphony study) δείχνει ότι για τους ασθενείς με χαμηλό ανοσολογικό κίνδυνο, το ανοσοκατασταλτικό πρωτόκολλο με συνδυασμό MMF, κορτικοειδών και χαμηλή δόση tacrolimus φαίνεται ότι υπερέρχει έναντι των συνδυασμών MMF και κορτικοειδών με κυκλοσπορίνη ή sirolimus. Τα παραπάνω δεδομένα όμως, δεν αποκλείουν τη χρήση των m-TOR αναστολέων, οι οποίοι φαίνεται να σχετίζονται με καλύτερη μακροχρόνια λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασιών σε όσους ασθενείς δεν παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορούν να τα ανεχθούν. Επίσης η χορήγηση του tacrolimus σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη μετά τη νεφρική μεταμόσχευση ειδικά σε παχύσαρκους ασθενείς, ή ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό. Το πιο πρόσφατο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο που έχει προστεθεί στο οπλοστάσιο της ανοσοκαταστολής στη νεφρική μεταμόσχευση είναι το belatacept το οποίο αποτελεί αναστολέα της οδού συν-διέγερσης (co-stimulation blocker) συνδεόμενο στον υποδοχέα CD80/86. Αν και χορηγείται μόνο ενδοφλέβια σε μηνιαία βάση, αυτό μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη συμμόρφωση ειδικά στα παιδιά και στους εφήβους νεφροπαθείς. Τα κλινικά αποτελέσματα μετά από πενταετή παρακολούθηση είναι άκρως ικανοποιητικά, αλλά δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς χωρίς αντισώματα έναντι του ιού Epstein-Barr, λόγω αύξησης του κινδύνου εμφάνισης λεμφουπερπλαστικών νεοπλασιών.

Τα πρωτόκολλα αποφυγής/απόσυρσης των κορτικοειδών βασίζονται στη συσσωρευμένη εμπειρία από τις ανεπιθύμητες δράσεις τους (οστά, δερματικές βλάβες, υπέρταση, αθηρωμάτωση κλπ). Ομοίως, τα πιο πρόσφατα προταθέντα πρωτόκολλα αποφυγής/απόσυρσης των αναστολέων της καλσινευρίνης στηρίζονται στη δυνητική χρόνια νεφροτοξικότητά τους. Παρόλα αυτά, σήμερα παρατηρείται μια μάλλον αναπάντεχη αύξηση της συχνότητας εμφάνισης χρόνιας απόρριψης οφειλόμενης σε αντισώματα (antibody mediated rejection) και τα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι αυτό οφείλεται κύρια σε δύο λόγους: την κακή συμμόρφωση στην ανοσοκατασταλτική αγωγή και στην τάση μείωσης της συνολικά χορηγούμενης ανοσοκατασταλτικής αγωγής (steroid/ calcineurin sparing protocols).

Νεώτερα (υπό έρευνα) Ανοσοκατασταλτικά

Οι στόχοι της έρευνας σχετικά με την ανεύρεση νέων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων επικεντρώνονται πέρα από την αποτελεσματικότητα, στην ευκολότερη δοσολογία τους, τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και την αποφυγή νεφροτοξικότητας. Το voclosporin αποτελεί ένα νέο ανάλογο της κυκλοσπορίνης αλλά παρουσιάζει λιγότερη νεφροτοξικότητα και βρίσκεται σε κλινικές μελέτες φάσης III. Οι πρώτες μελέτες δείχνουν παρόμοια αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το tacrolimus, αλλά λιγότερη επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση. Το sotrastaurin είναι ο πρώτος από του στόματος αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης C που στοχεύει στην απενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων, ενώ το μόριο tofacitinib αποτελεί τον πρώτο από του στόματος αναστολέα της κινάσης JAK3. Και τα δύο δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες φάσης II.

Γενόσημα (generic) ανοσοκατασταλτικά

Το αυξημένο κόστος της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και η δια βίου χορήγηση τους, αλλά και η κατάργηση των πατεντών πολλών πρωτοτύπων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, σε συνδυασμό με μία διεθνή πολιτική μείωσης των δαπανών υγείας, έχουν ανακινήσει το θέμα της αντικατάστασής τους με γενόσημα τα οποία είναι φθηνότερα κατά 20-30%. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μεταμοσχεύσεων (ESOT) έχει πρόσφατα δημοσιεύσει τις συστάσεις και τις επιφυλάξεις της σχετικά με τη χρήση των γενόσημων φαρμάκων στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Αν και η πολιτική της Ευρωπαϊκής Ένωσης σχετικά με τη βιο-ισοδυναμία έχει γίνει πιο απαιτητική (εύρος διακύμανσης 90%-111%) πολλά από τα γενόσημα ανοσοκατασταλτικά δεν πληρούν αυτές τις νέες προϋποθέσεις (εύρος διακύμανσης 80%-125%) και οι βιο-ισοδυναμίες τους έχουν γίνει σε υγιείς μάρτυρες. Η επιτροπή του ESOT δεν είναι αντίθετη στη χρήση τους αλλά συνιστά αυξημένη επαγρύπνηση και συχνή μέτρηση των θεραπευτικών επιπέδων (όπου είναι δυνατό), καθώς και στενή συνεργασία και ενημέρωση, όχι μόνο των ασθενών αλλά και των φαρμακοποιών για την αποφυγή δυσάρεστων συνεπειών.

Ανοσολογικοί Φραγμοί

Παραδοσιακά, οι ανοσολογικοί φραγμοί που απέκλειαν τη νεφρική μεταμόσχευση ήταν η ασυμβατότητα στην ομάδα αίματος μεταξύ δότη και λήπτη και η θετική δοκιμασία cross-match. Σήμερα και τα δύο δεν θεωρούνται απόλυτες αντενδείξεις και ήδη εφαρμόζονται πρωτόκολλα για ζώσες μεταμοσχεύσεις με ασύμβατη ομάδα αίματος με τη βοήθεια ανοσοπροσρόφησης και πρωτόκολλα

απειαισθητοποίησης με συνδυασμό πλάσμαφαίρεσης, ανοσοσφαιρίνης και rituximab με αποδεκτά αποτελέσματα. Παρόλα αυτά θα πρέπει να τονιστεί ότι τα πρωτόκολλα αυτά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο, όχι μόνο οξείας απόρριψης, αλλά και υπερ-ανοσοκαταστολής και δεν υπάρχουν μακροχρόνια αποτελέσματα από την εφαρμογή τους. Στους ασθενείς αυτούς, η χρήση ενός νέου μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του συμπληρώματος (anti-C5b, eculizumab) φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο της οξείας απόρριψης από αντισώματα.

Ανοσολογική Ανοχή

Η νεφρική μεταμόσχευση χωρίς την ανάγκη μακροχρόνιας χρήσης ανοσοκατασταλτικής αγωγής προϋποθέτει την επίτευξη της ανοσολογικής ανοχής (operational tolerance). Αν και τα πρωτόκολλα αυτά εφαρμόζονται μόνο σε πολύ εξειδικευμένα μεταμοσχευτικά κέντρα και τα ανακοινωθέντα αποτελέσματα κρίνονται άκρως ενθαρρυντικά, αφορούν πολύ μικρό αριθμό αυστηρά επιλεγμένων ασθενών και θα πρέπει προς το παρόν να θεωρούνται πειραματικά.

Συμπερασματικά, η ανοσοκατασταλτική θεραπεία στη μεταμόσχευση νεφρού έχει διανύσει μια λαμπρή περίοδο προόδου από την πρώτη νεφρική μεταμόσχευση το 1954 μεταξύ μονογονικών διδύμων (χωρίς ανοσοκαταστολή), στις νεφρικές μεταμοσχεύσεις μεταξύ «ασύμβατων» δότην στις μέρες μας με υπερενατικά ανοσοκατασταλτικά σχήματα. Τα νεώτερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν μειώσει δραματικά τα επεισόδια οξείας απόρριψης και έχουν βελτιώσει την βραχυχρόνια επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων. Τα νεώτερα και πιο στοχευμένα φάρμακα που δοκιμάζονται, ίσως βελτιώσουν περαιτέρω τα μακροχρόνια αποτελέσματα και να μειώσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοκαταστολής. Η ανάπτυξη ανοσολογικής ανοχής και η διατήρηση των νεφρικών μοσχευμάτων χωρίς την ανάγκη φαρμακευτικής αγωγής συνεχίζει να αποτελεί τον ευσεβή πόθο όσων ασχολούνται με τη νεφρική μεταμόσχευση. Η πλήρης κατανόηση των παθογενετικών ανοσολογικών μηχανισμών που αναπτύσσονται κατά τη νεφρική μεταμόσχευση θα βοηθήσει στη επίτευξη των παραπάνω στόχων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Azzi J, Sayegh MH. Clinical transplantation tolerance: a myth no more, but... Am J Kidney Dis. 2009;54:1005-11
- Bishop GA, Ierino FL, Sharland AF, et al. Approaching the promise of operational tolerance in clinical transplantation. Transplantation. 2011;91:1065-74.
- Busque S, Cantarovich M, Mulgaonkar S, et al. The PROMISE study: a phase 2b multicenter study of voclosporin (ISA247) versus tacrolimus in de novo kidney transplantation. Am J Transplant. 2011;11:2675-84
- Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. Am J Transplant. 2011;11:693-7
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al. ELITE-Symphony study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med 2007; 357: 2562-2575.
- Friman S, Ams W, Nashan B, et al. Sotrastaurin, a novel small molecule inhibiting protein-kinase C: randomized phase II study in renal transplant recipients. Am J Transplant. 2011;11:1444-55
- Matas AJ. Chronic progressive calcineurin nephrotoxicity: an overstated concept. Am J Transplant. 2011;11:687-92
- McMahon G, Weir MR, Li XC, Mandelbrot DA. The evolving role of mTOR inhibition in transplantation tolerance. J Am Soc Nephrol. 2011;22:408-415.
- Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. Am J Transplant. 2012;12:388-99.
- Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Inflammation lesions in kidney transplant biopsies: association with survival is due to the underlying diseases. Am J Transplant. 2011;11:489-99.
- Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. Am J Transplant. 2011;11:2405-13.
- van Gelder T; ESOT Advisory Committee on Generic Substitution. European society for organ transplantation advisory committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. Transpl Int. 2011;24:1135-41.
- Vincenti F, Blancho G, Durrbach A, et al. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 2010;21:1587-96.
- Webber A, Hirose R, Vincenti F. Novel strategies in immunosuppression: issues in perspective. Transplantation. 2011;91:1057-64
- Wekerle T, Grinyó JM. Belatacept: from rational design to clinical application. Transpl Int. 2012;25:139-50.
- Wojciechowski D, Vincenti F. Targeting JAK3 in kidney transplantation: current status and future options. Curr Opin Organ Transplant. 2011

ΑΝΟΣΟΠΕΝΙΚΕΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Δρ. Ευστάθιος Κουλουρίδης

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

Οι ανοσοπενικές αγγειίτιδες περιλαμβάνουν ομάδα αγγειϊτιδων οι οποίες προσβάλουν μικρού μεγέθους αγγεία όπως αρτηρίδια, τριχοειδή και φλεβίδια με χαρακτηριστικό παθολογοανατομικό εύρημα την παρουσία νεκρωτικών αλλοιώσεων χωρίς όμως εναποθέσεις στις βλάβες ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος (rauci immune). Η έλλειψη ανοσοσυμπλεγμάτων στις προκαλούμενες ιστικές βλάβες οφείλεται στο γεγονός ότι οι εν λόγω αγγειίτιδες προκαλούνται από ενεργοποιημένα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα τα οποία διηθούν το τοίχωμα των προσβεβλημένων αγγείων. Η ενεργοποίηση των πολυμορφοπύρρηνων αποδίδεται στην παρουσία στον ορό των ασθενών αντί-κυτταροπλασματικών αντισωμάτων γνωστών ως ANCA (Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies)⁽¹⁾. Περίπου 10 % των ανοσοπενικών αγγειϊτιδων δεν παρουσιάζουν θετικά ANCA γι' αυτό και περιγράφονται ως ANCA negative σε αντιδιαστολή με τις ANCA positive⁽²⁾.

Οι γνωστότερες νοσολογικές οντότητες που αφορούν αγγειίτιδες μικρών αγγείων είναι η μικροσκοπική πολυαγγειίτις (Microscopic Polyangiitis, MPA), η κοκκιωμάτωση Wegener (Wegener's Granulomatosis, WG), η αλλεργική κοκκιωματώδης αγγειίτις (Allergic Granulomatous Angiitis, AGA), η πορφύρα Henoch-Schonlein, η πορφύρα της ιδιοπαθούς κρυσθαιριναιμίας και η δερματική λευκοκλαστική αγγειίτιδα. Από τις εν λόγω αγγειίτιδες αυτές που στερούνται ανοσοεναποθέσεων (rauci-immune) και συνδέονται παθογενετικά με την παρουσία ANCA είναι η κοκκιωμάτωση Wegener (WG), η αλλεργική αγγειίτιδα ή σύνδρομο Churg-Strauss (CSS), η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA) και η μικροσκοπική αγγειίτιδα που εντοπίζεται μόνον στα νεφρικά σπειράματα (renal-limited vasculitis, RLV)⁽³⁾.

Οι ανοσοπενικές αγγειίτιδες αποτελούν ομάδα ασθενειών με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, η κοκκιωμάτωση Wegener χωρίς θεραπεία οδηγεί στο θάνατο σε χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων έως 5 μηνών⁽³⁾. Η θεραπευτική εφαρμογή της κυκλοφωσφαμιδης στην αντιμετώπιση της κοκκιωμάτωσης Wegener από τους Novack SN et al⁽⁴⁾ και Fauci AS et al⁽⁵⁾, το 1971, άλλαξε ριζικά την εξέλιξη της νόσου αλλά και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ανοσοπενικών αγγειϊτιδων οι οποίες μετατράπηκαν από θανατηφόρες σε χρόνιες υποτροπιάζουσες νόσους. Η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση έχει ως αποτέλεσμα την ύφεση της νόσου σε ποσοστό > 90 % και 5-ετή επιβίωση σε ποσοστό 75 %, παρά ταύτα τα ποσοστά υποτροπιών καθώς και η νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζεται με την εφαρμοζόμενη θεραπεία παραμένουν στο 50 % περίπου εντός 5-ετίας^(6,7). Η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να είναι άμεση και να αποβλέπει σε δύο στόχους: 1. Την επίτευξη αρχικής ανταπόκρισης της νόσου και 2. Τη διατήρηση της νόσου σε ύφεση.

Επειδή τα μέχρι τώρα ευρέως χρησιμοποιούμενα θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν τη χορήγηση κορτικοειδών και αλκυλιούντων παραγόντων πρέπει παράλληλα να λαμβάνεται μέριμνα προς τη κατεύθυνση της μείωσης των παρενεργιών από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται. Προς τούτο κρίνεται επιβεβλημένη η προσπάθεια προσαρμογής των θεραπευτικών πρωτοκόλλων στη βαρύτητα της νόσου με στόχο τη μείωση της έκθεσης του ασθενούς στην εφαρμοζόμενη αγωγή και τη μεγαλύτερη δυνατή ανταπόκριση στη θεραπεία με το μικρότερο κίνδυνο παρενεργιών.

Η εκτίμηση της βαρύτητας των αγγειϊτιδων και τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται σήμερα, διεθνώς, βασίζονται στα αποτελέσματα συνεργατικών μελετών που διενεργήθηκαν με χρηματοδότηση της Ευρωπαϊκής Ένωσης υπό την επίβλεψη και καθοδήγηση της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μελέτης των Αγγειϊτιδων (European Vasculitis Study Group, EUVAS) και βρίσκονται ανηρτημένα στο διαδίκτυο στην διεύθυνση: www.vasculitis.org.

Τα εφαρμοζόμενα θεραπευτικά σχήματα έχουν εν συντομία έχουν ως εξής:

- 1. Επίτευξη ύφεσης** σε περιστατικά που δεν αντιμετωπίζουν άμεσο κίνδυνο της ζωής τους: Χρησιμοποιείται η κυκλοφωσφαμίδη (CYC) από το στόμα σε δόση 2 mg/kgBΣ ημερησίως ή σε ενδοφλέβια έγχυση κατά ώσεις κάθε 2-3 εβδομάδες σε δόση 15 mg/kgBΣ. Παράλληλα χορηγούνται κορτικοειδή από του στόματος (πρεδνιζολόνη) σε δόση 1 mg/Kg BΣ/24-ωρο την πρώτη εβδομάδα και στη συνέχεια σταδιακή μείωση στα 0,25 mg/Kg BΣ/24-ωρο μέχρι την 8^η εβδομάδα. Η συγκεκριμένη θεραπεία χορηγείται μέχρι επίτευξης ύφεσης και για 3 επί πλέον μήνες προς σταθεροποίηση. Συνήθως επιτυγχάνεται ύφεση εντός 3-6 μηνών. Μετά τον 6^ο μήνα εάν δεν επιτευχθεί ύφεση πρέπει να αλλάξει το θεραπευτικό σχήμα (μελέτη CYCLOPS⁽⁸⁾).
- 2. Θεραπεία συντήρησης:** Χορηγείται αζαθειοπρίνη (AZA) από το στόμα σε δόση 2 mg/Kg BΣ/24-ωρο. Παράλληλα χορηγείται κορτιζόνη από του στόματος (πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη) σε δόση τουλάχιστον 10 mg ημερησίως για τους 3 πρώτους μήνες. Η δόση της κορτιζόνης μειώνεται σταδιακά στα 5 mg ημερησίως μετά τον 15^ο μήνα της θεραπείας. Η διάρκεια της θεραπείας συντήρησης αποτελεί ζητούμενο τεκμηρίωσης μέχρι σήμερα.
- 3. Θεραπεία υποτροπών:** Οι μείζονες υποτροπές αντιμετωπίζονται ανάλογα με τη φάση της θεραπείας. Εάν χορηγείται CYC αυξάνεται η δόση ή μειώνεται το μεσοδιάστημα χορήγησης των ώσεων. Εάν χορηγείται AZA αλλάζεται σε CYC. Παράλληλα αυξάνεται η δόση της κορτιζόνης κατά 0,5 mg/kgBΣ. Οι ελάχιστονες υποτροπές αντιμετωπίζονται κατ' αρχάς με αύξηση της δόσης της κορτιζόνης κατά 0,5 mg/kgBΣ και σε περίπτωση μη ανταπόκρισης αυξάνεται η δόση του ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου που χρησιμοποιείται στην παρούσα φάση (CYC ή AZA) ή με αλλαγή της AZA σε CYC. Εάν παρά ταύτα δεν ελέγχεται η υποτροπή χρησιμοποιούνται εναλλακτικές θεραπείες που περιλαμβάνουν τη χορήγηση Rituximab, Mycophenolate Mofetil, Leflunomide, 15-deoxyspergualin κ.α.
- 4. Θεραπεία βαρειών περιστατικών και ασθενών με ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα:** Υπολογίζεται ότι στο 70 %, περίπου, των ανοσοπενικών αγγειϊδών διαπιστώνεται προσβολή των νεφρών. Σε ασθενείς με σοβαρή προσβολή των νεφρών, κρεατινίνη ορού > 500 μmol/L (5,65 mg/dl), παρά την εφαρμοζόμενη αγωγή ποσοστό 50% περίπου καταλήγει σε αιμοκάθαρση σε διάρκεια ενός έτους. Στις περιπτώσεις αυτές εφαρμόζεται η κλασική αγωγή κυκλοφωσφαμίδης και πρεδνιζολόνης από του στόματος αλλά ταυτόχρονα συνιστάται η εφαρμογή επτά (7) συνεδριών πλασμαφαίρεσης κατά τις πρώτες 14 ημέρες της θεραπείας. Μετά το 6^ο μήνα θεραπείας εφ' όσον ο ασθενής παρουσιάζει ύφεση χορηγείται AZA (2 mg/kg/BΣ ημερησίως) και πρεδνιζολόνη από του στόματος σύμφωνα με το κλασικό σχήμα θεραπείας. Το εν λόγω θεραπευτικό σχήμα συγκρινόμενο με την ενδοφλέβια χορήγηση μεθύλ-πρεδνιζολόνης (1 gr ημερησίως) για 3 μήνες έδειξε ότι ενώ δεν βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών σε 12-μηνιαία βάση έχει ευεργετική επίδραση στη διάσωση της νεφρικής λειτουργίας και μειώνει δραστικά τον αριθμό των ασθενών που εξελίσσονται σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας [59% έναντι 43% (95% CI 4-40%, p=0,008), μελέτη MEPEX⁽⁹⁾].
- 5. Χρήση λιγότερο τοξικών φαρμάκων:** Η αναζήτηση αποτελεσματικών φαρμάκων με μικρότερο κίνδυνο παρενεργειών από την CYC για την αντιμετώπιση ηπιότερων μορφών της νόσου καθώς και για περιπτώσεις που δεν μπορεί να χορηγηθεί CYC ή παρουσιάζονται συχνές υποτροπές, οδήγησε στη χρήση της μεθοτρεξάτης (MTX) και της μυκοφαινόλης (MMF). Η MTX χορηγείται σε δόση 15mg/εβδομάδα με σταδιακή αύξηση στα 20-25 mg/εβδομάδα μέχρι την 12^η εβδομάδα, σταθεροποίηση της δόσης μέχρι τον 10^ο μήνα και στη συνέχεια σταδιακή διακοπή μέχρι το 12^ο μήνα θεραπείας. Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της MTX σε σχέση με την CYC έδειξε ότι σαφώς υστερεί αλλά μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική επιλογή θεραπείας σε ήπιες ή εντοπισμένες μορφές της νόσου (μελέτη NORAM⁽¹⁰⁾). Το MMF χορηγείται σε αρχική δόση 2.000 mg ημερησίως, από του στόματος, μέχρι 12 μήνες στη συνέχεια μειώνεται στα 1.500 mg ημερησίως μέχρι τον 18^ο μήνα και στη συνέχεια μπορεί να μειωθεί η δόση στα 1.000 mg ημερησίως μέχρι τον 42^ο

μήνα. Η σύγκριση του συγκεκριμένου σχήματος με το κλασικό σχήμα CYC-AZA έδειξε ότι η MMF υστερεί στην πρόληψη των υποτροπών [HR = 1,69 (95 % CI 1,06-2,70, p=0,03), μελέτη IMPROVE⁽¹¹⁾] παραμένει όμως ως ισχυρή εναλλακτική λύση σε περιπτώσεις τοξικότητας ή αντενδείξεων της CYC.

6. **Χρήση λεμφολυτικών φαρμάκων ως αρχική θεραπεία ύφεσης:** Η αναγνώριση του παθογενετικού ρόλου των ANCA στις ανοσοπενικές αγγειίτιδες οδήγησε στη χρήση φαρμάκων που μειώνουν τον αριθμό των Β λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα τα οποία ως γνωστόν αποτελούν πρόδρομους των πλάσματοκυττάρων και έτσι μειώνεται η παραγωγή των ANCA. Στα πλαίσια αυτής της λογικής χρησιμοποιήθηκε το Rituximab ως αρχική θεραπεία στην αντιμετώπιση των ανοσοπενικών αγγειιτιδών. Η χρήση του φαρμάκου αξιολογήθηκε σε δύο πρόσφατες τυχαίοποιημένες προοπτικές κλινικές μελέτες (RCTs) την RITUXVAS study⁽¹²⁾ και την RAVE study⁽¹³⁾ και αξιολογήθηκε σε σύγκριση με την ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση CYC. Τα αποτελέσματα των εν λόγω μελετών έδειξαν ότι το Rituximab δεν υστερεί σε αποτελεσματικότητα έναντι των κλασικών σχημάτων θεραπείας τουλάχιστον παρουσιάζει μεγαλύτερη δραστηριότητα στην αντιμετώπιση των υποτροπών της νόσου. Παρά ταύτα δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο σχημάτων στην εμφάνιση μειζόνων παρενεργειών και επί πλέον η εμφάνιση αυξημένης συχνότητας συμπαγών καρκίνων στην ομάδα του Rituximab δημιουργεί εύλογα ερωτήματα για την ασφάλεια της εν λόγω θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ozaki S. ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergy International* 2007; 56: 87-96.
2. Sampathkumar K, Ramakrishnan M, Sah AK, Gowtham S, Ajeshkumar RN. ANCA negative pauci-immune Glomerulonephritis with systemic involvement. *Indian J Nephrol* 2010; 20: 43-47.
3. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract. (Wegener's granulomatosis). *Br Med J.* 1958; 2(5091):265-270.
4. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971; 284: 938-942.
5. Fauci AS, Wolff SM, Johnson JS. Effect of cyclophosphamide upon the immune response in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971; 285: 1493-1496.
6. Belmont HM. Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2006; 64: Numbers 1&2.
7. Hamour S, Salama AD, Pusey CD. Management of ANCA-associated vasculitis: current trends and future prospects. *Therapeutics and clinical Risk Management* 2010; 6: 253-264.
8. de Groot K, Harper L, Jayne DRW et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated vasculitis. (for the European Vasculitis Study group). *Ann Intern Med* 2009; 150(10): 670-680.
9. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180-2188.
10. de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic Antineutrophil Cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52: 2461-2469.
11. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A et al. Mycophenolate Mofetil vs azathioprine for remission maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *JAMA* 2010; 304: 2381-2388.
12. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211-220.
13. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 : 221-232.

ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ - ΠΛΑΣΜΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ιωάννης Κ. Καλεβρόσογλου

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

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση είναι εξωσωματική μέθοδος η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απομάκρυνση μεγαλομοριακών ενώσεων από το πλάσμα, όπως αυτοαντισωμάτων και ανοσοσυμπλεγμάτων είτε για την προσθήκη παραγόντων που ελλείπουν από το πλάσμα, όπως η πρωτεάση που διασπά τον παράγοντα von Willebrand. Επιπλέον, παρεμβαίνει στην ανοσορρύθμιση του οργανισμού, με την αφαίρεση των διαμεσολαβητών φλεγμονής. Οι ουσίες που απομακρύνονται με την μέθοδο, είναι αυτοαντισώματα με μοριακό βάρος από 150.000-970.000 Daltons ή κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, με μοριακό βάρος από 500.000-3x10⁶ Daltons και τα οποία, λόγω της εναπόθεσης και καθήλωσής τους, προκαλούν ιστικές αλλοιώσεις. Οι ουσίες που αφαιρούνται, έχουν σχετικά παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής και αυτό καθιστά δυνατή την φαρμακευτική παρέμβαση στην ενδιάμεση περίοδο.

Οι παθήσεις, στις οποίες ενδείκνυται η πλασμαφαίρεση, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ιατρική Εταιρεία, διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες:

Τύπος I: παθήσεις στις οποίες αποτελεί θεραπεία εκλογής, όπως στην θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα.

Τύπος II: περιλαμβάνονται οι παθήσεις στις οποίες οι διαθέσιμες ενδείξεις συνηγορούν για αποτελεσματικότητα της μεθόδου, όπως στην ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (προηγείται συμβατική θεραπεία).

Τύπος III: ανήκουν οι παθήσεις, στις οποίες τα αποτελέσματα της πλασμαφαίρεσης δεν είναι ικανοποιητικά, όπως στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.

Τύπος IV: εντάσσονται τα νοσήματα, στα οποία η αξία της πλασμαφαίρεσης δεν έχει αποδειχθεί σε ελεγχόμενες μελέτες, όπως στην ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Τεχνική: Οι μεμβράνες που χρησιμοποιούνται, σε τριχοειδικά φίλτρα με διάμετρο 270-370 μ, είναι κατασκευασμένες από πολυμερισμένες ουσίες, όπως *polyvinyl alcohol* και *polysulphone*. Οι πόροι στις μεμβράνες έχουν διάμετρο 0,5μ, ώστε να εμποδίζεται η μετακίνηση των αιμοπεταλίων. Παθολογικά συστατικά του πλάσματος, υψηλού μοριακού βάρους, όπως παραπρωτεΐνες και λιποπρωτεΐνες, μπορεί να περιορίσουν την αποτελεσματικότητα της διήθησης και κατά συνέπεια της πλασμαφαίρεσης. Όσον δε αφορά τις κρυσταλλίνες τύπου I, τα μόρια των οποίων διαλύονται σε λίγους βαθμούς κάτω της φυσιολογικής θερμοκρασίας σώματος, μπορεί να καθιζάνουν επί της μεμβράνης, αμέσως μετά την είσοδο του αίματος στο φίλτρο. Για τις περισσότερες μεμβράνες διαχωρισμού πλάσματος, είναι αρκετή, μια σταθερά ροή αίματος μεταξύ 50 και 80 ml/min.

Αγγειακή προσέλαση: Οι περιφερικές φλέβες μπορεί να χρησιμοποιηθούν για παρακέντηση. Τις περισσότερες φορές όμως, χρησιμοποιούνται κεντρικοί καθετήρες για την προσέλαση μεγάλων αγγείων. Αυτό είναι απαραίτητο, λόγω της παρατεταμένης θεραπείας και του συνδυασμού με αιμοκάθαρση, σε περιπτώσεις που συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια, δεδομένου ότι τα τριχοειδικά φίλτρα μπορούν να λειτουργήσουν με ρυθμούς ροής αίματος, μέχρι 300ml/min.

Αντιπηκτική θεραπεία: Ως αντιπηκτική θεραπεία χρησιμοποιείται η κλασική ηπαρίνη, σε αρχική δόση 2000-5000 IU και συνδυάζεται με συνεχή χορήγηση ηπαρίνης 300-1200 IU/h. Επίσης, για την διενέργεια της μεθόδου, έχουν χρησιμοποιηθεί και χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες.

Υγρά αντικατάστασης: Σε πολλά κέντρα ως υγρό αντικατάστασης του πλάσματος, χρησιμοποιείται το διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης 4-5% και απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή

στην αναπλήρωση ηλεκτρολυτών, όπως του καλίου, για την αποφυγή αρρυθμιών και του ασβεστίου προς αποφυγή εμφάνισης τετανίας, ιδιαίτερα εφόσον χρησιμοποιούνται κιτρικά ως αντιπηκτική θεραπεία. Χρησιμοποιείται fresh frozen plasma (FFP), ως υγρό αντικατάστασης, σε ασθενείς: με ελαττωμένους παράγοντες πήξεως, πρωτεϊνών πλάσματος και όπου υπάρχει αντένδειξη απομάκρυνσης ανοσοσφαιρινών. Η συγκέντρωση των ανοσοσφαιρινών στο αίμα μετά από μια συνεδρία πλασμαφαίρεσης, είναι παραπλανητική καθότι οι ανοσοσφαιρίνες εισέρχονται από τον εξωαγγειακό χώρο στον αγγειακό με ρυθμό 1-3% ανά ώρα, με αποτέλεσμα την αύξησή τους εντός εικοσιτεσσάρων ωρών. Εάν ο ρυθμός παραγωγής των ανοσοσφαιρινών είναι μέτριος, καθημερινές πλασμαφαιρέσεις για 3 ημέρες, μπορούν να αφαιρέσουν το 70% του αρχικού φορτίου, ενώ 5 συνεδρίες θεραπείας σε διάστημα 7-10 ημερών, μπορεί να αφαιρέσει το 90% του αρχικού φορτίου τους.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ ΣΕ ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

1. anti-GBM σπειραματονεφρίτιδα (Goodpasture syndrome)

Η νόσος οφείλεται στα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα έναντι ενός μονομερούς πεπτιδίου της α-3 αλύσου, στο μη-κολλαγόνο τμήμα του κολλαγόνου IV, το οποίο είναι το κύριο συστατικό της βασικής μεμβράνης του σπειράματος. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη, συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της ανοσοκαταστολής (prednisone, cyclophosphamide), με την συνδυασμένη θεραπευτική αντιμετώπιση, που περιελάμβανε ανοσοκαταστολή και πλασμαφαίρεση. Βρέθηκε ότι οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας, είχαν μεγαλύτερη ελάττωση των κυκλοφορούντων anti-GBM αντισωμάτων και μικρότερη συχνότητα εμφάνισης τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας. Στις περιπτώσεις που η νόσος συνοδεύεται από νεφρική ανεπάρκεια, πολλές μελέτες αναφέρουν, ότι είναι απαραίτητη η άμεση εφαρμογή αιμοκάθαρσης και η επείγουσα ανοσοκαταστολή σε συνδυασμό με πλασμαφαίρεση.

2. anti-ANCA σπειραματονεφρίτιδα

Το 40-45% των ασθενών με ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, εμφανίζουν μνηοειδείς σχηματισμούς και παρουσιάζουν ή όχι εναποθέσεις (pauci-immune RPGN). Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν κοκκιωμάτωση Wegener ή μικροσκοπική πολυαρτηρίτιδα. Στο 80-90% των περιπτώσεων, υπάρχουν κυκλοφορούντα ANCA, κατά της μυελοϊπεροξειδάσης, ή της πρωτεϊνάσης-3, τα οποία συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας. Από πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη της European vasculitis study group, φάνηκε ότι η πλασμαφαίρεση, ως πρόσθετη θεραπεία, έχει πολύ καλά αποτελέσματα, ιδιαίτερα για την ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας.

3. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ)

Στον ΣΕΛ, ο σχηματισμός in situ ανοσοσυμπλεγμάτων και η εναπόθεση κυκλοφορούντων αντισωμάτων, ενοχοποιούνται για τις νεφρικές βλάβες. Η θεραπευτική παρέμβαση με πλασμαφαίρεση έχει ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων και ανοσοσυμπλεγμάτων. Από τυχαίοποιημένες μελέτες, όμως, δεν προκύπτει συστηματικό όφελος, ακόμη και όταν η πλασμαφαίρεση συνδυάζεται με ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, όμως με εξελισσόμενη νόσο και νεφρική συμμετοχή, προτείνεται ως θεραπεία, όπως σε: α) εγκυμοσύνη β) θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, που σχετίζεται με τον ΣΕΛ και γ) αντιψωσφολιπιδικό σύνδρομο.

4. Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΘΘΠ)

Η ΘΘΠ είναι μια αποφρακτική μικροαγγειοπάθεια και χαρακτηρίζεται από συσσώρευση αιμοπεταλίων, αιμόλυση, θρομβοπενία και ισχαιμία οργάνων. Συνήθως, μεγάλα πολυμερή von Willebrand συσσωρεύονται λόγω έλλειψης ή λειτουργικής ανεπάρκειας της πρωτεάσης ADAMTS-13, με συνέπεια τον σχηματισμό θρόμβων, την καταστροφή ενδοθηλιακών κυττάρων και την ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Πριν την εφαρμογή έγχυσης FFP ή την χρήση πλασμαφαίρεσης, η θνητότητα ανερχόταν στο 93 %, ενώ σήμερα η θνητότητα κυμαίνεται από 9-46 %. Στις περισσότερες μελέτες, η πλασμαφαίρεση βρέθηκε ότι είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία. Η έγχυση πλάσματος είναι αποτελεσματική για την πρόληψη υποτροπών σε σπάνιες

οικογενείς μορφές θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας. Με την πλασμαφαίρεση χορηγούμε μεταλλοπρωτεΐνάση ADAMTS-13 ή αφαιρούμε τα αντισώματα κατά της μεταλλοπρωτεΐνάσης. Η μέθοδος είναι απαραίτητη, σε καθημερινή βάση, έως ότου ο αριθμός των αιμοπεταλίων ανέλθει στις 100-150.000/mm³ και δεν υπάρχουν στοιχεία αιμόλυσης.

5. Κρυσφαιριναιμία

Σχετίζεται με λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές, ανοσολογικές παθήσεις και ιογενείς λοιμώξεις (ιδιαίτερα με ηπατίτιδα C). Χαρακτηρίζεται από μεμβρανοϋπερπλαστική εξιδρωματική σπειραματονεφρίτιδα με υπενδοθηλιακές εναποθέσεις. Η πλασμαφαίρεση ως διπλή διήθηση ή ανοσοπροσρόφηση απαιτείται στις εξάρσεις της συστηματικής αγγειίτιδας, στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια, στο σύνδρομο υπεργλοιοποίησης, στην οξεία νευροπάθεια και στις δερματικές εξελκώσεις. Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί με πολύ καλά αποτελέσματα χωρίς τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

6. IgA νεφροπάθεια και Henoch - Schonlein πορφύρα

Η πλασμαφαίρεση έχει εφαρμοστεί με σχετικά καλά αποτελέσματα στους ασθενείς με πρωτοπαθή IgA, εφόσον συνυπάρχει ταχέως εξελισσομένη σπειραματονεφρίτιδα ή Henoch - Schonlein νεφρίτιδα.

7. Πολλαπλούν μυέλωμα

Σε ποσοστό 30 - 60% η νεφρική δυσλειτουργία οφείλεται στη νεφροπάθεια από κυλίνδρους ελαφρών αλύσεων. Η νεφρική ανεπάρκεια είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου και ακολουθούν οι λοιμώξεις. Ο συνδυασμός πλασμαφαίρεσης και χημειοθεραπείας συμβάλλουν στην γρήγορη μείωση των κυκλοφορούντων παραπρωτεϊνών και μειώνουν κατά 50% την ανάγκη αιμοκάθαρσης.

8. Νεφρική μεταμόσχευση - ABO ασυμβατότητα

Διενεργείται πλασμαφαίρεση (κλασική, διπλής διήθησης, ανοσοπροσρόφηση) δύο έως τέσσερις συνεδρίες πριν από το χειρουργείο, ακολουθεί σπληνεκτομή και συνδυάζεται με την χορήγηση rituximab και ανοσοσφαιρινών (IVIG). Στις περιπτώσεις ABO ασυμβατότητας, ο κίνδυνος χυμικής απόρριψης είναι υψηλότερος στις δύο πρώτες εβδομάδες.

9. Μεταμόσχευση με *Crossmatch* θετικό

Τα πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης περιλαμβάνουν συνδυασμό κλασικής πλασμαφαίρεσης, ανοσοπροσρόφησης και ενδοφλέβιας χορήγησης ανοσοσφαιρινών. Παρόλο ότι έχουν χρησιμοποιηθεί μεγάλες δόσεις ανοσοσφαιρινών, φαίνεται ότι η πλασμαφαίρεση είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος απευαισθητοποίησης και η εφαρμογή της έχει ως αποτέλεσμα τη χαμηλότερη συχνότητα απόρριψης του μοσχεύματος. Επειδή οι ασθενείς που έχουν απευαισθητοποιηθεί βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο απόρριψης, η πλασμαφαίρεση συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της εβδομάδας μετά τη μεταμόσχευση.

10. Εσθιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS) - Υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου στο μόσχευμα κυμαίνεται από 15 έως 55%. Το ποσοστό μπορεί να αυξηθεί σε 80% στο επόμενο μόσχευμα. Η κλασική πλασμαφαίρεση και η ανοσοπροσρόφηση έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη μείωση της λευκωματουρίας. Χωρίς θεραπεία, το 50-80% των ασθενών, απορρίπτουν το μόσχευμα στον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση.

11. Απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος

Η εμφάνιση της απόρριψης λόγω ασυμβατότητας HLA αντισωμάτων ποικίλλει από 5,6 - 23% μεταξύ των μεταμοσχευθέντων. Η θεραπεία βασίζεται στην πλασμαφαίρεση σε συνδυασμό με συγχορήγηση κυκλοφωσφαμίδης με μεθυλπρεδνιζολόνη ή και ανοσοσφαιρίνης. Ο αριθμός των πλασμαφαίρεσεων εξαρτάται από την κλινική απάντηση και καθορίζεται από την αποβολή των ούρων και την κρεατινίνη του ορού.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Andre A. Kaplan Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2008. Am J of Kidney Diseases 2008; 52(6): 1180-1196.
2. Baweja S, Wiggins K., Lee D. et al. Benefits and limitations of plasmapheresis in renal diseases: an evidence-based approach. J Artif Organs (2011) 14:9-22
3. Levy J, Pusey C : Plasma Exchange In: Comprehensive Clinical Nephrology . Johnson RJ, Feehally J (eds). Mosby 2007, pp:1013-1034
4. Madore F, Lazarus J. M, Brady H: Therapeutic Plasma Exchange in Renal Diseases. J. Am. Soc. Nephrol. 1996; 7:367-386

«ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ» ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΑΠΟ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΟΥ ΚΛΑΣΜΑΤΟΣ (ΟΧΙ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ Ή ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ)

Χρήστος Μπαντής

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»,
Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή

Οι Dr. Bence Jones και William Macintyre περιέγραψαν το 1847 στα ούρα ενός ασθενούς με οστικά άλγη και οιδήματα μια πρωτεΐνη με ιδιόμορφες ιδιότητες όσον αφορά τη διαλυτότητα της κατά τη θέρμανση. Μόλις το 1962 διαπιστώθηκε ότι το «λεύκωμα Bence Jones» αποτελείται από κλάσματα ελαφρών αλύσων μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών.

Κάθε φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη αποτελείται από δύο ελαφρές και δύο βαρείες αλύσους. Οι ελαφρές αλύσεις συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς με τις βαρείες αλύσους (αμέσως μετά ή και κατά τη διάρκεια της σύνθεσης των τελευταίων) σχηματίζοντας το πλήρες μόριο του αντισώματος, που εκκρίνεται κατόπιν από το πλασματοκύτταρο. Για να είναι αποτελεσματική η σύνθεση των αντισωμάτων είναι απαραίτητο να παράγονται οι ελαφρές αλύσεις σε μικρή περίσσεια σε σχέση με τις βαρείες. Έτσι το μικρό πλεόνασμα μπορεί να εκκρίνεται ως ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες στο πλάσμα. Σε λεπτομερή έλεγχο ορού ή ούρων φυσιολογικών ατόμων καταδεικνύεται η ύπαρξη πολύ μικρής ποσότητας ελαφρών αλύσων, πολυκλωνικών βέβαια. Οι κυκλοφορούσες ελαφρές αλυσίδες απομακρύνονται από την κυκλοφορία μέσω των νεφρών. Σε αντίθεση με τα πλήρη μόρια των αντισωμάτων, οι ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες διηθούνται ελεύθερα από το σπείραμα. Στη συνέχεια επαναρροφούνται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο μέσω των ειδικών υποδοχέων τους, της μεγαλίνης και της κουμπιλίνης. Μετά την ενδοκυττάρωση τους από τα σωληναρικά κύτταρα υδρολύονται από τα λυσοσωματικά ένζυμα σε αμινοξέα. Η διαδικασία της επαναρρόφησης στο εγγύς σωληνάριο μπορεί να κορεστεί όταν διηθείται σημαντική ποσότητα ελεύθερων ελαφρών αλύσων (όταν υπάρχει υπερπαραγωγή τους στα πλαίσια μιας πλασματοκυτταρικής δυσκρασίας). Σε αυτή την περίπτωση οι ελεύθερες αλύσεις που διαφεύγουν της επαναρρόφησης αποβάλλονται στα ούρα και ανιχνεύονται ως λεύκωμα Bence Jones.

Οι κυκλοφορούσες ελαφρές αλυσίδες (ή και σπανιότερα βαρείες) μπορεί ανάλογα με τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες να εναποθεθούν σε διάφορους ιστούς προκαλώντας αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις. Τα σπειραματικά τριχοειδή αποτελούν συχνή θέση εναπόθεσης τέτοιων παθολογικών τμημάτων μιας μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης. Με βάση τη μορφή που έχουν οι εναποθέσεις αυτές στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορούν να διαχωριστούν σε δύο κατηγορίες νεφρικών παθήσεων: Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν τα νοσήματα στα οποία σχηματίζονται ινίδια, όπως στην αμυλοείδωση ή μικροσωληνάρια όπως στην κρουσφαιριναιμία ή την ανοσοστακτοϊδική σπειραματονεφρίτιδα (που θα αναπτυχθούν από άλλο ομιλητή). Τη δεύτερη κατηγορία απαρτίζει η νόσος από εναπόθεση μονοκλωνικού κλάσματος, στην οποία παρατηρούνται κοκκώδης εναποθέσεις. Σε σπάνιες περιπτώσεις μονοκλωνικές εναποθέσεις παρατηρούνται και σε παραγωγικές σπειραματονεφρίτιδες.

Νόσος από εναπόθεση μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης

Ήδη από το τέλος της δεκαετίας του 1950 είχαν παρατηρηθεί σε ασθενείς με πολλαπλούν μύελωμα αλλοιώσεις που προσομοίαζαν διαβητική σπειραματοσκλήρυνση και δεν προσλάμβάναν το ερυθρό του Κογκό. Το 1974 διαπιστώθηκε ότι αποτελούσαν από εναποθέσεις τμημάτων μονοκλωνικών αλύσων, και το 1976 έγινε η επίσημη περιγραφή της νόσου. Οι εναποθέσεις μπορεί να αποτελούνται από ελαφρές αλύσους (νόσος από εναπόθεση ελαφρών αλύσων, light chain deposition disease, LCDD), βαρείες αλύσους (νόσος από εναπόθεση βαρέων αλύσων, heavy chain deposition disease, HCDD) ή και από τα δύο (νόσος από εναπόθεση ελαφρών και βαρέων αλύσων, light and heavy chain deposition disease, LHCD). Η νόσος από εναπόθεση βαρέων αλύσων είναι εξαιρετικά σπάνια και καθώς τόσο η

κλινική όσο και η ιστολογική εικόνα είναι παρόμοιες, οι τρεις παραπάνω καταστάσεις τείνουν να εξετάζονται ως ενιαία νόσος υπό τον όρο «νόσος από εναπόθεση μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης» (monoclonal immunoglobulin deposition disease, MIDD).

Επιδημιολογία

Η νόσος από εναπόθεση μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης (MIDD) μπορεί να συνοδεύεται από άλλες εκδηλώσεις πολλαπλού μυελώματος ή άλλης λεμφοϋπερπλαστικής νόσου ή να αποτελεί την μοναδική εκδήλωση της υποκείμενης πλάσματοκυτταρικής δυσκρασίας που έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή της του μονοκλωνικού κλάσματος. Η MIDD παρατηρείται στο 5% των νεκροψιών ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα (ενώ αντίστοιχα σε 11% των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα ανευρίσκεται «πρωτοπαθής» (AL) αμυλοείδωση). Η MIDD έχει περιγραφεί σε ένα εντυπωσιακά μεγάλο εύρος ηλικιών (28-94 έτη), αλλά εμφανίζεται συνήθως σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (μέσος όρος 56 έτη). Παρατηρείται μια ελαφρά υπεροχή στους άρρενες. Δεν έχει αναφερθεί διαφορετική συχνότητα της σε κάποια εθνική ή φυλετική ομάδα. Έχουν ανακοινωθεί μέχρι στιγμής πάνω από είκοσι περιστατικά νόσου από εναπόθεση βαρέων αλύσων (HCDD), αλλά εκτιμάται ότι η νόσος είναι στην πραγματικότητα συχνότερη και η διάγνωση της διαφεύγει στις περισσότερες περιπτώσεις.

Ιστολογική εικόνα

Η πιο συχνή παθολογοανατομική εικόνα είναι αυτή της οζώδους σπειραματοπάθειας με διαταραχή της σπειραματικής αρχιτεκτονικής λόγω εναπόθεσης άμορφου εωσινόφιλου υλικού. Τα οζίδια αυτά εντοπίζονται στο μεσάγγειο, αποτελούνται από μονοκλωνικές αλύσους και θεμέλια ουσία και μπορεί να συνοδεύονται από ήπια υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων. Η όλη εικόνα προσομοιάζει αυτή της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης, αλλά η κατανομή των οζιδίων είναι σχετικά ομοιόμορφη μέσα στο ίδιο σπείραμα, τα οζίδια δεν είναι αργυρόφιλα και δε συνοδεύονται από σημαντική υαλίνωση των προσαγωγών αρτηριδίων. Σε πρώιμα στάδια μπορεί να ανευρεθεί απλώς μια διεύρυνση του μεσαγγείου και πάχυνση της βασικής μεμβράνης. Πιο χαρακτηριστικές είναι οι αντίστοιχες εναποθέσεις κατά μήκος της έξω μεριάς της σωληνιακής μεμβράνης, κυρίως στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, στην αγκύλη του Henle και μερικές φορές στο αθροιστικό σωληνάριο. Σημαντική είναι η εκφύλιση των σωληνιακών κυττάρων, ακόμα και σε πρώιμα στάδια σε κάποιους ασθενείς. Σε προχωρημένα στάδια παρατηρείται σημαντική διάμεση ίνωση. Οι αρτηρίες, τα αρτηρίδια και τα περισωληνιακά τριχοειδή μπορεί να εμφανίζουν επίσης εναποθέσεις αντίστοιχα προς την βασική τους μεμβράνη.

Ο ανοσοσφορισμός ή η ανοσοϊστοχημεία αποκαλύπτει τη φύση των εναποθέσεων και τη μονοκλωνική φύση τους. Συνήθως πρόκειται για κ ελαφρές αλύσους (80%), ενώ στη σπάνια HCDD για γ, α ή μ βαρείες αλύσους. Οι σωληνιακές εναποθέσεις κυριαρχούν στο άπω σωληνάριο και στην αγκύλη του Henle, ανιχνεύονται όμως και στο εγγύς. Σε ασθενείς με οζώδη σπειραματοσκλήρυνση, ο ανοσοσφορισμός είναι συνήθως θετικός κατά μήκος της σπειραματικής βασικής μεμβράνης και σε μικρότερο βαθμό στα οζίδια αυτά καθ' αυτά. Τυπικά ο ανοσοσφορισμός είναι εντονότερος στα σωληνάρια από ότι στο σπείραμα, παρά την ύπαρξη σημαντικών εναποθέσεων στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε τοπικούς παράγοντες που παρεμβαίνουν στη σύνδεση του αντισώματος με τις εναποθέσεις. Θετικότητα παρατηρείται επίσης κατά μήκος της κάψας του Bowman και στα αγγεία.

Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο οι εναποθέσεις εντοπίζονται υπενδοθηλιακά κατά μήκος της σπειραματικής αγκύλης, κατά μήκος της έξω μεριάς της βασικής μεμβράνης των σωληνίων και στο μεσάγγειο. Πρόκειται για λεπτές κοκκώδεις πυκνές (electron dense) εναποθέσεις.

Παθοφυσιολογία

Η MIDD αποτελεί μια συστηματική νόσο που προσβάλλει πολλά όργανα και κυρίως τους νεφρούς. Η μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη εναποτίθεται στις βασικές μεμβράνες, στις ελαστικές και στις κολλαγόνες ίνες. Όπως προαναφέρθηκε η MIDD διαφέρει από την αμυλοείδωση καθόσον το μονοκλωνικό κλάσμα δεν εναποτίθεται γραμμικά δημιουργώντας ινίδια

(αμυλοειδές), αλλά σχηματίζοντας μη οργανωμένες, άμορφες κοκκώδεις εναποθέσεις. Η διαφορά αυτή αποδίδεται στη διαφορετική δομή του εκάστοτε μονοκλωνικού κλάσματος που του προσδίδει διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες, που καθιστούν δυνατή την εναπόθεση του με τον ένα από τους δύο τρόπους. Εκτός από τα χαρακτηριστικά του μονοκλωνικού κλάσματος, μπορεί και οι τοπικές ιστικές συνθήκες να καθορίζουν τη μορφή που θα λάβουν οι εναποθέσεις σε κάθε ασθενή: σχηματισμός ινιδίων (αμυλοειδωση) ή κοκκώδεις εναποθέσεις (MIDD). Ο μονοκλωνικός πληθυσμός των πλασματοκυττάρων ανιχνεύεται πολύ εύκολα στο μυελό των ασθενών στην MIDD σε αντίθεση με τους ασθενείς με AL-αμυλοειδωση. Πιθανολογείται λοιπόν ότι για να εκδηλωθεί η MIDD απαιτείται μεγαλύτερος όγκος μονοκλωνικών (νεοπλασματικών) πλασματοκυττάρων από ότι στην AL-αμυλοειδωση. Σε αντίθεση με την AL-αμυλοειδωση, στην MIDD είναι συχνότερες οι κ άλυσοι (80%). Είναι εντυπωσιακή επίσης η επικράτηση της σπάνιας υποκατηγορίας $V_{κiv}$ του μεταβλητού τμήματος των κ αλύσων. Παθολογικό μέγεθος των ελαφρών αλύσων παρατηρείται στο ένα τρίτο των περιπτώσεων. Έχουν καταγραφεί παράδοξες αντικαταστάσεις αμινοξέων στα μονοκλωνικά κλάσματα, που μπορεί να αλλάζουν την στερεοδομή τους και προδιαθέτουν το σχηματισμό υδρόφοβων δεσμών μεταξύ τους ή με τις θεμέλιες πρωτεΐνες του διάμεσου ιστού. Έχει επίσης ενοχοποιηθεί ανώμαλη γλυκοζυλίωση των μονοκλωνικών αλύσων. Ενδιαφέρον είναι επίσης ότι κάποιοι ασθενείς που έπασχαν από πολλαπλούν μυέλωμα με φυσιολογικού μεγέθους μονοκλωνικές αλύσους και δεν είχαν στοιχεία νεφρικής συμμετοχής, παρουσίασαν MIDD, όταν το πολλαπλούν μυέλωμα υποτροπίασε μετά από χημειοθεραπεία με μελφαλάνη και έκκρινε πλέον αλύσους με δομικές ανωμαλίες. Καθόσον η μελφαλάνη μπορεί να προκαλέσει μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τις ανοσοσφαιρίνες, μπορεί η MIDD να προκλήθηκε από ένα μεταλλαγμένο νεοπλασματικό κλώνο.

Ένα χαρακτηριστικό της MIDD είναι η εντυπωσιακή συγκέντρωση θεμέλιας ουσία στο διάμεσο ιστό. Η εναπόθεση των ελαφρών αλύσων στο μεσάγγειο διεγείρει την διέυρυνση του και στην συνάθροιση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, που οδηγεί στη στο σχηματισμό οζιδίων και τελικά πειραματοσκληρυνσης. Τα οζίδια αυτά αποτελούνται από κατά τα άλλα φυσιολογικά δομικά συστατικά της θεμέλιας ουσίας. Η προσθήκη μονοκλωνικών ελαφρών αλύσων από ασθενείς με MIDD σε καλλιέργειες μεσαγγειακών κυττάρων προκαλεί την παραγωγή κυτταροκινών που προάγουν την ίνωση, όπως ο TGFβ και ο PDGF. Έτσι τα μεσαγγειακά κύτταρα διεγείρονται να παραγάγουν πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας, όπως κολλαγόνο VI, λαμινίνη και φιμπρονεκτίνη.

Κλινική εικόνα

Αν και η MIDD αποτελεί μια συστηματική νόσο, αφού οι εναποθέσεις εντοπίζονται σε διάφορα όργανα προκαλώντας ανάλογες κλινικές εκδηλώσεις, τυπικά οι πρώτες εκδηλώσεις προέρχονται από τους νεφρούς. Η νεφρική συμμετοχή αποτελεί ένα σταθερό εύρημα στην MIDD και συχνά τα επακόλουθα της κυριαρχούν στην κλινική εικόνα. Έτσι δεν είναι σπάνιο ένας νεφρολόγος να θέτει τη διάγνωση της υποκείμενης πλασματοκυτταρικής δυσκρασίας. Η τυπική κλινική εικόνα είναι αυτή της ταχέως εξελισσόμενης πειραματονεφρίτιδος: Το σύνολο σχεδόν των ασθενών εμφανίζει επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις ο ρυθμός επιδείνωσης της είναι γρήγορος και αποτελεί τον κύριο λόγο για την παραπομπή του ασθενούς στον ειδικό. Εκτός από την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, την κλινική εικόνα χαρακτηρίζουν η λευκωματουρία, η μικροσκοπική αιματοουρία και η υπέρταση. Στο ένα τρίτο των ασθενών η πρωτεϊνουρία είναι νεφρωσικού επιπέδου, ωστόσο στο ένα τέταρτο των περιπτώσεων είναι μικρότερη του 1g/24h. Η βαρύτητα της λευκωματουρίας δε συσχετίζεται με την παρουσία οζώδους πειραματοσκληρυνσης και μπορεί να υφίσταται παρά την απουσία σημαντικών πειραματικών αλλοιώσεων στο οπτικό μικροσκόπιο. Η αλβουμίνη και οι μονόκλωνες ελεύθερες ελαφρές αλύσεις είναι οι κυρίαρχες πρωτεΐνες στα ούρα. Η ύπαρξη της αλβουμινουρίας και του νεφρωσικού συνδρόμου στρέφουν τη διαγνωστική σκέψη μακριά από τη νεφροπάθεια από κυλίνδρους (όταν έχει τεθεί ήδη η διάγνωση του πολλαπλούν μυελώματος). Επιπλέον η ποσότητα των ελεύθερων ελαφρών αλύσων είναι συνήθως μικρότερη στη MIDD από ότι στη νεφροπάθεια από κυλίνδρους.

Μικροσκοπική αιματουρία παρατηρείται στους μισούς περίπου ασθενείς, ποσοστό υψηλότερο από ότι θα περίμενε κανείς για μια σπειραματονεφρίτιδα με ήπια μόνο παραγωγικά στοιχεία. Υπέρταση αναφέρεται στους μισούς περίπου ασθενείς (εξαρτάται όμως και από την ηλικία του ασθενούς). Μπορεί ωστόσο οι εναποθέσεις των ανοσοσφαιρινών να είναι τελείως ασυμπτωματικές και να αποτελούν τυχαίο νεκροτομικό εύρημα.

Εξωνεφρικές εκδηλώσεις

Οι συχνότερες εξωνεφρικές εκδηλώσεις προέρχονται από καρδιά (21%), το ήπαρ (19%) και τα περιφερικά νεύρα (8%). Η καρδιακή συμμετοχή εκδηλώνεται ως καρδιομεγαλία, αρρυθμίες, διαταραχές αγωγιμότητας και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η απεικονιστική διερεύνηση καταδεικνύει διαστολική δυσλειτουργία αντίστοιχη με αυτήν που παρατηρείται στην καρδιακή αμυλοείδωση. Οι ηπατικές εναποθέσεις αποτελούν σταθερό εύρημα. Κυμαίνονται από μόλις υποσημαινόμενες που περιορίζονται στα ηπατικά κολποειδή και στη βασική μεμβράνη των χοληφόρων χωρίς συνοδές παρεγχυματικές βλάβες έως βαρύτατες με έντονη διάταση και πολλαπλές ρήξεις των ηπατικών κολποειδών. Συνήθως εκδηλώνονται ως ηπατομεγαλία με μέτρια τρανσαμινασαιμία, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και σημαντική ηπατική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση. Εναποθέσεις μπορεί να παρατηρηθούν και κατά μήκος των νευρικών ινών, στα χορειοειδή πλέγματα, στους λεμφαδένες, στο μυελό των οστών, στο σπλήνα, στο γαστρεντερικό σωλήνα, στα ενδοκοιλιακά αγγεία, στους πνεύμονες και στο δέρμα. Εκδηλώνονται ως περιφερική νευροπάθεια, γαστρεντερικές διαταραχές, πνευμονικά οζίδια, αρθροπάθεια του τύπου της αμυλοείδωσης και ξηροφθαλμία-ξηροστομία.

Στη νόσο από εναπόθεση ελαφρών και βαρέων αλύσων οι εναποθέσεις εμφανίζονται πιο εκτεταμένες σε σχέση με αυτές που αποτελούνται αμιγώς από ελαφρές αλύσους, αλλά η κλινική εικόνα δε φαίνεται να διαφέρει σημαντικά. Η κλινική εικόνα της σπάνιας νόσου από εναπόθεση βαρέων αλύσων είναι επίσης παρόμοια, σε αυτή είναι όμως συχνότερη η παρουσία υπέρτασης και μικροσκοπικής αιματουρίας και σπανιότερες οι εξωνεφρικές εκδηλώσεις.

Σχέση με άλλες πλάσματοκυτταρικές δυσκρασίες

Με βάση τα παλαιότερα διαγνωστικά κριτήρια, πολλαπλούν μυέλωμα διαγιγνώσκονταν στο 40-60% των περιπτώσεων MIDD, ενώ όπως προαναφέρθηκε MIDD παρατηρείται στο 5% των νεκροψιών ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα. Όπως και στην περίπτωση της AL-αμυλοείδωσης, έτσι η MIDD αποτελεί συχνά την πρώτη εκδήλωση που οδηγεί στη διάγνωση του πολλαπλούν μυελώματος σε πρώιμο στάδιο. Η MIDD μπορεί να εμφανιστεί επίσης στα πλαίσια νόσου του Waldenström ή χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας.

Σε ένα σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων η MIDD αποτελεί την μοναδική κλινική εκδήλωση της παρουσίας του μονοκλωνικού κλάσματος, ενώ τα επίπεδα του στον ορό (<3g/dl) και τα ούρα (<1g/24h) καθώς και το ποσοστό των πλάσματοκυττάρων στον μυελό των οστών (<10%) είναι χαμηλότερα από το απαιτούμενο για να τεθεί με τα παλαιότερα διαγνωστικά κριτήρια η διάγνωση του πολλαπλούν μυελώματος. Έτσι αυτά τα περιστατικά χαρακτηριζόταν στη βιβλιογραφία ως «ιδιοπαθής» MIDD στα πλαίσια μονοκλωνικής γαμμαπάθειας αγνώστου σημασίας (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS). Όπως και στην «μεμονωμένη» MGUS, μπορεί και μετά από παρατεταμένη παρακολούθηση (>10 έτη) να μην υπάρξει μετάπτωση σε επίσημο πολλαπλούν μυέλωμα. Με βάση βέβαια τα νέα διαγνωστικά κριτήρια για το πολλαπλούν μυέλωμα απαιτείται μόνο ύπαρξη μονοκλωνικού κλάσματος στον ορό ή τα ούρα (ανεξάρτητα από τα επίπεδα του), παρουσία μονοκλωνικού πληθυσμού πλάσματοκυττάρων (και πάλι ανεξάρτητα από το ποσοστό τους) και προσβολή οργάνου στόχου (όπως η νεφρική ανεπάρκεια) για να τεθεί η διάγνωση. Με βάση αυτόν τον ορισμό η διάγνωση του πολλαπλού μυελώματος θα μπορούσε να τεθεί εκ των υστέρων στην πλειονότητα των δημοσιευμένων περιστατικών με MIDD τα οποία είχαν χαρακτηριστεί (με βάση τα τότε διαγνωστικά κριτήρια) ως «πρωτοπαθή» στα πλαίσια MGUS. Και αυτό γιατί μονοκλωνικό κλάσμα ανιχνεύεται στο 85-90% των περιπτώσεων με MIDD ενώ μονοκλωνικός πληθυσμός πλάσματοκυττάρων ανευρίσκεται επίσης κατά κανόνα στο μυελόγραμμα ή την οστεομελική βιοψία. Επιπλέον και στο 10-15% των περιπτώσεων όπου δεν ανιχνεύεται μονοκλωνικό κλάσμα

στον ορό ή στα ούρα η επικρατούσα άποψη είναι ότι αυτό υφίσταται (προφανώς αφού αλλιώς πως θα είχε εναποτεθεί στους ιστούς), αλλά δεν ανιχνεύεται είτε για τεχνικούς λόγους είτε επειδή καταβολίζεται ή εναποτίθεται στους ιστούς πολύ γρήγορα μετά την παραγωγή του. Έτσι δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι στην τελευταία κατάταξη της επιτροπής εργασίας υπό τον διεθνή οργανισμό υγείας η MIDD κατατάσσεται στα πλασματοκυτταρικά νεοπλάσματα.

Διάγνωση

Η υπόνοια ύπαρξης MIDD πρέπει να τίθεται σε κάθε ασθενή με νεφρωσικό σύνδρομο ή ταχέως επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία ή υπερηχογραφικά ευρήματα διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και παρουσία μονοκλωνικού κλάσματος στον ορό ή τα ούρα. Ο ίδιος συνδυασμός παραπέμπει βέβαια και στην AL-αμυλοείδωση, όμως σε αυτήν παρατηρούνται συχνότερα λ-ελαφρές αλυσίδες ενώ η υπέρταση όπως και η αιματοουρία δεν αποτελούν συχνό εύρημα.

Η διάγνωση της MIDD τίθεται κατά κανόνα από τον νεφρολόγο με τη νεφρική βιοψία (δες ιστολογική εικόνα). Την υπόνοια της νόσου μπορεί βέβαια να θέσει η ανίχνευση μονοκλωνικού κλάσματος στον ορό ή στα ούρα των ασθενών. Οι ελεύθερες ελαφρές αλυσείς των ούρων εμφανίζουν ξεχωριστές ιδιότητες όσον αφορά τη διαλυτότητα τους σε διάφορες θερμοκρασίες: όταν θερμαίνονται στους 60°C καθιζάνουν αλλά στους 100°C καθίστανται διαλυτές εκ νέου. Αυτή η ιδιαιτερότητα αποτέλεσε τη βάση για την ανίχνευση του «λευκώματος Bence Jones». Η δοκιμασία αυτή όμως δεν είναι αρκετά ευαίσθητη, αφού στην πραγματικότητα λιγότερες από τις μισές μονοκλωνικούς ελαφρές αλυσίδες εμφανίζουν αυτήν την ιδιαιτερότητα, ενώ η δοκιμασία καθίσταται θετική μόνο όταν απεκκρίνονται σημαντικές ποσότητες ελεύθερων ελαφρών αλυσών στα ούρα. Για αυτούς τους λόγους δεν αποτελεί πλέον μέθοδο επιλογής. Οι ταινίες που χρησιμοποιούνται κατά την ανάλυση της «γενικής ούρων» έχουν επίσης χαμηλή ευαισθησία όσον αφορά την ανίχνευση ελαφρών αλυσών (ανάλογα με το ηλεκτρικό τους φορτίο κάποιες άλυσιοι αντιδρούν με τις ταινίες και κάποιες όχι). Χαμηλής ευαισθησίας θεωρούνται επιπλέον και η συνήθης ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού και ούρων και δε συστήνεται πλέον η χρήση τους στα πλαίσια της διερεύνησης μιας πιθανής σπειραματονεφρίτιδος. Τη μέθοδο επιλογής αποτελεί πλέον η ανίχνευση του μονοκλωνικού κλάσματος στον ορό ή τα ούρα με εξειδικευμένες τεχνικές όπως με την ανοσοκαθήλωση.

Πρόγνωση

Η πορεία των ασθενών με MIDD ποικίλει σημαντικά, καθώς οι εξωνεφρικές εναποθέσεις του μονοκλωνικού κλάσματος μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικές ή να οδηγούν σε σημαντική δυσλειτουργία των οργάνων στόχων και τελικά στο θάνατο. Η επιβίωση κυμαίνεται από ένα μήνα έως δέκα έτη από την έναρξη των συμπτωμάτων με μέση επιβίωση τα τέσσερα έτη. Στη μεγαλύτερη δημοσιευμένη σειρά περιστατικών η επιβίωση ανερχόταν στο 66% στο πρώτο έτος και στο 31% στα οκτώ έτη. Οι μισοί περίπου ασθενείς εντάχθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση στη διάρκεια της παρακολούθησης. Ανεξάρτητοι παράγοντες που συσχετίζονται με νεφρική πρόγνωση ήταν η ηλικία και ο βαθμός έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάγνωση. Η μεγαλύτερη ηλικία, σημαντικά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία κατά τη διάγνωση, η τεκμηρίωση συνυπάρχοντος πολλαπλού μυελώματος και η ύπαρξη εξωνεφρικών εκδηλώσεων συσχετίζονται με χειρότερη επιβίωση των ασθενών. Όπως και στην περίπτωση της αμυλοείδωσης η χρεία ή μη εξωνεφρικής κάθαρσης δεν επηρεάζει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης (αφού οι εξωνεφρικές εκδηλώσεις είναι αυτές που καθορίζουν την πρόγνωση).

Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση της MIDD είναι δύσκολη. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες, αλλά οι ασθενείς φαίνεται να ωφελούνται από τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται στις άλλες πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες. Στόχος της θεραπείας είναι η μείωση της παραγωγής του μονοκλωνικού κλάσματος. Πέντε από οκτώ ασθενείς με κρεατινίνη ορού κάτω από 4 mg/dl κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας σταθεροποιήθηκαν, ενώ εννέα από τους

έντεκα με μεγαλύτερου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας εντάχθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση. Η έγκαιρη διάγνωση και έναρξη της θεραπείας είναι συνεπώς πολύ σημαντική. Ωστόσο έχουν περιγραφεί περιπτώσεις στις οποίες οι οζώδεις αλλοιώσεις στο μεσάγγειο και οι εναποθέσεις των ελαφρών αλύσων υποχώρησαν και μετά από μακροχρόνια χημειοθεραπεία, καθώς και ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία βελτιώθηκε σε τέτοιο βαθμό που απογαλακτίστηκαν από την εξωνεφρική κάθαρση. Υποστροφή των ιστικών εναποθέσεων έχει περιγραφεί μετά από εντατική χημειοθεραπεία και μεταμόσχευση μυελού των οστών. Δεν έχει ωστόσο τεκμηριωθεί αν η εντατική χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με μεταμόσχευση μυελού των οστών υπερτερεί έναντι της συμβατικής χημειοθεραπείας.

Υπάρχουν λίγες αναφορές ασθενών που υποβλήθηκαν σε νεφρική μεταμόσχευση. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις η νόσος υποτροπίασε στο μόσχευμα (σε 5 από 7 ασθενείς στην μεγαλύτερη σειρά). Η υποτροπή εκδηλώθηκε με πρωτεϊνουρία, υπέρταση και προοδευτικά επιδεινούμενη νεφρική ανεπάρκεια. Για αυτό το λόγο, κατά αναλογία προς τους ασθενείς με επίσημο πολλαπλούν μυέλωμα, η νεφρική μεταμόσχευση συνίσταται μόνο σε ασθενείς που η νόσος θεωρείται ιαθέσιμα μετά από εντατική χημειοθεραπεία και μεταμόσχευση μυελού των οστών.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. Ronco P, Plaisier E, Mougnot B, Aucouturier P. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:1342-1350

Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, Quattrocchio G, Rollino C, Segagni S, Locatelli F. Am J Kidney Dis 2003;42:1154-1163

Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, D'Agati VD. J Am Soc Nephrol 2001;12:1482-1492

Heavy chain deposition disease: the disease spectrum. Kambham N, Markowitz GS, Appel GB, Kleiner MJ, Aucouturier P, D'agati VD. Am J Kidney Dis 1999;33:954-962

High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. Royer B, Arnulf B, Martinez F, Roy L, Flageul B, Etienne I, Ronco P, Brouet JC, Fervand JP. Kidney Int 2004;65:642-648

Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K, Kanakiriya S, Fervenza FC. Am J Kidney Dis 2004;43:147-153

Αφροδίτη Αβδελίδου

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Γρεβενών, Γρεβενά

Η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (ΤΕΣΝ) είναι ένα κλινικό σύνδρομο το οποίο εκδηλώνεται με στοιχεία σπειραματικής νόσου από τα ούρα και προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε σχετικά σύντομο χρόνο (ημέρες, εβδομάδες ή μήνες). Με άλλα λόγια η σπειραματική βλάβη είναι τόσο οξεία και σοβαρή ώστε η νεφρική λειτουργία επιδεινώνεται εντός ημερών ή εβδομάδων.

Ο πάσχωσ από ΤΕΣΝ είναι δυνατό να προσέλθει είτε ως επείγον νεφρολογικό περιστατικό με εικόνα ουραιμικής συνδρομής στα πλαίσια μη αυτοπεριοριζόμενου νεφριτιδικού συνδρόμου που οδηγεί ταχέως σε νεφρική ανεπάρκεια είτε με ταχέως επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία στα πλαίσια διερεύνησης εξωνεφρικής νόσου (πολλές από τις μορφές ΤΕΣΝ συνοδεύουν την κλινική εικόνα συστηματικών νόσων ανοσολογικής αιτιολογίας).

Το χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα της ΤΕΣΝ είναι η λιγότερο ή περισσότερο εκτεταμένη παρουσία των μνηοειδών σχηματισμών. Η δημιουργία των μνηοειδών σχηματισμών αποτελεί μια μη ειδική απόκριση στη σοβαρή βλάβη του τοιχώματος του σπειραματικού τριχοειδούς. Οποιαδήποτε διάσπαση στη συνέχεια του τοιχώματος της σπειραματικής βασικής μεμβράνης έχει ως αποτέλεσμα την είσοδο και συσσώρευση πρωτεϊνικών προϊόντων και ινωδογόνου στην κάψα του Bowman, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ινικής, την προσέλκυση και συσσώρευση μακροφάγων και Τ λεμφοκυττάρων και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη 1 και ο TNFα. Αυτό το στάδιο της ενεργού φλεγμονής ακολουθείται από το σχηματισμό αρχικά κυτταροινώδους και τελικά ινώδους μνηοειδούς σχηματισμού. Σημαντικός είναι στο στάδιο αυτό ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών, που οδηγούν σε πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και σε εναπόθεση κολλαγόνου. Ο σχηματισμός των ινωδών μνηοειδών σχηματισμών θεωρείται σημαντικός για την εξέλιξη της ΤΕΣΝ καθώς στο στάδιο αυτό θεωρείται λιγότερο πιθανή η ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική αγωγή.

Παρόλο που έχουν προταθεί διάφορες κατατάξεις της ΤΕΣΝ φαίνεται ότι επικρατέστερη είναι αυτή που κατατάσσει την ΤΕΣΝ σε 4 τύπους, με βάση το μηχανισμό πρόκλησης της σπειραματικής βλάβης:

-Τύπος I: Περιλαμβάνει τη νόσο που οφείλεται στο σχηματισμό και την εναπόθεση αντισωμάτων έναντι της σπειραματικής βασικής μεμβράνης (αντι-GBM) ή όπως είναι ευρύτερα γνωστή τη νόσο Goodpasture.

-Τύπος II: Αφορά την ανοσοσυμπλεγματικής αιτιολογίας ΤΕΣΝ, αν και ο τύπος των ανοσοσυμπλεγμάτων δεν είναι τις περισσότερες φορές διαγνωστικός συγκεκριμένης διαταραχής. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα ανοσολογικά και ιστολογικά ευρήματα καταδεικνύουν την υποκείμενη συστηματική νόσου (συνηθέστερα IgA νεφροπάθεια, μεταλοιμώδη σπειραματονεφρίτιδα, συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο και σπανιότερα μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα).

-Τύπος III: Αναφέρεται στην ΤΕΣΝ χωρίς ανοσοεναποθέσεις στην οποία παρατηρείται νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα αλλά ελάχιστες ή καθόλου ανοσοεναποθέσεις στη μελέτη με τον ανοσοφθορισμό ή το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Η πλειονότητα των ασθενών πάσχει από αγγειίτιδα με θετικά ANCA με τη μορφή μόνο νεφρικής προσβολής, κοκκιωμάτωσης Wegener ή μικροσκοπικής αγγειίτιδας. Ασθενείς με ΤΕΣΝ χωρίς ανοσοεναποθέσεις και αρνητικά ANCA έχουν αντίστοιχη κλινική εικόνα, ευρήματα από τη βιοψία νεφρού και πρόγνωση.

-Τύπος IV: Έχει χαρακτηριστικά των τύπων I και III και από ορισμένους ερευνητές καλείται και νόσος «διπλού αντισώματος».

Τέλος ο όρος **ιδιοπαθής** χρησιμοποιείται για να περιγράψει είτε ανοσοσυμπλεγματικές αιτιολογίας αιτιολογίας ΤΕΣΝ που δεν κατατάσσεται σε καμία από τις επιμέρους γνωστές κατηγορίες είτε ΤΕΣΝ χωρίς ανοσοεναποθέσεις και ANCA αρνητικά.

Η έγκαιρη διάγνωση των ασθενών με ΤΕΣΝ με τη βοήθεια βιοχημικών και ανοσολογικών εξετάσεων και βέβαια την κατά το δυνατόν ταχύτερη διενέργεια βιοψίας νεφρού είναι εξαιρετικά σημαντική για την άμεση θεραπευτική τους αντιμετώπιση με τη χορήγηση της κατάλληλης ανοσοκατασταλτικής αγωγής με σοβαρές πιθανότητες για υποτροπή της νεφρικής βλάβης και ανάκαμψη της νεφρικής λειτουργίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988; 11:449.
2. Nair R, Bell JM, Walker PD. Renal biopsy in patients aged 80 years and older. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:618.
3. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63:1164.
4. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117:39.
5. Kain R, Exner M, Brandes R, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008; 14:1088.
6. Chen M, Yu F, Wang SX, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:599.
7. Hedger N, Stevens J, Drey N, et al. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1593.
8. Raff A, Hebert T, Pullman J, Coco M. Crescentic post-streptococcal glomerulonephritis with nephrotic syndrome in the adult: is aggressive therapy warranted? *Clin Nephrol* 2005; 63:375.
9. Zäuner I, Bach D, Braun N, et al. Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long-term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:28.
10. Angangco R, Thiru S, Esnault VL, et al. Does truly 'idiopathic' crescentic glomerulonephritis exist? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:630.

ΕΠΑΝΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Βασιλική Ρώμα

Ειδικός Νεφρολογίας, Επιμελήτρια Β΄ Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Γρεβενών, Γρεβενά

Πάνω από το 43% των μεταμοσχευθέντων παρουσιάζει λευκωματουρία της τάξεως το 1 gr/24ωρο και από αυτούς το 13% εμφανίζει πρωτεϊνουρία νεφρωσικού συνδρόμου. Οι πιο κοινές αιτίες εμφάνισης πρωτεϊνουρίας μετά τη μεταμόσχευση είναι: “χρόνια απόρριψη/χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος”, υποτροπιάζουσα ή νεοεμφανιζόμενη σπειραματονεφρίτιδα και νεφροτοξικότητα από αναστολές καλσινευρίνης.

Υποτροπιάζουσα θεωρείται η σπειραματονεφρίτιδα η οποία εμφανίζεται στον ιθαγενή νεφρό και υποτροπιάζει και στο μόσχευμα. Εμφανίζεται συνήθως τις πρώτες εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση. De novo ή νεοεμφανιζόμενη ονομάζεται η σπειραματοπάθεια που εμφανίζεται στο μόσχευμα και είναι διαφορετικής παθολογικής οντότητας από τη νόσο που οδήγησε τον ασθενή σε νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Εμφανίζεται τουλάχιστον ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση.

Η υποτροπιάζουσα και η de-novo σπειραματονεφρίτιδα συχνά συνυπάρχουν με σπειραματικές εκδηλώσεις οξείας ή χρόνιας απόρριψης, για αυτό το λόγο η τελική διάγνωση αποτελεί μια πρόκληση.

Για διάφορους λόγους η ακριβής συχνότητα εμφάνισης σπειραματονεφρίτιδας μετά τη μεταμόσχευση δεν είναι γνωστή. Ένας σημαντικός λόγος είναι η ελλιπής παρακολούθηση του ασθενούς όσο αφορά την εμφάνιση νεφρικής δυσλειτουργίας του μοσχεύματος κυρίως ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. Η εμφάνιση πρωτεϊνουρίας συνήθως σχετίζεται με χρόνια απόρριψη /χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος και για αυτό το λόγο δε διενεργείται βιοψία. Ακόμα όμως και αν διενεργηθεί βιοψία δε θα γίνει ανοσοφθορισμός, ούτε εκτίμηση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο με αποτέλεσμα να διαφύγει η παθολογοανατομική διάγνωση.

Η πρωτοπαθής νόσος που οδηγεί σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια σε μεγάλο ποσοστό ασθενών είναι άγνωστη. Αυτό συμβαίνει γιατί αυτοί οι ασθενείς όταν προσέρχονται έχουν μικρό μέγεθος νεφρών, με αποτέλεσμα να μη διενεργείται βιοψία. Έτσι, είναι άγνωστο αν η σπειραματονεφρίτιδα που εμφανίζεται μετά τη μεταμόσχευση είναι υποτροπιάζουσα ή νεοεμφανιζόμενη.

Οι κυριότερες σπειραματονεφρίτιδες που υποτροπιάζουν στο μόσχευμα είναι: η εστιακή τμηματική, η μεμβρανώδης, η IgA νεφροπάθεια, η μεμβρανουπερπλαστική και το ιδιοπαθές αιμολυτικό σύνδρομο.

Ενώ οι πιο συχνές νεοεμφανιζόμενες είναι: η εστιακή τμηματική, η μεμβρανώδης, η anti-GBM σε ασθενείς με σύνδρομο Alport και η προκαλούμενη από φάρμακα θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

Αν και έχει αυξηθεί η επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων τα τελευταία χρόνια, η είσοδος νέων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων δεν φαίνεται να έχει επηρεάσει τη φυσική πορεία της επανεμφανιζόμενης σπειραματονεφρίτιδας μετά τη μεταμόσχευση. Υπάρχουν αρκετές μεμονωμένες αναφορές για επιτυχή αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας ή της νεοεμφανιζόμενης σπειραματονεφρίτιδας αλλά χρειάζονται μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες.

Η διαφορική διάγνωση και οι παράγοντες κινδύνου για την επανεμφανιζόμενη σπειραματονεφρίτιδα θα πρέπει να επαναπροσδιορισθούν για να υπάρξει καλύτερη διάγνωση και επιτυχή αντιμετώπιση της σπειραματονεφρίτιδας που εμφανίζεται μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yakupoglu U *et al.* (2004) Post-transplant nephrotic syndrome: a comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int* **65**: 2360-2370.
2. Chung J *et al.* (2000) Glomerulonephritis is the major cause of proteinuria in renal transplant recipients: histopathologic findings of renal allografts with proteinuria. *Clin Transplant* **14**: 499-504.
3. Briggs JD and Jones E. (1999) Recurrence of glomerulonephritis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* **14**: 564-565.
4. Chadban S. (2001) Glomerulonephritis recurrence in the renal graft. *J Am Soc Nephrol* **12**: 394-402.
5. Nankivell BJ *et al.* (2004) Evolution and pathophysiology of renal-transplant glomerulosclerosis. *Transplantation* **78**: 461-468.
6. Matas AJ (2006) Recurrent disease after kidney transplantation-it is time to unite to address this problem! *Am J Transplant* **6**: 2527-2528.
7. Floege J. (2003) Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update. *Nephrol Dial Transplant* **18**: 1260-1265.
8. Noris M. and Remuzzi G. (2005) Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* **16**: 1035-1050.
9. Ivanyi B. (2008) A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts *Nat Clin Pract Nephrol* **4** (8):446-457.

Κάρμεν Τασιοπούλου

Επιμελήτρια Β΄ Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
«Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ», Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια ως αποτέλεσμα οξείας σπειραματονεφρίτιδας αντιστοιχεί σε περίπου 10% των περιπτώσεων οξείας νεφρικής ανεπάρκειας¹. Η συχνότητα της είναι παρόμοια στην Ευρώπη και Βόρεια Αμερική² ενώ είναι πιο συχνή στα παιδιά³ και στους ηλικιωμένους⁴. Η έγκαιρη αναγνώριση είναι σημαντική καθώς η θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανίζεται είτε πρώιμα κατά την διάγνωση της νόσου είτε στην πορεία μιας ήδη γνωστής σπειραματονεφρίτιδας.

Πιν 1 Σπειραματονεφρίτιδες που μπορεί να εμφανίζουν ONA

Μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα

Σπειραματονεφρίτιδες συστηματικών νοσημάτων

Συστηματικός ερυθματώσης λύκος (ΣΕΛ)
Μεικτή κρυσθαιριναιμία
Πορφύρα Henoch - Schonlein

Πρωτοπαθής σπειραματονεφρίτιδες

IgA σπειραματονεφρίτιδα
Μεσαγγειοπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα
Νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων
Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση
Μεμρανώδης σπειραματονεφρίτιδα

Παθογένεια

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην πρόκληση ONA στην οξεία σπειραματονεφρίτιδα είναι πολυπαραγοντικοί (Πιν 2). Ο παραδοσιακός μηχανισμός υπεύθυνος για την μείωση του GFR είναι η απόφραξη των σπειραματικών τριχοειδών λόγω εισροής και πολλαπλασιασμού κυττάρων, κυρίως στις κεραυνοβόλες περιπτώσεις «παραγωγικής σπειραματονεφρίτιδας». Όμως, είναι πλέον σαφές ότι υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί που φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο⁵, γεγονός που εξηγεί την αναντιστοιχεία μεταξύ των ευρημάτων της νεφρικής βιοψίας (συμπεριλαμβανομένου και το ποσοστό των σπειραμάτων με μνηοειδή σχηματισμούς), την νεφρική λειτουργία κατά την διενέργεια νεφρικής βιοψίας και την τελική έκβαση της νεφρικής λειτουργίας⁶. Έτσι, η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων προκαλεί την απελευθέρωση ενδοθηλίνης και μείωση της παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου (NO), γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την μείωση του GFR⁷. Η αιμοσφαιρίνη είναι ισχυρός δεσμευτικός παράγοντας του NO, έτσι η παρουσία της στα σωληνάρια φαίνεται να προκαλεί αγγειοσύσπαση των αγγείων της μυελώδους μοίρας με αποτέλεσμα την μυελική υποξία και τελικώς την οξεία σωληναριακή νέκρωση⁵. Ένας άλλος μηχανισμός φαίνεται να είναι η απευθείας τοξική δράση των ερυθροκυττάρων και των συστατικών του, κυρίως της αίμης στα σωληναριακά κύτταρα.

Πιν 2 Μηχανισμοί που ενοχοποιούνται στην πρόκληση ΟΝΑ στις σπειραματονεφρίτιδες

Απόφραξη του αυλού των σπειραματικών τριχοειδών λόγω φλεγμονής

Ανωμαλίες του αγγειακού τόνου

απελευθέρωση ενδοθηλίνης απο το κατεστραμένο ενδοθήλιο

μειωμένη παραγωγή NO

εγκλωβισμός NO (πχ απο την αιμοσφαιρίνη)

Σωληναριακή τοξικότητα (αιμοσφαιρίνη, ελεύθερο σίδηρο)

Διάγνωση

Η διάγνωση της οξείας σπειραματονεφρίτιδας με η χωρίς συστηματική αγγείτιδα πρέπει να ληφθεί πάντα υπόψιν στην διαφορική διάγνωση της ΟΝΑ. Το ιστορικό, η κλινική εξέταση και μια σειρά απο εργαστηριακές και ακτινολογικές εξετάσεις προσφέρουν σημαντικά στοιχεία στην διάγνωση ωστόσο όταν αυτά τα στοιχεία δεν οδηγούν στην ξεκάθαρη αποκάλυψη της αιτίας της ΟΝΑ η νεφρική βιοψία είναι απολύτως απαραίτητη.

Ιστορικό-Κλινικά ευρήματα

Στο ιστορικό πρέπει να αναζητηθούν στοιχεία για παρουσία εμπυρέτου, πιθανής πρόσφατης λοίμωξης, αρθραλγίων, μυαλγίων, εξανθημάτων, εξελκώσεων στόματος, αιμοπτύσεων.

Τυπικά οι ασθενείς παρουσιάζουν

- ολιγουρία, ενίοτε ανουρία
- αρτηριακή υπέρταση
- μικροσκοπική αιματοουρία
- λευκωματουρία

Εργαστηριακός έλεγχος

Η *εξέταση των ούρων* έχει ιδιαίτερη σημασία στην διαγνωστική προσέγγιση.

Τα φρέσκα ούρα πρέπει να φυγοκεντρούνται σε χαμηλές στροφές (1500) και να εξετάζονται στο μικροσκόπιο αντίθετης φάσης. Ενδεικτικά της σπειραματικής βλάβης είναι η παρουσία σημαντικού αριθμού δύσμορφων ερυθροκυττάρων και ακανθοκυττάρων καθώς και η παρουσία ερυθροκυτταρικών κυλίνδρων.

Ορισμένα εργαστηριακά ευρήματα είναι χρήσιμα τόσο για την διάγνωση όσο και για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών ΟΝΑ. (βλέπε Πιν 3)

Πιν 3 Εργαστηριακά ευρήματα στην διερεύνηση πιθανής ONA από σπειραματονεφρίτιδα

Ειδικά	
ANCA	Συστηματική αγγειίτιδα
Anti dsDNA	ΣΕΛ
Anti Sm	ΣΕΛ
C3 νεφριτικός Παράγοντας	ΜΥΣΝ τύπου1
Μη ειδικά	
Συμπλήρωμα	
Χαμηλό C4 φυσιολογικό C3	Μεικτή κρυσφαιριναιμία ΣΕΛ
Χαμηλά C3, C4	ΣΕΛ Μεικτή κρυσφαιριναιμία ΜΥΣΝ τύπου 1
Χαμηλό C3, φυσιολογικό C4	ΟΜΣΣ ΜΥΣΝ τύπου 2 Πιθανώς ΣΕΛ
<i>Κρυσφαιρίνες</i>	Μεικτή κρυσφαιριναιμία Πιθανώς ΣΕΛ, ΟΜΛΣ (χαμηλά επίπεδα)
Αιματολογικός έλεγχος	
Θρομβοκυττάρωση	Αγγειίτιδα
Θρομβοπενία, λεμφοπενία	ΣΕΛ
Θετικές καλλιέργειες	ΟΜΣ, κυρίως ενδοκαρδίτιδα

ΣΕΛ-συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ΟΜΣ-οξεία μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα, ΟΜΣΣ-οξεία μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα, ΜΥΣΝ-μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα

Απεικονιστικός έλεγχος

Ο *υπέρηχος νεφρών* είναι απαραίτητος για τον προσδιορισμό του αριθμού και του μεγέθους των νεφρών, του πάχους και της ηχογένειας του φλοιού καθώς και για τον αποκλεισμό της απόφραξης. Στην ONA οφειλόμενη σε οξεία σπειραματονεφρίτιδα οι νεφροί είναι συνήθως φυσιολογικού ή ελαφρώς αυξημένου μεγέθους, με αυξημένη ηχογένεια ως ένδειξη φλεγμονής.

Η *ακτινογραφία θώρακος* είναι πάντα απαραίτητη. Μπορεί να υπάρξει εικόνα πνευμονικού οιδήματος ή ενδείξεις πνευμονικής αιμορραγίας ή πνευμονικού αποστήματος. Ο διαχωρισμός του πνευμονικού οιδήματος και της πνευμονικής αιμορραγίας απουσία αιμόπτυσης μπορεί να είναι δύσκολη και να απαιτεί την διενέργεια αξονικής τομογραφίας. Η αξονική τομογραφία είναι απαραίτητη όταν υπάρχει ένδειξη ύπαρξης πνευμονικού αποστήματος.

Ο *υπέρηχος καρδιάς* και κυρίως ο *δοιοσοφάγιος* (λόγω μεγαλύτερης ευαισθησίας) είναι μια απαραίτητη εξέταση όταν υπάρχουν ενδείξεις ενδοκαρδίτιδας

ΟΞΕΙΑ ΜΕΤΑΛΟΙΜΩΔΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ (ΟΜΛΣ)

Η μεταλοιμώδη σπειραματονεφρίτιδα εμφανίζεται μετά από βακτηριακές, ιογενείς, παρασιτικές και μηκητισιακές λοιμώξεις. Η ΟΜΛΣ μετά από λοίμωξη με β αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α(οξεία μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα-ΟΜΣΣ) αποτελεί την κλασσική μορφή, ωστόσο η ΟΜΛΣ μετά από σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις συναντάται επίσης σε σημαντικό ποσοστό. Κλασσικά τα συμπτώματα της οξείας σπειραματονεφρίτιδας εμφανίζονται μερικές εβδομάδες μετά την λοίμωξη, ωστόσο ο χρόνος εμφάνισης ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο και το αίτιο της λοίμωξης.

Επιδημιολογία

Η ΟΜΣΣ είναι η κλασσική μορφή ΟΜΛΣ ωστόσο η συχνότητα της έχει μειωθεί σημαντικά τα τελευταία τριάντα έτη. Στην Δυτική Ευρώπη έχει σχεδόν εξαλειφθεί στην παιδική ηλικία και συναντάται κυρίως σε πιο μεγάλες ηλικίες συνήθως σε συνδυασμό με σακχακώδη διαβήτη, υποθρεψία, χρόνια αλκοολισμό ή χρήση ενδοφλέβιων ουσιών. Ωστόσο η συχνότητα της ΟΜΣΣ παραμένει σχετικά υψηλή σε αναπτυσσόμενες χώρες, ορισμένες φορές λαμβάνοντας ενδημική μορφή. Η ΟΜΣΣ ευθύνεται για το περίπου 21% των περιπτώσεων εισαγωγών παιδιών με ΟΝΑ στις αναπτυσσόμενες χώρες⁸. Έτσι, από τα 472000 περιπτώσεις ΟΜΣΣ /έτος τα 456000 (96,6%) καταγράφηκαν σε αναπτυσσόμενες χώρες⁹.

Το ποσοστό ασθενών με ΟΜΣΣ με ΟΝΑ που χρήζει αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας είναι δύσκολο να προδιοριστεί λόγω το ότι αρκετοί είχαν ηπιότερα σημεία λοίμωξης, ωστόσο εκτιμάται ότι είναι κάτω από 5%.

Όπως έχει προαναφερθεί, η ΟΜΣΣ εμφανίζεται συνήθως μετά από λοίμωξη με β αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α. Ο χρόνος εμφάνισης της οξείας νεφρίτιδας ποικίλλει από 1-3 εβδομάδες μετά από λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού έως 3-6 εβδομάδες μετά από δερματική λοίμωξη.

Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί είτε με το κλασσικό νεφριτιδικό σύνδρομο (αιματοουρία με ενεργό ίζημα ούρων πρωτεϊνουρία που μπορεί να είναι και σε επίπεδο νεφρωσικού συνδρόμου, οίδημα, αρτηριακή υπέρταση, επηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας, ολιγουρία) ή με ηπιότερη εικόνα (μόνο μακροσκοπική αιματοουρία).

Η πορεία της ΟΜΣΣ και η συχνότητα εμφάνισης διαφόρων συμπτωμάτων της είναι διαφορετικά στα παιδιά από ότι στους ηλικιωμένους (Πιν 5).

Πιν 5 Κλινικές εκδηλώσεις ΟΜΣΣ σε παιδιά και ηλικιωμένους

Παιδιά (%)		Ηλικιωμένοι (%)
Αιματοουρία	100	100
Πρωτεϊνουρία	80	92
Οίδημα	90	75
Υπέρταση	60-80	80-85
Ολιγουρία	10-50	58
Καρδιακή ανεπάρκεια	<5	43
Αζωθαιμία	25-40	70-80

Η βαρύτερη κλινική εικόνα στους ηλικιωμένους φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με την συνύπαρξη επιβαρυντικών παραγόντων (διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος) από ότι με την βαρύτητα της ίδιας της νόσου (ορολογικά και ιστολογικά).

Βιοψία νεφρού

Η βιοψία νεφρού δεν είναι απαραίτητη στην πλειοψηφία ασθενών με ΟΜΣΣ όπου υπάρχει το ιστορικό της πρόσφατης λοίμωξης, η οξεία εμφάνιση των συμπτωμάτων και η γρήγορη ύφεση.

Βιοψία νεφρού πρέπει να διεξάγεται όπου το ιστορικό είναι ασαφές, το συμπλήρωμα είναι φυσιολογικό ή παραμένει χαμηλό για πάνω από 6 εβδομάδες, επί παρουσία σημαντικού βαθμού πρωτεϊνουρίας όπου υπάρχει συνεχιζόμενη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας διότι μπορεί να ανδείξει την παρουσία παραγωγικής σπειραματονεφρίτιδας με μνοειδείς σχηματισμούς που απαιτεί πιο επιθετική αντιμετώπιση.

Η πολύ αυξημένη σπειραματική κυτταροβρίθεια σχετίζεται με την μείωση του GFR, χαμηλότερα επίπεδα C3 και αυξημένες, έντονες υποεπιθηλιακές εναποθέσεις που παρατηρούνται στον ανοσοφθορισμό καθώς και με μια πιο βαρεία κλινική εικόνα. Η ύπαρξη σοβαρών σωληνιακών και διάμεσων αλλοιώσεων σχετίζεται με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας¹⁰. Η παρατεταμένη ανουρία, πέραν της μιάς εβδομάδας έχει συσχετιστεί με μεσαγγειόλυση¹¹.

Οξεία μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα σε σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις

Στις αναπτυγμένες χώρες οι σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις ευθύνονται για τρεις φορές περισσότερες περιπτώσεις ΟΜΛΣ από ότι ο στρεπτόκοκκος στους ηλικιωμένους ασθενείς¹².

Η κλασική μορφή σταφυλοκοκκικής ΟΜΛΣ, ιδίως από χρυσίζων σταφυλόκοκκο είναι παρόμοια μορφολογικά με αυτήν της ΟΜΣΣ (διάχυτη ενδοτριχοειδική υπερπλασία, εναποθέσεις IgG και C3 και έντονες υποεπιθηλιακές εναποθέσεις).

Ωστόσο υπάρχει και μια άλλη παραλλαγή της σταφυλοκοκκικής ΟΜΛΣ, που συναντάται κυρίως σε ασθενείς άνω των 60 ετών και όπου οι οι τριχοειδικές εναποθέσεις περιέχουν IgA είτε ως μοναδική είτε ως κύρια ανοσοσφαιρίνη μαζί με IgG και C3 ή μόνο με C3¹³. Αυτή η μορφή ΟΜΛΣ συναντάται συχνότερα σε λοιμώξεις από χρυσίζων σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στην μεθικιλίνη (MRSA) και τον επιδερμικό σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στην μεθικιλίνη (MRSE). Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου.

Οι ασθενείς εμφανίζουν σοβαρή έκπτωση νεφρικής λειτουργίας (οξεία ή ταχέως εξελισσόμενη) αιματουρία, λευκωματουρία και υπέρταση. Ο μέσος όρος εμφάνισης της νεφρικής προσβολής από την εμφάνιση της λοίμωξης είναι 4 εβδομάδες. Η νεφρική πρόγνωση δεν είναι καλή, με μόνο το 20% περίπου των ασθενών να έχουν πλήρη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας παρά την στοχευμένη αντιβιοτική θεραπεία.

ΟΜΛΣ στην οξεία ενδοκαρδίτιδα

Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος αποτελεί πλέον την συχνότερη αιτία οξείας ενδοκαρδίτιδας. Η νεφρική προσβολή συναντάται στο ένα τρίτο των περιπτώσεων και οφείλεται σε οξεία σωληνιακή νέκρωση ως αποτέλεσμα σήψης ή οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, σε τοξικότητα από αντιβιοτικά (αμινογλυκοζίδες) ή σε ΟΜΛΣ. Η εμφάνιση ΟΜΛΣ φαίνεται να είναι συχνότερη στους χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών. Έχει βρεθεί ότι 40-70% των χρηστών ενδοφλέβιων ουσιών με οξεία ενδοκαρδίτιδα ενδέχεται να εμφανίσει ΟΜΛΣ.

Η νεφρική προσβολή εμφανίζεται μετά από περίπου 6 εβδομάδες από την έναρξη της λοίμωξης και περιλαμβάνει μακροσκοπική αιματουρία, λευκωματουρία (πολύ σπάνια νεφρωσικό σύνδρομο), ολιγουρία, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Μορφολογικά πρόκειται για διάχυτη παραγωγική σπειραματονεφρίτιδα, που μοιάζει με την ΟΜΣΣ.

Ig A σπειραματονεφρίτιδα

Η ΟΝΑ στην Ig A νεφροπάθεια συναντάται σε ποσοστό 10% έως και 25% των ασθενών κατά την πορεία της νόσου¹⁴.

Η ταχεία, ανεξήγητη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να συμβεί στην Ig A σπειραματονεφρίτιδα με ή χωρίς την παρουσία μακροσκοπικής αιματουρίας. Η νεφρική βιοψία

είναι απαραίτητη εάν η νεφρική λειτουργία δεν βελτιώνεται μετά από συντηρητική αγωγή και διακοπή νεφροτοξικών φαρμάκων.

Δυο ξεχωριστές ιστολογικές οντότητες μπορεί να βρεθούν 1) οξεία σωληναριακή νέκρωση με λίγες σπειραματικές αλλοιώσεις 2) η παραγωγική σπειραματονεφρίτιδα με μνηοειδείς σχηματισμούς.

Η οξεία σωληναριακή νέκρωση συναντάται κυρίως κατά την διάρκεια επεισοδίων μακροσκοπικής αιματοουρίας συνήθως μετά από επεισόδιο πυρετού. Η βαρύτητα της νεφρικής βλάβης ποικίλλει, από μικρή, παροδική αύξηση της κρεατινίνης ορού μέχρι ολιγουρική ΟΝΑ. Η τελευταία συναντάται κυρίως σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς με IgA.

Ιστολογικά υπάρχουν σοβαρές σωληναριακές αλλοιώσεις ενώ οι σπειραματικές αλλοιώσεις δεν δικαιολογούν την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Υπάρχει ένα σημαντικό αριθμό σωληναρίων αποφραγμένα από ερυθροκυτταρικούς κυλίνδρους, με στοιχεία σωληναριακής νέκρωσης. Η αιμοσφαιρίνη και άλλες ουσίες που απελευθερώνονται από τα ερυθροκύτταρα έχουν απευθείας τοξική δράση στα σωληνάρια¹⁵.

Έχει βρεθεί ότι η διάρκεια των επεισοδίων μακροσκοπικής αιματοουρίας σχετίζεται με την πρόγνωση της νεφρικής λειτουργίας. Η διάρκεια του επεισοδίου πάνω από 15 μέρες, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς έχει μεγαλύτερο κίνδυνο η νεφρική λειτουργία να μην αποκατασταθεί πλήρως¹⁶.

Η παρουσία μνηοειδών σχηματισμών έχει βρεθεί σε ποσοστά έως και 25% των βιοψιών και η παρουσία τους έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση σε ότι αφορά την νεφρική λειτουργία από άλλες σπειραματονεφρίτιδες με μνηοειδείς σχηματισμούς.¹⁷ Η παρουσία κυτταρικών μνηοειδών σχηματισμών σε 10% -20% των σπειραμάτων σε συνδυασμό με την ταχεία μείωση του GFR και την αυξημένη πρωτεϊνουρία είναι ένδειξη δραστηρικής νόσου που χρήζει επιθετική θεραπεία

Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα

Η παραγωγική αλλαγή που να προκαλέσει ΟΝΑ στην μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα είναι εξαιρετικά σπάνια¹⁸ και τότε πρέπει να αναζητηθεί άλλο αίτιο (συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, λοίμωξη).

Το βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο που παρατηρείται συχνά μπορεί να προκαλέσει το ίδιο ΟΝΑ (βλ παρακάτω).

Μεμβρανοεπεπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (ΜΥΣΝ)

Ιδιοπαθής ΜΥΣΝ

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η ΜΥΣΝ τα συχνότερα ευρήματα είναι η λευκωματουρία, τις περισσότερες φορές σε επίπεδο νεφρωσικού συνδρόμου και η μικροσκοπική αιματοουρία.

Στον τύπου 1 ΜΥΣΝ η αρχική εμφάνιση οξέως νεφριτιδικού συνδρόμου με αιματοουρία, παθολογικό ίζημα ούρων, υπέρταση, ολιγουρία και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας αφορά το 10% με 20% των περιπτώσεων και κυρίως ενήλικες ενώ στον τύπου 2 (νόσος πυκνών εναποθέσεων) αυτό το ποσοστά φτάνει σε 20% με 40%. Η ταχεία εξέλιξη της νεφρικής βλάβης έχει συσχετιστεί και με την παρουσία μνηοειδών σχηματισμών στην βιοψία

Μεικτή κρουσφαιριναιμία

Η νεφρική προσβολή είναι συχνή στην μεικτή κρουσφαιριναιμία τύπου 2 με ΜΥΣΝ τύπου 1 να είναι η πιο συχνή σπειραματική βλάβη. Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας θα εμφανίσει στην πορεία της νόσου περίπου το 25% των ασθενών ενώ η έναρξη με ολιγουρική ΟΝΑ συναντάται σε περίπου 5% των περιπτώσεων. Το 80% των περιπτώσεων με νεφρική προσβολή εμφανίζουν σοβαρή αρτηριακή υπέρταση. Το μονοκλωνικό ρευματοειδή παράγοντας που ανευρίσκεται είναι συνήθως το IgMκ.

Το σπείραμα εμφανίζει έντονη διήθηση κυρίως από μονοκύτταρα. Οι υποεπιδερμικές εναποθέσεις κυρίως IgM είναι έντονες, με αποτέλεσμα την πλήρωση του τριχοειδικού αυλού σε περιπτώσεις οξείας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Σε περίπου ένα τρίτο των

περιπτώσεων συνυπάρχει αγγείιδα μικρών αγγείων με συστηματικές εκδηλώσεις.

Η μεικτή κρουσφαιριναιμία τύπου 2 είναι η συχνότερη νεφρική επιπλοκή της λοίμωξης με τον ιο της ηπατίτιδας C, όπου πάνω από 90% των περιπτώσεων έχουν HCV-RNA θετικό. Οι ασθενείς με σημαντική νεφρική προσβολή πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά (πλασμαφαίρεση, κυκλοφωσφαμίδη, κορτικοστεροειδή) ωστόσο αυτό εγκυμονεί κινδύνους στους ασθενείς με ηπατίτιδα C.

ONA στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ)

Η ONA μπορεί να εμφανιστεί στο ΣΕΛ είτε ως πρώτη εκδήλωση είτε στην πορεία της νόσου.

Ως πρώτη εκδήλωση της νόσου η ONA είναι σπάνια (1-2%) και συνοδεύεται από βαριές εξωνεφρικές εκδηλώσεις. Η ONA στις περιπτώσεις αυτές οφείλεται α) σε βαρεία σπειραματική βλάβη η οποία συχνά συνοδεύεται από σχηματισμό θρόμβων στα τριχοειδή και β) σε επικράτηση βαρείας διαμεσοσκληρωτικής βλάβης με ηπιότερη σπειραματική βλάβη.

Στην λοχεία και μετά την τεχνητή διακοπή της κύησης η ONA μπορεί να αποτελέσει την πρώτη εκδήλωση λανθάνοντος ΣΕΛ.

Στην πορεία της νόσου οι ασθενείς με ΣΕΛ μπορεί να εμφανίζουν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μαζί με άλλες συστηματικές εκδηλώσεις ως αποτέλεσμα της αναζωπύρωσης της νόσου. Μορφολογικά μπορεί να υπάρχει μετάπτωση σε μια βαρύτερη κατηγορία (πχ, από την κατηγορία II στην κατηγορία IV, σπανιότερα III). Σπανίως ασθενείς με ΣΕΛ μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας που θυμίζουν θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία, σπασμούς, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας).

Πορφύρα Henloch Shonlein

Η εμφάνιση οξέως νεφριτιδικού συνδρόμου στην πορφύρα Henloch Shonlein είναι συχνή, ιδίως στους ενήλικες ωστόσο τα ποσοστά ολιγουρικής ONA είναι μικρά. Τα στοιχεία που χαρακτηρίζουν την βαρύτητα της νεφρικής προσβολής αφορούν την αύξηση του μεσαγγείου και την έκταση των μηνοειδών σχηματισμών. Η βαρύτερη προσβολή χαρακτηρίζεται από έντονη κυτταροβρίθεια (πολυμορφοπύρνα, λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, μακροφάγα), αύξηση των μεσαγγειακών κυττάρων, νεκρωτική σπειραμανοφρίτιδα με παρουσία μηνοειδών σχηματισμών στις περισσότερες περιπτώσεις.

Στις υποτροπές της νόσου, που είναι συχνότερες στους ενήλικες παρατηρείται συχνά επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και των ιστολογικών ευρημάτων.

ONA στο νεφρωσικό σύνδρομο

Η ONA εμφανίζεται ως επιπλοκή του νεφρωσικού συνδρόμου πιο συχνά από ότι γενικά υπολογίζεται. Σε διάφορες μελέτες το ποσοστό παιδιών και ενηλίκων με νεφρωσικό σύνδρομο και σημαντικά μειωμένο GFR φτάνει έως και 30%. Οι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί περιλαμβάνουν χορήγηση συγκεκριμένων φαρμάκων (ΜΣΑΦ, διουρητικά), θρόμβωση νεφρικής φλέβας, η γρήγορη εξέλιξη της πρωτοπαθή νόσου.

Άλλες φορές η ONA εμφανίζεται σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου χωρίς την παρουσία κανενός από τους προαναφερθέντες παράγοντες. Σε αυτήν την περίπτωση σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν οι αιμοδυναμικές διαταραχές.

Σε μια αναδρομική ανασκόπηση 75 περιστατικών ONA σε νεφρωσικό σύνδρομο¹⁹ τα κύρια χαρακτηριστικά ήταν 1) οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άνω των 60 ετών με αρτηριακή υπέρταση 2) δεν υπήρχε ορθοστατική υπόταση 3) τα δυο τρίτα ήταν άνδρες 4) υπήρχε σοβαρού βαθμού πρωτεϊνουρία (πάνω από 8 g/24ωρο), υπολευκωματιναιμία και εκσεσημασμένο οίδημα 5) ο μέσος όρος εμφάνισης ONA ήταν 4 εβδομάδες από την έναρξη της νόσου ενώ στους περισσότερους ασθενείς η νεφρική λειτουργία αποκαταστάθηκε μετά από 7 εβδομάδες.

Η ONA μπορεί να εμφανιστεί και νωρίς στην πορεία της νόσου με γρήγορη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας κυρίως σε παιδιά. Το ποσοστό παιδιών με σοβαρή ONA που χρήζει αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας είναι μικρότερο από αυτό των μεγαλύτερων ηλικιών.

Το 85% των περιστατικών νεφρωσικού συνδρόμου με ONA αφορούν την νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων.

Παθοφυσιολογικά φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαταραχή στην σπειραματική διήθηση κυρίως λόγω μείωσης του συντελεστή διήθησης (Uf) ενώ φαίνεται ότι η νεφρική ροή πλάσματος (RPF) είναι φυσιολογική²⁰. Η βλάβη των ποδοκυττάρων (τύξη των ποδοειδών προσεκβολών) επηρεάζει την διήθηση σε κάθε επίπεδο του διηθητικού φραγμού καθώς αυτά τα κύτταρα προσφέρουν δομική σταθερότητα στα τριχοειδή, διατηρούν την ακαιραιώτητα της βασικής μεμβράνης και παράγουν πρωτείνες που περιλαμβάνονται στο σχιστό διάφραγμα. Η συγκέντρωση υγρού υψηλής πρωτεϊνικής περιεκτικότητας στο διάμεσο νεφρικό ιστό έχει ως αποτέλεσμα το διάμεσο οίδημα. Η βελτίωση του διαμέσου οιδήματος φαίνεται να επιτυγχάνεται κυρίως με την βελτίωση της πρωτεϊνουρίας.

Η πλειοψηφία των ασθενών με ONA στην νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων έχει αλλοιώσεις οξείας σωληναριακής νέκρωσης στην βιοψία νεφρού με διάταση των σωληναρίων, απώλεια της ψηκτροειδής παρυφής καθώς και παρουσία πρωτεϊνικών κυλίνδρων εντός των σωληναρίων.

Η θεραπεία συνίσταται στην χρήση ανοσοακτασταλτικών φαρμάκων, διατήρηση του ασθενή ευογκαιμικό και στην σωστή χρήση διουρητικών χωρίς να προκληθεί υποογκαιμία.

Συμπεράσματα

Η ONA ως αποτέλεσμα οξείας σπειραματονεφρίτιδας είναι σχετικά σπάνια. Μπορεί να εμφανιστεί είτε ως πρώτη εκδήλωση της νόσου είτε στην πορεία μιας διαγνωσμένης σπειραματονεφρίτιδας. Οι μηχανισμοί είναι είτε ανοσολογικοί είτε μὴ ανοσολογικοί. Όταν τα αίτια δεν μπορούν να προσδιοριστούν με σαφήνεια η βιοψία νεφρού είναι απαραίτητη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Turney JH, Marshall DH, Brownjohn AM, Ellis CM and Parson FM The Evolution of Acute Kidney Failure (1956-1988) Quarterly Journal of Medicine , 1990,74,83-104.
2. Chug KS, Sakhujia V, Malhotra HS and Pereira BJ Changing trends in acute renal failure in third-world countries Chardigarh study Quarterly Journal of Medicine 1989,73 1117-1123.
3. Kandoth PW, Agarwal GJ and Dharnidharka VR Acute renal failure in children requiring dialysis, 1994 Indian Pediatrics 31 (3) 305-309.
4. Haas M, Spargo B H, Wit E J, and Meehan S M, Etiologies and outcome of acute renal failure in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. 2000 American Journal of Kidney Disease 35,433-437.
5. (Heyman S N and Brezis M Acute renal failure in glomerular bleeding: a puzzling phenomenon 1995 Nephrology Dialysis and Transplantation 10,591-593.
6. Evans D, J Savage C O S, Winearls C G, Rees A J, Pussey C D and Peters D K Renal biopsy in prognosis in prognosis of treated glomerulonephritis with crescents Abstracts of the 10th International Congress of Nephrology 1986.
7. (Brezis M, Heymann S N, Dinur D, Epstein F H, and Ronsen S Role of nitric oxide in renal medullary oxygen balance Studies in isolated and intact rat kidneys 1991, Journal of Clinical Investigation 88,390-395.
8. Rodriguez - Iturbe B, Musser J The current state of poststreptococcal glomerulonephritis 2008, Journal of American Society of Nephrology 19,1855-1864.
9. Jackson SJ, A C Steer and H Cambell Systematic review: Estimation of global burden of non suppurative sequelae of upper respiratory tract infection: rheumatic fever and poststreptococcal glomerulonephritis Trop. MedInt Health 2011 16 (1) 2-11.
10. F Sotsiou Postinfectious glomerulonephritis, Nephrology Dialysis and Transplantation 2001, (16) Suppl 6 68-70.
11. (Drut R and Drut R M 1992 Mesangiolytic poststreptococcal glomerulonephritis Pediatric Pathology 12 113-117).
12. Nasr SH, Filder ME, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Zoller A, Stockes MB, Markowitz GS, D'Agathi VD, Postinfectious glomerulonephritis in the elderly J Am Soc of Nephrology 2011, 22, 187-19.
13. Nasr SH, D'Agathi VD, IgA dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease Nephron Clinical Practice 2011 119,18-26.

14. Philbert D, Cattran D, Cook T Clinicopathologic correlation in IgA nephropathy Seminars in Nephrology 2008,28,10-17.
15. Fogazzi GB, Imbrascianti E, Moroni G, Scalia A, Mihatsch MJ, Ponticelli C Reversible acute renal failure from gross hematuria due to glomerulonephritis: Not only in IgA nephropathy and not associated with intratubular obstruction Nephrology Dial and Transplantation 1995,10,624-629.
16. Gutierrez E, Gonzales E, Hernandez E, Morales E, Martinez AM, Usera G, Praga M, Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria induced acute renal failure of IgA nephropathy. Clin J of Am. Soc of Nephrol 2007,2,51-57.
17. Ibels LS, Gyory AZ, IgN analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease and a review of the literature Medicine Baltimore 1999 73,79-102.
18. Abreo K, Abreo E, Mitchell B, Schoemer G Idiopathic crescentic membranous glomerulonephritis Am J of Kidney Disease 1986,8,257-261.
19. Smith JD, Hayslett JP, Reversible renal failure in nephritic syndrome Am J of Kidney Disease 1992 3,201-213.
20. Cameron MA, Peri U, Rogers TE, Moe OW Minimal change disease with acute renal failure: a case against the nephrosarcoma hypothesis Nephrology Dialysis Transplantation, 2004, 19, 2642-2646.

Κυριακή Σταματέλου

Νεφρολόγος, MBA, Διευθύντρια Νεφρολογικής Μονάδας,
Κλινική «ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ», Αθήνα

Το οξύ νεφριτιδικό σύνδρομο είναι ένα από τα πέντε κλινικά σύνδρομα σπειραματικής βλάβης (νεφρωσικό, νεφριτιδικό, ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, ασυμπτωματική αιματοουρία, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια). Περιλαμβάνει υπέρταση, οίδημα, αιματοουρία και ενίοτε λευκωματοουρία και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας ταυτίζεται δε συχνά με την οξεία σπειραματονεφρίτιδα. Το οξύ νεφριτιδικό σύνδρομο αποτελεί την τυπική έκφραση της μετα-στρεπτοκοκκικής και μετα-σταφυλοκοκκικής σπειραματονεφρίτιδας αλλά δεν είναι παθογνωμονικό για αυτές καθώς απαντάται και σε συστηματικά νοσήματα, πορφύρα Henoch-Schonlein, ΣΕΛ, Wegener, αγγειίτιδες, Goodpasture, αλλά και πρωτοπαθείς σπειραματονεφρίτιδες, IgA νεφροπάθεια, ιδιοπαθής μεμβrano-υπερπλαστική ΣΝ.

Εκτός από το στρεπτόκοκκο και και το σταφυλόκοκκο που είναι τα συχνότερα παθογόνα, τα περισσότερα γνωστά βακτήρια αλλά και ιοί και μύκητες και παράσιτα καθώς και καταστάσεις όπως η λοιμώδης ενδοκαρδίτις, η σπυραιμία και οι κολποκοιλιακές βαλβίδες σχετίζονται με μετα-λοιμώδεις σπειραματονεφρίτιδες.

Η «κλασική» οξεία μετα-στρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα (ΟΜΣΣΝ) ακολουθεί με διάστημα 7-15 ημερών φαρυγγική ή δερματική λοίμωξη στα παιδιά, οφείλεται σε στελέχη της ομάδας Α του πυογόνου στρεπτόκοκκου και η επίπτωσή της μειώνεται στις αναπτυγμένες χώρες. Αντίθετα, τις τελευταίες δεκαετίες αυξάνονται οι μετα-λοιμώδεις ΣΝ των ενηλίκων με συχνότερα αίτια το σταφυλόκοκκο και τους ιούς των ηπατιτιδών και HIV, ιδιαίτερα αν συνυπάρχει ανοσοκαταστολή λόγω αλκοολισμού, κίρρωσης ήπατος ή σακχαρώδη διαβήτη.

Η οξεία μετα-λοιμώδης ΣΝ θεωρείται ανοσολογικό νόσημα και περιλαμβάνει ενεργοποίηση της χυμικής και της κυτταρικής ανοσίας με μηχανισμό πρόκλησης της δημιουργίας ανοσοσυμπλεγμάτων με το βακτήριο και την εναπόθεσή τους στο σπείραμα. Ακολουθεί ενεργοποίηση της κλασικής και της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, και απελευθέρωση IL2 και ιντερφερόνης - γ, παραγωγή IL-1, TNF-α, και TGF-β.

Η ιστολογική έκφραση των μετα-λοιμωδών σπειραματονεφριτίδων διακρίνεται σε τρία πρότυπα:

1. Οξεία ενδοτριχοειδική - εξιδρωματική ΣΝ (διήθηση από πολυμορφοπύρνα λευκοκύτταρα, “humps” και σχηματισμός “starry sky”).
2. Ενδο και εξω-τριχοειδική ΣΝ μετα μηννοειδών σχηματισμών (διάμεσο οίδημα, φλεγμονή, σωληναριακή ατροφία και μηννοειδείς σχηματισμοί) και
3. Μεμβrano-υπερπλαστική ΣΝ (“διπλή παρυφή” της βασικής μεμβράνης, “humps” και εναπόθεση C3).

Η έκβαση της νεφρικής νόσου και η μακροπρόθεσμη πρόγνωση ποικίλλει ανάλογα με το παθογόνο, τις ιστολογικές βλάβες και την ταχύτητα αντιμετώπισης της πρωτοπαθούς εστίας της φλεγμονής. Η παιδική ΟΜΣΣΝ κατά κανόνα θεωρείται καλοήθους νόσος. Η μετα-στρεπτοκοκκική και η μετα-σταφυλοκοκκική ΣΝ (ενδοτριχοειδική-εξιδρωματική), αυτοιώνται ενώ η εξω-ενδο-τριχοειδική με μηννοειδείς σχηματισμούς ΣΝ εάν δεν θεραπευθεί, προκαλεί ίωση και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση.

Μαρία Χρ. Καλαντζή

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β΄, Γενικό Νοσοκομείο Άμφισσας, Άμφισσα

Ως μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα (MG) ορίζεται η μη φλεγμονώδης σπειραματική νόσος ανοσολογικής αρχής, που χαρακτηρίζεται από διάχυτη και ομοιογενή πάχυνση της βασικής μεμβράνης του σπειράματος, οφειλόμενη στην υποεπιθηλιακή εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων.

Η νόσος κλινικά εκδηλώνεται με νεφρωσικό σύνδρομο (~75% των ασθενών) και αιματοουρία (~50%), ενώ σε μικρότερο ποσοστό (20 - 30%) με μετρίου βαθμού πρωτεϊνουρία. Τυπικά εμφανίζεται σε ενήλικες, προσβάλλει περίπου σε ίδια αναλογία άνδρες και γυναίκες και αποτελεί το συχνότερο αίτιο νεφρωσικού συνδρόμου σε ασθενείς άνω των 60 ετών. Είναι ιδιαίτερα σπάνια σε παιδιά και όταν διαγιγνώσκεται στην παιδική ηλικία είναι, κατά κανόνα, δευτεροπαθής στα πλαίσια συστηματικού νοσήματος.

Στις περισσότερες περιπτώσεις MG δεν αναγνωρίζεται σαφής αιτιολογικός παράγοντας και η νόσος χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής. Αντίθετα, στο ¼ περίπου των περιπτώσεων, η νόσος συνδυάζεται με λοίμωξη, νεοπλασία και αυτοάνοσα νοσήματα ή με έκθεση σε φάρμακα και άλλους τοξικούς παράγοντες, οπότε χαρακτηρίζεται ως δευτεροπαθής.

Οι λοιμώξεις που συνηθέστερα συνδυάζονται με MG είναι οι ηπατίτιδες Β και C, η ελονοσία, η σύφιλις (συγγενής ή δευτεροπαθής), η φιλαρίαση, η σχιστοσωμίαση και η λέπρα.

Σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, το συχνότερο αίτιο δευτεροπαθούς MG είναι τα νεοπλάσματα, με τη μερίδα του λέοντος να κατέχουν οι στερεοί όγκοι του παχέος εντέρου, του πνεύμονος, του μαστού και των νεφρών. Η MG ως παρανεοπλασματική εκδήλωση διαγιγνώσκεται, επίσης, σε μελανώματα, σαρκώματα και μεσοθηλιώματα. Στις αιματολογικές κακοήθειες (λεμφώματα, μυελογενείς κακοήθειες, θυμώματα), επίσης συναντάται η MG, αλλά σε μικρότερη συχνότητα σε σύγκριση με άλλους τύπους σπειραματικής νόσου, όπως η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα και η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση.

Η δευτεροπαθής MG αποτελεί συχνή μορφή νεφρικής συμμετοχής συστηματικών νοσημάτων ανοσολογικής αρχής, όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, το σύνδρομο Sjögren και η μικτή νόσος του συνδετικού ιστού. Αναφέρονται, επίσης, στη βιβλιογραφία, περιστατικά MG σε ασθενείς με ANCA νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, σαρκοειδωση, πολυκυστική νόσο των νεφρών τύπου ενηλικών, νόσο Kimura και άλλα συστηματικά νοσήματα.

Φαρμακευτικές ουσίες που ενοχοποιούνται ως αίτια δευτεροπαθούς MG είναι η πενικιλλαμίνη, τα άλατα χρυσού, η καπτοπρίλη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, όπως η δικλοφαινάκη, κετοπροφαίνη και φαινοπροφαίνη. Η χρόνια έκθεση στον υδράργυρο (επαγγελματικοί χώροι, χρήση καλλυντικών και φαρμακευτικών σκευασμάτων) προκαλεί σπειραματική βλάβη, κυρίως με τη μορφή MG.

Η διάγνωση της μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας συνίσταται στην ισχυρή υποψία από την κλινική εικόνα και στην ιστολογική επιβεβαίωση με τη βιοψία νεφρού. Σε κάθε περίπτωση διαγνωστικής προσέγγισης, είναι ζωτικό να πιστοποιηθεί η ιδιοπαθής ή η δευτεροπαθής μορφή της νόσου, ώστε να σχεδιαστεί η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η δευτεροπαθής MG μπορεί να αποτελεί τη μοναδική εκδήλωση της πρωτοπαθούς νόσου. Χαρακτηριστικά, μπορεί να αποτελεί τη μοναδική έκφραση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου ακόμα και για χρόνια. Επίσης, μπορεί να προηγείται μήνες ή ακόμα και χρόνια της εκδήλωσης νεοπλασματικού νοσήματος.

Σε κάθε ασθενή με MG είναι απαραίτητη η καλή λήψη ιστορικού και η ενδελεχής κλινική εξέταση. Στον παρακλινικό έλεγχο περιλαμβάνονται ο ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδες Β και C, ο προσδιορισμός C3, C4, ANA, anti-DNA και άλλων ανοσολογικών δεικτών και τεστ για ελονοσία, φιλαρίαση, σχιστοσωμίαση, όπου υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία και ενδημεί η νόσος.

Σε ασθενείς άνω των 50 ετών, είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός μιτωτικών δεικτών, ο έλεγχος του θώρακος με απλή ακτινογραφία ή και αξονική τομογραφία και ο έλεγχος πεπτικού. Σε γυναίκες άνω των 40 ετών με MG είναι απαραίτητη η διενέργεια μαστογραφίας.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της MG συνίσταται στα γενικά υποστηρικτικά μέτρα αντιμετώπισης του νεφρωσικού συνδρόμου και στην ειδική, ανάλογα της μορφής της νόσου, φαρμακευτική αγωγή. Στην ιδιοπαθή MG, εφαρμόζονται ποικίλα ανοσοκατασταλτικά σχήματα.

Στη δευτεροπαθή μορφή, η θεραπεία είναι αιτιολογική, ανάλογα το πρωτοπαθές αίτιο. Στις περισσότερες περιπτώσεις δευτεροπαθούς MG, η θεραπευτική αντιμετώπιση του αιτιολογικού παράγοντα οδηγεί σε ύφεση της λευκωματουρίας. Σπάνια, μπορεί να χρειαστεί ενίσχυση της θεραπείας με ανοσοκατασταλτική αγωγή.

Η παρακολούθηση της πορείας των ασθενών με δευτεροπαθή MG, ειδικά στην περίπτωση των νεοπλασμάτων, είναι εξαιρετικά σημαντική γιατί η υποτροπή της σπειραματονεφρίτιδας συνδυάζεται με υποτροπή της νόσου και αντίστροφα.

Συμπερασματικά, η αναγνώριση και διάγνωση της δευτεροπαθούς μορφής της μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας είναι ζωτικής σημασίας για τη θεραπευτική προσέγγιση και την πρόγνωση της πορείας των ασθενών. Εσφαλμένη διάγνωση ιδιοπαθούς MG μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη διάγνωση πλειάδας νοσημάτων, αλλά και σε επικίνδυνες θεραπευτικές επιλογές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Βλαχογιάννης Ι.Γ.: Μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια, *Κλινική νεφρολογία και Υπέρταση*, 2009:257 - 264.
2. Massry and glasscock's: Membranous glomerulonephritis, *Textbook of Nephrology*, 2001:707 - 712.
3. Ronco P, Debiec H, Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization, *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1205 -1213.
4. Masami Minemura, Kazuto Tajiri, Yukihiko Shimizu, Systemic abnormalities in liver disease, *World J Gastroenterol*. 2009;15(24):2960 - 2974.
5. Tak Mao Chan, Hepatitis B and Renal Disease, *Curr Hepat Rep*. 2010 May; 9(2):99 -105.
6. Yeong-Hau H. Lien, Li-Wen Lai, Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis, *Nat Rev Nephrol*. 2011 February; 7(2):85-95.
7. C.Ryiz-Zorilla Lopez, B.Gomez Gilalad et al, Glomerulonephritis membranosa secundaria a tiroiditis de Hashimoto, *Nefrologia* 2010; 30(5):xx.
8. Sajeev Sethi, Membranous glomerulonephritis with monoclonal immune deposits and crescents, *Nephrol Dial Trasplant* (2005) 20:1768.
9. Takayuki Toda, Shigeaki Kimoto, Yasuhide Nishio, Takasi Ehara, Hei Sasaki, Sarcoidosis with membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis, *Internal Medicine* Vol.38, No 11 (Nov. 1999).
10. Saugar Maripuri, Joseph P. Grande, Thomas G. Osborn et al., Renal involvement in primary Sjögren syndrome: a clinicopathologic study, *Cin J Am Soc Nephrol*. 2009 September; 4(9):1423-1431.
11. Ramon Peces, Jorge Martinez-Ara, Carlos Peces et al., Nephrotic syndrome and idiopathic membranous nephropathy associated with autosomal-dominant polycystic kidney disease, *The Scientific World JOURNAL* (2011) 11, 1041-1047.
12. Samih H. Nasr, Samar M. Said, Anthony M. Valeri et al., Membranous glomerulonephritis with ANCA-associated necrotizing and crescentic glomerulonephritis, *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 February; 4(2):299-308.
13. CL Hall, N J Fothergill, M M Blackwell, P R Harrison, J C MacKenzie, A G MacIver, The natural course of gold nephropathy: long term study of 21 patients, *British Medical Journal*, Vol.295, 1987:745-748.
14. Shi-Jun Li, Su-Hua Zhang, Hui-Ping Chen et al., Mercury - induced nephropathy: clinical and pathological features, *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 March; 5(3):439-444.
15. Mohamed Ashraf Fouda, Osama Gheith, Ayman Refaie et al., Kimura disease: a case report and review of the literature with a new management protocol, *Int J Nephrol*. 2010; 2010:673908.

Η ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΤΗΣ ΛΕΠΤΗΣ ΒΑΣΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

Μάνθος Δαρδαμάνης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Πρέβεζας, Πρέβεζα

Επιδημιολογία

Η νεφροπάθεια της λεπτής βασικής μεμβράνης (Thin Basement Membrane Nephropathy, TBMN), η οποία αναφέρεται και ως νόσος της λεπτής βασικής μεμβράνης ή καλοήθης οικογενής αιματουρία κ.α., είναι μια σχετικά σπάνια διαταραχή. Αποτελεί το πιο κοινό αίτιο επιμένουσας μικροσκοπικής αιματουρίας σε παιδιά και ενήλικες. Ακολουθούν η IgA νεφροπάθεια και το σ. Alport. Η TBMN που προσβάλλει τουλάχιστον το 1% του γενικού πληθυσμού, είναι μια μη προοδευτική επιδεινούμενη διαταραχή που παρατηρείται δια βίου και σχετίζεται με οικογενειακό ιστορικό. Περιγράφηκε για πρώτη φορά πριν από 80 περίπου χρόνια, ως μια ίασιμη μορφή αιμορραγικής νεφρίτιδας⁽¹⁾. Αργότερα φάνηκε, ότι πολλές περιπτώσεις με αυτή την ανώδυνη μικροσκοπική αιματουρία με την καλή πρόγνωση, μεταβιβάζονται κληρονομικώς.

Κλινικές εκδηλώσεις

Το κύριο χαρακτηριστικό της TBMN είναι η μικροσκοπική αιματουρία, επιμένουσα ή διαλείπουσα, που κατά κανόνα ανακαλύπτεται τυχαία σε εξέταση ρουτίνας. Ως επιμένουσα αιματουρία ορίζεται εκείνη που εμφανίζεται τουλάχιστον δύο φορές μέσα σε δύο χρόνια (2). Η TBMN είναι συχνά οικογενής διαταραχή με οικογενειακό ιστορικό αιματουρίας στο 30 - 50% των περιπτώσεων. Πάντως με βάση τις αναφερόμενες συχνότητες επιμένουσας αιματουρίας των διαγνωσμένων με βιοψία περιπτώσεων λεπτής GBM και του αυτοσωματικού υπολειπόμενου σ. Alport, η εκτιμώμενη συχνότητα είναι 1 -10%⁽²⁾. Φαίνεται ότι αποτελεί το κύριο αίτιο των περισσότερων περιστατικών που χαρακτηρίζονται ως καλοήθης οικογενής αιματουρία. Ασθενείς με TBMN έχουν συνήθως εκτός από την αιματουρία και μικρού βαθμού πρωτεϊνουρία με φυσιολογική πάντα νεφρική λειτουργία, κατά δε την ιστολογική εξέταση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρουσιάζουν ομοιόμορφη λέπτυνση της βασικής πειραματικής μεμβράνης (GBM) (εικόνα). Η συσχέτιση μεταξύ υποτροπιάζουσας ιδιοπαθούς αιματουρίας και λεπτής GBM αναφέρθηκε για πρώτη φορά σε μελέτες βιοψιών νεφρού με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο το 1973⁽³⁾. Η τυπική ιστοπαθολογική εικόνα, η ομοιόμορφη δηλαδή λέπτυνση της GBM, μπορούσε να παρατηρηθεί επίσης και στα αρχικά στάδια του σ. Alport, γεγονός που υποδήλωνε ότι οι παθογενετικοί μηχανισμοί των δύο αυτών παθήσεων μπορεί να αλληλοεπικαλύπτονται.

Γενετική

Ο συλλογισμός αυτός διευκρινίστηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1990, σε γονιδιακό επίπεδο, όταν ανακαλύφθηκαν τα γονίδια του τύπου IV κολλαγόνου CHOL4A3, CHOL4A4 και CHOL4A5 και βρέθηκε, ότι τόσο στο φυλοσύνδετο X όσο και στο αυτοσωματικό σ. Alport, τα γονίδια αυτά έχουν υποστεί μεταλλάξεις^(4,5). Παρόμοιες μεταλλάξεις στα ίδια αυτά γονίδια, CHOL4A3 και CHOL4A4, παρατηρούνται και στην TBMN⁽⁶⁾. Επί του παρόντος το 40% όλων των περιπτώσεων TBMN έχουν συσχετιστεί με τις μεταλλάξεις στα ως άνω γονίδια, αλλά παραμένει προς διευκρίνιση το κατά πόσον γυναίκες χωρίς μετάλλαξη του γονιδίου CHOL4A5 μπορούν να αναπτύξουν τυπική TBMN, και αυτό διότι μετάλλαξη στο CHOL4A5 έχει ταυτιστεί με το X φυλοσύνδετο σ. Alport. Οι ασθενείς που πάσχουν από TBMN μπορούν ταυτόχρονα να θεωρούνται και ως φορείς του σ. Alport αυτοσωματικού υπολειπόμενου χαρακτήρα, εφόσον όπως προαναφέρθηκε, μεταλλάξεις και στα δύο γονιδιακά αλληλία του CHOL4A3 ή του CHOL4A4 προκαλούν το σύνδρομο αυτό. Οι μεταλλάξεις μπορούν να αφορούν είτε τα δύο αλληλία του ίδιου γονιδίου (π.χ. του CHOL4A3 ή του CHOL4A4) οπότε πρόκειται για ομοζυγώτες, είτε μεταλλάξεις στο ένα μόνο αλληλίο των δύο όμως γονιδίων (και του CHOL4A3, και του CHOL4A4), οπότε πρόκειται για μικτούς ετεροζυγώτες. Περίπου 40 - 50%

των ετεροζυγωτών φορέων των μεταλλάξεων CHOL4A3 ή CHOL4A4, σε οικογένειες με σ. Alport, παρουσιάζουν μικροαιματοουρία⁽⁷⁾. Το κυριότερο εύρημα στην TBMN είναι η επιμένουσα μικροσκοπική αιματοουρία. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζονται μόνο με αιματοουρία, χωρίς επιπρόσθετα συμπτώματα ή προοδευτική επιδείνωση προς νεφρική ανεπάρκεια, η διάγνωση δε γίνεται συνήθως σε τυχαίο έλεγχο. Η ηλικία κατά την οποία επιτελείται η διάγνωση ποικίλλει ευρέως από τη βρεφική μέχρι την ηλικία των 86 ετών⁽³⁾. Στα παιδιά, η νεφρική λειτουργία διατηρείται σταθερή, ενώ στους ενήλικες έχει αναφερθεί, σε μικρό ποσοστό βέβαια, εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια. Η αναφορά αυτού του ποσοστού νεφρικής ανεπάρκειας αντανακλά, ίσως εν μέρει, τη δυσκολία διαφορικής διάγνωσης από το αυτοσωματικό ή φυλοσύνδετο X σ. Alport ή πιθανά από νεοεμφανισθείσα επιπρόσθετη νεφρική νόσο. Κατά παρόμοιο τρόπο η δυσκολία στη διαφορική διάγνωση προκύπτει και από ταχόν επισυμβαίνουσα απώλεια της ακοής σε TBMN⁽⁸⁾. Σε ενήλικες με TBMN έχει επίσης διαγνωσθεί υπέρταση σε ποσοστό 11 - 31%, πολύ όμως σπάνια σε παιδιά⁽⁹⁾. Η ερμηνεία τέτοιων αποτελεσμάτων είναι δύσκολη, η εμφάνιση όμως υπέρτασης σε παιδιά με TBMN μπορεί να είναι απλή σύμπτωση εμφάνισης ιδιοπαθούς υπέρτασης. Η πρόγνωση της TBMN είναι γενικά άριστη.

Νεφρική βιοψία

Στο κοινό μικροσκόπιο (φωτονικό), ιστολογικές εξετάσεις βιοψιών TBMN δείχνουν σχεδόν φυσιολογικά σπειράματα, με μοναδικό εύρημα ήπια υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων και του μεσοκυτταρίου matrix. Μερικές φορές με ειδικές χρώσεις μπορεί να παρατηρηθεί μόλις υποσημαινόμενη λέπτυνση της GBM, υποδηλώνοντας έτσι την ανάγκη περαιτέρω εξέτασης με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Με την ηλικία μπορεί να βρεθεί, σε ποσοστό 5 - 25% των περιπτώσεων, εστιακή σπειραματική σκλήρυνση και σωληναριακή ίνωση⁽¹⁰⁾. Όλες αυτές οι ιστολογικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στο κοινό μικροσκόπιο δεν είναι ειδικές. Κατά κανόνα ο άμεσος ανοσοσφθορισμός αποβαίνει αρνητικός για ανίχνευση ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος, μερικές όμως φορές σε τμήματα του μεσαγγείου, παρατηρούνται ίχνη IgM ή C3 ή σπανίως IgG ή IgA. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φαίνεται η τυπική εικόνα της TBMN, δηλαδή η λέπτυνση της GBM (εικόνα), δεν είναι όμως δυνατόν να γίνει διάκριση μεταξύ της TBMN και της λεπτής GBM των αρχικών σταδίων του σ. Alport. Το πάχος της GBM ποικίλλει φυσιολογικά με την ηλικία και το φύλο. Η λέπτυνση της GBM στην TBMN είναι ομοιόμορφη, γεγονός που τη διαχωρίζει από ασθενείς που έχουν εστιακή λέπτυνση, όπως πολλές φορές παρατηρείται σε φυσιολογικά παιδιά⁽¹¹⁾ ή σε ασθενείς με νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων και σε κάποιες άλλες μορφές σπειραματονεφρίτιδων⁽¹²⁾. Το μέσο πάχος στους άρρενες ενήλικες είναι 370 ± 50 nm και στις ενήλικες γυναίκες 320 ± 50 nm. Στα παιδιά το πάχος της GBM είναι 150 nm κατά τη γέννηση, 200 nm στην ηλικία του πρώτου έτους, προσεγγίζει δε το πάχος των ενηλίκων στην ηλικία των 11 ετών⁽¹³⁾. Ένα βασικό ερώτημα, που ως εκ τούτου προκύπτει, είναι πώς μπορεί κάποιος να καθορίσει τί συνιστά λέπτυνση της GBM. Ο Π.Ο.Υ. έχει προτείνει ως όριο για τους ενήλικες τα 250 nm και για παιδιά ηλικίας 11 -12 ετών τα 180 nm⁽¹⁴⁾. Στη TBMN το κύριο εύρημα είναι ότι η GBM είναι λεπτυσμένη στα περισσότερα σπειραματικά τριχοειδή και ότι κατά βάση δεν υπάρχουν άλλα σημαντικά παθολογικά ευρήματα. Το πάχος της GBM στα διάφορα άτομα με TBMN ποικίλλει. Στο 50 % τουλάχιστον των σπειραμάτων παρατηρείται ανώμαλη λέπτυνση της GBM. Σε επιμέρους τμήματα αυτής παρατηρείται στοιβαδωτή εμφάνιση ή επιμέρους παχύνσεις, εύρημα τυπικό του σ. Alport. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να καταστήσει προβληματική τη διάκριση μεταξύ της TBMN και του σ. Alport, καθώς η ανάλυση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο στα αρχικά στάδια του σ. Alport αποκαλύπτει παρόμοια ομοιόμορφη λέπτυνση της GBM. Εδώ συνεπώς φαίνεται η δυσκολία διαφοροδιάγνωσης μεταξύ TBMN και σ. Alport, καθ' ότι ούτε με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορεί να τεκμηριωθεί η διάγνωση. Στη διάκριση μεταξύ της TBMN και των πρώιμων σταδίων του σ. Alport συμβάλλει σημαντικά, κατά τη βιοψία νεφρού, η ανοσοιστοχημική εκτίμηση των αλύσεων α3-α5 του τύπου IV κολλαγόνου, καθώς συνήθως οι αλύσεις αυτές είτε απουσιάζουν παντελώς, είτε κατανέμονται κατά ανώμαλο τρόπο⁽¹⁵⁾.

Ετερόζυγες μεταλλάξεις που βρέθηκαν σε ασθενείς με TBMN είναι παρόμοιες και σε μερικές περιπτώσεις ταυτόσημες με εκείνες που προσδιορίστηκαν σε ασθενείς με αυτοσωματικό υπολειπόμενο σ. Alport. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι ίδιες μεταλλάξεις σε διαφορετικά μέλη της ίδιας οικογένειας μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις⁽¹⁶⁾. Θα ήταν πολύ ενδιαφέρον να γίνει κατανοητή η αιτία της παρατηρούμενης διαφορετικής κλινικής πορείας τέτοιων ασθενών με ετερόζυγες μεταλλάξεις στο CHOL4A3 και CHOL4A4. Μέχρι σήμερα όμως έχουν περιγραφεί μερικές μόνο μεταλλάξεις, ώστε να είναι αδύνατος ο διαχωρισμός των δύο αυτών οντοτήτων βάσει του γονοτύπου. Τα γονίδια αυτά είναι πολύ μεγάλα σε μέγεθος, με αποτέλεσμα ο προσδιορισμός μεταλλάξεων να είναι δύσκολος. Η TBMN είναι μια διαταραχή της τριμερούς ισομορφής α3:α4:α5 του τύπου IV κολλαγόνου. Θα μπορούσε, ως εκ τούτου, να αναμένεται ότι μεμονωμένη μετάλλαξη σε οποιοδήποτε από τα αλληλία για τα τρία αυτά γονίδια να είχε ως αποτέλεσμα παρόμοιο φαινότυπο, εφόσον όλα προσβάλλουν την ίδια τριμερή πρωτεΐνη. Η τρέχουσα, όμως, κοινή επιστημονική άποψη είναι ότι μόνο μεταλλάξεις στο CHOL4A3 ή στο CHOL4A4 οδηγούν σε TBMN. Υπάρχει βέβαια η πιθανότητα να υφίσταται με κληρονομική μεταβίβαση και φυλοσύνδετη X TBMN. Κλινικές μελέτες που έγιναν πριν το προσδιορισμό του γονιδίου CHOL4A5, έδειξαν την ύπαρξη τέτοιων περιπτώσεων⁽¹⁷⁾. Σχετικά πρόσφατα αναφέρθηκε ότι θα μπορούσε να υφίσταται γονιδιακή σύνδεση μεταξύ μερικών περιπτώσεων TBMN και CHOL4A5⁽¹⁸⁾. Είναι πολύ σημαντικό να απαντηθεί αυτό το ερώτημα με πιο εκτεταμένες γονιδιακές αναλύσεις του CHOL4A5 σε άτομα με TBMN, που δεν δείχνουν συσχέτιση με το χρωμόσωμα 2. Πολλές οικογένειες με TBMN δεν δείχνουν σύνδεση με τους τόπους των γονιδίων CHOL4A3, CHOL4A4 ή CHOL4A5⁽¹⁹⁾. Αυτό μπορεί να αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες. Στο γονίδιο CHOL4A5 του φυλοσύνδετου X σ. Alport έχει βρεθεί υψηλός αριθμός de novo μεταλλάξεων, γεγονός το οποίο θα μπορούσε κάλλιστα να συμβεί και στα γονίδια CHOL4A3 και CHOL4A4⁽²⁰⁾. Σε ετερόζυγους φορείς έχει επίσης αναφερθεί ανεπαρκής διεισδυτικότητα του γονιδίου ως προς την εμφάνιση της αιματοουρίας, γεγονός που μπορεί να δυσκολέψει τις αναλύσεις γονιδίων. Τελευταία θεωρείται πιθανό, ότι μερικές περιπτώσεις TBMN οφείλονται σε μεταλλάξεις σε κάποιο άλλο, άγνωστο επί του παρόντος γονίδιο. Γενικώς, η αυτοσωματική μη εξελισσόμενη TBMN περιλαμβάνει ετερόζυγες μεταλλάξεις είτε στο CHOL4A3 είτε στο CHOL4A4, ενώ η ομοζυγωτική ή η μικτή ετεροζυγωτική έχει ως αποτέλεσμα αυτοσωματικό υπολειπόμενο σ. Alport, το οποίο βέβαια χαρακτηρίζεται από επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Κατά παρόμοιο τρόπο, σε ετερόζυγο γυναίκα με μετάλλαξη του γονιδίου CHOL4A5 του X χρωμοσώματος, μπορεί να προκύψει φαινότυπος παρόμοιος με τις TBMN. Τούτο θα μπορούσε να εξηγηθεί διά του «δοσοεξαρτώμενου αποτελέσματος», σύμφωνα με το οποίο η απουσία ενός φυσιολογικού αλληλίου οδηγεί στην μειωμένη παραγωγή του τριμερούς α3:α4:α5 και στη λεπτή GBM, ενώ η απώλεια και των δύο αλληλίων έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη του τριμερούς α3:α4:α5 και το σ. Alport. Υπάρχουν πάντως αναφορές ότι ενδεχομένως μια μεμονωμένη ετερόζυγος μετάλλαξη στο CHOL4A3 και CHOL4A4, μπορεί να προκαλέσει σ. Alport που θα εκδηλωθεί σε μεγάλη ηλικία.

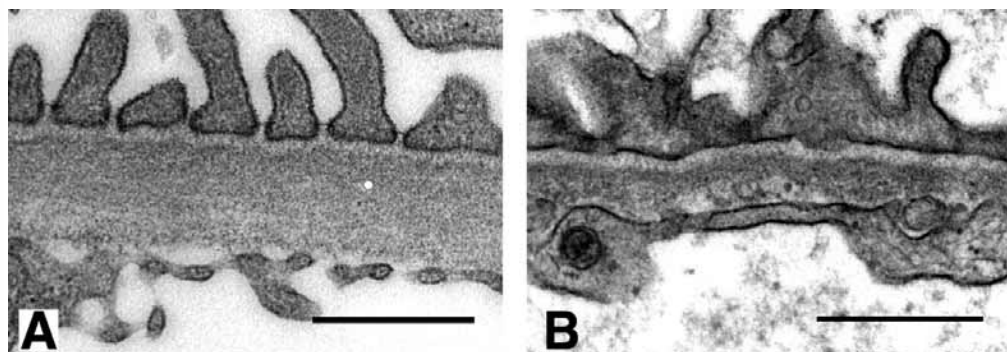
Διαφορική διάγνωση TBMN και συνδρόμου Alport

Η αρχική διάγνωση της TBMN έχει τη δυσκολία ότι πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από αρχικού σταδίου σ. Alport, το οποίο έχει παρόμοια ευρήματα. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ αυτών των δύο παθήσεων είναι ιδιαίτερα μεγάλης σημασίας, λόγω της δραματικά διαφορετικής έκβασης. Τυπικά κλινικά ευρήματα του σ. Alport, όπως βαρηκοΐα ή απώλεια της ακοής, φακόκωνος και σοβαρές βλάβες της αρχιτεκτονικής δομής της GBM εμφανίζονται κατά πρώτον στην εφηβεία. Μεγάλη σημασία για την πρώιμη διάγνωση του σ. Alport έχει η ταξινόμηση του οικογενειακού ιστορικού. Περίπου 95 % των γυναικών φορέων του σ. Alport έχουν αιματοουρία, αλλά παρά ταύτα δεν είναι δυνατόν να διαχωριστούν από εκείνες με TBMN. Πάντως, αν από το ιστορικό είναι γνωστή και σε άλλους ασθενείς η απώλεια της ακοής, ο φακόκωνος ή η αμφιβλοπρωτεϊδοπάθεια, μπορεί να τεθεί η υπόνοια του φυλοσύνδετου X σ. Alport. Εάν η διάγνωση του δεν είναι σαφής, πρέπει να γίνει βιοψία νεφρού, με εξέταση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και ανοσοϊστοχημική ανάλυση για της αλύσους α3 - α5. Πάντως, η

ανοσοιστοχημική ανάλυση μπορεί να δώσει σε μερικές περιπτώσεις ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα εφόσον έχει φανεί ότι περίπου 20 % των περιπτώσεων αυτοσωματικού σ. Alport και το 30% των περιπτώσεων γυναικών φορέων του φυλοσύνδετου X σ. Alport, εκφράζουν χαμηλά ή ακόμη και φυσιολογικά επίπεδα των αλύσεων αυτών. Γενετικές αναλύσεις θα μπορούσαν να διευκρινίσουν τη διάγνωση και θα ήταν ευχής έργο να μπορούσε να γίνει αυτό αποφεύγοντας τη βιοψία νεφρού, δυστυχώς όμως ανάλυση του DNA δεν είναι ακόμη γενικώς διαθέσιμη.

Αντιμετώπιση της TBMN

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν σαφή θεραπευτικά πρωτόκολλα για την TBMN. Αν και γενικώς, η κατάσταση αυτή έχει κατά κανόνα εξαιρετική έκβαση, ώστε να μην μπορεί να θεωρηθεί ως πάθηση. Θα πρέπει να τονιστεί ότι ίσως δεν είναι πάντοτε καλοήθης και πως έχει αναφερθεί επιδείνωση⁽²¹⁾. Το κατά πόσον τέτοιες περιπτώσεις αποτελούν πράγματι TBMN ή σ. Alport, το οποίο διέφυγε της διάγνωσης, αποτελεί πάντα δίλλημα για τους κλινικούς γιατρούς. Σε οποιαδήποτε περίπτωση, ασθενείς στους οποίους τίθεται η διάγνωση της TBMN, πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν εμφάνιση υπέρτασης, πρωτεϊνουρίας ή νεφρικής ανεπάρκειας. Τότε θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αναλόγως.



Εικόνα με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο νεφροπάθειας λεπτής βασικής σπειραματικής μεμβράνης (TBMN). (A) Φυσιολογικός νεφρός άρρενος ενήλικα στον οποίο φαίνεται με ομοίμορφο πάχος η βασική σπειραματική μεμβράνη (GBM), που βρίσκεται μεταξύ των θυριδωτών ενδοθηλιακών κυττάρων και των ποδοειδών εκβλαστήσεων των ποδοκυττάρων. (B) Στην TBMN, η GBM δεν παρουσιάζει καμία δομική ανωμαλία, είναι όμως χαρακτηριστικά λεπτή, έχοντας μερικές φορές το μισό περίπου πάχος από τον φυσιολογικό νεφρό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baehr G: Benign and curable form of hemorrhagic nephritis. *JAMA* 86: 1001-1004, 1926.
2. Wang YY, Savige J: The epidemiology of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 25: 136-139, 2005.
3. Rogers PW, Kurtzman NA, Bunn SM Jr, White MG: Familial benign essential hematuria. *Arch Intern Med* 131: 257-262, 1973.
4. Hostikka SL, Eddy RL, Byers MG, Hoyhtya M, Shows TB, Tryggvason K: Identification of a distinct type IV collagen alpha chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87: 1606-1610, 1990.
5. Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, Antignac C, Gubler MC, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, Chan B, Schroder CH, Smeets HJ, Reeders ST: Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat Genet* 8: 77-81, 1994.
6. Lemmink HH, Nillesen WN, Mochizuki T, Schroder CH, Brunner HG, van Oost BA, Monnens LA, Smeets HJ: Benign familial hematuria due to mutation of the type IV collagen alpha4 gene. *J Clin Invest* 98: 1114-1118, 1996.

7. Perry GJ, George CR, Field MJ, Collett PV, Kalowski S, Wyndham RN, Newland RC, Lin BP, Kneale KL, Lawrence JR: Thin-membrane nephropathy - A common cause of glomerular haematuria. *Med J Aust* 151: 638-642, 1989.
8. Aarons I, Smith PS, Davies RA, Woodroffe AJ, Clarkson AR: Thin membrane nephropathy: A clinico-pathological study. *Clin Nephrol* 32: 151-158, 1989.
9. Roth KS, Amaker BH, Chan JC: Pediatric hematuria and thin basement membrane nephropathy: What is it and what does it mean? *Clin Pediatr (Phila)* 40: 607-613, 2001.
10. Nieuwhof CM, de Heer F, de Leeuw P, van Breda Vriesman PJ: Thin GBM nephropathy: Premature glomerular obsolescence is associated with hypertension and late onset renal failure. *Kidney Int* 51: 1596-1601, 1997.
11. Bloom P, Hartmann J, Vernier R: An electron microscopic evaluation of the width of normal basement membrane in children with hematuria. *J Pathol* 142: 263-267, 1984.
12. Hill G, Jenis E, Goodloe S: The nonspecificity of the ultrastructural alterations in hereditary nephritis with additional observations in benign familial hematuria. *Lab Invest* 31: 516-532, 1974.
13. Vogler C, McAdams AJ, Homan SM: Glomerular basement membrane and lamina densa in infants and children: an ultrastructural evaluation. *Pediatr Pathol* 7: 527-534, 1987.
14. Churg J, Bernstein J, Glassock R: *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases*, 2nd Ed., New York, Igaku-Shoin, 1995.
15. Gubler MC, Knebelmann B, Beziau A, Broyer M, Pirson Y, Haddoum F, Kleppel MM, Antignac C: Autosomal recessive Alport syndrome: Immunohistochemical study of type IV collagen chain distribution. *Kidney Int* 47: 1142-1147, 1995.
16. Wang YY, Rana K, Tonna S, Lin T, Sin L, Savige J: COL4A3 mutations and their clinical consequences in thin basement membrane nephropathy (TBMN). *Kidney Int* 65: 786-790, 2004
17. Rumpelt HJ, Langer KH, Scharer K, Straub E, Thoenes W: Split and extremely thin glomerular basement membranes in hereditary nephropathy (Alport's syndrome). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 364: 225-233, 1974.
18. Liapis H, Gokden N, Hmiel P, Miner JH: Histopathology, ultrastructure, and clinical phenotypes in thin glomerular basement membrane disease variants. *Hum Pathol* 33: 836-845, 2002
19. Yamazaki H, Nakagawa Y, Saito A: No linkage to COL4A3 gene locus in Japanese thin basement membrane disease families. *Nephrology* 1: 315-321, 1995.
20. Lemmink HH, Schroder CH, Monnens LA, Smeets HJ: The clinical spectrum of type IV collagen mutations. *Hum Mutat* 9: 477-499, 1997
21. Gundersen HJ, Jensen TB, Osterby R: Distribution of membrane thickness determined by lineal analysis. *J Microsc* 113: 27-43, 1978.

ΙΝΙΔΟΕΙΔΗΣ - ΑΝΟΣΟΤΑΚΤΟΕΙΔΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Γρηγόριος Γεωρ. Δήμας

**Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»
Επιστημονικός Συνεργάτης Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη**

Τα σπειραματικά τριχοειδή αποτελούν μια ευνοϊκή τοποθεσία για εναπόθεση παθολογικών πρωτεϊνών. Οι ινιδιακές σπειραματοπάθειες αποτελούν νοσήματα στα οποία ανιχνεύονται εναποθέσεις ινιδίων στα νεφρικά σπειράματα με τη χρήση του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (ΗΜ)^{1,2}.

Τα νοσήματα στα οποία ανευρίσκονται εξωκυττάρια εναποθέσεις ινιδίων στο σπείραμα ταξινομούνται τόσο με βάση τη σύσταση των ινιδίων, όσο και με βάση τη χρώση ερυθρού του Κονγκό^{3,4}. Θετική στη χρώση με ερυθρό του Κονγκό εμφανίζεται η αμυλοειδωση, ενώ αρνητικές η κρυσσφαιριναιμία, οι μονοκλωνικές γαμμαπάθειες, η ινιδιοειδής - ανοσοτακτοειδής σπειραματονεφρίτις (ΣΝ) και διάφορες άλλες, όπως ο ΣΕΛ^{3,5}. Από ινίδια κολλαγόνου εμφανίζονται οι πρωτοπαθείς ΣΝ κυρίως μεσαγγειακές και η διαβητική νεφροπάθεια, ενώ από κυκλοφορούσες πρωτεΐνες παρουσιάζονται οι κρυσσφαιριναιμίες, οι μονοκλωνικές γαμμαπάθειες, η αμυλοειδωση, η ινιδιοειδής - ανοσοτακτοειδής ΣΝ και διάφορες άλλες, όπως ο ΣΕΛ^{5,6}.

Συνήθως, εναποθέσεις μονοκλωνικού κλάσματος ανοσοσφαιρίνης οδηγούν σε δυο κατηγορίες νοσημάτων με βάση το ΗΜ. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει νοσήματα με σχηματισμό οργανωμένων ινιδίων και προεξάρχουσα την αμυλοειδωση (ΑΛ και ΑΗ), αλλά και νοσήματα με σχηματισμό οργανωμένων μικροσωληναρίων, συμπεριλαμβανομένων της κρυσσφαιριναιμικής και ανοσοτακτοειδούς ΣΝ^{7,8}. Η δεύτερη κατηγορία χαρακτηρίζεται από μη οργανωμένες σπειροειδείς πυκνές εναποθέσεις στο ΗΜ. Αυτές εντοπίζονται κατά μήκος των βασικών μεμβρανών σε πολλούς ιστούς, ιδιαίτερα στο νεφρό και καθορίζουν μία νόσο που καλείται σήμερα νόσος εναπόθεσης μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης (ΝΕΜΑ). Σε μερικές περιπτώσεις, εμφανίζονται ανοσοσυμπλεγματού τύπου εναποθέσεις οι οποίες παρατηρούνται σε καταστάσεις υπερπλαστικής ΣΝ⁷.

Η μη-αμυλοειδική ινιδιοειδής και ανοσοτακτοειδής (Iv-Av) σπειραματοπάθεια αποτελεί νέο μέλος των ινιδιακών σπειραματοπαθειών, που χαρακτηρίζεται από εξωκυττάρια εναπόθεση μη διακλαδιζόμενων μικροϊνιδίων και μικροσωληναρίων στο μεσάγγειο και στα τοιχώματα των σπειραματικών τριχοειδών¹⁻³. Οι Iv-Av σπειραματοπάθειες χαρακτηρίζονται αντίστοιχα από ινιδιοειδείς και μικροσωληναριακές εναποθέσεις, οι οποίες δεν διαθέτουν την δομική β-διακλάδωση του αμυλοειδούς, από το οποίο διακρίνονται εύκολα αφενός λόγω της μεγαλύτερης πάχυνσης των ινιδίων και αφετέρου της αρνητικότητας στη χρώση με ερυθρό του Κονγκό²⁻⁴.

Αρχικά, η Iv-Av ΣΝ, προ 35ετίας, αφορούσε αμυλοειδικού-τύπου σπειραματικές εναποθέσεις, ενώ στη συνέχεια άρχισαν να εκτυλίσσονται τα κλινικά και παθολογοανατομικά ευρήματα σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ), οπότε και καθορίσθηκε η έννοια της ανοσοτακτοειδούς σπειραματοπάθειας^{6,9}.

Είναι αμφιλεγόμενο μέχρι σήμερα εάν οι Iv-Av σπειραματοπάθειες, διαχωρίζονται σε δυο νοσολογικές οντότητες¹⁰⁻¹². Αρχικά θεωρήθηκε ότι οι ινιδιακές εναποθέσεις οφείλονται σε φυσικοχημικές μεταβολές του σπειραματικού περιβάλλοντος και η έννοια της τακτοειδούς ΣΝ χρησιμοποιείται κατ' αναλογία της γραμμικής κρυστάλλωσης της αιμοσφαιρίνης S¹.

Η ινιδιοειδής (Iv) ΣΝ χαρακτηρίζεται από μικροϊνίδια διαμέτρου 12-22nm, τα οποία διατίθενται ατάκτως, ενώ στην ανοσοτακτοειδή (Av) ΣΝ τα μικροϊνίδια είναι μεγαλύτερα, >30nm, και διατίθενται παράλληλα. Στο ΗΜ τα μικροϊνίδια της Iv ΣΝ φαίνονται επίσης να διαθέτουν αυλό, όπως και της Av ΣΝ και η άτακτη διαρρύθμιση στο χώρο αφορά το μικρότερο μήκος και πάχος τους³.

Η συχνότητα της Iv-Av ΣΝ εκτιμάται από 0,5 έως 1,5% του συνόλου των νεφρικών βιοψιών^{2,4}. Είναι όμως πολύ πιθανό, το ποσοστό αυτό να υποεκτιμάται με δεδομένη την έλλειψη παρατηρητικότητας στις διάφορες ιστοχημικές χρώσεις για αμυλοειδές, καθώς και ελέγχου με ΗΜ. Μπορεί να εμφανισθεί σε μεγάλο εύρος ηλικίας, από την εφηβεία έως 86 ετών, συνήθως όμως εμφανίζεται από 55 έως 65 ετών^{3,4}. Οι αναφορές προσδίδουν ελαφρά υπεροχή της Iv ΣΝ στις γυναίκες και των ανδρών στην Av ΣΝ^{2,3,11,12}.

Η Iv-Av ΣΝ περικλείει ένα μεγάλο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων και ιστολογικών ευρημάτων, που διαρκώς διευρύνεται. Εκδηλώνεται πάντα με λευκωματουρία, συνήθως νεφρωσικού επιπέδου, μικρο ή μακροσκοπική αιματουρία, αρτηριακή υπέρταση και ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (σε ποσοστό 70-80%). Το 50% των ασθενών φθάνει σε τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο (ΤΣΧΝΝ) σε δυο χρόνια^{1,2,4,5}.

Από τον ορολογικό, ανοσολογικό έλεγχο συνήθως τα αποτελέσματα (RF, ANA, ANCA, anti-GBM) είναι αρνητικά και το συμπλήρωμα φυσιολογικό.

Στην Iv ΣΝ, η εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης είναι συνήθως πολυκλωνική (κυρίως IgG₄), αλλά σποραδικά και μονοκλωνική (IgG₁, IgG₄). Οι πειραματικές βλάβες αφορούν κυρίως μεσαγγειακή υπερπλασία, μεμβρανοϋπερπλαστική (ΜΥ) ΣΝ, ενώ ΣΝ με μνηοειδείς σχηματισμούς εμφανίζεται σε ποσοστό 30% περίπου των βιοψιών με Iv ΣΝ. Μελέτες ανοσοφθορισμού κατέδειξαν πρωτίστως IgG εναποθέσεις της υποομάδας γ4 με προεξάρχουσα μεσαγγειακή εντόπιση. Στον ανοσοφθορισμό ανευρίσκονται κυρίως C₃ και IgG, γεγονός που τις εννοχοποιεί ως δυναμικά πρόδρομες ουσίες για ινιδιογένεση. Η ανεύρεση της IgG₄ στα μικροϊνίδια μπορεί να διεγείρει την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος και εξηγεί τη πειραματική βλάβη που επιφέρει λευκωματουρία. Από τους νεφρούς απαντάται ΝΣ με αιματουρία, υπέρταση και ταχέως εξελισσόμενη (ΤΕ) ΣΝ. Εξωνεφρική εκδήλωση (ινιδιοδών εναποθέσεων) αποτελεί η ενδο-πνευμονική αιμορραγία χωρίς συνήθη συσχέτιση της νόσου με λεμφοϋπερπλαστικές καταστάσεις. Στις υπάρχουσες αναφορές δεν ανευρίσκονται μονοκλωνικές εναποθέσεις IgG_κ σε >15% των ασθενών. Όπως προαναφέρθηκε, στο ΗΜ τα ινίδια διατίθενται ατάκτως και η διάμετρός τους κυμαίνεται μεταξύ 12 και 22nm. Το μέγεθος του ινιδίου από μόνο του δεν επαρκεί στο διαχωρισμό της μη-αμυλοειδικής Iv ΣΝ από την αμυλοειδωση¹¹.

Στην Av ΣΝ, η εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης είναι συνήθως μονοκλωνική (IgG_κ ή IgG_λ). Οι πειραματικές βλάβες αφορούν μία άτυπη μεμβρανώδη (Μ) ΣΝ και ΜΥΣΝ, ενώ η νεφρική προσβολή περιλαμβάνει ΝΣ με μικροσκοπική αιματουρία και υπέρταση. Από τις εξωνεφρικές εκδηλώσεις, εντοπίσθηκαν μικροσωληνώδη σε λευχαιμικά λεμφοκύτταρα. Η Av ΣΝ συσχετίστηκε με λεμφοϋπερπλαστικές καταστάσεις, με συννηθέστερες αναφορές για χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ), το non-Hodgkin's λέμφωμα (NHL) και μία μονοκλωνική γαμμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας (ΜΓΑΣ). Στην Av ΣΝ η νεφρική βιοψία καταδεικνύει ΜΣΝ, η οποία συχνά συσχετίζεται με τμηματική μεσαγγειακή υπερπλασία ή εντοπισμένη ΜΥΣΝ. Οι σπειροειδείς εναποθέσεις IgG και C3 παρατηρούνται κατά μήκος των τριχοειδών των βασικών μεμβρανών, καθώς και σε μεσαγγειακούς χώρους. Από μία αναφορά σε 23 ασθενείς, όπου η διάγνωση βασίστηκε στη δομική εμφάνιση των εναποθέσεων, IgG μονοκλωνικές εντοπίσεις (κ σε επτά και λ σε έξι περιστατικά) σημειώθηκαν σε 13 από τους 14 ασθενείς με AvΣΝ και μόνο σε έναν από τους εννέα ασθενείς με IvΣΝ¹¹. Κάποια κυκλοφορούσα μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη ανιχνεύθηκε σε μόνο έξι από τους 14 ασθενείς με AvΣΝ. Από τους 14 ασθενείς με AvΣΝ, έξι εμφάνιζαν ΧΛΛ, ένας είχε λεμφοκυτταρικό λέμφωμα από μικρά Β-κύτταρα και τρεις είχαν ΜΓΑΣ¹¹.

Συσχέτιση της Iv-Av ΣΝ με ηπατίτιδα C και HIV έχει επίσης αναφερθεί¹¹.

Στην αμυλοειδωση (AL τύπου), τα ινίδια είναι μικρότερα (διαμέτρου 8-15nm), διατίθενται ατάκτως, η εναπόθεση μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης αφορά ελαφρές αλύσους (κυρίως λ), οι πειραματικές εναποθέσεις εξορμούνται από το μεσάγγειο και η νεφρική προσβολή περιλαμβάνει βαρύ ΝΣ, αποουσία υπέρτασης και αιματουρία. Στην AL αμυλοειδωση υπάρχει συστηματική νόσος με εναπόθεση ινιδίων και η νόσος συσχετίζεται σαφώς με μυέλωμα.

Η πρόσφατη εμπειρία της Κλινικής μας πάνω στην Iv-Av ΣΝ βασίζεται σε τρία περιστατικά, που νοσηλεύθηκαν το 2^ο εξάμηνο του προηγούμενου έτους, με εικόνα βαρέος ΝΣ και ΤΕΣΝ:

1^ο περιστατικό: άνδρας 72 ετών προσήλθε με επιδείνωση ΝΣ γνωστού από διατίας ($\Lambda=3,5 \rightarrow 18\text{gr}/24\omega\rho$), οιδήματος ανά σάρκα, ήπια ΧΝΝ (ουρία: 100, Scr: 1,9mg/dl και χαμηλή ΑΠ= 85-115mmHg). Η βιοψία νεφρού, που διενεργήθηκε τότε, παρουσίαζε εναπόθεση άμορφης ακυτταρικής ουσίας, η οποία ομοιάζε με αμυλοειδές, αλλά απέβη αρνητική στη χρώση με ερυθρό του Κονγκό. Ελάμβανε φαρμακευτική αγωγή με κορτιζόνη + κυκλοσπορίνη και μετά κορτιζόνη + MMF (επί διατία). Ιστορικό καλοήθους στένωσης χοληδόχου πόρου και πιθανό Ca ήπατος και Ca ουράς παγκρέατος (\rightarrow απεικονιστική διάγνωση με MRI-MRCP το 2007). Έγιναν τότε 6 κύκλοι χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας, με εξαφάνιση των απεικονιστικών ευρημάτων (\rightarrow αφαίρεση stend), έως της τελευταίας νοσηλείας. Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με 3 ώσεις κορτιζόνης (Solu Medrol 500mg/ημ x3ήμερο) και 3 ώσεις κυκλοφωσφαμίδης (ανά μήνα, Endoxan 500mg) και στη συνέχεια p.o. χορήγηση κορτιζόνης (tb Medrol 16mg 1x2) και κυκλοφωσφαμίδης (50mg x2) με σταδιακή ελάτπωση σύμφωνα με την πορεία των WBC. Από την ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ούρων ανιχνεύθηκαν λ ελαφρές άλυσοι, χωρίς άλλο παθολογικό εύρημα από τον ανοσολογικό έλεγχο. Ο ασθενής με αλβουμίνη ορού: 1,4gr/dl, λεύκωμα ούρων: 32gr/24ωρο και Clcr: 20ml/min εντάχθηκε σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης κατά τη διάρκεια της 45ήμερης νοσηλείας του. Ο κύβος της βιοψίας νεφρού στάλθηκε για έλεγχο με HM, όπου ανευρέθηκαν διαπλεκόμενα και ατάκτως διατεταγμένα ινίδια, διαμέτρου 15-25nm υποεπιθηλιακά, υποενδοθηλιακά και κατά μήκος των σπειραματικών βασικών μεμβρανών. Από το HM τέθηκε λοιπόν η διάγνωση της Iv ΣΝ. Ο ασθενής κατέληξε μετά από δίμηνο, αδυνατώντας να ελεγχθεί το βαρύ ΝΣ.

2^ο περιστατικό: γυναίκα 64 ετών προσήλθε με ταχεία επιδείνωση από μηνός, γνωστής ΧΝΝ (Scr:1,5 \rightarrow 4,5mg/dl) και βαρέος ΝΣ (Λ :4,5gr \rightarrow 12gr /24ωρο), γνωστού από εξαμήνου. Ιστορικό σπληνικού λαχνωτού λεμφώματος (non-Hodgkin) από 10ετίας, με θεραπεία Mab-thera (3 κύκλοι προ 5ετίας και 6 προ διατίας), το οποίο από έλεγχο με οστεομελική βιοψία βρίσκεται σε ύφεση. Διενεργήθηκε σπληνεκτομή προ 45 ημερών. Από το λοιπό ιστορικό αναφέρονται σακχαρώδες σύνδρομο από διατίας με διενέργεια κολονοσκόπησης και αρνητική βιοψία, αρτηριακή υπέρταση από έτους, αρτηριακή υπέρταση από έτους και οζώδης βρογχοκάλη. Η ασθενής εμφανίζει στη διπλή βιοψία νεφρού, που διενεργήθηκε τόσο προ 6μήνου, όσο και κατά τη νοσηλεία της σε μας εναπόθεση άμορφης εωσινόφιλης ουσίας στο μεσάγγειο με πάχυνση των βασικών μεμβρανών. Η ιστοχημική χρώση με ερυθρό του Κονγκό απέβη αρνητική, ενώ σε τομές ανοσοφθορισμού ανευρέθησαν μεσαγγειακές και κυρίως μεμβρανικές (υπενδοθηλιακές) εναποθέσεις IgG ανοσοσφαιρίνης και C₃ συμπληρώματος. Στην πρόσφατη βιοψία ανευρέθησαν 27 νεφρικά σπειράματα, 9 από τα οποία ήταν πλήρως ουλοποιημένα. Ο έλεγχος με HM ανέδειξε IvΣΝ. Έλαβε θεραπεία με 3 ώσεις κορτιζόνης (Medrol 500mg) και 3 ώσεις κυκλοφωσφαμίδης (Endoxan 500mg) και στη συνέχεια τέθηκε 6 μήνες, με τη σταδιακή διακοπή, σε tb Medrol 16mgx2 και tb Endoxan 50mgx2. Η ασθενής εντάχθηκε και βρίσκεται μέχρι σήμερα σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης, παρουσιάζει εντισόδια με χαμηλή αρτηριακή πίεση και δεν λαμβάνει καμία ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

3^ο περιστατικό: γυναίκα 51 ετών προσήλθε με επιδείνωση γνωστού ΝΣ (3,5gr \rightarrow 18gr/24ωρο) από έτους, υπό φαρμακευτική αγωγή με κορτιζόνη και κυκλοσπορίνη (tb Medrol 16mgx2 και tb Neoral 100mgx2) και επιδείνωση γνωστής ΧΝΝ από έτους (Scr: 1,5 \rightarrow 4mg/dl και Clcr: 78 \rightarrow 20ml/min). Από το λοιπό ιστορικό αναφέρονται σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 από 10ετίας, αρτηριακή υπέρταση από 15ετίας, υπερλιπιδαιμία, υποθυρεοειδισμός από 20ετίας και μεταβολικό σύνδρομο. Από τον ανοσολογικό έλεγχο δεν ανευρέθηκε κάτι το παθολογικό, εκτός από ένα λ μονοκλωνικό κλάσμα στα ούρα. Από τη βιοψία νεφρού αναφέρεται εναπόθεση ηωσινόφιλης ακυτταρικής άμορφης ουσίας στο μεσάγγειο. Στην ανοσοϊστοχημεία εντοπίστηκαν έντονοι μεσαγγειακές και ενδοθηλιακές εναποθέσεις IgG και C₃. Τα μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα ήταν συμβατά με έντονη υπερπλαστική ανοσοσυμπλεγματού τύπου ΣΝ, στην οποία παρέχεται η εντύπωση ότι συνυπάρχει εναπόθεση ουσίας, αρνητικής στο ερυθρό του Κονγκό, εν είδει οργανωμένων εναποθέσεων.

Η εξέταση με ΗΜ ανέδειξε Iv ΣΝ, με άτακτη διάταξη ινιδίων (διαμέτρου 12-23nm) στο μεσόγγειο και κατά μήκος των σπειραματικών βασικών μεμβρανών. Η ασθενής υποβλήθηκε σε 3 ώσεις Medrol 500mg (14, 15, 16/9/11) και 3 ώσεις Endoxan 500mg (14/9/11 η 1^η, 12/10/11 η 2^η και 15/11/11 η 3^η) και στη συνέχεια τέθηκε σε per os κορτιζόνη+κυκλοσπορίνη. Η ασθενής παρουσιάζει σήμερα ΧΝΝ 3ου-4ου σταδίου (Scr: 2,5mg/dl - Clcr: 28-32ml/min και Λ: 3,5gr/24ωρο).

Στη διαγνωστική προσέγγιση η ανεύρεση εξωκυττάριας εναπόθεσης ινιδίων αρνητικών στη χρώση με ερυθρό του Κονγκό κατευθύνει στη διερεύνηση για μονοκλωνική γαμμαπάθεια ή κρουσφαιριναιμία, οι οποίες αφού αποκλεισθούν, η διάγνωση οδηγεί στην ιδιοπαθή Iv-An ΣΝ³.

Η διάγνωση των Iv-An σπειραματοπαθειών βασίζεται στην εξέταση με ΗΜ, η οποία πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς με άτυπη ΜΣΝ ή ΜΥΣΝ, καθώς και σ' εκείνους με μονοκλωνικές εναποθέσεις στα σπειράματα. Δείγμα νεφρικής βιοψίας από κάθε ασθενή με σπειραματική νόσο πρέπει στην καθ' ημέρα πράξη να εξετάζεται με αντι-κ και αντι-λ αντισώματα ελαφρών αλύσων. Οι εναποθέσεις περιορίζονται σχεδόν αποκλειστικά στους νεφρούς, ενώ υπάρχουν αναφορές που υποστηρίζουν τη συστηματική φύση της νόσου, όπως η περιγραφή εξωνεφρικών εναποθέσεων 13,14 και η υποτροπή μετά από νεφρική μεταμόσχευση^{3,7}.

Ασθενείς με IvΣΝ, συνήθως έχουν φτωχή απάντηση σε κορτικοειδή, συνήθη ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ή και υποβολή σε πλασμαφαίρεση, με ελάττωση της λευκωματουρίας μόλις και μετά βίας στο 10% των ασθενών³. Πάνω από 50% των ασθενών με IvΣΝ φθάνει σε ΤΣΧΝΝ σε λιγότερο από 2 χρόνια^{2,4,15,16}. Πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν καλύτερη απάντηση στη θεραπεία με Retuximab¹⁷.

Η βαρύτητα του ΝΣ και της υπέρτασης προδικάζουν ταχύτερη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, που σε πολλές περιπτώσεις ξεπερνούν τα προαναφερθέντα ποσοστά^{11,18}.

Η ένταξη σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης προσδίδει ανάλογη πορεία με αυτή των άλλων ΣΝ και πολλές φορές δίνοντας λύση με επιβράδυνση του ΝΑ, σταδιακή ελάττωση και διακοπή της διούρησης. Επί εμφανίσεως ΤΕΣΝ, θεραπεία με ώσεις κορτιζόνης και κυκλοφωσφαμιδης μπορεί να βοηθήσουν σε ποσοστό 30-50%^{1,3,4}.

Αντιθέτως, στην Av ΣΝ, τα κορτικοειδή και τα συνήθη ανοσοκατασταλτικά φάρμακα προσέφεραν μερική ή πλήρη ύφεση του ΝΣ σε πολλές περιπτώσεις, με παράλληλη βελτίωση των αιματολογικών παραμέτρων. Η επιβίωση των ασθενών είναι παρόμοια στους 2 τύπους ΣΝ, ενώ το ποσοστό κατάληξης σε ΤΣΧΝΝ τείνει να είναι μικρότερο στην ομάδα της Av ΣΝ¹¹. Κατά τη μεταμόσχευση όλοι οι ασθενείς υποτροπίασαν από εναπόθεση ινιδίων, ιδιαίτερα οι ασθενείς με εμμένουσα μονοκλωνική γαμμαπάθεια, με ρυθμό έκπτωσης του GFR εμφανώς βραδύτερο¹⁹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Current concepts in renal pathology. The fibrillary glomerulopathies. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 751-765.
2. Brady HR. Fibrillary glomerulopathy. *Kidney Int* 1998; 53: 1421-9.
3. Schwartz MM et al. Immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1390-7.
4. Fogo A, Qureshi N, Horn RG. Morphologic and clinical features of fibrillary glomerulonephritis versus immunotactoid glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 367-377.
5. Korbet SM et al. Immunotactoid glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1991; 17 : 247-257.
6. Rosenmann E, Elikim M. Nephrotic syndrome associated with amyloid - like glomerular deposits. *Nephron* 1997; 18: 301-8.
7. Esparza AR, Chazan JA, Nayak RN et al. Fibrillary (Immunotactoid), glomerulopathy: a possible role for kappa Light Chain in its etiology and/or pathogenesis. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 632-43.
8. Alpers CE, Smith KD. Cryoglobulinemia and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 243-249.
9. Schwartz MM, Lewis EJ. The quarterly case: Nephrotic syndrome in a middle-aged man. *Ultrastruct Pathol* 1980; 1: 575-82.

10. Alpers CE. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy: two entities, not one. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 448-51.
11. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int* 2002; 62: 1764-75.
12. Ferrario F et al. Fibrillary and immunotactoid glomerulopathies. *Ren Fail* 1998; 20: 801-8.
13. Sabatine MS, Aretz HT, Fang LS et al. Images in cardiovascular medicine. Fibrillary Immunotactoid glomerulopathy with cardiac involvement. *Circulation* 2002; 105: e120-1.
14. Strom EH, Hurwitz N, Mayr AC et al. Immunotactoid-like glomerulopathy with massive fibrillary deposits in liver and bone marrow in monoclonal gammopathy. *Am J Nephrol* 1996; 6: 523-8.
15. Pronovost PH, Brady HR, Gunning ME et al. Clinical features, predictors of disease progression and results of renal transplantation in fibrillary/immunotactoid glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 837-42.
16. Iskandar SS et al. Clinical and pathologic features of fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 1401-7.
17. Collins M, Navaneethan SD, Chung M et al. Retuximab treatment of fibrillary glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 1158-1162.
18. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM et al. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2003; 63: 1450-1461.
19. Czarniecki PG, Lager DJ, Leung N et al. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with fibrillary glomerulonephritis or monoclonal gammopathy with fibrillary deposits. *Kidney Int* 2009; 75: 420-427.

Ευρετήριο Προέδρων - Ομιλητών

Αβδελίδου Αφροδίτη

Επιμελήτρια Α' Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Γρεβενών, Γρεβενά

Αγραφιώτης Αθανάσιος

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο «ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ» Βούλας,
Αθήνα

Ανάσης Παύλος

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Χαλκίδας, Χαλκίδα

Βάρλα - Λευθεριώτη Μαριγούλα

Βιοπαθολόγος, Διευθύντρια Ανοσοβιολογικού
Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο -
Μαιευτήριο «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ», Αθήνα

Βέργουλας Γεώργιος

Νεφρολόγος, Διοικητής Πανεπιστημιακού
Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,
Θεσσαλονίκη

Βλαχάκος Δημήτριος

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

Γερμενής Αναστάσιος

Καθηγητής - Διευθυντής, Εργαστήριο
Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας,
Τμήμα Ιατρικής - Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Γράψα Ειρήνη

Νεφρολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής
Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,
Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική,
Νοσοκομείο «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ», Αθήνα

Γρέκας Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,
Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής
Κλινικής Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,
Θεσσαλονίκη

Δαρδαμάνης Μάνθος

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Πρέβεζας, Πρέβεζα

Δέλας Κωνσταντίνος

Καθηγητής Γενετικής, Διευθυντής Κέντρου
Ερευνών Μοριακής Ιατρικής, Τμήμα Βιολογικών
Επιστημών, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Κύπρος

Δήμας Γρηγόριος

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Α' Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»
Επιστημονικός Συνεργάτης Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

Δημητριάδης Αθανάσιος

Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας Α.Π.Θ.,
Διευθυντής Παθολογικού Τμήματος,
Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Διαμαντόπουλος Αθανάσιος

Αμ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Αθηνών, τ. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»,
Πάτρα

Ζηρογιάννης Πάνος

Νεφρολόγος, τ. Διευθυντής Νεφρολογικής
Κλινικής Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ», Πρόεδρος Εταιρείας
Διάδοσης Ιπποκρατείου Πνεύματος, Αθήνα

Καλαντζή Μαρία

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β',
Γενικό Νοσοκομείο Άμφισσας, Άμφισσα

Καλεβρόσογλου Ιωάννης

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

Καλιεντζίδου Μαρία

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α' Μονάδας Τεχνητού
Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας, Καβάλα

Κανάκης Ευθύμιος

Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής,
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
«ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ», Θεσσαλονίκη

Κανάριου Μαρία

Παιδίατρος - Ανοσολόγος
Συντονίστρια Διευθύντρια
Τμήματος Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας,
Ειδικό Κέντρο & Κέντρο Αναφοράς για
Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες -
Παιδιατρική Ανοσολογία,
Νοσοκομείο Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», Αθήνα

Καπούλας Στέργιος

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,
Α΄ Παθολογική κλινική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ» Θεσσαλονίκη

Καραγιαννοπούλου Γεωργία

Διευθύντρια ΕΣΥ, Εργαστήριο Γενικής
Παθολογίας - Παθολογική Ανατομική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Καρκαβέλας Γεώργιος

Καθηγητής Παθολογικής - Ανατομικής
Εργαστήριο Γενικής Παθολογίας,
Παθολογικής - Ανατομικής Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Κατσούδας Σπυρίδων

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

Κιρμιζής Δημήτριος

Επιστημονικός Διευθυντής Μονάδας Χρόνιας
Αιμοκάθαρσης, «Ευαγγελισμός», Βέροια

Κολλιός Κωνσταντίνος

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής -
Παιδιατρικής Νεφρολογίας Α.Π.Θ.,
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Κορώνης Χρήστος

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Λευκάδας, Λευκάδα

Κουκούδης Παράσχος

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Κιλκίς, Κιλκίς

Κουλουρίδης Ευστάθιος

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

Κουρέτα Κοτσιάνη Παναγιώτα

Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης,
Τρίπολη

Μπαντής Χρήστος

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄,
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
«Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ», Θεσσαλονίκη

Μπαχαράκη Δήμητρα

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

Μπούμπας Δημήτρης

Καθηγητής Παθολογίας, Παθολογική -
Ρευματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη

Μπούρα Παναγιώτα

Καθηγήτρια Παθολογίας - Κλινικής Ανοσολογίας,
Β΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Μυσερλής Γρηγόριος

Νεφρολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ.,
Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων Α.Π.Θ.,
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Νάτσε Ταϊσίη

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
«Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ», Θεσσαλονίκη

Νικολακάκης Νικόλαος

Παθολόγος - Νεφρολόγος,
τ. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Ρεθύμνου, Κρήτη

Παζαρλόγλου Μιχάλης

Επιμελητής Νεφρολογικής Κλινικής,
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
«ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ», Παράρτημα «Η ΠΑΝΑΓΙΑ»,
Θεσσαλονίκη

Πιερίδης Άλκης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
«Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο Λευκωσίας, Κύπρος

Ρώμα Βασιλική

Ειδικός Νεφρολογίας, Επιμελήτρια Β΄
Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο
Γρεβενών, Γρεβενά

Σιούλης Αθανάσιος

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

Σπυροπούλου - Βλάχου Μαρία

Συντονίστρια - Διευθύντρια Τμήματος
Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας,
Π.Γ.Ν. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αθήνα

Σταματέλου Κυριακή

Νεφρολόγος, MBA, Διευθύντρια Νεφρολογικής
Μονάδας, Κλινική «ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ»,
Αθήνα

Στάμου Μαίρη

Παιδίατρος, Επιμελήτρια Α΄, Β΄ Πανεπιστημιακή
Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,
Θεσσαλονίκη

Στεφανίδης Ιωάννης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας -
Νεφρολογίας, Διευθυντής Νεφρολογικής
Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας,
Λάρισα

Ταράση - Ζαφειροπούλου Αικατερίνη

Βιοπαθολόγος, Διευθύντρια Τμήματος
Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας,
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Αθήνα

Τασιοπούλου Κάρμεν

Επιμελήτρια Β΄ Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
«Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ», Θεσσαλονίκη

Τσουκαλά Ευαγγελία

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια,
Γεωλόγος - Βιολόγος - Δρ. Παλαιοντολογίας
Τομέας Γεωλογίας - Τμήμα Γεωλογίας Α.Π.Θ.,
Θεσσαλονίκη

Φουρτούνας Κωνσταντίνος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας -
Νεφρολογίας, Νεφρολογικό Κέντρο -
Τομέας Παθολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα

Χατζηγιαννακός Δημήτριος

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

Χατζηδημητρίου Χρήστος

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού
και Τμήματος Περιτοναϊκής Κάθαρσης,
Γενικό Νοσοκομείο Ξάνθης, Ξάνθη

Χατζηστυλιανού Μαρία

Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Ανοσολογίας,
Β΄ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Ψημένου Ερασμία

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»,
Αθήνα

Ευχαριστίες

Η Οργανωτική Επιτροπή της **18^{ης} Επιστημονικής Εκδήλωσης του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.** ευχαριστεί θερμά για τη συμμετοχή τους τις παρακάτω εταιρίες:

ABBOTT LABORATORIES

ASTELLAS PHARMACEUTICALS

DIOPHAR

GENESIS PHARMA

MEDIPRIME

ROCHE HELLAS

ΕΝΟΡΑΣΙΣ

Λίγα λόγια για τα Γρεβενά



Στα νοτιοδυτικά της Μακεδονίας, ο νομός Γρεβενών είναι από τους νεότερους αφού συγκροτήθηκε μόλις το 1964. Μέχρι τότε, κάποια κομμάτια του υπάγονταν στο νομό Λαρίσης και άλλα στο νομό Κοζάνης. Ο νομός κατέχει πολλά... ρεκόρ! Είναι ο πιο κρύος του χειμώνα, με χαμηλότερες θερμοκρασίες κατά τον Ιανουάριο. Είναι ο πιο αραιοκατοικημένος νομός με μόλις 42.500 κατοίκους. Ενώ η έκτασή του καταλαμβάνει το 1,7% της

Ελλάδας, ο πληθυσμός του αγγίζει μόλις το 0,4% των Ελλήνων.

Διοικητικά, ο νομός περιελάμβανε τους δήμους Βεντζίου, Γόργιανης, Γρεβενών, Δεσκάτης, Ηρακλεωτών, Θεόδωρου Ζιάκα, Κοσμά Αιτωλού και Χασιών και τις κοινότητες της Αβδέλλας, του Δοτσικού, του Μεσολουριού, του Περιβολίου, της Σαμαρίνας, της Σμίξης και των Φιλιππαιών. Πρωτεύουσά του και διοικητικό κέντρο της περιοχής είναι η πόλη των Γρεβενών.

Χωρίς έντονη βιομηχανική ή πληθυσμιακή ανάπτυξη, με τον παραδοσιακό τρόπο ζωής να διατηρείται ως σήμερα, ο νομός Γρεβενών πρέπει να περηφανεύεται για το πώς οι άνθρωποί του ζουν σε αρμονία με τη φύση, ασκώντας τη γεωργία και την κτηνοτροφία. Αν επισκεφθείτε τα Γρεβενά, αξίζει να χορτάσετε την επαφή με τη φύση, τις εκκλησίες και τα μοναστήρια, τις αθλητικές δραστηριότητες και την υπέροχη τοπική κουζίνα.

Όταν βρεθείτε εδώ, αξίζει να γνωρίσετε τα Κουπατσαροχώρια και τα Βλαχοχώρια με τον παραδοσιακό τρόπο ζωής μέσα στη φύση. Αξίζει ακόμη να επισκεφθείτε τα πολλά γεφύρια του νομού, τα ποτάμια και τις πλαγιές του, όπως επίσης να απολαύσετε ψάρεμα πέστορφας και rafting.

Άξιο επίσκεψης είναι το Μουσείο Φυσικής Ιστορίας Μηλέας του τ. Δήμου Ηρακλεωτών με κύρια εκθέματα τους μεγαλύτερους παγκοσμίως καυλιόδοντες μαστόδοντα 3.000.000 ετών, μήκους 4,39μ. και 5,02μ. που καταχωρήθηκαν στο Βιβλίο των ρεκόρ Γκίνες 2011.

Στις ψηλότερες πλαγιές του όρους Λίγγος, βρίσκονται οι εγκαταστάσεις του χιονοδρομικού κέντρου της Βασιλίτσας. Ένας από τους λόγους που το έχει κάνει αγαπητό είναι το πολύ όμορφο τοπίο που το περιβάλλει, αλλά και την ειδική διαδρομή μέσω της οποίας φτάνει κανείς στα 2246 μέτρα, ανάμεσα από πανύψηλα ρόμπολα και μαυρόπευκα. Αν είστε λάτρεις της φύσης και δεν σας ενοχλεί η απόσταση ανεβείτε προς την περιοχή της Βάλια Κάλντα και αν το επιτρέπει ο καιρός, μπειτέ στον Εθνικό Δρυμό και θαυμάστε το εκπληκτικό τοπίο, με το Αρκουδόρεμα, τις λίμνες Φλέγκα, τα σπάνια μαυρόπευκα και τα κοκκινόπευκα και τα ρόμπολα.

Ξενοδοχείο "Casa La Mundi"

Σε μια απ' τις πιο χαρισματικές γωνιές της Πίνδου, αξεπέραστης ομορφιάς και γοητείας, σε υψόμετρο 1300μ. βρίσκεται το Casa la Mundi. Ένα ξενοδοχείο φανεράς υπεροχής, πολύ κοντά στο Εθνικό Χιονοδρομικό Κέντρο Βασιλίτσας, τη Βάλια Κάλντα, τη Σαμαρίνα, το Περιβόλι, την Αβδέλλα και άλλα ονομαστά βλαχοχώρια. Στην καρδιά της Πίνδου, σε μια ατέλειωτη πηγή φυσικού πλούτου, προσφέρει στον επισκέπτη της περιοχής, ένα χώρο που να ικανοποιεί όλες τις απαιτήσεις του σύγχρονου ατόμου, για να απολαμβάνει με γαλήνη και ασφάλεια τις χάρες του βουνού.



Βασιλίτσα - Γρεβενά, Τ.Κ. 511 00, Τηλ.: 24620 25555-6-7-8, Fax: 24620 28137

Εάν είμαστε τόσο **θαρραλέοι** όσο...



...οι ασθενείς
που βοηθάμε



...οι επιστήμονες
που υπηρετούμε

τότε θα είμαστε πραγματικά
πολύ **θαρραλέοι**.

Shire

SHIRE Ελλάς Α.Ε.

Βασ. Κωνσταντίνου 36, Αθήνα 116 35, Ελλάδα
Τηλ. κέντρο: 210 7245670, Fax: 210 7243357
www.shire.gr

 **EPREX**[®]
epoetin alfa

ΕΡΓΗΡΕΙΑΔΥ/ΜΡ.01.11/2010

ΕΡΓΗΡΕΙΑΔΥ...

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

JANSSEN-CILAG
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε

Λ. ΕΙΡΗΝΗΣ 56, 151 21 ΠΕΥΚΗ, ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ. 210-6140061, www.Janssen.com.gr

mediprime⁺

ΣΥΝ-ΠΡΟΩΘΗΣΗ ΤΟΥ EPREX ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ

ΚΥΠΡΟΥ 8, 141 22 ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΑΤΤΙΚΗΣ
Τ 210.2837.640, F 210.2837.650
WWW.MEDIPRIME.GR - INFO@MEDIPRIME.GR




retacrit
 epoetin zeta

Για τις πλήρεις διαγνωστικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Προϊόν του Οίκου



Hospira

Διανέμεται από την



ENOPAZIS

ΑΘΗΝΑ: Τραπεζούντας 17 & Α. Παπανδρέου, 151 27 Μελίσσια, Τηλ.: 210 61.36.332, Fax: 210 81.05.298
 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Δελφίνων 17, Γλυκιά 555 35, Τηλ.: 2310 326.136, Fax: 2310 306.790

2012-2013

w w w . e k o n y . o r g



Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Οργάνωση:

ΕΛΛΗΝΙΚΟ
ΚΟΛΛΕΓΙΟ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ
& ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Οργάνωση - Γραμματεία



Θεσσαλονίκης 12, 153 44 Γέρακας

Τηλ.: 210 6048260, Fax: 210 6047457, E-mail: mschismenou@free-spirit.gr