



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Πρωτοπαθείς Σπειραματοπάθειες

Περδίκη Παναγιώτα

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Επιβλέπων

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Μάιος, 2024



UNIVERSITY OF THESSALY

**SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE**



MASTER PROGRAM IN

«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

TITLE: Primary Glomerulopathies

Panagiota Perdiki

Examination committee:

Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology at University of Thessaly - Supervisor

Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology / Nephrology University of Thessaly

Vasileios Liakopoulos, Professor of Nephrology, Department of Health Sciences, Aristotle
University of Thessaloniki

Larisa, May, 2024

Υπεύθυνη δήλωση του συντάκτη

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις οποίες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά, ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Λάρισας.

Περίληψη

Οι πρωτοπαθείς σπειραματοπάθειες, βρίσκονται ανάμεσα στα κύρια αίτια που οδηγούν σε χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ) και σε υποστήριξη με μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης. Ως πρωτοπαθείς ορίζονται οι διαταραχές που αφορούν το σπείραμα και περιορίζονται σε αυτό. Στη παρούσα μεταπτυχιακή εργασία αναλύουμε τις κύριες πρωτοπαθείς σπειραματοπάθειες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία: IgA Νεφροπάθεια, Μεμβρανώδη Νεφροπάθεια, Νόσος Ελαχίστων Αλλοιώσεων, Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση, Μεμβρανοϋπερπλαστικές ΣΝ και Ταχέως Εξελισσόμενη ΣΝ. Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία έχει ως σκοπό να παρουσιάσει τα σύγχρονα συστήματα ταξινόμησης των σπειραματικών παθήσεων και να αναλύσει τις πρωτοπαθείς σπειραματοπάθειες. Στο πλαίσιο αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας, ανασκοπήσαμε στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, το παθοφυσιολογικό μηχανισμό, τις κλινικές εκδηλώσεις και τις σύγχρονες θεραπευτικές παρεμβάσεις για κάθε πρωτοπαθή σπειραματοπάθεια. Η τρέχουσα ταξινόμηση των πρωτοπαθών σπειραματικών νόσων που χρησιμοποιείται βιβλιογραφικά, βάσει της ιστοπαθολογικής εικόνας, φαίνεται πως βοηθά στην μελέτη και περιγραφή της κάθε νοσολογικής οντότητας. Ωστόσο, οι συνεχείς εξελίξεις και τα νέα δεδομένα, ειδικά όσα αφορούν τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, επιβάλλουν την ανάγκη για την αναθεώρηση της ταξινόμησης αυτής, προκειμένου να διασφαλιστεί η βέλτιστη κλινική πρακτική.

Λέξεις Κλειδιά: πρωτοπαθής σπειραματοπάθεια, σπειραματονεφρίτιδα, ταξινόμηση σπειραματικών παθήσεων

Abstract

Primary glomerulopathies are among the main causes leading to end-stage renal disease (ESRD) and support with renal replacement therapy. Primary glomerulopathies are defined as disorders involving the glomerulus and limited to it. In this thesis, we analyze the main primary glomerulopathies reported in the literature: IgA nephropathy, membranous nephropathy, minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, membranoproliferative glomerulonephritis, and rapidly progressive glomerulonephritis. The purpose of this postgraduate dissertation is to report on contemporary classification systems of glomerular diseases and to analyze primary glomerulopathies. In this postgraduate work, we reviewed the existing literature, the pathophysiological mechanism, clinical manifestations, and modern therapeutic interventions for each primary glomerulopathy. The current classification of primary glomerular diseases used in the literature, based on histopathological findings, appears to assist in the study and description of each entity. Continuous developments and new findings, especially those concerning the pathophysiological mechanism, make proper classification necessary for ensuring optimal clinical practice.

Keywords: primary glomerulopathy, glomerulonephritis, classification of glomerular diseases

Πίνακας Συντομογραφιών

ANCA	AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody
APIGN	IgA-dominant acute postinfectious GN
C3GN	C3-Glomerulonephritis
C3NeF	C3 Nefritic factor
CFH	Complement factor H
CNI	Calcineurin Inhibitor
DDD	Dense Deposit Disease
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
FSGS	Focal Segmental Glomerulosclerosis
GBM	Glomerular Base Membrane
gdIgA1	galactose-deficient IgA1
HBV	Hepatitis B Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IgAN	IgA Νεφροπάθεια
MCD	Minimal Change Disease
MGRS	Monoclonal Gammopathy of Renal Significance
NELL1	Neural EFL-like1
NEP	Neutral Endopeptidase
PLA2R	Phospholipase A2 Receptor
THSD7A	Thrombospondin Type 1 Domain–Containing 7A
MN	Μεμβρανώδης Νεφροπάθεια
ONB	Οξεία Νεφρική Βλάβη
ΣΝ	Σπειραματονεφρίτιδα
XNNTΣ	Χρόνια Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Νόσος Ελαχίστων Αλλοιώσεων	4
2.1 Επιδημιολογία	4
2.2 Αιτιολογία	5
2.3 Παθογένεση.....	6
2.3.1 Κυκλοφορούντες Παράγοντες.....	6
2.3.2 Δυσλειτουργία ποδοκυττάρων	7
2.3.3 Ο ρόλος των β-κυττάρων	7
2.4 Ιστοπαθολογία.....	7
2.5 Κλινική εκδήλωση.....	8
2.6 Διάγνωση και διαφορική διάγνωση.....	10
2.7 Εξέλιξη.....	10
2.8 Θεραπεία.....	11
2.8.1 Κορτικοστεροειδή.....	12
2.8.2 Αναστολείς Καλσινευρίνης.....	13
2.8.3 Μυκοφαινολική Μοφετίλη.....	13
2.8.4 Κυκλοφωσφαμίδη.....	13
2.8.5 Rituximab.....	13
2.8.6 Θεραπεία υποτροπών	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση	15
3.4 Διάγνωση	15
3.5 Παθογένεση.....	16
3.6 Επιδημιολογία	17
3.7 Κλινική εκδήλωση.....	17
3.8 Διάγνωση και διαφορική διάγνωση.....	18
3.9 Ιστοπαθολογία.....	18
3.9.1 Άλλες ιστολογικές μορφές στο φάσμα της FSGS	19
3.9.2 FSGS με διάχυτη μεσαγγειακή υπερπλασία	19
3.9.3 C1q νεφροπάθεια.....	20
3.10 Πορεία Νόσου	20
3.11 Θεραπεία	21
3.12 Μεταμόσχευση.....	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Μεμβρανώδης Νεφροπάθεια.....	24

4.4 Παθογένεση.....	24
4.5 Επιδημιολογία	26
4.6 Κλινική Εκδήλωση	26
4.7 Ιστοπαθολογία.....	27
4.8 Διάγνωση	29
4.9 Εξέλιξη.....	29
4.10 Σημασία της ύφεσης	30
4.11 Θεραπεία	31
4.11.1 Κορτικοστεροειδή.....	32
4.11.2 Αλκυλιωτικοί παράγοντες σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή	32
4.11.3 Αναστολείς καλσινευρίνης.....	33
4.11.4 Μυκοφαινολική Μοφετίλη.....	34
4.11.5 Rituximab	34
4.12 Θεραπευτικοί Στόχοι	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Μεμβρανοϋπερπλαστικές Σπειραματονεφρίτιδες	38
5.4 Ορισμός και κατάταξη.....	38
5.5 Επιδημιολογία	39
5.6 Κλινική εκδήλωση και Ιστοπαθολογία.....	39
5.6.1 Σχετιζόμενη με λοιμώξεις	39
5.6.2 Σχετιζόμενες με αυτοανοσία	40
5.6.3 Σχετιζόμενη με μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη	40
5.6.4 MPGN διαμεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα.....	41
5.6.5 MPGN χωρίς εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης ή συμπληρώματος	41
5.6.6 Σπάνια αίτια MPGN	41
5.7 Κλινικοεργαστηριακός Έλεγχος	41
5.8 Θεραπεία	41
5.9 Κρυοσφαιριναιμική σπειραματονεφρίτιδα	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: C3 Σπειραματοπάθεια και Νόσος Πυκνών Εναποθέσεων.....	46
6.4 Κλινική εκδήλωση.....	46
6.5 Εργαστηριακά ευρήματα	47
6.6 Ιστοπαθολογία.....	47
6.7 Θεραπεία.....	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: IGA Νεφροπάθεια	50
7.4 Αιτιολογία και παθογένεση.....	50

7.5 Επιδημιολογία	52
7.6 Κλινικές εκδηλώσεις	52
7.7 Ιστοπαθολογία.....	53
7.8 Διάγνωση	54
7.9 Εξέλιξη Νόσου.....	55
7.10 Θεραπεία	56
7.10.1 Υποστηρικτική Θεραπεία.....	56
7.10.2 Ανοσοκατασταλτική αγωγή	56
7.10.3 Άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις στην εξελισσόμενη IgAN.....	57
7.11 Μεταμόσχευση	57
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: Ταχέως Εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα	59
8.4 Anti-GBM σπειραματονεφρίτιδα και σύνδρομο Goodpasture	60
8.5 Ανοσοπενική RPGN	60
8.6 Κλινική εκδήλωση RPGN	61
8.7 Διάγνωση	62
8.8 Ιστοπαθολογία.....	62
8.9 Πρόγνωση	63
8.10 Θεραπεία	63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: Επίλογος	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: Βιβλιογραφία	68

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή

Ο όρος σπειραματονεφρίτιδα υποδηλώνει φλεγμονή του νεφρικού σπειράματος. Ωστόσο δεν παρουσιάζουν όλες οι σπειραματικές παθήσεις υποχρεωτικά στοιχεία φλεγμονώδους διεργασίας στην ιστολογική εξέταση. Κάποιοι μελετητές υποστηρίζουν ότι ο όρος σπειραματονεφρίτιδα πρέπει να αποδίδεται μόνο σε εκείνες τις σπειραματικές παθήσεις που παρουσιάζουν στοιχεία φλεγμονής.

Από την άλλη, οι πρωτοπαθείς σπειραματοπάθειες, προκαλούνται συνήθως από διαταραχές της ανοσολογικής απόκρισης με επακόλουθη παραγωγή φλεγμονώδους μικροπεριβάλλοντος. Αυτό, μπορεί να δικαιολογήσει την χρήση του όρου σπειραματονεφρίτιδα για όλες τις παθολογικές καταστάσεις που προσβάλλουν τα σπειράματα και των δύο νεφρών. Αν και οι όροι σπειραματονεφρίτιδα και σπειραματοπάθεια, χρησιμοποιούνται με παρόμοιο τρόπο, ο όρος σπειραματονεφρίτιδα συναντάται πιο συχνά στη βιβλιογραφία, μάλλον λόγω συνήθειας.

Υπάρχουν πολλά κριτήρια κατάταξης των σπειραματικών παθήσεων. Πολλές φορές ταξινομούνται βάσει των κλινικών εκδηλώσεων κατά την διάγνωση της νόσου. Μια συχνή διάκριση, βασίζεται στον αν εκδηλώνονται με νεφρωσικό ή νεφριτιδικό σύνδρομο. Το νεφρωσικό σύνδρομο, χαρακτηρίζεται από πρωτεϊνουρία (μεγαλύτερη των 3.5g/24ωρο), με συνοδό υποαλβουμιναιμία, υπερλιπιδαιμίας και περιφερικό οίδημα. Ο όρος νεφριτιδικό σύνδρομο αρχικά χρησιμοποιούνταν για να περιγράψει τα σημεία και τα συμπτώματα που σχετιζόταν με φλεγμονή του σπειράματος, όπως μακροσκοπική ή μικροσκοπική αιματουρία. Συχνά συνυπάρχει πρωτεϊνουρία, αρτηριακή υπέρταση και επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο αυτά τα δύο σύνδρομα συχνά αλληλεπικαλύπτονται. Σε κάποιες περιπτώσεις η κλινική εκδήλωση, μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση της υποκείμενης σπειραματικής βλάβης.

Οι σύγχρονοι μελετητές των σπειραματικών παθήσεων, συμφωνούν ότι πρέπει οι σπειραματοπάθειες να διακρίνονται σε πρωτοπαθείς (όταν η νόσος προκαλείται από παράγοντες εντός του νεφρού, που συχνά είναι άγνωστοι ή ιδιοπαθείς) και σε δευτεροπαθείς (οπού η σπειραματική νόσος σχετίζεται με συστηματικά νοσήματα, όπως για παράδειγμα ο σακχαρώδης διαβήτης και η αμυλοείδωση). Συνεπώς, η κατάταξη των σπειραματικών παθήσεων πρέπει να λαμβάνει υπόψιν την πιθανή αιτιολογία, και η κάθε νόσος να υποκατηγοριοποιείται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή μορφή.

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη κατάταξη των σπειραματικών παθήσεων σήμερα, βασίζεται στην ιστοπαθολογική εικόνα σε δείγμα βιοψίας νεφρού, δηλαδή στα ευρήματα από το οπτικό μικροσκόπιο, που συμπληρώνονται από την εξέταση ανοσοφθορισμού και τον έλεγχο με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO, αναφέρουν ως πρωτοπαθείς σπειραματοπάθειες, τις εξής:

- IgA Νεφροπάθεια (Immunoglobulin A Nephropathy - IgAN)
- Μεμβρανώδης Νεφροπάθεια (Membranous Nephropathy - MN)
- Νόσος Ελαχίστων Αλλοιώσεων (Minimal Change Disease - MCD),
- Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση (Focal Segmental Glomerulosclerosis-FSGS)
- Διαμεσολαβούμενες από ανοσοσυμπλέγματα και διαμεσολαβούμενες από το συμπλήρωμα σπειραματοπάθειες με μεμβρανοϋπερπλαστικό πρότυπο (membranoproliferative glomerulonephritis - MPGN)
- Σπειραματονεφρίτιδα με αντισώματα έναντι της βασικής μεμβράνης (anti-glomerular basement membrane - anti-GBM)
- ANCA-αγγειίτιδα που περιορίζεται στο νεφρό

Μια αιτιοπαθογενετική κατάταξη, που περιλαμβάνει την ιστοπαθολογική εικόνα σε συνδυασμό με τις κλινικές εκδηλώσεις έχει προταθεί από τη Mayo Clinic/Renal Pathology Society. (Sethi et al., 2016) Περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες:

- Ανοσοσυμπλεγματική σπειραματονεφρίτιδα (Immune-complex GN)
- Ανοσοπενική σπειραματονεφρίτιδα (Pauci-immune GN)
- Σπειραματονεφρίτιδα με αντισώματα anti-GBM (Anti-GBM GN)
- Σπειραματονεφρίτιδα με μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη (Monoclonal Ig GN)
- C3 σπειραματοπάθεια (C3 glomerulopathy)

Αυτή η κατάταξη ετυμολογικά είναι σωστή καθώς περιλαμβάνει μόνο τις σπειραματονεφρίτιδες με υπερπλασία κυττάρων του σπειράματος ή/και διήθηση από λευκοκύτταρα. Ωστόσο δεν περιλαμβάνει έναν αριθμό υπερπλαστικών (C4, IgM σπειραματονεφρίτιδα) και μη-υπερπλαστικών (MCD, FSGS, MN) σπειραματικών παθήσεων. Καθώς πλέον είναι αποδεκτό ότι

η ανοσολογική απόκριση εμπλέκεται στον μηχανισμό παθογένεσης και αυτών των νοσημάτων, παρά την απουσία εικόνας φλεγμονής στο οπτικό μικροσκόπιο, αυτές οι παθήσεις μπορούν να συμπεριληφθούν στις σπειραματονεφρίτιδες. Αυτή η μορφή κατάταξης δεν διαχωρίζει τις πρωτοπαθείς από τις δευτεροπαθείς μορφές (Couser & Johnson, 2014).

Για του σκοπούς αυτής της εργασίας χρησιμοποιούμε την κλασική ιστοπαθολογική ταξινόμηση (KDIGO, 2021) για να αναλύσουμε τις πρωτοπαθείς σπειραματοπάθειες. Αναφέρουμε τις βασικές σπειραματικές παθήσεις, με έμφαση στην ανάλυση της πρωτοπαθούς τους μορφής. Ορίζουμε ως πρωτοπαθείς, τις σπειραματοπάθειες που παρουσιάζουν διαταραχές που αφορούν το σπείραμα και περιορίζονται σε αυτό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Νόσος Ελαχίστων Αλλοιώσεων

Η Νόσος Ελαχίστων Αλλοιώσεων (Minimal Change Disease - MCD) αποτελεί την πιο συνηθισμένη αιτία νεφρωσικού συνδρόμου στα παιδιά (περίπου το 80%) ενώ ανευρίσκεται σε ποσοστό 10-20% στους ενήλικων με νεφρωσικό σύνδρομο. Η ονομασία της προέρχεται από την ιστολογική της εικόνα στην βιοψία νεφρού, όπου τα σπειράματα απεικονίζονται φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά στο οπτικό μικροσκόπιο, ενώ στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρατηρείται διάχυτη σύμφυση, αποπλάτυνση και τελικά εξάλειψη των ποδοειδών προσεκβολών. Σε σχέση με τα υπόλοιπα αίτια νεφρωσικού συνδρόμου, η MCD απαντά στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ενώ έχει καλύτερη πρόγνωση στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Ωστόσο, ειδικά στους ηλικιωμένους ασθενείς, μπορεί να προκαλέσει οξεία νεφρική βλάβη και θρομβώσεις, οδηγώντας σε αυξημένη θνητότητα. Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με MCD εμφανίζουν υποτροπή της νόσου, καθιστώντας αναγκαία την χρήση πολλαπλών κύκλων θεραπείας με κορτικοστεροειδή ή ακόμα και την ανάγκη χρήσης εναλλακτικών ανοσοκατασταλτικών θεραπειών που σχετίζονται με ανεπιθύμητες παρενέργειες (Vivarelli et al., 2017).

2.1 Επιδημιολογία

Έρευνα της International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) σημειώνει το 77% του παιδιατρικού πληθυσμού που εμφανίζει νεφρωσικό σύνδρομο, έχει σαν υποκείμενη ιστολογική διάγνωση την MCD. Στα μεγαλύτερα παιδιά το ποσοστό αυτό μειώνεται προοδευτικά αγγίζοντας το 50% στις ηλικίες 8-16.

Η επίπτωση της MCD στα παιδιά κυμαίνεται από 1.2 έως 7 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού. Η επίπτωση της MCD είναι 1/1.000.000 πληθυσμού στο Ηνωμένο Βασίλειο, ενώ 27/1.000.000 στις ΗΠΑ. Τα στοιχεία της επίπτωσης σε πληθυσμούς ενηλίκων δεν είναι επαρκή (International Study of Kidney Disease in Children, 1981; Vivarelli et al., 2017).

Η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων αποτελεί το 10-15% των περιπτώσεων πρωτοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου στους ενήλικες (Waldman et al., 2007).

2.2 Αιτιολογία

Στις περισσότερες περιπτώσεις η MCD είναι η ιδιοπαθής. Η δευτεροπαθής MCD κλινικά δεν διαφέρει από την πρωτοπαθή. Αίτια δευτεροπαθούς MCD αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 2.1: Αίτια δευτεροπαθούς MCD

Φάρμακα	ΜΣΑΦ, ιντερφερόνη-Α, λίθιο(σπάνιο αίτιο, συνήθως προκαλεί διάμεση νεφρίτιδα), ταμοξιφαίνη, αντιβιοτικά (αμπικιλίνη, ριφαμπικίνη, κεφεξίμη), χρυσός (σπάνιο αίτιο συνήθως προκαλεί μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα), υδράργυρος
Αλλεργιογόνα	Γύρη, νυγμός εντόμου, σκόνη
Αιματολογικές παθήσεις	Λέμφωμα Hodgkin, non -Hodgkin, λευχαιμία, αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
Όγκοι συμπαγών οργάνων	Συνήθως του πνεύμονα, ορθοσιγμοειδούς, θύμωμα, νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (πιο σπάνια: παγκρέατος, μαστού, ουροδόχου κύστεως, ωοθηκών)
Άλλα	Ανοσοποίηση

Η ανοσολογική απόκριση (όπως για παράδειγμα σε λοιμώξεις ή ατοπικές αντιδράσεις) έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση, αλλά και τις υποτροπές της MCD. Στα παιδιά, οι περισσότερες εξάρσεις εμφανίζονται μετά από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, με τις τελευταίες αναφορές να δείχνουν συσχέτιση και με τον SARS-Cov-2. Ασθενείς με ιστορικό ατοπίας, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν MCD, ενώ η έκθεση σε αλλεργιογόνα μπορεί να πυροδοτήσει υποτροπή της νόσου. Αυτός ο κλινικός συσχετισμός οδηγεί στην εισαγωγή διατροφής χωρίς αλλεργιογόνα στους ασθενείς με MCD, ενώ μια δίαιτα χωρίς γλουτένη και θεραπεία απευαισθητοποίησης μπορεί να οδηγήσουν στην μείωση της πρωτεϊνουρίας.

Σπάνιες περιπτώσεις κληρονομικής MCD έχουν αναφερθεί, αλλά είναι το πιο πιθανό να οφείλονται σε υποκείμενες μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες των διαφραγμάτων των ενδιάμεσων σχισμών των ποδοκυττάρων. Υπάρχουν και άλλα γονίδια και αλληλίες που έχουν συσχετιστεί με τον αυξημένο κίνδυνο για MCD (Chehade et al., 2013, Dufek et al., 2019).

2.3 Παθογένεση

Παραδοσιακά, η MCD θεωρείται νόσος ανοσολογικής αρχής, στην οποία τα κυκλοφορούντα T-κύτταρα απελευθερώνουν παράγοντες που αυξάνουν την διαπερατότητα σπειραματικού διηθητικού φραγμού στις πρωτεΐνες του πλάσματος αλλάζοντας τη δομή των ποδοκυττάρων. Ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός παθογένεσης δεν είναι πλήρως κατανοητός.

Η υπόθεση ότι η MCD είναι μια νόσος που οφείλεται στη διαταραχή των T-κυττάρων, βασίζεται στην έλλειψη εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων στο σπείραμα, την άμεση απάντηση στα κορτικοστεροειδή, τη συσχέτιση με το λέμφωμα Hodgkin και την παρατήρηση ότι η ύφεση συχνά συνδυάζεται με την πάροδο της λοίμωξης από ιλαρά.

2.3.1 Κυκλοφορούντες Παράγοντες

Ορισμένες κυτοκίνες έχουν προταθεί ως κυκλοφορούντες παράγοντες, όπως η IL-4 και η IL-13. Σε κάποιες μελέτες σε ζώα, έχει βρεθεί ότι η IL-13 ή η IL-4 μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της πρωτεϊνουρίας και εξάλειψη των προσεκβολών των ποδοκυττάρων (Kim et al., 2017).

Τα επίπεδα της IL-4 και της IL-13 είναι υψηλότερα σε παιδιά με υποτροπή του νεφρωσικού συνδρόμου, σε σχέση με τα φυσιολογικά παιδιά ή αυτά που βρίσκονται σε ύφεση, κάτι που δεν ισχύει για όλους τους ασθενείς. Η IL-4 και η IL-13 παράγονται κατά την ανοσολογική απόκριση των Th2, που σχετίζεται με την ατοπία. Κυτοκίνες από άλλα T κύτταρα μπορεί επίσης να εμπλέκονται. Η IL-7 και η IL-23 από τα προφλεγμονώδη Th16 κύτταρα είναι υψηλότερη σε ασθενείς με MCD, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, όπως και η αναλογία Th17:Treg. Αυτή η αναλογία επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα κατά τη θεραπεία, ενισχύοντας την υπόθεση ότι η MCD οφείλεται σε διαταραχή των προφλεγμονώδων Th17 κυττάρων και των ανοσορυθμιστικών Treg. Άλλες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-8 και ο TNF-A, μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθογένεση της MCD (Liu et al., 2011, Garin et al., 1997, Koukouritaki et al., 1999).

Ο ρόλος των μικροβιακών προϊόντων ως κυκλοφορούντες παράγοντες είναι ελκυστικός λόγω της συσχέτισης μεταξύ λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού και υποτροπών της νόσου. Δύο toll-like receptor (TLR) τύκα ή βακτηριακά σύμπλοκα που συνδέονται με τους υποδοχείς TLR-3 και TLR-4 των ποδοκυττάρων και προκαλούν πρωτεϊνουρία στα ζώα, χωρίς να έχει αποδειχθεί η συσχέτιση αυτών των ευρημάτων στους ανθρώπους (Ishimoto et al., 2013).

2.3.2 Δυσλειτουργία ποδοκυττάρων

Στους ασθενείς με MCD, κατά την υποτροπή της νόσου τα ποδοκύτταρα εμφανίζουν διάφορες μοριακές αλλαγές.

Σε κάποιους ασθενείς με MCD, το CD80 υπερεκφράζεται στα κύτταρα του σπειράματος (κυρίως στα ενδοθηλιακά αλλά και στα ποδοκύτταρα) ενώ οι περισσότεροι ασθενείς με MCD έχουν αυξημένο CD80 ούρων, σε σχέση με ασθενείς που πάσχουν από άλλες σπειραματοπάθειες. Θεραπεία έναντι του CD80, έχει οδηγήσει σε ύφεση της νόσου σε 2 ασθενείς με αυξημένο CD80, χωρίς να έχει αποτέλεσμα σε ασθενείς με FSGS (Cara-Fuentes et al., 2020, Gonzalez Guerrico et al., 2020).

Η γλυκοπρωτεΐνη Angptl 4 έχει προταθεί ότι σχετίζεται με την πρωτεϊνουρία στην MCD, χωρίς αυτό να επιβεβαιώνεται από μεγαλύτερες μελέτες (Clement et al., 2011; Cara-Fuentes et al., 2017).

Πειραματικές μελέτες δείχνουν τον ρόλο του c-miR των ποδοκυττάρων στην πρωτεϊνουρία και την ποδοκυτταρική βλάβη. Το c-miR εμποδίζει την φωσφορυλίωση της νεφρίνης. Ωστόσο το c-miR αυξάνεται στα ποδοκύτταρα τόσο στην MCD όσο και σε άλλες σπειραματοπάθειες και ο ρόλος του δεν έχει διευκρινιστεί (Zhang et al., 2010).

2.3.3 Ο ρόλος των β-κυττάρων

Η απόκριση των ασθενών στο anti-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα Rituximab, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα B-κύτταρα εμπλέκονται στη παθογένεση της MCD. Σε μερικούς ασθενείς βρέθηκαν αντισώματα έναντι της νεφρίνης στην κυκλοφορία αλλά και στο σπείραμα. Ωστόσο ο ακριβής ρόλος των B-κυττάρων είτε μέσω της έκκρισης αντισωμάτων, είτε μέσω της αλληλεπίδρασης με τα T-κύτταρα παραμένει υπό διερεύνηση.

Εν κατακλείδι, οι μηχανισμοί της ποδοκυττοπάθειας στην MCD είναι άγνωστοι. Θα πρέπει να ερευνηθεί πως μεταφράζονται τα πειραματικά δεδομένα σε ζώα, στον ανθρώπινο νεφρό.

2.4 Ιστοπαθολογία

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η MCD έλαβε το όνομα της λόγω των ελάχιστων αλλοιώσεων στο οπτικό μικροσκόπιο. Ήπιες αλλαγές όπως μεσαγγειακή υπερπλασία μπορούν να παρατηρηθούν σπάνια. Στον ανοσοφθορισμό, ανοσοσφαιρίνες και εναπόθεση συμπληρώματος

συναντώνται σπάνια. Η εναπόθεση του συμπληρώματος, αν υπάρχει, εντοπίζεται αποκλειστικά στο μεσάγγειο. Υπάρχει ένα μικρό ποσοστό ασθενών που εμφανίζουν εναπόθεση IgM, που αναγνωρίζεται από κάποιους κλινικούς ιατρούς σαν μια νοσολογική οντότητα διαφορετικής της MCD γνωστή ως IgM νεφροπάθεια, η οποία σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Κάποιες αναφορές περιστατικών έχουν εντοπίσει C1q εναποθέσεις, που σχετίζονται επίσης με χειρότερη πρόγνωση, οδηγώντας στην οντότητα C1q νεφροπάθεια (πιο αναλυτικά στη συνέχεια).

Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο είναι χαρακτηριστική η διάχυτη σύμφυση, αποπλάτυνση και τελικά εξάλειψη των ποδοειδών προσεκβολών. Αν και η σύμφυση των ποδοειδών προσεκβολών εντοπίζεται σε άλλες παθήσεις που προκαλούν νεφρωσικό σύνδρομο, η έλλειψη αλλοιώσεων στο οπτικό μικροσκόπιο είναι παθογνωμικό της MCD. Η βασική μεμβράνη είναι φυσιολογική και δεν εντοπίζονται εναποθέσεις σε αυτή.

2.5 Κλινική εκδήλωση

Η οξεία εμφάνιση οιδήματος, το οποίο είναι πιο έντονο στα κάτω άκρα, είναι το πρώτο σύμπτωμα της MCD. Κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν περικογχικό οίδημα. Το οίδημα μπορεί να είναι από ήπιο έως σοβαρό (ανασάρκα, πλευριτικές συλλογές, ασκίτης). Ο μηχανισμός δημιουργίας του οιδήματος δεν είναι πλήρως κατανοητός. Η κλασική πεποίθηση ότι οφείλεται στην μείωση της ωσμωτικής πίεσης, έρχεται να συμπληρωθεί από την υπόθεση της επαναρρόφησης του νατρίου στο άπω σωληνάριο.

Το κοιλιακό άλγος και η ναυτία είναι συχνές εκδηλώσεις στην MCD. Ο πόνος συνήθως είναι βύθιος και οφείλεται στον ασκίτη και την εντερική υποαιμάτωση. Ο πόνος υποχωρεί με τη χορήγηση αλβουμίνης. Σοβαρός πόνος στην κοιλία μπορεί να οφείλεται σε περιτονίτιδα ή οξεία παγκρεατίτιδα.

Η αρτηριακή πίεση συνήθως είναι φυσιολογική. Στο 20% των ασθενών μπορεί να εκδηλωθεί υπέρταση. Οι ασθενείς αναφέρουν αφρώδη ούρα. Λιγότερο συχνά συμπτώματα περιλαμβάνουν τις λευκές γραμμές των ονύχων (Muehrcke Lines), που σχετίζονται και με περιόδους κλινικής υποτροπής. Οι ενήλικες μπορεί να παρουσιάσουν ξανθώματα και ξανθελάσματα ειδικά στα βλέφαρα.

Η κύρια εκδήλωση της MCD είναι το νεφρωσικό σύνδρομο (λευκωματουρία, υποαλβουμιναιμία, υπερλιπιδαιμία και οίδημα.) Χαρακτηριστική είναι η πρωτεϊνουρία νεφρωσικού επιπέδου, που στα παιδιά ορίζεται ως πρωτεϊνουρία μεγαλύτερη από 50mg/kg/ημέρα ενώ στους εφήβους και τους ενήλικες, ορίζεται ως μεγαλύτερη από 3.5g/ημέρα. Στην MCD η πρωτεϊνουρία είναι μαζική και εκλεκτική αλβουμινουρία. Στη μικροσκόπηση του δείγματος ούρων μπορεί να εντοπιστούν κύλινδροι υαλίνης και λιπώδη σωμάτια, ενώ μικροσκοπική αιματουρία συνυπάρχει στο 20% των ασθενών.

Η υποαλβουμιναιμία ορίζεται σαν αλβουμίνη ορού <2.5g/dl. Το οίδημα συνήθως αναπτύσσεται σε τιμές αλβουμίνης ορού μικρότερες των 2g/dl.

Η υπερλιπιδαιμία παρουσιάζεται με αυξημένη ολική χοληστερόλη και αυξημένη LDL. Σε εμμένουσα πρωτεϊνουρία παρατηρείται και αύξηση των τριγλυκεριδίων και της VLDL. Η υπερλιπιδαιμία οφείλεται στην αυξημένη σύνθεση χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, τη μειωμένη δράση της λιπορωτεϊνικής λιπάσης και την μειωμένη έκφραση του PCSK9. Η υπερλιπιδαιμία υποχωρεί με την ύφεση της πρωτεϊνουρίας.

Η νεφρική λειτουργία συνήθως παραμένει φυσιολογική ενώ το 25% των ασθενών εμφανίζουν οξεία νεφρική βλάβη (ONB). Παράγοντες κίνδυνου για ONB είναι η προχωρημένη ηλικία, το ιστορικό υπέρτασης και το σοβαρό νεφρωσικό σύνδρομο. Η ONB μπορεί να οφείλεται σε μείωση ενδοαγγειακού όγκου. Από το 60% των βιοψιών νεφρών ασθενών με MCD και ONB, διαπιστώνεται οξεία σωληναριακή βλάβη, που υπονοεί ισχαιμία, χωρίς να είναι κατανοητός ο μηχανισμός που τη προκαλεί. Μια υπόθεση είναι ότι η MCD προκαλεί τοπική απελευθέρωση ενδοθηλίνης-1 που προκαλεί αγγειοσύσπαση (Meyrier & Niaudet, 2018).

Ήπια υπονατρία είναι συχνή στις υποτροπές και μπορεί να είναι ψευδουπονατρία που οφείλεται στην υπερλιπιδαιμία. Το ολικό ασβέστιο ορού μπορεί να είναι μειωμένο λόγω της υποαλβουμιναιμίας. Το ιονισμένο ασβέστιο συνήθως είναι φυσιολογικό.

Οι λοιμώξεις είναι συχνή επιπλοκή ενώ ο μηχανισμός πρόκλησης τους ποικίλει. Μπορεί να οφείλονται στην δυσλειτουργία του συμπληρώματος, ειδικά της εναλλακτικής οδού, στις απώλειες μέσω των ούρων των παραγόντων B και I, στην υπογαμμασφαιριναιμία και στο ανοσοκατασταλτικό φορτίο. Πνευμονία, ουρολοιμώξη, και περιτονίτιδα έχουν αναφερθεί. Κύριοι λοιμογόννοι παράγοντες είναι ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας, ο αιμόφιλος και το e. coli.

Ο συνδυασμός της υπερπηκτικότητας και η υπογκαιμίας αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβώσεων. Οι θρομβώσεις είναι πιο συχνές στους ενήλικες παρά στους παιδιατρικούς ασθενείς (Kerlin et al., 2014). Ο κίνδυνος είναι μικρότερος από αυτόν στη μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδας. Κλινικά εκδηλώνεται με πνευμονική εμβολή, θρόμβωση νεφρικής φλέβας, περιφερική φλεβική θρόμβωση και πιο σπάνια με αρτηριακές θρομβώσεις (Carpenter et al., 2019).

2.6 Διάγνωση και διαφορική διάγνωση

Η MCD είναι ο πιο κοινός τύπος ιδιοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου στα παιδιά, και για αυτό το λόγο η βιοψία νεφρού δεν είναι εξέταση ρουτίνας στις ηλικίες κάτω των 10 ετών. Ωστόσο, αν υπάρχουν ενδείξεις που δεν είναι τυπικές της νόσου, όπως η υπέρταση, οι ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι, η μικροσκοπική αιματουρία, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή η μη ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή, τότε το ενδεχόμενο της βιοψίας θα πρέπει να εκτιμηθεί.

Στους ενήλικες, η βιοψία νεφρού είναι απαραίτητη για να τεθεί η τελική διάγνωση, ενώ είναι απαραίτητη η προσεκτική ερμηνεία των κλινικών και ιστοπαθολογικών ευρημάτων.

Αν ένας ασθενής με φυσιολογικά σπειράματα δεν απαντά στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία, θα πρέπει να διερευνηθεί το ενδεχόμενο της γονιδιακής νόσου, που σχετίζεται με μεταλλάξεις των ποδοκυττάρων. Σε κάποιους ασθενείς με εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS) μπορεί να μην εντοπίζεται στα συγκεκριμένα σπειράματα που ελήφθησαν κατά την βιοψία η ιστολογική βλάβη. Πράγματι υπάρχει μια συνεχόμενη συζήτηση για το αν η MCD και η FSGS είναι διαφορετικές οντότητες, ή αν αποτελούν την ίδια νόσο σε διαφορετικά στάδια εξέλιξης. Ασθενείς με MCD ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή, εμφανίζουν συχνά FSGS σε επαναληπτικές βιοψίες.

2.7 Εξέλιξη

Η αυτόματη ύφεση της νόσου, σε παιδιά και ενήλικες με νεφρωσικό σύνδρομο και MCD, είναι σπάνια. Η έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή συνήθως οδηγεί στην ύφεση, και παίρνει περισσότερο καιρό στους ενήλικες από τα παιδιά. Στα παιδιά, το 50% εμφανίζουν ύφεση στις 8

ημέρες από την έναρξη της θεραπείας, ενώ οι ενήλικες χρειάζονται πάνω από 2 μήνες κατά μέσο όρο.

Το 75% των ασθενών (παιδιατρικών και ενηλίκων) θα παρουσιάσουν μια ή περισσότερες υποτροπές. Στους ενήλικες, περίπου το 45% θα εμφανίσουν υποτροπή, και ένα ποσοστό εξ αυτών θα είναι εξαρτώμενοι από τα κορτικοστεροειδή (δηλαδή θα εμφανίσουν υποτροπή κατά τη διάρκεια του tapering) (Waldman et al., 2007).

Η υποτροπή μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή μετά τη διάγνωση, ακόμα και 15 έτη αργότερα. Ωστόσο ασθενείς σε ύφεσή για πάνω από 5 χρόνια έχουν μειωμένη πιθανότητα να υποτροπιάσουν. Σε αντίθεση με την FSGS, η νεφρική λειτουργία παραμένει φυσιολογική σε ασθενείς με MCD μέσα στην πάροδο των χρόνων.

2.8 Θεραπεία

Η θεραπεία περιλαμβάνει την αντιμετώπιση του νεφρωσικού συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένης μια δίαιτας χαμηλής σε νάτριο για να ελεγχθεί το περιφερικό οίδημα. Τα διουρητικά αποφεύγονται στα παιδιά ώστε να μην μειωθεί ο ενδαγγειακός όγκος, αλλά χρησιμοποιούνται συχνά στους ενήλικες. Για ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στα διουρητικά, είναι συχνή η ενδοφλέβια χορήγηση αλβουμίνης, χωρίς να έχει αποδειχθεί η χρησιμότητα της (Ho et al., 2019).

Η χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς με υποαλβουμιναιμία (αλβουμίνη ορού <2g/dl), ειδικά σε ασθενείς με παρατεταμένο νεφρωσικό σύνδρομο. Ένα προτεινόμενο σχήμα περιλαμβάνει την χρήση XMBH ή κουμαρινικών αντιπηκτικών όσο η αλβουμίνη είναι <2 g/dl, και η αλλαγή σε ασπιρίνη, όταν αυξηθεί η αλβουμίνη ορού. Για την χρήση των NOACs υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα, αλλά δεδομένου ότι ο μηχανισμός δράσης του περιλαμβάνει την σύνδεση με την αλβουμίνη, καθίστανται λιγότερο αποτελεσματικά καθώς θα απεκκρίνονται στα ούρα (Medjeral-Thomas et al., 2014, Lin et al., 2020).

Σε περίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης, η θεραπεία είναι υποστηρικτική. Ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη που δεν υποχωρεί πρέπει να επανελέγχονται με νέα βιοψία.

Η υπερλιπιδαιμία αντιμετωπίζεται κυρίως στους ενήλικες και η στατίνη είναι θεραπεία εκλογής.

Αν και ένα μικρό ποσοστό ασθενών, θα παρουσιάσει αυτόματη ύφεση, η μη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής έχει φανεί ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οξείας νεφρικής βλάβης και ανθεκτικότητας στα κορτικοστεροειδή (Maas et al., 2017).

2.8.1 Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη αρχική θεραπεία της MCD. Οι μελέτες στους ενήλικες είναι περιορισμένες και συχνά τα σχήματα καθορίζονται από επιτυχημένες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο, αν και συνήθως η δόση είναι ελαφρώς χαμηλότερη.

Η απόκριση στην θεραπεία καθυστερεί σε σχέση με τα παιδιά με ένα μέσο χρόνο ύφεσης να είναι κυμαίνεται στις 10 εβδομάδες και το 25% να μην επιτυγχάνει ύφεση μετά από 3 έως 4 μήνες (Szeto et al., 2015).

Αν και δεν υπάρχει σαφής εξήγηση για τον λόγο που οι ενήλικες δεν αποκρίνονται το ίδιο στη θεραπεία, εικάζεται ότι οφείλεται στην χαμηλότερη δόση ή στην μη διάγνωση FSGS στην αρχική βιοψία.

Η θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών είναι η προτεινόμενη αρχική θεραπεία της MCD. Η δόση είναι 1mg/kg ανά ημέρα με μέγιστο τα 80mg/ημέρα ή 2mg/kg κάθε 2^η μέρα (με μέγιστο 120mg/d), για 4 εβδομάδες κατά ελάχιστο και 16 εβδομάδες στο μέγιστο. Μετά την ύφεση πρέπει να γίνεται tapering για 24 εβδομάδες. Το βέλτιστο σχήμα tapering στους ενήλικες μετά την ύφεση δεν είναι συγκεκριμένο. Γενικά προτείνεται η έναρξη του tapering αφού έχει επιτευχθεί η ύφεση.

Αν ο ασθενής δεν έχει ανταποκριθεί στην θεραπεία μετά από 12 με 16 εβδομάδες, πρέπει να γίνεται γονιδιακός έλεγχος για FSGS ή ακόμα και επαναληπτική βιοψία.

Οι σπάνιες υποτροπές πρέπει να θεραπεύονται τον ίδιο τρόπο που αντιμετωπίστηκε και στην πρωτοδιάγνωση.

Αν και τα κορτικοστεροειδή αποτελούν ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία, η μακροχρόνια χορήγηση τους σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες. Έως και το 90% των ασθενών που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή για περισσότερες από 60 ημέρες αναφέρουν τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη ενέργεια, με τη πιο συχνή να αποτελεί την αύξηση του βάρους. Άλλες ανεπιθύμητες

ενέργειες περιλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία, διαταραχή του ύπνου, καταρράκτη, υπεργλυκαιμία, ψυχιατρικές εκδηλώσεις και οστεοπόρωση με παθολογικά κατάγματα.

2.8.2 Αναστολείς Καλσινευρίνης

Μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη συνέκρινε την ενδοφλέβια χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης που ακολουθείται από του στόματος χορήγηση tacrolimus σε σχέση με τη χορήγηση από του στόματος πρεδνιζολόνης, ως αρχική θεραπεία για την MCD. Η μελέτη αυτή απέδειξε παρόμοια ποσοστά ύφεσης και υποτροπής ανάμεσα στις δύο ομάδες, με την πρεδνιζολόνη να έχει χειρότερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών (Li et al., 2017). Η μονοθεραπεία με tacrolimus και η αποφυγή κορτικοστεροειδών έχει αποδειχθεί επίσης αποτελεσματική σε τυχαιοποιημένες μελέτες (Medjeral-Thomas et al., 2020; Patil et al., 2019). Η χορήγηση tacrolimus μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς που αντενδείκνυται η χορήγηση κορτικοστεροειδών.

2.8.3 Μυκοφαινολική Μοφετίλη

Το MMF έχει επίσης δοκιμαστεί σαν εναλλακτική θεραπεία για την αποφυγή μεγάλης δόσης κορτικοστεροειδών. Έχει συγκριθεί η χορήγηση MMF με χαμηλή δόση πρεδνιζολόνης (0.5mg/kg/ημέρα) σε σχέση με τη συνηθισμένη δόση, χωρίς να παρουσιάζεται ιδιαίτερη διαφορά στα ποσοστά υποτροπής και ύφεση αλλά και χωρίς να φαίνεται ιδιαίτερο αποτέλεσμα στο προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών.

2.8.4 Κυκλοφωσφαμίδη

Η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως αρχική θεραπεία αν και δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες για την αποτελεσματικότητά της. Μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς που δεν απασχολεί η επίδραση στην γονιμότητα και στον μακροχρόνιο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας (Rémy et al., 2018).

2.8.5 Rituximab

Το Rituximab έχει χρησιμοποιηθεί να θεραπεία πρώτης γραμμής σε μικρό αριθμό ασθενών στους οποίους αντενδείκνυται η χορήγηση κορτικοστεροειδών, με καλή ανταπόκριση (Fenoglio et al., 2018). Να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο πρέπει να λαμβάνουν ενισχυμένη δόση rituximab, καθώς συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ορού.

2.8.6 Θεραπεία υποτροπών

Αφού διαπιστωθεί η υποτροπή νεφρωσικού επιπέδου πρωτεϊνουρίας, οι θεραπευτικές επιλογές είναι πολλές και πρέπει να εξατομικεύονται για τον κάθε ασθενή.

Οι αναστολείς καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη και tacrolimus) έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα, επάγοντας ύφεση στο 75% των ασθενών, αλλά η υποτροπή είναι συχνή κατά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή του φαρμάκου. Το tacrolimus προτιμάται από την κυκλοσπορίνη λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών (Li et al., 2007). Αρχική δόση 0.05 έως 0.1 mg/kg με στόχο επίπεδων tacrolimus στον ορό 4-8ng/ml, προτείνεται, ειδικά σε νέους ασθενείς για διατήρηση της γονιμότητας, ενώ είναι ασφαλές κατά τη κύηση και γαλουχία (Bramham et al., 2013). Η δόση της κυκλοσπορίνης είναι 4-6 mg/kg/ημέρα με στόχο επιπέδων 150-200ng/ml. Τα KDIGO προτείνουν η θεραπεία με CNI να συνεχίζεται για 1-2 έτη, αν και μερικοί ασθενείς απαιτούν μεγαλύτερη διάρκεια .

Το rituximab μπορεί να μειώσει την συχνότητα υποτροπών και την ανάγκη χορήγησης καθημερινής ανοσοκατασταλτικής αγωγής, ειδικά σε ασθενείς που δυσκολεύονται με τη συμμόρφωση (Kronbichler, Gauckler, & Bruchfeld, 2019). Ο μέσος χρόνο υποτροπής υπό rituximab ανέρχεται στους 18 μήνες (Guitard et al., 2014). Σε ασθενείς με συχνές υποτροπές προτείνεται η χορήγηση του ανά εξάμηνο.

Η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης p.o για 12 εβδομάδες σε δόση 2-2.5mg/kg/ημέρα επάγει μακροπρόθεσμη ύφεση στους ενήλικες. Αν αποφασιστεί η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης, πρέπει ο ασθενής να ενημερωθεί για την δυνατότητα κατάψυξης σπέρματος ή ωαρίων πριν την έναρξη της αγωγής. Για ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης, η αρχική δόση είναι 0.5g/m² κάθε μήνα και πιθανή αύξηση σε 1g/m² ανάλογα με τον αριθμό των λευκοκυττάρων.

Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα του MMF για επίτευξη ύφεσης και είναι γενικώς καλά ανεκτό. Δεν ενδείκνυται σε νέες γυναίκες λόγω του κινδύνου τερατογένεσης (Waldman et al., 2007).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση

Η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (Focal Segmental Glomerulosclerosis-FSGS), αποτελεί ιστολογικό πρότυπο σπειραματικής βλάβης που αντιπροσωπεύει την τελική κοινή οδό της εξάλειψης των ποδοκυττάρων. Μπορεί να είναι πρωτοπαθής (ιδιοπαθής) ή δευτεροπαθής σε διάφορα νοσήματα (D'Agati, Kaskel, & Falk, 2011; Rosenberg & Kopp, 2017; Chun et al., 2004)

Νωρίς στην πορεία της νόσου, το πρότυπο της σπειραματοσκλήρυνσης είναι εστιακό, δηλαδή περιλαμβάνει τη μειοψηφία των σπειραμάτων, και τμηματικό, δηλαδή αφορά ένα μέρος του κάθε σπειράματος (D'Agati, 2008). Όσο προχωράει η νόσος, η βλάβες γίνονται διάχυτες και ολοσπειραματικές. Αν και η FSGS είναι υπεύθυνη μόνο μικρό ποσοστό του νεφρωσικού συνδρόμου στα παιδιά, αποτελεί αίτιο στο 35% του πρωτοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου στους ενήλικες. Επίσης αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες που οδηγεί σε ΧΝΝΤΣ στις ΗΠΑ (Kitiyakara, Eggers, & Kopp, 2004).

Η FSGS προκαλείται από διάφορους παθογενετικούς μηχανισμούς, κάποιοι από τους οποίους εμφανίζονται με συγκεκριμένους ιστολογικούς υπότυπους. Η πρωτοπαθής FSGS πιστεύεται ότι διαμεσολαβείται από κυκλοφορούντες παράγοντες. Στα αίτια που προκαλούν δευτεροπαθώς FSGS, περιλαμβάνονται γενετικές παραλλαγές ποδοκυττάρων και στοιχείων της βασικής μεμβράνης, ιογενείς λοιμώξεις, τοξικότητα από φάρμακα και άλλα.

Σε όλες της μορφές της FSGS, η βλάβη που προκαλείται στα ποδοκύτταρα, μεταβάλλει την κυτταρική σηματοδότησή και αναδιοργανώνει τον κυτοσκελετό της ακτίνης, οδηγώντας τελικά στην σύντηξη των ποδοειδών προσεκβολών.

3.4 Διάγνωση

Η διάγνωση της πρωτοπαθούς FSGS τίθεται όταν συνυπάρχει κλινικά νεφρωσικό σύνδρομο (συγκεκριμένα με υποαλβουμιναιμία) και διάχυτη σύντηξη των ποδοειδών προσεκβολών στη βιοψία νεφρού, χωρίς να μπορεί να αποδειχθεί άλλη αιτία FSGS (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021).

Η πρωτοπαθής FSGS, μαζί με την MCD αποτελούν τις κύριες αιτίες ιδιοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου και αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως πρωτοπαθείς ποδοκυττοπάθειες. Σε σχέση με

την MCD, η FSGS σχετίζεται με μειωμένη απόκριση στα στεροειδή και αυξημένη μετάπτωση σε ΧΝΝ και συνεπώς έχει καθιερωθεί να θεωρούνται δύο διαφορετικές οντότητες. Παρά τις κλινικές αυτές διαφορές, η MCD και η πρωτοπαθής FSGS μπορεί να αποτελούν τα δύο άκρα μιας ενιαίας νοσολογικής οντότητας, με την πρώτη να αντιπροσωπεύει την καλύτερης πρόγνωσης και τη δεύτερη τη χειρότερης πρόγνωση κατάσταση (Maas et al., 2016). Αυτό υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι σε επαναληπτικές βιοψίες ασθενών με MCD που εμφάνισαν υποτροπή, διαπιστώνεται ιστολογικό πρότυπο FSGS (Waldman et al., 2007).

3.5 Παθογένεση

Όπως και η MCD, έτσι και η πρωτοπαθής FSGS φαίνεται ότι οφείλεται σε κυκλοφορούντες παράγοντες που δεν έχουν ταυτοποιηθεί ακόμα. Αλλαγές στη διαπερατότητα του τριχοειδικού φραγμού, μπορεί να οδηγήσουν σε απάντηση σε χυμικές ουσίες που δρουν στο ποδοκύτταρο και οδηγούν σε σύντηξη των ποδοκυττάρων προσεκβολών (Deegens et al., 2008).

Την υπόθεση των κυκλοφορούντων παραγόντων ενισχύει το γεγονός ότι κάποιοι ασθενείς με υποτροπή της FSGS μετά από μεταμόσχευση επιτυγχάνουν την ύφεση του νεφρωσικού συνδρόμου με θεραπευτική πλασμαφαίρεση ή ανοσοπροσρόφηση (Dantal et al., 1998, Savin et al., 1996). Ωστόσο κανένας από του κυκλοφορούντες παράγοντες που έχουν ερευνηθεί κατά καιρούς όπως ο διαλυτός υποδοχέας πλασμινογόνου της ουροκινάσης (suPAR), το CD-80 ή η CLC1, δεν έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν την διαβατότητα του πειραματικού τριχοειδούς (De Vriese et al., 2021).

Στα αίτια της δευτεροπαθούς μορφής της νόσου, περιλαμβάνονται δομικές και λειτουργικές διαταραχές των σπειραμάτων (όπως μειωμένη νεφρική μάζα, αρτηριακή υπέρταση ή παχυσαρκία,) ιογενείς λοιμώξεις (CMV, HIV κ.α.) και φάρμακα όπως η ηρωίνη, το λίθιο, η ιντερφερόνη κ.α.). Στα γενετικά αίτια της FSGS, συναντάμε μεταλλάξεις της σύνθεσης δομικών μορίων του φραγμού του πειραματικού τριχοειδούς, δηλαδή μεταλλάξεις που αφορούν τη νεφρίνη, τη ποδοσίνη και την α-ακτίνη-4.

Η FSGS, μπορεί να εκδηλωθεί και με απουσία νεφρωσικού συνδρόμου, ή απουσία διάχυτης σύντηξης των ποδοκυττάρων προσεκβολών, χωρίς να μπορεί να ταυτοποιηθεί γενετικό ή δευτερογενές αίτιο. Αυτή η μορφή αναφέρεται ως FSGS αγνώστου αιτιολογίας και διαφέρει από την πρωτοπαθή

τόσο παθολογοανατομικά όσο και κλινικά για αυτό και αναγνωρίζεται ως ξεχωριστή οντότητα (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021).

3.6 Επιδημιολογία

Η επίπτωση της FSGS διαφέρει από χώρα σε χώρα. Μια ανάλυση της επίπτωσης ΧΝΝΤΣ σε έδαφος FSGS στις ΗΠΑ σε μια περίοδο 21 ετών έδειξε αύξηση κατά περίπου 2% ενώ την ανέδειξε ως την κύρια πρωτοπαθή σπειραματοπάθεια που οδηγεί σε ΧΝΝΤΣ (Kitiyakara et al., 2004).

Αν και η πραγματική επίπτωση είναι δύσκολο να καθοριστεί λόγω των τοπικών πρακτικών στις βιοψίες νεφρού, διαφαίνεται πως συνολικά η επίπτωση της αυξάνεται με τη πάροδο του χρόνου.

Η πρωτοπαθής μορφή είναι ελάχιστα πιο συχνή στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες, ενώ η εμφάνιση ΧΝΝΤΣ σε έδαφος FSGS, είναι 1.5 με 2 φορές πιο συχνή στους άντρες. Προσβάλλει πιο συχνά ενήλικες και παιδιά με Αφρικανικοαμερικάνικη καταγωγή παρά στους Καυκάσιους ή τους Ασιάτες. Αυτό πιθανώς να σχετίζεται με τα γονιδιακά αίτια και την παρουσία των μεταλλάξεων της απολιποπρωτεΐνης L1 (APOL1) του αφροαμερικανούς (Genovese et al., 2010).

3.7 Κλινική εκδήλωση

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή FSGS, εκδηλώνουν τυπικά νεφρωσικό σύνδρομο και σοβαρή υποαλβουμιναιμία. Η δευτεροπαθής μορφή εκδηλώνεται με χαμηλότερα επίπεδα αλβουμινουρίας και φυσιολογική αλβουμίνη ορού, ενώ οι ασθενείς με γενετική FSGS, παρουσιάζουν ποικίλου βαθμού πρωτεϊνουρία και επίπεδα αλβουμίνης ορού (De Vriese et al., 2018). Η υπέρταση ανευρίσκεται στο 30 με 65% των ασθενών με FSGS κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Μικροσκοπική αιματουρία εντοπίζεται στο 30 με 75% των ασθενών ενώ επηρεασμένη νεφρική λειτουργία στο 20-50%. Η πρωτεϊνουρία μπορεί να κυμαίνεται από 1 έως και 30 γραμμάρια τη μέρα και είναι συνήθως μη εκλεκτική. Τα επίπεδα του συμπληρώματος στον ορό είναι φυσιολογικά. Μερικές φορές οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν γλυκοζουρία, φωσφατουρία ή διαταραχή στη συμπύκνωση των ούρων που φανερώνουν λειτουργική σωληναριακή βλάβη και σπειραματοπάθεια.

Τα διαφορετικά ιστολογικά πρότυπα της FSGS, μπορεί να εκδηλώνονται με διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά (D'Agati et al., 2004). Ασθενείς που ιστολογικά παρουσιάζουν τη παραλλαγή με αλλοίωση κορυφής, εμφανίζουν κλινική εικόνα που ομοιάζει με τη MCD. Εμφανίζουν συχνά οξύ νεφρωσικό σύνδρομο, βαρύτερη πρωτεϊνουρία και λιγότερο χρόνια σωληναριακή και διάμεση βλάβη σε σχέση με την FSGS χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (NOS). Ο κυτταρικός τύπος εμφανίζεται επίσης με υψηλότερα επίπεδα πρωτεϊνουρίας και μεγαλύτερη επίπτωση νεφρωσικού συνδρόμου σε σχέση με την NOS FSGS, ενώ ο ρικνωτικός τύπος εμφανίζει και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας (Stokes et al., 2004; Stokes et al., 2006).

3.8 Διάγνωση και διαφορική διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου τίθεται με βιοψία νεφρού, εκτός από την περίπτωση της γενετικής μορφής. Καθώς οι ιστολογικές αλλοιώσεις είναι πιο εμφανείς στα σπειράματα που ανευρίσκονται στην εν τω βάθει περιοχή του φλοιού και ειδικότερα στην συμβολή με τη μυελώδη μοίρα, μπορεί να μην απομονωθούν στην βιοψία νεφρού. Ένα μεγάλο δείγμα με περισσότερα από 20 σπειράματα μπορεί να βοηθήσουν στην διάγνωση.

Ακόμα και όταν η βιοψία νεφρού επιβεβαιώσει το ιστολογικό πρότυπο, πρέπει να γίνει η διάκριση σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή, με προσεκτική κλινικοεργαστηριακή συνεκτίμηση. Σε γενικές γραμμές, η δευτεροπαθής μορφή παρουσιάζεται με χαμηλότερα επίπεδα πρωτεϊνουρίας, μικρότερη επίπτωση υποαλβουμιναιμίας και στην βιοψία νεφρού με μικρότερο βαθμό σύντηξης των ποδοκυττάρων προσεκβολών. Σε νέους ασθενείς κάτω των 25 ετών, και ειδικά σε αυτούς με γνωστό κληρονομικό ιστορικό, δεν πρέπει να παραλείπεται ο γονιδιακός έλεγχος για μεταλλάξεις των γονιδίων της ποδοσίνης, της α-ακτίνης-4 και των λοιπών υπεύθυνων γονιδίων (Groopman et al., 2019; Yao et al., 2019)

3.9 Ιστοπαθολογία

Οι ιστοπαθολογικές εκδηλώσεις της FSGS είναι ιδιαίτερα ετερογενείς. Μια ιεραρχική ταξινόμηση των ιστολογικών παραλλαγών μπορεί να εφαρμοστεί τόσο στην πρωτοπαθή όσο και στην δευτεροπαθή μορφή. Οι μορφές περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 3.1: Ιστοπαθολογικοί τύποι FSGS

ΠΕΡΙΠΥΛΑΙΟΣ ΤΥΠΟΣ	Τμηματική σκλήρυνση με υαλίνωση που εντοπίζεται στην περιοχή του αγγειακού πόλου/απουσία κυτταρικών βλαβών, αλλοίωσης κορυφής ή ρικνωτικής αλλοίωσης	Συνήθως δευτεροπαθής
ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	Ένα τουλάχιστον σπείραμα με τμηματική ενδοτριχοειδική υπερκυτταροβρίθεια που επιφέρει απόφραξη του αυλού του τριχοειδούς /απουσία αλλοίωσης της κορυφής ή ρικνωτικών αλλοιώσεων	Συνήθως πρωτοπαθής
ΑΛΛΟΙΩΣΗ ΚΟΡΥΦΗΣ	Τουλάχιστον μια τμηματική βλάβη στην περιοχή του ουρικού πόλου έναντι του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου - απουσία ρικνωτικών αλλοιώσεων	Συνήθως πρωτοπαθής με οξεία έναρξη νεφρωσικού συνδρόμου
ΡΙΚΝΩΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	Τουλάχιστον μια σπειραματική αγκύλη παρουσιάζει ολική ρίκνωση και σύμπτωση των τοιχωμάτων της	Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής, σοβαρό νεφρωσικό σύνδρομο και ONB, κυρίως σε αφροαμερικάνους, χειρότερη πρόγνωση
FSGS ΧΩΡΙΣ ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΕΣ (FSGS NOS)	Απουσία όλων των άλλων τύπων	Η πιο συχνή παραλλαγή - σε πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή

3.9.1 Άλλες ιστολογικές μορφές στο φάσμα της FSGS

Υπάρχουν άλλες 2 ιστολογικές παραλλαγές που συχνά συμπεριλαμβάνονται στο φάσμα της FSGS: αυτή με διάχυτη μεσαγγειακή υπερπλασία και η C1q νεφροπάθεια.

3.9.2 FSGS με διάχυτη μεσαγγειακή υπερπλασία

Η FSGS με διάχυτη μεσαγγειακή υπερπλασία έχει τις βλάβες της FSGS σε ένα φόντο γενικευμένης μεσαγγειακής υπερπλασίας. Στον ανοσοφθορισμό υπάρχει συνήθως διάχυτη μεσαγγειακή

εναπόθεση IgM με διαφόρου βαθμού εναπόθεση C3. Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρουσιάζει διάχυτη σύντηξη ποδοκυττάρων προσεκβολών. Αυτός ο υπότυπος εντοπίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε νέα παιδιά (Southwest Pediatric Nephrology Study Group, 1983, International Study of Kidney Disease in Children, 1981).

3.9.3 C1q νεφροπάθεια

Η C1q νεφροπάθεια χαρακτηρίζεται από χρώση για C1q στον ανοσοφθορισμό, παρουσία πυκνών εναποθέσεων στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και ευρήματα συμβατά με FSGS ή MCD στο οπτικό μικροσκόπιο, με διαφόρου βαθμού κυτταροβρίθεια. Συνήθως συνυπάρχει εναπόθεση και άλλων ανοσοσφαιρινών (κυρίως IgG) καθιστώντας απαραίτητο τον αποκλεισμό άλλων νοσολογικών οντοτήτων, όπως η νεφρίτιδα του λύκου Σε μια μελέτη περιστατικών C1q νεφροπάθειας, πολλές περιπτώσεις αποτελούν υπότυπο πρωτοπαθούς FSGS ή MCD, ενώ σε άλλες σημειώνεται ιδιοπαθής διαμεσολαβούμενη από ανοσοσυμπλέγματα σπειραματονεφρίτιδα (Vizjak et al., 2008).

Η διάγνωση της C1q νεφροπάθειας βασίζεται στο ανοσοϊστολογικό εύρημα έντονης, κυρίως μεσαγγειακής χρώσης για το C1q σε ασθενείς χωρίς ενεργό ΣΕΛ ή μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Τα ιστολογικά ευρήματα, οι κλινικές εκδηλώσεις και πιθανώς οι μηχανισμοί παθογένεσης είναι ετερογενείς. Υπάρχουν δύο κύριες κλινικοπαθολογικές υποομάδες. Η πρώτη αποτελεί ποδοκυττοπάθεια με χαρακτηριστικά MCD ή FSGS και παρουσιάζεται με νεφρωσικό σύνδρομο, συχνά υποτροπιάζων. Η δεύτερη ποικίλλει από μη σπειραματική βλάβη έως διάφορες μορφές υπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας διαμεσολαβούμενης από ανοσοσυμπλέγματα και εκδηλώνεται κυρίως με χρόνια νεφρική νόσο. Τα κλινικά αποτελέσματα είναι ποικίλα. Οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο και νεφροπάθεια C1q, ιδιαίτερα εκείνοι με FSGS, παρουσιάζουν συχνά κακή ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ασθενείς με MCD ή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα έχουν καλύτερη πρόγνωση, με καλύτερη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας.

3.10 Πορεία Νόσου

Η φυσική εξέλιξη της νόσου ποικίλει. Ασθενείς με πρωτοπαθή FSGS που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία, οδηγούνται σε σταδιακή αύξηση της πρωτεϊνουρίας και σε χρόνια νεφρική νόσο. Η αυτόματη ύφεση είναι σπάνια (Cattran & Rao, 1998).

Ορισμένα επιδημιολογικά, κλινικά και ιστολογικά ευρήματα κατά τη διάγνωση βοηθούν στην πρόβλεψη της μακροχρόνιας πορείας των ασθενών με FSGS. Οι Αφροαμερικανοί με FSGS εμφανίζουν πιο γρήγορη εξέλιξη σε ΧΝΝΤΣ σε σχέση με άτομα άλλων φυλών. Μειωμένο GFR, μεγαλύτερου βαθμού πρωτεϊνουρία και μεγαλύτερο ποσοστό διάμεσης ίνωσης κατά τη βιοψία, προβλέπουν ταχύτερη εξέλιξη της νόσου (Rydel et al., 1995; Wehrmann et al., 1990).

Γενικά, τα αποτελέσματα είναι τα καλύτερα για παραλλαγή με αλλοίωση κορυφής και χειρότερη για την ρικνωτική παραλλαγή της πρωτοπαθούς FSGS, με ενδιάμεσο αποτέλεσμα στην FSGS NOS (D'Agati et al., 2004; D'Agati et al., 2013).

Ένας βασικός προγνωστικός παράγοντας της πρόγνωσης είναι η ύφεση της πρωτεϊνουρίας. Πλήρης ύφεση του νεφρωσικού συνδρόμου σχετίζεται με εξαιρετική νεφρική επιβίωση σε σύγκριση με όσους δεν παρουσιάζουν ύφεση. Ακόμη και ασθενείς με μερική ύφεση του νεφρωσικού συνδρόμου, παρουσιάζουν χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης ΧΝΝ (Trojanov et al., 2005).

3.11 Θεραπεία

Πριν την έναρξη του θεραπευτικού πλάνου για την FSGS, είναι σκόπιμο να οριστεί η ύφεση της πρωτεϊνουρίας. Ο νέος ορισμός της μερικής ύφεσης (μείωση της πρωτεϊνουρίας κατά 40% ή κάτω από 1.5g/ημέρα) φάνηκε χρήσιμος στην πρόβλεψη της πρόγνωσης.

Αν και η FSGS είναι συχνή στους ενήλικες, λίγες κεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες υπάρχουν για τη θεραπεία της. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς φαίνεται να βοηθούνται από την υποστηρικτική θεραπεία (αναστολείς του άξονα PAA, κτλ). Η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση δεν έχει οριστεί. Εν μέρει αυτό σχετίζεται με την με την ανάγκη για διάκριση της πρωτοπαθούς από τις δευτεροπαθείς μορφές καθώς και την αναγνώριση των γενετικών παραλλαγών.

Γενικά, η χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής προτείνεται για τη θεραπεία των ασθενών με πρωτοπαθή FSGS, ενώ αντίθετα στους ασθενείς με πρωτεϊνουρία μη νεφρωσικού επιπέδου, γενετική ή δευτεροπαθή FSGS δεν απαιτείται.

Τα κορτικοστεροειδή φαίνεται να αυξάνουν την πιθανότητα ύφεσης της νόσου και θεωρούνται η θεραπεία πρώτης γραμμής (Goumenos et al., 2006; Pei et al., 1987; Banfi et al., 1991). Η

προτεινόμενη θεραπεία σύμφωνα με τις οδηγίες της KDIGO, περιλαμβάνει την χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών, με προδνιζόνη σε δόση 1mg/kg (μέγιστη δόση 80mg) την ημέρα, ή σε παρήμερο σχήμα με δόση 2mg/kg (μέγιστη δόση 120mg) για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μέχρι την πλήρη ύφεση και με μέγιστη διάρκεια τις 16 εβδομάδες. Συνήθως οι ασθενείς που θα ανταποκριθούν στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα εμφανίσουν μείωση της πρωτεϊνουρίας πριν την πάροδο των 16 εβδομάδων. Επίσης δεν απαιτείται να παραμείνουν σε υψηλή δόση κορτικοστεροειδών και για τις 16 εβδομάδες, αν η πρωτεϊνουρία επιμένει ή αν οι ασθενείς εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην συνέχεια ακολουθεί tapering, με μείωση της δόσης προδνιζόνης κατά 5mg ανά 1-2 εβδομάδες, σε χρονικό διάστημα 6 μηνών. Αν η νόσος είναι ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή ή ο ασθενής εμφανίσει τοξικότητα, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να χρησιμοποιηθεί εναλλακτική ανοσοκατασταλτική αγωγή όπως για παράδειγμα αγωγή με αναστολείς καλσινευρίνης (CNIs).

Σε ασθενείς με FSGS ανθεκτική στα κορτικοειδή, συνιστάται η χορήγηση CNIs (κυκλοσπορίνη και tacrolimus). Για τη κυκλοσπορίνη, η δόση είναι 3-5mg/kg/ημέρα διαιρεμένη σε δύο δόσεις, ή tacrolimus σε δόση 0.05-0.1 mg/kg/d διαιρεμένο σε δύο δόσεις, με εντατική παρακολούθηση των επιπέδων των φαρμάκων, για να αποφευχθεί η νεφροτοξικότητα. Η διάρκεια αγωγής με CNIs, πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 6 μήνες, πριν θεωρήσουμε ότι δεν είναι αποτελεσματικά. Σε ασθενείς με μερική ή ολική ύφεση υπό CNIs, η αγωγή πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 12 μήνες για να αποφευχθούν οι υποτροπές. Η αγωγή πρέπει να αναθεωρηθεί αν ο ασθενής παρουσιάσει πτώση $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Τα ανάλογα του μυκοφαινολικού οξέος (MMF και μυκοφαινολικό οξύ) έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες μη ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με FSGS (Choi et al., 2002, Cattran et al., 2004, Gipson et al., 2011).

Η πλασμαφαίρεση που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ανοσοκατασταλτική αγωγή σε ασθενείς με υποτροπή της FSGS μετά την μεταμόσχευση, δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με FSGS.

Το rituximab έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που δεν απάντησαν σε άλλες θεραπείες ή ήταν εξαρτώμενοι από αυτές, και φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα στους ασθενείς με κορτικοεξαρτώμενη FSGS (Kronbichler et al., 2013, Fernandez-Fresnedo et al., 2009).

Η θεραπεία της δευτεροπαθούς FSGS, βασίζεται στην αντιμετώπιση του υποκείμενου αιτίου. Ο ρόλος της ανοσοκατασταλτικής αγωγής στη δευτεροπαθή FSGS δεν έχει αποδειχθεί. Η υποστηρικτική θεραπεία πρέπει να χορηγείται για την πρόληψη της προόδου σε ΧΝΝ.

Οι γενετικές μορφές της FGSG, δεν φαίνεται να ανταποκρίνονται στην ανοσοκατασταλτική αγωγή.

3.12 Μεταμόσχευση

Περίπου το 30% των ασθενών με πρωτοπαθή FSGS που εξελίσσονται σε ΧΝΝΤΣ και μεταμοσχεύονται, παρουσιάζουν υποτροπή στο μόσχευμα. Οι παράγοντες κινδύνου για υποτροπή περιλαμβάνουν την νεαρή ηλικία έναρξης της νόσου καθώς και τη σοβαρή πρωτεϊνουρία με ταχεία εξέλιξη σε ΧΝΝΤΣ. Οι ασθενείς που έχουν χάσει ήδη μόσχευμα λόγω υποτροπής της FSGS, είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν υποτροπή και σε επόμενη μεταμόσχευση. Η αντιμετώπιση της υποτροπής στο μόσχευμα περιλαμβάνει συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, χορήγηση Rituximab, υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών και χορήγηση αναστολέων του άξονα PAA (Weber et al., 2021).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Μεμβρανώδης Νεφροπάθεια

Η Μεμβρανώδης Νεφροπάθεια (MN) αποτελεί νόσο διαμεσολαβούμενη από ανοσοσυμπλέγματα, κατά την οποία εναποτίθενται ανοσοσφαιρίνες (Ig) G και παράγοντες του συμπληρώματος, κυρίως ή και αποκλειστικά στον υποεπιθηλιακό χώρο κάτω από τα ποδοκύτταρα. Η εναπόθεση αυτή οδηγεί σε αύξηση της σπειραματικής διαπερατότητας και βλάβη των ποδοκυττάρων, προκαλώντας πρωτεϊνουρία και πιθανώς νεφρωσικό σύνδρομο (Francis et al., 2016, Ronco & Debiec, 2015)).

Η πρωτοπαθής MN είναι μια αυτοάνοση νόσος που περιορίζεται στο νεφρό κατά την οποία παράγονται αυτοαντισώματα έναντι ενδογενών αντιγόνων που εντοπίζονται στα ποδοκύτταρα. Το 75-80% των ασθενών με MN παρουσιάζει την πρωτοπαθή μορφή. Είναι η πιο συχνή αιτία πρωτοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου σε ασθενείς με ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών, ωστόσο η ηλικία εμφάνισης ποικίλει και μπορεί να εκδηλωθεί ακόμα και σε εφήβους (Ayalon & Beck Jr, 2015)

Διάφορες καταστάσεις μπορεί να σχετίζονται με την MN, κάποιες από τις οποίες μπορεί να αποτελούν και το αιτιολογικό παράγοντα που τη προκαλεί. Αυτές αναφέρονται με τον όρο δευτεροπαθείς μορφές της MN.

Ο όρος μεμβρανώδης, αναφέρεται στην πάχυνση του τοιχώματος των σπειραματικών τριχοειδών στο οπτικό μικροσκόπιο. Επί του παρόντος η MN διαγιγνώσκεται κυρίως από την εξέταση με ανοσοφθορισμό και την εξέταση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, που απεικονίζει διάχυτες λεπτοκοκκιώδεις υποεπιθηλιακές ανοσοεναποθέσεις. Συνεπώς η MN αποτελεί μια ιστοπαθολογική διάγνωση, σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία, που χαρακτηρίζεται από ανοσοεναποθέσεις, χωρίς παρουσία υπερπλασίας ή φλεγμονωδών αλλοιώσεων.

4.4 Παθογένεση

Ήδη από παρατηρήσεις μοντέλων σε πειραματόζωα με νεφρίτιδα Heymman, αναδείχθηκε η σημασία των αυτοαντισωμάτων έναντι ενός ενδογενούς παράγοντα των ποδοκυττάρων των επιμύων (Beck Jr & Salant, 2014).

Στον άνθρωπο, το πρώτο ενδογενές αντιγόνο που βρέθηκε ότι μπορεί να συμμετέχει στην πρόκληση της νόσου είναι η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (neutral endopeptidase-NEP) που ενοχοποιείται για μια σπάνια μορφή της νόσου σε νεογνά. Η NEP είναι μια πρωτεΐνη που υπάρχει φυσιολογικά στα ποδοκύτταρα. Στην ιδιαίτερη αυτή περίπτωση, η μητέρα του νεογνού παρουσίαζε έλλειψη της NEP και κατά τη διάρκεια προηγούμενης κύησης υπέστη ευαισθητοποίηση από την ενδοπεπτιδάση του εμβρύου. Έτσι στην επόμενη κύηση τα αντισώματα διέρχονται μέσω του πλακούντα, προσδένονται στην ενδοπεπτιδάση των φυσιολογικών ποδοκυττάρων που εμβρύου και δημιουργούν ανοσοσυμπλέγματα προκαλώντας τη νόσο (Debiec et al., 2002).

Μετά από αυτή την αρχική ένδειξη της ύπαρξης αντιγόνων που εκφράζονται από τα ποδοκύτταρα στην ανθρώπινη MN, διαφορά άλλα αντιγόνα-στόχοι έχουν ταυτοποιηθεί. Το κυρίαρχο σύστημα αυτοανοσίας που εμπλέκεται στην πρωτοπαθή MN, σχετίζεται με αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της φωσφολιπάσης A2 των ποδοκυττάρων (Phospholipase A2 Receptor-PLA2R). Κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι του PLA2R, εντοπίζονται στον ορό του 75-80% ασθενών με πρωτοπαθή MN (Beck Jr et al., 2009).

Τα αντισώματα είναι κυρίως IgG4. Αυτά τα IgG4 anti-PLA2R αυτοαντισώματα είναι ικανά να οδηγήσουν στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος μέσω της οδού της λεκτίνης, χωρίς να αποκλείεται η ενεργοποίηση και των άλλων οδών του συμπληρώματος (Haddad et al., 2021).

Στο 20% των περιπτώσεων πρωτοπαθούς MN που δεν σχετίζεται με τα anti-PLA2R, έχουν αναγνωριστεί διάφορα άλλα αντιγόνα στόχοι που οδηγούν σε υποτύπους της MN με διαφορετικό φαινότυπο. Ένα τέτοιο αντιγόνο σχετίζεται με το μόριο της θρομβοσπονδίνης (THSD7A). Η παρουσία του anti-THSD7A αντισώματος ανιχνεύεται στο 5% των περιπτώσεων πρωτοπαθούς MN (Tomas et al., 2014, Iwakura et al., 2015).

Το NELL1 (Neural EFL-like1) είναι ένα ακόμα αντιγόνο στόχος που συνδέεται με IgG1 αυτοαντισώματα και ανευρίσκεται σε ασθενείς με MN, ωστόσο το 1/3 αυτών των περιπτώσεων σχετίζεται με υποκείμενη κακοήθεια (Caza et al., 2021, Sethi et al., 2020).

Στην μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια που σχετίζεται με τον ΣΕΛ ή την ηπατίτιδα Β, θεωρείται ότι η παγίδευση αντιγόνων υποεπιθηλιακά στην βασική μεμβράνη και ο *in situ* σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων μέσω σύνδεσης της με αντισώματα της κυκλοφορίας, οδηγεί στην

ενεργοποίηση του συμπληρώματος και το σχηματισμό του C5b-9, προκαλώντας πρωτεϊνουρία. Ακολουθεί η επαγωγή παραγωγής αυξητικών παραγόντων, κυττοκινών και μορίων που οδηγούν στην παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας καθώς και πάχυνσης της βασικής μεμβράνης. Παρόμοια αύξηση παρατηρεί και στον διάμεσο χώρο. Τελικό αποτέλεσμα της όλης διεργασίας είναι η ίνωση.

Σε όλες της μορφές την MN, η βλάβη των ποδοκυττάρων και του σπειραματικού φραγμού διήθησης παραμένει, όσο η δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων υποεπιθηλιακά ενεργοποιεί την οδό του συμπληρώματος. Στις πρωτοπαθείς μορφές, η ύπαρξη των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων, καθορίζει την ενεργότητα της νόσου. Μόνο αν αυτά τα αυτοαντισώματα μειωθούν ή και εξαφανιστούν (είτε μετά από θεραπεία, είτε αυτόματα), μπορεί να επιτευχθεί κλινική ύφεση. Αν η ανοσολογική ύφεση προηγηθεί της εκτεταμένης βλάβης στα ποδοκύτταρα, υπάρχει πιθανότητα ίασης της νόσου, αν και η πρωτεϊνουρία μπορεί να επιμείνει για μήνες. Αν ωστόσο, η βλάβη των ποδοκυττάρων είναι εκτεταμένη και η πρωτεϊνουρία δεν μειωθεί παρά την ανοσολογική ύφεση, τότε μπορεί να ακολουθήσει σπειραματική σκλήρυνση, σωληναριακή ατροφία και διάμεση ίνωση.

4.5 Επιδημιολογία

Η MN μπορεί να προσβάλει σε οποιαδήποτε ηλικία και όλες τις φυλές. Η πρωτοπαθής μορφή της είναι δυο φορές πιο συχνή στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες, και ιδιαίτερα σπάνια στα παιδιά. Η πρωτοπαθής MN προσβάλλει κυρίως στην 4^η και 5^η δεκαετία της ζωής και είναι η πιο συχνή αιτία νεφρωσικού συνδρόμου σε μη διαβητικούς ενήλικες. Στα παιδιά είναι πιο συνηθισμένη η δευτεροπαθής μορφή και συχνότερα είναι δευτεροπαθής σε λοίμωξη HBV. Η ετήσια επίπτωση ανέρχεται σε 8-10 περιστατικά ανά 1 εκατομμύριο πληθυσμού στις δυτικές χώρες. Αν και έχει αναφερθεί συσχέτιση με ορισμένα HLA τάξης II γονίδια, που μπορεί να υποδεικνύει γενετική προδιάθεση, η πρωτοπαθής MN δεν είναι τυπικά μια οικογενής νόσος (Xie et al., 2020).

4.6 Κλινική Εκδήλωση

Στη πλειοψηφία (70-80%) των ασθενών η MN εκδηλώνεται με νεφρωσικού σύνδρομο. Στο υπόλοιπο ποσοστό, μπορεί να εκδηλωθεί με ασυμπτωματική λευκωματουρία μη νεφρωσικού

επιπέδου, που μπορεί να προηγείται μήνες, ακόμη και χρόνια, της διάγνωσης (Burbelo et al., 2020).

Η μικροσκοπική αιματουρία ανευρίσκεται σε ένα ποσοστό 30-40% των ασθενών. Η παρουσία ερυθροκυτταρικών κυλίνδρων είναι σπάνια και συνήθως συνυπάρχει και κάποια άλλη υπερπλαστική παθολογία στο σπείραμα. Στην πρωτοπαθή MN, ο ορολογικός έλεγχος για anti-PLA2R είναι θετικός στο 75-80% των περιπτώσεων, ενώ τα επίπεδα του συμπληρώματος στον ορό είναι συνήθως φυσιολογικά παρά την ενεργοποίηση του ενδοσπειραματικά. Άλλοι ανοσοορολογικοί δείκτες όπως τα ANA, ANCA, RF συνήθως είναι φυσιολογικοί.

Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, το 10-20% των ασθενών παρουσιάζει αρτηριακή υπέρταση, χωρίς να επηρεαστεί η νεφρική λειτουργία. Σε ποσοστό μικρότερο του 10% συναντάται επιδεινωμένη νεφρική λειτουργία κατά τη διάγνωση. Η υπέρταση σε συνδυασμό με μειωμένο eGFR κατά τη διάγνωση, εντοπίζονται συνηθέστερα σε μεγαλύτερους ασθενείς. Οι επιπλοκές του νεφρωσικού συνδρόμου (δυσλιπιδαιμία, λοιμώξεις, θρομβοεμβολικά και καρδιαγγειακά συμβάματα) μπορεί να εμφανιστούν νωρίς στην πορεία της νόσου.

4.7 Ιστοπαθολογία

Το πρώτο ιστοπαθολογικό εύρημα στην MN είναι ο σχηματισμός υποεπιθηλιακών ανοσοσυμπλεγμάτων IgG και η παρουσία συμπληρώματος κατά μήκος της επιφάνειας του τριχοειδικού τοιχώματος, ενώ τα σπειράματα φαίνονται φυσιολογικά στο οπτικό μικροσκόπιο. Ακολουθούν αλλοιώσεις των ποδοκυττάρων, εναπόθεση νέας εξωκυττάριας ουσίας ανάμεσα στα ανοσοσυμπλέγματα, και πάχυνση της βασικής μεμβράνης. Σε κάποιες περιπτώσεις εντοπίζεται εστιακή σπειραματοσκλήρυνση, σωληναριακή ατροφία ακόμα και διάμεση ίνωση.

Στο οπτικό μικροσκόπιο, στα αρχικά στάδια, το σπείραμα και ο διάμεσος ιστός απεικονίζονται φυσιολογικά και η διάγνωση τίθεται από τον ανοσοφθορισμό και το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Στο επόμενο στάδιο της MN, περιλαμβάνεται μια ομοιογενής πάχυνση της βασικής μεμβράνης, που εντοπίζεται στο οπτικό μικροσκόπιο με τη χρήση χρώσης αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Στη χρώση νιτρικού αργύρου απεικονίζονται προσεκβολές της βασικής μεμβράνης μεταξύ των εναποθέσεων, που δίνουν την εντύπωση οδοντωτής παρυφής. Δεν υπάρχει σπειραματική διήθηση από λευκοκύτταρα και υπερπλασία του μεσαγγείου στην πρωτοπαθή MN. Η παρουσία συνοδού

υπερπλασίας στο μεσάγγειο σχετίζεται με δευτεροπαθή MN, όπως για παράδειγμα στην νεφρίτιδα του λύκου τάξης V. Σε ασθενείς με βαριά πρωτεϊνουρία, μπορεί να συνυπάρχουν περιοχές εστιακής σκλήρυνσης που να ομοιάζουν με FSGS. Αυτοί οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν ταχεία επιδείνωση και δεν απαντούν στη θεραπεία. Όπως και σε πολλές άλλες σπειραματικές παθήσεις, μπορεί να εντοπίζεται σωληναροδιάμεση βλάβη και η σοβαρότητα της σχετίζεται με την πρόγνωση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και το επίπεδο της πρωτεϊνουρίας.

Στον ανοσοφθορισμό διαπιστώνεται η παρουσία λεπτοκοκκιωδών υποεπιθηλιακών εναποθέσεων κυρίως IgG4 και C3, κατά μήκος τη βασικής μεμβράνης στον χώρο κάτωθεν των ποδοκυττάρων. Θετική χρώση για IgA ή IgM, ή σημαντική χρώση στο μεσάγγειο, υποδηλώνει νεφρίτιδα του λύκου ή άλλες δευτεροπαθείς μορφές (Jennette et al., 1983).

Η παρουσία του C3 πιθανότατα αντανακλά την ενεργότητα της νόσου, με ενεργό εναπόθεση και σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων. Επίσης χρώση για C5b-9 μπορεί να είναι θετική, κάτι που εξηγεί και τον προτεινόμενο παθογενετικό μηχανισμό μέσω του C5b-9 (Cybulsky et al., 1986, Cybulsky et al., 2000). Θετική χρώση για C1q είναι σπάνια στην πρωτοπαθή MN (<20%) και συνήθως ανευρίσκεται στην σχετιζόμενη με ΣΕΛ MN (Jennette & Hipp, 1985). Η παρουσία θετικής χρώση για C4 χωρίς να συνυπάρχει C1q είναι χαρακτηριστική της πρωτοπαθούς MN (Val-Bernal et al., 2011).

Επίσης η αναγνώριση των αντιγόνων-στόχων επιτρέπει την ανοσοϊστολογική τυποποίηση των βιοψιών με MN. Για παράδειγμα η χρώση για PLA2R στις εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων, είναι ένα ακόμα στοιχείο που βοηθά στη διάκριση της πρωτοπαθούς από δευτεροπαθείς MN (Hoxha et al., 2012, Larsen et al., 2013).

Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο χαρακτηριστική είναι η ανεύρεση υποεπιθηλιακών ανοσοεναποθέσεων. Η παρουσία υπενδοθηλιακών εναποθέσεων ή σωληνοδικτυωτών εγκλείστων είναι ενδεικτική μεμβρανώδους νεφρίτιδας του λύκου.

Η νόσος ταξινομείται σε 4 ιστολογικά στάδια. Στο στάδιο I παρατηρούνται μόνο πυκνές υποεπιθηλιακές ανοσοεναποθέσεις, σύντηξη των ποδοκυττάρων προσεκβολών με ελάχιστες αλλαγές στην βασική μεμβράνη. Στο στάδιο II προεξάρχουν οι προσεκβολές της βασικής μεμβράνης μεταξύ των ανοσοεναποθέσεων, που αντιστοιχεί την οδοντωτή παρυφή η οποία μπορεί να γίνει ορατή και στο οπτικό μικροσκόπιο. Στο στάδιο III παρατηρείται συνένωση των προσεκβολών της

βασικής μεμβράνης γύρω από τις εναποθέσεις και τελικά ενσωμάτωση αυτών εντός της. Στο στάδιο IV παρατηρείται απορρόφηση και εξαφάνιση των πυκνών εναποθέσεων και παρουσία διαυγών περιοχών στις ίδιες θέσεις, με παράλληλη εμφάνιση ακανόνιστης πάχυνσης της βασικής μεμβράνης και στένωση του αυλού των τριχοειδών.

Αν και οι παραπάνω βλάβες αντικατοπτρίζουν την διάρκεια της νόσου, οι αλλαγές αυτές της βασικής μεμβράνης δεν φαίνεται να συνδυάζονται με τις κλινικές εκδηλώσεις τη στιγμή της διάγνωσης.

4.8 Διάγνωση

Σε ασθενή με πρωτεϊνουρία, θετικά anti-PLA2R αντισώματα και $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, από τη στιγμή που παρουσιάζει αρνητικό έλεγχο για αυτοάνοσα και λοιμώδη αίτια και έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο της κακοήθειας, δεν απαιτείται η διενέργεια βιοψίας για την επιβεβαίωση της διάγνωσης (Bobart et al., 2019).

Επίσης σε ασθενείς που η βιοψία αντενδείκνυται (πχ σε περιπτώσεις που είναι αδύνατη η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής) η διάγνωση μπορεί να τεθεί με εμπιστοσύνη αν παρουσιάζει θετικό ορολογικό έλεγχο για anti-PLA2R ή anti-THSD7A. Ωστόσο ή απουσία θετικού αποτελέσματος για αυτά τα αντισώματα, δεν αποκλείει την πιθανότητα πρωτοπαθούς MN.

Οι δευτεροπαθείς MN αποτελούν το 20 με 30% όλων των περιπτώσεων, με τα πιο συχνά αίτια να περιλαμβάνουν τον ΣΕΛ, την ηπατίτιδα Β, τα κακοήγη νεόπλασμα και τα φάρμακα.

4.9 Εξέλιξη

Η κλινική πορεία τη MN ποικίλει. Η αυτόματη ύφεση της πρωτεϊνουρίας συμβαίνει στο 30% των ασθενών. Οι γυναίκες με πρωτεϊνουρία μη-νεφρωσικού επιπέδου κατά τη διάγνωση έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα αυτόματης ύφεσης (Hladunewich et al., 2009).

Παραδοσιακές κλινικές παράμετροι όπως η νεφρική λειτουργία και η εμμένουσα πρωτεϊνουρία, σχετίζονται με την πορεία της νόσου και μπορεί να βοηθήσουν στην ταξινόμησή των ασθενών σε χαμηλού, μεσαίου και υψηλού κινδύνου για πρόοδο σε ΧΝΝΤΣ. Ένα μοντέλο που έχει χρησιμοποιηθεί, χρησιμοποιεί την αρχική κάθαρση κρεατινίνης και την καμπύλη που ακολουθεί

αυτή σε συγκεκριμένο χρόνο, καθώς και τη χαμηλότερή τιμή πρωτεϊνουρίας που έχει σημειωθεί στο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (Cattran et al., 1997).

Το μοντέλο δείχνει ότι ασθενείς με φυσιολογική κάθαρση κρεατινίνης στην διάγνωση, η οποία παραμένει σταθερή για 6 μήνες και πρωτεϊνουρία χαμηλότερη των 4g/ημέρα, έχουν κάτω από 5% πιθανότητα επιδείνωσης. Σε αυτούς απαιτείται μόνο συντηρητική θεραπεία. Αντίθετα ασθενείς με πρωτεϊνουρία 4-8g/ημέρα στο ίδιο χρονικό διάστημα, έχουν 55% πιθανότητα να αναπτύξουν ΧΝΝΤΣ ενώ σε αυτούς που έχουν πάνω από 8g/ημέρα η πιθανότητα επιδείνωσης κυμαίνεται από 66 έως 80%.

Ο τίτλος των anti-PLA2R κατά τη διάγνωση μπορεί να βοηθήσει στην πρόγνωση, αν και δεν έχει ενσωματωθεί πλήρως στα μοντέλα πρόβλεψης. Η παρακολούθηση των αντισωμάτων αυτών μπορεί να διαγνώσει την πρωτοπαθή μορφή της MN, να προβλέψει ποιος μπορεί να εμφανίσει αυτόματη ύφεση, να βοηθήσει στην παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου, στην ανταπόκριση στην θεραπεία, καθώς και στο πότε πρέπει να μειωθεί και να διακοπεί η θεραπεία (De Vriese et al., 2017). Ένας χαμηλός ή μειούμενος τίτλος anti-PLA2R στον ορό, σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα αυτόματης και ολικής ύφεσης. (Jullien et al., 2017, Rodas et al., 2019).

Αντίστοιχα, ένας υψηλός τίτλος αντισωμάτων κατά τη διάγνωση ή ένας προοδευτικά αυξανόμενος, υπονοεί ότι τα κλινικά συμπτώματα θα συνεχίζουν να υφίστανται ή ακόμα και να επιδεινωθούν στο επόμενο διάστημα. Τα anti-PLA2R δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν δείκτης από μόνα τους, καθώς οι κλινικές παράμετροι όπως το επίπεδο της πρωτεϊνουρίας, η αλβουμίνη ορού και η νεφρική λειτουργία, πρέπει να επηρεάσουν την απόφαση για την θεραπευτική προσέγγιση.

Η παρουσία χρόνιων αλλοιώσεων στο δείγμα της βιοψίας (σπειραματοσκλήρυνση, διάμεση ίνωση, αγγειακή νόσος) σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση.

4.10 Σημασία της ύφεσης

Υποτροπή μετά από πλήρη ύφεση, συμβαίνει στο 25 με 40% των περιπτώσεων MN, χωρίς να μπορεί να προβλεφθεί το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί. Υποτροπή έχει αναφερθεί μέχρι και 20 έτη μετά την πρώτη ύφεση. Ωστόσο οι περισσότεροι ασθενείς με υποτροπή μετά από πλήρη

ύφεση, εμφανίζουν μόνο πρωτεϊνουρία μη-νεφρωσικού επιπέδου και θα διατηρήσουν σταθερή νεφρική λειτουργία με τη συντηρητική θεραπεία και μόνο (Ponticelli et al., 1992).

Αντίθετα το ποσοστό υποτροπής σε ασθενείς με μερική ύφεση φτάνει ακόμα και το 50%.

Η 10ετής νεφρική επιβίωση σε ασθενείς με ολική ύφεση είναι 100%, σε ασθενείς με μερική ύφεση φτάνει το 90% ενώ σε ασθενείς χωρίς ύφεση μόλις 45%. Ως ολική ύφεση ορίζεται η μείωση της πρωτεϊνουρίας σε κάτω από 0.3g/ημέρα, ενώ η μερική ύφεση ως η μείωση της πρωτεϊνουρίας σε λιγότερο από 3.5g/ημέρα και μείωση κατά 50% από την μεγαλύτερή τιμή της. Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η διάρκεια της ύφεσης, είτε αυτή είναι αυτόματη είτε μετά από θεραπευτική αγωγή, σχετίζεται στενά με το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα (Trojanov et al., 2004, Cattran et al., 2017).

4.11 Θεραπεία

Η συντηρητική θεραπεία της MN στοχεύει στον έλεγχο του οιδήματος, της υπέρτασης, της πρωτεϊνουρίας και της υπερλιπιδαιμίας, όπως στο νεφρωσικό σύνδρομο οποιασδήποτε αιτιολογίας. Για ασθενείς με πρωτεϊνουρία μεγαλύτερη από 1g/ημέρα ο στόχος της αρτηριακής πίεσης είναι 125/75mmHg. Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης, μειώνουν την πρωτεϊνουρία και καθυστερούν την πρόοδο της νεφρικής νόσου. Ακόμα και οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου για εξέλιξη της νόσου (πρωτεϊνουρία <4g/ημέρα), πρέπει να λαμβάνουν αναστολείς του άξονα, καθώς αυτά προσφέρουν επιπλέον νεφροπροστασία με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν μια δίαιτα χαμηλή σε νάτριο (1.5-2g/ημέρα) για να έχουν το μέγιστο αποτέλεσμα από την χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων.

Όταν η πρωτεϊνουρία είναι νεφρωσικού επιπέδου, υπάρχει σημαντική αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου ενώ συνήθως συνυπάρχει και υπερλιπιδαιμία (Lee et al., 2016). Αν και δεν έχει αποδειχθεί, προτείνεται η χορήγηση στατίνης με στόχο της μείωσης της LDL<100mg/dl.

Σε νεφρωσικό σύνδρομο που παραμένει, ειδικά σε έδαφος MN, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για θρομβοεμβολικά γεγονότα (Barbour et al., 2012). Η υποαλβουμιναιμία φαίνεται να αποτελεί πιο ισχυρό προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση θρομβοεμβολικών συμβαμάτων, σε σχέση με την πρωτεϊνουρία, και αυξάνεται δραματικά σε επίπεδα αλβουμίνης ορού <2.5g/dl (Lionaki et al., 2012). Τα θρομβοεμβολικά γεγονότα εμφανίζονται συνήθως μέσα στους πρώτους 6 μήνες από τη

διάγνωση, αλλά μπορεί να εμφανιστούν ακόμα και μέχρι τα 2 έτη. Η προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή, φαίνεται να βοηθά στην προστασία από θανάσιμα θρομβοεμβολικά επεισόδια σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο σε έδαφος MN, χωρίς επακόλουθη αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου (Sarasin & Schifferli, 1994).

Ως ανοσοκαταστολή έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα σχήματα που μπορούν να μειώσουν την πρωτεϊνουρία σε ασθενείς με MN.

Συγκεκριμένη ανοσοκατασταλτική αγωγή δεν πρέπει να χορηγείται, εκτός αν ο ασθενής παρουσιάζει επίμονη, νεφρωσικού επιπέδου πρωτεϊνουρία μεγαλύτερη των 4g/ημέρα και εφόσον η πρωτεϊνουρία δεν έχει μειωθεί πάνω από 50% από το baseline, μέσα σε 6 μήνες παρακολούθησης και ενώ χορηγείται η μέγιστη ανεκτή ανθυπερτασική και αντιπρωτεϊνουρική αγωγή.

Άλλα κριτήρια που απαιτούν ταχύτερη παρέμβαση με αγωγή, είναι η παρουσία σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή συμπτωμάτων, που σχετίζονται με το νεφρωσικό σύνδρομο, ή η αύξηση της τιμής κρεατινίνης πάνω από 30% μέσα σε 12 μήνες. Επίσης, πολύ υψηλά επίπεδά του anti-PLA2R στον ορό, μπορεί να σηματοδοτούν την ανάγκη ταχύτερης παρέμβασης (Kanigicherla et al., 2013).

4.11.1 Κορτικοστεροειδή

Τρεις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν κορτικοστεροειδή σε περιστατικά πρωτοπαθούς MN, δεν απέδειξαν μακροπρόθεσμο όφελος στην μείωση της πρωτεϊνουρίας, την πρόοδο της νόσου και την νεφρική λειτουργία (Cattran et al., 1989; Cameron et al., 1990).

Για αυτό η χρήση κορτικοστεροειδών σαν μονοθεραπεία για την MN δεν συνιστάται.

4.11.2 Αλκυλιωτικοί παράγοντες σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή

Σε ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο για πρόοδο της νόσου, έχει περιγραφεί όφελος με τη χορήγηση ώσεων μεθυπρεδνιζολόνης 1g ενδοφλέβια για 3 μέρες στην αρχή του που ακολουθείται με από του στόματος πρεδνιζόνη 0.5 mg/kg/d για 27 ημέρες. Αυτός ο κύκλος, γίνεται τον 1^ο, τον 3^ο και τον 5^ο μήνα της αγωγής. Τον 2^ο, 4^ο και 6^ο μήνα, στον ασθενή χορηγείται θεραπεία με p.os αλκυλιωτικό παράγοντά (κυκλοφωσφαμίδα ή χλωραμβουκίλη).

Ολική η μερική ύφεση έχει παρατηρηθεί στο 80% των ασθενών που ακολούθησαν αυτό το σχήμα, με καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στην οποία χορηγούταν μόνο υποστηρικτική θεραπεία. Λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε αυτή τη μελέτη, αν και το 30% των ασθενών, εμφάνισε υποτροπή μέσα σε 2 έτη (Ponticelli et al., 1995).

Επειδή τα αποτελέσματα στα σχήματα που χρησιμοποίησαν κυκλοφωσφαμίδη ήταν παρόμοια με αυτά που χρησιμοποίησαν χλωραμβουκίλη, προτιμάται η κυκλοφωσφαμίδη λόγω του καλύτερου προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου.

Συνοπτικά, η κυκλοφωσφαμίδη σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή, φαίνεται να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία νεφρωσικού επιπέδου που οφείλεται σε πρωτοπαθή MN, ειδικά αν συνοδεύεται από διατηρημένο GFR κατά την έναρξη της θεραπείας. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να είναι αποτελεσματικός ακόμα και σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, αλλά τα δεδομένα δεν είναι τόσο ενθαρρυντικά. Η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνεται ενώ η πιθανότητα οφέλους μειώνεται, ειδικά σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο (GFR <30 mL/min/1.73m²) (du Buof-Vereijken et al., 2004).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μακροχρόνιας χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης, περιλαμβάνουν αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, αναιμία, θρομβοπενία, ναυτία, εμέτους, στειρότητα και σε βάθος χρόνου κακοήθειες. Για αυτούς τους λόγους η χρήση αλκυλιωτικών παραγόντων πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο προόδου της νόσου ή με δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές του νεφρωσικού συνδρόμου.

4.11.3 Αναστολείς καλσινευρίνης

Μελέτες που χρησιμοποίησαν αναστολείς καλσινευρίνης(CNI), τη κυκλοσπορίνη και το tacrolimus, έδειξαν μείωση της πρωτεϊνουρίας. Αν και το ποσοστό υποτροπής είναι συχνό μετά από σύντομη διάρκεια θεραπείας (6-12 μήνες), η χορήγηση μικρής δόσης συντήρησης CNI για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μπορεί να διατηρήσει μερική ύφεση της νόσου. Καμία μελέτη που περιελάμβανε τα CNI, δεν έχει επιβεβαιώσει ότι η μείωση της πρωτεϊνουρίας, μειώνει την πρόοδο της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης τους, περιλαμβάνουν κυρίως την νεφροτοξικότητα, ειδικά αν η θεραπεία δεν ξεκινά με μικρότερη δόση μέχρι να επιτευχθούν τα επίπεδα του CNI στον ορό. Η πιθανότητα νεφροτοξικότητας των CNI

αυξάνεται όσο μειώνεται η νεφρική λειτουργία και όταν συνυπάρχει στοιχείο διάμεσης βλάβης στην βιοψία σε συνδυασμό με βλάβη της βασικής μεμβράνης.

4.11.4 Μυκοφαινολική Μοφετίλη

Μελέτες που χρησιμοποίησαν την μυκοφαινολική μοφετίλη (MMF) σε ασθενείς με MN, παρουσίασαν αντιφατικά αποτελέσματα. Σε μια από τις ενθαρρυντικές μελέτες, αν και η αρχική ανταπόκριση ήταν υψηλή (σε συνδυασμό με χορήγηση πρεδνιζόνης), η υποτροπή τους επόμενους μήνες αγγίζει το 50% (Dussol et al., 2008)

Σε σύγκριση με τη κυκλοφωσφαμίδη, το MMF δεν ανέδειξε καλύτερη ποσοστά αποτελεσματικότητας ή ανοχής του φαρμάκου. Επίσης η προσθήκη του MMF σε θεραπεία με CNI δεν βελτιώνει το ποσοστό των υποτροπών (Branten et al., 2007, Nikolopoulou et al., 2019).

4.11.5 Rituximab

Ένα ικανοποιητικό ποσοστό ύφεσης της τάξης του 60-70% σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Rituximab, οδήγησε στο σχεδιασμό τυχαιοποιημένης μελέτης για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου (Fervenza et al., 2008, Ruggenenti et al., 2012). Επίσης το Rituximab φάνηκε να οδηγεί σε μείωση των επιπέδων anti-PLA2R στον ορό, που αποτελεί θετικό προγνωστικό στοιχείο (Beck Jr et al., 2011).

Η πρώτη μελέτη που σύγκρινε την θεραπεία με rituximab σε συνδυασμό με την συντηρητική θεραπεία σε σχέση με την συντηρητική θεραπεία μόνο, δεν κατάφερε να αποδείξει την επίτευξη ύφεσης στους πρώτους 6 μήνες, αν και οδήγησε σε μείωση των anti-PLA2R στον ορό. Στο follow up ωστόσο, φάνηκε ότι είχε επιτευχθεί ύφεση μετά από 17 μήνες, στο 65% των ασθενών υπό αγωγή με rituximab, σε σχέση με το 34% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν μόνο με τα συντηρητικά μέτρα (Dahan et al., 2017).

Η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη για την πρωτοπαθή MN ήταν η μελέτη MENTOR (Membranous Nephropathy Trial of Rituximab), που σχεδιάστηκε για να ελέγξει την υπόθεση ότι το Rituximab δεν είναι κατώτερο της κυκλοσπορίνης στο να επιφέρει και να διατηρήσει ολική ή μερική ύφεση της πρωτεϊνουρίας (Fervenza et al., 2015, Fervenza et al., 2019). Το 60% των ασθενών στην ομάδα του Rituximab εμφάνισαν ολική ή μερική ύφεση στους 24 μήνες, σε αντίθεση με την ομάδα της κυκλοσπορίνης που εμφάνισε μόνο το 20%, αποδεικνύοντας την υπεροχή του rituximab σε αυτό το χρονικό πλαίσιο. Στους 12 μήνες είχε επιτευχθεί ύφεση στο

60% των ασθενών υπό Rituximab σε σχέση με το 52% ασθενών υπό κυκλοσπορίνη, αποδεικνύοντας την μη-κατωτερότητα του.

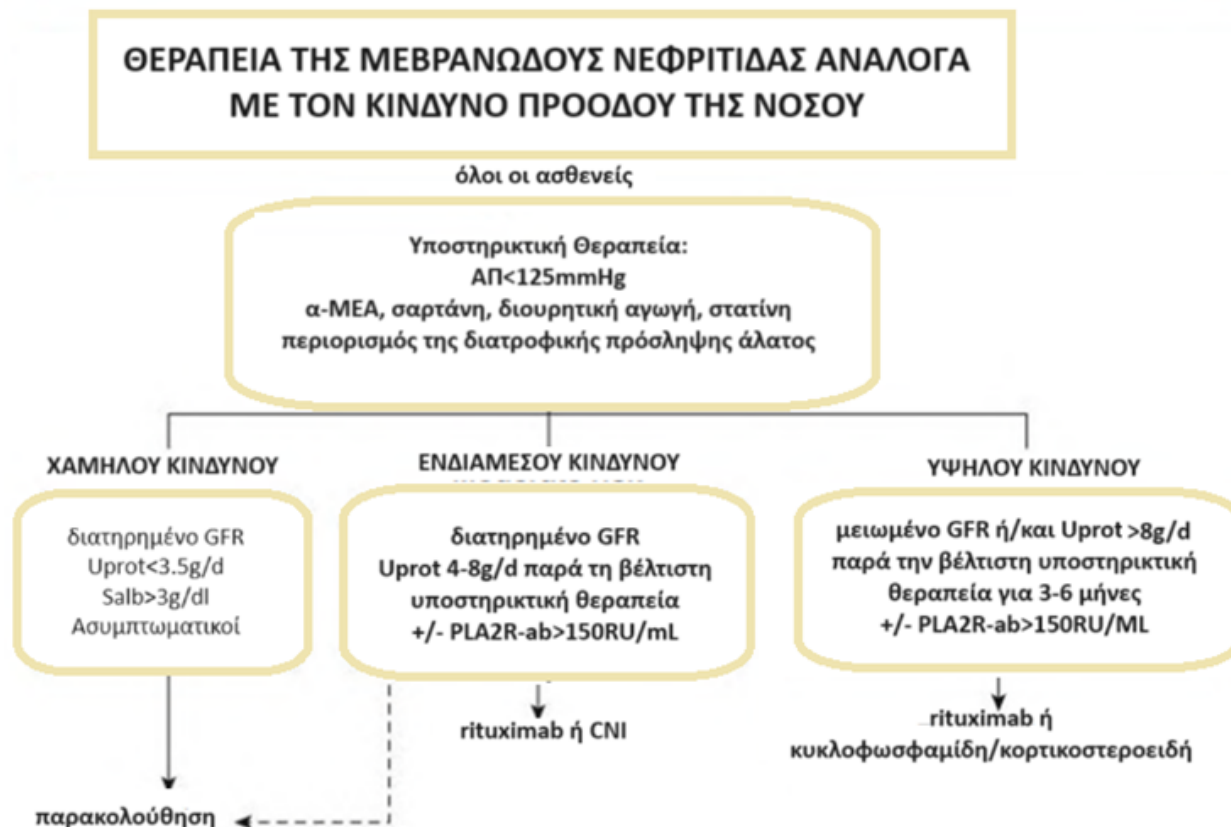
Συνοπτικά τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν ότι το Rituximab ήταν τουλάχιστον όσο αποτελεσματικό όσο και η κυκλοσπορίνη στην επίτευξη της ύφεσης, σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής, με καλή διατήρησή της κάθαρσης κρεατινίνης στους 12 μήνες και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.12 Θεραπευτικοί Στόχοι

Η επίτευξη είτε πλήρους είτε μερικής ύφεσης του νεφρωσικού συνδρόμου συνδέεται με την διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας και την καθυστέρηση της πρόοδου της νεφρικής νόσου σε ασθενείς με MN. Η υποστηρικτική θεραπεία πρέπει να χορηγείται σε όλους τα ασθενείς. Αυτή περιλαμβάνει διουρητικά, ανθυπερτασική αγωγή (αναστολείς του άξονα ΡΑΑ), αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες και τροποποίηση του τρόπου ζωής, με περιορισμό του άλατος και τη διακοπή του καπνίσματος.

Η απόφαση για την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, μπορεί να καθοδηγηθεί από την τη κατάταξη των ασθενών ανάλογα με τον κίνδυνο για πρόοδο σε ΧΝΝΤΣ. Αν και η παραμονή της πρωτεϊνουρίας θεωρείται ο κύριος παράγοντας που σχετίζεται με τη πρόοδο, η υποαλβουμιναιμία, θέτει τους ασθενείς σε κίνδυνο από επιπλοκές του νεφρωσικού συνδρόμου και πρέπει να συνυπολογίζεται για τη θεραπευτική προσέγγιση. Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζεται η θεραπευτική προσέγγιση ανάλογα με την πρωτεϊνουρία, την αλβουμίνη ορού και το επίπεδο των anti-PLA2R.

Σχήμα 4.1: Αλγόριθμος θεραπείας MN



Σε γενικές γραμμές προτείνεται εξάμηνη περίοδος παρακολούθησης υπό τη συντηρητική θεραπεία. Σε αυτή μπορεί να περιλαμβάνεται η χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε περίπτωση υποαλβουμιναιμίας με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο, όπως περιεγράφηκε παραπάνω. Σε ασθενείς με υψηλού βαθμού πρωτεϊνουρία (>8g/ημέρα), με συνοδό υποαλβουμιναιμία, και αυξημένα επίπεδα anti-PLA2R στον ορό, η έναρξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής μπορεί και να ξεκινά νωρίτερα.

Για ασθενείς ενδιάμεσου κίνδυνου προτείνεται η χορήγηση είτε rituximab, είτε CNI. Ο συνδυασμός αλκυλιωτικών παραγόντων και κορτικοστεροειδών, είναι αποτελεσματικός σε ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου. Ωστόσο αυτό το σχήμα συνδέεται με αυξημένη τοξικότητα.

Η μείωση των επιπέδων anti-PLA2R στον ορό, μπορεί να εμφανιστεί πριν την βελτίωση της πρωτεϊνουρίας και της αλβουμίνης ορού, με τις πρώτες κλινικές εκδηλώσεις βελτίωσης να εμφανιστούν 3 με 4 μήνες αργότερα. Στην περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάζει αντίσταση στην αγωγή ή εμφανίσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορεί να χορηγηθεί δεύτερο θεραπευτικό σχήμα. Ιδανικά, πρέπει να μεσολαβεί διάστημα 2-3 μηνών ανάμεσα στις θεραπείες ώστε να μπορεί το ανοσοποιητικό σύστημα να ανακάμψει.

Ασθενείς με σημαντικά μειωμένο $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.72m}^2$, είναι λιγότερο πιθανό να απαντήσουν στην ανοσοκατασταλτική αγωγή. Ειδικότερα, αν συνυπάρχουν ενδείξεις ίνωσης από την ιστοπαθολογική εικόνα στο δείγμα βιοψίας, η συντηρητική θεραπεία αποτελεί την καλύτερη επιλογή για αυτούς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Μεμβρανοϋπερπλαστικές Σπειραματονεφρίτιδες

5.4 Ορισμός και κατάταξη

Η Μεμβρανοϋπερπλαστική Σπειραματονεφρίτιδα (Membranoproliferative glomerulonephritis - MPGN) αποτελεί πρότυπο σπειραματικής βλάβης που προέρχεται από την υπενδοθηλιακή και μεσαγγειακή εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων ή και παραγόντων του συμπληρώματος και των προϊόντων τους, μαζί με υπερπλαστικές αλλοιώσεις στο σπείραμα. Αυτό το ιστολογικό πρότυπο δεν αποτελεί μια ενιαία νοσολογική οντότητα. Για αυτό συνήθως αναφέρεται, μαζί με την υποκείμενη αιτιολογική νόσο, όπως για παράδειγμα, σπειραματονεφρίτιδα διαμεσολαβούμενη από ανοσοσυμπλέγματα, σπειραματονεφρίτιδα με μονοκλωνική Ig και C3 σπειραματοπάθεια (Sethi et al., 2016).

Παλιότερα η MPGN κατατασσόταν σε τύπους ανάλογα τα δομικά χαρακτηριστικά. Η MPGN τύπου I χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεσαγγειακών και υποενδοθηλιακών εναποθέσεων, η τύπου II από μεσαγγειακή και ενδομεμβρανική παρουσία υπέρπυκνων εναποθέσεων και η τύπου III από την παρουσία υπενδοθηλιακών, διαμεμβρανικών, υποεπιθηλιακών εναποθέσεων. Ωστόσο, μερικές περιπτώσεις παρουσίαζαν τόσο ανοσοσυμπλέγματα όσο και παράγοντες του συμπληρώματος, ενώ άλλες μόνο παράγοντες του συμπληρώματος και συνεπώς προτάθηκε νέο σύστημα ταξινόμησης.

Η κατάταξη της Mayo Clinic για τις MPGN, τις διακρίνει βάσει των δυο γενικών παθογενετικών μηχανισμών, σε αυτές που παρουσιάζουν εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων ή μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών, με ή χωρίς την παρουσία του συμπληρώματος και σε αυτές που η εναπόθεση παραγόντων του συμπληρώματος οφείλεται σε δυσλειτουργία της οδού του συμπληρώματος.

Το πρότυπο βλάβης MPGN, με βλάβη δευτεροπαθή σε εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στο σπείραμα, μπορεί να οφείλεται σε κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα λόγω χρόνιας λοίμωξης ή συστηματικής αυτοάνοσης νόσου. Η MPGN με εναπόθεσή ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος μπορεί να παρατηρηθεί και στο πλαίσιο μονοκλωνικής γαμμαπάθειας.

Στο οπτικό μικροσκόπιο, η υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, φαίνεται στην αρχική φάση με διήθηση ουδετερόφιλων που ακολουθείται από μονοπύρρηνα φλεγμονώδη κύτταρα. Στην φάση της επούλωσης, τα τραυματισμένα μεσαγγειακά κύτταρα και το ενδοθήλιο παράγουν μεσαγγειακή θεμέλια ουσία. Ως αποτέλεσμα, παχύνεται η βασική μεμβράνη και τα σπειράματα παρουσιάζουν

λοβωτή εμφάνιση, τυπική της MPGN. Η διαμεσολαβούμενη από ανοσοσυμπλέγματα MPGN, διαφοροποιείται από την MPGN με μονοκλωνική εναπόθεση καθώς στη πρώτη οι εναποθέσεις στον ανοσοφθορισμό είναι πολυκλωνικές ενώ στη δεύτερη είναι μονοκλωνικές. Το C3 είναι επίσης συνήθως παρόν, υποδεικνύοντας την ενεργοποίηση της οδού του συμπληρώματος.

Η MPGN που διαμεσολαβείται από το συμπλήρωμα και οφείλεται σε διαταραχή της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, είναι πιο σπάνια από την διαμεσολαβούμενη από ανοσοσυμπλέγματα MPGN.

Επίσης υπάρχει παθογενετικός μηχανισμός στον οποίο ανευρίσκεται πρότυπο βλάβης MPGN ιστολογικά, χωρίς την παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων ή την εναπόθεση συμπληρώματος. Συνήθως σχετίζεται με χρόνια θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια ή χρόνια ενδοθηλιακή βλάβη.

5.5 Επιδημιολογία

Η MPGN εντοπίζεται όλο και σπανιότερα σε χώρες του αναπτυγμένου κόσμου, πιθανώς λόγω εξάλειψης των λοιμωδών νόσων, αλλά παραμένει συχνή σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο και χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό status στην Νότια Αμερική, Ασία και Αφρική. Η επίπτωση της στις χώρες του αναπτυγμένου κόσμου είναι λιγότερο από 1-2 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος (McGrogan, Franssen, & de Vries, 2011). Μόνο στο 4-5% των δειγμάτων βιοψίας νεφρού με MPGN, η υποκείμενη πάθηση είναι C3 σπειραματοπάθεια.

5.6 Κλινική εκδήλωση και Ιστοπαθολογία

5.6.1 Σχετιζόμενη με λοιμώξεις

Χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις όπως αυτές από τους ιούς της ηπατίτιδας C και της ηπατίτιδας B, αποτελούν συχνά αίτια MPGN διαμεσολαβούμενης από ανοσοσυμπλέγματα (κρυοσφαιρινικές σπειραματονεφρίτιδες). Σπάνια, η MPGN μπορεί να εντοπισθεί σε ασθενείς με οξεία λοίμωξη από hantavirus (Rennke, 1995, Johnson et al., 1993, Mustonen et al., 2001).

Χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν MPGN λόγω συνεχούς αντιγοναιμίας, όπως για παράδειγμα λοιμώξεις από σταφυλόκοκκους, μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, στρεπτόκοκκους και άλλα (Marini et al., 1976; Okada et al., 2016).

5.6.2 Σχετιζόμενες με αυτοανοσία

Η MPGN συναντάται συχνά σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ), ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, νόσους του συνδετικού ιστού και στη νόσο Graves. Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και σπειραματονεφρίτιδα, εμφανίζουν τύπου ΙΙ μονοκλωνική κρυσφαιριναιμία και χαμηλά επίπεδα C4. Αποτελεί ένα από τα συχνά αίτια κρυσφαιριναιμίας μη οφειλόμενης στον HCV (Zand et al., 2014, Cortez et al., 1995, Maripuri et al., 2009, Anand et al., 2015). Στον ανοσοφθορισμό έχουμε το λεγόμενο full house πρότυπο με θετική χρώση για IgG, IgA, IgM, C1q, C3, κ και λ αλύσους που ανευρίσκονται συχνά, ειδικά σε έδαφος ΣΕΛ.

5.6.3 Σχετιζόμενη με μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη

Στις μονοκλωνικές γαμμαπάθειες περιλαμβάνονται οι διαταραχές κατά τις οποίες Β λεμφοκύτταρα ή πλασματοκύτταρα, εκκρίνουν μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη. Στους περισσότερους ασθενείς με MPGN που οφείλεται σε αυτή τη διαταραχή, δεν είναι δυνατή απομόνωση μονοκλωνικής σφαιρίνης στον ορό ή στα ούρα με την κλασική ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση ενώ απουσιάζουν κακοήγη αιματολογικά νοσήματα όπως λέμφωμα, πολλαπλό μυέλωμα και μακροσφαιριναιμία Waldenstrom.

Σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιείται ο όρος μονοκλωνική γαμμαπάθεια νεφρικής σημασίας (monoclonal gammopathy of renal significance -MGRS) (Sethi et al., 2011, Nasr et al., 2009, Leung et al., 2012).

Στη βιοψία νεφρού, η σπειραματική εναπόθεση μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης οδηγεί συνήθως σε πρότυπο MPGN. Ο ανοσοφθορισμός είναι καίριας σημασίας για τη διάγνωση και αναδεικνύει μεσαγγειακή και ενδοτοιχωματική εναπόθεση μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών, πιο συχνά IgG. Κάποιες φορές μπορεί να ανευρίσκεται μεμονωμένη εναπόθεση ελαφρών αλύσων.

Όλοι οι ασθενείς με MPGN που σχετίζεται με μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη πρέπει να ελέγχονται για υποκείμενες πλασματοκυτταρικές ή β-λεμφοκυτταρικές δυσκρασίες.

Η MPGN με μεμονωμένη εναπόθεση C3 μερικές φορές εντοπίζεται σε έδαφος μονοκλωνικής γαμμαπάθειας. Ο ανοσοφθορισμός με ειδικές τεχνικές μπορεί να αποκαλύψει εναπόθεση μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης που αντιστοιχεί στην μονοκλωνική πρωτεΐνη που απομονώνεται και στον ορό. Είναι σημαντικό αυτές οι περιπτώσεις να μην λαμβάνουν λανθασμένα τη διάγνωση της C3 σπειραματονεφρίτιδας, καθώς σχετίζονται με πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και λεμφώματα.

5.6.4 MPGN διαμεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα

Η MPGN διαμεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα είναι το πιο κοινό ιστολογικό πρότυπο που ανευρίσκεται στην C3 σπειραματοπάθεια. Αναφέρεται αναλυτικότερα παρακάτω.

5.6.5 MPGN χωρίς εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης ή συμπληρώματος

Σπειράματα με μεμβρανοϋπερπλαστικές αλλοιώσεις χωρίς την εναπόθεση ανοσοσφαιρινών ή παραγόντων του συμπληρώματος, μπορεί να ανευρίσκονται στην θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

5.6.6 Σπάνια αίτια MPGN

Άλλα σπάνια αίτια MPGN περιλάβουν την MPGN σχετιζόμενη με κρυοϊνωδογόνο (Cryofibrinogen-related MPGN), την C4 σπειραματοπάθεια και την σπειραματοπάθεια κολλαγόνου τύπου III (Collagen type III glomerulopathy).

5.7 Κλινικοεργαστηριακός Έλεγχος

Ο έλεγχος των ασθενών με MPGN, πρέπει να γίνεται με βάση την αιτία που υποψιαζόμαστε, τις κλινικές εκδηλώσεις και τα ευρήματα στη βιοψία. Το χαμηλό C3 και C4 στον ορό, είναι τυπικά της ενεργοποίησης της κλασικής οδού το συμπληρώματος, όπως στην σπειραματονεφρίτιδα διαμεσολαβούμενη από ανοσοσυμπλέγματα. Χαμηλό C3 με φυσιολογικό C4 υποδεικνύει ανωμαλίες στην εναλλακτική οδό. Αυτά τα ευρήματα σε συνδυασμό με την ιστολογική εικόνα βοηθούν στην περαιτέρω διερεύνηση.

5.8 Θεραπεία

Η θεραπεία πρέπει να σχεδιάζεται με βάση την υποκείμενη πάθηση.

Η θεραπεία της σχετιζόμενης με μονοκλωνική σφαιρίνη MPGN είναι περιπλοκή και εξαρτάται από τον τύπο της ανοσοσφαιρίνης. Σε ασθενείς με IgM χρησιμοποιούνται τα σχήματα θεραπειών που χρησιμοποιούνται στην μακροσφαιριναιμία Waldenstrom με Rituximab. Πιο εντατικά σχήματα περιλαμβάνουν bendamustine με Rituximab ή bortezomib και Rituximab με ή χωρίς δεξαμεθαζόνη.

Για ασθενείς με μη-IgM μονοκλωνικές πρωτεΐνες χορηγείται συντηρητική και ανοσοκατασταλτική αγωγή με κορτικοστεροειδή (μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με αλκυλιωτικό παράγοντα), θαλιδομίδη και μυκοφαινολική μοφετίλη. Εναλλακτικά, νέες αναφορές δείχνουν ότι η αντιμετώπιση με σχήματα Rituximab-bortezomib-δεξαμεθαζόνη, κυκλοφωσφαμίδη-bortezomib-δεξαμεθαζόνη, όπως χρησιμοποιούνται και στο μυέλωμα, οδηγούν σε μερική ή ολική ύφεση της πρωτεϊνουρίας (Gumber et al., 2018, Guiard et al., 2011, Zand et al., 2021).

Δεν υπάρχει ισχυρή ένδειξη για την θεραπεία των ασθενών με ιδιοπαθή MPGN σύμφωνα με τα κριτήρια KDIGO 2021. Τα κορτικοστεροειδή έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά. Κυττοτοξικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς εντυπωσιακά αποτελέσματα και με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι αναστολείς καλσινευρίνης, έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης σε μελέτες που έδειξαν μείωση της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με ιδιοπαθή MPGN. Τα δεδομένα για τη χρήση MMF είναι περιορισμένα.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO 2021 αναγνωρίζουν δυσκολία στην ερμηνεία των δεδομένων, καθώς στις μελέτες που έγιναν πριν την έναρξη χορήγησης αναστολέων του άξονα PAA, το στατιστικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να αξιολογηθεί. Το πιο σημαντικό εμπόδιο σε αυτές τις μελέτες είναι ο σαφής καθορισμός του υποκείμενου παθογενετικού μηχανισμού που οδήγησε στην MPGN. Η πραγματικά ιδιοπαθής MPGN είναι σπανιότατη πάθηση στους ενήλικες. Συνεπώς και τα κριτήρια KDIGO για την πρωτοπαθή MPGN βασίζονται σε χαμηλής ποιότητας δεδομένα, στην κλινική εμπειρία και στην γνώμη ειδικών.

Οι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, χωρίς ενεργό ίζημα ούρων, χωρίς πρωτεϊνουρία νεφρωσικού επιπέδου, αντιμετωπίζονται με τα συντηρητικά μετρά και γίνεται σύσταση για τακτικό follow-up.

Σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο και διατηρημένη νεφρική λειτουργία, μπορούν να αντιμετωπιστούν με την θεραπεία που χορηγείται στην πρωτοπαθή FSGS, με πρεδνιζόνη

1mg/kg/ημέρα (μέγιστη δόση 60-80) για 12 με 16 εβδομάδες και αν ο ασθενής ανταποκριθεί, να προχωρήσει σε σταδιακό tapering με θεραπεία κάθε 2^η μέρα για 6 με 9 μήνες. Αν δεν σημειωθεί 30% μείωση της πρωτεϊνουρίας μετά από 12-16 εβδομάδες η πρεδνιζόνη διακόπτεται. Οι αναστολείς καλσινευρίνης μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς που δεν απαντούν στα κορτικοστεροειδή, ή σε ασθενείς που δεν τα ανέχονται.

Ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (eGFR<60ml/min/1.73m²), με ή χωρίς νεφρωσικό σύνδρομο, αλλά χωρίς παρουσία μηνοειδών σχηματισμών ή έντονης διάμεσης ίνωσης στην βιοψία νεφρού, και ενεργό ίζημα ούρων (>10 δύσμορφα ερυθρά κοπ) μπορούν να λάβουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Για ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν αυτή τη μεγάλη δόση κορτικοστεροειδή, η θεραπεία με MMF (σε συνδυασμό ή όχι με μικρή δόση πρεδνιζόνης (10mg/ημέρα) για 6 με 12 μήνες, αποτελεί εναλλακτική λύση. Αν δεν υπάρξει βελτίωση του eGFR, της πρωτεϊνουρίας ή της αιματοουρίας σε 6-12 μήνες, πρέπει να τεθεί το ενδεχόμενο επανάληψης της βιοψίας νεφρού για να επαναπροσδιοριστεί η ενεργότητα και η χρονιότητα της νόσου.

Αν η επαναληπτική βιοψία δείξει κυρίως χρόνιες βλάβες χωρίς μεσαγγειακή υπερπλασία ή ενδοτριχοειδική υπερπλασία, δεν χορηγείται επιπλέον ανοσοκατασταλτική αγωγή. Αν δείξει στοιχεία ενεργού σπειραματονεφρίτιδας, προτείνεται η χορήγηση σχήματος Rituximab (1g την 1^η και τη 15^η μέρα) ή κυκλοφωσφαμίδης 2mg/kg/ημέρα για 3 με 6 μήνες. Οι ασθενείς που δεν απαντούν ούτε σε αυτή τη θεραπεία, θεωρούνται ανθεκτικοί και συνίσταται η διακοπή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, η συνέχιση της συντηρητικής θεραπείας και η παραπομπή για μεταμόσχευση νεφρού.

Οι ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη νόσο και παρουσία μηνοειδών σχηματισμών, θεραπεύονται με ώσεις κορτιζόνης που ακολουθείται από κορτικοστεροειδή p.o. και κυκλοφωσφαμίδη.

Ασθενείς με eGFR<30ml/min/1.73m² και σοβαρή διάμεση ίνωση, είναι απίθανο να ωφεληθούν από την ανοσοκατασταλτική αγωγή.

5.9 Κρυοσφαιριναιμική σπειραματονεφρίτιδα

Οι κρυοσφαιρίνες είναι ανοσοσφαιρίνες που καθιζάνουν σε χαμηλές θερμοκρασίες και διαλύονται όταν ξαναζεσταθούν. Συνήθως εντοπίζονται σε έδαφος λοιμώξεων, αυτοάνοσων νοσημάτων,

μονοκλωνικής γαμμαπάθειας αλλά σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να είναι και ιδιοπαθείς. Όλα τα παραπάνω αίτια μπορούν να παρουσιάσουν με MPGN με ενδοθηλιακές εναποθέσεις που σχετίζονται με κρυσφαιρίνες.

Οι κρυσφαιρίνες κατατάσσονται σε 3 τύπους. Η τύπου I κρυσφαιριναιμία χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης, κυρίως ως αποτέλεσμα αιματολογικής κακοήθειας. Σε απουσία κακοήθειας, τίθεται η διάγνωση MGRS. Η κρυσφαιρίνες είναι συνήθως IgM ή IgG, αλλά μπορεί να είναι επίσης IgA ή ελαφρές αλυσυοί.

Στην τύπου II μικτή κρυσφαιριναιμία, υπάρχει μίξη μονοκλωνικής IgM με ρευματοειδή παράγοντα έναντι της πολυκλωνικής IgG. Πιο συχνά προκαλείται από χρόνιες λοιμώξεις, κυρίως HCV και σπανιότερα HBV και HIV. Επίσης μπορεί να υπάρχει σε υπόβαθρο αυτοάνοσου νοσήματος(κυρίως στο σύνδρομο Sjögren).

Στην τύπου III μικτή κρυσφαιριναιμία, υπάρχουν πολυκλωνικές IgG και IgM. Πιο συχνά ανευρίσκεται σε ασθενείς με λοίμωξη HCV, σε χρόνια φλεγμονώδη και αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, Sjögren) και σε λεμφοϋπερπλαστικές κακοήθειες.

Το σύνδρομο της κρυσφαιριναιμίας εκδηλώνεται με την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στα τριχοειδή και μικρά αρτηριόλια και κάποιος φορές σε μικρές αρτηρίες. Οι πιο πολλές περιπτώσεις συνδέονται με τη λοίμωξη από HCV, όπου τα ανοσοσυμπλέγματα αποτελούνται από HCV, anti-HCV IgG και μονοκλωνική IgM anti-IgG (τύπου II μικτή κρυσφαιριναιμία).

Η κλινική εκδήλωση, περιλαμβάνει αδυναμία, ψηλαφητό μη πορφυρικό εξάνθημα, συμμετρική αρθραλγία, περιφερική νευροπάθεια και νεφρική συμμετοχή. Άλλες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν τη νέκρωση ιστών, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονικά διηθήματα, και μεσεντέριο ισχαιμία.

Αντιθέτως οι ασθενείς με κρυσφαιριναιμία τύπου I είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Η νεφρική προσβολή αφορά το 20-60% των ασθενών και κυμαίνεται από μικροσκοπική αιματοουρία έως νεφρωσικό σύνδρομο.

Από τα εργαστηριακά ευρήματα έχουμε χαμηλό C4 με φυσιολογικό ή ήπια μειωμένο C3 και θετικό ρευματοειδή παράγοντα. Στο 40% των ασθενών με μικτή κρυσφαιριναιμία τύπου II ή τύπου III κρυσφαιρίνες δεν ανιχνεύονται στον ορό.

Στη βιοψία νεφρού, συνήθως ανευρίσκεται πρότυπο MPGN στο 80% των ασθενών. Στο οπτικό μικροσκόπιο τα ευρήματα που παραπέμπουν σε κρυοσφαιριναιμική MPGN είναι ο μεγαλύτερος αριθμός μακροφάγων σε σχέση με τις υπόλοιπες υπερπλαστικές σπειραματονεφρίτιδες και η παρουσία θρόμβων που σχηματίζονται από κρυοσφαιρίνες που έχουν καθιζάνει. Στον ανοσοφθορισμό υπάρχει διάχυτη εναπόθεση IgM στις τριχοειδικές αγκύλες και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φαίνονται υποενδοθηλιακές εναποθέσεις, με το χαρακτηριστικό πρότυπο δακτυλικού αποτυπώματος.

Οι ασθενείς με μικτή κρυοσφαιριναιμία και ηπία νόσο, τυπικά δεν χρήζουν ανοσοκατασταλτικής αγωγής αλλά θεραπεία της υποκείμενης νόσου. Ωστόσο ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη και απειλητική κρυοσφαιριναιμία όπως για παράδειγμα ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, σοβαρή περιφερική ισχαιμία, γαστρεντερική αγγειίτιδα, αγγειίτιδα του ΚΝΣ και καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να θεραπεύονται με ανοσοκατασταλτικά ανεξαρτήτου της αίτιας της κρυοσφαιριναιμίας. Αν η νόσος είναι απειλητική για τη ζωή, στην ανοσοκατασταλτική αγωγή προστίθεται και θεραπευτική πλασμαφαίρεση (Fervenza et al., 2020).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: C3 Σπειραματοπάθεια και Νόσος Πυκνών Εναποθέσεων

Οι σπειραματοπάθειες που σχετίζονται με την εναπόθεση του C3 κλάσματος του συμπληρώματος, χαρακτηρίζονται από την ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού. Οι C3 σπειραματοπάθειες περιλαμβάνουν την νόσο πυκνών εναποθέσεων (Dense Deposit Disease-DDD) και τη C3 σπειραματονεφρίτιδα (C3 Glomerulonephritis - C3GN). Η εναλλακτική οδός του συμπληρώματος ενεργοποιείται μέσω της C3 κονβερτάσης, που σχηματίζεται στην κυκλοφορία και οδηγεί στη διάσπαση του C3 σε C3a και C3b. Στη συνέχεια διασπάται το C5, σε C5a και C5b, σχηματίζοντας το τελικό σύμπλοκο βλάβης (C5b9).

Η παρατεταμένη ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, οφείλεται είτε σε αυτοαντισώματα κατά της C3 κονβερτάσης (νεφριτογόνος παράγοντας C3NeF) είτε στον παράγοντα H (CFH) που συμμετέχει στην αδρανοποίηση του C3b.

Η σύνδεση του C3NeF με την C3 κονβερτάση, εμποδίζει την δράση των αδρανοποιητών του ενζύμου και οδηγεί στη παρατεταμένη ενεργοποίηση του και στην εναπόθεση των παραπάνω συστατικών μεσαγγειακά και υπενδοθηλιακά στο σπείραμα. Ο CFH ρυθμίζει την αδρανοποίηση του C3b, με αποτέλεσμα την αδυναμία παραγωγής του, είτε λόγω συγγενούς έλλειψης, είτε λόγω γονιδιακών μεταλλάξεων.

Η DDD, είναι αποτέλεσμα της μη αναστολής της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος στην κυκλοφορία, και σχετίζεται με φυσιολογική δραστηριότητα του CFH. Η απουσία πυκνών εναποθέσεων σχετίζεται συχνότερα με δυσλειτουργία του ελέγχου ενεργοποίησής της εναλλακτικής οδού στο σπείραμα.

6.4 Κλινική εκδήλωση

Στην DDD κατά τη διάγνωση, σχεδόν όλοι οι ασθενείς παρουσιάζουν πρωτεϊνουρία και συνήθως αιματουρία. Πρωτεϊνουρία νεφρωσικού επιπέδου παρουσιάζεται στα 2/3 των ασθενών (Meri et al., 1992). Πολλοί ασθενείς εμφανίζονται με οξύ νεφριτιδικό σύνδρομο. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθεί με οξεία νεφρική βλάβη. Η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία είναι συχνή κατά τη διάγνωση ιδιαίτερα σε ενήλικες. Η υπέρταση είναι επίσης συχνή τόσο κατά τη διάγνωση

όσο και στο follow up. Στους μίσους περίπου ασθενείς, η κλινική εκδήλωση της DDD ακολουθεί κάποια οξεία λοίμωξη.

Οι ασθενείς με DDD μπορεί να εμφανίσουν ντρούζεν στον βυθό του οφθαλμού. Πρόκειται για λιποπρωτεϊνικές εναποθέσεις που περιλαμβάνουν στοιχεία του συμπληρώματος (Savige et al., 2016). Λίγοι ασθενείς με DDD έχουν επίκτητη μυϊκή λιποδυστροφία, μια κατάσταση κατά την οποία διαπιστώνεται απώλεια λιπώδους ιστού από το πρόσωπο, τα άκρα και τον κορμό.

Το 50% των ασθενών με DDD εμφανίζουν ΧΝΝΤΣ μέσα σε 10 χρόνια από τη διάγνωση.

Η C3GN αναγνωρίστηκε ως ξεχωριστή οντότητα πρόσφατα, οπότε και οι κλινικές εκδηλώσεις δεν είναι τόσο καλά ορισμένες. Σε μια γαλλική έρευνα, το 27% των ασθενών παρουσιάζουν νεφρωσικό σύνδρομο, τα 2/3 παρουσιάζουν μικροσκοπική αιματουρία και το 1/3 παρουσιάζει υπέρταση κατά τη διάγνωση. Σε αυτή τη σειρά, οι ασθενείς έχουν παρόμοιο κίνδυνο προόδου σε ΧΝΝΤΣ, με τους ασθενείς με DDD (Servais et al., 2012).

Η CFHR5 νεφροπάθεια είναι μια μορφή τη C3GN που οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη 5 του παράγοντα CFH και απαντάται κυρίως σε Κύπριους ασθενείς. Το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό σε νέους ασθενείς είναι η μικροσκοπική αιματουρία, η οποία είναι παρούσα στο 90%. Η πρωτεϊνουρία και η επιδεινωμένη νεφρική λειτουργία γίνεται πιο συχνή, με την πάροδο της ηλικίας.

6.5 Εργαστηριακά ευρήματα

Χαμηλά επίπεδα C3 στον ορό ανευρίσκονται στο 80 % των ασθενών με DDD και στο 50% των ασθενών με C3GN. Στην C3GN το C3 είναι συνήθως φυσιολογικό. Επίσης τα στοιχεία της κλασικής οδού του συμπληρώματος C1q και C4 είναι συνήθως φυσιολογικά. Οι περισσότεροι ασθενείς με DDD, έχουν θετικό C3NeF στον ορό.

6.6 Ιστοπαθολογία

Το χαρακτηριστικό της C3 σπειραματοπάθειας, είναι η παρουσία C3 (που συνήθως ανευρίσκεται με αντίσωμα για το C3) στο σπείραμα, κατά τον ανοσοφθορισμό. Στις περισσότερες περιπτώσεις το C3 ανευρίσκεται στο τοίχωμα των τριχοειδών και στο μεσάγγειο. Σε μερικές περιπτώσεις,

κυρίως στην DDD, το C3 μπορεί να ανευρεθεί και στην κάψα του Bowman ή στη σωληναριακή βασική μεμβράνη.

Στο οπτικό μικροσκόπιο, οι βλάβες ποικίλουν. Και στις δύο, διακρίνονται μεμβρανοϋπερπλαστικές αλλαγές, αύξηση της μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας και υπερπλασία. Συνεπώς εντοπίζεται πάχυνση των τοιχωμάτων των τριχοειδών και εικόνα διπλής παρυφής. Σε ασθενείς με C3GN, το 71% παρουσιάζει μεμβρανοϋπερπλαστικό πρότυπο. Άλλες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθούν με μεσαγγειακό υπερπλαστικό πρότυπο και ενδοτριχοειδική υπερπλασία, ως αποτέλεσμα της διήθησής από μακροφάγα και ουδετερόφιλα. Κάποιες φορές η ενδοτριχοειδική υπερπλασία μπορεί να επηρεάσει όλα τα σπειράματα, δίνοντας της εικόνα διάχυτης ενδοτριχοειδικής υπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας που τυπικά ανευρίσκεται σε ασθενείς με μεταλοιμώδη σπειραματονεφρίτιδα.

Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, η C3 σπειραματοπάθεια μπορεί να εμφανίζεται διαφορετικές εικόνες, ωστόσο το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο είναι και αυτό που μπορεί να θέσει και την διάγνωση. Εξ ορισμού η DDD παρουσιάζει ομοιογενείς υπέρπυκνες εναποθέσεις που δίνουν την εντύπωση ταινίας, οι οποίες καταλαμβάνουν την σπειραματική βασική μεμβράνη. Μερικές φορές αυτές οι αλλαγές μπορεί να είναι τμηματικές μέσα στο σπείραμα, καθιστώντας δύσκολη τη διάγνωση. Στην C3GN παρατηρούνται διάσπαρτες ακανόνιστες μεσαγγειακές, ενδομεμβρανικές ή υπενδοθηλιακές εναποθέσεις ασθενέστερης ηλεκτρονικής πυκνότητας.

Κάποιες φορές η διάγνωση της C3 σπειραματονεφρίτιδας δεν είναι τόσο ξεκάθαρη, ειδικά αν δεν είναι μεμονωμένη η εναπόθεση C3 με την τυπική εμφάνιση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Σε ασθενείς που εμφανιζόταν την τυπική εικόνα της DDD ή C3GN, αλλά με παρουσία μικρής προσότητας ανοσοσφαιρίνη στα σπειράματα, μπορεί να είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση. Το πιο σημαντικό κριτήριο είναι η παρουσία C3 χρώσης με ένταση τουλάχιστον κατά 2 βαθμούς μεγαλύτερη από οποιοδήποτε άλλο στοιχείο ανευρίσκεται στον ανοσοφθορισμό. Αυτό αναφέρεται σαν σπειραματονεφρίτιδα με κυρίαρχη C3 χρώση.

6.7 Θεραπεία

Η βέλτιστη θεραπεία για το C3 σπειραματοπάθεια παραμένει μη καθορισμένη. Επιπλέον σε πολλές μελέτες η DDD περιλαμβανόταν στις MPGN. Η θεραπεία περιλαμβάνει αναστολείς του

άξονα PAA, κορτικοστεροειδή και αλλά ανοσοκατασταλτικά, αντιπηκτικά και πλασμαφαίρεση. Σε διάφορες μελέτες το MMF, φαίνεται να είναι αποτελεσματικό στην C3GN. Οι ασθενείς με νεφριτογόνο παράγοντα, είναι πιο πιθανό να απαντήσουν στην ανοσοκαταστολή σε σχέση με τους ασθενείς εμφανίζουν γενετικά αίτια δυσλειτουργίας του συμπληρώματος. Τα KDIGO, προτείνουν την βέλτιστη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία πάνω από 500mg/ημέρα. Αν εντοπίζεται φλεγμονή στο δείγμα της βιοψίας ή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, πρέπει να χορηγείται πρεδνιζόνη ή MMF. Σε σοβαρή νόσο με πρωτεϊνουρία πάνω από 2g/ημέρα και προοδευτική αύξηση της κρεατινίνης, τα KDIGO, προτείνουν την χρήση ώσεων μεθυλπρεδνιζολόνης (Goodship et al., 2017).

Σε μερικές περιπτώσεις C3 σπειραματοπάθειας, υπάρχει εναπόθεση C3 που οδηγεί στην ενεργοποίηση του C5. Έτσι έχει προταθεί η χρήση anti-C5 αντισώματος eculizumab ως θεραπευτική επιλογή (Bomback et al., 2012, Ruggenti et al., 2019). Μετά τη χορήγηση eculizumab κάποιοι ασθενείς παρουσίασαν κλινική βελτίωση με υποχώρηση τα φλεγμονής σε επαναληπτική βιοψία. Οι ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη νόσο και μηννοειδείς σχηματισμούς, είναι πιο πιθανό να απαντήσουν στο eculizumab. Ωστόσο το KDIGO, αναφέρουν ότι τα δεδομένα δεν επαρκούν για χορηγηθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί μια λογική επιλογή, δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς είναι παιδιά. Ωστόσο η επανεμφάνιση της νόσου παρατηρείται στην πλειονότητα των ασθενών, με το ποσοστό υποτροπής της νόσου στο μόσχευμα να είναι από τα υψηλότερα μεταξύ των πρωτοπαθών σπειραματονεφρίτιδων (Regunathan-Shenk et al., 2019, Ham et al., 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: IGA Νεφροπάθεια

Η νεφροπάθεια IgA (IgAN) αποτελεί μεσαγγειοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα που χαρακτηρίζεται από διάχυτη μεσαγγειακή εναπόθεση της IgA. Η IgAN, είναι μοναδική αναμεσα στην σπειραματοπάθειες, καθώς διακρίνεται από την παρουσία θετικών στον ανοσοφθορισμό εναποθέσεων ,ενώ δεν έχει κάποιο χαρακτηριστικό ιστοπαθολογικό εύρημα στο οπτικό μικροσκόπιο. Η IgAN αποτελεί το πιο συχνό πρότυπο σπειραματικής βλάβης στον δυτικό κόσμο. Είναι πιθανό η IgAN να μην αποτελεί μια συγκεκριμένη οντότητα αλλά να είναι απάντηση σε διαφόρους μηχανισμούς βλάβης.

7.4 Αιτιολογία και παθογένεση

Ο μηχανισμός παθογένεσης της νόσου δεν είναι γνωστός, αλλά σχετίζεται με το μόριο της IgA1 ανοσοσφαιρίνης. Στον ανθρώπινο οργανισμό εντοπίζονται 2 τύποι της IgA, η IgA1 και η IgA2. Τα πλασματοκύτταρα των βλεννογόνων του γαστρεντερικού και του αναπνευστικού παράγουν και τους 2 τύπους, ενώ τα πλασματοκύτταρα του μυελού των οστών παράγουν μόνο την IgA1. Η IgA1 που βρίσκεται στην κυκλοφορία φυσιολογικά, είναι αυτή που παράγεται από τον μυελό των οστών, είναι μονομερής και απομακρύνεται από τη κυκλοφορία στο ήπαρ.

Στην IgAN, το μόριο της IgA που ανευρίσκεται στο μεσάγγειο του σπειράματος είναι η πολυμερής IgA1. Η κλινική συσχέτιση της εμφάνισης της IgAN μετά από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, υποδηλώνει την συμμετοχή των βλεννογόνων που μπορεί να αποτελούν σημεία εισόδου αντιγόνων και την μη φυσιολογική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η παραγωγή της πολυμερικής IgA1 γίνεται από πλασματοκύτταρα των βλεννογόνων του αναπνευστικού ή του γαστρεντερικού βλεννογόνου, είτε από πλασματοκύτταρα που έχουν μετακινηθεί στο μυελό των οστών (Suzuki et al., 2008).

Η δημιουργία της πολυμερικής IgA1 οφείλεται κυρίως στην παθολογική γαλακτοζυλίωση αμινοξέων στην περιοχή τη ζώνης μεταβλητότητας του μορίου της IgA. Η παθολογική γαλακτοζυλίωση οφείλεται στην μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου β1,2-γαλακτοζυλ-τρανσφεράση των λευκοκυττάρων.

Η υπογαλακτοζυλιωμένη IgA1(galactose-deficient IgA1-gd-IgA1) ανοσοσφαιρίνη οδηγεί στην σύνδεση της με άλλες IgG ή IgA ανοσοσφαιρίνες και τη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων. Η εναπόθεση της πολυμερικής IgA1 στο μεσάγγειο οφείλεται στην ύπαρξη υποδοχέα με υψηλή

συγγένεια για την gd-IgA1, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και την μεσαγγειακή υπερπλασία (Suzuki et al., 2009).

Η παρουσία του C3 στις ανοσοεναποθέσεις στο νεφρικό ιστό, χωρίς την παρουσία IgG και C1q κλάσματος, κατοπτρίζει την ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος. Ωστόσο φαίνεται να συμμετέχει και η οδός της λεκτίνης. Η ενεργοποίηση της C3 κονβερτάσης οδηγεί στην παραγωγή των κλασμάτων C3a και C3b και στη συνέχεια του C5a και του C5b. Το C3a έχει σημαντικές χημειοτακτικές ιδιότητες και προσελκύει φλεγμονώδη κύτταρα, με αποτέλεσμα την παραγωγή κυττοκινών και αυξητικών παραγόντων που οδηγούν στην μεσαγγειακή υπερπλασία και την επακόλουθη ανάπτυξη σκληρυντικών αλλοιώσεων.

Η εναπόθεση της πολυμερικής IgA στο μεσάγγειο τυπικά ακολουθείται από μεσαγγειοϋπερπλαστική σπειραματοπάθεια. Η ανάπτυξη της σπειραματοπάθειας δεν απαιτεί την εναπόθεση και IgG και συμπληρώματος, αλλά αν είναι παρόντα και τα δύο αυτά στοιχεία, σχετίζονται με μεγαλύτερη σπειραματική βλάβη. Η εναπόθεση συμπληρώματος αφορά κυρίως στο C3 χωρίς την παρουσία C1q. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος γίνεται μέσω της οδού της λεκτίνης και της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος.

Τα γεγονότα που ακολουθούν την εναπόθεση της πολυμερικής IgA, οδηγούν σε ιστοπαθολογική βλάβη που ταξινομείται με το σύστημα MEST-C. Μετά την εναπόθεση της, η πολυμερική IgA συνδέεται και ενεργοποιεί τα μεσαγγειακά κύτταρα, προκαλώντας την έκκριση χημειοτακτικών και προφλεγμονώδων παραγόντων, οι οποίοι δρουν τοπικά στο σπείραμα, οδηγώντας σε μεσαγγειακή υπερπλασία (M) και προσελκύουν φλεγμονώδη κύτταρα (E). Σπάνια οδηγούν στην δημιουργία μηνοειδών (C) σχηματισμών. Αυτοί οι παράγοντες διέρχονται της βασικής μεμβράνης (GBM) και επηρεάζουν την λειτουργία των ποδοκυττάρων και την μεμβρανική διαπερατότητα., αυξάνοντας την διήθηση της πολυμερικής IgA, οδηγώντας σε βλάβη και εστιακή σπειραματοσκλήρυνση (S). Επιπλέον, οι κυττοκίνες που προέρχονται από σπείραμα, μαζί με την πολυμερική IgA που διηθείται, μπορούν να οδηγούν σε φλεγμονή και ίνωση των σωληναρίων και του διάμεσου χώρου (T).

7.5 Επιδημιολογία

Η IgAN είναι η σπειραματοπάθεια με τη πιο συχνή επίπτωση, στις χώρες που η βιοψία νεφρού είναι διαδεδομένη. Ο ρυθμός επίπτωσης υπολογίζεται σε 2-10 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη. Ο επιπολασμός της νόσου είναι υψηλότερος σε ασιατικούς πληθυσμούς (Schena & Nistor, 2018; McGrogan et al., 2011).

7.6 Κλινικές εκδηλώσεις

Στο 40-50% των ασθενών με IgAN, η πρώτη κλινική εκδήλωση γίνεται με επεισόδιο μακροσκοπικής αιματουρίας, κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής. Τα ούρα μακροσκοπικά συνήθως φαίνονται καφέ, και όχι κόκκινα. Μπορεί να συνυπάρχει σπλαγγχνικό άλγος. Η αιματουρία ακολουθεί συνήθως ένας επεισόδιο λοίμωξης, συχνά ανώτερου αναπνευστικού ή μερικές φορές της γαστρεντερικής οδού. Η αιματουρία είναι ορατή μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων της λοίμωξης (κάτι που τη διαφοροποιεί από την μεταλοιμώδη σπειραματονεφρίτιδα που μεσολαβεί διάστημα 2-3 εβδομάδων). Η μακροσκοπική αιματουρία συνήθως αποδράμει αυτόματα μέσα σε λίγες ημέρες. Ωστόσο ανάμεσα στα επεισόδια επιμένει η μικροσκοπική αιματουρία.

Στο 30-40% των περιπτώσεων της IgAN, εντοπίζονται μετά την τυχαία ανεύρεση μικροσκοπικής αιματουρίας, με ή χωρίς αλβουμινουρία που συνήθως είναι <2g/ημέρα, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Αν οι ασθενείς με ήπια IgAN, ταυτοποιηθούν μέσω βιοψίας νεφρού, η 20ετής πρόγνωση για την νεφρική λειτουργία είναι εξαιρετική, αλλά το 5% θα καταλήξει σε ΧΝΝΤΣ. Για αυτό το λόγο απαιτείται μακροπρόθεσμο follow up (Knop et al., 2017).

Σπάνια παρατηρείται πρωτεϊνουρία χωρίς μικροσκοπική αιματουρία. Αν και πρωτεϊνουρία ακόμα και νεφρωσικού επιπέδου μπορεί να εντοπιστεί, ειδικά σε ασθενείς με αρρύθμιστη υπέρταση ή σημαντική παχυσαρκία, το νεφρωσικό σύνδρομο είναι ιδιαίτερα σπάνιο και ανευρίσκεται μόνο στο 5% όλων των ασθενών με IgAN. Το νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί νωρίς στη νόσο, με ελάχιστες σπειραματικές αλλαγές (σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχει IgAN και MCD) ή με ενεργό μεσαγγειοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Εναλλακτικά, μπορεί να αποτελέσει εκδήλωση προχωρημένης σπειραματικής ίνωσης.

Η οξεία νεφρική βλάβη είναι σπάνια στην IgAN και εκδηλώνεται στο 5% όλων των περιπτώσεων. Ωστόσο είναι συχνότερη σε μεγαλύτερες ηλικίες και μπορεί να αποτελεί κλινική εκδήλωση ακόμα και στο 40% των ασθενών με IgAN και ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών (Sevillano et al., 2019). Το ποσοστό των ασθενών που οδηγήθηκαν σε ΧΝΝΤΣ ήταν πολύ υψηλότερο στους ασθενείς που είχαν εκδηλώσει οξεία νεφρική βλάβη. Υπάρχουν 3 μηχανισμοί που οδηγούν στην ανάπτυξη ONB. Μπορεί να υπάρχει οξεία σοβαρή ανοσολογική και φλεγμονώδης βλάβη με νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα και δημιουργία μηνοειδών σχηματισμών (crescentic IgAN). Εναλλακτικά η ONB μπορεί να εμφανιστεί με ήπια σπειραματική βλάβη, όταν η αιματουρία, οδηγεί σε σωληναριακή απόφραξη από ερυθροκύτταρα. Ο τρίτος μηχανισμός, αφορά σε ηλικιωμένους ασθενείς, όπου η χρόνια IgAN προδιαθέτει για ONB μέσω διαφόρων εκλυτικών παραγόντων όπως για παράδειγμα η επαγόμενη από φάρμακα οξεία διάμεση νεφρίτιδα.

Ασθενείς με εγκατεστημένη χρόνια νεφρική νόσο και υπέρταση κατά τη διάγνωση, μπορεί να εμφανίζουν IgAN. Αυτοί οι ασθενείς συνήθως είναι μεγαλύτεροι και πιθανότητα η νόσος προϋπήρχε αλλά παρέμεινε αδιάγνωστη.

7.7 Ιστοπαθολογία

Στην εξέταση ανοσοφθορισμού η διάχυτη εναπόθεση IgA στο μεσάγγειο αποτελεί το χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου. Το C3 κλάσμα του συμπληρώματος συνυπάρχει στο 90% των περιπτώσεων. Επίσης μπορεί να ανιχνεύονται IgG και IgM. Η IgA μπορεί να εναποτίθεται πλάι στις τριχοειδικές αγκύλες, ένα πρότυπο που αναγνωρίζεται πιο συχνά στην IgA αγγειίτιδα και αν συνυπάρχει στην IgAN, συνδέεται με πτωχότερη πρόγνωση. Μεσαγγειακή εναπόθεση του C5b-9 παρατηρείται επίσης. Ωστόσο, στοιχεία ενεργοποίησης της κλασικής οδού του συμπληρώματος όπως εναποθέσεις C1q απουσιάζουν από την βιοψία σε ασθενείς με IgAN.

Οι αλλοιώσεις στο οπτικό μικροσκόπιο παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια και δεν συσχετίζονται τοπογραφικά με τις εναποθέσεις της IgA. Μπορεί να υπάρχει φυσιολογική αρχιτεκτονική του σπειράματος, μεσαγγειακή υπερπλασία, διάχυτη ή εστιακή και σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να αναγνωριστεί εστιακή τμηματική νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα.

Στις τυπικές περιπτώσεις, χαρακτηρίζεται από αύξηση των κυττάρων του μεσάγγειου και της μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας, με φυσιολογικά τριχοειδή. Εστιακή τμηματική ή σφαιρική σπειραματοσκλήρυνση υποδεικνύει την χρονιότητα της νόσου. Σε χρόνια νόσο, η φλεγμονή του διάμεσου χώρου και των σωληναριών, μπορεί να οδηγήσει σε διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία, με ένα πρότυπο που δεν διαφέρει από άλλες σπειραματοπάθειες σε προχωρημένο στάδιο. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχουν η IgAN με MCD, όπου η εικόνα στο οπτικό μικροσκόπιο φαίνεται φυσιολογική ενώ αναγνωρίζονται εναποθέσεις IgA στον ανοσοσφθορισμό.

Η μορφολογία βοηθά στην πρόγνωση των ασθενών. Η κατάταξη Oxford (MEST-C) που αναλύθηκε και παραπάνω, είναι ευρέως αποδεκτή (Trimarchi et al., 2017). Η κατάταξη αναγνωρίζει 5 ευρήματα στο οπτικό μικροσκόπιο, την μεσαγγειακή υπερπλασία (M1 όταν υπάρχει, M0 ότι είναι απύουσα), την ενδοτριχοειδική υπερπλασία (E1), την εστιακή σκλήρυνση (S1), τρεις βαθμούς σωληναριακής ατροφίας και διάμεσης ίνωσης (T0,T1,T2) και τρεις βαθμούς μηννοειδών σχηματισμών (C0,C1,2).

Η ιστολογική εικόνα σε ασθενείς με ONB μπορεί να εμφανίζει σωληναριακή απόφραξη από ερυθροκύτταρα με οξεία σωληναριακή βλάβη, νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα, ή παρουσία μηννοειδών σχηματισμών,

Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, αναγνωρίζονται πυκνές εναποθέσεις IgA στο μεσάγγειο. Τυπικά, οι εναποθέσεις περιορίζονται στο μεσάγγειο, αλλά μπορεί να εντοπίζονται και σε παραμεσαγγειακές περιοχές, όπως και υποεπιθηλιακά και υπενδοθηλιακά. Στο 1/3 των ασθενών, θα υπάρχει λέπτυνση της βασικής μεμβράνης.

7.8 Διάγνωση

Η διάγνωση της IgAN (όπως και της IgA αγγειίτιδας) απαιτεί την ανεύρεση IgA στο μεσάγγειο, οπότε δεν μπορεί να αποκλειστεί χωρίς τη διενέργεια βιοψίας όσο τυπικά και αν είναι τα υπόλοιπα κλινικά ευρήματα.

Μια σημαντική διαφορική διάγνωση που πρέπει να γίνει είναι αυτή από την IgA μεταλοιμώδη ΣΝ (IgA-dominant acute postinfectious GN - APIGN) στην οποία η IgA είναι η κυρίαρχη ανοσοσφαιρίνη που εναποτίθεται στο σπείραμα. Συνήθως εμφανίζεται μετά από σταφυλοκοκκική λοίμωξη και ο διαβήτης αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου. Σε σχέση με την IgAN, οι ασθενείς

με APIGN, είναι συνήθως μεγαλύτεροι σε ηλικία και η νόσος εκδηλώνεται με ONB, τεκμηριωμένη σταφυλοκοκκική λοίμωξη, χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος στον ορό, διάχυτη σπειραματική ενδοτριχοειδική υπερπλασία και προεξάρχουσα διήθηση από ουδετερόφιλα στο οπτικό μικροσκόπιο, πιο έντονη χρώση για C3 σε σχέση με IgA. Αυτή η νοσολογική οντότητα σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση (Nasr & D'Agati, 2011).

7.9 Εξέλιξη Νόσου

Η συνολική πρόγνωση της IgAN ποικίλει και εξαρτάται από τις κλινικές εκδηλώσεις τη νόσου. Σε έγκαιρη διάγνωση, μόνο το 5% των ασθενών θα αναπτύξουν ΧΝΝΤΣ μετά από 20 έτη (Berthouix et al., 2011, Reich et al., 2007).

Τα επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας δεν σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι αυτά τα επεισόδια συμβαίνουν μόνο στα πρώτα στάδια της νόσου, οπότε και οι ασθενείς εντοπίζονται νωρίτερα.

Ο κίνδυνος για ΧΝΝΤΣ δεν είναι ενιαίος. Όπως και σε κάθε σπειραματοπάθεια, η υπέρταση, η πρωτεϊνουρία, ο μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης στη διάγνωση αλλά και τα ιστολογικά ευρήματα σπειραματικής και διάμεσης ίνωσης σχετίζονται με πτωχότερη πρόγνωση. Ωστόσο, σε follow-up, μόνο η υπέρταση και η πρωτεϊνουρία, είναι σταθεροί προγνωστικοί παράγοντες για την επιδείνωση. Ο κίνδυνος επιδείνωσης είναι χαμηλός όταν η πρωτεϊνουρία παραμένει κάτω από 0.2g/ημέρα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (Berthouix et al., 2011, Reich et al., 2007, Szeto et al., 2001, Gutierrez et al., 2012).

Αν η βιοψία νεφρού επιβεβαιώσει IgAN σε ασθενείς με ήπια νόσο (δηλαδή μεμονωμένη μικροσκοπική αιματουρία, μικρού βαθμού πρωτεϊνουρία ή και απουσία της, και φυσιολογικό eGFR), η επταετής με δεκαετής πρόγνωση είναι καλή. Ωστόσο το 40% των ασθενών θα αναπτύξουν αυξανόμενη πρωτεϊνουρία, και το 5% θα παρουσιάσει πτώση του GFR σε αυτό το χρονικό διάστημα, καθιστώντας ιδιαίτερα σημαντικό το στενό follow-up.

Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα (MEST-C) σε συνδυασμό με τις κλινικές εκδηλώσεις προσδιορίζουν την πρόγνωση της νόσου (Barbour et al., 2016, Barbour et al., 2019).

7.10 Θεραπεία

Οι ασθενείς χαμηλού κίνδυνου με ελάχιστονες ανωμαλίες στην γενική ούρων, φυσιολογικό GFR, χωρίς υπέρταση χρήζουν μόνο σποραδικού follow-up για μεγάλο χρονικό διάστημα (10 έτη).

Οι ασθενείς ενδιάμεσου κίνδυνου, με σημαντική πρωτεϊνουρία, υπέρταση, σταθερή μείωση του GFR, χρήζουν χορήγησης με υποστηρικτική θεραπεία.

Οι ασθενείς υψηλού κίνδυνου με ταχεία έκπτωση του GFR χρήζουν πιο επιθετικής θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά.

7.10.1 Υποστηρικτική Θεραπεία

Η χρήση των αναστολέων του άξονα PAA σε ασθενείς με IgAN αποτελεί την πρώτη γραμμή θεραπείας για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, σύμφωνα με μελέτες (Praga et al., 2003; Corro et al., 2007). Αναδρομικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος της επιδείνωσής IgAN μειώνεται σημαντικά, όταν η πρωτεϊνουρία μειώνεται σε λιγότερο από 1g/ημέρα κάτι που επιτυγχάνεται από τα φάρμακα που αναστέλλουν των άξονα, σε σχέση με τους υπόλοιπες κατηγορίες ανθυπερτασικών.

Η χορήγηση των SGLT2 αναστολέων έχει λάβει ένδειξη σε ασθενείς με IgAN, καθώς φάνηκε σημαντική μείωση στα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία που αφορούν την νεφρική λειτουργία σε μελέτες (Wheeler et al., 2021).

Άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις που μελετώνται, περιλαμβάνουν τον διπλό αναστολέα των υποδοχέων αγγειοτενσίνης και ενδοθηλίνης καθώς και φαρμάκων που αναστέλλουν το συμπλήρωμα (πχ iptacopan)

7.10.2 Ανοσοκατασταλτική αγωγή

Σύμφωνα με τις οδηγίες KDIGO του 2021, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς υψηλού κίνδυνου με πρωτεϊνουρία μεγαλύτερη του 1g/ημέρα, αφού έχει επιτευχθεί η βέλτιστη αγωγή με τα συντηρητικά μέτρα, για 3 με 6 μήνες και μετά από ενδελεχή ενημέρωση των ασθενών για την πιθανότητα επιπλοκών (Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO] Glomerular Diseases Work Group, 2021). Προς το παρόν δεν έχει αποδειχθεί η υπεροχή του σχήματος που περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση ώσεων και pos χορήγηση

κορτικοστεροειδών, σε σχέση με τη μεμονωμένη χορήγηση από του στόματος πρεδνιζολόνης (Lv et al., 2017). Η θεραπεία ξεκινά με 1mg/kg/ημέρα για δυο μήνες και στη συνέχεια μειώνεται κατά 0.2 mg/kg/ημέρα κάθε μήνα. Η χαμηλή δόση μεθυλπρεδνιζολόνης 0.4mg/kg/ημέρα με tapering που διαρκεί 6μηνες.

Επίσης τα κριτήρια αναφέρουν ότι τα κορτικοστεροειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με παχυσαρκία ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$), $GFR < 30\text{-}50 \text{ ml.min/1,73m}^2$), ΣΔ2, δευτεροπαθή IgAN, ενεργό πεπτικό έλκος ή ψυχιατρική νόσο.

Πλήρης εκδήλωση νεφρωσικού συνδρόμου μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με IgAN όπου συνυπάρχει και MCD. Σε αυτές τις περιπτώσεις το νεφρωσικό σύνδρομο είναι συνήθως κορτικοευαίσθητο και χορηγούνται υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, όπως θα χορηγούταν στην MCD.

Μια εναλλακτική προσέγγιση της χορήγησης κορτικοστεροειδών είναι η βουδενοσίδη, η οποία χορηγείται σε μορφή εντερικής αποδέσμευσης σε ασθενείς ενδιάμεσου κίνδυνου. Δρα τοπικά και μειώνει την πρωτεϊνουρία, διατηρώντας την νεφρική λειτουργία (Fellstrom et al., 2017). Σε μερικές χώρες έχει πάρει ένδειξη για τη χορήγηση και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με IgAN.

Στην σπάνια περίπτωση της ταχέως εξελισσόμενης IgAN με μηνοειδείς σχηματισμούς, ο κίνδυνος εξέλιξης σε ΧΝΝΤΣ επιτάσσει την χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Πολλές φορές η θεραπεία συνδυάζεται με πλασμαφαίρεση και κυκλοφωσφαμίδη (Roccatello et al., 2000).

7.10.3 Άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις στην εξελισσόμενη IgAN

Η αμυγδαλεκτομή μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων αιματοουρίας, όταν τα επεισόδια αυτά συσχετίζονται με αμυγδαλίτιδα. Σε όλους τους υπολοίπους ασθενείς δεν συνίσταται σαν προληπτικό μέτρο (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021).

7.11 Μεταμόσχευση

Οι ασθενείς με IgAN αποτελούν ιδανικούς λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων καθώς είναι σχετικά νέοι και με λίγες συνοσηρότητες. Αναφορές δείχνουν πως το μόσχευμα δεν επηρεάζεται τα πρώτα 10έτη, αν η IgAN είναι η πρωτοπαθής νόσος, αν και η υποτροπή στο μόσχευμα οδηγεί σε

επιταχυνόμενη απορριπτική διαδικασία. Η μεσαγγειακή εναπόθεση IgA υποτροπιάζει στο 60% των μεταμοσχευμένων ασθενών με πρωτοπαθή νόσο IgAN (Floege & Grone, 2013). Οι εναποθέσεις αυτές μπορεί να είναι καλοήθεις βραχυπρόθεσμα και δεν συνδέονται με αλλαγές στο οπτικό μικροσκόπιο. Η IgAN υποτροπιάζει στο 30% των ζώντων μεταμοσχεύσεων και στο 23% των πτωματικών, χωρίς αυτό να αλλάζει την 10έτη επιβίωση του μοσχεύματος και στις 2 περιπτώσεις. Η ζώσα μεταμόσχευση δεν πρέπει να αποθαρρύνεται.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την μείωση της υποτροπής της νόσου μετά από μεταμόσχευση με τους νεότερους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Ωστόσο η μακροχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών και η χρήση MMF στο ανοσοκατασταλτικό σχήμα, σχετίζονται με καλύτερα αποτελέσματα (Clayton et al., 2011; Von Visger et al., 2014).

Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη υποτροπή της IgAN, συνήθως βελτιστοποιείται η υποστηρικτική θεραπεία. Αν η υποτροπή στο μόσχευμα εντοπίζεται με μηνοειδείς σχηματισμούς ή ταχεία επιδείνωση της λειτουργίας του, χορηγείται θεραπεία όπως και στην πρωτοπαθή μορφή, χωρίς ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: Ταχέως Εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα

Στην ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (Rapidly Progressive Glomerulonephritis-RPGN), η νεφρική βλάβη είναι τόσο οξεία και σοβαρή, που η νεφρική λειτουργία επιδεινώνεται ραγδαία σε διάστημα ημερών ή εβδομάδων. Συχνά ο όρος RPGN, χρησιμοποιείται για να περιγράψει την οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας που συνδέεται με το ιστολογικό πρότυπο με παρουσία μηνοειδών σχηματισμών. Οι μηνοειδείς σχηματισμοί αποτελούν μορφή εξωτριχοειδικής υπερπλασίας στον χώρο του Bowman, και αποτελούνται από 2 τουλάχιστον στίχους κυττάρων. Στη διαδικασία δημιουργίας του συμμετέχουν κυττοκίνες και αυξητικοί παράγοντες. Η ρήξη του σπειραματικού φραγμού που προκαλείται από οξειδωτικές ουσίες και πρωτεάσες, οδηγεί στην είσοδο των μακροφάγων στο χώρο του Bowman και τον πολλαπλασιασμό τους. Οι ρήξεις που συμβαίνουν στη κάψα του Bowman οδηγούν σε περισπειραματική φλεγμονή με αποτέλεσμα να προσελκύονται και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα και ινοβλάστες. Η κυτταροβρίθεια σε συνδυασμό με την εναπόθεση ινικής, «εγκλωβίζουν» το σπείραμα, οδηγώντας στην διακοπή της σπειραματικής διήθησης. Η έγκαιρη έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής μπορεί να αποτρέψει την επακόλουθη μετατροπή των μηνοειδών σχηματισμών σε ινώδεις και την ουλοποίηση του σπειράματος.

Η RPGN χωρίζεται σε τρεις τύπους με βάση τα ευρήματα στην εξέταση ανοσοφθορισμού.

Ο πρώτος τύπος (που περιλαμβάνει το 15% των περιπτώσεων) χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων κατά της βασικής μεμβράνης (anti-GBM). Στο 50% αυτών των ασθενών συνυπάρχει πνευμονική συμμετοχή και τότε αναφέρεται σαν σύνδρομο Goodpasture.

Ο δεύτερος τύπος που αφορά στο 25% των περιπτώσεων, εκδηλώνεται στο πλαίσιο ιδιοπαθούς (IgAN, MPGN) ή δευτεροπαθούς σπειραματοπάθειας (πχ ΣΕΛ και μεταλοιομώδης) και χαρακτηρίζεται από εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων υπενδοθηλιακά.

Ο τρίτος τύπος που αφορά το 60% χαρακτηρίζεται από την έλλειψη εναποθέσεων και anti-GBM αντισωμάτων και αναφέρεται ως ανοσοπενική RPGN. Το 80% αυτών των ασθενών εμφανίζουν ANCA θετική αγγειίτιδα.

8.4 Anti-GBM σπειραματονεφρίτιδα και σύνδρομο Goodpasture

Η anti-GBM σπειραματονεφρίτιδα και το σύνδρομο Goodpasture, οφείλονται σε αυτοαντίσωμα IgG έναντι του ενός καρβοξυλικού άκρου της α3 αλυσίδας του κολλαγόνου IV, το οποίο αποτελεί συστατικό της βασικής μεμβράνης τους σπειράματος και αναφέρεται σαν αντιγόνο Goodpasture (Saus et al., 1988). Το κολλαγόνο τύπου IV εμπεριέχεται σε όλες τις βασικές μεμβράνες και στους περισσότερους ιστούς αποτελείται από τριμερή δυο αλύσεων α1 και μιας α2. Στη βασική μεμβράνη του τριχοειδούς του σπειράματος και στις κυψελίδες, αποτελείται από αλύσεις α3 και α5 (Aumailley, 1995). Μερικές φορές συνυπάρχει διασταυρουμένη αντίδραση του anti-GBM αντισώματος με τη βασική μεμβράνη και των πνευμονικών τριχοειδών. Σε αυτή τη περίπτωση εκδηλώνεται με νεφρική βλάβη και πνευμονική αιμορραγία με αιμόπτυση (πνευμονονεφρικό σύνδρομο) που αναφέρεται ως σύνδρομο Goodpasture. Στην παραγωγή των αυτοαντισωμάτων εμπλέκονται τα T-λεμφοκύτταρα που ενεργοποιούνται από το υπεύθυνο αντιγόνο και οδηγούν σε παραγωγή anti-GBM από β-λεμφοκύτταρα. Με τη σύνδεση αντιγόνου αντισώματος στην βασική μεμβράνη ενεργοποιείται το συμπλήρωμα και παράγονται πρωτεάσες. Επακόλουθο είναι η ρήξη του τριχοειδικού ηθμού και η δημιουργία μηνοειδών σχηματισμών (Cui et al., 2015).

8.5 Ανοσοπενική RPGN

Η ανοσοπενική RPGN (pauci-immune RPNG) μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με ή χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις αγγειίτιδας και οφείλεται σε αντισώματα έναντι των συστατικών των βασικών κοκκίων των ουδετερόφιλων (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody-ANCA). Η παραγωγή των ANCA οδηγεί σε ενεργοποίηση λευκοκυττάρων και μονοκυττάρων με προσβολή του τοιχώματος μικρών αγγείων και βλάβη του ενδοθηλίου (Jennette & Nachman, 2017).

Η κοκκιωματώδης πολυαγγειίτιδα (Granulomatosis with polyangiitis-GPA), η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (microscopic polyangiitis - MPA) και η ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - EGPA) αποτελούν αγγειίτιδες μικρών αγγείων που ανήκουν στο φάσμα των ANCA θετικών αγγειτιδών και προσβάλλουν πολλαπλά συστήματα (Jennette & Thomas, 2015). Στη περίπτωση που δεν συνυπάρχουν συστηματικά συμπτώματα αγγειίτιδας αναφέρεται ως αγγειίτιδα που προσβάλλει μόνο τους νεφρούς ή ιδιοπαθής RPGN.

Τα αντιγόνα στόχοι των ANCA είναι η πρωτεΐνωση 3 (PR3) και η μυελοϋπεροξειδάση. (MPO). Η αυξημένη έκφραση των ANCA φαίνεται να σχετίζεται με ενεργοποίηση ουδετερόφιλων από ιούς ή άλλα ερεθίσματα μέσω κυττοκινών, που προσκολλώνται στο ενδοθηλιακά κύτταρα και απελευθερώνουν μεσολαβητές της φλεγμονής προκαλώντας βλάβη στο τοίχωμα των αγγείων (Jennette & Falk, 2014). Ασθενείς με ANCA θετική αγγειίτιδα εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα των τελικών προϊόντων της ενναλακτικής οδού του συμπληρώματος (C5a, C5b, C5b9). Η εμφάνιση αγγειίτιδας μετά από γριπώδη συνδρομή μπορεί να δείχνει ότι μια φλεγμονώδης αντίδραση αποτελεί το έναυσμα για την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και την εμφάνιση των ANCA (Falk et al., 1990).

8.6 Κλινική εκδήλωση RPGN

Οι ασθενείς με RPGN παρουσιάζουν συνήθως νεφριτιδικό σύνδρομο και προοδευτική επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας. Οι εκδηλώσεις είναι κοινές για τους 3 τύπους, ωστόσο μπορεί να διαφέρουν στις συστηματικές εκδηλώσεις.

Το 50-70% των ασθενών με σύνδρομο Goodpasture, παρουσιάζεται με οξεία εμφάνιση πνευμονικής αιμορραγίας και νεφρικής βλάβης. Τα συμπτώματα συνήθως προηγούνται μερικές εβδομάδες ή μήνες, αλλά μπορεί να εμφανιστούν και μέσα σε ημέρες ή σε βάθος μηνών. Η πνευμονική αιμορραγία μπορεί να είναι μεμονωμένη ή να συνυπάρχει με νεφρική βλάβη.

Οι ασθενείς με anti-GBM σπειραματονεφρίτιδα μπορεί να παρατηρήσουν σκούρα ούρα ή αιματουρία, αλλά η πρόοδος σε ολιγουρία είναι τόσο ταχεία σε αυτή τη φάση που μπορεί να μην γίνει αντιληπτή η αλλαγή του χρώματος. Το 1/3 των ασθενών παρουσιάζεται με μεμονωμένη σπειραματονεφρίτιδα χωρίς πνευμονική συμμετοχή. Σε αυτούς τους ασθενείς λόγω έλλειψης συστηματικών συμπτωμάτων, διαγιγνώσκονται καθυστερημένα, παρουσιάζοντας ήδη εγκατεστημένη νεφρική βλάβη κατά τη διάγνωση. Η πρόοδος της νεφρικής βλάβης είναι ταχεία. Από την γενική ούρων εντοπίζεται αιματουρία, μετρίου βαθμού πρωτεϊνουρία και παρουσία δύσμορφων ερυθρών με ερυθροκυτταρικούς κυλίνδρους. Οι νεφροί συνήθως έχουν φυσιολογικό μέγεθος, αλλά μπορεί να απεικονίζονται και διογκωμένοι.

Η ανοσοπενική RPGN εκδηλώνεται συνήθως ως νεφριτιδικό σύνδρομο που συνοδεύεται από πολυσυστηματικές εκδηλώσεις αγγειίτιδας όπως ανορεξία, καταβολή, πυρετός και απώλεια βάρους. Η νόσος εκδηλώνεται κυρίως σε άτομα ηλικίας 65-75 ετών, αλλά μπορεί να εκδηλωθεί

σε οποιαδήποτε ηλικία. Οι κλινικές εκδηλώσεις της ANCA αγγειίτιδας ποικίλουν, ανάλογα με το τον τύπο της αγγειίτιδας και τα όργανα που θα επηρεάσει. Η νεφρική συμμετοχή είναι συχνή στην GPA και την MPA ενώ είναι σπάνια στην EGPA (Duna et al., 1995; Lhote & Guillevin, 1995). Η αιματοουρία, η πρωτεϊνουρία και η νεφρική βλάβη περιλαμβάνονται στις πιο συνηθισμένες νεφρικές εκδηλώσεις.

Στην RPGN που οφείλεται σε άλλες σπειραματονεφρίτιδες, τα συμπτώματα είναι κοινά με την υπεύθυνη σπειραματονεφρίτιδα όπως έχουν αναφερθεί παραπάνω.

8.7 Διάγνωση

Η διάγνωση τίθεται με την βιοψία νεφρού. Η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει ενδελεχή ανοσολογικό έλεγχο και ειδικά τον προσδιορισμό των αντισωμάτων ANCA. Παρότι η παρουσία ANCA είναι τυπικό χαρακτηριστικό της ανοσοπενικής RPGN, το ¼ των ασθενών με anti-GBM, σπειραματονεφρίτιδα έχουν θετικά ANCA (Jennette, 2003). Η διακύμανση του τίτλου των ANCA σχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου και χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό των υποτροπών και τον έλεγχο ανταπόκρισης στη θεραπεία.

8.8 Ιστοπαθολογία

Το χαρακτηριστικό εύρημα είναι η παρουσία μηνοειδών σχηματισμών στον χώρο του Bowman, σε περισσότερα από τα μισά σπειράματα στη βιοψία νεφρού. Στην αγγειίτιδα εντοπίζονται φλεγμονώδεις και νεκρωτικές αλλοιώσεις στα σπειράματα και στο τοίχωμα των τριχοειδικών αγγείων. Οι μηνοειδείς σχηματισμοί αποτελούν μη ειδική αντίδραση σε διάφορα ερεθίσματα ως αποτέλεσμα της βλάβης της ακεραιότητας της βασικής μεμβράνης. Η αρχική φάση έντονης κυτταροβρίθειας και φλεγμονής (κυτταρικοί μηνοειδείς σχηματισμοί) ακολουθείται από την ανάπτυξη ίνωσης (ινώδεις μηνοειδείς σχηματισμοί.) Η παρουσία κυτταρικών σχηματισμών σχετίζεται με καλύτερη απάντηση στην θεραπεία, σε σχέση με τους ινώδεις.

Στον ανοσοφθορισμό διακρίνονται καλύτερα τα χαρακτηριστικά του κάθε τύπου RPNG. Η παρουσία anti-GBM με γραμμική εναπόθεση κατά μήκος της βασικής μεμβράνης συσχετίζεται με

anti-GBM και σύνδρομο Goodpasture. Σε μεγάλο ποσοστό συνυπάρχει γραμμική εναπόθεση C3, ενώ στο 1/3 ανευρίσκεται εναπόθεση IgA και IgM.

Στην ανοσοπενική σπειραματονεφρίτιδα, όπως υποδηλώνει και ο όρος, διαπιστώνεται απουσία ανοσοσφαιρινών και κλασμάτων του συμπληρώματος με συνοδό ίνωση στη περιοχή των μηννοειδών σχηματισμών (Berden et al., 2010).

8.9 Πρόγνωση

Η παρουσία μηννοειδών σχηματισμών σε περισσότερα από τα μισά σπειράματα, ο σημαντικός βαθμός ίνωσης, η oligουρία, η σοβαρή επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάγνωση και η ανάγκη υποστήριξης με εξωνεφρική κάθαρση αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες για την εξέλιξη της anti-GBM σπειραματονεφρίτιδας. Οι ασθενείς με αγγειίτιδα και παρόμοιας βαρύτητας νεφρική βλάβη έχουν καλύτερη πιθανότητα να ανταποκριθούν στην ίδια ανοσοκατασταλτική αγωγή. Όσο νωρίτερα ξεκινήσει η θεραπεία, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα να ανακτηθεί η νεφρική λειτουργία.

Στους ασθενείς με ανοσοπενική RPGN, η προσβολή του αναπνευστικού, η εμμένουσα πνευμονική βλάβη και η παρουσία anti-PR3, συνδέονται με δυσμενέστερη πρόγνωση. Παράγοντες που σχετίζονται με την πρόοδο σε ΤΣΧΝΝ, περιλαμβάνουν τη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία στη διάγνωση, τη μη ανταπόκριση στην θεραπεία, τις πολλαπλές υποτροπές και τη μεγαλύτερη ηλικία (>65 ετών). Ωστόσο, ακόμα και οι ασθενείς που χρειάστηκαν θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης κατά τη διάγνωση, μπορεί να παρουσιάσουν βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας μετά τη θεραπεία. Οι ασθενείς με MPO-ANCA έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με αυτούς που έχουν PR3-ANCA. Η μεταμόσχευση νεφρού δεν αντενδείκνυται σε ασθενείς με ANCA αγγειίτιδα.

8.10 Θεραπεία

Η θεραπεία της RPGN με παρουσία anti-GBM, αρχίζει άμεσα με τη βιοψία νεφρού και περιλαμβάνει πλασμαφαίρεση για την απομάκρυνση των κυκλοφορούντων anti-GBM, και επιθετική ανοσοκατασταλτική αγωγή με κυκλοφωσφαμίδη και κορτικοστεροειδή. Στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και αιμόπτυση, αντιμετωπίζονται επείγοντως με πλασμαφαίρεση. Αυτού

που παρουσιάζουν μεμονωμένη νεφρική ανεπάρκεια με ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης, δεν χρήζουν επιθετικής θεραπείας, καθώς δεν αναμένεται η άμεση βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και οι κίνδυνοι από την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών είναι πολύ σοβαροί (Johnson et al., 1985).

Με τη επίτευξη ύφεσης, δεν χορηγείται συντηρητική θεραπεία, ενώ παρακολουθείται στενά η νεφρική λειτουργία και ο τίτλος αντισωμάτων anti-GBM στον ορό. Αν εμφανίσουν υποτροπή, αντιμετωπίζεται τον ίδιο τρόπο που αντιμετωπίστηκε και στην πρωτοδιάγνωση.

Η αντιμετώπιση της ανοσοπενικής ANCA αγγειίτιδας περιλαμβάνει θεραπεία επαγωγής για επίτευξη της ύφεσης και στη συνέχεια χορήγηση θεραπείας συντήρησης για αποτροπή υποτροπών.

Η θεραπεία επαγωγής περιλαμβάνει ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως που ακολουθείται από κυκλοφωσφαμίδη ενδοφλεβίως σε μηνιαίες δόσεις ή από του στόματος. Τελευταία, ιδιαίτερα αποτελεσματική φαίνεται να είναι η χορήγηση κορτικοειδών σε συνδυασμό με Rituximab, ειδικά σε ασθενείς που εμφανίζουν ηπιότερη νόσο ή αντενδείξεις χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης, και το σχήμα αυτό αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής (Pepper et al., 2019). Η πλασμαφαίρεση έχει ένδειξη σε ασθενείς με πολύ σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια κατά τη διάγνωση με ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης ή σε ασθενείς με πνευμονική αιμορραγία.

Η θεραπεία συντήρησης περιλαμβάνει αζαθειοπρίνη, MMF ή Rituximab (Jayne et al., 2003). Σε περίπτωση υποτροπής, η οποία συμβαίνει στο 20-25% των ασθενών, χορηγείται εκ νέου η θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία επαγωγής. Θα πρέπει να λάβουμε υπόψη τη συνολική δόση της κυκλοφωσφαμίδης στην οποία έχει εκτεθεί ο ασθενής. Το Rituximab φαίνεται να είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία στις υποτροπές (Falk & Jennette, 2010).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: Επίλογος

Η τρέχουσα ταξινόμηση των πρωτοπαθών σπειραματοπαθειών βάσει της ιστοπαθολογικής εικόνας που χρησιμοποιείται συχνότερα βιβλιογραφικά, βοηθά στην μελέτη και περιγραφή της κάθε νοσολογικής οντότητας. Τα νέα στοιχεία που προκύπτουν από τη συνεχόμενη έρευνα, ειδικά για τους παθογενετικούς μηχανισμούς, οδηγούν στην καλύτερη κατανόηση των σπειραματικών παθήσεων και την στοχευμένη θεραπεία τους. Ωστόσο, με τα νέα ευρήματα, προκύπτουν νέοι υπότυποι σε ήδη γνωστές παθήσεις ή αναγνωρίζονται νέες ξεχωριστές οντότητες. Αυτό, αν και οδηγεί στην καλύτερη κατανόηση τους, δυσχεραίνει την μελέτη των υπάρχοντων δεδομένων της βιβλιογραφίας και την εξαγωγή συμπερασμάτων, καθώς οι ορισμοί μεταβάλλονται συνεχώς.

Από τις νοσολογικές οντότητες που αναλύθηκαν παραπάνω είναι ασφαλές να πούμε ότι στους ενήλικες, αν και ιδιαίτερα σπάνιες, οι πρωτοπαθείς σπειραματοπάθειες οδηγούν συχνά σε ΧΝΝΤΣ, καθιστώντας ιδιαίτερα σημαντική την δυνατότητα ορθής διάγνωσης και αποτελεσματικής αντιμετώπισης.

Με την πάροδο του χρόνου και την κατανόηση των παθοφυσιολογικών διεργασιών που κρύβονται πίσω από κάθε διαταραχή, προκύπτει η ανάγκη αναθεώρησης της τρέχουσας ιστοπαθολογικής ταξινόμησης. Σε κάποιους τύπους πρωτοπαθούς σπειραματονεφρίτιδας, όπου η αιτία μέχρι πρόσφατα αναφερόταν ως ιδιοπαθής, με την διαλεύκανση των παθογενετικών μηχανισμών που οδηγούν σε κάθε κλινικο-ιστοπαθολογική βλάβη, αυτός ο όρος μοιάζει πλέον παρωχημένος.

Για παράδειγμα η FSGS αναφέρεται σε έναν φαινότυπο διαφορετικών διαταραχών, με διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς, κλινικές εκδηλώσεις και απάντηση στην θεραπεία. Η πρωτοπαθής FSGS συγκαταλέγεται πλέον στις ποδοκυττοπάθειες και κλινικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία νεφρωσικού συνδρόμου σε ασθενείς με FSGS πρότυπο στο οπτικό μικροσκόπιο, και διάχυτη αποπλάτυνση των ποδοκυττάρων προσεκβολών στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Άρα η FSGS, είναι ιστοπαθολογική βλάβη, και όχι συγκεκριμένη νόσος. Πολλές γενετικές βλάβες που εντοπίζονται στα ποδοκύτταρα, έχουν αναγνωριστεί σε παιδιά και ενήλικες. Η παρουσία της apolipoprotein-L1 (APOL1) αλληλίων, σχετίζονται με αυξημένη έκφραση του APOL1, σε ασθενείς με αφρικανική καταγωγή και αυξάνουν κατά 17 φορές τον κίνδυνο για FSGS υποδηλώνοντας την ύπαρξη συγκεκριμένης μορφής FSGS που οφείλεται στο APOL1 (Heymann

et al., 2017). Οι περιπτώσεις FSGS, οι οποίες δεν εκδηλώνονται με νεφρωσικό σύνδρομο αλλά ιστοπαθολογικά εντοπίζεται αποπλάτυνση των ποδοειδών προσεκβολών, σχετίζονται με δευτεροπαθείς μορφές της νόσου (όπως για παράδειγμα σε αιμοδυναμικές αλλαγές) (Sethi et al., 2015).

Η ανακάλυψη ότι οι περισσότεροι ασθενείς με MN παρουσιάζουν κυκλοφορούντα αντισώματα που στοχεύουν επιτόπους συγκεκριμένων πρωτεϊνών των ποδοκυττάρων, υποδηλώνει αυτοάνοση διαταραχή (Beck et al., 2009).

Έξι διαφορετικοί ιστοπαθολογικοί υπότυποι IgA νεφροπάθειας έχουν ταυτοποιηθεί και χρησιμοποιούνται για την κατάταξη και τη πρόγνωση της νόσου. Μέχρι πρόσφατα η MPGN ταξινομούταν σε 3 τύπους ανάλογα με τα ευρήματά στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Ωστόσο αυτή η ταξινόμηση έχει εγκαταλειφθεί, και πλέον ταξινομείται ανάλογα με τα ευρήματα στην εξέταση ανοσοφθορισμού (Sethi & Fervenza, 2012).

Συνεπώς, πλέον αναγνωρίζεται και η MPGN ως ιστοπαθολογικό πρότυπο βλάβης, όχι ως συγκεκριμένη νόσος. Πολλές περιπτώσεις μηνοειδικής σπειραματονεφρίτιδας, αποδείχθηκαν πως ήταν ANCA θετική αγγειίτιδα με κυρίαρχη την νεφρική συμμετοχή (Berden et al., 2010).

Επιπλέον, ένας αριθμός σπάνιων πρωτοπαθών σπειραματοπαθειών, συνήθως χάνεται στις διαφορετικές ταξινομήσεις που χρησιμοποιούνται.

Με αυτά τα δεδομένα μια αιτιοπαθογενετική κατάταξη ίσως βοηθήσει στην καλύτερη ταξινόμηση μελλοντικά. Πρόκληση αποτελεί η απόπειρα συσχέτισης με την ιστοπαθολογική εικόνα, που παίζει σημαντικό ρόλο στην θεραπευτική επιλογή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: Βιβλιογραφία

Anand, A., Krishna, G. G., Sibley, R. K., & Kambham, N. (2015). Sjögren syndrome and cryoglobulinemic glomerulonephritis. *American Journal of Kidney Diseases*, 66, 532–535.

Aumailley, M. (1995). Structure and supramolecular organization of basement membranes. *Kidney International*, 49(Suppl 1), S4–S7.

Ayalon, R., & Beck Jr, L. H. (2015). Membranous nephropathy: not just a disease for adults. *Pediatric Nephrology*, 30(1), 31–39. doi: 10.1007/s00467-013-2717-z

Barbour, S. J., Coppo, R., Zhang, H., et al. (2019). Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Internal Medicine*, 179, 942–952.

Barbour, S. J., Espino-Hernandez, G., Reich, H. N., et al. (2016). The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney International*, 89, 167–175.

Barbour, S. J., Greenwald, A., Djurdjev, O., et al. (2012). Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney International*, 81(2), 190-195. doi: 10.1038/ki.2011.482 [PUBMED]

Beck Jr, L. H., & Salant, D. J. (2014). Membranous nephropathy: from models to man. *Journal of Clinical Investigation*, 124(6), 2307–2314. doi: 10.1172/JCI72270

Beck Jr, L. H., Fervenza, F. C., Beck, D. M., et al. (2011). Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(8), 1543-1550. doi: 10.1681/ASN.201101009

Berden, A. E., Ferrario, F., Hagen, E. C., Jayne, D. R., Jennette, J. C., Joh, K., Neumann, I., Noël, L. H., Pusey, C. D., Waldherr, R., Bruijn, J. A., & Bajema, I. M. (2010). Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(10), 1628–1636. DOI: 10.1681/ASN.2010050477

Bobart, S. A., De Vriese, A. S., Pawar, A. S., et al. (2019). Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney International*, 95(2), 429-438. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.021

Bomback, A. S., Smith, R. J., Barile, G. R., et al. (2012). Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(5), 748–756.

Bramham, K., et al. (2013). Breastfeeding and tacrolimus: serial monitoring in breast-fed and bottle-fed infants. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(4), 563–567.

Banfi, G., Moriggi, M., Sabadini, E., Fellin, G., D'Amico, G., & Ponticelli, C. (1991). The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clinical Nephrology*, 36(2), 53–59.

Beck, L. H., Jr, Bonegio, R. G., Lambeau, G., Beck, D. M., Powell, D. W., Cummins, T. D., Klein, J. B., & Salant, D. J. (2009). M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 361(1), 11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa0810457

Branten, A. J., du Buf-Vereijken, P. W., Vervloet, M., & Wetzels, J. F. (2007). Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *American Journal of Kidney Diseases*, 50(2), 248-256. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.05.015

Burbelo, P. D., Joshi, M., Chaturvedi, A., et al. (2020). Detection of PLA2R autoantibodies before the diagnosis of membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(1), 208-217.

Cameron, J. S., Healy, M. J., & Adu, D. (1990). The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. *The MRC Glomerulonephritis Working Party. The Quarterly Journal of Medicine*, 74(274), 133–156.

- Cara-Fuentes, G., et al. (2017). Angiopoietin-like-4 and minimal change disease. *PLoS One*, 12.
- Cara-Fuentes, G., et al. (2020). Glomerular endothelial cells and podocytes can express CD80 in patients with minimal change disease during relapse. *Pediatric Nephrology*, 35(10), 1887–1896.
- Carpenter, S. L., et al. (2019). Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 34(2), 261–267.
- Caza, T. N., Hassen, S. I., Dvanajscak, Z., et al. (2021). NELL1 is a target antigen in malignancy-associated membranous nephropathy. *Kidney International*, 99(4), 967–976.
- Cattran, D. C., & Rao, P. (1998). Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *American Journal of Kidney Diseases*, 32(1), 72–79.
- Cattran, D. C., Kim, E. D., Reich, H., Hladunewich, M., & Kim, S. J. (2017). Toronto glomerulonephritis registry g. Membranous nephropathy: quantifying remission duration on outcome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(3), 995–1003.
- Cattran, D. C., Pei, Y., Greenwood, C. M., Ponticelli, C., Passerini, P., & Honkanen, E. (1997). Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney International*, 51(3), 901–907.
- Catterson, J. H., & Hadley, H. L. (2003). A systematic review of the evidence for immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 41(4), 828–833.
- Clement, L. C., et al. (2011). Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nature Medicine*, 17(1), 117–122.
- Clayton, P., McDonald, S., & Chadban, S. (2011). Steroids and recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*, 11, 1645–1649.
- Couser, W. G., & Johnson, R. J. (2014). The etiology of glomerulonephritis: Roles of infection and autoimmunity. *Kidney International*, 86(5), 905–914.

Cortez, M. S., Sturgill, B. C., & Bolton, W. K. (1995). Membranoproliferative glomerulonephritis with primary Sjögren's syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*, 25, 632–636.

Cui, Z., Turner, A. N., & Zhao, M. H. (2015). Antiglomerular basement membrane disease: Pathogenesis. In A. N. Turner (Ed.), *Oxford Textbook of Nephrology* (4th ed., pp. 609–618). Oxford University Press.

Chehade, H., et al. (2013). Two new families with hereditary minimal change disease. *BMC Nephrology*, 14, 65.

Chapter 5: Minimal-change disease in adults. (2012). *Kidney International Supplements*, 2(2), 177–180.

Choi, M. J., Eustace, J. A., Gimenez, L. F., et al. (2002). Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney International*, 61(3), 1098–1114.

Cybulsky, A. V., Takano, T., Papillon, J., & McTavish, A. J. (2000). Complement-induced phospholipase A2 activation in experimental membranous nephropathy. *Kidney International*, 57(3), 1052–1062.

Cybulsky, A. V., Rennke, H. G., Feintzeig, I. D., & Salant, D. J. (1986). Complement-induced glomerular epithelial cell injury. Role of the membrane attack complex in rat membranous nephropathy. *Journal of Clinical Investigation*, 77(4), 1096–1107.

Dahan, K., Debiec, H., Plaisier, E., et al. (2017). Rituximab for severe membranous nephropathy: A 6-month trial with extended follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(1), 348–358.

D'Agati, V. D., Alster, J. M., Jennette, J. C., et al. (2013). Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(3), 399–406.

D'Agati, V. D., Fogo, A. B., Bruijn, J. A., & Jennette, J. C. (2004). Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: A working proposal. *American Journal of Kidney Diseases*, 43(2), 368–382.

- Dantal, J., Godfrin, Y., Koll, R., et al. (1998). Antihuman immunoglobulin affinity immunoadsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 9(9), 1709–1715.
- Debiec, H., Guignon, V., Mougenot, B., et al. (2002). Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *The New England Journal of Medicine*, 346(26), 2053–2060.
- De Vriese, A. S., Glassock, R. J., Nath, K. A., Sethi, S., & Fervenza, F. C. (2017). A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(2), 421–430.
- De Vriese, A. S., Wetzels, J. F., Glassock, R. J., Sethi, S., & Fervenza, F. C. (2021). Therapeutic trials in adult FSGS: Lessons learned and the road forward. *Nature Reviews Nephrology*.
- du Bouff-Vereijken, P. W., Branten, A. J., & Wetzels, J. F. (2004). Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: Improved renal survival but high relapse rate. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 19(5), 1142–1148.
- Dufek, S., et al. (2019). Genetic identification of two novel loci associated with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 30(8), 1375–1384.
- Dussol, B., Morange, S., Burtey, S., et al. (2008). Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: A 1-year randomized controlled trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 52(4), 699–705.
- Falk, R. J., & Jennette, J. C. (2010). Rituximab in ANCA-associated disease. *New England Journal of Medicine*, 363, 285–286.
- Falk, R. J., Hogan, S., Carey, T. S., & Jennette, J. C. (1990). Clinical course of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Annals of Internal Medicine*, 113, 656–663.

Fellstrom, B. C., Barratt, J., Cook, H., et al. (2017). Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*, 389, 2117–2127.

Fenoglio, R., et al. (2018). Rituximab as a front-line therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome. *Oncotarget*, 9(48), 28799–28804.

Fernandez-Fresnedo, G., Segarra, A., Gonzalez, E., et al. (2009). Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(8), 1317–1323.

Fernandez-Juarez, G., Rojas-Rivera, J., Logt, A. V., et al. (2021). The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney International*, 99(4), 986–998.

Fervenza, F., Leise, M., Rocatello, D., & Kyle, R. (2020). Treatment of Mixed Cryoglobulinemia Syndrome. *UpToDate*.

Fervenza, F. C., Appel, G. B., Barbour, S. J., et al. (2019). Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 381(1), 36–46.

Fervenza, F. C., Canetta, P. A., Barbour, S. J., et al. (2015). A multicenter randomized controlled trial of rituximab versus cyclosporine in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (MENTOR). *Nephron*, 130(3), 159–168.

Floege, J., & Grone, H. J. (2013). Recurrent IgA nephropathy in the renal allograft: Not a benign condition. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28, 1070–1073.

Francis, J. M., Beck, L. H., Jr, & Salant, D. J. (2016). Membranous Nephropathy: A Journey From Bench to Bedside. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 68(1), 138–147. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.01.030>

Garin, E. H., West, L., & Zheng, W. (1997). Effect of interleukin-8 on glomerular sulfated compounds and albuminuria. *Pediatric Nephrology*, 11(3), 274–279.

- Genovese, G., Friedman, D. J., Ross, M. D., et al. (2010). Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science*, 329(5993), 841–845.
- Gipson, D. S., Trachtman, H., Kaskel, F. J., et al. (2011). Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney International*, 80(8), 868–878.
- Gonzalez Guerrico, A. M., et al. (2020). Urinary CD80 discriminates among glomerular disease types and reflects disease activity. *Kidney International Reports*, 5(11), 2021–2031.
- Goodship, T. H., Cook, H. T., Fakhouri, F., et al. (2017). Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: Conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) controversies conference. *Kidney International*, 91(3), 539–551.
- Goumenos, D. S., Tsagalis, G., El Nahas, A. M., et al. (2006). Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: A five-year follow-up study. *Nephron Clinical Practice*, 104(2), c75–82.
- Gumber, R., Cohen, J. B., Palmer, M. B., et al. (2018). A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney International*, 94(1), 199–205.
- Guiard, E., Karras, A., Plaiser, E., et al. (2011). Patterns of noncryoglobulinemic glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits: Correlation with IgG subclass and response to rituximab. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6, 1609–1616.
- Groopman, E. E., Marasa, M., Cameron-Christie, S., et al. (2019). Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 380(2), 142–151.
- Gutierrez, E., Zamora, I., Ballarin, J. A., et al. (2012). Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23, 1753–1760.
- Ham, Y. R., Song, C. H., Bae, H. J., et al. (2018). Growth differentiation factor-15 as a predictor of idiopathic membranous nephropathy progression: A retrospective study. *Disease Markers*, 2018, 1463940.

Haddad, G., Lorenzen, J. M., Ma, H., et al. (2021). Altered glycosylation of IgG4 promotes lectin complement pathway activation in anti-PLA2R1-associated membranous nephropathy. *Journal of Clinical Investigation*, 131(5).

Heymann, J., Winkler, C. A., Hoek, M., Susztak, K., & Kopp, J. B. (2017). Therapeutics for APOL1 nephropathies: Putting out the fire in the podocyte. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 32(suppl_1), i65–i70.

Hladunewich, M. A., Troyanov, S., Calafati, J., & Cattran, D. C. (2009). The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(9), 1417–1422.

Ho, J. J., et al. (2019). Human albumin infusion for treating oedema in people with nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7), Cd009692.

Hoxha, E., Kneißler, U., Stege, G., et al. (2012). Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney International*, 82(7), 797–804.

International Study of Kidney Disease in Children. (1981). Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney International*, 20(6), 765–771.

International Study of Kidney Disease in Children. (1981). The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *The Journal of Pediatrics*, 98, 561–564.

Ishimoto, T., Shimada, M., Gabriela, G., Kosugi, T., Sato, W., Lee, P. Y., Lanaspa, M. A., Rivard, C., Maruyama, S., Garin, E. H., & Johnson, R. J. (2013). Toll-like receptor 3 ligand, polyIC, induces proteinuria and glomerular CD80, and increases urinary CD80 in mice. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(6), 1439-1446.

Iwakura, T., Ohashi, N., Kato, A., & Baba, S., & Yasuda, H. (2015). Prevalence of enhanced granular expression of thrombospondin type-1 domain-containing 7A in the glomeruli of Japanese patients with idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*, 10(9), e0138841.

Jayne, D., Rasmussen, N., Andrassy, K., et al. (2003). A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *New England Journal of Medicine*, 349, 36–44.

Jennette, J. C. (2003). Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney International*, 63, 1164–1177.

Jennette, J. C., & Falk, R. J. (2014). Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nature Reviews Rheumatology*, 10, 463–473.

Jennette, J. C., & Hippi, C. G. (1985). Immunohistopathologic evaluation of C1q in 800 renal biopsy specimens. *American Journal of Clinical Pathology*, 83(4), 415–420.

Jennette, J. C., & Nachman, P. H. (2017). ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12, 1680–1691.

Jennette, J. C., & Thomas, D. B. (2015). Pauci-immune and antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis and vasculitis. In J. C. Jennette, J. L. Olson, F. G. Silva, & V. D. D'Agati (Eds.), *Heptinstall's Pathology of the Kidney* (7th ed., pp. 685–714). Wolters Kluwer.

Johnson, J. P., Moore, J. J., Austin, H. A., et al. (1985). Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: Analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)*.

Johnson, R. J., Gretch, D. R., Yamabe, H., et al. (1993). Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*, 328, 465–470.

Jullien, P., Seitz Polski, B., Maillard, N., et al. (2017). Anti-phospholipase A2 receptor antibody levels at diagnosis predict spontaneous remission of idiopathic membranous nephropathy. *Clinical Kidney Journal*, 10(2), 209–214.

- Kanigicherla, D., Gummadova, J., McKenzie, E. A., et al. (2013). Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney International*, 83(5), 940–948.
- Kerlin, B. A., Haworth, K., & Smoyer, W. E. (2014). Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 29(6), 989–997.
- Kiyakura, S. B., et al. (1999). TNF-alpha induces actin cytoskeleton reorganization in glomerular epithelial cells involving tyrosine phosphorylation of paxillin and focal adhesion kinase. *Molecular Medicine*, 5(6), 382–392.
- Knoop, T., Vikse, B. E., Mwakimonga, A., Leh, S., & Bjornekleit, R. (2017). Long-term outcome in 145 patients with assumed benign immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32, 1841–1850.
- Kronbichler, A., Gauckler, Bruchfeld A. (2019). Rituximab in Minimal Change Disease and Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*.
- Kronbichler, A., Konig, P., Busch, M., Wolf, G., Mayer, G., & Rudnicki, M. (2013). Rituximab in adult patients with multi-relapsing/steroid-dependent minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a report of 5 cases. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 125(11–12), 328–333.
- Larsen, C. P., Messias, N. C., Silva, F. G., Messias, E., & Walker, P. D. (2013). Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Modern Pathology*, 26(5), 709–715.
- Lee, T., Derebail, V. K., Kshirsagar, A. V., et al. (2016). Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney International*, 89(5), 1111–1118.
- Leung, N., Bridoux, F., Colin, A., et al. (2012). Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*, 120, 4292–4295.
- Li, X., et al. (2007). Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(6), 1919–1925.

- Li, X., et al. (2017). Tacrolimus monotherapy after intravenous methylprednisolone in adults with minimal change nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(4), 1286–1295.
- Li, R., et al. (2020). A systematic review of prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome. *Kidney International Reports*, 5(4), 435–447.
- Lionaki, S., Derebail, V. K., Hogan, S. L., et al. (2012). Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(1), 43–51.
- Liu, L.-l., et al. (2011). Th17/Treg imbalance in adult patients with minimal change nephrotic syndrome. *Clinical Immunology*, 139(3), 314–320.
- Lv, J., Zhang, H., Wong, M. G., et al. (2017). Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA*, 318, 432–442.
- Maas, R. J., et al. (2017). The clinical course of minimal change nephrotic syndrome with onset in adulthood or late adolescence: a case series. *American Journal of Kidney Diseases*, 69(5), 637–646.
- Maas, R. J., Deegens, J. K., Smeets, B., Moeller, M. J., & Wetzels, J. F. (2016). Minimal change disease and idiopathic FSGS: manifestations of the same disease. *Nature Reviews Nephrology*, 12(12), 768–776.
- Marini, G., et al. (1976). Membranoproliferative glomerulonephritis associated with infected ventriculoatrial shunt: Report of two cases recovered after removal of the shunt. *Modern Problems in Paediatrics*, 18, 207–210.
- Maripuri, S., Grande, J. P., Osborn, T. G., et al. (2009). Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4, 1423–1431.

- McGrogan, A., Franssen, C. F., & de Vries, C. S. (2011). The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26, 414–430.
- Medjeral-Thomas, N., et al. (2014). Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(3), 478.
- Medjeral-Thomas, N. R., et al. (2020). Randomized, controlled trial of tacrolimus and prednisolone monotherapy for adults with de novo minimal change disease: a multicenter, randomized, controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(2), 209–218.
- Meyrier, A., & Niaudet, P. (2018). Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney International*, 94(5), 861–869.
- Mustonen, J., Mäkelä, S., Helin, H., et al. (2001). Mesangiocapillary glomerulonephritis caused by Puumala hantavirus infection. *Nephron*, 89, 402–407.
- Nasr, S. H., & D'Agati, V. D. (2011). IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease. *Nephron Clinical Practice*, 119, c18–c25. discussion c6.
- Nasr, S. H., Markowitz, G. S., Stokes, M. B., et al. (2009). Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20, 2055–2064.
- Nikolopoulou, A., Condon, M., Turner-Stokes, T., et al. (2019). Mycophenolate mofetil and tacrolimus versus tacrolimus alone for the treatment of idiopathic membranous glomerulonephritis: a randomised controlled trial. *BMC Nephrology*, 20(1), 352.
- Okada, M., Sato, M., Ogura, M., et al. (2016). Central venous catheter infection-related glomerulonephritis under long-term parenteral nutrition: A report of two cases. *BMC Research Notes*, 9, 196.

- Patil, M., et al. (2019). Tacrolimus as the first-line agent in adult-onset minimal change disease: a randomized controlled study. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 30(1), 129–137.
- Pei, Y., Cattran, D., Delmore, T., Katz, A., Lang, A., & Rance, P. (1987). Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. *American Journal of Medicine*, 82(5), 938–944.
- Ponticelli, C., Passerini, P., Altieri, P., Locatelli, F., & Pappalètera, M. (1992). Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 7(suppl 1), 85–90.
- Ponticelli, C., Zucchelli, P., Passerini, P., et al. (1995). A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney International*, 48(5), 1600–1604.
- Praga, M., Gutierrez, E., Gonzalez, E., Morales, E., & Hernandez, E. (2003). Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14, 1578–1583.
- Rémy, P., et al. (2018). An open-label randomized controlled trial of low-dose corticosteroid plus enteric-coated mycophenolate sodium versus standard corticosteroid treatment for minimal change nephrotic syndrome in adults (MSN Study). *Kidney International*, 94(6), 1217–1226.
- Regunathan-Shenk, R., Avasare, R. S., Ahn, W., et al. (2019). Kidney transplantation in C3 glomerulopathy: a case series. *American Journal of Kidney Diseases*, 73(3), 316–323.
- Reich, H. N., Troyanov, S., Scholey, J. W., & Cattran, D. C. (2007). Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18, 3177–3183.
- Rennke, H. G. (1995). Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney International*, 47, 643–656.

- Roccatello, D., Ferro, M., Cesano, G., et al. (2000). Steroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15, 833–835.
- Rosenberg, A. Z., & Kopp, J. B. (2017). Focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(3), 502–517.
- Ronco, P., & Debiec, H. (2015). Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *The Lancet*, 385(9981), 1983–19.
- Ruggenenti, P., Cravedi, P., Chianca, A., et al. (2012). Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(8), 1416–1425.
- Ruggenenti, P., Daina, E., Gennarini, A., et al. (2019). C5 convertase blockade in membranoproliferative glomerulonephritis: a single-arm clinical trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 74(2), 224–238.
- Rydel, J. J., Korbet, S. M., Borok, R. Z., & Schwartz, M. M. (1995). Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *American Journal of Kidney Diseases*, 25(4), 534–542.
- Rodas, L. M., Matas-García, A., Barros, X., et al. (2019). Antiphospholipase 2 receptor antibody levels to predict complete spontaneous remission in primary membranous nephropathy. *Clinical Kidney Journal*, 12(1), 36–41.
- Savige, J., Amos, L., Ierino, F., et al. (2016). Retinal disease in the C3 glomerulopathies and the risk of impaired vision. *Ophthalmic Genetics*, 37(4), 369–376.
- Schena, F. P., & Nistor, I. (2018). Epidemiology of IgA nephropathy: a global perspective. *Seminars in Nephrology*, 38, 435–442.
- Sarasin, F. P., & Schifferli, J. A. (1994). Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney International*, 45(2), 578–58.

- Savin, V. J., Sharma, R., Sharma, M., et al. (1996). Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *New England Journal of Medicine*, 334(14), 878–883.
- Schwartz, M. M., & Lewis, E. J. (1982). Focal segmental glomerular sclerosis: clinical course and steroid responsiveness in 36 adult patients. *The American Journal of Medicine*, 73(4), 308–314.
- Sevillano, A. M., Diaz, M., Caravaca-Fontan, F., et al. (2019). IgA nephropathy in elderly patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14, 1183–1192.
- Sethi, S., Debiec, H., Madden, B., et al. (2020). Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney International*, 97(1), 163–174.
- Sethi, S., Fervenza, F. C., Zhang, Y., et al. (2011). Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6, 1009–1017.
- Sethi, S., Haas, M., Markowitz, G. S., et al. (2016). Mayo clinic/renal pathology society consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(5), 1278–1287.
- Singh, H., Vijayan, M., & Mahesh, K. (2017). Prevalence and outcome of biopsy-proven lupus nephritis: experience from a single center in India. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 28(6), 1345–1352.
- Stokes, M. B., Markowitz, G. S., Lin, J., Valeri, A. M., & D'Agati, V. D. (2004). Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney International*, 65(5), 1690–1702.
- Stokes, M. B., Valeri, A. M., Markowitz, G. S., & D'Agati, V. D. (2006). Cellular focal segmental glomerulosclerosis: clinical and pathologic features. *Kidney International*, 70(10), 1783–1792.
- Suzuki, H., Fan, R., Zhang, Z., et al. (2009). Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *Journal of Clinical Investigation*, 119, 1668–1677.

Suzuki, H., Moldoveanu, Z., Hall, S., et al. (2008). IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *Journal of Clinical Investigation*, 118, 629–639.

Szeto, C. C., Lai, F. M., To, K. F., et al. (2001). The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *American Journal of Medicine*, 110, 434–437.

Szeto, C. C., et al. (2015). Long-term outcome of biopsy-proven minimal change nephropathy in Chinese adults. *American Journal of Kidney Diseases*, 65(5), 710–718.

Trimarchi, H., Barratt, J., Cattran, D. C., et al. (2017). Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA nephropathy classification working group. *Kidney International*, 91, 1014–1021.

Troyanov, S., Wall, C. A., Miller, J. A., Scholey, J. W., & Cattran, D. C. (2004). Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney International*, 66(3), 1199–1205.

Troyanov, S., Wall, C. A., Miller, J. A., Scholey, J. W., & Cattran, D. C.; Toronto Glomerulonephritis Registry G. (2005). Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(4), 1061–1068.

Tomas, N. M., Beck Jr, L. H., Meyer-Schwesinger, C., et al. (2014). Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 371(24), 2277–2287.

Val-Bernal, J. F., Garijo, M. F., Val, D., Rodrigo, E., & Arias, M. (2011). C4d immunohistochemical staining is a sensitive method to confirm immunoreactant deposition in formalin-fixed paraffin-embedded tissue in membranous glomerulonephritis. *Histology and Histopathology*, 26(11), 1391–1397.

Vivarelli, M., et al. (2017). Minimal change disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(2), 332–345.

Von Visger, J. R., Gunay, Y., Andreoni, K. A., et al. (2014). The risk of recurrent IgA nephropathy in a steroid-free protocol and other modifying immunosuppression. *Clinical Transplantation*, 28, 845–854.

Vizjak, A., Ferluga, D., Rozic, M., et al. (2008). Pathology, clinical presentations, and outcomes of C1q nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(11), 2237–2244.

Wheeler, D. C., Toto, R. D., Stefánsson, B. V., Jongs, N., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., McMurray, J. J. V., Pecoits-Filho, R., Correa-Rotter, R., Rossing, P., Sjöström, C. D., Umanath, K., Langkilde, A. M., Heerspink, H. J. L., & DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. (2021). A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney International*, 100, 215–224. DOI: 10.1016/j.kint.2021.03.033

Waldman, M., Crew, R. J., Valeri, A., Busch, J., Stokes, B., Markowitz, G., D'Agati, V., & Appel, G. (2007). Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2(3), 445–453.

Weber, L. T., Tonshoff, B., Grenda, R., et al. (2021). Clinical practice recommendations for recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Transplantation*, 25(3), e13955.

Wehrmann, M., Bohle, A., Held, H., Schumm, G., Kendziorra, H., & Pressler, H. (1990). Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clinical Nephrology*, 33, 115–122.

Xie, J., Liu, L., Mladkova, N., et al. (2020). The genetic architecture of membranous nephropathy and its potential to improve non-invasive diagnosis. *Nature Communications*, 11(1), 1600.

Yao, T., Udwan, K., John, R., et al. (2019). Integration of genetic testing and pathology for the diagnosis of adults with FSGS. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(2), 213–223.

Zhang, S. Y., et al. (2010). c-mip impairs podocyte proximal signaling and induces heavy proteinuria. *Science Signaling*, 3(122), ra39.

Zand, L., Rajkumar, S. V., Leung, N., Sethi, S., El Ters, M., & Fervenza, F. C. (2021). Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients with Proliferative GN with Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 32(5), 1163–1173.