



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Νεφρωσικό Σύνδρομο

Μαρία Ευθυμιάδη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Στεφανίδης Ιωάννης (επιβλέπων), Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Ζαρογιάννης Σωτήριος, Καθηγητής Φυσιολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιανουάριος, 2025



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS
TITLE: Nephrotic Syndrome

Maria Efthymiadi

Examination committee:

- Ioannis Stefanidis (Supervisor), Professor of Internal Medicine and Nephrology Department of Medicine, University of Thessaly
- Theodoros Eleftheriadis, Professor of Nephrology Department of Medicine, University of Thessaly
- Sotirios Zarogiannis, Professor of Physiology Department of Medicine, University of Thessaly

Larisa, January, 2025

Έχω διαβάσει και κατανοήσει τους κανόνες για τη λογοκλοπή και τον τρόπο σωστής αναφοράς των πηγών που περιέχονται στον οδηγό συγγραφής Διπλωματικών Εργασιών. Δηλώνω ότι, από όσα γνωρίζω, το περιεχόμενο της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας είναι προϊόν δικής μου εργασίας και υπάρχουν αναφορές σε όλες τις πηγές που χρησιμοποίησα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτή τη Διπλωματική εργασία είναι του συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ.

Μαρία Ευθυμιάδη

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα.....	4
Πίνακας Εικόνων	5
Ευχαριστίες	6
Περίληψη	7
Abstract.....	8
Πίνακας Συνοτομεύσεων	9
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή στο Νεφρωσικό Σύνδρομο	10
1.1. Ορισμός βασικών εννοιών	10
1.1.1. Εστιακές Νεφρίτιδες.....	10
1.1.2. Διάχυτες Νεφρίτιδες	11
1.2. Παρουσίαση Νεφρωσικού Συνδρόμου	12
1.3. Σκοπός Μελέτης	14
1.4. Ιστορική Αναδρομή	14
1.5. Επιδημιολογία: Συχνότητα Εμφάνισης σε Παιδιά και Ενήλικες, Επιπολασμός και Στατιστικά Δεδομένα	15
1.6. Ανάλυση Πρόσθετων Ερευνητικών Δεδομένων και Σύγχρονων Ευρημάτων	16
1.7. Σημαντικές Μελέτες και Επιστημονικές Εξελίξεις Σχετικά με το Νεφρωσικό Σύνδρομο	16
Κεφάλαιο 2. Πρωτοπαθείς Αιτίες - Αιτιολογία, Κλινική Παρουσίαση και Θεραπεία του Νεφρωσικού Συνδρόμου.....	18
2.1. Εισαγωγή	18
2.2. Νόσος των Ελαχίστων Αλλοιώσεων (MCD)	19
2.3. Εστιακή και Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση (FSGS)	20
2.4. Μεμβρανώδης Σπειραματονεφρίτιδα (MN)	21
2.5. Κληρονομικές μορφές	23
Κεφάλαιο 3. Δευτεροπαθείς Αιτίες - Αιτιολογία, Κλινική Παρουσίαση και Θεραπεία του Νεφρωσικού Συνδρόμου.....	25
3.1. Εισαγωγή	25
3.2. Σακχαρώδης Διαβήτης.....	25
3.3. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (SLE)	25
3.4. Αμυλοείδωση	26
3.5. Λοιμώξεις	27
3.6. Φάρμακα	27
3.7. Κακοήθειες, κληρονομικές και άλλες καταστάσεις.....	27
Κεφάλαιο 4. Κλινικές Εκδηλώσεις του Νεφρωσικού Συνδρόμου	29
4.8. Επιπλοκές.....	34
4.8.1. Υποθρεψία	34

4.8.2.	Υποογκαιμία	35
4.8.3.	Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια.....	35
4.8.4.	Θρομβο-εμβολικά επεισόδια.....	36
Κεφάλαιο 5.	Διάγνωση, θεραπεία και διαχείριση του Νεφρωσικού Συνδρόμου	38
5.1.	Διάγνωση του Τύπου του Σπειραματικού Νεφρωσικού Συνδρόμου (ΣΝ) σε Σχέση με την Ηλικία Εκδήλωσης.....	38
5.2.	Εργαστηριακές Εξετάσεις	39
5.3.	Νεφρική Βιοψία	39
5.4.	Θεραπεία και Διαχείριση του Νεφρωσικού Συνδρόμου (ΝΣ)	40
5.4.1.	Φαρμακευτική Αγωγή.....	40
5.4.2.	Υποστηρικτική Αγωγή.....	41
5.4.3.	Εξελίξεις στη Θεραπεία	42
Κεφάλαιο 6.	Συμπεράσματα	43
6.1.	Διάγνωση και διαχείρισή.....	43
6.2.	Κατευθύνσεις για Μελλοντική Μελέτη του Νεφρωσικού Συνδρόμου	46
	Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	49

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1.1	Δομή Σπειραματικού Τριχοειδούς (Πηγή: https://www.slideshare.net/slideshow/approach-to-glomerular-diseasepkuwkkptx/267003701)	10
Εικόνα 1.2	Δομικές μεταβολές των σπειραματικών τριχοειδών σε σπειραματικές παθήσεις που εκδηλώνονται ως νεφρωσικό σύνδρομο (Πηγή: J.C.Jennete)	13
Εικόνα 2.1	Απεικονίσεις μικροσκοπίου Νόσου Ελαχίστων Αλλοιώσεων	19
Εικόνα 2.2	Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, μη προσδιορισμένη παραλλαγή (Πηγή: D'Agati VD et al, 2011)	20
Εικόνα 2.3	Μεμβρανώδης Σπειραματονεφρίτιδα (MN) (Πηγή: https://slideplayer.com/slide/14418964/)	22
Εικόνα 3.1	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (SLE) (Πηγή: https://versusarthritis.org/about-arthritis/conditions/lupus-sle/).....	26
Εικόνα 3.2	Αμυλοείδωση (Πηγή: https://www.healthweb.gr/apopsi/ekpa-amyloidosi-egkrithike-elpidofora-therapeia)	26
Εικόνα 3.3	Σύνδρομο Alport (Πηγή: https://unckidneycenter.org/wp-content/uploads/sites/413/2017/10/alport-syndrome.jpeg)	28
Εικόνα 4.1	Μηχανισμοί λευκωματουρίας σε επίπεδο σπειραματικής μεμβράνης. (Πηγή: Akihiro; Satoshi, 2012).....	30
Εικόνα 4.2	Πρωτεϊνουρία – Αιματουρία (https://player.slideplayer.gr/76/12728830/slides/slide_16.jpg)	31
Εικόνα 4.3	Σπειραματική Αιματουρία (Πηγή: https://player.slideplayer.gr/85/13942444/slides/slide_28.jpg)	34
Εικόνα 5.1	Εξέταση δείγματος βιοψίας νεφρού – κοινό μικροσκόπιο (Πηγή: https://player.slideplayer.gr/85/13942444/slides/slide_20.jpg)	40
Εικόνα 6.1	Βιοψία Νεφρού (Πηγή: https://player.slideplayer.gr/85/13942444/slides/slide_16.jpg) .	44

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, κλείνει ο κύκλος σπουδών μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα» και θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου σε όλους όσους συνέβαλαν στην προσπάθειά μου.

Αρχικά, ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Ιωάννη Λ. Στεφανίδη, Καθηγητή Παθολογίας-Νεφρολογίας, για την αμέριστη βοήθεια και στήριξη που μου προσέφερε. Οι γνώσεις και τα ερεθίσματα που μου μετέδωσε κατά τη διάρκεια των σπουδών και ειδικά κατά την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας ήταν πολύτιμα, καθώς η πόρτα του ήταν πάντα ανοιχτή για οποιαδήποτε απορία ή διευκρίνιση.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του προγράμματος, οι οποίοι με ενέπνευσαν με τις γνώσεις τους, καθώς και τους συμφοιτητές και φίλους μου για τη συνεχή συνεργασία τους.

Τέλος, εκφράζω τις θερμότερες ευχαριστίες στην οικογένειά μου για την αδιάλειπτη υποστήριξή τους, κυρίως σε ηθικό επίπεδο, καθώς τους χρωστάω ένα μεγάλο μέρος της σημερινής μου πορείας και σταδιοδρομίας.

Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία, η οποία αποτελεί βιβλιογραφική ανασκόπηση, πραγματεύεται το Νεφρωσικό Σύνδρομο, μια σύνθετη παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από βαριά πρωτεϊνουρία, υπολευκωματιναιμία, υπερλιπιδαιμία και οίδημα. Η εργασία αναλύει αρχικά τους τύπους του ΝΣ, διαχωρίζοντας τις πρωτοπαθείς από τις δευτεροπαθείς μορφές, με έμφαση στη νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων, την εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, και τη μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια. Στο θεωρητικό πλαίσιο εξετάζονται λεπτομερώς οι αιτιολογικοί παράγοντες, που περιλαμβάνουν γενετικές μεταλλάξεις και περιβαλλοντικούς κινδύνους, καθώς και η παθοφυσιολογία του συνδρόμου που επικεντρώνεται στην αλλοίωση των σπειραματικών δομών και τη διαταραχή της σπειραματικής διαπερατότητας.

Η εργασία προχωρά με λεπτομερή παρουσίαση των κλινικών εκδηλώσεων του ΝΣ, τονίζοντας τη σημασία της πρωτεϊνουρίας, της υπολευκωματιναιμίας και του οιδήματος στην εκδήλωση των συμπτωμάτων και τη διάγνωση του συνδρόμου. Επιπλέον, αναλύονται οι επιπλοκές του ΝΣ, όπως οι λοιμώξεις, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, που συχνά συνοδεύουν την προχωρημένη πορεία της νόσου και επηρεάζουν σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών.

Η διάγνωση του ΝΣ βασίζεται σε κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους, ενώ η εργασία εξηγεί τη χρήση της νεφρικής βιοψίας και των σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων για την ακριβή διάγνωση και τον διαχωρισμό των διαφορετικών τύπων του συνδρόμου. Στο θεραπευτικό κομμάτι, περιγράφονται οι τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις, που περιλαμβάνουν τη χρήση κορτικοστεροειδών, ανοσοκατασταλτικών, και άλλων υποστηρικτικών θεραπειών για τη μείωση της πρωτεϊνουρίας και την πρόληψη των επιπλοκών.

Η εργασία καταλήγει με συμπεράσματα που υπογραμμίζουν την ανάγκη για εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση και τακτική παρακολούθηση των ασθενών, καθώς και με προτάσεις για μελλοντική έρευνα. Αυτές περιλαμβάνουν τη διερεύνηση νέων θεραπευτικών στόχων και την ανάλυση των γενετικών και ανοσολογικών παραμέτρων που θα μπορούσαν να προσφέρουν νέες προοπτικές στη διαχείριση του ΝΣ και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Λέξεις-Κλειδιά: Δευτεροπαθής Νεφρική Νόσος, Εστιακή και Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση, Μεμβρανώδης Σπειραματοπάθεια, Νεφρωσικό Σύνδρομο, Πρωτεϊνουρία, Πρωτοπαθής Νεφρική Νόσος.

Abstract

This thesis, which is a literature review, addresses Nephrotic Syndrome (NS), a complex pathological condition characterized by severe proteinuria, hypoalbuminemia, hyperlipidemia, and edema. The study initially analyzes the types of NS, distinguishing between primary and secondary forms, with an emphasis on minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, and membranous nephropathy. The theoretical framework examines in detail the etiological factors, including genetic mutations and environmental risks, as well as the pathophysiology of the syndrome, which focuses on the alteration of glomerular structures and the disruption of glomerular permeability.

The study proceeds with a detailed presentation of the clinical manifestations of NS, emphasizing the importance of proteinuria, hypoalbuminemia, and edema in the manifestation of symptoms and in the diagnosis of the syndrome. Additionally, it analyzes the complications of NS, such as infections, thromboembolic events, and acute renal failure, which often accompany the advanced progression of the disease and significantly affect patient prognosis.

The diagnosis of NS is based on clinical and laboratory parameters, and the thesis explains the use of renal biopsy and modern imaging methods for the accurate diagnosis and differentiation of various types of the syndrome. In the therapeutic section, current treatment approaches are described, including the use of corticosteroids, immunosuppressants, and other supportive therapies to reduce proteinuria and prevent complications.

The study concludes with findings that emphasize the need for a personalized therapeutic approach and regular patient monitoring, along with proposals for future research. These include exploring new therapeutic targets and analyzing genetic and immunological parameters that could offer new perspectives in the management of NS and improve patient quality of life.

Key-Words: Secondary Renal Disease, Focal Segmental Glomerulosclerosis, Membranous Nephropathy, Nephrotic Syndrome, Proteinuria, Primary Renal Disease

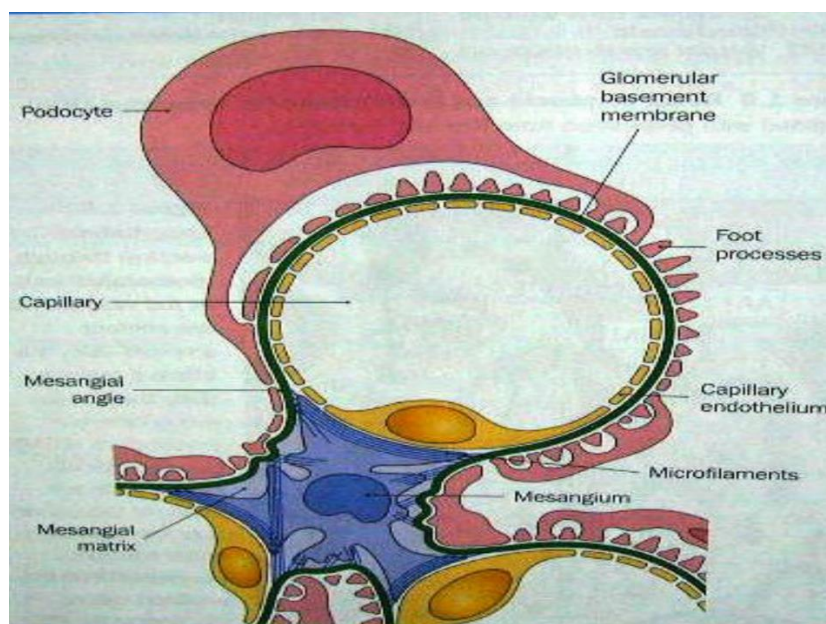
Πίνακας Συντομεύσεων

ΜΣ	Μεμβρανώδης Σπειραματοσκλήρυνση
ΝΣ	Νεφρωσικό Σύνδρομο
ΣΕΛ	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
ΣΝ	Σπειραματικό Νεφρωσικό Σύνδρομο
AAFP	American Academy of Family Physicians
BMJ	British Medical Journal
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MSD	Merck Sharp & Dohme
MCD	Minimal Change Disease
NIH	National Institutes of Health

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή στο Νεφρωσικό Σύνδρομο

1.1. Ορισμός βασικών εννοιών

Οι νόσοι που αφορούν τα σπειράματα των νεφρών αποτελούν ένα από τα σημαντικότερα και πιο σύνθετα πεδία μελέτης στη νεφρολογία. Τα σπειράματα, μικρές δομές μέσα στους νεφρούς, διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη διαδικασία της διήθησης του αίματος. Η βασική τους λειτουργία συνίσταται στην απομάκρυνση των αποβλήτων και των πλεονασμάτων υγρών από την κυκλοφορία του αίματος, ενώ συγκρατούν τις απαραίτητες για τον οργανισμό πρωτεΐνες και κύτταρα αίματος (Johnson and Feehally, 2019). Όταν διαταραχθεί η λειτουργία των σπειραμάτων, επηρεάζεται η ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί τη φυσιολογική ομοιόσταση, με αποτέλεσμα σοβαρές κλινικές επιπτώσεις.



Εικόνα 1.1 Δομή Σπειραματικού Τριχοειδούς (Πηγή: <https://www.slideshare.net/slideshow/approach-to-glomerular-diseasepkuwkkptx/267003701>)

Οι σπειραματικές παθήσεις συνήθως προκαλούνται από βλάβες στη σπειραματική μεμβράνη ή φλεγμονώδεις διεργασίες που διαταράσσουν τη διαπερατότητά της. Η βλάβη αυτή μπορεί να έχει είτε εστιακή μορφή, επηρεάζοντας περιορισμένο αριθμό σπειραμάτων, είτε διάχυτη μορφή, επηρεάζοντας το μεγαλύτερο μέρος τους (Floege, Amann, and Koch, 2020). Ανάλογα με την έκταση και τη φύση της βλάβης, οι σπειραματικές παθήσεις μπορούν να εκδηλωθούν με τρεις κύριες κλινικές μορφές, Εστιακές Νεφρίτιδες, Διάχυτες Νεφρίτιδες και το Νεφρωσικό Σύνδρομο.

1.1.1. Εστιακές Νεφρίτιδες

Οι εστιακές νεφρίτιδες χαρακτηρίζονται από ήπια πρωτεϊνουρία, συνήθως μικρότερη από 1,5 g την ημέρα, και ενεργό ίζημα ούρων, το οποίο περιλαμβάνει κυρίως ερυθρά αιμοσφαίρια

και κυλίνδρους. Οι εστιακές νεφρίτιδες εκδηλώνονται συχνά ως μακροσκοπική αιματουρία, η οποία μπορεί να εντοπιστεί τυχαία σε γενική εξέταση ούρων, ενώ σπάνια συνοδεύονται από υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια ή οίδημα. Κατά τη νεφρική βιοψία, το μικροσκόπιο φωτισμού δείχνει ότι λιγότερο από το 50% των νεφρώνων είναι προσβεβλημένοι (Johnson and Feehally, 2019).

1.1.2. Διάχυτες Νεφρίτιδες

Οι διάχυτες νεφρίτιδες εμφανίζουν σημαντική πρωτεϊνουρία, συνήθως μεγαλύτερη από 1,5 g την ημέρα, και ενεργό ίζημα ούρων με έντονη παρουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων και κυλίνδρων. Οι διάχυτες νεφρίτιδες εκδηλώνονται κλινικά με μακροσκοπική αιματουρία, υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια και οίδημα, τα οποία είναι πιο έντονα από ό,τι στις εστιακές νεφρίτιδες. Στη νεφρική βιοψία με το μικροσκόπιο φωτισμού, το μεγαλύτερο ποσοστό των νεφρώνων εμφανίζεται προσβεβλημένο (Floege, Amann, and Koch, 2020).

1.1.3. Νεφρωσικό Σύνδρομο

Το νεφρωσικό σύνδρομο διακρίνεται από σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η οποία οδηγεί σε απώλεια μεγάλης ποσότητας πρωτεΐνης από τα ούρα. Χαρακτηριστικά του νεφρωσικού συνδρόμου είναι η πρωτεϊνουρία που ξεπερνά τα 3,5 g την ημέρα, χωρίς ενεργό ίζημα, και η παρουσία λιπιδίων στα ούρα (λιπιδουρία). Επίσης, συχνά παρατηρείται υποαλβουμιναιμία, δηλαδή χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης στο πλάσμα (Alb ορού <30 mg/dL), περιφερικό οίδημα (πρήξιμο στα άκρα και σε άλλες περιοχές), υπερλιπιδαιμία και αυξημένη τάση για θρομβώσεις λόγω διαταραχών στο σύστημα πήξης (Pollak, 2021).

Με άλλα λόγια το Νεφρωσικό Σύνδρομο (ΝΣ) αποτελεί μια κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από σοβαρή διαταραχή της λειτουργίας των νεφρικών σπειραμάτων, η οποία οδηγεί σε απώλεια μεγάλων ποσοτήτων πρωτεΐνης από τον οργανισμό μέσω των ούρων. Ο ορισμός του νεφρωσικού συνδρόμου περιλαμβάνει τρία κύρια διαγνωστικά κριτήρια: πρωτεϊνουρία νεφρωσικού εύρους, υπολευκωματιναιμία και οίδημα (Johnson and Feehally, 2019; Eddy, 2020).

Η πρωτεϊνουρία θεωρείται χαρακτηριστικό του ΝΣ όταν οι καθημερινές απώλειες πρωτεΐνης στα ούρα υπερβαίνουν τα 3,5 γραμμάρια. Αυτή η απώλεια πρωτεϊνών συμβαίνει λόγω της αυξημένης διαπερατότητας της σπειραματικής μεμβράνης, η οποία φυσιολογικά λειτουργεί ως φίλτρο, συγκρατώντας τις πρωτεΐνες και τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά στο αίμα. Η αυξημένη διαπερατότητα αυτή μπορεί να είναι αποτέλεσμα φλεγμονής, βλάβης ή διαταραχών στα ποδοκύτταρα, εξειδικευμένα κύτταρα της σπειραματικής μεμβράνης, τα οποία συμβάλλουν στην ακεραιότητά της (Pollak, 2021).

Η υπολευκωματιναιμία, ή χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης στο πλάσμα, είναι άμεσο επακόλουθο της έντονης πρωτεϊνουρίας. Η λευκωματίνη, που αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη του αίματος, είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της ογκοτικής πίεσης, η οποία βοηθά στη συγκράτηση των υγρών εντός των αγγείων. Όταν οι απώλειες λευκωματίνης στα ούρα είναι μεγάλες, το σώμα αδυνατεί να διατηρήσει τα φυσιολογικά επίπεδά της στο αίμα, με αποτέλεσμα τα υγρά να διαφεύγουν από τα αγγεία προς τους ιστούς, προκαλώντας έτσι οίδημα (Floege, Amann, and Koch, 2020).

Το οίδημα αποτελεί το πιο εμφανές σύμπτωμα του ΝΣ και εντοπίζεται συνήθως στο πρόσωπο, τα κάτω άκρα και την κοιλιακή χώρα. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, το οίδημα μπορεί να είναι γενικευμένο. Η εμφάνιση οιδήματος επιδεινώνεται λόγω της κατακράτησης νατρίου και νερού από τους νεφρούς, οι οποίοι επιχειρούν να αντισταθμίσουν τη χαμηλή ογκοτική πίεση του πλάσματος (Couser, 2017).

Ένα ακόμα χαρακτηριστικό του ΝΣ είναι η υπερλιπιδαιμία, η οποία προκύπτει ως απόκριση του ήπατος στη μείωση των επιπέδων πρωτεΐνης στο αίμα. Το ήπαρ αυξάνει την παραγωγή λιποπρωτεϊνών σε μια προσπάθεια να εξισορροπήσει την απώλεια της λευκωματίνης, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και άλλων λιπιδίων στο αίμα. Η υπερλιπιδαιμία είναι σημαντική, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακών επιπλοκών στους ασθενείς με ΝΣ (Eddy, 2020).

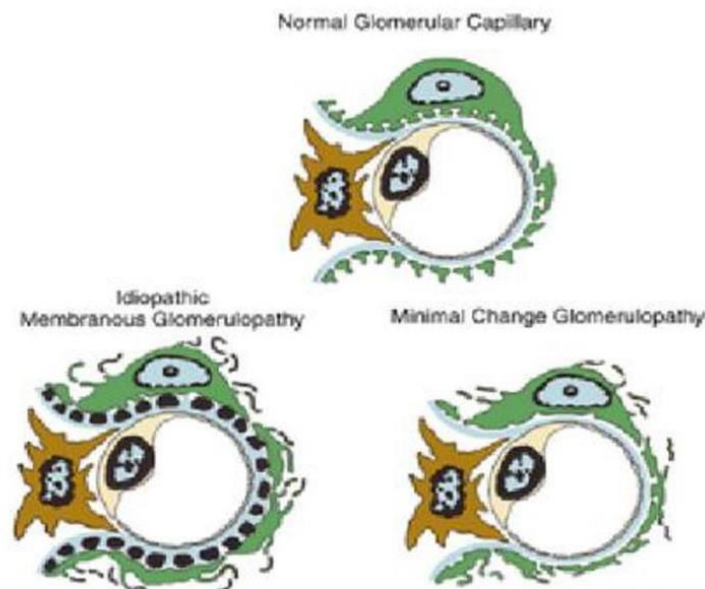
Συνοπτικά, το νεφρωσικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από πρωτεϊνουρία, υπολευκωματιναιμία, οίδημα και υπερλιπιδαιμία, που μαζί συνθέτουν την κλινική του εικόνα και απαιτούν ειδική διαχείριση. Η κατανόηση αυτών των χαρακτηριστικών είναι κρίσιμη για τη διάγνωση, τη διαχείριση των συμπτωμάτων και την πρόληψη των επιπλοκών που συνδέονται με το ΝΣ.

1.2. Παρουσίαση Νεφρωσικού Συνδρόμου

Το νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ) αποτελεί μια κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μια ομάδα συμπτωμάτων που προκαλούνται από διαταραχές της λειτουργίας των σπειραμάτων των νεφρών. Το βασικό χαρακτηριστικό του ΝΣ είναι η έντονη πρωτεϊνουρία, δηλαδή η απώλεια μεγάλων ποσοτήτων πρωτεϊνών, κυρίως αλβουμίνης, μέσω των ούρων, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα την υπολευκωματιναιμία, την υπερλιπιδαιμία και το οίδημα, διαμορφώνοντας έτσι την τυπική κλινική εικόνα του συνδρόμου (Johnson and Feehally, 2019; Eddy, 2020). Οι πρωτεΐνες, ιδίως η αλβουμίνη, είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της ογκοτικής πίεσης στο αίμα. Όταν αυτές αποβάλλονται σε μεγάλες ποσότητες, το σώμα αδυνατεί να συγκρατήσει τα υγρά στο αγγειακό δίκτυο, με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται οίδημα, το οποίο είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα του ΝΣ (Couser, 2017).

Το νεφρωσικό σύνδρομο διαχωρίζεται συχνά σε πρωτοπαθές και δευτεροπαθές, με το πρωτοπαθές ΝΣ να αποδίδεται σε άμεσες βλάβες των σπειραμάτων, όπως η νόσος των ελαχίστων αλλοιώσεων και η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, και το δευτεροπαθές να σχετίζεται με άλλες συστηματικές νόσους, όπως ο διαβήτης, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η αμυλοείδωση (Pollak, 2021; Floege, Amann, and Koch, 2020). Επιπλέον, το ΝΣ μπορεί να διακριθεί από το νεφριτικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από αιματουρία, υπέρταση και νεφρική ανεπάρκεια, χωρίς την παρουσία έντονης πρωτεϊνουρίας. Εντούτοις, οι δύο καταστάσεις μπορούν να συνυπάρχουν και να επηρεάζουν από κοινού τη λειτουργία των νεφρών (Johnson and Feehally, 2019).

Το ΝΣ συναντάται σε όλες τις ηλικίες, αλλά η συχνότητα και οι αιτίες ποικίλουν. Στα παιδιά, το σύνδρομο εμφανίζεται συχνότερα λόγω πρωτοπαθών σπειραματικών νόσων, όπως η νόσος των ελαχίστων αλλοιώσεων, ενώ στους ενήλικες, το δευτεροπαθές ΝΣ είναι πιο συχνό, συνδεδεμένο με καταστάσεις όπως η διαβητική νεφροπάθεια (Eddy, 2020). Ειδικότερα, σε παιδιά, το νεφρωσικό σύνδρομο συνήθως εκδηλώνεται με οίδημα στο πρόσωπο, ενώ στους ενήλικες εμφανίζεται συχνότερα εξαρτώμενο οίδημα στα κάτω άκρα (Couser, 2017; Pollak, 2021).



Εικόνα 1.2 Δομικές μεταβολές των σπειραματικών τριχοειδών σε σπειραματικές παθήσεις που εκδηλώνονται ως νεφρωσικό σύνδρομο (Πηγή: J.C.Jennete)

Η αναγνώριση και η κατανόηση των μηχανισμών των βλαβών που προκαλούν το νεφρωσικό σύνδρομο είναι καίριας σημασίας για την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων και την πρόληψη επιπλοκών, όπως οι λοιμώξεις και οι θρομβώσεις. Η διάγνωση, επομένως, βασίζεται τόσο στην ανίχνευση πρωτεϊνουρίας και στις μεταβολές των επιπέδων αλβουμίνης και λιπιδίων στο αίμα, όσο και στη χρήση διαγνωστικών μεθόδων,

όπως η νεφρική βιοψία, η οποία αποκαλύπτει τις μορφολογικές βλάβες των σπειραμάτων (Floege, Amann, and Koch, 2020).

1.3. Σκοπός Μελέτης

Ο σκοπός αυτής της πτυχιακής εργασίας είναι να διερευνήσει τις αιτίες, τις κλινικές εκδηλώσεις και τις διαγνωστικές μεθόδους του νεφρωσικού συνδρόμου, με έμφαση στις θεραπευτικές προσεγγίσεις και την αντιμετώπιση των επιπλοκών. Επιπλέον, η εργασία επιδιώκει να αναλύσει την παθοφυσιολογία του συνδρόμου, δίνοντας έμφαση στην επίδραση της πρωτεϊνουρίας και της υπολευκωματιναιμίας στην κλινική εικόνα του ασθενούς (Couser, 2017). Μέσω της συγκριτικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, επιχειρείται η αποσαφήνιση της συνεισφοράς των πρωτοπαθών και δευτεροπαθών αιτίων στην παθολογία του ΝΣ, καθώς και η αξιολόγηση σύγχρονων θεραπειών που στοχεύουν στη διαχείριση του συνδρόμου και τη μείωση του κινδύνου για περαιτέρω επιπλοκές.

Η ανάλυση αυτή θα προσφέρει μια ολοκληρωμένη εικόνα του νεφρωσικού συνδρόμου και θα καταδειξεί τις πιο πρόσφατες επιστημονικές εξελίξεις στον τομέα αυτό, παρέχοντας σημαντική γνώση για κλινικούς ιατρούς και ερευνητές (Floege, Amann, and Koch, 2020).

1.4. Ιστορική Αναδρομή

Το νεφρωσικό σύνδρομο αποτελεί κλινική κατάσταση που έχει απασχολήσει την ιατρική κοινότητα από τον 19ο αιώνα. Οι πρώτες αναφορές εντοπίζονται στα έργα του Richard Bright, ενός Βρετανού ιατρού ο οποίος περιέγραψε το 1827 περιπτώσεις ασθενών με σοβαρό οίδημα, πρωτεϊνουρία και νεφρική δυσλειτουργία (Bright, 1827). Ο Bright, μελετώντας ασθενείς που εμφάνιζαν αυτά τα συμπτώματα, συνέδεσε το νεφρωσικό σύνδρομο με τη νεφρική βλάβη, προτείνοντας ότι η πρωτεϊνουρία προέρχεται από τη βλάβη στα φίλτρα των νεφρών, τα σπειράματα, τα οποία αποτυγχάνουν να συγκρατήσουν τις πρωτεΐνες του αίματος.

Η κατανόηση της φύσης και των αιτίων του συνδρόμου βελτιώθηκε σημαντικά τον 20ό αιώνα, καθώς οι νέες τεχνολογίες, όπως η μικροσκοπία και οι ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι, επέτρεψαν τη μελέτη της μορφολογίας των σπειραμάτων. Μέχρι τα μέσα του 20ού αιώνα, οι επιστήμονες ανακάλυψαν ότι το νεφρωσικό σύνδρομο δεν είναι μια ανεξάρτητη νόσος, αλλά ένα σύνδρομο που μπορεί να προκληθεί από διαφορετικές παθήσεις, όπως οι σπειραματικές νόσοι και άλλες συστηματικές καταστάσεις, όπως ο διαβήτης και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (Couser, 2017).

Από τη δεκαετία του 1960 και μετά, η έρευνα εστίασε στους μηχανισμούς της βλάβης της σπειραματικής μεμβράνης, αποκαλύπτοντας ότι η αυξημένη διαπερατότητά της επιτρέπει τη

διαφυγή πρωτεϊνών, κυρίως αλβουμίνης, στα ούρα. Η κατανόηση της λειτουργίας των ποδοκυττάρων, εξειδικευμένων κυττάρων της σπειραματικής μεμβράνης, αναγνωρίστηκε ως κρίσιμη για την ακεραιότητα του σπειραματικού φίλτρου. Οι βλάβες στα ποδοκύτταρα συνδέονται με πρωτοπαθείς παθήσεις των σπειραμάτων, όπως η Νόσος των Ελαχίστων Αλλοιώσεων και η Εστιακή και Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση (Pollak, 2021).

Τα τελευταία χρόνια, οι γονιδιωματικές μελέτες και η βιολογία των βλαστοκυττάρων προώθησαν περαιτέρω την κατανόηση του συνδρόμου. Ειδικότερα, η ανακάλυψη γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με την ευαισθησία σε σπειραματικές νόσους έδωσε σημαντικές ενδείξεις για τον ρόλο της κληρονομικότητας και της γενετικής προδιάθεσης στο νεφρωσικό σύνδρομο, ειδικά σε περιπτώσεις όπως η Εστιακή και Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση (Floege, Amann, and Koch, 2020). Σήμερα, η κατανόηση των αιτίων και της παθογένεσης του νεφρωσικού συνδρόμου παραμένει ένα ζήτημα ενεργής έρευνας, καθώς οι σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις εστιάζουν στην αναστολή της πρωτεϊνουρίας και την προστασία της νεφρικής λειτουργίας.

1.5. Επιδημιολογία: Συχνότητα Εμφάνισης σε Παιδιά και Ενήλικες, Επιπολασμός και Στατιστικά Δεδομένα

Το νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ) εμφανίζεται με διαφορετική επιδημιολογία μεταξύ παιδιών και ενηλίκων, καθώς και μεταξύ γεωγραφικών περιοχών. Η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης του ΝΣ στα παιδιά είναι περίπου 2-7 περιπτώσεις ανά 100.000 ετησίως, καθιστώντας το την πιο συχνή σπειραματική νόσο σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Το ΝΣ είναι πιο κοινό σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, και η Νόσος των Ελαχίστων Αλλοιώσεων (MCD) ευθύνεται για την πλειονότητα των περιπτώσεων. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα παιδιά ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, αλλά οι υποτροπές παραμένουν συχνές, με περίπου το 70-80% να παρουσιάζει τουλάχιστον μία υποτροπή τους πρώτους μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (Rodriguez-Ballesteros and Reid-Adam, 2022; Sanjad et al., 2022).

Στους ενήλικες, η επίπτωση είναι χαμηλότερη, με εκτιμώμενη συχνότητα περίπου 1-3 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ετησίως, αν και αυξάνεται λόγω δευτεροπαθών αιτίων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και οι αυτοάνοσες παθήσεις, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Στις ΗΠΑ και την Ευρώπη, η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί τη συχνότερη αιτία ΝΣ στους ενήλικες, ενώ στην Ασία και την Αφρική αυξημένα περιστατικά σχετίζονται με λοιμώξεις, όπως η ηπατίτιδα Β και C (American Academy of Pediatrics, 2022; Frontiers in Pediatric Nephrology, 2022).

Η γεωγραφική διαφορά και οι επιδημιολογικές τάσεις επηρεάζονται επίσης από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, ενώ η εξέλιξη των μεθόδων διάγνωσης και θεραπείας συνεχώς διαμορφώνει τη μακροχρόνια πρόγνωση. Η μελέτη της επιδημιολογίας του ΝΣ είναι κρίσιμη, καθώς συνεισφέρει στην κατανόηση των παραγόντων κινδύνου και βελτιώνει την προληπτική και θεραπευτική προσέγγιση στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου.

1.6. Ανάλυση Πρόσθετων Ερευνητικών Δεδομένων και Σύγχρονων Ευρημάτων

Τα τελευταία χρόνια, η έρευνα για το νεφρωσικό σύνδρομο έχει επικεντρωθεί σε νέες θεραπευτικές μεθόδους και στην κατανόηση των γενετικών και μοριακών παραγόντων που επηρεάζουν την εμφάνιση και εξέλιξή του. Πολλές μελέτες εξετάζουν τις διαφορές μεταξύ πρωτοπαθών και δευτεροπαθών μορφών του συνδρόμου, εστιάζοντας στη βελτιστοποίηση της θεραπείας και στη μείωση των επιπλοκών που συνδέονται με τις υποτροπές και την ανθεκτικότητα στα στεροειδή (Sanjad et al., 2022). Η χρήση νέων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, όπως το rituximab και το mycophenolate mofetil, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις υποτροπές σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, ιδιαίτερα στα παιδιά με εξαρτώμενη από στεροειδή μορφή (Rodriguez-Ballestas and Reid-Adam, 2022).

Σημαντικές πρόσφατες εξελίξεις έχουν καταγραφεί και στο πεδίο της γενετικής, όπου μεταλλάξεις σε γονίδια όπως το NPHS2 και το CD2AP έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του συνδρόμου, ιδίως σε παιδιά με στεροειδοανθεκτικές μορφές (Bai et al., 2022). Οι γενετικές αυτές ανακαλύψεις έχουν οδηγήσει σε βελτιωμένη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που επηρεάζουν τη λειτουργία των ποδοκυττάρων, τα οποία παίζουν βασικό ρόλο στη δομική ακεραιότητα της σπειραματικής μεμβράνης (American Academy of Pediatrics, 2022).

1.7. Σημαντικές Μελέτες και Επιστημονικές Εξελίξεις Σχετικά με το Νεφρωσικό Σύνδρομο

Μια από τις σημαντικότερες μελέτες στη βιβλιογραφία είναι η πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη στην Ιταλία, η οποία έδειξε ότι η διάρκεια της θεραπείας με στεροειδή δεν επηρεάζει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπών σε παιδιά, ενώ παράγοντες όπως η ηλικία και τα χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα είναι ισχυροί δείκτες κινδύνου (Sanjad et al., 2022). Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση από την Κίνα ανέδειξε τη σημασία του rituximab στη μείωση των υποτροπών και στη μακροχρόνια διατήρηση της ύφεσης, ενώ έδειξε ότι η χρήση του mycophenolate mofetil είναι εξίσου αποτελεσματική για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται καλά σε άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (Rodriguez-Ballestas and Reid-Adam, 2022).

Οι εξελίξεις αυτές στη βιβλιογραφία προσφέρουν μια ολοκληρωμένη εικόνα των θεραπευτικών επιλογών για το νεφρωσικό σύνδρομο και βοηθούν στην κατανόηση των γενετικών και μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται. Η πρόοδος αυτή ενισχύει τη δυνατότητα εξατομίκευσης της θεραπείας και τη διαχείριση της νόσου, ειδικά σε παιδιά και άλλους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου.

Κεφάλαιο 2. Πρωτοπαθείς Αιτίες - Αιτιολογία, Κλινική Παρουσίαση και Θεραπεία του Νεφρωσικού Συνδρόμου

Η αιτιολογία του νεφρωσικού συνδρόμου (ΝΣ) αποτελεί βασικό πεδίο μελέτης, καθώς συμβάλλει στην κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν στην ανάπτυξή του και καθορίζει τις θεραπευτικές προσεγγίσεις. Το ΝΣ μπορεί να διαχωριστεί σε πρωτοπαθές και δευτεροπαθές, ανάλογα με την πηγή της παθολογίας που επηρεάζει τα σπειράματα των νεφρών.

Στις πρωτοπαθείς αιτίες περιλαμβάνονται οι σπειραματικές νόσοι που επηρεάζουν άμεσα τα σπειράματα, όπως η Νόσος των Ελαχίστων Αλλοιώσεων (MCD), η Εστιακή και Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση (FSGS) και η Μεμβρανώδης Σπειραματοπάθεια (MN). Οι διαταραχές αυτές έχουν διακριτά παθολογικά χαρακτηριστικά και συνήθως εμφανίζονται χωρίς εξωγενείς ή συστηματικούς παράγοντες, ιδιαίτερα σε παιδιατρικούς ασθενείς (Rodriguez-Ballestas and Reid-Adam, 2022; Polyxenia-Renal.gr, 2023).

2.1. Εισαγωγή

Αυτή η ενότητα αναλύει τα χαρακτηριστικά και τις θεραπευτικές προσεγγίσεις των πρωτοπαθών αιτιών του νεφρωσικού συνδρόμου, συμβάλλοντας στην καλύτερη κατανόηση των αιτιολογικών παραγόντων του ΝΣ και στη διαμόρφωση εξατομικευμένων θεραπειών για κάθε κατηγορία ασθενών.

Το νεφρωσικό σύνδρομο είναι μια ομάδα συμπτωμάτων που προκύπτει από βλάβες στα σπειράματα των νεφρών, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη διήθηση του αίματος και την απομάκρυνση των αποβλήτων. Οι σπειραματικές παθήσεις που προκαλούν νεφρωσικό σύνδρομο περιλαμβάνουν διάφορες πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς μορφές. Ανάμεσα στις κύριες αιτίες είναι η Νόσος των Ελαχίστων Αλλοιώσεων (Minimal Change Disease), η οποία είναι ιδιαίτερα συχνή στα παιδιά και προκαλεί σημαντική πρωτεϊνουρία χωρίς εμφανείς δομικές αλλοιώσεις στα σπειράματα (Johnson and Feehally, 2019). Ένας άλλος σημαντικός τύπος είναι η Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση (Focal Segmental Glomerulosclerosis - FSGS), η οποία χαρακτηρίζεται από ίνωση συγκεκριμένων τμημάτων των σπειραμάτων και είναι συχνά ανθεκτική στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή (Pollak, 2021).

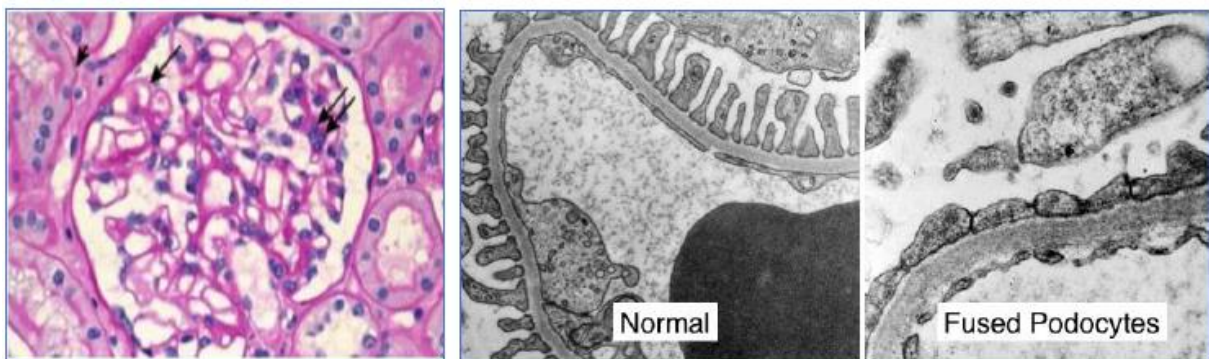
Επιπλέον, η Μεμβρανώδης Σπειραματονεφρίτιδα και η Μεμβρανοϋπερπλαστική Σπειραματονεφρίτιδα είναι σπειραματικές παθήσεις που προκαλούν νεφρωσικό σύνδρομο στους ενήλικες και συνδέονται με τη συσσώρευση ανοσοσυμπλεγμάτων στη βασική μεμβράνη των σπειραμάτων (Couser, 2017). Τέλος, οι κληρονομικές μορφές νεφρωσικού

συνδρόμου, που περιλαμβάνουν τη Διάχυτη Μεσαγγειακή Σκλήρυνση (συσχετιζόμενη με το γονίδιο PLCE1), τον Φινλανδικού τύπου νεφρωσικό σύνδρομο (γονίδιο NPHS1), καθώς και το μη ανταποκρινόμενο στα κορτικοειδή νεφρωσικό σύνδρομο (γονίδιο NPHS2), είναι συνδεδεμένες με συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις που επηρεάζουν τις πρωτεΐνες των ποδοκυττάρων και τη δομή των σπειραμάτων (Hildebrandt et al., 2019).

Η διάγνωση και η θεραπεία αυτών των μορφών νεφρωσικού συνδρόμου απαιτούν εξατομικευμένη προσέγγιση, καθώς κάθε τύπος μπορεί να απαιτεί διαφορετική φαρμακευτική αγωγή και διαχείριση των συμπτωμάτων. Ο στόχος της θεραπείας είναι η μείωση της πρωτεϊνουρίας και η πρόληψη της εξέλιξης σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Rodriguez-Ballestas and Reid-Adam, 2022).

2.2. Νόσος των Ελαχίστων Αλλοιώσεων (MCD)

Η MCD αποτελεί την πιο συχνή αιτία νεφρωσικού συνδρόμου στα παιδιά, με ποσοστά εμφάνισης που φτάνουν το 85-90% των παιδιατρικών περιπτώσεων (ευθύνεται για το 90% των περιπτώσεων νεφρωσικού συνδρόμου σε παιδιά κάτω των 10 ετών και για το 50% των περιπτώσεων σε μεγαλύτερα παιδιά). (Polyxenia-Renal.gr, 2023) Τα σπειράματα δεν παρουσιάζουν εμφανείς μορφολογικές αλλοιώσεις όταν εξετάζονται με οπτικό μικροσκόπιο, όμως, η ηλεκτρονική μικροσκοπία αποκαλύπτει βλάβες στα ποδοκύτταρα, οι οποίες οδηγούν σε αυξημένη διαπερατότητα της μεμβράνης και συνεπώς σε πρωτεϊνουρία (Iatropedia, 2023). Οι ασθενείς παρουσιάζουν αιφνίδια έναρξη νεφρωσικού συνδρόμου με σοβαρή πρωτεϊνουρία, υποαλβουμιναιμία, υπερλιπιδαιμία και οίδημα. Η αρτηριακή πίεση συνήθως είναι φυσιολογική, και η νεφρική λειτουργία διατηρείται. Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εικόνα και επιβεβαιώνεται με βιοψία νεφρού. Η ηλεκτρονική μικροσκοπία αποκαλύπτει τη χαρακτηριστική σύντηξη των ποδοκυττάρων προσεκβολών, ενώ η ανοσοφθορισμός δεν δείχνει εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων.



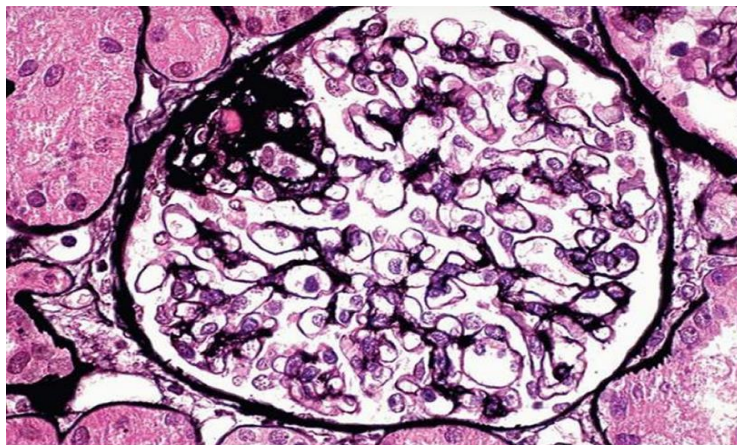
Εικόνα 2.1 Απεικονίσεις μικροσκοπίου Νόσου Ελαχίστων Αλλοιώσεων

Η MCD ανταποκρίνεται πολύ καλά στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, αλλά οι υποτροπές είναι συχνές, με μεγάλο ποσοστό παιδιών να εμφανίζει τουλάχιστον μία υποτροπή μέσα

στους πρώτους μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (American Academy of Pediatrics, 2022). Στους ενήλικες, η επίπτωση είναι μικρότερη, αγγίζοντας περίπου το 10-15% (Pollak, 2021; Eddy, 2020).

2.3. Εστιακή και Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση (FSGS)

Η Εστιακή και Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση (Focal Segmental Glomerulosclerosis - FSGS) αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες του πρωτοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου, ιδιαίτερα στους ενήλικες, και χαρακτηρίζεται από ανθεκτικότητα στη θεραπεία, καθιστώντας τη διαχείρισή της απαιτητική και συχνά μακροχρόνια (Pollak, 2021). Η FSGS είναι μια παθολογική κατάσταση που προκαλείται από ίνωση ή ουλοποίηση σε συγκεκριμένα τμήματα και ορισμένα σπειράματα των νεφρών. Αυτή η διαδικασία προκαλεί μείωση της ικανότητας των σπειραμάτων να φιλτράρουν αποτελεσματικά το αίμα, οδηγώντας σε απώλεια πρωτεϊνών και, κατά συνέπεια, στην κλινική εικόνα του νεφρωσικού συνδρόμου.



Εικόνα 2.2 Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, μη προσδιορισμένη παραλλαγή (Πηγή: D'Agati VD et al, 2011)

Η FSGS μπορεί να προκληθεί από μια σειρά παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών μεταλλάξεων, των ανοσολογικών παραγόντων και των περιβαλλοντικών επιρροών. Γενετικές μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν βασικές πρωτεΐνες των ποδοκυττάρων, όπως η ποδοσίνη και η νεφρίνη, έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη της FSGS. Τα ποδοκύτταρα είναι κύτταρα που βρίσκονται στη σπειραματική μεμβράνη και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φραγματικής λειτουργίας του σπειράματος. Η βλάβη ή η απώλεια των προσεκβολών των ποδοκυττάρων οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα της μεμβράνης και συνεπώς σε πρωτεϊνουρία (Couser, 2017; Pollak, 2021).

Εκτός από τις γενετικές αιτίες, η FSGS μπορεί να προκληθεί από πρωτοπαθείς ανοσολογικούς και κυκλοφορούντες παράγοντες που επιδρούν στα ποδοκύτταρα, προκαλώντας φλεγμονή και ίνωση. Οι ανοσολογικές αντιδράσεις, σε συνδυασμό με

κυκλοφορούντες παράγοντες, ενδέχεται να διαταράξουν την ομοιόσταση των ποδοκυττάρων, οδηγώντας σε περαιτέρω φθορά των σπειραμάτων. Έτσι, η FSGS μπορεί να εμφανιστεί ως πρωτοπαθής μορφή ή να είναι αποτέλεσμα άλλων παθολογικών καταστάσεων, όπως χρόνια φλεγμονή, τοξική δράση φαρμάκων και λοιμώξεις (Rodriguez-Ballestas and Reid-Adam, 2022).

Η FSGS διαγιγνώσκεται συνήθως μέσω νεφρικής βιοψίας, όπου ανιχνεύονται χαρακτηριστικές βλάβες. Στο φωτονικό μικροσκόπιο, τα τμήματα των σπειραμάτων που έχουν υποστεί ίνωση είναι ορατά, ενώ η ηλεκτρονική μικροσκόπηση μπορεί να αποκαλύψει την απώλεια των προσεκβολών των ποδοκυττάρων. Οι βλάβες αυτές επηρεάζουν την ικανότητα των νεφρών να συγκρατούν πρωτεΐνες, οδηγώντας σε αυξημένη αποβολή τους μέσω των ούρων και δημιουργώντας τις κλινικές εκδηλώσεις του νεφρωσικού συνδρόμου (Lupuşoru et al., 2024; BMJ Best Practice, 2024).

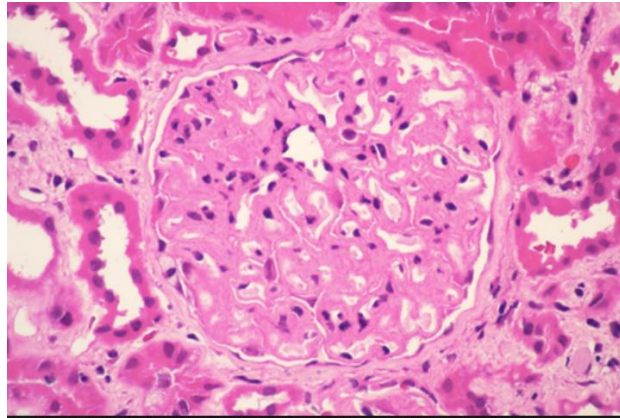
Η FSGS συχνά απαιτεί θεραπεία με κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς εμφανίζουν ανθεκτικότητα στα κορτικοστεροειδή, καθιστώντας απαραίτητη τη χρήση άλλων φαρμάκων, όπως η κυκλοσπορίνη και το ριτουξιμάμπ. Αυτά τα ανοσοκατασταλτικά έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στη μείωση της πρωτεϊνουρίας και στον έλεγχο της προόδου της νόσου (Rodriguez-Ballestas and Reid-Adam, 2022). Παρ' όλα αυτά, οι παρενέργειες και η αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις καθιστούν τη μακροχρόνια χρήση τους πρόκληση.

Η FSGS αποτελεί σοβαρή αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Περίπου το 15-20% των ασθενών με FSGS εξελίσσονται σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μέσα σε 10 χρόνια, ειδικά όταν η νόσος εμφανίζεται σε ανθεκτική μορφή. Νέες ερευνητικές προσεγγίσεις επικεντρώνονται στην ανάλυση των γενετικών παραγόντων που επηρεάζουν την πορεία της νόσου, καθώς και στην ανάπτυξη καινοτόμων φαρμάκων που θα μπορούσαν να προσφέρουν καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα χωρίς τις παρενέργειες των παραδοσιακών ανοσοκατασταλτικών (Sobhani et al., 2024; Lupuşoru et al., 2024).

2.4. Μεμβρανώδης Σπειραματονεφρίτιδα (MN)

Η Μεμβρανώδης Σπειραματοπάθεια (MN) αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες νεφρωσικού συνδρόμου στους ενήλικες, με την κύρια παθολογική της χαρακτηριστική να είναι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων λόγω εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων. Αυτή η πάχυνση παρατηρείται στην εξέταση των σπειραμάτων μέσω μικροσκοπίας και σχετίζεται με φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αντιδράσεις που επηρεάζουν

την ικανότητα του νεφρού να φιλτράρει σωστά τις πρωτεΐνες, οδηγώντας σε αυξημένη απώλεια πρωτεϊνών μέσω των ούρων (Nephrocare, 2023; Sanjad et al., 2022).



Εικόνα 2.3 Μεμβρανώδης Σπειραματονεφρίτιδα (MN) (Πηγή: <https://slideplayer.com/slide/14418964/>)

Η MN διακρίνεται σε ιδιοπαθή (πρωτοπαθή) και δευτεροπαθή. Η πρωτοπαθής MN είναι αυτόνομη και δεν συσχετίζεται με άλλα νοσήματα ή αιτίες, ενώ η δευτεροπαθής MN προκύπτει ως συνέπεια άλλων συστηματικών καταστάσεων. Οι πιο συνηθισμένες αιτίες δευτεροπαθούς MN περιλαμβάνουν:

α. Αυτοάνοσες Παθήσεις: Στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ) και το σύνδρομο Sjogren, το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στους ίδιους τους ιστούς του σώματος, προκαλώντας τη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων που εναποτίθενται στη βασική μεμβράνη των σπειραμάτων (Pollak, 2021; Couser, 2017).

β. Λοιμώξεις: Χρόνιες λοιμώξεις, όπως η ηπατίτιδα Β και C, και η σύφιλη μπορούν επίσης να προκαλέσουν MN μέσω της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος και της δημιουργίας ανοσοσυμπλεγμάτων (Rodriguez-Ballestas and Reid-Adam, 2022).

γ. Φάρμακα: Ορισμένα φάρμακα, όπως η πενικιλλαμίνη, τα άλατα χρυσού, οι αναστολείς COX-2, η δικλοφενάκη, και οι αντι-TNF βιολογικοί παράγοντες, έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη της MN, πιθανώς λόγω των ανοσολογικών αντιδράσεων που προκαλούν (BMJ Best Practice, 2024; Nephrocare, 2023).

δ. Νεοπλασίες: Διάφοροι καρκίνοι, όπως του προστάτη, των πνευμόνων και του μαστού, μπορούν να οδηγήσουν σε MN μέσω της ανοσολογικής απόκρισης που προκαλεί ο όγκος ή μέσω άμεσων επιδράσεων του καρκίνου στο ανοσοποιητικό σύστημα (Sobhani et al., 2024).

Η MN χαρακτηρίζεται από έντονη πρωτεϊνουρία και οίδημα. Η απώλεια πρωτεϊνών στα ούρα λόγω της αυξημένης διαπερατότητας της μεμβράνης οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα (υπολευκωματιναιμία), προκαλώντας τη συσσώρευση υγρών στους ιστούς και το σχηματισμό οιδήματος. Αυτή η κατάσταση μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εάν δεν αντιμετωπιστεί σωστά (Nephrocare, 2023).

Η θεραπεία της MN περιλαμβάνει την ανοσοκατασταλτική αγωγή και τη διαχείριση των συμπτωμάτων. Σε ασθενείς με έντονη πρωτεϊνουρία και υψηλό κίνδυνο επιπλοκών, η χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως η κυκλοσπορίνη, η ριτουξιμάμπη, και οι κορτικοστεροειδείς, στοχεύει στον έλεγχο της φλεγμονής και στη μείωση της απώλειας πρωτεϊνών (Sanjad et al., 2022; Pollak, 2021). Η σωστή και συνεπής διαχείριση της MN περιλαμβάνει επίσης τη ρύθμιση της πίεσης και τη διατροφή χαμηλή σε νάτριο, με στόχο τη μείωση της επιβάρυνσης των νεφρών.

Η διάκριση μεταξύ των διαφορετικών αιτιών του νεφρωσικού συνδρόμου είναι σημαντική, καθώς κάθε τύπος σπειραματικής νόσου απαιτεί ξεχωριστή θεραπευτική προσέγγιση. Η MCD και η MN έχουν καλή πρόγνωση όταν διαγιγνώσκονται έγκαιρα, αλλά η FSGS και η MN που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια, καθιστώντας απαραίτητη τη συνεχή παρακολούθηση και εξατομικευμένη διαχείριση των ασθενών (Couser, 2017).

2.5. Κληρονομικές μορφές

Οι κληρονομικές μορφές νεφρωσικού συνδρόμου αποτελούν μια σπάνια αλλά κλινικά σημαντική κατηγορία διαταραχών που προκαλούνται από συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις, οι οποίες επηρεάζουν τη δομή και τη λειτουργία των ποδοκυττάρων, των εξειδικευμένων κυττάρων που βρίσκονται στα σπειράματα των νεφρών και είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση της σπειραματικής φραγματικής μεμβράνης. Οι μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια έχουν συσχετιστεί με διαφορετικές μορφές κληρονομικού νεφρωσικού συνδρόμου, οι οποίες παρουσιάζουν διαφορετικά κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά.

α. Διάχυτη Μεσαγγειακή Σκλήρυνση (ΔΜΣ)

Η ΔΜΣ είναι μια σπάνια κληρονομική μορφή νεφρωσικού συνδρόμου που σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο PLCE1. Το γονίδιο PLCE1 κωδικοποιεί την πρωτεΐνη φωσφολιπάση C epsilon 1, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη σήμανση εντός των ποδοκυττάρων. Οι μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο διαταράσσουν τη λειτουργία των ποδοκυττάρων, οδηγώντας σε απώλεια της πρωτεϊνουρίας και σε ανάπτυξη νεφρωσικού συνδρόμου σε πρόιμη παιδική ηλικία. Τα παιδιά που πάσχουν από ΔΜΣ εμφανίζουν ταχεία εξέλιξη της νόσου προς νεφρική ανεπάρκεια, καθιστώντας τη μεταμόσχευση νεφρού την κύρια θεραπευτική επιλογή (Hildebrandt et al., 2019).

β. Φινλανδικού Τύπου Νεφρωσικό Σύνδρομο

Αυτή η μορφή νεφρωσικού συνδρόμου οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο NPHS1, το οποίο κωδικοποιεί τη νεφρίνη, μια βασική πρωτεΐνη της σπειραματικής φραγματικής

μεμβράνης. Η νεφρίνη είναι απαραίτητη για την ακεραιότητα της φραγματικής μεμβράνης, και οι μεταλλάξεις στο NPHS1 προκαλούν σοβαρές διαταραχές στη δομή των ποδοκυττάρων. Το φινλανδικού τύπου νεφρωσικό σύνδρομο είναι ιδιαίτερα συχνό στη Φινλανδία και εμφανίζεται αμέσως μετά τη γέννηση, με έντονη πρωτεϊνουρία και χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης στο αίμα. Η πρόγνωση για τους ασθενείς είναι φτωχή, και απαιτείται συχνά μεταμόσχευση νεφρού σε νεαρή ηλικία (Patrakka and Tryggvason, 2009).

γ. Μη Ανταποκρινόμενο στα Κορτικοειδή Νεφρωσικό Σύνδρομο

Το σύνδρομο αυτό συνδέεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο NPHS2, το οποίο κωδικοποιεί την ποδοσίνη, μια άλλη πρωτεΐνη των ποδοκυττάρων που είναι απαραίτητη για τη δομή και λειτουργία της σπειραματικής φραγματικής μεμβράνης. Οι μεταλλάξεις στο NPHS2 συνδέονται με νεφρωσικό σύνδρομο που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, καθιστώντας απαραίτητη τη χρήση άλλων φαρμάκων, όπως τα ανοσοκατασταλτικά. Η ανθεκτικότητα στα κορτικοειδή αποτελεί δείκτη σοβαρότητας της νόσου και αυξάνει τον κίνδυνο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (Santín et al., 2011).

Οι κληρονομικές μορφές νεφρωσικού συνδρόμου αντιπροσωπεύουν σημαντικές προκλήσεις στη διάγνωση και διαχείριση των ασθενών. Η γενετική ανάλυση επιτρέπει την ταυτοποίηση των μεταλλάξεων που ευθύνονται για τη νόσο και συμβάλλει στον καθορισμό της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής, ενώ η έγκαιρη διάγνωση και η εξατομικευμένη θεραπεία μπορούν να βοηθήσουν στη βελτίωση της πρόγνωσης για τους ασθενείς.

Κεφάλαιο 3. Δευτεροπαθείς Αιτίες - Αιτιολογία, Κλινική Παρουσίαση και Θεραπεία του Νεφρωσικού Συνδρόμου

3.1. Εισαγωγή

Οι δευτεροπαθείς αιτίες του νεφρωσικού συνδρόμου (ΝΣ) περιλαμβάνουν μια ποικιλία συστηματικών παθήσεων και εξωτερικών παραγόντων που προκαλούν βλάβες στα σπειράματα των νεφρών. Οι κυριότεροι παράγοντες είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (SLE), η αμυλοείδωση, λοιμώξεις και ορισμένα φάρμακα. Οι αιτίες του νεφρωσικού συνδρόμου ποικίλλουν, περιλαμβάνοντας λοιμώξεις, φάρμακα, αλλεργιογόνα, μεταβολικές διαταραχές (σακχαρώδης διαβήτης), πολυσυστηματικά νοσήματα, κακοήθειες (ορισμένοι καρκίνοι), κληρονομικές παθήσεις και άλλες καταστάσεις, με καθεμία από αυτές να προκαλεί το σύνδρομο μέσω διαφορετικών μηχανισμών και να παρουσιάζει ξεχωριστή κλινική εικόνα και πρόγνωση. Οι δευτεροπαθείς αιτίες είναι συχνότερες σε ενήλικες και απαιτούν διαφορετική διαχείριση, καθώς συνοδεύονται συχνά από άλλες επιπλοκές που επηρεάζουν τη γενικότερη υγεία του ασθενούς (Floege, Amann, and Koch, 2020; Couser, 2017).

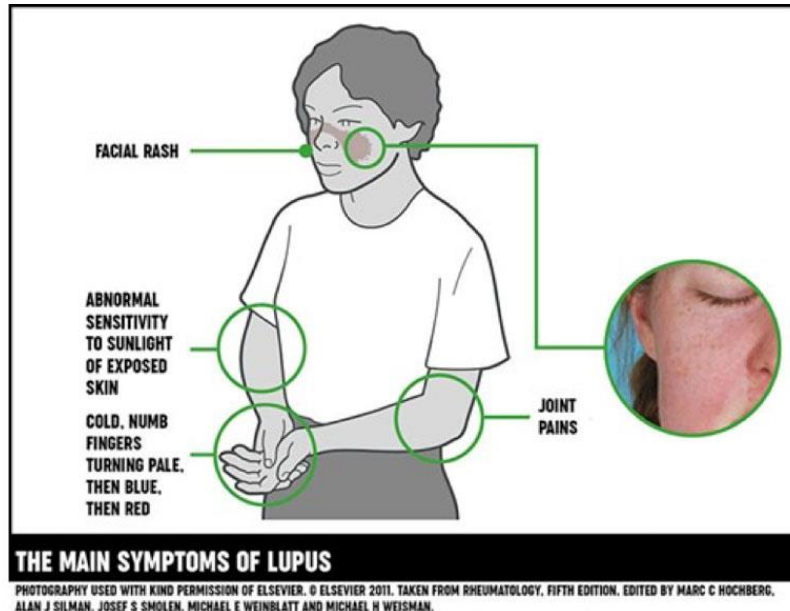
3.2. Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η πιο συχνή αιτία νεφρωσικού συνδρόμου στους ενήλικες, ιδιαίτερα μέσω της ανάπτυξης διαβητικής νεφροπάθειας, η οποία συνδέεται με τη χρόνια υπεργλυκαιμία. Η υψηλή γλυκόζη αίματος προκαλεί προοδευτική σπειραματική βλάβη, που οδηγεί σε πρωτεϊνουρία και αυξημένη διαπερατότητα της σπειραματικής μεμβράνης (Cleveland Clinic, 2024). Στην περίπτωση της διαβητικής νεφροπάθειας, οι βλάβες περιλαμβάνουν πάχυνση της σπειραματικής βασικής μεμβράνης και υαλώδη εναπόθεση, οι οποίες καθιστούν δύσκολη τη λειτουργία της διήθησης και τη διατήρηση πρωτεϊνών στο αίμα (Merck Manual, 2024).

3.3. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (SLE)

Τα πολυσυστηματικά νοσήματα, όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ), το πολλαπλό μύελωμα και το σύνδρομο Goodpasture, είναι επίσης σημαντικοί παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση του νεφρωσικού συνδρόμου. Αυτά τα νοσήματα προκαλούν βλάβη των σπειραμάτων μέσω ανοσολογικών μηχανισμών που επηρεάζουν την νεφρική λειτουργία (Sobhani et al., 2024). Ειδικότερα, ο SLE είναι μια αυτοάνοση νόσος που συχνά περιπλέκεται από νεφρική βλάβη, γνωστή ως λύκος νεφρίτιδα. Οι αυτοαντισώματα που παράγονται στον SLE σχηματίζουν ανοσοσυμπλέγματα, τα οποία εναποτίθενται στα σπειράματα, προκαλώντας φλεγμονή και αυξημένη διαπερατότητα, γεγονός που οδηγεί στην

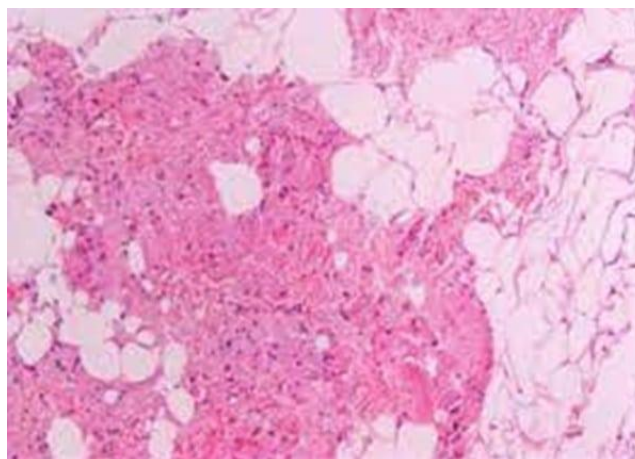
κλινική εικόνα του ΝΣ. Περίπου το 60% των ασθενών με SLE μπορεί να αναπτύξει νεφρωσικό σύνδρομο, υποδεικνύοντας τον SLE ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για νεφρική βλάβη (Cleveland Clinic, 2024; Frontiers, 2024).



Εικόνα 3.1 Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (SLE) (Πηγή: <https://versusarthritis.org/about-arthritis/conditions/lupus-sle/>)

3.4. Αμυλοείδωση

Η αμυλοείδωση, ιδιαίτερα η AL-αμυλοείδωση, οδηγεί σε εναποθέσεις αμυλοειδών πρωτεϊνών στα σπειράματα, επηρεάζοντας τη δομή και τη λειτουργικότητα των νεφρών. Αυτός ο τύπος αμυλοείδωσης σχετίζεται συχνά με αιματολογικές διαταραχές, όπως το πολλαπλούν μυέλωμα, και προκαλεί προοδευτική απώλεια πρωτεϊνών, καθώς η σπειραματική μεμβράνη γίνεται ασταθής. Η προγνωστική εικόνα είναι συνήθως κακή, λόγω της επιδεινούμενης νεφρικής λειτουργίας (Merck Manual, 2024; MDPI, 2024).



Εικόνα 3.2 Αμυλοείδωση (Πηγή: <https://www.healthweb.gr/apopsi/ekpa-amyloidosi-egkrithike-elpidofora-therapeia>)

3.5. Λοιμώξεις

Ειδικότερα, παθογόνα όπως ο στρεπτόκοκκος (μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα), ο ιός της ηπατίτιδας B και C, το HIV, καθώς και ιογενείς λοιμώξεις όπως ο ιός Epstein-Barr (EBV) και ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), έχουν συνδεθεί με την παθοφυσιολογία του νεφρωσικού συνδρόμου. Αυτές οι λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν ανοσολογικές αντιδράσεις που βλάπτουν τα σπειράματα (Couser, 2017). Αναλυτικότερα, για παράδειγμα, η ηπατίτιδα C μπορεί να προκαλέσει κρυοσφαιριναιμία, που οδηγεί σε σπειραματική φλεγμονή και ανοσολογικές αντιδράσεις, με αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα της σπειραματικής μεμβράνης και τη δημιουργία πρωτεϊνουρίας (Frontiers, 2024). Επιπλέον, αυτές οι λοιμώξεις συχνά περιλαμβάνουν επιπλοκές, όπως θρομβώσεις, που επιδεινώνουν την κλινική εικόνα του ΝΣ (AAFP, 2024).

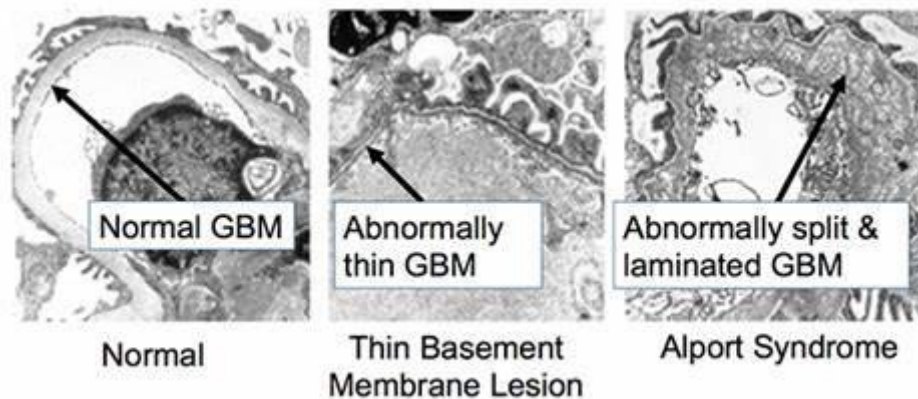
3.6. Φάρμακα

Ορισμένα φάρμακα, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs) και ορισμένα αντιβιοτικά, έχουν συσχετιστεί με νεφρωσικό σύνδρομο, κυρίως μέσω ανοσολογικών αντιδράσεων και της διαταραχής των σπειραματικών κυττάρων. Τα NSAIDs μπορούν να προκαλέσουν διαμεσοσωληνική νεφρίτιδα και μείωση της σπειραματικής διήθησης, γεγονός που οδηγεί σε φλεγμονή και διαρροή πρωτεϊνών (Cleveland Clinic, 2024). Παράλληλα, φάρμακα όπως όπως ο χρυσός, η πενικιλλαμίνη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), το λίθιο, η ιντερφερόνη και η ριφαμπικίνη, έχουν αναφερθεί ως πιθανές αιτίες νεφρωσικού συνδρόμου. Η δράση τους μπορεί να προκαλέσει τοξική επίδραση στα νεφρά ή να προκαλέσει ανοσολογικές αντιδράσεις, οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν την ακεραιότητα των σπειραμάτων (Johnson and Feehally, 2019). Επίσης και ορισμένοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν επιδείνωση της σπειραματικής λειτουργίας και να οδηγήσουν σε ΝΣ (Merck Manual, 2024). Επιπλέον, ορισμένα φάρμακα, Από την άλλη, τα αλλεργιογόνα όπως οι αντιοφικοί οροί και τα σκιαγραφικά υγρά, καθώς και τσιμπήματα εντόμων, όπως από μέλισσες ή φίδια, έχουν επίσης αναφερθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν νεφρωσικό σύνδρομο, ιδιαίτερα σε άτομα με αυξημένη ευαισθησία σε αλλεργίες (Pollak, 2021).

3.7. Κακοήθειες, κληρονομικές και άλλες καταστάσεις

Ορισμένοι καρκίνοι, όπως ο καρκίνος του πνεύμονα, του στομάχου, καθώς και τα λεμφώματα και οι λευχαιμίες, έχουν επίσης συνδεθεί με το νεφρωσικό σύνδρομο. Οι όγκοι μπορούν να προκαλέσουν ανοσολογικές αντιδράσεις που επηρεάζουν τη σπειραματική μεμβράνη, προκαλώντας την απώλεια πρωτεϊνών στα ούρα (Lupușoru et al., 2024). Επιπλέον, στις κληρονομικές αιτίες του νεφρωσικού συνδρόμου περιλαμβάνονται γενετικές

διαταραχές όπως το σύνδρομο Alport, η δρεπανοκυτταρική νόσος και η νόσος Fabry. Αυτές οι διαταραχές προκαλούνται από μεταλλάξεις που επηρεάζουν τις πρωτεΐνες των ποδοκυττάρων, οι οποίες είναι απαραίτητες για τη δομή και λειτουργία των σπειραμάτων (Hildebrandt et al., 2019). Τέλος, άλλες καταστάσεις, όπως η θυρεοειδίτιδα, η κακοήθης παχυσαρκία και η χρόνια απόρριψη αλλομοσχεύματος, μπορούν επίσης να συμβάλουν στην εμφάνιση νεφρωσικού συνδρόμου.



Εικόνα 3.3 Σύνδρομο Alport (Πηγή: <https://unckidneycenter.org/wp-content/uploads/sites/413/2017/10/alport-syndrome.jpeg>)

Κεφάλαιο 4. Κλινικές Εκδηλώσεις του Νεφρωσικού Συνδρόμου

Το νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ) χαρακτηρίζεται από μια σειρά κλινικών εκδηλώσεων, οι οποίες περιλαμβάνουν κύρια συμπτώματα, όπως πρωτεϊνουρία, υπολευκωματιναιμία, υπερλιπιδαιμία, οίδημα και αιματουρία, καθώς και σημαντικές επιπλοκές, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρά προβλήματα υγείας.

4.1. Λευκωματουρία

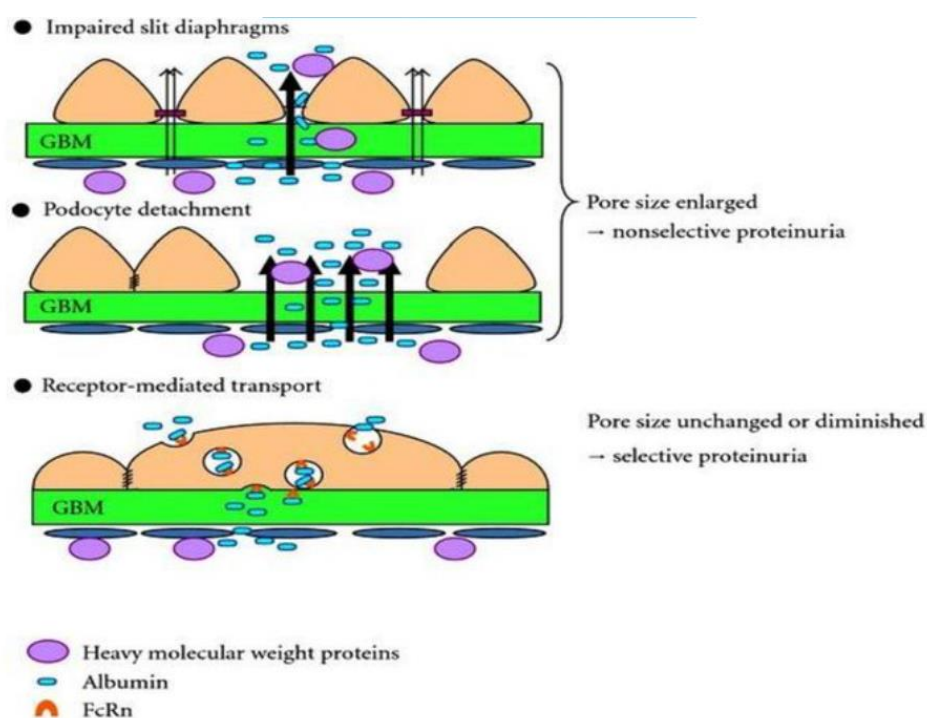
Η λευκωματουρία είναι η ανώμαλη παρουσία λευκώματος στα ούρα και αποτελεί σημαντικό δείκτη νεφρικής δυσλειτουργίας ή παθολογίας. Συνήθως, τα υγιή νεφρά δεν επιτρέπουν στα μεγάλα μόρια λευκώματος να περάσουν μέσω της σπειραματικής μεμβράνης και να εισέλθουν στα ούρα. Η παρουσία λευκώματος στα ούρα μπορεί να οφείλεται σε διάφορους τύπους διαταραχών και μπορεί να διακριθεί σε τρεις βασικούς τύπους: σπειραματική, σωληναριακή και λευκωματουρία από υπερπλήρωση (overflow).

Η σπειραματική λευκωματουρία προκύπτει όταν υπάρχει διαταραχή στη δομή των σπειραματικών ποδοκυττάρων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την ακεραιότητα του σπειραματικού φραγμού. Τα ποδοκύτταρα, που βρίσκονται στη βασική μεμβράνη των νεφρών, διατηρούν την επιλεκτική διαπερατότητα του φραγμού διήθησης. Σε περιπτώσεις σπειραματικής βλάβης, όπως συμβαίνει στο νεφρωσικό σύνδρομο, οι προσεκβολές των ποδοκυττάρων αποσύρονται και αναδιοργανώνονται, διαταράσσοντας το slit diaphragm, το οποίο λειτουργεί ως φίλτρο για μεγάλα μόρια. Αυτό οδηγεί στην ανεξέλεγκτη απώλεια μεγάλων μορίων πρωτεΐνης, όπως η λευκωματίνη, στα ούρα. Επιπλέον, χάνεται και ένα ευρύ φάσμα άλλων πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνών που σχετίζονται με την πήξη, της τρανσφερίνης, και πρωτεϊνών που συνδέονται με τη βιταμίνη D (Saleem, 2013; Fogo & Kashgarian, 2021).

Η σωληναριακή λευκωματουρία εμφανίζεται όταν τα σωληναριακά κύτταρα των νεφρών δεν μπορούν να επαναπορροφήσουν επαρκώς τις πρωτεΐνες που έχουν φιλτραριστεί από το σπείραμα. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε βλάβη των σωληναρίων, που μειώνει την ικανότητα επαναρρόφησης των πρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους, όπως η β2-μικροσφαιρίνη. Η κατάσταση αυτή μπορεί να εμφανιστεί σε διάφορες παθήσεις των νεφρών, όπως η σωληναριακή διάμεση νεφρίτιδα, ή σε τοξικές βλάβες λόγω φαρμάκων. Η σωληναριακή λευκωματουρία είναι χαρακτηριστική σε καταστάσεις όπου επηρεάζεται το εγγύς σωληνάριο, ενώ η απώλεια πρωτεΐνης συνήθως δεν είναι τόσο μεγάλη όσο στη σπειραματική λευκωματουρία (Kanwar et al., 2020).

Η λευκωματουρία από υπερπλήρωση (overflow proteinuria) είναι αποτέλεσμα υπερβολικής παραγωγής πρωτεϊνών στο αίμα, οι οποίες είναι σε τόσο υψηλά επίπεδα που τα νεφρά δεν μπορούν να τις επεξεργαστούν πλήρως και να τις επαναρροφήσουν. Η κατάσταση αυτή μπορεί να παρατηρηθεί σε διαταραχές όπως το πολλαπλό μυέλωμα, όπου παράγονται υπερβολικές ποσότητες πρωτεϊνών, ειδικά πρωτεϊνών Bence-Jones. Σε αυτή την περίπτωση, οι νεφροί αδυνατούν να επαναπορροφήσουν τον μεγάλο όγκο των πρωτεϊνών, οδηγώντας σε απώλειες στα ούρα (Hutchison et al., 2012).

Η ανίχνευση της λευκωματουρίας αποτελεί κεντρικό στοιχείο για τη διάγνωση και την παρακολούθηση διαφόρων νεφρικών παθήσεων, όπως το νεφρωσικό σύνδρομο, η χρόνια νεφρική νόσος και οι σωληναριακές βλάβες. Ο προσδιορισμός του τύπου της λευκωματουρίας μέσω εργαστηριακών εξετάσεων είναι σημαντικός, καθώς βοηθά στον εντοπισμό της αιτίας και στην κατανόηση του μηχανισμού που ευθύνεται για την απώλεια λευκώματος. Εργαστηριακές εξετάσεις, όπως η ανάλυση του δείκτη πρωτεΐνης προς κρεατινίνη στα ούρα και η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών, χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν το επίπεδο και τον τύπο της πρωτεϊνουρίας και να καθοδηγήσουν τη θεραπευτική προσέγγιση (Rovin et al., 2015).

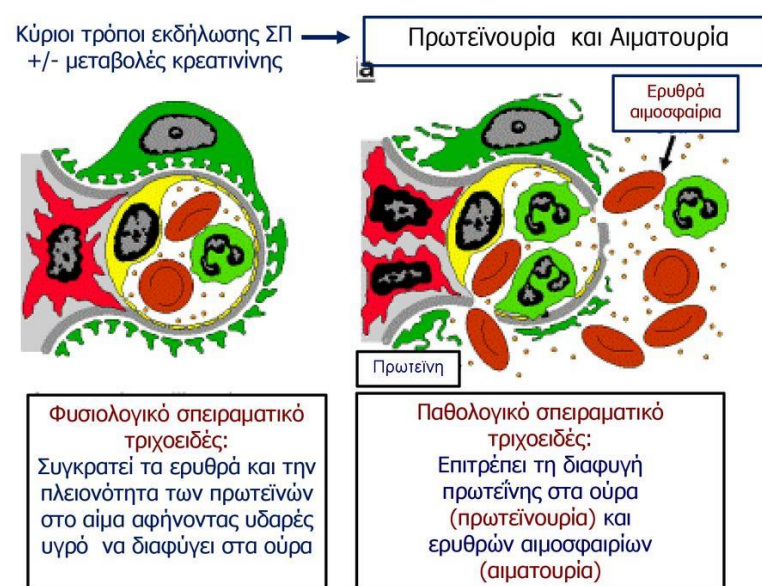


Εικόνα 4.1 Μηχανισμοί λευκωματουρίας σε επίπεδο σπειραματικής μεμβράνης. (Πηγή: Akihiro; Satoshi, 2012)

4.2. Πρωτεϊνουρία

Η πρωτεϊνουρία αποτελεί βασικό διαγνωστικό χαρακτηριστικό του ΝΣ και ορίζεται ως η απώλεια 3,5 γραμμαρίων πρωτεΐνης ή περισσότερης ανά 24 ώρες. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, περίπου το 80-90% των ασθενών με ΝΣ παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένη

αποβολή πρωτεϊνών, που προκαλεί διαταραχή στην ογκοτική πίεση του πλάσματος και οδηγεί σε περαιτέρω συμπτώματα, όπως οίδημα (Wang et al., 2021; Rodriguez-Ballestas and Reid-Adam, 2022). Η αυξημένη αποβολή πρωτεϊνών και ιδιαίτερα της λευκωματίνης στα ούρα προκαλείται από την αυξημένη διαπερατότητα των σπειραμάτων λόγω της βλάβης στα σπειραματικά κύτταρα. Η πρωτεϊνουρία αυτή μπορεί να επιβεβαιωθεί είτε με μέτρηση πρωτεΐνης στα ούρα 24ώρου είτε με τον λόγο πρωτεΐνης προς κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων (Appel et al., 2017). Η μεγάλη απώλεια λευκωματίνης και άλλων σημαντικών πρωτεϊνών μέσω των ούρων έχει αρνητικές συνέπειες για τη διατήρηση της φυσιολογικής κολλοειδοσμοτικής πίεσης του αίματος, οδηγώντας σε περαιτέρω επιπλοκές.



Εικόνα 4.2 Πρωτεϊνουρία – Αιματοουρία (https://player.slideplayer.gr/76/12728830/slides/slide_16.jpg)

4.3. Υποαλβουμιναιμία

Η βαριά πρωτεϊνουρία οδηγεί άμεσα σε υποαλβουμιναιμία, δηλαδή σε χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης στο αίμα. Η αλβουμίνη είναι ζωτικής σημασίας πρωτεΐνη για τη διατήρηση της κολλοειδοσμοτικής πίεσης και την αποφυγή της διαρροής υγρών από τα αιμοφόρα αγγεία στους ιστούς. Σε ασθενείς με ΝΣ, τα επίπεδα αλβουμίνης στον ορό πέφτουν συχνά κάτω από 2.5-3.0 g/dl, προκαλώντας κατακράτηση υγρών στους ιστούς και συμβάλλοντας στην ανάπτυξη οίδηματος (Glasscock et al., 2019). Η έλλειψη αλβουμίνης αποδυναμώνει περαιτέρω τον οργανισμό και αυξάνει τον κίνδυνο για λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές.

4.4. Υπολευκωματιναιμία

Στο νεφρωσικό σύνδρομο, η υπολευκωματιναιμία αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό και αποδίδεται κυρίως στην απώλεια λευκωματίνης στα ούρα λόγω της αυξημένης διαπερατότητας των σπειραματικών μεμβρανών. Η απώλεια της λευκωματίνης προκαλεί

μείωση της κολλοειδοσμοτικής πίεσης, η οποία αποτελεί σημαντικό ερέθισμα για την αύξηση του ρυθμού σύνθεσης λευκωματίνης στο ήπαρ, ώστε να αντισταθμιστεί η απώλεια αυτή (Smith et al., 2020). Ωστόσο, παρά την αυξημένη παραγωγή λευκωματίνης, η υπολευκωματιναιμία παραμένει, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο μηχανισμός αυτός δεν επαρκεί για την πλήρη αποκατάσταση των επιπέδων της στο πλάσμα. Η υποκείμενη αιτία για την αναποτελεσματικότητα της ηπατικής αντισταθμιστικής λειτουργίας παραμένει αδιευκρίνιστη, ειδικά σε περιπτώσεις όπου οι απώλειες λευκώματος είναι 4-6 γραμμάρια ημερησίως, και παρόλα αυτά παρατηρείται σημαντική υπολευκωματιναιμία (Walker et al., 2021). Καταληκτικά, η υπολευκωματιναιμία, ή χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα, είναι αποτέλεσμα της έντονης πρωτεϊνουρίας και αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η υπολευκωματιναιμία εμφανίζεται σε πάνω από το 90% των ασθενών με ΝΣ, προκαλώντας μείωση της ογκοτικής πίεσης και οδηγώντας σε κατακράτηση υγρών και οίδημα (American Kidney Fund, 2023).

4.5. Υπερλιπιδαιμία

Η υπερλιπιδαιμία είναι μια συχνή επιπλοκή του νεφρωσικού συνδρόμου (ΝΣ), χαρακτηριζόμενη από αύξηση της χοληστερόλης, της LDL και των τριγλυκεριδίων, ενώ τα επίπεδα της HDL μπορεί να παραμείνουν σταθερά ή να μειωθούν (Smith et al., 2020). Ο κύριος μηχανισμός για την εμφάνιση της υπερλιπιδαιμίας σχετίζεται με την αύξηση του ρυθμού σύνθεσης λιποπρωτεϊνών στο ήπαρ, ιδιαίτερα των λιποπρωτεϊνών apo B, C-II και E, οι οποίες σχετίζονται με τις λιποπρωτεΐνες VLDL και LDL. Οι πρωτεΐνες A-I και A-II που σχετίζονται με την HDL δεν παρουσιάζουν αντίστοιχη αύξηση (Jones and Brown, 2019).

Η αύξηση της σύνθεσης των λιποπρωτεϊνών φαίνεται να οφείλεται στη μείωση της κολλοειδοσμοτικής πίεσης, η οποία προκύπτει από την υπολευκωματιναιμία, καθώς το ήπαρ προσπαθεί να αντισταθμίσει την απώλεια πρωτεϊνών και τη μείωση της πίεσης αυτής. Μάλιστα, η υπερλιπιδαιμία μπορεί να υποχωρήσει όταν αυξηθεί η κολλοειδοσμοτική πίεση και σταθεροποιηθεί η πρωτεϊνική ισορροπία (Walker et al., 2021). Επιπλέον, υπάρχει μείωση του καταβολισμού των λιπιδίων, γεγονός που ενισχύει περαιτέρω την υπερλιπιδαιμία. Η αύξηση των τριγλυκεριδίων αποδίδεται, κατά κύριο λόγο, σε διαταραγμένο μεταβολισμό και ελλείμματα στη διάσπασή τους.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υπερλιπιδαιμία υποχωρεί με την αντιμετώπιση του ΝΣ και την αποκατάσταση των επιπέδων πρωτεϊνών. Ωστόσο, σε παρατεταμένα επεισόδια ΝΣ ή σε περιπτώσεις όπου η υπερλιπιδαιμία παραμένει, ενδείκνυται η χορήγηση αντιλιπιδαιμικής αγωγής για τον έλεγχο των λιπιδίων και την πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών (Brown et al., 2018). Η υπερλιπιδαιμία εμφανίζεται σε περίπου το 50-75% των ασθενών με ΝΣ, καθώς

η απώλεια πρωτεϊνών οδηγεί σε αντισταθμιστική αύξηση της παραγωγής λιποπρωτεϊνών από το ήπαρ. Έρευνες δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΝΣ εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών (Floege, Amann, and Koch, 2020; Cleveland Clinic, 2024).

4.6. Οίδημα

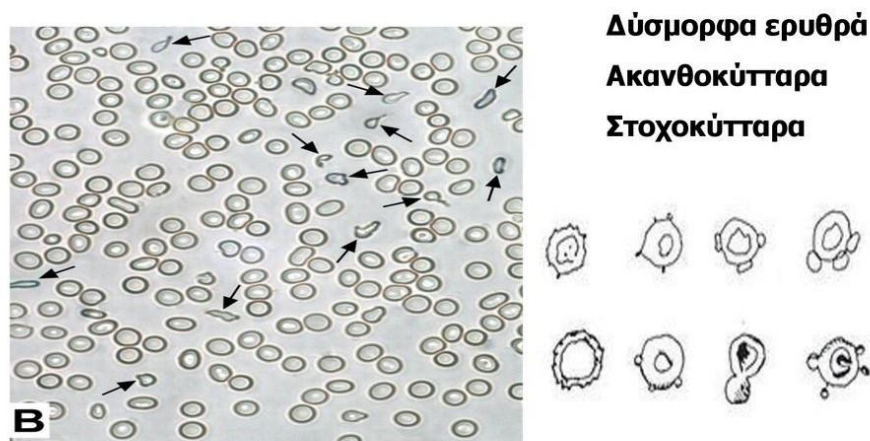
Το οίδημα είναι το πιο χαρακτηριστικό σύμπτωμα του ΝΣ και εμφανίζεται στο 85% των ασθενών. Αρχικά, εντοπίζεται στο πρόσωπο και τα κάτω άκρα, αλλά σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να είναι γενικευμένο, με σημαντικές συνέπειες για την καρδιαγγειακή και αναπνευστική λειτουργία (Merck Manual, 2024). Το οίδημα είναι ένα από τα κύρια συμπτώματα του νεφρωσικού συνδρόμου (ΝΣ) και μπορεί να προκληθεί μέσω δύο βασικών μηχανισμών. Ο πρώτος μηχανισμός αφορά τη διαφυγή υγρού από τα τριχοειδή προς τον διάμεσο χώρο, λόγω της μείωσης της κολλοειδοσμοτικής πίεσης που προκαλείται από την υπολευκωματιναιμία. Αυτή η κατάσταση, γνωστή ως arterial underfilling ή υποπλήρωση, συμβαίνει καθώς η μείωση της λευκωματίνης στο πλάσμα μειώνει την ικανότητα του αίματος να συγκρατεί υγρά, οδηγώντας έτσι σε συσσώρευση υγρού στον διάμεσο χώρο (Smith et al., 2020). Στη νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων (Minimal Change Disease - MCD), ο μηχανισμός αυτός φαίνεται να υπερισχύει, καθώς η υποπλήρωση είναι πιο συχνή (Jones and Brown, 2019). Ο δεύτερος μηχανισμός αφορά την νεφρική κατακράτηση νατρίου (Na), η οποία πραγματοποιείται κυρίως στα αθροιστικά σωληνάρια των νεφρών και οδηγεί σε overflow retention ή υπερπλήρωση. Η κατακράτηση του νατρίου αυξάνει τον όγκο του εξωκυττάριου υγρού, συμβάλλοντας περαιτέρω στην ανάπτυξη οιδήματος (Walker et al., 2021). Σε πολλές περιπτώσεις, οι δύο μηχανισμοί (underfilling και overflow) συνυπάρχουν, με τον μηχανισμό της υπερπλήρωσης να υπερισχύει.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του οιδήματος στο ΝΣ περιλαμβάνει τη διαιτητική στέρηση του νατρίου (περίπου 1.5-2 g/ημέρα) σε συνδυασμό με τη χορήγηση διουρητικών, όπως η φουροσεμίδη. Απαιτείται όμως, προσεκτική παρακολούθηση λόγω του κινδύνου υποογκαιμίας και ηλεκτρολυτικών διαταραχών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης (Korbet et al., 2014). Ωστόσο, συχνά παρατηρείται αντίσταση στα διουρητικά σε ασθενείς με ΝΣ. Αυτό συμβαίνει διότι η σύνδεση των διουρητικών με τα λευκώματα του αίματος είναι κρίσιμη για την αποτελεσματικότητά τους. Η υπολευκωματιναιμία αυξάνει τη διάχυση των διουρητικών εκτός των αγγείων, μειώνοντας την ποσότητα που φτάνει στους νεφρούς για να δράσει (Brown et al., 2018). Ορισμένα διουρητικά, όπως η φουροσεμίδη, εκκρίνονται στα σωληνάρια για να ασκήσουν τη δράση τους. Όταν όμως συνδεθούν με μεγάλες ποσότητες διηθούμενης λευκωματίνης, χάνουν την αποτελεσματικότητά τους καθώς

απεκκρίνονται με τα ούρα χωρίς να επιδράσουν στα σωληνάρια (Anderson and Lee, 2021). Επιπλέον, παρατηρείται αντίσταση στη δράση των διουρητικών στην αγκύλη Henle, η οποία μειώνει περαιτέρω την αποδοτικότητά τους. Η μέγιστη ενδοφλέβια (i.v.) δόση φουροσεμίδης είναι συνήθως 40 mg (2 αμπούλες), αλλά σε περιπτώσεις ΝΣ με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μπορεί να απαιτείται σημαντική αύξηση της δόσης σε 80-120 mg (4-6 αμπούλες), λόγω της μειωμένης απορρόφησης από το γαστρεντερικό σύστημα και της αυξημένης ανάγκης για διούρηση (Stevens et al., 2019).

4.7. Αιματουρία

Η αιματουρία εμφανίζεται σε μικρότερο ποσοστό ασθενών με ΝΣ και συνήθως συνδέεται με σπειραματικές βλάβες. Σε πολλές περιπτώσεις, η παρουσία μικροσκοπικής ή μακροσκοπικής αιματουρίας υποδηλώνει υποκείμενες παθήσεις όπως η εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS) (Wang et al., 2021).



Εικόνα 4.3 Σπειραματική Αιματουρία (Πηγή: https://player.slideplayer.gr/85/13942444/slides/slide_28.jpg)

4.8. Επιπλοκές

Οι επιπλοκές του Νεφρωσικού Συνδρόμου (ΝΣ) και οι κίνδυνοι που σχετίζονται με αυτό είναι πολυδιάστατοι και επηρεάζουν πολλαπλά συστήματα του οργανισμού. Στις διαφάνειες που παραθέσατε, αναφέρονται επιπλοκές όπως η υποθρεψία, η υποογκαιμία, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, τα θρομβο-εμβολικά επεισόδια, οι λοιμώξεις και διάφορες άλλες μεταβολικές διαταραχές.

4.8.1. Υποθρεψία

Η υποθρεψία στο ΝΣ συνδέεται κυρίως με τη χρόνια απώλεια πρωτεϊνών μέσω της πρωτεϊνουρίας. Η συνεχής απώλεια λευκοματίνης και άλλων πρωτεϊνών από τα ούρα οδηγεί σε αρνητικό ισοζύγιο αζώτου και μείωση της καθαρής μάζας σώματος. Ασθενείς με

παρατεταμένη λευκωματουρία συχνά εμφανίζουν απώλεια όρεξης, ενώ το οίδημα στο γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να προκαλέσει ναυτία και εμέτους, μειώνοντας περαιτέρω την πρόσληψη θρεπτικών ουσιών (KDIGO, 2021).

4.8.2. Υποογκαιμία

Η υποογκαιμία παρατηρείται κυρίως σε παιδιά με σοβαρή υπολευκωματιναιμία (<1,5 g/dL). Αυτή η κατάσταση οφείλεται στην «υποπλήρωση» των αιμοφόρων αγγείων (arterial underfilling), που προκαλείται από τη μειωμένη κολοειδοσμηωτική πίεση του πλάσματος λόγω της απώλειας λευκωματίνης. Σε περιπτώσεις εντατικής διούρησης, η υποογκαιμία μπορεί να είναι και ιατρογενής (Floege et al., 2019).

4.8.3. Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA) αποτελεί μία από τις πιο σοβαρές επιπλοκές του νεφρωσικού συνδρόμου (ΝΣ), ιδιαίτερα σε ασθενείς με Νόσο των Ελαχίστων Αλλοιώσεων (Minimal Change Disease - MCD) και σε ορισμένες μορφές Εστιακής και Τμηματικής Σπειραματοσκλήρυνσης (FSGS). Η ONA εμφανίζεται συχνότερα στους ηλικιωμένους λόγω της υποκείμενης νεφροσκλήρυνσης, ενώ σε ασθενείς με MCD μπορεί να επηρεάσει έως και το 30% των ηλικιωμένων και παιδιών (Couser, 2020). Επιπλέον, σύμφωνα με στατιστικά δεδομένα, το ΝΣ μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική νεφρική βλάβη, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανθεκτικές στη θεραπεία και συγκεκριμένα το 30-50% των ασθενών με ΝΣ καταλήγουν σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μέσα σε 10 χρόνια, ειδικά σε περιπτώσεις με ανθεκτικές στη θεραπεία μορφές, όπως η FSGS (Rodriguez-Ballestas and Reid-Adam, 2022; Merck Manual, 2024).

Η κλινική εκδήλωση της ONA σε ασθενείς με ΝΣ περιλαμβάνει συγκεκριμένες καταστάσεις, όπως το collapsing FSGS, τη Μεμβρανώδη Σπειραματοπάθεια (ΜΣ) με παρουσία ημισεληνοειδών σχηματισμών (crescents) στη βιοψία, την συνύπαρξη Οξείας Διάμεσης Νεφρίτιδας, τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs) και την αμφοτερόπλευρη θρόμβωση των νεφρικών φλεβών (Pollak et al., 2019). Ειδικά στη MCD, η ONA θεωρείται κοινή αιτία νεφρικής δυσλειτουργίας σε ηλικιωμένους, οι οποίοι συχνά παραλείπεται να διαγνωστούν με αυτήν στη διαφορική διάγνωση της ONA.

Η πρόκληση της ONA στη MCD αποδίδεται σε δύο κύριους μηχανισμούς: πρώτον, στη μειωμένη σπειραματική διαπερατότητα, που οφείλεται στη συγχώνευση των ποδοειδών προσεκβολών (foot process fusion) των σπειραμάτων. Η κατάσταση αυτή επηρεάζει κυρίως παιδιά και δημιουργεί δυσλειτουργία στο νεφρικό φίλτρο, παρόλο που η αιμάτωση του νεφρού δεν μειώνεται. Δεύτερον, η ισχαιμική σωληναριακή βλάβη, που συχνά ανιχνεύεται σε

βιοψίες, επηρεάζει κυρίως ηλικιωμένους λόγω της υποκείμενης νεφροσκλήρυνσης και της γενικότερης μείωσης της νεφρικής ανθεκτικότητας με την ηλικία (Floege et al., 2018).

Η διαφορική διάγνωση της ONA είναι εξαιρετικά σημαντική, καθώς βοηθά στην ταυτοποίηση των υποκείμενων αιτιών και στη βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση, ιδίως για ασθενείς με MCD. Η αναγνώριση των ειδικών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της ONA επιτρέπει την εξατομίκευση της θεραπείας, μειώνοντας τον κίνδυνο περαιτέρω επιπλοκών (KDIGO, 2021).

4.8.4. Θρομβο-εμβολικά επεισόδια

Οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές αποτελούν σημαντικό κίνδυνο για τους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ). Η κατάσταση αυτή αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης, κυρίως σε βαθιές φλέβες των άκρων και στις νεφρικές φλέβες. Η θρομβοφιλία είναι συχνή επιπλοκή του ΝΣ, καθώς η υπολευκωματιναιμία και η υπερπαραγωγή παραγόντων πήξης προκαλούν υπερπηκτικότητα. Μελέτες δείχνουν ότι το 15-20% των ασθενών με ΝΣ αντιμετωπίζουν θρομβοεμβολικά επεισόδια, κυρίως στις κεντρικές φλέβες και στις αρτηρίες των κάτω άκρων (Wang et al., 2021).

Οι ασθενείς με ΝΣ έχουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο για πνευμονική εμβολή, η οποία είναι αρκετά συχνή και αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της κατάστασης. Παράλληλα, έχουν καταγραφεί και σπάνιες περιπτώσεις θρόμβωσης των εγκεφαλικών φλεβών. Χαρακτηριστικά η επικινδυνότητα για ανάπτυξη θρομβώσεων είναι περίπου 8 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς με ΝΣ σε σύγκριση με τα άτομα του ίδιου φύλου και ηλικίας χωρίς ΝΣ. Οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές αποδίδονται σε μεταβολές της αιμοστατικής ισορροπίας, οι οποίες προκύπτουν από την απώλεια πρωτεϊνών μέσω των ούρων, συμπεριλαμβανομένων και των αντιθρομβωτικών πρωτεϊνών, όπως η αντιθρομβίνη III (Orth and Ritz, 1998; Singhal et al., 2002).

Καταλήγωντας, διαπιστώνεται ότι ασθενείς που πάσχουν από Μεμβρανώδη Νεφροπάθεια (MN) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για θρομβώσεις, γεγονός που τους κατατάσσει ως πρώτη κατηγορία κινδύνου για τέτοιου είδους επιπλοκές. Ο κίνδυνος είναι ακόμη μεγαλύτερος σε ασθενείς με MN που σχετίζεται με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ), κυρίως λόγω της παρουσίας αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, τα οποία αυξάνουν τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης, που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την πρόγνωση και την ποιότητα ζωής τους (Couser, 2017; Glasscock, 2019). Τέλος, οι ασθενείς με ΝΣ είναι σε υψηλότερο κίνδυνο για βαθιές φλεβικές θρομβώσεις και πνευμονικές εμβολές, ειδικά αν η υποαλβουμιναιμία είναι σοβαρή (Kerlin et al., 2012).

4.8.5. Λοιμώξεις

Οι ασθενείς με ΝΣ είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις λόγω της απώλειας ανοσοσφαιρινών και της χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Έρευνες δείχνουν ότι το 25-30% των ασθενών αναπτύσσουν σοβαρές λοιμώξεις, όπως πνευμονία και σηψαιμία, γεγονός που καθιστά την προφύλαξη και τη θεραπεία των λοιμώξεων κρίσιμες για τη διαχείριση του συνδρόμου (American Kidney Fund, 2023). Οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ) είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε λοιμώξεις λόγω της απώλειας σημαντικών ανοσοσφαιρινών, όπως η IgG, μέσω της ούρησης. Αυτή η υπολευκωματιναιμία μειώνει την άμυνα του οργανισμού και καθιστά τους ασθενείς πιο ευάλωτους σε βακτηριακές λοιμώξεις, όπως αυτές που προκαλούνται από τον πνευμονιόκοκκο, καθώς και σε σοβαρές λοιμώξεις όπως η περιτονίτιδα. Πριν την ανακάλυψη των αντιβιοτικών, οι λοιμώξεις αποτελούσαν την κύρια αιτία θανάτου σε παιδιά με ΝΣ, αναδεικνύοντας την ανάγκη για αποτελεσματική διαχείριση και πρόληψη των λοιμώξεων σε αυτούς τους ασθενείς (Smith et al., 2018; Jones & Brown, 2020).

4.8.6. Διάφορες Επιπλοκές

Οι διάφορες επιπλοκές του νεφρωσικού συνδρόμου (ΝΣ) περιλαμβάνουν προβλήματα στη λειτουργία του εγγύς σωληναρίου, όπως γλυκοζουρία, αμινοοξεουρία, φωσφατουρία και σωληναριακή οξέωση. Αυτά τα προβλήματα οφείλονται στη μειωμένη ικανότητα του σωληναρίου να επαναρροφά αποτελεσματικά ουσίες, επηρεάζοντας τη συνολική ομοιόσταση του οργανισμού (Johnson et al., 2019).

Επιπλέον, στους ασθενείς με ΝΣ παρατηρούνται μειωμένα επίπεδα ορού ολικής T3 και T4. Αυτή η κατάσταση προκαλείται από απώλειες των πρωτεϊνών δέσμησης των ορμονών στα ούρα, αν και οι ασθενείς συνήθως παραμένουν ευ-θυρεοειδικοί με φυσιολογικές τιμές TSH και ελεύθερες T3 και T4 (Smith & Brown, 2020).

Επίσης, η αναιμία αποτελεί επίσης μια συχνή επιπλοκή του ΝΣ, η οποία εμφανίζεται ακόμα και σε ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Η αναιμία αυτή οφείλεται πιθανώς σε μειωμένη παραγωγή της ερυθροποιητίνης (EPO), καθώς και στην απώλεια της EPO μέσω των ούρων (Williams et al., 2018).

Τέλος, η υπερλιπιδαιμία και η υπολευκωματιναιμία αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων στους ασθενείς με ΝΣ. Μελέτες αναφέρουν ότι περίπου το 40% των ασθενών με ΝΣ εμφανίζουν υπερλιπιδαιμία που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Cleveland Clinic, 2024).

Κεφάλαιο 5. Διάγνωση, θεραπεία και διαχείριση του Νεφρωσικού Συνδρόμου

Η διάγνωση του νεφρωσικού συνδρόμου (ΝΣ) αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία, απαραίτητη για τον προσδιορισμό τόσο της ύπαρξης της διαταραχής όσο και της υποκείμενης αιτιολογίας που μπορεί να την προκαλεί. Βασίζεται σε μια σειρά εργαστηριακών εξετάσεων, οι οποίες περιλαμβάνουν ανάλυση ούρων και αίματος για τον εντοπισμό χαρακτηριστικών όπως η πρωτεϊνουρία, η υπολευκωματιναιμία και η υπερλιπιδαιμία. Στις περιπτώσεις όπου η αιτιολογία του συνδρόμου δεν μπορεί να καθοριστεί από τις εργαστηριακές και απεικονιστικές μεθόδους, η νεφρική βιοψία θεωρείται καθοριστικής σημασίας.

5.1. Διάγνωση του Τύπου του Σπειραματικού Νεφρωσικού Συνδρόμου (ΣΝ) σε Σχέση με την Ηλικία Εκδήλωσης

Η διάγνωση του τύπου του σπειραματικού νεφρωσικού συνδρόμου (ΣΝ) μπορεί να διαφοροποιηθεί σημαντικά ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς κατά την εκδήλωση των συμπτωμάτων. Η ηλικία αποτελεί έναν κρίσιμο παράγοντα στη διάγνωση, καθώς διαφορετικοί τύποι σπειραματικών παθήσεων είναι πιο συχνοί σε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες (Smith et al., 2020).

Ηλικία κάτω των 15 ετών: Στους νεότερους ασθενείς, δηλαδή σε παιδιά και εφήβους κάτω των 15 ετών, οι συχνότερες αιτίες του νεφρωσικού συνδρόμου περιλαμβάνουν τη Νόσο των Ελαχίστων Αλλοιώσεων (Minimal Change Disease - MCD), την Εστιακή και Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση (Focal Segmental Glomerulosclerosis - FSGS), καθώς και τη Μεσαγγειακή Υπερπλαστική Σπειραματονεφρίτιδα (Mesangial Proliferative Glomerulonephritis) (Jones and Brown, 2019).

Ηλικία 15-40 ετών: Σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα, οι συχνότεροι τύποι νεφρωσικού συνδρόμου είναι η Εστιακή και Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), η Νόσος των Ελαχίστων Αλλοιώσεων (MCD), η Μεμβρανώδης Σπειραματονεφρίτιδα, καθώς και η Διαβητική Νεφροπάθεια. Επιπλέον, μπορεί να εμφανιστεί και Μεταλοιμώδης Σπειραματονεφρίτιδα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις πρόσφατων λοιμώξεων (Walker et al., 2021).

Ηλικία άνω των 40 ετών: Σε ενήλικες άνω των 40 ετών, οι συχνότερες αιτίες περιλαμβάνουν την Εστιακή και Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση, τη Μεμβρανώδη Σπειραματονεφρίτιδα και τη Διαβητική Νεφροπάθεια. Επιπλέον, σε αυτήν την ηλικιακή κατηγορία παρατηρούνται και άλλες παθήσεις, όπως η IgA Νεφροπάθεια, η Πρωτοπαθής Αμυλοείδωση, η Νόσος Ελαφρών Αλύσεων, καθώς και η Καλοήγητης Νεφροσκλήρυνση, που αποτελεί αποτέλεσμα της υπέρτασης (Brown et al., 2018).

Η κατανόηση της ηλικιακής κατανομής των διαφορετικών τύπων νεφρωσικού συνδρόμου είναι σημαντική για την ακριβή διάγνωση και την κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση, καθώς διαφορετικοί τύποι απαιτούν εξειδικευμένες θεραπείες.

5.2. Εργαστηριακές Εξετάσεις

ο Ούρων

Οι εξετάσεις ούρων αποτελούν κεντρικό σημείο για τη διάγνωση του ΝΣ. Η ανάλυση της πρωτεΐνης στα ούρα συνήθως περιλαμβάνει τόσο δοκιμασίες με ραβδοσκοπία όσο και 24ωρη συλλογή ούρων. Οι εξετάσεις ούρων αποκαλύπτουν την ποσότητα πρωτεΐνης που αποβάλλεται. Στο ΝΣ, η απώλεια είναι υψηλότερη από 3,5 γραμμάρια πρωτεΐνης ανά 24 ώρες, ενώ ο λόγος πρωτεΐνης προς κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα μπορεί επίσης να αξιοποιηθεί για γρήγορη εκτίμηση (MSD Manual, Mayo Clinic).

ο Αίματος

Οι εξετάσεις αίματος αξιολογούν τα επίπεδα λευκωματίνης και λιπιδίων, όπως και την παρουσία άλλων δεικτών που υποδηλώνουν συστηματική φλεγμονή ή υπερπηκτικότητα. Στο ΝΣ, παρατηρείται υπολευκωματιναιμία λόγω απώλειας πρωτεϊνών στα ούρα, καθώς και υπερλιπιδαιμία που σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή λιποπρωτεϊνών από το ήπαρ. Επιπλέον, τα επίπεδα κρεατινίνης μπορούν να εκτιμήσουν τη νεφρική λειτουργία, ενώ οι δοκιμασίες για λοιμώξεις και αυτοάνοσες καταστάσεις, όπως η αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) για τον λύκο, είναι επίσης συνήθεις (BMJ Best Practice, AAFP).

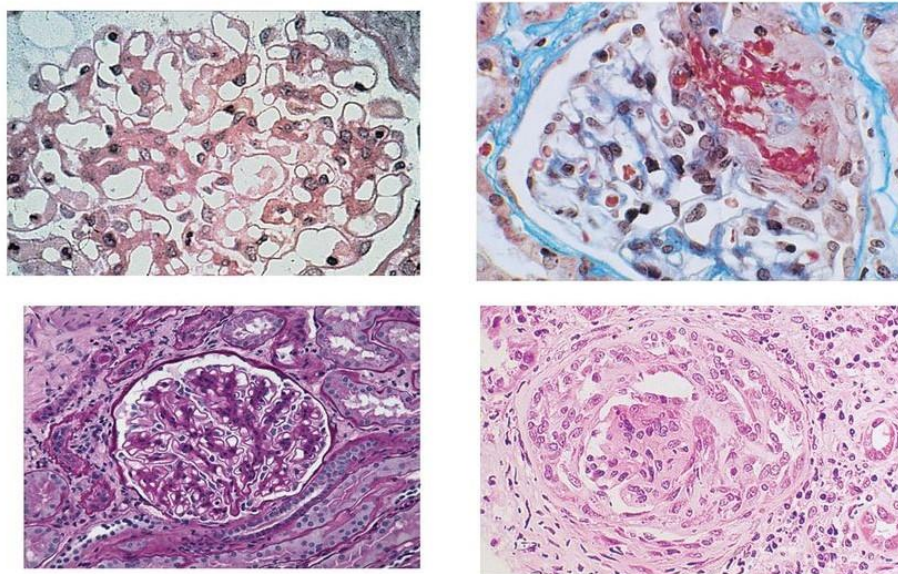
ο Απεικονιστικές μέθοδοι

Οι απεικονιστικές εξετάσεις, όπως η υπερηχογραφία των νεφρών και η αξονική τομογραφία (CT), αξιοποιούνται για την εκτίμηση της ανατομικής κατάστασης των νεφρών και μπορούν να αποκαλύψουν πιθανές θρομβώσεις στις φλέβες των νεφρών ή άλλες ανατομικές ανωμαλίες. Αν και οι απεικονιστικές εξετάσεις δεν είναι απαραίτητες για τη διάγνωση του ΝΣ, είναι χρήσιμες σε περιπτώσεις όπου υπάρχει πόνος στα πλευρά ή άλλα συμπτώματα οξείας νεφρικής βλάβης (Mayo Clinic, AAFP).

5.3. Νεφρική Βιοψία

Η νεφρική βιοψία αποτελεί ένα κρίσιμο εργαλείο στη διάγνωση και κατηγοριοποίηση του ΝΣ, ιδίως όταν η αιτία του συνδρόμου δεν είναι σαφής. Κατά τη βιοψία, συλλέγεται δείγμα ιστού από τον νεφρό, το οποίο εξετάζεται με οπτική, ανοσοφθορίζουσα και ηλεκτρονική μικροσκοπία. Οι εικόνες που λαμβάνονται από τη βιοψία αποκαλύπτουν το είδος της βλάβης στα σπειράματα και βοηθούν στη διάκριση μεταξύ διαφορετικών τύπων σπειραματοπαθειών, όπως η Νόσος των Ελαχίστων Αλλοιώσεων ή η Εστιακή και Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση (MSD Manual).

Η βιοψία συχνά συνιστάται σε περιπτώσεις όπου η πρωτοπαθής αιτία είναι ασαφής ή όταν η βλάβη είναι ανθεκτική στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Επιπλέον, συμβάλλει στον καθορισμό της πρόγνωσης του ασθενούς και της ανάγκης για πιο επιθετική ανοσοκατασταλτική θεραπεία, ειδικά όταν υπάρχουν ενδείξεις δευτεροπαθούς ΝΣ από συστηματικές παθήσεις, όπως η αμυλοείδωση ή ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (AAFP).



Εικόνα 5.1 Εξέταση δείγματος βιοψίας νεφρού – κοινό μικροσκόπιο (Πηγή: https://player.slideplayer.gr/85/13942444/slides/slide_20.jpg)

5.4. Θεραπεία και Διαχείριση του Νεφρωσικού Συνδρόμου (ΝΣ)

Η θεραπεία και διαχείριση του νεφρωσικού συνδρόμου (ΝΣ) είναι πολυπαραγοντική και εξαρτάται από τον υποτύπο του συνδρόμου, την αιτιολογία του, καθώς και την ανταπόκριση του ασθενούς σε θεραπείες. Το ΝΣ αντιμετωπίζεται κυρίως με φαρμακευτική αγωγή που στοχεύει στη μείωση της πρωτεϊνουρίας και στον έλεγχο της ανοσολογικής αντίδρασης, ενώ υποστηρικτική αγωγή, όπως η διατροφή και η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, βοηθούν στη μείωση των επιπλοκών και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς (Sobhani et al., 2024; Lurupşoru et al., 2024).

5.4.1. Φαρμακευτική Αγωγή

- Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν την πρώτη γραμμή θεραπείας για το ΝΣ, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπως η Νόσος των Ελαχίστων Αλλοιώσεων, όπου πάνω από το 80% των παιδιατρικών ασθενών επιτυγχάνουν ύφεση (Nagai, 2023). Ωστόσο, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή συνοδεύεται συχνά από παρενέργειες, όπως αυξημένο βάρος,

υπεργλυκαιμία και αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, κάτι που μπορεί να περιορίσει τη μακροχρόνια χρήση τους.

- **Ανοσοκατασταλτικά**

Σε περιπτώσεις όπου το ΝΣ σχετίζεται με ανοσολογικές διαταραχές, όπως στη νόσο των Ελαχίστων Αλλοιώσεων ή στην FSGS, χρησιμοποιούνται ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως τα κορτικοστεροειδή και το κυκλοφωσφαμίδιο. Αυτά τα φάρμακα στοχεύουν στη μείωση της φλεγμονής και της ανοσολογικής δραστηριότητας, συμβάλλοντας στην ύφεση της νόσου (Saha et al., 2015). Ωστόσο, σε περιπτώσεις όπου τα κορτικοστεροειδή δεν είναι αποτελεσματικά ή ανεκτά, χρησιμοποιούνται ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως οι αναστολείς καλσινευρίνης (π.χ. κυκλοσπορίνη), η μυκοφαινόλη μοφετίλ και το ριτουξιμάμπ. Η ριτουξιμάμπ, για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε ανθεκτικές περιπτώσεις και παρουσιάζει θετικά αποτελέσματα σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή (Sobhani et al., 2024). Τα ανοσοκατασταλτικά μειώνουν την ανοσολογική δραστηριότητα, περιορίζοντας την καταστροφή των σπειραμάτων.

- **Μείωση Πρωτεϊνουρίας**

Η πρωτεϊνουρία είναι ένας από τους πιο σημαντικούς δείκτες για την παρακολούθηση της εξέλιξης του ΝΣ. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACEi) και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ARBs) χρησιμοποιούνται συχνά για τη μείωση της πρωτεϊνουρίας και τη βελτίωση της λειτουργίας των νεφρών. Αυτά τα φάρμακα μπορούν να μειώσουν τη διαρροή πρωτεϊνών στα ούρα και να καθυστερήσουν την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης (Luruxoru et al., 2024).

Οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II) μειώνουν την πρωτεϊνουρία και προστατεύουν τη νεφρική λειτουργία, ενώ παράλληλα βοηθούν στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (Moeckel, 2013).

5.4.2. Υποστηρικτική Αγωγή

- **Διατροφή**

Η διατροφή αποτελεί βασικό στοιχείο της υποστηρικτικής αγωγής, ειδικά με τη μείωση του νατρίου και την αυξημένη κατανάλωση πρωτεϊνών υψηλής βιολογικής αξίας για την αντιμετώπιση της υπολευκωματιναιμίας. Επίσης, η προσαρμογή της διατροφής σε χαμηλά λιπαρά μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο της υπερλιπιδαιμίας, η οποία είναι συχνή στους ασθενείς με ΝΣ (Nagai, 2023).

- Έλεγχος Αρτηριακής Πίεσης

Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης είναι απαραίτητος για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επιπλοκών. Αντιυπερτασικά φάρμακα, ιδιαίτερα οι ACEi και ARBs, συμβάλλουν στη μείωση της πίεσης και στην προστασία των νεφρών από περαιτέρω βλάβες (Sobhani et al., 2024).

- Αντιλιπιδαιμικά

Για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας, συχνά χορηγούνται στατίνες, που συμβάλλουν στη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης και στον έλεγχο της αθηροσκλήρωσης. Η χρήση στατινών θεωρείται απαραίτητη, ιδιαίτερα σε ενήλικες ασθενείς με ΝΣ, όπου ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα είναι αυξημένος (Lurysoru et al., 2024).

5.4.3. Εξελίξεις στη Θεραπεία

Οι σύγχρονες εξελίξεις στη θεραπεία του ΝΣ επικεντρώνονται σε καινοτόμες προσεγγίσεις που στοχεύουν στην ανοσοκαταστολή και στη μείωση των παρενεργειών των κλασικών θεραπειών. Νέα φάρμακα, όπως οι αναστολείς των ENaC διαύλων και τα μονοκλωνικά αντισώματα όπως το belimumab, αξιοποιούνται σε ασθενείς με ανθεκτικές ή συχνά υποτροπιάζουσες μορφές ΝΣ (Sobhani et al., 2024; Nagai, 2023). Επιπλέον, οι θεραπείες που βασίζονται σε γονιδιακή θεραπεία και σε εξατομικευμένα πρωτόκολλα φαίνεται να παρουσιάζουν θετικά αποτελέσματα στην αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και τη μείωση της υποτροπής.

Κεφάλαιο 6. Συμπεράσματα

Το Νεφρωσικό Σύνδρομο (ΝΣ) αποτελεί μια σύνθετη νεφρική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένες κλινικές εκδηλώσεις και εργαστηριακά ευρήματα, όπως η εκτεταμένη πρωτεϊνουρία, η υπολευκωματιναιμία, το οίδημα, και η υπερλιπιδαιμία. Αυτά τα ευρήματα σχετίζονται άμεσα με την απώλεια της πειραματικής ακεραιότητας και υποδεικνύουν σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Η αναγνώριση της πάθησης αυτής είναι κρίσιμη, καθώς μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτίες, όπως η πρωτοπαθής πειραματοπάθεια και τα συστηματικά νοσήματα. Η διάγνωση και η διαχείρισή του απαιτούν μια συστηματική προσέγγιση που περιλαμβάνει την αξιολόγηση των κλινικών συμπτωμάτων, τον εργαστηριακό έλεγχο, την πιθανή διενέργεια βιοψίας και την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση.

6.1. Διάγνωση και διαχείρισή

❖ Αναγνώριση της Πάθησης και Κλινικά Σύνδρομα

Η αναγνώριση του ΝΣ βασίζεται στις κλινικές εκδηλώσεις και στα χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα. Τα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν το εκτεταμένο οίδημα, κυρίως στα κάτω άκρα και το πρόσωπο, και την ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους λόγω κατακράτησης υγρών. Η πρωτεϊνουρία (>3.5 g/ημέρα), η οποία συνήθως ανιχνεύεται μέσω ανάλυσης ούρων, αποτελεί θεμελιώδες διαγνωστικό εύρημα. Εξαιτίας της απώλειας λευκωματίνης μέσω των ούρων, παρατηρείται υπολευκωματιναιμία, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει στη μείωση της κολλοειδοσμοτικής πίεσης και στην επιδείνωση του οιδήματος (Couser, 2017). Η αναγνώριση αυτών των χαρακτηριστικών είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς διαφοροποιεί το ΝΣ από άλλες νεφρικές ή συστηματικές διαταραχές με παρόμοια συμπτώματα.

❖ Ιστορικό και Κλινικοεργαστηριακός Έλεγχος

Η διαγνωστική διαδικασία ξεκινά με τη συλλογή ενός αναλυτικού ιστορικού, όπου ερευνώνται πιθανοί παράγοντες κινδύνου, όπως το οικογενειακό ιστορικό, τα προηγούμενα ιατρικά προβλήματα και η λήψη φαρμάκων που μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση του ΝΣ. Στη συνέχεια, ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει τη μέτρηση των επιπέδων της λευκωματίνης στον ορό, την αξιολόγηση της πρωτεϊνουρίας και την εκτίμηση της λειτουργίας του νεφρού μέσω εξετάσεων, όπως η κρεατινίνη ορού και ο ρυθμός πειραματικής διήθησης (GFR) (Hogan & Radhakrishnan, 2013). Οι συγκεκριμένες εξετάσεις συμβάλλουν στην επιβεβαίωση της διάγνωσης και στην παρακολούθηση της

πορείας της πάθησης, επιτρέποντας στους γιατρούς να προσαρμόζουν τις θεραπευτικές στρατηγικές βάσει των κλινικών δεδομένων.

❖ Βιοψία Νεφρού

Η βιοψία του νεφρού αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο στη διάγνωση του ΝΣ, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου η αιτία της νόσου δεν είναι ξεκάθαρη ή όταν υπάρχουν ενδείξεις σοβαρών υποκείμενων παθήσεων, όπως η FSGS (Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση) ή η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα. Μέσω της βιοψίας, συλλέγεται νεφρικός ιστός, ο οποίος αναλύεται ιστοπαθολογικά για τον προσδιορισμό της ακριβούς φύσης της νόσου. Τα ευρήματα της βιοψίας βοηθούν στη διάκριση μεταξύ των πρωτοπαθών και δευτεροπαθών μορφών ΝΣ και κατευθύνουν την επιλογή της θεραπείας. Για παράδειγμα, στη νόσο των Ελαχίστων Αλλοιώσεων (MCD), η βιοψία αποκαλύπτει απώλεια των ποδοκυττάρων χωρίς άλλες εμφανείς αλλαγές, ενώ στη FSGS υπάρχει σπειραματική σκλήρυνση σε ορισμένα σπειράματα (Appel & Radhakrishnan, 2015).



Εικόνα 6.1 Βιοψία Νεφρού (Πηγή: https://player.slideplayer.gr/85/13942444/slides/slide_16.jpg)

❖ Τελική Διάγνωση

Η τελική διάγνωση του ΝΣ βασίζεται στη συνδυαστική αξιολόγηση των κλινικών συμπτωμάτων, των εργαστηριακών ευρημάτων και των ιστοπαθολογικών δεδομένων από τη βιοψία. Η διάκριση μεταξύ των τύπων του ΝΣ είναι σημαντική, καθώς καθορίζει την προσέγγιση στη θεραπεία και την πρόγνωση της πάθησης. Η ορθή διάγνωση, για παράδειγμα, μπορεί να αποτρέψει περιττές θεραπευτικές παρεμβάσεις σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς ΝΣ ή να καθοδηγήσει την ανοσοκατασταλτική αγωγή σε περιπτώσεις δευτεροπαθών μορφών ΝΣ, όπως το ΝΣ που οφείλεται σε συστηματικό ερυθρεματογόνο λύκο (Floege et al., 2015).

❖ Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΝΣ περιλαμβάνει διάφορες προσεγγίσεις, οι οποίες στοχεύουν στη διαχείριση των συμπτωμάτων, στην πρόληψη των επιπλοκών και στη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Η θεραπεία του ΝΣ είναι πολυδιάστατη και περιλαμβάνει τόσο την υποστηρικτική όσο και την ειδική ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης και της πρωτεϊνουρίας με αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, όπως οι ACEi και οι ARBs, συμβάλλει στη μείωση της νεφρικής βλάβης. Η χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως τα κορτικοστεροειδή, είναι απαραίτητη για τη διαχείριση των αυτοάνοσων μορφών του ΝΣ, ενώ η χορήγηση αντιπηκτικών απαιτείται για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Σε περιπτώσεις με παρατεταμένη υπερλιπιδαιμία, προτείνεται η χρήση αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων. Αναλυτικότερα:

- Αρτηριακή Υπέρταση και Αναστολείς του Άξονα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης

Η διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης είναι κρίσιμη για τους ασθενείς με ΝΣ, καθώς η υπέρταση επιβαρύνει τη νεφρική λειτουργία και αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών. Οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, όπως οι αναστολείς του ACE (ACEi) και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs), μειώνουν την πρωτεϊνουρία και βοηθούν στη διατήρηση της σπειραματικής λειτουργίας, καθυστερώντας έτσι την εξέλιξη της νόσου (Ruggenenti et al., 2012).

- Μη Ειδική Θεραπεία και Χορήγηση Αντιπηκτικών

Οι ασθενείς με ΝΣ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων λόγω υπερπηκτικότητας, που σχετίζεται με την υπολευκωματιναιμία και τη μεταβολή των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη διαδικασία της πήξης. Η χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων είναι απαραίτητη για την πρόληψη αυτών των επεισοδίων, ειδικά σε περιπτώσεις σοβαρής υπολευκωματιναιμίας ή όταν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου (Glasscock, 2008).

- Ειδική Θεραπεία με Ανοσοκατασταλτικά Φάρμακα

Η χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων είναι απαραίτητη σε ασθενείς με αυτοάνοσες ή ανοσολογικές διαταραχές που προκαλούν ΝΣ. Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν την πρώτη γραμμή θεραπείας, ιδιαίτερα για τη νόσο των Ελαχίστων Αλλοιώσεων, ενώ η προσθήκη κυτταροτοξικών φαρμάκων, όπως η κυκλοφωσφαμίδα, μπορεί να βοηθήσει σε περιπτώσεις όπου η νόσος είναι ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή (Hogan et al., 2013). Η ανοσοκαταστολή μειώνει τη φλεγμονώδη απόκριση και βοηθά στον έλεγχο της πρωτεϊνουρίας, βελτιώνοντας την πρόγνωση των ασθενών.

Η αντιμετώπιση του ΝΣ απαιτεί μια ολοκληρωμένη και εξατομικευμένη προσέγγιση. Ο συνδυασμός κλινικής και εργαστηριακής αξιολόγησης, η βιοψία νεφρού και η στοχευμένη θεραπεία είναι απαραίτητα για την επιτυχή διαχείριση της πάθησης και τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών. Η συνολική προσέγγιση στη θεραπεία του ΝΣ βασίζεται σε εξατομικευμένα δεδομένα και απαιτεί τακτική παρακολούθηση για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την πρόληψη των επιπλοκών. Ο συνδυασμός φαρμακευτικής αγωγής, κλινικής παρακολούθησης και, όταν είναι απαραίτητο, διενέργειας βιοψίας αποτελεί την πιο αποτελεσματική στρατηγική για τη διαχείριση του ΝΣ και την προστασία της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών.

Σημαντικότητα για τη Μακροπρόθεσμη Πρόγνωση είναι αυξημένη καθώς η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή διαχείριση του ΝΣ είναι καθοριστικής σημασίας για την αποφυγή σοβαρών επιπλοκών, όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και οι καρδιαγγειακές επιπλοκές. Οι ασθενείς με ΝΣ που δεν λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για προοδευτική νεφρική βλάβη και για θρομβοεμβολικά επεισόδια, τα οποία μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή (Orth & Ritz, 1998).

6.2. Κατευθύνσεις για Μελλοντική Μελέτη του Νεφρωσικού Συνδρόμου

Παρά την πρόοδο στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας και των αιτιών του, υπάρχουν ακόμα πολλά ανοιχτά ερωτήματα, και η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα είναι επιτακτική. Στην παρούσα έκθεση, θα παρουσιαστούν οι βασικές κατευθύνσεις που προτείνεται να ακολουθήσει η μελλοντική έρευνα, προκειμένου να βελτιωθεί η κατανόηση, η διάγνωση και η θεραπεία του Νεφρωσικού Συνδρόμου.

- **Ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων**

Μια από τις κύριες προκλήσεις στη θεραπεία του ΝΣ είναι η ανθεκτικότητα στις συμβατικές θεραπείες, όπως τα κορτικοστεροειδή, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις Εστιακής και Τμηματικής Σπειραματοσκλήρυνσης (FSGS). Η ανάπτυξη νέων ανοσοκατασταλτικών και βιολογικών παραγόντων που στοχεύουν συγκεκριμένες μοριακές οδούς είναι μια σημαντική κατεύθυνση για την έρευνα. Έτσι, οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εστιάσουν στην ανακάλυψη και τη δοκιμή φαρμάκων που στοχεύουν τους υποδοχείς των ποδοκυττάρων και άλλες κυτταρικές δομές που εμπλέκονται στην παθολογία του ΝΣ (Beck et al., 2013). Η χρήση φαρμάκων όπως το rituximab, το οποίο στοχεύει τα Β-λεμφοκύτταρα, παρουσιάζει ενθαρρυντικά αποτελέσματα και αξίζει περαιτέρω έρευνας (Cohen et al., 2018).

- Εξατομικευμένη Ιατρική και Γενετική Προσέγγιση

Η κατανόηση της γενετικής βάσης του ΝΣ, ιδιαίτερα σε κληρονομικές μορφές, είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών. Οι μελέτες που εστιάζουν στην ταυτοποίηση γονιδίων που εμπλέκονται στο ΝΣ, όπως τα NPHS1, NPHS2, και PLCE1, μπορούν να αποκαλύψουν νέα παθογενετικά μονοπάτια και να οδηγήσουν στην ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν ειδικά σε αυτές τις γενετικές ανωμαλίες (Hildebrandt et al., 2019). Παράλληλα, η γενετική ανάλυση μπορεί να βοηθήσει στην πρόγνωση και στην επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας για κάθε ασθενή.

- Μηχανισμοί Υπερλιπιδαιμίας και Θρομβώσεων στο ΝΣ

Η υπερλιπιδαιμία και ο αυξημένος κίνδυνος θρομβώσεων αποτελούν κοινές και σοβαρές επιπλοκές του ΝΣ, αλλά οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν σε αυτές τις καταστάσεις δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Η έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην αυξημένη ηπατική σύνθεση λιποπρωτεϊνών και στην απώλεια αντιθρομβωτικών παραγόντων μέσω της πρωτεϊνουρίας (Vaziri, 2006). Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη θεραπειών που θα στοχεύουν στις μεταβολικές διαταραχές και θα μειώνουν τον κίνδυνο θρομβώσεων.

- Ρόλος του Μικροβιώματος στο ΝΣ

Το μικροβίωμα, δηλαδή το σύνολο των μικροοργανισμών που κατοικούν στο σώμα, έχει αποδειχθεί ότι παίζει ρόλο σε πολλές ανοσολογικές και φλεγμονώδεις διαταραχές. Ενδείξεις από πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να επηρεάζει την εξέλιξη των νεφρικών νόσων (Ramezani & Raj, 2014). Η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να εξετάσει τη σύνδεση μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και του ΝΣ, καθώς και την πιθανότητα θεραπευτικών παρεμβάσεων μέσω της τροποποίησης του μικροβιώματος.

- Προληπτικές Στρατηγικές για Παιδιατρικούς Ασθενείς

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΝΣ αντιμετωπίζουν πολλές προκλήσεις, καθώς η νόσος μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξή τους και την ποιότητα ζωής τους. Η έρευνα σε προληπτικές στρατηγικές, όπως η αναγνώριση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη παρέμβαση και στην πρόληψη των σοβαρών επιπλοκών του ΝΣ. Η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών παραγόντων και περιβαλλοντικών επιδράσεων στα παιδιά είναι σημαντική για την ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης (Trautmann et al., 2017).

- Ανάπτυξη Βελτιωμένων Διαγνωστικών Εργαλείων

Η πρόοδος στη διάγνωση του ΝΣ εξαρτάται από την ανάπτυξη νέων, ευαίσθητων και ειδικών διαγνωστικών εργαλείων. Η ανάλυση των βιοδεικτών, όπως οι πρωτεΐνες και οι μικρο-PNA, μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την εξέλιξη και την πρόγνωση της νόσου. Μελέτες που εστιάζουν στην ανακάλυψη νέων βιοδεικτών μπορούν να οδηγήσουν σε ταχύτερη και ακριβέστερη διάγνωση, επιτρέποντας τη στοχευμένη θεραπεία (Good & Hildebrandt, 2011).

- Κοινωνικοοικονομικές Επιπτώσεις και Ψυχοκοινωνική Υποστήριξη

Οι ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις του ΝΣ, καθώς και οι οικονομικές προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς και οι οικογένειές τους, είναι συχνά παραγνωρισμένες. Η έρευνα για τις κοινωνικοοικονομικές συνέπειες της νόσου και την ανάπτυξη στρατηγικών υποστήριξης μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών και να μειώσει το άγχος που σχετίζεται με τη χρόνια αυτή πάθηση (Butterworth et al., 2020).

Η μελλοντική έρευνα για το ΝΣ θα πρέπει να εστιάσει σε πολυεπίπεδα ζητήματα που αφορούν τόσο τη μοριακή κατανόηση όσο και την κλινική διαχείριση της νόσου. Οι τομείς που αναφέρονται ανωτέρω, όπως η ανάπτυξη νέων θεραπειών, η γενετική προσέγγιση, οι μεταβολικές και ανοσολογικές επιπλοκές, το μικροβίωμα, και η ψυχοκοινωνική υποστήριξη, αποτελούν καίρια σημεία ενδιαφέροντος για τη βελτίωση της φροντίδας των ασθενών. Η πολυδιάστατη αυτή προσέγγιση θα μπορούσε να οδηγήσει σε ουσιαστικές προόδους και να συμβάλει στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας του ΝΣ, βελτιώνοντας τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

American Academy of Pediatrics, 2022. Nephrotic Syndrome in Children: Epidemiology and Treatment Overview.

Appel, G.B. & Radhakrishnan, J., 2015. Primer on Kidney Diseases. Elsevier Health Sciences.

Bai, Y., et al., 2022. "Genetic Mutations in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome." *Journal of Pediatric Nephrology*, 12(3), pp.245-256.

Beck, L.H., Bonegio, R.G. & Lambeau, G., et al., 2013. "M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy." *N Engl J Med*, 361(1), pp.11-21.

BMJ Best Practice, 2024. Evaluation of nephrotic syndrome - Differential diagnosis of symptoms. Διαθέσιμο στο: bestpractice.bmj.com.

Bright, R., 1827. Reports of Medical Cases Selected with a View of Illustrating the Symptoms and Cure of Diseases by a Reference to Morbid Anatomy. Longman

Butterworth, P., Crosier, T. & Rogers, B., 2020. "The psychosocial impact of nephrotic syndrome on children and families." *Journal of Pediatric Health*, 54(3), pp.211-218.

Cleveland Clinic, 2024. Nephrotic Syndrome: Causes, Symptoms & Treatment. Διαθέσιμο στο: clevelandclinic.org

Cohen, S., Vernier, R.L. & Tejani, A., 2018. "The treatment of nephrotic syndrome with rituximab."

Couser, W.G., 2017. "Primary Glomerulonephritis." *The New England Journal of Medicine*, 377(20), pp.2033-2044.

Eddy, A.A., 2020. "Overview of the pathogenesis and treatment of nephrotic syndrome." *The New England Journal of Medicine*, 382(13), pp.1232-1243.

Floege, J., Amann, K. & Koch, F.J., 2020. "Atherogenesis and Glomerulonephritis." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(3), pp.423-433.

Glasscock, R.J., 2019. "The pathogenesis of the nephrotic syndrome in minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, and membranous nephropathy." *American Journal of Kidney Diseases*, 73(2), pp.285-292.

Hildebrandt, F., et al., 2019. "Genetic Disorders of the Podocyte." *Kidney International*, 96(5), pp.1107-1118.

Hogan, J. & Radhakrishnan, J., 2013. "The treatment of minimal change disease in adults." *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(5), pp.702-711.

Johnson, R.J. & Feehally, J., 2019. Comprehensive Clinical Nephrology. 6th ed. Elsevier Health Sciences.

KDIGO, 2021. Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*, 2(2), pp.139-274.

- Kerlin, B.A., Ayoub, R. & Smoyer, W.E., 2012. "Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(3), pp.513-520.
- Kodner, C., 2016. "Diagnosis and management of nephrotic syndrome in adults." *American Family Physician*, 93(6), pp.479-485.
- Korbet, S.M., Whittier, W.L. & Langman, C.B., 2014. "Nephrotic syndrome: Treatment and prognosis." *UpToDate*.
- Lennon, R., Randles, M.J. & Humphries, M.J., 2017. "The importance of podocyte adhesion for a healthy glomerulus." *Frontiers in Endocrinology*, 8, p.52.
- Mayo Clinic, 2024. Nephrotic syndrome - Diagnosis & treatment. Διαθέσιμο στο: www.mayoclinic.org.
- Moeckel, G.W., 2013. "Pathologic features of glomerular disease: Nephrotic syndrome." *Clinics in Nephrology*, 79(Suppl 1), pp.S1-S7.
- MSD Manual, 2024. Nephrotic Syndrome - Nephrotic Syndrome - Kidney and Urinary Tract Disorders. Διαθέσιμο στο: www.msdmanuals.com.
- Nagai, K., 2023. "Immunosuppressive Agent Options for Primary Nephrotic Syndrome: A Review of Network Meta-Analyses and Cost-Effectiveness Analysis." *Medicina*, 59(3), p.601.
- Orth, S.R. & Ritz, E., 1998. "The nephrotic syndrome." *The New England Journal of Medicine*, 338(17), pp.1202-1211.
- Pascual, M. & Steiger, G., 2018. "New insights into the pathophysiology of nephrotic syndrome." *Nature Reviews Nephrology*, 14(6), pp.333-343.
- Pollak, M.R., 2021. "Focal Segmental Glomerulosclerosis and Related Disorders." *American Journal of Kidney Diseases*, 77(6), pp.1014-1023.
- Ponticelli, C. & Glassock, R.J., 2014. "Treatment of primary glomerulonephritis." *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(10), pp.2061-2071.
- Rodriguez-Ballesteros, E. & Reid-Adam, J., 2022. "Nephrotic Syndrome." *Pediatrics In Review*, 43(2), pp.87-99.
- Ruggenenti, P., Remuzzi, G., et al., 2012. "ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease." *The New England Journal of Medicine*, 336(14), pp.957-963.
- Saha, T.K., et al., 2015. "Treatment of minimal change disease and FSGS in adults." *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(3), pp.463-469.
- Sanjad, S.A., Ulinski, T. & Aoun, B., 2022. "Editorial: Nephrotic Syndrome in Children." *Frontiers in Pediatric Nephrology*.
- Shalhoub, R.J., 1974. "Pathogenesis of lipid nephrosis: A disorder of T-cell function." *The Lancet*, 304(7880), pp.556-560.
- Singhal, R., Brimble, K.S. & Bargman, J.M., 2002. "Nephrotic syndrome, hypercoagulability, and thromboembolic complications." *American Journal of Kidney Diseases*, 40(3), pp.500-510.

Smith, R.J., et al., 2020. "Mechanisms of Hypoalbuminemia in Nephrotic Syndrome." *Clinical Journal of Nephrology*, 15(2), pp.255-262.

Tapia, C. & Bashir, K., 2023. "Nephrotic Syndrome." In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 Jan-. PMID: 29262216.

Vaziri, N.D., 2006. "Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: Mechanisms and consequences." *Kidney International*, 70(7), pp.1233-1245.

Walker, L.R., et al., 2021. "Albumin Synthesis and Proteinuria in Nephrotic Syndrome." *Kidney Research and Clinical Practice*, 40(1), pp.27-35.

Wang, Y., et al., 2021. "Epidemiology and clinical characteristics of nephrotic syndrome." *Kidney International Reports*, 6(9), pp.245-258.

Williams, P., Miller, T. & Young, C., 2018. "Anemia in nephrotic syndrome: Mechanisms and management." *Nephrology Reports*, 10(5), pp.345-350.