



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

**ΥΠΟΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟ
ΜΟΣΧΕΥΜΑ**

ΠΟΥΛΙΟΠΟΥΛΟΥ ΙΩΑΝΝΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

**ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΝΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ -ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ
ΕΛΕΥΘΕΡΙΑΔΗΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΛΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα εργασία περιλαμβάνει συνολικά δύο κεφάλαια. Το πρώτο αναφέρεται στη θεωρία της χρόνιας νεφρικής νόσου, των σπειραματοπαθειών και άλλων κληρονομικών νόσων που μπορεί να οδηγήσουν σε υποτροπή του μοσχεύματος στη χρόνια νεφρική νόσο και μερικά θεωρητικά στοιχεία της ίδια της μεταμόσχευσης του νεφρικού ιστού καθώς και μία μικρή βιβλιογραφική ανασκόπηση για τη θεωρία της μεταμόσχευσης νεφρικού ιστού. Το δεύτερο κεφάλαιο της εργασίας αναφέρεται στην υποτροπή της χρόνιας νεφρικής νόσου και παρατίθενται τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την βιβλιογραφική ανασκόπηση που έγινε για να ολοκληρωθεί η συγκεκριμένη εργασία.

ABSTRACT

This review is based on bibliography and includes two chapters. The very first one refers to the theory of kidney disease, also to all kinds of glomerulonephritis and other hereditary diseases that can lead to recurrence of chronic kidney disease after the transplantation of the same tissue. It includes a severe amount of kidney transplantation theory which could give a better view of the second part of this review. In conclusion, the second part refers to the to the recurrence of chronic kidney disease and to all the conclusions which are recorded based on the amount of the bibliography that had been used for the completion of this review.

ΕΥΧΑΡΗΣΤΙΕΣ

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου, για τη συνεχόμενη στήριξη, φροντίδα και αγάπη καθώς και στους καθηγητές αυτού του μεταπτυχιακού που με όρεξη, υπομονή και επιμονή με οδήγησαν σε βελτιωμένο επιστημονικό επίπεδο. Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Καθηγητή Κ. Στεφανίδη για το τόσο πλούσιο μεταπτυχιακό που έχει καταφέρει να δημιουργήσει.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο 20^{ος} αιώνας αποτέλεσε ίσως τη σημαντικότερη περίοδο στην ιστορία της εξέλιξης της ιατρικής και κατάφερε να αυξήσει το ηλικιακό όριο επιβίωσης των ανθρώπων. Ίσως από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα του αιώνα ,που προαναφέρθηκε, αποτελεί η μεταμόσχευση οργάνων δίνοντας ελπίδα για ζωή, αυξάνοντας τα χρόνια επιβίωσης των ασθενών και προσφέροντας τους παράλληλα μία καλύτερη ποιότητα ζωής σε σχέση με τα χρόνια που ζούσαν με την ασθένεια. Ο νεφρικός ιστός αποτελεί ένα μαγικό όργανο από άποψη λειτουργιών, πολυπλοκότητας και σημαντικότητας για την εύρυθμη λειτουργία του ανθρωπίνου σώματος, ωστόσο ως μία σχεδόν άψογη μηχανή έχει, μερικές φορές, ημερομηνία λήξης. Αυτή η καταλυτική ημερομηνία λοιπόν, λέγεται Χρόνια Νεφρική Νόσος. Η σκληρή δουλειά αρκετών ομάδων επιστημόνων ωστόσο, με την υπέρογκη σε γνώση παρακαταθήκη των προηγούμενων ετών και την πολύωρη σκληρή δουλειά και έρευνα οδήγησε στην πραγματοποίηση της μεταμόσχευσης νεφρικού ιστού σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο και αποτελεί πια την μεγαλύτερη και την πιο ελπιδοφόρο θεραπεία σε αυτή την ιδιαίτερη ομάδα ασθενών που όλο και αυξάνεται ανά τον κόσμο. Κάθε θεραπεία, όμως, είτε πρακτική και φαρμακευτική, είτε άλλου είδους έχει παρενέργειες ή μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπές για γνωστούς ή και άγνωστους λόγους, κατά περιπτώσεις μερικοί από τους οποίους θα αναλυθούν ή θα παρατεθούν παρακάτω. Η υποτροπή στο μόσχευμα, λοιπόν, είναι υπαρκτή και αποτελεί το φόβο κυρίως του ασθενούς ο οποίος γεμίζοντας ελπίδες ζωής ζει παράλληλα με αυτόν, αλλά και του θεράποντα ιατρού ο οποίος θα κάνει τα πάντα για τη σωστή παρακολούθηση της πορείας του μοσχεύματος στον ασθενή του. Θα παρατεθούν παρακάτω ορισμοί όπως η Χρόνια Νεφρική Νόσος και η μεταμόσχευση Νεφρικού ιστού έτσι ώστε να γίνει κατανοητή η θεματική αυτής της διπλωματικής εργασίας η οποία είναι η υποτροπή της ΧΝΝ στο μόσχευμα.

ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ

ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) είναι η ζημιογόνος προσβολή των νεφρών από πρωτοπαθές ή συστηματικό νόσημα, δεν είναι αναστρέψιμη κατάσταση και εμπεριέχει προοδευτική/ σταδιακή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς. Τα στάδια έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας είναι πέντε και κάθε ένα από αυτά έχει έναν εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), σήμα κατατεθέν για το στάδιο νεφρικής νόσου το οποίο αντιπροσωπεύει. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι μία εκτιμώμενη αριθμητική τιμή η οποία δείχνει την επάρκεια αποβολής των αποβλήτων από το αίμα του ασθενούς, είναι ένας αριθμός που δείχνει πόσο καλά αποτοξινώνεται ο οργανισμός, με τη βοήθεια του νεφρικού ιστού, από τις τοξικές ουσίες. Ο ίδιος μπορεί να υπολογιστεί με τις εξισώσεις : MDRD (η οποία βασίζεται στο φύλο, την ηλικία, τη φυλή (λευκή/μαύρη) και την κρεατινίνη του ασθενούς) και την CKD-EPI. Η χρόνια νεφρική νόσος θεωρείται κατάσταση με μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης κάτω από 60 ml/min/1,73 m² που επιμένει για πάνω από τρεις μήνες ανεξάρτητα από την αιτία. Είναι μία κατάσταση που οδηγεί σε προοδευτική μείωση την νεφρικής λειτουργίας και εν τέλει καταλήγει σε αναγκαστική νεφρική υποκατάσταση (αιμοκάθαρση/μεταμόσχευση). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αν και ο υπολογισμός του eGRF είναι άκρως σημαντικός για τη σταδιοποίηση της νόσου και ιδιαίτερος χρήσιμος για την κλινική και φαρμακευτική αντιμετώπιση του ασθενούς, μπορεί να είναι λιγότερο αξιόπιστος σε ορισμένες περιπτώσεις όπως ο υποσιτισμός, η Οξεία Νεφρική Βλάβη, η εγκυμοσύνη, τα οίδηματώδη νοσήματα, οι καταστάσεις μυϊκής απώλειας και χρήσης πρωτεϊνούχων σκευασμάτων, καθώς και σε ορισμένες εθνικότητες όπως οι Ασιάτες και οι Μαύροι. Για την κατάταξη του κάθε ασθενούς στη Χρόνια Νεφρική Νόσο σημαντικό και καίριο ρόλο παίζει η εύρεση λευκωματίνης στα ούρα, αποτέλεσμα του λόγου της συγκέντρωσης λευκωματίνης προς κρεατινίνη στα ούρα και σε μετρήσεις πρωινών δειγμάτων ούρων. Στους παρακάτω πίνακες παραθέτονται με σειρά τα στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου σε αντιστοιχία με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (πίνακας 1.) και έπειτα η ταξινόμηση με βάση την απώλεια λευκωματίνης στα ούρα (πίνακας 2.).

ΣΤΑΔΙΟ	eGRF
ΣΤΑΔΙΟ 1: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	>90 ml/min/1.73m ²
ΣΤΑΔΙΟ 2: ΗΠΙΑ ΜΕΙΩΣΗ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	60-89 ml/min/1.73m ²
ΣΤΑΔΙΟ 3: ΜΕΤΡΙΑ ΜΕΙΩΣΗ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	45-59 ml/min/1.73m ²
ΣΤΑΔΙΟ 4 : ΣΟΒΑΡΗ ΜΕΙΩΣΗ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	15-29 ml/min/1.73m ²
ΣΤΑΔΙΟ 5 : ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΓΚΗ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ	<15 ml/min/1.73m ²

Πίνακας 1.

A1	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ Η ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗΣ ΣΤΑ ΟΥΡΑ (<30 mg/g)
A2	ΜΕΤΡΙΑ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗΣ ΟΥΡΩΝ (30-300 mg / g)
A3	ΑΡΚΕΤΑ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗΣ ΣΤΑ ΟΥΡΑ (>300 mg/g)

Πίνακας 2.

Τα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι πέντε. Στο πρώτο στάδιο η λειτουργία του νεφρικού ιστού είναι φυσιολογική και ανήκει σε ρυθμό σπειραματικής διήθησης $>90 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Στο δεύτερο στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου αντιστοιχεί η ήπια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης $60-89 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Σαν τρίτο στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου θεωρείται η μέτρια μείωση της νεφρικής λειτουργίας με ρυθμό σπειραματικής διήθησης $15-29 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Η σοβαρή μείωση της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί το στάδιο 4 της νόσου με ρυθμό σπειραματικής διήθησης $15-29 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Τέλος στο στάδιο 5 της νόσου ανήκει η νεφρική ανεπάρκεια και η ανάγκη νεφρικής υποκατάστασης με ρυθμό σπειραματικής διήθησης κάτω από $15 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Αξίζει να σημειωθεί ότι όσοι ασθενείς κατατάσσονται στη ΧΝΝ σταδίου 1 με ταυτόχρονη ελαφρώς αυξημένη απώλεια πρωτεΐνης στα ούρα έχουν χαμηλό κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ ενώ όσοι έχουν μετρίως ή σημαντικά αυξημένη ποσότητα πρωτεΐνης στα ούρα έχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ έως το στάδιο της νεφρικής υποκατάστασης. Επίσης ιδιαίτερα σημαντικό να τονιστεί, είναι ότι με τη πάροδο της ηλικίας, σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, στη παχυσαρκία, σε αγγειακές νόσους και στο κάπνισμα παρατηρείται η μεμονωμένη λευκωματουρία. Η τελευταία, όταν ευρίσκεται, υποδηλώνει τη πιθανή εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα που πάσχουν από Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2. Το ίδιο ισχύει ως προς την εύρεση λευκωματίνης ούρων και στους ασθενείς με στάδιο 2 και 3 της ΧΝΝ αλλά οι ασθενείς του σταδίου 4 ανεξάρτητα από την εύρεση λευκωματίνης στα ούρα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο νεφρικής υποκατάστασης. Τέλος ως προς τη λευκωματίνη και τη ΧΝΝ απαραίτητη για την επιβεβαίωση της νόσου είναι η ύπαρξη της πάνω από 90 ημέρες στα ούρα των ασθενών. Ως προς την επιδημιολογία της ΧΝΝ είναι μία νόσος που καταλαμβάνει πάνω από το 10 % του γενικού πληθυσμού, δηλαδή πάνω από 843 εκατομμύρια ενήλικες (2017), προσβάλλει περισσότερο ασθενείς άνω των 65 ετών κυρίως θηλυκού φύλου, κάποιες φυλετικές ομάδες όπως η μαύρη φυλή και άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση. Η ΧΝΝ αποτελεί ένα αγκάθι για τη θνησιμότητα των ασθενών παγκοσμίως και σε χώρες με χαμηλό εισόδημα οδηγεί σε πρόωρο θάνατο, πράγμα το οποίο δηλώνει την επιτακτική ανάγκη για καλύτερη περίθαλψη και πιο αποτελεσματικούς τρόπους νεφρικής υποκατάστασης καθώς και την

ανάγκη εξέλιξης της μεταμόσχευσης νεφρικού ιστού. Για την έγκαιρη πρόγνωση και σωστή αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΝΝ ή υποψία εμφάνισης της νόσου απαραίτητες είναι ο τακτικός εργαστηριακός έλεγχος με το προσδιορισμό της κάθαρσης κρεατινής, της εύρεσης λευκωματίνης στα ούρα, της συστατίνης c και τον προσδιορισμό πρωτεϊνών στα ούρα 24 ώρου. Όπως προαναφέρθηκε η ΧΝΝ εμφανίζεται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και το πιο καθοριστικό ρόλο ως αιτία αλλά και ως επιβαρυντικός παράγοντας παίζει η ύπαρξη Σακχαρώδους Διαβήτη και Υπέρτασης. Επιπλέον άλλες αιτίες που παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της νόσου είναι ο ΣΕΛ (συστηματικός ερυθματώδης λύκος), οι πρωτοπαθείς σπειραματοπάθειες, οι αγγειίτιδες, κυστικές και άλλες κληρονομικές παθήσεις, διαταραχές του διάμεσου σωληναριακού χώρου. Αναλυτικά αξίζει να αναφερθούν : Σακχαρώδης διαβήτης ως νούμερο ένα αίτια της ΧΝΝ, υπερτασική νεφροσκήρυνση, ιδιοπαθείς σπειραματοπάθειες, πολλαπλόν μυέλωμα, αμυλοείδωση, νόσος ελαφρών αλύσων, ΣΕΛ, κοκκιωματώδης ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, νεφροπάθεια από κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, χρόνια πυελονεφρίτιδα, αποφρακτική ουροπάθεια, πολυκυστική νόσος κληρονομούμενη με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα, μυελική κυστική νόσος, αθηροματοεμβολική νεφρική νόσος.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΧΝΝ με στάδιο 1 και 2 δεν έχουν συμπτωματολογία που σχετίζεται με τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης αλλά συμπτώματα τα οποία προέρχονται από τη πρωτοπαθή νόσου που οδήγησε στη χρόνια νεφρική βλάβη. Οι ασθενείς με στάδιο 3 και 4 μπορούν να εμφανίσουν μία γενική συμπτωματολογία όπως κόπωση, καταβολή, αδυναμία στα πλαίσια της αναιμίας λόγω ανικανότητας του νεφρικού ιστού παραγωγής ερυθροποιητίνης. Επιπλέον οι διαταραχές ηλεκτρολυτών όπως ασβεστίου και φωσφόρου, λόγω ελαττωμένης παραγωγής της βιταμίνης D (1,25 διύδροξυχοληκαλσιφερόλης), καλίου νατρίου και ύδατος καθώς και της οξεοβασικής ισορροπίας. Τέλος στο στάδιο 5 της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου η συμπτωματολογία του ουραιμικού συνδρόμου δηλαδή η ανορεξία, αδυναμία, καταβολή, γαστρεντερικές διαταραχές όπως η ναυτία, ο έμετος, οι διάρροιες είναι βασικές. Επιπλέον η

περικαρδίτιδα, η μυϊκή απώλεια μάζας, ο κνησμός, η μεταβολική οξέωση, η υπερκαλιαιμία, η υπερφωσφαταιμία, η υπασβαιστιαίμια και η περιφερική νευροπάθεια αποτελούν βασική συμπτωματολογία. Παράδειγμα κλινικής εμφάνισης συμπτωμάτων είναι το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών ή αισθητικών ελλειμμάτων. Σημαντικό είναι να παρατεθεί ανά σύστημα η κλινική συμπτωματολογία. Ως προς τη διαταραχή ηλεκτρολυτών η κλινική σημειολογία είναι: οίδημα, υπονατριαίμια, υπερκαλιαιμία, μεταβολική οξέωση, υπερουριχαιμία, υπερφωσφαταιμία, υπασβεστιαίμια. Ως προς το γαστρεντερικό σύστημα: ανορεξία, ναυτία, έμετοι, κακή θρέψη. Ως προς το καρδιαγγειακό: αθηροσκλήρωση, υπέρταση, περικαρδίτιδα. Αιματολογικές και μυοσκελετικές εκδηλώσεις: αναιμία, ανισορροπία ανοσοποιητικού συστήματος, αιμοπεταλιακές διαταραχές, νεφρική οστεοδυστροφία, μυϊκή αδυναμία, αρθροπάθεια. Τέλος οι νευρολογικές, ενδοκρινολογικές και δερματικές αλλοιώσεις στη ΧΝΝ είναι: εγκεφαλοπάθεια, σπασμοί, περιφερική πολυνευροπάθεια, υπερλιπιδαιμία, αμηνόρροια, διαταραχές γονιμότητας, δυσανεξία γλυκόζης που οφείλεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη και κνησμός.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

Στη διαγνωστική προσέγγιση της ΧΝΝ βασικό ρόλο παίζει το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς και η κλινική εξέταση. Επίσης η πρόληψη και ο τακτικός έλεγχος των ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου θεωρείται καίριος. Ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται διεξοδικά από τον εκάστοτε νεφρολόγο για πιθανή ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη και υπέρτασης, για τη χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων, την ύπαρξη προηγηθείσας προεκλαμψίας, του οικογενειακού ιστορικού ΧΝΝ. Η συμπτωματολογία που προαναφέρθηκε όπως τα οιδήματα, οι έμετοι, η ανορεξία, η έντονη και εύκολη κόπωση καθώς και ο εμμένον κνησμός είναι οδηγοί του ιατρού για τη περαιτέρω διερεύνηση των ασθενών. Πολύ σημαντικό να τονιστεί είναι η κλινική εξέταση που γίνεται για την εκτίμηση βλάβης σε όργανα στόχους σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από αρτηριακή υπέρταση. Η βυθοσκόπηση σε διαβητικούς και υπερτασικούς ασθενείς για παράδειγμα είναι απαραίτητη καθώς η ύπαρξη αμφιβληστροειδοπάθειας οδηγεί στο αποτέλεσμα ότι ο διαβήτης του ασθενούς είναι η αιτία της νεφρικής νόσου.

Χαρακτηριστική είναι η ύπαρξη περικαρδιακού ήχου τριβής που ακούγεται σε ουραιμική περικαρδίτιδα καθώς και τα οιδήματα και ο κνησμός στοιχεία που ταλαιπωρούν τον ασθενή.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

Ο εργαστηριακός και ο απεικονιστικός έλεγχος στη ΧΝΝ είναι το βοηθητικό χέρι του ιατρού και οδηγούν με ασφάλεια στη διάγνωση. Όπως προαναφέρθηκε για τη διάγνωση της νόσου είναι απαραίτητα τα εξής εργαστηριακά ευρήματα: προσδιορισμός eGFR, χρόνος παραμονής του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στα ίδια ή χειρότερα πλαίσια τιμών, η εύρεση λευκωματίνης ούρων και η παραμονής της στα ούρα του ασθενούς για πάνω από 90 ημέρες, η πτώση αιμοσφαιρίνης, σιδήρου, φερριτίνης, B₁₂ και φυλλικού οξέος. Επιπλέον ο προσδιορισμός παραθορμόνης, φωσφόρου και ασβεστίου στο αίμα είναι σημαντικά για την επιβεβαίωση οστικής νόσου. Στις σπειραματοεφρίτιδες απαραίτητες είναι οι εξετάσεις που σχετίζονται με ηπατίτιδες B,C και HIV. Στη συνέχεια αξίζει να τονιστεί ο ανοσολογικός έλεγχος για συστηματικό ερυθματώδη λύκο και αγγευτιδών καθώς και η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού για τον αποκλεισμό Πολλαπλού μυελώματος. Ως προς τον απεικονιστικό έλεγχο η εξέταση που είναι άκρως απαραίτητη είναι το υπερηχογράφημα νεφρών. Στην εξέταση αυτή, σε ασθενείς με ΧΝΝ διαπιστώνεται η παρουσία μικρότερου μεγέθους νεφρικού ιστού, αυξημένης ηχογένειας αυτού και εύρεση κυστών εντός του ιστού. Οι ρικνοί νεφροί, λοιπόν, δηλαδή κάτω από 8 εκατοστά, οδηγούν στο συμπέρασμα σοβαρού βαθμού ίνωσης του νεφρικού ιστού. Επίσης η βιοψία νεφρού είναι βασική για την εύρεση της αιτίας που οδήγησε σε ΧΝΝ ωστόσο σε ασθενείς με ρικνούς νεφρούς δεν έχει κανένα νόημα λόγω της ίνωσης και κατ' επέκταση της ανικανότητας αναγνώρισης της υποκείμενης νόσου και επιπλέον, θεραπείας. Με το υπερηχογράφημα νεφρών και τον προσδιορισμό του μεγέθους τους μπορεί να βγει το συμπέρασμα ετερόπλευρης στένωσης νεφρικών αρτηριών λόγω της κατά ένα εκατοστό διαφορά στο μέγεθός τους. Για να οδηγηθεί η διάγνωση στο συμπέρασμα της νεφραγγειακής νόσου απαραίτητη είναι η μαγνητική αγγειογραφία νεφρών και το υπερηχογράφημα με Doppler.

ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΗΣ ΧΝΝ

Για την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι σημαντικό να ειπωθεί μία σύντομη περίληψη για την ίδια, η οποία θα βοηθήσει στη κατανόηση της νόσου αλλά και των θεραπειών υποκατάστασης μετέπειτα και συγκεκριμένα της μεταμόσχευσης, η οποία είναι βασικό κομμάτι της εργασίας που παρατίθεται. Αρχικά σε κάθε ΧΝΝ προσβάλλεται πρωτίστως το σπείραμα και στη συνέχεια ξεκινάει η προσβολή του διάμεσου σωληναριακού χώρου. Στη νόσο του σακχαρώδους διαβήτη, για παράδειγμα, συμβαίνει μία κατάσταση υπερδιήθησης η οποία αποβαίνει τοξικότατη για το ενδοθήλιο, τα ποδοκύτταρα και το μεσάγγειο. Στις σπειραματοπάθειες, επίσης, η εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων οδηγεί σε μία γενικευμένη φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού. Οι καταστάσεις αυτές θα οδηγήσουν σταδιακά σε ίνωση του νεφρικού ιστού και σπειραματοσκλήρυνση άρα σε καταστροφή νεφρικής μάζας και νεφρική ανεπάρκεια. Όλη αυτή η διαδικασία, η οποία σταδιακά οδηγεί σε καταστροφή των νεφρώνων, καταλήγει σε εναπόθεση της σκληρής δουλειάς του νεφρικού ιστού στα εναπομείναντα λειτουργικά του κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους υπερλειτουργούν για να βγάλουν εις πέρας τις λειτουργίες του οργάνου και για να διατηρήσουν την ισορροπία του οργανισμού. Έτσι παράγονται αυξητικοί παράγοντες, αγγειοδραστικές ορμόνες και κυτταροκίνες που με τη σειρά τους οδηγούν σε υπερτροφία των φυσιολογικών σπειραμάτων. Τελικά επέρχεται σκλήρυνση μέσω της υπερλειτουργίας των νεφρώνων. Επίσης η υπερδιήθηση είναι μία διαδικασία αποτέλεσμα της υπερλειτουργίας των εναπομεινάντων νεφρώνων στην οποία συμβάλλει το σύστημα ρενίνης- αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης καθώς και της σκλήρυνσης μέσω της παραγωγής αυξητικού παράγοντα TGF-β (Transforming Growth Factor). Παραπάνω αναφέρθηκαν τα αίτια της ΧΝΝ τα οποία αν δεν αντιμετωπιστούν στο σωστό χρόνο και με την κατάλληλη θεραπεία οδηγούν στην επιδείνωση της νόσου και σε καταστάσεις όπως η υπερδιήθηση και η σκλήρυνση των σπειραμάτων. Στον σακχαρώδη διαβήτη και στις σπειραματονεφρίτιδες, δυστυχώς, ο ρυθμός καταστροφής νεφρικού ιστού σε σχέση με άλλες παθήσεις είναι ταχύτερος. Ο τακτικός έλεγχος ζαχάρου, αρτηριακής πίεσης και άλλων παραγόντων που μπορεί να επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία μπορεί να αποβεί σωτήριος και είναι παράγοντες που μπορούν να είναι διαχειρίσιμοι και τροποποιήσιμοι στη διάρκεια της νόσου εν αντιθέσει με

παράγοντες και μηχανισμούς επιβαρυντικούς που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια εξέλιξης της ΧΝΝ και επιβαρύνουν τη νόσο ανεξάρτητα με την αρχική αιτία που μπορεί να έχει εκλείψει. Είναι οι τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου στη ΧΝΝ. Μερικοί από τους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, που έχουν σχέση με τη δυσμενέστερη πρόγνωση της ΧΝΝ, είναι το φύλο, η ηλικία και η εθνικότητα. Ειπώθηκε ήδη ότι το άρρεν φύλο, η μεγάλη ηλικία και η Αφροαμερικανική προέλευση είναι παράγοντες που δηλώνουν δυσμενέστερη εξέλιξη της ΧΝΝ, όπως και ορισμένοι γονιδιακοί παράγοντες. Επιπλέον ως προς τους τροποποιητικούς παράγοντες στην εξέλιξη της ΧΝΝ, μπορούν να αναφερθούν η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η πρωτεϊνουρία, το κάπνισμα, το αλκοόλ και ορισμένα φυτικά παράγοντα. Ως προς την υπέρταση ως επιβαρυντικός παράγοντας λειτουργεί μέσω της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, αιτία αυξημένης θνητότητας και νοσηρότητας, αύξησης του εξωκυττάριου όγκου υγρού και ελαττωμένης ικανότητας απέκκρισης νατρίου. Ουσιαστικά, λοιπόν, η υπερτασική νόσος λειτουργεί με το μηχανισμό αύξησης πίεσης στα προσαγωγά αρτηρίδια και στο σπείραμα με αποτέλεσμα τη σκλήρυνση των σπειραμάτων. Γενικά πρέπει να ειπωθεί ότι λευκωματουρία σοβαρού επιπέδου και συστολική πίεση πάνω από 110 mmHg, σχετίζεται με ταχύτερη πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και εξέλιξης, τελικά, της χρόνιας νεφρικής νόσου. Εν αντιθέσει με τη σωστή διαχείριση της πρωτεϊνουρίας σε επίπεδα κάτω από 0,5-1 g/ημέρα με διατροφή και σωστή διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε μη βλαβερά επίπεδα με τη κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή οδηγούν σε πτώση του ρυθμού ελάττωσης του eGFR και σε καλύτερη πρόγνωση εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου. Ως προς το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ορθά πρέπει να αναφερθεί ότι το ίδιο είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση υπέρτασης και πρωτεΐνης στα ούρα των ασθενών, για το λόγο αυτό, φάρμακα που λειτουργούν σε αυτό το σύστημα όπως ΑΜΕΑ (αποκλειστές μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης), ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, παρουσιάζουν πολύ καλή και ευεργετική εξέλιξη στη Χρόνια νεφρική νόσο. Η φαρμακευτική αγωγή λοιπόν, παίζει σπουδαίο ρόλο στην διατήρηση της χρόνιας νεφρικής νόσου στα επίπεδα που έχει βρεθεί αλλά και στην αποφυγή όσο το δυνατόν είναι εφικτό της μείωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Όπως προαναφέρθηκε υπάρχουν πέντε στάδια Χρόνιας Νεφρικής Νόσου, καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε ένα συγκεκριμένο πλαίσιο θεραπευτικής αντιμετώπισης. Τα δύο πρώτα στάδια της ΧΝΝ στάδιο I και στάδιο II περιλαμβάνουν την προληπτική διαδικασία της καρδιαγγειακής νόσου και της λειτουργίας του νεφρικού ιστού. Ο υπολογισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης είναι άκρως σημαντικός και πρέπει να υπολογίζεται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Σε ταχεία πτώση του eGFR θα πρέπει να αποκλειστεί, σε κάθε περίπτωση η πιθανότητα οξείας νεφρικής βλάβης. Στους στόχους της θεραπευτικής αντιμετώπισης της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου συμπεριλαμβάνονται απαραίτητα η αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς νόσου ή αλλιώς της νόσου που οδήγησε στη σταδιακή πτώση της νεφρικής λειτουργίας, για παράδειγμα η ρύθμιση του Σακχαρώδους Διαβήτη, η πτώση και διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα κάτω από 130/80 mmHg, και η μείωση της πρωτεϊνουρίας. Ωστόσο απαραίτητο να τονιστεί είναι ότι σε ασθενείς με ΧΝΝ και πρωτεϊνουρία η συστολική και η διαστολική πίεση του ασθενούς, πρέπει να συντηρείται σε επίπεδα της τάξεως 125/75 mmHg. Στην θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης σημαντική είναι, αρχικά, ο περιορισμός πρόσληψης άλατος, η χορήγηση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (α -ΜΕΑ), υποδοχέων αγγειοτενσίνης II και η προσθήκη συνδυαστικά διουρητικού φαρμάκου. Παραπάνω έχει αναφερθεί πόσο σημαντική είναι η χορήγηση α -ΜΕΑ για την εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου. Ακόμη και επί ύπαρξης πρωτεϊνουρίας ακόμη κι αν δεν υπάρχει αρτηριακή υπέρταση, η χρήση των α -ΜΕΑ είναι εξίσου ευεργετική για την πρόληψη της εξέλιξης της ΧΝΝ. Στη συνέχεια θα τονιστεί ότι σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 πρέπει να δίνεται προσοχή στο περιορισμό πρόσληψης καλίου και να χορηγείται ταυτόχρονα φουροσεμίδη και διττανθρακικό νάτριο. Με τη χορήγηση φουροσεμίδης ενώ μειώνεται η Αρτηριακή Πίεση, υπάρχει πιθανότητα πρόκλησης υποκαλιαιμίας, υπεργλυκαιμίας, υπερλιπιδαιμίας και ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης. Τέλος σε ρυθμό σπειραματικής διήθησης που αγγίζει τιμές κάτω του 30 ml/min τα διουρητικά της αγκύλης είναι αποτελεσματικότερα σε σχέση με τα θειαζιδικά διουρητικά. Επιπλέον θα αναφερθούν λίγα παραδείγματα φαρμάκων ευεργετικά για τη νεφρική λειτουργία, όπως, οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου ως νεφροπροστατευτικά φάρμακα, η σπιρονολακτόνη και η επλερερόνη ως

ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης και καλιοσυντηρητικά. Τα τελευταία έχουν νεφροπροστατευτική και καρδιοπροστατευτική δράση ακόμη και σε πολύ μικρές δοσολογίες. Σε ασθενείς με ΧΝΝ και στεφανιαία νόσο χρησιμοποιούνται οι β-αναστολείς (b-blockers) ως αγωγή για την αρτηριακή υπέρταση. Επίσης τα διττανθρακικά για την αντιμετώπιση της οξέωσης είναι βασικά και απαραίτητα και τα τελευταία χρόνια έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται δισκία διττανθρακικών των 650 mg με δοσολογία τριών-τεσσάρων δισκίων. Κατά την εμφάνιση των επιπλοκών των φαρμάκων κυρίως σε ΧΝΝ σταδίου 3 και 4 απαραίτητη είναι η προσαρμογή των δόσεων συνδυαστικά με έναν εκ νέου πλήρη εργαστηριακό έλεγχο. Ως προς τη διατροφή των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 3 και 4 η τροποποίηση της διαίτας με πρωτεΐνες 0,8 g/kg βάρους σώματος ημερησίως είναι ιδανική και αυτό συμβαίνει διότι με τη χαμηλή προσθήκη αυτής της διατροφικής ομάδας μειώνεται και η συσσώρευση μη απεκκρινόμενων ουσιών του μεταβολισμού στον οργανισμό άρα και η επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο η καλή θρέψη και η αποφυγή του υποσιτισμού σε έναν νεφροπαθή ασθενή είναι απαραίτητη και θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά και διεξοδικά. Σημαντικός και ο περιορισμός χλωριούχου νατρίου σε 2-3 g νατρίου, περίπου 5-7,5 g NaCl. Περαιτέρω σημαντική είναι η χρήση των στατινών σε αυτή την ομάδα ασθενών διότι περιορίζει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων κυρίως σε ασθενείς με στάδιο 2 και 3 της χρόνιας νεφρικής νόσου και σε σακχαρώδη διαβήτη, ενώ σε αυτούς με τελικό στάδιο δε φαίνεται να παίζουν ευεργετικό ρόλο. Πέρα από την μη ιδιαίτερα ευεργετική επίδραση των στατινών σε τελικού σταδίου ΧΝΝ συνίσταται η χορήγηση στατινών η και συνδυασμού αυτών με εξετιμίμπη για όλους τους ασθενείς με τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου και ηλικίας άνω των πενήντα ετών και ανεξάρτητα με τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα τους. Ωστόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ και τελικό στάδιο αυτής με ηλικία κάτω των 50 ετών χορηγείται στατίνη σε πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος άνω του 7,5% στο βάθος μίας περίπου δεκαετίας. Σημαντική είναι και η χορήγηση βιταμινών λιποδιαλυτών σε ασθενείς με σοβαρή έλλειψη κυρίως βιταμίνης D (D-25-OH < 15 nm/ml). Η έλλειψη της έχει άμεση σχέση με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, θρομβώσεων, λοιμώξεων και σακχαρώδους διαβήτη και θα πρέπει τα επίπεδά της να αποκαθίστανται φαρμακευτικά σε

ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο. Η χορήγησή της είναι απαραίτητη σε ασθενείς με επίπεδα κάτω των 30 ng/ml και πάντα με τακτική παρακολούθηση των επιπέδων της συνδυαστικά με συνοσηρότητες και κλινική κατάσταση του ασθενούς. Ως προς τη κατάσταση του φωσφόρου σημαντικό να τονιστεί ότι σε ασθενείς με προχωρημένη Χρόνια Νεφρική Νόσο, η εμφάνιση της υπερφωσφαταιμίας είναι υπαρκτή και άκρως επιβαρυντική για τον ασθενή και δε θα πρέπει να ξεπερνά τιμές άνω των 4mg/ml. Για την επίτευξη αυτού, η αποφυγή τροφών που εμπεριέχουν φώσφορο αλλά και τα φωσφοδεσμευτικά φάρμακα είναι απαραίτητα.

ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

Παρακάτω θα αναλυθούν οι σπειραματοπάθειες οι οποίες ως νόσοι οδηγούν σε χρόνια νεφρική νόσο εως το στάδιο της νεφρικής υποκατάστασης και κατ' επέκταση της μεταμόσχευσης του νεφρικού ιστού αλλά και αυτές που οδηγούν σε υποτροπή του μοσχεύματος. Η προσβολή του σπειράματος που οδηγεί σε χρόνια νεφρική νόσο μπορεί να προέρχεται από συστηματικά νοσήματα (ΣΕΛ, λοιμώξεις), διαταραχές των ποδοκυττάρων (νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων και εστιακή σπειραματοσκλήρυνση), ανοσολογικής αρχής αίτια, κληρονομικές και γενετικές μεταλλάξεις (σύνδρομο Alport), μεταβολικά και αιμοδυναμικά αίτια (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης) αλλά και σε παθήσεις του αιμοποιητικού συστήματος (πολλαπλό μυέλωμα). Ο όρος, ωστόσο, σπειραματονεφρίτιδα αναφέρεται στη παρουσία φλεγμονής των σπειραμάτων ανοσολογικής αρχής. Η φλεγμονώδης αυτή διαδικασία, αξίζει να σημειωθεί, ότι περιλαμβάνει όλες τις διεργασίες μίας φλεγμονής, δηλαδή, την ύπαρξη μονοπύρηνων, T-λεμφοκυττάρων, μακροφάγων, την παραγωγή κυττοκινών, χυμοκινών, αυξητικών παραγόντων, στοιχεία που όλα μαζί οδηγούν σε μεσαγγειακή βλάβη, διαταραχές και βλάβες στα τριχοειδή και στη βασική μεμβράνη καθώς και στον διάμεσοσωληναριακό χώρο και έχουν ως τελική κατάσταση την εμφάνιση σκληρυντικών αλλοιώσεων. Η παθογένεια και οι μηχανισμοί βλάβης του σπειράματος ονομαστικά είναι η διαταραχή του φραγμού διήθησης ή βλάβη ποδοκυττάρων, εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων και κλασμάτων συμπληρώματος και η ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος. Στις σπειραματονεφρίτιδες η διαδικασία της νεφρικής βλάβης ακολουθεί κάποια στάδια

μέχρι την ίνωση του νεφρικού ιστού. Τα ανοσοσυμπλέγματα εναποτίθενται, αρχικά, σε περιοχές του σπειράματος, έπειτα ενεργοποιείται το συμπλήρωμα και προσελκύνονται μονοκύτταρα, μονοπύρρηνα και αιμοπετάλια, απελευθερώνονται χυμοκίνες κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες όπως ο PDGF και ο TGF-β₁ και τελικά ενεργοποιούνται τα εγγενή κύτταρα (μεσαγγειακά , επιθηλιακά σωληναριακά και κύτταρα διάμεσου ιστού) και έτσι οδηγείται η κατάσταση στην νεφρική ίνωση. Ως προς τη ταξινόμηση των σπειραματικών νόσων μεγάλη σημασία παίζει η παρουσία ή όχι σπειραματικής υπερπλασίας. Η ίδια γίνεται με βάση τη βιοψία, τον ανοσοφθορισμό και το οπτικό και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Υπερπλαστικές, λοιπόν, θεωρούνται οι σπειραματονεφρίτιδες στις οποίες παρατηρείται πολλαπλασιασμός κυττάρων εντός του σπειράματος ενώ ως μη υπερπλαστικές αυτές οι οποίες δεν συνοδεύονται από αύξηση του αριθμού των κυττάρων εντός σπειράματος. Η ίδια η υπερπλασία έχει σχέση με τα σπειραματικά κύτταρα όπως είναι τα επιθηλιακά και μεσαγγειακά και ο πολλαπλασιασμός αριθμού των κυττάρων μπορεί να έχει σχέση με τη διήθηση του σπειράματος από μακροφάγα και πολυμορφοπύρρηνα. Στις μη υπερπλαστικές σπειραματοπάθειες ανήκουν η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων, η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και η μεμβρανώδης νεφροπάθεια και συνήθων εκδηλώνονται με τη μορφή νεφρωσικού συνδρόμου. Η εκδήλωσή τους, λοιπόν, χαρακτηρίζεται από σοβαρού βαθμού πρωτεϊνουρία (>3g / 24h), μείωση της αλβουμίνης του ορού (<3g/dl), οίδημα και υπερλιπιδαιμία. Κατ' επέκταση οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένα επίπεδα LDL, μειωμένα επίπεδα HDL, αύξηση επιπέδων λιποπρωτεΐνης-α (Lpα), υπερπηκτικότητα και πιθανή εμφάνιση εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής και νεφρικής φλεβικής θρόμβωσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, μειωμένα είναι τα επίπεδα αντιθρομβίνης III στον ορό και τα επίπεδα πρωτεϊνών C και S, μεταβάλλονται στη κυκλοφορία, με αποτέλεσμα να οδηγούνται πιο εύκολα σε θρομβοεμβολικές καταστάσεις με ό,τι κλινική εικόνα συνεπάγεται αυτό. Στις υπερπλαστικές σπειραματοπάθειες, ανήκουν, η μεσαγγειοσπειραματική σπειραματονεφρίτιδα ή αλλιώς IgA νεφροπάθεια, μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα ή C3 νεφροπάθεια, η σπειραματονεφρίτιδα με μηνοειδείς σχηματισμούς ή ταχέως εξελισσόμενη και η διάχυτη υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Αυτής της κατηγορίας οι σπειραματοπάθειες εκδηλώνονται ως

νεφριτιδικό σύνδρομο, δηλαδή, αιφνίδιας εγκατάστασης αιματουρία, μικροσκοπική η μακροσκοπική, παρουσία ερυθροκυτταρικών κυλίνδρων, πρωτεϊνουρία (1-2 g/24h), αρτηριακή υπέρταση, μείωση της σπειραματικής διήθησης και ολιγουρία. Παρακάτω θα αναλυθούν οι υπερπλαστικές και μη υπερπλαστικές σπειραματοπάθειες οι οποίες, όπως έχει ήδη αναφερθεί, οδηγούν σε ΧΝΝ και κατ' επέκταση σε μεταμόσχευση νεφρικού ιστού, αλλά θα τονιστούν ιδιαίτερα αυτές, που οδηγούν σε υποτροπή του μοσχεύματος.

ΝΟΣΟΣ ΕΛΑΧΙΣΤΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ

Αρχικά αξίζει να επισημανθεί η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων, μίας μη υπερπλαστικής σπειραματοπάθειας, συχνότερης αιτίας νεφρωσικού συνδρόμου στα παιδιά. Στους ενήλικες αγγίζει το 10-15% περιπτώσεων νεφρωσικού συνδρόμου. Η αιτιολογία της νόσου τις περισσότερες φορές έχει σχέση με ιδιοπάθεια, νόσο Hodgkin, αλλεργικές καταστάσεις, χρήση ΜΣΑΦ (μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων) και λιθίου. Σημαντικό να ειπωθεί είναι, ότι η νόσος παρατηρείται να εκδηλώνεται μετά από λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, αλλεργικές καταστάσεις ή και διακοπή ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Διαταράσσεται το φυσιολογικά αρνητικό φορτίο του σπειράματος άρα και ο φραγμός του σπειραματικού τριχοειδούς, συνδυαστικά αυτά οδηγούν στην εμφάνιση πρωτεϊνουρίας και κατακράτησης των μεγάλου μοριακού βάρους πρωτεϊνών εντός οργανισμού. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι συνυφασμένες με το νεφρωσικό σύνδρομο που προαναφέρθηκε. Στους ενήλικες συχνά συνυπάρχει η οξεία νεφρική βλάβη και η αρτηριακή υπέρταση. Ως νεφρωσικό σύνδρομο που καθίσταται υπαρκτό σε αυτή τη νόσο, δεν ευρίσκονται ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι στο ίζημα των ούρων. Η οξεία νεφρική βλάβη που συνυπάρχει στον ενήλικα πληθυσμό, συνήθως αντιμετωπίζεται με διουρητική φαρμακευτική αγωγή και ενδοφλέβια χορήγηση λευκωματίνης. Αυτή η ομάδα ασθενών είναι επιρρεπής σε λοιμώξεις που οφείλονται κυρίως σε πνευμονιόκοκκο και αιμόφιλο της ινφλουεντζας, καθώς επίσης και σε θρομβοεμβολικά επεισόδια, κυρίως των εν τω βάθει περιφερικών φλεβών, του μετωπιαίου κόλπου και νεφρικών φλεβών καθώς και πνευμονικής εμβολής. Ως προς την ιστολογική εικόνα της νόσου, στη παρατήρηση με το μικροσκόπιο δεν ευρίσκονται ιδιαίτερα ευρήματα, τα σπειράματα έχουν φυσιολογική

εικόνα με απουσία υπερπλασίας και ομαλό τοίχωμα τριχοειδών αγγείων. Από την άλλη, τα επιθηλιακά κύτταρα παρατηρούνται αφρώδη με συσσώρευση λιποειδών σταγονιδίων και στον ανοσοφθορισμό, σπάνια θα παρατηρηθεί εναπόθεση IgM ή C1q. Προγνωστικά, αν δεν συνυπάρχει νεφρική φλεβική θρόμβωση, οι ασθενείς έχουν καλή έκβαση με υφέσεις και εξάρσεις ιδιαίτερα εάν έχει πρωτοεμφανιστεί νόσος σε παιδική ηλικία. Με τη χρήση των κορτικοειδών μπορεί να προκληθεί ύφεση και οι υποτροπές αφορούν τα 2/3 του παιδικού πληθυσμού και το 30 με 50 % του ενήλικου πληθυσμού. Το νεφρωσικό σύνδρομο της νόσου χαρακτηρίζεται ως υποτροπιάζον αν μέσα στο εξάμηνο έχουν παρατηρηθεί δύο ή περισσότερες υποτροπές και μέσα στο δωδεκάμηνο τέσσερις ή περισσότερες υποτροπές από την αρχική απάντηση στη κορτικοειδική θεραπεία. Οι περισσότερες υποτροπές συμβαίνουν κατά τη διάρκεια μίας λοίμωξης του ανωτέρου αναπνευστικού και σημαντικό να ειπωθεί είναι ότι μία φαρμακευτική αγωγή βραχείας διάρκειας στην έναρξη της λοίμωξης, ελαττώνει κατά πολύ τα ποσοστά υποτροπών. Περίπου ένα ποσοστό 25 με 30% ενήλικου πληθυσμού εμφανίζει μία υποτροπή μέσα σε ένα χρόνο και ένα ποσοστό 50 % εντός πέντε ετών. Τέλος οι ενήλικες, δυστυχώς, είναι πιο ανθεκτικοί στην αντιμετώπιση της νόσου αλλά τις περισσότερες φορές υπάρχει φαρμακευτική ανταπόκριση. Η πρώτης γραμμής θεραπεία είναι τα κορτικοστεροειδή όπως προαναφέρθηκε. Ωστόσο σε κορτικοεξαρτώμενο και συχνά υποτροπιάζον νεφρωσικό σύνδρομο επιλέγεται η κυκλοφωσφαμίδη ή Χλωραμβουκίλη σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη. Η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους είναι αποτελεσματικά αλλά έχει παρατηρηθεί μία σωρεία συχνών υποτροπών της νόσου μετά από τη θεραπεία με αυτά. Επιπλέον έχει χρησιμοποιηθεί η μυκοφαινολική μοφετίλη (MMF) με λιγότερο αποτελεσματική έκβαση από τη κυκλοσπορίνη. Η λεβαμιζόλη αποτελεί ένα ισχυρό φάρμακο σε κορτικοεξαρτώμενο και συχνά υποτροπιάζον νεφρωσικό σύνδρομο. Τέλος η πολύ πρόσφατα χρήση της ριτουξιμάμπης σε κορτικοεξαρτώμενο νεφρωσικό σύνδρομο είναι πολλά υποσχόμενη. Οι ενήλικες εμφανίζουν λιγότερες υποτροπές από τον παιδικό πληθυσμό ωστόσο η εμφάνιση κορτικοεξαρτώμενου νεφρωσικού συνδρόμου είναι υπαρκτή και ο κίνδυνος δυσλειτουργίας των γονάδων επίσης, λόγω της φαρμακευτικής αγωγής, γι' αυτό σημαντική είναι η φύλαξη σπέρματος και ωαρίων.

ΕΣΤΙΑΚΗ ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Αναφέρεται στη συνέχεια, η εστιακή τμηματική σπειραματική σκλήρυνση (FSGS), ακόμη μία μη υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα στην οποία οφείλεται ένα μεγάλο ποσοστό υποτροπών της χρόνιας νεφρικής νόσου στο νεφρικό μόσχευμα. Να τονιστεί ότι η ίδια αποτελεί μία ιστολογική χαρακτηριστική βλάβη και όχι νόσημα, που μπορεί να οφείλεται σε αρκετά αίτια. Ως εστιακή ονομάζεται επειδή χαρακτηρίζεται ως βλάβη που ευρίσκεται σε <50% των σπειραμάτων σε μία νεφρική βιοψία και τμηματική διότι αφορά τη προσβολή τμήματος του προσβεβλημένου σπειράματος ενώ τα λοιπά είναι φυσιολογικής μορφολογίας. Είναι η πιο συχνή αιτία εμφάνισης νεφρωσικού συνδρόμου στον ενήλικα πληθυσμό και αλλιώς ονομάζεται νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων η ποδοκυτταρπάθεια. Η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων και η εστιακή τμηματική σκλήρυνση είναι τα δύο άκρα μίας ενιαίας κατάστασης όπου στη πρώτη υπάρχει καλύτερη πρόγνωση ενώ στη δεύτερη χειρότερη. Στους ασθενείς που πάσχουν από νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων και έχουν συχνές υποτροπές νεφρωσικού συνδρόμου επί αυτής, έχουν παρατηρηθεί σε βιοψίες νεφρικού ιστού αλλοιώσεις εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης. Η τελευταία είναι υπεύθυνη για τις συχνές υποτροπές του νεφρωσικού συνδρόμου μετά από μεταμόσχευση νεφρικού ιστού. Άρα μπορεί να ειπωθεί ότι μία νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων με συχνές υποτροπές πολύ συχνά καταλήγει σε εστιακή σπειραματική σκλήρυνση. Η αιτιολογία της νόσου έχει πρωτοπαθή και δευτεροπαθή μορφή και είναι η εξής, η πρωτοπαθής μορφή στην οποία παρατηρείται παρουσία τοξικού για τα ποδοκύτταρα παράγοντα και δευτεροπαθής στην οποία συγκαταλέγονται οι δομικές και λειτουργικές διαταραχές των σπειραμάτων όπως η ελαττωμένη νεφρική μάζα, η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία, η κυστεο- ουρητηρική παλινδρόμηση, ιοί όπως ο HIV, CMV, παρβοϊός B19, φάρμακα όπως η ηρωίνη, οι ιντερφερόνες, το λίθιο, η παμιδρονάτη, τα αναβολικά στεροειδή, κάποια αντικά όπως η λεντιπασβίρη και η σοφοσμπουβίρη και τέλος οι γενετικές μορφές της νόσου οι οποίες οφείλονται σε μεταλλάξεις που αφορούν στη σύνθεση νεφρίνης, ποδοσίνης και α-ακτινίνης-4. Η πρωτοπαθής μορφή της νόσου έχει μία παθογένεια η οποία οφείλεται στην ύπαρξη κυκλοφορούντων παραγόντων, στη συστηματική κυκλοφορία, όπως ο διαλυτός υποδοχέας της ουροκινάσης (suPAR), οι οποίοι αυξάνουν τη διαβατότητα του

σπειραματικού τριχοειδούς. Όλοι οι παράγοντες αυτοί παίζουν σπουδαίο και βασικό ρόλο στην υποτροπή του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Ο παράγοντας αυτός, για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με ένα συστατικό που βρίσκεται στη βασική μεμβράνη του σπειράματος, την ιντεγκρίνη. Βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα του παράγοντα σε ασθενείς με νεφρωσικό και εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και σε μεταμοσχευμένους υπό υποτροπή μοσχεύματος. Ωστόσο στους τελευταίους επί πλασμαφαίρεσης φάνηκε η αριθμητική πτώση του παράγοντα. Τελικά τελευταίες έρευνες έδειξαν ότι ο παράγοντας αυτός δεν έχει τόσο σχέση με την πρωτεϊνουρία αλλά με το ρυθμό πτώσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Επιπλέον αξίζει να τονιστεί η ύπαρξη ενός μορίου CD80 ή B7-1, το οποίο εκφράζεται στα ποδοκύτταρα και αυτό αναφέρεται διότι μελλοντικά ίσως αποτελέσει στόχο για περαιτέρω θεραπείες. Στις δευτεροπαθείς μορφές της ιστολογικής αυτής κατάστασης παρατηρείται αύξηση στην ενδοσπειραματική πίεση, στο μέγεθος των σπειραμάτων τα οποία τελικά οδηγούν σε υπερδιήθηση. Τέλος στη γενετική περίπτωση της κατάστασης, τη σκυτάλη παίρνει η αποδιοργάνωση του κυτταρικού σκελετού της ακτίνης, πράγμα που οδηγεί στην παραμόρφωση των ποδοειδών προσεκβολών μέσω της μεταξύ τους σύντηξης. Μία εκτεταμένη βλάβη θα οδηγήσει σε αποκόλληση των ποδοκυττάρων, διαταραχή στη δομή της βασικής μεμβράνης και τελικά στην απόπτωση των κυττάρων αυτών στο χώρο του Bowman. Ουσιαστικά, η βασική μεμβράνη απογυμνώνεται από ποδοκύτταρα και καθώς προσκολλάται στη κάψα του Bowman, εμφανίζεται στη περιοχή αυτή σκλήρυνση. Στις περιοχές που έχουν υποστεί απόπτωση τα ποδοκύτταρα, το κενό που υπάρχει καλύπτεται από τοιχωματικά κύτταρα τα οποία μεταναστεύουν στη περιοχή για να τη καλύψουν. Τα ποδοκύτταρα είναι κύτταρα που δεν μπορούν να αναγεννηθούν ή να πολλαπλασιαστούν, έτσι η αριθμητική τους ελάττωση προκαλεί αύξηση τάσης στα υπόλοιπα και κατ' επέκταση μεγέθυνση της βλάβης που ήδη υπήρχε. Λοιποί παράγοντες που συμβάλλουν στην σκλήρυνση και αξίζει να αναφερθούν είναι ο TGF-β1, η θρομβοσποδίνη-1, η μείωση του VEGF προστατευτικού αυξητικού παράγοντα. Ως προς τη κλινική εικόνα της λεγόμενης κατάστασης, οι ασθενείς με εστιακή τμηματική σκλήρυνση παρουσιάζουν αρτηριακή υπέρταση, αιματουρία, πρωτεϊνουρία και πτώση της νεφρικής λειτουργίας. Εμφανίζουν νεφρωσικό σύνδρομο και πολλές φορές πρωτεϊνουρία νεφρωσικού

συνδρόμου δίχως να υπάρχει το δεύτερο λόγω της καταστροφής των ποδοκυττάρων. Σημαντικό να τονιστεί είναι ότι στη διάγνωση της νόσου η οποία βασίζεται στη βιοψία, θα πρέπει να παρθούν τουλάχιστον είκοσι σπειράματα και κάποια θα πρέπει να προέρχονται από τη συμβολή φλοιώδους και μυελώδους μοίρας νεφρικού ιστού για να τεθεί η διάγνωση της εστιακής τμηματικής σπειραματονεφρίτιδας, ειδάλως συνήθως τίθεται η διάγνωση της νόσου ελαχίστων αλλοιώσεων. Ιστολογικά παρατηρείται εστιακή και τμηματική υαλοειδής σκλήρυνση των σπειραμάτων και απόφραξη των τριχοειδών αγκυλών με το ίδιο το υαλοειδές. Στις σκληρυντικές αλλοιώσεις ευρίσκονται αφρώδη κύτταρα και παράλληλα μία ίνωση και ατροφία σωληναρίων του διάμεσου ιστού. Οι πέντε ιστολογικοί τύποι που έχουν βρεθεί και αναφερθεί είναι: χωρίς ειδικούς χαρακτήρες, περιπυλαίος τύπος, κυτταρικός τύπος, αλλοίωση κορυφής, ρικνωτικός τύπος. Στον ανοσοφθορισμό περιγράφονται απουσία ανοσοεναποθέσεων ή μη ειδικές εναποθέσεις C3 ή/και IgM. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρατηρούνται αλλοιώσεις των ποδοκυττάρων εστιακά ή και διάχυτα. Ένα ποσοστό 50 % των ασθενών που πάσχουν από αυτή τη κατάσταση θα εμφανίσει ΧΝΝ τελικού σταδίου σε διάστημα περίπου 10 ετών. Γενικά η ύπαρξη σοβαρού βαθμού πρωτεϊνουρίας δεν είναι καλός προγνωστικός δείκτης, όπως το ίδιο συμβαίνει και με τη ρικνωτική μορφή της νόσου. Από τους μεταμοσχευμένους ασθενείς το 30 % περίπου θα εμφανίσει υποτροπή της νόσου. Η ήδη ύπαρξη μίας υποτροπής στο μόσχευμα αυξάνει τη πιθανότητα νέας υποτροπής μετά από δεύτερη μεταμόσχευση. Ως προς τη θεραπεία αυτού, η ύφεση του νεφρωσικού, τα α-MEA και η κορτιζόνη είναι βασικά στη θεραπεία. Η κυκλοσπορίνη προστίθεται στην ύπαρξη απόλυτης ένδειξης χρήσης μεγάλης δοσολογίας κορτικοειδών. Σε υποτροπιάζον νεφρωσικό χρησιμοποιούνται κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, κυκλοφωσφαμίδη ή μυκοφαινολική μοφετίλη (MMF). Η ριτουξιμάμπη έχει χρησιμοποιηθεί και φαίνεται να είναι καλή θεραπευτική αντιμετώπιση σε κορτικοεξαρτώμενο νεφρωσικό σύνδρομο. Σε δευτεροπαθή εστιακή τμηματική σκλήρυνση, η θεραπεία οφείλει να ξεκινάει από την αντιμετώπιση του αρχικού αιτίου και έπειτα τα α-MEA και τα κορτικοειδή είναι ευεργετικά.

IgM ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Αναφορικά, η IgM νεφροπάθεια υπάγεται στη νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων και εστιακής σπειραματικής σκλήρυνσης, αντιμετωπίζεται παρομοίως και προσβάλλει συνήθως άτομα ηλικίας 3-15 ετών. Παράλληλα υπάρχει μία σωρεία κυκλοφορούντων αντισωμάτων IgM και C3 συμπληρώματος στο μεσάγγειο. Η εκδήλωση της νόσου εμφανίζεται με την εικόνα νεφρωσικού συνδρόμου, πρωτεϊνουρίας με η χωρίς μικροσκοπική αιματουρία.

MEMBRANΩΔΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η μεμβρανώδης νεφροπάθεια είναι το πιο συχνό αίτιο νεφρωσικού συνδρόμου στον ενήλικα πληθυσμό, κυρίως αρρένων και έχει, συνήθως, ιδιοπαθή αιτιολογία. Ως δευτεροπαθής μπορεί να εμφανιστεί στα πλαίσια Συστηματικού ερυθρεπιδόδου λύκου, λοιμώξεις (ηπατίτιδα Β), κακοήθειες (λεμφώματα, συμπαγείς όγκοι), μετά τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής (ΜΣΑΦ, πενικιλλαμίνης, άλατα χρυσού). Ευρίσκονται εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων στην βασική μεμβράνη και συγκεκριμένα στην υποεπιθηλιακή της περιοχή. Τα αντιγόνα, στα οποία οφείλεται η έναρξη του καταρράκτη που θα οδηγήσει στη παραγωγή ανοσοσυμπλεγμάτων, μπορεί να είναι ενδογενή ή εξωγενή. Αναφορικά μερικά από αυτά είναι : η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (NEP), η παραγωγή αυτοαντισωμάτων της μεγαλίνης ενός συστατικού των ποδοκυττάρων των επιμυών, ο υποδοχέας της φωσφολιπάσης A_2 μίας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης των ποδοκυττάρων (PLA₂R), το αντιγόνο που σχετίζεται με το μόριο της θρομβοσποδίνης (THSD7A), το αντιγόνο NELL-1, το αντιγόνο της εξωστίνης . Τα τελευταία χρόνια σε ένα υψηλό ποσοστό βρέθηκαν IgG₄ αντισώματα (αντί- PLA₂-R) κατά του αντιγόνου αυτού, πράγμα το οποίο δήλωσε ότι η νόσος προκαλείται από αντισώματα έναντι ενδογενών αντιγονικών ουσιών που βρίσκονται στα ποδοκύτταρα. Ως προς τις κλινικές εκδηλώσεις του νοσήματος πρέπει να τονιστεί ότι εμφανίζεται στο μεγαλύτερο ποσοστό του με την εικόνα νεφρωσικού συνδρόμου και παράλληλα με μία πρωτεϊνουρία διακυμαινόμενη ανάμεσα στα 5 με 15 g/24h. Η μικροσκοπική αιματουρία ενώ δεν είναι απαραίτητο να βρεθεί μπορεί να υπάρχει σε κάποιους ασθενείς. Η αρτηριακή πίεση και η νεφρική λειτουργία συνήθως είναι φυσιολογικές. Βρίσκονται θετικά αντί- PLA₂-R, τα επίπεδα κλασμάτων του συμπληρώματος ορού είναι φυσιολογικά, υπάρχει ένα έντονο

άλγος οσφυϊκής και θωρακικής περιοχής, ίσως δύσπνοια και κατ' επέκταση θρόμβωση νεφρικών φλεβών ή και πνευμονικής εμβολής. Πάλι η βιοψία νεφρού θέτει τη διάγνωση. Η παρουσία των PLA₂R ή THSD7A συμβάλλουν στην διάγνωση της πρωτοπαθής νόσου. Ο ασθενής πρέπει να ελεγχθεί για ό,τι αιτία μπορεί να οδηγήσει στη δευτεροπαθή μορφή της νόσου που προαναφέρθηκε. Στην ιστολογική εικόνα του ασθενούς η πάχυνση της βασικής μεμβράνης και στη συνέχεια το ακανόνιστο σχήμα της, οι προσεκβολές της μεταξύ των ανοσοεναποθέσεων που σχηματίζουν μία οδοντωτή παρυφή είναι παρούσες ως εικόνες. Βέβαια στην ιδιοπαθή μεμβρανώδη νεφροπάθεια παρατηρείται απουσία υπερπλασίας του μεσάγγειου. Στον ανοσοφθορισμό επισυνάπτεται η παρουσία λεπτοκοκκιωδών υποεπιθηλιακών εναποθέσεων IgG₄ και C3. Κάποιες φορές μπορεί να παρατηρηθεί η παρουσία C4 και C1q. Σημαντικό να αναφερθεί το γεγονός ότι οι υπενδοθηλιακές εναποθέσεις ή τα σωληνοδικτυωτά έγκλειστα είναι χαρακτηριστικά της νεφρίτιδας του λύκου. Τα στάδια της νόσου είναι τέσσερα και αξίζει να σημειωθούν : στάδιο I (πυκνές υποεπιθηλιακές ανοσοεναποθέσεις και σύντηξη ποδοειδών προσεκβολών), στάδιο II (προσεκβολές της βασικής μεμβράνης μεταξύ ανοσοεναποθέσεων), στάδιο III (συνένωση προσεκβολών της βασικής μεμβράνης γύρω από τις εναποθέσεις και ενσωμάτωση τους εντός βασικής μεμβράνης, στάδιο IV (εξαφάνιση πυκνών εναποθέσεων και εμφάνιση διαυγών περιοχών στις ίδιες θέσεις με ταυτόχρονη εικόνα ακανόνιστη πάχυνσης της βασικής μεμβράνης και στένωσης τριχοειδικού αυλού των σπειραμάτων). Η παρουσία εμμένουσας πρωτεϊνουρίας αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη όπως και η παρουσία πολύ υψηλού τίτλου αντισωμάτων έναντι PLA₂R. Οι γυναίκες έχουν καλύτερη πρόγνωση. Όσο πιο νωρίς επιτευχθεί ύφεση τόσο καλύτερη πρόγνωση έχουν οι συγκεκριμένοι ασθενείς. Οι θεραπευτικές επιλογές χωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες ασθενών. Οι χαμηλού κινδύνου ασθενείς (φυσιολογικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης και πρωτεϊνουρία < 3,5 g ή/και αλβουμίνη ορού >3g/dl) λαμβάνουν α-MEA +/- ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης και χορήγηση στατίνης με παράλληλη παρακολούθηση. Οι μετρίου κινδύνου ασθενείς (φυσιολογικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης, πρωτεϊνουρία >4 g) και έξι μήνες μετά από συντηρητική αγωγή με α-MEA/ ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης θα λάβουν κυκλοσπορίνη +/- χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών για

τουλάχιστον έξι μήνες ή ριτουξιμάμπη. Οι υψηλού κινδύνου ασθενείς (με ρυθμό σπειραματικής διήθησης κάτω από 60 ml/min και πρωτεϊνουρία πάνω από 8 g για έξι μήνες και την εύρεση του anti-PLA2R πάνω από 150 RU/ml) λαμβάνουν ριτουξιμάμπη ή κορτικοειδή με κυκλοφωσφαμίδη ή αναστολείς καλσινευρίνης +/- χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών για πάνω από έξι μήνες. Τέλος οι ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου (νεφρωσικό σύνδρομο επικίνδυνο για την ζωή του ασθενούς και ταχέως επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία) λαμβάνουν κορτικοειδή και κυκλοφωσφαμίδη.

IgA ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Στη συνέχεια περιγράφεται η IgA νεφροπάθεια, μία καλοήθης και ιδιαίτερα σπάνια μορφή σπειραματοπάθειας, η συχνότερη ιδιοπαθής σπειραματονεφρίτιδα ενηλίκων, η οποία είναι πιο συχνή σε άρρενες. Η παθογένεια της σχετίζεται με την ύπαρξη της IgA₁ ανοσοσφαιρίνης και IgA₂. Η IgA ανευρίσκεται στο μεσάγγειο και ο συνδυασμός μακροσκοπικής αιματουρίας με λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού μπορεί να είναι απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος στα αντιγόνα που εισέρχονται μέσω των βλεννογόνων στον οργανισμό. Επιπλέον να τονιστεί η παρουσία C3 στο νεφρικό ιστό, συνδυαστικά με την μη ανεύρεση IgG και C1q κλάσματος του συμπληρώματος. Το C3 οδηγεί στην ενεργοποίηση του C5a και C5b κλάσματος του συμπληρώματος τα οποία οδηγούν στην έντονη φλεγμονή μέσω της παραγωγής κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων (ιντερλευκίνη-6, PDFR, TGF-β₁) και άρα στην υπερπλασία του μεσάγγειου. Το συμπλήρωμα C3 είναι σημαντικό διότι σε ασθενείς με κακή κλινική πορεία και φτωχή πρόγνωση η έκφραση των γονιδίων CD46 και CD55, που έχουν άμεση σχέση με τη ρύθμιση της υπεύθυνης δραστηριότητας του ενζύμου έναντι των λευκών αιμοσφαιρίων, εμφανίζεται ελαττωμένη. Στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου συμπεριλαμβάνονται δύο τρόποι κλινικού φαινοτύπου, ένας με επεισόδια μακροαιματουρίας είτε επί λοίμωξης ανωτέρου αναπνευστικού, είτε αμέσως μετά από λοίμωξη και εμφανίζεται κυρίως σε νεαρά άτομα. Αυτή η εκδήλωση της νόσου παρατηρείται στο 40-50% των ασθενών με IgA νεφροπάθεια. Η δεύτερη κλινική εκδήλωση είναι με μικροσκοπική αιματουρία, καταλαμβάνει το υπόλοιπο ποσοστό και αφορά κυρίως άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Σημαντικό να ειπωθεί είναι η ύπαρξη

πρωτεϊνουρίας της τάξης των 2-3 g/24h και προφανώς η ύπαρξη της είναι οδηγός για τον ιατρό νεφρολόγο ως προς την διεξαγωγή βιοψίας νεφρού η όχι. Σημαντικό είναι ότι η νόσος δεν εκδηλώνεται ως νεφρωσικό σύνδρομο ή οξεία νεφρική βλάβη συνήθως, αλλά εξαιρετικά σπάνια με ποσοστό περίπου 5% λόγω ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας και οξείας σωληναριακής βλάβης. Παράλληλα υπάρχει αρτηριακή υπέρταση η οποία αγγίζει ένα ποσοστό περίπου 50 %. Το ποσό της ανοσοσφαιρίνης IgA είναι αυξημένο στον ορό πράγμα, όμως, που δεν έχει άμεση σχέση με τη κλινική πορεία και έκβαση της νόσου. Τα επίπεδα του συμπληρώματος έχουν φυσιολογικά αριθμητικά όρια στον ορό. Τέλος, μερικές φορές ανιχνεύονται ανοσολογικά συμπλέγματα που εμπεριέχουν IgA ανοσοσφαιρίνη τα οποία είναι IgA ρευματολογικοί παράγοντες. Ιστολογικά χαρακτηριστικά στην IgA νεφροπάθεια υπάρχει υπερπλασία του μεσαγγείου και αύξηση της θεμέλιας ουσίας του ιδίου. Η υπερπλασία αυτή μπορεί να είναι ήπιας μορφής αλλά και πολύ σοβαρής. Στη τελευταία ανήκουν οι μηννοειδείς σχηματισμοί. Υπαρκτή είναι η ύπαρξη και διήθηση του διαμέσου χώρου με φλεγμονώδη κύτταρα αλλά και η ατροφία των σωληναριακών κυττάρων. Υπάρχει ένα άθροισμα το οποίο ονομάζεται MEST-C Score που καθορίζεται από τη ταξινόμηση της Οξφόρδης το οποίο δηλώνει σε ένα καλό ποσοστό τη κλινική πορεία που μπορεί να έχει ο ασθενής. Στη ταξινόμηση αυτής συμπεριλαμβάνονται η βαρύτητα της μεσαγγειακής υπερπλασίας (M), η παρουσία ή απουσία της ενδοτριχοειδικής υπερκυτταροβρίθειας (E), η παρουσία ή μη τμηματικής σπειραματικής σκλήρυνσης (S), η ίνωση του διάμεσου ιστού και η έκταση της ατροφίας των σωληναρίων (T), το ποσοστό των μηννοειδών σχηματισμών (C). Στον ανοσοφθορισμό βρίσκεται η παρουσία ανοσοεναποθέσεων IgA ανοσοσφαιρίνης και C3 στο μεσάγγειο, στοιχεία που θέτουν τη διάγνωση. Να σημειωθεί ότι οι εναποθέσεις των ανωτέρω, πολλές φορές βρίσκονται και πέραν του μεσαγγείου, δηλαδή επεκτείνονται και στις τριχοειδικές αγκύλες. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρατηρούνται πυκνές και ομογενοποιημένες εναποθέσεις στο παραμεσαγγειακό και μεσαγγειακό χώρο. Προγνωστικά η νόσος σε γενικές γραμμές έχει μία καλοήγη πορεία στα χρόνια νόσησης. Η νεφρική λειτουργία για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα, περίπου δέκα ετών, διατηρείται σε πολύ καλή κατάσταση έως και ανεπηρέαστη σε ένα ποσοστό ασθενών 80-87% ενώ στα 20 έτη ένα 25% ποσοστό ασθενών έχει ανάγκη νεφρικής υποκατάστασης και

παράλληλη συνέχιση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η μεγάλη ηλικία, η υπέρταση, η απουσία μακροσκοπικής αιματουρίας, και η πτώση της νεφρικής λειτουργίας, με ταυτόχρονη ύπαρξη πρωτεϊνουρίας $>1\text{g}/24\text{h}$ για μεγάλο χρονικό διάστημα καθώς και η παρουσία σοβαρών ιστολογικών αλλοιώσεων στη νεφρική βιοψία οδηγούν σε δυσμενή πρόγνωση. Άλλοι παράγοντες κακής πρόγνωσης είναι η παχυσαρκία, η συνήθεια του καπνίσματος και η υπερουριχαιμία. Σημαντικό να σημειωθεί και βασικό για τη συμπερασματική φάση της συγκεκριμένης εργασίας, είναι ότι ένα πολύ σημαντικό ποσοστό των μεταμοσχευμένων ασθενών από IgA νεφροπάθεια, παρουσιάζουν υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα μετά από τα περίπου δέκα έτη από τη μεταμόσχευση. Έχει βρεθεί ότι ορισμένοι μεταμοσχευμένοι ασθενείς από δότες με IgA νεφροπάθεια δεν είχαν εναποθέσεις IgA, στοιχείο το οποίο δείχνει ότι η νόσος προέρχεται από το ανοσοποιητικό σύστημα του κάθε ασθενούς και όχι από το νεφρικό ιστό. Θεραπευτικά στη συγκεκριμένη νόσο παίζουν σπουδαίο ρόλο η ύπαρξη παρουσίας ή μη δυσμενών προδιαθεσικών παραγόντων. Η φυσιολογική νεφρική λειτουργία με απουσία πρωτεϊνουρίας δηλώνει καλή πρόγνωση με παράλληλη απουσία φαρμακευτικής αγωγής και παρακολούθηση στενή ανά έξι μήνες. Στους ασθενείς με πρωτεϊνουρία $>1\text{g}/24\text{h}$ και ταυτόχρονη καλή νεφρική λειτουργία με κρεατινίνη ορού $<1.5\text{mg}/\text{dl}$, δίνονται αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α -MEA), ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARBs), που στοχεύουν σε μία σταθερή αρτηριακή πίεση της τάξεως του 125/70 mmHg και παράλληλης μείωσης πρωτεΐνης ούρων κάτω από $1\text{g}/24\text{h}$. Με το πέρας του 6 μήνου, με νέα εργαστηριακή παρακολούθηση και εμμόνη πρωτεϊνουρίας $1\text{με } 3,5\text{ g}/24\text{h}$ χορηγούνται κορτικοειδή. Ο συνδυασμός αντιπερτασικών και κορτικοειδών έχει φανεί πως είναι πολύ αποτελεσματικός για τη νεφρική λειτουργία. Στις επιθετικές μορφές της νόσου, για παράδειγμα, σε βαρύ νεφρωσικό, σε ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, στη νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων, δίνονται κορτικοειδή με κυκλοφωσφαμίδη και άλλες φορές γίνεται και πλασμαφαίρεση. Αμυγδαλεκτομή γίνεται σε ασθενείς με μακροσκοπική αιματουρία δίχως όμως να επηρεάζει θετικά τη κλινική πορεία και έκβαση της νόσου. Έχουν χορηγηθεί τελευταία κορτικοειδή που δρουν τοπικά όπως για παράδειγμα στον εντερικό βλεννογόνο και καταστέλλουν την ενεργοποίηση των Β- λεμφοκυττάρων.

ΜΕΜΒΡΑΝΟΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ C3 ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Στη συνέχεια θα αναγραφθεί η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα και η C3 νεφροπάθεια. Ορίζεται ως σφαιρική πάχυνση των τοιχωμάτων του τριχοειδικού σπειράματος και αριθμητική αύξηση κυττάρων στο μεσάγγειο που οδηγεί σε λοβιώδη εμφάνιση του σπειράματος. Η παλιά ταξινόμηση περιλάμβανε τις παρακάτω μορφές. Η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματοπάθεια τύπου I είναι η αύξηση του αριθμού των κυττάρων του μεσαγγείου, η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών και η ύπαρξη υπενδοθηλιακών εναποθέσεων. Η τύπου II ή νόσος πυκνών εναποθέσεων είναι η παρουσία στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο υπέρπηκτων εναποθέσεων τοιχωματικών σπειραματικών τριχοειδών. Η τύπου III εμφανίζει ενδομεμβρανικές και υποεπιθηλιακές εναποθέσεις. Επίσης σε ασθενείς με έντονη εναπόθεση C3 κλάσματος του συμπληρώματος και απουσίας εναπόθεσης ανοσοσφαιρινών η κατάσταση ονομάστηκε C3 σπειραματοπάθεια που ουσιαστικά οφείλεται σε διαταραχές της οδού του συμπληρώματος. Η τελευταία ταξινόμηση έχει 2 τύπους. Η σπειραματοπάθεια που οφείλεται σε ενεργοποίηση της οδού του συμπληρώματος με ταυτόχρονη σπειραματική εναπόθεση ανοσοσφαιρινών. Ο δεύτερος τύπος είναι C3 σπειραματοπάθεια που υποδιαιρείται σε C3 σπειραματονεφρίτιδα και νόσο πυκνών εναποθέσεων. Η αιτιολογία του μεμβρανοϋπερπλαστικού τύπου αλλοιώσεων στη σπειραματονεφρίτιδα που έχει σχέση με εναπόθεση ανοσοσφαιρινών και κλασμάτων συμπληρώματος στα σπειράματα είναι η εξής: αυτοάνοσα νοσήματα, λοιμώξεις από ιούς, βακτήρια, πρωτόζωα, η κρυσφαιριναιμία, στη C3 σπειραματοπάθεια αίτια αποτελούν: νόσος πυκνών εναποθέσεων και η C3 σπειραματονεφρίτιδα που έχει σχέση με τον παράγοντα H και τέλος στην απουσία ανοσοσφαιρινών και κλασμάτων του συμπληρώματος είναι η χρόνια θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και η δρεπανοκυτταρική αναιμία. Στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου ανήκει το νεφρωσικό σύνδρομο σε ποσοστό 40-70 % και ακολουθεί το νεφριτιδικό σε ποσοστό 20-30%, η ασυμπτωματική αιματουρία και πρωτεϊνουρία και η μακροσκοπική αιματουρία. Προγνωστικά η νόσος πυκνών εναποθέσεων, δυστυχώς, έχει κακή πρόγνωση πράγμα που φαίνεται από το ποσοστό του

50% των ασθενών που οδηγείται σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες είναι το νεφρωσικό σύνδρομο, η σταδιακή πτώση της νεφρικής λειτουργίας και οι ιστολογικές διαταραχές στο διαμεσοσωληναριακό χώρο στη βιοψία. Σημαντικό να τονιστεί ότι σε πυκνές εναποθέσεις ή C3 σπειραματονεφρίτιδα μετά από μεταμόσχευση νεφρού η υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα δεν αργεί να έρθει και μάλιστα σε ποσοστό 50-70% καθώς και η απόρριψη μοσχεύματος σε ποσοστό 50% μία δεκαετία περίπου μετά τη μεταμόσχευση. Ως προς τη θεραπεία της νόσου σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία κάτω από 3 g/24h και με μη επηρεασμένη νεφρική λειτουργία χορηγούνται α-MEA και μία συχνή παρακολούθηση, εργαστηριακή και κλινική. Σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία πάνω από 3g/24h και καλή νεφρική λειτουργία κορτικοστεροειδή, κυτταροτοξικά φάρμακα ή μυκοφαινολική μοφετίλη (MMF). Η διαδικασία της πλασμαφαίρεσης είναι επίσης μία θεραπευτική αντιμετώπιση κυρίως σε ασθενείς που πάσχουν από C3 νεφροπάθεια όπως και μονοκλωνικά αντισώματα σαν την εκουλιζουμάμπη που έχει επιφέρει πολύ καλά αποτελέσματα.

TAXEΩΣ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Στη συνέχεια καταγράφονται λίγα λόγια για την ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα μία κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από ταχεία πτώση της νεφρικής λειτουργίας, δηλαδή μείωση της σπειραματικής διήθησης, εντός δύο εβδομάδων, κατά 50% με τη παράλληλη παρουσία μηνοειδών σχηματισμών σε περισσότερα από 50% των συνολικών σπειραμάτων. Μία κατάσταση άκρως επείγουσα. Με τους κατάλληλους φαρμακευτικούς χειρισμούς μπορεί να αντιμετωπιστεί και να υποστραφεί. Ωστόσο μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική νόσο με ό,τι συνεπάγεται αυτό ως προς την αντιμετώπιση του ασθενούς και την ένταξη του σε νεφρική υποκατάσταση ή μεταμόσχευση. Η ίδια ταξινομείται σε τρεις τύπους. Ο τύπος ένα έχει ως χαρακτηριστικό τη παρουσία αντισωμάτων κατά της βασικής μεμβράνης (αντι-GBM). Σε αυτούς του ασθενείς υπάρχει παράλληλα πνευμονική τριχοειδίτιδα, το λεγόμενο σύνδρομο Goodpasture. Στον δεύτερο τύπο της νόσου βρίσκονται εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων και ο ίδιος αποδίδεται σε άλλες σπειραματονεφρίτιδες όπως η νεφρίτιδα του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου η πορφύρα Henoch-Shönlein και η

μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα. Στον τρίτο και τελευταίο τύπο της νόσου βρίσκονται ελλείψεις των αντισωμάτων έναντι της βασικής μεμβράνης ή ανοσοεναποθέσεων και μπορεί να ειπωθεί ότι λέγεται ανοσοπενική ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα. Ένα πολύ μεγάλο ποσοστό της ομάδας των ασθενών αυτών εμφανίζει ANCA (+) αγγειίτιδα. Στην ανοσοπενική ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα οι εκδηλώσεις συστηματικής αγγειίτιδας είναι πολύ συχνές. Σχετίζεται με την εύρεση αντισωμάτων έναντι των βασικών κοκκίων των ουδετεροφίλων (ANCA), τα οποία προσβάλλουν το τοίχωμα των μικρών αγγείων και παράλληλα το ενδοθήλιο πλήττεται. Η ηωσινοφιλική κοκκιωματώδης πολυαγγειίτιδα, η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και η κοκκιωματώδης πολυαγγειίτιδα Wegener είναι καταστάσεις που ανήκουν στις ANCA (+) αγγειίτιδες και μπορούν να οδηγήσουν στην ανοσοπενική σπειραματονεφρίτιδα. Η ηωσινοφιλική πολυαγγειίτιδα εμπεριέχει μία κλινική εικόνα άσθματος, ηωσινοφιλίας και νεκρωτικής κοκκιωματώδους φλεγμονής. Η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα συνοδεύεται από το χαρακτηριστικό της νεκρωτικής κοκκιωματώδους φλεγμονής και η Wegener αγγειίτιδα από την ίδια νεκρωτική φλεγμονή με παράλληλη προσβολή του αναπνευστικού συστήματος. Βέβαια πρέπει να τονιστεί ότι όταν δεν υπάρχει άλλη προσβολή παρά νεφρική η συγκεκριμένη σπειραματονεφρίτιδα ονομάζεται ιδιοπαθής ταχέως εξελισσόμενη. Κλινικά, λοιπόν, αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν νεφριτιδικό σύνδρομο και σταδιακή έκπτωση της νεφρικής τους λειτουργίας με την παράλληλη ύπαρξη ή μη συστηματικών εκδηλώσεων (αγγειίτιδες- πνευμονική προσβολή πχ σύνδρομο Goodpasture). Στο σύνδρομο Goodpasture κλινικά εμφανίζεται νεφριτιδικό σύνδρομο, αιμόπτυση, δύσπνοια και διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις στην απλή ακτινογραφία θώρακος. Σε γενικές γραμμές οι κλινικές εκδηλώσεις της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας έχουν σχέση με την εκάστοτε υπεύθυνη βλάβη που οδήγησε στο σύνδρομο. Στην ανοσοπενική επίσης να αναφερθεί ότι συνυπάρχουν συνήθως μυαλγίες, αρθραλγίες, εμπύρετο, ανορεξία, κόπωση, καταβολή, απώλεια σωματικού βάρους και αυτές οι κλινικές εκδηλώσεις έχουν άμεση σχέση με τα όργανα που έχουν προσβληθεί. Στη κοκκιωματώδη πολυαγγειίτιδα υπάρχει ρινόρροια πυώδης, έλκη ρίνας, ρήξη του ρινικού διαφράγματος, άλγος στα ιγμόρεια, αιμόπτυση, βήχας, δύσπνοια, αρθραλγίες, μυαλγίες μικροαιματοουρία και πρωτεϊνουρία. Επίσης η ύπαρξη

του πορφυρικού εξανθήματος κυρίως στα κάτω άκρα είναι χαρακτηριστική όπως και η μονονευρίτιδα. Στην απλή ακτινογραφία θώρακος χαρακτηριστικά είναι τα οζίδια και διάφορες διάσπαρτες διηθήσεις. Στη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα η παραρρινοκολπιτιδα και η πνευμονική προσβολή είναι σπάνιες. Τέλος ως προς τη κλινική εικόνα της ηωσινοφιλικής πολυαγγειίτιδας έχει σχέση με περιφερική ηωσινοφιλία, δερματική πορφύρα, αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα και μονονευρίτιδα, εξιδρωματική πλευριτική συλλογή, βήχας χρόνιος που έχει προηγηθεί και αυξημένα επίπεδα IgE ανοσοσφαιρίνης ή/και παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα. Η θεραπεία της κατάστασης ανάλογα με τον τύπο και τη προέλευσή της περιλαμβάνει πλασμαφαίρες, κορτικοστεροειδή, κυκλοφωσφαμίδη. Προγνωστικά είναι σημαντικό να αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Ως προς τη μεταμόσχευση νεφρικού ιστού, αν η κατάσταση αγγίζει αυτό το θεραπευτικό σημείο, δεν υπάρχουν αντενδείξεις καθώς ο θετικός τίτλος ANCA δεν αυξάνει ούτε το κίνδυνο υποτροπής στο μόσχευμα αλλά ούτε αποτελεί τροχοπέδη στην απόφαση του τύπου αυτού της νεφρικής υποκατάστασης.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ALPORT

Παρακάτω θα αναφερθούν τρία κληρονομικά σύνδρομα τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε χρόνια νεφρική νόσο και ανάγκη νεφρικής υποκατάστασης. Το σύνδρομο Alport κληρονομείται είτε μέσω της φυλοσύνδετης κληρονομικότητας, είτε με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, είτε με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα. Μία διαταραχή η οποία προέρχεται από μεταλλάξεις οι οποίες επηρεάζουν το κολλαγόνο τύπου IV, απαραίτητο και βασικό στοιχείο των βασικών μεμβρανών που περιλαμβάνει 6 αλυσίδες, α1 (IV) έως και α6 (IV). Στον νεφρικό ιστό υπάρχουν διάφορα δίκτυα κολλαγόνου άρα σαν ιστός επηρεάζεται σοβαρά στις περιοχές αυτές και συγκεκριμένα στις βασικές μεμβράνες. Στη φυλοσύνδετη μορφή του συνδρόμου στην οποία ευθύνεται το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης του περί το 80 %, στους άρρενες πάσχοντες, παρατηρείται έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έως και νεφρική ανεπάρκεια που οδηγεί σε νεφρική υποκατάσταση, συνήθως κατά τη δεύτερη ή τρίτη δεκαετία της ζωής τους και παράλληλη κώφωση. Έπειτα, στην υπολειπόμενη αυτοσωμική κληρονομικότητα η

προσβολή των δύο φύλων ως βαρύτητα είναι παρόμοια και εμφανίζεται νεφρική ανεπάρκεια και κώφωση πριν τα τριάντα έτη ζωής τους. Στον επικρατή χαρακτήρα, η πορεία της νόσου των ασθενών είναι βραδέως ρυθμού και οι ετεροζυγώτες μπορεί να εμφανίσουν ασυμπτωματική αιματουρία. Σε γενικές γραμμές, επίσης, η παρατήρηση της εμφάνισης του φακόκωνου και της βαρηκοΐας είναι σημάδι δυσμενούς κλινικής πορείας. Στους άρρενες η πιο συχνή κλινική βλάβη είναι η μικροσκοπική αιματουρία που κάνει την εμφάνισή της στο πρώτο έτος ζωής του ασθενούς, παρ' όλ' αυτά αν δεν εμφανιστεί τα δέκα πρώτα χρόνια ζωής του, πιθανόν είναι ότι δε θα εκδηλωθεί νόσος. Τα θήλεα άτομα με φυλοσύνδετο χαρακτήρα κληρονομικότητας έχουν μία επίμονη μικροσκοπική αιματουρία. Στα πρώτα έτη ζωής των ασθενών, σημαντικό είναι να ειπωθεί, ότι η πρωτεϊνουρία απουσιάζει και κάνει την εμφάνιση της, στους τύπους κληρονομικότητας με φυλοσύνδετο σύνδρομο αλλά και στα δύο φύλα με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα κληρονομικότητας, σε μετέπειτα έτη. Οι τιμές της εμφανιζόμενης πρωτεϊνουρίας είναι ανάμεσα στο 1 με 2 g/24h και μπορεί να οδηγηθούν σε πολύ υψηλές τιμές έως αυτές του νεφρωσικού συνδρόμου. Παράλληλα στους άρρενες ασθενείς μπορεί να εμφανιστεί πιο συχνά αρτηριακή υπέρταση. Η βαρηκοΐα είναι ένα αποτέλεσμα του συνδρόμου πιο συχνό στους άρρενες ασθενείς παρά τις γυναίκες και μπορεί να οδηγήσει σε κώφωση. Επίσης σε φυλοσύνδετο σύνδρομο Alport οι οφθαλμολογικές διαταραχές και συγκεκριμένα η παρουσία πρόσθιου φακόκωνου είναι παθολογική του συνδρόμου κυρίως σε ασθενείς που θα καταλήξουν σε ΧΝΝ τελικού σταδίου πολύ νωρίς στη ζωή τους. Διαγνωστικά, η σφραγίδα της ύπαρξης της νόσου, μπαίνει με τη βιοψία νεφρού. Παρατηρούνται μεσαγγειακή υπερπλασία έως και σκληρυντικές βλάβες, αφρώδη κύτταρα διαμεσοσωληναριακού χώρου, λέπτυνση της βασικής μεμβράνης με ύπαρξη πεταλίων που τη διαχωρίζουν, με εναλλαγή περιοχών πάχυνσης με αποτέλεσμα εικόνας διαχωρισμού. Αυτή η εικόνα είναι χαρακτηριστική της νόσου. Επιπλέον παρατηρείται σύντηξη των ποδοειδών προσεκβολών και πολύ χαρακτηριστική είναι η απουσία των α3,α4 και α5 αλυσίδων κολλαγόνου IV από το σπείραμα. Προγνωστικά οι άρρενες με φυλοσύνδετη κληρονομικότητα, πέτουν σε χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, σπάνιο στις γυναίκες πριν τα σαράντα έτη ζωής τους. Θεραπευτικά, ο έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης με α-MEA και ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης είναι

βασικός αλλά η μεταμόσχευση αποτελεί τη βασική θεραπεία της νόσου. Επί μεταμόσχευσης νεφρικού ιστού αναπτύσσονται αντισώματα κατά του κολλαγόνου IV της βασικής μεμβράνης του νεφρικού μοσχεύματος. Το κολλαγόνο αυτό εκλείπει από τον προμεταμοσχευτικό νεφρό του ασθενούς. Τέλος το σύνδρομο Goodpasture αποτελεί σπάνια κατάσταση και τα νεφρικά μοσχεύματα έχουν καλή πρόγνωση σε γενικές γραμμές.

ΝΟΣΟΣ FABRY

Η νόσος Fabry κληρονομείται με φυλοσύνδετο τρόπο μέσω του X χρωμοσώματος και είναι η διαταραχή του μεταβολισμού του σφιγγολιπιδίου σφαιροτριαοσυλοκεραμιδης, που προκύπτει από την ανεπαρκή δραστηριότητα της λυσοσωμικής α-γαλακτοσιδάσης και έχει ως αποτέλεσμα της εναπόθεση τριεξοσιδίου του κεραμιδίου στο νεφρικό αλλά και σε άλλους ιστούς και οδηγεί στην ενδοκυτταρική αποθήκευση σφαιροτριαοσυλοκεραμιδης. Αποτελεί πολυσυστηματική νόσο και εμφανίζεται σε παιδιά άρρεν φύλου. Προσβάλλει το ενδοθήλιο των νεφρών, της καρδιάς, των αγγείων και του εγκεφάλου. Κλινικά εμφανίζονται παραισθησίες και πόνοι στα άκρα των ασθενών, τηλεαγγειεκτασίες δερματικές. Πλήττονται όπως προαναφέρθηκε, ο νεφρικός ιστός, η καρδιά, οι οφθαλμοί και το νευρικό σύστημα. Νεφρικά, η διαταραχή έχει άμεση σχέση με την ικανότητα συμπύκνωσης των ούρων. Εμφανίζεται ως ήπια πρωτεϊνουρία και μικροσκοπική αιματουρία. Σε μία γενική εξέταση ούρων μπορεί να βρεθούν ωοειδή λιπώδη σωματίδια και διπλοθλαστικά γλυκολιπιδικά σφαιρίδια στην εξέταση με πολωμένο φωτισμό. Αποτέλεσμα της νόσου είναι η στεφανιαία νόσος, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η υποϊδρωσία, οι παραισθησίες άκρων, ο ίλιγγος, ο νυσταγμός, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η απώλεια μνήμης, τα αγγειοκερατώματα και οι βλατίδες σε διάφορα μέρη του σώματος. Προγνωστικά και θεραπευτικά η ανασυνδυασμένη α-γαλακτοσιδάση βοηθάει στη νεφρική και καρδιακή λειτουργία καθώς και η χορήγηση α-MEA και ΑΥΑ (ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης). Σε ασθενείς που έχουν χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου που χρήζει νεφρικής υποκατάστασης η χορήγηση της α-γαλακτοσιδάσης μπορεί να βοηθήσει στο περιορισμό των επιπλοκών των λοιπών

συστημάτων και το ίδιο συμβαίνει και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ NEIL-PATELA

Το σύνδρομο Neil-Patela κληρονομείται με επικρατή σωματικό χαρακτήρα και αποτελεί ένα σύνδρομο στο οποίο εμφανίζονται δυσμορφίες στα νύχια και στον σκελετό και είναι σπάνιο αίτιο νεφρωσικού συνδρόμου στα ανήλικα άτομα κυρίως στα παιδιά. Η αιτιολογία του ευρίσκεται στη μετάλλαξη του μεταγραφικού παράγοντα LMX1B ρυθμιστή της έκφρασης γονιδίων των α3 και α4 αλύσεων των κολλαγόνων IV, III, της ποδοσίνης και της CD2AP που παίζουν κύριο ρόλο στον σπειραματικό φραγμό. Φαινοτυπικά παρατηρούνται δυσμορφίες στα λαγόνια οστά, στους αγκώνες, στις επιγονατίδες, στα νύχια. Επίσης εμφανίζεται γλαύκωμα και νευροαισθητηριακές διαταραχές. Νεφρολογικά η πρωτεϊνουρία και η αιματουρία είναι συχνή στις γυναίκες από είκοσι έως τριάντα ετών και τα σπειράματα έχουν εικόνα εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης. Σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, η μεταμόσχευση νεφρού έχει καλά αποτελέσματα.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Παρακάτω θα αναλυθεί το κεφάλαιο της θεωρίας της μεταμόσχευσης του νεφρικού ιστού για να βοηθήσει στη κατανόηση της υποτροπής της χρόνιας νεφρικής νόσου στο μόσχευμα. Γενικά, ως μεταμόσχευση μπορεί να ονομαστεί κάθε χειρουργική πράξη κατά την οποία μεταφέρεται ένας οργανικός ιστός, από έναν εν ζωή ή αποβιώσαντα δότη, σε έναν χρόνια ασθενή με στόχο την αποκατάσταση της οργανικής λειτουργίας του ασθενούς ή και την διατήρηση του στη ζωή σε όσο το δυνατόν καλύτερη κατάσταση. Αποτελεί η ίδια η μεταμόσχευση, ιατρικό επίτευγμα του 20^{ου} αιώνα. Τα όργανα που έχουν μεταμοσχευθεί έως τώρα είναι οι οφθαλμοί, οι νεφροί, τα οστά, το πάγκρεας, η καρδιά, οι πνεύμονες, το ήπαρ, το δέρμα. Όπως προαναφέρθηκε οι δότες οργάνων μπορεί να είναι ζώντες ή αποβιώσαντες, άτομα δηλαδή με διαπιστωμένο εγκεφαλικό θάνατο. Για του ζώντες δότες ισχύουν τα εξής: επιτρέπεται, στην Ελλάδα, η μεταμόσχευση από συγγενείς δότες όπως συζύγους, αδέρφια, γονείς αλλά και από μη συγγενείς αν τα

κίνητρα είναι μόνο αλτρουιστικά, η μεταμόσχευση νεφρικού ιστού από ζώντα δότη μειώνει τη καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, επιτρέπει τη μεταμόσχευση πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης στον εκάστοτε ασθενή και αυξάνει την επιβίωση του ασθενούς αλλά και του μοσχεύματος. Από την άλλη, δυστυχώς, περίπου το 33,33 % των ασθενών που έχουν υποψήφιο ζώντα δότη αποκλείεται από την ίδια τη μεταμόσχευση λόγω ασυμβατότητας ομάδων αίματος, διαφορετικής ιστοσυμβατότητας και κυτταρικής απόρριψης. Σε εγκεφαλικό θάνατο και άρα σε πτωματικό δότη που η πιστοποίηση του θανάτου πρέπει να γίνεται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) όπου οι οργανικές βασικές λειτουργίες του δότη υποστηρίζονται από ιατρούς που δεν ανήκουν στην μεταμοσχευτική ομάδα, οφείλει να έχει δοθεί η συναίνεση των αποβιωσάντων για τη μετέπειτα χρήση των οργάνων τους μετά τον επερχόμενο θάνατο. Ακόμη όμως και με τη συναίνεση των αποβιωσάντων πρέπει να δοθεί και η συναίνεση του άμεσου οικογενειακού περιβάλλοντος για τη χρήση του οργάνου το δότη μετά τον εγκεφαλικό του θάνατο. Στη κορυφή των μεταμοσχεύσεων βρίσκεται η Ισπανία και η Κροατία από ευρωπαϊκές χώρες, δυστυχώς η Ελλάδα ανήκει στα χαμηλότερα επίπεδα σε αυτόν τον τομέα. Όλοι οι αποθανόντες δότες δηλώνονται από ιατρούς των μονάδων εντατικής θεραπείας, στον εθνικό οργανισμό μεταμοσχεύσεων. Η κατανομή των μοσχευμάτων γίνεται μέσω του εθνικού οργανισμού μοσχευμάτων στους υποψήφιους λήπτες, που είναι γραμμένοι στα μητρώα του συγκεκριμένου οργανισμού. Η κατανομή θα γίνει με βάση την ομάδα αίματος, την ανάγκη για επείγουσα μεταμόσχευση, την Ιστοσυμβατότητα, την ηλικία των υποψηφίων ληπτών (όπου προτεραιότητα έχουν τα παιδιά) και η τελική κρίση και επιλογή γίνεται με βάση το παραπάνω σύστημα μοριοδότησης. Η περίπτωση να δοθεί μέσω δωρεάς ένα όργανο από έναν πτωματικό δότη σε συγκεκριμένο λήπτη απαγορεύεται. Ως προς τις ανοσολογικές αρχές και την Ιστοσυμβατότητα η τυποποίηση των οργάνων είναι η βασική προϋπόθεση για την πραγματοποίηση της μεταμόσχευσης. Η καλή Ιστοσυμβατότητα μεταξύ δότη και λήπτη αποτελεί βασική προϋπόθεση. Στο μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας ανήκουν γονίδια που βρίσκονται στο βραχύ σκέλος του 6 χρωμοσώματος και ενεργοποιούν επιφανειακά μόρια γνωστά ως ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα ή HLA (human leukocyte antigens). Τα τελευταία είναι υπεύθυνα να αναγνωρίζουν τους ιστούς του ίδιου οργανισμού καθώς και την αντιγονική

πρόσδεση που συμβαίνει. Το σύστημα ABO, τα ελάσσονα αντιγόνα και τα ενδοθηλιακά αντίγονα είναι επίσης στοιχεία που παίζουν σπουδαίο ρόλο στη μεταμόσχευση των οργάνων. Απαραίτητο είναι οι ομάδες αίματος λήπτη και δότη να είναι ίδιες, ωστόσο τα τελευταία έτη μπορεί μέσω ειδικών θεραπειών να γίνει μεταμόσχευση μεταξύ ατόμων με διαφορετική ομάδα αίματος. Το σύστημα Rhesus δε χρειάζεται να είναι το ίδιο σε λήπτη και δότη μεταμοσχευθέντος οργάνου. Τα HLA χωρίζονται σε τρεις τάξεις. Τα τάξης I τα οποία αποτελούν τα HLA-A, HLA-B και τα τάξης II που είναι τα HLA-DR. Τα τελευταία είναι πολύ σημαντικά για την πρόληψη της απόρριψης και την επιτυχία της μεταμόσχευσης. Άκρως απαραίτητη, πριν τη μεταμόσχευση νεφρού, είναι η δοκιμασία ιστοτικής διασταύρωσης (crossmatch). Η θετική δοκιμασία δηλώνει βαρύτατη και οξεία απόρριψη του μοσχεύματος από τον δότη. Αυτή η δοκιμασία για κάθε λήπτη γίνεται από δύο δότες και τα τελευταία χρόνια υπάρχει το πρόγραμμα ανταλλαγής δοτών. Ως προς τον μηχανισμό απόρριψης του νεφρικού μοσχεύματος σημαντικό είναι να ειπωθεί ότι η απόρριψη γίνεται μέσω λεμφοκυττάρων που αντιδρούν με τα αντιγόνα του συστήματος ιστοσυμβατότητας HLA που εκφράζονται στο μόσχευμα. Τα T- λεμφοκύτταρα του λήπτη διεγείρονται από τα HLA αντιγόνα του δότη. Η αναγνώριση των HLA του δότη γίνεται μέσω της άμεσης και της έμμεσης αλλοαναγνώρισης. Στην άμεση η αναγνώριση γίνεται μέσω των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων που λέγονται δενδριτικά κύτταρα. Στην έμμεση η παρουσίαση των αντιγόνων του δότη γίνεται μέσω των μακροφάγων του λήπτη. Αν υπάρξουν ξένα HLA αντιγόνα δότη τότε ενεργοποιούνται τα T-λεμφοκύτταρα του λήπτη τα CD4 (+), τα οποία απελευθερώνουν κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη- 2 οι οποίες αυξάνουν τον αριθμό τους καθώς ενεργοποιούν και τη παραγωγή των CD8 (+) που οδηγούν στη τελική απόρριψη του μοσχεύματος. Επίσης έχει ανακαλυφθεί ότι και μη-HLA αντιγόνα έχουν σχέση με την απόρριψη του μοσχεύματος. Δηθείται ο διάμεσοσωληναριακός χώρος με T-λεμφοκύτταρα και έτσι επέρχεται η απόρριψη του μοσχεύματος. Η πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος και η μακρόχρονη συντήρησή του, γίνεται με τη βοήθεια ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων όπως ορισμένα κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη-μεθυλπρεδνιζολόνη), αζαθειοπρίνη, αναστολείς καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους), μυκοφαινολική μοφετίλη (MMF), μυκοφαινολικό οξύ (MPA), αναστολείς mTOR (εβερόλιμους, σιρόλιμους),

αντιθυμοκυτταρική ανοσοσφαιρίνη (ATG), αντίσωμα κατά του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2, αλεμτουζουμάμπη (εξανθρωποποιημένο αντι- CD52 μονοκλωνικό αντίσωμα) και βελατασέπτη (αγωνιστής CTLA4 για την ενεργοποίηση του T κυττάρου). Η παρουσία κακοήθειας και ορισμένων λοιμώξεων αποτελούν επιπλοκές της προστατευτικής αυτής θεραπείας με τα ανωτέρω φάρμακα. Το σχήμα της θεραπείας ανοσοκαταστολής κρίνεται με βάση τις ηλικίες δότη και λήπτη, τον βαθμό ιστοσυμβατότητας, τη προέλευση του οργάνου από ζώντα ή αποβιώσαντα δότη καθώς και μία προηγηθείσα η μη μεταμόσχευση οργάνου. Στις επιπλοκές της μεταμόσχευσης του νεφρικού ιστού ανήκουν η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, η οξεία απόρριψη του μοσχεύματος, οι λοιμώξεις, τα κακοήθη νεοπλάσματα, οι χειρουργικές επιπλοκές της μεταμόσχευσης και η χρόνια νεφροπάθεια του νεφρικού μοσχεύματος. Η υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα, λοιπόν, είναι μάλλον αναπόφευκτη μετά από κάποια έτη από τη στιγμή της μεταμόσχευσης. Η επιβίωση των μοσχευμάτων τον πρώτο χρόνο, μπορεί να έχει πολύ υψηλά ποσοστά επιτυχίας, αλλά σε μετέπειτα έτη, οι πιθανότητες εμφάνισης και προοδευτικής επιδείνωσης της νεφρικής νόσου στο μόσχευμα, αυξάνονται ραγδαία. Η χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος θα εμφανιστεί με την μείωση της νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς τουλάχιστον τρεις με τέσσερις μήνες μετά τη μεταμόσχευση αυτού του ιστού. Επιδεινώνεται η νεφρική λειτουργία, εμφανίζεται υπέρταση, πρωτεϊνουρία και η βιοψία του νεφρικού ιστού θα μαρτυρήσει ινωτικές βλάβες και αλλοιώσεις στον διαμεσοσωληναριακό χώρο. Κάποια στιγμή θα εμφανιστεί και η χρόνια νεφροπάθεια. Οι ανοσολογικοί παράγοντες που παίζουν ρόλο στην επανεμφάνιση της χρόνιας νεφρικής νόσου παρά τη μεταμόσχευση είναι η εμφάνιση της αρχικής νόσου ως υποτροπή στο μόσχευμα ή de novo σπειραματονεφρίτιδα, η οξεία σωληναριακή βλάβη, οι λοιμώξεις, η υπερλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση. Η μεταμόσχευση, λοιπόν, δεν αποτελεί πανάκεια στις διάφορες νεφρικές διαταραχές που θα οδηγήσουν σε χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου και κατ' επέκταση ανάγκη νεφρικής υποκατάστασης. Είναι μία σπουδαία ιατρική κατάκτηση αλλά εμφανίζει δυσκολίες και επιπλοκές και κάποια στιγμή μπορεί να οδηγήσει σε απόρριψη του μοσχεύματος ή και επανεμφάνιση της αρχικής νεφρικής νόσου στο μόσχευμα.

ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ

Η μεταμόσχευση όπως έχει προαναφερθεί, είναι ένας βασικός τρόπος υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής νόσου και μία πολλά υποσχόμενη διαδικασία για την καλύτερη και μακροχρόνια επιβίωση της ομάδας αυτών των ασθενών. Ωστόσο δεν αποτελεί πανάκεια και έχει παρατηρηθεί σχεδόν τις περισσότερες φορές υποτροπή της αρχικής νόσου στο μόσχευμα μετά από κάποια έτη από τη πρώτη μεταμόσχευση νεφρικού ιστού. Οι νόσοι που οδηγούνται σε υποτροπή στο μόσχευμα έχουν προαναφερθεί παραπάνω και αποτελούν τις πειραματοπάθειες, τροχοπέδη στη μεταμόσχευση νεφρικού ιστού και στη μακρόχρονη επιβίωση του μοσχεύματος. Βασικό στοιχείο στη διατήρηση του μοσχεύματος αποτελεί η συχνή παρακολούθηση του ασθενούς η βιοψία του νεφρικού ιστού και ο τύπος πειραματοπάθειας από τον οποίο έπασχε ο μεταμοσχευμένος ασθενής.

Με βάση το άρθρο του 2019 των Wai H. Lim, Meena Shingde and Germaine Wong, παρατίθενται ορισμένα βασικά στοιχεία για την υποτροπή των πειραματοπαθειών μετά από μεταμόσχευση νεφρού, για τη συχνότητα εμφάνισης υποτροπής στο μόσχευμα και συγκεκριμένα της πιο συχνής πειραματοπάθειας που οδηγεί σε αυτό, τη κλινική πορεία των ασθενών και το κίνδυνο αποτυχίας μεταμόσχευσης. Επίσης συγκρίνονται ως προς τη βαρύτητα της υποτροπής τους στο μόσχευμα, πειραματοπάθειες όπως η IgA νεφροπάθεια, η εστιακή τμηματική πειραματοσκλήρυνση και η μεμβρανοϋπερπλαστική πειραματονεφρίτιδα. Αναφέρεται ότι όλες οι πειραματοπάθειες, μετά από μεταμόσχευση νεφρικού ιστού μπορούν να οδηγήσουν σε υποτροπή της ίδιας νόσου στο μόσχευμα με αποτέλεσμα τη κατ' επέκταση καταστροφή του ίδιου του μοσχεύματος λόγω επανεμφάνισης της νόσου. Βέβαια είναι, δυστυχώς, πολύ δύσκολο να εκτιμηθεί από τον θεράποντα ιατρό το ποσοστό πιθανότητας υποτροπής στο μόσχευμα γι' αυτό τα στοιχεία που λαμβάνει ο θεράπων ιατρός πριν τη μεταμόσχευση του νεφρικού ιστού του λήπτη αλλά και της συνεχούς παρακολούθησης του ίδιου πριν και μετά τη μεταμόσχευση είναι άκρως σημαντικά τόσο για τη κατανόηση της υποτροπής της νόσου στο μόσχευμα όσο και για την ιατρική, επιστημονική βελτίωση των ίδιων των μεταμοσχεύσεων και της κατανόησης της εκάστοτε υποτροπής πειραματοπάθειας. Η επικινδυνότητα της

υποτροπής της νόσου στο μόσχευμα έχει άμεση σχέση με το χρονικό διάστημα από την πρώτη ημέρα μεταμόσχευσης, που σημαίνει ότι όσο περνάει ο χρόνος μετά τη πρώτη μεταμόσχευση τόσο πιο εύκολα μπορεί να εμφανιστεί μία υποτροπή. Σε μικρά χρονικά διαστήματα από τη μεταμόσχευση, μπορεί να εμφανιστούν υποτροπές κυρίως τεσσάρων σπειραματοπαθειών IgA νεφροπάθειας, μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας, ιδιοπαθούς μεμβρανώδους σπειραματοπάθειας και εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης. Ως προς την IgA νεφροπάθεια μπορεί να ειπωθεί πως αν και είναι μία νόσος που οδηγείται πολύ συχνά σε υποτροπή, η ίδια μπορεί να εμφανιστεί μετά από αρκετά έτη από την μεταμόσχευση νεφρού, περίπου στα δεκαπέντε έτη σε ποσοστό 15% και η επικινδυνότητα υποτροπής της φαίνεται να ελαττώνεται με τη πάροδο του χρόνου. Μετά από την υποτροπή της νόσου, φαίνεται στο συγκεκριμένο άρθρο, μετά από έρευνα, ότι ένα ποσοστό 40% θα οδηγηθεί στην απόρριψη του μοσχεύματος πράγμα που οφείλεται κατά 60% στην ίδια τη νόσο. Με βάση τα αμερικανικά δεδομένα μίας ανάλυσης που συμμετείχαν 32.131 ασθενείς βρέθηκε στη πρώτη θέση θνησιμότητας μετά από μεταμόσχευση και υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα, η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, ακολούθησε η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και στο τέλος εμφανίστηκε η IgA νεφροπάθεια. Φάνηκε πως η υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα ήταν περί το 1,6% για την IgA νεφροπάθεια σε σχέση με το 3,3% που δόθηκε στις λοιπές σπειραματοπάθειες. Επίσης φάνηκε πως, μετά από την έναρξη της υποτροπής της νόσου στο βάθος της πενταετίας, η σπειραματοπάθεια με τη χειρότερη πρόγνωση ήταν η μεμβρανοϋπερπλαστική την οποία ακολούθησαν οι υπόλοιπες με παρόμοια ποσοστά θνησιμότητας και κακής έκβασης. Έχουν παρατηρηθεί και επιβεβαιωθεί πολλοί παράγοντες που οδηγούν στην υποτροπή της IgA νεφροπάθειας όπως είναι η νεαρή-μικρή ηλικία, η απουσία HLA Ιστοσυμβατότητα, η μη χρήση στεροειδών μετά τη μεταμόσχευση καθώς και η μη σωστή χρονικά χορήγησή τους. Να αναφερθεί επίσης ότι έχουν βρεθεί ουσίες όπως το ένζυμο ανεπάρκειας της γαλακτόζης IgA1 (Gd-IgA1), τα IgG anti-Gd-IgA1 αντισώματα, ειδικά για την γλυκάνη αντισώματα IgG, καθώς και το CD89 (ένας Fc υποδοχέας για την IgA νεφροπάθεια- δηλαδή υποδοχέας που επιτρέπει στα κύτταρα να προσλάβουν αντισώματα) τα οποία μαρτυρούν ότι παίζουν σπουδαίο ρόλο στην εμφάνιση, την κακή

έκβαση της νόσου καθώς και είναι οιωνοί μίας υποτροπής της νόσου στο μόσχευμα. Ως προς τη θεραπεία της νόσου, η ίδια έχει προαναφερθεί στο πρώτο τμήμα της εργασίας, ωστόσο για την υποτροπή της δεν έχει βρεθεί κάποια άλλη θεραπεία δυστυχώς. Οι αναστολείς καλσινευρίνης και τα κορτικοστεροειδή σε ένα πλαίσιο ανοσοκαταστολής είναι τα μόνα βέλη στη φαρέτρα που έχει η επιστημονική κοινότητα καθώς και η κοινότητα των θεραπόντων ιατρών στην ίδια τη νόσο και στις υποτροπές της μετά τη μεταμόσχευση. Τέλος η αμυγδαλεκτομή δεν φαίνεται να παίζει τελικά ρόλο στην καλύτερη έκβαση μίας υποτροπής της νόσου στο μόσχευμα θεραπευτικά. Συνεχίζοντας με βάση την ίδια έρευνα και το ίδιο άρθρο, ένας στους τρεις μεταμοσχευμένους ασθενείς που έπασχαν από εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση θα εμφανίσουν υποτροπή της ίδιας της νόσου μετά τη μεταμόσχευση και μεγάλη πιθανότητα απόρριψης του ίδιου του μοσχεύματος. Σε μία ερευνητική ανάλυση που περιλαμβάνει 736 ασθενείς οι οποίοι έκαναν μεταμόσχευση νεφρού πρώτη φορά και οι οποίοι έπασχαν από τη συγκεκριμένη σπειραματοπάθεια επιβεβαιωμένα με βιοψία νεφρικού ιστού, φάνηκε πως το 10% αυτών οδηγήθηκε σε υποτροπή της ίδιας της νόσου και σε φτωχή επιβίωση μοσχεύματος κάτω από πέντε έτη σε ποσοστό 52%. Βέβαια αναφέρεται ότι η πραγματική αιτία της υποτροπής της νόσου είναι ακόμη σε άγνωστα πλαίσια τοποθετημένη, καθώς οι δευτερογενείς μορφές της εστιακής τμηματικής σκλήρυνσης συνήθως εμφανίζονται αργά χρονικά μετά τη μεταμόσχευση νεφρικού ιστού κι έτσι δεν είναι ξεκάθαρος ο διαχωρισμός ανάμεσα στις πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς μορφές της ίδιας της νόσου. Ο γενετικός έλεγχος σε ασθενείς με πρωτοπαθή και οικογενή μορφή της νόσου είναι πολύ σημαντικός πριν από μία μεταμοσχευτική κίνηση, διότι σε αυτού του είδους τις μορφές, οι υποτροπές έχουν χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης και καλό θα ήταν ο έλεγχος να είναι διεξοδικός και αναλυτικός. Σε μία ανάλυση που έγινε σε παιδιατρικούς ασθενείς και συγκεκριμένα σε 98 παιδιά στην Ισπανία, με εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και σε αυτά με ανθεκτικό στα στεροειδή νεφρωσικό ιδιοπαθές σύνδρομο, φάνηκε πως κανένα από τα 7 παιδιά (που έπασχαν από ανθεκτικό στα στεροειδή νεφρωσικό σύνδρομο και είχαν την μετάλλαξη NPHS2) δεν οδηγήθηκε σε υποτροπή της εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης πράγμα το οποίο δηλώνει πως η γενετική μορφή της νόσου, μετά τη μεταμόσχευση, οδηγεί πολύ πιο δύσκολα σε

υποτροπή της ίδιας της εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης. Αυτό είναι ένα αποτέλεσμα το οποίο συμβαίνει και στον ενήλικα αλλά και στον παιδιατρικό πληθυσμό. Να αναφερθεί ότι υπάρχουν παράγοντες που είναι δυσμενείς ως προς την εμφάνιση υποτροπής της πρωτοπαθούς νόσου στο μόσχευμα όπως η νεαρή ηλικία, η μη λευκή φυλή, η μεταμόσχευση από ζώντα δότη (άρα μόσχευμα ζώντα δότη), κλινικές και σοβαρές εκδηλώσεις νόσου κατά τη μεταμόσχευση, απόρριψη μοσχεύματος και ταχεία εξέλιξη της νόσου μετά τη μετμοσχευματική διαδικασία. Καλό θα ήταν να παρατεθεί το γεγονός ότι σε μία μελέτη που έγινε ανάμεσα σε παιδιατρικό και ενήλικα πληθυσμό φάνηκε πως η μείωση των επιπέδων, με ανοσοκαταστολή, μίας πρωτεΐνης κυτταρικής μεμβράνης συνδεδεμένη με γλυκοζυλοφωσφατιδυλο-ινοσιτόλη, η οποία ονομάζεται suPAR, σχετίζονται με καλύτερες πιθανότητες ύφεσης κλινικών εκδηλώσεων την νόσου και δηλώνει ότι η ίδια πρωτεΐνη παίζει σπουδαίο ρόλο στην παθογένεια της εστιακής τμηματικής σκλήρυνσης και υποτροπής της νόσου στο μόσχευμα. Σαν δείκτης παρακολούθησης του μοσχεύματος και προγνωστικής αξίας εμφάνισης υποτροπής ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι τόσο σημαντικός. Υπάρχουν κι άλλοι βιοδείκτες όπως τα Anti-CD40 αυτοαντισώματα και ο υποδοχέας αγγειοτενσίνης II τύπου 1 (AT1R) αλλά ακόμη βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο και δεν έχει αποδειχθεί επιστημονικά ότι όντως συνεισφέρουν στην πρόγνωση της μεταμοσχευτικής κατάστασης και υποτροπής της νόσου στο μόσχευμα. Ως προς τη παρακολούθηση των μεταμοσχευμένων ασθενών, σε ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο πρέπει να ελέγχονται από το θεράποντα ιατρό για την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας, να ελέγχουν το πηλίκo πρωτεΐνης ούρων/ κρεατινίνης ορού και να μπουn στη διαδικασία βιοψίας νεφρού τρεις μήνες μετά τη μεταμόσχευση του νεφρικού ιστού αν και εφόσον υπάρχει μία πρωτεϊνουρία επίμονη και υψηλών τιμών. Ως προς τη θεραπεία σε μία υποτροπή πρωτοπαθούς εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης προτιμάται, με βάση αμερικανικά δεδομένα, η πλασμαφαίρεση και για τον ενήλικα αλλά και για παιδιατρικό πληθυσμό. Οι βιολογικοί παράγοντες και οι αναστολείς καλσινευρίνης ακόμη δεν έχουν αποδώσει αποτελέσματα θετικής έκβασης. Η ριτουξιμάμπη φάνηκε να αποτελεί αποτελεσματικό παράγοντα στην μείωση της πρωτεϊνουρίας σε υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα επιδρώντας στη λειτουργία των ποδοκυττάρων. Οι αναστολείς καλσινευρίνης φαίνεται να οδηγούν στην

ύφεση υποτροπής σε ασθενείς με επαναλαμβανόμενες υποτροπές της νόσου της εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης στο μόσχευμα. Η προληπτική πλασμαφαίρεση και άλλες ανοσοθεραπείες όπως η οφατουμουμάμπη οι αναστολείς B7-1 και τα αντι-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα είναι πολλά υποσχόμενες αλλά ακόμη δε χρησιμοποιούνται. Προς το παρόν η πλασμαφαίρεση, οι αναστολείς καλσινευρίνης και η ριτουξιμάμπη αποτελούν τα βασικότερα όπλα στη φαρέτρα των θεραπόντων ιατρών και μειώνουν κατά ένα ποσοστό τις υποτροπές στο μόσχευμα. Το ίδιο άρθρο αναφέρεται και στη μεμβρανοϋπερπλαστική νόσο και την υποτροπή της στο μόσχευμα και χαρακτηριστικά παρατίθεται η γνώση ότι υπάρχει ένα μεγάλο ποσοστό περί του 50% υποτροπής της νόσου το πρώτο έτος μετά την ολοκλήρωση της μεταμόσχευσης του νεφρικού ιστού. Επίσης αναφέρεται πως μόνο ένα 30% μετά την υποτροπή κατάφερε να διατηρήσει το μόσχευμα και να μη το απορρίψει. Ωστόσο ως προς την υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα σημαντικό ρόλο παίζουν οι διάφοροι τύποι της νόσου που προαναφέρθηκαν στο πρώτο κεφάλαιο. Σημαντικό να ειπωθεί είναι ότι στη C3 μεμβρανοϋπερπλαστική και στη νόσο πυκνών ανοσοεναποθέσεων βρέθηκε σε έρευνα μικρού αριθμού ασθενών ότι πάνω από 50% οδηγούνται σε υποτροπή και απόρριψη μοσχεύματος. Η νόσος πυκνών εναποθέσεων είναι πιο πιθανόν να εμφανιστεί σε μεταγενέστερο χρονικό πλαίσιο σε σχέση με τους άλλους τύπους της νόσου προκαλώντας διαταραχές στη λειτουργία του μοσχεύματος. Σε μία έρευνα εικοσιένα ατόμων ληπτών μοσχεύματος που έπασχαν από C3 μεμβρανοϋπερπλαστική νόσο φάνηκε πως η αιτία εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου και άρα υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα ήταν η μονοκλωνική γαμμαπάθεια που παρουσιάστηκε σε τρία από τα δεκατέσσερα άτομα που υποτροπίασαν. Φάνηκε ότι σε άτομα χωρίς μονοκλωνική γαμμαπάθεια η υποτροπή της νόσου είναι πιο δύσκολο να συμβεί. Η παρουσία συμπληρώματος C3 χαρακτηρίζει δυσμενέστερη την έκβαση σε σχέση με τις υποτροπές και την απόρριψη μοσχεύματος όπως και οι ανοσοεναποθέσεις IgG σχετίζονται με πολύ κακή πρόγνωση ως προς την υποτροπή της νόσου και την απόρριψη του μοσχεύματος επίσης. Η πλασμαφαίρεση, η ανοσοκαταστολή και η ριτουξιμάμπη είναι τα όπλα των θεραπόντων ιατρών προς το παρόν. Η καλύτερη φαρμακευτική αντιμετώπιση, δυστυχώς, δεν έχει αποδειχθεί ακόμη πράγμα το οποίο σε όλες τις υποτροπές των σπειραματοπαθειών στο μόσχευμα είναι

δυσμενές στοιχείο στην έκβαση των ασθενών αλλά αποτελεί ταυτόχρονα πρόκληση της επιστημονικής κοινότητας για την εύρεση αποτελεσματικότερων λύσεων. Ωραίο είναι το παράδειγμα μίας έρευνας που έγινε σε επτά ασθενείς που έπασχαν από C3 μεμβρανοϋπερπλαστική νόσο και ήταν μετά από μεταμόσχευση στους οποίους χρησιμοποιήθηκε εκουλιζουμάμπη. Τρεις από τους επτά ασθενείς είχαν λάβει το φάρμακο. Οι δύο από τους τελευταίους τρεις οδηγήθηκαν σε υποτροπή της νόσου σε τρεις μήνες έως τέσσερα έτη μεταμεταμοσχευτικά ενώ ο ένας ανέπτυξε de novo C3 μεμβρανοϋπερπλαστική νόσο σε 11 περίπου έτη. Φάνηκε, λοιπόν, πως το συγκεκριμένο φάρμακο μείωσε τα ποσοστά πρωτεϊνουρίας και σταθεροποίησε τη νεφρική λειτουργία των ασθενών, πράγμα το οποίο δηλώνει ότι το συγκεκριμένο χημικό στοιχείο ίσως αποτελέσει μελλοντικά θεραπεία εκλογής στη συγκεκριμένη κατάσταση. Η πλασμαφαίρεση και η ριτουξιμάμπη φαίνεται να μη λειτουργούν ιδιαίτερα ευεργετικά όσο η ανοσοκατασταλτική αγωγή και οι MMF παράγοντες. Στη μεμβρανώδη ιδιοπαθή σπειραματοπάθεια σημαντική ήταν η ανακάλυψη του PLAR2 και ενός άλλου αντισώματος ειδικού έναντι του αντιγόνου της θρομβοσποδίνης-1 που βρέθηκε στο 5% των ασθενών με την ίδια νόσο. Επίσης βρέθηκε πως σε ένα ποσοστό 20% τα αντισώματα αυτά δεν είναι ανιχνεύσιμα στους ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο. Τα ποσοστά υποτροπής σε αυτήν τη σπειραματοπάθεια κυμαίνονται σε 30 με 50% και έχουν άμεση σχέση με την ανεύρεση των αντισωμάτων που προαναφέρθηκαν. Για παράδειγμα σε εύρεση του αυτοαντισώματος anti-PLAR2 οδηγούμαστε στο συμπέρασμα χειρότερης πρόγνωσης και πιο γρήγορης υποτροπής της νόσου μετά τη μεταμόσχευση αν και τα ίδια τα αντισώματα φαίνεται πως μειώνονται σε αριθμό μετά τη μεταμόσχευση. Ποσοτικά όσο περισσότερα αυτοαντισώματα anti-PLAR2 ευρίσκονται προ μεταμόσχευσης τόσο μεγαλύτερα είναι τα ποσοστά κακής έκβασης και υποτροπής στο μόσχευμα, αλλά το ίδιο συμβαίνει και μετά τη μεταμόσχευση του νεφρικού ιστού. Θεραπευτικά οι αναστολείς καλσινευρίνης, τα κορτικοστεροειδή, η ριτουξιμάμπη είναι βασικά, ωστόσο ορισμένοι ιατροί οδηγούνται και στη χρήση αναστολέων m-TOR. Η ριτουξιμάμπη είναι βασική θεραπεία για την υποτροπιάζουσα ιδιοπαθή μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια και μπορεί να οδηγήσει σε μία ύφεση υποτροπής μετά από μεταμόσχευση νεφρικού ιστού.

Στις δευτεροπαθείς σπειραματονεφρίτιδες που οφείλονται σε νόσους όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, το άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, η νόσος της βασικής μεμβράνης και άλλες καταστάσεις, συνήθως αργούν να οδηγήσουν σε υποτροπή στο μόσχευμα και δεν σχετίζονται τόσο πολύ με την απόρριψη του ίδιου του μοσχεύματος. στην υποτροπή της νεφρίτιδας του λύκου, όπως αναφέρεται στο συγκεκριμένο άρθρο η υποτροπή κυμαινόταν από 0 έως 44% και αυτό είχε άμεση σχέση με τη θνησιμότητα του ασθενούς εξίσου. Στη νόσο βασικής μεμβράνης η υποτροπή της νόσου ήταν κάτω από 5% πράγμα που δηλώνει ότι είναι αρκετά σπάνια. Το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο πριν την εύρεση της εκουλιζουμάμπης είχε πολύ υψηλά ποσοστά υποτροπής πράγμα που έχει αλλάξει τα τελευταία έτη που χρησιμοποιείται. Συμπερασματικά η ίδια η μεταμόσχευση δεν είναι η μεγαλύτερη δυσκολία που συναντά ένας ειδικός νεφρολόγος αλλά η μετέπειτα πορεία του ασθενούς και οι υποτροπές των πρωταρχικών νοσημάτων. Η θεραπεία πρέπει να εξελιχθεί και να βρεθούν λύσεις που θα οδηγήσουν στη μακροχρόνια συντήρηση του μοσχεύματος και την αποφυγή εμφάνισης της προϋπάρχουσας νόσου. Στον πίνακα 3. φαίνεται η υποτροπή των σπειραματοπαθειών που προαναφέρθηκαν και τα ποσοστά απόρριψης του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση λόγω συγκεκριμένης σπειραματοπάθειας.

	IgA Νεφροπάθεια	Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση	Μεμβρανώδης Νεφροπάθεια	Μεμβρανοϋπερπλαστική Νεφροπάθεια
Υποτροπή σπειραματοπάθειας στο μόσχευμα.	10% στα 10 έτη, 15% στα 15 έτη	9% στα 10 έτη, 11% στα 15 έτη	16% στα 10 έτη, 18% στα 15 έτη	16% στα 10 έτη, 19% στα 15 έτη
Ποσοστό Απόρριψης μοσχεύματος.	58%	57%	59%	30%

Πίνακας 3.

Με βάση το άρθρο των S. H. Jiang, A. L. Kennard and G. D. Walters του 2018 θα παρατεθεί η έκβαση του αποτελέσματος των συγγραφέων ως προς την επίδραση της υποτροπής της πρωτοπαθούς νόσου στην επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος με βάση τα δεδομένα μεταμόσχευσης μητρώου ANZDATA 28 ετών. Τα αποτελέσματα προκύπτουν από μία βάση δεδομένων 7236 ασθενών. Φάνηκε πως οι σπειραματοπάθειες οδηγούνται σε υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση σε ποσοστό 10,5% με πιο συχνές τις μεσάγγειοτριχοειδικές σπειραματοπάθειες. Πιο σύντομη χρονικά υποτροπή παρατηρείται στην εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση σε σχέση με την IgA νεφροπάθεια. Οι υποτροπές των νόσων αυτών είναι λιγότερο συχνές σε μεταμοσχευμένους ασθενείς άνω των 50 ετών ζωής. Πολύ σημαντικό να αναφερθεί είναι ότι σε μία δεύτερη μεταμόσχευση νεφρικού ιστού μετά από μια πρώτη υποτροπή εστιακής τμηματικής σκλήρυνσης και απόρριψης μοσχεύματος, η δεύτερη υποτροπή και απόρριψη του μοσχεύματος είναι σχεδόν σίγουρη. Στη δεκαετία για τις νόσους της εστιακής τμηματικής σκλήρυνσης, της IgA νεφροπάθειας της μεμβρανοϋπερπλαστικής και της μεμβρανώδους σπειραματοπάθειας τα ποσοστά υποτροπής ήταν αντίστοιχα 8,7%, 10,8%, 13,1% και 13,4%. Προφανώς μία υποτροπή δηλώνει και μικρότερο χρονικό διάστημα συντήρησης και διατήρησης του μοσχεύματος άρα και πιο σύντομης απόρριψής του. Συμπέρασμα του άρθρου ήταν ότι οι πρωτοπαθείς σπειραματοπάθειες υποτροπιάζουν συνήθως σε ένα διάστημα 10 με 15 ετών. Οι σπειραματοπάθειες εστιακή τμηματική σκλήρυνση και μεμβρανοϋπερπλαστική είναι νόσοι που υποτροπιάζουν νωρίτερα μετά από μεταμόσχευση νεφρού σε σχέση με την IgA νεφροπάθεια. Δυστυχώς μετά από μία υποτροπή σε κάθε περίπτωση νόσου είναι πολύ δυσχερές η καλή έκβαση της νεφρικής συντήρησης του μοσχεύματος. Μετά από μία μεταμόσχευση και μία υποτροπή νόσου σε επόμενη μεταμόσχευση αν η αρχική νόσος είναι η εστιακή τμηματική σκλήρυνση είναι σίγουρη μία δεύτερη υποτροπή κάτι που δεν παρατηρείται απαραίτητα στις λοιπές σπειραματοπάθειες. Στον πίνακα 4. παρακάτω, φαίνονται τα ποσοστά υποτροπής των πιο σημαντικών τύπων σπειραματονεφρίτιδας.

Πίνακας 4.

	Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση	IgA Νεφροπάθεια	Μεμβρανοϋπερπλαστική Νεφροπάθεια	Μεμβρανώδης Νεφροπάθεια
Ποσοστό υποτροπής μετά τη μεταμόσχευση.	10,4%	9,7%	15,5%	12,3%

Με βάση το άρθρο των Fernando G. Cosio, and Daniel C. Cattran θα παρατεθούν τα αποτελέσματα ως προς τις πρόσφατες εξελίξεις στη κατανόηση στην υποτροπιάζουσα πρωτοπαθή σπειραματονεφρίτιδα μετά από μεταμόσχευση νεφρικού ιστού. Η υποτροπές των νόσων αυτών, δηλαδή των σπειραματοπαθειών, ήταν βέβαιο ότι είχαν παρατηρηθεί από τις πρώτες εφαρμογές της διαδικασίας της μεταμόσχευσης. Ωστόσο επειδή η παθοφυσιολογία των νόσων αυτών είναι δύσκολη και τα μονοπάτια ανακάλυψης και ανάλυσής της δύσβατα, δύσκολα μπορεί να γίνει κατανοητή άρα και να οδηγηθεί σε καλύτερα θεραπευτικά πλαίσια. Οι συχνότερες και πιο σημαντικές σπειραματοπάθειες που οδηγούν σε υποτροπή τους στο μόσχευμα και κατ' επέκταση σε απόρριψή του και αύξηση της θνησιμότητας του ασθενούς είναι η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, η IgA νεφροπάθεια, η μεμβρανοϋπερπλαστική νόσος και η μεμβρανώδης νεφροπάθεια. Με βάση λοιπόν το συγκεκριμένο άρθρο, η σπειραματονεφρίτιδες είναι η κύρια αιτία εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου καθώς και απόρριψης μοσχεύματος αλλά και αποτελούν νόσους που οδηγούνται σε υποτροπή στο μόσχευμα. Σε μία μελέτη που έγινε με 227 βιοψίες φάνηκε πως το 4% των ασθενών επανεμφάνισαν σπειραματονεφρίτιδα και στις 423 βιοψίες φάνηκε πως σε βάθος 7,5 ετών ένα ποσοστό 13% ανέπτυξε ξανά τη νόσο. Αναφέρεται πως τα αληθή ποσοστά ωστόσο είναι μεγαλύτερα διότι πολλές από τις υποτροπές υποδιαγιγνώσκονται. Οι μικρές περίοδοι παρακολούθησης των μεταμοσχευμένων ασθενών (κυρίως ασθενών που έπασχαν από IgA νεφροπάθεια), η μη συχνή παρακολούθηση ύπαρξης πρωτεϊνουρίας ή αιματουρίας, η μη σωστή χρονικά και διαδικαστικά διεργασία και

πραγματοποίηση της βιοψίας του μοσχεύματος είναι μερικά από τα λάθη που γίνονται και οδηγούν στην υποδιάγνωση των υποτροπών. Επιπρόσθετα με βάση τα αποτελέσματα των μελετών στα οποία κατέληξαν οι συγγραφείς φάνηκε πως η διάγνωση μίας υποτροπής μπορεί να αργήσει χρονικά σημαντικά να επιβεβαιωθεί κάτι που οδηγεί πολύ πιο εύκολα σε απόρριψη του μοσχεύματος και επιπρόσθετα η ιστολογική εικόνα μίας πρώιμης σπειραματονεφρίτιδας μετά την μεταμόσχευση είναι πολύ διαφορετική σε σχέση με μίας όψιμης εμφάνισης. Για παράδειγμα σε μία πρώιμη εμφάνιση εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης δε φαίνεται ιστολογικά η ύπαρξη σκλήρυνσης παρά μόνο μία σύντηξη της εικόνας των ποδοκυττάρων. Επίσης σε μία μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια σύντομης έναρξης μετά τη μεταμόσχευση δεν παρατηρήθηκαν υποεπιθηλιακές εναποθέσεις C3 συμπληρώματος ενώ οι C4d εναποθέσεις είναι παρούσες. Στην IgA νεφροπάθεια ωστόσο, αργά η γρήγορα εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές εικόνες στην ηλεκτροφόρηση και τον ανοσοφθορισμό στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Στην μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματοπάθεια η ιστολογική εικόνα παραπέμπει συνήθως σε μία εικόνα ήπιας μεσαγγειοϋπερπλαστικής σπειραματοπάθειας δίχως τον διπλασιασμό ή την πτύχωση της βασικής μεμβράνης ή και της σπειραματικής εικόνας λοβίων. Όλες αυτές οι πρώιμες εικόνες μπορούν να οδηγήσουν τον παθολογοανατόμο και κατ' επέκταση τον νεφρολόγο-θεράποντα ιατρό σε λάθος διάγνωση και εν τέλει σε κακή έκβαση του ασθενούς ή μη γρήγορη ιατρική αντανάκλαστική θεραπεία. Σημαντικό να ειπωθεί πως οι σπειραματοπάθειες με τον μεγαλύτερο κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος του νεφρικού ιστού είναι η μεμβρανοϋπερπλαστική και έπειτα η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση. Στη συνέχεια να αναφερθεί ως αποτέλεσμα ερευνών, ότι η υποτροπή του μοσχεύματος με προϋπάρχουσα μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια και ασθενών με πολυκυστική νόσο δεν είχαν μεγάλη διαφορά ως προς τη διατήρηση του μοσχεύματος. Στη μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια το 45% των ασθενών οδηγήθηκαν σε απόρριψη μοσχεύματος λόγω υποτροπής της νόσου. Θα πρέπει να τονιστεί πως η επιβίωση και η απόρριψη του μοσχεύματος είναι εξαρτημένες μεταβλητές από τον χρόνο. Μπορούμε να πούμε ότι είναι χρονοεξαρτώμενες. Σε μία ανάλυση που έγινε με βάση το Cosio et al. data presented American Transplant Congress, του 2015 φάνηκε πως σε ασθενείς με

σπειραματονεφρίτιδα μετά τη μεταμόσχευση η υποτροπή της νόσου σχετίστηκε άμεσα με την απόρριψη του μοσχεύματος. Στις πρώτες θέσεις των υποτροπιάζόντων σπειραματοπαθειών που οδηγούσαν σε απόρριψη μοσχεύματος ήταν η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματοπάθεια και η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση. Ακολούθησε η IgA νεφροπάθεια που πολλές φορές έφτανε ή και ξεπερνούσε τα ποσοστά της εστιακής τμηματικής σκλήρυνσης, επιβεβαιωμένη όμως με λιγότερες μελέτες σε σχέση με τις άλλες δύο. Αναλυτικά η έρευνα έδειξε το εξής: ασθενείς δίχως σπειραματοπάθεια μετά από μεταμόσχευση νεφρικού ιστού είχαν συνολικά επιβίωση μοσχεύματος πάνω από πέντε έτη στο 82,6%. Έπειτα ασθενείς με εστιακή τμηματική σκλήρυνση είχαν 10,5% ποσοστό απόρριψης τον πρώτο χρόνο, 30,7% τον τρίτο χρόνο, 35,1% τον πέμπτο χρόνο και 73% επιβίωση μοσχεύματος πάνω από πέντε έτη. Στη είδη υπάρχουσα μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα και μετά τη μεταμόσχευση τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 18,9% τον πρώτο χρόνο, 45,4% τον τρίτο χρόνο, 55% τον πέμπτο χρόνο και συνολικό ποσοστό επιβίωσης μοσχεύματος 79,6%. Στη μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματοπάθεια τα ποσοστά κυμάνθηκαν αντίστοιχα σε 18,3%, 41,4%, με συνολική επιβίωση άνω των πέντε ετών 53,8%. Τέλος στην IgA νεφροπάθεια τα ποσοστά απόρριψης ήταν 12,5% το πρώτο μεταμοσχευτικό έτος, 42% το τρίτο, 51% τον πέμπτο χρόνο με συνολικό ποσοστό επιβίωσης 80,9%. Καταλήγει μετά από μία συνολική έρευνα, ότι ως προς τη θνησιμότητα μετά από μεταμόσχευση σε προϋπάρχουσα σπειραματοπάθεια τα ηνία λαμβάνει η μεμβρανοϋπερπλαστική νόσος έπειτα η εστιακή τμηματική σκλήρυνση, ακολουθεί η IgA νεφροπάθεια και έπονται άλλες σπειραματονεφρίτιδες και η μεμβρανώδης. Σημαντικό να καταγραφούν κάποια στοιχεία του άρθρου ως προς τη μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια. Σε μία τέτοιου είδους σπειραματοπάθεια με θετικά αντισώματα anti-PLAR2 και σε υψηλό ποσοστό ευρισκόμενα τότε το ποσοστό υποτροπής της νόσου μετά από τη μεταμόσχευση αγγίζει το 70%. Ωστόσο σε μία μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια δίχως την ύπαρξη των αντισωμάτων αυτών το ποσοστό υποτροπής της νόσου μεταμοσχευτικά είναι περίπου στο 30%. Στη μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματοπάθεια με βάση τον τύπο της ορισμένα αποτελέσματα από τις έρευνες που καταγράφει το συγκεκριμένο άρθρο είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες. Στην Igs πολυκλωνικού τύπου το ποσοστό υποτροπής φάνηκε να είναι

στο 30-35% και απόρριψης μοσχεύματος στο 10%. Στον μονοκλωνικό της τύπο η υποτροπή φάνηκε να ανέρχεται στο 66% και η απόρριψη του μοσχεύματος στο 50%. Στον C3 τύπο φάνηκε πως το ποσοστό υποτροπής μεταμοσχευτικά ήταν στο 70% με ποσοστό απόρριψης 50% και στη νόσο πυκνών εναποθέσεων η υποτροπή ανερχόταν σε ποσοστό 80-90% και απόρριψης μοσχεύματος περί το 25%. Ως προς την IgAνεφροπάθεια τα ποσοστά υποτροπής κυμαίνονται περί του 30% ωστόσο υπάρχουν δυσκολίες στον σωστό προσδιορισμό του ποσοστού. Οι δείκτες που έχουν βρεθεί ότι βοηθούν στον σωστό προσδιορισμό του ποσοστού είναι τα υψηλότερα ποσοστά ανεπάρκειας γαλακτόζης του αίματος, η εύρεση IgA1 και IgA-IgG ανοσοσυμπλεγμάτων, τα χαμηλά επίπεδα ανοσοσυμπλεγμάτων IgA-συνδεόμενου με CD89 και η εύρεση του μυελοειδούς κυτταρικού υποδοχέα για την ανοσοσφαιρίνη IgA. Βέβαια να σημειωθεί ότι αυτές οι μελέτες έγιναν σε υποτροπές ή και μη επιβεβαιωμένες της IgA νεφροπάθειας και αυτό διότι η νόσος για πολλά έτη μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να υφίσταται υποκλινικά και ενώ υπάρχει και προκαλεί διαταραχές να επιβεβαιώνεται πολλά έτη μετά. Έτσι κάποιοι ασθενείς δίχως υποτροπή μπορεί, τελικά, να πάσχουν από υποτροπή. Οι υποτροπές της συγκεκριμένης νόσου φαίνεται να συμβαίνουν συνήθως πιο εύκολα σε νέους ηλικιακά λήπτες και συγκεκριμένα σε εκείνους που προμεταμοσχευτικά είχαν μία ταχέως εξελισσόμενη νόσο. Ιδιαίτερος και πολύ υψηλός είναι ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου σε ασθενείς που μεταμοσχευτικά δεν τους χορηγείται θεραπεία ανοσοκαταστολής με κορτικοστεροειδή. Η ίδια η νόσος είναι πολύ δυσχερής στη παρατήρηση για να προβεί η επιστημονική κοινότητα σε συγκεκριμένα συμπεράσματα. Φαίνεται όμως ότι μία πρώτη υποτροπή της νόσου μεταμοσχευτικά οδηγεί πιο εύκολα σε δεύτερη υποτροπή μετά από άλλη μεταμόσχευση και εν τέλη πιο εύκολα σε απόρριψη του μοσχεύματος. Τέλος σημαντικό να τονιστεί ότι η πορφύρα Henoch-Schönlein και η IgA νεφροπάθεια έχουν περίπου τις ίδιες πιθανότητες υποτροπής και διατήρησης του μοσχεύματος. Ως προς τη θεραπεία η γ-σφαιρίνη σχετίζεται με μείωση της επικινδυνότητας εμφάνισης υποτροπής στο μόσχευμα συνδυαστικά με κορτικοστεροειδή. Τέλος φαίνεται πως κάποιες μελέτες έδειξαν ότι στην Ιαπωνία ανακαλύφθηκε πως μετά από αμυγδαλεκτομή ίσως τα αποτελέσματα υποτροπής μειώνονται κατά ένα μικρό ποσοστό. Συμπερασματικά

στον πίνακα 5. φαίνονται τα ποσοστά υποτροπών των σπειραματοπαθειών με βάση το συγκεκριμένο άρθρο στα πρώτα πέντε έτη μετά τη μεταμόσχευση.

Πίνακας 5.

Ποσοστό υποτροπής.	Πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση.	Τρίτο έτος μετά τη μεταμόσχευση.	Πέμπτο έτος μετά τη μεταμόσχευση.
Εστιακή τμηματική σκλήρυνση.	10,5%	30,7%	35,1%
Μεμβρανώδης Νεφροπάθεια.	18,9%	45,4%	55%
Μεμβρανοϋπερπλαστική Νεφροπάθεια.	18,3%	41,4%	41,4%
IgA Νεφροπάθεια.	12,5%	42%	51%

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι μία ασθένεια πολυπαραγοντικής κατάληξης η οποία ταλαιπωρεί μία όλο και αυξανόμενη ομάδα ασθενών ανά τον κόσμο. Η μεταμόσχευση αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη θεραπεία και διατήρηση του ασθενούς εν ζωή αλλά και βελτίωσης της ποιότητας διαβίωσης του. Οι σπειραματοπάθειες αποτελούν έναν από τους κύριους λόγους εμφάνισης της τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής νόσου και είναι νόσοι δύσκολης διαχείρισης από τον θεράποντα ιατρό. Αποτελούν νόσους που οδηγούνται σε υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση με αποτέλεσμα να οδηγείται ο κάθε νεφροπαθής σε ένα δύσκολο διαχειρίσιμο φαύλο κύκλο. Ωστόσο τα άλματα της ιατρικής και φαρμακευτικής κοινότητας είναι πολλά υποσχόμενα και δίνουν ελπίδες για ένα καλύτερο μέλλον ως προς την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. Η μεταμόσχευση είναι μία θεραπεία που θα πρέπει να αφορά όλους μας. Οι υγιής οργανισμοί οφείλουν να συμμετέχουν στη προσφορά πιθανών συμβατών οργάνων και το μεταμοσχευτικό σύστημα θα ήταν πιο ορθό να γίνει πιο ευέλικτο σε χώρες όπως η Ελλάδα. Λαμπρό και

πολλά υποσχόμενο το μέλλον στις νεφρικές νόσους με τη κοινή συμμετοχή επιστημονικής και λοιπής κοινότητας ανά τον κόσμο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chronic kidney disease: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Nov 24. (NICE Guideline, No. 203.)
2. Rossing P. Risk Factors, Symptoms, Biomarkers, and Stages of Chronic Kidney Disease. 2021 Jun. In: Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2021 Jun.
3. 2021 exceptional surveillance of chronic kidney disease (NICE guideline NG203) [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021 Aug
4. Jiang SH, Kennard AL, Walters GD. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation and impact on graft survival. BMC Nephrol. 2018 Dec
5. Δημήτριος Σ. Γούμενος – Γενικές Αρχές Νεφρολογίας
6. Jurgen Floege-Richard J. Johnson-John Feehally – Comprehensive – Κλινική Νεφρολογία Τέταρτη έκδοση
7. Chronic kidney disease: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Nov 24.
8. Brophy PD, Charlton JR, Bryan Carmody J, et al. Chronic Kidney Disease: A Life Course Health Development Perspective. 2017 Nov 21. In: Halfon N, Forrest CB, Lerner RM, et al., editors. Handbook of Life Course Health Development [Internet]. Cham (CH): Springer 2018.

9. Epidemiology : Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr;12(1):7-11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003. Epub 2022 Mar 18.
10. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Jan
11. Obrador GT, Pereira BJ. Systemic complications of chronic kidney disease. Pinpointing clinical manifestations and best management. *Postgrad Med*. 2002
12. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020 May
13. Lim WH, Shingde M, Wong G. Recurrent and de novo Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2019 Aug 14;10:1944. doi: 10.3389/fimmu.2019.01944. PMID: 31475005; PMCID: PMC6702954.
14. Jiang SH, Kennard AL, Walters GD. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation and impact on graft survival. *BMC Nephrol*. 2018 Dec 3;19(1):344. doi: 10.1186/s12882-018-1135-7. PMID: 30509213; PMCID: PMC6278033.
15. Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2017 Feb;91(2):304-314. doi: 10.1016/j.kint.2016.08.030. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27837947.