



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



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

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Θέμα: Παιδί και νεφρική νόσος**

**Όνοματεπώνυμο Συγγραφέα : Κοντονάσιου Σωτηρία**

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Πρίντζα Νικολέτα, Αν. Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Νεφρολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (Επιβλέπων)
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιανουάριος, 2023



**UNIVERSITY OF THESSALY**

**SCHOOL OF HEALTH SCIENCE  
FACULTY OF MEDICINE**



**MASTER PROGRAM IN**

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

**MASTER THESIS**

**TITLE: Child and kidney disease**

**Author's Name : Kontonasiou Sotiria**

Examination committee:

- Printza Nikoleta, Associate Professor of Pediatrics/Pediatric Nephrology, Aristotles University of Thessaloniki (Supervisor)
- Stefanidis Ioannis, Professor of Medicine / Nephrology, University of Thessaly
- Eleutheriadis Theodoros, Associate Professor of Nephrology, University of Thessaly

Larisa, January, 2023

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.

## Περίληψη

Η νεφρική νόσος στα παιδιά είναι μια πολύπλοκη ιατρική και ψυχοκοινωνική κατάσταση, που προσδιορίζεται από μια σειρά από παράγοντες, οι οποίοι διαφέρουν σημαντικά από τη νεφρική νόσο των ενηλίκων. Τα παιδιά αποτελούν έναν ιδιαίτερο πληθυσμό και κάθε πρόβλημα υγείας σε αυτόν τον πληθυσμό απαιτεί την παραπομπή σε εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό και την εφαρμογή ειδικών διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτά τα νοσήματα εμπλέκονται με κληρονομικές και γονιδιακές διαταραχές και με συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος. Σε άλλες περιπτώσεις μια σειρά από μοναδικούς ή σπάνιους παράγοντες προκαλούν οξεία νεφρική βλάβη ή ακόμα και χρόνια νεφρική νόσο. Συγχρόνως εμφανίζονται σημαντικές επιπτώσεις στη σωματική και στη νοητική ανάπτυξη και στην συνακόλουθη πορεία της ζωής του ως ενήλικας. Όλα τα παραπάνω αποτελούν μια μοναδική πρόκληση. Τα παιδιά δεν αντιμετωπίζονται ως μικροί ενήλικες, αλλά ως μια ειδική κατηγορία πληθυσμού, που απαιτεί ειδική μεταχείριση. Οι παθήσεις των νεφρών στα παιδιά απαιτούν μια σειρά από εξειδικευμένες παρεμβάσεις, από ειδικούς γιατρούς και νοσηλευτές. Αυτές οι παρεμβάσεις ξεκινούν από την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας στον παιδιατρικό πληθυσμό και τη διάγνωση των νεφρικών παθήσεων, με την διενέργεια ειδικών διαγνωστικών εξετάσεων, προσαρμοσμένων για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Σε αυτή τη φάση δίνεται έμφαση στη διερεύνηση των συγγενών ανωμαλιών του ουροποιητικού και των κληρονομικών παθήσεων των νεφρών. Σε δεύτερο επίπεδο παρέχονται οι κατάλληλες φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, με σκοπό την επαναφορά της νεφρικής λειτουργία στα φυσιολογικά επίπεδα, ή την ανάσχεση της έκπτωσης της νεφρικής δυσλειτουργίας ή αν αποτύχουν όλα αυτά παρέχονται οι τεχνικές νεφρικής υποκατάστασης, με έσχατο στόχο τη μεταμόσχευση νεφρού.

Λέξεις κλειδιά: νεφρική νόσος, παιδί, συγγενείς ανωμαλίες, νεφρωσικό σύνδρομο, πυελονεφρίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια.

## **Abstract**

Kidney disease in children is a complex medical and psychosocial condition, determined by a number of factors, which differ significantly from adult kidney disease. Children are a special population and any health problem in this population requires referral to specialized medical personnel and the application of special diagnostic and treatment protocols. In most cases these diseases are involved with hereditary and gene disorders and with congenital abnormalities of the urinary system. In other cases, a number of unique or rare factors cause acute kidney injury or even chronic kidney disease. At the same time, there are significant effects on physical and mental development and the subsequent course of his life as an adult. All of the above is a unique challenge. Children are not treated as small adults, but as a special category of population, requiring special treatment. Kidney diseases in children require a series of specialized interventions, from specialist doctors and nurses. These interventions begin with the assessment of renal function in the pediatric population and the diagnosis of renal diseases, by performing specific diagnostic tests, adapted for the pediatric population. In this phase emphasis is placed on the investigation of congenital anomalies of the urinary system and hereditary diseases of the kidneys. At the second level, appropriate pharmaceutical and non-pharmacological therapeutic interventions are provided, with the aim of restoring renal function to normal levels, or halting the decline of renal dysfunction, or if all these fail, renal replacement techniques are provided, with the ultimate goal of kidney transplantation.

Key words: kidney disease, child, congenital anomalies, nephrotic syndrome, pyelonephritis, renal failure.

## Πίνακας συμβόλων-ακρωνυμίων-συντομογραφιών

ADPKD (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease): Αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών
ACEI (Angiotensin-converting enzyme inhibitors): Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
ΜΣΑΦ: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
HDL (High-Density Lipoprotein): Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
XNN: Χρόνια Νεφρική Νόσος
GFR (Glomerular Filtration Rate): Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
SCr (serum creatinine): Κρεατινίνη ορού
pRIFLE: Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease
eCCI (Creatinine Clearance Index): Δείκτης κάθαρσης κρεατινίνης
NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin): Ουδετεροφιλική λιποκαλίνη σχετιζόμενη με την γελατινάση
TIMP-2 (Tissue Inhibitor Of Metalloproteinases 2): Ιστικός αναστολέας των μεταλλοπρωτεασών-2
IGFBP7 (Insulin Like Growth Factor Binding Protein 7): Δεσμευτική πρωτεΐνη 7 του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα
pmarp (per million age-related population): Εκατομμύριο πληθυσμού που σχετίζεται με την ηλικία
GH (Growth Hormone): Αυξητική ορμόνη
IGF-I (Insulin-Like Growth Factor-I): αυξητικός παράγοντας ομοιάζων στην ινσουλίνη-1
CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral And Bone Disorder): Διαταραχές των οστών και των μετάλλων σχετιζόμενες με τη Χρόνια Νεφρική Νόσο
rHuEPO (Recombinant human erythropoietin): Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη
UPEC (UroPathogenic Escherichia coli): Ουροπαθογόνο στέλεχος της E. coli
DMSA (dimercapto succinic acid): διμερκαπτοηλεκτρικό οξύ

## Πίνακας περιεχομένων

<b>Κεφάλαιο 1 : Εισαγωγή .....</b>	<b>1</b>
1.Συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος .....	2
1.1.Εμβρυολογία του νεφρού.....	2
1.2.Επιδημιολογικά δεδομένα.....	3
1.3.Νεφρική αγενεσία .....	4
1.4.Έκτοπος νεφρός .....	5
1.5.Πολυκυστική νόσος των νεφρών .....	6
1.6.Πλειοκυστικός δυσπλαστικός νεφρός.....	7
1.7.Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση.....	8
<b>Κεφάλαιο 2 : Νεφρωσικό σύνδρομο στα παιδιά .....</b>	<b>10</b>
2.1.Ορισμός και επιδημιολογία .....	10
2.2.Αιτιολογία της νόσου .....	11
2.3.Κλινική εικόνα .....	14
2.4.Εργαστηριακά ευρήματα .....	15
2.5.Φαρμακευτική θεραπεία .....	15
2.6.Συστάσεις για μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις .....	18
2.7. Επιπλοκές.....	20
2.7.1.Καρδιαγγειακές Επιπλοκές .....	20
2.7.2.Λοιμώξεις.....	20
2.7.3.Μεταβολικές επιπλοκές .....	21
2.7.4.Επιπλοκές από τους νεφρούς .....	22
2.7.5.Επιπλοκές της στοματικής υγείας.....	22
2.7.6.Θρομβοεμβολικές επιπλοκές .....	22
2.8.Πρόγνωση .....	23
<b>Κεφάλαιο 3 : Η οξεία νεφρική βλάβη στα παιδιά.....</b>	<b>24</b>
3.1.Επιδημιολογικά δεδομένα .....	24
3.2.Στοιχεία νεογνικής φυσιολογίας .....	25
3.3.Ορισμός της οξείας νεφρικής βλάβης στα παιδιά .....	26
3.4.Παράγοντες κινδύνου .....	28
3.5.Βιοδείκτες .....	29
3.6.Αντιμετώπιση της οξείας νεφρικής βλάβης στα παιδιά .....	30

<b>Κεφάλαιο 4 : Η χρόνια νεφρική νόσος στα παιδιά .....</b>	<b>33</b>
4.1.Ιστορικά στοιχεία .....	34
4.2.Ορισμός .....	34
4.3. Επιδημιολογία ΧΝΝ στα παιδιά .....	35
4.4.Αιτιολογία της χρόνιας νεφρικής νόσου στα παιδιά.....	36
4.5.Βιοδείκτες νεφρικής λειτουργίας ΧΝΝ .....	38
4.6.Αιμοκάθαρση σε παιδιά με ΧΝΝ .....	39
4.7.Περιτοναϊκή κάθαρση σε παιδιά με ΧΝΝ .....	42
4.8.Επιπλοκές της ΧΝΝ στα παιδιά .....	43
4.8.1.Διαταραχές της ανάπτυξης στα παιδιά με ΧΝΝ .....	43
4.8.2.Διαταραχές των οστών και των μετάλλων στα παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο.....	46
4.8.3. Αναιμία .....	46
4.8.4.Καρδιαγγειακές επιπλοκές σε παιδιά με ΧΝΝ .....	47
4.8.5.Νευρογνωστική λειτουργία και ποιότητα ζωής.....	48
<b>Κεφάλαιο 5 : Οξεία πυελονεφρίτιδα στα παιδιά.....</b>	<b>49</b>
5.1.Αιτιολογία-παθοφυσιολογία .....	49
5.2.Κλινικές εκδηλώσεις .....	50
5.3.Διάγνωση της νόσου .....	50
5.4.Θεραπεία και νοσηλεία.....	52
5.5.Πρόγνωση .....	52
<b>Συμπεράσματα .....</b>	<b>53</b>
<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>54</b>



## Εισαγωγή

Στη σύγχρονη εποχή τα νοσήματα των νεφρών των ενηλίκων παρουσιάζονται με αυξημένη επίπτωση και σε κάθε νοσοκομείο τα νεφρολογικά τμήματα έχουν αναλάβει την πρόκληση της φροντίδα αυτής της ομάδας ασθενών.

Στον αντίποδα, τα προβλήματα των νεφρών στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι λιγότερο συχνά. Η νεφρική νόσος στα παιδιά σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα καθώς και με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα και θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Επιπλέον, έχει υψηλότερο επιπολασμό και δυσανάλογη επίπτωση σε παιδιά από μειονοτικές ομάδες και παιδιά χαμηλότερης κοινωνικοοικονομικής κατάστασης.

Σε ένα τέτοιο περιβάλλον, οι παιδιατρικοί ασθενείς υποχρεώνονται να αντιμετωπίσουν μια σειρά από εξειδικευμένες παρεμβάσεις, σύνθετα θεραπευτικά σχήματα και έναν τρόπο ζωής με σημαντικούς περιορισμούς. Παράλληλα βιώνουν την σωματική, ψυχοσυναισθηματική και κοινωνική ανάπτυξη ή τη μετάβαση στα διάφορα στάδια ωρίμανσης.

Σε κάθε περίπτωση απαιτείται ένα εξατομικευμένο σχέδιο φροντίδας, το οποίο καθορίζεται από τα ειδικά νοσολογικά και ηλικιακά χαρακτηριστικά του παιδιού και συγχρόνως λαμβάνονται υπόψιν το οικογενειακό περιβάλλον και οι γενικότεροι πολιτιστικοί, κοινωνικοί και οικονομικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης μιας ρεαλιστικής αξιολόγησης του βάρους του φροντιστή.

Η παρούσα εργασία αρχικά περιγράφει τις συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος, μέσα από την οπτική της εμβρυογένεσης και της οργανογένεσης. Ακολουθεί η παρουσίαση των δεδομένων σχετικά με το νεφρωσικό σύνδρομο στα παιδιά. Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα σύγχρονα δεδομένα για την οξεία και τη χρόνια νεφρική νόσο και τέλος αναπτύσσεται το θέμα της οξείας πυελονεφρίτιδας στον παιδιατρικό πληθυσμό.

# 1. Συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος

Οι συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος αντιπροσωπεύουν ένα ευρύ φάσμα διαταραχών, που αφορούν βασικά τους νεφρούς και δευτερευόντως τις οδούς εκροής, που περιλαμβάνουν τους ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. Οι διαταραχές αυτές προκύπτουν από αναπτυξιακές ανωμαλίες στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα, στο σύστημα συλλογής ούρων, στη διαταραγμένη εμβρυϊκή μετανάστευση των νεφρών ή στην ανώμαλη ανάπτυξη του νεφρικού παρεγχύματος (Tain et al., 2016).

## 1.1. Εμβρυολογία του νεφρού

Στον άνθρωπο και σε άλλα θηλαστικά, οι νεφροί αναπτύσσονται μέσω μιας διαδικασίας πολλαπλών σταδίων, προχωρώντας από την πρόσθια στην οπίσθια οδό. Η διαδικασία ξεκινά με το σχηματισμό του νεφρικού πόρου (22<sup>η</sup> εμβρυϊκή ημέρα στον άνθρωπο) στο ενδιάμεσο μεσόδερμα. Ο νεφρικός πόρος εκτείνεται ουραία και συντελεί στην ανάπτυξη των νεφρών στο παρακείμενο μεσόδερμα. Υπάρχουν τρία στάδια ανάπτυξης των εμβρυϊκών νεφρών από το ενδιάμεσο μεσόδερμα: (α) ο πρόνεφρος, (β) ο μεσόνεφρος και τέλος (γ) ο μετάνεφρος. Ο μετάνεφρος, ο οποίος γίνεται ο ώριμος νεφρός και είναι ανιχνεύσιμος γύρω στην 5<sup>η</sup> έως 6<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, αναπτύσσεται καθώς ο ουρητηρικός οφθαλμός διεισδύει στο μετανεφρικό μεσόδερμα και υφίσταται μια σειρά από διαιρέσεις σχηματίζοντας τον αγωγό συλλογής, τους μείζονες και τους ελάσσονες κάλυκες, τη νεφρική λεκάνη και τον ουρητήρα. Τα πρωτόγονα νεφρικά σωληνάρια σχηματίζονται επίσης από το μετανεφρικό μεσόδερμα και καθώς ωριμάζουν, σχηματίζεται το σπείραμα και η κάψουλα του Bowman, τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, η αγκύλη του Henle, τα τελικά σωληνάρια των νεφρώνων και τα αθροιστικά σωληνάρια. Αρχικά τοποθετημένος στη λεκάνη ή την ιερή περιοχή, ο εμβρυϊκός νεφρός ανεβαίνει στην ενήλικη θέση του στη θωρακοσφυϊκή περιοχή, στον οπισθοπεριτοναϊκό βόθρο. Μόλις εισέλθει στον οπισθοπεριτοναϊκό βόθρο, ο νεφρός περιστρέφεται κατά 90 μοίρες, στην τελική του θέση μέχρι την 8<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Κατά την προγεννητική περίοδο, ο νεφρός λειτουργεί για τη διατήρηση του αμνιακού υγρού. Μετά τις 16 εβδομάδες κύησης, τα εμβρυϊκά ούρα γίνονται η κύρια πηγή αμνιακού υγρού. Έτσι, ο όγκος του αμνιακού υγρού μπορεί επίσης να είναι ένας

δείκτης της φυσιολογικής νεφρικής ανάπτυξης. Μόνο μετά τη γέννηση ο νεφρός αρχίζει να ρυθμίζει την ομοιόσταση των υγρών, των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας καθώς και την απέκκριση των ουσιών (dos Santos et al., 2014).

## **1.2.Επιδημιολογικά δεδομένα**

Ο επιπολασμός αυτών των διαταραχών υπολογίζεται σε 4–60 περιπτώσεις/10.000 γεννήσεις, με μια διακύμανση λόγω διαφορών στο μέγεθος του δείγματος, στη μέθοδο διάγνωσης και στις εθνοτικές διαφορές μεταξύ των μελετών. Το 2018, καταγράφηκαν περίπου 4 εκατομμύρια ζωντανές γεννήσεις στις Ηνωμένες Πολιτείες, υποδηλώνοντας ότι 400–6000 βρέφη γεννήθηκαν με κάποια μορφή συγγενούς δυσπλασίας. Τα παιδιά με σοβαρές μορφές συγγενών δυσπλασιών πρέπει να υποβληθούν σε αιμοκάθαρση και μεταμόσχευση ως βρέφη και αναπτύσσουν σημαντικές συννοσηρότητες που έχουν επίδραση στην ικανότητα αυτών των παιδιών να επιβιώσουν στη μεταγεννητική περίοδο ή να ζήσουν ανεξάρτητη ζωή ως ενήλικες (Murugaroopathy & Gupta, 2020).

Οι κατώτερες ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος εντοπίζονται σε περίπου 50% των προσβεβλημένων ασθενών και περιλαμβάνουν την κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (25%), την απόφραξη της πυελοουρητηρικής συμβολής (11%) και την απόφραξη της κυστεοουρητηρικής συμβολής (11%). Οι δυσπλασίες των νεφρών εντοπίζονται συνήθως στην προγεννητική περίοδο και αποτελούν το 20-30% όλων των ανιχνεύσιμων ανωμαλιών. Η σοβαρότητα μπορεί να κυμαίνεται από την ήπια προγεννητική πυελοεκτασία έως την αμφοτερόπλευρη νεφρική αγενεσία. Αυτές οι διαταραχές επηρεάζουν περίπου το 2% όλων των κυήσεων και συχνά συνδέονται με πρόσθετες αναπτυξιακές ανωμαλίες ή γενετικά σύνδρομα (Sanna-Cherchi et al., 2018).

Δεδομένα από μεγάλους πληθυσμούς δείχνουν ότι το συγγενές ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας σε πληθυσμούς παιδιατρικών και εφήβων ασθενών, αντιπροσωπεύοντας το 30-50% της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Η διάγνωση και η διαχείριση των νεογνών, των βρεφών και των παιδιών με συγγενές ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος λαμβάνει χώρα σε ποικίλους κλινικούς χώρους – συμπεριλαμβανομένων της προγεννητικής μαιευτικής, της παιδιατρικής, της πρωτοβάθμιας φροντίδας, της παιδιατρικής νεφρολογίας και της παιδοουρολογίας (Stonebrook et al., 2019).

### 1.3.Νεφρική αγενεσία

Η νεφρική αγενεσία αναφέρεται στην απουσία του ενός ή και των δύο νεφρών χωρίς αναγνωρίσιμο υποτυπώδη ιστό. Η νεφρική αγενεσία οφείλεται στην αποτυχία σχηματισμού του μετάνεφρου και συνήθως σχετίζεται με την αγενεσία του ομόπλευρου ουρητήρα. Η αιτιολογική ετερογένεια έχει αποδειχθεί τόσο από μελέτες σε ζώα, όσο και από κλινικές παρατηρήσεις ασθενών. Όπως πολλές αναπτυξιακές ανωμαλίες των νεφρών, η νεφρική αγενεσία είναι πιο διαδεδομένη στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Η μονόπλευρη νεφρική αγενεσία είναι συνήθως ασυμπτωματική και τυχαία ανιχνεύομενη, ενώ η αμφοτερόπλευρη νεφρική αγενεσία έχει ως αποτέλεσμα σοβαρό ολιγοϋδράμνιο και εμβρυϊκή ή περιγεννητική απώλεια. Η νεφρική αγενεσία μπορεί να συσχετιστεί με ανωμαλίες άλλων οργάνων, που εμφανίζονται τόσο σε κοντινές δομές (π.χ. σπόνδυλους, γεννητικά όργανα, έντερο, πρωκτό) όσο και σε απομακρυσμένες δομές (π.χ. άκρα, καρδιά, τραχεία, κεντρικό νευρικό σύστημα) (Seely, 2017).

Οι εμβρυϊκοί νεφροί μπορούν να απεικονιστούν με υπερηχογράφημα ήδη από τη 10<sup>η</sup> - 12<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Έτσι, η νεφρική αγενεσία συχνά διαγιγνώσκεται προγεννητικά. Η αξονική τομογραφία και οι μελέτες ραδιοουκλετιδίων μπορεί να είναι χρήσιμες σε διαφορούμενες περιπτώσεις. Στην μονόπλευρη νεφρική αγενεσία, ο μονήρης νεφρός μπορεί να εμφανίσει αντισταθμιστική υπερτροφία. Είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι ο μη ορατός νεφρός δεν βρίσκεται σε έκτοπη θέση ή παρουσιάζει δυσπλαστική μορφή. Ως εκ τούτου, το υπερηχογράφημα της πύελου είναι συχνά δικαιολογημένο. Η επιβεβαιωτική εξέταση περιλαμβάνει μαγνητική τομογραφία (Chow et al., 2005).

Κατά τη διεξαγωγή μιας αρχικής αξιολόγησης σε ασθενή με μονήρη νεφρό, θα πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό και φυσική εξέταση για να αξιολογηθούν για εξωνεφρικές συγγενείς ανωμαλίες - συμπεριλαμβανομένης της ανοσμίας, των ελλειμμάτων ακοής, των αυτιών, του κολοβώματος, της σχισμής του χείλους ή της υπερώας, της μονής ομφαλικής αρτηρίας, της συνδακτυλίας, ή της κρυπορχίας. Αυτή η αξιολόγηση απαιτείται γιατί πολλαπλά σύνδρομα σχετίζονται με τη νεφρική αγενεσία. Ξεκινώντας από τη γέννηση, τα διαγράμματα ανάπτυξης σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για μη φυσιολογική ή κακή ανάπτυξη, η οποία μπορεί να αποτελέσει έμμεσο δείκτη παρακολούθησης της επιδεινούμενης νεφρικής λειτουργίας (Toka et al., 2010).

Τα μακροπρόθεσμα επακόλουθα περιλαμβάνουν τη χρόνια νεφρική νόσο που μπορεί να αναπτυχθεί μετά από μακροχρόνια αντισταθμιστική πειραματική υπερδιήθηση. Ως εκ τούτου, η αρτηριακή πίεση και η ανάλυση ούρων θα πρέπει να παρακολουθούνται για να αξιολογηθεί για αυξημένη αρτηριακή πίεση και η πρωτεϊνουρία. Εάν ανιχνευθεί κάποιο από τα δύο, μπορεί να αποτελεί ένδειξη τραυματισμού του μονήρους νεφρού και η εκτίμηση της κρεατινίνης ορού είναι δικαιολογημένη προκειμένου να υπολογιστεί ο ρυθμός πειραματικής διήθησης (GFR) (Westland et al., 2014).

#### **1.4. Έκτοπος νεφρός**

Ο έκτοπος νεφρός εντοπίζεται συνήθως εντός της πυέλου. Οι έκτοποι νεφροί μπορεί να είναι μονόπλευροι ή αμφοτερόπλευροι. Οι αμφοτερόπλευροι πυελικοί νεφροί συχνά συγχωνεύονται σε μια μέση μάζα νεφρικού ιστού, με δύο διακριτές νεφρικές λεκάνες και έναν μεταβλητό αριθμό ουρητήρων - που αναφέρεται ως πεταλοειδής νεφρός (pancake kidney). Ο πεταλοειδής νεφρός είναι μια πολύ σπάνια συγγενής ανωμαλία που περιλαμβάνει την πλήρη σύντηξη του έσω νεφρικού παρεγχύματος. Όπως περιγράφεται, οι νεφροί σχηματίζουν μια ενιαία λοβώδη μάζα στην πυελική θέση. Ωστόσο, οι βραχύτεροι ουρητήρες εισέρχονται κανονικά στην ουροδόχο κύστη. Αυτή η κατάσταση συνήθως ανακαλύπτεται τυχαία και μπορεί να αποτελεί εύρημα μετά από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος ή τον σχηματισμό λίθων (Pasquali et al., 2018).

Οι έκτοποι νεφροί είναι συχνά υποπλαστικοί και μικρότεροι σε μέγεθος. Κατά συνέπεια, ο ετερόπλευρος νεφρός μπορεί να έχει αντισταθμιστική υπερδιήθηση και υπερτροφία. Εάν αποκαλυφθεί έκτοπος νεφρός στην προγεννητική υπερηχογραφία, συνιστάται μεταγεννητικός υπερηχογράφος έλεγχος των νεφρών, για να επιβεβαιωθεί η θέση του πυελικού νεφρού. Αν και φαίνεται ότι δεν προκύπτει πρόβλημα στη νεφρική λειτουργία, οι ετήσιες μετρήσεις κρεατινίνης ορού, η ανάλυση ούρων και η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης δικαιολογούνται για λόγους επιτήρησης και πρόληψης. Παρόμοια με τη νεφρική αγενεσία, τα μακροχρόνια επακόλουθα περιλαμβάνουν χρόνια νεφρική νόσο, που αναπτύσσεται μετά από μακροχρόνια αντισταθμιστική πειραματική υπερδιήθηση. Εάν ανιχνευθούν αλλαγές στην αρτηριακή πίεση ή και στη νεφρική λειτουργία, αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη νεφρικής ανεπάρκειας (Petrovic et al., 2019).

## 1.5. Πολυκυστική νόσος των νεφρών

Οι κυστικές νόσοι των νεφρών είναι μια κλινικά και γενετικά ετερογενής ομάδα διαταραχών, που μπορεί να εντοπιστούν κατά την ενδομήτρια ζωή ή να παραμείνουν κλινικά σιωπηλές στην ενήλικη ζωή. Η αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών (ADPKD- Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease) είναι η πιο κοινή μονογονιδιακή αιτία νεφρικής ανεπάρκειας, που εμφανίζεται σε περισσότερες από 1 στις 400 έως 1.000 γεννήσεις ζώντων εμβρύων και, κατά συνέπεια, αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό κοινωνικο-οικονομικό ιατρικό πρόβλημα παγκοσμίως. Η ADPKD προκύπτει λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο PKD1 (περίπου 85% των περιπτώσεων) ή στο γονίδιο PKD2 (περίπου 15% των περιπτώσεων), που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες πολυκυστίνη-1 (PC1) και -2 (PC2), αντίστοιχα. Μέχρι την ηλικία των 70 ετών, το 50% των ασθενών με ADPKD θα χρειαστούν αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού (Toka et al., 2010).

Η διάγνωση της ADPKD βασίζεται κυρίως στην απεικόνιση του νεφρού. Τυπικά ευρήματα περιλαμβάνουν μεγαλονεφρία, με εκτεταμένες κύστεις, διάσπαρτες αμφοτερόπλευρα. Η παρουσία μιας κύστης είναι επαρκής για τη διάγνωση σε παιδί (0-5 ετών) με γνωστό οικογενειακό ιστορικό ADPKD. Σε ορισμένες περιπτώσεις, απαιτείται γενετικός έλεγχος για την οριστική διάγνωση. Το μέγεθος του νεφρού συνήθως αυξάνεται σε περισσότερο από πέντε φορές από το φυσιολογικό, αρκετά χρόνια πριν από την απώλεια της νεφρικής λειτουργίας. Ο μετρημένος όγκος των νεφρών είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας. Άλλες νεφρικές εκδηλώσεις που μπορεί να εμφανιστούν περιλαμβάνουν υπέρταση, ουρολοίμωξη, νεφρολιθίαση, αιματουρία, πρωτεϊνουρία και πόνο στην κοιλιά ή στα πλευρά. Όλες αυτές οι επιπλοκές σχετίζονται άμεσα με την έκταση της προσβολής της νεφρικής κύστης (Tangri et al., 2017).

Επειδή η ADPKD είναι μια συστηματική διαταραχή, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν εξωνεφρικές εκδηλώσεις. Μεταξύ των πιο σημαντικών εξωνεφρικών εκδηλώσεων που παρατηρούνται σε ενήλικες είναι οι κύστες σε άλλα επιθηλιακά όργανα (ήπαρ και πάγκρεας) και οι καρδιαγγειακές ανωμαλίες, όπως πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας (Halvorson et al., 2010).

Η θεραπεία σε ασθενείς με ADPKD, η οποία συνήθως επιβλέπεται από νεφρολόγο, συνίσταται στην ιατρική αντιμετώπιση της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, της υπέρτασης, της ουρολοιμώξης και του πόνου. Μπορεί τελικά ο ασθενής να ενταχθεί σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης και μεταμόσχευσης νεφρού. Οι επεμβατικές διαδικασίες για τη διαχείριση του πόνου περιλαμβάνουν τη διαδερμική αναρρόφηση της κύστης ή την ανοιχτή ή την λαπαροσκοπική αποσυμπίεση της κύστης. Η νεφρεκτομή μπορεί να χρειαστεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και ανεξέλεγκτο πόνο, υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις ή εκτεταμένα διευρυμένους νεφρούς, που παρεμβαίνουν στη μελλοντική μεταμόσχευση (Torra, 2019).

## **1.6.Πλειοκυστικός δυσπλαστικός νεφρός**

Ο πλειοκυστικός δυσπλαστικός νεφρός συνιστά μια μορφή νεφρικής δυσπλασίας, όπου υπάρχει γενική δομική αποδιοργάνωση του νεφρικού παρεγχύματος με πολλές μη επικοινωνούσες κύστες σε όλο τον δυσπλαστικό νεφρικό ιστό. Ο πλειοκυστικός δυσπλαστικός νεφρός είναι μια από τις πιο κοινές συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος με συχνότητα έως και 1 στις 3.640 γεννήσεις. Μπορεί να βρεθεί μεμονωμένα, με άλλες ανωμαλίες του ουρογεννητικού συστήματος ή ως μέρος ενός γενετικού συνδρόμου. Υπάρχουν πολλές θεωρίες σχετικά με την ανάπτυξη της διαταραχής. Η θεωρία του ουρητηρικού οφθαλμού υποθέτει ότι ο πλειοκυστικός δυσπλαστικός νεφρός οφείλεται σε ανώμαλη σύνδεση του ουρητηρικού οφθαλμού με το μεσενεφρικό μεσεγγύμα. Αυτή η θεωρία έχει επίσης προταθεί για την παθογένεση άλλων νεφρικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης και της νεφρικής αγενεσίας (Sugimoto et al., 2021).

Γενικά, ο πλειοκυστικός δυσπλαστικός νεφρός τείνει να εξελίσσεται με την αντισταθμιστική υπερτροφία του ετερόπλευρου νεφρού. Η απουσία αντισταθμιστικής υπερτροφίας θα πρέπει να διερευνηθεί για παθολογικές καταστάσεις όπως η υποδυσπλασία. Οι ασθενείς με πλειοκυστικό δυσπλαστικό νεφρό (χωρίς άλλες ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος) έχουν γενικά φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αντίθετα, το 50% των ασθενών με «σύνθετη» νόσο (αμφοτερόπλευρες πολυκυστικές δυσπλασίες) εμφανίζουν ενδείξεις νεφρικής δυσλειτουργίας. Επομένως, η κρεατινίνη ορού θα πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάγνωση, σε ηλικία 2 ετών και 5 ετών, για την παρακολούθηση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου (Hains et al., 2009).

## 1.7.Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση

Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση περιγράφει την ανάδρομη ροή των ούρων από την ουροδόχο κύστη προς τους νεφρούς. Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση έχει εμπλακεί σε νεφρική βλάβη πριν από τη γέννηση καθώς και στη μεταγεννητική ανάπτυξη ουρολοίμωξης, πυελονεφρίτιδας και περαιτέρω νεφρικής βλάβης. Η διαταραχή αυτή έχει ανιχνευθεί στο 8-50% των παιδιών και στο 36-49% των βρεφών και των νεογνών που υποβλήθηκαν σε κυστεοουρηθρογραφία μετά την εμφάνιση ουρολοίμωξης. Η πλειοψηφία των ασθενών με παλινδρόμηση διαγιγνώσκεται μετά την ανάπτυξη εμπύρετης ουρολοίμωξης ή σε περιπτώσεις που ο προγεννητικός υπέρηχος αποκαλύπτει υδρονέφρωση, μονόπλευρο δυσπλαστικό πολυκυστικό νεφρό ή σε παιδιά με σημαντική δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης. Περιγράφονται πολλές πιθανές αιτιολογίες που ερμηνεύουν την ανάπτυξη της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης, συμπεριλαμβανομένων των ανατομικών ανωμαλιών, της διαταραχής της κυτταρικής σηματοδότησης και των γενετικών ελαττωμάτων (Sinha & Agarwal, 2018).

Η εξέταση επιλογής για τη διάγνωση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης είναι η κυστεοουρηθρογραφία, που απαιτεί καθητηριασμό της ουροδόχου κύστης, με ακτινοσκοπικό έλεγχο ή τη χορήγηση ραδιονουκλεϊδίου. Αυτή είναι επίσης η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του βαθμού παλινδρόμησης, που κατηγοριοποιείται από τον βαθμό I έως τον βαθμό V (Becknell et al., 2015).

Πολλά παιδιά, ειδικά εκείνα με χαμηλού βαθμού παλινδρόμηση, θα βελτιωθούν, πιθανότατα λόγω της επιμήκυνσης του υποβλεννογόνιου τμήματος του ουρητήρα καθώς το παιδί αναπτύσσεται. Η διαστολή του ουρητήρα, η αυξημένη ηλικία κατά την διάγνωση και η αμφοτερόπλευρη παλινδρόμηση μειώνουν την πιθανότητα αποκατάστασης της φυσιολογικής ούρησης. Η αντιμετώπιση της παλινδρόμησης μπορεί να είναι συντηρητική ή χειρουργική. Η συντηρητική αντιμετώπιση αναφέρεται στη θεραπεία της δυσλειτουργίας του εντέρου και της ουροδόχου κύστης, στη διόρθωση των μεταβολικών διαταραχών που προέρχονται από τη νεφρική ανεπάρκεια, στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, στη μείωση της πρωτεϊνουρίας και στη ακτινολογική παρακολούθηση. Η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να εξεταστεί με συνυπάρχουσες ανωμαλίες του ανώτερου ή κατώτερου ουροποιητικού συστήματος ή υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις (Korbel et al., 2017).



Η κλινική παρακολούθηση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης επιβάλλεται, ιδιαίτερα σε υψηλού βαθμού παλινδρόμηση, αφού αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για πυελονεφρίτιδα και επακόλουθες νεφρικές ουλές. Αυτές οι καταστάσεις καθορίζονται από τη σοβαρότητα της παλινδρόμησης, την ηλικία κατά την οποία ο ασθενής με παλινδρόμηση αναπτύσσει ουρολοίμωξη, την καθυστέρηση στη θεραπεία, τη βακτηριακή λοίμωξο δράση και τη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού (Spencer et al., 2014). Μετά την οξεία πυελονεφρίτιδα, οι νεφρικές ουλές χρειάζονται περίπου 1-2 χρόνια για να αναπτυχθούν. Αυτή η διαδικασία είναι μια φλεγμονώδης απόκριση που ξεκινά από την παρουσία βακτηρίων και προκαλεί βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος. Η βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος μπορεί να προκαλέσει πρωτεϊνουρία, υπέρταση και χρόνια νεφρική νόσο (Garin, 2019).

## **2.Νεφρωσικό σύνδρομο στα παιδιά**

Το νεφρωσικό σύνδρομο είναι μια από τις πιο συχνές νεφρικές παθήσεις της παιδικής ηλικίας και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική νόσο. Κατά τη διάρκεια της ενεργού φάσης, η παθογένεση της νόσου επηρεάζει αρνητικά μια σειρά από σημαντικές βιολογικές λειτουργίες, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε συστηματικές επιπλοκές (Hilmanto et al., 2022).

### **2.1.Ορισμός και επιδημιολογία**

Το νεφρωσικό σύνδρομο περιγράφεται ως ένα κλινικό σύνδρομο που εκδηλώνεται με μια σειρά από σοβαρές εκδηλώσεις που έχουν σχέση με τη διαταραγμένη νεφρική λειτουργία: πρωτεϊνουρία και υπολευκωματιναιμία ή υποπρωτεϊναιμία. Η νόσος προκαλεί αυξημένη απώλεια των πρωτεϊνών του ορού, μέσω της κατεστραμμένης βασικής μεμβράνης στο νεφρικό σπείραμα. Ως αποτέλεσμα μαζικής πρωτεϊνουρίας και υπολευκωματιναιμίας, αυτό το σύνδρομο συχνά συνοδεύεται από οίδημα, δυσλιπιδαιμία, ανωμαλίες στην πήξη/ινωδόλυση, μειωμένη νεφρική λειτουργία και ανοσολογικές διαταραχές (Nishi et al., 2014).

Η συχνότητα εμφάνισης του νεφρωσικού συνδρόμου στην παιδική ηλικία αναφέρεται σε 4,7 (εύρος 1,15–16,9) περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά παγκοσμίως, με σημαντική διακύμανση ανάλογα με την εθνικότητα και τη γεωγραφική θέση (Banh et al., 2016). Σε αρκετές ευρωπαϊκές μελέτες, τα παιδιά με καταγωγή από τη Νότια Ασία παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα νεφρωσικού συνδρόμου, εντός του μελετώμενου ευρωπαϊκού πληθυσμού. Τα δεδομένα από μελέτες στις ΗΠΑ δείχνουν υψηλότερη επίπτωση στα παιδιά αφροαμερικανικής καταγωγής σε σχέση με τα παιδιά ευρωπαϊκής καταγωγής (Chanchlani & Parekh, 2016).

Ο συμβατικός ορισμός του νεφρωσικού συνδρόμου στα παιδιά εκτιμά την πρωτεϊνουρία  $> 40 \text{ mg/h/m}^2$  ή  $\geq 1000 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$  ή τον λόγο πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων (UPCR)  $\geq 200 \text{ mg/mmol}$  (2 mg/mg) ή 3+ στο stick της γενικής ούρων και υπολευκωματιναιμία ( $< 30 \text{ g/l}$ ) και οίδημα (KDIGO, 2012).

## 2.2.Αιτιολογία της νόσου

Το νεφρωσικό σύνδρομο της παιδικής ηλικίας είναι κυρίως ιδιοπαθές ή πρωτοπαθές, αν και ένας περιορισμένος αριθμός περιπτώσεων οφείλεται σε δευτερογενείς σπειραματικές ασθένειες και άλλους μολυσματικούς παράγοντες. Κατά τον πρώτο χρόνο και την πρώτη δεκαετία της ζωής, η πλειοψηφία των περιστατικών καταγράφονται ως πρωτοπαθές ή ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο. Μετά τα πρώτα 10 έτη του κύκλου ζωής ο αριθμός των περιπτώσεων δευτερογενούς νεφρωσικού συνδρόμου αυξάνεται (Cattran et al., 2012).

Το συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο εμφανίζεται τους πρώτους 3 μήνες της ζωής και οφείλεται σε γενετικά αίτια, κυρίως σε γονιδιακές αλλοιώσεις. Για πρώτη φορά, αυτές οι μεταλλάξεις εκφράστηκαν στα φινλανδικά, σε μια μελέτη στον Φινλανδικό πληθυσμό και από τότε ορίζεται στη βιβλιογραφία ως συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο φινλανδικού τύπου. Έως και το 40% όλων των περιπτώσεων νεφρωσικού συνδρόμου που εμφανίζονται τους πρώτους 3 μήνες της ζωής οφείλονται σε αλλοιώσεις σε μια αλληλουχία του γονιδίου της ποδοκίνης. Το νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί επίσης να αποτελεί μέρος πολυσυστημικών συνδρόμων όπως το σύνδρομο ονυχοεπιγονατίδας, το σύνδρομο Pierson, το σύνδρομο Denys-Drash ή μια αλληλουχία συγγενών λοιμώξεων όπως ο κυτταρομεγαλοϊός και η σύφιλη (Gipson et al., 2016).

**Πίνακας 1. Αιτιολογία του νεφρωσικού συνδρόμου μέχρι την ηλικία των 3 μηνών (Vallepu et al., 2019).**

Γενετικά αίτια	Μετάλλαξη στη νεφρίνη (NPHS1), που οδηγεί σε συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο φινλανδικού τύπου  Μετάλλαξη στην ποδοκίνη (NPHS2)  Μετάλλαξη FSGS σε WT1 με επικρατούσα διάχυτη μεσαγγειακή σκλήρυνση  Μετάλλαξη στο γονίδιο της λαμινίνης β2, που οδηγεί σε συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο
Σύνδρομα	Σύνδρομο ονυχοεπιγονατίδας  Σύνδρομο Jeune's  Σύνδρομο Galloway Mowat

	<p>Σύνδρομο Denys-Drash</p> <p>Σύνδρομο Pierson</p> <p>Ανοσοοστική δυσπλασία Schimke</p>
Λοιμώξεις	<p>Συγγενής τοξοπλάσμωση</p> <p>Συγγενής λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό</p> <p>Συγγενής σύφιλη</p>

Κατά το πρώτο έτος της ζωής, οι περισσότερες περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου είναι ιδιοπαθείς. Η νόσος ελάχιστων αλλοιώσεων είναι η κύρια αιτία του ιδιοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου. Η ονομασία της προέρχεται από την απουσία σημαντικών ιστολογικών αλλοιώσεων κατά την μικροσκοπική εξέταση του υλικού της βιοψίας νεφρού. Στους ενήλικες, αντιπροσωπεύει περίπου το 15% των ασθενών με ιδιοπαθή νεφρωσικό σύνδρομο, ωστόσο στα παιδιά >1 έτους η νόσος αυτή ευθύνεται για το νεφρωσικό σύνδρομο στο 70-90% (Vivarelli et al., 2017). Η ιστολογική εικόνα της νόσου των ελάχιστων αλλοιώσεων είναι πανομοιότυπη σε ενήλικες και παιδιά. Επειδή τα περισσότερα παιδιά ανταποκρίνονται στη θεραπεία με στεροειδή, η νόσος ονομάζεται «κορτικοευαίσθητο νεφρωσικό σύνδρομο» (Steroid-sensitive nephrotic syndrome) (Eddy & Symons, 2003).

Η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρωση, η μεμβρανοπολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα και η μεσαγγειακή πολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα είναι οι άλλοι λιγότερο συχνόι ιστοπαθολογικοί τύποι σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Σε μια σειρά από συστηματικές ασθένειες στα παιδιά, το νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί επίσης να είναι δευτερογενές. Σε μια σειρά από νοσήματα, όπως η πορφύρα Henoch-Schönlein, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και η σαρκοείδωση μπορεί να συνυπάρχει το νεφρωσικό σύνδρομο. Οι λοιμώδεις παράγοντες μπορούν επίσης να προκαλέσουν νεφρωσικό σύνδρομο και μπορεί να είναι βακτηριακές, ιογενείς ή παρασιτικές. Φάρμακα όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEI), η πενικιλλαμίνη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), η δρεπανοκυτταρική αναιμία, το τσίμπημα μελισσών, το λέμφωμα, η λευχαιμία και διάφοροι τύποι τροφικών αλλεργιών είναι οι άλλες λιγότερο συχνές αιτίες του νεφρωσικού συνδρόμου (Vallepu et al., 2019).

<b>Πίνακας 2. Αιτιολογία του νεφρωσικού συνδρόμου μετά την ηλικία των 3 μηνών (Vallepu et al., 2019).</b>	
Ιδιοπαθή αίτια	Νεφροπάθεια C1q Νεφροπάθεια IgM Μεμβρανική νεφροπάθεια (MN) Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN) Νεφρωτικό σύνδρομο ελάχιστων αλλοιώσεων Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρωση Μεσαγγειακή πολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα
Κληρονομικά αίτια	Μετάλλαξη σε WT1 με αυτοσωματική επικρατούσα διάχυτη μεσαγγειακή σκλήρυνση Μετάλλαξη στο γονίδιο TRPC6 Μετάλλαξη στο γονίδιο FSGS Μετάλλαξη στο γονίδιο της ποδοκίνης (NPHS2)
Φάρμακα	ΜΣΑΦ Πενικιλλαμίνη ACEIs Παμιδρονάτη Χρυσός Λίθιο Υδράργυρος Ιντερφερόνη Ηρωίνη
Μεταβολικά νοσήματα	Γλουταρική οξαιμία Μιτοχονδριακές κυτταροπάθειες Νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου Νόσος του Fabry
Γενικές ασθένειες	Συστηματικός ερυθματώδης λύκος Σαρκοείδωση Σακχαρώδης Διαβήτης Πορφύρα Henoch-Schönlein
Αιματολογικά και ογκολογικά νοσήματα	Λέμφωμα Λευχαιμία Δρεπανοκυτταρική αναιμία
Λοιμώξεις	HIV Ελονοσία Φιλαρίαση Σχιστοσωμίαση Ηπατίτιδα Β και C
Άλλα	Τροφικές αλλεργίες Παχυσαρκία Τσίμπημα μέλισσας Εγκυμοσύνη Ολιγομεγανεφρωνία

### 2.3.Κλινική εικόνα

Το ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο παρουσιάζεται γενικά με οίδημα, που συνήθως σημειώνεται για πρώτη φορά ως περικογχικό οίδημα (που αρχικά θεωρείται αλλεργικής αιτιολογίας), οίδημα των χειλέων, του όσχεου ή οίδημα των κάτω άκρων. Σε σοβαρές περιπτώσεις παρουσιάζεται γενικευμένο οίδημα και μπορεί να αναπτυχθεί ασκίτης, υπεζωκοτική ή περικαρδιακή συλλογή. Αυτές οι συλλογές με τη σειρά τους, μπορεί να προκαλέσουν κοιλιακό άλγος από υποαιμάτωση, ειλεό, δύσπνοια και ψυχρά άκρα (Vivarelli et al., 2017).

Γενικά, τα παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο διατρέχουν υψηλό κίνδυνο σοβαρών βακτηριακών λοιμώξεων, όπως περιτονίτιδα, σήψη και πνευμονία λόγω της δυσλειτουργίας Τ-κυττάρων και της απώλειας των ανοσοσφαιρίνων από τα ούρα. Οι λοιμώξεις είναι η πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στα παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο (Kumar et al., 2019).

Επιπλέον το νεφρωσικό σύνδρομο θεωρείται ως μια υπερπηκτική κατάσταση, με αποτέλεσμα το πάσχον παιδί να έχει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, φλεβικής θρόμβωσης του εγκεφαλικού κόλπου, πνευμονικής εμβολής, θρόμβωσης της νεφρικής φλέβας και σπανιότερα, αρτηριακές θρομβώσεις. Η παθοφυσιολογία της υπερπηκτικότητας είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει την αυξημένη κυκλοφορία των προθρομβωτικών παράγοντων (παράγοντας V και VIII και ινωδογόνο), τη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, την απώλεια των αντιπηκτικών παραγόντων στα ούρα (πρωτεΐνη C και S, και αντιθρομβίνη III) και τη μείωση του ενδοαγγειακού όγκου (Gigante et al., 2014).

Η υπερλιπιδαιμία είναι συχνή συνέπεια του νεφρωσικού συνδρόμου. Εξελίσσεται ως αποτέλεσμα μιας σειράς παθοφυσιολογικών μηχανισμών, όπως η αυξημένη σύνθεση χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και λιποπρωτεϊνών στο ήπαρ, η υπολευκωματιναιμία καθώς η λευκωματίνη μεταφέρει τη χοληστερόλη στην κυκλοφορία του αίματος, η μειωμένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και η ανεπάρκεια της ακυλοτρανσφεράσης, μέσω απωλειών ούρων αποτρέποντας τη φυσιολογική ανάπτυξη της HDL (High-Density Lipoprotein) χοληστερίνης (Agrawal et al., 2018). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της αντιλιπιδαιμικής αγωγής σε πολύ μικρά παιδιά

δεν έχει ακόμη καθιερωθεί και τα μακροπρόθεσμα καρδιαγγειακά αποτελέσματα στα παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο είναι επί του παρόντος άγνωστα (Hari et al., 2020).

## 2.4.Εργαστηριακά ευρήματα

Οι εργαστηριακές αναλύσεις ξεκινούν με τη γενική ανάλυση των ούρων, στην οποία το stick παρουσιάζει 3+/4+ πρωτεϊνουρίας (που αντιστοιχεί σε  $\geq 300$  mg/dl) και στο περίπου 20% των ασθενών εντοπίζεται μικροαιματοουρία, η οποία μπορεί να υποχωρήσει κατά την ύφεση της πρωτεϊνουρίας. Η συλλογή ούρων 24ωρου δείχνει πρωτεϊνουρία νεφρωσικού εύρους (πρωτεΐνες ούρων  $>40$  mg/h/m<sup>2</sup> ή λόγος πρωτεΐνης ούρων προς κρεατινίνη  $>200$  mg/mmol και πρωτεΐνες ούρων  $>3,5$  g/ημέρα) (Avner et al., 2016).

Ο βιοχημικός και ο ανοσολογικός έλεγχος αποκαλύπτουν μείωση των ολικών πρωτεϊνών και της λευκωματίνης του ορού και αυξημένη α<sub>2</sub>-σφαιρίνη και μειωμένη γ-σφαιρίνη. Η μείωση των ολικών πρωτεϊνών οδηγεί σε μειωμένο ολικό ασβέστιο ορού, με το ιονισμένο ασβέστιο συνήθως εντός του φυσιολογικού εύρους. Η IgG είναι αισθητά μειωμένη, η IgA είναι ελαφρώς μειωμένη, η IgM είναι αυξημένη και η IgE είναι φυσιολογική ή αυξημένη. Επίσης αποκαλύπτεται υπερλιπιδαιμία ως συνέπεια της αυξημένης ηπατικής σύνθεσης χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και λιποπρωτεϊνών και του μειωμένου καταβολισμού των λιποπρωτεϊνών (Avner et al., 2016).

Όσον αφορά τις αιματολογικές παραμέτρους, η αιμοσυμπύκνωση οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη και συχνά παρατηρείται θρομβοκυττάρωση. Αυτή η σειρά αλλοιώσεων (υποογκαιμία, υπερδυσλιπιδαιμία, απώλεια αντιπηκτικών από τα ούρα και θρομβοκυττάρωση) επιδεινώνεται από την αύξηση του κυκλοφορούντος ινωδογόνου, των παραγόντων V και VIII και της πρωτεΐνης C, οδηγώντας σε κατάσταση υπερπηκτικότητας και συνεπώς σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης (Avner et al., 2016).

## 2.5.Φαρμακευτική θεραπεία

Ο καθορισμός της ευαισθησίας στα στεροειδή αντιπροσωπεύει μια πρώτη κρίσιμη πτυχή για την πρόγνωση, καθώς οι μορφές που ανταποκρίνονται στα στεροειδή, δεν εξελίσσονται προς τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, ο χρόνος μέχρι την ύφεση είναι πολύ διαφορετικός στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Μετά από το

πρώτο επεισόδιο, περίπου το 50% των παιδιών επιτυγχάνουν ύφεση εντός 8 ημερών από τη θεραπεία με στεροειδή και οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται στη θεραπεία με στεροειδή εντός 4 εβδομάδων. Αντίθετα, στους ενήλικες ο διάμεσος χρόνος μέχρι την ύφεση υπερβαίνει τους 2 μήνες (McKay et al., 2022).

Τα γλυκοστεροειδή (πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη) είναι τα κύρια φάρμακα που χορηγούνται για την αντιμετώπιση της νόσου. Δεν υπάρχει οριστική συναίνεση σχετικά με τη βέλτιστη δόση και διάρκεια της θεραπείας, η οποία συνδυάζει τη μέγιστη διάρκεια ύφεσης με τις ελάχιστες παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της καθυστέρησης της ανάπτυξης στα παιδιά, της παχυσαρκίας, της οστεοπενίας, του καταρράκτη, της δυσανεξίας στη γλυκόζη, της υπέρτασης και των διαταραχών συμπεριφοράς (McCaffrey et al., 2016).

<b>Πίνακας 3. Ορισμοί και πορεία του νεφρωσικού οιδήματος στα παιδιά (Vivarelli et al., 2017).</b>	
Ορισμός	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οίδημα</li> <li>• Μαζική πρωτεϊνουρία (&gt;40 mg/m<sup>2</sup> ανά ώρα σε παιδιά, &gt;3,5 g/ημέρα σε ενήλικες)</li> <li>• Υπολευκωματιναιμία (&lt;2,5 g/dl)</li> </ul>
Ύφεση	Επίλυση οιδήματος Ομαλοποίηση της λευκωματίνης ορού (≥3,5 g/dl) Σημαντική μείωση της πρωτεϊνουρίας
Πλήρης ύφεση	<4 mg/m <sup>2</sup> ανά ώρα ή αρνητικός δείκτης στάθμης στα παιδιά, <0,3 g/ημέρα σε ενήλικες
Μερική ύφεση	<2 g/1,73 m <sup>2</sup> ανά ημέρα, μειωμένη κατά 50% και λευκωματίνη ορού ≥2,5 g/dl σε παιδιά, <3,5 g/d και μειωμένη κατά 50% στους ενήλικες
Υποτροπή	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υποτροπή μαζικής πρωτεϊνουρίας (&gt;40 mg/m<sup>2</sup> ανά ώρα σε παιδιά, &gt;3,5 g/ημέρα σε ενήλικες)</li> <li>• Θετικός δείκτης στάθμης ούρων (≥3+ για 3 ημέρες ή θετικός για 7 ημέρες, συνήθως ισχύει για παιδιά)</li> <li>• ±Οίδημα</li> </ul>



Κορτικοευαίσθητο νεφρωσικό σύνδρομο	Απόκριση σε πρεδνιζολόνη 60 mg/m <sup>2</sup> ανά ημέρα εντός 4–6 εβδομάδων ± μεθυλπρεδνιζολόνη σε δόσεις εφόδου σε παιδιά
Μη υποτροπιάζον νεφρωσικό σύνδρομο	Δεν υπάρχουν υποτροπές για >2 χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας από το πρώτο επεισόδιο νεφρωσικού συνδρόμου (ισχύει για παιδιά, δεν έχει ακόμη καθοριστεί σε ενήλικες)
Σπάνια υποτροπιάζον νεφρωσικό σύνδρομο	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;2 υποτροπές ανά 6 μήνες (ή &lt;4 υποτροπές ανά 12 μήνες)</li> <li>• Συχνά υποτροπιάζον νεφρωσικό σύνδρομο</li> <li>• ≥2 υποτροπές ανά 6 μήνες (ή ≥4 υποτροπές ανά 12 μήνες)</li> </ul>
Κορτικοεξαρθώμενο νεφρωσικό σύνδρομο	Υποτροπή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με στεροειδή ή εντός 15 ημερών από τη διακοπή
Νεφρωσικό σύνδρομο ανθεκτικό στα στεροειδή	Καμία ανταπόκριση σε πρεδνιζολόνη 60 mg/m <sup>2</sup> ανά ημέρα εντός 4 εβδομάδων ± μεθυλπρεδνιζολόνη σε δόσεις εφόδου σε παιδιά
Πολυανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ορίζεται ως απουσία μερικής ύφεσης μετά από 6 μήνες</li> <li>• Η απουσία πλήρους ύφεσης μετά από 2 χρόνια</li> <li>• Ως θεραπεία χορηγείται μεθυλπρεδνιζολόνη + από του στόματος πρεδνιζόνη για 6 μήνες + κυκλοσπορίνη και, σε ορισμένες περιπτώσεις ριτουξιμάμπη(μονοκλωνικά αντισώματα).</li> <li>• Χρησιμοποιούνται επίσης άλλα πρωτόκολλα</li> </ul>

Η κλασική δόση πρεδνιζόνης για την επίτευξη της ύφεσης κατά το πρώτο επεισόδιο νεφρωσικού συνδρόμου ορίζεται στα 60 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα ή 2 mg/kg την ημέρα. Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν μέγιστη δόση 60 mg/ημέρα, αν και προτείνεται η μέγιστη δόση 80 mg/ημέρα. Οι χαμηλότερες δόσεις κορτικοστεροειδών σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο παρενεργειών, ωστόσο αυτές οι δόσεις μπορεί να μην είναι το ίδιο αποτελεσματικές. Στα μικρότερα παιδιά η δοσολογία ορίζεται με βάση την επιφάνεια του σώματος, σε σύγκριση με τη στρατηγική δοσολογίας βάρους ανά κιλό. Υπάρχει περιορισμένη γνώση σχετικά με το εάν η δόση κορτικοστεροειδών

πρέπει να υπολογίζεται κατά βάρος ή κατά επιφάνεια σώματος. Για να αποφευχθεί η υπερβολική δόση κορτικοστεροειδών σε παιδιά με υπερφόρτωση υγρών, προτείνεται ο υπολογισμός της δόσης με βάση το εκτιμώμενο ξηρό βάρος (Trautmann et al., 2020).

Ως προτεινόμενη δοσολογία συστήνεται η χορήγηση των ημερήσιων δόσεων ανά 6 ή 8 ώρες, αν και μια ημερήσια εφάπαξ δόση είναι εξίσου επιτυχής. Τα τελευταία χρόνια έχει προταθεί η θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας (12 εβδομάδες), με βάση την παρατήρηση ότι η μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας χορήγηση πρεδνιζόνης, οδηγεί σε πιο μακροχρόνιες υφέσεις και σε λιγότερες εξάρσεις. Αν η πρωτεϊνουρία (2+ ή περισσότερο) συνεχίζει μετά από 4-6 εβδομάδες θεραπείας με πρεδνιζόνη, τότε το νεφρωσικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται ως ανθεκτικό στα στεροειδή και ενδείκνυται η διενέργεια βιοψίας για τον καθορισμό της αιτίας (Moorani et al., 2019).

Στα παιδιά με κορτικοεξαρτώμενο νεφρωσικό σύνδρομο χορηγούνται μια σειρά από άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες, με σκοπό τη μείωση των δευτερογενών παρενεργειών της παρατεταμένης χορήγησης πρεδνιζόνης. Οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι η λεβαμισόλη, οι αλκυλιωτικοί παράγοντες, οι αναστολείς της καλσινευρίνης, τα αντιπολλαπλασιαστικά και η ριτουξιμάμπη. Η αζαθειοπρίνη, η βινκριστίνη, η μιζοβιρίνη και το φουσιδικό οξύ έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί, αν και δεν συνιστώνται επί του παρόντος (Pravitsitthikul et al., 2013).

## **2.6.Συστάσεις για μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις**

Οι πρόσφατες οδηγίες συνιστούν την υποστήριξη της σωματικής δραστηριότητας και της υγιεινής διατροφής σε παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο και την προσαρμογή στην ικανότητα και το στάδιο της ΧΝΝ του ασθενούς. Ειδικότερα προτείνονται τα παρακάτω μέτρα (Trautmann et al., 2022):

- **Νάτριο (αλάτι):** Στην οξεία αντιμετώπιση, ο περιορισμός της πρόσληψης αλατιού και υγρών είναι υποχρεωτικός για τη βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων (οίδημα). Συνίσταται ένας αυστηρός διατροφικός περιορισμός της πρόσληψης νατρίου < 2 mEq/kg/ημέρα (< 35 mg/kg/ημέρα) για παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο. Ωστόσο, ένας τόσο ισχυρός περιορισμός του νατρίου φαίνεται να μην

είναι εφικτός στα παιδιά. Επομένως, αντί για ανώτατο όριο, συνιστάται η πρόσληψη αλατιού ανάλογα με τον βαθμό του οιδήματος (Trautmann et al., 2022).

- **Υγρά:** Δεν συνιστάται περιορισμός ρουτίνας υγρών σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο. Προτείνεται μια ισορροπημένη πρόσληψη υγρών, λαμβάνοντας υπόψη την παραγωγή ούρων, την κατάσταση του ενδαγγειακού όγκου και το νάτριο του ορού (η χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο ορού υποδηλώνει υπερφόρτωση υγρών). Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν τα αλμυρά τρόφιμα, καθώς αυξάνουν τη δίψα.
- **Διουρητικά:** Η θεραπεία του σοβαρού οιδήματος σε παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο μόνο με διουρητικά είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε παρουσία αυξημένου ενδαγγειακού όγκου, ενώ η επιθετική θεραπεία με διουρητικά ενέχει τον κίνδυνο υποογκαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και θρόμβωσης. Ως εκ τούτου, προτείνεται το ενδεχόμενο θεραπείας με διουρητικά σε ασθενείς με σοβαρό οίδημα, μόνο όταν η μείωση του ενδοαγγειακού όγκου έχει αποκλειστεί με βάση τους προαναφερθέντες κλινικούς δείκτες.
- **Πρόσληψη πρωτεΐνης:** Η υπολευκωματιναιμία σχετίζεται με αρκετές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης και του κινδύνου οξείας νεφρικής βλάβης. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η αυξημένη από του στόματος πρόσληψη πρωτεΐνης βελτιώνει τα επίπεδα λευκοματινής ορού ή την έκβαση του ασθενούς.
- **Άσκηση και δραστηριότητα:** Οι ασθενείς με νεφρωσικό έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και μειωμένη υγεία των οστών. Ως εκ τούτου, συνιστάται η τακτική σωματική δραστηριότητα και η υγιεινή διατροφή. Η διατροφή θα πρέπει να καθοδηγείται από την επαρκή κάλυψη των ενεργειακών αναγκών, αποφεύγοντας την υψηλή πρόσληψη αλατιού ή φωσφόρου και να προσαρμόζεται στην ηλικία ή το ύψος του παιδιού ή το στάδιο της ΧΝΝ. Προτιμάται η κατανάλωση σπιτικών γευμάτων, χρησιμοποιώντας φρέσκα υλικά, αντί για κονσέρβες, κατεψυγμένα ή συσκευασμένα γεύματα, δεδομένου ότι τα τελευταία έχει πολύ μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε αλάτι και ανόργανο φώσφορο που απορροφάται έως και 100% από το έντερο.

## **2.7. Επιπλοκές**

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τη νόσο περιλαμβάνουν ευπάθεια στις λοιμώξεις, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, υποθυρεοειδισμό, φλεβική θρομβοεμβολή, ανεπάρκεια βιταμίνης D και διαταραχές της ανάπτυξης, παχυσαρκία, υποσιτισμό, οξεία νεφρική νόσο και χρόνια νεφρική νόσο (Busuioc & Mircescu, 2022).

### **2.7.1.Καρδιαγγειακές Επιπλοκές**

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές του νεφρωσικού συνδρόμου περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης και θρομβοεμβολής, λόγω της απορρύθμισης του μεταβολισμού των λιπιδίων και της δυσλιπιδαιμίας. Οι επιπλοκές λόγω της αθηροσκλήρωσης αποτελούν κύρια αιτία θανάτου και αυξάνουν την ανάγκη για αιμοκάθαρση. Η μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών με νεφρωσικό σύνδρομο εξαρτάται από τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου της αθηροσκλήρωσης. Επομένως, υπάρχει ανάγκη έγκαιρης αξιολόγησης των επιπέδων λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών, ώστε να ξεκινήσει γρήγορα η κατάλληλη θεραπεία (Biswas et al., 2017).

Ενώ η δυσλιπιδαιμία είναι ένας καθιερωμένος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε ενήλικες με νεφρωσικό σύνδρομο, δεν είναι βέβαιο σε ποιο βαθμό προκύπτουν ανάλογοι κίνδυνοι για τα παιδιά. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης σε παιδιά με ανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο. Οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της δυσλιπιδαιμίας στα παιδιά απαιτούν αλλαγές στον τρόπο ζωής και φαρμακολογική θεραπεία. Ωστόσο υπάρχει έλλειψη δεδομένων, που να αποδεικνύουν το όφελος της αντιλιπιδαιμικής αγωγής στα παιδιά. Ουσιαστικά υπάρχουν σημαντικές ανησυχίες σχετικά με τη χρήση αυτών των φαρμάκων στα παιδιά, σε σχέση με το πεδίο των παρενεργειών και τις άγνωστες μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη νευρολογική ανάπτυξη και την εφηβεία (Hari et al., 2020).

### **2.7.2.Λοιμώξεις**

Οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο έχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Πριν από την εισαγωγή των κορτικοστεροειδών και των αντιβιοτικών, οι λοιμώξεις ήταν η πιο κοινή αιτία θανάτου, ιδιαίτερα στα νεφρωσικά παιδιά. Η παθογένεση της αυξημένης

συχνότητας λοιμώξεων συνδέεται με ελαττώματα στην κυτταρομεσολαβούμενη ανοσία και στην απώλεια των ανοσοσφαιρινών στα ούρα (Wei et al., 2012). Παρά τις σημαντικές θεραπευτικές βελτιώσεις, οι λοιμώξεις παραμένουν μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Στον παιδιατρικό πληθυσμό οι σημαντικότερες λοιμώξεις προκαλούνται από τον *Streptococcus pneumoniae* και ακολουθούν σε συχνότητα οι β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι, ο *Haemophilus spp* και τα Gram-αρνητικά βακτήρια (Busuioc & Mircescu, 2022).

Οι αμυντικοί μηχανισμοί μεταβάλλονται επίσης από τον υποσιτισμό, τους μηχανικούς παράγοντες όπως το οίδημα και τον ασκίτη και την ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Αυτές οι καταστάσεις μπορεί να συγκαλύψουν την τυπική κλινική εικόνα της λοίμωξης και να καθυστερήσουν την κατάλληλη παρέμβαση. Οι συχνές λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσουν σε επαναλαμβανόμενες υποτροπές και αποτυχία της θεραπείας, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει σημαντική νοσηρότητα. Στην κλινική πράξη, χρησιμοποιούνται ή συνιστώνται διάφορα προφυλακτικά σχήματα για τη μείωση του κινδύνου λοιμώξεων σε νεφρωτικούς ασθενείς. Αυτά περιλαμβάνουν τον εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου και την υποκατάσταση της ανοσοσφαιρίνης. Ωστόσο, τα δεδομένα που έχουν ληφθεί μέχρι στιγμής είναι ανεπαρκή για να συστήσουν μια τυποποιημένη προφυλακτική στρατηγική (KDIGO, 2021).

### **2.7.3.Μεταβολικές επιπλοκές**

Οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο παρουσιάζουν μιας σειρά από μεταβολικές διαταραχές, ως αποτέλεσμα της απώλειας των πρωτεϊνών από τα ούρα. Σημαντικές μεταβολικές διαταραχές είναι οι διαταραχές της πήξης, η ανοσοανεπάρκεια από απώλεια ανοσοσφαιρίνης και η αναιμία από ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης και τρανσφερίνης. Επιπλέον οι θυρεοειδικές ορμόνες απεκκρίνονται σε περίσσεια στα ούρα και οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί να εμφανίσουν υποθυρεοειδισμό. Οι ορμόνες του θυρεοειδούς έχουν εξέχοντα ρόλο στην ανάπτυξη, την καλή λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, την καρδιαγγειακή λειτουργία και την ομοιόσταση. Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός έχει συσχετιστεί με υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και καρδιαγγειακές νοσηρότητες. Το νεφρωσικό σύνδρομο εμφανίζεται συνήθως με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό κατά τη διάρκεια της πρωτεϊνουρίας (Singh et al., 2021).

#### **2.7.4.Επιπλοκές από τους νεφρούς**

Μία από τις σημαντικές και ανησυχητικές επιπλοκές του ιδιοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου είναι η οξεία νεφρική βλάβη. Η αιτιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο περιλαμβάνει την οξεία νεφρική σωληναριακή νέκρωση, την τοξικότητα λόγω φαρμάκων, όπως αναστολείς της καλσινευρίνης, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, σήψη, θρόμβωση νεφρικής φλέβας, περιτονίτιδα και διάμεση νεφρίτιδα (Rheault et al., 2014).

#### **2.7.5.Επιπλοκές της στοματικής υγείας**

Η διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου στο νεφρωσικό σύνδρομο συνδέεται με υπασβεστιαμία, μειωμένους μεταβολίτες της βιταμίνης D στον ορό, εξασθενημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου και αυξημένα επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης, που οδηγούν σε διαταραχές της δομής των οστών. Τα αναπτυξιακά ελαττώματα της αδαμαντίνης των δοντιών οφείλονται σε διαταραχή στην απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου και σε πτωχό μεταβολισμό της βιταμίνης D, που συμβαίνει κατά τη διάρκεια του σχηματισμού σμάλτου στα αναπτυσσόμενα δόντια. Η στοματική υγιεινή αποτελεί σημαντική ανησυχία στα παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο. Η διαταραχή του οδοντικού βιοφίλμ οδηγεί σε φλεγμονή του ουλικού ιστού και ανάπτυξη τερηδόνας και σε υπερπλασία των ούλων, που σχετίζεται με χρήση φαρμάκων και αυξημένο κίνδυνο καταστροφικών περιοδοντικών παθήσεων (Gupta et al., 2015).

#### **2.7.6.Θρομβοεμβολικές επιπλοκές**

Η σχετιζόμενη με το νεφρωσικό σύνδρομο υπερπηκτική, θρομβοφιλική κατάσταση θεωρείται ότι παράγεται από μια ανισορροπία μεταξύ αντιθρομβωτικών και προπηκτικών παραγόντων, που προκύπτει από το συνδυασμό απωλειών ούρων και αυξημένης ηπατικής σύνθεσης, που προκαλείται από τη διαταραχή της πειραματικής διήθησης. Συμβάλλουν επίσης η αλλοιωμένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η ελαττωματική ινωδόλυση. Επίσης, ο χαμηλός ενδαγγειακός όγκος μειώνει τη ροή του αίματος, ενώ η υπερλιπαιμία αυξάνει το ιξώδες του αίματος, ευνοώντας τη θρόμβωση (Busuioc & Mircescu, 2022a).

## 2.8.Πρόγνωση

Συνολικά, η πρόγνωση του νεφρωσικού συνδρόμου είναι εξαιρετική, με λιγότερες από το 5% των περιπτώσεων να εξελίσσονται σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η αντίσταση στα στεροειδή παραμένει ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για μελλοντική ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής νόσου. Αν και υπάρχουν σημαντικές παρενέργειες από τη χρόνια χρήση των στεροειδών και των φαρμάκων που συντηρούν τα στεροειδή, οι τρέχουσες θεραπείες είναι αρκετά επιτυχείς στην πρόκληση ύφεσης σε όλο το φάσμα της νόσου (Downie et al., 2017).

### **3.Η οξεία νεφρική βλάβη στα παιδιά**

Η οξεία νεφρική βλάβη περιγράφει ένα φαινόμενο που χαρακτηρίζεται από ταχεία μείωση της νεφρικής λειτουργίας, μειωμένη αποβολή των ούρων, διαταραχή των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας και διαταραχές της ομοιόστασης των υγρών (Sutherland et al., 2015).

Η οξεία νεφρική βλάβη συνδέεται πλέον σαφώς με φτωχότερα πρώιμα αποτελέσματα και με δυσμενείς επιπλοκές κατά τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο (Sutherland et al., 2013). Επιπλέον, έχει εδραιωθεί μια σύνδεση μεταξύ της οξείας νεφρικής βλάβης και των μακροχρόνιων επακόλουθων. Η επίμονη νεφρική νοσηρότητα και η χρόνια νεφρική δυσλειτουργία είναι ιδιαίτερα διαδεδομένες μεταξύ των επιζώντων με οξεία νεφρική βλάβη (Chawla et al., 2014; Mammen et al., 2012). Ειδικότερα, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα νεογνά, τα βρέφη, τα παιδιά και οι έφηβοι με οξεία νεφρική βλάβη, θα παραμείνουν στο νοσοκομείο για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους και θα εμφανίσουν υψηλότερη θνησιμότητα (Uber & Sutherland, 2020).

#### **3.1.Επιδημιολογικά δεδομένα**

Η οξεία νεφρική βλάβη είναι μια συχνή επιπλοκή, που επηρεάζει σχεδόν το ένα τρίτο των βαρέως πασχόντων παιδιών. Σε βρέφη και παιδιά που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, η συχνότητα εμφάνισης κυμαίνεται από 30% έως 50%. Επιπρόσθετα, είναι συχνή σε Παιδιατρικές Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), με επίπτωση από 10% έως 35%. Το ποσοστό είναι υψηλότερο σε παιδιά που υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό και υποστηρίζονται με ινóτροπα. Η οξεία νεφρική βλάβη είναι επίσης συχνή επιπλοκή σε νοσηλευόμενα παιδιά, που λαμβάνουν αμινογλυκοσίδες και άλλες νεφροτοξικές ουσίες κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο (Sethi et al., 2021).

Η συχνότητα εμφάνισης της οξείας νεφρικής βλάβης, που απαιτεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών είναι  $\leq 1\%$  και κυμαίνεται από  $<1$  έως 10% μετά από χειρουργική αποκατάσταση νεογνικής συγγενούς καρδιοπάθειας. Η θνησιμότητα σε νεογνά με οξεία νεφρική βλάβη εκτιμάται έως και



60%, με μικρές διακυμάνσεις σε σχέση με τον χρησιμοποιούμενο ορισμό της οξείας νεφρικής βλάβης (Nada et al., 2016).

Επιπλέον, η αιτιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης ποικίλλει ανάλογα με το γεωγραφικό περιβάλλον. Στον ανεπτυγμένο κόσμο, η αιτιολογία της νόσου αναφέρεται σε παράγοντες, όπως οι πρωτογενείς σπειραματικές διαταραχές, οι ενδονοσοκομειακές διαταραχές (φαρμακευτική νεφροτοξικότητα και νοσηλεία σε κρίσιμη κατάσταση), οι μεταμοσχεύσεις και η κακοήθειες. Στον αναπτυσσόμενο κόσμο, ειδικά στις αγροτικές περιοχές, οι αιτιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την αφυδάτωση, τη σήψη και το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (Macedo et al., 2018).

### **3.2.Στοιχεία νεογνικής φυσιολογίας**

Είναι γνωστό ότι η κρεατινίνη ορού ενός νεογνού κατά τη γέννηση είναι μια αντανάκλαση της μητρικής νεφρικής λειτουργίας και ανάλογα με την ηλικία της κύησης, μπορεί να χρειαστούν ημέρες ή εβδομάδες για να επιτευχθεί μια πραγματική σταθερή κατάσταση. Επιπλέον, τα νεογνά έχουν μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης ούρων, που μπορεί να καλύψει την έννοια της ολιγουρίας (Selewski et al., 2015). Η νεφρογένεση αρχίζει κατά την 5<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης και ολοκληρώνεται την 34<sup>η</sup> - 36<sup>η</sup> εβδομάδα, παρέχοντας στον ενήλικα ένα σύνολο από 200.000 έως 2,7 εκατομμύρια νεφρώνες (Bertram et al., 2011).

Επιπλέον καταγράφονται σημαντικές ιδιαιτερότητες στη νεογνική νεφρική ροή του αίματος. Σε σύγκριση με το 20% έως 25% της καρδιακής παροχής που προσλαμβάνεται από τον ενήλικο νεφρό, κατά τη γέννηση οι νεφροί λαμβάνουν 2,5% έως 4,0% της καρδιακής παροχής. Με τον καιρό αυτό αυξάνεται σε 6% στις 24 ώρες ζωής, 10% σε 1 εβδομάδα και 15% έως 18% στην ηλικία των 6 εβδομάδων (Saint-Faust et al., 2014).

Στην εμβρυϊκή και νεογνική περίοδο, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι κρίσιμο για τη φυσιολογική νεφρική ανάπτυξη και την αιματική ροή. Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί αγγειοσυστολή στο σύστημα των προσαγωγών και απαγωγών αρτηριδίων, με μεγαλύτερη επίδραση στα απαγωγά αρτηριόλια (Yosipiv & El-Dahr, 1998). Οι προσταγλανδίνες αντιπροσωπεύουν τα πιο σημαντικά αντιρυθμιστικά μόρια κατά τη νεογνική περίοδο και οδηγούν σε προσαγωγό αρτηριοδιαστολή. Ειδικά στα νεογνά που νοσηλεύονται σε νοσοκομειακές μονάδες, η σημασία καθενός από αυτά τα

συστήματα σχετίζεται με την έκθεση σε παράγοντες αναστολής και τελικά πρόκλησης οξείας νεφρικής βλάβης (Gleason, 1987).

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR- Glomerular Filtration Rate) αντιπροσωπεύει το πιο αναγνωρισμένο μέτρο της νεφρικής λειτουργίας. Στα βρέφη, ο GFR βελτιώνεται από 10 σε 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> κατά την πρώτη ημέρα της ζωής, σε 30 έως 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> έως τις 2 εβδομάδες ζωής. Σε πρόωρα βρέφη, ο GFR κατά τη γέννηση είναι ακόμη χαμηλότερος και αυξάνεται πιο αργά. Ο GFR βελτιώνεται σταθερά κατά τους πρώτους μήνες της ζωής, φτάνοντας στις τιμές των ενηλίκων στην ηλικία των 2 ετών (Abitbol et al., 2014).

### **3.3.Ορισμός της οξείας νεφρικής βλάβης στα παιδιά**

Τα κλασσικά χαρακτηριστικά της οξείας νεφρικής βλάβης περιλαμβάνουν την αιφνίδια μείωση της νεφρικής λειτουργίας, με αποτέλεσμα διαταραχές στην ισορροπία των υγρών, των ηλεκτρολυτών και των αποβαλλομένων προϊόντων (Jetton & Askenazi, 2014).

Επί του παρόντος, η διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης ορίζεται από την αύξηση της κρεατινίνης ορού (SCr) ή τη μείωση της παραγωγή των ούρων. Δυστυχώς, η SCr είναι ένας υποβέλτιστος δείκτης της νεφρικής λειτουργίας. Ως αποτέλεσμα, περιγράφεται σημαντική καθυστέρηση στην άνοδο της SCr μετά από προσβολή (48–72 ώρες) και σαν συνέπεια είναι η σημαντική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, πριν την αναγνώριση της επηρεασμένης SCr. Ειδικά, στο νεογνικό πληθυσμό, η SCr παρουσιάζει κάποιες μοναδικές προκλήσεις, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας της κρεατινίνης της μητέρας, του διαφόρου βαθμού επαναρρόφησης της κρεατινίνης στα εγγύς σωληνάκια, συνολικά χαμηλότερες τιμές GFR και διαφορές στην ωρίμανση των νεφρών (Selewski et al., 2015).

Πριν από το 2008, η οξεία νεφρική βλάβη στο νεογνικό πληθυσμού οριζόταν αυθαίρετα με το όριο της τιμής της SCr  $\geq 1,5$  mg/dL. Το 2007, σε μια προσπάθεια ενός εξειδικευμένου ορισμού για παιδιά, αναπτύχθηκε το pediatric RIFLE (pRIFLE- pediatric Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease), μια παιδιατρική τροποποίηση των κριτηρίων RIFLE για ενήλικες. Αντί για αλλαγές στις συγκεντρώσεις της κρεατινίνης ορού, το pRIFLE χρησιμοποιεί αλλαγές στην

εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (eCCI-Creatinine Clearance Index), η οποία χρησιμοποιεί το μέγεθος του ασθενούς στον υπολογισμό. Το σκεπτικό είναι ότι η σωματική ανάπτυξη οδηγεί σε αυξημένη μυϊκή μάζα και επακόλουθες φυσιολογικές αυξήσεις στις φυσιολογικές συγκεντρώσεις κρεατινίνης ορού. Το σύστημα ταξινόμησης pRIFLE μπορεί να διαγνώσει μεγαλύτερο αριθμό ήπιων περιπτώσεων με οξεία νεφρική βλάβη, που συνήθως παραλείπονται από τα άλλα δύο συστήματα, αλλά απαιτεί το ύψος του ασθενούς και την αρχική τιμή SCr, που μπορεί να μην είναι άμεσα διαθέσιμα (Goldstein, 2018).

Πέντε χρόνια αργότερα, το 2012, η Ομάδα Εργασίας για τη βελτίωση της νεφρικής νόσου (KDIGO-Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ανέπτυξε τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια και κριτήρια σταδιοποίησης της οξείας νεφρικής βλάβης (KDIGO, 2012).

Αυτός ο ορισμός προσδιορίζει την οξεία νεφρική βλάβη με βάση τις αλλαγές στην κρεατινίνη ορού από την αρχική τιμή ή την παραγωγή ούρων. Η βασική κρεατινίνη ορίζεται ως η χαμηλότερη τιμή κρεατινίνης ορού τους προηγούμενους 3 μήνες και υπολογίζοντας τον βασικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), χρησιμοποιώντας την αρχική εξίσωση Schwartz. Όπου δεν υπάρχουν διαθέσιμες προηγούμενες μετρήσεις κρεατινίνης ορού, συνιστάται η χρήση μιας υποτιθέμενης βασικής γραμμής 120 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (Alge & Arthur, 2015).

<b>Πίνακας 4.Ορισμοί παιδιατρικής οξείας νεφρικής βλάβης (Sethi et al., 2021).</b>			
	Σταδιο-ποίηση	Τιμές Κρεατινίνης	Παραγωγή ούρων
pRIFLE	1	eGFR μειωμένη κατά $\geq 25\%$	0.5 mL/kg/hr για 8 ώρες
	2	eGFR μειωμένη κατά $\geq 50\%$	0.5 mL/kg/hr για 16 ώρες
	3	eGFR μειωμένη κατά $\geq 75\%$ (ή $< 35$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.3 mL/kg/hr για 24 ώρες ή ανουρία για 12 ώρες
AKIN	1	Αύξηση της κρεατινίνης κατά $\geq 50\%$ ή απόλυτη αύξηση της κρεατινίνης κατά 0,3 mg/dL σε διάστημα 48 ωρών	

	2	Αύξηση της κρεατινίνης κατά $\geq 100\%$	
	3	Αύξηση της κρεατινίνης κατά $\geq 200\%$	
KDIGO	1	Αύξηση της κρεατινίνης κατά $\geq 0,3$ mg/dL εντός 48 ωρών ή αύξηση της κρεατινίνης κατά $\geq 50\%$ εντός 7 ημερών	$>0,5$ και $\leq 1$ mL/kg/ώρα
	2	Αύξηση της κρεατινίνης κατά $\geq 100\%$	$>0,3$ και $\leq 0,5$ mL/kg/ώρα
	3	Αύξηση της κρεατινίνης κατά $\geq 200\%$ ή κατά $\geq 4$ mg/dL ή έναρξη αιμοκάθαρσης ή eGFR $<35$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	$\leq 0,3$ mL/kg/ώρα

### 3.4. Παράγοντες κινδύνου

Όπως περιγράφεται λεπτομερώς σε πολλές ανασκοπήσεις, η αιτιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης στα νεογνά και στα παιδιά είναι συχνά πολυπαραγοντική, συμπεριλαμβανομένων καταστάσεων που οδηγούν σε μείωση του ενδαγγειακού όγκου (π.χ. υποογκαιμία ή σήψη), ισχαιμία ή πολυοργανική ανεπάρκεια. Τα νεογνά έχουν επιπλέον μοναδικές καταστάσεις που προδιαθέτουν και προκαλούν οξεία νεφρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων των προγεννητικών/περιγεννητικών συμβάντων (λήψη φαρμάκων από τη μητέρα, φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, προωρότητα, απώλεια αίματος από τον πλακούντα κατά τη γέννηση και περιγεννητική ασφυξία με νεφρική ισχαιμία) και μεταγεννητικά συμβάντα (ευαισθησία σε λοιμώξεις, υπερβολικές δερματικές απώλειες ύδατος και θρόμβωση των νεφρικών αγγείων, που σχετίζεται με τον ομφαλικό καθετήρα) (Selewski et al., 2015).

Τα παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια αντιπροσωπεύουν έναν από τους πιο εκτενώς μελετημένους παιδιατρικούς πληθυσμούς που διατρέχουν κίνδυνο για οξεία νεφρική βλάβη. Η συχνότητα εμφάνισης σε αυτόν τον πληθυσμό είναι υψηλή και κυμαίνεται από 30 έως 52%, με τα νεογνά να αντιπροσωπεύουν τον πιο ευάλωτο υποπληθυσμό, με επίπτωση που πλησιάζει το 60% (Esch et al., 2015). Η μετεγχειρητική οξεία νεφρική

βλάβη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας, με αυξημένη διάρκεια παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας και με ανάγκη για ινóτροπη υποστήριξη. Σε αυτόν τον πληθυσμό έχουν εντοπιστεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου, όπως ο παρατεταμένος χρόνος καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, η πολυπλοκότητα της χειρουργικής αποκατάστασης, ο βαθμός υποθερμίας, η κυκλοφορική ανακοπή και τα μετεγχειρητικά σύνδρομα χαμηλής καρδιακής παροχής (Morgan et al., 2013).

Η έκθεση σε νεφροτοξικά φάρμακα αντιπροσωπεύει έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης στα βρέφη και στα παιδιά. Οι αμινογλυκοσίδες αντιπροσωπεύουν την ομάδα με δυνητική νεφροτοξικότητα, με ευρεία χρήση στα νοσοκομεία. Ενδεικτικά περιγράφεται 20% επίπτωση της οξείας νεφρικής νόσου σε παιδιά με  $\geq 5$  ημέρες έκθεσης σε αμινογλυκοσίδες (Zappitelli et al., 2011).

### **3.5.Βιοδείκτες**

Η κρεατινίνη ορού (SCr) είναι ένας έμμεσος και αναξιόπιστος δείκτης του βασικού ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), καθώς μπορεί να επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως το ισοζύγιο υγρών, η μυϊκή μάζα και τα φάρμακα. Επιπλέον, οι αλλαγές στην SCr υστερούν σε σχέση με τις αλλαγές στο GFR, οι οποίες μπορεί να διαρκέσουν ακόμη και αρκετές ημέρες. Σε οξείες καταστάσεις, εκτιμάται ότι η SCr αυξάνεται μετά από μια μείωση  $>50\%$  του GFR. Δεδομένων των εγγενών δυσκολιών, έχουν αξιολογηθεί εναλλακτικοί βιοδείκτες εκτίμησης της νεφρικής λειτουργικότητας και διάγνωσης της οξείας νεφρικής βλάβης (Gorelik et al., 2022).

Η εκτίμηση των επίπεδων της κυστατίνης C στα παιδιά, ως ενδογενούς δείκτη εκτίμησης της νεφρικής βλάβης είναι καλά τεκμηριωμένη. Η κυστατίνη C είναι μια πρωτεΐνη που λειτουργεί ως αναστολέας της πρωτεάσης κυστεΐνης, η οποία παράγεται από όλα τα εμπύρηννα κύτταρα του σώματος με σταθερό ρυθμό, φιλτράρεται ελεύθερα από το σπείραμα και καταβολίζεται από τα εγγύς σωληνάρια. Τα πλασματοκύτταρα δεν επηρεάζονται από το φύλο, την ηλικία, τη διατροφή ή τη μυϊκή μάζα και είναι πανομοιότυπα σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 12 μηνών (Schwartz & Work, 2009). Επιπλέον, υπάρχουν πλέον δεδομένα που δείχνουν ότι μπορεί να

χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός βιοδείκτης της οξείας νεφρικής βλάβης, ειδικά για τα παιδιά (Park et al.,2013).

Σε μια άλλη προσέγγιση, οι γονιδιωματικές και πρωτεομικές τεχνολογίες έχουν αποκαλύψει νέους βιοδείκτες που εμφανίζονται στα ούρα ή στο πλάσμα πολύ πριν ανιχνευθούν αλλαγές στην SCr. Ο πιο ευρέως μελετημένος και επικυρωμένος πρώιμος βιοδείκτης στα παιδιά είναι η λιποκαλίνη (NGAL-Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin). Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με την εκτίμηση της NGAL έχουν γίνει σε παιδιά μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, αποδεικνύοντας την προγνωστική αξία της στη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης (Parikh et al., 2011).

Πρόσφατα κλινικά δεδομένα σε παιδιά και ενήλικες υποστηρίζουν τη χρησιμότητα και την υπεροχή ενός νέου τεστ βιοδεικτών, το οποίο ανιχνεύει τον ιστικό αναστολέα της μεταλλοπρωτεϊνάσης 2 (TIMP2- Tissue Inhibitor Of Metalloproteinases 2) και τη δεσμευτική πρωτεΐνη 7 του αυξητικού παράγοντα που ομοιάζει με ινσουλίνη (IGFBP7- Insulin Like Growth Factor Binding Protein 7). Ωστόσο, οι αυξήσεις TIMP2/IGFBP7 των ούρων που προκαλούνται από την οξεία νεφρική βλάβη πιθανώς μεταβάλλονται από την αυξημένη διήθηση, τη μειωμένη επαναρρόφηση των σωληναρίων και τη διαρροή των ούρων από τα εγγύς σωληνάκια (Gist et al., 2018).

### **3.6.Αντιμετώπιση της οξείας νεφρικής βλάβης στα παιδιά**

Η υποστηρικτική φροντίδα παραμένει ο βασικός άξονας της θεραπείας. Στη φαρμακευτική διαχείριση της οξείας νεφρικής βλάβης, η φουροσεμίδα είναι ένας από τους πιο εκτενώς χρησιμοποιούμενους παράγοντες. Η φουροσεμίδα μπορεί να αυξήσει την παραγωγή ούρων σε ορισμένους ασθενείς, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει την ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης ή βελτιώνει την πορεία της (KDIGO, 2012).

Η ντοπαμίνη, μια ενδογενής κατεχολαμίνη, έχει δοκιμαστεί για την πρόληψη και τη θεραπεία της οξείας νεφρικής βλάβης. Η ντοπαμίνη είναι σημαντική στη ρύθμιση της ισορροπίας του ύδατος και των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης. Αυτό επιτυγχάνεται, εν μέρει, με τη ρύθμιση της έκκρισης/απελευθέρωσης ορμονών και χυμικών παραγόντων, που επηρεάζουν την ισορροπία του ύδατος και των ηλεκτρολυτών και λόγω των αγγειοδιασταλτικών της επιδράσεων στα νεφρικά αγγεία. Ωστόσο η ντοπαμίνη δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι ευεργετική για την πρόληψη ή τη

θεραπεία της οξείας νεφρικής βλάβης σε αρκετές ελεγχόμενες δοκιμές (Armando et al., 2011). Η φενολδοπάμη είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων ντοπαμίνης τύπου 1, που διαστέλλει κατά προτίμηση τα νεφρικά αγγεία. Η φενολδοπάμη έχει δείξει κάποιο μέτριο όφελος σε σχετικές δοκιμές (Jetton et al., 2016).

Πρόσφατα, η θεοφυλλίνη/αμινοφυλλίνη και η ρασμπουρικάση έχουν δοκιμαστεί για να αποτρέψουν την ανάπτυξη ή την εξέλιξη της οξείας νεφρικής βλάβης σε επιλεγμένους πληθυσμούς ασθενών. Η θεοφυλλίνη και η αμινοφυλλίνη δρουν αναστέλλοντας την επαγόμενη από την αδενοσίνη αγγειοσυστολή. Η χορήγηση αμινοφυλλίνης σε παιδιά με οξεία νεφρική βλάβη μειώνει τα επίπεδα κρεατινίνης ορού χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ή επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης της οξείας νεφρικής βλάβης, στην παραγωγή ούρων ή στη θνησιμότητα (Alsaadoun et al., 2020).

Η ρασμπουρικάση είναι μια ανασυνδυασμένη ουρική οξειδάση που καταλύει τη μετατροπή του ουρικού οξέος σε αλλαντοΐνη. Αυτό το φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για τη θεραπεία της υπερουριχαιμίας και επομένως βοηθά στην πρόληψη της οξείας νεφρικής βλάβης. Αρκετές πρόσφατες αναφορές περιστατικών έχουν δείξει επιτυχή χρήση της ρασμπουρικάσης στη θεραπεία της οξείας νεφρικής βλάβης που σχετίζεται με σοβαρή υπερουριχαιμία σε νεογνά και σε παιδιατρικούς ασθενείς με αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και ραβδομυόλυση (Dinnel et al., 2015).

Η ανάγκη της εφαρμογής μεθόδων νεφρικής υποκατάστασης, ειδικά για νεογνήτα και μικρά βρέφη με βάρος από 1,5 έως 10 kg οδήγησε στην ανάπτυξη ειδικών συστημάτων. Αυτά τα συστήματα συνδυάζουν φιλικά υλικά, ειδικό λογισμικό και κυκλώματα μιας χρήσης, που έχουν σχεδιαστεί ειδικά για νεογνήτα και μικρά βρέφη, με μειωμένο όγκο πλήρωσης (27 mL συμπεριλαμβανομένου του φίλτρου). Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε νεογνό το 2013 και έχει εφαρμογή σε περιπτώσεις όπου η συμβατική κάθαρση είναι ανεπαρκής, λόγω περιορισμένης παροχής αίματος όπως σε υπερκαταβολικές καταστάσεις, όπου υπάρχει ανάγκη για αυξημένη αποτελεσματικότητα αιμοκάθαρσης (Ronco et al., 2014).

Μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση στον τομέα της νεφρικής υποκατάστασης, βασίζεται στην κίνηση μιας σύριγγας, που αφαιρεί επανειλημμένα δείγματα 5 έως 12,5 mL αίματος από μια κεντρική φλεβική γραμμή ενός αυλού, τα προωθεί στο φίλτρο

αιμοκάθαρσης και στη συνέχεια τα επιστρέφει πίσω στο βρέφος. Με ρυθμό ροής αίματος 20 mL/min, επεξεργάζεται 5 mL αίματος κάθε λεπτό (Coulthard et al., 2014).

Σε μια πρόσφατη μεθοδολογία, έχει προσαρμοστεί ένα ειδικό κύκλωμα, για να παρέχει υγρό αντικατάστασης προφίλτρου στην συνεχή φλεβική αιμοδιήθηση (CVVH). Το φίλτρο είναι 0,12 m<sup>2</sup> και αποτελείται από μεμβράνη πολυσουλφόνης. Μπορούν να επιτευχθούν ρυθμοί υπερδιήθησης έως και 500 mL/ώρα. Αυτή η μεθοδολογία εφαρμόστηκε με ελάχιστες επιπλοκές, ιδιαίτερα σε βαρέως πάσχοντα νεογνά (Menon et al., 2019).



## 4.Η χρόνια νεφρική νόσος στα παιδιά

Ενώ η μελέτη της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) στον ενήλικο πληθυσμό έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης επιδημιολογικής έρευνας, τα διαθέσιμα στοιχεία για τη νόσο στα παιδιά είναι περιορισμένα. Παρά την τεχνική και την επιστημονική πρόοδο που συνόδευσε τη διαχείριση της παιδιατρικής XNN τα τελευταία 30 χρόνια, ορισμένα παιδιά προχωρούν στο στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου και υποχρεωτικά εντάσσονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Harambat et al., 2021).

Η νεφρική νόσος τελικού σταδίου έχει δυνητικά καταστροφικές συνέπειες στα παιδιά. Ευθύνεται κυρίως για σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα, αλλά και για συγκεκριμένα παιδιατρικά προβλήματα όπως η διαταραχή της ανάπτυξης και η καθυστερημένη ψυχοκοινωνική-εκπαιδευτική ανάπτυξη, επηρεάζοντας έντονα την ευημερία και την ποιότητα ζωής των παιδιατρικών ασθενών. Επιπλέον, έχει υψηλότερο επιπολασμό και δυσανάλογη επίπτωση σε παιδιά από μειονοτικές ομάδες και χαμηλότερης κοινωνικοοικονομικής κατάστασης. Η παιδιατρική XNN μπορεί να είναι ασυμπτωματική έως ότου εξελιχθεί σε προχωρημένα στάδια, οδηγώντας σε υποεκτίμηση της επίπτωσης και του επιπολασμού. Η καθυστερημένη διάγνωση της XNN μπορεί να οδηγήσει σε μη αποτρέψιμη νοσηρότητα και αυξημένο κόστος για την υγειονομική περίθαλψη (Beng-Ongey et al., 2022).

Πράγματι, η παιδιατρική XNN, ενώ μοιράζεται τους βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με τον ενήλικο πληθυσμό, θα μπορούσε κατά κάποιο τρόπο να θεωρηθεί ως αυτόνομη νοσολογική οντότητα. Η XNN στα παιδιά παρουσιάζει κλινικά χαρακτηριστικά που είναι ειδικά και εντελώς ιδιόμορφα για την παιδιατρική ηλικία. Επιπλέον, ορισμένα από τα τυπικά χαρακτηριστικά της παιδιατρικής XNN, όπως η αιτιολογία ή οι καρδιαγγειακές επιπλοκές, αντιπροσωπεύουν μεταβλητές, που επηρεάζουν την υγεία του ασθενούς κατά την παιδική ηλικία, αλλά έχουν επίσης αντίκτυπο στη ζωή του μετέπειτα ενήλικα. Επιπλέον, η XNN επηρεάζει το παιδί, αλλά και την οικογένεια, συμπεριλαμβανομένων όλων των πτυχών της ζωής των γονέων, όπως το επάγγελμά τους, την ψυχολογική και κοινωνική υγεία, τη σωματική και τη συναισθηματική υγεία και τις οικογενειακές και κοινωνικές σχέσεις (Khorsandi et al., 2020).

## 4.1. Ιστορικά στοιχεία

Η ΧΝΝ σε παιδιά περιγράφηκε στη βιβλιογραφία από τα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα. Το 1897 στο Lancet, ο Dr. L. Guthrie ανέφερε για τη «Χρόνια Διάμεση Νεφρίτιδα στην παιδική ηλικία». Αυτή η αναφορά, όπως και άλλες πρώιμες περιγραφές της ΧΝΝ περιέγραψαν μια σειρά από ιδιαίτερα χαρακτηριστικά σε αυτά τα παιδιά, όπως ωχρότητα (λόγω της αναιμίας), αναπτυξιακή ανεπάρκεια, ραχίτιδα, διαταραχές της όρεξης, και επακόλουθα υπέρταση και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Στα τελευταία στάδια, τα παιδιά αυτά εμφάνιζαν οίδημα, επιληπτικές κρίσεις, τετανία και τελικά θάνατο από ουραιμία ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Από τις πρώτες αναφορές, οι κλινικοί ιατροί παρατήρησαν διαφορές μεταξύ της ΧΝΝ στα παιδιά και στους ενήλικες. Στα παιδιά περιγράφεται πολουρία, με χαμηλό ειδικό βάρος ούρων, ενώ στους ενήλικες παρατηρείται η χαμηλή παραγωγή ούρων (Furth et al., 2015).

## 4.2. Ορισμός

Η πρώτη προσπάθεια ορισμού και ταξινόμησης της ΧΝΝ επιχειρήθηκε το 2002, από το National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI), η οποία ήταν εφαρμόσιμη στα παιδιά (Hogg et al., 2003). Πριν από την εισαγωγή αυτής της ταξινόμησης, το ItalKid Project, μια μελέτη βασισμένη στον πληθυσμό της Ιταλίας επιχείρησε να ορίσει τη ΧΝΝ στα παιδιά με βάση το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) κάτω από 75 ml/min /1,73 m<sup>2</sup> (Ardissino et al., 2003).

Το σύστημα ταξινόμησης K/DOQI προσδιορίζει πέντε στάδια ΧΝΝ με βάση το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης. Η ΧΝΝ ορίζεται πλέον από την παρουσία νεφρικής βλάβης (οποιαδήποτε δομική ή λειτουργική ανωμαλία που περιλαμβάνει παθολογικά, εργαστηριακά ή απεικονιστικά ευρήματα) για  $\geq 3$  μήνες ή GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> για  $\geq 3$  μήνες. Η νέα ταξινόμηση υιοθετήθηκε ευρέως μετά την εισαγωγή της. Ωστόσο, οι περιορισμοί και οι πιθανές τροποποιήσεις της αποτέλεσαν αντικείμενο εκτενούς συζήτησης (Eckardt et al., 2009).

Στα παιδιά, οι επί του παρόντος διαθέσιμες μέθοδοι εκτίμησης του GFR εξελίσσονται, αλλά η σωστή αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας με εκτιμώμενους τύπους GFR παραμένει πρόκληση, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια της νεφρικής βλάβης. Για παράδειγμα, η ταξινόμηση K/DOQI δεν ισχύει για παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών,

καθώς η GFR αυξάνεται από τη γέννηση και φτάνει σε φυσιολογικές τιμές για ενήλικες έως την ηλικία των 2 ετών. Επιπλέον, τα παιδιά που γεννιούνται με μείζονες δομικές ανωμαλίες και θεωρείται ότι πάσχουν από ΧΝΝ, θα αναμένουν 3 μήνες για μια τέτοια διάγνωση (Schwartz et al., 2009).

<b>Πίνακας 5. Τα στάδια ΧΝΝ στα παιδιά (Whyte &amp; Fine, 2008).</b>	
Στάδιο 1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή αυξημένο GFR (>90 mL/min ανά 1,73 m <sup>2</sup> )
Στάδιο 2	Ήπια μείωση του GFR (60 έως 89 mL/min ανά 1,73 m <sup>2</sup> )
Στάδιο 3	Μέτρια μείωση του GFR (30 έως 59 mL/min ανά 1,73 m <sup>2</sup> )
Στάδιο 4	Σοβαρή μείωση του GFR (15 έως 29 mL/min ανά 1,73 m <sup>2</sup> )
Στάδιο 5	Νεφρική ανεπάρκεια (GFR <15 mL/min ανά 1,73 m <sup>2</sup> ή αιμοκάθαρση)
Πρώιμη ΧΝΝ	Στάδια 1 και 2
Προχωρημένη ΧΝΝ/νεφρική νόσος τελικού σταδίου	Στάδια 3, 4 και 5

### **4.3. Επιδημιολογία ΧΝΝ στα παιδιά**

Σύμφωνα με τον ορισμός του KDIGO, η ΧΝΝ αναγνωρίζεται από την παρουσία νεφρικής βλάβης, είτε δομικής είτε λειτουργικής, είτε με μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) κάτω από 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος για περισσότερους από 3 μήνες. Επιπλέον, τα επιδημιολογικά δεδομένα για τη ΧΝΝ μπορεί να υποτιμούν την πραγματική επίπτωση και τον επιπολασμό της, καθώς η ΧΝΝ στα πρώτα στάδια είναι συχνά κλινικά ασυμπτωματική (KDIGO, 2013).

Παρά τους επιδημιολογικούς περιορισμούς, η επίπτωση της ΧΝΝ στον παιδιατρικό πληθυσμό, για την περιοχή της Ευρώπης εκτιμάται σε 11-12/εκατομμύριο πληθυσμού που σχετίζεται με την ηλικία ( pmarp - per million age-related population) για τα στάδια 3-5, ενώ ο επιπολασμός εκτιμάται σε ~55-60/ εκατομμύριο πληθυσμού που σχετίζεται με την ηλικία (Harambat et al., 2012).

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΧΝΝ καταγράφεται υψηλότερη στους άρρενες, λόγω της υψηλότερης συχνότητας συγγενών ανωμαλιών των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος στον ανδρικό πληθυσμό. Τέλος, η φυλή είναι ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει ειδικά την επιδημιολογία της ΧΝΝ. Συγκεκριμένα, στη Βόρεια Αμερική, η συχνότητα εμφάνισης ΧΝΝ είναι 2-3 φορές υψηλότερη στα παιδιά Αφροαμερικανών σε σύγκριση με τα παιδιά της Καυκάσιας φυλής, ανεξαρτήτως φύλου, ενώ στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, ο κίνδυνος νεφρικής νόσου τελικού σταδίου είναι υψηλότερη στα παιδιά των ιθαγενών της Αυστραλίας (Αβορίγινες και Μαορί) σε σχέση με τον υπόλοιπο παιδιατρικό πληθυσμό (Becherucci et al., 2016).

Τα παιδιά με ΧΝΝ διατρέχουν κίνδυνο αυξημένης νοσηρότητας, θνησιμότητας και μειωμένης ποιότητας ζωής και ένα σημαντικό ποσοστό των παιδιών με ΧΝΝ θα αναπτύξει νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου μέχρι την ηλικία των 20 ετών. Η αναμενόμενη υπολειπόμενη διάρκεια ζωής για ένα παιδί με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση, εκτιμάται ότι είναι περίπου 18 χρόνια. Τα παιδιά που χρειάζονται αιμοκάθαρση εμφανίζουν ποσοστά θνησιμότητας 30 έως 150 φορές υψηλότερα από τον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό. Τα στοιχεία αυτά υποδεικνύουν ότι η έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση της ΧΝΝ είναι ζωτικής σημασίας για την καθυστέρηση ή ακόμα και την πρόληψη της εξέλιξης σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (Wong et al., 2012).

#### **4.4.Αιτιολογία της χρόνιας νεφρικής νόσου στα παιδιά**

Στους ενήλικες, οι κύριες αιτίες της ΧΝΝ είναι ο διαβήτης και η υπέρταση. Οι αιτιολογίες που ευθύνονται για τη ΧΝΝ στα παιδιά είναι πολύ διαφορετικές. Η πρωτοπαθής νεφρική νόσος είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την εξέλιξη της ΧΝΝ στα παιδιά (Harambat, et al., 2021).

Οι πιο συχνοί αιτιολογικοί παράγοντες της ΧΝΝ στα παιδιά αντιπροσωπεύονται από τις συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος. Αυτές οι αιτίες αντιπροσωπεύουν το 50 -60% των περιπτώσεων ΧΝΝ και οι κληρονομικές νεφροπάθειες το 10% (Harambat et al., 2012). Λιγότερο συχνά, η ΧΝΝ στα παιδιά προκαλείται από θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (ιδιαίτερα άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο), από νεφρολιθίαση/νεφροασβεστίωση, από τον όγκο του Wilms και από λοιμώδη αίτια (Vivante & Hildebrandt, 2016).

Οι σπειραματονεφρίτιδες αντιπροσωπεύουν το 15% των περιπτώσεων των παιδιών, που αναπτύσσουν ΧΝΝ. Η σπειραματονεφρίτιδα στα παιδιά είναι αποτέλεσμα διαφόρων διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων γενετικών και αυτοάνοσων νοσημάτων. Αυτή τη διαταραχή προκαλεί φλεγμονή και βλάβη στο νεφρικό σπείραμα, στις διηθητικές μονάδες του νεφρού, με αποτέλεσμα τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας (Han Ahn et al., 2021). Η κατανομή των αιτιών διαφέρει ανάλογα με την ηλικία. Τα σχετικά δεδομένα δείχνουν ότι τα κύρια αίτια της παιδιατρικής ΧΝΝ διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των παιδιατρικών ηλικιακών ομάδων. Ενδεικτικά, η χρόνια σπειραματονεφρίτιδα είναι διαδεδομένη στην ηλικιακή ομάδα άνω των 12 ετών (Becherucci et al., 2014).

Σε ένα άλλο πεδίο, τα βρέφη με χαμηλό βάρος γέννησης και η προωρότητα σχετίζονται με μειωμένο αριθμό νεφρώνων. Στα μεγαλύτερα παιδιά η παιδική παχυσαρκία αναδεικνύεται ως σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας για την εκδήλωση ΧΝΝ (Becherucci et al., 2016). Η μελέτη CKiD ανέφερε ότι ένα μη φυσιολογικό ιστορικό γέννησης, συμπεριλαμβανομένου του χαμηλού βάρους τοκετού, η μικρή ηλικία κύησης και η προωρότητα, είναι πιο συχνή σε παιδιά με ΧΝΝ (Greenbaum et al., 2011).

Τέλος, η αναιμία, η οποία ορίζεται ως το επίπεδο αιμοσφαιρίνης μικρότερο από το 5<sup>ο</sup> εκατοστημόριο χρησιμοποιώντας κανονιστικές τιμές, ειδικές για την ηλικία και το φύλο, έχει επίσης αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της ΧΝΝ σε άτομα με μη σπειραματική νόσο. Ο μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος, αλλά η αναιμία μπορεί να χρησιμεύσει ως δείκτης για την υποξία των ιστών, συμβάλλοντας δυνητικά σε προϋπάρχουσα βλάβη του νεφρικού ιστού. Η αναιμία είναι ένας δυνητικά τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της ΧΝΝ (Warady et al., 2015).

#### 4.5.Βιοδείκτες νεφρικής λειτουργίας XNN

Η ταξινόμηση και η σταδιοποίηση της XNN με τη χρήση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης αποτελεί την συνισταμένη επιλογή. Έτσι ρυθμός σπειραματικής διήθησης παραμένει ο πιο σημαντικός δείκτης της νεφρικής λειτουργίας, αλλά δεν μπορεί να μετρηθεί εύκολα στα περισσότερα κλινικά και ερευνητικά περιβάλλοντα.

Για να παρακαμφθεί αυτή η πρόκληση, ο εκτιμώμενος GFR (eGFR) συνήθως λαμβάνεται χρησιμοποιώντας εξισώσεις πρόβλεψης, που βασίζονται σε ενδογενείς βιοδείκτες ορού όπως η κρεατινίνη ή η κυστατίνη C, σε συνδυασμό με δημογραφικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και η φυλή. Για την εκτίμηση της eGFR, η ακρίβεια των εξισώσεων που βασίζονται στην κρεατινίνη ορού θεωρείται ανακριβής. Η κρεατινίνη ορού παρουσιάζει διακυμάνσεις στην παραγωγή της, εξαιτίας μιας σειράς παραγόντων όπως η μυϊκή μάζα, η σωληναριακή έκκρισή της και η διαιτητική πρόσληψη, καθώς και η μεταβλητότητα της μέτρησής της (Uwaezuoke et al., 2018). Στον αντίποδα, οι εξισώσεις για την εκτίμηση της eGFR, που βασίζονται στην κυστατίνη C φαίνονται πιο αξιόπιστες, επειδή αυτός ο βιοδείκτης δεν επηρεάζεται από τη μυϊκή μάζα και παρέχει καλύτερη αναπαράσταση του GFR. Επιπλέον παρουσιάζει πιο σταθερό ρυθμό παραγωγής σε σύγκριση με την κρεατινίνη (Shlipak et al., 2013).

Με τα χρόνια, οι εξισώσεις για την εκτίμηση του eGFR έχουν εξελιχθεί. Αρκετές μελέτες έχουν συγκρίνει την ακρίβεια αυτών των εξισώσεων. Τα δεδομένα από αυτές τις αναφορές δείχνουν ότι η εξίσωση CKD-EPI είναι πιο αξιόπιστη από τις άλλες εξισώσεις στην εκτίμηση του GFR, με αποτέλεσμα λιγότερες ψευδώς θετικές διαγνώσεις XNN. Επιπλέον, η εξίσωση CKD-EPI σχετίζεται με μια πιο ακριβή πρόβλεψη κινδύνου για τα αποτελέσματα και την πρόγνωση. Έτσι, η κατευθυντήρια γραμμή κλινικής πρακτικής KDIGO για την αξιολόγηση και τη διαχείριση της XNN, συνιστά τη διάγνωση, ταξινόμηση και σταδιοποίηση της νόσου με την εκτίμηση της eGFR και προτείνει τη χρήση της εξίσωσης CKD-EPI ως την προτιμώμενη εξίσωση πρόβλεψης (Selistre et al., 2016).

**Πίνακας 6. Η εξίσωση CKD-EPI για τον υπολογισμό της ΧΝΝ στα παιδιά (Selistre et al., 2016).**

Gender	Creatinine concentration	Formula
Woman	$\leq 0.7$	$GFR = 144 \times (Cr/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{age}$
	$> 0.7$	$GFR = 144 \times (Cr/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{age}$
Man	$\leq 0.9$	$GFR = 141 \times (Cr/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{age}$
	$> 0.9$	$GFR = 141 \times (Cr/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{age}$

Ωστόσο, τα παιδιά με υποκείμενες δομικές αλλαγές στους νεφρούς μπορεί να μην έχουν αλλαγές στην κρεατινίνη ορού λόγω του υποκείμενου «νεφρικού αποθέματος», της ικανότητας των νεφρώνων να διατηρούν το GFR μέσω του υπερδιήθησης και της αντισταθμιστικής υπερτροφίας. Επίσης τα επίπεδα κρεατινίνης ορού μπορεί να επηρεαστούν από τη φυλή, το φύλο, τη μυϊκή μάζα, την κατάσταση ενυδάτωσης και τα φάρμακα. Ως εκ τούτου, οι αλλαγές στην κρεατινίνη μπορεί να μην αντιπροσωπεύουν πραγματικές αλλαγές στη νεφρική λειτουργία. Επιπρόσθετα, η πρωτεϊνουρία και η κρεατινίνη ορού εξηγούν μόνο το 32% της μεταβλητότητας της μετρούμενης μείωσης του GFR μεταξύ των παιδιών με χρόνια νεφρική νόσο. Πρόσθετοι βιοδείκτες της εξέλιξης της ΧΝΝ μπορεί να συλλάβουν τη μεταβλητότητα που μένει ανεξήγητη από τους παραδοσιακούς βιοδείκτες ΧΝΝ. Ένας ιδανικός βιοδείκτης θα πρέπει να είναι μη επεμβατικός, εύκολος στη μέτρηση, εύλογος, ευαίσθητος και να χρησιμεύει για να υποδεικνύει στοχευμένες θεραπείες, που είναι πιθανό να είναι αποτελεσματικές (Greenberg et al., 2018).

#### **4.6.Αιμοκάθαρση σε παιδιά με ΧΝΝ**

Η ιστορία της αιμοκάθαρσης στα παιδιά σχετίζεται στενά με την ανάπτυξη της παιδιατρικής νεφρολογίας και με τη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, η οποία ξεκίνησε αμέσως μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο. Η πρακτική της αιμοκάθαρσης στην παιδιατρική αρχικά περιορίστηκε σε λίγα παιδιατρικά κέντρα, κυρίως για τη θεραπεία της οξείας δηλητηρίασης. Αντίθετα η εφαρμογή της περιτοναϊκής κάθαρσης έχει

θεσμοθετηθεί σε πολλές νοσοκομεία παιδών από τη δεκαετία του 1950. Η πρώτη συνεδρία αιμοκάθαρσης σε παιδιά αναφέρεται το 1968. Η αιμοκάθαρση εφαρμόζεται σπάνια σε νεογνά και βρέφη, λόγω του κινδύνου σοβαρών επιπλοκών. Ωστόσο, υπάρχουν κλινικές καταστάσεις όπου απαιτείται αιμοκάθαρση και μπορεί να είναι χρήσιμη ακόμα και σε βρέφη. Παλαιότερα, ήταν δύσκολο να εφαρμοστεί σε παιδιά λόγω του μικρού βάρους και της δυσκολίας στην αγγειακή πρόσβαση, αλλά πρόσφατα, με την ανάπτυξη ειδικού εξοπλισμού, είναι δυνατή η εφαρμογή της αιμοκάθαρσης σε παιδιά έως 2 kg (Cho, 2020).

Η απόφαση για την έναρξη της αιμοκάθαρσης στα παιδιά είναι πολύπλευρη, ανάλογα με την υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία, τις εργαστηριακές τιμές, τους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες και τον βέλτιστο χρόνο της μεταμόσχευσης. Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας είναι το κλειδί για την απόφαση ένταξης σε ένα πρόγραμμα αιμοκάθαρσης (Schwartz et al., 2012).

Οι κατευθυντήριες γραμμές του KDOQI συστήνουν να εξετάζεται το ενδεχόμενο της αιμοκάθαρσης σε  $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , ενώ οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν το όριο των  $6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Οι απόλυτες ενδείξεις για την έναρξη της αιμοκάθαρσης περιλαμβάνουν την ανουρία, τη σοβαρή ηλεκτρολυτική διαταραχή, τις νευρολογικές συνέπειες της νεφρικής ανεπάρκειας (εγκεφαλοπάθεια, επιληπτικές κρίσεις), την περικαρδίτιδα, την αιμορραγική διάθεση, την ανθεκτική ναυτία ή την υπέρταση (Kaspar et al., 2016).

Ο υποσιτισμός ή η αδυναμία παροχής πλήρους διατροφής είναι επίσης ένας ισχυρός δείκτης για την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Οι παρενέργειες της ουραιμίας, δηλαδή η κόπωση και η αδυναμία, η γνωστική δυσλειτουργία, η διαταραχή του ύπνου και τα γαστρεντερικά συμπτώματα, θεωρούνται σχετικοί δείκτες για την αιμοκάθαρση. Σε κλινικό επίπεδο υπάρχει μια παγκόσμια τάση για έναρξη της αιμοκάθαρσης σε πρώιμα στάδια, με σκοπό τη μεγιστοποίηση της διατροφής και της επακόλουθης ανάπτυξης (Apostolou et al., 2014). Ωστόσο, όταν εξετάζεται η πρώιμη έναρξη, πρέπει να συνυπολογίζονται τα αποτελέσματα της επιταχυνόμενης απώλειας της νεφρικής λειτουργίας, που προκύπτει από την αιμοκάθαρση, τις ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις και τη φοίτηση στο σχολείο και την έκθεση στις επιπλοκές της αιμοκάθαρσης (Fischbach et al., 2005).



Η αιμοκάθαρση εκτελείται συνήθως σε ειδικό κέντρο αιμοκάθαρσης, τρεις φορές την εβδομάδα για 3–5 ώρες ανά συνεδρία. Ένα αρτηριοφλεβώδες συρίγγιο (fistula) είναι ανώτερο από έναν κεντρικό φλεβικό καθετήρα αιμοκάθαρσης, γιατί επιτρέπει την εισαγωγή βελόνων μεγάλης διαμέτρου, που διευκολύνουν τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης, εξασφαλίζοντας υψηλή παροχή αίματος. Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται στις περισσότερες παιδιατρικές μονάδες αιμοκάθαρσης. Αν και οι καθετήρες επιτρέπουν υψηλούς ρυθμούς ροής αίματος, συνδέονται με πολύ υψηλότερο κίνδυνο λοιμώξεων και δυσλειτουργίας, σε σχέση με τη fistula (Ma et al., 2013).

Τα φίλτρα αιμοκάθαρσης και τα κυκλώματα πρέπει να προσαρμόζονται στο μέγεθος του παιδιού. Ο συνολικός όγκος του αίματος που περιέχεται στο κύκλωμα και στο φίλτρο ορίζεται στο 8-10% του όγκου του αίματος ή στα 80 mL/kg με βάση το εκτιμώμενο βάρος. Ωστόσο, υπάρχουν ειδικά προβλήματα στα νεογνά και στα βρέφη, γιατί ο εξωσωματικός όγκος μπορεί να φτάσει στο 1/3 του συνολικού όγκου του αίματος. Επί του παρόντος χρησιμοποιούνται παιδιατρικές συσκευές αιμοκάθαρσης και γραμμές με όγκο πλήρωσης μεγαλύτερο από 70 mL, που υπερβαίνει τον ασφαλή εξωσωματικό όγκο αίματος για τους μικρότερους ασθενείς. Οι ρυθμοί υπερδιήθησης άνω των 13 mL/kg ανά ώρα είναι δύσκολα ανεκτοί. Σε αυτές τις περιπτώσεις προτείνεται η εναλλακτική της αιμοκάθαρσης περισσότερες από τρεις φορές την εβδομάδα (Raina et al., 2018).

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικές βελτιώσεις. Τα φορητά μηχανήματα αιμοκάθαρσης είναι εύκολα στη χρήση και χρησιμοποιούν οικιακό, αποστειρωμένο φιλτραρισμένο νερό, συμπληρωμένο με ηλεκτρολύτες και ρυθμιστικό διάλυμα. Αν και προορίζονται για χρήση σε άτομα με σωματικό βάρος πάνω από 30 κιλά, μερικά τα κέντρα προσαρμόσει τη χρήση τους σε παιδιά που ζυγίζουν ως 10 κιλά. Ο συνδυασμός της κατ' οίκον αιμοκάθαρσης και της τηλεμετρικής παρακολούθησης με online επιτήρηση από τα παιδιατρικά κέντρα αιμοκάθαρσης, έχουν βελτιώσει τα αποτελέσματα των παιδιών υπό αιμοκάθαρση, χωρίς ουσιαστικά αύξηση του κόστους (Thumfart, & Müller, 2015).

Σύμφωνα με τον Hothi (2014), παρέχονται πλέον ειδικά μηχανήματα αιμοκάθαρσης για νεογνά από Ιταλική και Βρετανική εταιρία. Αυτά τα μηχανήματα αιμοκάθαρσης έχουν σχεδιαστεί για οξεία και χρόνια αιμοκάθαρση για βρέφη με σωματικό βάρος

από 800 γρ. Χρησιμοποιούν αντλίες αργής κίνησης (5–50 mL/min), ζυγαριές υψηλής ευαισθησίας και ακριβείας και μικροσκοπικά συστήματα σωλήνων και φίλτρων, με έναν όγκο εξωσωματικής εκκίνησης μικρότερο από 20 mL.

#### **4.7.Περιτοναϊκή κάθαρση σε παιδιά με ΧΝΝ**

Η περιτοναϊκή κάθαρση παρέχει μια οικονομικά αποδοτική προσέγγιση, που παρέχεται στην οικεία του ασθενούς, χωρίς την ανάγκη νοσοκομειακής φροντίδας. Το προϊόν της κάθαρσης αποδίδεται μέσω ενός καθετήρα τύπου Tenckhoff που τοποθετείται χειρουργικά στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Το περιτόναιο χρησιμοποιείται ως φίλτρο, μέσω του οποίου επιτυγχάνεται η απομάκρυνση των ουσιών μέσω της διάχυσης και η μετακίνηση της περίσσειας ύδατος μέσω της ώσμωσης (Peppelenbosch et al., 2008).

Τα περισσότερα παιδιά που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, χρησιμοποιούν συσκευές αυτοματοποιημένης περιτοναϊκής κάθαρσης, οι οποίες λειτουργούν κατά τη διάρκεια της νύχτας και επιτρέπουν στο παιδί να επιστρέψει στις κανονικές δραστηριότητες κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ο αριθμός των κύκλων και της συγκέντρωσης του οσμωτικού παράγοντα (γλυκόζη) ρυθμίζεται σύμφωνα με τις απαιτήσεις για την απομάκρυνση των τοξινών και των υγρών (υπερδιήθηση) (Verrina et al., 2009).

Η πυκνότητα των περιτοναϊκών αιμοφόρων αγγείων μειώνεται με την ηλικία. Η υψηλότερη πυκνότητα εμφανίζεται κατά τη βρεφική ηλικία και σταδιακά μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας του παιδιού. Επομένως αναμένεται να μειώνονται τα ποσά απομάκρυνσης των διαλυμένων ουσιών. Επίσης αυτή η κατάσταση οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα υπερδιήθησης, λόγω της αυξημένης ταχύτητας απορρόφησης του οσμωτικού παράγοντα. Αυτό συνεπάγεται ότι στα βρέφη απαιτούνται συντομότεροι κύκλοι κάθαρσης, σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά (Schaefer et al., 2016).

Ο όγκος του προϊόντος διάλυσης που ανταλλάσσεται με κάθε κύκλο είναι ειδικά προσαρμοσμένος στην επιφάνεια του σώματος του παιδιού. Υπολογίζεται σε 600–800 mL/m<sup>2</sup> σε άτομα ηλικίας κάτω των 2 ετών και 1000–1400 mL/m<sup>2</sup> σε μεγαλύτερα παιδιά, με σκοπό τη διατήρηση της ενδοπεριτοναϊκής πίεσης σε λιγότερο από 14 cm H<sub>2</sub>O στα παιδιά άνω των 2 ετών και 8–10 cm H<sub>2</sub>O στα μικρότερα παιδιά. Μια υψηλή ενδοπεριτοναϊκή πίεση θα δημιουργήσει προβλήματα στην υπερδιήθηση, στην

εντερική λειτουργία και αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο σχηματισμού κήλης (Schmitt et al., 2011).

Η απομάκρυνση του ύδατος είναι ιδιαίτερα προβληματική στα παιδιά, επειδή η διατροφή ενός βρέφους είναι κυρίως υδρική και η συμμόρφωση με τους περιορισμούς των υγρών δεν είναι πάντα δυνατή. Αυτό το πρόβλημα έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη της προσαρμοσμένης περιτοναϊκής κάθαρσης, κατά την οποία το μηχάνημα της αυτόματης περιτοναϊκής κάθαρσης (cycler) προσαρμόζει αυτόματα την ποσότητα του ύδατος που πρέπει να απομακρυνθεί. Μια άλλη νέα εξέλιξη είναι ότι το μηχάνημα της αυτόματης περιτοναϊκής κάθαρσης (cycler) συνδέεται ηλεκτρονικά με το νεφρολογικό κέντρο. Έτσι εξ αποστάσεως, με τη βοήθεια της σύγχρονης τεχνολογίας, επιτυγχάνεται η ανάγνωση των δεδομένων και η αλλαγή των ρυθμίσεων. Αυτή η τεχνολογία διευκολύνει την επικοινωνία μεταξύ των ασθενών και των φροντιστών, με τους ειδικούς γιατρούς και διασφαλίζεται η έγκαιρη επίλυση των σχετικών προβλημάτων (Fischbach et al., 2017).

#### **4.8.Επιπλοκές της ΧΝΝ στα παιδιά**

Τα παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), συμπεριλαμβανομένων εκείνων με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, αναπτύσσουν διάφορες δευτερεύουσες επιπλοκές που επηρεάζουν σημαντικά και δυσμενώς την ανάπτυξη και την ποιότητα ζωής τους.

##### **4.8.1.Διαταραχές της αύξησης τα παιδιά με ΧΝΝ**

Οι διαταραχές της αύξησης είναι μια σημαντική επιπλοκή της ΧΝΝ. Αν δεν αντιμετωπιστεί η ΧΝΝ στη βρεφική ηλικία έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή καθυστέρηση της ανάπτυξης, με σοβαρή απώλεια στο σχετικό ύψος. Μετά τη βρεφική ηλικία, η ανάπτυξη συσχετίζεται στενά με το GFR και παρουσιάζει σημαντική καθυστέρηση όταν ο GFR μειωθεί κάτω από 25 ml/min ανά 1,73 m<sup>2</sup> (Rodig et al., 2014).

Στα παιδιά με ΧΝΝ οι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στη διαταραχή της αύξησης περιλαμβάνουν: τον υποσιτισμό, τη μεταβολική οξέωση, τις διαταραχές της οστικής δομής, την αναιμία και τις διαταραχές των υγρών και των ηλεκτρολυτών. Άλλες διαταραχές στη ΧΝΝ που επηρεάζουν δυσμενώς την ανάπτυξη περιλαμβάνουν την ανεπάρκεια της βιταμίνης D, τον υπερπαραθυρεοειδισμό και τον υπογοναδισμό (Silverstein, 2018).

Ωστόσο, ειδικά μετά τη βρεφική και πρώιμη παιδική ηλικία, οι διαταραχές αύξησης οφείλονται κυρίως σε διαταραχές του μεταβολισμού της αυξητικής ορμόνης (GH- Growth Hormone) και του κύριου μεσολαβητή της, του αυξητικού παράγοντα-I (IGF-I - Insulin-Like Growth Factor-I) που μοιάζει με ινσουλίνη (Rees & Mak, 2011). Στην πραγματικότητα, στα βρέφη και στα μικρά παιδιά, η αύξηση εξαρτάται κυρίως από τη διατροφή, η οποία έχει πολύ μεγαλύτερο αντίκτυπο στην ανάπτυξη από τον άξονα GH-IGF-I. Ως εκ τούτου, η ανεπαρκής διατροφή φαίνεται να είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στη διαταραχή της ανάπτυξης σε αυτή την ηλικία. Η θεραπεία για 2 χρόνια με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη αυξητική ορμόνη (rhGH) έχει αποδειχθεί αποτελεσματική χωρίς σημαντικές δυσμενείς επιπτώσεις (Rees, 2016).

Οι αιτίες της μειωμένης πρόσληψης τροφής σε αυτή την ομάδα ασθενών περιλαμβάνουν τους επαναλαμβανόμενους εμετούς, την ανορεξία και τα προβλήματα σίτισης. Τα παιδιά με XNN εμφανίζουν συχνά γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η οποία συμβάλλει στη μειωμένη διατροφική πρόσληψη. Υπάρχουν ενδείξεις μειωμένης γαστρικής και οισοφαγικής κινητικότητας και καθυστερημένης γαστρικής κένωσης. Τέλος, η XNN επηρεάζει τη φυσιολογική έκκριση του γαστρεντερικού και προκαλεί την καταστροφή των εντερικών πεπτιδίων, με αποτέλεσμα δυσρυθμισμένη γαστρική κινητικότητα και διαταραγμένο αίσθημα πείνας και αίσθημα κορεσμού (Silverstein, 2018).

Η XNN μετά το 3<sup>ο</sup> στάδιο συνδέεται με έντονη μεταβολική οξέωση. Η μεταβολική οξέωση επάγει την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών, την ενδογενή παραγωγή κορτικοστεροειδών και την αντίσταση των τελικών οργάνων στην αυξητική ορμόνη (GH). Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η μεταβολική οξέωση (που αξιολογείται με βάση τα επίπεδα διττανθρακικών ορού) σχετίζεται με υψηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς με XNN (Harambat et al., 2017).

Σε κάθε περίπτωση η ακολουθούμενη διαίτα προσαρμόζεται στους ειδικούς παράγοντες για κάθε παιδί, όπως η ηλικία και το φύλο του ασθενούς, οι τρέχουσες διατροφικές και αναπτυξιακές παράμετροι, το στάδιο της XNN και ο ρυθμός εξέλιξης της XNN. Τα κύρια συστατικά της διαίτας περιλαμβάνουν το θερμιδικό φορτίο, την πρόσληψη των πρωτεϊνών, του νατρίου, του καλίου, του ασβεστίου, του φώσφορου και του σιδήρου. Η αρχική αξιολόγηση ενός παιδιού με νεφρική νόσο περιλαμβάνει το ύψος, το βάρος, την περιμετρο κεφαλής (ηλικίας έως 36 μηνών) και τον δείκτη μάζας

σώματος. Αυτές οι παράμετροι θα πρέπει να αποτυπωθούν στα κατάλληλα διαγράμματα εκατοστιαίας θέσης (Nguyen et al., 2016). Σύμφωνα με τις οδηγίες του KDOQI (2009), οι ενεργειακές ανάγκες ενός παιδιού με νεφρική νόσο αναμένεται να είναι ίδιες με εκείνες ενός υγιούς παιδιού της ίδιας ηλικίας. Οι εκτιμώμενες ανάγκες πρέπει να προσαρμοστούν ανάλογα με τις τάσεις ανάπτυξης και της αύξησης βάρους.

Στα βρέφη, το μητρικό γάλα είναι η διατροφή επιλογής. Εάν το μητρικό γάλα δεν είναι διαθέσιμο, μπορεί να είναι κατάλληλο το βρεφικό γάλα του εμπορίου. Όταν απαιτείται χαμηλή πρόσληψη καλίου ή και χαμηλή πρόσληψη φωσφόρου, μπορεί να χορηγηθούν γάλατα του εμπορίου με ανάλογη σύνθεση. Το μητρικό γάλα ή το γάλα του εμπορίου μπορούν να συμπληρωθούν με πολυμερή γλυκόζης, λίπη και υδατάνθρακες για την αύξηση της θερμιδικής πυκνότητας. Η συμπύκνωση των σκευασμάτων, αυξάνοντας την αναλογία των μεζούρων σκόνης προς το νερό δεν συνιστάται, καθώς αυξάνει τους ηλεκτρολύτες, οι οποίοι μπορεί να είναι επικίνδυνοι ενόψει μιας δίαιτας περιορισμένης σε νάτριο, κάλιο και φώσφορο (Silverstein, 2018).

Στα μεγαλύτερα παιδιά, μπορούν να εξεταστούν τα συμπληρώματα διατροφής που παρέχονται στο εμπόριο. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαθέσιμα παιδιατρικά νεφρικά παρασκευάσματα για παιδιά άνω του 1 έτους. Ως πιθανές επιλογές χρησιμοποιούνται επί του παρόντος παιδιατρικά μη νεφρικά συμπληρώματα όπως τα Nestle Nutrition's Compleat Pediatric®, Nutren Junior®, Boost Kid Essentials® και Abbott Nutrition's PediaSure® και οι φόρμουλες νεφρικής διατροφής των ενηλίκων όπως το Neprotle® και το Suplena® της Abbott Nutrition και τα Nutrition's Nova-Source Renal® και Renalcal®. Οι ηλεκτρολύτες του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν χρησιμοποιείται οποιοδήποτε συμπλήρωμα τέτοιου είδους (Nguyen et al., 2016).

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες του KDOQI (2009) συνιστούν να παρέχεται στα παιδιά σταδίου 2-3 XNN το 100-140% της ποσότητας αναφοράς της πρωτεΐνης, για το ιδανικό σωματικό βάρος,. Τα παιδιά που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση μπορεί να χρειαστούν περαιτέρω συμπληρώματα πρωτεϊνών, λόγω υπερβολικής απώλειας πρωτεΐνης μέσω της περιτοναϊκής μεμβράνης (Rees & Mak, 2011).

#### **4.8.2. Διαταραχές των οστών και των μετάλλων στα παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο**

Επαρκή στοιχεία υποστηρίζουν ότι η απορρύθμιση των ανόργανων στοιχείων στη χρόνια νεφρική νόσο συνδέεται στενά με την ανώμαλη παθολογία των οστών. Για αυτή την ομάδα ασθενών προτείνεται ο όρος διαταραχές των οστών και των μετάλλων (CKD-MBD- Chronic Kidney Disease-Mineral And Bone Disorder) για να περιγράψει αυτήν την κλινική οντότητα (Moe et al., 2006). Η διαταραχή αυτή αναφέρεται στην τριάδα των βιοχημικών ανωμαλιών (του ασβεστίου, του φωσφόρου, της παραθυρεοειδούς ορμόνης και 1,25-διυδροξυβιταμίνης D), των οστικών ανωμαλιών και της εξωσκελετικής ασβεστοποίησης (Wesseling-Perry & Salusky, 2013).

Η χρόνια νεφρική νόσος επηρεάζει τη διαμόρφωση, την αναδιαμόρφωση και την ανάπτυξη των οστών. Η κακώς ελεγχόμενη ΧΝΝ οδηγεί σε μειωμένη συσσώρευση οστικής μάζας και επιταχυνόμενη απώλεια οστικής μάζας. Η ΧΝΝ στην παιδική ηλικία επηρεάζει την ομοιοστάση των μεταλλικών στοιχείων και τη φυσιολογική διαδικασία συγκέντρωσης και εναπόθεσης αυτών στα οστά, επηρεάζοντας έτσι τη μάζα, την αρχιτεκτονική και τη δύναμη των οστών (Bacchetta et al., 2012). Τα παιδιά με ΧΝΝ αναφέρεται ότι έχουν πόνο στα οστά, παραμορφώσεις των άκρων, κοντό ανάστημα και τριπλάσια συχνότητα καταγμάτων σε σύγκριση με τους υγιείς συνομηλίκους τους (Denburg et al., 2013).

#### **4.8.3. Αναιμία**

Ένας άλλος τομέας που επηρεάζεται από τη χρόνια νεφρική νόσο είναι η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης του ασθενούς. Καθώς η νεφρική λειτουργία του ασθενούς επιδεινώνεται, η ικανότητά των νεφρών να παράγουν και να εκκρίνουν ερυθροποιητίνη, μειώνεται (Hamza et al., 2020). Επιπλέον η αναιμία είναι μια συχνή επιπλοκή σε παιδιά με ΧΝΝ, που προκαλεί πολλές αρνητικές κλινικές συνέπειες, συμπεριλαμβανομένης της κακής ποιότητας ζωής, της καταθλιπτικής νευρογνωστικής ικανότητας, της μειωμένης ικανότητας άσκησης και της εξέλιξης των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση της αριστερής κοιλίας (Becherucci et al., 2016). Η αναιμία της ΧΝΝ είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων που αλληλεπιδρούν, αλλά η μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης από την διαταραγμένη νεφρική

λειτουργία και η δυσρύθμιση του σιδήρου είναι τα κύρια παθοφυσιολογικά αίτια (Ratcliffe et al., 2016).

Σε ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ, η διάγνωση της αναιμίας τίθεται και απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης εκτιμάται σε επίπεδα <13,5 g/dL στους άνδρες και <12 g/dL στις γυναίκες (KDOQI & National Kidney Foundation, 2006). Από την άλλη πλευρά, η διάγνωση της αναιμίας σε παιδιά με ΧΝΝ δεν είναι τόσο απλή. Οι οδηγίες του KDOQI, για τον καθορισμό των φυσιολογικών τιμών αιμοσφαιρίνης στον παιδιατρικό πληθυσμό, συνιστούν την έναρξη αξιολόγησης για αναιμία, όταν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μειώνονται κάτω από τη 5<sup>η</sup> εκατοστιαία τιμή σε σχέση με την ηλικία και το φύλο (Keithi-Reddy & Singh, 2009).

Η θεραπεία με ανασυνδυσασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (rHuEPO) είναι ασφαλής και αποτελεσματική, τόσο σε παιδιά με ΧΝΝ που αντιμετωπίζεται συντηρητικά, όσο και σε αυτά που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Warady & Silverstein, 2014). Η συμπληρωματική θεραπεία με σίδηρο (είτε από του στόματος είτε ενδοφλέβια) είναι επίσης απαραίτητη για τη θεραπεία της αναιμίας σε παιδιά με ΧΝΝ. Ωστόσο, τα φυσιολογικά ή πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα φερρετίνης στη ΧΝΝ, όπως και σε πολλές άλλες χρόνιες ασθένειες, θα μπορούσαν να είναι δείκτης φλεγμονής και μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν τα συνολικά αποθέματα σιδήρου στο σώμα (Albaramki et al., 2012).

#### **4.8.4.Καρδιαγγειακές επιπλοκές σε παιδιά με ΧΝΝ**

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η πιο κοινή αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε νέους με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών και των ιχνοστοιχείων συνδέονται με την εναπόθεση ασβεστίου και φωσφόρου στο εσωτερικό στρώμα των αρτηριών, με αποτέλεσμα την αύξηση του αρτηριακού πάχους και της ακαμψία των αγγείων. Η αγγειακή βλάβη και η ασβεστοποίηση μπορεί να εμφανιστούν νωρίς στην πορεία της ΧΝΝ και εξελίσσονται ταχέως μόλις ξεκινήσει η αιμοκάθαρση (Lalayiannis et al., 2021).

Η υπέρταση στα παιδιά με ΧΝΝ προκύπτει από την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου και από τις αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις, ως αποτέλεσμα της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η υπέρταση είναι επιβεβαιωμένος παράγοντας κινδύνου για

καρδιαγγειακή νόσο. Σε παιδιά με ΧΝΝ, η υπέρταση σχετίζεται με επιδείνωση των νεφρικών, καρδιακών και αγγειακών λειτουργιών (Kaidar et al., 2014).

#### **4.8.5.Νευρογνωστική λειτουργία και ποιότητα ζωής**

Η ΧΝΝ έχει γνωστές επιβλαβείς επιπτώσεις στη σωματική υγεία και ευεξία των παιδιών και υπάρχει αυξανόμενη επίγνωση της πιθανής επίδρασής της στη νευρογνωστική λειτουργία, στα ακαδημαϊκά αποτελέσματα και στην ψυχική υγεία (Harambat, et al., 2012a). Οι παθοφυσιολογικές επιδράσεις της προχωρημένης ουραιμίας και της αναιμίας που παρατηρούνται στη ΧΝΝ μπορεί να αλλάξουν τον μεταβολισμό του εγκεφάλου και να βλάψουν τη νευρογνωστική λειτουργία, μέσω αλλαγών στη μυελίνωση των νευρώνων και στη συναπτική ανάπτυξη. Τα θεραπευτικά σχήματα για τη ΧΝΝ μπορούν επίσης να διαταράξουν τη φοίτηση στο σχολείο και να θέσουν σε κίνδυνο την ακαδημαϊκή επίδοση, με πιθανές συνέπειες για το εκπαιδευτικό και επαγγελματικό επίπεδο, καθώς τα παιδιά μεταβαίνουν στην ενήλικη ζωή (Icard, et al., 2010).

Σε παιδιά και εφήβους με ΧΝΝ, τα στοιχεία σχετικά με την επίδραση της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας στη νευρογνωστική λειτουργία ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των μελετών. Η έκταση και τα πρότυπα της νευρογνωστικής και ακαδημαϊκής έκπτωσης στα παιδιά μπορεί επίσης να διαφέρουν ανάλογα με το στάδιο της ΧΝΝ. Ένας αριθμός μελετών έχει εντοπίσει χαμηλότερη βαθμολογία νοημοσύνης (IQ) και κινητικής απόδοσης σε παιδιά με νεφρική νόσο (Haavisto et al., 2012).

Κατά τους Chen και συν. (2018) τα παιδιά με ΧΝΝ παρουσιάζουν συγκεκριμένα ελλείμματα στους τομείς της προσοχής, της μνήμης και των εκτελεστικών λειτουργιών. Ειδικότερα τα παιδιά με ΧΝΝ παρουσιάζουν δυσκολίες να συγκρατήσουν πληροφορίες, σε άλλες περιπτώσεις παρουσιάζουν μειωμένη οπτική και λεκτική μνήμη και σε άλλες περιπτώσεις εμφανίζουν μειωμένες μεταγνωστικές δεξιότητες. Παρόμοια με τις βαθμολογίες της διανοητικής λειτουργίας, το ακαδημαϊκό επίτευγμα εκτιμάται από το μέσο έως το χαμηλό μέσο όρο στα παιδιά με ΧΝΝ, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, με το μεγαλύτερο έλλειμμα να παρατηρείται στα μαθηματικά.



## **5.Οξεία πυελονεφρίτιδα στα παιδιά**

Η οξεία πυελονεφρίτιδα είναι μια λοίμωξη που περιλαμβάνει το νεφρικό παρέγχυμα, η οποία δυννητικά σχετίζεται με συστηματικά σημεία φλεγμονής. Η οξεία πυελονεφρίτιδα θεωρείται μια από τις πιο σοβαρές βακτηριακές ασθένειες κατά την παιδική ηλικία (Montini et al., 2011).

### **5.1.Αιτιολογία-παθοφυσιολογία**

Οι νεφροί και το ουροποιητικό σύστημα θεωρούνται στείρα από μικρόβια. Οι περισσότερες περιπτώσεις οξείας πυελονεφρίτιδας προκύπτουν από την είσοδο μικροβίων που προέρχονται από κόπρανα μέσω της ουρήθρας και των περιουρηθρικών ιστών στην ουροδόχο κύστη, με επακόλουθη εισβολή στους νεφρούς. Συνήθως, η ροή των ούρων αποτρέπει τη μόλυνση, ξεπλένοντας τα βακτήρια που διεισδύουν στο ουροποιητικό σύστημα. Όταν τα βακτήρια αποικίζουν το ουροποιητικό σύστημα, μερικά παιδιά θα αναπτύξουν ασυμπτωματική βακτηριουρία ή λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, ενώ μια μειοψηφία θα εμφανίσει οξεία πυελονεφρίτιδα, με συστηματικά συμπτώματα δευτερογενώς (Morello et al., 2016).

Όσον αφορά τον ξενιστή, η πιο σημαντική κατάσταση που σχετίζεται με την οξεία πυελονεφρίτιδα είναι η παρουσία συγγενών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος. Άλλοι παράγοντες που αναφέρονται στον ξενιστή περιλαμβάνουν τη δυσλειτουργική κένωση της ουροδόχου κύστης, την αστάθεια του εξωστήρα μυ και τη δυσκοιλιότητα (Kibar & Gok, 2013).

Από την άλλη πλευρά, η μολυσματικότητα των μικροβίων παίζει επίσης κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της οξείας πυελονεφρίτιδας. Η *Escherichia coli* (*E. coli*) είναι το πιο συχνό βακτήριο, με επιπολασμό περίπου 80-90%. Η κύρια δεξαμενή της *E. coli* είναι το ανθρώπινο έντερο, όπου αυτό το μικρόβιο αποτελεί φυσιολογικό συστατικό της μικροβιακής χλωρίδας. Η ανατομική εγγύτητα του εντέρου με το στόμιο της ουρήθρας αυξάνει τον κίνδυνο αποικισμού του ουροποιητικού συστήματος. Μεταξύ των διαφορετικών στελεχών της *E. coli*, το ουροπαθογόνο στέλεχος της *E. coli* (UPEC-UroPathogenic *Escherichia coli*) χαρακτηρίζεται από επιπρόσθετους λοιμογόνους μηχανισμούς που διευκολύνουν την εισβολή τους στο ουροποιητικό σύστημα και τους νεφρούς και από την αντίστασή του σε έμφυτες ανοσοαποκρίσεις. Το UPEC είναι

εξοπλισμένο με κροσσούς, που διευκολύνουν την προσκόλληση του μικροβίου στο ουροεπιθήλιο, ακόμη και με την παρουσία επαρκούς ροής ούρων (Dhakal et al., 2008). Τα υπόλοιπα 10-20% των περιπτώσεων οξείας πυελονεφρίτιδας προκαλούνται από μια ποικιλία άλλων οργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των ειδών *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Proteus* και *Pseudomonas* (Alberici et al., 2015).

## 5.2.Κλινικές εκδηλώσεις

Η συμπτωματολογία της οξείας πυελονεφρίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς ποικίλλει και επηρεάζεται από την ηλικία του παιδιού, τη λοιμογόνο δράση του βακτηρίου και τη φλεγμονώδη ανοσοαπόκριση. Σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους, τα συμπτώματα και τα σημεία είναι πιο συγκεκριμένα, όπως πυρετός, δυσουρία, δύσσομα ή θολά ούρα, επείγουσα ανάγκη για ούρηση, συχνουρία, νεοεμφανιζόμενη ακράτεια ούρων, βαριά αιματουρία, κοιλιακό ή πλευρικό άλγος και έμετος. Ο πυρετός (38,5 °C και άνω) θεωρείται συνήθως δείκτης προσβολής του νεφρικού παρεγχύματος. Ωστόσο, τα συμπτώματα είναι συχνά μη ειδικά σε πολύ μικρά παιδιά (<2–3 μηνών): ασταθής θερμοκρασία, αργή διαταραχές σίτισης και κακή αύξηση βάρους, ευερεθιστότητα, λήθαργος, υποτονία, κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετος. Αυτά τα παιδιά με διφορούμενα συμπτώματα έχει αναφερθεί ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών, όπως σήψη και μηνιγγίτιδα (Tan et al., 2021).

Η μακροσκοπική ανάλυση μπορεί επίσης να αποκαλύψει θολά ούρα. Σε μεγαλύτερα παιδιά, η επαναλαμβανόμενη οξεία πυελονεφρίτιδα μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές της ούρησης, συμπεριλαμβανομένης της υπερκινητικότητας και της δυσλειτουργικής κένωσης της κύστης. Ένα ακριβές ιστορικό ούρησης, συμπεριλαμβανομένης της ακράτειας, της ενούρησης, της συχνότητας της ούρησης, της επείγουσας ανάγκης για ούρηση και των συνηθειών του εντέρου είναι χρήσιμα σε αυτό το πλαίσιο (Salo et al., 2011).

## 5.3.Διάγνωση της νόσου

Η διάγνωση της οξείας πυελονεφρίτιδας βασίζεται αρχικά στα αποτελέσματα της ανάλυσης των ούρων και στην παρουσία κλινικών συμπτωμάτων λόγω του γεγονότος ότι τα αποτελέσματα της καλλιέργειας ούρων χρειάζονται 24-48 ώρες για να ληφθούν. Εάν υπάρχει ισχυρή υποψία για οξεία πυελονεφρίτιδα, ιδιαίτερα στην περίπτωση

μικρών παιδιών, θα πρέπει να ξεκινήσει εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία, λαμβάνοντας πάντα υπόψη τα τοπικά πρότυπα ευαισθησίας στα φάρμακα (Leung et al., 2019).

Οι καλλιέργειες ούρων πρέπει πάντα να ερμηνεύονται με κλινικές συσχετίσεις. Η ψευδώς θετική καλλιέργεια ούρων μπορεί να οφείλεται σε μόλυνση, ενώ τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε μερική θεραπεία ή σε αραιωμένα ούρα. Έως και 9% των ασθενών μπορεί να έχουν διφορούμενα ή αρνητικά αποτελέσματα καλλιέργειας ούρων. Εάν οι καλλιέργειες ούρων είναι αρνητικές ή αμφίσημες αλλά η υποψία για ουρολοίμωξη είναι υψηλή, θα πρέπει να σταλούν επαναλαμβανόμενες καλλιέργειες ούρων και το παιδί (Roberts et al., 2011).

Η διαφορική διάγνωση της οξείας πυελονεφρίτιδας από τις λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού είναι μια πρόκληση, ειδικά σε μικρότερα παιδιά. Ωστόσο, η επιβεβαίωση της προσβολής του νεφρικού παρεγχύματος μπορεί να είναι χρήσιμη για την αναγνώριση παιδιών που διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο για επιπλοκές, νεφρικές ουλές και μακροχρόνια επακόλουθα. Η σάρωση με τεχνητό-99 m-διμερκαπτοηλεκτρικό οξύ (DMSA) θεωρείται το πρότυπο αναφοράς για την επιβεβαίωση της οξείας πυελονεφρίτιδας, αλλά η τακτική χρήση του δεν συνιστάται γενικά λόγω της δόσης ακτινοβολίας και πολλών πρακτικών ζητημάτων που σχετίζονται με τη διαθεσιμότητα (Guarino et al., 2020).

Το υπερηχογράφημα έχει βρεθεί ότι είναι μια κακή εξέταση για τον εντοπισμό της ουρολοίμωξης. Ο πυρετός υψηλότερος από 38,5 °C θεωρείται συνήθως ως δείκτης προσβολής του νεφρικού παρεγχύματος ακόμη και αν η ειδικότητα και η ευαισθησία είναι χαμηλές. Όσον αφορά τους εργαστηριακούς δείκτες, η αύξηση των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να υποδηλώνει την παρουσία νεφρικής προσβολής, αλλά η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι χαμηλές (Morello et al., 2016). Η προκαλτσιτονίνη, ένας πρόδρομος της καλσιτονίνης, που παράγεται από τον θυρεοειδή αδένα και απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια βακτηριακών λοιμώξεων, είναι ένας νέος πολλά υποσχόμενος δείκτης προσβολής του νεφρικού παρεγχύματος, καθώς και σε πολύ μικρά παιδιά (Leroy et al., 2013).

## **5.4.Θεραπεία και νοσηλεία**

Τα παιδιά με οξεία πυελονεφρίτιδα αντιμετωπίζονται με νοσηλεία και ενδοφλέβια θεραπεία. Ωστόσο, οι σύντομοι κύκλοι ενδοφλέβιας χορήγησης αντιβιοτικών (έως 4 ημέρες) που ακολουθούνται από θεραπεία από το στόμα είναι εξίσου αποτελεσματικοί με τους μεγαλύτερους κύκλους ενδοφλέβιας θεραπείας (7-14 ημέρες). Η εισαγωγή στο νοσοκομείο για ενδοφλέβια θεραπεία προτείνεται για παιδιά σε κακή κλινική κατάσταση, εάν κάνουν εμετό ή εάν υπάρχει υποψία κακής συμμόρφωσης (Strohmeier et al., 2014).

Για ασθενείς ηλικίας >1 μηνός χωρίς γνωστές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος που παρουσιάζουν μη επιπλεγμένη πυελονεφρίτιδα, η από του στόματος και η ενδοφλέβια θεραπεία ήταν εξίσου αποτελεσματικές. Εάν χρησιμοποιείται ενδοφλέβια θεραπεία, η αμινογλυκοσίδη μία φορά την ημέρα είναι ασφαλής και αποτελεσματική και ενδείκνυται ένας σύντομος κύκλος ενδοφλέβιας θεραπείας με ολοκλήρωση 10 έως 14 ημερών συνολικής θεραπείας με από του στόματος αντιβιοτικό (Walton, 2015).

## **5.5.Πρόγνωση**

Ενώ η πρόγνωση ενός μεμονωμένου επεισοδίου οξείας πυελονεφρίτιδας είναι καλή, υπάρχουν πολλές ανησυχίες σχετικά με την επίδραση των υποτροπιάζουσων λοιμώξεων στη νεφρική λειτουργία και την ποιότητα ζωής των παιδιών και των φροντιστών. Ο εντοπισμός των παιδιών σε μεγάλο κίνδυνο θα μπορούσε επομένως να επιτρέψει την εφαρμογή προληπτικών μέτρων για τη μείωση του κινδύνου υποτροπών και τη διατήρηση της τελικής νεφρικής έκβασης σε αυτά τα παιδιά (Hewitt & Montini, 2011).

## Συμπεράσματα

Η παρούσα εργασία τεκμηριώνει, με βάση τα πρόσφατα ερευνητικά και βιβλιογραφικά δεδομένα, το καθοριστικό περιβάλλον φροντίδας των παιδιών κάθε ηλικίας, που παρουσιάζουν μια σειρά από διαφορετικής βαρύτητας νεφρικά νοσήματα. Αναμφίβολα αυτός ο πληθυσμός απαιτεί μια εξειδικευμένη προσέγγιση και μια διεπιστημονική φροντίδα, που αναφέρεται στον απεικονιστικό έλεγχο, στα εργαστηριακά ευρήματα, στις θεραπευτικές προσεγγίσεις, στη στήριξη του μικρού ασθενούς και στην ενίσχυση της οικογένειας. Η πιθανότητα χρονιότητας των νοσημάτων των νεφρών στον παιδιατρικό πληθυσμό, δημιουργεί μια σειρά από νέα δεδομένα, που προσδιορίζουν ένα διαφορετικό περιβάλλον ανάπτυξης του παιδιού. Σε αυτό το περιβάλλον το παιδί είναι αναγκασμένο να μεγαλώσει και να ενηλικιωθεί, ακολουθώντας ένα πλαίσιο αυστηρών ιατρικών περιορισμών και ανάγκης αέναης εξειδικευμένης φροντίδας.

## Βιβλιογραφία

1. Abitbol, CL., Seeherunvong, W., Galarza, MG., Katsoufis, C., Francoeur, D., Defreitas, M., Edwards-Richards, A., Master Sankar, Raj, V., Chandar, J., Duara, S., Yasin, S., Zilleruelo, G. (2014). Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? *J Pediatr.*, 164(5):1026-1031.e2.
2. Agrawal, S., Zaritsky, JJ., Fornoni, A., Smoyer, WE. (2018). Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.*,14(1):57-70.
3. Albaramki, J., Hodson, E. M., Craig, J. C., & Webster, A. C. (2012). Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1, CD007857.
4. Alberici, I., Bayazit, A. K., Drozd, D., Emre, S., Fischbach, M., Harambat, J., Jankauskiene, A., Litwin, M., Mir, S., Morello, W., Peco-Antic, A., Sallay, P., Sever, L., Simonetti, G. D., Szczesniak, P., Teixeira, A., Vidal, E., Wuehl, E., Mehls, O., Weber, L. T., ... PREDICT Trial. (2015). Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *European journal of pediatrics*, 174(6): 783–790.
5. Alge, JL., Arthur, JM. (2015). Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol.*,10(1):147–155.
6. Alsaadoun, S., Rustom, F., Hassan, HA., Alkhurais, H., Aloufi, M., Alzahrani, S., Bakhsh, S., Dalbhi, SA. (2020). Aminophylline for improving acute kidney injury in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Health Sci (Qassim).*, 14(6):44-51.
7. Apostolou, A., Printza, N., Karagiozoglou-Lampoudi, T., Dotis, J., & Papachristou, F. (2014). Nutrition assessment of children with advanced stages of chronic kidney disease-A single center study. *Hippokratia*, 18(3):212–216.
8. Ardissino, G., Daccò, V., Testa, S., Bonaudo, R., Claris-Appiani, A., Taioli, E., Marra, G., Edefonti, A., Sereni, F., & ItalKid Project (2003). Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics*, 111(4 Pt 1):e382–e387.
9. Armando, I., Villar, VA., Jose, PA. (2011). Dopamine and renal function and blood pressure regulation. *Compr Physiol.*, 1(3):1075-117.

10. Avner, ED., Harmon, WE., Niaudet, P., Yoshikawa, N., Emma, F., Goldstein, SL. (2016). *Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects*. Pediatric Nephrology, 7th Ed., Berlin, Springer.
11. Bacchetta, J., Harambat, J., Cochat, P., Salusky, I.B., Wesseling-Perry, K. (2012). The consequences of chronic kidney disease on bone metabolism and growth in children. *Nephrol Dial Transplant.*, 27:3063–3071.
12. Banh, TH., Hussain-Shamsy, N., Patel, V., Vasilevska-Ristovska, J., Borges, K., Sibbald, C., Lipszyc, D., Brooke, J., Geary, D., Langlois, V., Reddon, M., Pearl, R., Levin, L., Piekut, M., Licht, CP., Radhakrishnan, S., Aitken-Menezes, K., Harvey, E., Hebert, D., Piscione, TD., Parekh, RS. (2016). Ethnic Differences in Incidence and Outcomes of Childhood Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 11(10):1760-1768.
13. Becherucci F., Lazzeri E., Lasagni L., Romagnani P. (2014). Renal progenitors and childhood: From development to disorders. *Pediatr Nephrol.*, 29:711-9.
14. Becherucci, F., Roperto, R.M., Materassi, M., Romagnani, P. (2016). Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J.*, 9:583-91
15. Becknell, B., Schober, M., Korbel, L., Spencer, JD. (2015). The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.*, 13(1):81–90.
16. Beng-Ongey, H., Robinson, J., Moxey-Mims, M. (2022). Chronic kidney disease emerging trends in children and what to do about it. *Journal of the National Medical Association*, 114(2): S50-S55.
17. Bertram, JF., Douglas-Denton, RN., Diouf, B., Hughson, MD., Hoy, WE. (2011). Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol.*, 26(9):1529–1533.
18. Biswas, A., Basu, R., Basu, K. (2017). Nephrotic Syndrome Induced Dyslipidemia in Children and Need for Early Assessment. *J Med Dent Sci Res.*, 3(12):35–38.
19. Busuioc, R.M., Mircescu, G. (2022). Nephrotic Syndrome Complications - New and Old. Part 2. *Maedica (Bucur).*, 17(2):404-414.
20. Busuioc, R.M., Mircescu, G. (2022a). Nephrotic Syndrome Complications - New and Old. Part 1. *Maedica (Bucur).*, 17(1):153-168.
21. Cattran, DC., Feehally, J., Cook, HT., Liu, ZH., Fervenza, FC., Mezzano, SA. (2012). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis

- work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*, 2:139-274.
22. Chanchlani, R., Parekh, RS. (2016). Ethnic differences in childhood nephrotic syndrome. *Front Pediatr.*, 4:39.
  23. Chawla, LS., Eggers, PW., Star, RA., Kimmel, PL. (2014). Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.*, 371:58–66
  24. Chen, K., Didsbury, M., van Zwieten, A., Howell, M., Kim, S., Tong, A., Howard, K., Nassar, N., Barton, B., Lah, S., Lorenzo, J., Strippoli, G., Palmer, S., Teixeira-Pinto, A., Mackie, F., McTaggart, S., Walker, A., Kara, T., Craig, J. C., & Wong, G. (2018). Neurocognitive and Educational Outcomes in Children and Adolescents with CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 13(3):387–397.
  25. Cho, H. (2020). Pediatric Hemodialysis. *Childhood Kidney Diseases*, 24(2): 69-74.
  26. Chow, JS., Benson, CB., Lebowitz, RL. (2005). The clinical significance of an empty renal fossa on prenatal sonography. *J Ultrasound Med.*, 24(8):1049–54; quiz 55-7.
  27. Coulthard, MG., Crosier, J., Griffiths, C., Smith, J., Drinnan, M., Whitaker, M., Beckwith, R., Matthews, JN., Flecknell, P., Lambert, HJ. (2014). Haemodialysing babies weighing <8 kg with the Newcastle infant dialysis and ultrafiltration system (Nidus): comparison with peritoneal and conventional haemodialysis. *Pediatr Nephrol.*, 29(10):1873-81.
  28. Denburg, M.R., Tsampalieros, A.K., de Boer, I.H., Shults, J., Kalkwarf, H.J., Zemel, B.S., Foerster, D., Stokes, D., Leonard, M.B. (2013) Mineral metabolism and cortical volumetric bone mineral density in childhood chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab.*, 98:1930–1938.
  29. Dhakal, B.K., Kulesus, R.R., Mulvey, M.A. (2008). Mechanisms and consequences of bladder cell invasion by uropathogenic Escherichia coli. *Eur J Clin Investig.*, 38:2–11.
  30. Dinnel, J., Moore, B., Skiver, B., Bose, P. (2015). Rasburicase in the management of tumor lysis: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.*, 10:23-38.
  31. dos Santos, AC Junior., de Miranda, DM., Simoes e Silva, AC. (2014). Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: an embryogenetic review. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 102(4):374–81.



32. Downie, M. L., Gallibois, C., Parekh, R. S., & Noone, D. G. (2017). Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatrics and International Child Health*, 37(4):248–258.
33. Eckardt, K. U., Berns, J. S., Rocco, M. V., & Kasiske, B. L. (2009). Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis--a position statement from KDOQI and KDIGO. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 53(6):915–920.
34. Eddy, AA., Symons, JM. (2003). Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*, 362: 629–639.
35. Esch, JJ., Salvin, JM., Thiagarajan, RR., Del Nido, PJ., Rajagopal, SK. (2015). Acute kidney injury after Fontan completion: risk factors and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.*,150:190–7.
36. Fischbach, M., Edefonti, A., Schröder, C., Watson, A., & The European Pediatric Dialysis Working Group. (2005). Hemodialysis in children: general practical guidelines. *Pediatr Nephrol.*, 20(8): 1054–1066.
37. Fischbach, M., Zaloszc, A., Schaefer, B., & Schmitt, C. P. (2017). Should sodium removal in peritoneal dialysis be estimated from the ultrafiltration volume?. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 32(3): 419–424.
38. Furth, S., Moxey-Mims, M., Ruebner, R. (2015). Chapter 67 - Chronic Kidney Disease in Children, In Editor(s): Paul L. Kimmel, Mark E. Rosenberg. *Chronic Renal Disease*. Academic Press,pp 813-824.
39. Garin, EH. (2019). Primary vesicoureteral reflux; what have we learnt from the recently published randomized, controlled trials? *Pediatr Nephrol.*, 34(9):1513-1519.
40. Gigante, A., Barbano, B., Sardo, L., Martina, P., Gasperini, ML., Labbadia, R., Liberatori, M., Amoroso, A., Cianci, R. (2014). Hypercoagulability and nephrotic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.*, 12(3):512-7.
41. Gipson, D. S., Troost, J. P., Lafayette, R. A., Hladunewich, M. A., Trachtman, H., Gadegbeku, C. A., Sedor, J. R., Holzman, L. B., Moxey-Mims, M. M., Perumal, K., Kaskel, F. J., Nelson, P. J., Tuttle, K. R., Bagnasco, S. M., Hogan, M. C., Dell, K. M., Appel, G. B., Lieske, J. C., Ilori, T. O., Sethna, C. B., ... Kretzler, M. (2016). Complete Remission in the Nephrotic Syndrome Study Network. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 11(1):81–89.

42. Gist, KM., Cooper, DS., Wrona, J., Faubel, S., Altmann, C., Gao, Z., Marino, BS., Alten, J., Hock, KM., Mizuno, T., Vinks, AA., Joy, MS., Wempe, MF., Bennett, MR., Goldstein, SL. (2018). Acute Kidney Injury Biomarkers Predict an Increase in Serum Milrinone Concentration Earlier Than Serum Creatinine-Defined Acute Kidney Injury in Infants After Cardiac Surgery. *Ther Drug Monit.*, 40(2):186-194.
43. Gleason, CA. (1987). Prostaglandins and the developing kidney. *Semin Perinatol.*, 11(1):12–21
44. Goldstein, SL. (2018). A New Pediatric AKI Definition: Implications of Trying to Build the Perfect Mousetrap. *J Am Soc Nephrol.*, 29(9):2259-2261.
45. Gorelik, Y., Abassi, Z., Bloch-Isenberg, N., Khamaisi, M., Heyman, SN. (2022). Changing serum creatinine in the detection of acute renal failure and recovery following radiocontrast studies among acutely ill inpatients: Reviewing insights regarding renal functional reserve gained by large-data analysis. *Pract Lab Med.*, 30:e00276.
46. Greenbaum, L. A., Muñoz, A., Schneider, M. F., Kaskel, F. J., Askenazi, D. J., Jenkins, R., Hotchkiss, H., Moxey-Mims, M., Furth, S. L., & Warady, B. A. (2011). The association between abnormal birth history and growth in children with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 6(1):14–21.
47. Greenberg, J. H., Kakajiwala, A., Parikh, C. R., & Furth, S. (2018). Emerging biomarkers of chronic kidney disease in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 33(6):925–933.
48. Guarino, S., Capalbo, D., Martin, N., Campana, G., Rambaldi, P. F., Miraglia Del Giudice, E., La Manna, A., & Marzuillo, P. (2020). In children with urinary tract infection reduced kidney length and vesicoureteric reflux predict abnormal DMSA scan. *Pediatric research*, 87(4): 779–784.
49. Gupta, M., Gupta, M., & Abhishek (2015). Oral conditions in renal disorders and treatment considerations - A review for pediatric dentist. *The Saudi dental journal*, 27(3):113–119.
50. Haavisto, A., Korkman, M., Holmberg, C., Jalanko, H., & Qvist, E. (2012). Neuropsychological profile of children with kidney transplants. *Nephrology, dialysis, transplantation:official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 27(6):2594–2601.

51. Hains, DS., Bates, CM., Ingraham, S., Schwaderer, AL. (2009). Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr Nephrol.*, 24(2):233–41.
52. Halvorson, CR., Bremmer, MS., Jacobs, SC. (2010). Polycystic kidney disease: inheritance, pathophysiology, prognosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis.*,3:69–83.
53. Hamza, E., Metzinger, L., & Metzinger-Le Meuth, V. (2020). Uremic Toxins Affect Erythropoiesis during the Course of Chronic Kidney Disease: A Review. *Cells*, 9(9):2039.
54. Han Ahn, Y., Gyung Kang, H., Il-Soo Ha, M. (2021). Risk Factors for the Progression of Chronic Kidney Disease in Children. *Child Kidney Dis.*, 25 (1): 1-7.
55. Harambat, J., Kunzmann, K., Azukaitis, K., Bayazit, A. K., Canpolat, N., Doyon, A., Duzova, A., Niemirska, A., Sözeri, B., Thurn-Valsassina, D., Anarat, A., Bessenay, L., Candan, C., Peco-Antic, A., Yilmaz, A., Tschumi, S., Testa, S., Jankauskiene, A., Erdogan, H., Rosales, A., ... 4C Study Consortium (2017). Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney international*, 92(6):1507–1514.
56. Harambat, J., Madden, I., & Hogan, J. (2021). Epidemiology of pediatric chronic kidney disease. *Nephrologie & therapeutique*, 17(6):476–484.
57. Harambat, J., van Stralen, K. J., Kim, J. J., & Tizard, E. J. (2012). Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 27(3):, 363–373.
58. Harambat, J., van Stralen, K. J., Kim, J. J., & Tizard, E. J. (2012a). Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 27(3):363–373.
59. Hari, P., Khandelwal, P., Smoyer, WE. (2020). Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*, 35(9):1601-1619.
60. Hewitt, I. K., & Montini, G. (2011). Pediatric febrile urinary tract infections: the current state of play. *Italian journal of pediatrics*, 37, 57.
61. Hilmanto, D., Mawardi, F., Lestari, AS., Widiasta, A. (2022). Disease-Associated Systemic Complications in Childhood Nephrotic Syndrome: A Systematic Review. *Int J Nephrol Renovasc Dis.*, 15:53-62.
62. Hogg, R. J., Furth, S., Lemley, K. V., Portman, R., Schwartz, G. J., Coresh, J., Balk, E., Lau, J., Levin, A., Kausz, A. T., Eknoyan, G., Levey, A. S., & National Kidney

- Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2003). National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*, 111(6 Pt 1):1416–1421.
63. Hothi, DK. (2014). Designing technology to meet the therapeutic demands of acute renal injury in neonates and small infants. *Pediatr Nephrol.*, 29: 1869–71.
64. Icard, P., Hooper, S. R., Gipson, D. S., & Ferris, M. E. (2010). Cognitive improvement in children with CKD after transplant. *Pediatric transplantation*, 14(7):887–890.
65. Jetton, J.G., Rhone, E.T., Harer, M.W., Charlton, J., Selewski D. (2016). Diagnosis and Treatment of Acute Kidney Injury in Pediatrics. *Curr Treat Options Peds.*, 2:56–68.
66. Jetton, JG., Askenazi, DJ. (2014). Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol.*,41(3):487–502.
67. Kaidar, M., Berant, M., Krauze, I., Cleper, R., Mor, E., Bar-Nathan, N., & Davidovits, M. (2014). Cardiovascular risk factors in children after kidney transplantation--from short-term to long-term follow-up. *Pediatric transplantation*, 18(1):23–28.
68. Kaspar, C. D., Bholah, R., & Bunchman, T. E. (2016). A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood purification*, 41(1-3):211–217.
69. KDOQI, & National Kidney Foundation. (2006). KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 47(5 Suppl 3):S11–S145.
70. Keithi-Reddy, S.R., Singh, A.K. (2009). Hemoglobin target in chronic kidney disease: a pediatric perspective. *Pediatr Nephrol.*, 24: 431–434.
71. Khorsandi, F., Parizad, N., Feizi, A., Hemmati M., Pak M. (2020). How do parents deal with their children's chronic kidney disease? A qualitative study for identifying factors related to parent's adaptation. *BMC Nephrol.*,21(1):509.
72. Kibar, Y., & Gok, F. (2013). *Developments Regarding Dysfunctional Voiding and Urinary Tract Infections in Children*. In (Ed.), *Recent Advances in the Field of Urinary Tract Infections*. IntechOpen.

73. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. (2021). KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.*, 100(4S):S1-S276.
74. Kidney Disease Improving Global Outcomes Glomerulonephritis Work Group (2012). KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 2[Suppl. 2]: 139–274.
75. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter.*, Suppl,2: 1–138.
76. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150
77. Korb, L., Howell, M., Spencer, JD. (2017). The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health*, 37(4):273–9.
78. Kumar, M., Ghunawat, J., Saikia, D., Manchanda, V. (2019). Incidence and risk factors for major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. *J Bras Nefrol.*, 41(4):526-533.
79. Lalayiannis, A. D., Ferro, C. J., Wheeler, D. C., Duncan, N. D., Smith, C., Popoola, J., Askiti, V., Mitsioni, A., Kaur, A., Sinha, M. D., McGuirk, S. P., Mortensen, K. H., Milford, D. V., & Shroff, R. (2021). The burden of subclinical cardiovascular disease in children and young adults with chronic kidney disease and on dialysis. *Clinical kidney journal*, 15(2): 287–294.
80. Leroy, S., Fernandez-Lopez, A., Nikfar, R., Romanello, C., Bouissou, F., Gervaix, A., Gurgoze, M. K., Bressan, S., Smolkin, V., Tuerlinckx, D., Stefanidis, C. J., Vaos, G., Leblond, P., Gungor, F., Gendrel, D., & Chalumeau, M. (2013). Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics*, 131(5): 870–879.
81. Leung, A. K. C., Wong, A. H. C., Leung, A. A. M., & Hon, K. L. (2019). Urinary Tract Infection in Children. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 13(1): 2–18.
82. Ma, A., Shroff, R., Hothi, D., Lopez, M. M., Veligratli, F., Calder, F., & Rees, L. (2013). A comparison of arteriovenous fistulas and central venous lines for long-

- term chronic haemodialysis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 28(2):321–326.
83. Macedo, E., Cerdá, J., Hingorani, S., Hou, J., Bagga, A., Burdmann, EA., Rocco, V., Mehta, R. (2018). Recognition and management of acute kidney injury in children: The ISN 0by25 Global Snapshot study. *PLoS One*, 13(5):e0196586.
  84. Mammen, C., Al Abbas, A., Skippen, P., Nadel, H., Levine, D., Collet, JP., Matsell, DG. (2012). Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.*, 59:523–530.
  85. McCaffrey, J., Lennon, R., Webb, NJ. (2016). The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*, 31: 1383–1402.
  86. McKay, AM., Parekh, RS., Noone, D. (2022). Therapeutic trials in difficult to treat steroid sensitive nephrotic syndrome: challenges and future directions. *Pediatr Nephrol.*, 28:1–18.
  87. Menon, S., Broderick, J., Munshi, R., Dill, L., DePaoli, B., Fathallah-Shaykh, S., Claes, D., Goldstein, SL., Askenazi, DJ. (2019). Kidney Support in Children using an Ultrafiltration Device: A Multicenter, Retrospective Study. *Clin J Am Soc Nephrol.*,14(10):1432-1440.
  88. Moe, S., Drüeke, T., Cunningham, J., Goodman, W., Martin, K., Olgaard, K., Ott, S., Sprague, S., Lameire, N., Eknoyan, G., & Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2006). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*, 69(11):1945–1953.
  89. Montini, G., Tullus, K., Hewitt, I. (2011). Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med.*, 365:239–250.
  90. Moorani, K.N., Hotchandani, H.M., Zubair, A.M., Lohana, N.C., Veerwani, N.R. (2019). Immunosuppressive therapy in children with primary nephrotic syndrome: single center experience, Karachi, Pakistan. *BMC Nephrol.*,20(1):239.
  91. Morello, W., La Scola, C., Alberici, I., & Montini, G. (2016). Acute pyelonephritis in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 31(8):1253–1265.
  92. Morgan, CJ., Zappitelli, M., Robertson, CM., Alton, GY., Sauve, RS., Joffe, AR., Ross, DB., Rebeyka, IM; Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-Up Group. (2013). Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr.*,162(1):120-7.

93. Murugapoopathy, V., Gupta, IR. (2020). A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol.*, 15(5):723-731.
94. Nada, A., Bonachea, EM., Askenazi, DJ. (2016). Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.*, 22:90–7.
95. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. (2009). KDOQI clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008. *Am J Kidney Dis.*, 53(3): S1–S124.
96. Nguyen, L., Levitt, R., Mak, RH. (2016). Practical nutrition management of children with chronic kidney disease. *Clin Med Insights*, 9:1–6.
97. Nishi, S., Ubara, Y., Utsunomiya, Y., Obata Y, Kai H, Kiyomoto H, Goto S, Konta T, Sasatomi Y, Sato Y, Nishino T, Tsuruya K, Furuichi K, Hoshino J, Watanabe Y, Kimura K, Matsuo S. (2016). Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clin Exp Nephrol.*, 20(3):342-70.
98. Parikh, CR., Devarajan, P., Zappitelli, M., Sint, K., Thiessen-Philbrook, H., Li, S., Kim, RW., Koyner, JL., Coca, SG., Edelstein, CL., Shlipak, MG., Garg, AX., Krawczeski, CD; TRIBE-AKI Consortium. (2011). Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.*, 22(9):1737-47.
99. Park, MY., Choi, SJ., Kim, JK., Hwang, SD., Lee, YW. (2013). Urinary cystatin C levels as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)*, 18(4):256-62.
100. Pasquali, M., Sciascia, N., D'Arcangelo, Liviano, G., La Manna, G., Zompatori, M. (2018). Pancake kidney: when it is not a problem. *BJR Case Rep.*, 4(3):20170117.
101. Peppelenbosch, A., van Kuijk, W. H., Bouvy, N. D., van der Sande, F. M., & Tordoir, J. H. (2008). Peritoneal dialysis catheter placement technique and complications. *NDT plus*, 1(Suppl 4), iv23–iv28.
102. Petrovic, M., Andrejevic, V., Djurasic, L., Stamenkovic, V., Acimovic, M., Pejic, T. (2012). Tumors of the horseshoe kidney--characteristics and literature review. *Acta Chir lugosl.*, 59(1):53–5.
103. Pravitsithikul, N., Willis, NS., Hodson, EM., Craig, JC. (2013). Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.*, 10: CD002290.

104. Raina, R., Vijayaraghavan, P., Kapur, G., Sethi, S. K., Krishnappa, V., Kumar, D., Bunchman, T. E., Bolen, S. D., & Chand, D. (2018). Hemodialysis in neonates and infants: A systematic review. *Seminars in dialysis*, 31(3):289–299.
105. Ratcliffe, L. E., Thomas, W., Glen, J., Padhi, S., Pordes, B. A., Wonderling, D., Connell, R., Stephens, S., Mikhail, A. I., Fogarty, D. G., Cooper, J. K., Dring, B., Devonald, M. A., Brown, C., & Thomas, M. E. (2016). Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 67(4):548–558.
106. Rees, L. (2016). Growth hormone therapy in children with CKD after more than two decades of practice. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 31(9):1421–1435.
107. Rees, L., Mak, RH.(2011). Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.*, 7: 615–623.
108. Rheault, M., Wei, C., Hains, D., Wang, W., Kerlin, B. (2014). Increasing frequency of acute kidney injury among children hospitalized with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*, 29:139–147.
109. Roberts, K. B. & Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. (2011). Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*, 128(3): 595–610.
110. Rodig, N. M., McDermott, K. C., Schneider, M. F., Hotchkiss, H. M., Yadin, O., Seikaly, M. G., Furth, S. L., & Warady, B. A. (2014). Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 29(10):1987–1995.
111. Ronco, C., Garzotto, F., Brendolan, A., Zanella, M., Bellettato, M., Vedovato, S., Chiarenza, F., Ricci, Z., Goldstein, SL. (2014). Continuous renal replacement therapy in neonates and small infants: development and first-in-human use of a miniaturised machine (CARPEDIEM). *Lancet*, 383(9931):1807-13.
112. Saint-Faust, M., Boubred, F., Simeoni, U. (2014). Renal development and neonatal adaptation. *Am J Perinatol.*, 31(9):773–780.
113. Salo, J., Ikäheimo, R., Tapiainen, T., Uhari, M. (2011). Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics*, 128:840–7



114. Sanna-Cherchi, S., Westland, R., Ghiggeri, GM., Gharavi, AG. (2018). Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Clin Invest.*,128(1):4–15.
115. Schaefer, B., Bartosova, M., Macher-Goeppinger, S., Ujszaszi, A., Wallwiener, M., Nyarangi-Dix, J., Sallay, P., Burkhardt, D., Querfeld, U., Pfeifle, V., Lahrmann, B., Schwenger, V., Wühl, E., Holland-Cunz, S., Schaefer, F., & Schmitt, C. P. (2016). Quantitative Histomorphometry of the Healthy Peritoneum. *Scientific reports*, 6, 21344.
116. Schmitt, C. P., Bakkaloglu, S. A., Klaus, G., Schröder, C., Fischbach, M., & European Pediatric Dialysis Working Group (2011). Solutions for peritoneal dialysis in children: recommendations by the European Pediatric Dialysis Working Group. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 26(7):1137–1147.
117. Schwartz, G. J., Muñoz, A., Schneider, M. F., Mak, R. H., Kaskel, F., Warady, B. A., & Furth, S. L. (2009). New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 20(3):629–637.
118. Schwartz, G. J., Schneider, M. F., Maier, P. S., Moxey-Mims, M., Dharnidharka, V. R., Warady, B. A., Furth, S. L., & Muñoz, A. (2012). Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney international*, 82(4): 445–453.
119. Schwartz, GJ., Work, DF.(2009). Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 4:1832–1843.
120. Seely, JC. (2017). A brief review of kidney development, maturation, developmental abnormalities, and drug toxicity: juvenile animal relevancy. *J Toxicol Pathol.*,30(2):125–33.
121. Selewski, D. T., Charlton, J. R., Jetton, J. G., Guillet, R., Mhanna, M. J., Askenazi, D. J., Kent, A. L. (2015). Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*, 136(2):e463–e473.
122. Selistre, L., Rabilloud, M., Cochat, P., de Souza, V., Iwaz, J., Lemoine, S., Beyerle, F., Poli-de-Figueiredo, C. E., & Dubourg, L. (2016). Comparison of the Schwartz and CKD-EPI Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Children, Adolescents, and Adults: A Retrospective Cross-Sectional Study. *PLoS medicine*, 13(3): e1001979.

123. Sethi, SK., Bunchman, T., Chakraborty, R., Raina, R. (2021). Pediatric acute kidney injury: new advances in the last decade. *Kidney Res Clin Pract.*,40(1):40-51.
124. Shlipak, M. G., Matsushita, K., Ärnlöv, J., Inker, L. A., Katz, R., Polkinghorne, K. R., Rothenbacher, D., Sarnak, M. J., Astor, B. C., Coresh, J., Levey, A. S., Gansevoort, R. T., & CKD Prognosis Consortium (2013). Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *The New England journal of medicine*, 369(10):932–943.
125. Silverstein, DM. (2018). Growth and Nutrition in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Front Pediatr.*, 6:205.
126. Singh, S., Mishra, O. P., Mandal, P. P., Patel, P. S., Sharma, S. S., Saini, H., Rani, K., Chandrasekhar, S., & Singh, M. P. (2021). Thyroid function in patients with idiopathic nephrotic syndrome. *International urology and nephrology*, 53(9):1859–1864.
127. Sinha, SK., Agarwal, A. (2018). Current Perspectives in Management of Vesicoureteral Reflux. *Indian Pediatr.*,55(12):1039–40.
128. Spencer, JD., Schwaderer, AL., Becknell, B., Watson, J., Hains, DS. (2014). The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.*, 29(7): 1139–49.
129. Stonebrook, E., Hoff, M., Spencer, JD. (2019). Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: A Clinical Review. *Curr Treat Options Pediatr.*, 5(3):223-235.
130. Strohmeier, Y., Hodson, E.M., Willis, N.S., Webster, A.C., Craig, J.C. (2014). Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.*, 7, CD003772.
131. Sugimoto, K., Enya, T., Joh, K., Miyazawa, T., Ohshima, R., Marutani, S., Tsukasa, T., Okada, M. (2021). Pathophysiological clinical features of an infant with hypertension secondary to multicystic dysplastic kidney: a case report. *BMC Nephrol.*, 22, 55.
132. Sutherland, SM, Ji, J, Sheikhi, FH, Widen, E, Tian, L, Alexander, SR, Ling, XB. (2013). AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 8:1661–1669.

133. Sutherland, SM., Byrnes, JJ., Kothari, M., Longhurst, CA., Dutta, S., Garcia, P., Goldstein, SL. (2015). AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 10:554–561.
134. Tain, YL., Luh, H., Lin, CY., Hsu, CN. (2016). Incidence and Risks of Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract in Newborns: A Population-Based Case-Control Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*, 95(5):e2659.
135. Tan, J. K. W., Tan, J. M. C., How, C. H., & Leow, E. H. M. (2021). Primary care approach to urinary tract infection in children. *Singapore medical journal*, 62(7): 326–332.
136. Tangri, N, Hougen, I, Alam, A, Perrone, R, McFarlane, P, Pei, Y. (2017). Total Kidney Volume as a Biomarker of Disease Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis.*, 4:2054358117693355.
137. Thumfart, J., Müller, D. (2015). Nocturnal intermittent hemodialysis. *Pediatr Nephrol.*, 30, 749–757.
138. Toka, H. R., Toka, O., Hariri, A., & Nguyen, H. T. (2010). Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Seminars in nephrology*, 30(4):374–386.
139. Torra, R. (2019). Recent advances in the clinical management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *F1000Res.*, 8:F1000 Faculty Rev-116.
140. Trautmann, A., Schnaidt, S., Lipska-Ziętkiewicz, B. S., Bodria, M., Ozaltin, F., Emma, F., Anarat, A., Melk, A., Azocar, M., Oh, J., Saeed, B., Gheisari, A., Caliskan, S., Gellermann, J., Higueta, L. M. S., Jankauskiene, A., Drozd, D., Mir, S., Balat, A., Szczepanska, M., ... PodoNet Consortium (2017). Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 28(10): 3055–3065.
141. Uber, A.M., Sutherland, S.M. (2020). Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. *Pediatr Nephrol.*,35: 213–220.
142. Uwaezuoke, S. N., Ayuk, A. C., Muoneke, V. U., & Mbanefo, N. R. (2018). Chronic kidney disease in children: Using novel biomarkers as predictors of disease. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 29(4): 775–784.
143. Vallepu, N., Velpula, S., Dasari, B. K. , Thimmaraju, M. K. , Gummadi, S. B. , Yelugam, N., & Jannu, S. (2019). *Causes and Pathophysiology of Nephrotic*

- Syndrome in Childhood*. In E. T. Z. Jr., & S. A. Salim (Eds.), *Renal Diseases*. IntechOpen.
144. Verrina, E., Cappelli, V., & Perfumo, F. (2009). Selection of modalities, prescription, and technical issues in children on peritoneal dialysis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 24(8):1453–1464.
  145. Vivante, A., Hildebrandt, F. (2016). Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.*, 12:133–146.
  146. Vivarelli, M., Massella, L., Ruggiero, B., Emma, F. (2017). Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 12(2):332-345.
  147. Walton, J. (2015). Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Paediatrics & Child Health*, 20(7):349–350.
  148. Warady, B. A., Abraham, A. G., Schwartz, G. J., Wong, C. S., Muñoz, A., Betoko, A., Mitsnefes, M., Kaskel, F., Greenbaum, L. A., Mak, R. H., Flynn, J., Moxey-Mims, M. M., & Furth, S. (2015). Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 65(6):878–888.
  149. Warady, B.A., & Silverstein, D.M. (2014). Management of anemia with erythropoietic-stimulating agents in children with chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 29(9):1493–1505.
  150. Wei, C.C., Yu, I.W., Lin, H.W., Tsai, A.C. (2012). Occurrence of infection among children with nephrotic syndrome during hospitalizations. *Nephrology*, 17(8):681–688.
  151. Wesseling-Perry, K., Salusky, I.B. (2013). Phosphate binders, vitamin D and calcimimetics in the management of chronic kidney disease-mineral bone disorders (CKD-MBD) in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 28:617–625.
  152. Westland, R., Schreuder, MF., van Goudoever, JB., Sanna-Cherchi, S., van Wijk, JA. (2014). Clinical implications of the solitary functioning kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.*,9(5):978–86.
  153. Whyte, D.A., Fine, RN. (2008). Chronic kidney disease in children. *Pediatrics in review*, 29(10):335–41
  154. Wong, C. J., Moxey-Mims, M., Jerry-Fluker, J., Warady, B. A., & Furth, S. L. (2012). CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current

findings. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 60(6):1002–1011.

155. Yosipiv, IV., El-Dahr, SS. (1998). Developmental biology of angiotensin-converting enzyme. *Pediatr Nephrol.*, 12(1):72–79.
156. Zappitelli, M., Moffett, BS., Hyder, A., Goldstein, SL. (2011). Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.*, 26:144–50.