



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ,
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

Διευθύντρια ΠΜΣ: Καθηγήτρια Ιωάννα Γριβέα

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΙΤΙΩΝ ΤΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»

ΜΠΥΡΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

Ειδικευόμενη Ιατρός Παιδιατρικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ, 2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1^{ος} Μέλος

Πρίντζα Νικολέτα

(Επιβλέπουσα)

Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Νεφρολογίας,
Α΄ Παιδιατρική Α.Π.Θ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

2^{ος} Μέλος

Γριβέα Ιωάννα

Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3^{ος} Μέλος

Στεφανίδης Ιωάννης

Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**“Review of the pathogenesis and causes of glomerulonephritis among
pediatric patients”**

"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας."

Υπογραφή: Βασιλική Μπύρου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	4
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ	5
SUMMARY- KEY WORDS	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΣΚΟΠΟΣ	10
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	11
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΡΩΤΟΥ ΜΕΡΟΥΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	13
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΕΥΤΕΡΟΥ ΜΕΡΟΥΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	39
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	43
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	45
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	48

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Εισαγωγή: Ο όρος «σπειραματονεφρίτιδα» περιλαμβάνει τις νεφρικές παθήσεις που προσβάλλουν κατά κύριο λόγο τα αγγειώδη σπειράματα των νεφρών. Στα παιδιά είναι σχετικά σπάνιες. Τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν γίνει αξιοσημείωτες προσπάθειες διερεύνησης των μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεσή τους καθώς και ανεύρεσης των αιτιών που συμβάλλουν στην εμφάνισή τους στα παιδιά. Έως πρόσφατα, τα δεδομένα στην παγκόσμια βιβλιογραφία προέρχονταν κυρίως από μελέτες σε πληθυσμούς ενηλίκων.

Σκοπός: Σκοπός είναι να γίνει μια όσο το δυνατόν πληρέστερη διερεύνηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με τα αίτια και τους παθογενετικούς μηχανισμούς που προκαλούν σπειραματονεφρίτιδα στην παιδική ηλικία. Επιπλέον, στόχος είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση των ερευνών της τελευταίας δεκαετίας, με δείγμα μελέτης αποκλειστικά παιδιατρικούς ασθενείς, σχετικά με την αιτιοπαθογένεια της νόσου στα παιδιά και την ανάλυση των αποτελεσμάτων τους.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκαν αναζητήσεις στην PubMed για άρθρα και ερευνητικές μελέτες. Επιπλέον, έγινε αναζήτηση πληροφοριών σε επιστημονικά συγγράμματα για σχετικές πληροφορίες. Στο πρώτο μέρος της εργασίας γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την αιτιοπαθογένεια της σπειραματονεφρίτιδας στα παιδιά. Στο δεύτερο μέρος αναλύονται τα αποτελέσματα ερευνών του διεξήχθησαν το χρονικό διάστημα 2013-2023 σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Αποτελέσματα: Η αιτιοπαθογένεια των σπειραματονεφρίτιδων είναι πολυπαραγοντική. Συμμετέχει το ανοσοποιητικό σύστημα και το σύστημα του συμπληρώματος με την δημιουργία αυτοαντισωμάτων και την επακόλουθο σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων. Η έκθεση σε λοιμώξεις και η πρόκληση μεταλλάξεων σε υπεύθυνα γονίδια έχουν επίσης σημαντικό ρόλο.

Συμπεράσματα: Παρ' όλο που έχουν ερευνηθεί σε μεγάλο βαθμό οι μηχανισμοί και τα αίτια που εμπλέκονται στις ποικίλες μορφές σπειραματονεφρίτιδας χρειάζεται να γίνουν επιπλέον έρευνες με επίκεντρο τον παιδιατρικό πληθυσμό προκειμένου να κατανοηθεί πλήρως ο αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός ανάπτυξής τους.

Λέξεις κλειδιά: σπειραματονεφρίτιδα, ανοσοεπαγόμενη σπειραματονεφρίτιδα αιτιοπαθογένεια, παιδιατρικοί ασθενείς

SUMMARY – KEY WORDS

Introduction: The term "glomerulonephritis" includes kidney diseases that primarily affect the vascular glomeruli of the kidneys. In children they are relatively rare. In recent decades, remarkable efforts have been made to investigate the mechanisms involved in their pathogenesis as well as to find the causes that contribute to childhood onset of the disease. Until recently, the data in the literature was extracted mainly from studies in adult populations.

Purpose: The purpose is to clarify the causes and the pathogenic mechanisms involved in glomerulonephritis in childhood. In addition, research studies of the last decade, that studied exclusively pediatric patients on the pathogenesis of the disease, are reviewed and their results are analysed.

Methodology: PubMed searches were performed for articles and research studies. Additional data was extracted from scientific papers. In the first part of the thesis, a literature review on the etiology of glomerulonephritis in children is carried out. In the second part, the results of research studies conducted in 2013-2023, with a paediatric sample of patients, are analyzed.

Results: The etiology of pediatric glomerulonephritis is multifactorial. It involves the immune system and the complement system with the creation of autoantibodies and immune complexes. Exposure to infections and the induction of mutations in responsible genes also play an important role.

Conclusions: Although, the causes and the pathogenesis mechanisms involved in various forms of glomerulonephritis have been greatly studied, additional research focusing on the pediatric population is needed in order to fully understand the etiology and pathogenesis of the disease.

Key words: glomerulonephritis, immune-mediated glomerulonephritis, pathogenesis, paediatric patients

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος σπειραματονεφρίτιδα χρησιμοποιείται στη σύγχρονη επιστημονική βιβλιογραφία για να χαρακτηρίσει ένα υποσύνολο νεφρικών παθήσεων που χαρακτηρίζονται από ανοσοδιαμεσολαβούμενη βλάβη στη βασική μεμβράνη, το μεσάγγειο ή στο σύμπλεγμα των τριχοειδών αγγείων των αγγειωδών σπειραμάτων που οδηγεί σε αιματουρία, πρωτεϊνουρία και αζωθαιμία. Σε αντίθεση με τις σπειραματοπάθειες, οι σπειραματονεφρίτιδες χαρακτηρίζονται από ενδοσπειραματική φλεγμονή και κυτταρική υπερπλασία, η οποία συνοδεύεται από αιματουρία. Η αιτιοπαθογένειά της ποικίλλει, είναι ιδιοπαθής σε μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων, ενώ άλλες μορφές της μπορεί να οφείλονται σε λοιμώξεις, ή σε ανοσολογικές διαταραχές. Η πιο σύγχρονη ταξινόμηση των μορφών της βασίζεται στην συμμετοχή του καταρράκτη του συμπληρώματος στην παθογένεσή τους και στα επίπεδα του συμπληρώματος στον ορό των ασθενών καθώς και στην εναπόθεση ή όχι ανοσοσυμπλεγμάτων στα σπειράματα.

Αξίζει να αναφερθεί ότι τα δεδομένα στην παγκόσμια βιβλιογραφία για τις παιδιατρικές μορφές σπειραματονεφρίτιδας είναι λίγα και τις περισσότερες φορές προέρχονται από μελέτες ενηλίκων. Μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς εκλείπουν από την βιβλιογραφία [1,2]

Η παρούσα εργασία είναι ανασκοπική και βασίζεται στην μελέτη σύγχρονης επιστημονικής αρθρογραφίας και έρευνας. Κύριος σκοπός της είναι η διερεύνηση των αιτιών εμφάνισης σπειραματονεφρίτιδας στην παιδική ηλικία, καθώς και η μελέτη των μηχανισμών παθογένεσής της. Επιπλέον, γίνεται ανασκόπηση των ερευνών της τελευταίας δεκαετίας, με επίκεντρο τους παιδιατρικούς ασθενείς προκειμένου να καταγραφούν οι νέες πληροφορίες σχετικά με την αιτιοπαθογένεια των παιδιατρικών σπειραματονεφρίτιδων, οι οποίες έχουν αντληθεί από μελέτες επικεντρωμένες σε αυτή την ηλικιακή ομάδα και όχι σε μελέτες ενηλίκων.

Ανατομική Δομή Νεφρώνα -Αγγειώδους Σπειράματος

Το αγγειώδες σπείραμα αντιπροσωπεύει την ανατομική δομή του νεφρού που προσβάλλεται πιο συχνά σε φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες παθήσεις. Η σπειραματονεφρίτιδα είναι η κύρια κλινική και παθολογική έκφραση αυτής της επίδρασης, η οποία μπορεί να είναι πρωτοπαθής είτε να συμβαίνει στο πλαίσιο συστηματικών νοσημάτων, όπως η νεφρίτιδα του λύκου και η αγγειίτιδα. Ο σωληνοδιάμεσος χώρος του νεφρού επηρεάζεται πιο σπάνια. Οι σπειραματονεφρίτιδες αποτελούν κατά βάση ανοσοεπαγόμενες διαταραχές.

Για να γίνει καλύτερα κατανοητή η παθογένεση των μορφών της σπειραματονεφρίτιδας, είναι απαραίτητη η περιγραφή της ανατομικής δομής του νεφρώνα και των αγγειωδών σπειραμάτων.

Η βασική λειτουργική μονάδα του νεφρού είναι ο νεφρώνας. Ο νεφρώνας αποτελείται από δύο κύρια μέρη: το νεφρικό σωμάτιο και ένα επίμηκες νεφρικό σωληνάριο.

Το νεφρικό ή μαλπιγιανό σωμάτιο αποτελείται από την κάψα του Bowman και το αγγειακό τριχοειδικό πλέγμα ή αλλιώς σπείραμα. Η κάψα του Bowman είναι μια διπλοτοιχωματική επιθηλιακή δομή και αποτελείται από δύο πέταλα, το σπλαγγικό και το τοιχωματικό πέταλο και περιβάλλει έναν τριχοειδικό θύσανο το αγγειώδες σπείραμα. Το σπείραμα αποτελείται από το προσαγωγό, και το απαγωγό αρτηρίδιο. Ο χώρος μεταξύ της κάψας του Bowman και του αγγειακού σπειράματος ονομάζεται μεσάγγειο.

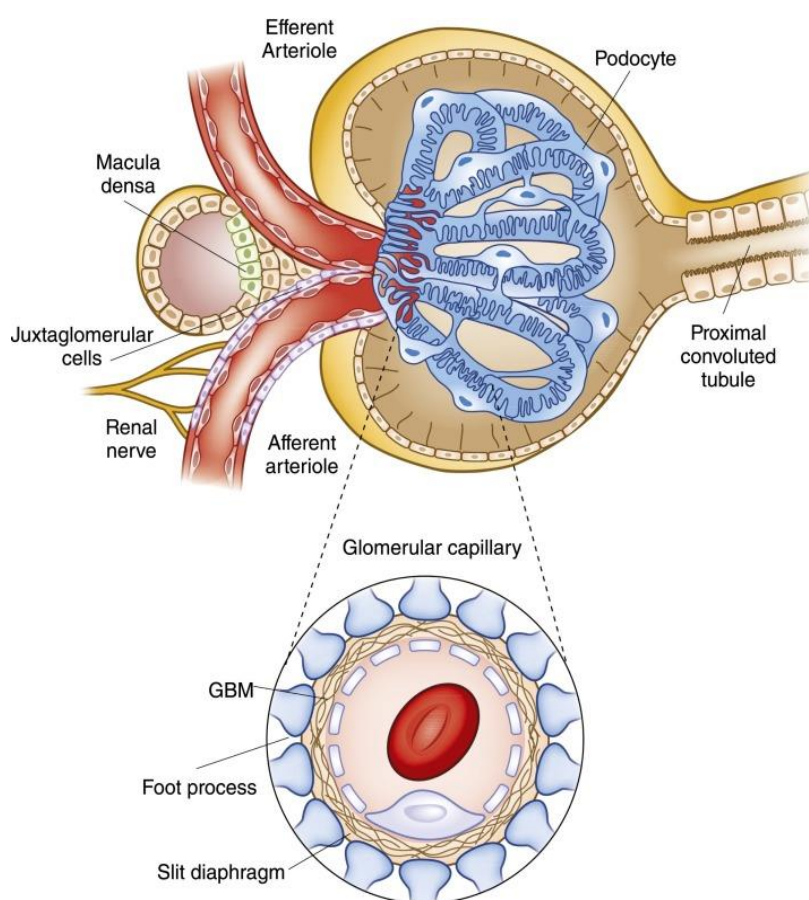
Στο αγγειώδες σπείραμα το τοίχωμα των τριχοειδών ονομάζεται μεμβράνη διήθησης και αποτελείται από τα εξής τοιχώματα:

1. Ενδοθήλιο, που σχηματίζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία σχηματίζουν μια διάτρητη μεμβράνη (θυριδωτό ενδοθήλιο) η οποία είναι διαπερατή σε νερό, νάτριο, ουρία, γλυκόζη και μικρές πρωτεΐνες.

2. Βασική μεμβράνη, η οποία αποτελείται (από μέσα προς τα έξω) από τρεις στιβάδες: την εσωτερική αραιή (lamina rara interna), τη μέση πυκνή (lamina densa) και την εξωτερική αραιή (lamina rara externa). Η σπειραματική βασική μεμβράνη αποτελεί ένα προϊόν ενδοθηλιακών κυττάρων και ποδοκυττάρων και περιέχει κολλαγόνο τύπου IV, λαμινίνη, ινονεκτίνη και πρωτεογλυκάνες,

3. Επιθήλιο, που αποτελείται από τα ποδοκύτταρα των οποίων το κυτταρόπλασμα έχει πολλές ποδοειδείς προεκβολές(ποδίσκοι). Ο χώρος μεταξύ των παρακείμενων ποδίσκων αποκαλείται σχισμή διήθησης.

Στον αγγειακό πόλο του νεφρικού σωματίου βρίσκεται και η παρασπειραματική συσκευή. Πρόκειται για ένα τριγωνικό σχηματισμό που αποτελείται από: 1.τα εξωσπειραματικά μεσαγγειακά κύτταρα, 2.τα κύτταρα παραγωγής της ρενίνης (παρασπειραματικά κύτταρα)του προσαγωγού σπειραματικού αρτηριδίου και σε μικρότερο βαθμό του απαγωγού σπειραματικού αρτηριδίου , καθώς και 3. τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου που ονομάζεται πυκνή κηλίδα (macula densa).[3,4]



Εικόνα 1. Δομή του νεφρικού σωματίου. Αναδεικνύεται η κάψα του Bowman και ο τριχοειδικός θύσανος που σχηματίζει το αγγειώδες σπείραμα. Η κάψα αποτελείται από το σπλαγγνικό πέταλο και το τοιχωματικό το οποίο ενώνεται με το τοίχωμα του εγγός εσπειραμένου σωληναρίου (δεξιά). Αριστερά, ο αγγειακός πόλος του σπειράματος περιλαμβάνει τόσο τα προσαγωγά όσο και τα απαγωγά αρτηρίδια και σχηματίζεται η παρασπειραματική συσκευή. Επιπλέον, απεικονίζεται η πυκνή κηλίδα (macula densa). Στο κάτω τμήμα της εικόνας απεικονίζονται τα στοιχεία που συνθέτουν το σπειραματικό διηθητικό φραγμό(θυριδωτό ενδοθήλιο ,βασική μεμβράνη, επιθήλιο με τα ποδοκύτταρα). Ανατύπωση από:Pollak MR, Quaggin SE, Hoenig MP, Dworkin LD. The glomerulus: the sphere of influence. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Aug 7;9(8):1461-9. doi: 10.2215/CJN.09400913.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να γίνει μια όσο το δυνατόν πληρέστερη διερεύνηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με τα αίτια και τους παθογενετικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην εμφάνιση σπειραματονεφρίτιδας στην παιδική ηλικία. Επιπλέον, στόχος είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση των ερευνών της τελευταίας δεκαετίας , με δείγμα μελέτης παιδιατρικούς ασθενείς σχετικά με την αιτιοπαθογένεια των σπειραματονεφρίτιδων σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα εργασία είναι μια βιβλιογραφική ανασκόπηση και βασίζεται στην μελέτη σύγχρονης επιστημονικής αρθρογραφίας και έρευνας καθώς και των σχετικών επιστημονικών συγγραμμάτων.

Πραγματοποιήθηκαν αναζητήσεις στις μηχανές αναζήτησης PubMed, την περίοδο Φεβρουαρίου-Μαΐου 2023. Η αναζήτηση συμπεριλάμβανε συνδυασμό των όρων “glomerulonephritis” “pathogenesis” “childhood”, συνώνυμων όρων καθώς και με την ονομασία των ποικίλων μορφών σπειραματονεφρίτιδων, ώστε να αναγνωριστούν και να εμφανιστούν άρθρα που θα πλησίαζαν, όσο το δυνατό περισσότερο, το θέμα της έρευνας. Επιπλέον, έγινε αναζήτηση πληροφοριών σε επιστημονικά συγγράμματα.

Η εργασία χωρίζεται σε 2 μέρη. Στο πρώτο μέρος, έγινε ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας προκειμένου να ανευρεθούν τα αίτια και οι παθογενετικοί μηχανισμοί των διάφορων μορφών σπειραματονεφρίτιδας που εμφανίζονται στα παιδιά. Για τον σκοπό αυτό μελετήθηκαν 31 βιβλιογραφικές πηγές οι οποίες συνίστανται από επιστημονικά συγγράμματα, έρευνες και άρθρα δημοσιευμένα το χρονικό διάστημα 2000-2023.

Το δεύτερο μέρος, αφορά την βιβλιογραφική ανασκόπηση των δημοσιευμένων ερευνών, το χρονικό διάστημα 2013-2023, οι οποίες βασίστηκαν σε δείγματα ασθενών από τον παιδιατρικό πληθυσμό, σχετικά με καταγραφή σύγχρονων δεδομένων σχετικά με την αιτιοπαθογένεια αυτής της ομάδας νόσων. Από τις 31 βιβλιογραφικές πηγές του πρώτου μέρους της εργασίας, τα κριτήρια για το σκοπό αυτό τα πληρούσαν 7 ερευνητικές μελέτες.

Τα κριτήρια ένταξης των άρθρων και των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για την ολοκλήρωση της συστηματικής ανασκόπησης της είναι:

- Τα άρθρα να είναι γραμμένα στην Ελληνική ή Αγγλική γλώσσα ή να είναι μεταφρασμένα σε αυτές τις γλώσσες από την αρχική τους έκδοση.
- Να έχουν δημοσιευθεί σε παγκοσμίως αναγνωρισμένα επιστημονικά περιοδικά από επίσημους επιστημονικούς φορείς, πανεπιστημιακά ιδρύματα, ερευνητικά κέντρα κτλ.

- Οι χρονολογίες έκδοσής τους να είναι μεταξύ 2000-2023 για την άντληση πληροφοριών για το κεφάλαιο 1 και μεταξύ 2013-2023 για το κεφάλαιο 2.
- Για το δεύτερο μέρος της ανασκόπησης ίσχυσαν επιπλέον τα κριτήρια: οι δημοσιεύσεις να αποτελούν ερευνητικές μελέτες και το δείγμα των ασθενών να αποτελείται εξ' ολοκλήρου από παιδιατρικούς ασθενείς. Λόγω του μειωμένου αριθμού παιδιατρικών ερευνών στην βιβλιογραφία χρησιμοποιήθηκαν και έρευνες με μικρό δείγμα ασθενών.

Ο πιο συνηθισμένος λόγος για τον αποκλεισμό ενός άρθρου από οποιαδήποτε περαιτέρω εξέταση ήταν η έλλειψη του συνδυασμού των αρχικών δεδομένων και η αδυναμία πρόσβασης στο πλήρες άρθρο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΡΩΤΟΥ ΜΕΡΟΥΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Για το πρώτο τμήμα της βιβλιογραφικής ανασκόπηση που ερευνά τα αίτια και τους παθογενετικούς μηχανισμούς της ανάπτυξης σπειραματονεφρίτιδας στα παιδιά χρησιμοποιήθηκαν 31 άρθρα, έρευνες και επιστημονικά συγγράμματα της παγκόσμιας βιβλιογραφίας που δημοσιεύτηκαν από το 2000 έως σήμερα, στην ελληνική ή αγγλική γλώσσα και επικεντρώνονται στην ανάδειξη των αιτιών και των παθογενετικών μηχανισμών των σπειραματονεφρίτιδων στα παιδιά.

Συνοπτικά, σύμφωνα με την βιβλιογραφική ανασκόπηση οι σπειραματονεφρίτιδες είναι ανοσοεπαγόμενες νόσοι. Μπορούν να αναπτυχθούν στα πλαίσια λοιμώξεων (μεταλοιμώδη σπειραματονεφρίτιδα με συχνότερη μορφή την μεταστρεπτοκοκκική)[5] ή στα πλαίσια αυτοάνοσων διαταραχών όπως είναι η νεφρίτιδα του λύκου [29] και η νεφρίτιδα στα πλαίσια αγγειίτιδας σχετιζόμενης με ANCA αντισώματα [24,25,27]. Σε άλλες περιπτώσεις, το συμβάν πυροδότησης της νόσου μπορεί να είναι έκθεση σε αλλεργιογόνα ή κάπνισμα όπως συμβαίνει στη νόσο με αυτοαντισώματα έναντι της σπειραματικής βασικής μεμβράνης.

Οι βασικοί παθογενετικοί μηχανισμοί που η βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξε ότι ευθύνονται για την ανάπτυξη σπειραματονεφρίτιδας στα παιδιά είναι τρεις: δημιουργία αυτοαντισωμάτων έναντι συστατικών του σπειράματος (όπως είναι τα αυτοαντισώματα έναντι της βασικής μεμβράνης στη νόσο αντι-GBM)[5], δημιουργία κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων όπως παρατηρείται στην IgA νεφροπάθεια και στη νεφρίτιδα στα πλαίσια της νόσου Henoch-Schönlein[8], και δημιουργία αυτοαντισωμάτων έναντι συστατικών του συμπληρώματος όπως συμβαίνει στην οξεία μεταλοιμώδη σπειραματονεφρίτιδα.[5]

Επίσης, σύμφωνα με την ανασκόπηση, μεταλλάξεις γονιδίων έχουν συσχετιστεί με την παθογένεση ορισμένων μορφών σπειραματονεφρίτιδας όπως είναι οι μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τον παράγοντα CFH του συμπληρώματος στη νόσο των πυκνών εναποθέσεων και οι μεταλλάξεις των γονιδίων SEPRINA1 και PRTN3 στη κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα.

Πιο συγκεκριμένα, και επειδή το φάσμα των σπειραματονεφρίτιδων που παρατηρούνται στην παιδική ηλικία είναι ευρύ, τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης παρουσιάζονται σε υποκεφάλαια με κριτήριο τον παθογενετικό μηχανισμό που εμπλέκεται στην ανάπτυξη κάθε μορφή σπειραματονεφρίτιδας στα παιδιά.

Βασικοί Παθογενετικοί μηχανισμοί Σπειραματονεφρίτιδας

Στην παθογένεση των σπειραματονεφρίτιδων εμπλέκονται οι παρακάτω μηχανισμοί:

- Δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων έναντι σπειραματικών συστατικών (in situ)
- Δημιουργία κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων που εκφράζονται συστηματικά
- Δημιουργία αυτοαντισωμάτων έναντι παραγόντων του συμπληρώματος [3,5]

Παράλληλα, οι ανοσοεπαγόμενες σπειραματονεφρίτιδες διακρίνονται ανάλογα με τα επίπεδα του συμπληρώματος στον ορό σε υποσυμπληρωματικές και σε σπειραματονεφρίτιδες με φυσιολογικά επίπεδα συμπληρώματος.

Οι υποσυμπληρωματικές μορφές (Hypocomplementemic) αντιπροσωπεύουν ένα ευρύ φάσμα παθήσεων. Έχουν ταυτοποιηθεί τόσο οι ανοσολογικοί όσο και οι γενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στη γένεσή τους, και πιο συγκεκριμένα τα αυτοαντισώματα κατά του καταρράκτη του συμπληρώματος και οι μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιούν ρυθμιστικούς παράγοντές του, οι οποίες προκαλούν συνεχή δραστηριότητα της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος και φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Όσον αφορά τη μορφή σπειραματονεφρίτιδας με φυσιολογικά επίπεδα συμπληρώματος (normocomplementemic), η κατανόηση του ρόλου του ανεπαρκώς Ο-γαλακτοζυλιωμένου υποδοχέα IgA1 και φωσφολιπάσης A2 αποτελεί ένα νέο επίτευγμα [5]

Group of diseases	Glomerulonephritis	Pathogenesis
Hypocomplementemic Glomerulonephritis	<ul style="list-style-type: none"> • Post-infectious GN (PIGN) • Immunocomplex-mediated membrano-proliferative GN • C3 glomerulopathies 	<ul style="list-style-type: none"> • Immunocomplex deposition • Dysregulation of complement alternative pathway (acquired or genetic)
Normocomplementemic Glomerulonephritis	<ul style="list-style-type: none"> • GN due to IgA deposition (IgA Nephropathy, Henoch-Schönlein Purpura associated Nephropathy) • Glomerulonephritis due to <i>in situ</i> immune deposits (Membranous Nephropathy) • ANCA Associated Vasculitis Nephritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Abnormally glycosylated IgA deposition • Autoantibody-mediated • (<i>in situ</i>: anti-PLA2R, anti THSD7A) • Autoantibody-mediated (systemic: ANCA)
Rapidly Progressive Glomerulonephritis	<ul style="list-style-type: none"> • Immune complex related RPGN (PIGN, IgAN, IgAVN) • Antibodies anti-GBM deposition (Goodpasture Syndrome) • ANCA Associated Vasculitis Nephritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Immunocomplex deposition

Πίνακας 1. Ταξινόμηση σπειραματονεφρίτιδων με βάση τα επίπεδα συμπληρώματος στον ορό και τον παθογενετικό μηχανισμό ανάπτυξης. Ανατύπωση από: Mastrangelo A, Serafinelli J, Giani M, Montini G. *Clinical and Pathophysiological Insights Into Immunological Mediated Glomerular Diseases in Childhood. Front Pediatr.* 2020 May 12;8:205:1-17.

Σπειραματονεφρίτιδες με χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος

Σε αυτή την ομάδα περιλαμβάνονται όλοι οι τύποι σπειραματονεφρίτιδας που χαρακτηρίζονται από απορρύθμιση του καταρράκτη συμπληρώματος. Με βάση τον χρόνο ανάπτυξη του συμπληρώματος και την κλινική πορεία, αυτές οι μορφές μπορούν να ταξινομηθούν ως:

- Οξείες σπειραματονεφρίτιδες: Η πιο συχνή μορφή οξείας σπειραματονεφρίτιδας στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι η μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα (PIGN), και πιο συγκεκριμένα η μεταστρεπτοκοκκική [5][6]. Πιο σπάνια, και άλλες σπειραματοπάθειες όπως είναι η νεφρίτιδα της

πορφύρας Henoch-Schönlein, η κοκκιωμάτωση Wegener ή η IgA νεφροπάθεια ή η νεφρίτιδα του λύκου μπορεί να παρουσιαστούν ως οξείες σπειραματονεφρίτιδες, αλλά σε αυτές τις παθήσεις τα επίπεδα του συμπληρώματος στον ορό ανιχνεύονται στους περισσότερους ασθενείς φυσιολογικά.[7,8]

- Χρόνιες σπειραματονεφρίτιδες: μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα με παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων (IC-MPGN) και C3 σπειραματοπάθειες (C3G).

Οι χρόνιες μορφές αρχικά είχαν ταξινομηθεί ως τύπου I, τύπου II και τύπου III μεμβρανοϋπερπλαστικές σπειραματονεφρίτιδες (MPGN), με βάση τη θέση των εναποθέσεων των ανοσοσυμπλεγμάτων στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Έπειτα από καλύτερη κατανόηση των παθογενετικών τους μηχανισμών έχει γίνει ανακατάταξη:

- Οι τύποι I και III, που εμφανίζουν εναποθέσεις IgG και C3 στον ανοσοφθορισμό (IF), θεωρούνται πλέον ως MPGN προκαλούμενες από ανοσοσυμπλέγματα (IC-MPGN),
 - Ο τύπος II MPGN, επίσης γνωστός ως νόσος πυκνών εναποθέσεων(DDD),
 - Όλες οι μορφές με μεμονωμένες εναποθέσεις C3 σε ανοσοφθορισμό θεωρούνται ως C3G. Σε αντίθεση με τις MPGN, οι C3G σχετίζονται με απορρύθμιση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος.[5]
- Νεότερα στοιχεία κατατάσσουν τη νόσο πυκνών εναποθέσεων στην κατηγορία των C3 σπειραματοπαθειών.[9]

Μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα

Η μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα, παρατηρείται αρκετά συχνά στα παιδιά. Τις περισσότερες φορές προκαλείται από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκος της ομάδας A, ενώ και άλλα βακτήρια και ιοί μπορούν να λειτουργήσουν ως έναυσμα (HBV)

Στην κλασική της μορφή με βαριά αιματοουρία, επηρεάζει 0,5–2 παιδιά/100.000 ετησίως, αν και η συμπτωματική μορφή με μικροσκοπική αιματοουρία είναι έως και 19 φορές πιο συχνή και μπορεί να παραμείνει αδιάγνωστη. Εμφανίζεται πιο συχνά στα

αγόρια (αναλογία αγόρια:κορίτσια 2:1) [10]. Η συχνότητά της έχει μειωθεί δραστικά στις βιομηχανικές χώρες λόγω της χρήσης αντιβιοτικών και της βελτιωμένης υγιεινής, ωστόσο εξακολουθεί να είναι πολύ συχνή στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Συνήθως, εμφανίζεται σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 5 και 12 ετών. Παρατηρείται σπανιότερα σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών λόγω της χαμηλότερης συχνότητας β-αιμολυτικής στρεπτοκοκκικής λοίμωξης σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα και της μειωμένης ικανότητας παραγωγής ανοσοσυμπλεγμάτων.

Παθогένεση

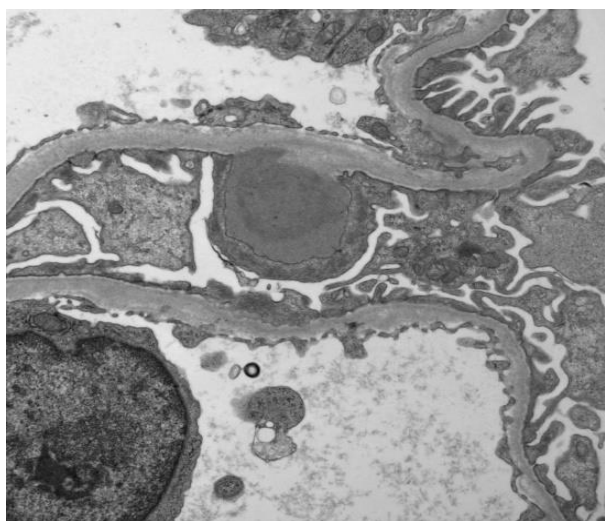
7 έως 10 ημέρες μετά από από τη μόλυνση με β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο, σχηματίζονται και εναποτίθενται κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα (CIC) στα αγγειώδη σπειράματα, προξενώντας εισροή λευκοκυττάρων και ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος. Τυπικά, μόλις υποχωρήσει η μόλυνση, μειώνεται η παραγωγή αντισωμάτων και νέων κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων και τα εναποτιθέμενα ανοσοσυμπλέγματα λύνονται. [5] Σε σύγχρονη έρευνα ανιχνεύτηκαν αντισώματα έναντι του παράγοντα C3b της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος.[11]

Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η παρουσία κληρονομικών ανωμαλιών της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος μπορεί να επηρεάσει την πρόγνωση ενός ασθενούς με PIGN, καθώς μπορεί να προκαλέσει καθυστερημένη ανάρρωση, με ανάπτυξη τμηματικής σπειραματικής σκλήρυνσης και προοδευτική χρόνια νεφρική βλάβη. [5]. Επίσης, τα χαμηλά επίπεδα C3 και C4 στις PIGN καθώς η υποαλβουμιναιμία και οι υψηλοί δείκτες φλεγμονής (CRP, αριθμός ουδετερόφιλων) έχουν συσχετιστεί με εμφάνιση νεφριτικού συνδρόμου και βαρύτερη νεφρική προσβολή[12,13].

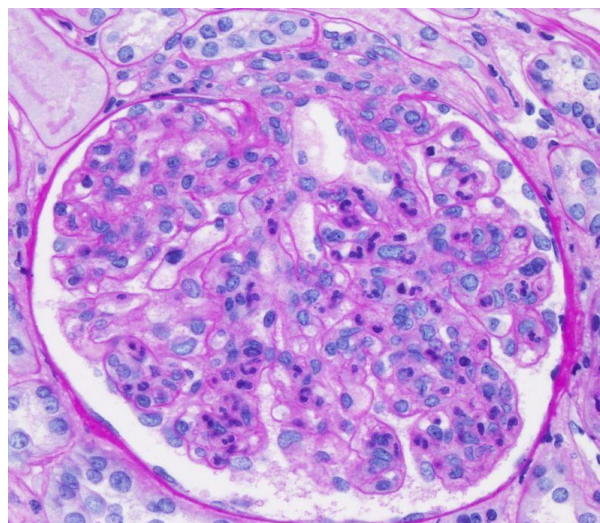
Ιστοπαθολογικά ευρήματα

Η πιο συχνή ιστολογική εικόνα του PIGN στο κοινό μικροσκόπιο είναι αυτή της υπερπλασίας των μεσαγγειακών, ενδοθηλιακών και μεσαγγειακών κυττάρων του σπειράματος. Στον ανοσοφθορισμό αναδεικνύεται η παρουσία εναποθέσεων IgG και C3 κατά μήκος της βασικής μεμβράνης. Η εικόνα μπορεί να περιπλέκεται από τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων και την ανάπτυξη μηνοειδών σχηματισμών(crescents) με αποτέλεσμα η ιστολογική εικόνα να είναι παρόμοια της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας [14] ή να παρουσιάζεται με ένα μοτίβο υπερπλασίας κυττάρων στον χώρο του Bowman (crescentic GN). Και στις δύο περιπτώσεις η

πρόγνωση επιδεινώνεται. Η ηλεκτρονική μικροσκοπία δείχνει υποεπιθηλιακές εναποθέσεις.[5]



Εικόνα 2 .Εικόνα μεταστρεπτοκοκκικής σπειραματονεφρίτιδας στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Αναδεικνύεται μια μεγάλη υποεπιθηλιακή εναπόθεση και μια μικρή υποενδοθηλιακή εναπόθεση. Οι σπειραματικές βασικές μεμβράνες δεν εμφανίζουν αλλοιώσεις. Ανατύπωση από: Rodriguez-Iturbe B, Haas M. Post-Streptococcal Glomerulonephritis. 2016 Feb 10. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016–.



Εικόνα 3.Μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα. Είναι εμφανές το χαρακτηριστικό υπερπλαστικό ιστολογικό μοτίβο που παρατηρείται στο κοινό μικροσκόπιο. Παρατηρείται υπερπλασία των ενδοθηλιακών τριχοειδικών κυττάρων με πολλαπλά ουδετερόφιλα. Ανατύπωση από: Mastrangelo A, Serafinelli J, Giani M, Montini G. *Clinical and Pathophysiological Insights Into Immunological Mediated Glomerular Diseases in Childhood*. *Front Pediatr*. 2020 May 12;8:205.

Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα μεσολαβούμενη από ανοσοσυμπλέγματα

Αυτή η κατάσταση είναι επίσης γνωστή ως μεσαγγειοτριχοειδική σπειραματονεφρίτιδα. Η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα μπορεί να είναι πρωτοπαθής (ιδιοπαθής) ή δευτεροπαθής σε διάφορες παθήσεις. Οι πιο συχνές υποκείμενες διαταραχές περιλαμβάνουν χρόνιες λοιμώξεις (ηπατίτιδα Β/С, στρεπτοκοκκικές και μυκοπλασματικές λοιμώξεις), αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, σκληρόδερμα, σύνδρομο Sjögren), μονοκλωνικές γαμμαπάθειες. Η ιδιοπαθής μορφή είναι σπάνια. [5] .

Παθογένεση

Η παθογένεση του MPGN δεν είναι ακόμη σαφώς κατανοητή. Πιστεύεται ότι η MPGN τύπου I προκύπτει από τη χρόνια αντιγοναιμία και τη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων in situ που στην πλειονότητα των περιπτώσεων εντοπίζονται στους υποενδοθηλιακούς χώρους. Η ακριβής φύση του αντιγόνου(ων) στους περισσότερους ασθενείς με MPGN τύπου I είναι άγνωστη. Πρόσφατες μελέτες έχουν καταδείξει τη συμβολή της μη ειδικής ανοσίας τόσο στη δημιουργία αντισωμάτων που εναποτίθενται ως ανοσοσυμπλέγματα όσο και στις τοπικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις που κατευθύνονται στις πειραματικές εναποθέσεις. Τα ανοσοσυμπλέγματα ενεργοποιούν το σύστημα του συμπληρώματος μέσω της κλασικής οδού, οδηγώντας στη δημιουργία χημειοτακτικών παραγόντων που μεσολαβούν στη συσσώρευση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων και του συμπλέγματος C5b-9 που προκαλούν άμεσα κυτταρικό τραυματισμό. Τα λευκοκύτταρα απελευθερώνουν οξειδωτικές ουσίες και πρωτεάσεις που προκαλούν βλάβη του τοιχώματος των πειραματικών τριχοειδών και προκαλούν πρωτεϊνουρία και έκπτωση του ρυθμού πειραματικής διήθησης. Οι κυτοκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες που απελευθερώνονται από πειραματικά κύτταρα οδηγούν σε μεσαγγειακή κυτταρική υπερπλασία και αύξηση της μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας.[15,16]

Φαίνεται ότι στην απορρύθμιση του καταρράκτη του συμπληρώματος στις τύπου I MPGN και στις C3 πειραματοπάθειες εμπλέκονται μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτείνες CFHR 1, 2, 3 ή 5 [15]

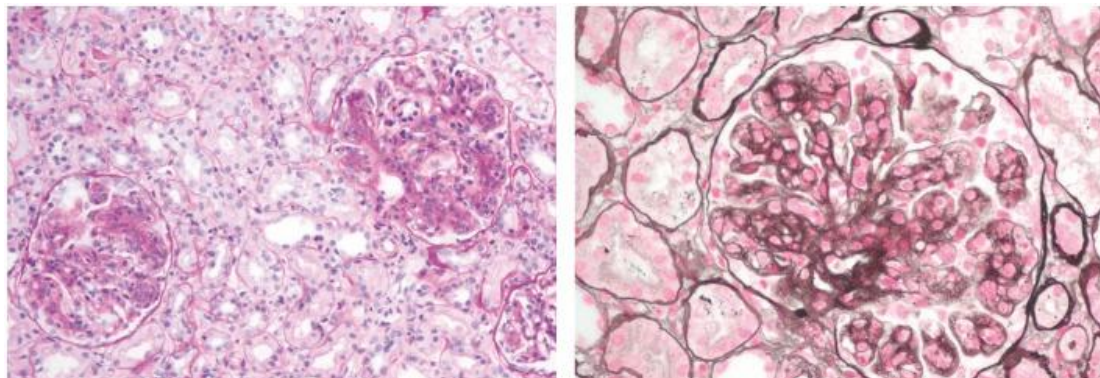
Η απορρύθμιση του συμπληρώματος (C5 κονβερτάσης) στην MPGN τύπου III πιστεύεται ότι σχετίζεται με την παθογένεσή της [16]

Ιστοπαθολογικά ευρήματα

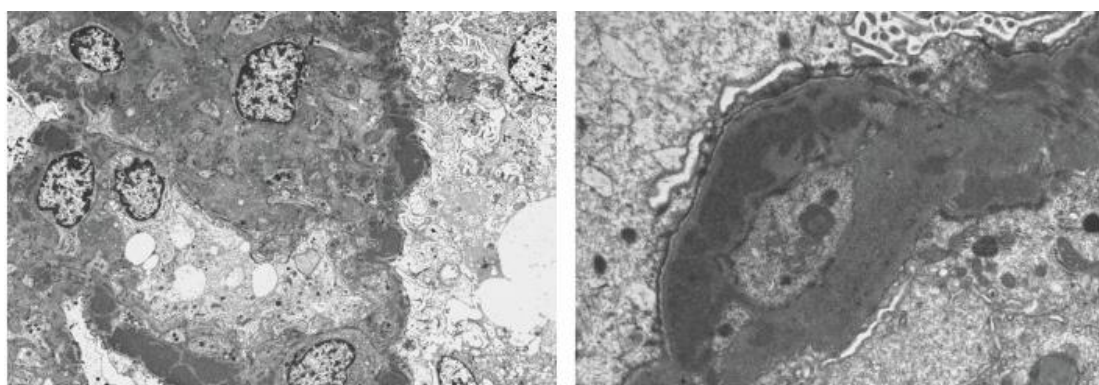
Η μικροσκόπηση με το κοινό μικροσκόπιο δείχνει μια διάχυτη κυτταρική υπερπλασία των πειραματικών τριχοειδών αγγείων και πάχυνση των πειραματικών τριχοειδών τοιχωμάτων. Η υπερκυτταρικότητα είναι συχνά λιγότερο εμφανής στην τύπου III MPGN από ό,τι στην MPGN τύπου I. Μηνοειδείς σχηματισμοί (crescents) μπορούν επίσης να σημειωθούν σε περίπου 10% των ασθενών.

Τόσο στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο όσο και στο κοινό αναδεικνύεται διάσπαση της βασικής μεμβράνης και παρουσία μεσαγγειακών και υποενδοθηλιακών εναποθέσεων .

Ο ανοσοφθορισμός δείχνει παρουσία τόσο IgG εναποθέσεων όσο C3 και περιστασιακά IgM (π.χ. MPGN που σχετίζεται με την ηπατίτιδα C) ή ένα πρότυπο «full house» (συμπεριλαμβανομένων των ελαφρών αλυσίδων IgG, IgM, IgA, C1q, C3, C4) όπως φαίνεται στον ΣΕΛ.[5]



Εικόνες 4,5. Μεμβρανοϋπερπλαστική Σπειραματονεφρίτιδα τύπου I. Μεσαγγειακή και ενδοτριχοειδική υπερπλασία (αριστερά). Διάσπαση της σπειραματικής βασικής μεμβράνης (δεξιά). Ανατύπωση από: Sparta G, Gaspert A, Neuhaus TJ, Weitz M, Mohebbi N, Odermatt U, Zipfel PF, Bergmann C, Laube GF. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy in children: change in treatment modality? A report of a case series. Clin Kidney J. 2018 Aug;11(4):479-490.



Εικόνες 6,7. Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα τύπου I στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο όπου φαίνονται υποενδοθηλιακές, υποεπιθηλιακές και μερικές μεσαγγειακές εναποθέσεις Ανατύπωση από: Sparta G, Gaspert A, Neuhaus TJ, Weitz M, Mohebbi N, Odermatt U, Zipfel PF, Bergmann C, Laube GF. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy in children: change in treatment modality? A report of a case series. Clin Kidney J. 2018 Aug;11(4):479-490.

Νόσος πυκνών εναποθέσεων

Η νόσος των πυκνών εναποθέσεων είναι μια σπάνια ασθένεια που επηρεάζει κυρίως παιδιά και νεαρούς ενήλικες.[17] Για πολλά χρόνια, ονομαζόταν μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN) τύπου II. Επειδή η οπτική μικροσκόπηση

σε πρόσφατες μελέτες δεν ανέδειξε το ιστολογικό μοτίβο μιας μεμβρανουπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας στους περισσότερους ασθενείς, η σύγχρονη τάση είναι να θεωρείται μια υποκατηγορία των C3G σπειραματοπαθειών, παρά μια παραλλαγή του MPGN.[9] Η νόσος πυκνών καταθέσεων εμφανίζεται πιο συχνά στις καυκάσιες φυλές και συχνότερα σε παιδιά και εφήβους.

Παθογένεση

Μελέτες δείχνουν ότι ο παθογενετικός μηχανισμός της νόσου είναι μια ανεξέλεγκτη συστηματική ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος εξαιτίας 1.της παρουσίας ενός αυτοαντισώματος έναντι της κονβερτάσης C3, 2. της παρουσίας μεταλλάξεων στο γονίδιο του παράγοντα Η του συμπληρώματος (CFH) που είναι η κύρια ρυθμιστική πρωτεΐνη της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, 3. της παρουσίας αυτοαντισώματος έναντι του παράγοντα Η.[17]

Στον ορολογικό έλεγχο ανιχνεύονται χαμηλά επίπεδα του C3 με φυσιολογικά τα επίπεδα των υπόλοιπων συστατικών του συμπληρώματος.

Ιστοπαθολογικά ευρήματα

Το πιο χαρακτηριστικό γνώρισμα στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο είναι η πάχυνση των σπειραματικών βασικών μεμβρανών από υαλοειδείς ενδομεμβρανώδεις εναποθέσεις που μοιάζουν με ταινία. Παρόμοιες ενδομεμβρανώδεις εναποθέσεις μπορούν να παρατηρηθούν σε ορισμένους ασθενείς και στην κάψα του Bowman Ημισελήνοειδείς σχηματισμοί, είναι συχνοί.[18]

C3 Σπειραματοπάθειες (C3G)

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν σύμφωνα με νεότερα δεδομένα η νόσος πυκνών εναποθέσεων και η C3 σπειραματονεφρίτιδα (C3GN). Ο όρος C3 σπειραματονεφρίτιδα επινοήθηκε για να περιγράψει σπειραματικές αλλοιώσεις στις οποίες υπάρχουν μεμονωμένες εναποθέσεις C3 με λίγη ή καθόλου εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης. Η συχνότητα εμφάνισης C3G εκτιμάται ότι είναι 1-2 ανά 1.000.000 παιδιά.[15]

Παθογένεια

Τόσο η τύπου II μεμβρανοπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα όσο και η C3 σπειραματονεφρίτιδα χαρακτηρίζονται από τη απορρύθμιση (επικήτητη ή συγγενή) της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος ACP[5] και χαμηλά επίπεδα C3 στον ορό των ασθενών.[19] Έχει διαπιστωθεί ότι τα όψιμα/τερματικά συστατικά του συμπληρώματος εμπλέκονται στην παθογένεια των C3 σπειραματονεφρίτιδων σε αντίθεση με την νόσο των πυκνών εναποθέσεων στην παθογένεση της οποίας εμπλέκονται τα αρχικά συστατικά της οδού.[5]

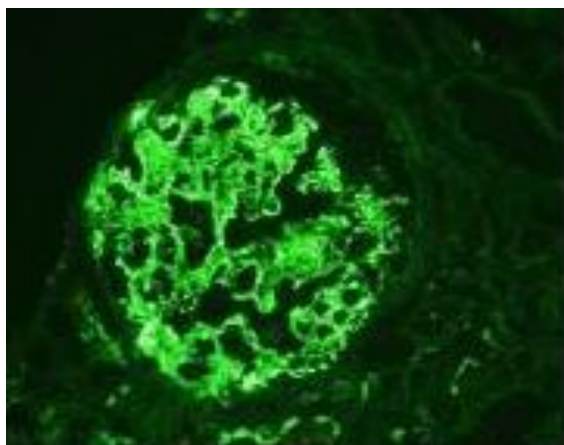
Μεταλλάξεις των γονιδίων των πρωτεϊνών CFHR 1, 2, 3 ή 5 φαίνεται ότι έχουν αξιολογικό ρόλο.[15]

Ιστοπαθολογικά ευρήματα

Οι C3 σπειραματοπάθειες μπορούν να εμφανίζονται με ποικίλα ιστολογικά μοτίβα σπειραματικής βλάβης συμπεριλαμβανομένης της υπερπλασίας μεσαγγειακών κυττάρων, της διάχυτης ενδοτριχοειδικής υπερπλασίας και σε ορισμένες περιπτώσεις της ύπαρξης ημισεληνοειδών σχηματισμών(crescents).

Ο ανοσοφθορισμός είναι το βασικό εργαλείο για την διάγνωση της C3 σπειραματινεφρίτιδας. Οι εναποθέσεις C3 στο μεσάγγειο και τα τοιχώματα των σπειραματικών τριχοειδών χρωματίζονται έντονα στον IF(ανοσοφθορισμός).[20]

Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο η C3 σπειραματονεφρίτιδα χαρακτηρίζεται από μεσαγγειακές, υποενδοθηλιακές, ενδομεμβρανώδεις ή υποεπιθηλιακές εναποθέσεις αλλά όχι τόσο καθορισμένες όσο οι εναποθέσεις στη νόσο πυκνών εναποθέσεων.[5]



Εικόνα 8 . C3GN σε IF. Αναδεικνύονται έντονα χρωματισμένες οι εναποθέσεις C3 στο μεσάγγειο και τα τοιχώματα των σπειραματικών τριχοειδών. Ανατύπωση από: Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH, Theis JD, Dogan A, Smith RJ. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int.* 2012 Aug;82(4):465-73.

Σπειραματονεφρίτιδες με φυσιολογικά επίπεδα συμπληρώματος (Normocomplementemic Glomerulonephritis)

Σε αυτή την ομάδα παθήσεων ανήκουν οι σπειραματονεφρίτιδες με φυσιολογικά επίπεδα συμπληρώματος στον ορό των ασθενών. Παρ' όλα αυτά δεν αποκλείεται η συμμετοχή των οδών του συμπληρώματος στην παθογένεση των παρακάτω μορφών σπειραματονεφρίτιδων.

Σπειραματονεφρίτιδες λόγω μη φυσιολογικής εναπόθεσης γλυκοζυλιωμένης IgA

Η IgA νεφροπάθεια και η νεφρίτιδα από πορφύρα Henoch-Schönlein (HSPN), είναι δύο παιδιατρικές σπειραματοπάθειες που προκύπτουν από την σπειραματική εναπόθεση μιας ελλιπώς γλυκοζυλιωμένης IgA1 ανοσοσφαιρίνης, με ταυτόχρονο πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων.

IgA νεφροπάθεια

Η IgA νεφροπάθεια ή νόσος του Berger, είναι ο πιο κοινός τύπος πρωτοπαθούς σπειραματονεφρίτιδας στον κόσμο σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες, με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στο ανδρικό φύλο[6,20]. Έχει υψηλότερη συχνότητα στην Ασία και την Αυστραλία (24–30% του συνόλου της σπειραματονεφρίτιδας) από ό,τι στην Ευρώπη (18%) και στις Ηνωμένες Πολιτείες (2–10%).

Τα τελευταία χρόνια υπήρξαν σημαντικές εξελίξεις στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου. Κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η διαπίστωση ότι στον ορό των ασθενών με IgA νεφροπάθεια αλλά και στις μεσαγγειακές εναποθέσεις το μόριο της IgA1 ανοσοσφαιρίνης εμφανίζει ελλιπή γαλακτοζυλίωση. Αυτό οφείλεται σε μειωμένη δραστηριότητα ή/και έκφραση των υπεύθυνων ενζύμων.

Παθογένεση

Παρά την εντατική έρευνα στον τομέα της παθογένειας της IgA νεφροπάθειας δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί πλήρως ο τρόπος δημιουργίας των χαρακτηριστικών εναποθέσεων της IgA ανοσοσφαιρίνης στο μεσάγγειο και πρόκλησης των ιστολογικών αλλοιώσεων και κλινικών εκδηλώσεων.

Με βάση τις νεότερες αντιλήψεις, τον κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεια της IgA νεφροπάθειας διαδραματίζουν η παθολογική διαμόρφωση του μορίου της IgA ανοσοσφαιρίνης και ο παθολογικός μεταβολισμός της. Η διαπίστωση ότι στον ορό των ασθενών με IgA νεφροπάθεια κυκλοφορεί σημαντική ποσότητα ελλιπώς γαλακτοζυλιωμένης IgA1 ανοσοσφαιρίνης ήταν κομβικής σημασίας στην παρούσα αντίληψή μας για την παθογένεια της νόσου. Εκτός από τη συστηματική κυκλοφορία η ελλιπώς γαλακτοζυλιωμένη IgA1 ανευρίσκεται και στις μεσαγγειακές εναποθέσεις. Η IgA ανοσοσφαιρίνη εμφανίζεται με δύο υποτάξεις: την IgA1 και την IgA2. Οι μεσαγγειακές εναποθέσεις αποτελούνται αποκλειστικά από IgA1

Αυτοαντισώματα έναντι της ελλιπώς γαλακτοζυλιωμένης IgA1

Έχουν περιγραφεί από παλιά κυκλοφορούντα ανοσομπλέγματα IgG και IgA στην IgA νεφροπάθεια. Αυτά αποτελούνται από IgG και IgA1 αυτοαντισώματα που στρέφονται ενάντια στην αρθρωτή περιοχή της IgA1. Πιστεύεται ότι η ελλιπής γαλακτοζυλίωση συνεπάγεται αλλαγή στην τριτογενή διαμόρφωση του μορίου της IgA1 αφήνοντας εκτεθειμένα τμήματα της αρθρωτής περιοχής, τα οποία γίνονται αντιληπτά ως νέοι αντιγονικοί επίτοποι. Έτσι παράγονται αυτοαντισώματα ενάντια στην ελλιπώς γαλακτοζυλιωμένη αρθρωτή περιοχή της IgA1.

Μετά την εναπόθεση στο μεσάγγειο των μορίων της IgA1 ανοσοσφαιρίνης ή των ανοσοσυμπλεγμάτων που την περιέχουν, αυτή συνδέεται με τους υποδοχείς των μεσαγγειακών κυττάρων. Η σύνδεση αυτή ενεργοποιεί τα μεσαγγειακά κύτταρα, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό τους και πυροδοτεί ένα καταρράκτη φλεγμονωδών αντιδράσεων που οδηγούν στην ίνωση και την καταστροφή του νεφρικού ιστού.[20] Ο καταρράκτης αυτών των γεγονότων μεταβάλλει τη διαπερατότητα του GBM με επακόλουθη βλάβη των ποδοκυττάρων και των εγγύς επιθηλιακών κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων.

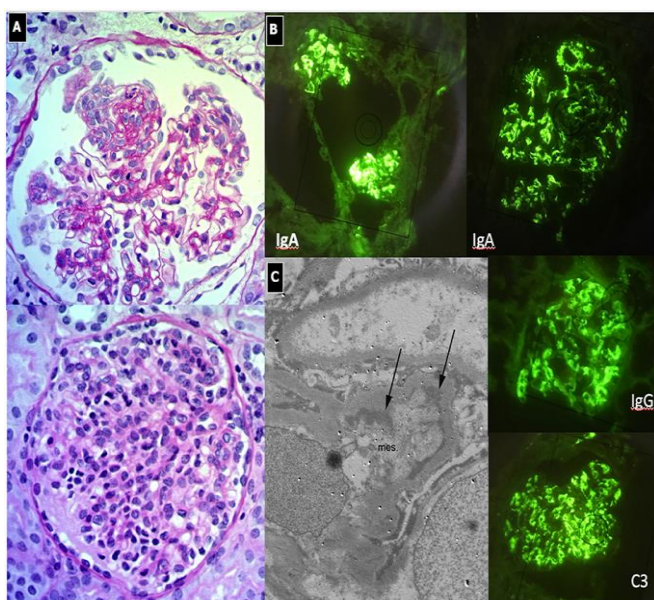
Εκτός από το μεσάγγειο σύμφωνα με νέα στοιχεία ,εναποθέσεις IgA εντοπίζονται και στα τοιχώματα των ενδοσπειραματικών τριχοειδών συμβάλλοντας στην νεφρική βλάβη.[21]

Μελέτες έχουν δείξει ότι το βασικό αίτιο για τη δημιουργία ελλιπώς γλυκοζυλιωμένης IgA1 ανοσοσφαιρίνης είναι οι μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν τη γλυκοπρωτεΐνη-N-ακετυλογαλακτοζαμινο-3-β-γαλακτοσυλτρανσφεράση(C1GalT1). [5]

Επίσης, είναι ενδιαφέρον ότι κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και η ιντερλευκίνη 4 (IL-4) καταστέλλουν την έκφραση της C1GALT1 οδηγώντας σε αύξηση του βαθμού της ελλιπούς γαλακτοζυλίωσης της IgA1.[21]

Ιστοπαθολογικά ευρήματα

Το βασικό διαγνωστικό χαρακτηριστικό στον ανοσοφθορισμό είναι οι μεσαγγειακές εναποθέσεις IgA, που συνήθως συνδέονται με την εναπόθεση C3,. Στην οπτική μικροσκοπηση, τα ευρήματα ποικίλλουν από ελάχιστη μεσαγγειακή επέκταση έως διάχυτο πολλαπλασιασμό κυττάρων με ημισεληνοειδείς σχηματισμούς(crescents) έως εκτεταμένη σκλήρυνση. [21]Σε σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να παρατηρηθούν τμηματική νέκρωση .[5]



Εικόνα 9. Νεφροπάθεια IgA. (A) Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (χρώση PAS): Δύο αγγειώδη σπειράματα που παρουσιάζουν διάχυτες και σφαιρικές μεσαγγειακές, υπερπλαστικές αλλοιώσεις, με ενδοτριχοειδική υπερπλασία. (B) Στον ανοσοφθορισμό διακρίνονται, καθολικές και διάχυτες μεσαγγειακές εναποθέσεις IgA, που σχετίζονται με εναπόθεση C3 και IgG. (C) Εικόνα από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Είναι διακριτή η παρουσία παραμεσαγγειακών ανοσολογικών εναποθέσεων (βέλη). Ανατύπωση από: Mastrangelo A, Serafinelli J, Giani M, Montini G. *Clinical and Pathophysiological Insights Into Immunological Mediated Glomerular Diseases in Childhood*. *Front Pediatr*. 2020 May 12;8:205.

Henoch–Schönlein Purpura Nephritis (HSPN)

Η νεφρίτιδα από πορφύρα Henoch–Schönlein (HSPN) είναι μία δευτεροπαθής σπειραματονεφρίτιδα και χαρακτηρίζεται από διήθηση λευκοκυττάρων στα τοιχώματα των μικρών αιμοφόρων αγγείων, και από εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων IgA1. Η πορφύρα Henoch–Schönlein είναι η πιο συχνή παιδιατρική αγγειίτιδα στις δυτικές χώρες (εκτιμώμενο ποσοστό επίπτωσης 30/100.000 παιδιά ετησίως) που συνήθως προσβάλλει παιδιά ηλικίας 3 έως 10 ετών, κατά τους φθινοπωρινούς και χειμερινούς μήνες. Έχει αναφερθεί υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε λευκούς, Ασιάτες και Ισπανόφωνους από ό,τι στους μαύρους πληθυσμούς. Το αρσενικό φύλο, η ηλικία άνω των 8 ετών, η μη τυπική κατανομή της πορφύρας, η ύπαρξη σοβαρών γαστρεντερικών συμπτωμάτων (κοιλιακός πόνος, γαστρεντερική αιμορραγία), TKE >20mm/h,[22], τα αυξημένα επίπεδα αντιστρεπτολυσίνης O και οι χαμηλές συγκεντρώσεις C3 [8] περιγράφονται ως παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξης νεφρικής συμμετοχής στην πορφύρα Henoch-Schönlein. Κατά της διάγνωση της πορφύρας το 37% των παιδιών είχε νεφρίτιδα.[22]

Παθογένεση

Ομοίως με την IgA σπειραματονεφρίτιδα, η νεφρίτιδα στην Henoch- Schönlein πορφύρα προκαλείται από μια ανώμαλη ανοσοαπόκριση σε αντιγονικά ερεθίσματα (βακτήρια όπως ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, S. pneumoniae, H. influenza ή ιικοί παράγοντες) Η IgA1 με ανεπάρκεια γαλακτόζης (Galactose deficient-IgA1) είναι το κύριο συστατικό των μεγάλων εναποθέσεων του ανοσοποιητικού, μαζί με τα αυτοαντισώματα IgG και το CD89, τα οποία εναποτίθενται στο μεσάγγειο οδηγώντας σε φλεγμονή του σπειράματος, όπως περιγράφηκε προηγουμένως στην IgA σπειραματονεφρίτιδα. Επίσης, πολυμορφισμοί γονιδίων που εμπλέκονται στην παραγωγή κυτοκίνης και χημειοκίνης και στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, καθώς και η ανώμαλη γλυκοζυλίωση IgA1, η νεοαγγειογένεση, η παραγωγή νιτρικών οξειδίων, και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος, έχουν εμπλακεί στην ευαισθησία και τη σοβαρότητα της νεφρίτιδας.[5,8]

Ιστοπαθολογία

Οι βασικές μορφολογικές αλλαγές που παρατηρούνται είναι οι ημισέληνοι (crescents). Αυτές οι βλάβες, σχετίζονται με καταστροφή του τοιχώματος των τριχοειδών λόγω ινώδης νέκρωσης, η οποία συνδέεται με τον ενδοτριχοειδικό πολλαπλασιασμό κυττάρων και τη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων.[5,8] Η τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και η ύπαρξη εκτεταμένων ημισελήνοειδών σχηματισμών στην βιοψία συσχετίζονται με μειωμένο eGFR [22]

Μεμβρανώδης νεφροπάθεια

Η μεμβρανώδης νεφροπάθεια (MN) είναι μια μη φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος που προσβάλλει το σπείραμα, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων στην υποεπιθηλιακή περιοχή της σπειραματικής μεμβράνης. Στη συνέχεια, ενεργοποιείται το συμπλήρωμα και απελευθερώνονται ενεργείς ρίζες οξυγόνου. Αποτέλεσμα είναι η τοπική βλάβη της διηθητικής μεμβράνης του σπειράματος και η πρόκληση σοβαρής πρωτεϊνουρία. Η μεμβρανώδης νεφροπάθεια μπορεί να εμφανιστεί σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, από τη βρεφική ηλικία έως την τρίτη ηλικία. Στον ενήλικο πληθυσμό, είναι η συχνότερη αιτία νεφροπάθειας, ενώ το ποσοστό πέφτει στο 3% στα παιδιά κάτω των 13 ετών και αυξάνεται στο 18% στους εφήβους.

Στην πλειονότητα των παιδιών, είναι δευτεροπαθής σε λοιμώξεις, ιδιαίτερα σε λοίμωξη με ηπατίτιδα Β σε ενδημικές περιοχές, και σε συστηματικά νοσήματα, κυρίως ΣΕΛ. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, ορίζεται ως «ιδιοπαθής». Η μεμβρανώδης νεφροπάθεια που σχετίζεται με κακοήθεια είναι πολύ σπάνια στον παιδιατρικό πληθυσμό.[5,23]

Παθογένεση

Το πρώτο αντιγόνο που ανακαλύφθηκε το οποίο αποτελεί τον στόχο των αυτοαντισωμάτων που δημιουργούνται, ύστερα από έκθεση στους παράγοντες που ανεφέρθηκαν προηγουμένως, ήταν η νεπριλυσίνη (ουδέτερη ενδοπεπτιδάση, NEP). Η νεπριλυσίνη είναι μία πρωτεΐνη που εκφράζεται στα ποδοκύτταρα, η οποία διασπά διάφορα

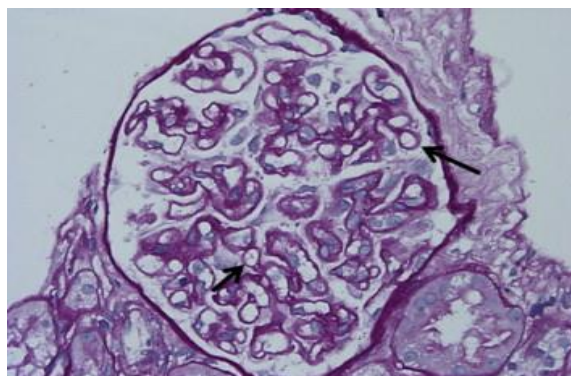
ενδογενή αγγειοδραστικά πεπτίδια. Πρόσφατα, η γλυκοπρωτεΐνη του υποδοχέα φωσφολιπάσης 2 (PLA2R) που εκφράζεται από τα ποδοκύτταρα έχει αναγνωριστεί ως ο πιο συχνός στόχος αυτοαντισωμάτων (anti-PLA2R) στο 40-50% των παιδιών με μεμβρανώδη νεφροπάθεια.[5]

Σημαντικός είναι επίσης και ο ρόλος του συμπληρώματος. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος για την παραγωγή C5b-9 είναι ένας βασικός παράγοντας για την ανάπτυξη πρωτεϊνουρίας σε ΗΝ. Πρόσφατες μελέτες ανακάλυψαν ότι ο παθογόνος ρόλος του C5b-9 είναι κυρίως στα ποδοκύτταρα. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται περιλαμβάνουν: (1) Διέγερση των ποδοκυττάρων να παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και διάφορες πρωτεάσες οι οποίες προκαλούν βλάβη στη βασική σπειραματική μεμβράνη. (2) Απορρύθμιση της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2) στα ποδοκύτταρα, η οποία προκαλεί βλάβη στο ενδοπλασματικό δίκτυο.(3) Πάχυνση της βασικής μεμβράνης και σπειραματική σκλήρυνση. (4) Προαγωγή της απόπτωσης και αποβολής των ποδοκυττάρων από την βασική μεμβράνη του σπειράματος.[23]

Ιστοπαθολογία

Η τυπική ιστοπαθολογική βλάβη είναι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης, που σχετίζεται με την παρουσία ανοσολογικών εναποθέσεων. Επιπρόσθετες βλάβες που εμφανίζονται είναι τμηματική σκλήρυνση, διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία, που γενικά σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Η παρουσία μεσαγγειακών εναποθέσεων υποδηλώνει δευτερογενή μορφή. Στον ανοσοφθορισμό φαίνονται διάχυτες και κοκκώδεις υποεπιθηλιακές εναποθέσεις IgG και, σπανιότερα, C3 κατά μήκος του τριχοειδούς τοιχώματος.[5]

Εικόνα 10. Μεμβρανώδης νεφροπάθεια στο οπτικό μικροσκόπιο (χρώση περιοδικού οξέος – Schiff). Αποκαλύπτεται διάχυτη πάχυνση της σπειραματικής βασικής μεμβράνης (βέλη).Ανατύπωση από: Wei Ling Lai, Ting Hao Yeh, Ping Min Chen, Chieh Kai Chan, Wen Chih Chiang, Yung Ming Chen, Kwan Dun Wu, Tun Jun Tsai,Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment,Journal of the Formosan Medical Association,Volume 114, Issue 2,2015,Pages 102-111,ISSN 0929-6646.



Νεφρίτιδα λόγω αγγειίτιδας σχετιζόμενης με αντισώματα ANCA

Η αγγειίτιδα που σχετίζεται με ANCA αντισώματα χαρακτηρίζεται από την καταστροφή αρτηριακών αγγείων μικρού και μεσαίου μεγέθους με παρουσία λίγων ή καθόλου εναποθέσεων ανοσοσυμπλεγμάτων, αλλά με χαρακτηριστική παρουσία κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων ενάντια στην κυτταροπλασματική περιοχή του ουδετερόφιλου (ANCA), κυρίως έναντι της πρωτεΐνάσης-3 (PR3) και της μυελοϋπεροξειδάσης (MPO). Στην Ευρώπη η αγγειίτιδα συσχετιζόμενη με ANCA αντισώματα ,έχει επίπτωση 0,5-2 ανά εκατομμύριο παιδιά .Φαίνεται να είναι πιο συχνή στο θηλυκό φύλο και να εμφανίζεται κυρίως στην εφηβεία(11-14 ετών). Η αγγειίτιδα που σχετίζεται με ANCA αντισώματα περιλαμβάνει 3 διαφορετικές οντότητες:

- κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) ή κοκκιωμάτωση Wegener.
- ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (EGPA) ή σύνδρομο Churg-Strauss.
- μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA).

Η νεφρική προσβολή στην αγγειίτιδα συσχετιζόμενη με αντισώματα ANCA είναι αρκετά συχνή.

Παθογένεση

Η παθογένεση των αγγειίτιδων που σχετίζονται με ANCA αντισώματα περιλαμβάνει ένα πολύπλοκο δίκτυο αλληλεπίδρασης T αντιγονοπαρουσιαστικών βοηθητικών κυττάρων με διάφορες κυτοκίνες όπως IL-23, IL-1β, TNFα, μυελοϋπεροξειδάση (MPO) και πρωτεΐνάση 3 (PR3), καθώς και με το σύστημα συμπληρώματος ,όπου ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος οδηγεί στην αύξηση της αναφυλατοξίνης C3a και C5a .Έπειτα από την αλληλεπίδραση των παραπάνω παραγόντων με λοιμώξεις ή φάρμακα εμφανίζεται μια σειρά συμβάντων που οδηγούν σε απορρύθμιση των B κυττάρων, η οποία, σε συνδυασμό με μια ανισορροπία των βοηθητικών T κυττάρων, οδηγεί σε παραγωγή ANCA και ενεργοποίηση ουδετερόφιλων κυττάρων με επακόλουθη φλεγμονή των αγγείων και βλάβη οργάνων όπως οι πνεύμονες και οι νεφροί [5].

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) ή κοκκιωμάτωση Wegener.

Η κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) ή αλλιώς κοκκιωμάτωση Wegener είναι μια πολυσυστηματική νόσος αγγειίτιδα που προσβάλλει μικρά και μέσου μεγέθους αγγεία. Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματά της περιλαμβάνουν νεκρωτικά κοκκιώματα και νεκρωτική αγγειίτιδα που προσβάλλει συχνότερα την ανώτερη αναπνευστική οδό, τους πνεύμονες και τα νεφρά. Στους παιδιατρικούς ασθενείς, οι νεφροί προσβάλλονται περίπου στο 60% των περιπτώσεων. Αποτελεί μορφή της προαναφερθείσας κατηγορίας αγγειϊτιδων που σχετίζονται με τα ουδετεροφιλικά-κυτταροπλασματικά αντισώματα (ANCA).

Παθογένεση

Η ακριβής αιτία της νόσου δεν είναι πλήρως ξεκάθαρη. Η αιτιοπαθογένειά της αποδίδεται στα αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA). Η κυρίαρχη θεωρία είναι ότι η απορρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης ενάντια σε λοιμώξεις ή αυτοαντιγόνα οδηγούν σε υπερβολική παραγωγή Th1 και Th17 κυτοκινών (ιντερλευκίνη 17, παράγοντας TNF-a και ιντερφερόνη γ), οι οποίες με τη σειρά τους μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη φλεγμονώδους κοκκιωματώδους αγγειακής βλάβης. Τα ANCA αντισώματα στην GPA αντιδρούν με την πρωτεΐναση 3 (PR3), ένα ένζυμο που κυριαρχεί στα κοκκιοκύτταρα των ουδετεροφίλων. Επιπλέον, ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα, που προσκολλούνται στο ενδοθήλιο και στη συνέχεια αποκοκκιώνονται προκαλώντας βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων σπειραματικών τριχοειδών.

Ορισμένα αλληλόμορφα HLA-DP σχετίζονται με σημαντικό κίνδυνο για την ανάπτυξη της νόσου. Οι μεταλλάξεις (mutations) στο γονίδιο SERPINA1 που κωδικοποιεί την άλφα1-αντιθρυψίνη, τον κύριο αναστολέα του PR3, και στο γονίδιο που κωδικοποιεί PR3 (PRTN3) μπορεί να προδιαθέτουν σε εκδήλωση της νόσου Wegener.

Όπως αναφέρθηκε, διάφοροι μικροβιακοί παράγοντες σχετίζονται με την ανάπτυξη της αγγειίτιδας. Ο αποικισμός με *Staphylococcus aureus* έχει θεωρηθεί ως παράγοντας έναρξης της φλεγμονής που παρατηρείται στο GPA. Επίσης, και η λοίμωξη με ιούς συμπεριλαμβανομένου του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), του ιού Epstein-Barr (EBV) και του παρβοϊού.[24]

Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (σύνδρομο CHURG STRAUS)

Το σύνδρομο Churg Straus – που μετονομάστηκε σε ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (EGPA) – διακρίνεται από τα άλλα νοσήματα της κατηγορίας των αγγειίτιδων σχετιζόμενων με αντισώματα ANCA λόγω της συνύπαρξης άσθματος, ρινοκολπίτιδας και παρουσίας περιφερικής ηωσινοφιλίας.[25]. Λόγω της σπανιότητάς της, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου στην παιδιατρική ηλικιακή ομάδα είναι άγνωστη.

Οι ασθενείς με αντισώματα ANCA (περίπου το 40% όλων των ασθενών με EGPA) τείνουν να έχουν αγγειώδη φαινότυπο και είναι πιο συχνοί να έχουν μυαλγία, μεταναστευτική πολυαρθρίτιδα, απώλεια βάρους, μονονευροπάθεια ή και πολυνευροπάθεια και νεφρική προσβολή είτε με τη μορφή της νεκρωτικής σπειραματονεφρίτιδας είτε ως σπειραματονεφρίτιδα με ημισεληνοειδείς σχηματισμούς. Αντίθετα, οι ασθενείς χωρίς θετικά ANCA τείνουν να έχουν ηωσινόφιλο φαινότυπο με υψηλότερη συχνότητα μυοκαρδίτιδας.

Παθογένεση

Η ακριβής αιτία της EGPA παραμένει άγνωστη. Στην παθογένεση φαίνεται ότι εμπλέκονται είτε οι ιστολογικές βλάβες που προκαλούνται από τα ηωσινόφιλα είτε οι ενδοθηλιακές βλάβες που προκαλούνται από τα ANCA αντισώματα. [25] Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερηωσινοφιλία έχει γενετικό υπόβαθρο. Υπάρχει σημαντική κλινική επικάλυψη μεταξύ των υπερηωσινοφιλικών συνδρόμων και του συνδρόμου Churg Straus. Είναι πιθανό ότι οι πρωτογενείς γενετικές διαταραχές μπορεί να τείνουν να αποτελούν τη βάση της νόσου με πρώιμες (παιδιατρικές) εκδηλώσεις. Τα κατευθυνόμενα από τη μυελοϊπεροξειδάση (MPO) P-ANCA αντισώματα που βρίσκονται σε ασθενείς με νόσο Churg-Strauss, βρίσκονται επίσης στη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα. Προτάθηκε ότι μια μετάλλαξη στο εξόνιο 11 του γονιδίου CD18 μπορεί να είναι καθοριστική για την ανάπτυξη αντισωμάτων αντι-MPO αντισωμάτων και στις δύο καταστάσεις. [26]

Αντίθετα, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, στην ανάπτυξη της κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα τα αντισώματα ANCA που ανιχνεύονται είναι έναντι της πρωτεΐνης 3.(C-ANCA).

Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA) ανήκει στη σχετιζόμενη με το κυτταροπλασματικό αντίσωμα κατά των ουδετεροφίλων (ANCA) αγγειίτιδα (AAV). Η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα συνήθως εμφανίζει εμπλοκή πολλαπλών οργάνων, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών και των πνευμόνων των ασθενών, που είναι τα όργανα που επηρεάζονται συχνότερα. Η νεφρική προσβολή είναι πολύ συχνή και σημειώνεται στο 94-100% των ασθενών. Η MPA είναι σπάνια στην παιδική ηλικία

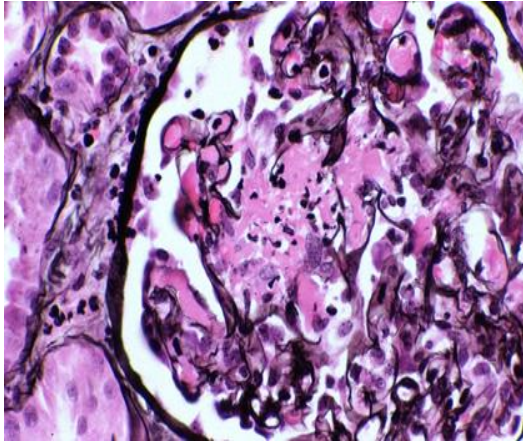
Παθογένεση

Η παθογένεσή της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας σχετίζεται όπως και οι υπόλοιπες ANCA αγγειίτιδες με ένα πολύπλοκο δίκτυο αλληλεπίδρασης T αντιγονοπαρουσιαστικών βοηθητικών κυττάρων και διαφόρων κυτοκινών όπως IL-23, IL-1β, TNFα, μυελοϋπεροξειδάση (MPO) και πρωτεΐνη 3 (PR3), καθώς και με το σύστημα του συμπληρώματος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης έρευνας, MPO-ANCA αντισώματα ανιχνεύτηκαν στο 100% των ασθενών(παιδιά), ενώ το 20% είχαν και θετικά αντι-GBM αντισώματα. Στο 90% των περιπτώσεων η αγγειίτιδα ήταν ιδιοπαθής ενώ στο 10% υπήρξε ιστορικό υπερθυρεοειδισμού και λήψη μεθιμαζόλης.[27]

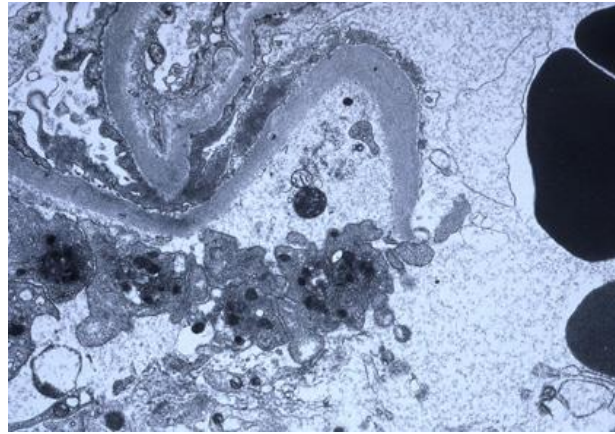
Ιστοπαθολογία

Στις νεφρικές βιοψίες, που διενεργήθηκαν στο πλαίσιο της έρευνας, παρατηρήθηκε εστιακή νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα με παρουσία κυτταρικών ημισελήνων στο 100% των ασθενών που μελετήθηκαν. Επιπλέον, έγινε διακριτή σπειραματική νέκρωση στο 70% των ασθενών[27].

Μπορεί, επίσης, να παρατηρηθούν διαταραχές της ακεραιότητας της βασικής σπειραματικής μεμβράνης. Η διάμεση φλεγμονή είναι συχνή. Εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος σχεδόν απουσιάζουν τόσο στον ανοσοφθορισμό όσο και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.[5,25]



Εικόνα 11. Τμηματική ινώδης νέκρωση με πυρηνικά υπολείμματα και διαταραχή της ακεραιότητας της σπειραματικής βασικής μεμβράνης κατά τη νεφρική προσβολή στις ANCA αγγειίτιδες (Jones silver, αρχική μεγέθυνση x400) Ανατύπωση από: Agnes Fogo, *Am J Kidney Dis* 32(2):E1, 1998



Εικόνα 12. Κοκκιωματώση Wegener στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Αναδεικνύεται η απουσία εναποθέσεων κατά μήκος του τοιχώματος των τριχοειδών. Η διάσπαση της σπειραματικής βασικής μεμβράνης, οδηγεί σε εξίδρωση πρωτεϊνών του πλάσματος που με τη σειρά της διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των τοιχωματικών επιθηλιακών κυττάρων, οδηγώντας σε σχηματισμό ημισεληνοειδών σχηματισμών.(αρχική μεγέθυνση x8.000). Ανατύπωση από: Agnes Fogo, *Am J Kidney Dis* 32(2):E1, 1998

Ταχέως εξελισσόμενες Σπειραματονεφρίτιδες

Οι ταχέως εξελισσόμενες σπειραματονεφρίτιδες χαρακτηρίζονται από ταχεία έναρξη μιας προοδευτικής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, σε συνδυασμό με νεφριτιδικό σύνδρομο. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα θεωρείται υποκατηγορία τόσο των προαναφερθέντων μορφών σπειραματονεφριτιδών όσο και αυτών που θα αναλυθούν στην συνέχεια. Για το λόγο αυτό, η καταλληλότερη ταξινόμηση της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας (RPGN) βασίζεται στην παρουσία, τον εντοπισμό και την έκταση των εναποθέσεων στον ανοσοφθορισμό.

Τρεις κύριες μορφές αναγνωρίζονται:

1. IC-μεσολαβούμενες σπειραματονεφρίτιδες. Είναι η πιο σοβαρή κλινική και ιστολογική μορφή, ιδιαίτερα σε παιδιά με μεταλοιμώδη σπειραματονεφρίτιδα (PIGN), IgA νεφροπάθεια, νεφρίτιδα σε έδαφος πορφύρας Henoch-Schönlein, και νεφρίτιδα του

λύκου. Περίπου το 10-15% των μεταλοιμωδών σπειραματονεφρίτιδων εμφανίζονται ως ταχέως εξελισσόμενες μορφές.

2. σπειραματονεφρίτιδες που συνδέονται με ANCA αντισώματα, οι οποίες μελετήθηκαν προηγουμένως

3. Η σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με αντισώματα κατά της σπειραματικής βασικής μεμβράνης ή αλλιώς σύνδρομο Goodpasture.

Η παθολογική ιστολογική εικόνα είναι οι ημισεληνοειδείς σχηματισμοί(crescents) σε περισσότερο από το 30% των σπειραμάτων. Όσον αφορά τα επίπεδα του συμπληρώματος, αυτά εξαρτώνται από τον τύπο της ταχείας εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας, Αυξημένα επίπεδα ανευρίσκονται στη συστηματικές αγγειίτιδες, ενώ τα επίπεδα μειώνονται στον ΣΕΛ και σε άλλες μορφές ανοσολογικά μεσολαβούμενων σπειραματονεφρίτιδων.[5]

Σύνδρομο Goodpasture (GPS) ή νόσος αντι-GBM

Το σύνδρομο Goodpasture (GPS) ή νόσος αντι-GBM είναι μια σπάνια και απειλητική για τη ζωή αυτοάνοση νόσος με αυτοαντισώματα που στρέφονται έναντι της βασικής σπειραματικής μεμβράνης (GBM). Τα καταγεγραμμένα παιδιατρικά περιστατικά είναι πολύ σπάνια και παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα στα κορίτσια (αναλογία φύλου M/F, 1:4).[28] Το σύνδρομο Goodpasture (GPS) εμφανίζει τυπικά μια αιχμή εμφάνισης μεταξύ των ηλικιών 10 και 20 ετών και μια δεύτερη μετά την ηλικία των 60 ετών. Οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να ξεκινήσουν μετά από ένα συμβάν πυροδότησης (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, κάπνισμα, ή γρίπη). Η νεφρική νόσος μπορεί να εμφανιστεί ανεξάρτητα από την πνευμονική νόσο και μπορεί να κυμαίνεται από αιματουρία και πρωτεϊνουρία έως ταχέως εξελισσόμενη νεφρική ανεπάρκεια. [5]

Ο όρος σύνδρομο Goodpasture αναφέρεται στην τριάδα της πνευμονικής αιμορραγίας, της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας(στην πλειονότητα των περιπτώσεων) και των αντισωμάτων κατά της σπειραματικής βασικής μεμβράνης, ενώ

η νόσος Goodpasture είναι η προτιμώμενη ορολογία επί απουσίας πνευμονικής αιμορραγίας .

Παθογένεση

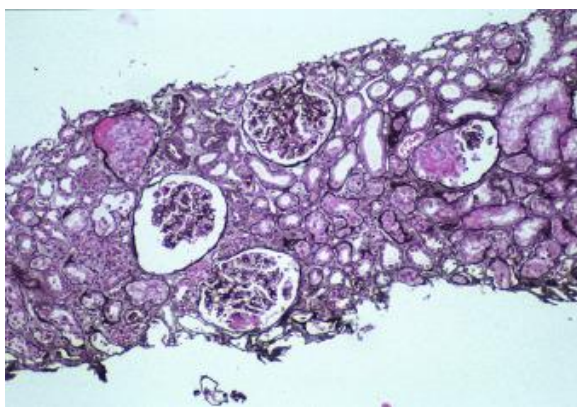
Το κολλαγόνο τύπου IV που αποτελεί τον δομικό «σκελετό» για το σχηματισμό της σπειραματικής βασικής μεμβράνης έχει ανακαλυφθεί ότι είναι ο στόχος για το σχηματισμό αυτοαντισωμάτων και την επερχόμενη νεφρική βλάβη. Το κολλαγόνο τύπου IV έχει έξι γενετικά διακριτές αλυσίδες ($\alpha 1$ έως $\alpha 6$) οι οποίες είναι διατεταγμένες σε τριπλά ελικοειδή πρωτομερή ($\alpha 1\alpha 1\alpha 2$, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ και $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$). Κάθε πρωτομερές έχει μια περιοχή 7S στο αμινοτελικό άκρο (N-terminal), ένα κολλαγόνο τμήμα στη μέση και μια μη κολλαγονική (NC1) περιοχή στο καρβοξυτελικό άκρο (C-terminal). Η περιοχή NC1 παρέχει την αντοχή εφελκυσμού στη βασική μεμβράνη. Στη νόσο Goodpasture, τα αυτοαντισώματα εντοπίζονται μόνο στο τμήμα της βασικής μεμβράνης του αγγειώδους σπειράματος προς την πλευρά των ποδοκυττάρων και στην βασική μεμβράνη του άπω εσπειραμένου σωληναρίου. Αντίθετα, στο μεσάγγειο δεν ανιχνεύονται. Στη βασική μεμβράνη του αγγειώδους σπειράματος και κυρίως προς την πλευρά των ποδοκυττάρων η κύρια ισομορφή κολλαγόνου IV είναι η $\alpha 3$ - $\alpha 4$ - $\alpha 5$. Η περιοχή στόχος για το σχηματισμό αυτοαντισωμάτων στο GPS είναι ο τομέας NC1 της υπομονάδας $\alpha 3$ στο καρβοξυτελικό άκρο (C-terminal).

Η κοινή παρουσία κολλαγόνου $\alpha 3$ στη βασική μεμβράνη τόσο των νεφρών όσο και των πνευμόνων εξηγεί την εμπλοκή αυτών των οργάνων στη νόσο. Ένα συμβάν πυροδότησης (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, κάπνισμα, έκθεση σε υδρογονάνθρακες και γρίπη) σε ένα άτομο με γενετική προδιάθεση προκαλεί έκθεση του τομέα $\alpha 3$ NC1 και επακόλουθο σχηματισμό αντισωμάτων έναντι αυτού. Προοδευτικά, τα νεφρικά σπειράματα παρουσιάζουν διάχυτη φλεγμονή με εστιακή ή καθολική νέκρωση και εκτεταμένους ημισεληνοειδείς σχηματισμούς, οι οποίοι τελικά οδηγούν σε ουλοποίηση και νεφρική νόσο.

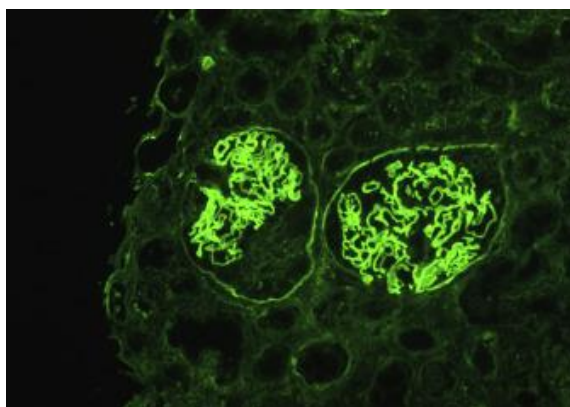
Η μικρότερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου αντι-GBM σε μικρότερα παιδιά θα μπορούσε να αποδοθεί στην απουσία της $\alpha 3$ υπομονάδας σε παιδιά κάτω των 3 ετών. [28]

Ιστοπαθολογία

Στον ανοσοφθορισμό παρατηρούνται γραμμικές εναποθέσεις IgG κατά μήκος του τοιχώματος των σπειραματικών τριχοειδών, ενώ στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, εμφανίζονται σχίσματα πάνω στην βασική μεμβράνη λόγω της ινώδης νέκρωσης και της επακόλουθης ανάπτυξης ημισεληνοειδών σχηματισμών(crescents). Στα πολύ πρώιμα στάδια της νόσου, οι ημισεληνοειδείς σχηματισμοί μπορεί να μην είναι εμφανείς. Στο οπτικό μικροσκόπιο είναι εμφανής διάχυτη ενδοσπειραματική σκλήρυνση. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο δεν εμφανίζονται εναποθέσεις IgG.[5]



Εικόνα 13. Σπειραματονεφρίτιδα που προκαλείται από αντισώματα κατά της βασικής μεμβράνης(αντι-GBM) με εστιακή τμηματική ινώδη νέκρωση σε σπειράματα χωρίς παρουσία εναποθέσεων ανοσοσυμπλεγμάτων (χρώση Jones silver). Ανατύπωση από: Agnes B. Fogo, MD Mark A. Lusco, MD ,Behzad Najafian, MD, Charles E. Alpers, MD, Atlas of renal pathology II ,volume 68, issue 5, e29-e30, 2016



Εικόνα 14. Εικόνα από ανοσοφθορισμό. Σπειραματονεφρίτιδα που προκαλείται από αντισώματα κατά της βασικής μεμβράνης. Παρατηρούνται γραμμικές εναποθέσεις IgG κατά μήκος του τοιχώματος των σπειραματικών τριχοειδών (γραμμική χρώση) και ημισεληνοειδείς σχηματισμοί στο σπείραμα στα αριστερά. Ανατύπωση από: Agnes B. Fogo, MD Mark A. Lusco, MD ,Behzad Najafian, MD, Charles E. Alpers, MD, Atlas of renal pathology II ,volume 68, issue 5, e29-e30, 2016 .

Νεφρίτιδα Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου

Η νεφρίτιδα του λύκου είναι μία ανοσοεπαγόμενη σπειραματονεφρίτιδα που αναπτύσσεται ως συχνή επιπλοκή του Σ.Ε.Λ.(Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος). Εμφανίζεται συνήθως τουλάχιστον τρία χρόνια μετά από την έναρξη του ΣΕΛ. [29]

Τα παιδιά με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο φαίνεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο συγκριτικά με τους ενήλικες να εμφανίσουν νεφρική προσβολή.

Οι κλινικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ καθώς και της νεφρίτιδας του λύκου είναι εξαιρετικά μεταβλητές και μπορούν να προσομοιώσουν τόσο την οξεία όσο και την ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα κατά την έναρξή της.

Παθογένεση

Η νεφρίτιδα του λύκου προκαλείται κυρίως από μια αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου 3, η οποία έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων. Αντισώματα έναντι του DNA (anti-dsDNA) σχηματίζουν ανοσοσυμπλέγματα τα οποία εναποτίθενται στο μεσάγγειο, καθώς και υποενδοθηλιακά και/ή υποεπιθηλιακά, κοντά στη σπειραματική βασική μεμβράνη. Αυτό οδηγεί σε φλεγμονώδη απόκριση με άμεσο αποτέλεσμα την εμφάνιση της νεφρίτιδας του λύκου. Παράλληλα, ενεργοποιείται η οδός του συμπληρώματος με μια επακόλουθη εισροή ουδετερόφιλων και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων.[29,30]

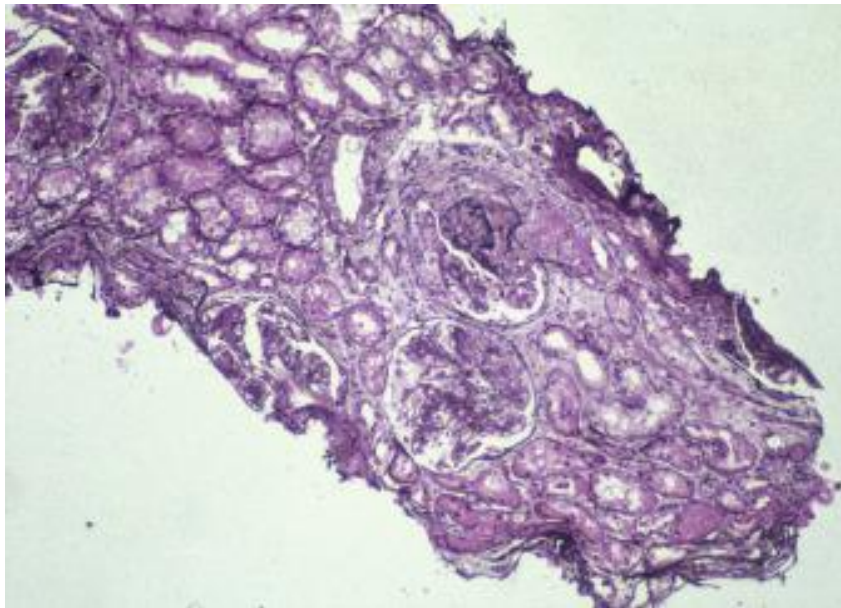
Η συμμετοχή του συστήματος του συμπληρώματος φαίνεται ότι έχει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του συστηματικού ερυθρεμάτωσης λύκου (ΣΕΛ), ωστόσο ο ακριβής ρόλος του δεν είναι ακόμη σαφής. Φαίνεται πως μια ανισορροπία του συστήματος συμπληρώματος μπορεί να έχει πολύπλοκες επιπτώσεις στον φαινότυπο της νόσου.[31] Οι περισσότερες έρευνες καταλήγουν ότι η απουσία του CFH παράγοντα ή του παράγοντα DAF του συμπληρώματος συμβάλλει στην ανάπτυξη νεφρίτιδας του λύκου αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αποδειχτεί αυτή η συσχέτιση.[31]

Έχει διαπιστωθεί ότι γενετικοί παράγοντες έχουν σημαντικό ρόλο στην ύπαρξη προδιάθεσης ενός ασθενή με ΣΕΛ να αναπτύξει νεφρίτιδα. Για παράδειγμα, οι πολυμορφισμοί στο αλληλόμορφο που κωδικοποιεί τους υποδοχείς ανοσοσφαιρίνης στα μακροφάγα και οι παραλλαγές του γονιδίου APOL1 που βρέθηκαν αποκλειστικά σε πληθυσμούς Αφροαμερικανών με ΣΕΛ βρέθηκε ότι σχετίζονται με προδιάθεση για νεφρίτιδα λύκου.[29,30]

Ιστοπαθολογία

Οι μορφολογικές βλάβες που συναντώνται στη νεφρίτιδα του λύκου εμφανίζουν ποικιλία, και κυμαίνονται από σχεδόν φυσιολογικά σπειράματα με ήπιο μεσαγγειακό πολλαπλασιασμό έως σοβαρή και διάχυτη εικόνα υπερπλαστικής σπειραματο-

νεφρίτιδας. Ο ανοσοφθορισμός συνήθως καταδεικνύει την παρουσία εναποθέσεων ανοσοσφαιρινών IgG, IgA και IgM, μαζί με συστατικά του συμπληρώματος, που συχνά αναφέρονται ως ανοσολογική εναπόθεση «full house». [1,29]



Εικόνα 15. Νεφρίτιδα λύκου με διάχυτη ($\geq 50\%$) σπειραματική προσβολή. Τα περισσότερα σπειράματα έχουν ήπια μεσαγγειακή υπερπλασία και ήπια τμηματική ενδοτριχοειδική υπερκυτταρικότητα. Διακρίνεται αγγειώδες σπείραμα με έντονη τμηματική υπερκυτταρικότητα και αρτουσία ημισεληνοειδών σχηματισμών καθώς και ρήξη της κάψουλας Bowman (χρόσημο Jones silver). Ανατύπωση από: Agnes B. Fogo, MD Mark A. Lusco, MD ,Behzad Najafian, MD, Charles E. Alpers, MD, Atlas of renal pathology II ,volume 70, issue 2, e9-e11, 2016

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΕΥΤΕΡΟΥ ΜΕΡΟΥΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Όπως αναφέρθηκε, οι έρευνες που διεξάγονται σε παιδιατρικούς ασθενείς για την διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας της σπειραματονεφρίτιδας είναι λιγοστές. Τα δεδομένα που υπάρχουν στην βιβλιογραφία στηρίζονται σε πληροφορίες που εξάγονται αφορούν κυρίως έρευνες που γίνονται σε πληθυσμούς ενήλικων ασθενών. Αυτό συμβαίνει κυρίως λόγω της σπανιότητας των περισσότερων μορφών αυτής της ομάδας νόσων στην παιδική ηλικία.

Τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες να γίνουν έρευνες που το δείγμα τους να το αποτελούν παιδιά. Ο στόχος του δεύτερου κεφαλαίου αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να καταγραφούν οι έρευνες που επικεντρώθηκαν αποκλειστικά σε παιδιατρικούς ασθενείς και διεξήχθησαν το χρονικό διάστημα 2013-2023, και ερευνούσαν αίτια, παράγοντες κινδύνου και παθογενετικούς μηχανισμούς μορφών σπειραματονεφρίτιδας που εμφανίζονται στα παιδιά. Στη συνέχεια, θα περιγραφούν τα αποτελέσματα της συνολικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

Τα κριτήρια επιλογής για την εκπλήρωση του παραπάνω σκοπού τα πληρούσαν από τις 31 βιβλιογραφικές πηγές που χρησιμοποιήθηκαν, 7 ερευνητικές μελέτες. Οι έρευνες και οι στόχοι τους καταγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

ΕΡΕΥΝΕΣ ΠΟΥ ΔΙΕΞΗΧΘΗΣΑΝ ΤΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ 2013-2023 ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Τίτλος έρευνας	Συγγραφείς	Έτος δημοσίευσης	Δείγμα μελέτης	Στόχος έρευνας
Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy in children: change in treatment modality? A report of a case series	<u>Giuseppina Sparta</u> , et al	2018	7 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας ,5-12,5 ετών (μέση ηλικία 7,3 έτη)	Διερεύνηση της ύπαρξης γενετικών μεταλλάξεων σε γονίδια υπεύθυνα για την ρύθμιση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος καθώς και ανάλυση ιστοπαθολογικών ευρημάτων στη νεφρική βιοψία σε ασθενείς με MPGN I, νόσο πυκνών εναποθέσεων ή C3 σπειραματονεφρίτιδα.
The Clinical and Pathological Features of Children With Microscopic Polyangiitis.	Li Q et al.	2021	10 παιδιατρικοί ασθενείς (κορίτσια, μέση ηλικία :8,9 έτη)	Διερεύνηση των κλινικοπαθολογικών χαρακτηριστικών και της πρόγνωσης της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας στα παιδιά.
A retrospective analysis of children with Henoch–Schonlein purpura and re-evaluation of renal pathologies using Oxford classification	<u>Evrin Kargin Çakıcı</u> et al.	2019	1120 παιδιατρικοί ασθενείς με πορφύρα ηλικίας 7,4 ± 3.4 έτη	Ανάδειξη παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη νεφρίτιδας στα πλαίσια της πορφύρας Henoch–Schonlein, και διερεύνηση των κλινικών και αιματολογικών ευρημάτων.
Pediatric post-streptococcal glomerulonephritis: Clinical and laboratory data	Beltinge Demircioglu Kılıc et al.	2018	75 παιδιατρικοί ασθενείς (αγόρια :κορίτσια 42:33) ,ηλικίας 8,2± 3.25 ετών	Ανάδειξη παραγόντων κινδύνου για βαρύτερη νεφρική προσβολή και μείωση του eGFR στη μεσταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα.
Post-Infectious Glomerulonephritis in Pediatric Patients over Two Decades: Severity-Associated Features	Rona Dagan et al.	2016	125 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 1.5–17.6 ετών	Διερεύνηση του είδους της νεφρικής προσβολής στην μεταλοιμώδη και κατά κύριο λόγο στη μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα στα παιδιά ,καθώς και των παραγόντων κινδύνου ανάπτυξής της.

Clinicopathological significance of glomerular capillary IgA deposition in childhood IgA nephropathy	Yuko Shima et al.	2021	Ελήφθησαν νεφρικές βιοψίες από 503 παιδιατρικούς ασθενείς	Διερεύνηση του ρόλου των ενδοτριχοειδικών εναποθέσεων της IgA ανοσοσφαιρίνης στην παθογένεση και στην κλινική εικόνα της IgA νεφροπάθειας.
Anti-Factor B Antibodies and Acute Postinfectious GN in Children	Sophie Chauvet et al.	2020	34 παιδιατρικοί ασθενείς με διαγνωσμένη PIGN	Διερεύνηση του μηχανισμού ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος στην ανάπτυξη οξείας λοιμώδους σπειραματονεφρίτιδας στα παιδιά.

Η περιγραφική βιβλιογραφική ανασκόπηση των ερευνών της τελευταίας δεκαετίας με δείγματα μελέτης παιδιατρικούς ασθενείς ανέδειξε τα παρακάτω:

Η πορφύρα Henoch-Schönlein αποτελεί ένα αίτιο σπειραματονεφρίτιδας στα παιδιά. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη νεφρίτιδας στα πλαίσια της νόσου αναδείχτηκε πως αποτελούν η ηλικία άνω των 8 ετών, η άτυπη κατανομή της πορφύρας και η εκδήλωση κοιλιακού άλγους. Η ύπαρξη ημισεληνοειδών σχηματισμών στα αγγειώδη σπειράματα και τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης οδηγούν στην ανάπτυξη σπειραματονεφρίτιδας και αποτελούν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα για την πορεία της νόσου[22]

Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα σχετικά με την IgA νεφροπάθεια, οι εναποθέσεις της IgA οι οποίες έχουν μείζονα ρόλο στην παθογένεσή της εκτός από το μεσάγγειο των σπειραμάτων εντοπίζονται και στα τοιχώματα των σπειραματικών τριχοειδών. Αυτές οι εναποθέσεις σχετίζονται με διαταραχές της ακεραιότητας της σπειραματικής βασικής μεμβράνης, οδηγώντας σε βαρύτερης μορφής πρωτεϊνουρία. Ίσως να αποτελούν και προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση της νόσου.[21]

Όσον αφορά τη μεταλοιμώδη σπειραματονεφρίτιδα, η ανασκόπηση αναδεικνύει ότι παραμένει και σήμερα ένα σημαντικό αίτιο οξείας σπειραματονεφρίτιδας στην παιδική ηλικία με την λοίμωξη από στεπτόκοκκο να αποτελεί το συχνότερο αίτιο πρόκλησής της.[13] Στην παθογένεση της μεταλοιμώδους σπειραματονεφρίτιδας έχει καθοριστικό ρόλο η ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος. Αυτοαντισώματα έναντι του C3b παράγοντα, απορρυθμίζουν τον

καταρράκτη του συμπληρώματος οδηγώντας στην εμφάνιση της νόσου. Η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων συνδέεται με τα χαμηλά επίπεδα C3 στον ορό των ασθενών. Κατά την εκδήλωση νεφριτιδικού συνδρόμου σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος στον ορό συνιστάται να γίνεται έλεγχος για αντισώματα έναντι του C3b παράγοντα[39] Βαρύτερη υποσυμπληρωματαιμία συνδέεται με βαρύτερη νεφρική προσβολή [13] όπως επίσης και η υποαλβουμιναιμία , και τα αυξημένα επίπεδα CRP και λευκοκυττάρων.[12]

Επιπλέον, έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2018 ,η οποία βασίστηκε σε δείγμα παιδιατρικών ασθενών επιβεβαίωσε την συμμετοχή της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος στην παθογένεση της μεμβρανοϋπερπλαστικής και της C3 σπειραματονεφρίτιδας μέσω της ύπαρξης μεταλλάξεων σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του συμπληρώματος.[15]

Μία ακόμα μορφή σπειραματονεφρίτιδας που οφείλεται σε ύπαρξη αυτοαντισωμάτων είναι η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα. Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς το 2021, τα αυτοαντισώματα που δημιουργούνται είναι ενάντια της μυελοϋπεροξειδάσης. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να ανιχνευτούν και αντισώματα έναντι της σπειραματικής βασικής μεμβράνης. Επιπλέον, σε μικρό αριθμό περιπτώσεων στον ορό των ασθενών ανιχνεύονται μειωμένα επίπεδα C3[27].

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σπειραματονεφρίτιδα είναι μια σχετικά σπάνια νόσος στην παιδική ηλικία. Όπως αναφέρθηκε , στην αρχή αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης οι μελέτες για την διερεύνηση τόσο των αιτιών , όσο και των μηχανισμών παθογένεσης των σπειραματονεφρίτιδων στα παιδιά, είναι ελάχιστες και τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από μελέτες ενηλίκων. Επιπλέον, οι μελέτες που επικεντρώνονται στους παιδιατρικούς ασθενείς ,λόγω της σπανιότητας εμφάνισης των περισσότερων μορφών σπειραματονεφρίτιδας στην συγκεκριμένη ηλικία ,έχουν συνήθως μικρό δείγμα ατόμων.

Ποικίλα αίτια οδηγούν στην ανάπτυξή της. Οι λοιμώξεις από βακτήρια και ιούς με πιο συχνή την λοίμωξη από β' αιμολυτικό στεπτόκοκκο της ομάδας A και οι προϋπάρχουσες ανοσολογικές διαταραχές όπως είναι ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος αποτελούν είναι κάποια από αυτά. Άλλες αιτίες είναι, οι αγγειίτιδες συσχετιζόμενες με αντισώματα ANCA καθώς και η ελλιπής γαλακτοζυλίωσης της IgA1 ανοσοσφαιρίνης στην πορφύρα Henoch-Schönlein και στην IgA νεφροπάθεια. Οι έρευνες της τελευταίας δεκαετίας επιβεβαίωσαν την σημασία του ρόλου του συμπληρώματος στην παθογένεση[12] και επιπλέον έκαναν περισσότερο κατανοητή την σύνδεση των μεταλλάξεων σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτείνες του συμπληρώματος με την παθογένεση.[15] Επιπροσθέτως, επιβεβαίωσαν την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων έναντι δομικών συστατικών των σπειραμάτων ,τα οποία έχουν πρωταγωνιστικό ρόλο στην ανάπτυξη αρκετών μορφών σπειραματονεφρίτιδας στα παιδιά.[27] Τέλος, μελετήθηκαν παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη σπειραματονεφρίτιδας στα παιδιά ή στην δυσμενή εξέλιξη της νόσου. [12,13,21].

Συμπεραίνεται επομένως, ότι η αιτιοπαθογένεια των παιδιατρικών σπειραματονεφρίτιδων είναι πολυπαραγοντική. Συμμετέχει το ανοσοποιητικό σύστημα και ο καταρράκτης του συμπληρώματος με την δημιουργία αυτοαντισωμάτων και ανοσοσυμπλεγμάτων που, καθώς εναποτίθενται στις ανατομικές δομές των αγγειωδών σπειραμάτων των νεφρών, οδηγούν σε φλεγμονή , υπερπλασία κυττάρων και ανάπτυξη σπειραματονεφρίτιδας. Έκθεση σε λοιμώξεις και η πρόκληση μεταλλάξεων σε υπεύθυνα γονίδια έχουν επίσης σημαντικό ρόλο. Απαιτούνται επιπλέον μελέτες με

επίκεντρο την συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα ασθενών προκειμένου να διευκρινιστεί και να κατανοηθεί πλήρως ο παθογενετικός μηχανισμών των σπειραματονεφρίτιδων

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] **Kanwal K. Kher**, Acute Glomerular Diseases in Children,] Open Urol. Nephrol. J., 2015, 8, (Suppl 3: M4) 104-116
- [2] **Kazi AM, Hashmi MF**. Glomerulonephritis. 2023 Feb 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–:1-5.
- [3] **Abraham L.Kierszenbaum, Laura L.Tres** 2013, Ιστολογία με Στοιχεία Κυτταρικής Βιολογίας (μτφρ.Β. Γοργούλης ,Μ. Κουλούκουσα), Νικοσία,Κύπρος ,Broken Hill publishers Ltd Q:514-519
- [4] **Χαράλαμπος Ν. Δεληβελιώτης**, Ουρολογία ,2η έκδοση, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης,2018:7-8
- [5] **Mastrangelo A, Serafinelli J, Giani M, Montini G**. Clinical and Pathophysiological Insights Into Immunological Mediated Glomerular Diseases in Childhood. Front Pediatr. 2020 May 12;8:205:1-17.
- [6] **Wenderfer SE, Gaut JP**. Glomerular Diseases in Children. Adv Chronic Kidney Dis. 2017 Nov;24(6):364-371.
- [7] **Vinen CS, Oliveira DB**. Acute glomerulonephritis. Postgrad Med J. 2003 Apr;79(930):206-213
- [8] **Lau KK, Suzuki H, Novak J, Wyatt RJ**. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. Pediatr Nephrol. 2010 Jan;25(1):19-26
- [9] **Salvadori M, Rosso G**. Reclassification of membranoproliferative glomerulonephritis: Identification of a new GN: C3GN. World J Nephrol. 2016 Jul 6;5(4):308-320.
- [10] **Rodriguez-Iturbe B, Haas M**. Post-Streptococcal Glomerulonephritis. 2016 Feb 10. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016– :1-8
- [11] **Chauvet S, Berthaud R, Devriese M, Mignotet M, Vieira Martins P, Robeybkine T, Miteva MA, Gyulkhandanyan A, Ryckewaert A, Louillet F, Merieau**

E, Mestrallet G, Rousset-Rouvière C, Thervet E, Hogan J, Ulinski T, Villoutreix BO, Roumenina L, Boyer O, Frémeaux-Bacchi V. Anti-Factor B Antibodies and Acute Postinfectious GN in Children. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Apr;31(4):829-840.

[12] **Demircioglu Kılıc B, Akbalık Kara M, Buyukcelik M, Balat A.** Pediatric post-streptococcal glomerulonephritis: Clinical and laboratory data. *Pediatr Int.* 2018 Jul;60(7):645-650.

[13] **Dagan R, Cleper R, Davidovits M, Sinai-Trieman L, Krause I.** Post-Infectious Glomerulonephritis in Pediatric Patients over Two Decades: Severity-Associated Features. *Isr Med Assoc J.* 2016 Jun;18(6):336-40.

[14] **Φ. Κανακούδη- Τσακαλίδου, Γ. Κατζός, Φ. Παπαχρήστου, Β. Δρόσου-Αγακίδου,** Βασική Παιδιατρική, 3η έκδοση, Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις Επιστημονικών Βιβλίων και Περιοδικών, 2014:539-542

[15] **Spartà G, Gaspert A, Neuhaus TJ, Weitz M, Mohebbi N, Odermatt U, Zipfel PF, Bergmann C, Laube GF.** Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy in children: change in treatment modality? A report of a case series. *Clin Kidney J.* 2018 Aug;11(4):479-490

[16] **Alchi B, Jayne D.** Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2010 Aug;25(8):1409-18.

[17] **Smith RJ, Harris CL, Pickering MC.** Dense deposit disease. *Mol Immunol.* 2011 Aug;48(14):1604-10.

[18] **Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, Sherwinter J, Stokes MB, Said SM, Markowitz GS, D'Agati VD.** Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Jan;4(1):22-32.

[19] **Ahmad SB, Bombach AS.** C3 Glomerulopathy: Pathogenesis and Treatment. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Mar;27(2):104-110.

[20] **Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH, Theis JD, Dogan A, Smith RJ.** C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int.* 2012 Aug;82(4):465-73.

- [21] **Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Tanaka Y, Wada T, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N.** Clinicopathological significance of glomerular capillary IgA deposition in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2021 Apr;36(4):899-908.
- [22] **Çakıcı EK, Gür G, Yazılıtaş F, Eroğlu FK, Güngör T, Arda N, Orhan D, Özalp Ateş FS, Bülbül M.** A retrospective analysis of children with Henoch-Schonlein purpura and re-evaluation of renal pathologies using Oxford classification. *Clin Exp Nephrol.* 2019 Jul;23(7):939-947.
- [23] **Liu W, Gao C, Dai H, Zheng Y, Dong Z, Gao Y, Liu F, Zhang Z, Liu Z, Liu W, Liu B, Liu Q, Shi J.** Immunological Pathogenesis of Membranous Nephropathy: Focus on PLA2R1 and Its Role. *Front Immunol.* 2019 Aug 6;10:1809:3-8
- [24] **Garlapati P, Qurie A.** Granulomatosis with Polyangiitis. [Updated 2022 Dec 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-:1-3
- [25] **Chakraborty RK, Aeddula NR.** Churg Strauss Syndrome. [Updated 2022 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-:3-4
- [26] **El-Gamal Y.** Churg-strauss syndrome in the pediatric age group. *World Allergy Organ J.* 2008 Feb;1(2):34-40.
- [27] **Li Q, Yu LC, Li FX, Wang J, Chen Y, Sun SZ.** The Clinical and Pathological Features of Children With Microscopic Polyangiitis. *Front Pediatr.* 2021 Apr 15;9 :1-4
- [28] **Master Sankar Raj V, Warnecke D, Roberts J, Elhadi S.** Antiglomerular Basement Membrane Disease in a Pediatric Patient: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Nephrol.* 2017;2017
- [29] **Musa R, Brent LH, Qurie A.** Lupus Nephritis. 2022 Aug 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
- [30] **Lech M, Anders HJ.** The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Sep;24(9):1357-66.
- [31] **Bao L, Cunningham PN, Quigg RJ.** Complement in Lupus Nephritis: New Perspectives. *Kidney Dis (Basel).* 2015 Sep;1(2):91-9.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας επεξήγησης συντομογραφιών	
PIGN	Μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα
MPGN	Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα
IC	Ανοσοσύμπλεγμα
C3G	C3 σπειραματοπάθεια
C3GN	C3 σπειραματονεφρίτιδα
DDD	Dense deposit disease
IF	Ανοσοφθορισμός
GPA	Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα
EGPA	Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα
PR3	Πρωτεΐνωση 3
MPO	Μυελοϋπεροξειδάση
GPS	Σύνδρομο Goodpasture
Σ.Ε.Λ	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
ESRD	Νεφρική νόσος τελικού σταδίου