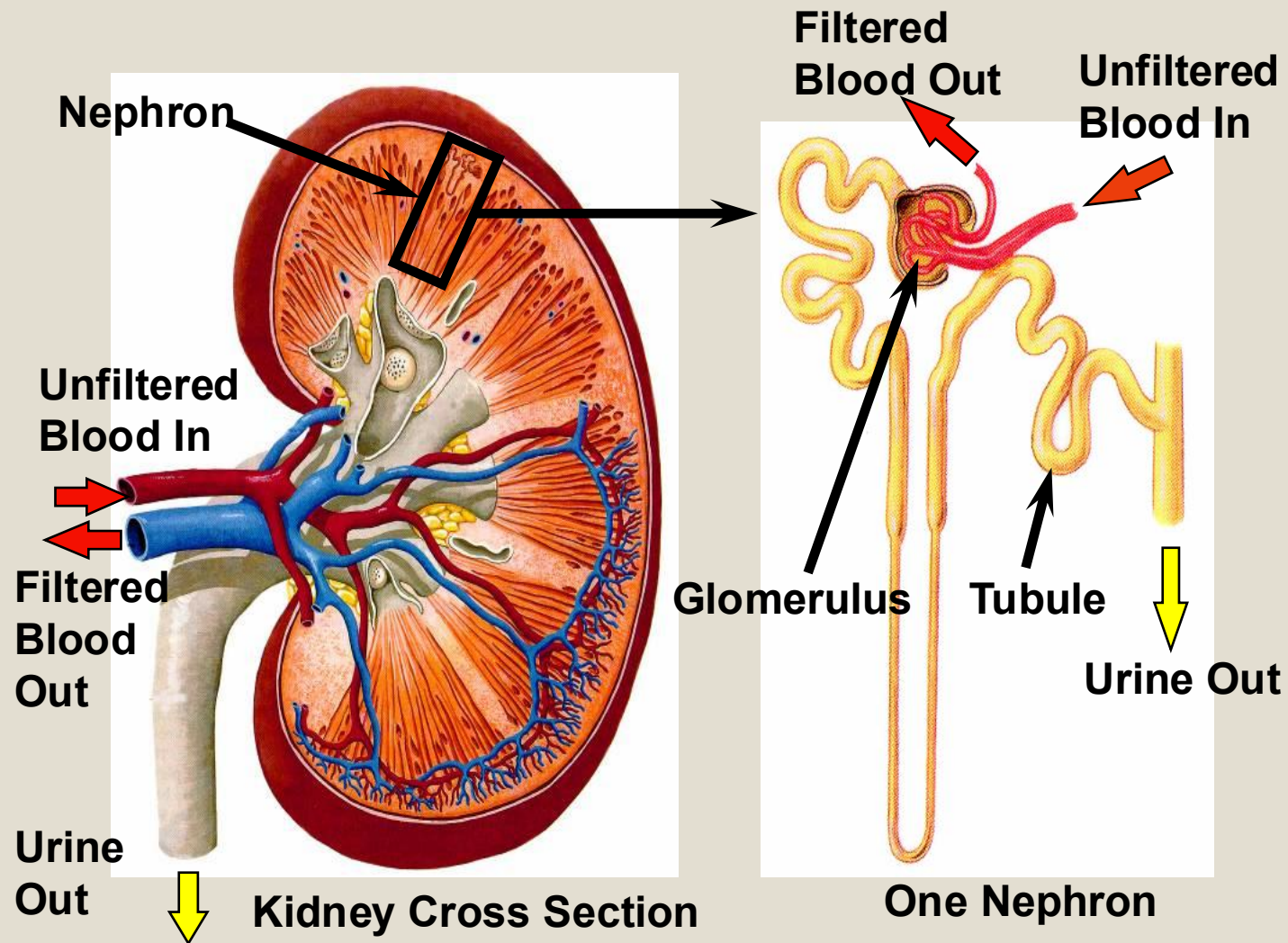


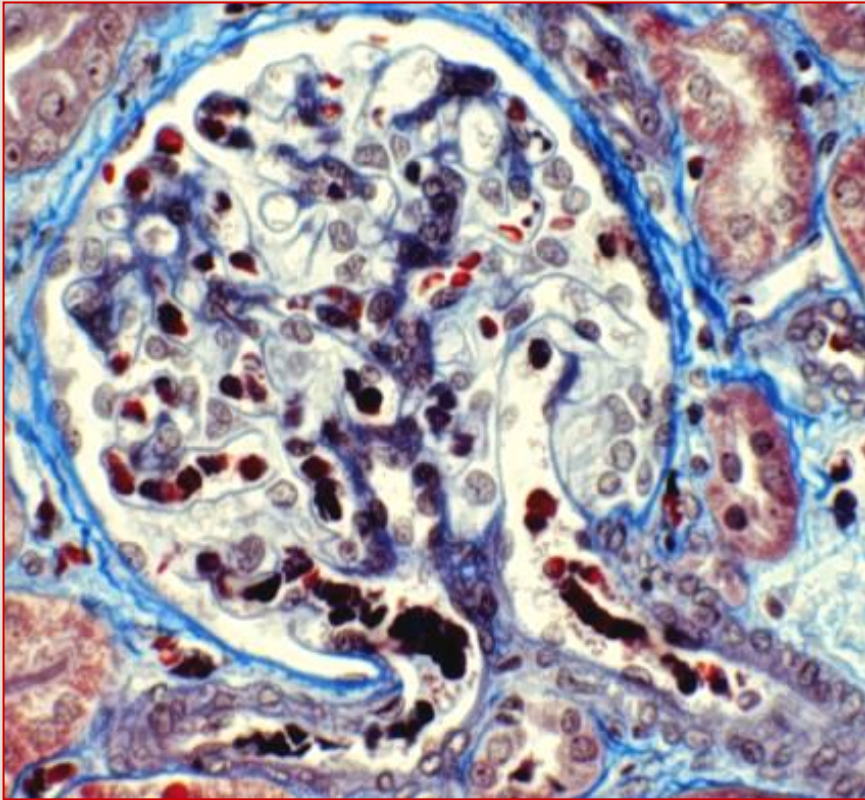
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΝΕΦΡΙΚΉΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΉ ΒΛΑΒΗ

Σ. Λιονάκη

**Αν. Καθηγήτρια Νεφρολογίας,
Β'ΠΠΚ, ΕΚΠΑ
Μονάδα Κλινικής & Επεμβατικής Νεφρολογίας
Π.Γ.Ν ΑΤΤΙΚΟΝ**



Φυσιολογικό σπείραμα



Φυσιολογικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ/GFR)

- ΡΣΔ = Άθροισμα των επιμέρους ΡΣΔ όλων των λειτουργικών σπειραμάτων.
- ΡΣΔ= Αδρός δείκτης του αριθμού των λειτουργικών σπειραμάτων.
- Το σύνολο των σπειραμάτων φυσιολογικά διηθεί περίπου 180 L /day (125 mL/min) πλάσματος.

Ο ΡΣΔ εξαρτάται

- Ηλικία
- Φύλο
- Σωματότυπο

Φυσιολογική τιμή ΡΣΔ

- 130 mL/min/1.73 m² άνδρες
- 120 mL/min/1.73 m² γυναίκες
- ✓ Σημαντική διακύμανση ακόμα και στα φυσιολογικά άτομα.

Διάγνωση νεφρικής νόσου

- Βαθμός νεφρικής δυσλειτουργίας
- Εκτίμηση της ταχύτητας εξέλιξης της νόσου
- Ανακάλυψη του υποκείμενου αιτίου

Διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με νεφρική νόσο

- Ιστορικό
- Φυσική εξέταση
- Βιοχημικός έλεγχος
- Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας με τον υπολογισμό του ΡΣΔ
- Εξέταση των ούρων (βιοχημική και μικροσκοπική ανάλυση)
- Απεικονιστική μελέτη των νεφρών
- Ορολογικός έλεγχος
- Βιοψία νεφρού

Καθορισμός της χρονικής διάρκειας της νόσου

- Καθοδηγεί για την ανάγκη τυχόν επείγουσών παρεμβάσεων.
- Βοηθάει στη κατανόηση της φυσικής πορείας της νόσου.
- Κάποια σημεία ή/και συμπτώματα της νόσου μπορεί να είναι παρόντα πριν την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Καθορισμός της χρονικής διάρκειας της νόσου

- Απαιτεί τη συγκριτική μελέτη βιοχημικών παραμέτρων του παρελθόντος!

- Οξεία νεφρική βλάβη ή Χρόνια νεφρική νόσος?

KDIGO κριτήρια για την ONB

- ↑Κρεατινίνης του ορού κατά ≥ 0.3 mg/dl σε 48 ώρες
- ή
- ↑Κρεατινίνης του ορού ≥ 1.5 φορές, σε 7 ημέρες
- ή
- ↓ Όγκου ούρων < 0.5 ml/kg/h για 6 ώρες.

Χρονική διάρκεια της νεφρικής νόσου

Χρόνια νεφρική νόσος

- Μείωση του ΡΣΔ $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ή ύπαρξη νεφρικής βλάβης όπως αλβουμινουρία ή παθολογικά ευρήματα στην απεικόνιση των νεφρών που επιμένουν για 3 ή περισσότερους μήνες.

Υποξεία νεφρική νόσος

- Διαταραχές που αφορούν χρονικό διάστημα > 48 ώρες αλλά γενικά διαδράμουν σε χρονικό διάστημα < 3 μηνών.

NKF-KDOQI, KDIGO

Χρονική διάρκεια νόσου

Παράδειγμα

- Σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (ΤΕΣΝ) υπάρχουν αβληχρά συμπτώματα για εβδομάδες ή/και μήνες πριν την εκδήλωση του οξέος νεφριτιδικού συνδρόμου και την ταχεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.
- Από δύο σειρές ασθενών με ANCA αγγειίτιδα και νεφρική προσβολή φάνηκε ότι το χρονικό διάστημα έναρξης των γενικών συμπτωμάτων ήταν κατά μέση τιμή ≥ 10 εβδομάδες πριν τη διάγνωση.

Harper L et al. Rheumatology (Oxford). 2005 Apr;44(4):495-501.

Hedger N et al. Nephrol Dial Transplant. 2000;15(10):1593.

Καθορισμός της χρονικής διάρκειας της νόσου

- Ο καλύτερος τρόπος για την εκτίμηση της διάρκειας της νόσου γίνεται με τη σύγκριση προηγούμενων τιμών κρεατινίνης ορού ή/και αναλύσεων ούρων.

Χρονική διάρκεια νεφρικής νόσου

Ασθενής με τρέχουσα τιμή κρεατινίνη ορού 4 mg/dL και προηγούμενη τιμή προ μηνός 0.6 mg/dL

- Οξεία νεφρική βλάβη
- Υποξεία νεφρική βλάβη

Αντίθετα εάν ο ίδιος ασθενής είχε κρεατινίνη ορού 3.5 mg/dL προ 2 ετών

- Χρόνια νεφρική νόσος με αργή προοδευτική πορεία.

Κλινική εικόνα νεφρικών παθήσεων

- Συμπτώματα που έχουν άμεση σχέση με τους νεφρούς.
- Εξωνεφρικά συμπτώματα.
- Ασυμπτωματικοί ασθενείς (πολλοί), η νεφρική νόσος αποκαλύπτεται σε έλεγχο ρουτίνας.

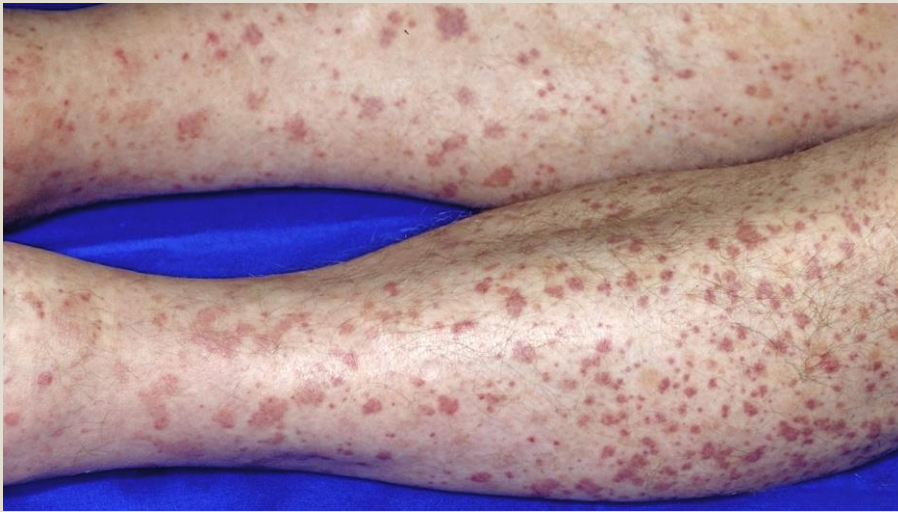
Συμπτώματα νεφρικών νόσων

- Σχετιζόμενα με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (οίδημα, υπέρταση, μειωμένος όγκος ούρων, αιματουρία)
- Εξωνεφρικά-Ρευματολογικά νοσήματα με νεφρική προσβολή (εμπύρεο, από μυοσκελετικό σύστημα ή/και δέρμα, αναπνευστικό κλπ, η νεφρική βλάβη ανιχνεύεται από εργαστηριακές εξετάσεις).
- Συμπτώματα ή/και σημεία χρόνιας νεφρικής νόσου (αδυναμία, κακουχία, ανορεξία, ναυτία ή/και εμέτους, μεταβολές του επιπέδου συνείδησης, σπασμούς).

Εξωνεφρικά συμπτώματα



Εξωνεφρικά συμπτώματα



Υποξεία νεφρική βλάβη

- Το κύριο και ενίοτε το μόνο εργαστηριακό εύρημα είναι η **αυξημένη κρεατινίνη του ορού**.
- Η απεικονιστική μελέτη των νεφρών μπορεί να αποκαλύψει υδρονέφρωση ή μεγάλους νεφρούς σε περίπτωση διηθητικών νόσων.

Λειτουργίες των νεφρών

- Απομακρύνουν τα προϊόντα του μεταβολισμού από το σώμα (τοξικά κ μη τοξικά)
- Ισορροπία των υγρών του σώματος
- Συμμετέχουν στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης
- Παράγουν τη δραστική μορφή της βιταμίνης D απαραίτητη για ισχυρή, υγιή οστά
- Ελέγχουν την ερυθροποιητίνη που είναι απαραίτητη για παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος

Οξεία Νεφρική Βλάβη (ΟΝΒ)

- Κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από **αιφνίδια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας** που οδηγεί σε κατακράτηση αζωτούχων και άλλων προϊόντων του μεταβολισμού.

- **Οξεία Νεφρική
Βλάβη**

Οι περισσότεροι
ασθενείς έχουν
ήπια βλάβη κ όχι
“ανεπάρκεια”!

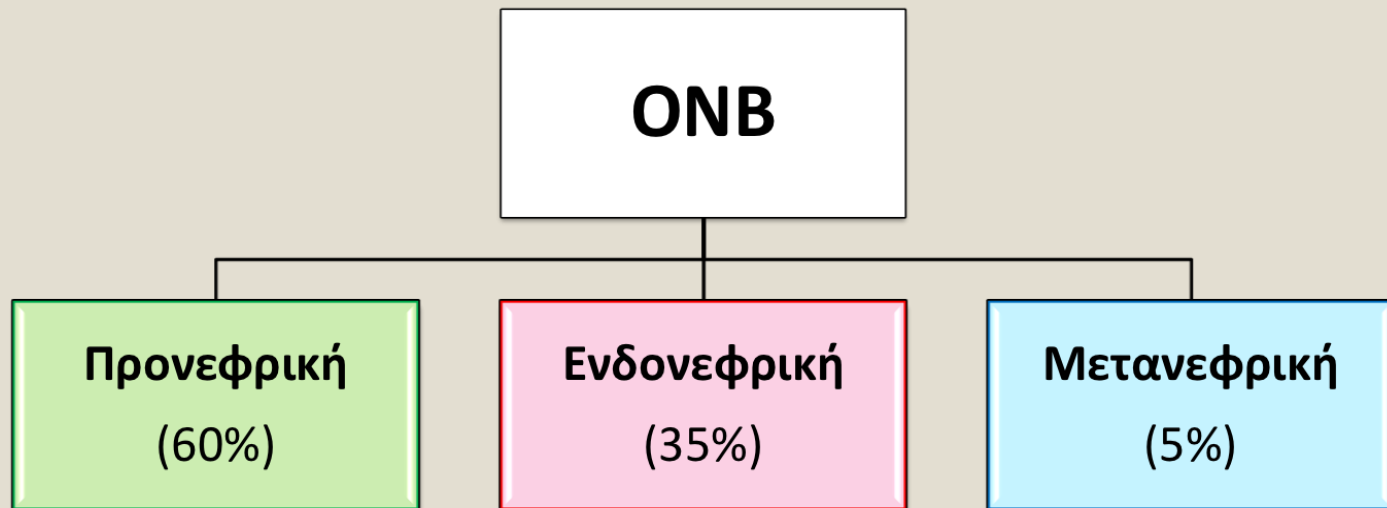
- **Οξεία Νεφρική
Ανεπάρκεια**

Οξεία Νεφρική Βλάβη

- 200 περιπτώσεις/ 10^6 /έτος
- 50 χρειάζονται υποκατάσταση με εξωνεφρική κάθαρση
- 5% των ασθενών που νοσηλεύονται

Η πρώιμη διάγνωση και αναγνώριση του αιτίου είναι καθοριστική για την έκβαση.

Ταξινόμηση Οξείας Νεφρικής Βλάβης



Προνεφρική ΟΝΒ

- ▶ Κάθε κατάσταση που χαρακτηρίζεται από **μειωμένη παροχή αίματος στους νεφρούς** μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Ομοιόσταση εξωκυττάριου χώρου

- Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR)
- Σύστημα ρενίνης αγγειοτανσίνης αλδοστερόνης
- Αντιδιουρητική ορμόνη (ADH)
- Συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ)

Προνεφική ΟΝΒ

↓ Παροχή αίματος
στους νεφρούς

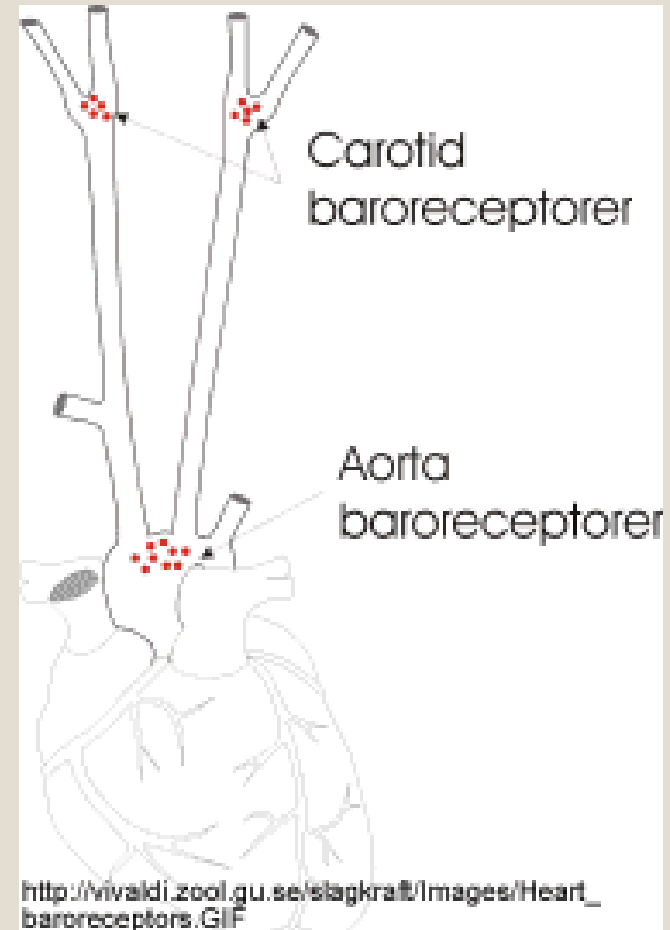
- Με ↓ εξωκυττάριο όγκο
- και ↓ δραστικό όγκο αίματος

↓ Παροχή αίματος
στους νεφρούς

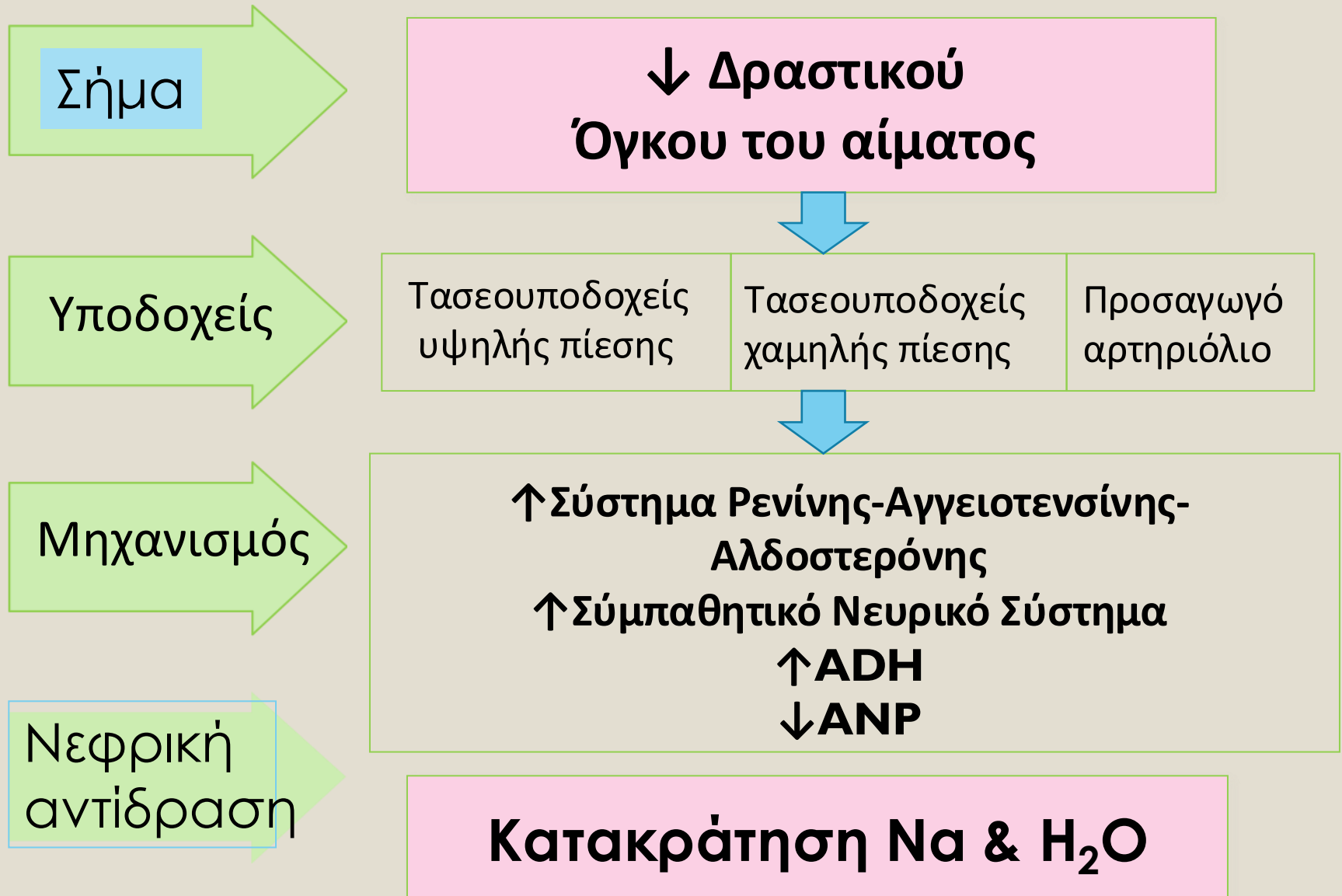
- Με φυσιολογικό ή και ↑ εξωκυττάριο όγκο
- και ↓ δραστικό όγκο αίματος

Δραστικός Όγκος Αίματος

- Το μέρος του εξωκυττάριου υγρού που **βρίσκεται στο αρτηριακό σύστημα** και αρδεύει τους ιστούς.
- Γίνεται **αισθητό από τους ανιχνευτές** μεταβολών του όγκου.
- **Τασεουποδοχείς:**
 - i/ Χαμηλής πίεσης
 - ii/ Υψηλής πίεσης
(Καρωτιδικό σωματίο, αορτικό τόξο, ενδονεφρικοί, ηπατικοί, ΚΝΣ)



Ρύθμιση δραστικού όγκου αίματος



Πραγματική υπογκαιμία

Απώλεια υγρών που περιέχουν Na & H₂O
ή
μετατόπιση τους στον 3^ο χώρο



↓ του εξωκυττάριου και
↓ του δραστικού όγκου αίματος

Πραγματική υπογκαιμία, αίτια:

- Απώλειες από το γαστρεντερικό σωλήνα
- Νεφρικές απώλειες
- Απώλειες από το δέρμα & το αναπνευστικό
- Παγίδευση υγρών στον 3^ο χώρο

Απώλεια υγρών στο 3^ο χώρο

3^{ος} χώρος

- Περιοχές του σώματος όπου φυσιολογικά αθροίζεται λίγο ή καθόλου υγρό.

- Εντερική απόφραξη
- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Εκτεταμένα θλαστικά τραύματα
- Περιτονίτιδα
- Ασκίτης
- Απόφραξη μεγάλου φλεβικού κλάδου

Υπογκαιμία από παγίδευση υγρών στο 3^ο χώρο



Παράδειγμα ο ασθενής με κάταγμα

χάνει 1500-2000 ml
αίμα σε ιστούς
γύρω από τη βλαβή.

Το υγρό θα
επαναρροφηθεί στο
εξωκυττάριο υγρό
εντός ημερών ή
εβδομάδων.

Η αιφνίδια μείωση
του όγκου του
αίματος, αν δεν
υποκατασταθεί
άμεσα, θα οδηγήσει
σε υπογκαιμία

Υπερογκαιμία με ↓ δραστικό όγκο αίματος

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Ηπατική ανεπάρκεια με πυλαία υπέρταση
- Νεφρωσικό σύνδρομο

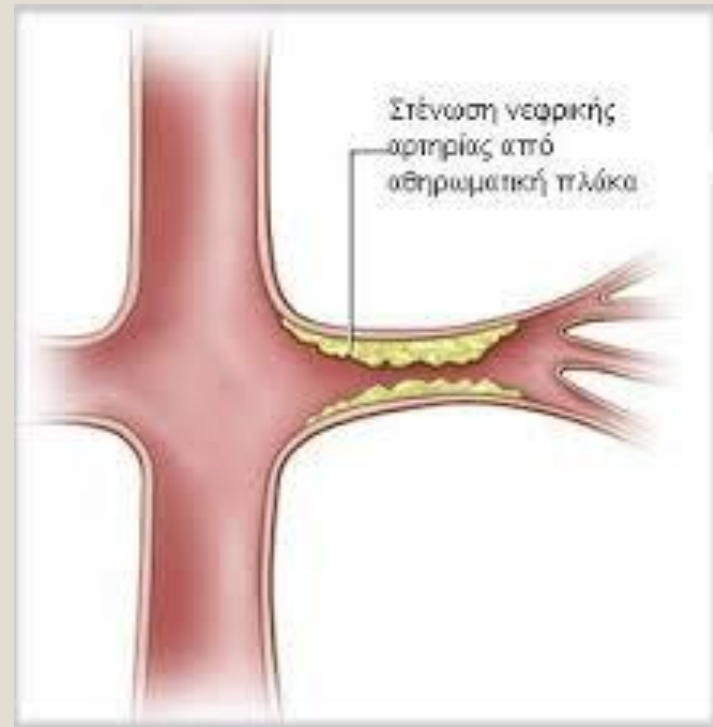
**↑ Εξωκυττάριος όγκος
+
↓ Δραστικός όγκος
αίματος**

Προνεφρική ΟΝΒ=↓ Παροχή αίματος

1. Πραγματική υπογκαιμία
2. Υπόταση
3. Υπερογκαιμία με μειωμένο δραστικό όγκο αίματος
4. Διαταραχή της νεφρικής αγγειακής αυτορρύθμισης
5. Εκλεκτική νεφρική ισχαιμία

Εκλεκτική Νεφρική ισχαιμία

- Αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών.
- Στένωση νεφρικής αρτηρίας σε μονόνεφρο.



Εκλεκτική Νεφρική ισχαιμία

Αντιρροπιστικός Μηχανισμός:

- ↓ Ενδονεφρική αιμάτωση
- Έκλυση ρενίνης
- Παραγωγή αγγειοτανσίνης
- Αγγειοσύσπαση στο απαγωγό
- Διατήρηση νεφρικής ροής
GFR

- Οξεία επιδείνωση με την χορήγηση ΑΜΕΑ ή ΑΤΙΙ λόγω άρσης της αντιρρόπησης.

Διάγνωση προνεφρικής ΟΝΒ

Ιστορικό

- Γεγονότα που μπορεί να σχετίζονται με απώλεια υγρών (έμετοι, διάρροια, εφίδρωση, αιμορραγία)
- Υπόταση (π.χ σήψη).
- Ανασκόπηση φαρμάκων

Φυσική εξέταση

- ↓ ΑΠ στην όρθια θέση (ορθοστατική υπόταση)
- ↑ Σφύξεων στην όρθια θέση ($\geq 30/\text{min}$)
- ↓ Σπαργή δέρματος
- Ξηρότητα γλώσσας & βλενογόνων

Σε μείωση του εξωκυττάριου όγκου >5-10%

Κλινική εικόνα υπογκαιμίας

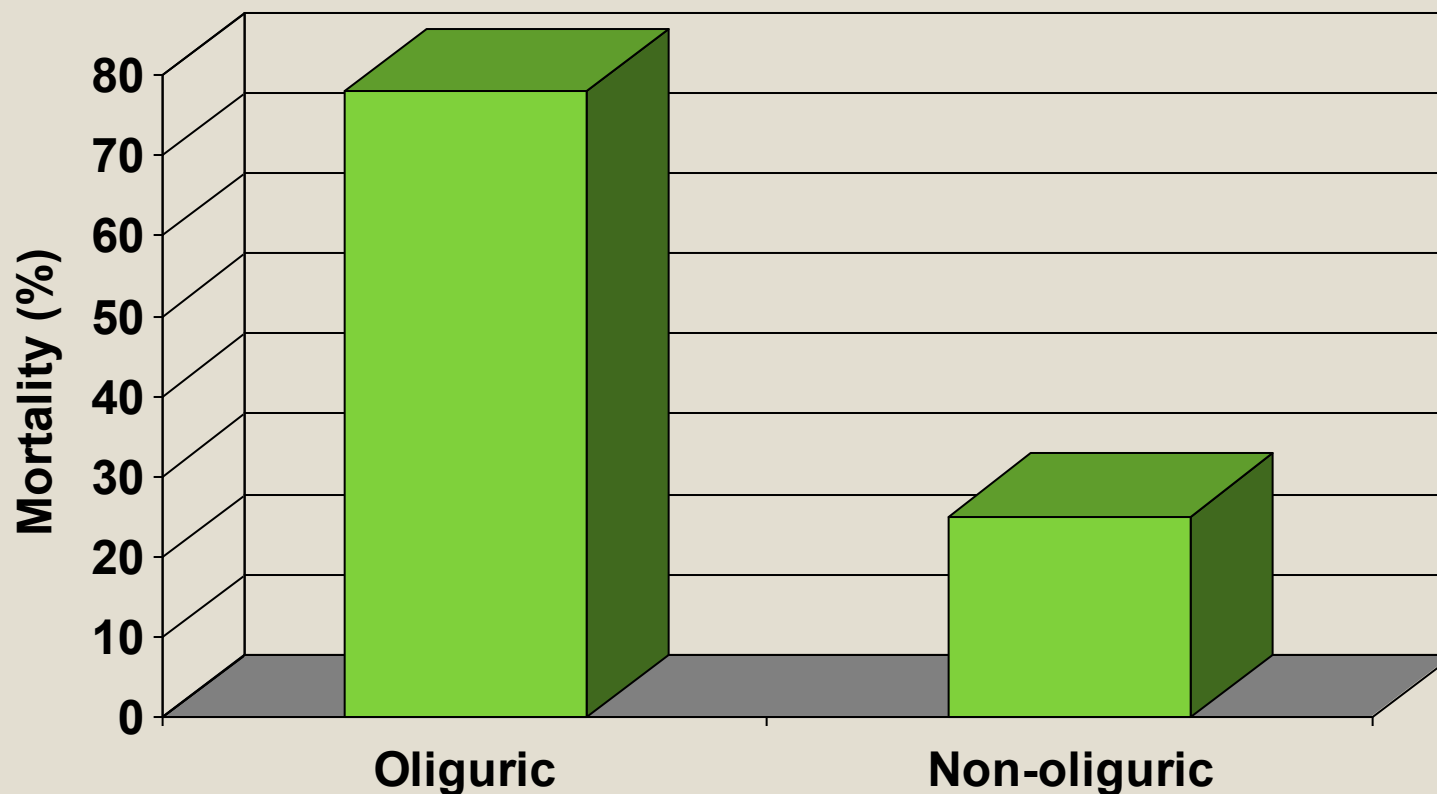
3 κατηγορίες συμπτωμάτων:

1. Αίτιο απώλειας υγρών (π.χ διάρροια)
2. Υποάρδευση ιστών
3. Διαταραχές ύδατος & ηλεκτρολυτών

Συμπτώματα υποάρδευσης των ιστών

- Αδυναμία
- Δίψα
- Μυικές κράμπες
- Αίσθημα ζάλης στην όρθια στάση
- Κοιλιακό άλγος
- Προκάρδιο άλγος
- Λήθαργος
- Ολιγουρία-Ανουρία

Η ολιγουρία ως προγνωστικός δείκτης στην ΟΝΒ



Macedo E, et al. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. Kidney Int. 2011 Oct;80(7)

Εργαστηριακά ευρήματα

Ορός αίματος

- ↑ Ουρίας
- ↑ Κρεατινίνης
- Ουρία/ κρεατ > 80/1

Ούρα

- Μικροσκοπική ανάλυση: χωρίς ευρήματα
- EB>1018
- Ωσμωτικότητα >500 mosm/kg
- Na⁺ < 20 mEq/L
- Κλασματική απέκκριση Na <1%

Προνεφρική ΟΝΒ

**Παρατεταμένη ή/και σοβαρή νεφρική
ισχαιμία**



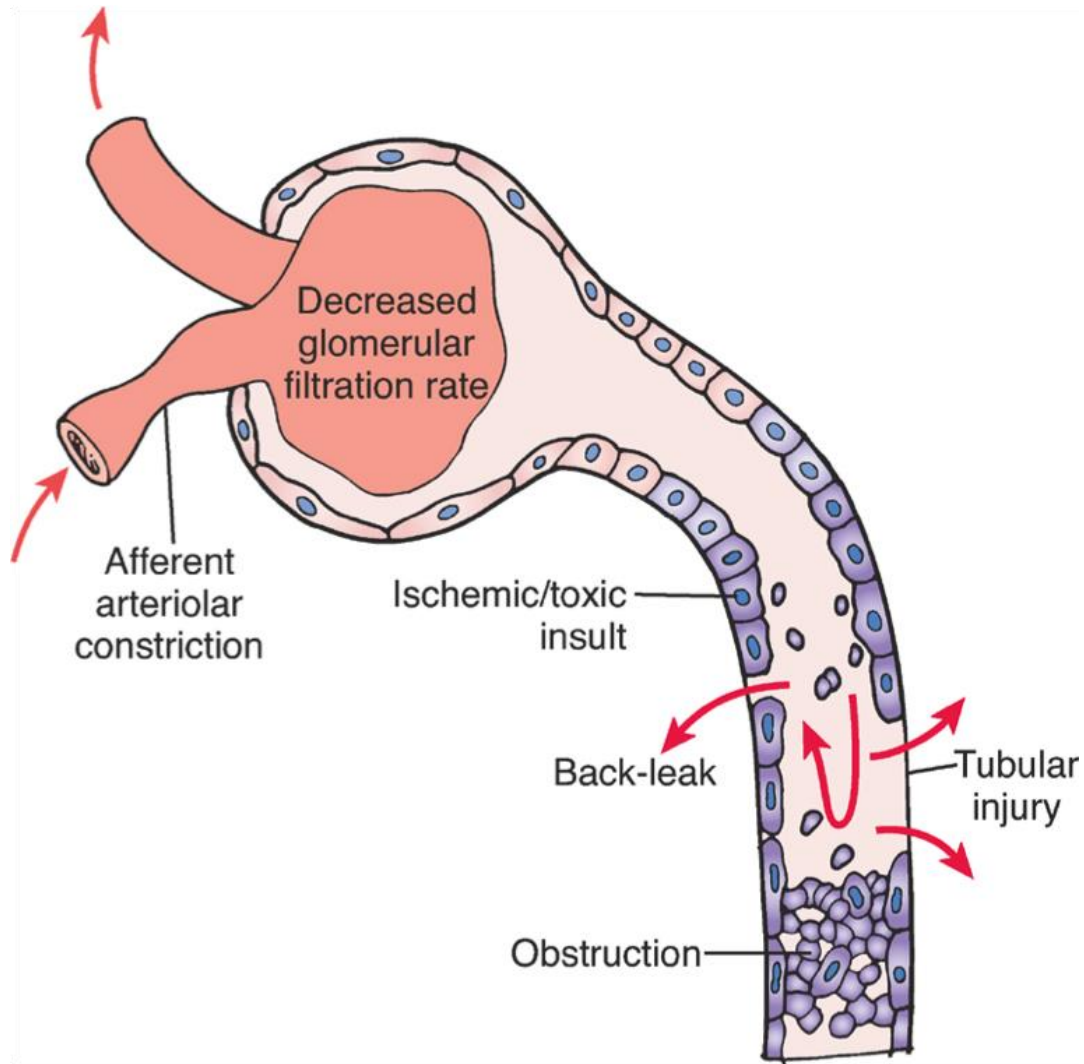
Οξεία Σωληναριακή Νέκρωση

Οξεία Σωληναριακή Νέκρωση (ΟΣΝ)

Ιστολογικές μεταβολές

- Σύντηξη, νέκρωση, απόπτωση του επιθηλίου.
- Απώλεια της ψηκτροειδούς παρυφής του ΕΕΣ.
- Απόφραξη των σωληναρίων με κυλίνδρους και κυτταρικά λύμματα.
- Περιοχές κυτταρικής αναγέννησης του επιθηλίου κατά την φάση ανάκαμψης της νεφρικής λειτουργίας.

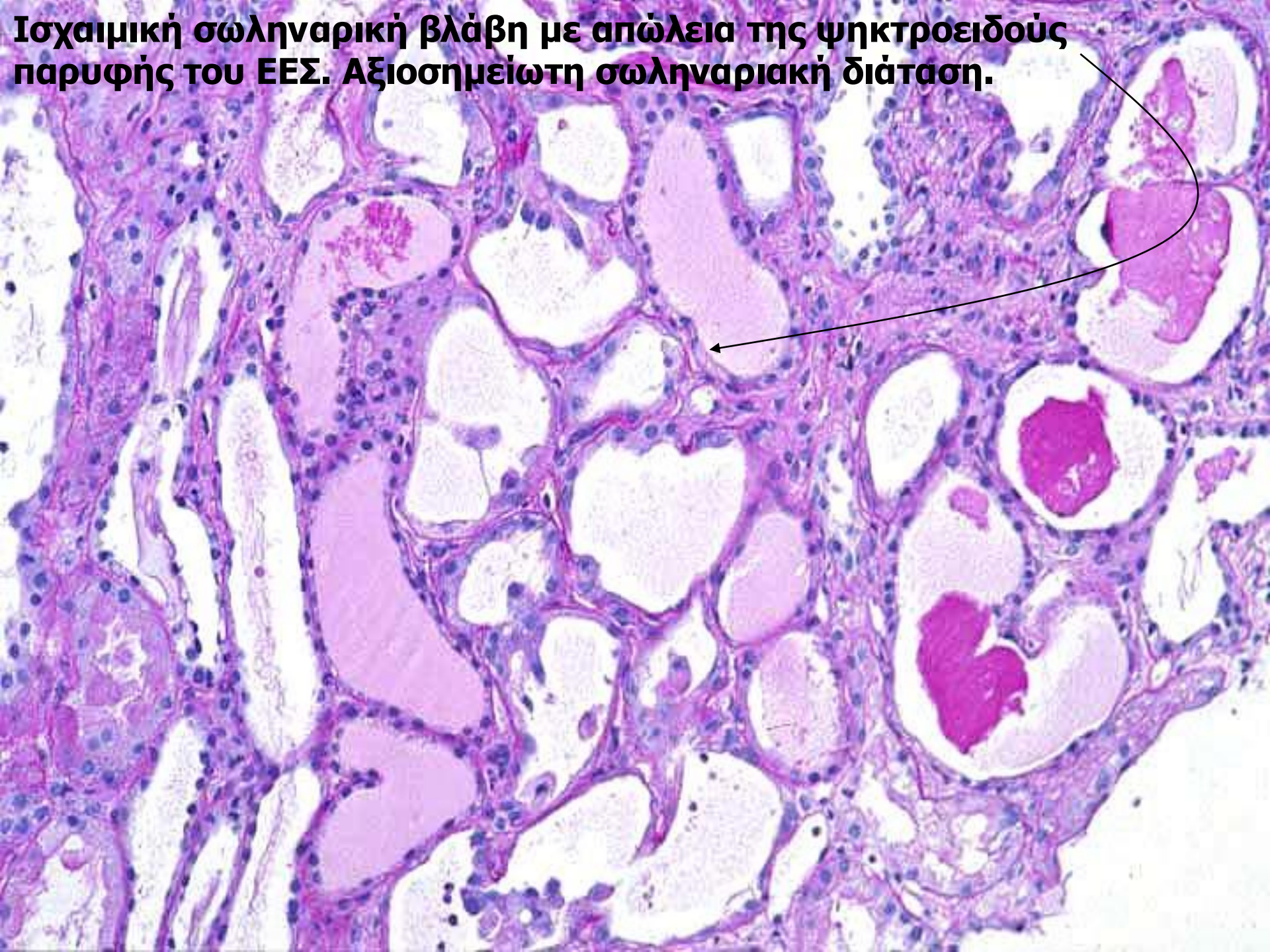
Οξεία Σωληναριακή Νέκρωση

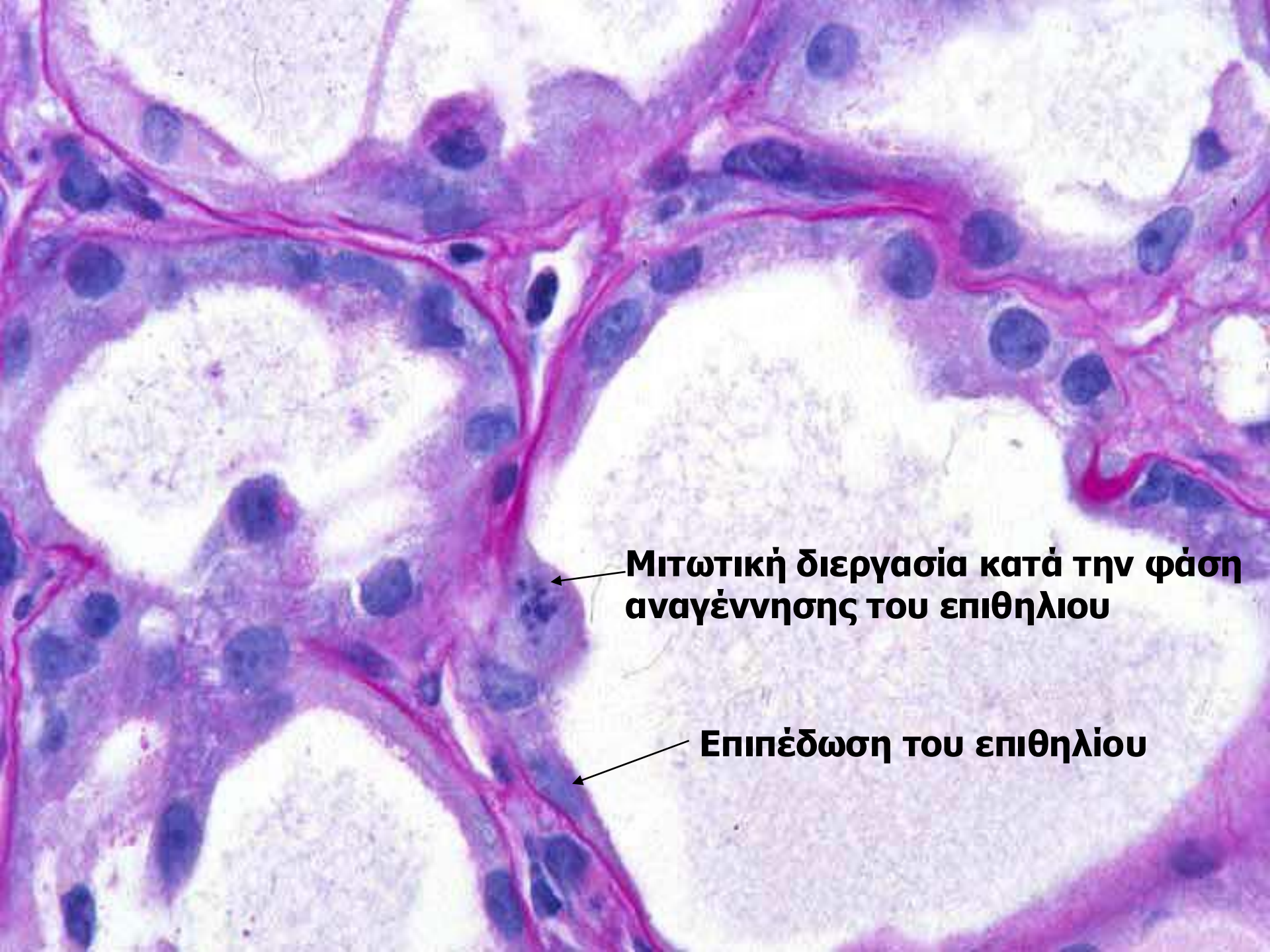




Νεφρός-Φυσιολογικός σωληνάριο-Διάμεσος χώρος

**Ισχαιμική σωληναρική βλάβη με απώλεια της ψηκτροειδούς
παρυφής του ΕΕΣ. Αξιοσημείωτη σωληναριακή διάταση.**





**Μιτωτική διεργασία κατά την φάση
αναγέννησης του επιθηλίου**

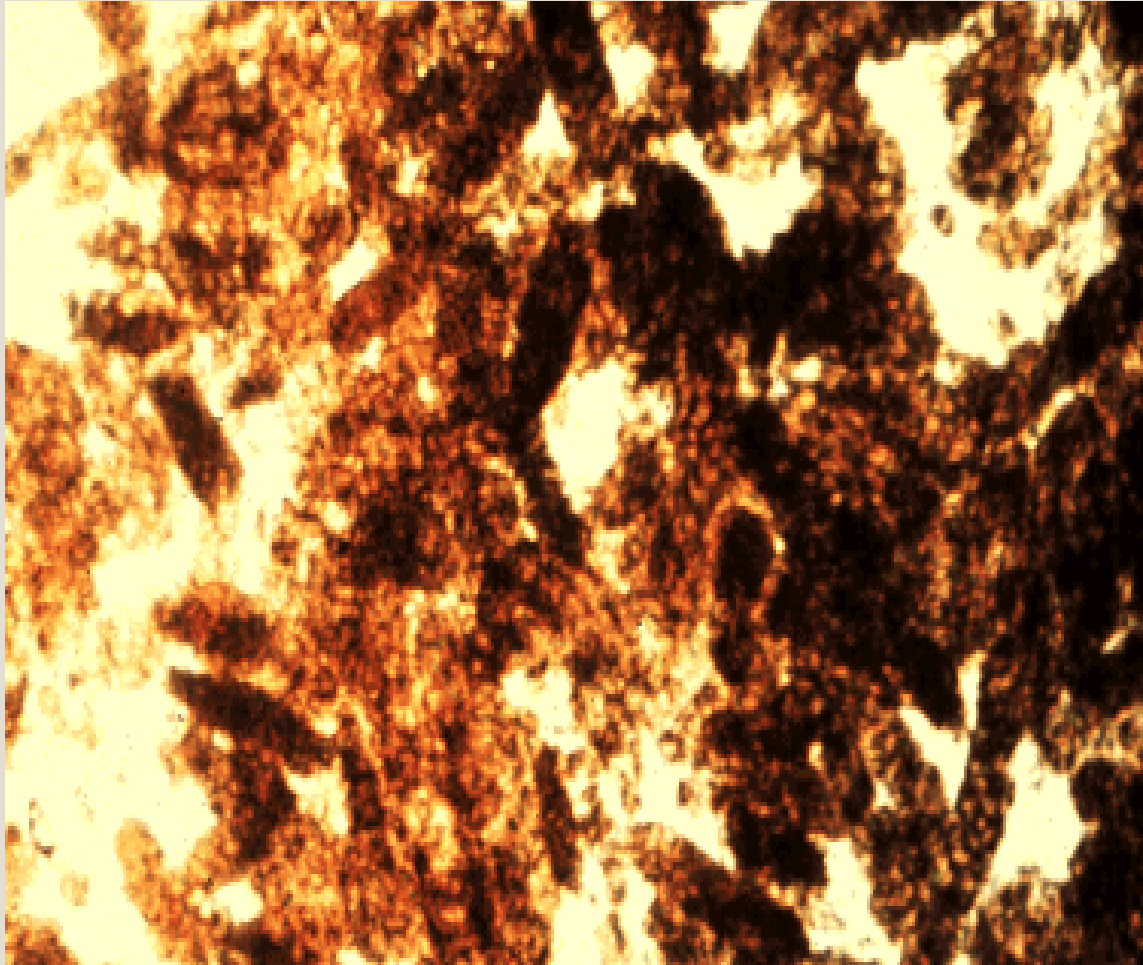
Επιπέδωση του επιθηλίου



Οξεία Σωληναριακή ή Νέκρωση (ΟΣΝ)

- ↑ κρεατινίνης ορού
- Μειωμένος ή φυσιολογικός όγκος ούρων
- Κοκκώδεις κύλινδροι στη μικροσκοπική ανάλυση ούρων

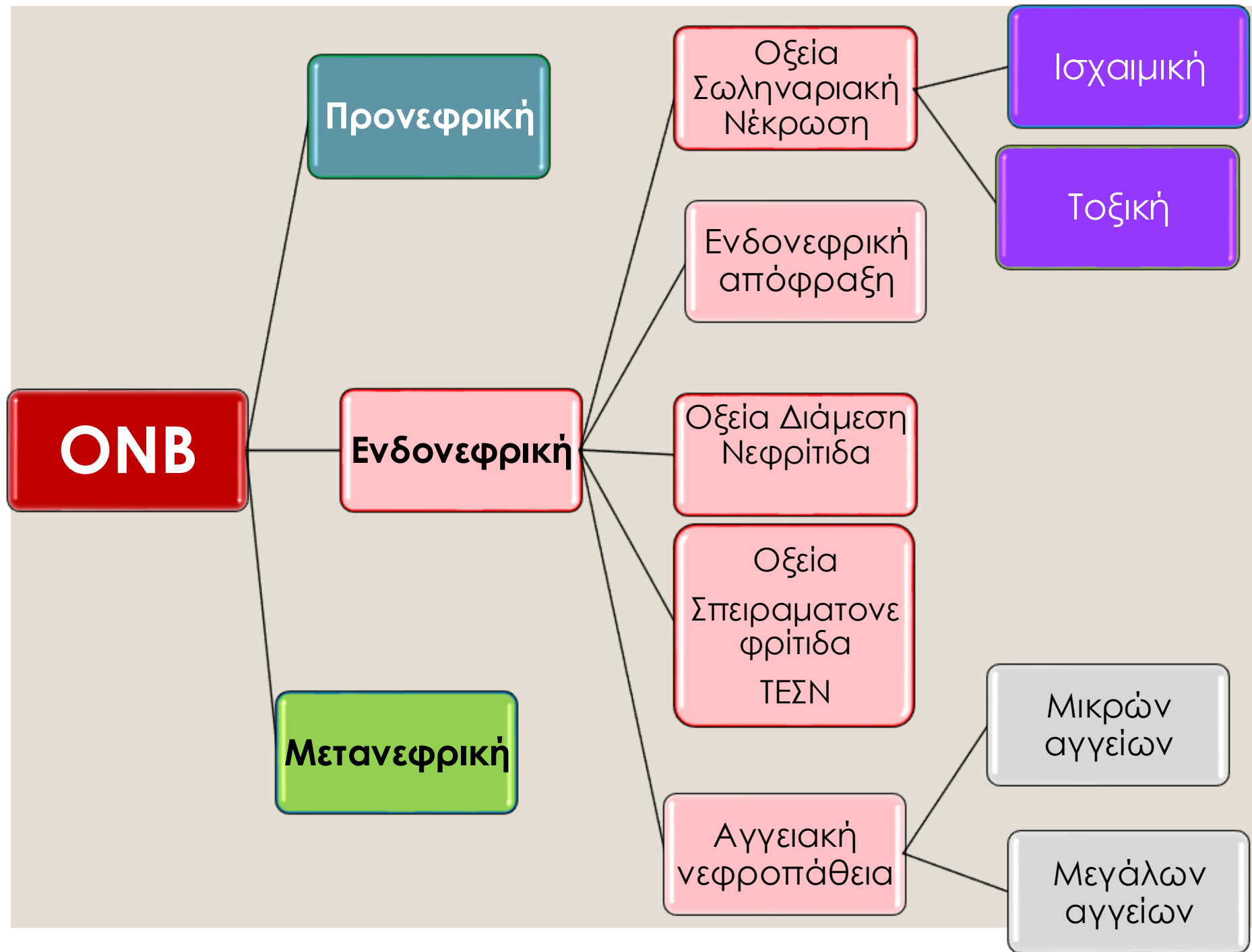
Μικροσκοπική ανάλυση ούρων



Δείκτες ούρων

Διαφορική διάγνωση προνεφρικής ΟΝΒ από ΟΣΝ

	Προνεφρική ΟΝΒ	ΟΣΝ
U_{Na^+}	$< 20 \text{ mEq/L}$	$> 40 \text{ mEq/L}$
Fe_{Na^+}	$< 1\%$	$> 2\%$
U/P_{creat}	> 40	< 20
U_{osm}	$> 500 \text{ mOsm/kg}$	$300-350 \text{ mOsm/kg}$



Οξεία Σωληναριακή Νέκρωση από τοξίνες

Ενδογενείς τοξίνες

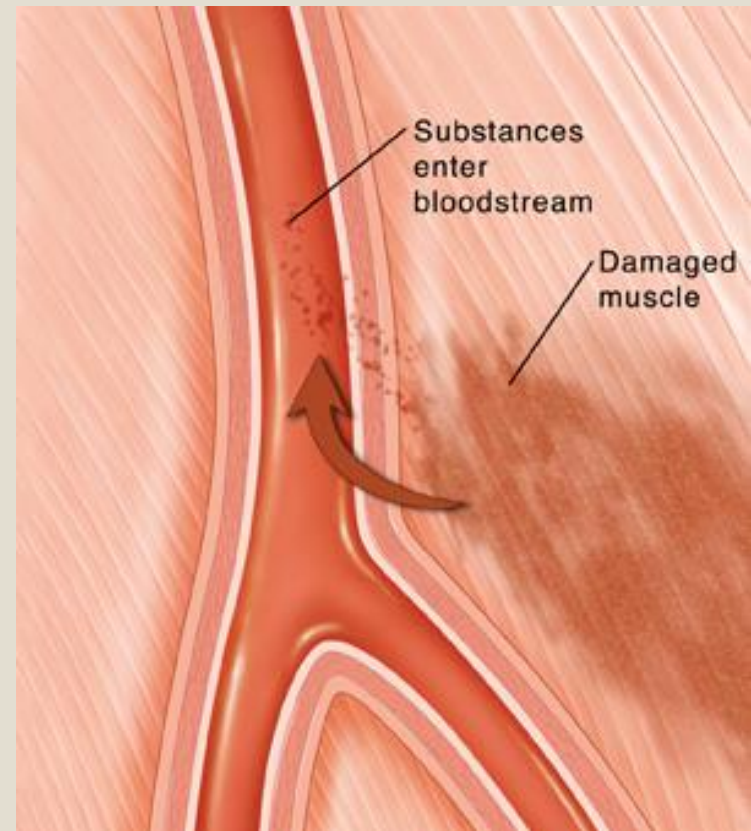
- Μυοσφαιρίνη
- Αιμοσφαιρίνη
- Ελεύθερες ελαφρές αλυσείς
- Κρύσταλλοι

Εξωγενείς τοξίνες

- Φάρμακα
- Σκιαγραφικά
- Δηλητήρια

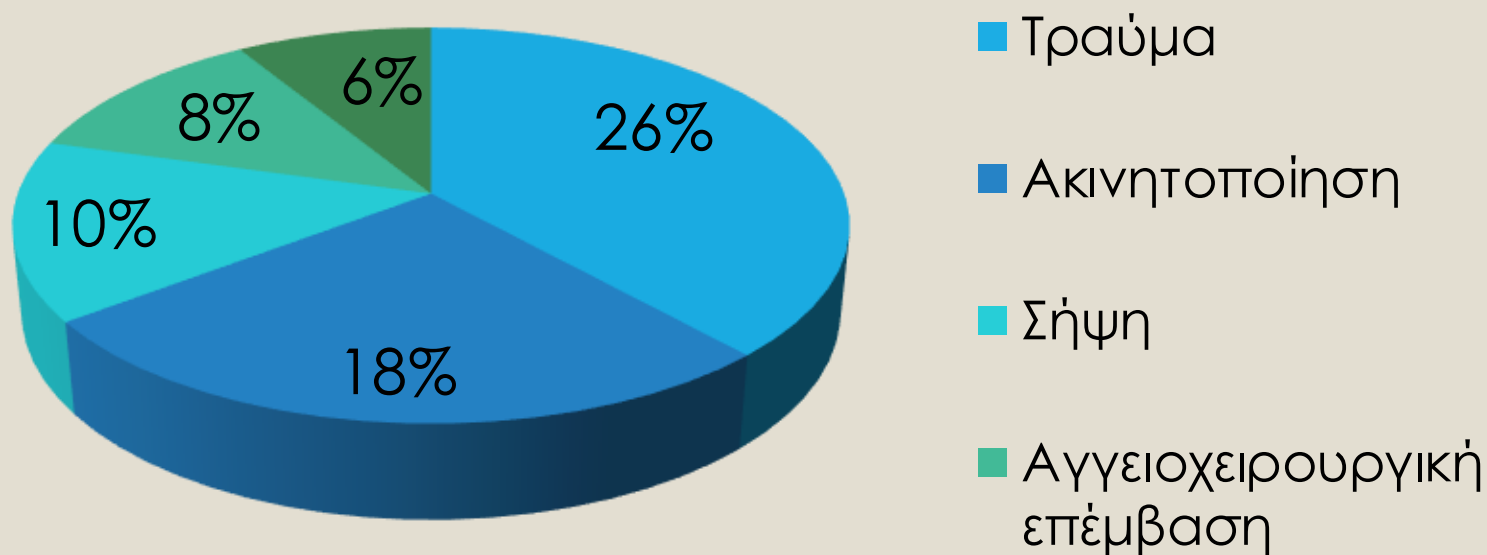
Ραβδομύολυση

- Σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από μυική νέκρωση και απελευθέρωση ενδοκυττάρων στοιχείων των μυικών ινών στην κυκλοφορία.



Συχνότητα αιτίων ραβδομυόλυσης

Ραβδομυόλυση (%), N=2371



McMahon GM, et al. JAMA Intern Med. 2013 Oct;173(19):1821-7.

Κλινική εικόνα ραβδομυόλυσης

Συμπτώματα:

- Μυαλγίες
- Αδυναμία
- Σκουρόχρωμα ούρα

Σημεία

- Μυική αδυναμία
- Οίδημα

Σπανιότερα:

- Πυρετός
- Ταχυκαρδία
- Έμετοι
- Κοιλιακό άλγος
- Σύγχυση

Εργαστηριακά ευρήματα ραβδομυόλυσης

Ορός αίματος

- ↑↑ CPK
- Συνήθως > x 5 φορές του ανώτερου ορίου
- >1500 units/L έως και
- >100.000 units/L

Ούρα

- Σκουρόχρωμα ούρα
- Αιμοσφαιρίνη (++)
- Χωρίς RBCs

**Μέση τιμή CPK:
10000-25000
units/L**

ΟΝΒ από ελαφρές αλύσεις (cast nephropathy or myeloma kidney)

Πολλαπλό μυέλωμα

- Νόσος ↑ ηλικίας (γυναίκες >70, άνδρες >80 ετών)
- 1% όλων των κακοηθειών
- >10% των αιματολογικών κακοηθειών
- 4-5 νέες περιπτώσεις/100.000/έτος
- Νεφρική δυσλειτουργία (creat>1.5mg/dl) παρατηρείται στο 50% των ασθενών στη διάγνωση
- Στην πλειψηφία η βλάβη είναι αναστρέψιμη
- Στο 10% είναι σοβαρή , απαιτεί αιμοκάθαρση

Πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ)

- Νεοπλασματική υπερπλασία ενός κλώνου πλασματοκυττάρων που παράγει μια μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη.
- Ο κλώνος πολλαπλασιάζεται στον μυελό των οστών και οδηγεί σε εκσεσημασμένη οστική καταστροφή, αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια και παθολογικά κάταγματα.

Διαγνωστικά κριτήρια ΠΜ

Τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω:

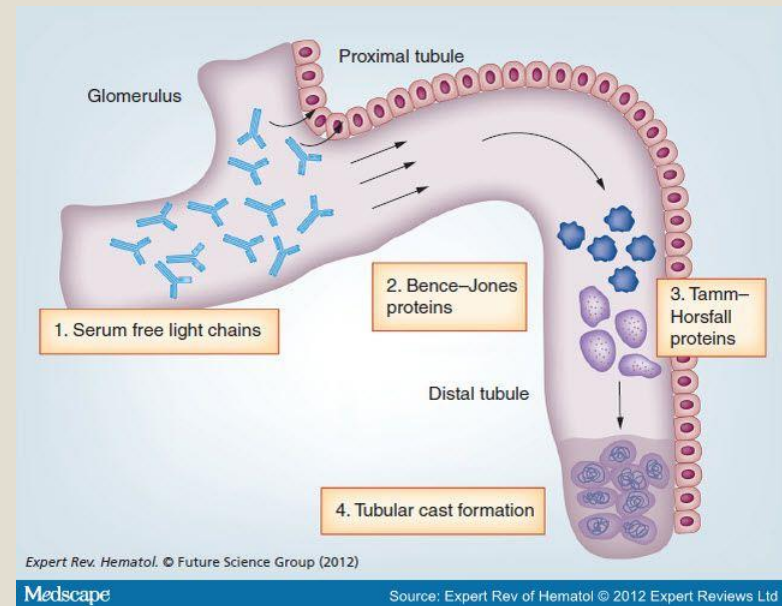
- >20% διήθηση του μυελού στην ΟΜΒ
- Μονοκλωνική πρωτεΐνη στον ορό (IgG>30g/L, IgA>20g/L)
- Μονοκλωνικές ελαφρές αλύσεις στα ούρα
- Οστεολυτικές βλάβες

Κλινική εικόνα στη διάγνωση, N=1027

- Αναιμία, 73%
- Οστικά άλγη 58%
- **↑ κρεατινίνη ορού 48%**
- Γενικευμένη αδυναμία, κακουχία 32%
- Υπερασβεστιαμία 28%
- Απώλεια βάρους 24% (50%, απώλεια ≥ 9 kg)

Μυελωματικός νεφρός

- Οι ελαφρές αλυσίδες καθιζάνουν στα σωληνάρια (σύνδεση με την πρωτεΐνη Tamm-Horsfall).
- Σχηματίζονται πυκνοί, αποφρακτικοί, κύλινδροι στα άπω και αθροιστικά σωληνάρια.
- Αναπτύσσεται γιγαντοκυτταρική αντίδραση, διάμεση φλεγμονή και ίνωση.
- Οι κύλινδροι που αποφράσσουν προκαλούν ρήξη των των σωληναρίων και έξοδο των μονοκλωνικών αλύσεων στο διάμεσο χώρο.



Παράγοντες κινδύνου για ΟΝΒ στο ΠΜ

- Υπογκαιμία (η επιβράδυνση της ροής στα σωληνάρια ευνοεί την καθίζηση και το σχηματισμό κυλίνδρων)
- Διουρητικά της αγκύλης
- ↑ Ca των ούρων (υπερασβεστιαμία)
- Σκιαγραφικά (αντιδρούν με τις ελαφρές αλυσίδες και ευνοούν την ενδοσωληναριακή απόφραξη)
- ΜΣΑΦ (7-18% είχαν λάβει)
- Το είδος της ελαφράς αλυσίδας.

Κίνδυνος για ΟΝΒ και χαρακτηριστικά της ελαφράς αλυσίδας

- Συγγένεια με την πρωτεΐνη Tamm-Horsfall.
- Ισοηλεκτρικό σημείο της ελαφράς αλυσίδας.
- Η πρωτεΐνη Tamm-Horsfall έχει ανιονικό φορτίο.
- Οι ελαφρές αλυσίδες έχουν κατιονικό φορτίο.

Η αλκαλοποίηση των ούρων βοηθάει στο να γίνουν οι ελαφρές αλυσίδες λιγότερο κατιονικές ή και ανιονικές.

Διάγνωση της ΟΝΒ από ελαφρές αλυσίδες

- Κάθε ασθενής >40 ετών με αύξηση της κρεατινίνης σε χρόνο λιγότερο από 6 μήνες και χωρίς ευρήματα από την μικροσκοπική ανάλυση ούρων πρέπει να ελέγχεται.
- Η διάγνωση τίθεται με την βιοψία νεφρού.

Εργαστηριακός έλεγχος

- Ανίχνευση και προσδιορισμός των κ και λ ελαφρών αλύσεων στον ορό.
- Ο φυσιολογικός λόγος κ/λ είναι 0.26-1.65
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού
- Πρωτεΐνη ούρων 24-ωρου
- Ανοσοκαθήλωση ορού
- Ανοσοκαθήλωση ούρων

Φάρμακα με άμεση τοξικότητα στο σωληναριακό επιθήλιο

Αντιμικροβιακοί παράγοντες

- Αμινογλυκοσίδες
- Βανκομυκίνη
- Αμφοτερικίνη Β
- Πενταμιδίνη
- Foscarnet

Άλλα φάρμακα

- Λίθιο
- Ακεταμινοφαίνη
- Σκιαγραφικά
- Αναγεννητικοί παράγοντες

ΟΝΒ από αμινογλυκοσίδες

Χαρακτηριστικά

- Μη ολιγουρική συνήθως.
- Προοδευτική εγκατάσταση (5-7) μέρες μετά την έναρξη.
- Συνήθως η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ανακάμπτει με την διακοπή του φαρμάκου.

Συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου για την αποφυγή τοξικότητας

Παράγοντες κινδύνου για ΟΝΒ από αμινογλυκοσίδες

- Παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας
- Μεγαλύτερη ηλικία
- Συν-νοσηρότητες (π.χ Σακχ.Διαβήτης)
- Μειωμένος δραστικός όγκος αίματος
- Σήψη
- Άλλα φάρμακα (ΜΣΑΦ, φουροσεμίδη, κυκλοσπορίνη, βανκομυκίνη)
- Υψηλά επίπεδα φαρμάκου
- Είδος της αμινογλυκοσίδης
(gentamycin>tobramycin>amicacin>netilmycin)
- Σχήμα θεραπείας **(μονοδοσιακό σχήμα ↓ τοξικότητα)**

Παράγοντες κινδύνου για ΟΝΒ από σκιαγραφικά

- Υπογκαιμία
- Χρόνια νεφρική νόσος (creat>1.5mg/dl)
- Διαβητική νεφροπάθεια με ↓ GFR
- Καρδιακή ανεπάρκεια ή άλλη αιμοδυναμική αστάθεια
- Μεγάλη δόση σκιαγραφικού
- 1^ης γεννιάς υπεροσμωτικά ιονικά σκιαγραφικά
- Διαδερμικές επεμβατικές πράξεις στεφανιαίων αγγείων (προάγει την ανάπτυξη αθηροεμβόλων)
- Πολλαπλό μυέλωμα

- 2% για φυσιολογικά άτομα
- Μέχρι και 60% για άτομα υψηλού κινδύνου.
- Ο κίνδυνος για ΟΝΒ από σκιαγραφική ουσία είναι 2-πλάσιος στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με τους μη διαβητικούς σε οποιοδήποτε επίπεδο νεφρικής λειτουργίας.

ΟΝΒ από σκιαγραφικά

Πολυπαραγοντικός μηχανισμός

- Υπερωσμωτικό stress
- Παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου
- Άμεση τοξικότητα στα σωληναριακά κύτταρα

↑ Εξωκυττάριου όγκου με διαλύματα που περιέχουν διττανθρακικά ανιόντα είναι το κλειδί για την αποφυγή τοξικότητας

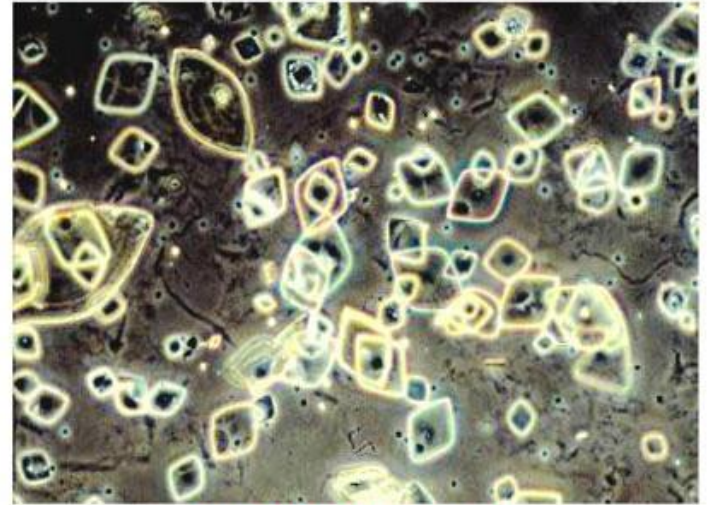
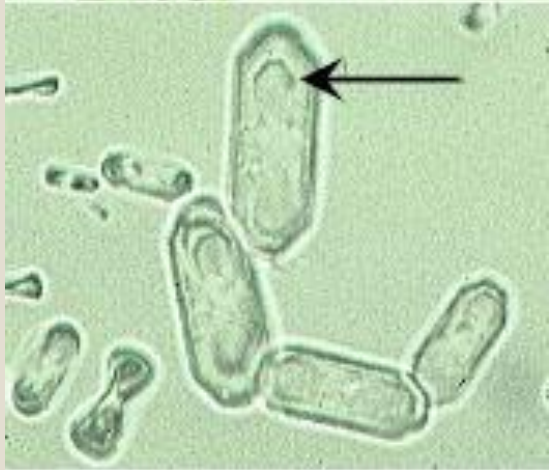
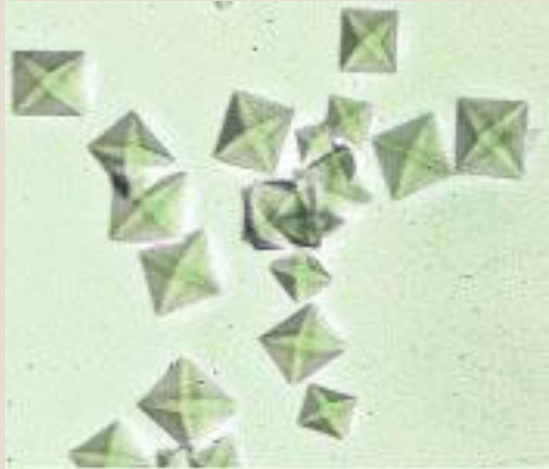
Ο ρόλος της ακετυλοκυστεΐνης είναι αμφιλεγόμενος, αλλά είναι απίθανο να είναι βλαπτική

ΟΝΒ από κρυστάλλους

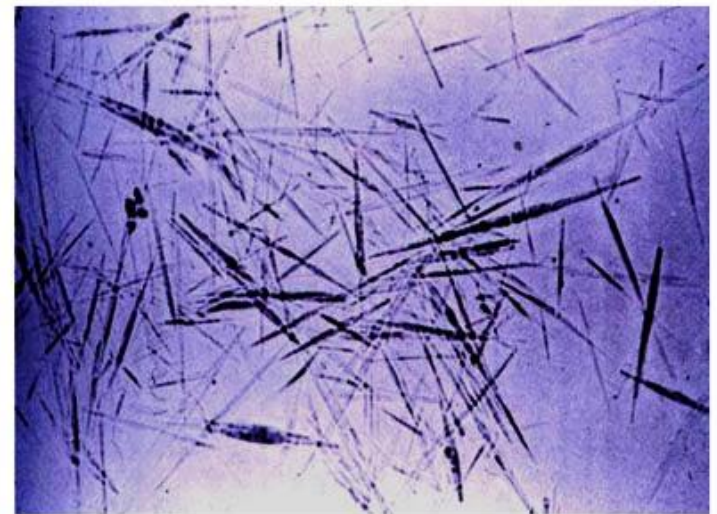
Κρύσταλλοι που κυκλοφορούν στον ορό σε μεγάλες συγκεντρώσεις μπορούν να συγκεντρωθούν εντός του νεφρώνα και η καθίζηση τους να προκαλέσει ενδονεφρική απόφραξη και διακοπή της ροής.

- **Κρύσταλλοι ουρικού οξέος**, σε περίπτωση μαζικού κυτταρικού θανάτου (σύνδρομο λύσης όγκου σε ΧΜΘ)
- **Κρύσταλλοι οξαλικού ασβεστίου**, σε δηλητηρίαση με ethylene glycol
- **Παραγωγή κρυστάλλων από φάρμακα:**
acyclovir, methotrexate, sulfadiazine, indinaver

Oxalate crystals (ethylene glycol poisoning)



URIC ACID (U-pH ≤ 5.4)



ACYCLOVIR

Οξεία Διάμεση Νεφρίτιδα

Χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη διήθηση του νεφρικού διάμεσου ιστού.

Φυσιολογικός νεφρικός ιστός

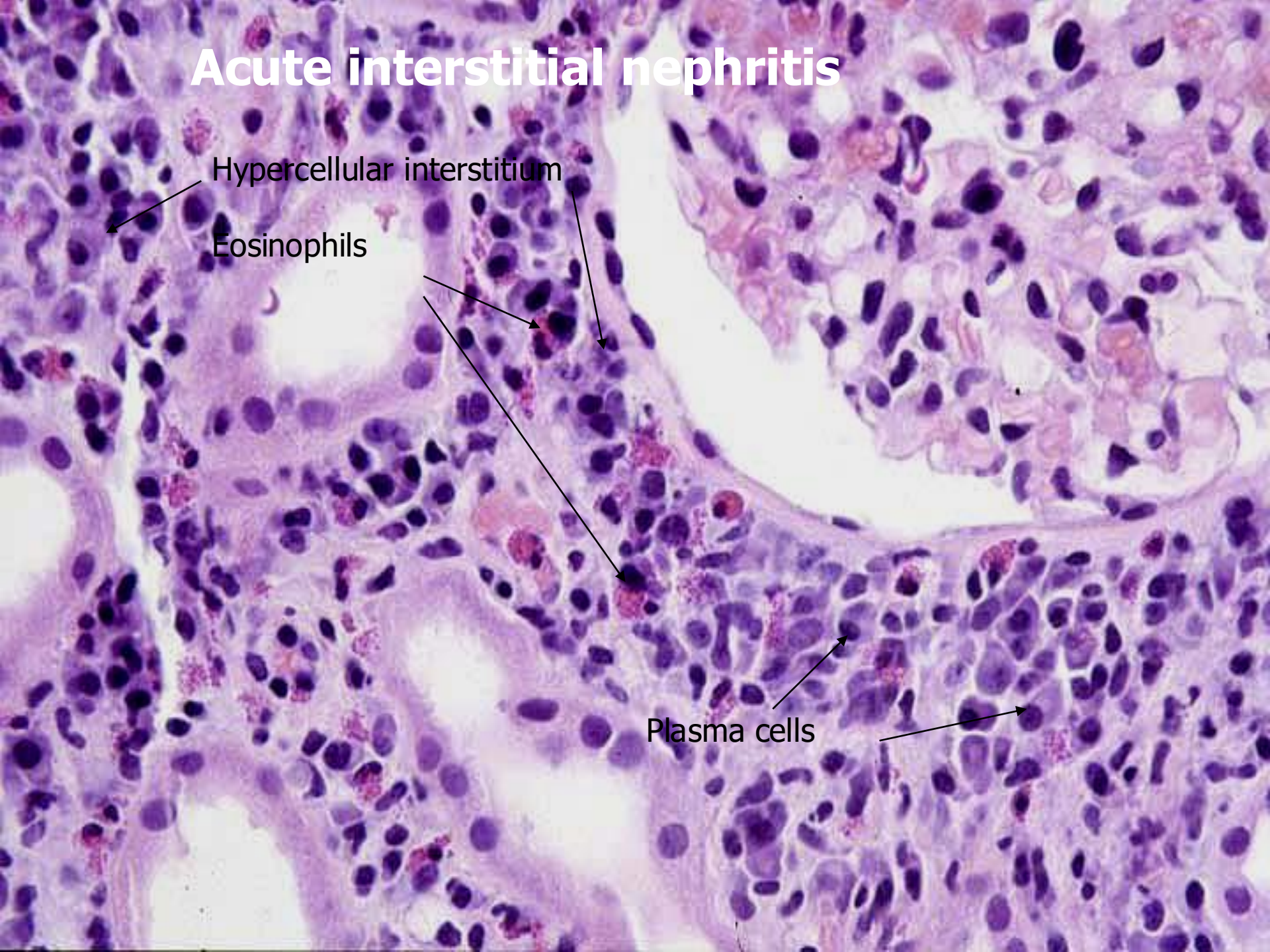


Acute interstitial nephritis

Hypercellular interstitium

Eosinophils

Plasma cells



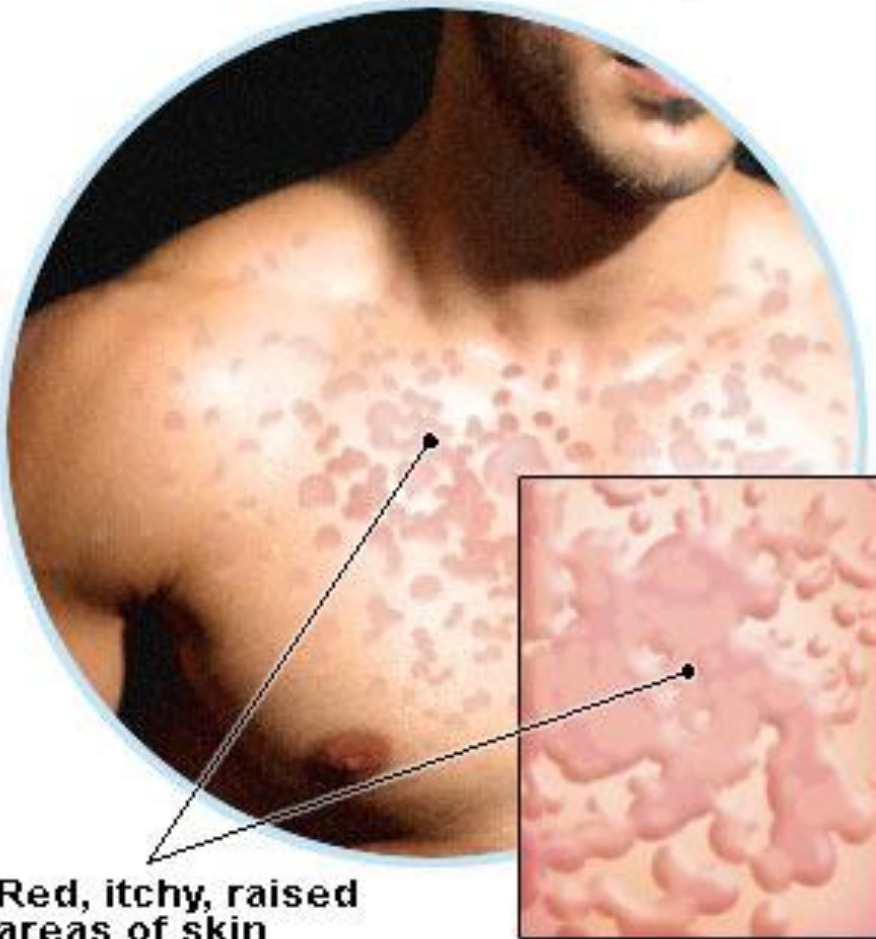
Οξεία Διάμεση Νεφρίτιδα

Αίτια :

- Φάρμακα, 75%
(συχνότερα τα αντιβιοτικά)
- Λοιμώξεις, 5-10%
- Αυτάνοσα νοσήματα, 5-10%
- Σωληναριοδιάμεση νεφρίτιδα-ουρηθρίτιδα, 10-15%
- Αζωθαιμία
- Ηωσινοφιλία
- Εμπύρετο
- Εξάνθημα
- Μικροσκοπική ανάλυση ούρων: WBC, κύλινδροι WBC, RBC, πρωτεϊνουρία.
- **Η παρουσία ηωσινοφίλων στα ούρα είναι τυπικό εύρημα.**

Τυπικό κηλιδοβλατιδώδες
εξάνθημα ως αποτέλεσμα
αλλεργικής αντίδρασης σε
φάρμακο

Hives (Urticaria)



© MedicineNet, Inc.

Κύλινδροι WBC



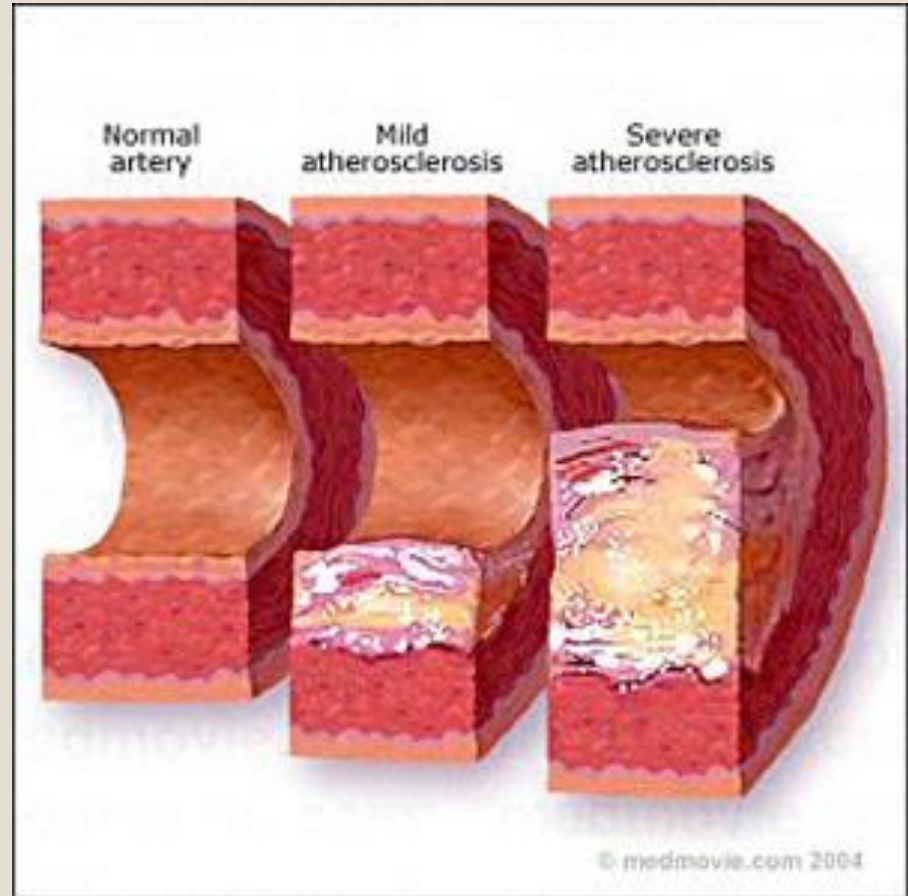
LEUKOCYTE CAST

Ενδονεφρικά αίτια ΟΝΒ: Αγγεία

- Αθηροεμβολική νόσος
- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
- Ηπατονεφρικό σύνδρομο

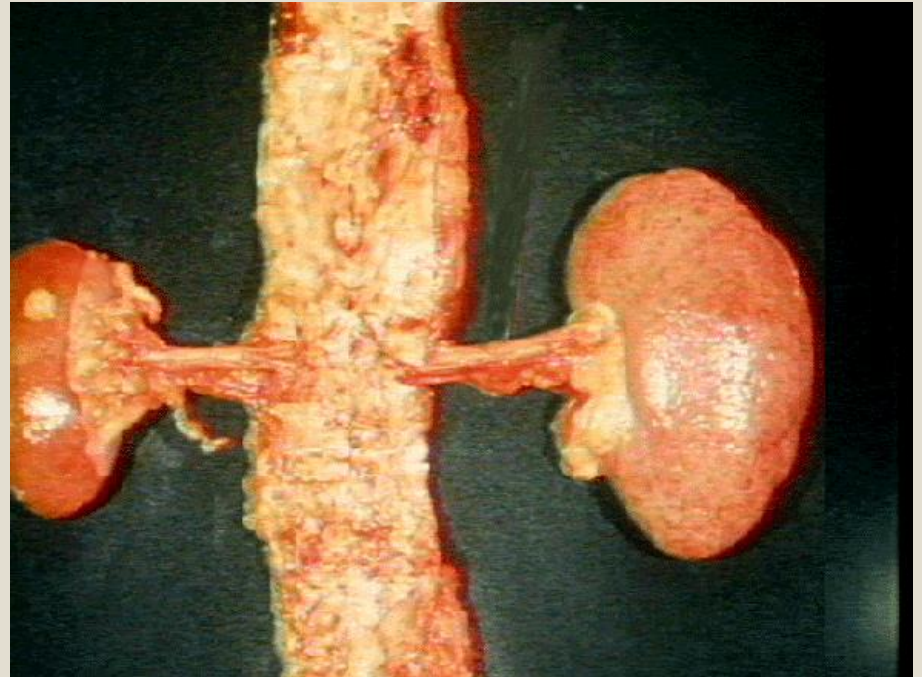
Αθηροεμβολική νόσος

- Οι αθηροσκληρυντικές πλάκες στην εσωτερική επιφάνεια της αορτής γίνονται ασταθείς και διαχέουν στοιχεία πλούσια σε λιπίδια στην κυκλοφορία.
- Μπορεί να συμβεί και αυτόματα αλλά συχνά ακολουθεί επεμβατικές πράξεις στην αορτή.
- Μπορεί να προκληθεί από αντιπηκτική αγωγή.



Αθηροεμβολική νόσος

- Τα στοιχεία αποφράσσουν τα αρτηριόλια, προκαλώντας τοπική φλεγμονή και ισχαιμία.
- Πολυσυστηματική προσβολή.
- Υπέρταση, σπειραματική αιματουρία, ηωσινοφιλία, και χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος μπορεί να παρατηρηθούν.



Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες

- **Θρομβωτική
θρομβοπενική
πορφύρα**

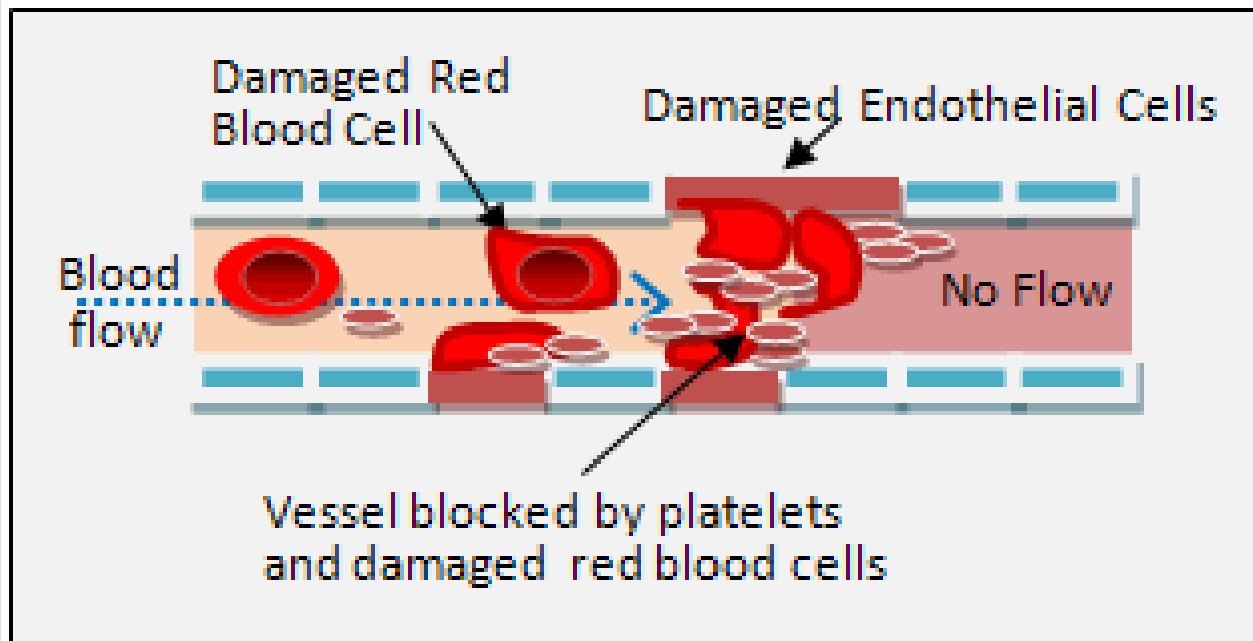
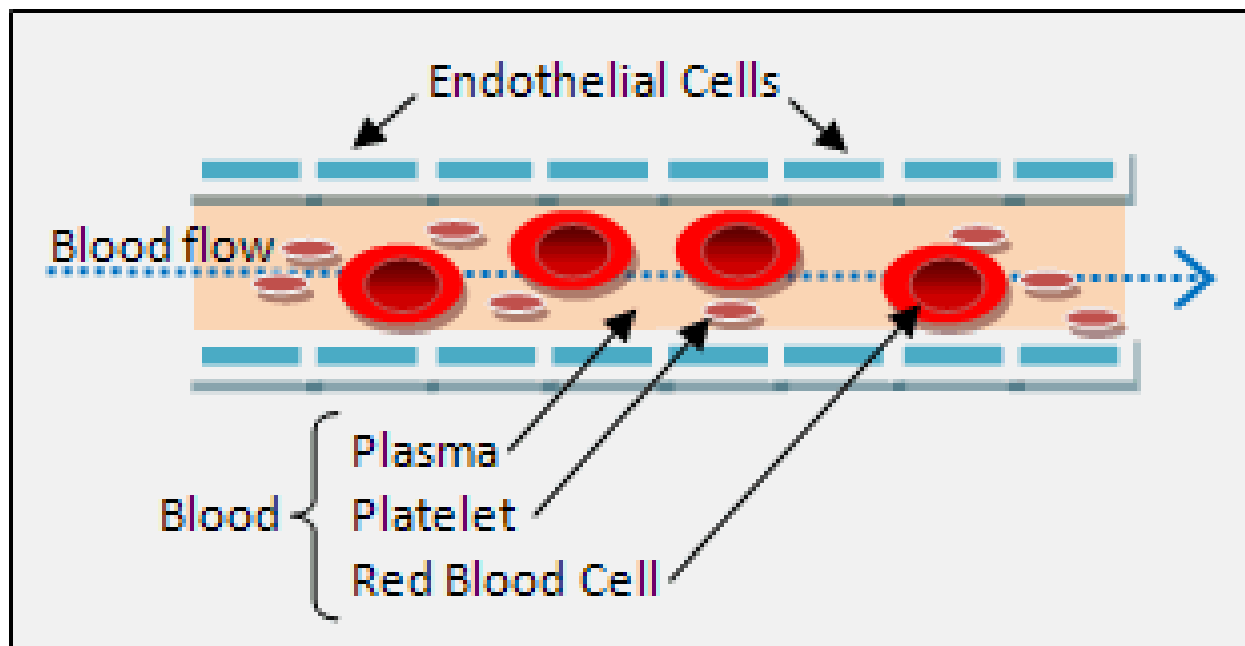
- **Ουραιμικό
αιμολυτικό
σύνδρομο**

- Ετερογενής ομάδα παθήσεων με διαταραχή της αιμόστασης με θρομβώσεις στα μικρά αγγεία πολλαπλών οργάνων → έμφρακτα , ισχαιμία.

- Κατανάλωση αιμοπεταλίων

- Τραυματισμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (σχιστοκύτταρα)

Θρομβωτικές Μικροαγγειο- πάθειες



Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες

Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

- Μικροαγγειοαπθητική αιμολυτική αναιμία με σχιστοκύτταρα (>3%)
- Σοβαρή θρομβοπενία
- Πυρετός
- Νευρολογική συμπτωματολογία
- Νεφρική συμμετοχή (αιματουρία, πρωτεинуρία, ONB)

Ουραιμικό Αιμολυτικό Σύνδρομο

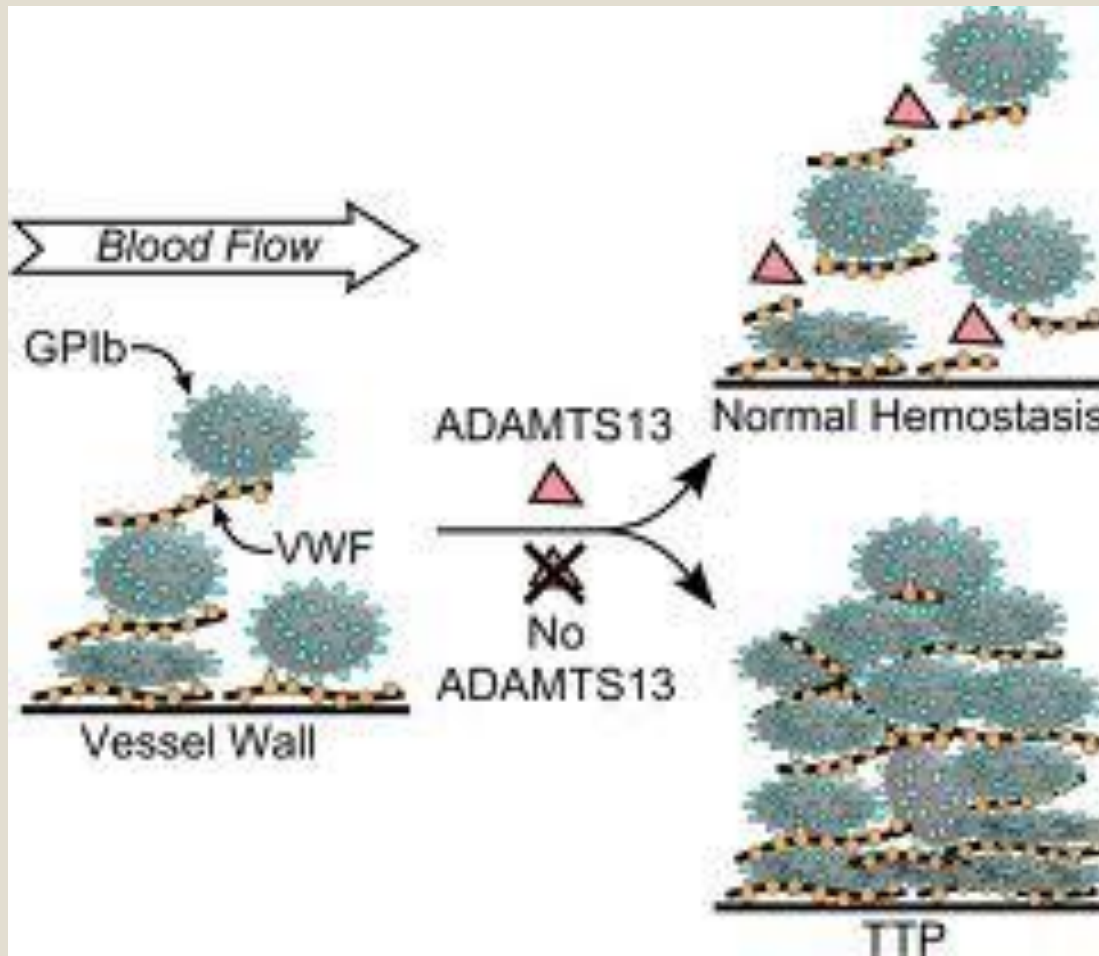
- Ίδια κλινική εικόνα
- Λιγότερο έντονη θρομβοπενία
- Περισσότερο έντονη η νεφρική συμμετοχή
- Αρκετά συχνή η ανάγκη αιμοκάθαρσης

Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες

Εργαστηριακά ευρήματα:

- Αναιμία
- Θρομβοπενία
- Σχιστοκυττάρωση
- ↑ ουρίας
- ↑ κρεατινίνης
- Αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα
- ADAMTS13





Μεταλλο πρωτεάση ADAMTS13

- ✓ Πρωτεάση
σχάσης του
vWF
- ✓ Παράγεται
στα
ηπατοκύτταρα
- ✓ Διασπά τα
ασυνήθως
μεγάλα
πολυμερή του
vWF

Θεραπεία ιδιοπαθούς ΘΘΠ: Πλασμαφαίρεση

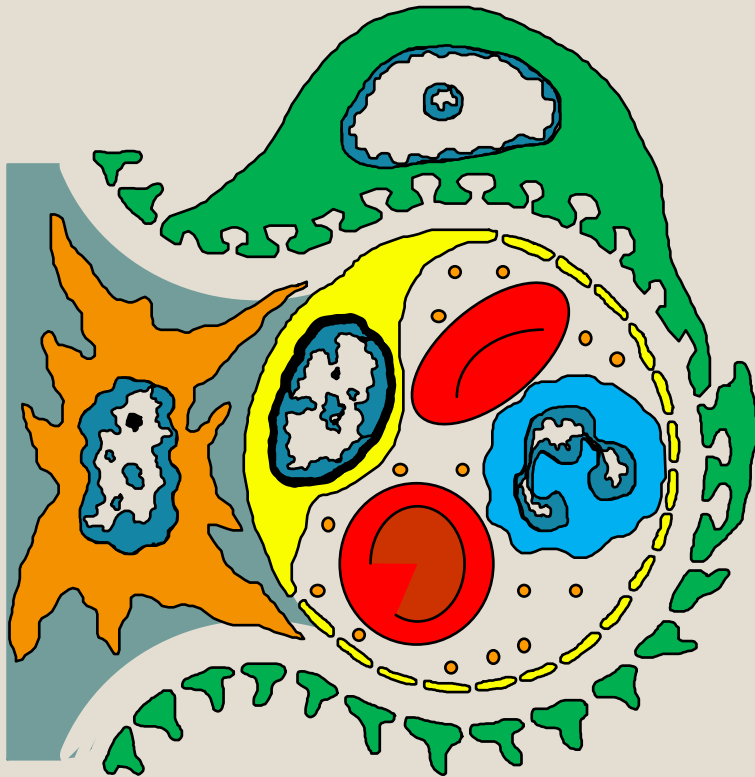
- Απομάκρυνση αυτοαντισωμάτων κατά του ADAMTS13
- Αντικατάσταση με δραστικά μόρια ADAMTS13
- Αποτελεσματική και σε μερική έλλειψη του ADAMTS13

Ανταπόκριση στη Θεραπεία

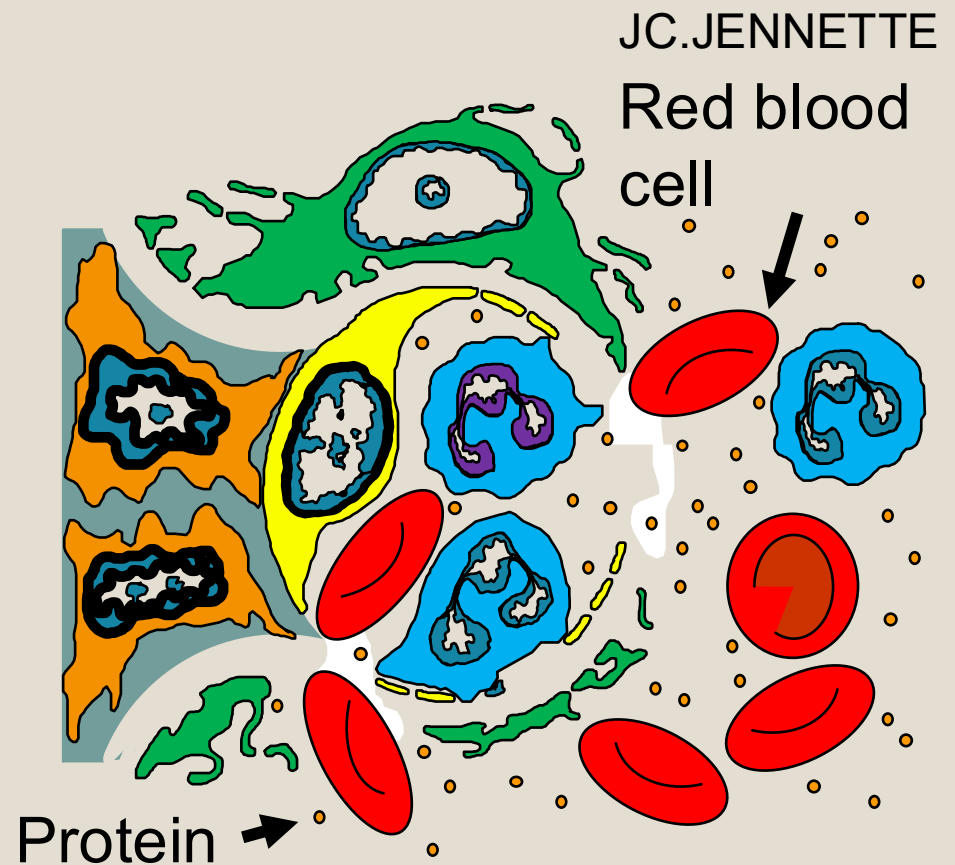
- $\uparrow$ PLT (>150000)
- $\downarrow$ LDH (κφ)
- Νευρολογική εικόνα
- Σταθεροποίηση του Ht

**ΟΞΕΙΑ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ (ΣΝ) ΚΑΙ
ΤΑΧΕΩΣ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗ ΣΝ**

Proteinuria and Hematuria



A normal capillary in a glomerulus keeps red blood cells, white blood cells and most proteins in the blood and only lets watery fluid into the urine.



A capillary in a diseased glomerulus lets protein into the urine (proteinuria) and red blood cells into the urine (hematuria).

Κλινική εικόνα σπειραματικών παθήσεων

- Ασυμπτωματική αιματουρία ή/και πρωτεинуρία
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- **Οξεία σπειραματονεφρίτιδα**
- **Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα**
- Χρόνια σπειραματονεφρίτιδα

Οξεία Σπειραματονεφρίτιδα

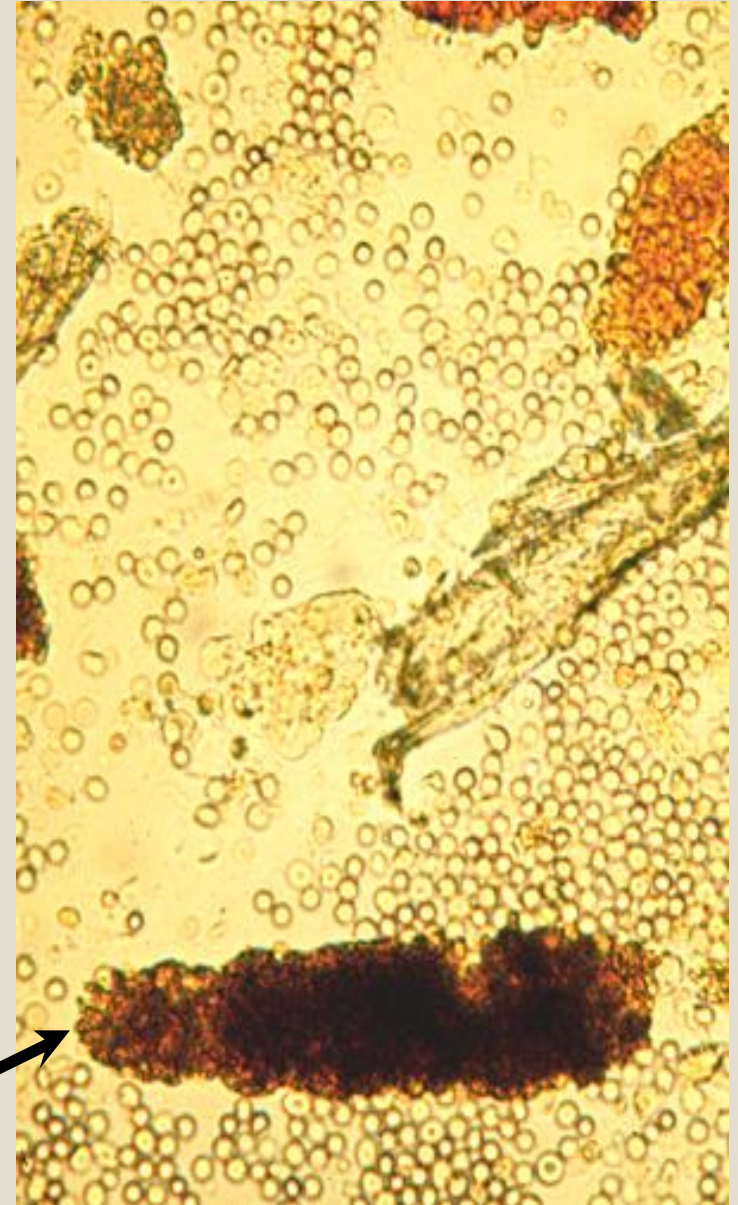
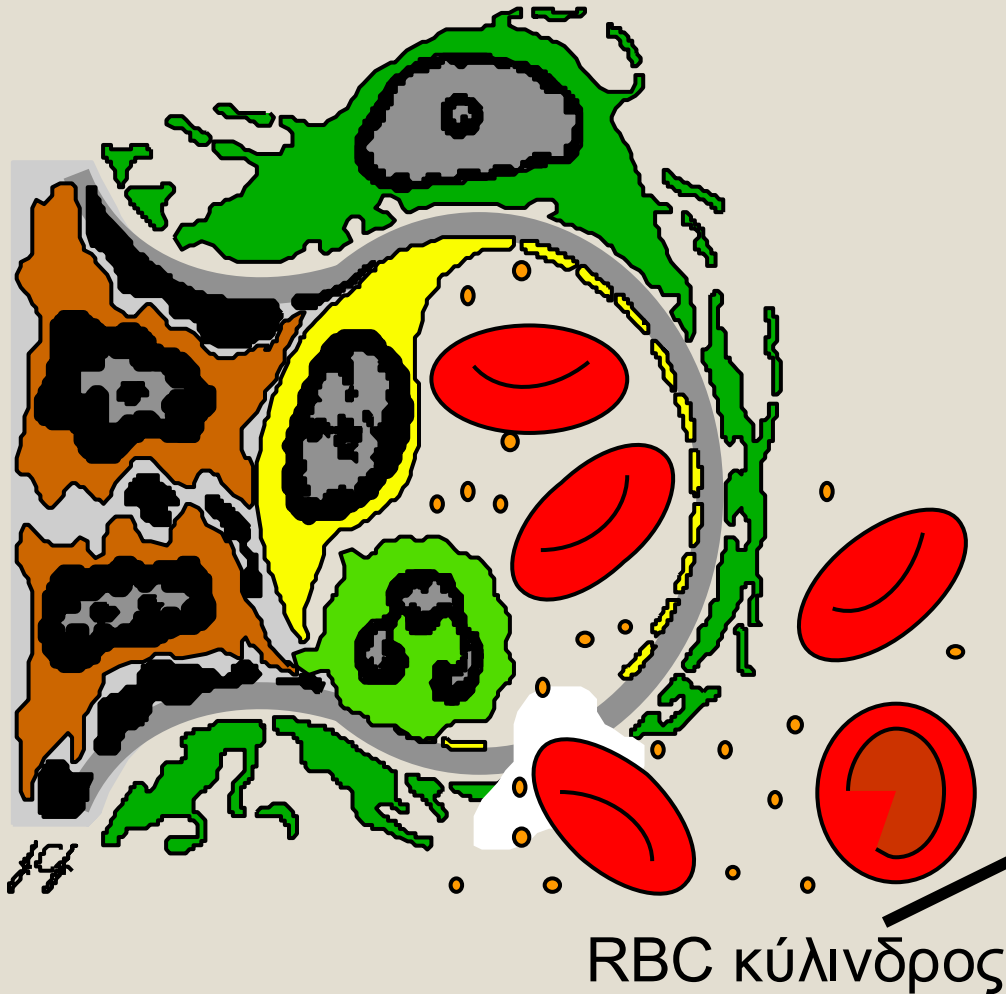
Σπειραματική αιματουρία

Αιματουρία

Πρωτεϊνουρία

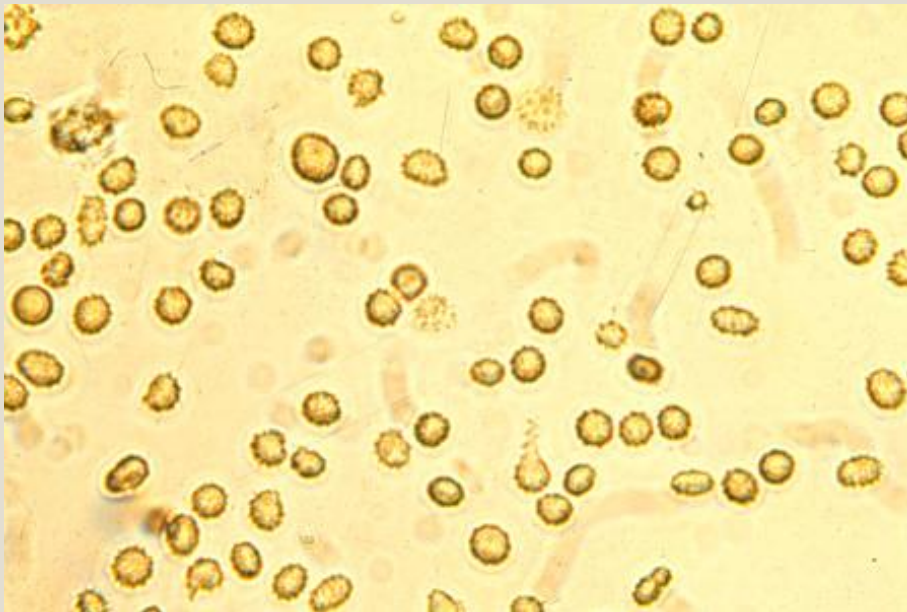
Υπέρταση

↓ Νεφρικής λειτουργίας

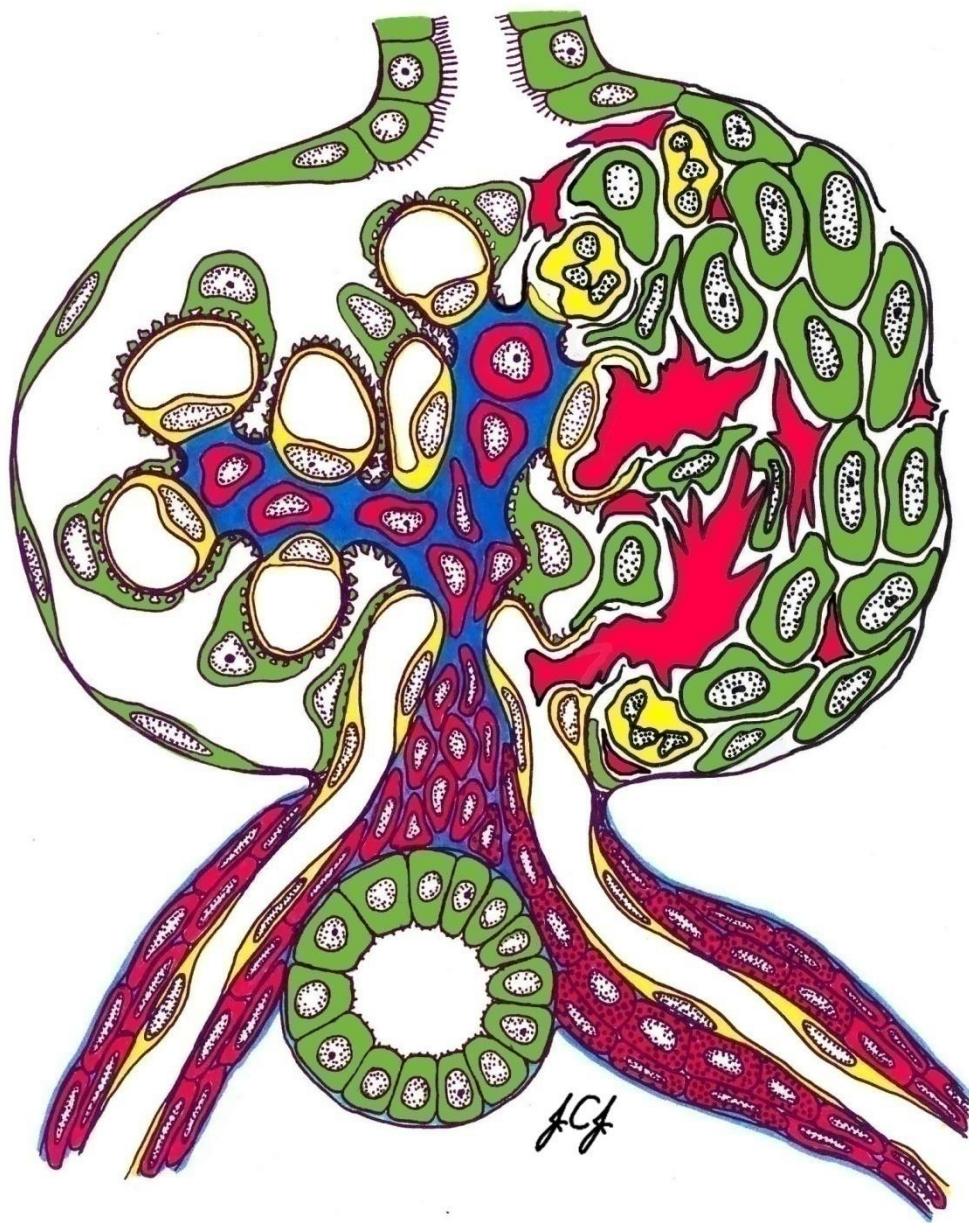


Σπειραματική αιματοουρία

RBC's

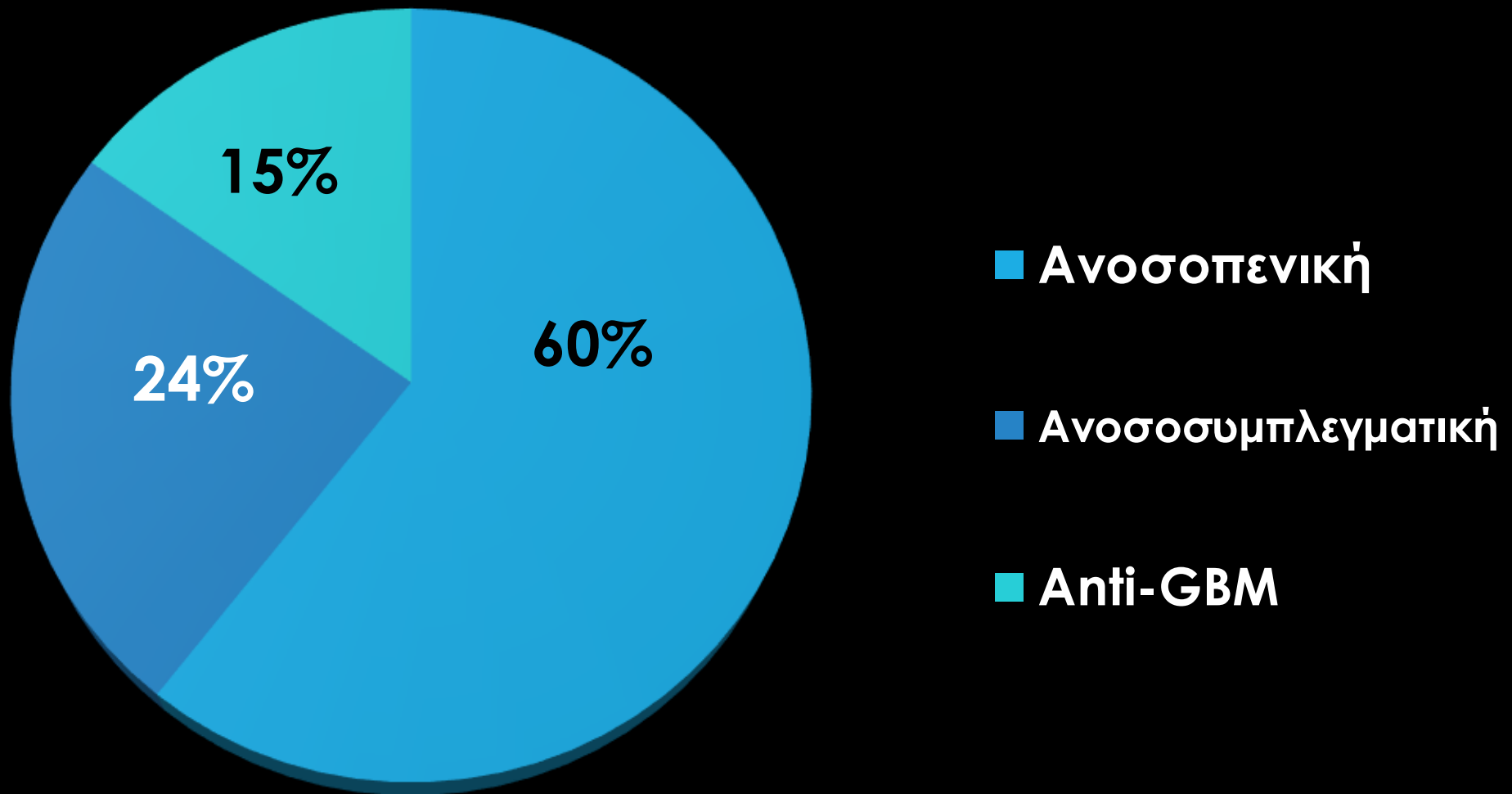


Δύσμορφα
ερυθρά
αιμοσφαίρια



Μηνοειδής Σχηματισμός

Επίπτωση τύπων Μηνοειδικής σπειραματονεφρίτιδας, N=632

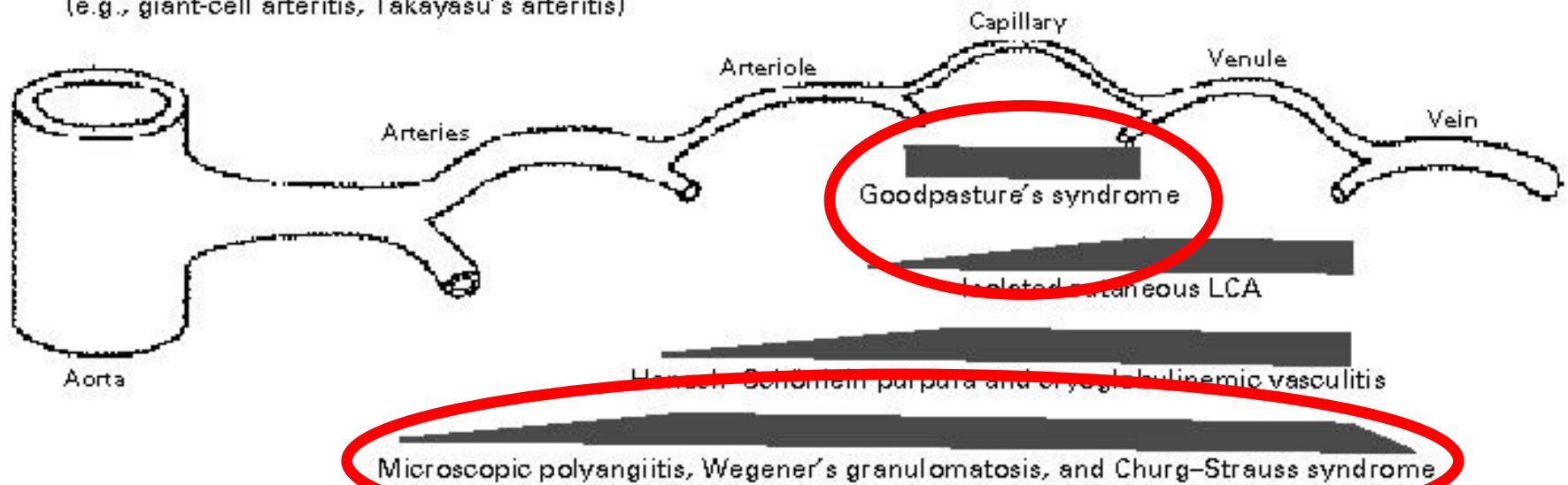


Vasculitis

Small-Vessel Vasculitis
(e.g., microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis)

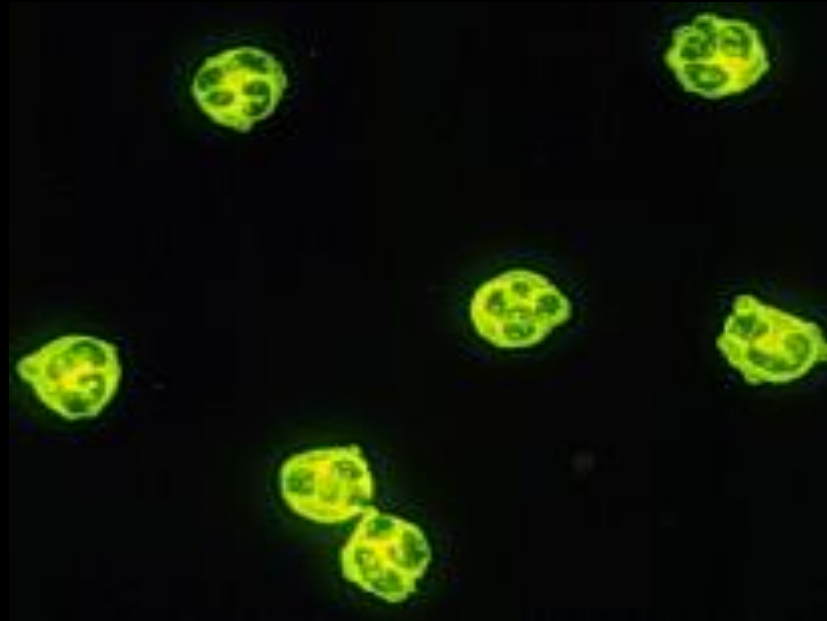
Medium-Sized-Vessel Vasculitis
(e.g., polyarteritis nodosa, Kawasaki's disease)

Large-Vessel Vasculitis
(e.g., giant-cell arteritis, Takayasu's arteritis)



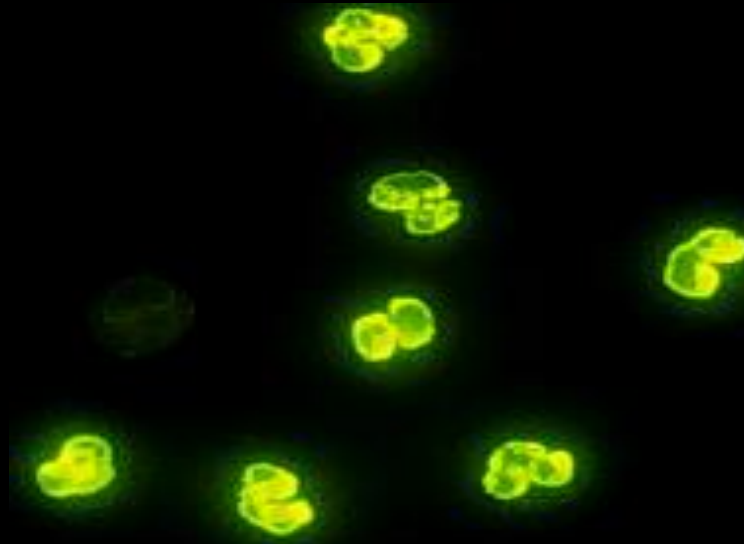
Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies-ANCA

Cytoplasmic
C-ANCA



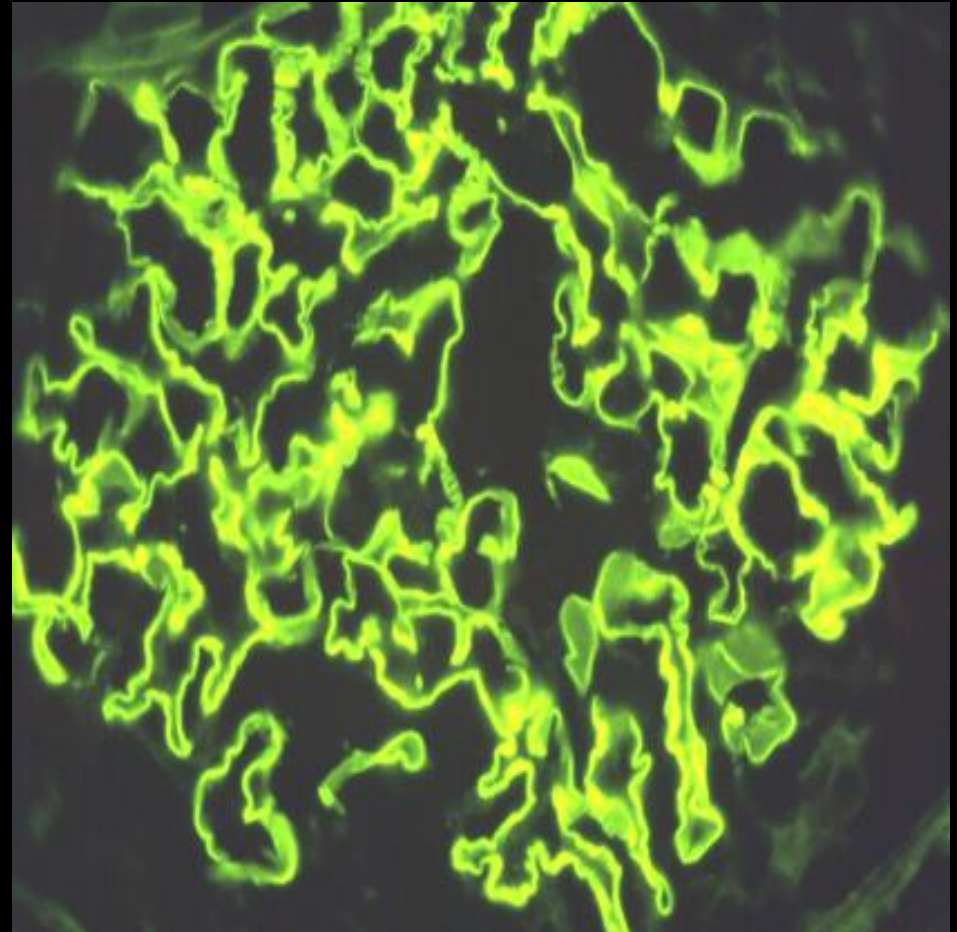
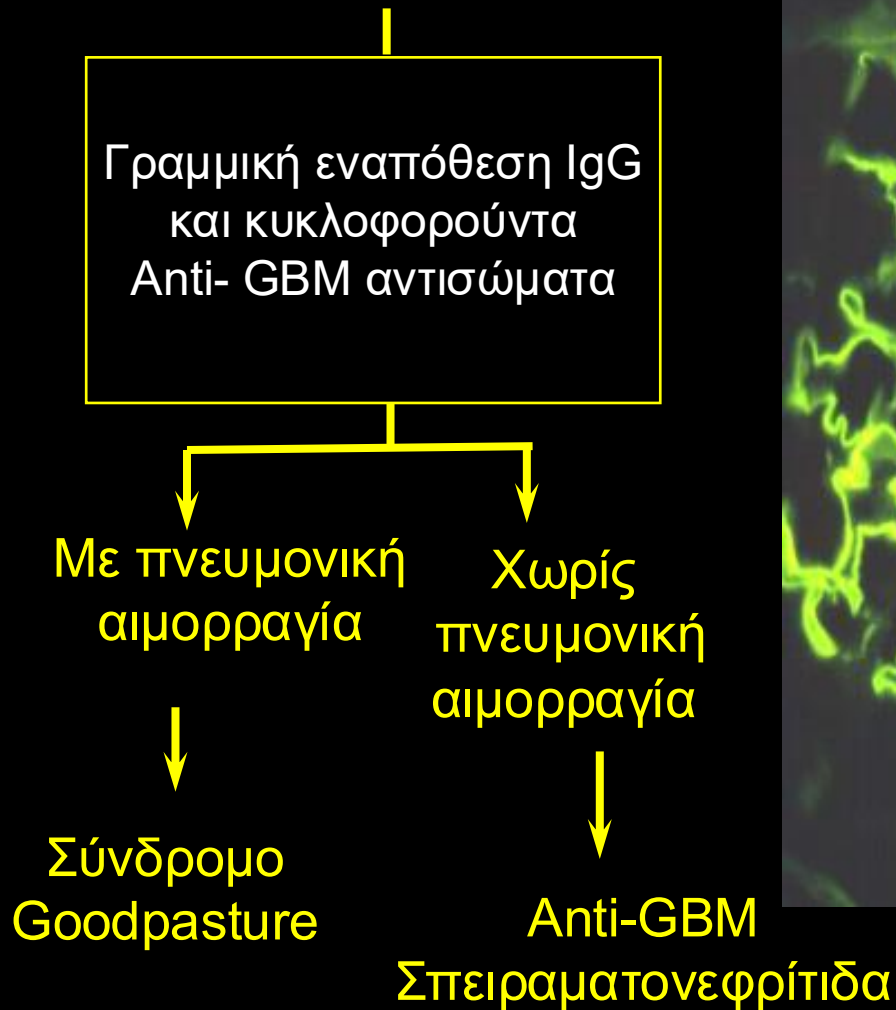
**Proteinase 3
(PR3-ANCA)**

Perinuclear
P-ANCA



**Myeloperoxidase
(MPO-ANCA)**

Anti-GBM Σπειραματονεφρίτιδα: κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι του NC1τμήματος της αλυσίδας α3 του κολλαγόνου τύπου IV



Οξεία ή και ταχέως εξελισσόμενη ΣΝ

- **Διάγνωση:** Βιοψία νεφρού
- Ο χρόνος της διάγνωσης και έναρξης θεραπείας είναι καθοριστικός για την έκβαση!!

Θεραπεία:

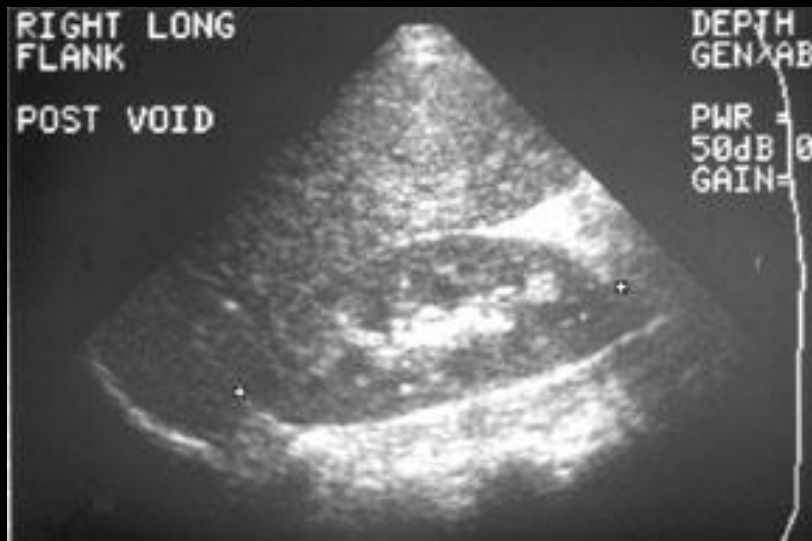
- **Κορτικοστεροειδή+ κυκλοφωσφαμίδη±πλάσμαφαίρεση**

1. Anti-GBM ΣΝ (±πνευμονική αιμορραγία)
2. ANCA-ΣΝ με πνευμονική αιμορραγία
3. ANCA-ΣΝ με ταχεία εξελιξη

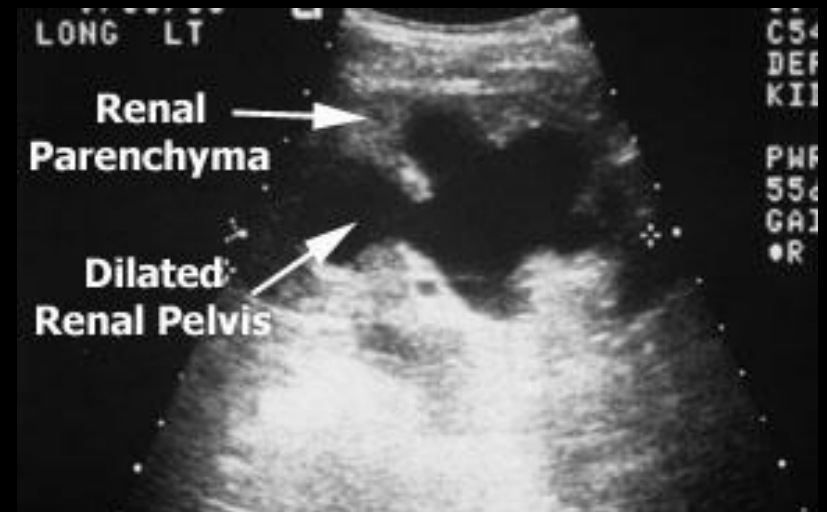
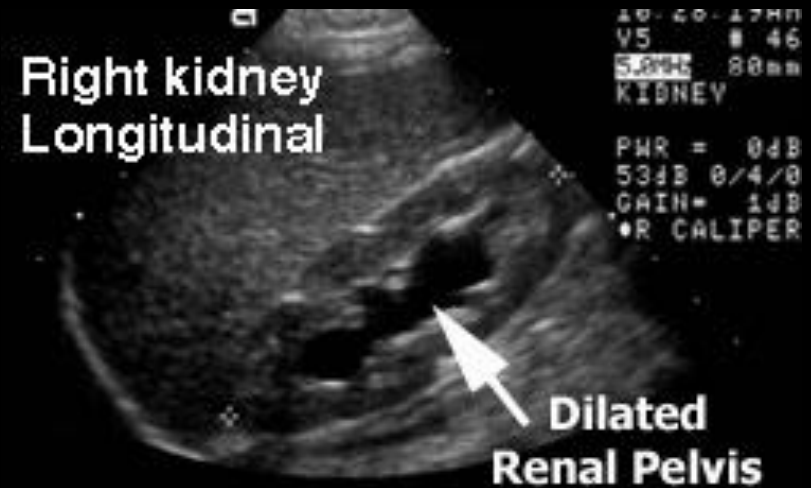
Μετανεφρική ΟΝΒ

- Απόφραξη του ουροποιητικού σωλήνα.
- 5% των περιπτώσεων ΟΝΒ.
- Πιο συχνή σε ηλικιωμένους άνδρες με καλοήγη υπερτροφία προστάτη.
- Άλλα αίτια
 - Καρκίνος προστάτη
 - Κακοήθεια που συμπιέζει τους ουρητήρες
 - Νευρογενής ουροδόχος κύστη
 - Νεφρολιθίαση
 - Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση

Φυσιολογικό υπερηχογράφημα νεφρού



Νεφρός με υδρονέφρωση



From Loyola University Urology Dept. Web Page

<http://www.meddean.luc.edu/lumen/MEdEd/urology/guimaghm.htm>

Διερεύνηση του ασθενούς με ΟΝΒ

Ιστορικό

- Φάρμακα
- Έκθεση σε νεφροτοξικούς παράγοντες
- Καταστάσεις υπογκαιμίας
- Ισχαιμικά φαινόμενα
- Συν-νοσηρότητες

Αντικειμενική εξέταση

- Σημεία υπογκαιμίας
(ΑΠ, σφύξεις, ορθοστατική, δοκίμασία, οίδημα, σπαργή, δερματός, κατάσταση βλενογόνων)
- Εξάνθημα
- Σημεία ισχαιμίας ή εμβολικών φαινομένων
- Σημεία ηπατικής νόσου

Εργαστηριακός έλεγχος

- Ουρία ορού
- Κρεατινίνη ορού
- Ηλεκτρολύτες ορού
- Μικροσκοπική ανάλυση ούρων

Υπερηχογράφημα νεφρών

- Αποκλεισμός απόφραξης
- Μελέτη του σχήματος
- Πάχους του φλοιού
- Γενική ανατομία

Διερεύνηση ΟΝΒ: Κλειδί η μικροσκοπική ανάλυση του ιζήματος των ούρων

Αρνητικό ίζημα + $\downarrow$ Na ούρων, $\downarrow$ FeNa+ ούρων

- Προνεφρική ΟΝΒ

Δύσμορφα RBC ή/και κύλινδροι RBC

- Σπειραματονεφρίτιδα ή αθηροεμβολική νόσος

Δύσμορφα RBC + σχιστοκύτταρα αίμα

- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Καφεοειδείς κύλινδροι + $\uparrow$ FE_{Na}

- Οξεία σωληναριακή νέκρωση

Άφθονα WBC, WCB κύλινδροι, ηωσινόφιλα

- Οξεία διάμεση νεφρίτιδα

Διερεύνηση του ασθενούς με ONB

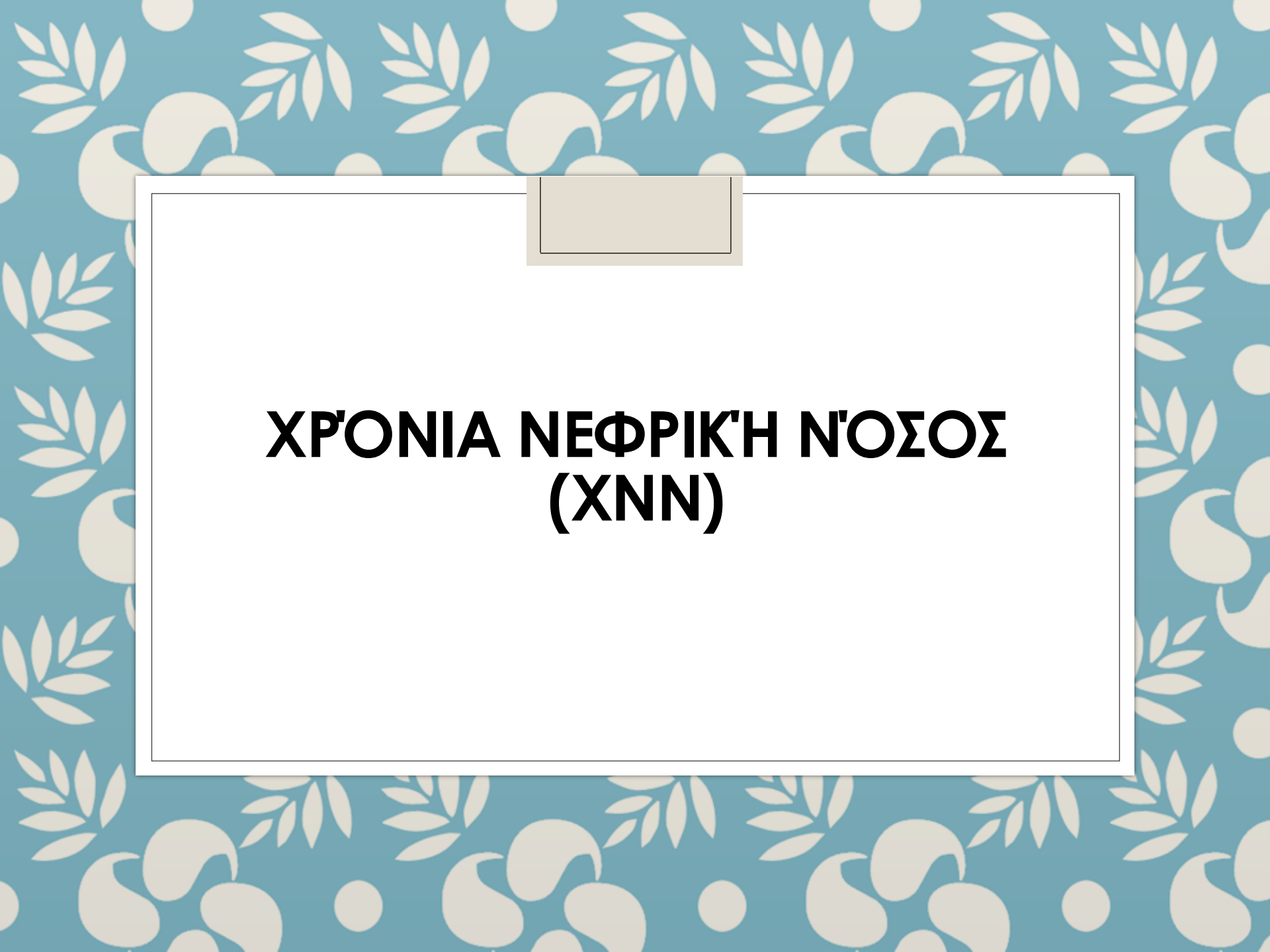
- CRK επί υποψίας ραβδομυόλυσης
- SPER/UPER επί υποψίας πολλαπλού μυελώματος
- Ηπατική βιοχημεία σε υποψία κίρρωσης.
- Ηωσινόφιλα ούρων σε υποψία οξείας διάμεσης νεφρίτιδας
- Εάν δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας δεν υποχωρεί και δεν υπάρχει αντένδειξη → **βιοψία νεφρού**

Αντιμετώπιση της ΟΝΒ

- Αποφυγή νεφροτοξινών
- Προσαρμογή των φαρμάκων
- Διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών
- Διόρθωση διαταραχών του όγκου
- Αιμοκάθαρση σε περίπτωση ανουρίας, ουραιμικών φαινομένων ή/και αδυναμίας αντιμετώπισης των παραπάνω διαταραχών.
- Συστηματική παρακολούθηση μέχρι την επάνοδο της νεφρικής λειτουργίας.

Ενδείξεις βιοψίας νεφρού στην ONB

- Μη εμφανής αιτία της ONB (έχουν αποκλεισθεί-προνεφρική, ΟΣΝ, λοίμωξη)
- Αιματουρία με δύσμορφα RBC ή/και RBC κυλίνδρους
- Θετικός ανοσολογικός έλεγχος (ANCA, dsDNA, ↓C3, ↓C4, anti-GBM abs)
- Παθολογική ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων

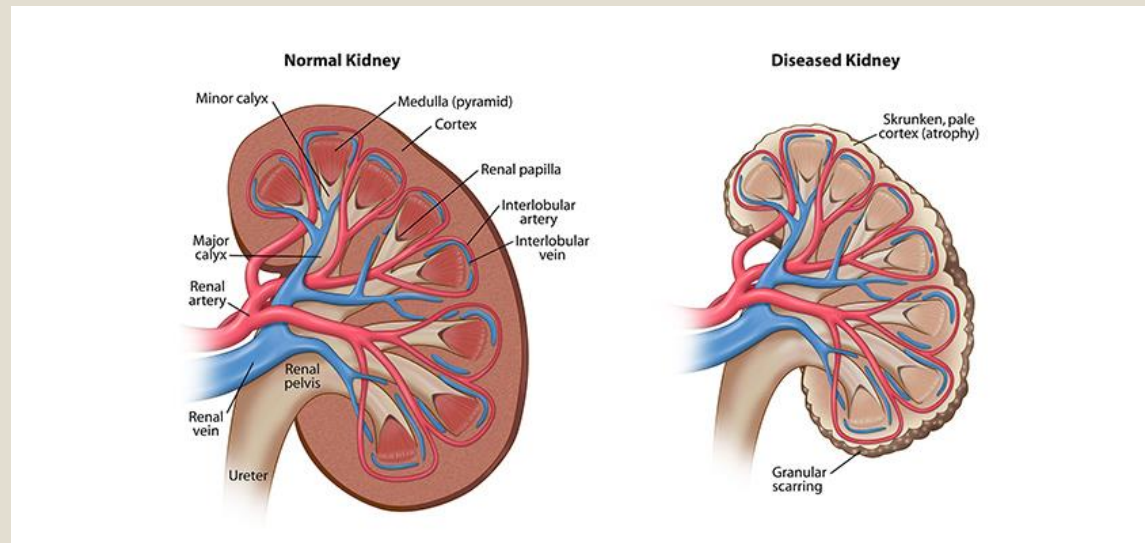


ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΧΝΝ)

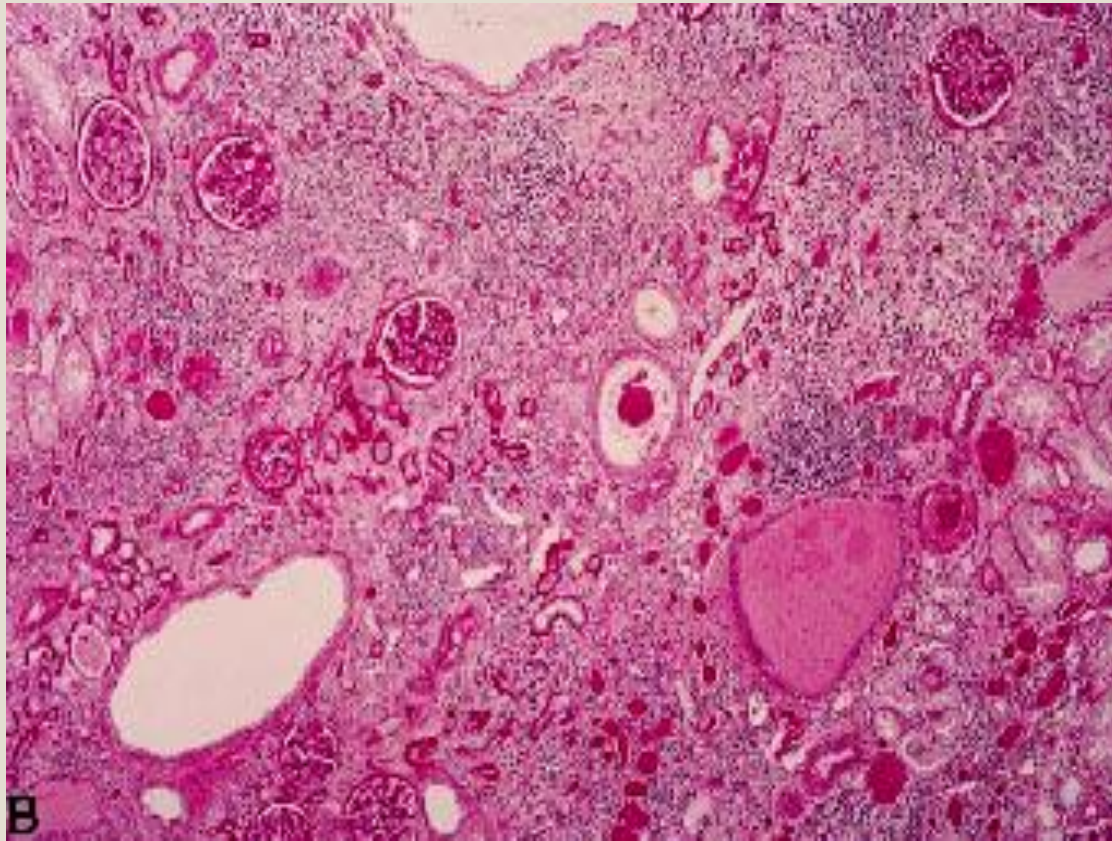
Ο υπολογιζόμενος
ρυθμός
σπειραματικής
διήθησης <60
 mL/min/1.73m^2

Χρόνια Νεφρική Νόσος

- Η παρουσία νεφρικής βλάβης ή έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, που παραμένει για 3 ή περισσότερους μήνες, ανεξάρτητα από την υποκείμενη αιτία.



Ιστολογία της ΧΝΝ



Χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ)

- Η παραμονή της βλάβης ή της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας για **3 μήνες τουλάχιστον** είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την διαφορική διάγνωση μεταξύ ΧΝΝ και ΟΝΒ.

Έκταση του προβλήματος της χρόνιας νεφρικής νόσου

- 11%-16% του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως εμφανίζει ΧΝΝ.

Chadman SJ et al. JASN 2003

- Η ετήσια επίπτωση του τελικού σταδίου ΧΝΝ αυξάνει παγκοσμίως κατά 8%.

Bello AK, Kidney Int Suppl 2005

- Στην Ελλάδα, η ετήσια επίπτωση έχει αυξηθεί κατά 4-6% την τελευταία 10-ετία.

Παράγοντες κινδύνου για χρόνια νεφρική νόσο

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">◦ Σακχαρώδης διαβήτης◦ Υπέρταση◦ Πολυκυστική νόσος των νεφρών◦ Σπειραματονεφρίτιδες◦ Καρδιαγγειακές παθήσεις◦ Οικογενειακό ιστορικό
(ύπαρξη ασθενών στην οικογένεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση ή έχουν κάνει μεταμόσχευση νεφρού). | <ul style="list-style-type: none">◦ Αυτοάνοσα νοσήματα◦ Ουρολοιμώξεις (συχνές)◦ Νεφρολιθίαση◦ Κακοήθειες◦ Οξεία νεφρική βλάβη (οξεία νεφρική ανεπάρκεια)◦ Μικρό βάρος γέννησης του ατόμου◦ Μεγάλη ηλικία◦ Έκθεση σε χημικούς παράγοντες. |
|---|---|

Κλινικο-εργαστηριακή εικόνα χρόνιας νεφρικής νόσου

- **Ασυμπτωματική στα πρώιμα στάδια**
- Υπέρταση
- Νυκτουρία
- Ανορεξία
- Αδυναμία, υπνηλία
- Ναυτία, εμέτοι
- Οίδημα κάτω άκρων (πρήξιμο στα πόδια)

- ↑ Κρεατινίνη ορού
- Απώλεια πρωτεϊνών (λευκωμα) στα ούρα
- Οίδημα λόγω κατακράτησης υγρών
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , PO_4^{-2})

Κρεατινίνη αίματος

Φυσιολογικές τιμές:
0.7-1.3 mg/dl άνδρες
0.6-1.1 mg/dl
γυναίκες



- Η κρεατινίνη παράγεται από την αποδόμηση της κρεατίνης μιας μυϊκής πρωτεΐνης.
- Η κρεατίνη μεταβολίζεται σε κρεατινίνη.
- Η ημερήσια παραγωγή της κρεατινίνης είναι σταθερή
 - 10-15 mg/kg για τις γυναίκες
 - 15-20 mg/kg για τους άνδρες
- Η κρεατινίνη εκκρίνεται ελαφρώς από τους νεφρούς.
- Η φυσιολογική διακύμανση είναι 0.2 mg/dl.
- Κάποια φάρμακα επηρεάζουν τον βαθμό έκκρισης.

Εργαστηριακά ευρήματα σε προχωρημένη ΧΝΝ

- **Αναιμία** ↓ παραγωγή ερυθροποιητίνης και ↑ καταστροφή ερυθροκυττάρων
- **Αζωθαιμία** ↑ παραγωγή και κατακράτηση αζωτούχων προϊόντων
- **↑ Κρεατινίνη**, συστατικό των μυών, φυσιολογικά διηθείται και αποβάλλεται μέσω των ούρων. Η σπειραματική βλάβη αυξάνει την νεφρική επαναρρόφηση της.

Διαφορική διάγνωση οξείας νεφρικής βλάβης & χρόνιας νεφρικής νόσου: **Υπερηχογράφημα νεφρών**

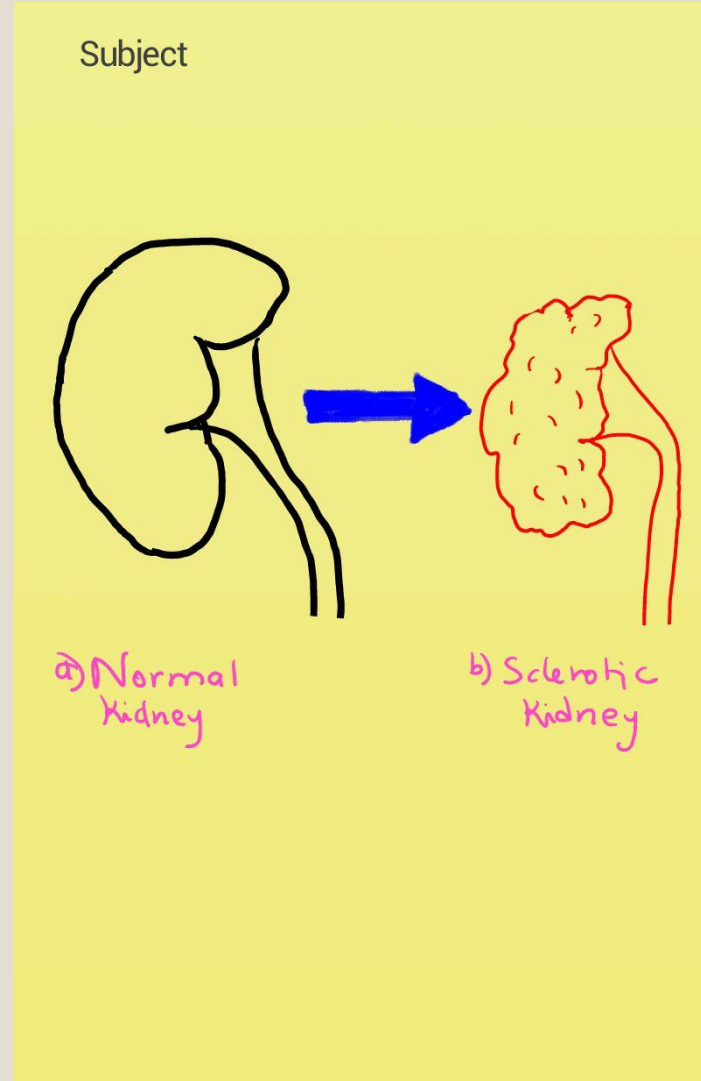
Οξεία νεφρική βλάβη

- Φυσιολογικό ή μεγάλο μέγεθος νεφρών.

Χρόνια νεφρική νόσος

- Μικροί ηχωγενείς νεφροί.
- Μικροσκοπική ανάλυση ούρων: Κηρώδεις κύλινδροι.

Χρόνια Νεφρική
Νόσος =
ρικνοί (μικροί) νεφροί



Waxy Cast (Κηρώδης κύλινδρος)



ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΌΣ ΡΥΘΜΌΥ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΉΣ ΔΊΗΘΗΣΗΣ
(ΡΣΔ):

ΑΠΑΡΑΪΤΗΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΣΤΑΔΊΟΥ ΧΝΝ

Η κρεατινίνη του ορού μόνη της αποτελεί φτωχό δείκτη της νεφρικής λειτουργίας

2 ασθενείς με κρεατινίνη ορού 1.5 mg/dL

**Ανδρας
25 ετών**

**Γυναίκα
65 ετών**

Υπολογιζόμενος ΡΣΔ*:
73 mL/min

Υπολογιζόμενος ΡΣΔ*:
37 mL/min

*Calculated with the MDRD equation.

Εκτίμηση του ΡΣΔ

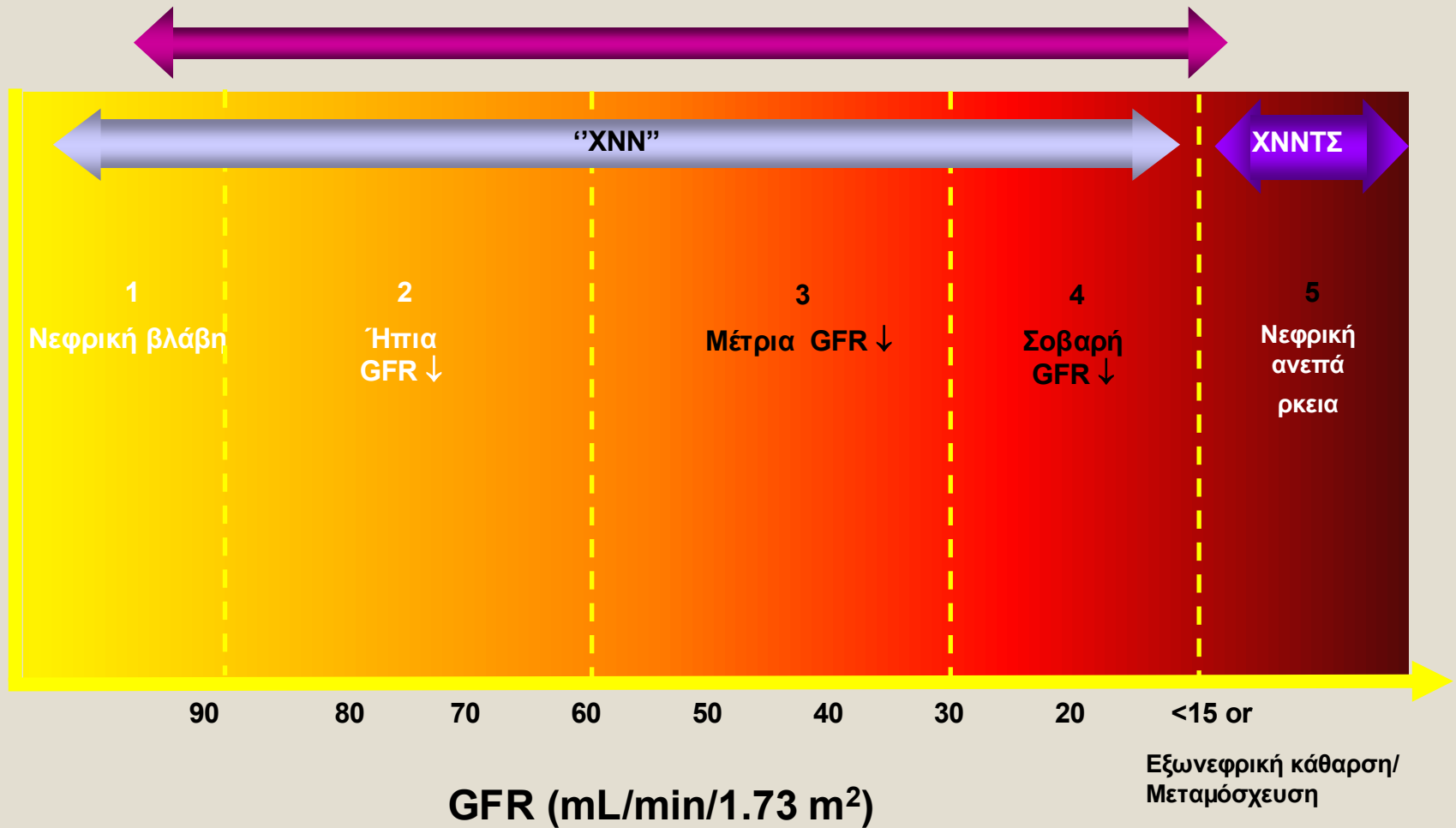
- Απέκκριση κρεατινίνης σε συλλογή ούρων 24ώρου
- Ραδιοϊσοτοπική μέτρηση: απέκκριση iohexol, DTPA, DMSA
- Υπολογιζόμενη κάθαρση κρεατινίνης βάσει του τύπου

Cockcroft –Gault

$$\text{CrCl: } \frac{(140 - \text{ηλικία}) \times \text{Σωματικό Βάρος}}{72 \times \text{κρεατινίνη ορού}} \quad (\text{♀} : \times 0,85)$$

- **MDRD formula, CKD-EPI formula**

Στάδια ΧΝΝ



Ευχαριστώ!