

Εκτίμηση Νεφρικής λειτουργίας Οξεία Νεφρική Βλάβη

Σ. Λιονάκη

Επικ. Καθηγήτρια Νεφρολογίας

Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Π.Γ.Ν ΑΤΤΙΚΟΝ

Κλινική εικόνα νεφρικών παθήσεων

- Συμπτώματα που έχουν άμεση σχέση με τους νεφρούς (μακροσκοπική αιματουρία, οσφυαλγία)
- Εξωνεφρικά συμπτώματα (οίδημα, υπέρταση, ουραιμία)
- Πολλοί ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και η νεφρική νόσος αποκαλύπτεται σε έλεγχο ρουτίνας (διαταραγμένη βιοχημικοί δείκτες ορού, παθολογική εξέταση ούρων)

Διάγνωση νεφρικής νόσου-Μετά;

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

Διάγνωση νεφρικής νόσου

- Ιστορικό
- Φυσική εξέταση
- Εργαστηριακός έλεγχος
- Εκτίμηση Ρυθμού Σπειραματικής Διήθησης (ΡΣΔ)

Εργαστηριακή μελέτη ασθενών με νεφρικά νοσήματα

- Η έννοια της κάθαρσης
- Εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ ή GFR)
- Κλασματική απέκκριση
- Εξέταση ούρων
 - Dipstick
 - Μικροσκοπική ανάλυση ιζήματος

Κάθαρση (Clearance)

- Volume of plasma cleared of a substance per unit time (ml/min)

- Clearance Formula: $C = \frac{U \times V}{P}$

C = Clearance in ml/min

V = Urine flow ml/min

U = Urinary concentration of solute (mg/dL)

P = Plasma concentration of solute (mg/dL)

$U \times V$ = Excreted Load of solute

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.

Η σημασία της έκπτωσης του ΡΣΔ

↓ ΡΣΔ σημαίνει:

- Πρόοδος της υποκείμενης νόσου
- Προσθήκη επιπρόσθετου παράγοντα (π.χ η υπογκαιμία).

Το επίπεδο του ΡΣΔ έχει προγνωστική σημασία στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

- Δεν υπάρχει ακριβής συσχέτιση μεταξύ της απώλειας λειτουργικής νεφρικής μάζας και ΡΣΔ.

ΡΣΔ και λειτουργική νεφρική μάζα

- Οι νεφροί προσαρμόζονται στην απώλεια κάποιων νεφρώνων μέσω της αντισταθμιστικής υπερδιήθησης ή/και αυξάνοντας την επαναρρόφηση του νερού και των ουσιών από τους εναπομείναντες νεφρώνες.
- Ένα άτομο που έχει χάσει το 50% της ολικής νεφρικής μάζας δεν έχει απαραίτητα το μισό ΡΣΔ.

ΡΣΔ και λειτουργική νεφρική μάζα

- Ένας σταθερός ΡΣΔ δε σημαίνει απαραίτητα σταθερή νόσο.
- Άλλα στοιχεία πρέπει να διερευνώνται: ενεργότητα του ιζήματος των ούρων, την πρωτεϊνουρία και την αρτηριακή πίεση.
- Η αύξηση του ΡΣΔ μπορεί να υποδηλώνει βελτίωση της υποκείμενης νόσου ή αντισταθμιστική υπερδιήθηση λόγω αιμοδυναμικών παραγόντων.
- **Μερικοί ασθενείς με υποκείμενα νεφρικά νοσήματα διαφεύγουν για αρκετό διάστημα της διάγνωσης λόγω του φυσιολογικού ΡΣΔ!**

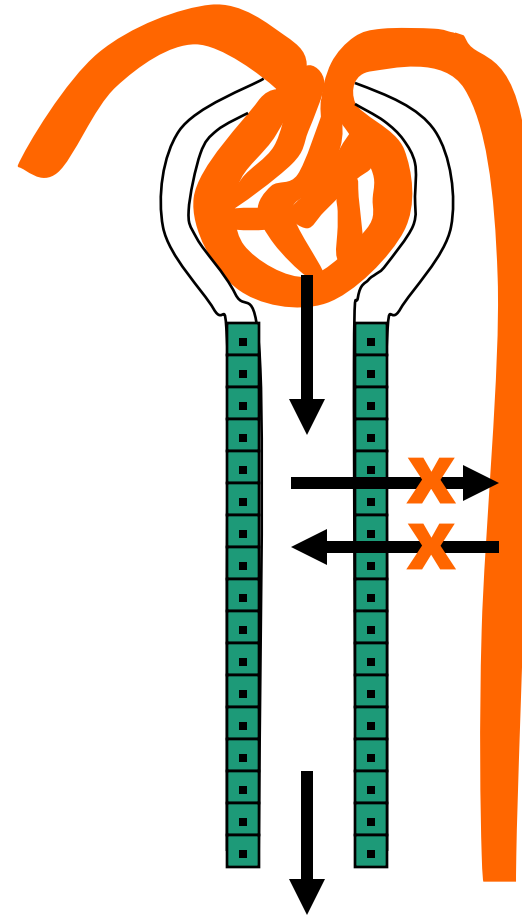
Υπολογισμός του ΡΣΔ

Οι μέθοδοι για την εκτίμηση του ΡΣΔ είναι:

- Η μέτρηση της κάθαρσης κρεατινίνης
- Υπολογισμός του ΡΣΔ μέσω ειδικής εξίσωσης

Πότε η κάθαρση= ΡΣΔ;

1. Η ουσία διηθείται ελεύθερα
2. Η ουσία δεν επαναρροφάται
3. Η ουσία δεν απεκκρίνεται



Μέτρηση του ΡΣΔ με την κάθαρσης της ινουλίνης (C_{in})

Πλεονεκτήματα: Συμπληρώνει όλα τα κριτήρια

Μειονεκτήματα: Απαιτεί παρατεταμένη ενδοφλέβια (i.v) έγχυση

Μέτρηση του ΡΣΔ με την κάθαρσης κρεατινίνης (C_{cr})

Πλεονεκτήματα

- Σχεδόν συμπληρώνει τα κριτήρια, (μικρή ποσότητα εκκρίνεται και ως εκ τούτου υποεκτιμάει το ΡΣΔ)
- Απαιτεί ένα δείγμα αίματος και μία συλλογή ούρων 24ωρου
- Πρέπει να γίνουν σε steady state

Μειονεκτήματα

- Επηρεάζεται από μυϊκές βλάβες (κακώσεις, ραβδομυόλυση)
- Επηρεάζεται από τη ολική μυϊκή μάζα

Υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης

Serum Creatinine: 2.3 mg/dL

24-Hour Urine volume 2250 mL

Urine Creatinine Concentration 89.2 mg/dL

$$Cl_{cr} = \frac{U_{cr} \times V}{P_{cr}} = \frac{(89.2 \text{ mg/dL})(2250 \text{ mL/day})}{(2.3 \text{ mg/dL})(1440 \text{ min/day})}$$

$$Cl_{cr} = 60.6 \text{ mL/min}$$

Εξισώσεις για τον υπολογισμό του ΡΣΔ

- **Cockcroft-Gault** equation
- **MDRD**: Modification of Diet in Renal Disease study equation
- **CKD-EPI**: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation.

Cockcroft-Gault Equation

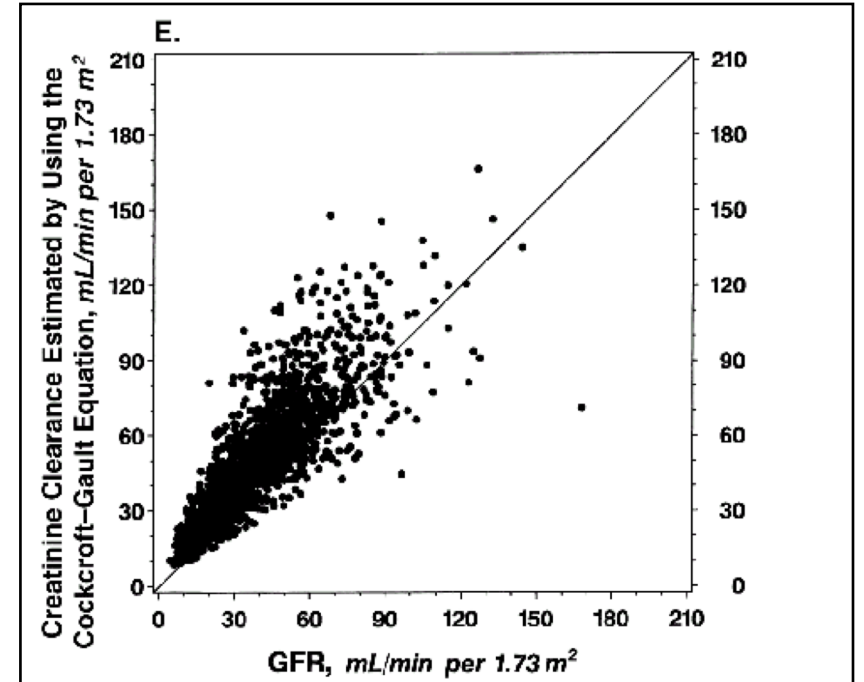
$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{Lean Body Mass (kg)}}{\text{creat (mg/dL)} \times 72} \quad \{\times 0.85 \text{ in females}\}$$

21 year old male

Creat 2.3

Weight 89 kg

Clcr = 64 mL/min



MDRD equation

$$\begin{aligned} \text{MDRD equation GFR (ml/min/1.37m}^2\text{)} \\ &= 186 \times \text{S.Cr}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \\ &\quad \times (0.742 \text{ if woman}) \times (1.210 \\ &\quad \text{if Afro American}). \end{aligned}$$

CKD – EPI formula

- Complex equation expressed in Excel type formula
- **eGFR = 141 x min(SCr / K₁, 1)^A x max(SCr / K₁, 1)^{-1.209} x 0.993^{Age} x K₂ x K₃**
 - K₁; females = 0.7, males = 0.9
 - A; females = -0.329, males = -0.411
 - K₂; females = 1.018, males = 1.0
 - K₃; blacks = 1.159; others = 1.0

Normal plasma creatinine

0.3-0.7 mg/dL

Child

0.6 - 1.0 mg/dl

Female

0.8 - 1.3 mg/dl

Male

Η κρεατινίνη του ορού μόνη της είναι φτωχός δείκτης της νεφρικής λειτουργίας

2 ασθενείς με κρεατινίνη ορού 1.5 mg/dL

African American Man

Age = 25 years

Weight = 100 kg

Estimated GFR*:
106 mL/min

White Woman

Age = 25 years

Weight = 50 kg

Estimated GFR*:
45 mL/min

*Calculated with the Cockcroft-Gault equation: Glomerular Filtration Rate (GFR) = $[(140 - \text{age}) \times \text{body weight (kg)} \times 0.85 \text{ if female}] / [72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}]$

Απαραίτητη συνθήκη:

Η σταθερότητα της νεφρικής λειτουργίας

- Οι δείκτες ενδογενούς διήθησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας μόνο σε σταθερή κατάσταση.
- Στην πρώιμη φάση της οξείας νεφρικής βλάβης ενώ ο ΡΣΔ έχει ελαττωθεί δεν έχει υπάρξει απαραίτητος χρόνος για την άθροιση του εκάστοτε δείκτη και έτσι δεν μπορεί να αντανακλά την σοβαρότητα της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Συγκριτικές παρατηρήσεις

MDRD, πιο ακριβής σε:

- Μη νοσηλευόμενους ασθενείς που έχουν γνωστή χρόνια νεφρική νόσο ανεξάρτητα από τη διάγνωση.
- Μεταμοσχευμένους ασθενείς

MDRD και Cockcroft-Gault, λιγότερο ακριβείς:

- Παχύσαρκα άτομα
- Φυσιολογικές ή κοντά στο φυσιολογικό τιμές ΡΣΔ.
- Άτομα διαφορετικών εθνοκοτήτων
- Ακραίες ηλικιακές ομάδες

Ο τύπος CKD-EPI υπερτερεί όταν ο ΡΣΔ είναι φυσιολογικός ή ελαφρά μειωμένος

- Η εξίσωση CKD-EPI παρέχει πιο ακριβή εκτίμηση του ΡΣΔ για άτομα με φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό ΡΣΔ (δηλ. $> 60 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$)
- Δημιουργήθηκε με:
 - ✓ Αξιοποίηση στοιχείων από 10 μελέτες
 - ✓ Επικυρώθηκε με στοιχεία 16 επιπρόσθετων μελετών
 - ✓ Με gold standard τη χρήση απευθείας μετρήσεων ΡΣΔ με εξωτερικούς δείκτες (π.χ. iothalamate).

Σύγκριση CKD-EPI και MDRD

CKD-EPI, πιο ακριβής σε:

- Υψηλά GFR
- Υποομάδες φύλου
- Διαφορετικές Φυλές
- Σακχαρώδη διαβήτη
- Μεταμόσχευση νεφρού
- Ηλικιωμένοι
- Υψηλά BMI

MDRD πιο ακριβή σε

- Χαμηλά επίπεδα GFR

Κλασματική απέκκριση Na

- Defined as the % of the filtered load that is excreted in the urine
- Useful in assessing tubular function in the setting of oliguric acute renal failure
- Fractional excretion = Amount excreted × 100%

Filtered load

$$= \frac{U_{Na} \times V}{Cl_{cr} \times P_{Na}} \times 100\%$$

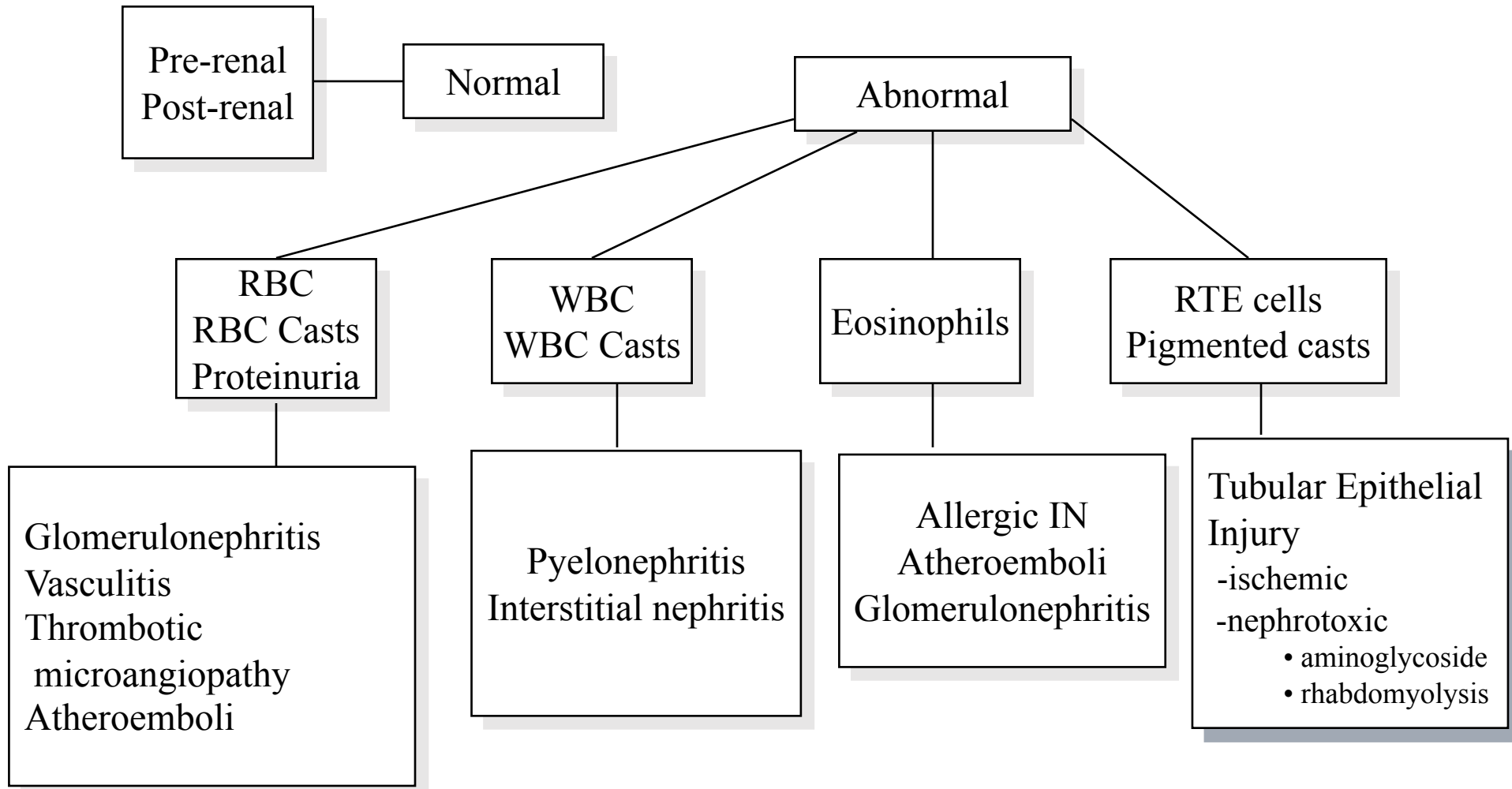
$$Cl_{cr} = \frac{U_{cr} \times V}{P_{cr}}$$

$$= \frac{U_{Na} \times P_{cr} \times 100\%}{U_{cr} \times P_{Na}} \quad \text{or} \quad \frac{U_{Na}/P_{Na}}{U_{cr}/P_{cr}} \times 100\%$$

Urinalysis - dipstick

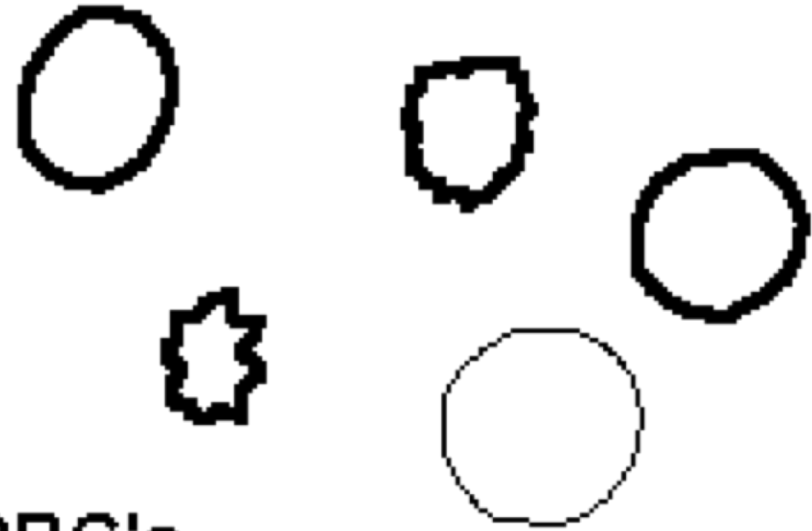
- pH – 4.5 to 8.0
- Specific gravity - 1.002 to 1.035
- Protein - detects albumin only
- Blood (orthotoluidine reaction) - detects 3 rbc/hpf; positive with myoglobinuria and hemoglobinuria
- Glucose
- Ketones
- Nitrite
- Leukocyte esterase

Μικροσκοπική ανάλυση του ιζήματος ούρων

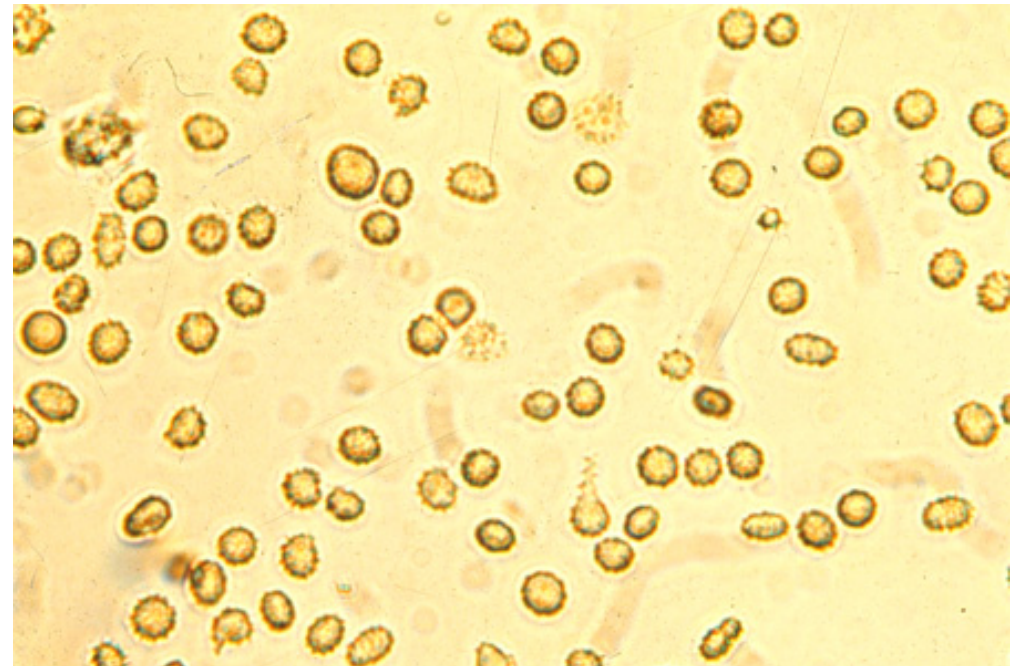


Σπειραματική αιματοουρία

Δύσμορφα ερυθρά
αιμοσφαίρια



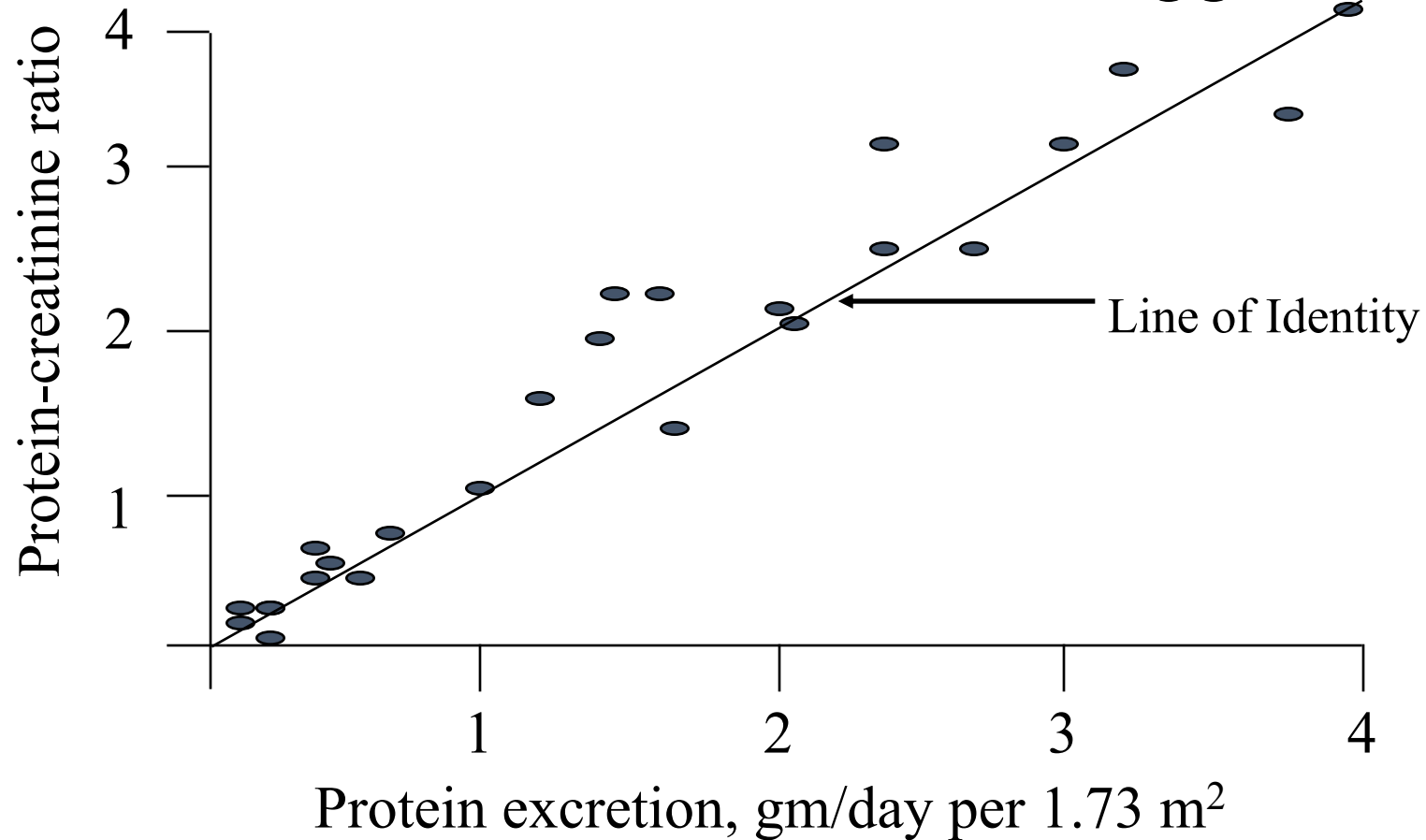
RBC's



Συλλογή ούρων 24 ώρου (24 Hour Urine)

TEST	RESULTS		REFERENCE RANGE	UNITS
	WITHIN RANGE	OUT OF RANGE		
Comments: Duplicate Report sent as requested.				
Creatinine, 24 Hour Urine				
Total Volume, Urine	2250			mL
Collection Interval	24			hours
Creatinine, Urine	89.1			mg/dL
Creatinine, 24 Hr Urine		2005	H	800-1800 mg/24hr
Total Protein, Urine Timed				
Total Volume, Urine	2250			mL
Collection Interval	24			hours
Total Protein, Urine		30	H	1-14 mg/dL
Protein, 24 Hr Urine		675	H	50-100 mg/24hr

Protein-Creatinine Ratio to Estimate Daily Urinary Protein Excretion



Οξεία Νεφρική Βλάβη

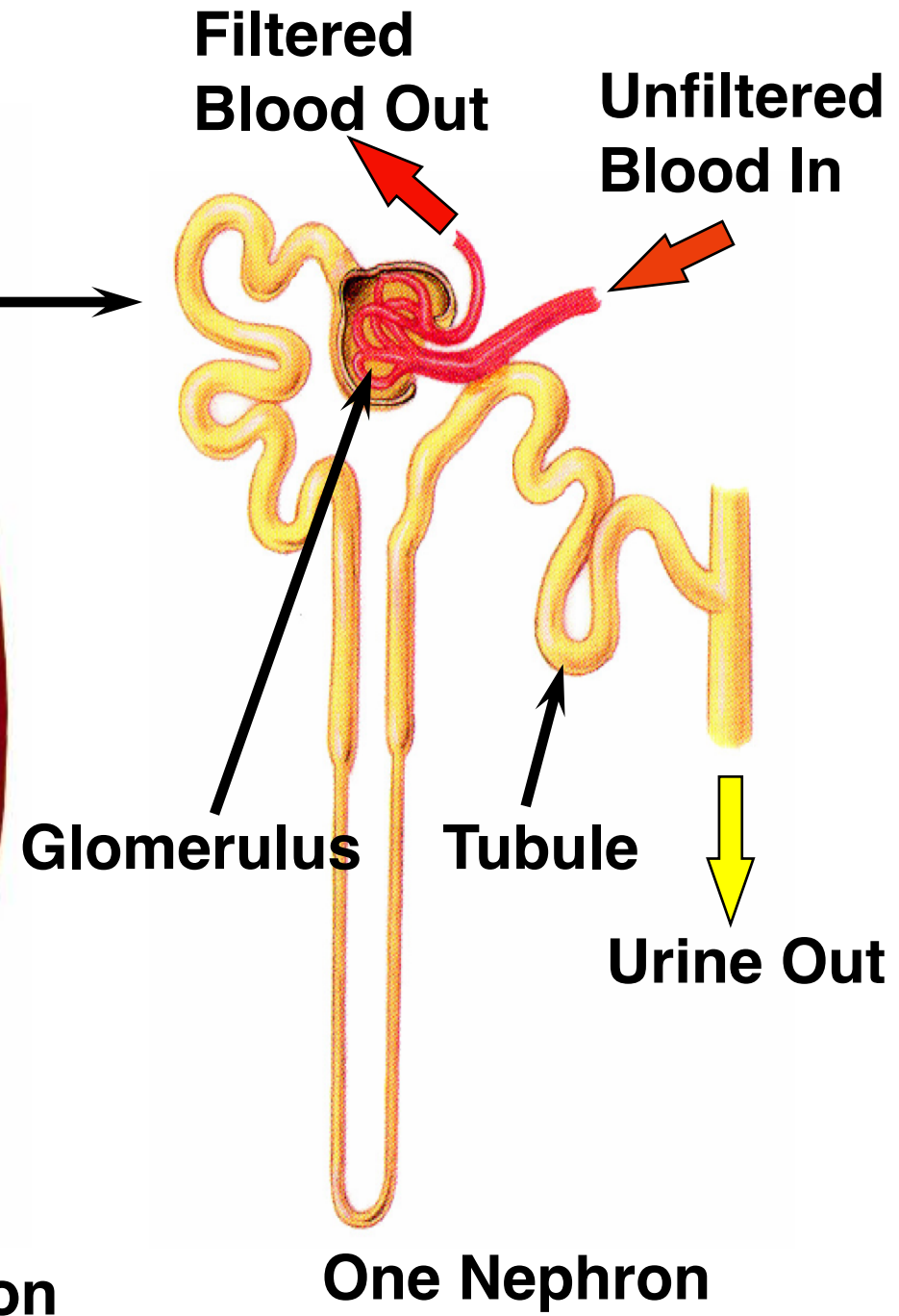
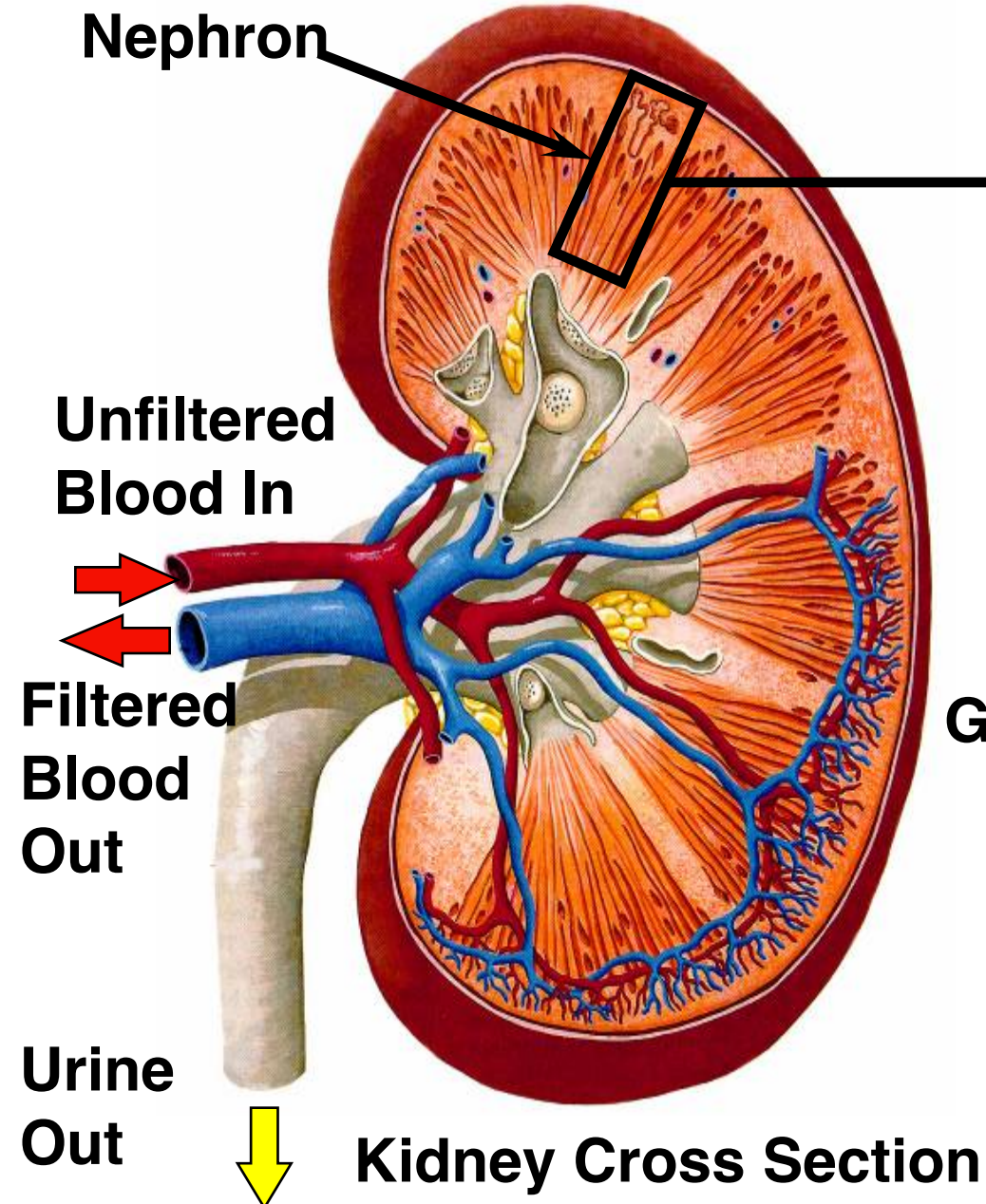
- Οξεία Νεφρική
Βλάβη

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

- Οξεία Νεφρική
Ανεπάρκεια

Λειτουργίες νεφρών

- **Διατήρηση σταθερού εξωκυττάριου περιβάλλοντος**
 - Ρύθμιση υγρών και ηλεκτρολυτών
 - Αποβολή προϊόντων του μεταβολισμού
 - **Έκκριση παραγόντων για τη ρύθμιση της συστηματικής & νεφρικής αιμοδυναμικής ισορροπίας**
 - Ρενίνη
 - Αγγειοτασίνη
 - Προσταγλανδίνες
 - NO
- Παραγωγή ερυθροποιητίνης**
- **Σύνθεση $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D3**



Οξεία Νεφρική Βλάβη (ΟΝΒ)-Ορισμός

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

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.

Σταδιοποίηση της ΟΝΒ κατά KDIGO

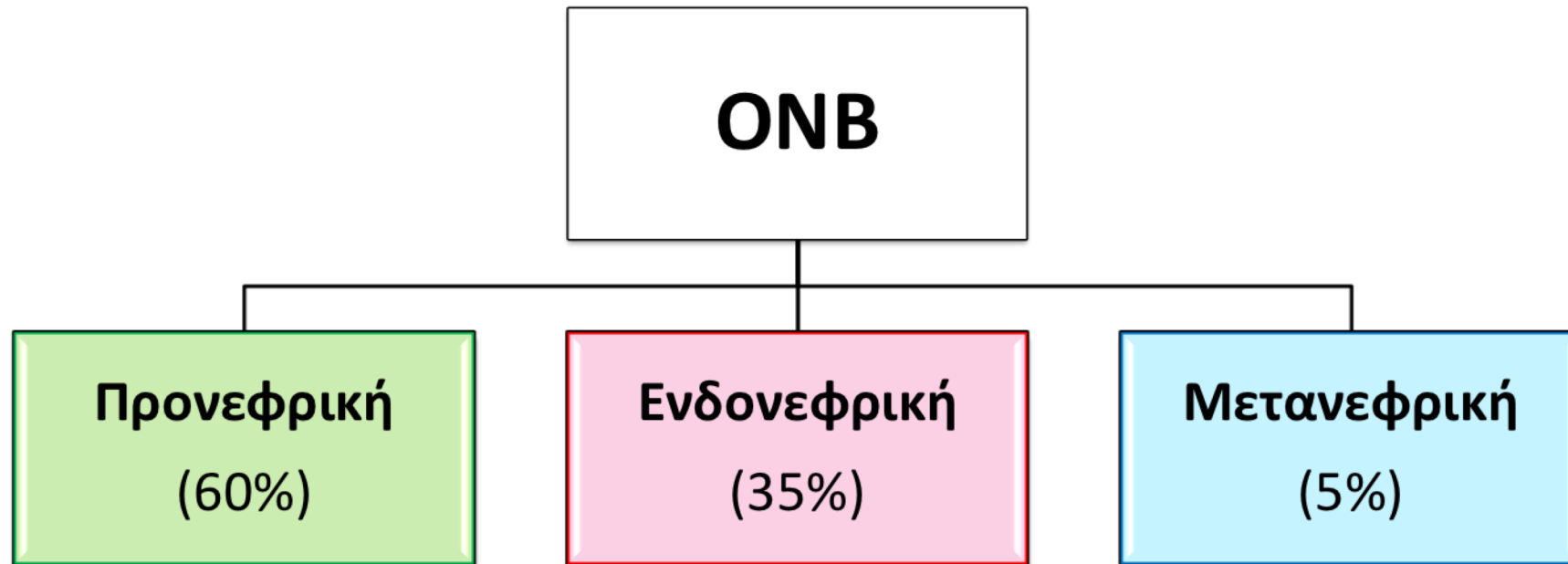
- **Στάδιο 1** - ↑κρεατινίνης του ορού 1.5-1.9 φορές από την τιμή βάσης.
- **Στάδιο 2** - ↑κρεατινίνης του ορού 2.0-2.9 φορές από την τιμή βάσης.
- **Στάδιο 3** - ↑κρεατινίνης του ορού 3.0 φορές από την τιμή βάσης ή ↑κρεατινίνης σε ≥ 4.0 mg/dl ή ανουρία για ≥ 12 ώρες ή ανάγκη για υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

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.

Διαμερίσματα υγρών σώματος

- Ενδοκυττάριο

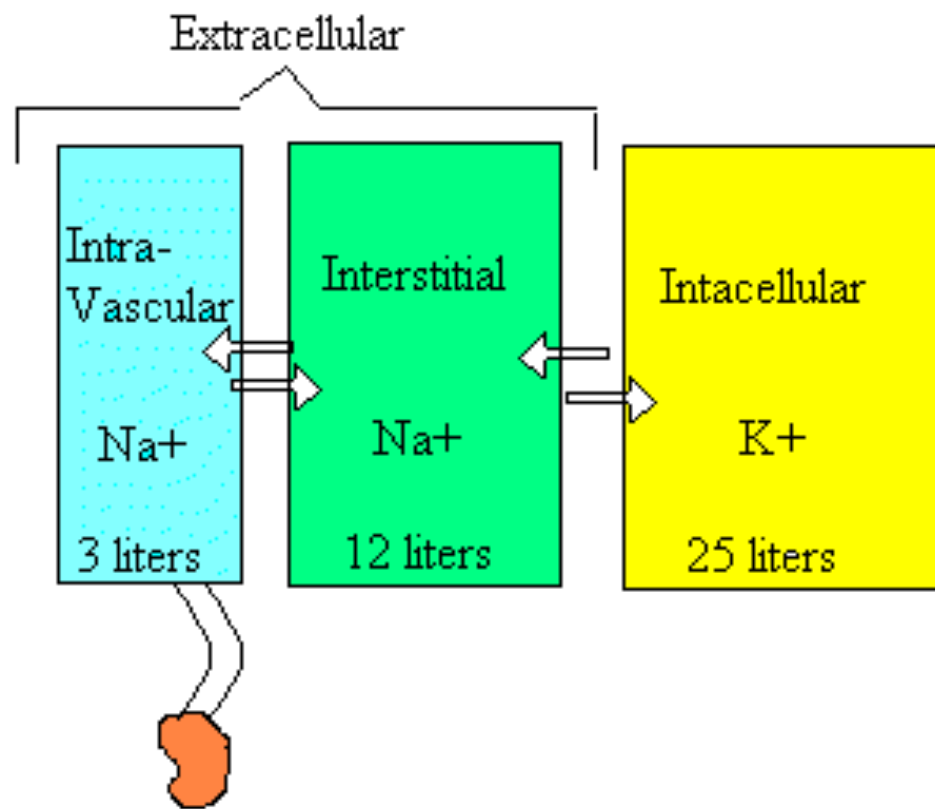
(2/3)

- Εξωκυττάριο

(1/3)

- Ενδοαγγειακό

- Εξωαγγειακό



Εξωκυττάριο υγρό (ECF)

- Οποιοδήποτε υγρό εκτός των κυττάρων
- Διάμεσο υγρό (12 L)
- Πλάσμα (3 L)

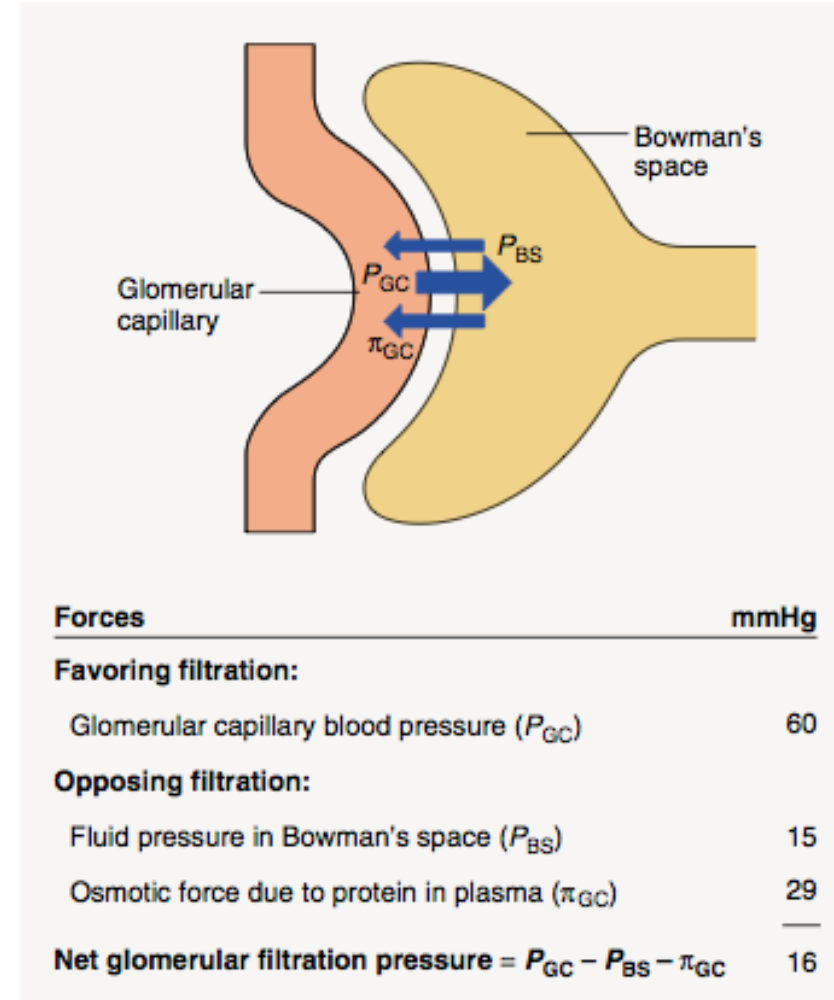


Ομοιόσταση εξωκυττάριου χώρου

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

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR)

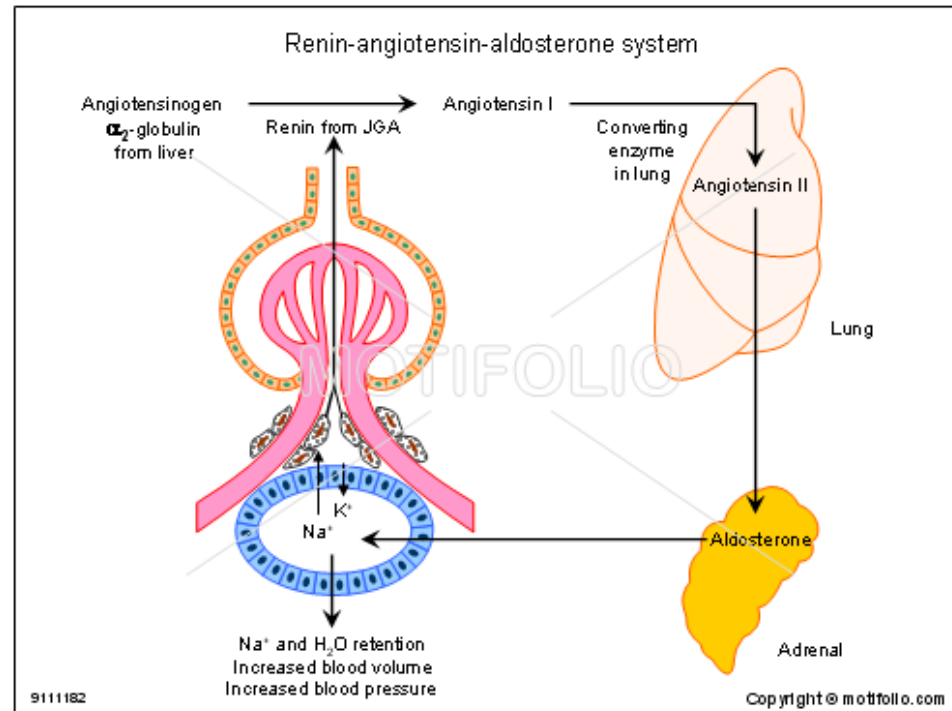
- **Δυνάμεις Starling στο τριχοειδικό τοίχωμα**
(υδροστατική/ωσμωτική).
- **Συντελεστής υπερδιήθησης**
(σπειραματική διαπερατότητα και συνολική επιφάνεια διήθησης)
- **Νεφρική ροή πλάσματος**



Σύστημα ρενίνης-αγγειοτανσίνης-αλδοστερόνης

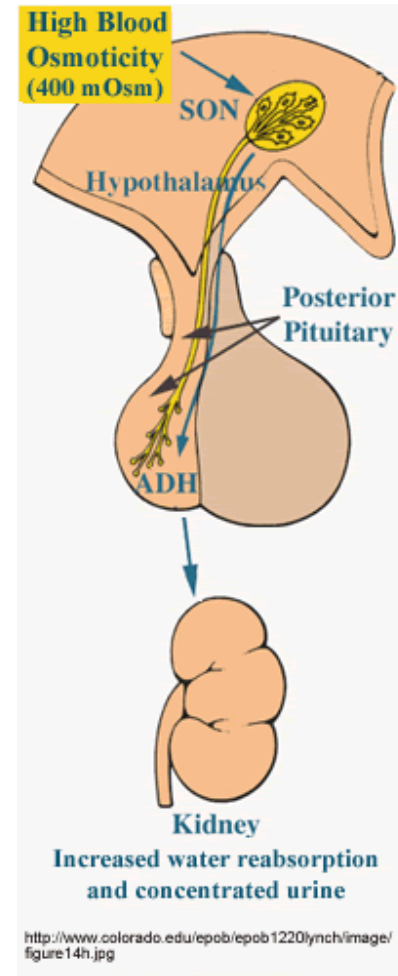
Αγγειοτανσίνη

- Σύσπαση του απαγωγού αρτηριολίου, \uparrow GFR, \uparrow επαναρρόφηση Na^+ & νερού στο εγγύς σωληνάριο.
- Κατευθείαν δράση στο εγγύς, \uparrow επαναρρόφηση Na^+ & νερού.
- Μέσω της \uparrow παραγωγής αλδοστερόνης.



Αντιδιουρητική ορμόνη (ADH)

- Εκκρίνεται από τους πυρήνες του υποθαλάμου.
- Σε **μεταβολές ωσμωτικότητας** του πλάσματος **και σε μη ωσμωτικά ερεθίσματα**.
- Υπογκαιμία, \downarrow δραστικού όγκου $\geq 7\%$, \uparrow ADH.
- **ADH**: \uparrow διαπερατότητα του αθροιστικού σωληναρίου για το H_2O , \uparrow επαναρρόφηση H_2O .
- **ADH**: \uparrow επαναρρόφηση $NaCl$ από το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης Henle.



Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα (ΣΝΣ)

- ↑ Na^+ επαναρρόφηση στο εγγύς σωληνάριο.
- ↑ Na^+ επαναρρόφηση στην αγκύλη Henle.
- Ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνη-αγγειοτανσίνη-αλδοστερόνη.

Προνεφική ΟΝΒ

↓ Παροχή αίματος
στους νεφρούς

- Με ↓ εξωκυττάριο όγκο
- και ↓ δραστικό όγκο αίματος

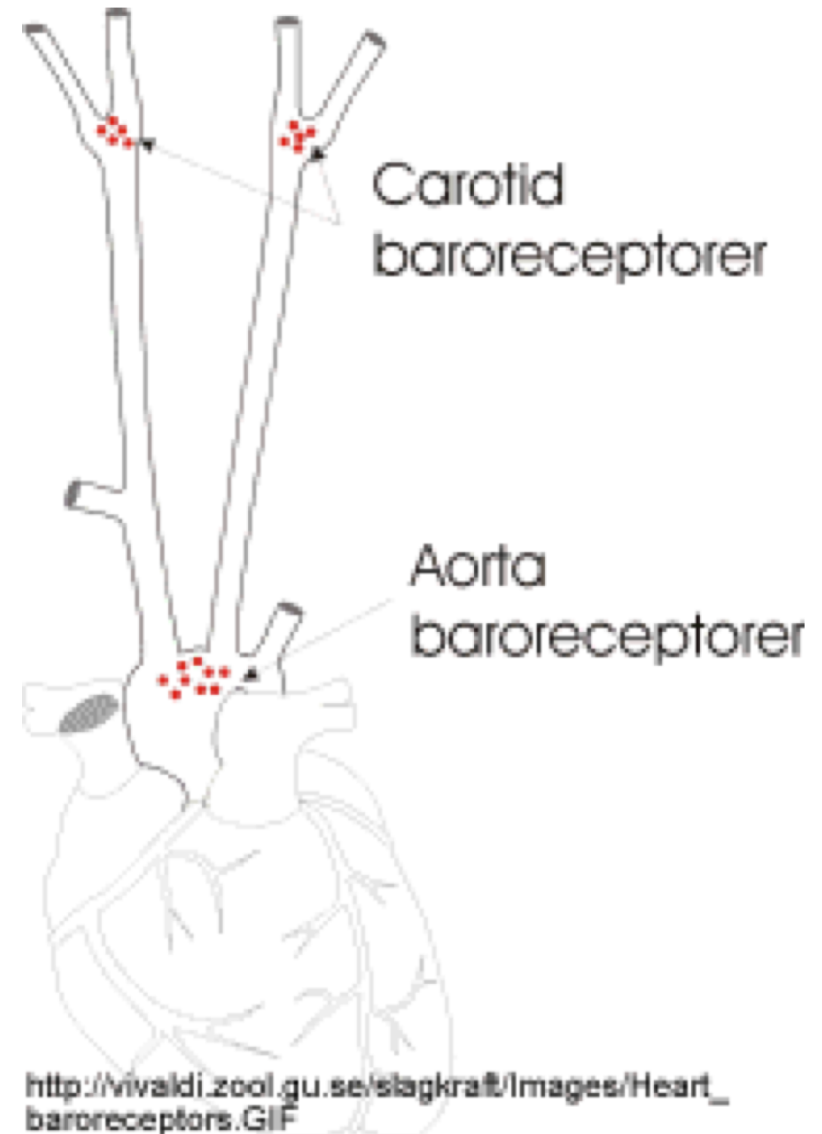
↓ Παροχή αίματος
στους νεφρούς

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

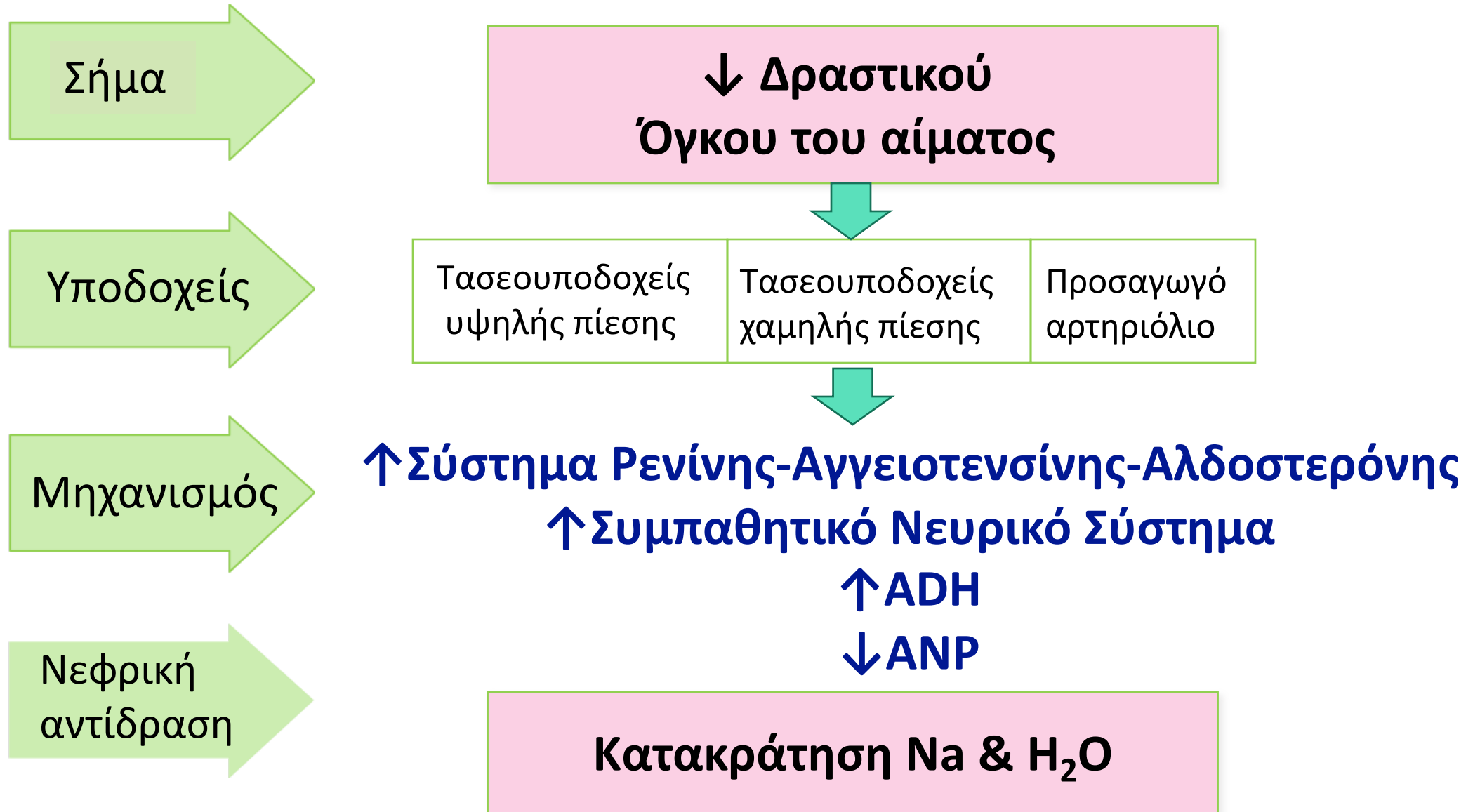
Δραστικός Όγκος Αίματος

- 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



Προνεφρική ΟΝΒ=↓ Παροχή αίματος στους νεφρούς

1. Πραγματική υπογκαιμία

Πραγματική υπογκαιμία

Απώλεια υγρών που περιέχουν Na & H₂O

ή

μετατόπιση τους στον 3^ο χώρο



↓ του εξωκυττάρριου και

↓ του δραστικού όγκου αίματος

Υπογκαιμία-Απώλειες από το εξωκυττάριο υγρό

Na & H₂O

- Απώλειες από το δέρμα
- Απώλειες από το ΓΣ
- Αιμορραγία
- Υποαλδοστερονισμός
- Διουρητικά
- Salt wasting nephropathies

Μόνο H₂O

- Άποιος διαβήτης

Πραγματική υπογκαιμία, αίτια:

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

Απώλειες από το
γαστρεντερικό σωλήνα

• Διάρροια
• Έμετοι
• Παροχτευτικοί σωλήνες
• Αιμορραγία πεπτικού

- ▶ Φυσιολογικά 3-6 L υγρών εκκρίνονται καθημερινά στο ΓΣ.
- ▶ Το σύνολο σχεδόν επαναρροφάται (100-200 ml στα κόπρανα.)
- ▶ Υπογκαιμία:
 - I. Το εκκρινόμενο υγρό του ΓΣ δεν μπορεί να επαναρροφηθεί.
 - II. Η εκκρινόμενη ποσότητα είναι μεγαλύτερη από αυτή που επαναρροφάται.
 - III. Αιμορραγία του ΓΣ.

Νεφρικές απώλειες

- Διουρητικά
- Υποαλδοστερονισμός
- Salt-wasting nephropathies

- 130-180 L /day διηθούνται μέσω των σπειραματικών τριχοειδών.
- >98-99% του διηθήματος επαναρροφώνται.
- $V_{\text{ούρων}} \sim 1-2 \text{ L/day}$.
- Μικρή μεταβολή (1-2%) στην σωληναριακή επαναρρόφηση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη απώλεια Na και H₂O (εως 2-4L).

Απώλειες από
δέρμα & αναπνευστικό

↑ εφίδρωσης, 1-2 L/day:

Υψηλή θερμοκρασία
περιβάλλοντος

Πυρετός

Έντονη άσκηση

- Υπό φυσιολογικές συνθήκες 700-1000 ml H₂O/24ωρο σε εφίδρωση & άδηλη αναπνοή (~400ml/m² επιφάνειας σώματος).
- Η παραγωγή ιδρώτα είναι συνήθως χαμηλή και η συγκέντρωση του Na σε αυτόν μικρή (30-50 mEq/L).

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 βλαβη.
- 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



Προνεφρική ΟΝΒ=↓ Παροχή αίματος στους νεφρούς

1. Πραγματική υπογκαιμία
2. Υπόταση

Προνεφρική ΟΝΒ-Υπόταση

Shock

- Υπογκαιμικό
- Καρδιογενές
- Σηπτικό
- Απόλυτη **υπόταση** ΣΑΠ<90 mmHg ή σχετική υπόταση μείωση της ΣΑΠ>40 mmHg.

- Μετά υπερδιόρθωση σοβαρής υπέρτασης

➤ Συστηματική αγγειοδιαστολή

- Σήψη
- Κίρρωση ήπατος
- Αναισθησία
- Φάρμακα

Προνεφρική ΟΝΒ=↓ Παροχή αίματος στους νεφρούς

1. Πραγματική υπογκαιμία
2. Υπόταση
3. Υπερογκαιμία με ↓ δραστικό όγκο αίματος

Υπερογκαιμία με ↓ δραστικό όγκο αίματος

➤ Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

➤ Ηπατική ανεπάρκεια με πυλαία υπέρταση

➤ Νεφρωσικό σύνδρομο

↑ Εξωκυττάριος όγκος

+

↓ Δραστικός όγκος αίματος

Καρδιακή ανεπάρκεια

Καρδιακή ανεπάρκεια



↓ Καρδιακή παροχή



Υποάρδευση των ιστών



Ενεργοποίηση αντιρρόπησης



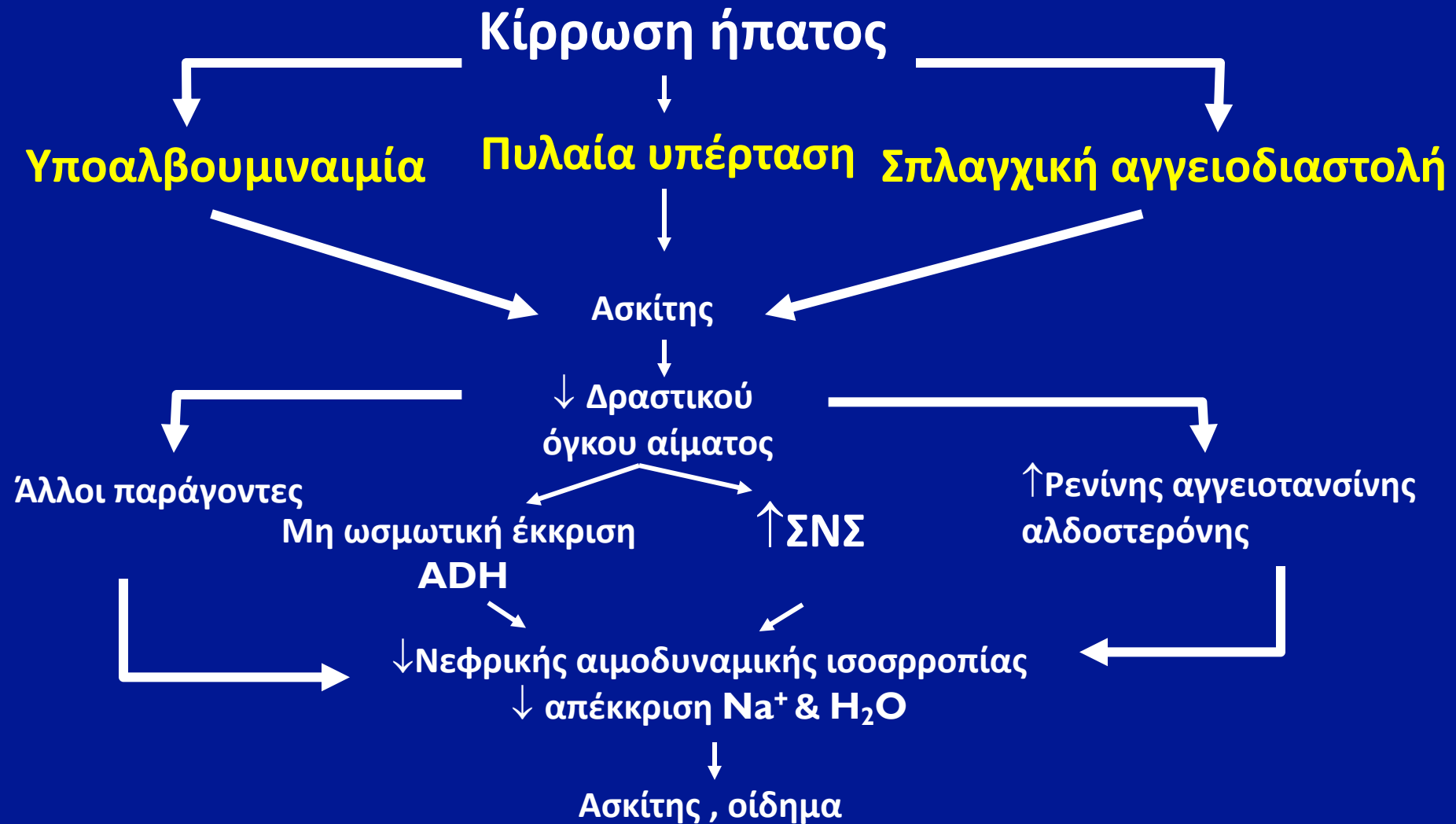
Κατακράτηση Na^+ & H_2O



Υπερογκαιμία με ↓ δραστικό όγκο αίματος

- ↑ ΣΝΣ
- ↑ Σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης
- ↑ **ADH**

Κατακράτηση Na^+ & H_2O στην ηπατική νόσο



Μηχανισμοί κατακράτησης Na^+ & H_2O στο Νεφρωσικό Σύνδρομο

Σπειραματική νόσος

Σοβαρή πρωτεϊνουρία

Υποαλβουμιναιμία
↓ Ωσμωτική πίεση

Μεταβολή στις δυνάμεις
Starling

↑ Διάμεσου υγρού
↑ Αρτηριακή υπογκαιμία

↑ ΣΝΣ
↑ Ρενίνη-Αγγειτανσίνη
↑ Αλδοστερόνη
↑ ADH
↑ Νεφρική ροή αίματος, GFR

Οίδημα

Προνεφρική ΟΝΒ=↓ Παροχή αίματος

1. Πραγματική υπογκαιμία
2. Υπόταση
3. Υπερογκαιμία με ↓ δραστικό όγκο αίματος
4. Διαταραχή της νεφρικής αγγειακής αυτορρύθμισης

Επηρεασμένη νεφρική αυτορρύθμιση

- Καταστάσεις ή φάρμακα που επηρεάζουν την ικανότητα του νεφρού να αυτορρυθμίζει την αιματική ροή του, ως αντιρρόπηση σε μεταβολές του δραστικού όγκου αίματος, μπορούν να προκαλέσουν προνεφρική ΟΝΒ.

Νεφρική αιμοδυναμική αυτορρύθμιση

- Η νεφρική αιματική ροή παραμένει σχετικά σταθερή παρά τις μεταβολές στην ΑΠ και την νεφρική πίεση διήθησης.

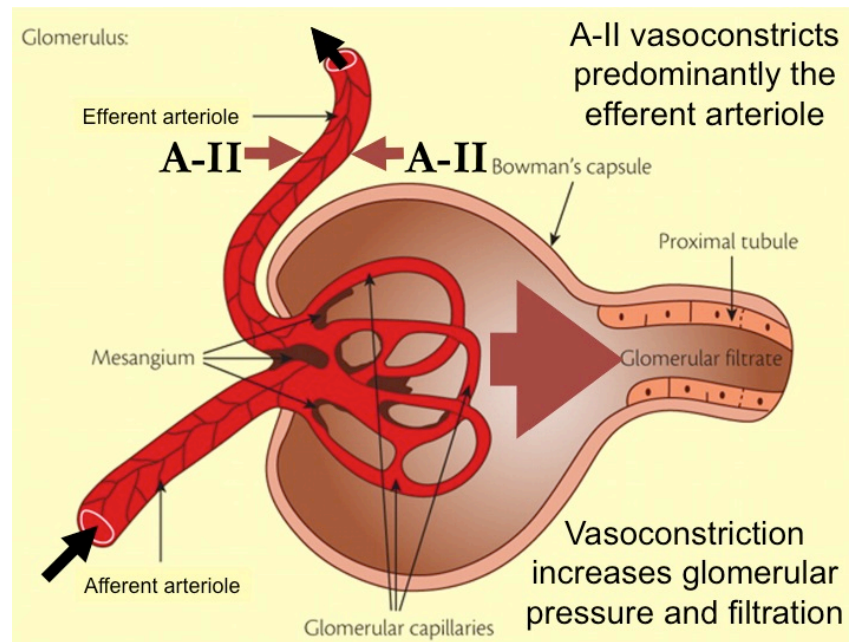
- ▶ Αυτό επιτυγχάνεται μέσω μεταβολών στον τόνο του προσαγωγού αρτηριδίου.
- ▶ **Αγγειοδιαστολή προσαγωγού: ↑ GFR**
- ▶ **Αγγειοσύσπαση του προσαγωγού: ↓ GFR**

Νεφρική αιμοδυναμική αυτορρύθμιση

- **Μυογενές αντανακλαστικό:** ↓ της πίεσης διήθησης οδηγεί σε διαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου.
- **Σωληναριακό-σπειραματικό feedback:** ↑ $[Na^+]$ & υγρών στα κύτταρα της πυκνής θηλής → έκκριση ρενίνης, αγγειοτανσίνης → σύσπαση του προσαγωγού, ↓ GFR.

Αγγειοτανσίνη: Εκλεκτική αγγειοσύσπαση του απαγωγού

- Η αγγειοτανσίνη προκαλεί πολύ μεγαλύτερη σύσπαση του απαγωγού από ότι του προσαγωγού και αυτή είναι η επικρατέστερη δύναμη για τη διατήρηση του GFR σε κατάσταση υπογκαιμίας.



Προσαρμοστικές δράσεις του νεφρού στην \downarrow ενδαγγειακού όγκου

- **Αυτορρύθμιση νεφρικής αιματικής ροής.**
- **Αυτορρύθμιση του GFR:**
 - Συνδυασμένη διαστολή του προσαγωγού & συστολή του απαγωγού.
 - Εκλεκτική αγγειοσύσπαση του απαγωγού.

- **Προσταγλανδίνες**
(αγγειοδιαστολή)
- **Νιτρικό οξύ**
(αγγειοδιαστολή)

Η νεφρική αντιρρόπηση έχει όριο!
Όταν η ΜΑΠ και η νεφρική πίεση διήθησης $< 80\text{mmHg}$ η GFR αρχίζει να \downarrow .

Καταστάσεις με επηρεασμένη αγγειοδιαστολή του προσαγωγού

• Σήψη

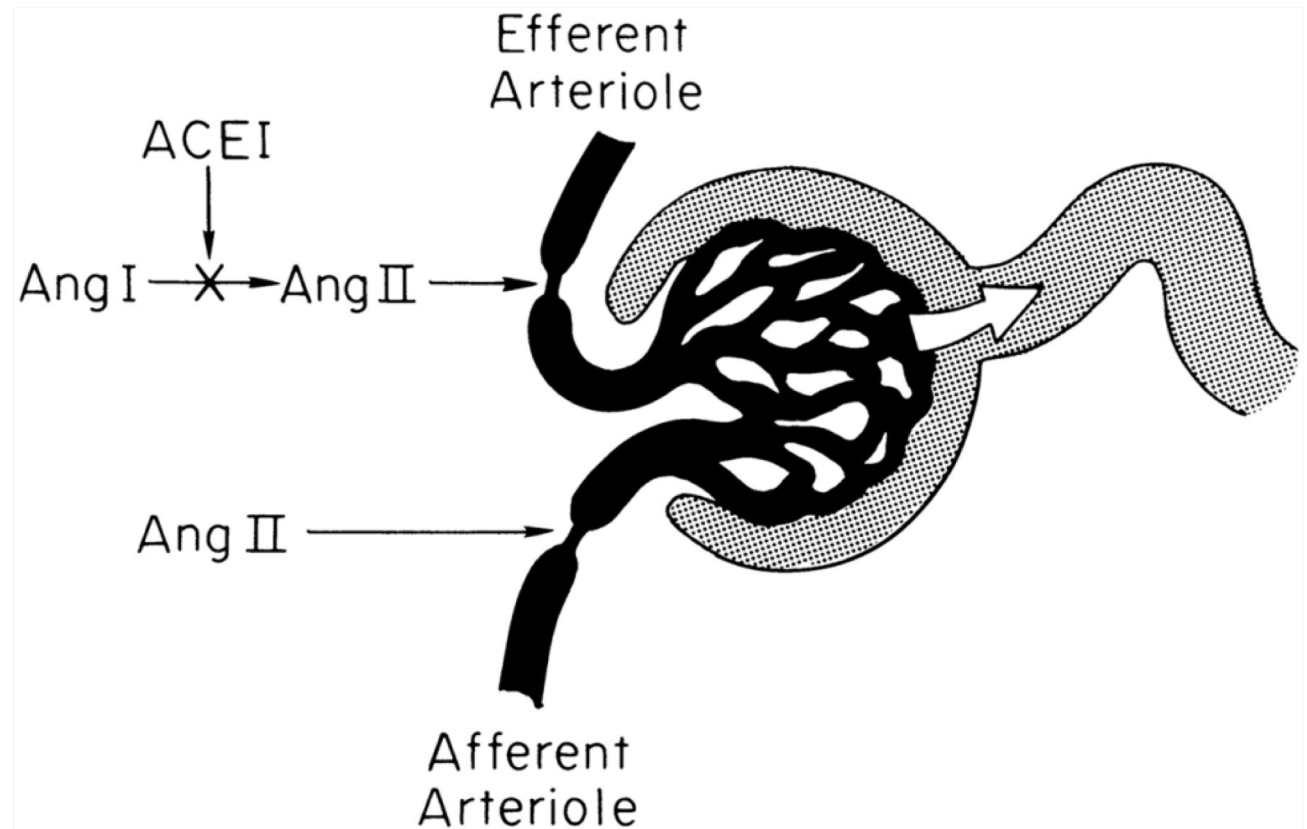
- Περιφερική αγγειοδιαστολή
- Σοβαρή, παρατεταμένη ενδονεφρική αγγειοσύσπαση
 - Ενδοθηλίνη-1
 - Θρομβοξάνη A2
 - PAF

• Φάρμακα

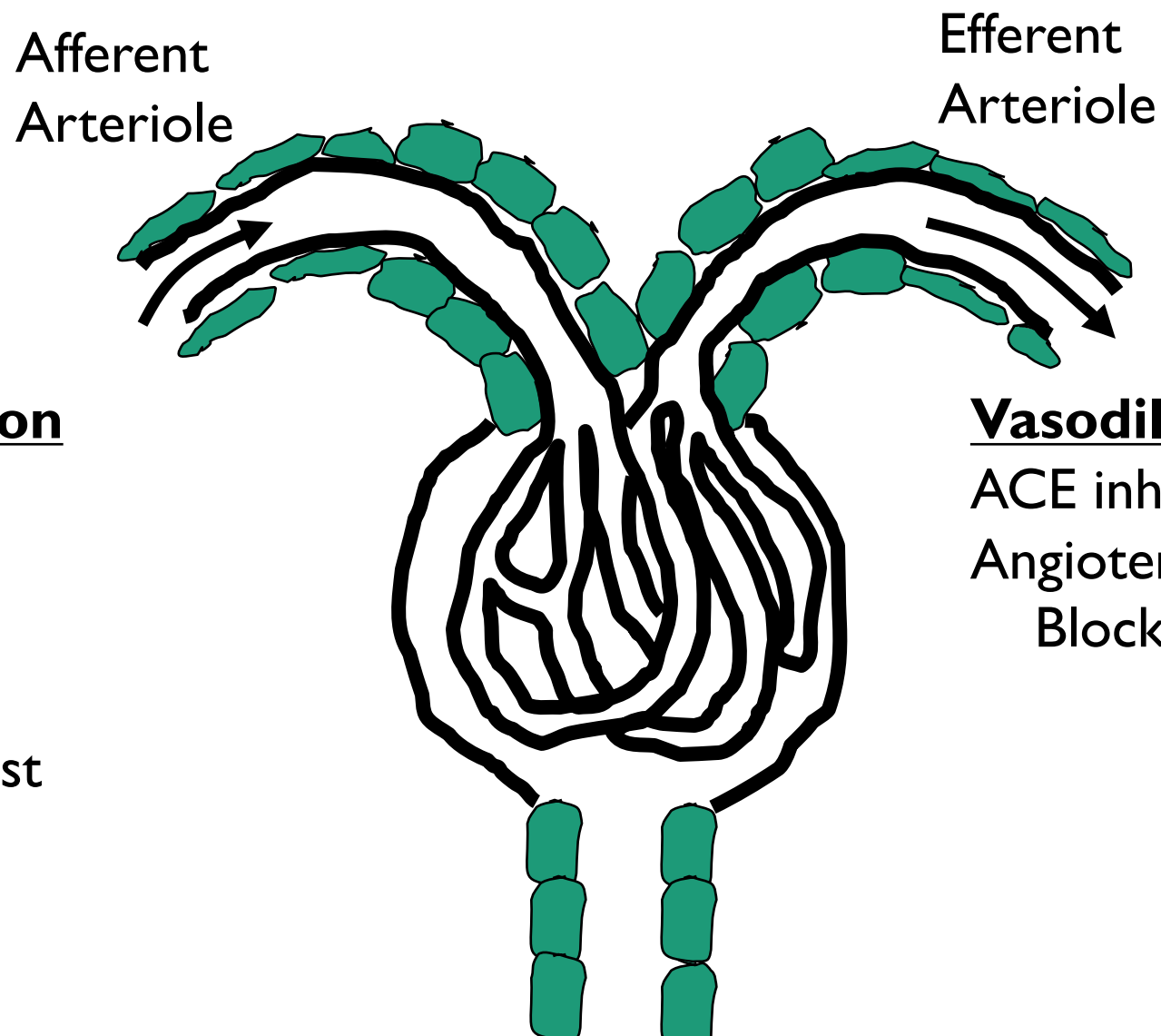
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (αναστολή σύνθεσης προσταγλανδινών)
- Κυκλοσπορίνη (ενδονεφρική αγγειοσύσπαση)
- Σκιαγραφικά (ενδονεφρική αγγειοσύσπαση)

Επηρεασμένη αγγειοσύσπαση του απαγωγού

- Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτανσίνης (ΑΜΕΑ)
- Αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτανσίνης (ΑΤΙΙ)



Φάρμακα που επηρεάζουν τη νεφρική αυτορρύθμιση



Vasoconstriction

NSAIDs

Cox-2 Inhibitors

Cyclosporine A

Tacrolimus

Iodinated contrast

Vasodilation

ACE inhibitors

Angiotensin Receptor

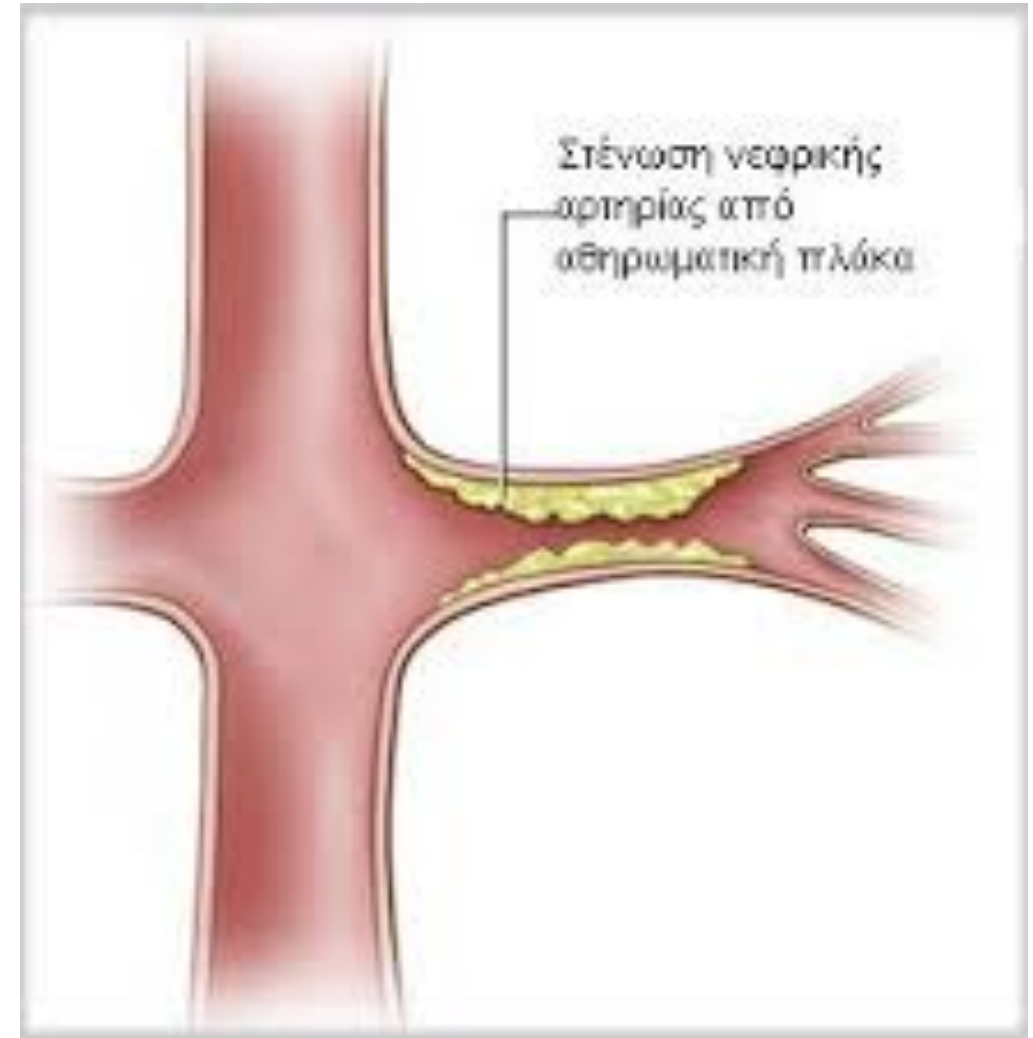
Blockers

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

Σε μείωση του
εξωκυττάριου
όγκου >5-10%

Φυσική εξέταση

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

Κλινική εικόνα υπογκαιμίας

3 κατηγορίες συμπτωμάτων:

- Αίτιο απώλειας υγρών (π.χ διάρροια)
- Υποάρδευση ιστών
- Διαταραχές ύδατος & ηλεκτρολυτών

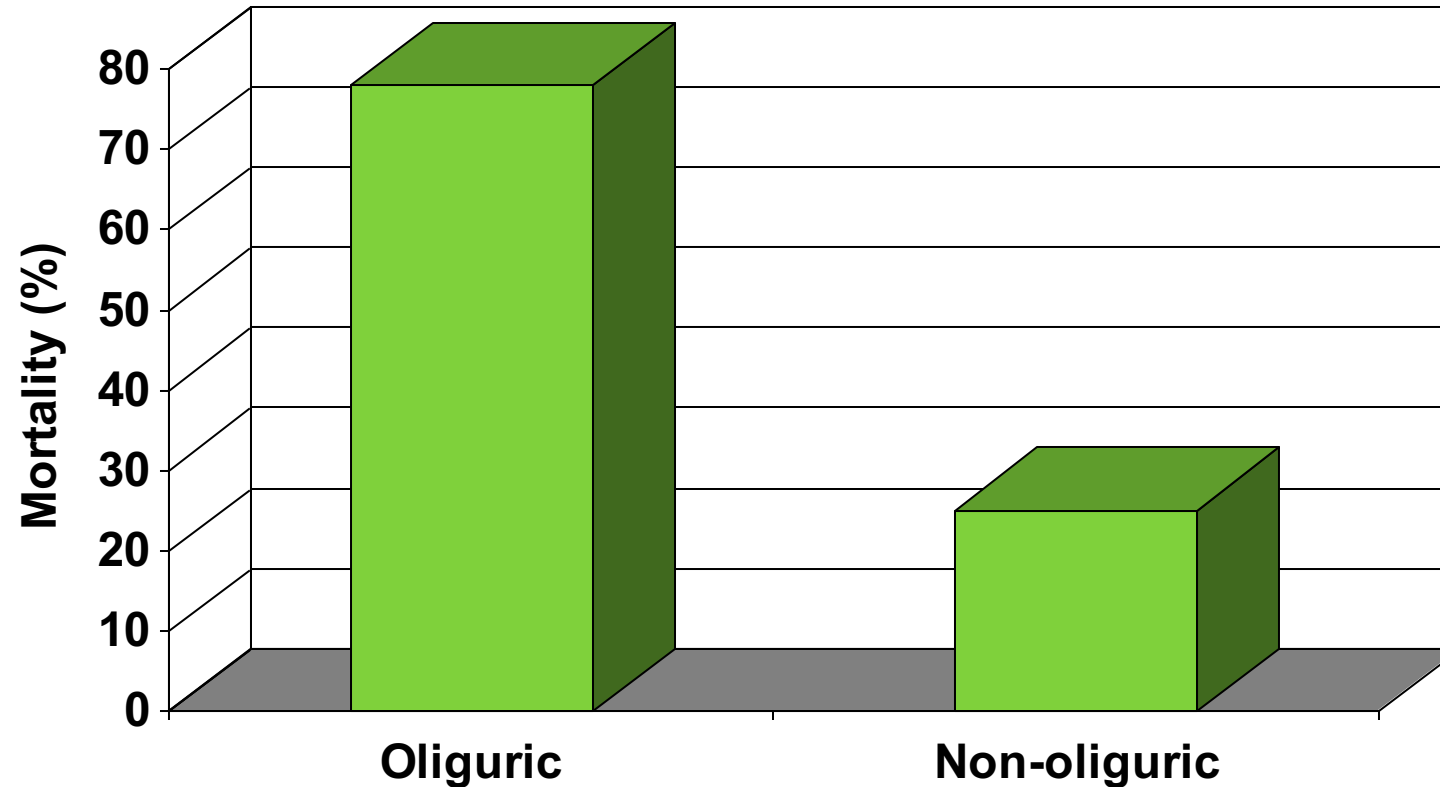
Συμπτώματα υποάρδευσης των ιστών

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

Ολιγουρία-Ανουρία

- **Ολιγουρία** = Ημερήσια αποβολή ούρων < 400ml
- Ένα σύνηθες διαιτολόγιο απαιτεί υποχρεωτική ωσμωτική απέκκριση 500mOsm/day αφού η μέγιστη συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών είναι 1200mOsm/L.
- **Ανουρία** = Ημερήσια αποβολή ούρων < 50ml

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
- ΕΒ>1018
- Ωσμωτικότητα >500 mosm/kg
- Na+ < 20 mEq/L
- Κλασματική απέκκριση Na <1%

Προνεφρική ΟΝΒ

Παρατεταμένη ή/και σοβαρή νεφρική ισχαιμία



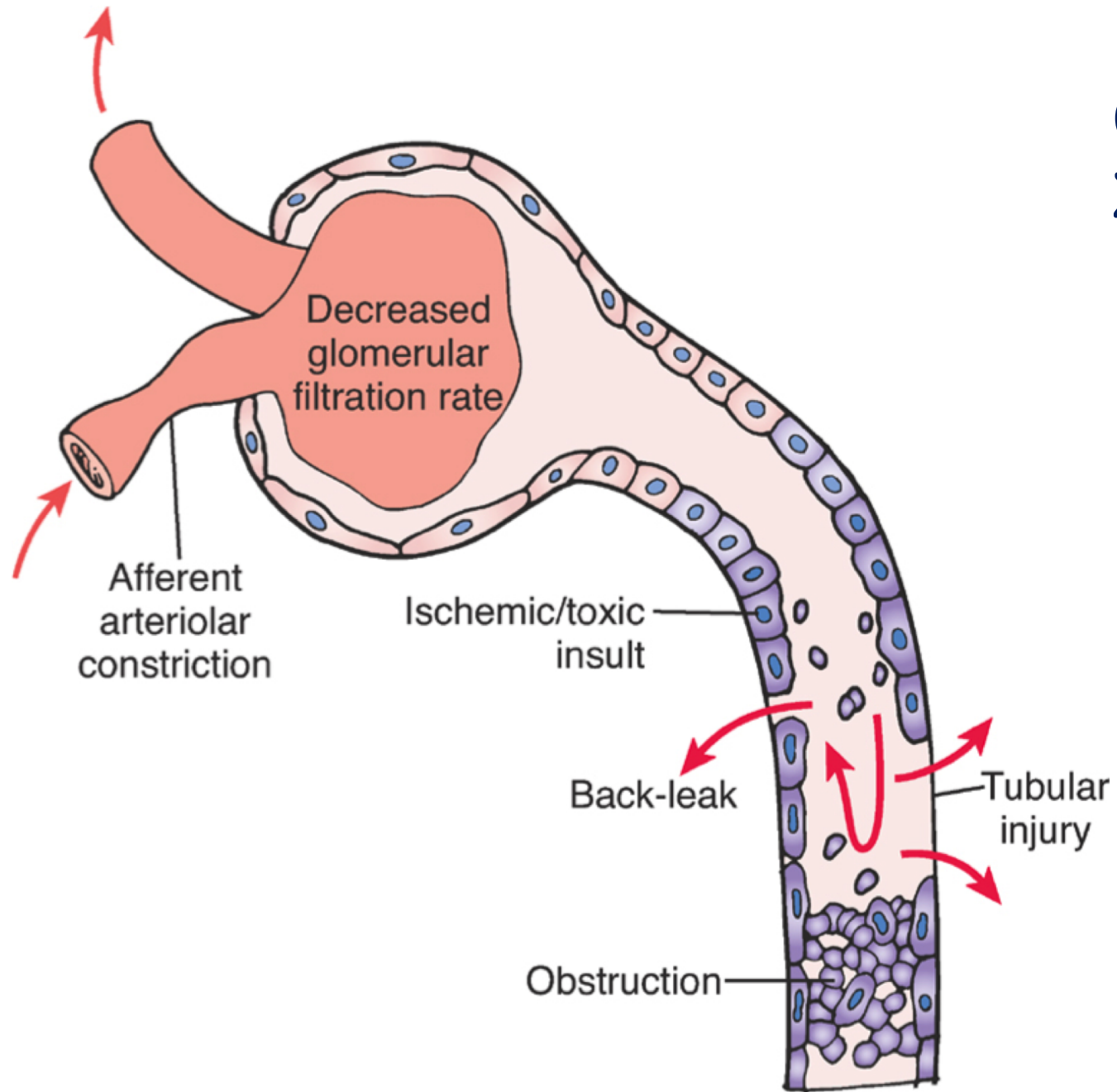
Οξεία Σωληναριακή Νέκρωση

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.

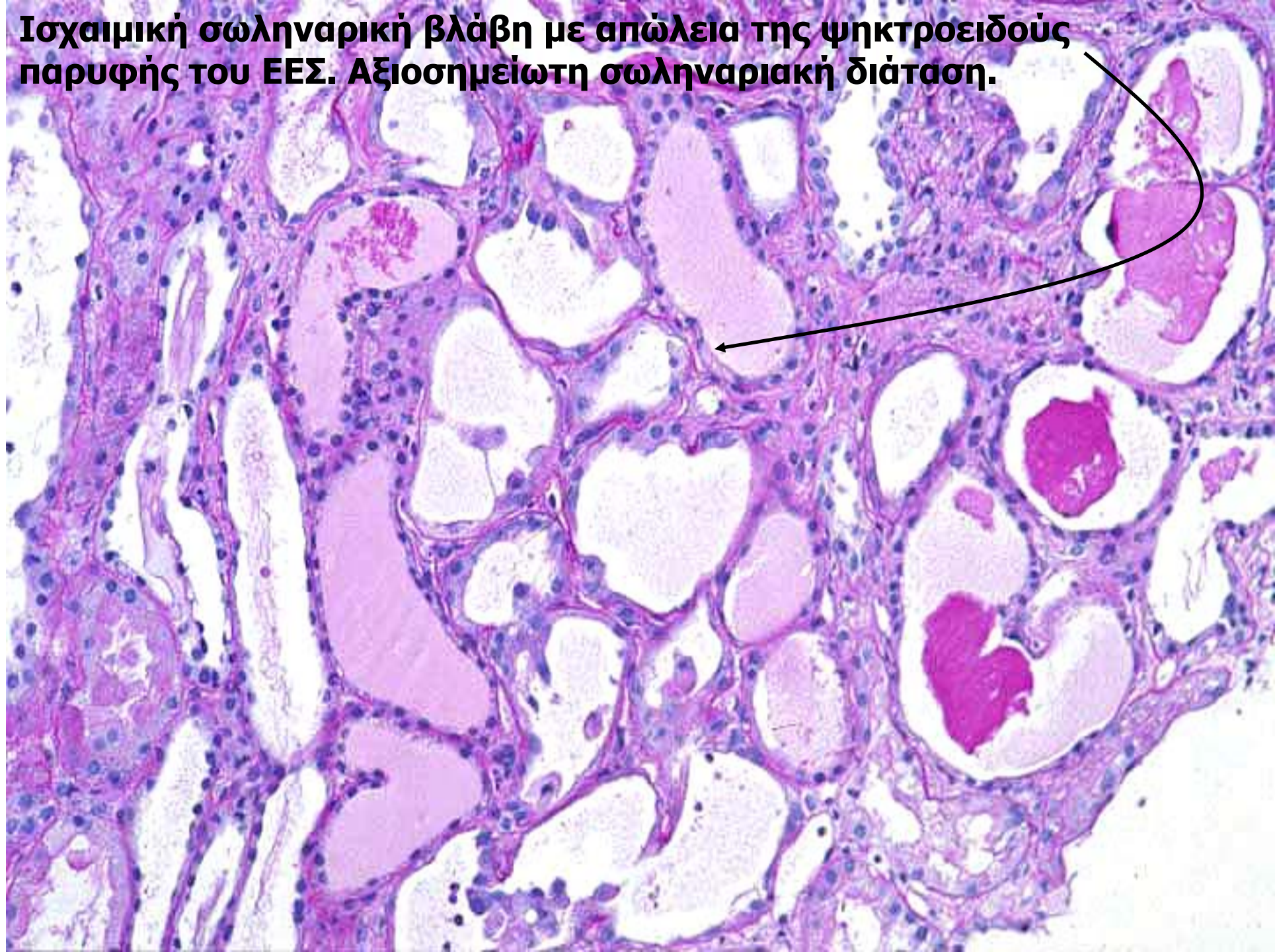
Οξεία Σωληναριακή Νέκρωση

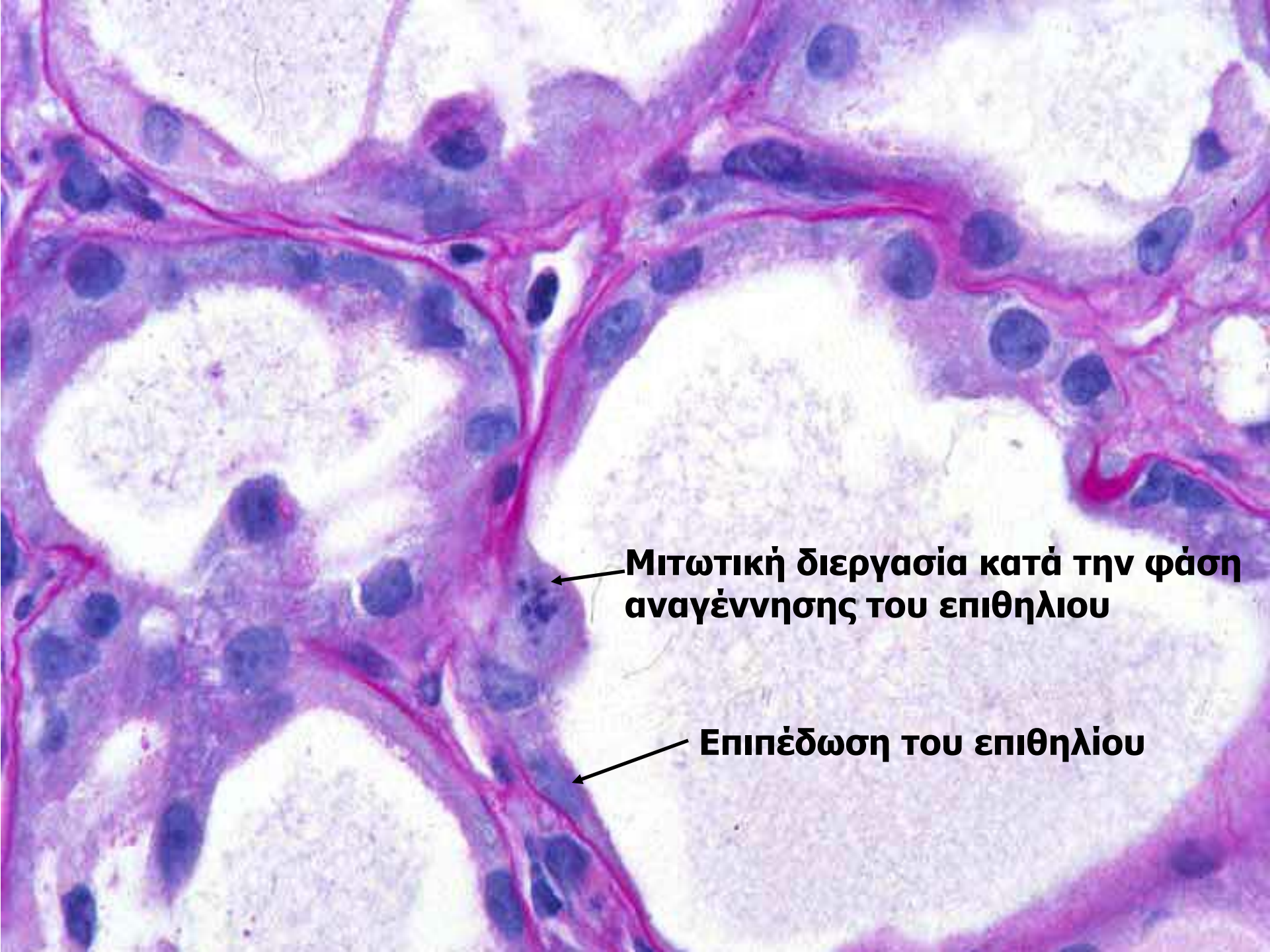




Νεφρός-Φυσιολογικός σωληνάριο-Διάμεσος χώρος

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



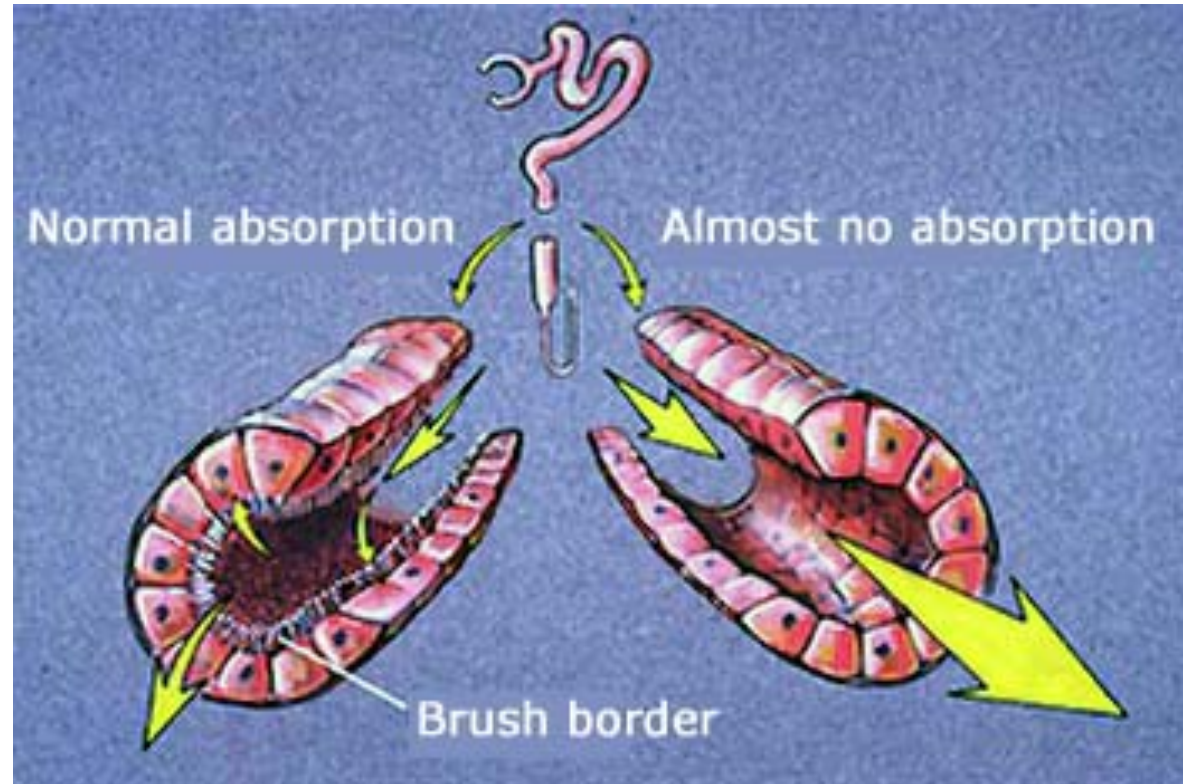


Μιτωτική διεργασία κατά την φάση αναγέννησης του επιθηλίου

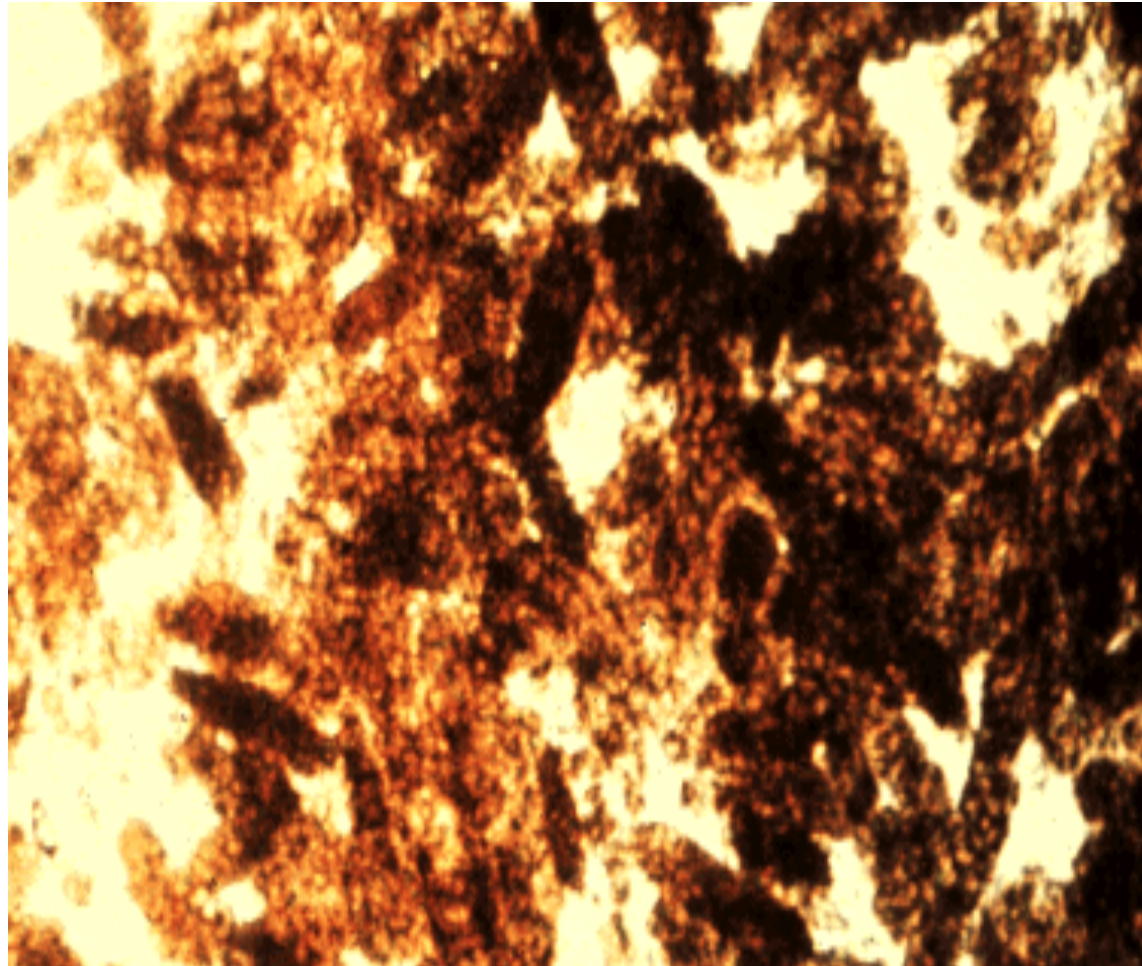
Επιπέδωση του επιθηλίου

Οξεία Σωληναριακή Νέκρωση (ΟΣΝ)

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



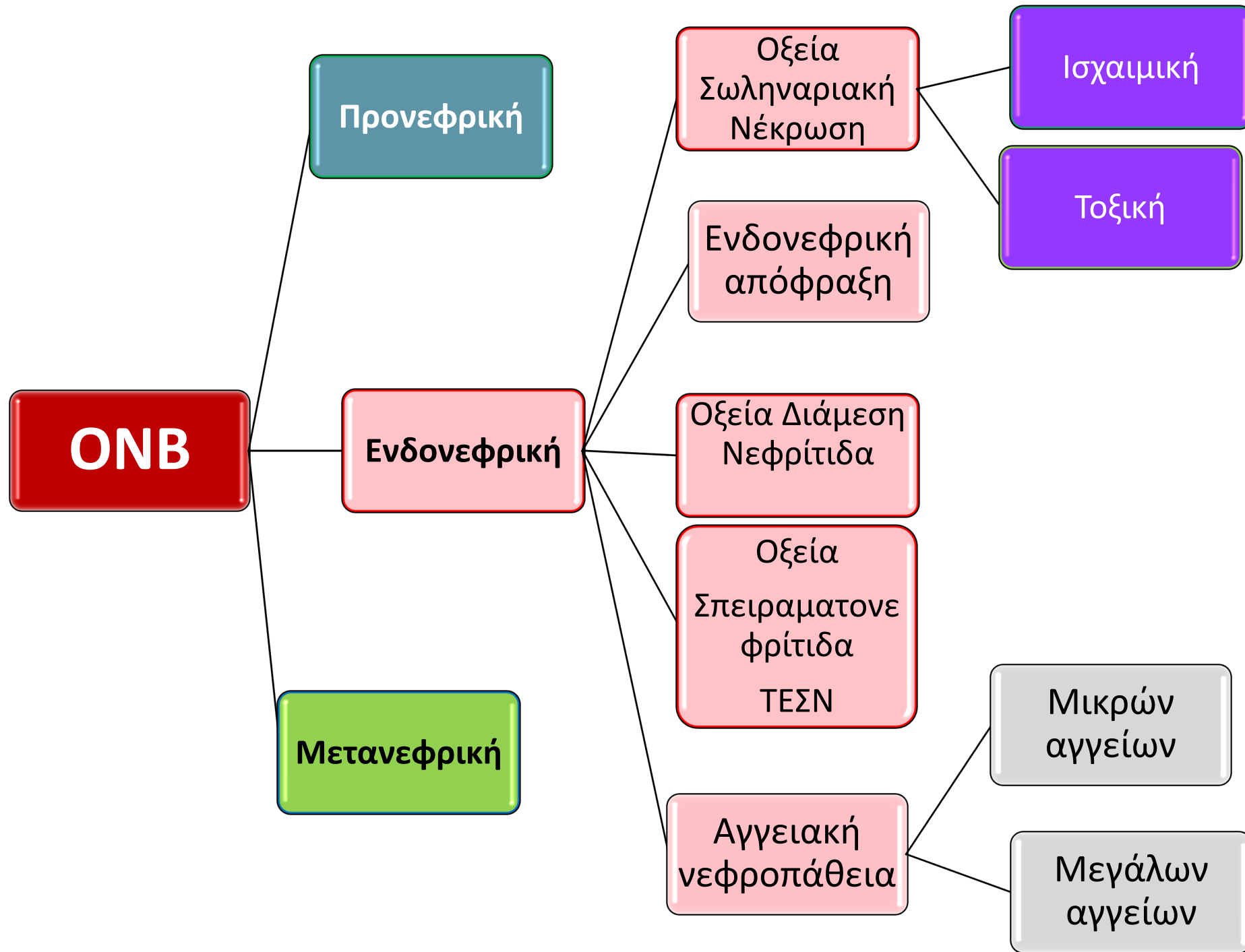
Μικροσκοπική ανάλυση ούρων



Δείκτες ούρων

Διαφορική διάγνωση προνεφρικής ΟΝΒ από ΟΣΝ

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



Οξεία Σωληναριακή Νέκρωση από τοξίνες

Ενδογενείς τοξίνες

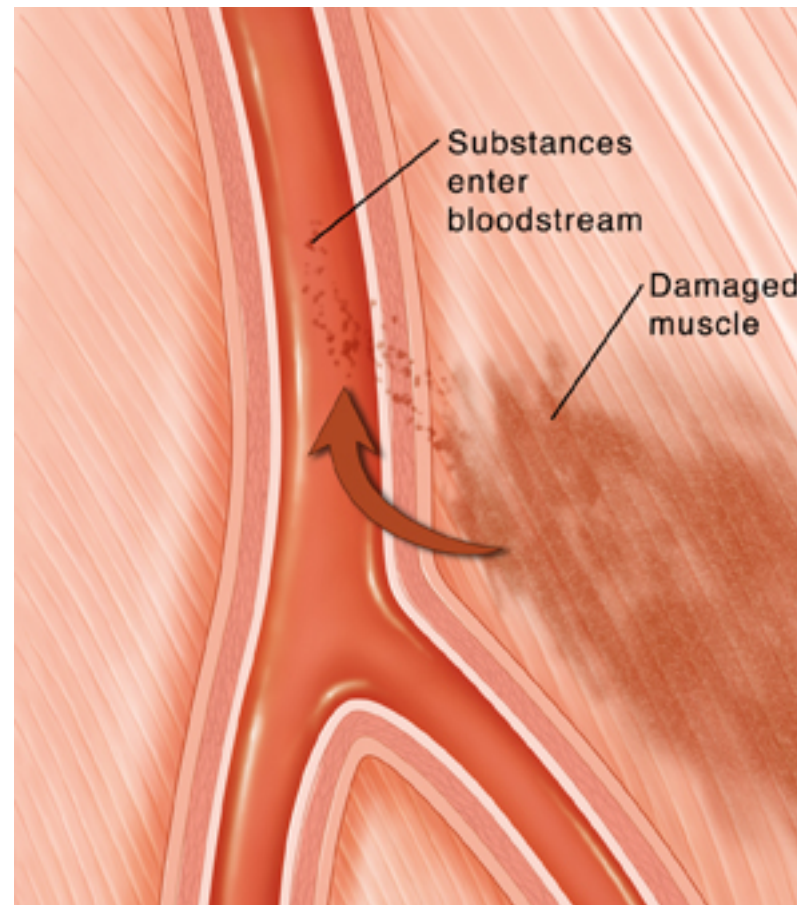
- Μυοσφαιρίνη
- Αιμοσφαιρίνη
- Ελεύθερες ελαφρές αλυσείς
- Κρύσταλλοι

Εξωγενείς τοξίνες

- Φάρμακα
- Σκιαγραφικά
- Δηλητήρια

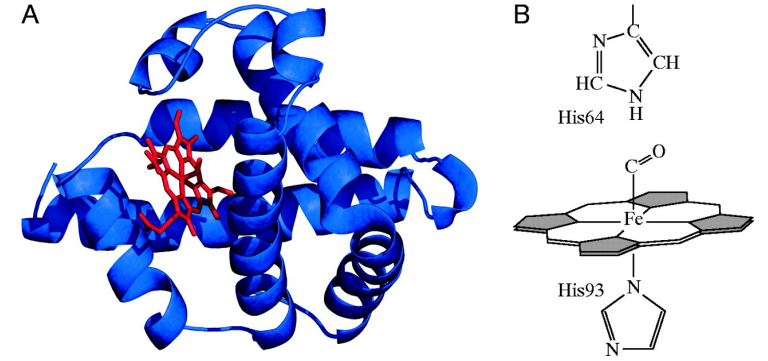
Ραβδομύλυση

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



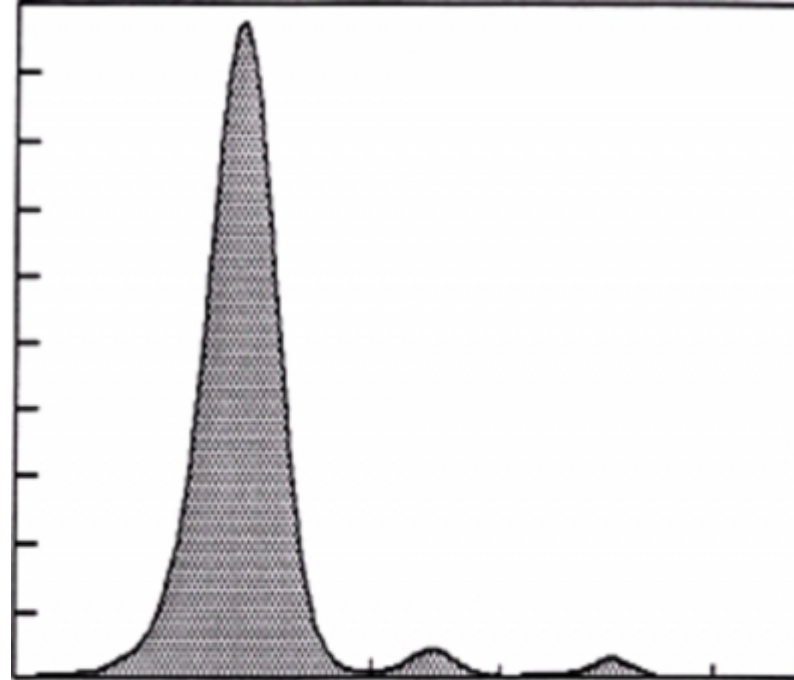
Μυοσφαιρίνη

- Απελευθερώνεται από τους μύς σε περίπτωση βλάβης παράλληλα με την CK.
- Είναι μονομερές, δεν συνδέεται με πρωτεΐνες.
- Απεκκρίνεται στα ούρα.
- Εμφανίζεται στα ούρα όταν $>1.5\text{mg/dl}$ στο πλάσμα.
- Ορατή στα ούρα $>100\text{-}300\text{mg/dl}$
- Dipstick (orthotolidine) (+) $>0.5\text{-}1\text{ mg/dl}$.
- **Χρόνος ημίσειας ζωής 2-3 ώρες**



Creatine Kinase

- Μυικό κλάσμα: >95%
- Η αύξηση ξεκινάει εντός 2-12 ωρών.
- Max 24-72 ώρες.
- Η μείωση παρατηρείται εντός 3-5 ημερών.
- Χρόνος ημίσειας ζωής 1.5 ημέρες.



<u>Fraction</u>	<u>%</u>	<u>U/L</u>
CK-MM	95.3	7241
CK-MB	2.9	217
CK-BB	1.9	140
total CK		7598

Μυοσφαιρίνη-Μηχανισμοί νεφρικής βλάβης

- Σε καταστάσεις υπερκορεσμού της σωληναριακής επαναρρόφησης :
 - Προώθηση στο άπω σωληνάριο
 - Σχηματισμός κυλίνδρων
 - Ενδονεφρική απόφραξη.
- Ενδονεφρική αγγειοσύσπαση (Δέσμευση NO).
- Υπογκαιμία (Μετατόπιση υγρών στο 3^ο χώρο).
- Άμεση τοξικότητα του Fe στο επιθήλιο.

Αίτια ραβδομυόλυσης

Τραυματισμός ή συμπίεση μυών

- Πολυτραυματίας
- Αγγειοχειρουργικές ή ορθοπεδικές επεμβάσεις
- Κώμα
- Ακινητοποίηση

Μη τραυματικά αίτια

- Αλκοολισμός
- Φάρμακα
- Λοιμώξεις
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- Ενδοκρινικές διαταραχές
- Φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Μη τραυματικά αίτια ραβδομυόλυσης

Με φυσιολογικούς μύες

- Υπερβολική άσκηση
- Άσκηση σε ιδιαίτερα θερμό περιβάλλον
- Ετεροζυγωτία για δρεπανοκυτταρική νόσο & άσκηση με $\downarrow PO_2$
- Υπερκινητικές καταστάσεις

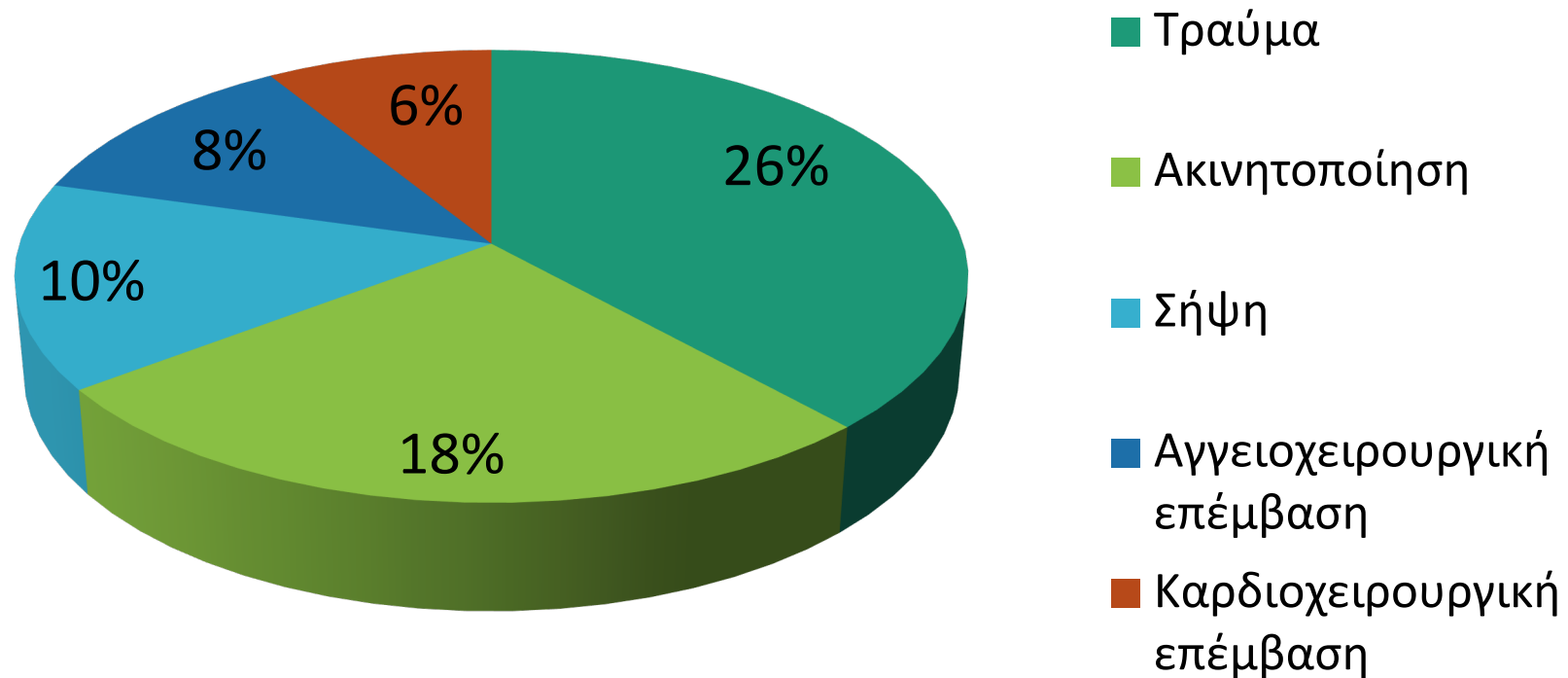
- Grand mal σπασμοί
- Delirium tremens
- Οξεία ψύχωση
- Αμφεταμίνες (υπερδοσολογία)

Με μη φυσιολογικούς μύες

- Μεταβολικές μυοπάθειες
- Μιτοχονδριακές μυοπάθειες
- Κακόηθης υπερθερμία (αναισθητικά)
- Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο

Συχνότητα αιτίων ραβδομυόλυσης

Ραβδομυόλυση (%), N=2371



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**

Κλινικο-εργαστηριακά ευρήματα ραβδομυόλυσης

- Υπογκαιμία (μετατόπιση στο 3^ο χώρο)
- Υπερκαλιαιμία (απελευθέρωση K από τα μυικά κύτταρα)
- Υπερφωσφαταιμία (απελευθέρωση PO₄ από τα μυικά κύτταρα)
- Υπασβεστιαίμία (είσοδος στα βλαμένα μυικά κύτταρα)
- Υπεριουραιμία (↑ απελευθέρωση πουρινών, ±έκπτωση νεφρικής λειτουργίας)
- **Οξεία νεφρική βλάβη**

Ραβδομυόλυση & διαταραχές του Ca^{+2}

Υπασβεσταιμία:

2/3 των ασθενών, οφείλεται:

- Στην αύξηση PO_4 του ορού
- Επακόλουθη εναπόθεση του φωσφορικού Ca^{+2}
- Μειωμένη ανταπόκριση του οστού στην παραθορμόνη.

Υπερασβεσταιμία:

20-30% στη φάση ανάκαμψης, οφείλεται:

- Στην κινητοποίηση του Ca^{+2} που έχει εναποτεθεί στους μύες.
 - Στον ήπιο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (\downarrow GFR)
1. Στην διόρθωση της υπερφωσφαταιμίας και την ανεξήγητη \uparrow της calcitriol ($1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$).

ΟΝΒ από ραβδομυόλυση: 15-50%

Παράγοντες κινδύνου:

- CK > 15000-20000 units/L
- Αφυδάτωση, υπογκαιμία
- Σήψη
- Οξέωση

Διάγνωση ραβδομυόλυσης:

- Οξεία νευρομυική βλάβη
- Σκουρόχρωμα ούρα
- Οξεία ↑↑ CK (> x
5 φορές ή > 5000
units/L)

ΟΝΒ από ελαφρές αλύσεις
(cast nephropathy or myeloma kidney)

Πολλαπλό μυέλωμα-ΟΝΒ από ελαφρές αλύσεις

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

Πολλαπλό μυέλωμα

- Νεοπλασματική υπερπλασία ενός κλώνου πλασματοκυττάρων που παράγει μια μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη.
- Ο κλώνος πολλαπλασιάζεται στον μυελό των οστών και οδηγεί σε εκσεσημασμένη οστική καταστροφή με οστεολυτικές βλάβες, οστεοπενία και παθολογικά κατάγματα.

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)

ΟΝΒ από ελαφρές αλύσεις=Μυελωματικός νεφρός

- Η ΟΝΒ που οφείλεται στην **άμεση τοξική επίδραση** και την **ενδονεφρική απόφραξη** την οποία προκαλούν οι ανοσοσφαιρινικές **ελαφρές αλύσεις** στα σωληνάρια.
- Προυποθέτει εξ ορισμού την προυπάρχουσα διάγνωση ΠΜ.
- Μπορεί να εκδηλωθεί κατά την διάγνωση του ΠΜ ή αργότερα.

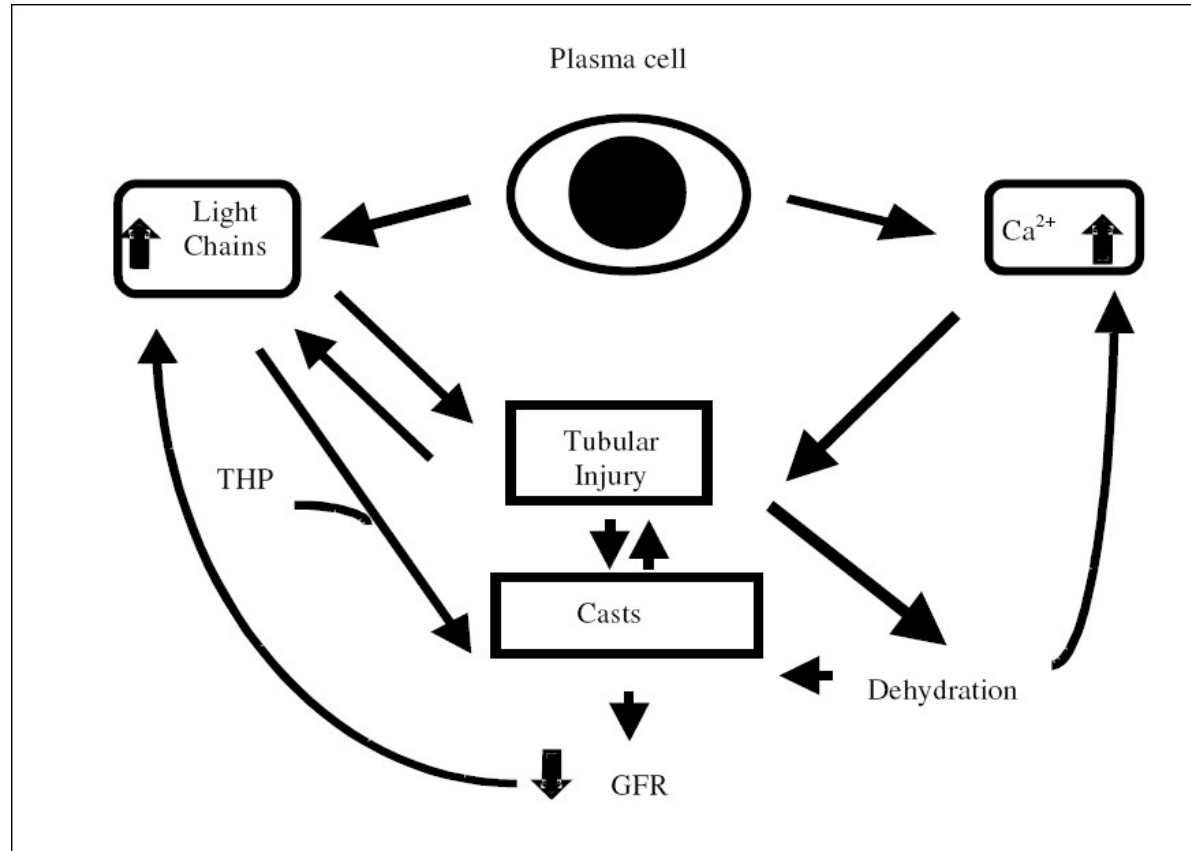
Παθογένεση μυελωματικού νεφρού

- ↑ Ποσότητες ελαφρών αλύσεων διηθούνται στο σπείραμα και στη συνέχεια επαναρροφώνται στο ΕΕΣ.
- Ο φυσιολογικός ρυθμός απέκρισης είναι $<30\text{mg/day}$.
- Η επαναρροφητική ικανότητα μπορεί να αυξηθεί στην περίπτωση του ΠΜ σε απέκριση $>100\text{mg/day}$, έως $>20\text{g/day}$.

Ο μηχανισμός της βλάβης:

1. Ενδοσωληναριακός σχηματισμός κυλίνδρων
2. Άμεση τοξικότητα ελαφρών αλύσεων στο σωληνάριο

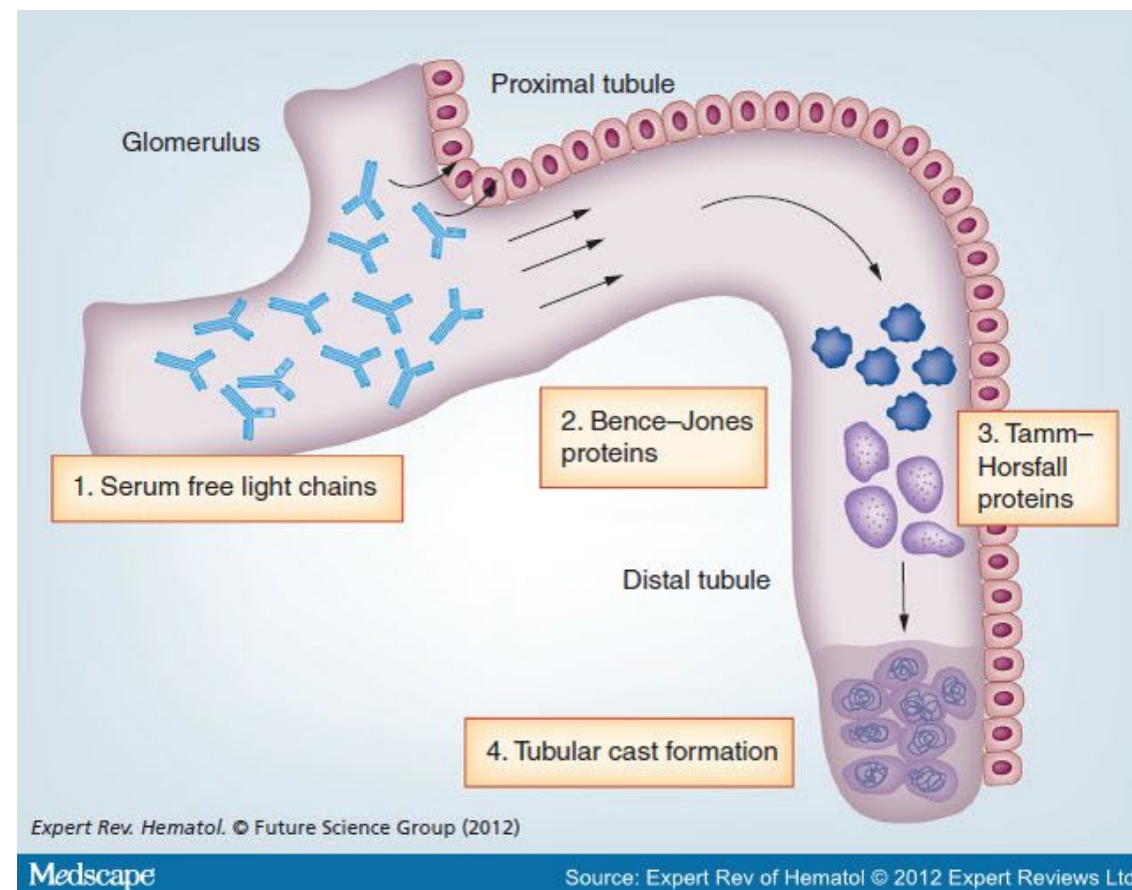
ΟΝΒ στο πολλαπλό μυέλωμα



1. Ο κίνδυνος πρόκλησης εξαρτάται από την συγκέντρωση των ελαφρών αλύσεων στον ορό.
2. Από τον τύπο τους.
3. Είναι σπάνια σε συγκέντρωση μικρότερη <1500 mg/L.

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** (αντιδούν 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.

Κλινική εικόνα ΟΝΒ από ελαφρές αλυσίδες

- Υπεραβεστιαμία
- ↑ Κρεατινίνη ορού
- Αναιμία
- Οστικά άλγη
- Κακουχία
- Αδυναμία

- Το dipstick ούρων αρνητικό για πρωτεΐνη (ανιχνεύει αλβουμίνη μόνο).
- Η μικροσκοπική ανάλυση των ούρων είναι συνήθως χωρίς ευρήματα.
- Ευρήματα σχετικά με την ΟΝΒ (ηλεκτρολυτικές διαταραχές) ή το ΠΜ (παθολ. κάταγμα).
- Το υπερηχογραφήμα των νεφρών είναι φυσιολογικό.

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
- Αμφότερικίνη Β
- Πενταμιδίνη
- Foscarimet

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

Επιδημιολογία - ΟΝΒ από σκιαγραφικά

- <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

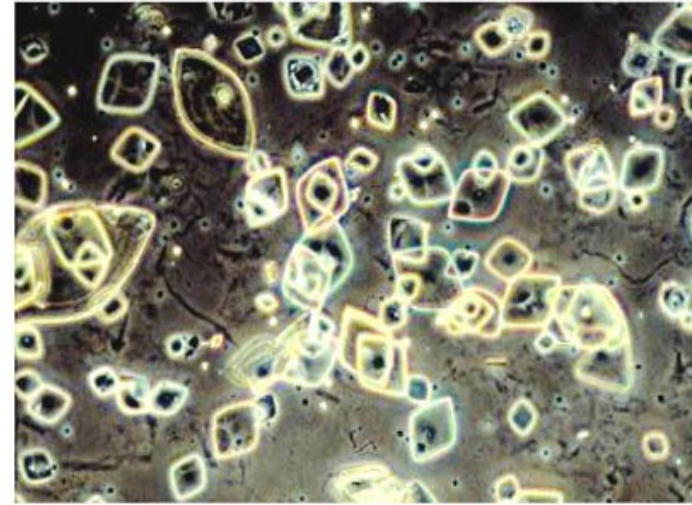
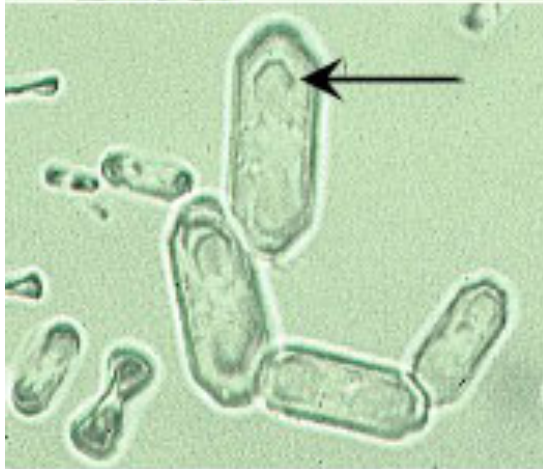
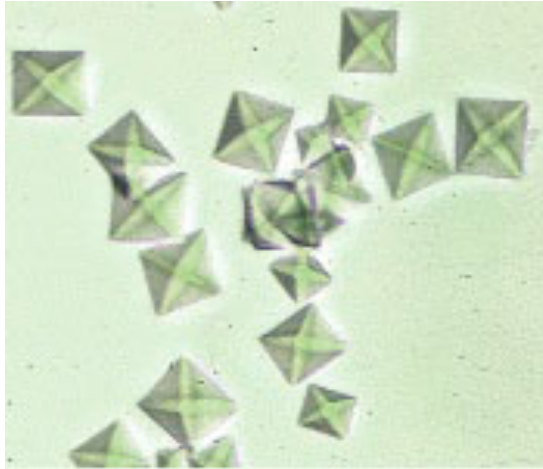
Ο ρόλος της ακετυλοκυστεΐνης είναι αμφιλεγόμενος, αλλά είναι απίθανο να είναι βλαπτική

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.

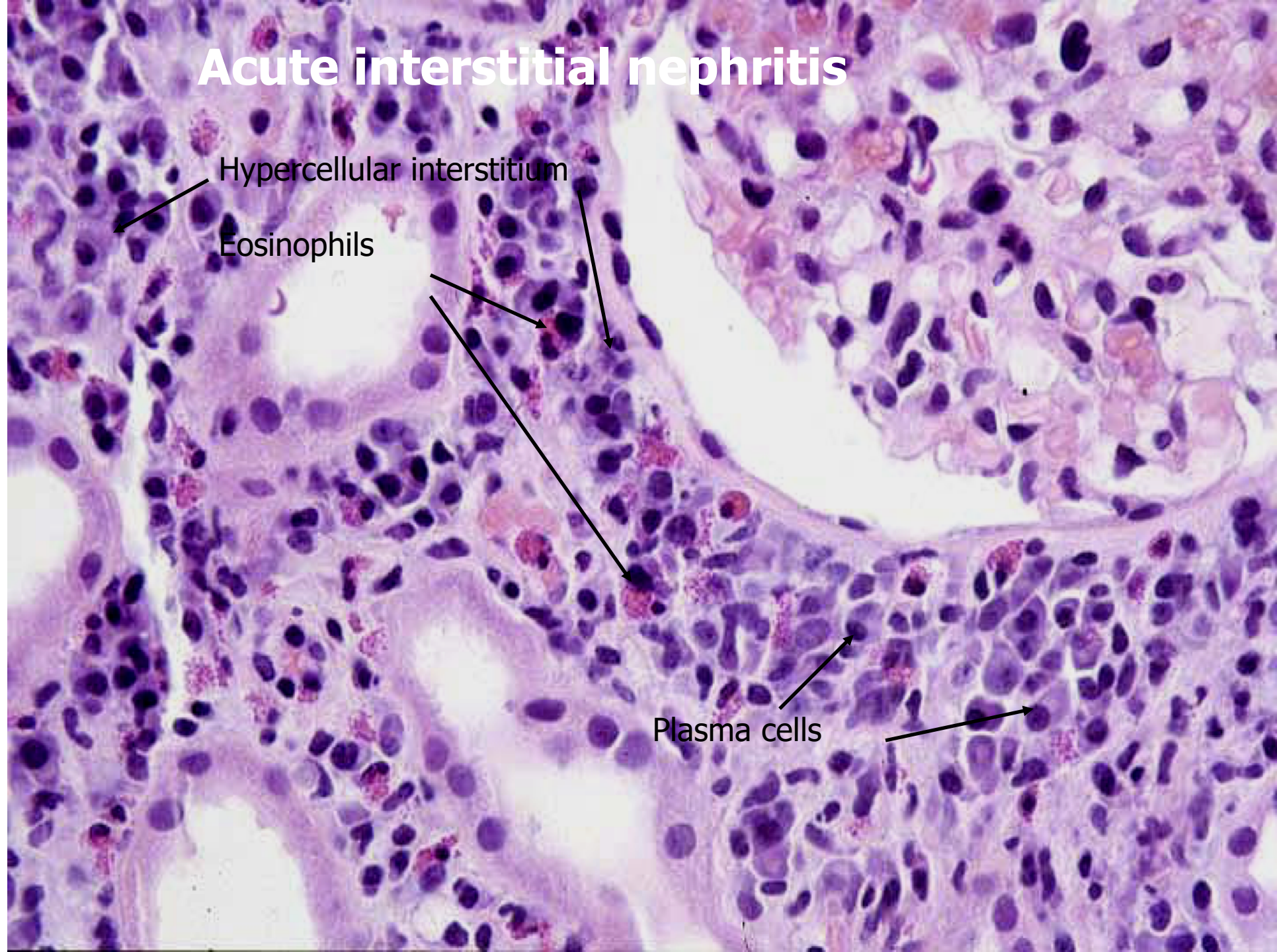
Αίτια :

- Φάρμακα, 75% (συχνότερα τα αντιβιοτικά)
- Λοιμώξεις, 5-10%
- Αυτάνοσα νοσήματα, 5-10%
- Σωληναριοδιάμεση νεφρίτιδα-ουρηθρίτιδα, 10-15%

Φυσιολογικός νεφρικός ιστός



Acute interstitial nephritis



Hypercellular interstitium

Eosinophils

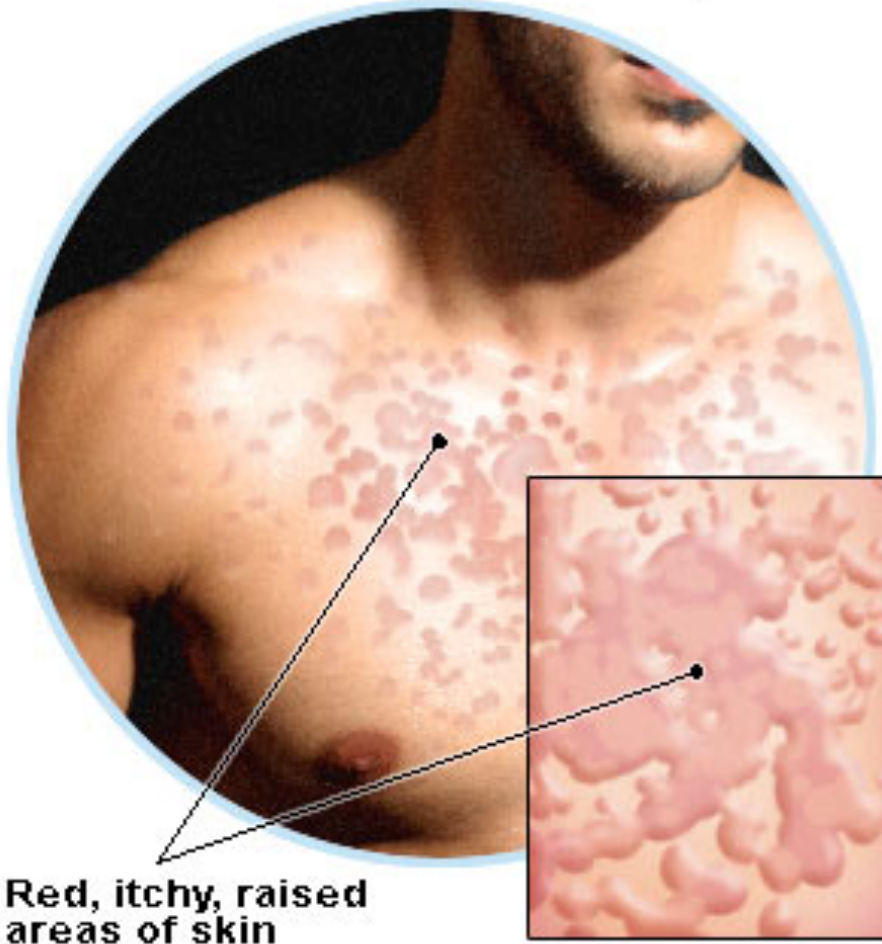
Plasma cells

Οξεία διάμεση νεφρίτιδα

- 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

Αλλεργική διάμεση νεφρίτιδα - Θεραπεία

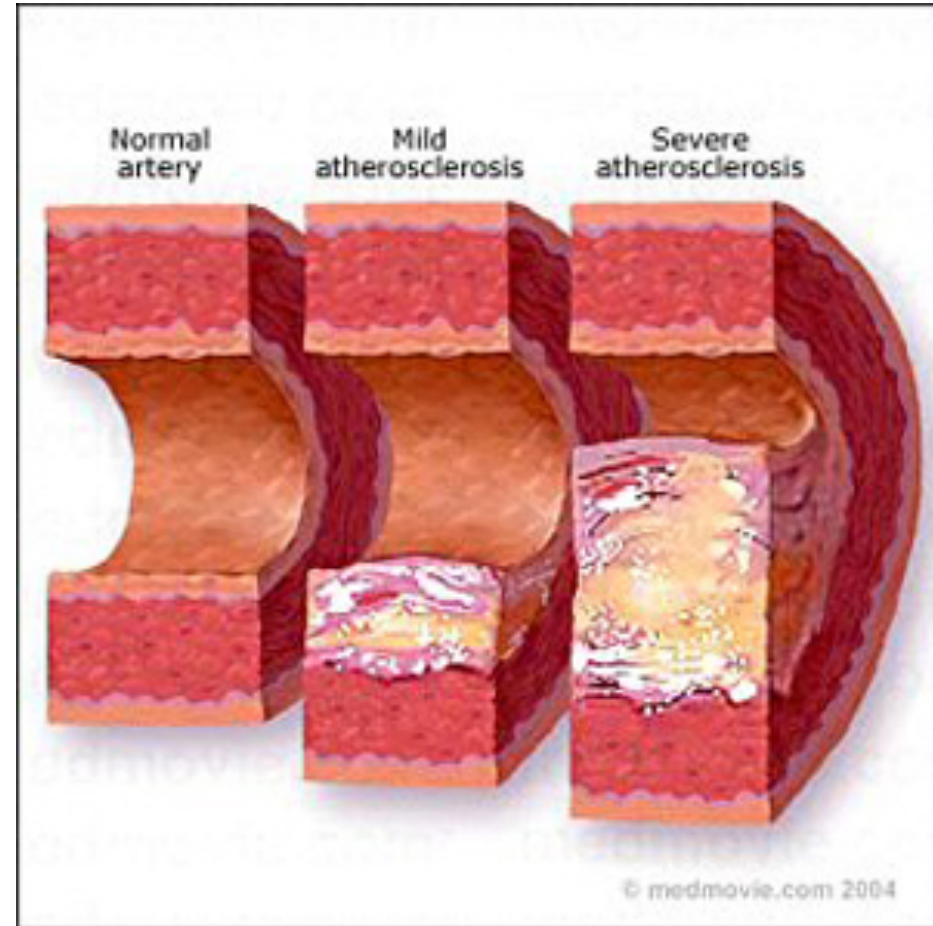
- Απομάκρυνση του αιτιολογικού παράγοντα.
- Η χορήγηση κορτικοειδών μπορεί να επιταχύνει την επάνοδο της νεφρικής λειτουργίας αλλά πιθανόν να έχει μικρή ή καμία επίδραση στην μακρόχρονη έκβαση της.

Ενδονεφρικά αίτια ΟΝΒ - Αγγειακή Νεφροπάθεια

- Αθηροεμβολική νόσος
- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
- Ηπατονεφρικό σύνδρομο

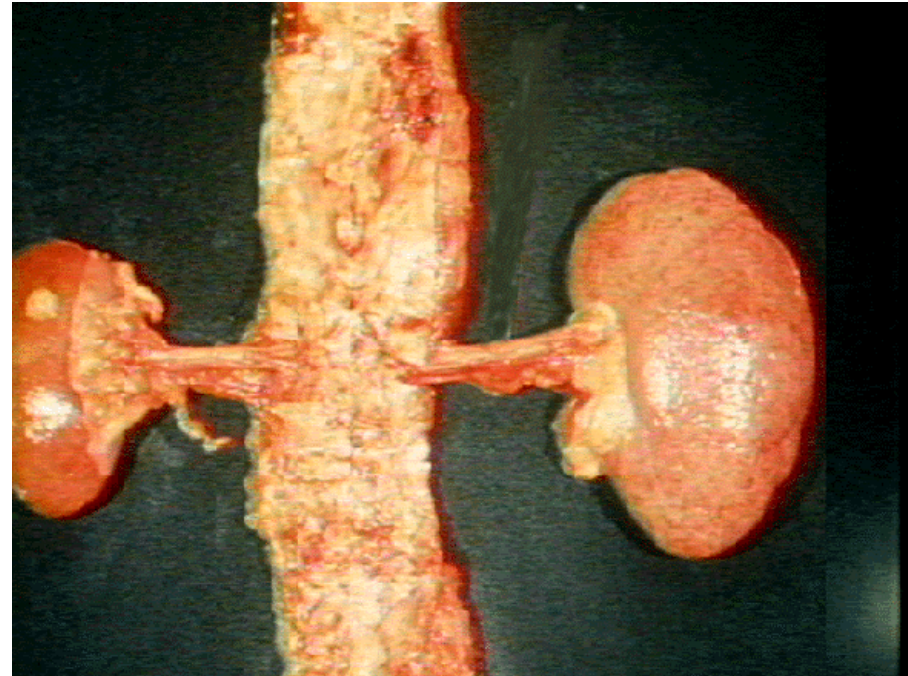
Αθηροεμβολική νόσος

- 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.



Livedo Reticularis σε αθηροεμβολική νόσο

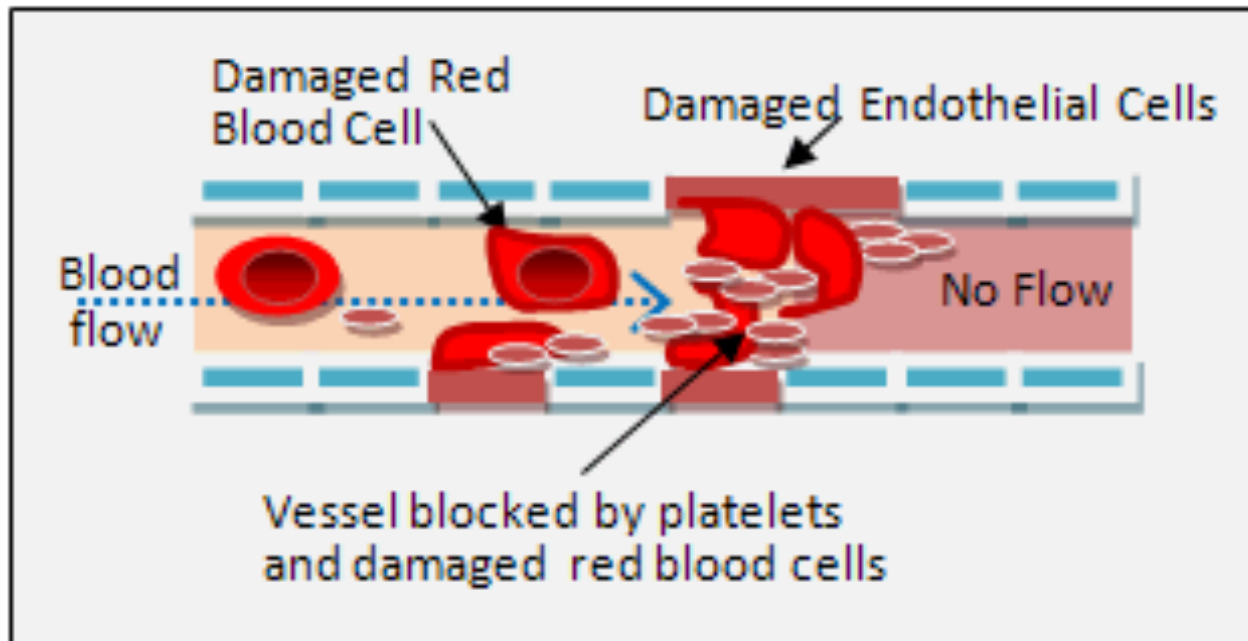
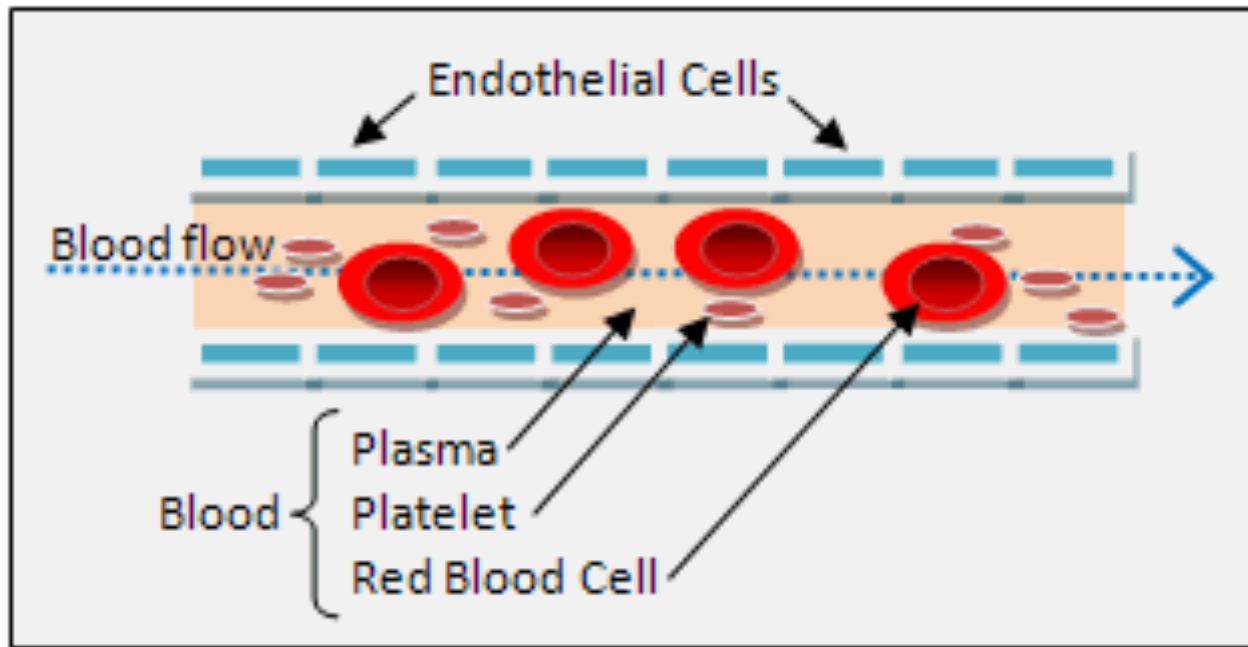


Αθηροεμβολική νόσος

- Η νεφρική νόσος με κύματα εμβολικών επεισοδίων που προκαλούν σταδιακή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.
- Πρόοδος σε τελικό στάδιο νεφρικής νόσου σε διάστημα πολλών μηνών.
- Συμπτωματική θεραπεία.
- Αποφυγή αντιπηκτικής αγωγής γιατί επιδεινώνει τα εμβολικά φαινόμενα.

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

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Αίτια

- Ιδιοπαθής
- Φάρμακα
- Αυτοάνοσα νοσήματα (2-3% ασθενών με ΣΕΛ)
- Κύηση
- Κακοήθειες
- Τοξίνη shiga (E.Coli 0157:H7)
- HIV λοίμωξη
- Μεταμόσχευση μυελού οστών
- Ενζυμική ανεπάρκεια

Φάρμακα

- Κινίνη
- Τικλοπιδίνη
- Κλοπιδογρέλη
- Κυκλοσπορίνη
- Tacrolimus
- Μιτομυσίνη
- Cisplatin

Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες

Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

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

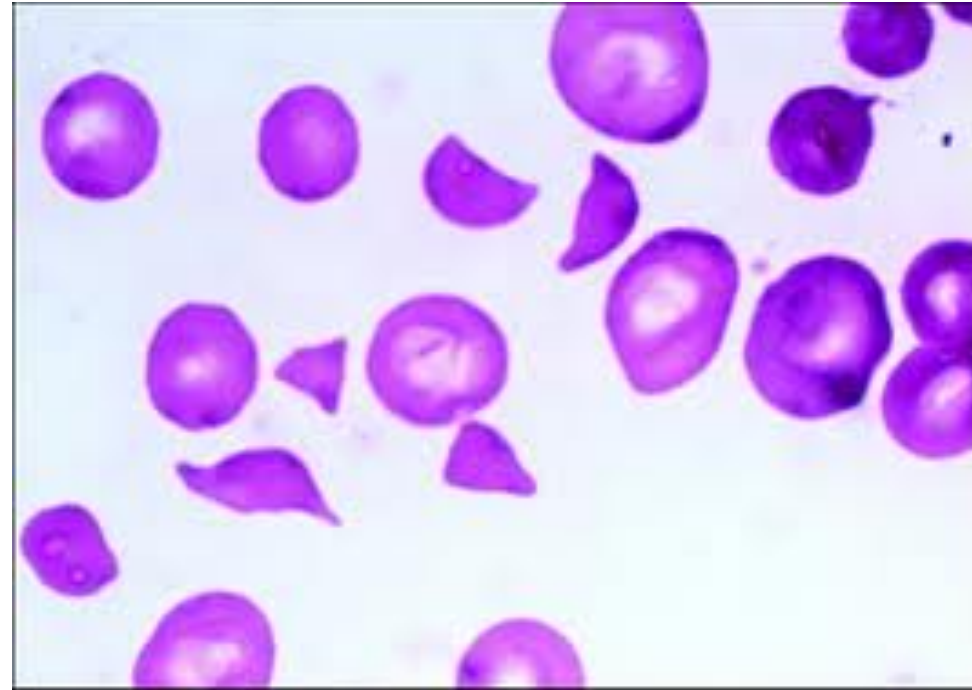
Ουραιμικό Αιμολυτικό Σύνδρομο

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

Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες

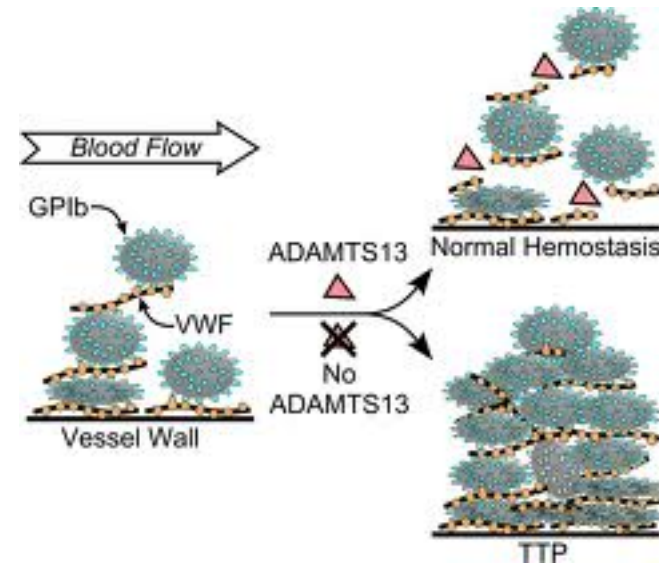
Εργαστηριακά ευρήματα:

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



Μεταλλοπρωτεάση 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

Ηπατονεφρικό σύνδρομο

- Η νεφρική βλάβη είναι συχνή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- Ο ακριβής αιτιολογικός μηχανισμός είναι άγνωστος.
- Ο νεφρός είναι φυσιολογικός αλλά συμπεριφέρεται ως επί προνεφρικής ΟΝΒ.
- Πάντα ολιγουρία.
- Μικροσκοπική ανάλυση ούρων φυσιολογική.

ΚΙΡΡΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ



Κολποειδική πυλαία υπέρταση



ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΗ παραγωγή NO



ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΗ αρτηριακή ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΟΛΗ



ΜΕΙΩΣΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ



ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΤΑΣΕΟΨΠΟΔΟΧΕΩΝ



ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΗ

(↑ αγγειοσυσπαστικών, ↓ αγγειοδιασταλτικών ουσιών)



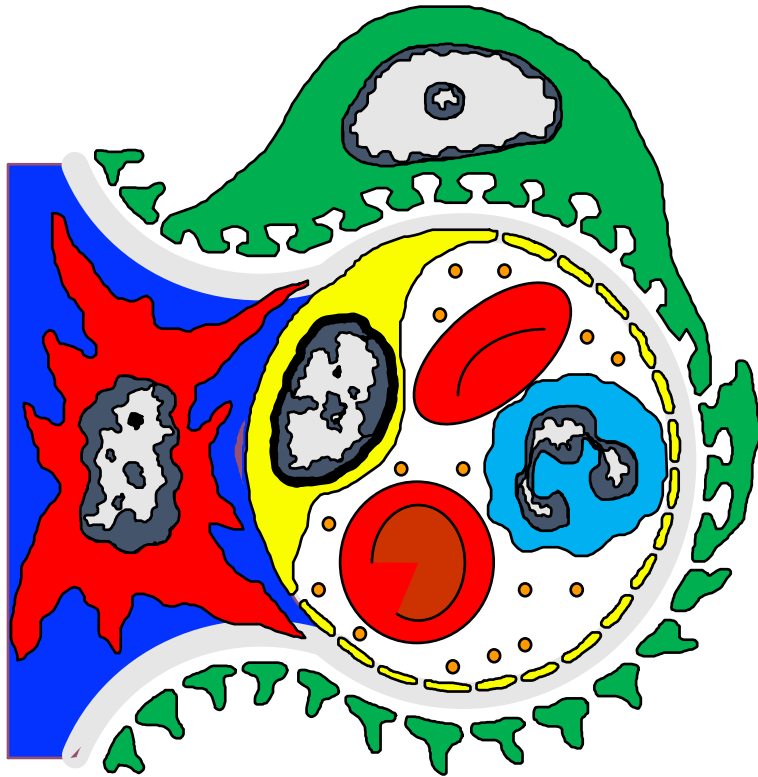
ΗΠΑΤΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Παθογένεια
ηπατονεφρικού
συνδρόμου

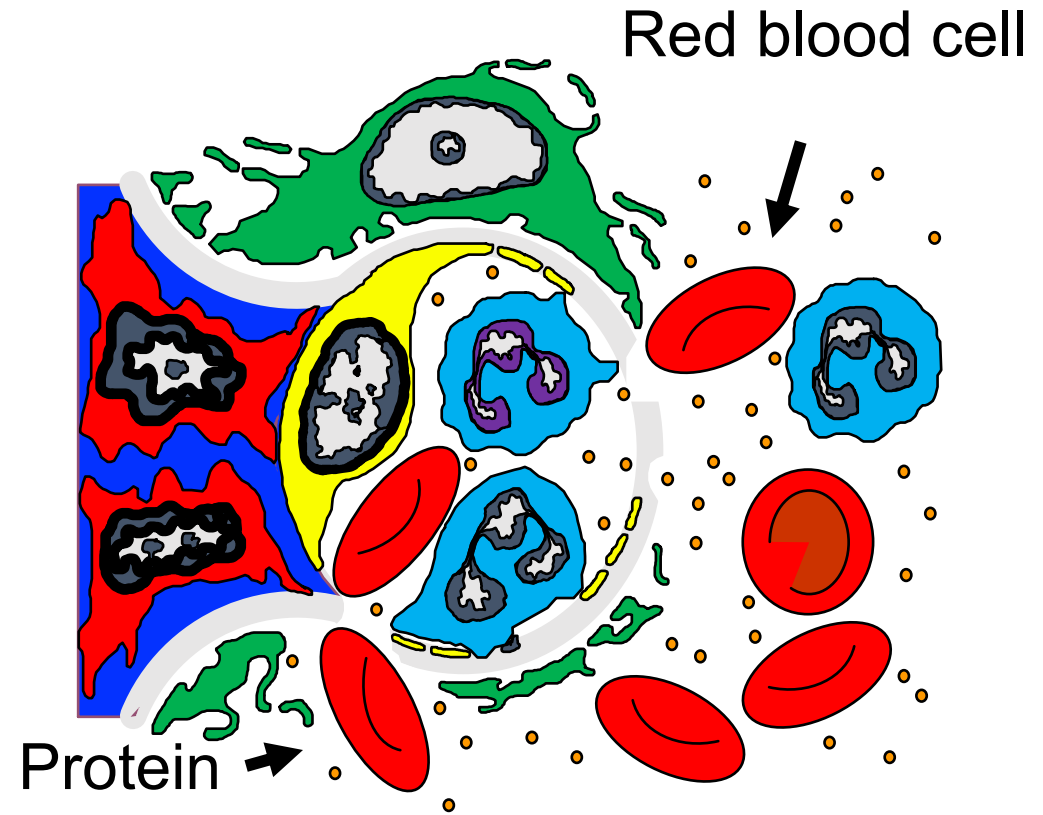
ONB

Οξεία και Ταχέως Εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα

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 πρωτεινουρία
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- **Οξεία σπειραματονεφρίτιδα**
- **Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα**
- Χρόνια σπειραματονεφρίτιδα

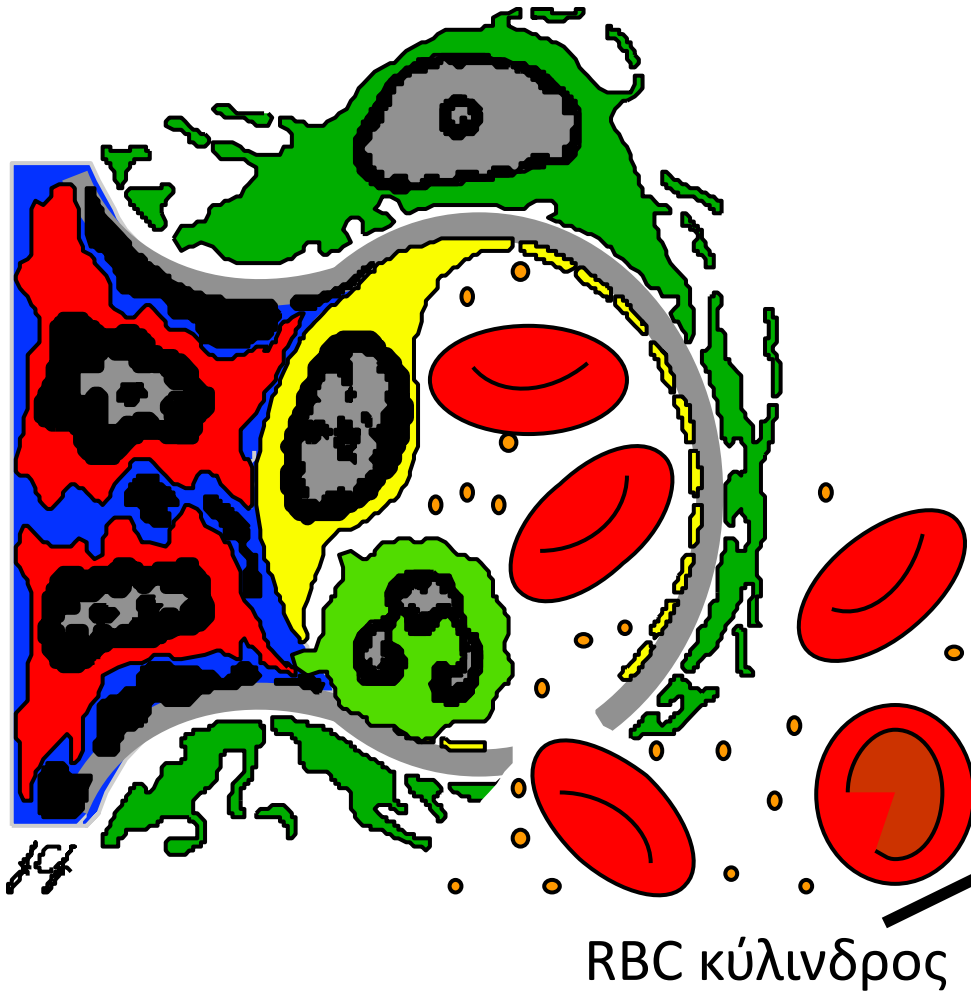
Οξεία Σπειραματονεφρίτιδα

Αιματουρία

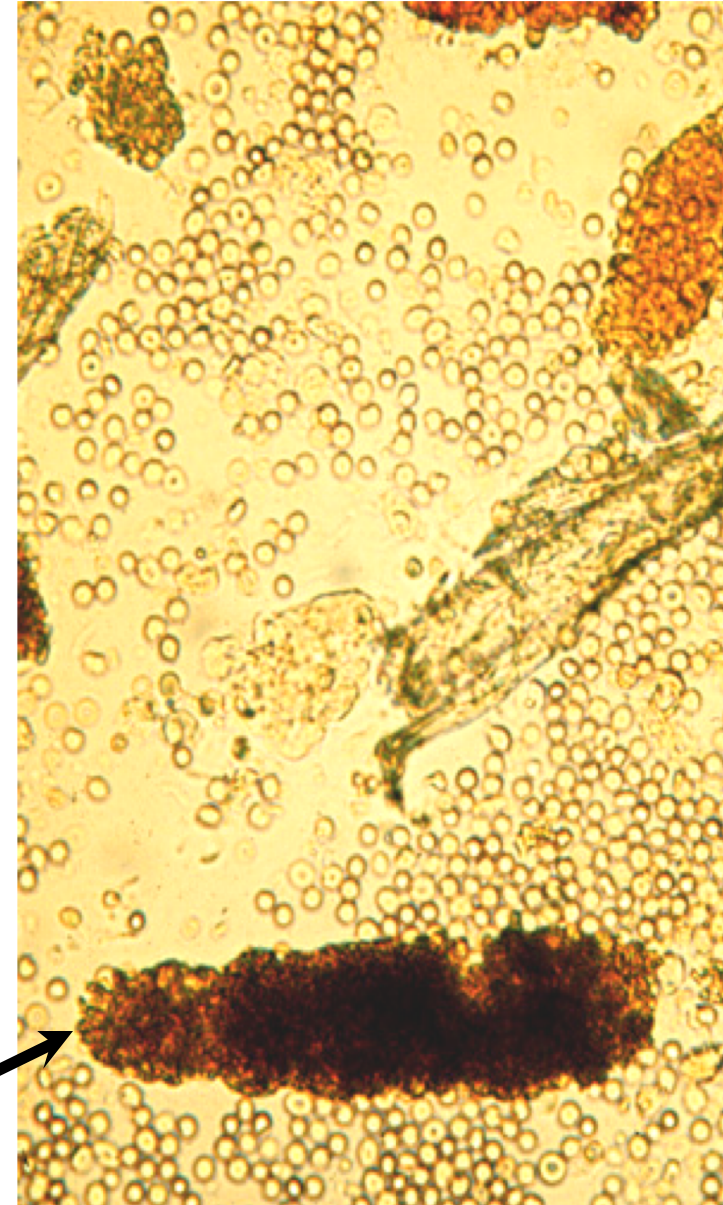
Πρωτεϊνουρία

Υπέρταση

↓ Νεφρικής λειτουργίας



Σπειραματική αιματουρία



ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ versus ΝΕΦΡΙΤΙΔΙΚΟ

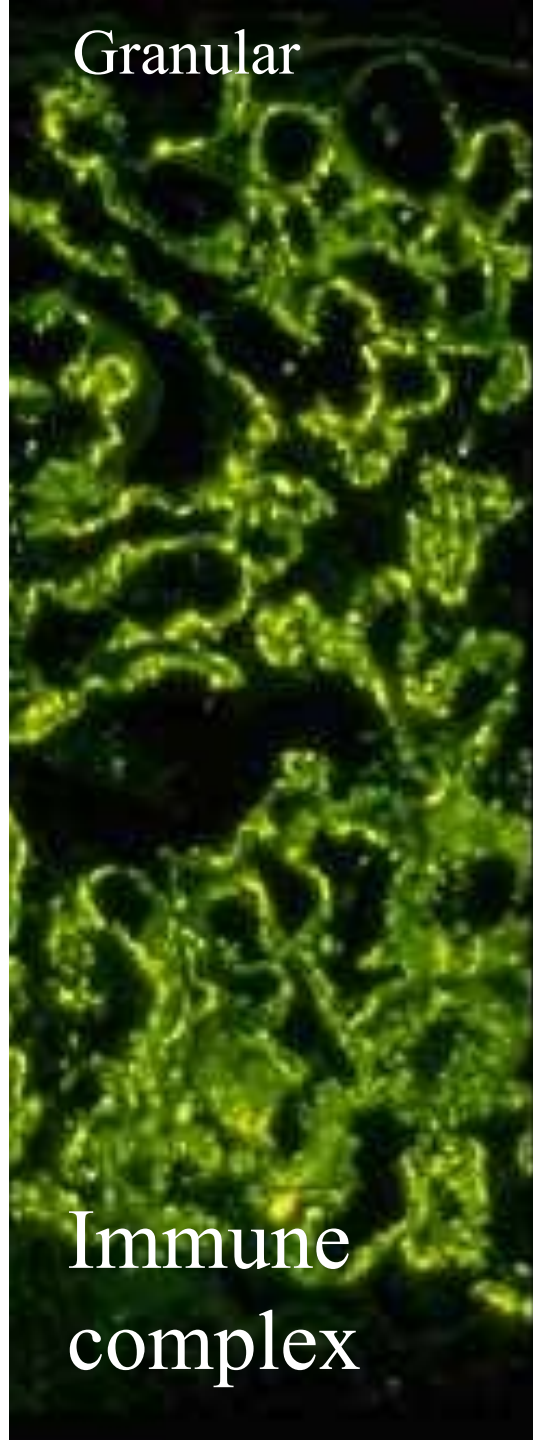
ΣΥΝΔΡΟΜΟ

	Νεφρωσικό	Νεφριτιδικό
Πρωτεϊνουρία	++ to +++	+ to ++
Οίδημα	+ to +++	o to ++
Υποαλβουμιναιμία	+ to +++	o to +
Αιματουρία	o to ++	++ to +++
Αζωθαιμία	o to ++	o to +++
Υπέρταση	o to +	o to +++

**Νόσος λεπτής
βασικής
μεμβράνης**

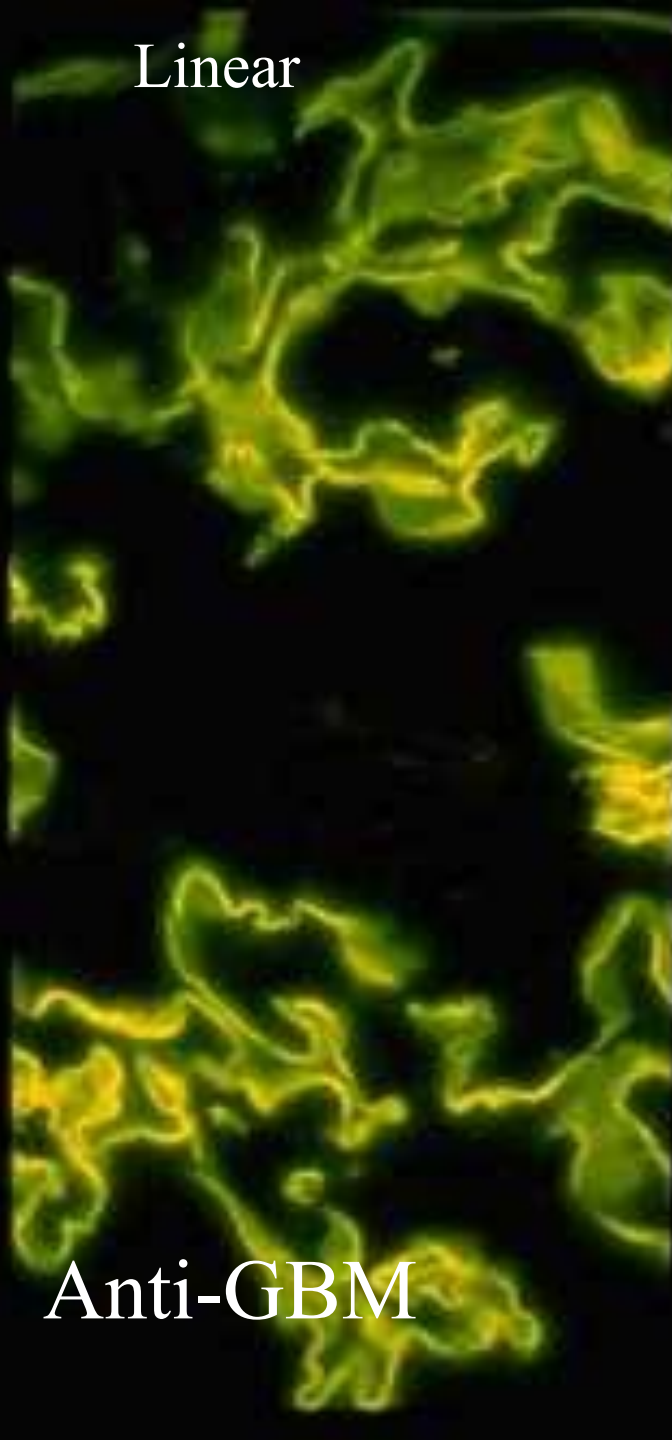


Granular



Immune
complex

Linear



Anti-GBM

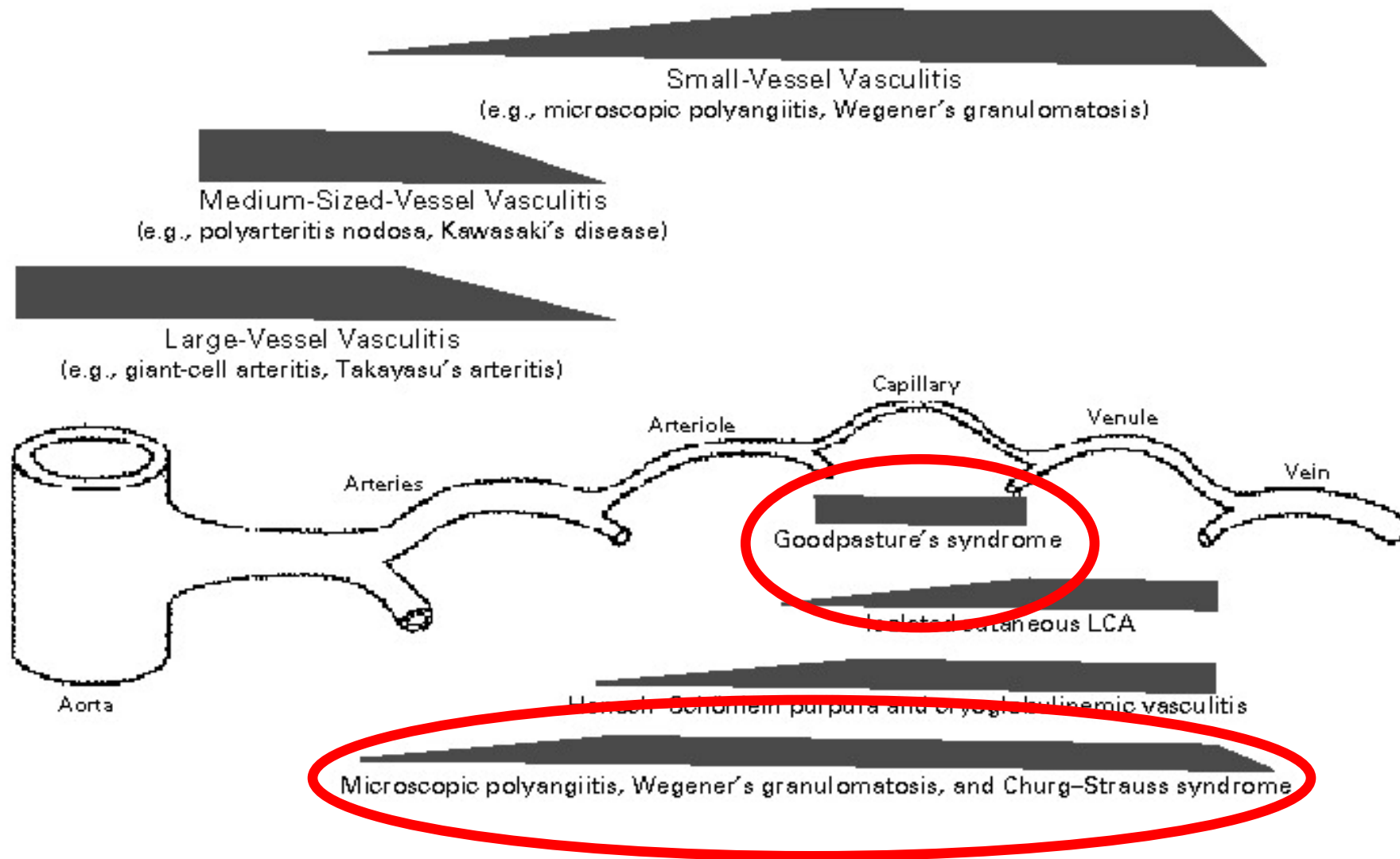
Pauci immune



ANCA

JC.Jennette

Vasculitis



Σπειραματονεφρίτιδα (νεκρώσεις & μηνοειδείς σχηματισμοί)

Ένδεια σπειραματικών
ανοσοεναποθέσεων
στον ανοσοφθορισμό (IFF)
(συνήθως με κυκλοφορούντα ANCA)

Χωρίς
συστηματική
αγγειίτιδα

**Ανοσοπενική
ΣΝ**

Αγγειίτιδα χωρίς
άσθμα ή
κοκκίωμα

**Μικροσκοπική
πολυαγγειίτιδα**

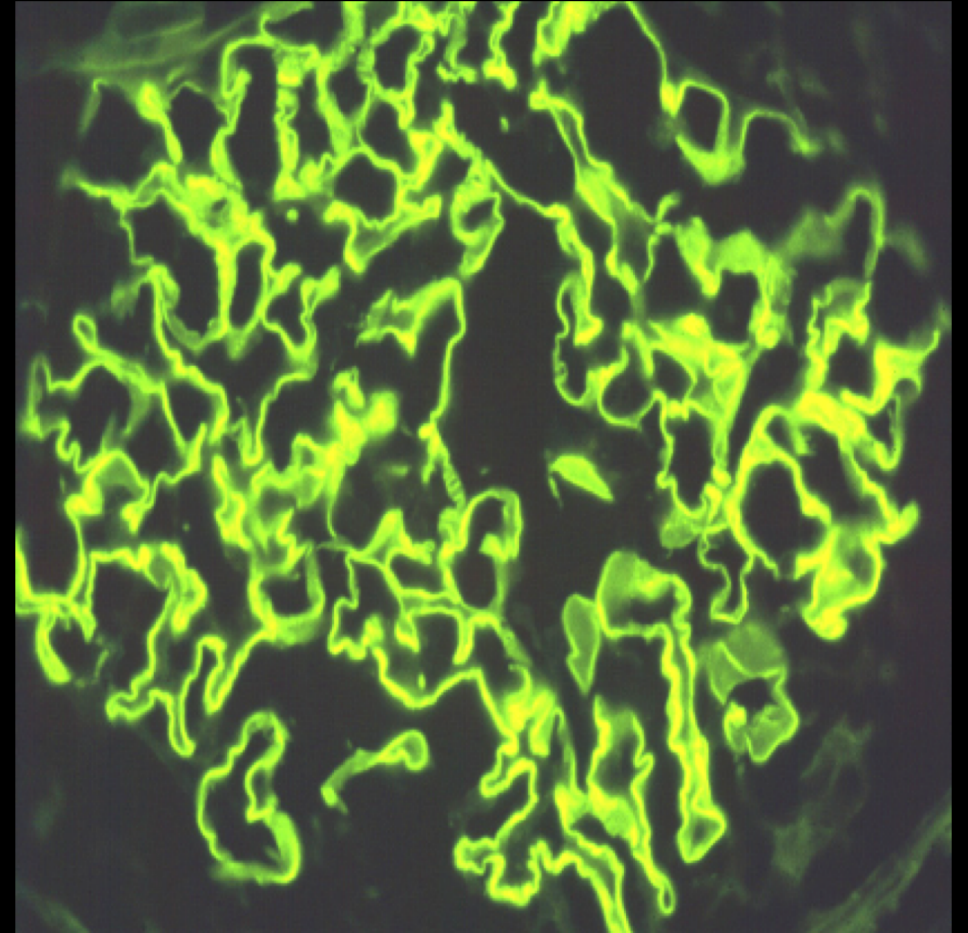
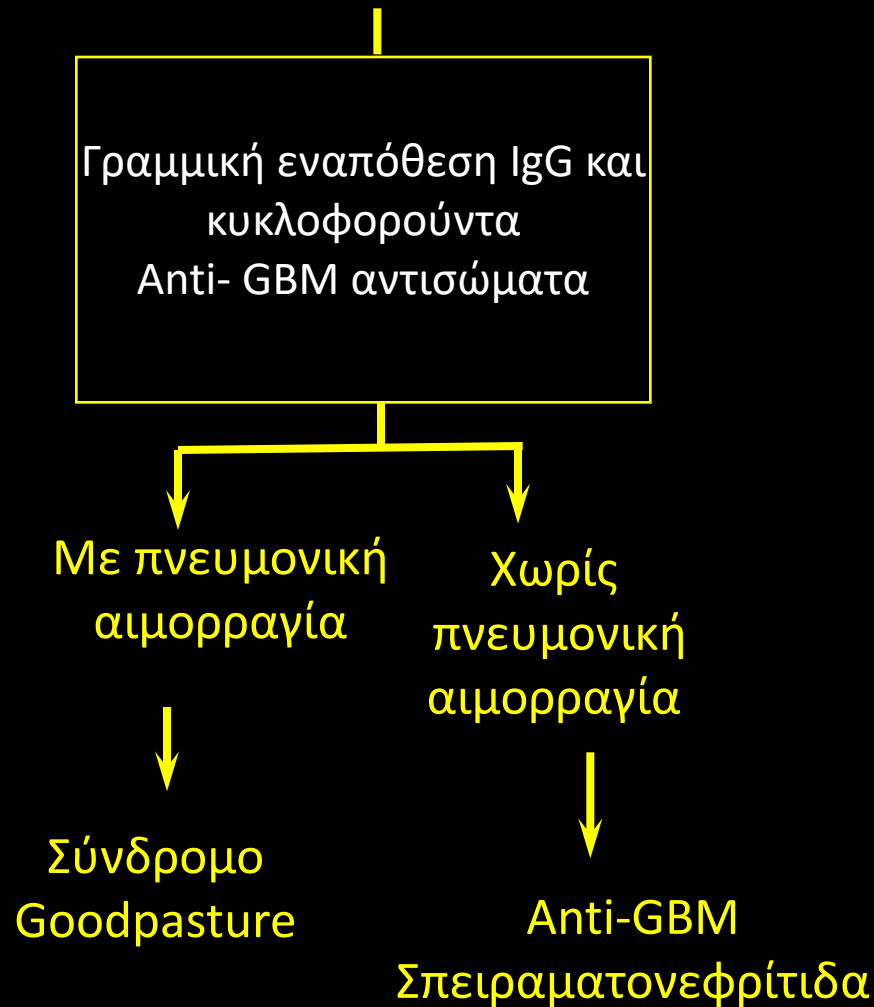
Κοκκίωμα χωρίς
άσθμα

**Κοκκιωμάτωση
με πολυαγγειίτιδα**

Ηωσινοφιλία
Ασθμα
Κοκκίωμα

**Αλλεργική
κοκκιωμάτωση
πολυαγγειίτιδα**

Anti-GBM Σπειραματονεφρίτιδα: κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι του NC1 τμήματος 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 ± **πλασμαφαίρεση**

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

Μετανεφρική ΟΝΒ

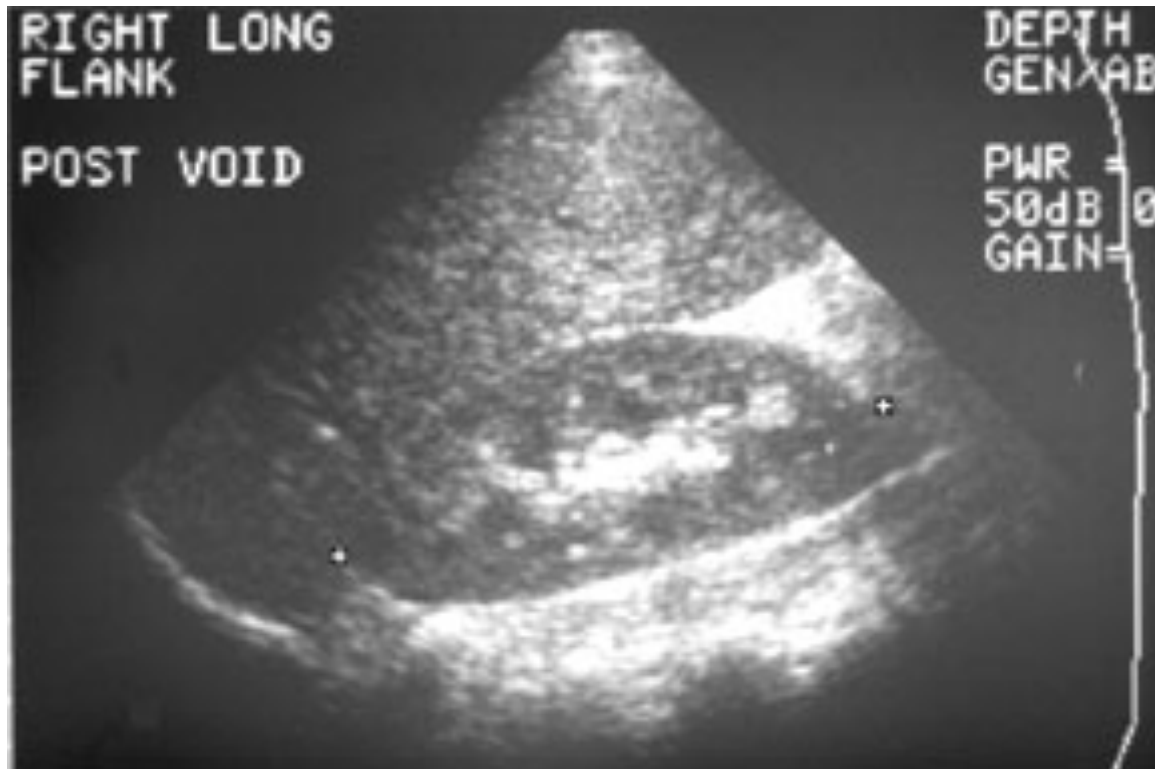
- Απόφραξη του ουροποιητικού σωλήνα.
- 5% των περιπτώσεων ΟΝΒ.
- Πιο συχνή σε ηλικιωμένους άνδρες με καλοήγη υπερτροφία προστάτη.

- Άλλα αίτια
 - Καρκίνος προστάτη
 - Κακοήθεια που συμπιέζει τους ουρητήρες
 - Νευρογενής ουροδόχος κύστη
 - Νεφρολιθίαση
 - Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση

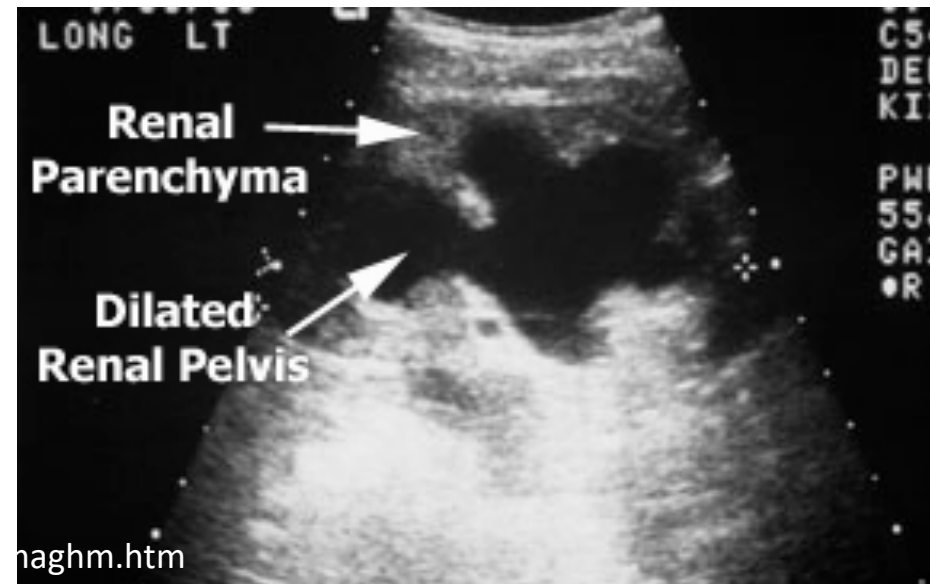
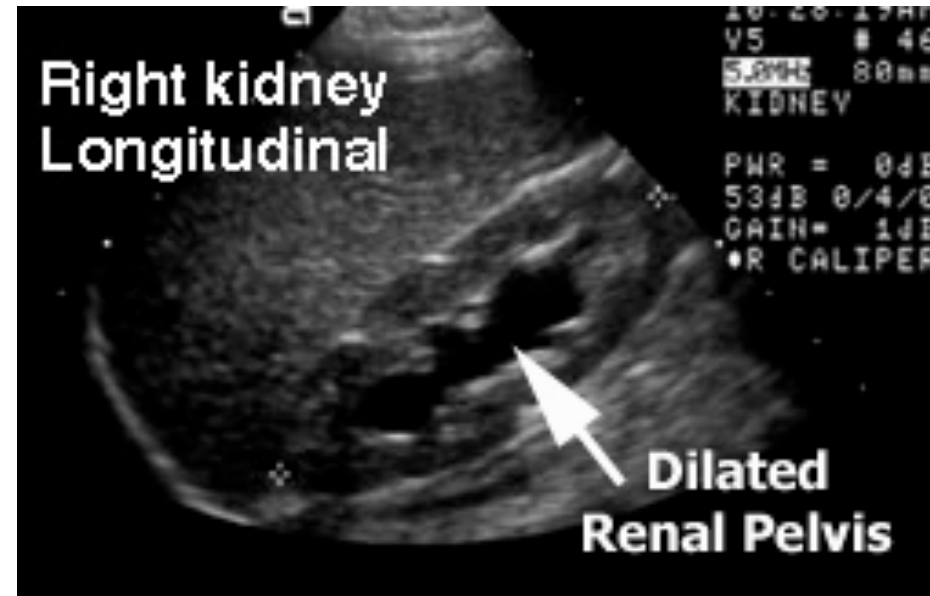
Μετανεφρική ΟΝΒ: Παθογένεση και κλινική εικόνα

- Η απόφραξη οδηγεί σε ↑ ενδαυλική πίεση.
- Επίδραση διαμεσολαβητών φλεγμονής.
- Συχνά, αλλά όχι πάντα ολιγοανουρική.
- Δύσκολη η διάγνωση από την αντικειμενική εξέταση και τα εργαστηριακά ευρήματα.
- Ο καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης μπορεί άμεσα να αποκλείσει την απόφραξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος.
- Υπερηχογράφημα ουροποιητικού συστήματος: Μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα στην διάγνωση υδρονέφρωσης.
- Ιζημα ούρων: χωρίς καθόλου ευρήματα ή με στοιχεία λοίμωξης.

Φυσιολογικό υπερηχογράφημα νεφρού



Νεφρός με υδρονέφρωση



Μετανεφρική ΟΝΒ:Θεραπεία και πρόγνωση

- **Λύση της απόφραξης!**
- **Απόφραξη + Λοίμωξη ουροποιητικού=Επείγουσα κατάσταση**
- **Μετά την αποκατάσταση της απόφραξης ακολουθεί πολυουρική φάση.**

Οφείλεται:

1. Στην αποκατάσταση της κάθαρσης του NaCl, H₂O και άλλων ωσμωτικά δραστικών ουσιών.
2. Στην παροδική δυσλειτουργία του άπω νεφρώνα που οδηγεί σε αδυναμία συμπύκνωσης των ούρων, ρύθμισης του K, του Mg, και του Na.

- **Απόφραξη μικρής διάρκειας (< 1 βδομάδα), οδηγεί σε πλήρη αποκατάσταση.**
- Πλήρης απόφραξη που διαρκεί μεγάλο χρονικό διάστημα σχετίζεται με ↓ πιθανότητες πλήρους αποκατάστασης και μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη.

Διερεύνηση του ασθενούς με ΟΝΒ

Ιστορικό

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

Αντικειμενική εξέταση

- Σημεία υπογκαιμίας
(ΑΠ, σφύξεις, ορθοστατική δοκιμασία, οίδημα, σπαργή δέρματος, 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 ΟΝΒ

- CRK επί υποψίας ραβδομυόλυσης
- SΠΕP/ΥΠΕP 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**

Ενδείξεις βιοψίας νεφρού στην ΟΝΒ

- Μη εμφανής αιτία της ΟΝΒ (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

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.

Ευχαριστώ