

II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

1. Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια και Νεφρωσικό Σύνδρομο σε ηλικιωμένο ασθενή με Νόσο Ελαχίστων Αλλοιώσεων : παρουσίαση περιστατικού και σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Ε. Χελιώτη¹, Ε. Χρυσανθοπούλου¹, Λ. Νακοπούλου², Φ. Στασινή¹, Α. Κόκκαλης¹, Γ. Παπαδάκης¹

¹Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Π.Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»

²Παθολοοανατομικό Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η Νόσος Ελαχίστων Αλλοιώσεων (NEA) είναι μία νεφρική παθολογοανατομική βλάβη που συχνά συνοδεύεται από νεφρωσικό σύνδρομο. Τρεις παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία αυτού του συνδρόμου: νεφροσάρκα (οίδημα νεφρού), παρουσία οξείας σωληναριακής νέκρωσης και μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης.

Περιγραφή περιστατικού: Ασθενής με νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων προσήλθε με δύσπνοια, οίδημα κάτω άκρων και αύξηση σωματικού βάρους κατά 10 κιλά τον τελευταίο μήνα. Η νεφρική λειτουργία δεν βελτιώθηκε παρά την απομάκρυνση της περίσσειας ύδατος μέσω αιμοκάθαρσης. Η νεφρική βιοψία ανέδειξε μέτρια αρτηριοσκληρυνση και σημεία σωληναριακής βλάβης χωρίς σημαντικό διάμεσο οίδημα. Χορηγήθηκαν κορτικοστεροειδή με ανάκαμψη της νεφρικής λειτουργίας και αποδρομή της λευκωματουρίας.

Συμπέρασμα : Στην περίπτωση του ασθενούς μας η υπόθεση του νεφρικού οιδήματος δεν επιβεβαιώνεται ενώ δεν μπορεί να αποκλειστεί η παρουσία της οξείας σωληναριακής νέκρωσης και η θεωρία του μειωμένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Λέξεις ευρετηρίου : Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, Αιμοκάθαρση, Διάμεσο οίδημα, Νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων, Νεφρωσικό σύνδρομο, Υπόθεση νεφρικού οιδήματος, Διαδερμική βιοψία νεφρού, Σωληναριακή βλάβη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων (NEA) ή μηδενική νόσος (Nil disease) αντιπροσωπεύει μια παθολογοανατομική βλάβη του νεφρού. Θεωρείται η πιο συχνή αιτία νεφρωσικού συνδρόμου (ΝΣ) σε παιδιά ηλικίας μέχρι 10 ετών σε ποσοστό 90%, ενώ σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας αντιπροσωπεύει το 50% και το 10-15% στους ενήλικες ασθενείς (1-3). Η νόσος εμφανίζεται συχνότερα στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια μέχρι την ηλικία των 10 ετών. Η συγκέντρωση της κρεατινίνης στον ορό συνήθως είναι φυσιολογική ενώ στους ενήλικες συχνά είναι ελάχιστα αυξημένη. Ένα ποσοστό των ενήλικων ασθενών ενδέχεται να εμφανίσει οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ). Συνήθως πρόκειται για ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, με υψηλή συστολική αρτηριακή πίεση, σοβαρή λευκωματουρία και ευρήματα αρτηριοσκληρυνσης στη νεφρική βιοψία.

Η θεραπεία της NEA στους ενήλικες αποτελεί πρόκληση καθώς δεν υπάρχουν καθορισμένα θεραπευτικά σχήματα, η παθογένεια της νόσου παραμένει άγνωστη και τα θεραπευτικά πρωτόκολλα χαρακτηρίζονται από μεγάλη ετερογένεια (2).

Το οίδημα του διαμέσου νεφρικού ιστού θεωρήθηκε αιτία σωληναριακής και αγγειακής απόφραξης με αποτέλεσμα την μείωση της σπειραματικής διήθησης. Αυτή η θεωρία στηρίχθηκε σε πλήθος περιστατικών όπου η απομάκρυνση της περίσσειας εξωκυττάριου υγρού (οίδημα) οδήγησε σε αποδρομή της νόσου (4). Ο Cameron και συν. κατέγραψαν περίπτωση περιστατικού με οξεία νεφρική ανεπάρκεια που δεν ανταποκρίθηκε στην επιθετική απομάκρυνση υγρών προτείνοντας ένα εναλλακτικό παθοφυσιολογικό μοντέλο αναφορικά με την μειωμένη σπειραματική διήθηση που παρατηρείται σε περι-

πτώσεις με νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων (5). Η έλλειψη καθορισμένης θεραπείας βασισμένης στην παθοφυσιολογία της νόσου ενισχύει την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση των παραμέτρων που συμμετέχουν στην εμφάνισή της.

Παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς με NEA και οξεία νεφρική ανεπάρκεια ανθεκτική στην απομάκρυνση περίσσειας ύδατος, ενισχύοντας την υπόθεση του Cameron και συν (5).

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής 69 ετών με ατομικό αναμνηστικό διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας προσήλθε με δύσπνοια, οίδημα κάτω άκρων και αύξηση σωματικού βάρους κατά 10 κιλά τον τελευταίο μήνα. Αναφέρεται μειωμένη συχνότητα και ποσότητα ούρων από εβδομάδος. Η φαρμακευτική αγωγή για την διατακτική μυοκαρδιοπάθεια περιελάμβανε καρβεδιλόλη, ραμιπρίλη, σπειρονολακτόνη και φουροσεμίδα.

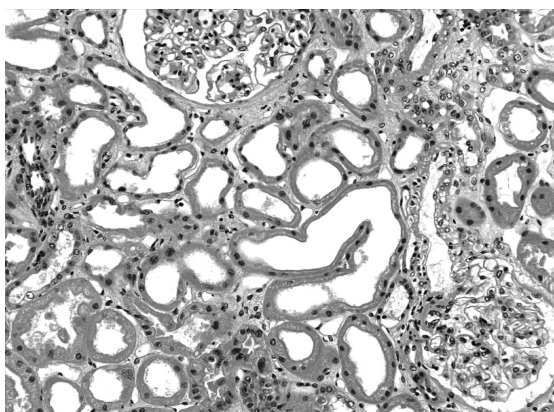
Δεν προηγήθηκαν βήχας, αρθραλγίες, μυαλγίες, πυρετός, δερματικό εξάνθημα, αιμόπτυση, αιματοουρία, δυσουρικά ενοχλήματα ή λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων.

Ο εργαστηριακός έλεγχος εισαγωγής ανέδειξε : σοβαρή μεταβολική οξέωση με pH 7.23 και [HCO₃⁻] 16mmol/l, ουρία 352 mg/dl, Cr 7.5 mg/dl, Na 127 mEq/l, K 5.2 mEq/l, Ca 7.9 mg/dl, Λευκώματα 4.9 gr/dl, albumin 2.9 gr/dl, Χοληστερόλη 287mg/dl, Τριγλυκερίδια 254mg/dl, Hb 10.5 gr/dl, WBC 6700cu/mm (gran 65%, lymph 20%, eos 3,5%, mon 6%). Σε ανάλυση δείγματος ούρων ανευρέθησαν: EB 1020, PH 6.5, 4+ λεύκωμα, 3+ Hb, 2-3 πυοσφαίρια και 25-30 ερυθρά κ.ο.π. Η 24ωρη συλλογή ούρων ανέδειξε 15gr λεύκωμα και η υπολογιζόμενη κάθαρση κρεατινίνης (ClCr) ~12 ml/min. Ο πλήρης ορολογικός έλεγχος (RF, ANA, ANCA, antiGBM, C3, C4,

HIV, HBV, HCV, κρυοσφαιρίνες) ήταν αρνητικός. Στον υπερηχογραφικό έλεγχο οι νεφροί απεικονίστηκαν φυσιολογικοί ως προς το μέγεθος και την ηχογένεια, χωρίς στοιχεία απόφραξης.

Την 7η ημέρα νοσηλείας του ο ασθενής υπεβλήθη σε διαδερμική βιοψία νεφρού η οποία περιελάμβανε 33 σπειράματα ανά τομή, 4 εκ των οποίων είχαν πλήρως σκληρυνθεί. Τα υπόλοιπα στο απλό μικροσκόπιο παρουσίαζαν ελαφρού βαθμού αύξηση της μεσαγγείου ουσίας. Στο διάμεσο υπόστρωμα υπήρχαν μέτριου βαθμού κυρίως διάχυτο ίνωση και διήθηση από λίγα φλεγμονώδη μονοκύτταρα. Τα ουροφόρα σωληνάρια εμφάνιζαν αλλοιώσεις οξείας προσβολής στα επιθηλιακά κύτταρα αρκετών σωληναρίων και λίγα άλατα ασβεστίου στον αυλό. Οι αρτηρίες μικρού, μεσαίου και μεγάλου μεγέθους παρουσίαζαν πάχυνση του έσω χιτώνα και πολλαπλασιασμό του έσω πετάλου σε μερικές από αυτές. Ο ανοσοφθορισμός ήταν αρνητικός στα τρία σπειράματα για τις σφαιρίνες IgE, IgM, IgA, C3, C1q και ελαφρές αλυσίδες κ και λ (εικόνα 1).

Παρά τη χορήγηση υψηλών δόσεων φουροσεμίδης, η κλινικοεργαστηριακή εικόνα του ασθενούς παρέμεινε αμετάβλητη και παραμένοντας ανουρικός αντιμετωπίστηκε με συνεδρίες αιμοκάθαρσης. Παράλληλα λόγω λευκωματουρία νεφρωσικού εύρους έγινε έναρξη αγωγής με πρεδνιζόνη σε δόση 2mg/kg/day. Ο ασθενής υπεβλήθη συνολικά σε 10 συνεδρίες αιμοκάθαρσης ενώ χρειάστηκε να απομακρυνθούν 15 λίτρα περίσσειας ύδατος. Παρατηρήθηκε σταδιακή βελτίωση τόσο της νεφρικής λειτουργίας όσο και της λευκωματουρίας. 30 ημέρες μετά την εισαγωγή του η τιμή κρεατινίνης είχε μειωθεί



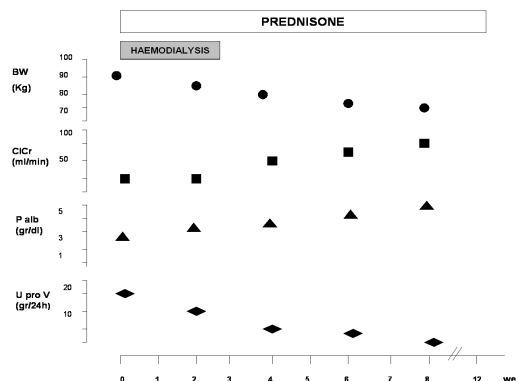
Εικόνα 1. Διαδερμική βιοψία νεφρού: Στο οπτικό μικροσκόπιο παρουσία διατεταμένων σπειραμάτων σε μεγέθυνση 100x, και αλλοιώσεις οξείας σωληναριακής νέκρωσης.

οίδημα. Ο Cameron και οι συνεργάτες (5) του ανέφεραν περίπτωση ασθενούς με NEA, σοβαρή λευκωματουρία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια χωρίς ευρήματα όμως διάμεσου νεφρικού οιδήματος, διάμεσου διηθήματος ή οξείας σωληναριακής νέκρωσης στον οποίο δεν βελτιώθηκε η νεφρική ανεπάρκεια παρά την δραστική απομάκρυνση περίσσειας ύδατος. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν πως η θεωρία του διάμεσου νεφρικού οιδήματος δεν αρκεί για να συμπεριλάβει όλους τους ασθενείς με NEA και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Θεωρούν ότι τα ποδο-

στο 1.5 mg/dl και η λευκωματουρία στα 3.6 gr/24h. Δύο εβδομάδες μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο η τιμή κρεατινίνης είχε μειωθεί σε 1.3 mg/dl και η λευκωματουρία σε 2 gr/24h ενώ ένα μήνα αργότερα σημειώθηκε περαιτέρω βελτίωση με τιμές 1.1mg/dl και 0.5gr/24h αντίστοιχα και η C1Cr υπολογίσθηκε στα 90 ml/min περίπου. Η εικόνα 2 παρουσιάζει τις μεταβολές των κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων κατά την διάρκεια όλης της θεραπευτικής περιόδου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Διαφορετικοί παθογενετικοί μηχανισμοί φαίνεται να εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου ελαχίστων αλλοιώσεων της οποίας η παθογένεια ωστόσο παραμένει αδιευκρίνιστη. Έχει προταθεί η εμπλοκή τριών μηχανισμών στη μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης: η σοβαρή μείωση της σπειραματικής διαπερατότητας (5), η παρουσία οξείας σωληναριακής νέκρωσης και η αυξημένη ενδονεφρική πίεση οφειλόμενη σε διάμεσο οίδημα (4). Η τελευταία υπόθεση αφορά ασθενείς με νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων και οξεία νεφρική ανεπάρκεια, και βασίζεται στην παρατήρηση ότι η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζει κλινικοεργαστηριακή βελτίωση μετά την απομάκρυνση της περίσσειας ύδατος. Σύμφωνα με αυτήν τη θεωρία η συγκέντρωση υγρού πλούσιο σε λεύκωμα στο διάμεσο χώρο μπορεί να προκληθεί αν στην μεσαγγειακή πλευρά του σπειραματικού τριχοειδούς υπερδιηθείται υγρό υψηλής περιεκτικότητας σε λεύκωμα προκαλώντας σημαντικό διάμεσο οίδημα. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με NEA και οξεία νεφρική ανεπάρκεια δεν εμφανίζονται πάντα



Εικόνα 2. Συνοπτική κλινική πορεία BW = Σωματικό Βάρος; UproV = Λεύκωμα ούρων 24h; C1Cr = Κάθαρση Κρεατινίνης; Palb = Αλβουμίνη πλάσματος.

κύτταρα ίσως έχουν ρυθμιστικό ρόλο στον καθορισμό των πιέσεων στο σπείραμα, στη διάταση του διηθητικού τοιχώματος, στη διαστολή της βασικής μεμβράνης του σπειράματος και κατά συνέπεια και στην υπερδιήθηση (6). Μειωμένη υπερδιήθηση προκαλείται και από διαταραχή του εκλεκτικού διηθητικού φραγμού οφειλόμενη σε απώλεια του ηλεκτρικού φορτίου της βασικής μεμβράνης και ενδέχεται αυτός ο μηχανισμός να αποτελεί τη βάση της παθοφυσιολογίας της NEA με οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Ο Rusillo και οι συνεργάτες (7) του ανέφεραν μία άλλη περίπτωση ασθενούς με σπειραματοσκλήρυνση ο οποίος εγκατέστησε οξεία νεφρική ανεπάρκεια, χωρίς μεταβολή της νεφρικής του λειτουργίας παρά την απομάκρυνση του οιδήματος. Η νεφρική βιοψία δεν είχε ευρήματα υπέρ σωληναριακής βλάβης, απόφραξης ή διάμεσου οιδήματος. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η νεφρική ανεπάρκεια ήταν αποτέλεσμα της διαταραγμένης σπειραματικής υπερδιήθησης ενισχύοντας την υπόθεση του Cameron.

Ο Tinawí και οι συνεργάτες (8) του παρουσίασαν περίπτωση ασθενούς με νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων και οξεία σωληναριακή νέκρωση. Η βιοψία νεφρού ανέδειξε σωληναριακή νέκρωση και ήπιο διάμεσο οίδημα. Σε αυτήν την περίπτωση καμία από τις τρεις υποθέσεις δεν μπορεί να αποκλειστεί. Στην δική μας περίπτωση ασθεν-

νής με ΝΕΑ παρουσίασε οξεία νεφρική ανεπάρκεια και σοβαρή λευκωματουρία χωρίς ευρήματα διάμεσου νεφρικού οιδήματος. Η μικροσκοπική ανάλυση ανέδειξε οξεία σωληναριακή νέκρωση. Δεδομένου ότι η νεφρική λειτουργία του ασθενούς δεν ανάκαμψε παρά την απομάκρυνση περίσσειας ύδατος και στη δική μας περίπτωση ενισχύεται η υπόθεση της μειωμένης σπειραματικής διαπερατότητας του Cameron χωρίς να μπορεί να αποκλειστεί η θεωρία της μειωμένης σπειραματικής διήθησης οφειλόμενη σε οξεία σωληναριακή νέκρωση ενώ δεν επαληθεύεται η υπόθεση του νεφρικού οιδήματος. Φαίνεται ότι η ΝΕΑ με οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι μία σύνθετη νόσος με πολλές διαφορετικές παθοφυσιολογικές εκφράσεις και είναι απαραίτητη περαιτέρω έρευνα προκειμένου να ανακαλυφθούν οι ακριβείς μηχανισμοί που προκαλούν μειωμένη σπειραματική διήθηση.

ABSTRACT

Minimal Change Disease in Elderly Patient Presenting With Acute Renal Failure and Nephrotic Syndrome: Case report and short literature review

E.Chelioti¹, E. Chrisanthopoulou¹, F.Stasini¹, A. Kokkalis¹, A.Loli¹, G. Papadakis¹

¹ Department of Nephrology and Renal Unit, General Hospital of Piraeus "Tzaneio"

Abstract

Background: Minimal change disease (MCD) is a histopathological lesion of the kidneys most commonly associated with nephrotic syndrome. Three pathophysiological mechanisms have been proposed to explain this syndrome: Nephrosarca (severe oedema of the kidney), presence of acute tubular necrosis and decreased of glomerular filtration rate.

Case: We present a 69 years old patient with minimal change disease presented with dyspnoea, oedema of the lower extremities and weight gain of 10 kg the month prior to admission. Renal function did not improve despite excess fluid removal with hemodialysis. Renal biopsy did not show significant interstitial oedema but showed signs of tubular damage and mild atherosclerosis. Renal function returned with remission of proteinuria following administration of corticosteroid therapy.

Conclusion: Our case does not support the nephrosarca hypothesis but the presence of acute tubular necrosis and decreased of glomerular filtration rate theories cannot be excluded.

Keywords: Acute renal failure; Glomerular filtration rate; Hemodialysis; Interstitial oedema; Minimal change disease; Nephrotic syndrome; Nephrosarca hypotheses; Nil disease; Percutaneous renal biopsy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cameron J: Nephrotic syndrome in the elderly. *Semin Nephrol* 1996, 16:39-29.
2. Waldman M, Crew R, Valery A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, D'Agati V, Appel G: Adult minimal- change disease: Clinical characteristics, treatment, and outcomes *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, 2:445-453.
3. Zech P, Colon S, Pointet P, Deteix P, Labeuw M, Leitenne P: The nephritic syndrome in adults aged over 60. Etiology, evolution and treatment of 76 cases. *Clin Nephrol* 1982, 17:232-236.
4. Lowenstein J, Schacht R, Baldwin D: Renal failure in minimal change nephritic syndrome. *Am J Med* 1981, 70:227-233.
5. Cameron M, Peri U, Rogers T, Moe W: Minimal change disease with acute renal failure: a case against the nephrosarca hypothesis. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19:2642-2646.
6. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83: 253-307
7. Rusillo M, Utiel F, Avila I, Banasco V: Acute renal failure in a case of nephritic syndrome secondary to focal and segmental glomerulosclerosis. *Nefrologia* 2008, 28 106-107
8. Tinawí M, Salinas-Madrigal L, Domoto D: Minimal Change Disease presenting with acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 1995, 25:648-650.