

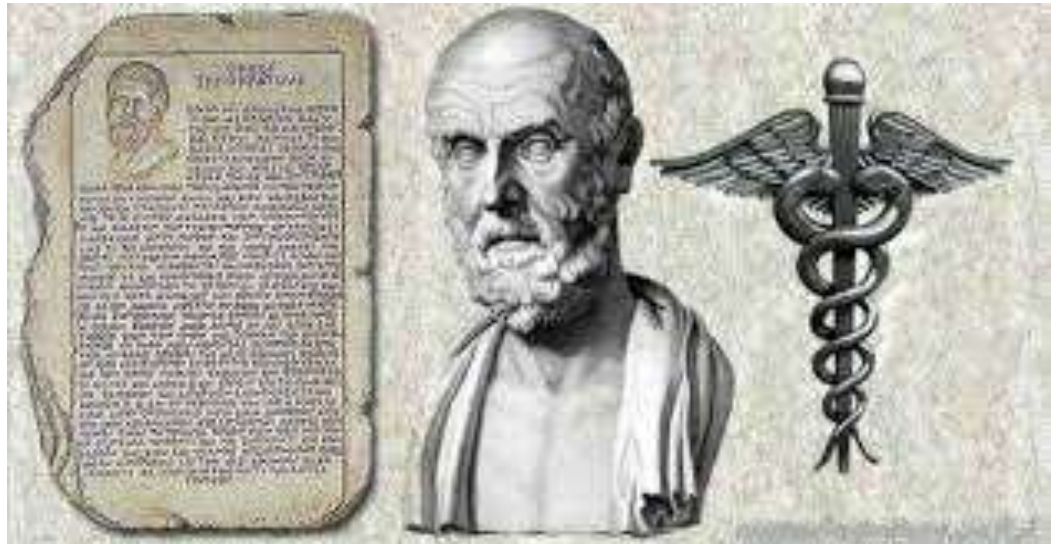
# ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Αναστάσιος Καπόγιαννης  
Συντονιστής Διευθυντής  
Παιδονεφρολογικού Τμήματος  
Νοσοκομείου Παιδων "Αγία Σοφία"

# ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ (460 –377 πχ)

**“Οκόσοισι δὲ ἐπὶ τοῖσιν οὔροισιν ἐφίστανται  
πομφόλυγες, νεφριτικὰ σημαίνουσι, καὶ μακρὴν τὴν  
ἀρρωστήην ἔσεσθαι”**

Αφορισμοί: Ζ,34



# Λευκωματουρία στα παιδιά I

- ▶ Έχει καθοριστεί σαν δείκτης νεφρικής νόσου
- ▶ Ο προβληματισμός του κλινικού παιδιάτρου είναι να ξεχωρίσει την παροδική ή άλλες μορφές καλοήθους λευκωματουρίας, από αυτήν που οφείλεται σε νεφρικό νόσημα



# Λευκωματουρία στα παιδιά II

- ▶ Θετικό Dipstick test είναι συχνό εύρημα στα παιδιά
- ▶ 5–10% σε παιδιά σχολικής ηλικίας και εφήβους  $\geq 1(+)$
- ▶ Μόνο 0,1% αυτών των παιδιών θα παρουσιάσουν εμμένουσα λευκωματουρία
- ▶ Αυτά τα παιδιά είναι που έχουν υψηλό κίνδυνο για νεφρικό νόσημα



# Νεφρικό σπείραμα

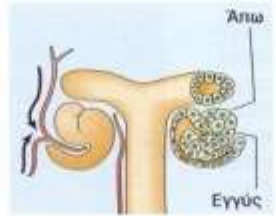
**A** ΧΑΛΑΡΟ ΜΕΤΕΓΧΥΜΑ



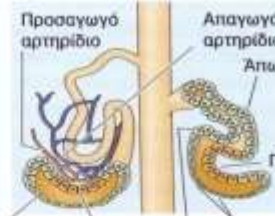
**B** ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ



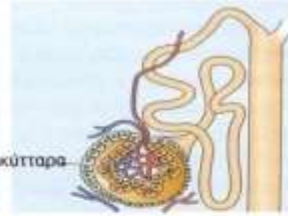
**Γ** S-ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ



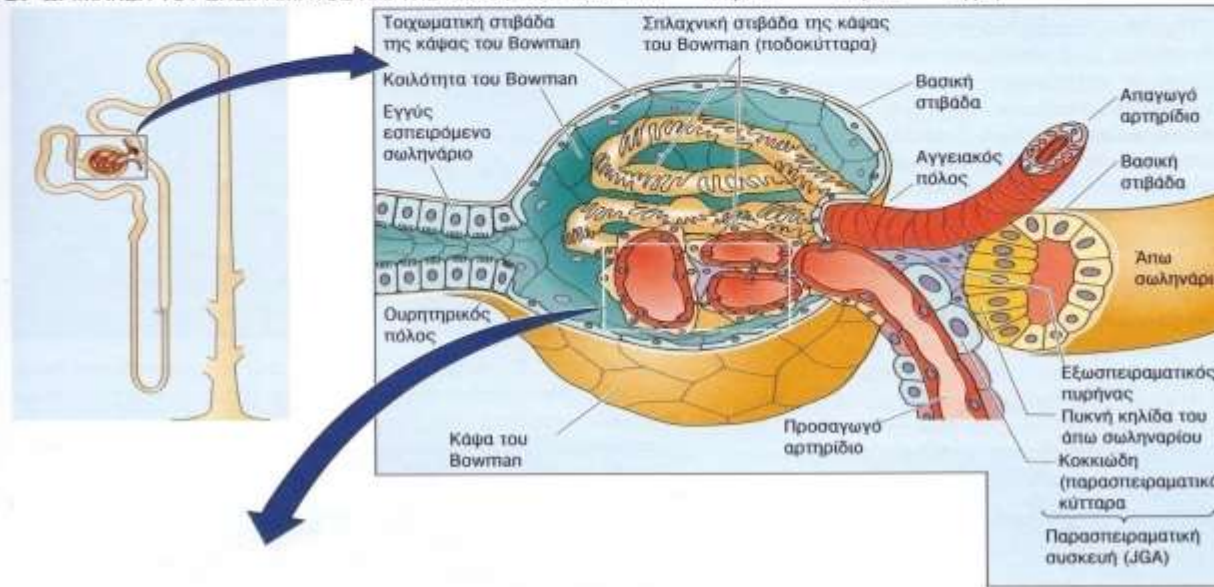
**Δ** ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΣΩΛΗΝΑΡΙΩΝ



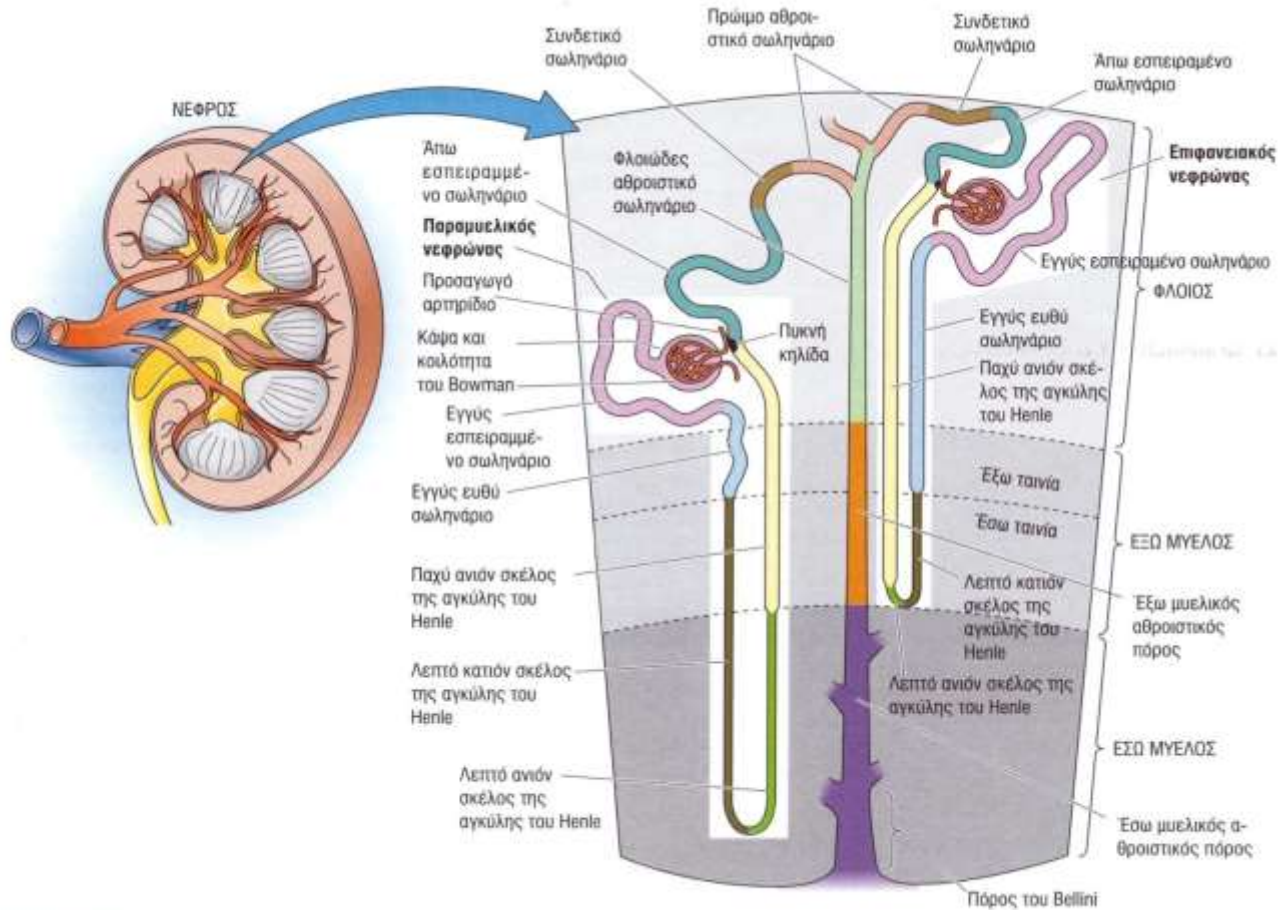
**E** ΑΝΑΔΙΠΛΩΣΗ ΤΩΝ ΠΟΔΟΚΥΤΤΑΡΩΝ



**ΣΤ** ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΤΟΥ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΑΨΑΣ ΤΟΥ ΒΟΩΜΑΝ

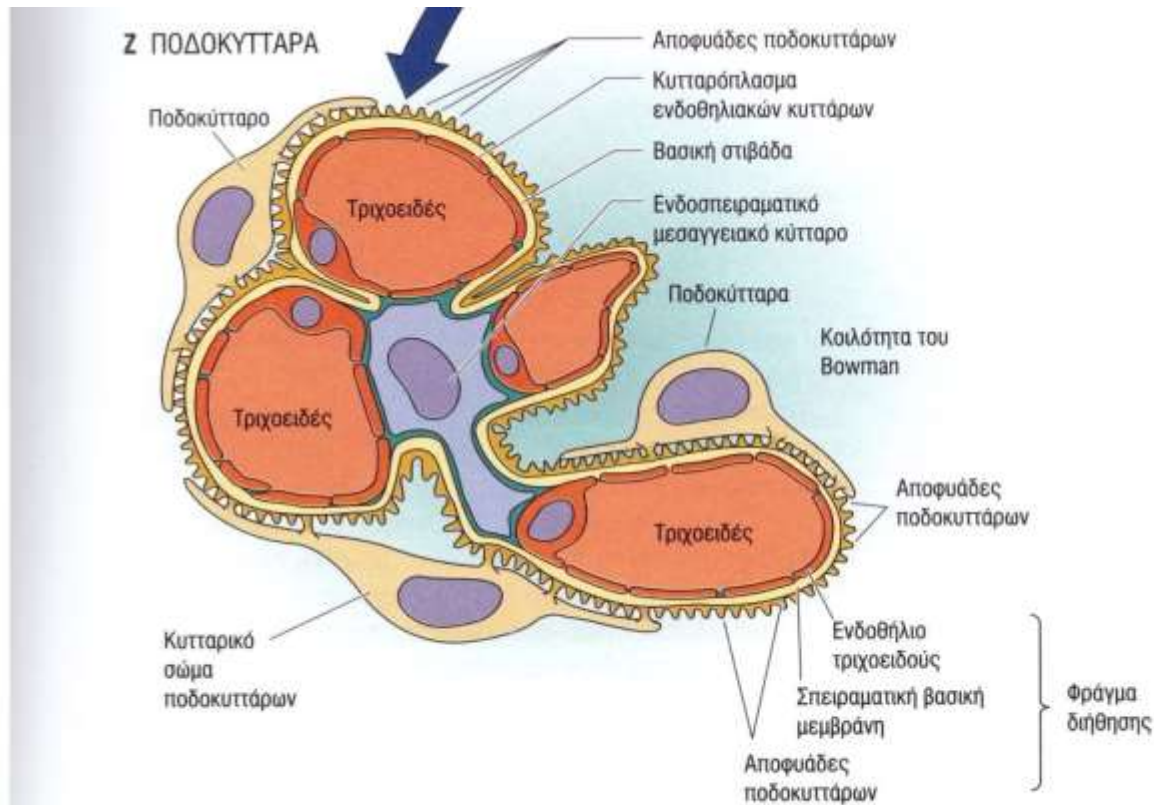


# Νεφρώνας



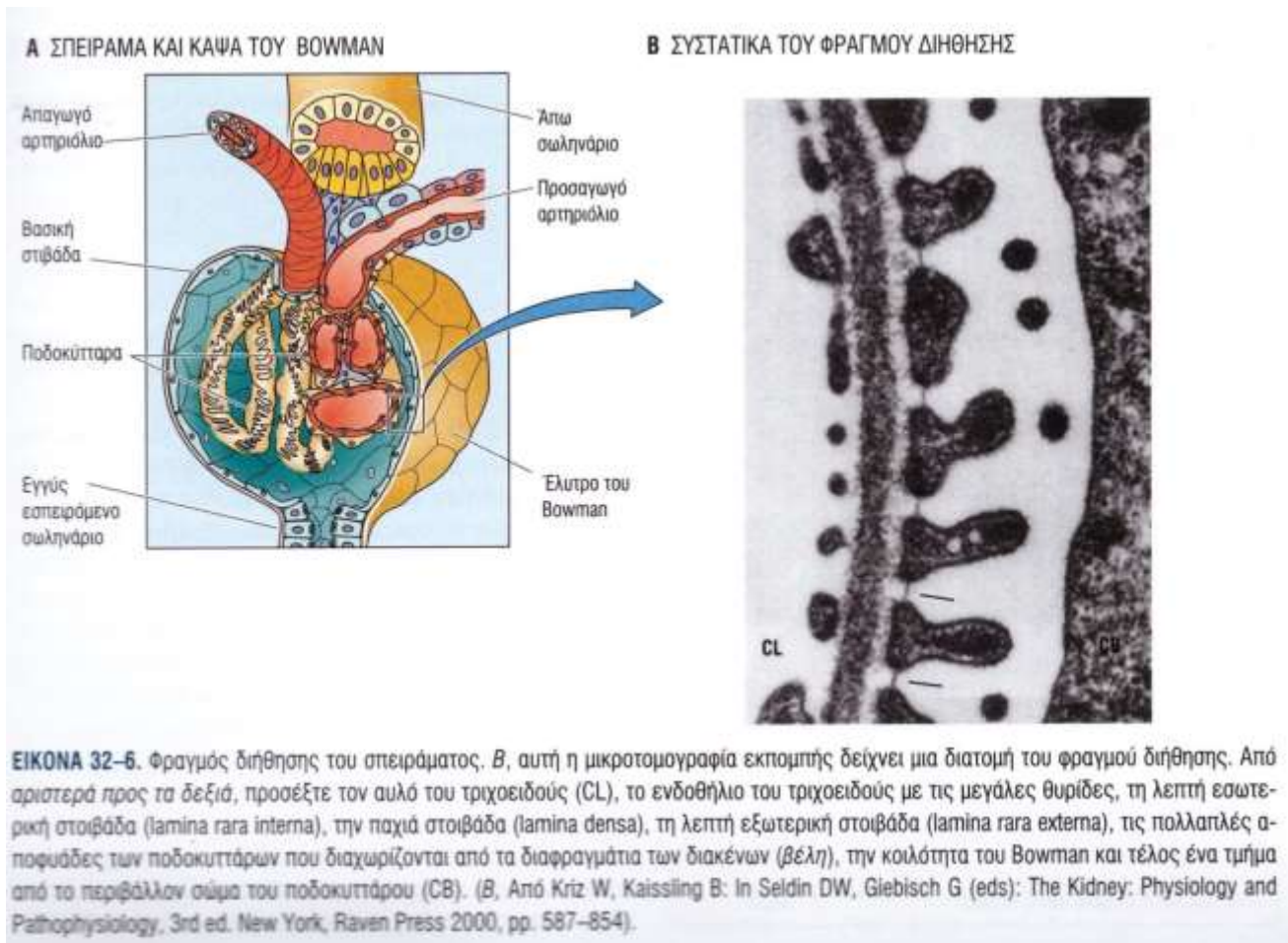
ΕΙΚΟΝΑ 32-2. Δομή του νεφρώνα.

# Φραγμός διήθησης του σπειράματος I



**ΕΙΚΟΝΑ 32-3.** Ανάπτυξη του σπειράματος και της κάψας του Bowman. (A-E, Δεδομένα από Ekblom P: In Seldin DW, Giebisch G: The Kidney, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992. pp. 475-501.

# Φραγμός διήθησης του σπειράματος II





- ▶ Το σπειραματικό τριχοειδικό τοίχωμα επιτρέπει τη διαφυγή των μικρών μορίων ενώ αναστέλλει την διαφυγή των μακρομορίων

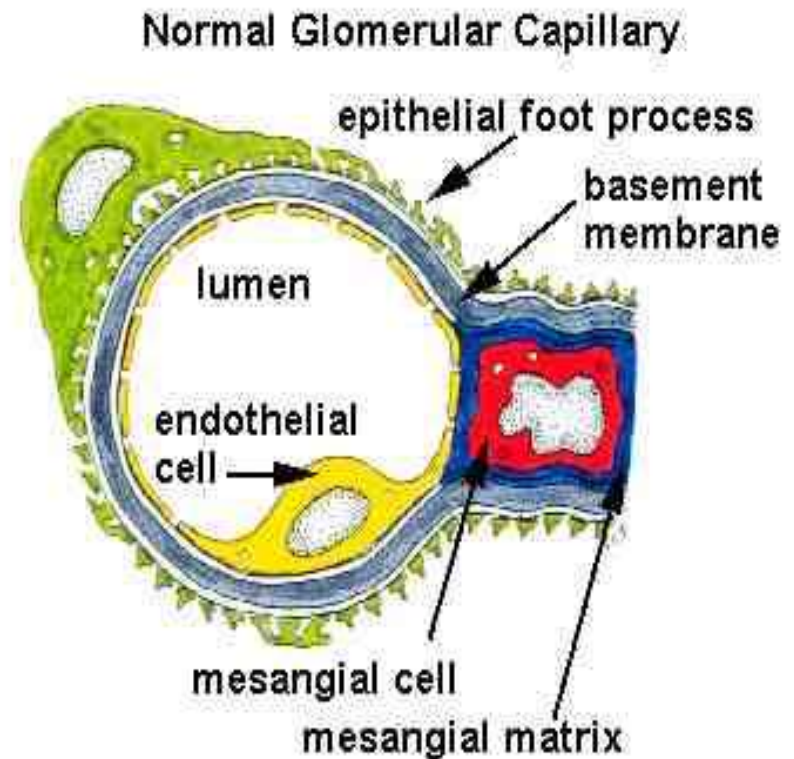


# Το σπειραματικό τοίχωμα

Αποτελείται από

3 συστατικά:

- ▶ Ενδοθηλιακό κύτταρο
- ▶ Βασική μεμβράνη
- ▶ Επιθηλιακό κύτταρο



# Μηχανισμοί αποβολής πρωτεϊνών από τους νεφρούς

- ▶ Η φυσιολογική έκκριση πρωτεΐνης επηρεάζεται από την αλληλεπίδραση των σπειραματικών και σωληναριακών μηχανισμών
- ▶ Σπειραματική βλάβη: παθολογική απώλεια πρωτεϊνών ενδιάμεσου MB, όπως η αλβουμίνη
- ▶ Σωληναριακή βλάβη: αυξημένες απώλειες πρωτεϊνών χαμηλού MB



# Φυσιολογική έκκριση πρωτεϊνών

- ▶ **Παιδιά:**  $< 100\text{mg}/\text{m}^2/\text{ημέρα}$  ή  $150\text{mg}/\text{ημέρα}$
- ▶ **Νεογνά:** έως  $300\text{mg}/\text{m}^2$



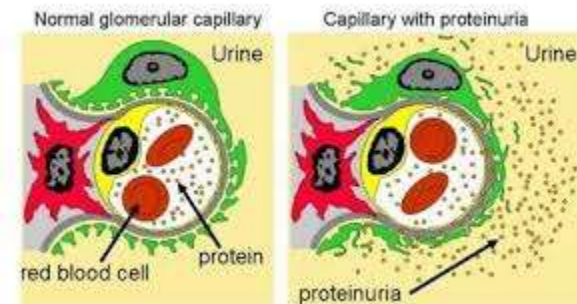
# Παθολογική έκκριση πρωτεϊνών

- ▶ Έκκριση πρωτεΐνης στα ούρα  $> 100 \text{ mg/m}^2$  ανά ημέρα ή  $> 4 \text{ mg/m}^2$  ανά ώρα
- ▶ Νεφρωσικού τύπου λευκωματουρία (βαριά λευκωματουρία) ορίζεται ως:  $\geq 1000 \text{ mg/m}^2$  ανά ημέρα ή  $40 \text{ mg/m}^2$  ανά ώρα.



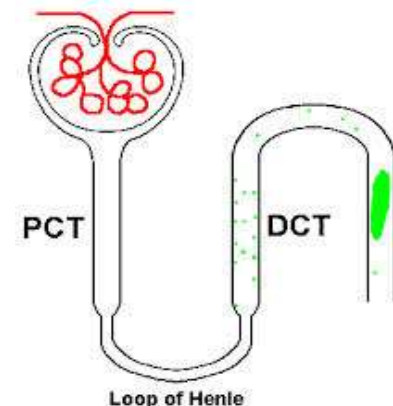
# Σπειραματική πρωτεινουρία

- ▶ Λόγω της αυξημένης διήθησης των μακρομορίων
- ▶ Μπορεί να προκύψει από σπειραματική νόσο (πιο συχνά νόσο ελάχιστων αλλοιώσεων – MCNS) ή από μη παθολογικές καταστάσεις, όπως πυρετός, έντονη άσκηση, και ορθοστατική (μετά κίνηση) πρωτεϊνουρία



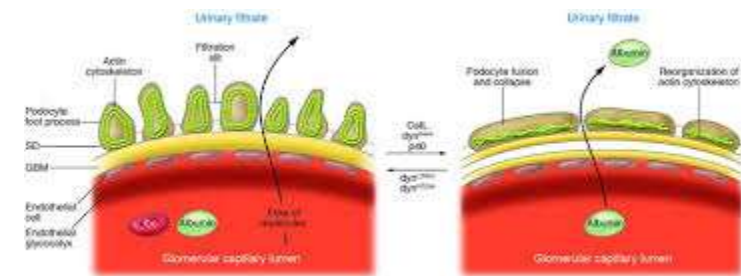
# Σωληναριακή πρωτεϊνουρία

- ▶ Σαν αποτέλεσμα από την αυξημένη έκκριση των χαμηλών μοριακού βάρους πρωτεϊνών, όπως η βήτα-2-μικροσφαιρίνη, αλφα-1-μικροσφαιρίνη, και της ρετινόλης-πρωτεΐνης δέσμευσης
- ▶ Διαμεσοσωληναριακά νοσήματα μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη έκκριση των μικρότερων πρωτεϊνών



# Πρωτεϊνουρία εξ υπερχειλίσεως

- ▶ Είναι αποτέλεσμα της αυξημένης έκκρισης των πρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους, λόγω αυξημένης παραγωγή μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης σε επίπεδο που υπερβαίνει την ικανότητα σωληναριακής επαναρρόφησης





# Ασυμπτωματική πρωτεϊνουρία

- ▶ Τα επίπεδα της πρωτεΐνης στα ούρα είναι πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια για την ηλικία
- ▶ Δεν υπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις όπως οίδημα, αιματουρία, ολιγουρία, και υπέρταση



# ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ ΣΤΑ ΟΥΡΑ

## □ dipstick στα ούρα

- ▶ Μετράει συγκέντρωση λευκωματίνης μέσω μιας χρωματομετρικής αντίδρασης μεταξύ αλβουμίνης και μπλε tetrabromophenol που παράγουν διάφορες αποχρώσεις του πράσινου, σύμφωνα με τη συγκέντρωση της λευκωματίνης στο δείγμα
- ▶ αρνητικό
- ▶ Ίχνη – μεταξύ 15 και 30 mg / dL
- ▶ 1 + – μεταξύ 30 και 100 mg / dL
- ▶ 2 + – μεταξύ 100 και 300 mg / dL
- ▶ 3 + – μεταξύ 300 και 1000 mg / dL
- ▶ 4 + -> 1000 mg / dL



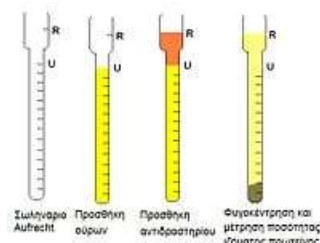
# Sulfosalicylic acid test

- ▶ Ανιχνεύει όλες τις πρωτεΐνες στα ούρα, συμπεριλαμβανομένων των χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών που δεν ανιχνεύονται από το dipstick
- ▶ Εκτελείται με ανάμιξη ενός υπερκείμενου είδους ούρων (π.χ., 2,5 mL) με τρία μέρη 3 τοις εκατό σουλφosalicyλικό οξύ, που ακολουθείται από αξιολόγηση του βαθμού θολερότητας



# Ποσοτικός προσδιορισμός I

- ▶ Παιδιά με εμμένουσα πρωτεϊνουρία και dipstick θετικό πρέπει να υποβάλλονται σε ποσοτική μέτρηση των πρωτεϊνών συνηθέστερα σε συλλογή ούρων 24-ωρου
- ▶ Σε παιδιά: επίπεδα  $> 100 \text{ mg/m}^2$  ημερησίως (ή  $> 4 \text{ mg/m}^2$  ανά ώρα) είναι παθολογική
- ▶ Πρωτεϊνουρία μεγαλύτερη από  $40 \text{ mg/m}^2$  ανά ώρα θεωρείται βαριά ή νεφρωσικού τύπου



# Ποσοτικός προσδιορισμός II

- ▶ Εναλλακτική μέθοδος για ποσοτικό έλεγχο της λευκωματουρίας είναι μέτρηση του λόγου ολικής πρωτεΐνης / κρεατινίνης (mg / mg) σε δείγμα ούρων (spot), κατ' προτίμηση το πρώτο πρωινό δείγμα
- ▶ Για τα παιδιά > 2 ετών: η φυσιολογική τιμή για 'αυτό το λόγο είναι <0,2 mg πρωτεΐνης / mg κρεατινίνης
- ▶ Για βρέφη και παιδιά <2 ετών: <0,5 mg πρωτεΐνης / mg κρεατινίνης



# Παροδική λευκωματουρία

- ▶ Η πιο συνηθισμένη αιτία
- ▶ Μπορεί να συμβεί σε συνδυασμό με πυρετό, σπασμούς, έντονη άσκηση, συναισθηματικό stress, υποογκαιμία, υπερβολικό ψύχος, χορήγηση επινεφρίνης, εγχείρηση στην κοιλιακή χώρα, ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- ▶ Πιστεύεται ότι είναι σπειραματικής αιτιολογίας, που σχετίζεται με αιμοδυναμικές μεταβολές (μειωμένη νεφρική ροή πλάσματος) παρά σε διαταραγμένη διαπερατότητα του τοιχώματος των τριχοειδών



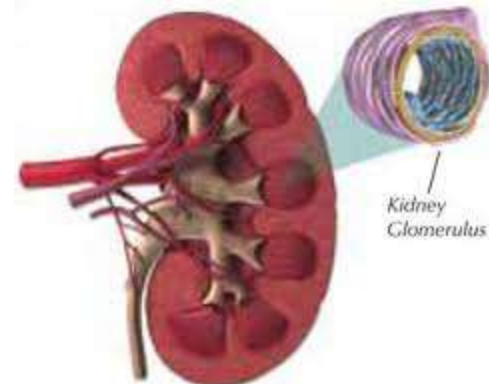
# Ορθοστατική λευκωματουρία

- ▶ Αύξηση στην απέκκριση πρωτεΐνης σε όρθια θέση σε σύγκριση με τα επίπεδα που μετρήθηκαν κατά την κατάκλιση
- ▶ Η πρωτεϊνουρία συνήθως δεν υπερβαίνει 1-1.5 gr / ημέρα
- ▶ Ο μηχανισμός της πρωτεινουρίας αφορά την αυξημένη διαπερατότητα του σπειραματικού τριχοειδικού τοιχώματος και την μείωση της νεφρικής ροής πλάσματος
- ▶ Μακροπρόθεσμες μελέτες έχουν τεκμηριώσει την καλοήγη φύση αυτής της κατάστασης, με φυσιολογική νεφρική λειτουργία έως και 50 χρόνια αργότερα



# Εμμένουσα λευκωματουρία

- ▶ Παρουσία για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την αρχική διαπίστωση
- ▶ Απουσία ορθοστατικής πρωτεϊνουρίας και κλινικές ενδείξεις νεφρικής νόσου
- ▶ Η κλινική πορεία μπορεί να είναι καλοήθης
- ▶ Μπορεί να είναι δευτεροπαθής σε παρεγχυματική νεφρική νόσο





# Διαφορική διάγνωση εμμένουσας λευκωματουρίας

- ▶ Καλοήθης πρωτεϊνουρία
- ▶ Οξεία σπειραματονεφρίτιδα, ήπια
- ▶ Χρόνια σπειραματική νόσος, που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρωσικό σύνδρομο
- ▶ Χρόνια μη ειδική σπειραματονεφρίτιδα
- ▶ Χρόνια διάμεση νεφρίτιδα
- ▶ Συγγενείς και επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος



# Διερεύνηση ασυμπτωματικής λευκωματουρίας

## Ιστορικό:

- ▶ Πρόσφατης λοίμωξης
- ▶ Αλλαγές βάρους σώματος
- ▶ Παρουσία οιδήματος
- ▶ Συμπτώματα της υπέρτασης
- ▶ Μακροσκοπική αιματουρία
- ▶ Αλλαγές στην διούρηση
- ▶ Δυσουρία
- ▶ Δερματικές βλάβες



# Ιστορικό

- ▶ Οίδημα των αρθρώσεων
  - ▶ Κοιλιακό άλγος
  - ▶ Παθολογική γενική ούρων
  - ▶ Ιστορικό της ανάπτυξης του παιδιού
  - ▶ Φάρμακα
- 
- Οικογενειακό ιστορικό
    - ▶ Νεφρική νόσος, υπέρταση, κώφωση, οπτικές διαταραχές

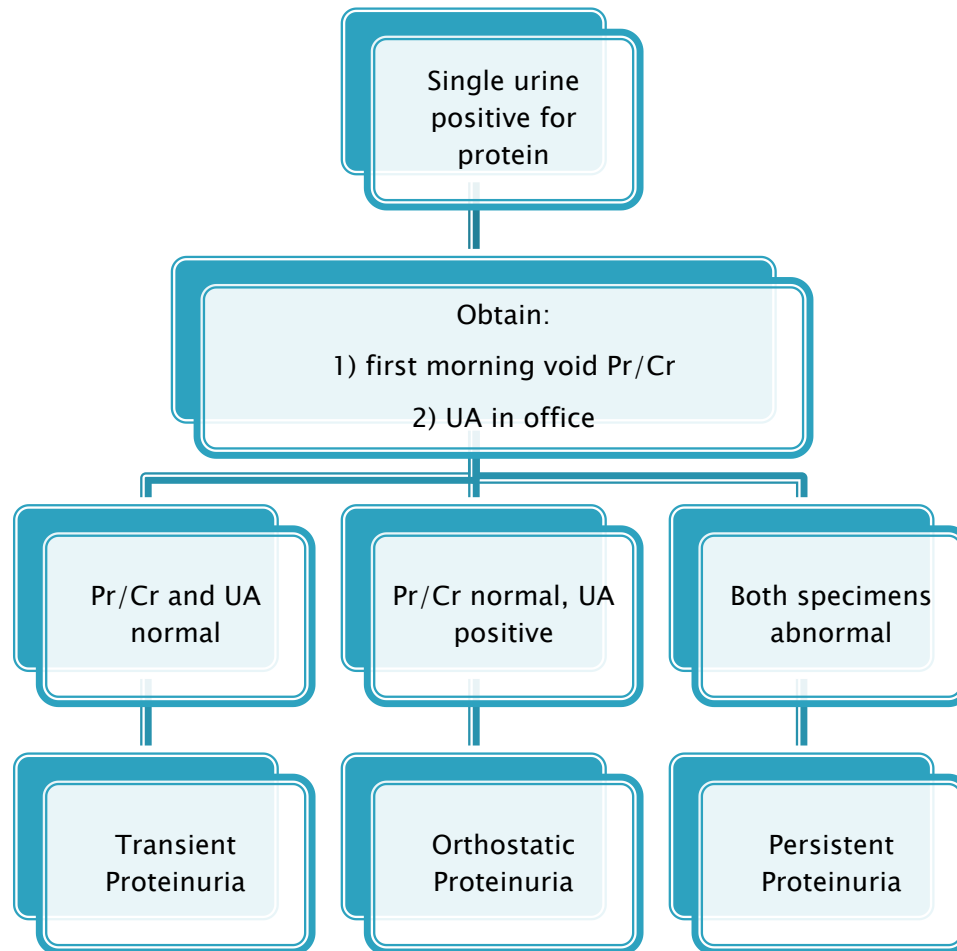


# Κλινική εξέταση

- ▶ Ζωτικά σημεία
- ▶ Εξέταση για την παρουσία οιδήματος, ωχρότητας, αλλοιώσεις του δέρματος, σκελετικές παραμορφώσεις
- ▶ Έλεγχος ακοής και οπτικών διαταραχών
- ▶ Εξέταση κοιλίας
- ▶ Εξέταση πνευμόνων
- ▶ Καρδιολογική εξέταση



# Εργαστηριακή διερεύνηση



## Παροδική λευκωματουρία

Συνδυάζεται με πυρετό, άσκηση, σπασμούς και/ή υποογκαιμία

### Ορθοστατική λευκωματουρία

### Εμμένουσα λευκωματουρία

#### Σπειραματική

##### Πρωτοπαθής

Νόσος Ελαχίστων αλλοιώσεων

Συγγενές Νεφρωσικό σύνδρομο

- Φιλλανδικού τύπου

- Μεσαγγειακή σκλήρυνση

Εστιακή σπειραματοσκλήρυνση

IgA νεφροπάθεια

Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα

Μεμβρανώδης νεφροπάθεια

Σύνδρομο Alport

##### Δευτεροπαθής

Οξεία μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα

Σακχαρώδης Διαβήτης

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Αλλεργική πορφύρα Henoch - Schönlein

### Σωληναριακή λευκωματουρία

##### Πρωτοπαθής

Κυστίωση

Σύνδρομο Dent

Νόσος Wilson

Σύνδρομο Lowe

Πολυκυστική νόσος νεφρών

Μιτοχονδριακά νοσήματα

##### Δευτεροπαθής

Δηλητηρίαση με βαρέα μέταλλα

Οξεία σωληναριακή νέκρωση

Διαμεσοσωληναριακή νεφρίτιδα

Δευτεροπαθώς σε αποφρακτική ουροπάθεια

# Παροδική Λευκωματουρία

- ▶ Τακτική παρακολούθηση
- ▶ Ο ασθενής θα πρέπει να επαναλάβει την γενική ούρων σε πρώτο πρωινό δείγμα ανά 2μηνο για διάστημα 6 μηνών



# Ορθοστατική λευκωματουρία

- ▶ Test ορθοστατικής λευκωματουρίας
- ▶ Γενική αίματος
- ▶ Ουρία
- ▶ Κρεατινίνη
- ▶ Ηλεκτρολύτες
- ▶ 24 ωρη συλλογή ούρων για λεύκωμα
- $<1.5\text{g/day}$  - επανάληψη γενικής ούρων και εξέταση αίματος σε 1 χρόνο
- $> 1.5\text{g/day}$  - Παραπομπή σε Παιδίατρο-Νεφρολόγο





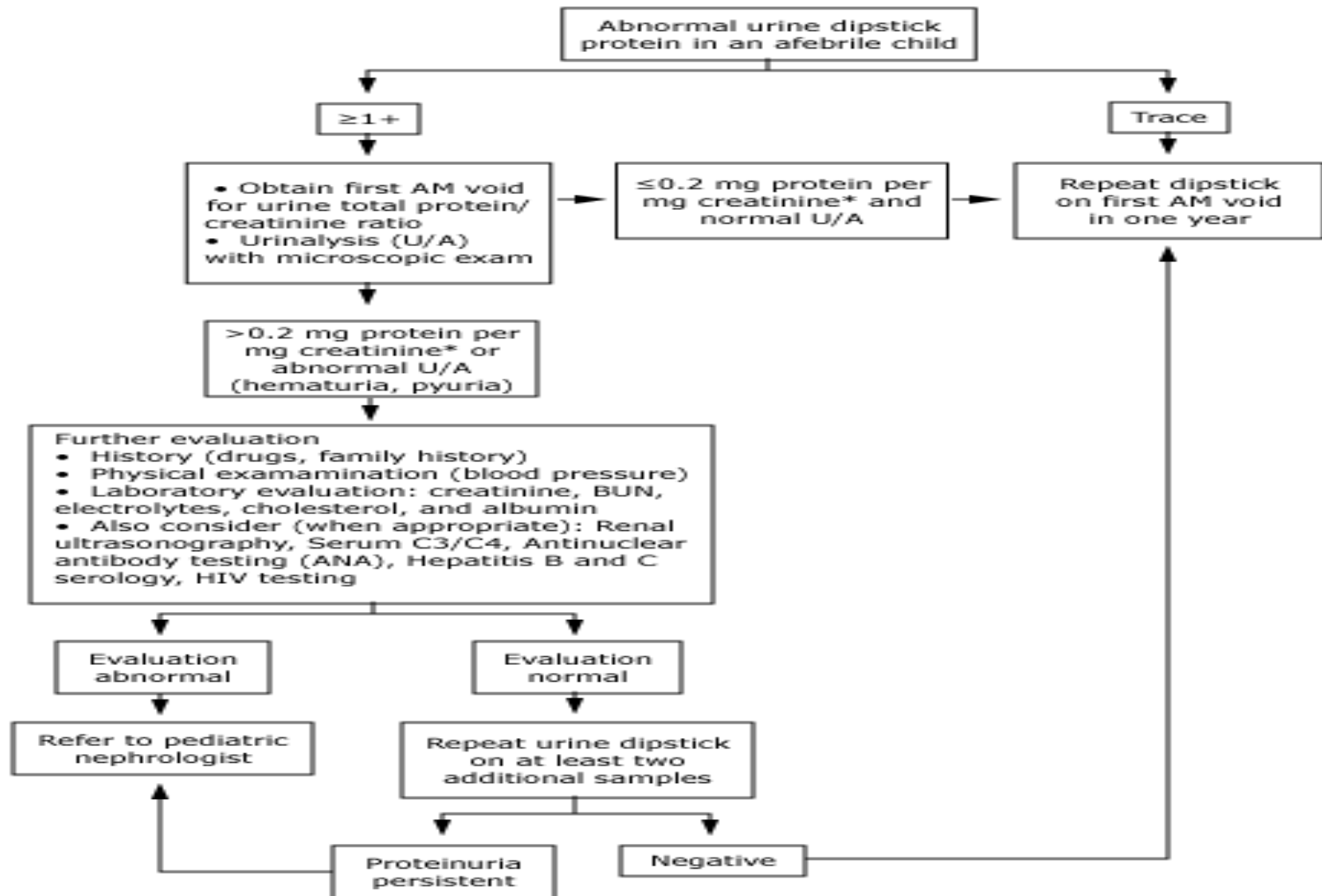
# Αντιμετώπιση καλοήθους λευκωματουρίας

- ▶ Αποφύγετε τους υπερβολικούς περιορισμούς στον τρόπο ζωής του παιδιού
- ▶ Διαιτητικά συμπληρώματα πρωτεϊνών δεν ωφελούν
- ▶ Ο περιορισμός του αλατιού είναι περιττός και δυνητικά επικίνδυνος
- ▶ Καμία ένδειξη για τον περιορισμό της δραστηριότητας
- ▶ Η σημασία της συμμόρφωσης με την τακτική παρακολούθηση θα πρέπει να τονιστεί



Follow Up  
Follow Up  
Follow Up

## Algorithm for evaluation of asymptomatic proteinuria in children



BUN: blood urea nitrogen.

\* For children between 6 and 24 months, the threshold value is 0.5 mg protein to mg creatinine.

Adapted with permission from: Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105:1242.

# Περαιτέρω διερεύνηση της εμμένουσας λευκωματουρίας

- ▶ Εξέταση ούρων ή ιζήματος ούρων
- ▶ Γενική αίματος
- ▶ Εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας ( Ουρία αίματος και κρεατινίνης)
- ▶ Ηλεκτρολύτες ορού
- ▶ Χοληστερίνη
- ▶ Αλβουμίνη και ολικά λευκώματα



# Περαιτέρω διερεύνηση της εμμενουσας λευκωματουρίας II

- ▶ Υπερηχογράφημα νεφρών
- ▶ Επίπεδα συμπληρώματος ορού (C3 και C4)
- ▶ ANA
- ▶ Strep – test,
- ▶ Ορολογικός έλεγχος για Ηπατίτιδα Β και C
- ▶ Έλεγχος για HIV



# Εμμένουσα λευκωματουρία

- ▶ Εάν ο έλεγχος είναι φυσιολογικός, το dipstick στα ούρα θα πρέπει να επαναληφθεί τουλάχιστον σε δύο επιπλέον δείγματα. Εάν αυτές οι επόμενες εξετάσεις είναι αρνητικές για πρωτεΐνη, η διάγνωση είναι παροδική πρωτεϊνουρία.
- ▶ Εάν η πρωτεϊνουρία επιμένει ή εάν οποιαδήποτε από τα ευρήματα δεν είναι φυσιολογικά, ο ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί σε Παιδίατρο Νεφρολόγο
- ▶ Θα πρέπει να γίνει ποσοτικός έλεγχος λευκωματουρίας σε συλλογή ούρων 24 ωρου



# Ενδείξεις για νεφρική βιοψία

- ▶ Πολλοί νεφρολόγοι συνιστούν στενή παρακολούθηση για τα παιδιά με λευκωματουρία κάτω των 500 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα πριν να αποφασίσουν για νεφρική βιοψία
- ▶ Η παρακολούθηση πρέπει να περιλαμβάνει την αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης, πρωτεΐνης στα ούρα, και την νεφρική λειτουργία.
- ▶ Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις παραμέτρους παρουσιάζει ενδείξεις για εξέλιξη της νόσου (Λεύκωμα/κρεατινίνη: >0.5, αιματουρία, ολιγουρία, ↑ ΑΠ), η νεφρική βιοψία θα πρέπει να γίνει για να τεθεί η διάγνωση.

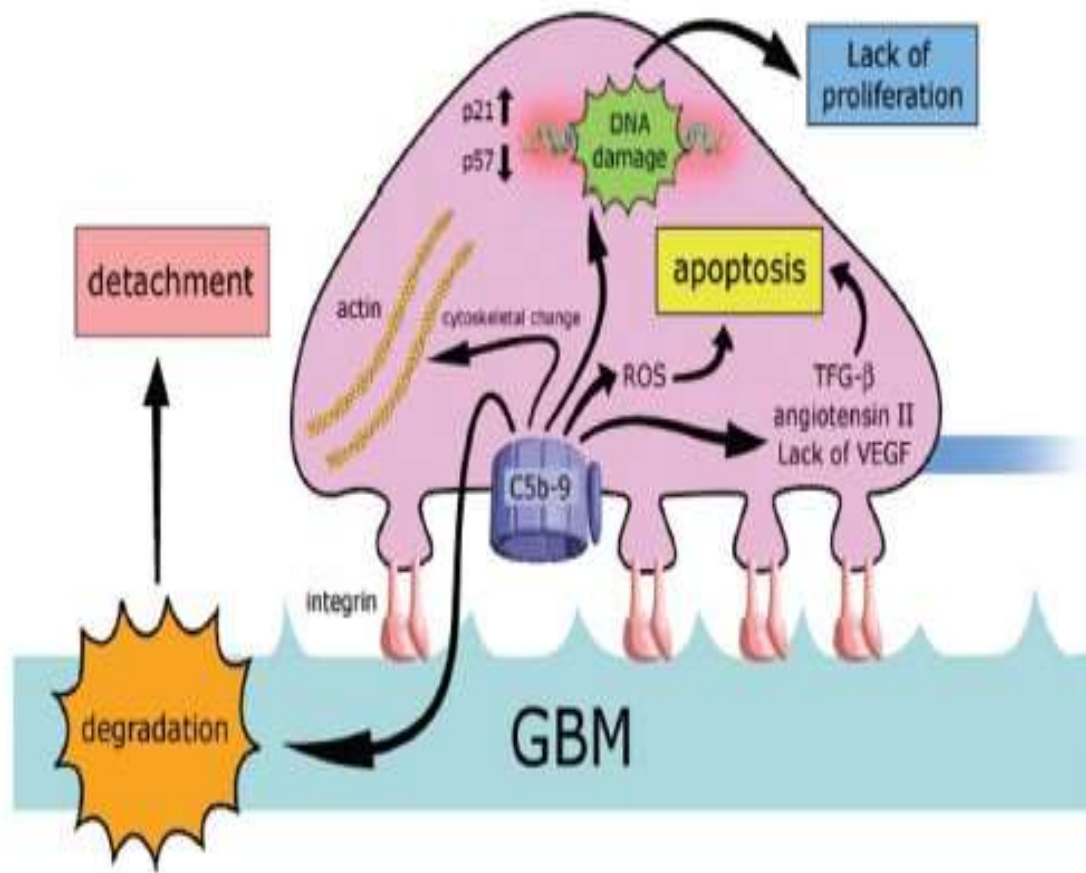
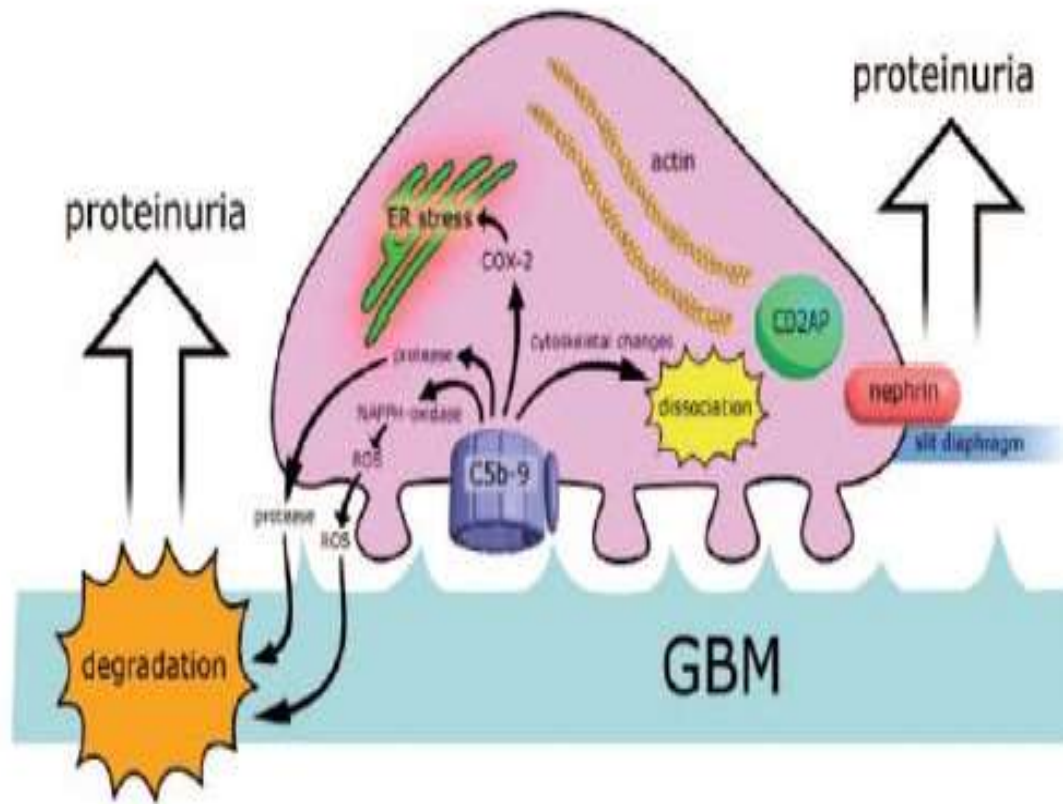


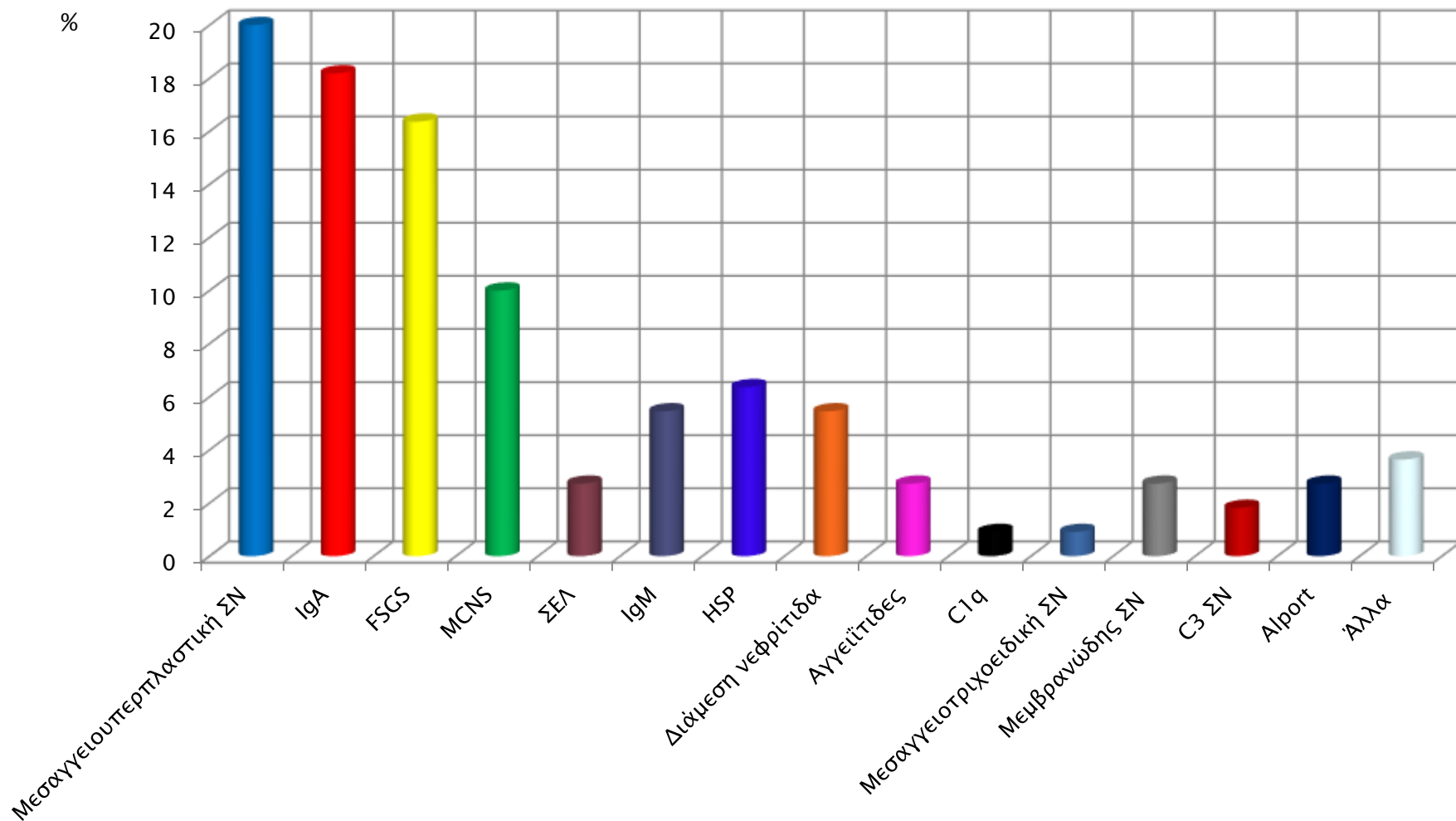
Figure 2. Schematic depiction of three mechanisms of podocyte loss in MN. C5b-9 attack on podocytes leads to podocyte loss through several processes, including apoptosis, lack of proliferation, and detachment of the cells from the underlying GBM. These events contribute to both proteinuria and development of glomerular sclerosis. Illustration by Josh Gramling–Gramling Medical Illustration.



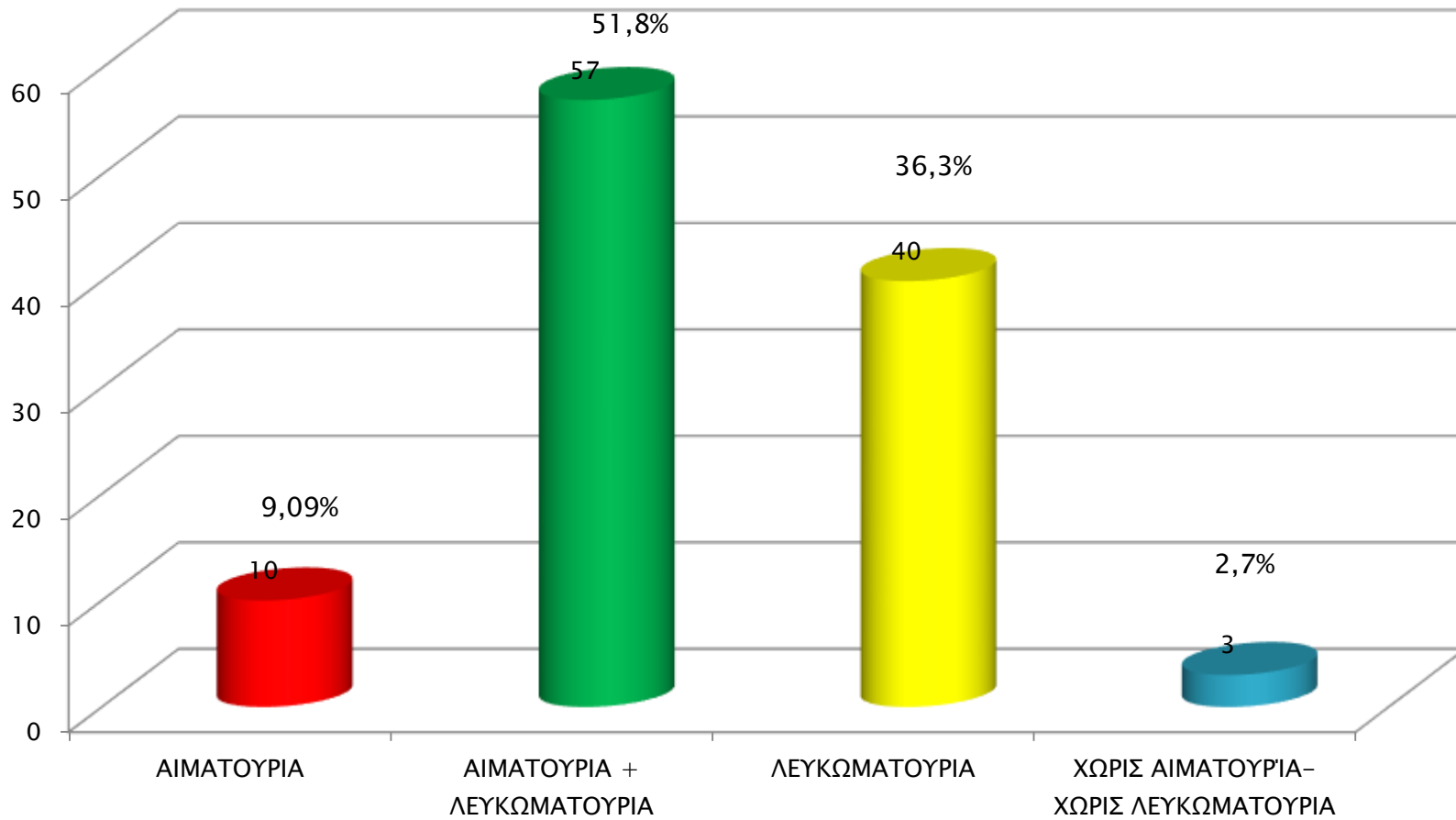
*Figure 1.* Schematic depiction of the cellular mechanisms that lead to proteinuria in membranous nephropathy (MN). C5b-9 formation on the membrane of podocytes leads to various intracellular events, including production of reactive oxygen species and proteases, endoplasmic reticulum stress, and cytoskeletal changes. These result in degradation of glomerular basement membrane (GBM) and redistribution of proteins that compose the slit diaphragm, eventually leading to development of protein leakage into the Bowman's space. Illustration by Josh Gramling–Gramling Medical Illustration.



# ΒΙΟΨΙΕΣ ΝΕΦΡΟΥ(N=110) – 2010–2019



# ΒΙΟΨΙΕΣ ΝΕΦΡΟΥ (N=110)



# Συμπερασματικά

- ▶ Τα παιδιά με καλοήθη παροδική, διαλείπουσα, ασυμπτωματική ή/και ορθοστατική λευκωματουρία δεν χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης
- ▶ Αντίθετα τα παιδιά με εμμένουσα λευκωματουρία, ευρήματα στη γενική ούρων (αιματουρία, ερυθροκυτταρικοί κυλίνδροι, χαμηλό EB,) και κλινική συμπτωματολογία (οιδήματα, υπέρταση, ολιγουρία) θα πρέπει να παραπέμπονται για περαιτέρω έλεγχο και αντιμετώπιση στον Παιδιάτρο Νεφρολόγο

**ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ**

