

Αντιμετώπιση της νεφρίτιδας - βλάβες απότοκες του παιδιατρικού ΣΕΛ

ΚΟΥΤΣΟΝΙΚΟΛΗ ΑΡΤΕΜΙΣ

**Παιδίατρος, Μεταδιδακτορική ερευνήτρια στην Παιδορευματολογία
Παιδιατρικό Ανοσολογικό & Ρευματολογικό Κέντρο Αναφοράς (ΠΑΡΚΑ)
Α' ΠΔ Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη**

13ο Συνέδριο της ΕΠΕΜΥ

Χαλκιδική 3 Σεπτεμβρίου 2021

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων

Νεφρίτιδα του παιδιατρικού Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (πΣΕΛ)

- ✓ Καθοριστικότερος παράγοντας συνολικής βαρύτητας & πρόγνωσης πΣΕΛ
- ✓ 90% κατά τα 2 πρώτα χρόνια νόσου

Συγκριτικά με ενήλικες :

- ✓ Μεγαλύτερη συχνότητα στην έναρξη & συνολικά:
57,8% έναντι 49,9% (μετα-ανάλυση)
42% έναντι 21%
- ✓ Επιθετικότερη πορεία με πιο επίμονη ενεργότητα & δυσμενέστερη πρόγνωση

Νεφρίτιδα του πΣΕΛ – Διάγνωση

- ✓ Ουρία-κρεατινίνη
- ✓ Γενική ούρων: αιματουρία, πυουρία, λευκωματουρία, κυτταρικοί κύλινδροι
- ✓ Λεύκωμα ούρων 24ώρου (Λ24ωρου) ή λόγος λεύκωμα/κρεατινίνη (Λ/Κρ)
- ✓ Κάθαρση κρεατινίνης
- ✓ US νεφρών
- ✓ Αντι-dsDNA, C3 κυρίως, και C4 ορού

Νεφρίτιδα του πΣΕΛ – Νεότεροι βιολογικοί δείκτες

- ✓ 42 ασθενείς με πΣΕΛ (22 με νεφρίτιδα)
- ✓ Δείκτες ενδεικτικοί της **νεφρικής προσβολής**:
 - ✓ ορός: αντι-NCS, αντι-GBM, HMGB1
 - ✓ ούρα: HMGB1, NGAL
- ✓ Πιθανοί βιολογικοί δείκτες παρακολούθησης της **ενεργότητας της νεφρίτιδας**:
 - ✓ HMGB1 ορού & ούρων
 - ✓ NGAL ούρων

Νεφρίτιδα του πΣΕΛ – Αντιμετώπιση

2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis

Νεφρίτιδα του πΣΕΛ – Αντιμετώπιση - EULAR/EDA-EDTA

Νεφρική βιοψία:

- ✓ Σε ενδείξεις νεφρικής προσβολής (επίμονα $\Lambda_{24\omega\rho\upsilon} \geq 0,5\text{g}$ ή $\Lambda/\text{Kp} \geq 0,5$ και/ή ανεξήγητη πτώση GFR)
- ✓ Απαραίτητη, αναντικατάστατη
- ✓ Ταξινόμηση κατά ISN/RPS 2003 (δείκτες ενεργότητας, χρονιότητας, θρομβωτικές, αγγειακές αλλοιώσεις)

Νεφρίτιδα του πΣΕΛ – Αντιμετώπιση - EULAR/EDA-EDTA

Στόχοι θεραπείας:

- ✓ Βελτιστοποίηση νεφρικής λειτουργίας με ελάττωση λευκωματουρίας
 - $\geq 25\%$ στους 3 μήνες
 - $\geq 50\%$ στους 6 μήνες &
 - $\Delta/Kp < 0,5-0,7$ στους 12 μήνες
- ✓ Σε νεφρωσικού επιπέδου λευκωματουρία: περιθώριο 6-12 μήνες, αν βελτίωση όχι αλλαγή θεραπείας

Νεφρίτιδα του πΣΕΛ – Αντιμετώπιση - EULAR/EDA-EDTA

Θεραπεία εφόδου:

Κατηγορία III ή
IV ($\pm$ V)

1^η επιλογή:

MMF
ή χαμηλής δόσης iv CY
+ ΚΣ

Νεφρωσικού τύπου
λευκωματουρία

Εναλλακτικά:

MMF + TAC + ΚΣ

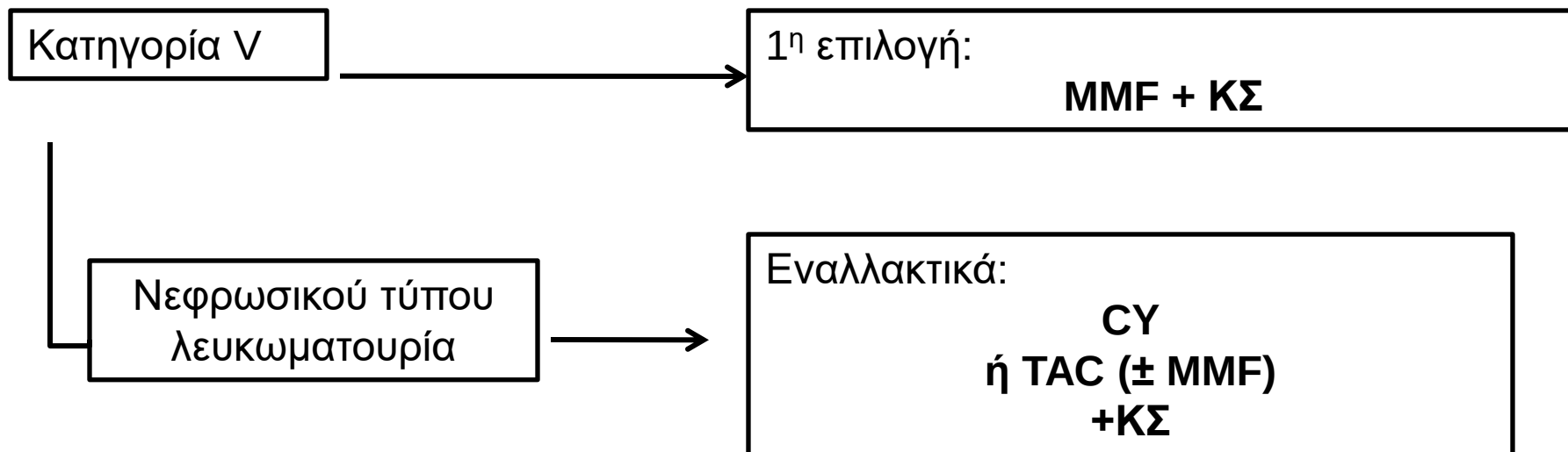
Υψηλός κίνδυνος ΝΑ (χαμηλός
GFR, μηνοειδείς σχηματισμοί,
ινιδοειδής νέκρωση, σοβαρή
διάμεση φλεγμονή)

Εναλλακτικά :

υψηλής δόσης iv CY + ΚΣ

Νεφρίτιδα του πΣΕΛ – Αντιμετώπιση - EULAR/EDA-EDTA

Θεραπεία εφόδου:



Νεφρίτιδα του πΣΕΛ – Αντιμετώπιση - EULAR/EDA-EDTA

Θεραπεία συντήρησης:

✓1^η επιλογή: **MMF ή AZA ± ΚΣ** (χαμηλή δόση)

✓Σταδιακή διακοπή (ΚΣ & μετά DMARD)

μετά ≥3-5 έτη σε πλήρη κλινική απάντηση

✓TAC (συνέχιση, έναρξη ή προσθήκη) στην κατηγορία V

Νεφρίτιδα του πΣΕΛ – Αντιμετώπιση - EULAR/EDA-EDTA

ΚΣ:

- ✓ ίν ώσεις για 3 ημέρες, στη συνέχεια po
- ✓ χαμηλότερες δόσεις

HCQ:

- ✓ Σε όλους τους ασθενείς
- ✓ Συνέχεια

Νεφρίτιδα του πΣΕΛ – Αντιμετώπιση - EULAR/EDA-EDTA

Ανθεκτική νόσος/αποτυχία θεραπείας:

- ✓ Συμμόρφωση στη θεραπεία ; Επίπεδα φαρμάκου ;
- ✓ Εναλλαγή αρχικών σχημάτων
- ✓ RTX

Νεφρίτιδα του πΣΕΛ – Αντιμετώπιση - EULAR/EDA-EDTA

Συμπληρωματική αγωγή:

- ✓ Αναστολείς ACE ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης
- ✓ Ασβέστιο/βιταμίνη D
- ✓ Εμβολιασμοί
- ✓ Ασπιρίνη
- ✓ Belimumab

Νεφρίτιδα του πΣΕΛ – Αντιμετώπιση - EULAR/EDA-EDTA

Παρακολούθηση:

- ✓ Ανά 2-4 εβδομάδες για 2-4 μήνες από διάγνωση ή υποτροπή
- ✓ ΒΣ, ΑΠ, GFR, αλβουμίνη, λεύκωμα ούρων, γενική ούρων, γενική αίματος
- ✓ C3, C4, anti-dsDNA
- ✓ Επαναληπτική νεφρική βιοψία

Επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας

Μη απάντηση στη θεραπεία

Υποτροπή

European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative

2017

Νεφρίτιδα του πΣΕΛ – Αντιμετώπιση - SHARE

Διάγνωση:

- ✓ Αποκλεισμός ορθοστατικής λευκωματουρίας (σε μεμονωμένη ήπια)
- ✓ Κατηγορία I & II με επίμονη (>3 μήνες) λευκωματουρία → επανεκτίμηση ιστοπαθολογίας
- ✓ Σημασία εμπειρίας παθολογοανατόμου στη νεφρίτιδα του πΣΕΛ

Νεφρίτιδα του πΣΕΛ – Αντιμετώπιση - SHARE

Θεραπεία:

- ✓ Αδυναμία διενέργειας νεφρικής βιοψίας & ΝΣ, ΑΥ, επηρεασμένη νεφρική λειτουργία → ως κατηγορία IV
- ✓ Κατηγορία I → ΚΣ (χαμηλή δόση)
- ✓ Κατηγορία II → ΚΣ με σταδιακή μείωση για 3-6 μήνες
 - DMARD αν λευκωματουρία >3 μήνες &/ή αποτυχία μείωσης ΚΣ μετά 3 μήνες
- ✓ Κατηγορία III ή IV
 - ✓ Σε προβλήματα συμμόρφωσης → iv CY
 - ✓ Υποτροπή → επανέναρξη σχήματος ΚΣ ή αύξηση δόσης

**Ευαισθητοποίηση
ιατρικού κόσμου
για πΣΕΛ**

Πρωιμότερη διάγνωση

**Βελτίωση
θεραπευτικής
προσέγγισης**

Βελτίωση επιβίωσης

Μεγαλύτερη διάρκεια έκθεσης σε:

- ✓Συνέπειες χρόνιας φλεγμονής
- ✓Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων
- ✓Συννοσηρές καταστάσεις

**Ανάπτυξη
βλάβης**

πΣΕΛ: Προσδιορισμός βλάβης

1991, Βοστώνη

SLICC/ACR Damage Index (SDI)

Ορισμός βλάβης:

- ✓Μη αναστρέψιμη μεταβολή
- ✓Μη σχετιζόμενη με ενεργό φλεγμονή
- ✓Εμφάνιση μετά την έναρξη του ΣΕΛ
- ✓Διαπιστωμένη με κλινική εκτίμηση
- ✓Διάρκεια ≥ 6 μήνες (με εξαιρέσεις)

- ✓12 όργανα-τομείς
- ✓Βλάβες ανεξάρτητα αιτίας (νόσος, φάρμακα, συννοσηρές καταστάσεις)
- ✓Συνολική βαθμολογία: από 0 (καμία βλάβη) έως 47
- ✓Απαρίθμηση παρουσίας βλάβης & όχι άμεση ποσοτικοποίηση βαρύτητας βλάβης

SDI στον πΣΕΛ

- ✓Ευαίσθητο εργαλείο
- ✓Πρώιμη ανεπάρκεια γονάδων, γνωστική διαταραχή & λευκωματουρία
- ✓Αναστρέψιμες βλάβες (επαγόμενος από ΚΣ ΣΔ, οστεονέκρωση)

Βλάβη στον πΣΕΛ

<i>Cohort:</i>	n = 1048			
	<i>All Cohorts</i>	<i>UK (1)</i>	<i>Cincinnati (2)</i>	<i>PRINTO (3)</i>
Total N:	1048	350	139	559
Female (%)‡	869 (82.9%)	291 (83.1%)	118 (84.9%)	460 (82.3%)
Age at Diagnosis†	12.2 (3.1)	12 (3.32)	13.9 (2.82)	12 (2.95)
Disease Duration†	3.81 (2.98)	3.82 (3.17)	5.15 (3.75)	3.46 (2.57)
SDI Summary-score†	0.94 (1.56)	0.56 (1.06)	0.99 (1.59)	1.16 (1.76)
Patient N (%) with SDI summary-score = 0‡	585 (55.8%)	272 (77.7%)	80 (58.5%)	233 (41.7%)

Βλάβη στον πΣΕΛ

Συχνότερες βλάβες:

✓λευκωματουρία

✓ουλωτική αλωπεκία

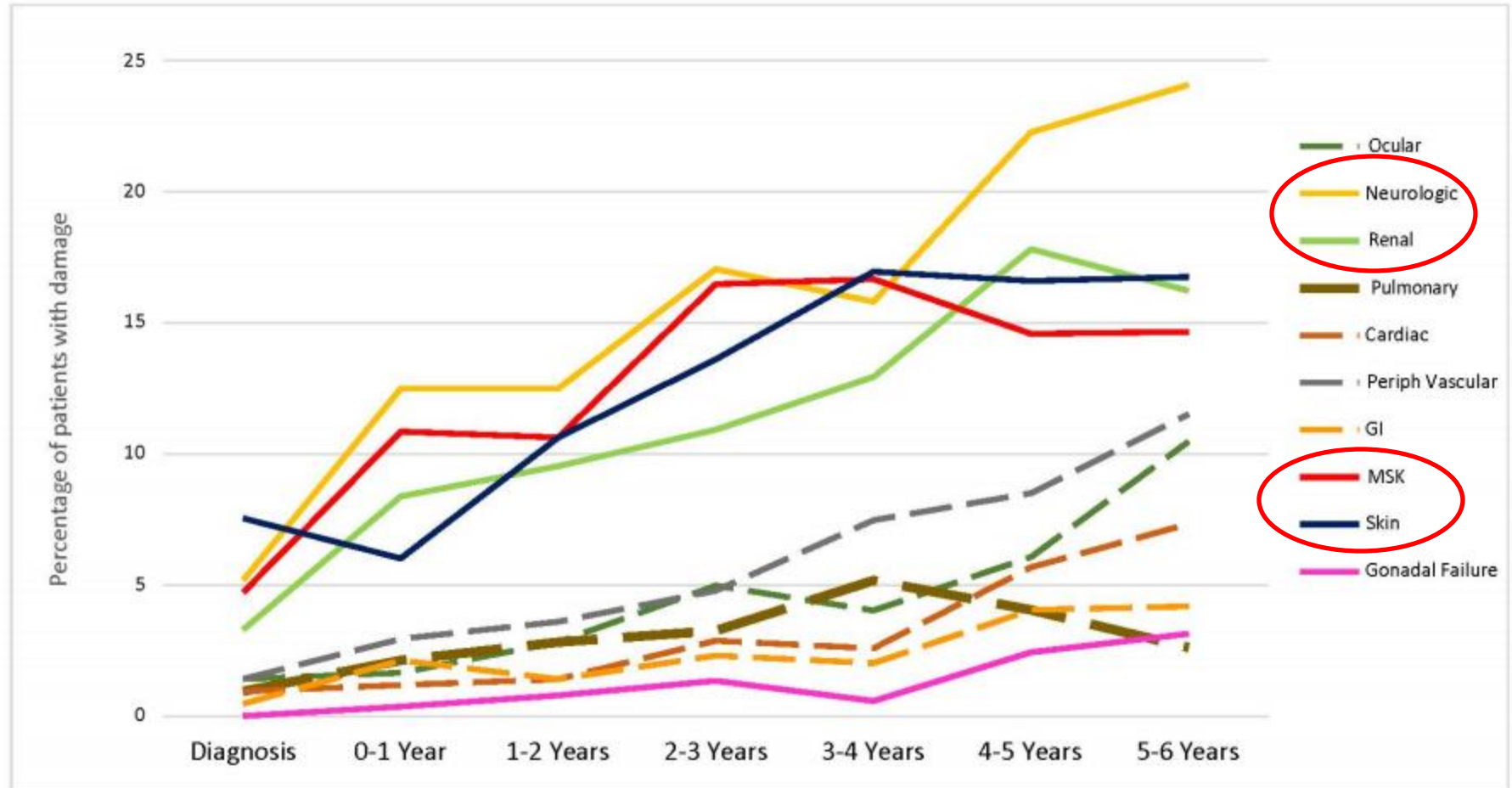
✓γνωστική διαταραχή

Σπανιότερες βλάβες: πνευμονικό έμφρακτο, στηθάγχη,

έμφραγμα μυοκαρδίου, ανεπάρκεια μεσεντερίου, ρήξη

ΤΕΝΟΝΤΩΝ

Panel 2: Observed SDI organ system involvement by disease duration for up to 6 years*



* Malignancies and diabetes was present in < 0.4% of the composite cohort and both SDI organ systems are excluded from the figure

Παράγοντες κινδύνου για βλάβη στον πΣΕΛ

- ✓Αθροιστική ενεργότητα νόσου
- ✓Νεφρίτιδα
- ✓Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις

Βλάβη στον πΣΕΛ: δεδομένα από ελληνικό πληθυσμό

✓47 καυκάσιων βόρεια Ελλάδα

✓μέση διάρκεια νόσου $9,4 \pm 6,8$ ετών

Αποτελέσματα: Συνολική βλάβη

SDI = $0,77 \pm 1,18$

SDI = 0 64%

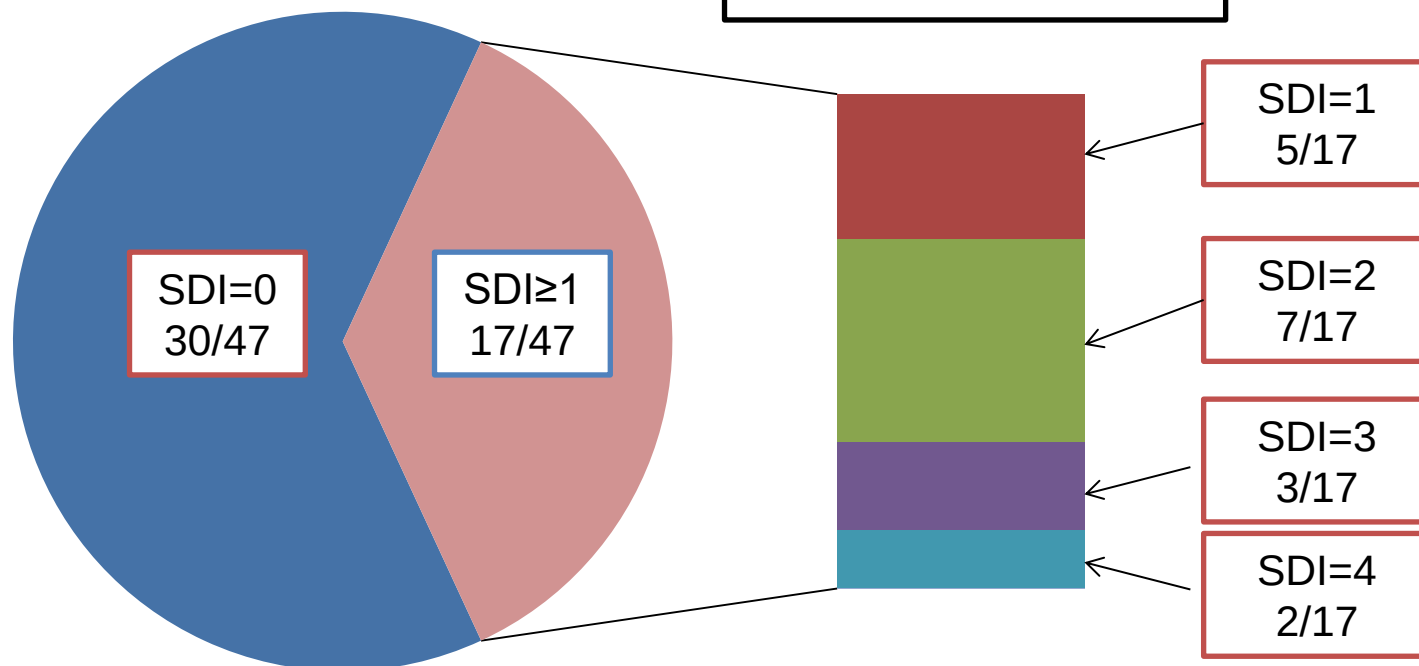
SDI > 0 36%

SDI = 1 11%

SDI = 2 15%

SDI = 3 6%

SDI = 4 4%



Αποτελέσματα: Βλάβη ανά τομέα SDI

ΟΦΘΑΛΜΟΙ

n=7

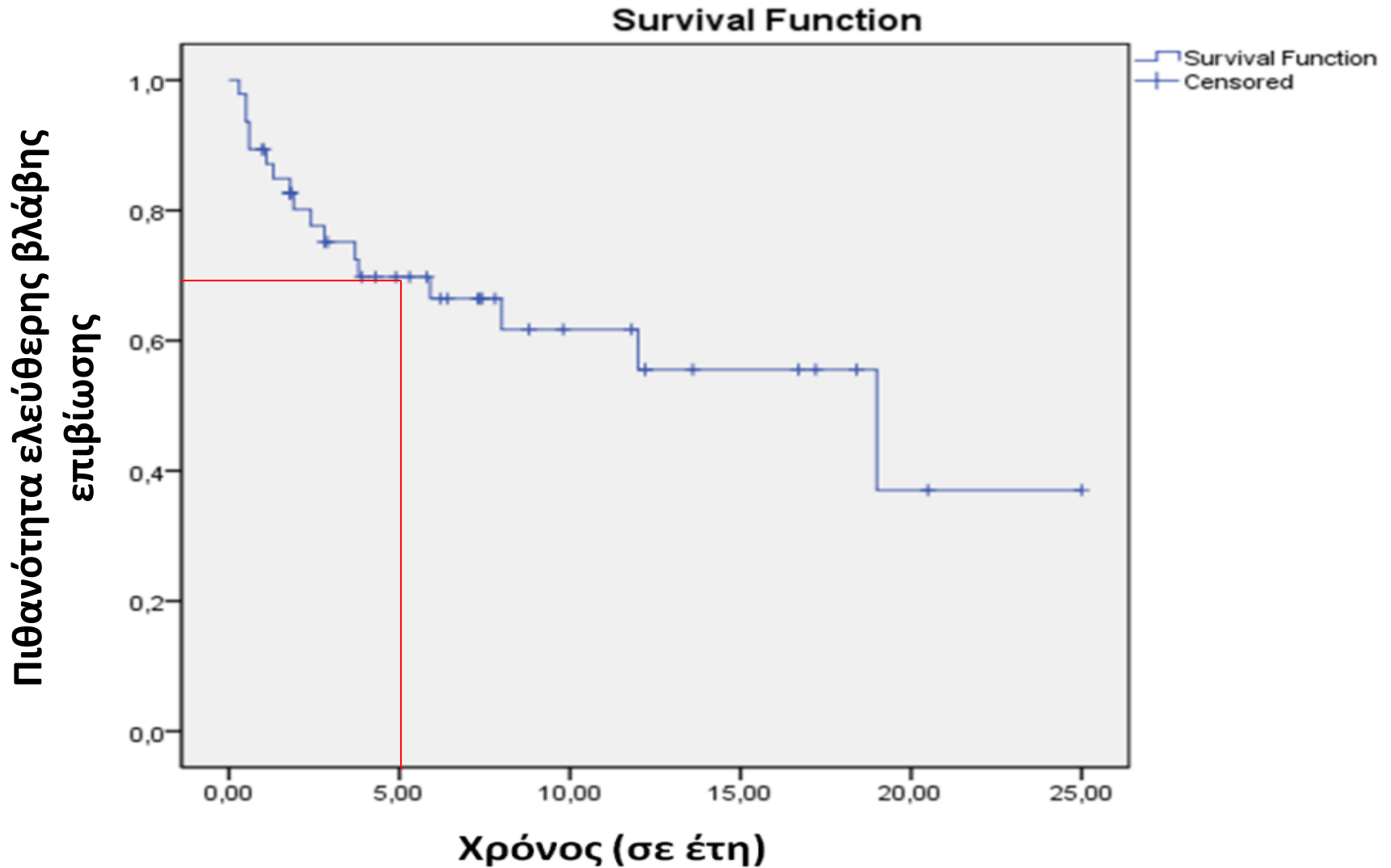
**ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ-
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ**

n=6

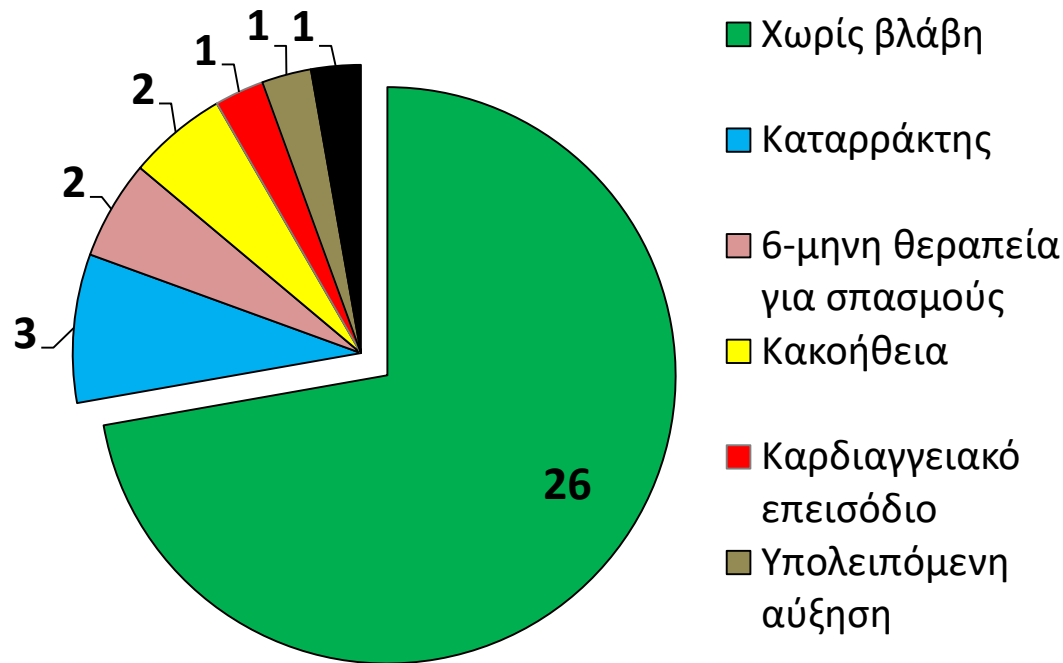
ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ

n=6

Αποτελέσματα: Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier



Σπάνια είναι η ανάπτυξη βλαβών στην πορεία του πΣΕΛ



ΠΑΡΚΑ:

Σε 35 ασθενείς με πΣΕΛ: βλάβες διαπιστώθηκαν μόνο σε 9 (24%),
(ένας είχε 2 βλάβες)

Βλάβη στον πΣΕΛ: σύγκριση με ενήλικες

Συχνότερα στον πΣΕΛ

✓βλάβες σχετιζόμενες με χρήση ΚΣ (καταρράκτης & άσηπτη οστεονέκρωση)

✓νεφρική βλάβη

✓νευροψυχιατρικές βλάβες (τάση)

Ανάπτυξη βλάβης πιο πρώιμα

Βλάβη στον πΣΕΛ: SDI vs εκτίμηση θεράποντος ιατρού (MD-VAS)

5.7% των ασθενών με $SDI > 0 \rightarrow MD-VAS = 0$

>20% των ασθενών με $SDI = 0 \rightarrow MD-VAS > 0$

Βλάβη στον πΣΕΛ

Το SDI ανεπαρκές για την εκτίμηση της βαρύτητας βλάβης
στον πΣΕΛ

Ανάγκη για ξεχωριστό εργαλείο ή προσέγγιση για την
εκτίμηση της βαρύτητας βλάβης στον πΣΕΛ

Βλάβη στον πΣΕΛ

Παράμετροι για χαρακτηρισμό βλάβης & αντίκτυπου αυτής
στον πΣΕΛ:

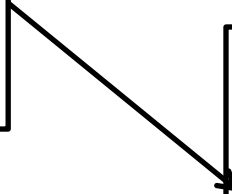
- ✓SDI
- ✓Σφαιρική εκτίμηση βλάβης από θεράποντα (MD-VAS)
- ✓Αύξηση (ΥΣ, ΒΣ)
- ✓Εξέλιξη εφηβείας (ΕΡ, Tanner στάδια)
- ✓Εργαλείο εκτίμησης ποιότητας ζωής

Συμπερασματικά:

**Βελτίωση έκβασης
πΣΕΛ
Βελτίωση ποιότητας
ζωής**

Συμπερασματικά:

**Έγκαιρη διάγνωση &
αντιμετώπιση νεφρίτιδας**



**Βελτίωση έκβασης
πΣΕΛ
Βελτίωση ποιότητας
ζωής**

Συμπερασματικά:

Έγκαιρη διάγνωση &
αντιμετώπιση νεφρίτιδας

Τακτική αξιολόγηση
ανάπτυξης βλάβης &
παραγόντων κινδύνου

Βελτίωση έκβασης
πΣΕΛ
Βελτίωση ποιότητας
ζωής

```
graph LR; A[Έγκαιρη διάγνωση & αντιμετώπιση νεφρίτιδας] --> C[Βελτίωση έκβασης πΣΕΛ<br/>Βελτίωση ποιότητας ζωής]; B[Τακτική αξιολόγηση ανάπτυξης βλάβης & παραγόντων κινδύνου] --> C;
```

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας