

**ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΕΣ ΘΞΕΩΣΕΙΣ**

# ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΕΣ ΘΞΕΩΣΕΙΣ (ΝΣΟ)

- **ΝΣΟ τύπου I:** αδυναμία απέκκρισης  $H^+$  στα άπω σωληνάρια (διαταραχή αντλίας  $H^+$ -ΑΤΡάσης /  $\downarrow \Delta V$ )
- **ΝΣΟ τύπου II:** αδυναμία επαναρρόφησης  $HCO_3^-$  στα εγγύς σωληνάρια στα πλαίσια σ. Fanconi
- **ΝΣΟ τύπου IV:** υποαλδοστερονισμός

# ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΕΣ ΟΞΕΩΣΕΙΣ (ΝΣΟ)

Χαρακτηρίζονται από την παρουσία υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων

**Χάσμα ανιόντων :**

$$[ \text{Na}^+ ] - ( [ \text{Cl}^- ] + [ \text{HCO}_3^- ] ) = 9 - 14 \text{ mEq/L}$$

# ΑΙΤΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ

Φυσιολογικό χάσμα ανιόντων (υπερχλωραιμική οξέωση)

- **Απώλεια διττανθρακικών από το γαστρεντερικό**  
(διάρροιες, ουρητηροσιγμοειδοστομία)
- **Απώλεια διττανθρακικών από τους νεφρούς**  
(εγγύς σωληναριακή οξέωση - τύπου II)
- **Μειωμένη ικανότητα απέκκρισης ιόντων υδρογόνου**  
(άπω σωληναριακή οξέωση - τύπου I)  
(υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός - τύπου IV)

# ΕΓΓΥΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ (τύπου II)

Χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα  
επαναρρόφησης διττανθρακικών  
στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.

# ΕΓΓΥΣ ΝΕΦΡΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ (ΤΥΠΟΥ II)

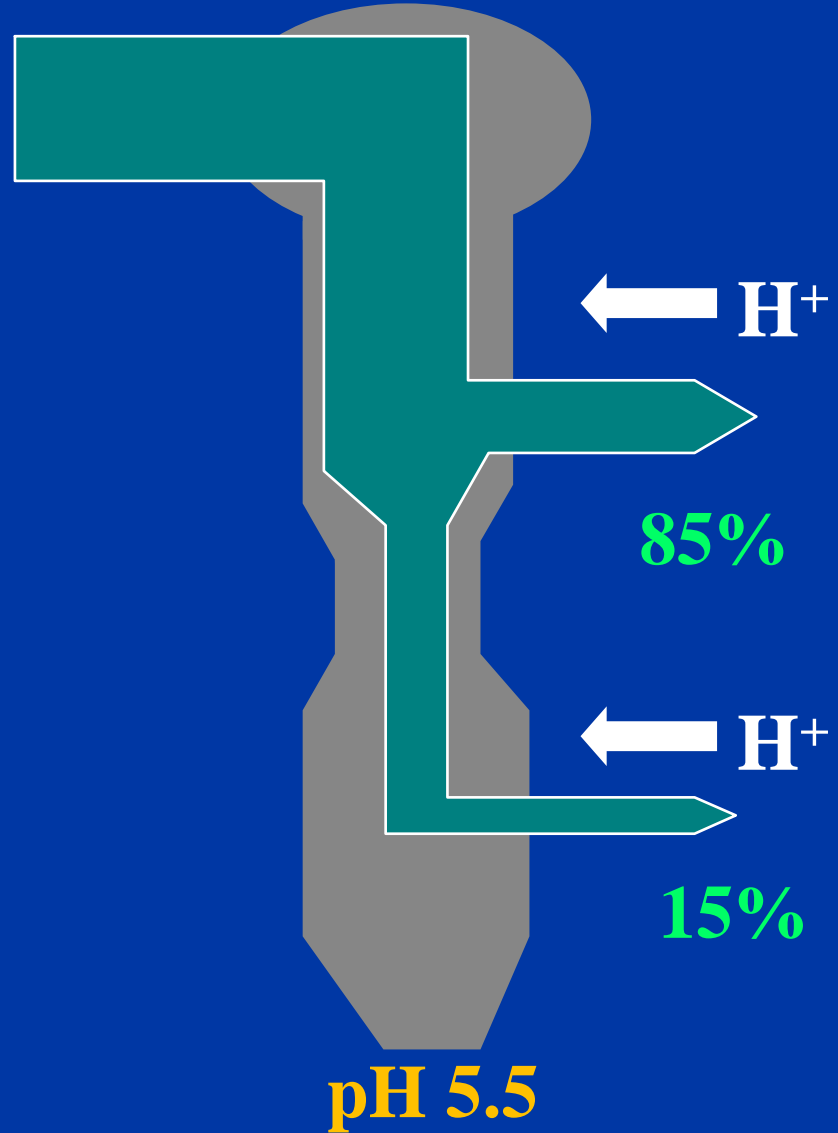
## Μεμονωμένη

- ✓ σποραδική
- ✓ πρωτοπαθής, οικογενής κληρονομούμενη
- ✓ μετά χορήγηση αναστολέων καρβονικής ανυδράσης

## Γενικευμένη δυσλειτουργία του εγγύς σωληναρίου (σ. Fanconi)

## Δευτεροπαθής

- ✓ Κληρονομικά νοσήματα : Κυστίνωση, Νόσος Wilson
- ✓ Φάρμακα-τοξίνες: **Αμινογλυκοσίδες**, Ιφωσφαμίδη, Τετρακυκλίνες, Μέταλλα
- ✓ Άλλα αίτια : **Πολλαπλό μύελωμα**, σ. Sjogren

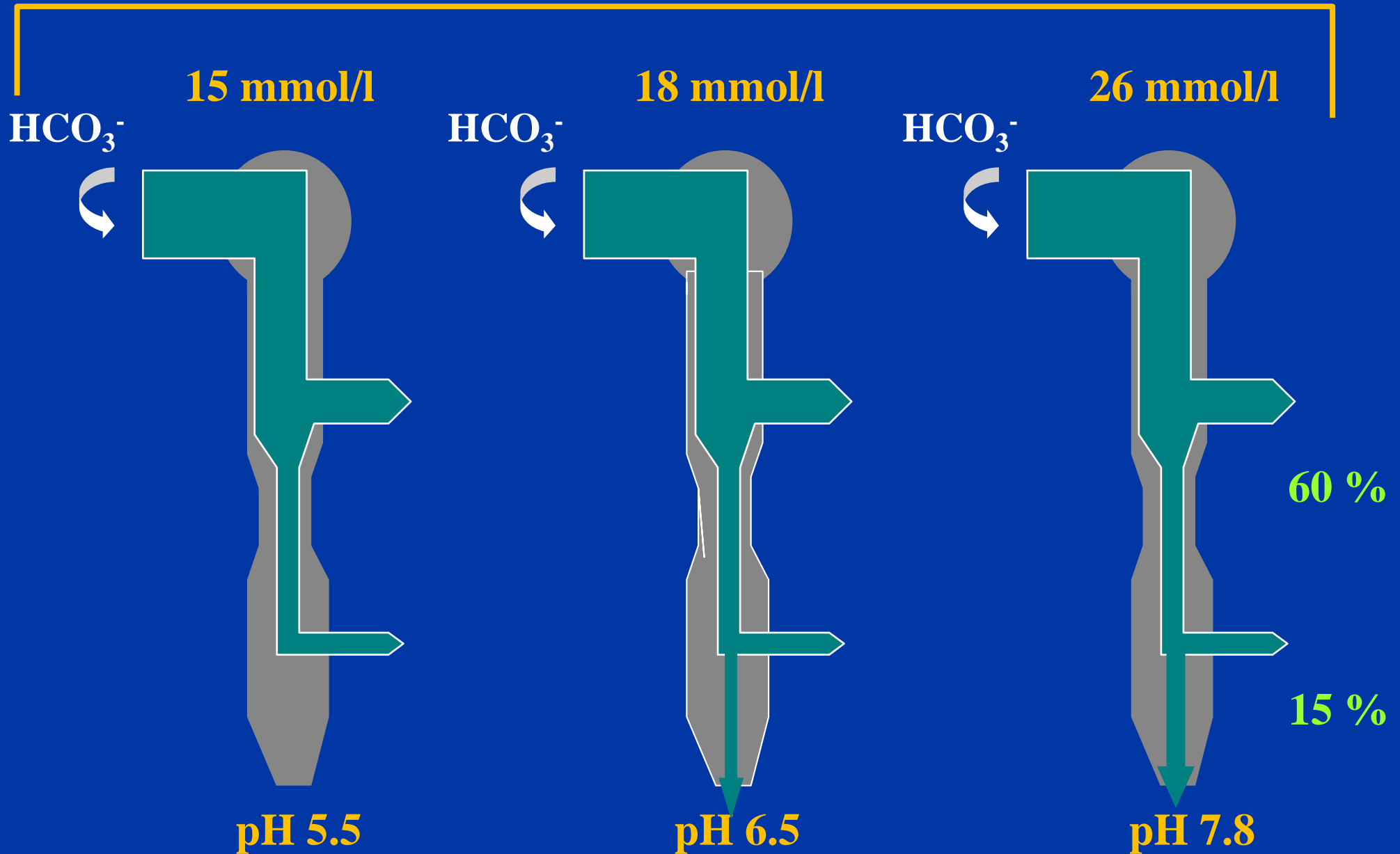


GFR = 180 L ημερησίως

$\text{HCO}_3^- = 26 \text{ mmol/L}$

$180 \times 26 = 4700 \text{ mmol } \text{HCO}_3^-$

# ΕΓΓΥΣ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ





ΕΓΓΥΣ ΝΣΟ



ΜΕΙΩΣΗ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ  $\text{HCO}_3^-$  ΣΤΑ  
ΕΓΓΥΣ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑ ΚΑΙ  $\uparrow$  ΝΕΦΡΙΚΗ

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ  $\text{HCO}_3^-$

[ΑΛΚΑΛΙΚΟ pH ΟΥΡΩΝ >6.5]



$\downarrow\downarrow$   $\text{HCO}_3^-$  ΟΡΟΥ



$\downarrow$  ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ  $\text{HCO}_3^-$  (pH ΟΥΡΩΝ <5.5)

ΑΥΞΗΜΕΝΗ

ΠΡΟΣΦΟΡΑ

$\text{NaHCO}_3$  ΣΤΟΝ



ΑΠΩ ΝΕΦΡΩΝΑ



$\uparrow$  ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ  $\text{K}^+$



ΥΠΟΚΑΛΙΑΙΜΙΑ

# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΝΣΟ

ΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ → ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ/ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ

ΕΛΛΕΙΨΗ VITAMIN D [ $\downarrow$  1,25(OH) $_2$ D $_3$ ]

ΥΠΟΦΩΣΦΑΙΜΙΑ



# ΕΓΓΥΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ (τύπου II)

## Διαφορική διάγνωση

- pH: ούρων ποικίλει
- Κ ορού: ↓ ή φυσιολογικό
- Συνυπάρχει ραχίτιδα ή οστεομαλακία
- Συνυπάρχει γενικευμένη διαταραχή της λειτουργίας των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων

# ΕΓΓΥΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ (τύπου II)

## Διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα

- Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση
- Διατήρηση ικανότητας οξινοποίησης των ούρων  
(PH < 5.5)
- Αυξημένη κλασματική απέκκριση διττανθρακικών μετά από εξωγενή χορήγηση διττανθρακικών (> 15%)

$$\text{Κλασματική απέκκριση HCO}_3^- : \frac{[\text{HCO}_3^-] \text{ ούρων } \times \text{κρεατ. ορού}}{[\text{HCO}_3^-] \text{ ορού } \times \text{κρεατ. ούρων}} \times 100$$

# ΕΓΓΥΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ

## Θεραπευτική αγωγή

- Διττανθρακικό νάτριο ή/και κάλιο
  - ✓ Σε παιδιά χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  ώστε τα  $\text{HCO}_3^-$  να ευρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα ➔ Πρόληψη σκελετικών διαταραχών
  - ✓ Χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  ➔ Καλιουρία ➔ Χορήγηση συμπλ. καλίου
- Θειαζιδικά διουρητικά
  - ✓ Χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών ➔ Υπο-ογκαιμία ➔ ↑επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  (προσοχή στο  $\text{K}^+$  ορού)
  - ✓ Χορήγηση βιταμίνης D και φωσφορικών

# ΣΥΝΔΡΟΜΟ FANCONI

Γενικευμένη δυσλειτουργία του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου με συνέπεια την εμφάνιση :

- αμινοξυουρίας
- γλυκοζουρίας
- υποφωσφαταιμίας λόγω φωσφατουρίας
- νεφρικής σωληναριακής οξέωσης
- υποκαλιαιμίας λόγω καλιουρίας
- υποουριχαιμίας λόγω ουρικοζουρίας
- ραχίτιδας / οστεομαλακίας

# Φάρμακα που προκαλούν σ. Fanconi

- Αμινογλυκοσίδες
- Ιφωσφαμίδη
- Τετρακυκλίνες
- Sodium valproate
- Cisplatin / carboplatin
- Imanitib
- Ασπιρίνη σε μεγάλες δόσεις
- Tenofovir, Adefovir, cidofovir

**ΚΟΙΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ – ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΣΥΝΟΔΕΥΟΝΤΑΙ  
ΑΠΟ ΒΛΑΒΗ ΤΩΝ ΕΓΓΥΣ ΕΣΠΕΙΡΑΜΕΝΩΝ ΣΩΛΗΝΑΡΙΩΝ**

**Λεπτοσπείρωση**

(G. Liamis et al: Clin Nephrol 2000;53:316)

**Αποφρακτικός ίκτερος**

(E. Bairaktari et al: Hepatology 2001;33:1365-1369)

**Πολλαπλό μυέλωμα** (εναπόθεση ελαφρών αλυσίδων στο εγγύς)

**Φάρμακα:**

Αμινογλυκοσίδες-Ασπιρίνη σε υψηλές δόσεις-  
ιφωσφαμίδη-ακετοζαλαμίδη-ληγμένες τετρακυκλίνες

**Σύνδρομο Sjogren-αμυλοείδωση**

**Κληρονομικά νοσήματα: κυστίνωση**



# ΣΥΝΔΡΟΜΟ FANCONI

## Θεραπευτική αγωγή

- Διττανθρακικό νάτριο και κάλιο
- Βιταμίνη D
- Υποκατάσταση φωσφορικών
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

# ΑΠΩ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ

(τύπου I)

Χαρακτηρίζεται από μειωμένη απέκκριση ιόντων υδρογόνου ( $H^+$ ) στα αθροιστικά σωληνάρια, με συνέπεια την αδυναμία οξινοποίησης των ούρων ( $pH > 5.3$ )

# ΑΠΩ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ (τύπου I)

## Παθογένεση

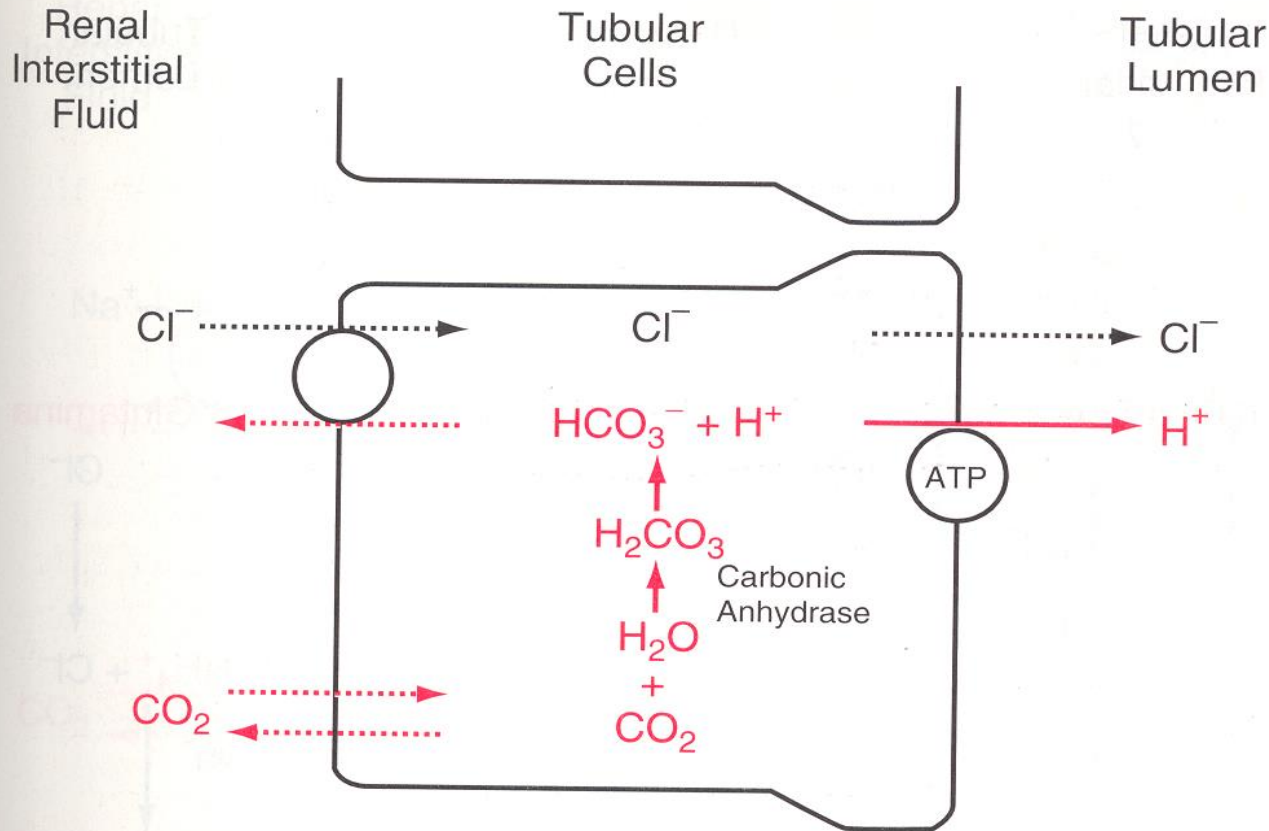
- Διαταραχές της λειτουργίας της αντλίας  $H^+$ -ATPase (secretory defect)
- Αυξημένη διαβατότητα των επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων που οδηγεί σε παλινδρόμηση ιόντων  $[H^+]$  από τον αυλό προς τα κύτταρα (gradient defect)
- Μειωμένη προσφορά ρυθμιστικών συστημάτων φωσφορικών και αμμωνίας στο σωληναριακό αυλό (buffer defect)

## Άπω / αθροιστικό σωληνάριο

- Σχηματισμός  $H^+$  εντός των κυττάρων  $\rightarrow$  κλίση για απέκκριση  $H^+$  που συνδυάζεται με επαναρρόφηση περισσότερων  $HCO_3^-$

- Μέσω αυτής της οδού, απέκκριση του 5% της ποσότητας  $H^+$  που απεκκρίνεται

- Δημιουργία μεγάλης κλίσης [900X] και οξינוποίηση των ούρων (pH 4.5)



**Figure 30-6.** Primary active secretion of hydrogen ions through the luminal membrane of the epithelial cells of the distal and collecting tubules. Note that one bicarbonate is absorbed for each hydrogen ion secreted and a chloride ion is passively secreted along with the hydrogen ion. This pattern of hydrogen ion secretion occurs in the intercalated cells of the late distal tubules and collecting tubules.

# ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΣΟ ΤΥΠΟΥ Ι

$\alpha$ -ΕΜΒΟΛΙΜΑ ή ΠΑΡΑΚΕΙΜΕΝΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΩΝ



1.  $\downarrow H^+$  - ATPase  $\Rightarrow$   $\downarrow$  ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ  $H^+$   $\Rightarrow$  ΟΞΕΩΣΗ ΜΕ **pH ΟΥΡΩΝ >5.3**

2.  $\downarrow Cl^- - HCO_3^-$  (ΑΝΤΑΛΛΑΚΤΗΣ)  $\Rightarrow$  ΑΛΚΑΛΙΚΟ pH ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑ  $\Rightarrow$

$\downarrow$  ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ  $H^+$

3. **BACKLEAK OF  $H^+$  ΤΑ  $H^+$  ΕΠΑΝΕΙΣΕΡΧΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ (ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ)**

# ΑΙΤΙΑ ΝΣΟ ΤΥΠΟΥ I

1. **ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ**: επικρατούν σωματικός χαρακτήρας
2. ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

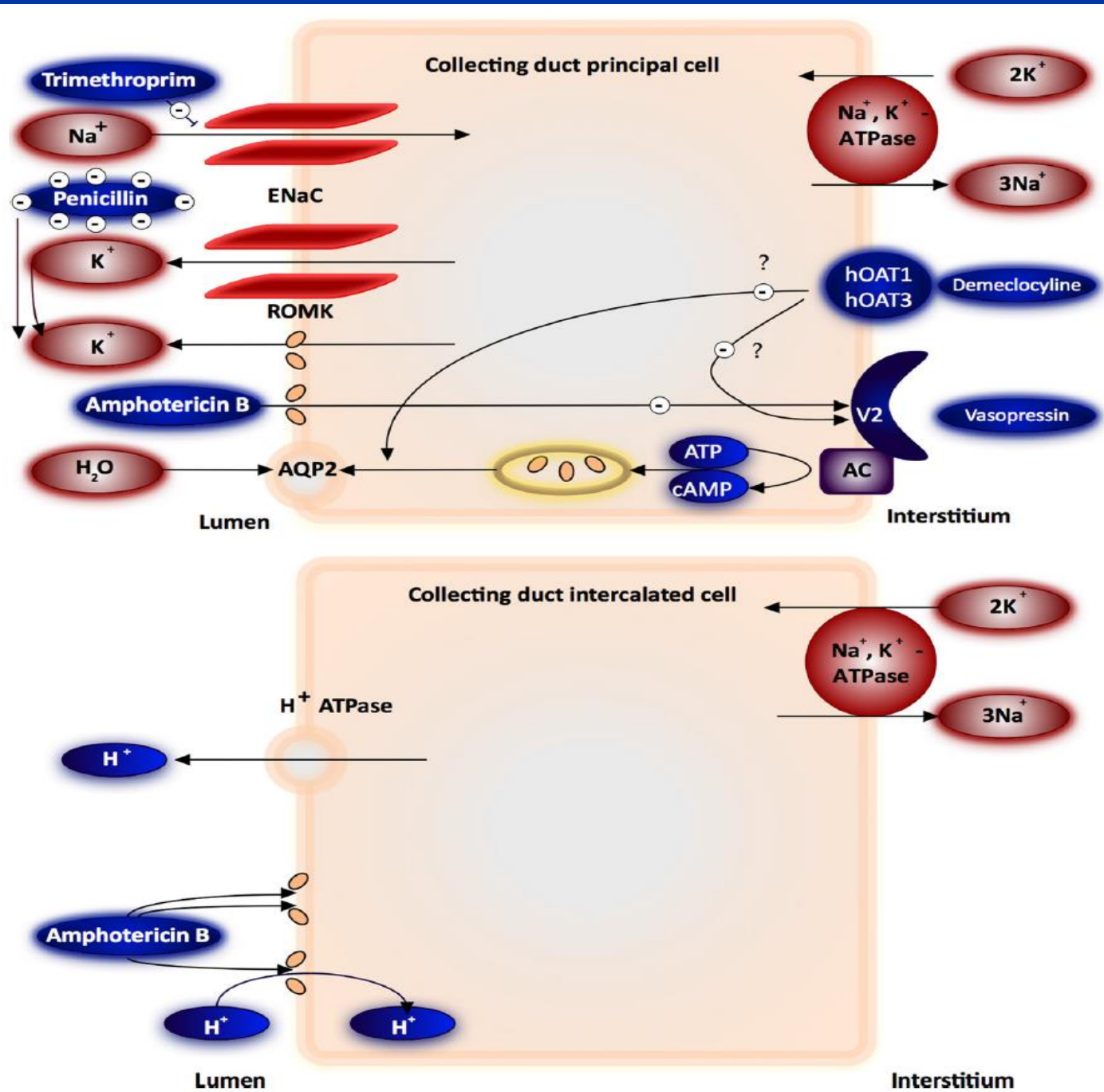
Π. μυέλωμα – αμυλοείδωση – **Σύνδρομο Sjogren**

SLE, ΧΕ Ηπατίτιδα, Κρυοσφαιριναιμία, Θυρεοειδίτιδα,  
Δρεπανοκυτταρική αναιμία

3. ΦΑΡΜΑΚΑ: **Αμφοτερικίνη Β**, Τολουένιο , **Li**

4. ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΝΕΦΡΑΣΒΕΣΤΩΣΗ:

Υπερπαραθυρεοειδισμός, Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία,  
Τοξίκωση από βιταμίνη D



# ΝΣΟ ΤΥΠΟΥ Ι ΚΑΙ

## ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ/ΝΕΦΡΑΣΒΕΣΤΩΣΗ

- **↓ ΚΙΤΡΙΚΩΝ ΣΤΑ ΟΥΡΑ → ΚΑΘΙΖΗΣΗ  $\text{Ca}^{2+}$**
- **ΧΡΟΝΙΑ ΟΞΕΩΣΗ → ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ  $\text{Ca}^{2+}$  ΑΠΟ ΤΑ ΟΣΤΑ  
→ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥΡΙΑ**
- **ΑΛΚΑΛΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΟ ΥΓΡΟ → ↓  
ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗΣ  $\text{Ca}^{2+}$  → ΑΣΒΕΣΤΙΟΥΡΙΑ**
- **↑ pH ΟΥΡΩΝ → ↓ ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑΣ  $\text{CaPO}_4$**



# ΑΠΩ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ (τύπου Ι)

## Κλινικά χαρακτηριστικά

- Νεφρολιθίαση - Νεφρασβέστωση
  - ↑ ΡΗ ούρων, υπερασβεστιουρία,
  - μειωμένη αποβολή κιτρικών
- Ραχίτιδα / οστεομαλακία
- Υπογκαιμία (απώλεια  $\text{Na}^+$ )
- Μυϊκή αδυναμία (υποκαλιαιμία)
- Ουρολοιμώξεις
- Νεφρική λειτουργία ικανοποιητική, ενίοτε νεφρική ανεπάρκεια

# ΑΠΩ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ (τύπου I)

## Διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα

- pH πρώτων πρωινών ούρων  $> 6.1$  σε διαδοχικές μετρήσεις
- Αδυναμία μείωσης του pH ούρων  $< 5.3$  μετά από χορήγηση  $\text{NH}_4\text{Cl}$

*$\text{NH}_4\text{Cl}$  : 0.1gr/kg per.os  $\longrightarrow$  pH ούρων  $< 5.3$  εντός 4 ωρών*

# ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΝΣΟ ΤΥΠΟΥ Ι

- **ΥΠΕΡΧΛΩΡΙΑΙΜΙΚΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΧΑ**
- **ΥΠΟΚΑΛΙΑΙΜΙΑ**
- **pH ΟΥΡΩΝ > 5.5**
- **ΘΕΤΙΚΟ ΧΑ ΟΥΡΩΝ (↓ NH<sub>4</sub><sup>+</sup> ΟΥΡΩΝ)**

# Χάσμα Ανιόντων Ούρων

$\text{Na} + \text{K} + \text{Μη μετρούμενα κατιόντα} = \text{Cl} + \text{Μη μετρούμενα ανιόντα}$

$$\text{UAG} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - \text{Cl}^-$$

Διάκριση μεταξύ απώλειας διττανθρακικών, ως αιτίου υπερχλωραιμικής οξέωσης από το ΓΣ ή από το ουροποιητικό

**Δηλαδή τελικά βοηθά στην εκτίμηση των επιπέδων του  $[\text{NH}_4^+]$  στα ούρα**

Αρνητικό UAG (-20 mEq/L) : π.χ. διάρροια

Θετικό UAG (+23 mEq/L) : π.χ. άπω νεφρική σωληναριακή οξέωση

# ΑΠΩ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ (τύπου I)

## Θεραπευτική αγωγή

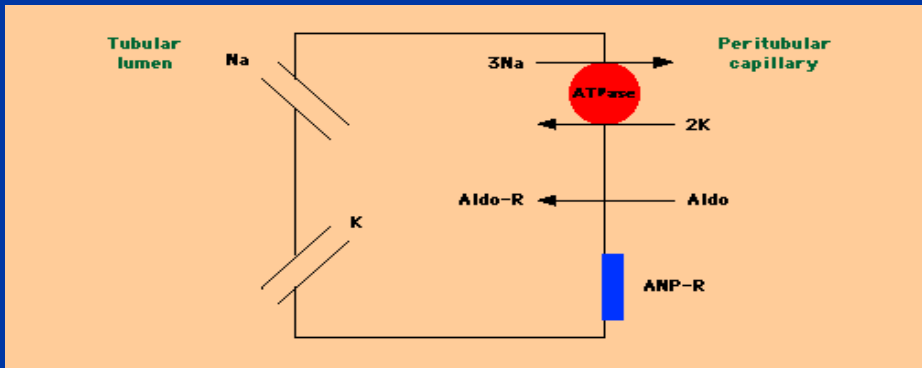
- Διακοπή φαρμάκων
- Αντιμετώπιση υποκείμενης νόσου
- Διττανθρακικό Νάτριο 1 - 3 mEq / kgr ημερησίως
- Χορήγηση καλίου (po ή IV)

**ΝΕΦΡΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΤΥΠΟΥ IV**



**ΥΠΟΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΣ**

# ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΚΑΛΙΟΥ ΣΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ



**Ion transport in collecting tubule cell** Schematic representation of sodium and potassium transport in the sodium reabsorbing cells in the collecting tubules. The entry of filtered Na into the cells is mediated by selective sodium channels in the apical (luminal) membrane; the energy for this process is provided by the favorable electrochemical gradient for Na (cell interior electronegative and low cell Na concentration). Reabsorbed Na is pumped out of the cell by the Na-K-ATPase pump in the basolateral (peritubular) membrane. The reabsorption of cationic Na makes the lumen electronegative, thereby creating a favorable gradient for the secretion of K into the lumen via K channels in the apical membrane. Aldosterone, after combining with the cytosolic mineralocorticoid receptor (Aldo-R), leads to enhanced Na reabsorption and potassium secretion by increasing both the number of open Na channels and the number of Na-K-ATPase pumps. Atrial natriuretic peptide, on the other hand, acts primarily in the inner medullary collecting duct by combining with its basolateral membrane receptor (ANP-R) and activating guanylate cyclase. ANP inhibits sodium reabsorption by closing the Na channels. The potassium-sparing diuretics act by closing Na channels, amiloride and triamterene directly and spironolactone by competing with aldosterone.

Η αλδοστερόνη αυξάνει την απέκκριση  $[K^+]$  στα σωληναριακά κύτταρα

- διατηρώντας ανοικτούς τους διαύλους Na της κυτταρικής μεμβράνης προς την πλευρά του αυλού
- αυξάνοντας τη δραστηριότητα της  $Na[+]K[+]ATPase$  στην άλλη πλευρά της μεμβράνης

# Καταστάσεις που επηρεάζουν την απέκκριση ιόντων υδρογόνου [H<sup>+</sup>]

- Αλδοστερόνη ↑ απέκκριση [H<sup>+</sup>]
  - Αυξημένος όγκος  
εξωκυττάριου υγρού
  - Αυξημένη πρόσληψη  
νατρίου
- ↑ απέκκριση [H<sup>+</sup>]
- Υπερκαλιαιμία α) ↓ παραγωγή NH<sub>3</sub> → ↓ απέκκριση [H<sup>+</sup>]  
β) ↑ έκκριση αλδοστερόνης → ↑ αποβολή [H<sup>+</sup>]
  - Υπερπαραθυρεοειδισμός
  - Υπερασβεστιαμία
- ↑ απέκκριση [H<sup>+</sup>]



# ΑΠΩ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΟΞΕΩΣΗ (τύπου IV)

## Αίτια

- Δυσλειτουργία φλοιού επινεφριδίων
- Υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός
  - διαβητική νεφροπάθεια
  - αποφρακτική ουροπάθεια
  - παθήσεις διάμεσου νεφρικού ιστού
- Ψευδοϋποαλδοστερονισμός (δυσλειτουργία υποδοχέα αλδοστερόνης)
  - κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα ή υπολειπόμενο χαρακτήρα

# ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΕΣ ΟΞΕΩΣΕΙΣ

	Εγγύς (II)	Άπω (I)	Τύπου IV
Ελάχιστο ΡΗ ούρων	< 5.32	> 5.32	< 5.32
Διττανθρακικά πλάσματος	μειωμένα	μειωμένα	μειωμένα
Κάλιο ορού	χαμηλό	χαμηλό	αυξημένο
Γενικευμένη δυσλειτουργία σωληναρίου	συνήθης	σπάνια	σπάνια
Παραγωγή αμμωνίας	φυσιολογική	ποικίλλει	μειωμένη
Απάντηση σε διττανθρακικά	Πτωχή	Καλή	Καλή
Νεφρασβέστωση	όχι	ναι	όχι
Οστική νόσος	σπάνια	συχνά	όχι

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Οι νεφρικές σωληναριακές οξεώσεις και το σ. Fanconi μπορεί να έχουν σποραδικό χαρακτήρα, να μεταβιβάζονται κληρονομικά και να εμφανίζονται στα πλαίσια άλλων νοσημάτων ή καταστάσεων

ΝΣΟ τύπου I: σ. Sjogren, αμφοτερικίνηB, ιφωσφαμίδη

ΝΣΟ τύπου II: π.μυέλωμα

ΝΣΟ τύπου IV: υποαλδοστερονισμός

- Η υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση η οποία οφείλεται είτε σε αδυναμία επαναρρόφησης των διττανθρακικών είτε σε μειωμένη απέκκριση ιόντων υδρογόνου αποτελεί την κύρια αιτία των κλινικών και εργαστηριακών εκδηλώσεων των καταστάσεων αυτών
- Η χορήγηση διττανθρακικού νατρίου και καλίου αποτελεί τη βασικότερη παράμετρο της θεραπευτικής αγωγής