

Οδηγίες για την διάγνωση και την αντιμετώπιση της Νεφρίτιδας του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου

Εισαγωγή	1
Διάγνωση	2
Αρχική θεραπεία.....	2
Τάξεις I και II	2
Τάξεις III, IV και μεικτές (III+V ή IV+V)	3
Τάξη V.....	4
Τάξη VI.....	4
Θεραπεία μετά την αρχική ανταπόκριση (συντήρησης)	5
Υποτροπιάζουσα και ανθεκτική νόσος	5
Στόχοι θεραπείας	5
Επισημάνσεις	5
Βιβλιογραφία	6

Εισαγωγή

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι ένα φλεγμονώδες πολυσυστηματικό αυτοάνοσο νόσημα που προσβάλλει κατεξοχήν γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η επίπτωση του διεθνώς υπολογίζεται σε 1.5-11.0 περιπτώσεις ανά 100,000 ανθρωποέτη, ενώ στην Ελλάδα πρόσφατες εκτιμήσεις υπολογίζουν την συχνότητα σε 7.4 περιπτώσεις/100,000 ανθρωποέτη [1]. Η προσβολή του νεφρού γνωστή και ως νεφρίτιδα του λύκου (ΝΛ) είναι από τις πιο συχνές, υποτροπιάζουσες και σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου. Συνήθως εκδηλώνεται κατά τα πρώτα 3-5 έτη μετά την διάγνωση και συνολικά προσβάλλεται ένα 30-50% των ασθενών [2]. Λευκωματουρία και αιματουρία είναι τα συνηθέστερα ευρήματα ωστόσο μειωμένη νεφρική λειτουργία, ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (ΤΕΣΝ) , νεφρωσικό σύνδρομο και υπέρταση δεν είναι σπάνιες εκδηλώσεις της νόσου. Λόγω της διάστασης μεταξύ κλινικής και ιστολογικής εικόνας η νεφρική βιοψία είναι απαραίτητη για τη διάγνωση. Ιστολογικά η νεφρική βλάβη εντοπίζεται κυρίως στα σπειράματα αλλά συχνή είναι η συμμετοχή του σωληναροδιαμέσου χώρου και των αγγείων. Η πιο πρόσφατη ταξινόμηση των βλαβών κατά ISN/RPS βασίζεται στις σπειραματικές βλάβες και διακρίνει 6 ιστολογικούς τύπους: τάξη I (ήπια μεσαγγειακή), τάξη II (μεσαγγειακή υπερπλαστική), τάξη III (εστιακή), τάξη IV (

διάχυτη), τάξη V (μεμβρανώδης) και τάξη VI (σκληρυντική). Οι επιμέρους ιστολογικές βλάβες χαρακτηρίζονται περαιτέρω ανάλογα με το βαθμό ενεργότητας και χρονιότητά τους. Η θεραπεία της νόσου διαφοροποιείται ανάλογα με τη τάξη, με τις υπερπλαστικές τάξεις (III και IV) να απαιτούν την πιο επιθετική θεραπεία λόγω της χειρότερης πρόγνωσης. Η συνήθης θεραπεία αποτελείται από μακροχρόνια χορήγηση κορτικοειδών σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτική θεραπεία με μόλις ένα 20-30% να επιτυγχάνει πλήρη ύφεση στον ένα χρόνο μετά τη θεραπεία. Παρά τις επιθετικές θεραπείες η νεφρική επιβίωση παραμένει κακή με ένα 20% των ασθενών να καταλήγουν σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου σε 15 έτη μετά τη διάγνωση [3]. Πρόσφατα δυο νέες θεραπείες, ένας anti-BAFF παράγοντας, η μπελιμουμάμπη (belimumab-BLM) και ένας νέος πιο ισχυρός αναστολέας καλσινευρίνης, η βοκλοσπορίνη (voclosporin -VCS) εγκρίθηκαν για τη θεραπεία της ΝΛ.

Διάγνωση

- Για τη διάγνωση της νόσου απαιτείται νεφρική βιοψία ώστε να προσδιοριστεί η τάξη και να αποκλειστούν βλάβες άλλης αιτιολογίας
- Η κύρια ένδειξη για διενέργεια βιοψίας σε έναν ασθενή με ΣΕΛ είναι η λευκωματουρία σε επίπεδα $>500\text{mg}/24\omega\text{ρο}$ ή/και η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας η σπειραματική αιματουρία ωστόσο, μικρότερα επίπεδα λευκωματουρίας ή/και η εμμένουσα σπειραματική αιματουρία δεν αποκλείουν σοβαρές ιστολογικές βλάβες. Σε αυτές τις περιπτώσεις η απόφαση για διενέργεια βιοψίας βασίζεται στην συνεκτίμηση του κινδύνου (αιμορραγική διάθεση ή αντιπηκτική αγωγή) και του ενδεχόμενου οφέλους (επιλογή/αλλαγή θεραπείας, διαχωρισμός μεταξύ ενεργών και χρόνιων/μη αναστρέψιμων βλαβών, αποκλεισμός άλλης νόσου).

Αρχική θεραπεία

Τάξεις I και II

- Σε ασθενείς με λευκωματουρία $<1\text{ g}/24\omega\text{ρο}$ δεν απαιτείται ειδική ανοσοκατασταλτική θεραπεία
- Σε ασθενείς με λευκωματουρία $>1\text{ g}/24\omega\text{ρο}$ παρά τη μέγιστη δυνατή χορήγηση α-MEA/ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, η θεραπεία αποτελείται από ένα σύντομο σχήμα κορτικοειδών ως επί νόσου ελαχίστων αλλοιώσεων. Η προσθήκη επιπλέον ανοσοκατασταλτικού παράγοντα (αναστολέα καλσινευρίνης, μυκοφαινολικό

μοφετίλ (MMF), κυκλοφωσφαμίδης (CYC) ή rituximab) μπορεί να είναι θεραπευτική επιλογή σε περιπτώσεις που προεξάρχουν ευρήματα εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης ή σε ασθενείς στους οποίους είναι επιθυμητή η μείωση της δόσης των κορτικοειδών

- Μετά την αρχική ανταπόκριση, συστήνεται θεραπεία συντήρησης με συνδυασμό μικρής δόσης κορτικοειδών μαζί με έναν ανοσοκατασταλτικό παράγοντα, ειδικά σε ασθενείς με συχνές υποτροπές.

Τάξεις III, IV και μεικτές (III+V ή IV+V)

Η αρχική θεραπεία περιλαμβάνει κορτικοειδή σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Αναλυτικά:

- **Κορτικοειδή:** Ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης 250-750mg/μέρα για 1-3 συνεχόμενες μέρες και ακολούθως έναρξη προ αγωγής με πρεδνιζολόνη (ή ισοδύναμο) σε δόση 0.3–0.5 mg/kg/μέρα . Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 0.7-0.8mg/kg/μέρα σε ταχέως εξελισσόμενη νόσο ή σε απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Ακολουθεί σταδιακή μείωση με στόχο $\leq 5-7.5$ mg μετά τους 6 μήνες θεραπείας.
- **Ανοσοκατασταλτικά σχήματα:**

Ένα από τα παρακάτω:

- i. Cyclophosphamide: Έξι ενδοφλέβιες ώσεις των 500 mg τις εβδομάδες 0, 2, 4, 6, 8 and 10 (πρωτόκολλο Euro-Lupus). Εναλλακτικά, σε βαριά νόσο με ΤΕΣΝ $0.75-1 \text{ g/m}^2$ ανά μήνα επί 6 μήνες (πρωτόκολλο NIH).
- ii. Mycophenolate mofetil: MMF 2-3 g/μέρα διαιρεμένα σε 2 δόσεις ή ισοδύναμα μυκοφαινολικό οξύ (MPA) 1.44-2.16 gr/μέρα διαιρεμένα σε 2 δόσεις.
- iii. Belimumab σε συνδυασμό με CYC (Euro-lupus) ή MMF (έως 3 gr/μέρα): Ενδοφλέβιες εγχύσεις BLM 10 mg/kg τις εβδομάδες 0, 2, 4 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες (δόση για υποδόρια έγχυση 400 mg/εβδομάδα για 4 εβδομάδες και κατόπιν 200 mg εβδομαδιαία).
- iv. Voclosporin σε συνδυασμό με MMF (2gr/μέρα): 23.7 mg δύο φορές τη μέρα.

Η επιλογή ανάμεσα στα θεραπευτικά σχήματα απαιτεί συνεκτίμηση κλινικών και ιστολογικών παραγόντων, την προτίμηση και τη συμμόρφωση του ασθενή και τη διαθεσιμότητα/κόστος του φαρμάκου.

Η CYC και το MMF θεωρούνται ισοδύναμες θεραπείες σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Στην επιλογή ανάμεσα στις δυο θεραπείες συνεκτιμώνται οι επιμέρους διαφορές τους (μικρότερος κίνδυνος υπογονιμότητας με το MMF, μικρότερος κίνδυνος μη συμμόρφωσης με την CYC λόγω της ενδοφλέβιας χορήγησής της) και η επιθυμία του ασθενή.

Η συνδυαστική θεραπεία CYC/MMF + BLM μπορεί να χορηγηθεί σε όλους τους ασθενείς και ιδίως σε ασθενείς με συχνές υποτροπές, εξωνεφρική ενεργότητα, μη ικανοποιητική ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία με CYC ή MMF και σε ασθενείς σε μεγάλο κίνδυνο τοξικότητας από τα στεροειδή σαν παράγοντας που διευκολύνει την ταχύτερη μείωσή τους.

Η συνδυαστική θεραπεία MMF + VCS μπορεί να χορηγηθεί σε όλους τους ασθενείς και ιδίως σε ασθενείς με μεγάλου βαθμού λευκωματουρία, με μη ικανοποιητική απάντηση σε αρχική θεραπεία με MMF, όταν το MMF δεν γίνεται ανεκτό σε μεγαλύτερες δόσεις και σε ασθενείς με μεγάλο κίνδυνο τοξικότητας από τα στεροειδή σαν παράγοντας που διευκολύνει την ταχύτερη μείωσή τους.

Τάξη V

Η αρχική θεραπεία περιλαμβάνει κορτικοειδή σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Αναλυτικά

- Κορτικοειδή: Ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης 250-750mg/μέρα για 1-3 συνεχόμενες μέρες και ακολούθως έναρξη po αγωγής με πρεδνιζολόνη 20 mg/μέρα , με σταδιακή μείωση σε ≤ 5 mg/day μέχρι τον 3^ο μήνα.
- Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες:
 - i. MMF (2-3 g/μέρα διαιρεμένο σε 2 δόσεις)

Εναλλακτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες αποτελούν:

- ii. Αναστολείς καλσινευρίνης (τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη ή VCS) μόνοι ή σε συνδυασμό με MMF
- iii. CYC (Euro-Lupus)

Τάξη VI

Μη ειδική - συντηρητική θεραπεία ανάλογα με το στάδιο XNN

Θεραπεία μετά την αρχική ανταπόκριση (συντήρησης)

Η θεραπεία περιλαμβάνει κορτικοειδή σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.
Αναλυτικά:

- Τα κορτικοειδή πρέπει να μειώνονται στην ελάχιστη δυνατή δόση με στόχο την διακοπή 12-24 μήνες μετά την επίτευξη πλήρους ύφεσης
- Μετά την αρχική θεραπεία οι ασθενείς που είχαν λάβει CYC μπορούν να συνεχίσουν με MMF ή άζαθειοπρίνη. Οι ασθενείς που είχαν λάβει MMF μπορούν να συνεχίσουν με μικρότερες δόσεις MMF και οι ασθενείς που είχαν λάβει συνδυαστικό σχήμα συνεχίζουν με το ίδιο σχήμα (MMF+BLM, άζαθειοπρίνη + BLM ή MMF + VCS)
- Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να επιχειρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ανοσοκατασταλτική αγωγή τουλάχιστον για 3-5 χρόνια και είναι σε πλήρη ύφεση/σταθερή νόσο τουλάχιστον για 2 χρόνια. Η επαναληπτική βιοψία πριν την διακοπή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στη θεραπευτική απόφαση.

Υποτροπιάζουσα και ανθεκτική νόσος

- Σε ασθενείς με υποτροπή της ΝΛ πρέπει να ελέγχεται η συμμόρφωση στη αγωγή. Θεραπευτικά συστήνεται η επανάληψη της αρχικής αγωγής εφόσον ήταν αποτελεσματική ή/και η προσθήκη BLM. Σε περιπτώσεις μεγάλης αθροιστικής δόσης CYC συστήνεται η χορήγηση MMF. Η νεφρική βιοψία μπορεί να βοηθήσει στην επανεκτίμηση της ενεργότητας/χρονιότητας ή να επιβεβαιώσει την αλλαγή τάξης
- Σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο πρέπει να ελέγχεται η συμμόρφωση στη αγωγή. Σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στο MMF προτείνεται η χορήγηση CYC ή η προσθήκη BLM/VCS και αντιστρόφως σε μη ανταπόκριση στη CYC συστήνεται η χορήγηση MMF με ή χωρίς BLM/VCS. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί Rituximab.

Στόχοι θεραπείας

Πλήρης ύφεση: UPCr <0.5 g/g, αποκατάσταση προηγούμενης νεφρικής λειτουργίας ($\pm 10\%$ – 15% του eGFR πριν τη νόσηση)

Μερική ύφεση: Μείωση της πρωτεϊνουρίας $\geq 50\%$ σε επίπεδα UPCr <3 g/g

Ιδανικά οι ασθενείς πρέπει να έχουν τουλάχιστον 25% μείωση λευκωματουρίας στους 3 μήνες, 50% στους 6 μήνες και UPCr 500–700mg/g στους 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Ωστόσο ασθενείς με μεγαλύτερα επίπεδα λευκωματουρίας κατά τη διάγνωση μπορεί να αργήσουν να επιτύχουν αυτά τα επίπεδα. Σ' αυτές τις περιπτώσεις πριν την αλλαγή της θεραπείας συστήνεται να αξιολογείται η τάση μείωσης της λευκωματουρίας, ο συνολικός θρομβοεμβολικός κίνδυνος και η τάξη της ΝΛ.

Επισημάνσεις

- Σε όλους τους ασθενείς με ΝΛ συστήνεται η χορήγηση υδροξυχλωροκίνης (5mg/kg/μέρα) (η δόση μειώνεται κατά 30%-50% σε ασθενείς με

GFR \leq 30ml/min/1.73m²). Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογικό έλεγχο 5 έτη μετά την έναρξη της θεραπείας εκτός και αν υπάρχει επιπλέον κίνδυνος αμφιβληστροειδοπάθειας που απαιτεί πρωιμότερο έλεγχο.

- Σε ασθενείς με λευκωματουρία συστήνεται άναλος δίαιτα και χορήγηση νεφροπροστατευτικών παραγόντων (α -ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή/και αναστολείς SGLT2) με συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας ειδικά σε συγχορήγηση με αναστολείς καλσινευρίνης.
- Σε όλους τους ασθενείς με ΝΛ συστήνεται έλεγχος των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία, κάπνισμα, έλεγχος σωματικού βάρους)
- Σε όλους τους ασθενείς με ΝΛ συστήνεται ο ο εμβολιασμός για γρίπη, πνευμονιόκοκκο, έρπητα ζωστήρα και COVID-19, ιδανικά πριν την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής
- Σε μακροχρόνια χορήγηση κορτικοειδών συστήνεται χορήγηση ασβεστίου/βιταμίνης D για μείωση του κινδύνου οστεοπόρωσης
- Σε όλες τις ασθενείς που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν συστήνεται να βρίσκονται σε σταθερή/ανενεργή νόσο τουλάχιστον 6 μήνες πριν την επιθυμητή κύηση. Ασφαλή φάρμακα κατά την κύηση θεωρούνται η υδροξυχλωροκίνη, τα κορτικοειδή, η αζαθειοπρίνη και οι αναστολείς καλσινευρίνης. Η κυκλοφωσφαμίδη και το μυκοφαινολικό πρέπει να έχουν διακοπεί τουλάχιστον 3 – 6 μήνες πριν την επιθυμητή κύηση. Ομοίως, συστήνεται διακοπή των α -ΜΕΑ, των ανταγωνιστών αγγειοτενσίνης II και των SGLT2 αναστολέων τουλάχιστον 3 μήνες πριν την κύηση. Η λοιπή παρακολούθηση ακολουθεί τα πρωτόκολλα της κύησης για ασθενείς με ΧΝΝ [4, 5].

Βιβλιογραφία

1. Gergianaki I, Fanouriakis A, Repa A, Tzanakakis M, Adamichou C, Pompieri A, et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec; 76(12):1992-2000.
2. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus.* 2020 Aug; 29(9):1011-1020.
3. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jun; 68(6):1432-1441.
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun; 79(6):713-723.
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2; 83(1):15-29.