

# הכנה לשלב ב בפנימית נפרולוגיה חידושים והצגת מקרים

נעמי בן דור  
מכון נפרולוגי בילינסון

# חידושים בנפרולוגיה



# מקרה 0

- בת 66, ברקע כותרת של HTN, סוכרת, אי ספיקת לב, פרפור פרוזדורים, אי ספיקת כליות כרונית
- פונה למיון בשל בדיקות מעבדה לא תקינות
- במעבדה :
  - CBC - בגדר הנורמה
  - כימיה:
    - קראטינין 3mg/dl
    - אוראה 120
    - אשלגן 6.8
  - תפקודי כבד תקינים
  - סטיק שתן-
    - חלבון 50 mg/dl
    - אריתרוציטים בודדים



# HYPERKALEMIA- TREATMENT

- Calcium gluconate
- B-agonist (ventolin)
- Insulin + glucose
- Chelator (kayexalate)
- Dialysis

# מקרה 1

- בן 51, ברקע כותרת של HTN
- פונה למיון בשל תלונות על כאבי ראש וטשטוש ראייה מזה כיומיים
- בהגעתו ל"ד 210/110
- במעבדה :
  - CBC - בגדר הנורמה
  - כימיה:
    - קראטינין 3mg/dl
    - אוראה 120
    - אשלגן 3.8
  - תפקודי כבד תקינים
  - סטיק שתן-
  - חלבון 50 mg/dl
  - אריתרוציטים בודדים

מקרה 1 – פרטים נוספים



# מקרה 1 – פרטים נוספים

- תרופות קבועות- normiten, norvasc
- גזים- ללא חמצת
- צלח- גודש ריאתי קל
- סונר כליות- כליות תקינות בגודלן וצורתן
- בדיקת עיניים- אין פפילאדמה, יש סימנים של רטינופתיה היפרטנסיבית
- CT ראש- ללא ממצא



# HTN EMERGENCY



# HTN EMERGENCY (MALIGNANT HTN)

- הגדרות:
- לחץ דם סיסטולי <180
- לחץ דם דיאסטולי <120
- סימנים לפגיעה באברי מטרה

# HTN EMERGENCY (MALIGNANT HTN)

• בירור פגיעה באברי מטרה:

- Electrocardiography
- Conventional chest radiography
- Urinalysis
- Serum electrolytes and serum creatinine
- Cardiac enzymes (if an acute coronary syndrome is suspected)
- Computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) of the brain (if head injury, neurologic symptoms, hypertensive retinopathy, nausea, or vomiting are present)
- Contrast-enhanced CT or MRI of the chest or transesophageal echocardiography (if aortic dissection is suspected)

# HTN EMERGENCY (MALIGNANT HTN)

- יעד מטרה לאיזון ל"ד
- :EMERGENCY
- לא יותר מ25% מהבסיס בשעתיים הראשונות
- סביב 100-110/160
- :URGENCY
- הורדה איטית של ל"ד במשך ימים-שבועות

# TREATMENT OF HTN EMERGENCY

TABLE 298-10 Usual Intravenous Doses of Antihypertensive Agents Used in Hypertensive Emergencies<sup>a</sup>

Antihypertensive Agent	Intravenous Dose
Nitroprusside	Initial 0.3 (g/kg)/min; usual 2–4 (g/kg)/min; maximum 10 (g/kg)/min for 10 min
Nicardipine	Initial 5 mg/h; titrate by 2.5 mg/h at 5–15 min intervals; max 15 mg/h
Labetalol	2 mg/min up to 300 mg or 20 mg over 2 min, then 40–80 mg at 10-min intervals up to 300 mg total
Enalaprilat	Usual 0.625–1.25 mg over 5 min every 6–8 h; maximum 5 mg/dose
Esmolol	Initial 80–500 g/kg over 1 min, then 50–300 (g/kg)/min
Phentolamine	5–15 mg bolus
Nitroglycerin	Initial 5 g/min, then titrate by 5 g/min at 3–5-min intervals; if no response is seen at 20 g/min, incremental increases of 10–20 g/min may be used
Hydralazine	10–50 mg at 30-min intervals

# TREATMENT OF HTN EMERGENCY

TABLE 298-9 Preferred Parenteral Drugs for Selected Hypertensive Emergencies

Hypertensive encephalopathy	Nitroprusside, nicardipine, labetalol
Malignant hypertension (when IV therapy is indicated)	Labetalol, nicardipine, nitroprusside, enalaprilat
Stroke	Nicardipine, labetalol, nitroprusside
Myocardial infarction/unstable angina	Nitroglycerin, nicardipine, labetalol, esmolol
Acute left ventricular failure	Nitroglycerin, enalaprilat, loop diuretics
Aortic dissection	Nitroprusside, esmolol, labetalol
Adrenergic crisis	Phentolamine, nitroprusside
Postoperative hypertension	Nitroglycerin, nitroprusside, labetalol, nicardipine
Preeclampsia/eclampsia of pregnancy	Hydralazine, labetalol, nicardipine

## מקרה 2

- בן 51, ברקע כותרת של HTN
- פונה למיון בשל תלונות על כאבי ראש וחולשה מזה 5 ימים
- בהגעתו ל"ד 160/90
- במעבדה :
  - -CBC
    - Plt=98
    - השאר תקין
  - כימיה:
    - קראטינין 3mg/dl
    - אוראה 120
    - אשלגן 5.4
    - תפקודי כבד תקינים
  - סטיק שתן-
    - חלבון 100 mg/dl
    - אריתרוציטים רבים

מקרה 2 – פרטים נוספים



# ACUTE VS. CHRONIC KIDNEY DISEASE

- בדיקות קודמות

- אנמיה

- היפרפוספטמיה

- US - גודל הכליות

- Renal osteodistrophy



## מקרה 2 – פרטים נוספים

- תרופות קבועות- normiten, norvasc
- גזים-
  - pH 7.3
  - $HCO_3=18$
- סונר כליות- כליות תקינות בגודלן וצורתן.
- סרולוגיות- נשלחו
- איסוף שתן לחלבון- נשלח

## בירור סרולוגי:

- ANA
- dsDNA
- IEP+PEP+FLC
- C3, C4
- RF
- Anti GBM
- ANCA
- HBV+HCV
- HIV
- ASLO
- Cryoglobulin

# מקרה 2 – מהלך אשפוז:

- למחרת קבלתו
- עדיין ל"ד 160/90
- בתשאול-
- אולי היתה קצת ארטרגיה בחוד החולף
- נטל 3 כדורים של advil
- במעבדה :
- כימיה:
- קראטינין 4mg/dl
- אוראה 240
- אשלגן 5.4
- תפקודי כבד תקינים
- שתן מיקרוסקופ
- אריתרוציטים רבים, דיסמורפים, ללא גלילים
- נשלח בירור סרולוגי
- השלים US- כליות בגודל תקין, פרנכימה הדית
- באיסוף שתן- 2 גרם חלבון ליממה

# ACUTE RENAL FAILURE

- Pre-renal
- Renal
  - GLOMERULAR DISEASE
    - Nephritic
    - nephrotic
  - ATN
  - INTERSTITIAL
- Post-renal

# GIOMERULAR DISEASE NEPHRITIC

- hypertension
- hematuria
- red blood cell cast
- pyuria
- mild to moderate proteinuria

# GIOMERULAR DISEASE NEPHRITIC

- IgA nephropathy
- PSGN/Infectious GN
  - shunt nephritis
  - SBE
- Lupus nephritis
- ANCA vasculitis
- Good pasture (anti GBM)
- MPGN
  
- Alport syndrome??

# RAPIDLY PROGRESSIVE RENAL FAILURE

- ANCA associated vasculitis
- Good-pasture
  
- Myeloma kidney
  
- Lupus nephritis
- MPGN
- PSGN
  
- ATN
- Interstitial nephritis

# RPGN- TREATMENT

- the initial therapy of most patients with RPGN involves methylprednisolone followed by daily oral prednisone, oral or intravenous cyclophosphamide or rituximab, and, in some settings, plasmapheresis. Early diagnosis with renal biopsy and serologic testing and early initiation of appropriate therapy is essential to minimize the degree of irreversible renal injury.
- Empiric therapy may be begun with the above modalities in patients with severe disease, particularly if either renal biopsy or interpretation of the biopsy will be delayed. Empiric initial therapy consists of intravenous pulse methylprednisolone (500 to 1000 mg/day for three days) and consideration of plasmapheresis pulse , especially if the patient has hemoptysis. This regimen will not alter the histologic abnormalities observed with a renal biopsy that is performed soon after initiating empiric therapy.



# KIDNEY BIOPSY

- The indications for performing a renal biopsy vary among nephrologists, determined in large part by the presenting signs and symptoms
- The acute nephritic syndrome – hematuria, cellular casts, proteinuria, and, frequently, hypertension and renal insufficiency – is often caused by...
- Renal biopsy is performed in most adults and older children with apparently idiopathic nephrotic syndrome

# BEFORE KIDNEY BIOPSY

- ספירת דם
- תפקודי קרישה
- זמן דמם- שנוי במחלוקת
- ל"ד מאוזן
- גודל כליות בסונר....

# המשך אשפוז

• חוזרות חלק מתוצאות הבירור הסרולוגי:

- |               |            |
|---------------|------------|
| • IEP+PEP+FLC | normal     |
| • C3, C4      | low C3, C4 |
| • RF          | neg        |
| • Anti GBM    | neg        |
| • ANCA        | neg        |



# LOW COMPLEMENT – KIDNEY DISEASE

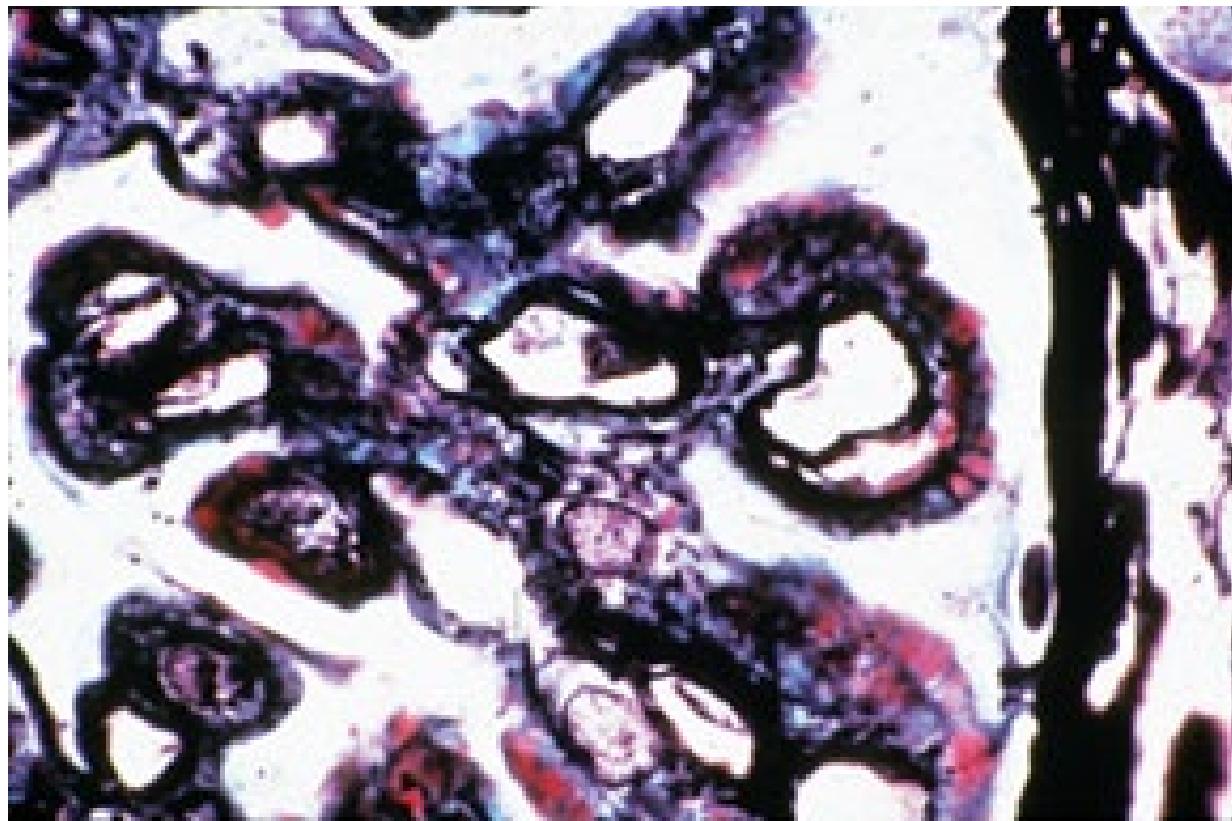
- PSGN (infected GN)
- MPGN
- cryoglobulinemia
- Lupus nephritis
- Cholesterol emboli

# המשך אשפוז

מתקבלות כל תשובות הבירור הסרולוגי:

• ANA	pos 1:160
• dsDNA	pos
• IEP+PEP+FLC	normal
• C3, C4	low C3, C4
• RF	neg
• Anti GBM	neg
• ANCA	neg
• HBV+HCV	neg
• HIV	neg
• ASLO	neg
• Cryoglobulin	neg

# ובביופסיה



Source: D. L. Kasper, A. S. Fauci, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition.  
www.accessmedicine.com  
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.



# LUPUS NEPHRITIS

# LUPUS NEPHRITIS- GRADING:

TABLE 338-3 Classification for Lupus Nephritis

<b>Class I</b>	Minimal mesangial	Normal histology with mesangial deposits
<b>Class II</b>	Mesangial proliferation	Mesangial hypercellularity with expansion of the mesangial matrix
<b>Class III</b>	Focal nephritis	Focal endocapillary ± extracapillary proliferation with focal subendothelial immune deposits and mild mesangial expansion
<b>Class IV</b>	Diffuse nephritis	Diffuse endocapillary ± extracapillary proliferation with diffuse subendothelial immune deposits and mesangial alterations
<b>Class V</b>	Membranous nephritis	Thickened basement membranes with diffuse subepithelial immune deposits; may occur with class III or IV lesions and is sometimes called mixed membranous and proliferative nephritis
<b>Class VI</b>	Sclerotic nephritis	Global sclerosis of nearly all glomerular capillaries



# קריטריונים ללופוס

- malar rash
- Photosensitivity
- Discoid rash
- Oral ulcers
- Arthritis
- Serositis
- Renal disorders
- Neurological disorders
- Hematological disorders
- ANA
- Immunological disorders

# טיפול בלופוס נפריטיס

- Both class I and II lesions are typically associated with minimal renal manifestation and normal renal function; nephrotic syndrome is rare. Patients with lesions limited to the renal mesangium have an excellent prognosis and generally do not need therapy for their lupus nephritis.
- Class III lesions have the most varied course.
- For Class IV Current evidence suggests that inducing a remission with administration of high-dose steroids and either cyclophosphamide or mycophenolate mofetil for 2–6 months, followed by maintenance therapy with lower doses of steroids and mycophenolate mofetil or azathioprine,
- There are conflicting data on the clinical course, prognosis, and appropriate therapy for patients with class V disease, which may reflect the heterogeneity of this group of patients.
  - Patients with severe nephrotic syndrome, elevated serum creatinine, and a progressive course will probably benefit from therapy with steroids in combination with other immunosuppressive agents.
- Lupus patients with class VI lesions have greater than 90% *sclerotic glomeruli* and end-stage renal disease with interstitial fibrosis.

## מקרה 3

- בת 40
- ברקע היפותירואידיזם, מטופלת באלטרוקסין
- מופנית למיון בשל הופעה של בצקות בעפעפיים מזה כשבוע
- מעבדה מקופח:
  - CBC- תקינה
  - כימיה:
    - LDH- מוגבר עד 900
    - קראטנין 1.2 (בסיס 0.7)
    - תפקודי כבד תקינים
    - אלבומין 1.9
  - סטיק שתן:
    - חלבון 500 mg/dl
    - ללא אריתרוציטים או לויקוציטים

מקרה 3 – פרטים נוספים



## מקרה 3 – פרטים נוספים

- תרופות- אלטרזוקסין, קלטרט
- גזים- תקינים
- לחץ דם- 125/82
- סונר כליות- כליות תקינות בגודלן וצורתן
- איסוף שתן לחלבון- הפרשה של 6.5 גרם חלבון ליממה
- בירור סרולוגי – שלילי
- כולל , ANA, ANCA, IEP, PEP, משלים, סרולוגיה להפטיטיס

# GIOMERULAR DISEASE NEPHROTIC

- heavy proteinuria (protein excretion greater than 3.5 g/24 hours),
  - hypoalbuminemia (less than 3 g/dL),
  - and peripheral edema.
- 
- Hyperlipidemia and thrombotic disease are also frequently observed.

# GIOMERULAR DISEASE NEPHROTIC

- Minimal change
  - FSGF
  - Membranous
  - MPGN
- 
- Diabetic nephropathy
  - Amyloidosis

# מקרה 4

- **בת 15**
- ברקע היפותירואידיזם, מטופלת באלטרוקסין
- מופנית למיון בשל הופעה של בצקות בעפעפיים מזה כשבוע
- מעבדה מקופח:
  - CBC- תקינה
  - כימיה:
    - קראטנין 1.2
    - תפקודי כבד תקינים
  - סטיק שתן:
    - חלבון 500 mg/dl
    - ללא אריתרוציטים או לויקוציטים



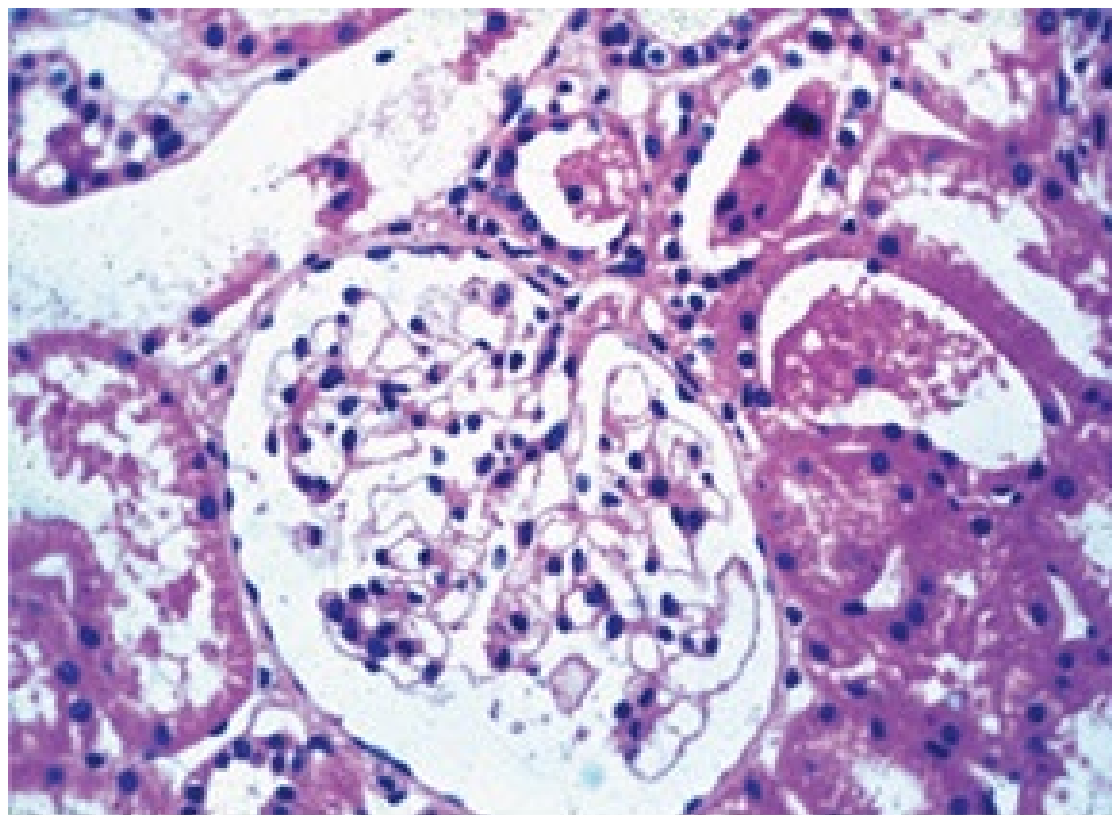
# תסמונת נפרוטית בילדים

- MCD accounts for 90 percent of cases of the idiopathic nephrotic syndrome in young children (under age six years) and 65 percent of cases in older children.
- As a result, glucocorticoid therapy is usually begun empirically in children, and a kidney biopsy is performed only for glucocorticoid-resistant disease.

## תסמונת נפרוטית במבוגרים

- By comparison, MCD accounts for only 10 to 25 percent of cases of nephrotic syndrome in adults.
- Thus, patients over age 16 years are generally treated after kidney biopsy that shows MCD

# ובביופסיה



A

Source: D. L. Kasper, A. S. Fauci, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition, [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)

Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.



# MINIMAL CHANGE DISEASE

# טיפול ב-MINIMAL

- Glucocorticoid therapy is the treatment of choice in minimal change disease (MCD)
- typical initial regimen in adults is oral **prednisone** at a daily dose of 1 mg/kg of body weight (maximum dose 80 mg/day)
- 90-95% of children will develop a complete remission after 8 weeks of steroid therapy, and 80–85% of adults will achieve complete remission, but only after a longer course of 20–24 weeks.
- **Adults are not considered steroid-resistant until after 4 months of therapy.**
- Patients with steroid resistance may have FSGS on repeat biopsy.

# טיפול נוסף

- In general, all patients with hypercholesterolemia secondary to nephrotic syndrome should be treated with **lipid-lowering agents**
- Edema secondary to salt and water retention can be controlled with the judicious use of **diuretics**
- Venous complications secondary to the hypercoagulable state can be treated with **anticoagulants**.
- Treatment of proteinuria with **inhibitors of the renin-angiotensin system** can lower urinary protein excretion.

בירור נוסף?

# מקרה 3

- בת 40
- ברקע היפותירואידיזם, מטופלת באלטרוקסין
- מופנית למיון בשל הופעה של בצקות בעפעפיים מזה כשבוע
- מעבדה מקופח:
  - CBC - תקינה
  - כימיה:
    - **LDH - מוגבר עד 900**
    - קראטנין 0.7
    - תפקודי כבד תקינים
    - אלבומין 1.9
  - סטיק שתן:
    - חלבון 500 mg/dl
    - ללא אריתרוציטים או לויקוציטים



# MCD IS ASSOCIATED WITH THE FOLLOWING:

- Drugs
    - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
    - Antimicrobial drugs (ampicillin, rifampicin, cephalosporins).
    - Lithium
    - D-penicillamine and tiopronin
    - Pamidronate and other bisphosphates
    - Sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid derivatives.
  - Neoplasms
  - Infections
  - Allergy
  - Other glomerular diseases
- Minimal change disease usually presents as a primary renal disease but can be associated with several other conditions, including Hodgkin's disease, allergies, or use of nonsteroidal anti-inflammatory agents

# בירור ממאירות בתסמונת נפרוטית/לימפומה...

- In many cases, the underlying hematologic disease is already apparent at the time of onset of the nephrotic syndrome.
  - The degree of proteinuria usually parallels that of the malignancy, with the proteinuria disappearing when remission of the malignancy is obtained with radiotherapy and chemotherapy
- **In some patients, MCD precedes the discovery of the lymphoma by several months or even years**

# מקרה 5

בת 66,

ברקע סוכרת, יתר לחץ דם, היפרליפדימיה, מחלת לב איסכמית, מצב לאחר CVA  
מזה יומיים שלשולים וחולשה כללית קיצונית

ל"ד 105/62

• מעבדה:

• CBC- תקינה

• כימיה:

• קראטנין 3

• K=3.5

• Na=146

• Cl=92

• הפרעה מתונה בתפקודי כבד

• ALT=70

• AST=80

• סטיק שתן:

• חלבון 100 mg/dl

מקרה 5 – פרטים נוספים



## מקרה 5 – פרטים נוספים

• תרופות קבועות- insulin lantus, glucomin, enalapril, cardiloc, aspirin, losec, simovil

• גזים-

• pH 7.1

•  $HCO_3=8$

• צב"ס- לולאות מעי מודגשות, ללא סימני חסימה



# AG

$$\mathbf{AG = Na - (Cl + HCO_3)}$$

Normal AG  $\approx$  12

$$AG = 146 - (92 + 8) = 46$$

▲ AG = 36 : ▲ HCO<sub>3</sub> = 16

Mix high AG metabolic acidosis and metabolic alkalosis

## מקרה 5 – פרטים נוספים

• תרופות קבועות- insulin lantus, glucomin, enalapril, cardiloc, aspirin, losec, simovil

• גזים-

• pH 7.1

• Hco<sub>3</sub>=8

• Lactate =110

• צב"ס- לולאות מעי מודגשות, ללא סימני חסימה

# LACTIC ACIDOSIS

An increase in plasma l-lactate may be secondary to:

- **poor tissue perfusion** (type A)
  - circulatory insufficiency (shock, cardiac failure),
  - severe anemia,
  - mitochondrial enzyme defects, and inhibitors (carbon monoxide, cyanide)—
- **aerobic disorders** (type B)—
  - malignancies,
  - nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in HIV,
  - diabetes mellitus,
  - renal or hepatic failure,
  - thiamine deficiency,
  - severe infections (cholera, malaria),
  - seizures,
  - drugs/toxins (biguanides, ethanol, methanol, propylene glycol, isoniazid, and fructose).
  - Unrecognized bowel ischemia or infarction in a patient with severe atherosclerosis or cardiac decompensation receiving vasopressors is a common cause of lactic acidosis



# METFORMIN ASSOCIATED LACTIC ACIDOSIS

- **Metformin**, representative of this class of agents, reduces hepatic glucose production and improves peripheral glucose utilization slightly
- The major toxicity of metformin, lactic acidosis, is very rare and can be prevented by careful patient selection.
- Metformin should not be used in patients with renal insufficiency (glomerular filtration rate [GFR] <60 mL/min), any form of acidosis, unstable congestive heart failure (CHF), liver disease, or severe hypoxemia.
  - **Some feel that that these guidelines are too restrictive and prevent individuals with mild to moderate renal impairment from being safely treated with metformin.**
  - The National Institute for Health and Clinical Excellence in the United Kingdom suggests that metformin be used at a GFR >30 mL/min, with a reduced dose when the GFR is <45 mL/min.
- Metformin should be discontinued in hospitalized patients, in patients who can take nothing orally, and in those receiving radiographic contrast material. Insulin should be used until metformin can be restarted.

# MALA- TRETMENT



- Airway, breathing, circulation —
- Hypotension should initially be treated with intravenous fluids, followed by vasopressors if needed.
  - Persistent hypotension suggests profound toxicity, and in such cases hemodialysis treatment is often necessary.
- Gastrointestinal decontamination — decontamination with activated charcoal (AC) is suggested in patients with acute metformin ingestion,
- Dextrose — If hypoglycemia is present,
- Sodium bicarbonate — The use of sodium bicarbonate is controversial.
  - If severe metabolic acidosis is present, sodium bicarbonate may be administered,
  - we suggest limiting the use of sodium bicarbonate to patients with severe metabolic acidosis (arterial pH below 7.10 to 7.15), with the aim being to maintain the pH above 7.15, until the acute toxicity resolves.

# MALA- TRETMENT



## Extracorporeal removal — Hemodialysis

We recommend hemodialysis for patients with any of the following findings associated with severe metformin poisoning from chronic use or acute overdose:

- Severely elevated serum lactate concentration ( $>20$  mmol/L)
- Severe metabolic acidosis ( $\text{pH} \leq 7.0$ )
- Failure to improve (as determined by pH, lactate concentration, or clinical status) with supportive care and bicarbonate therapy within two to four hours.
- Although evidence is limited, we suggest hemodialysis for patients with any of the following findings:
  - Elevated serum lactate concentration between 15 to 20 mmol/L
  - Metabolic acidosis ( $\text{pH}$  of 7.0 to 7.1)
  - Comorbidities:
    - Shock or persistent hemodynamic instability requiring vasopressor therapy
    - Kidney injury – Creatine  $>2$  mg/dL
    - Liver failure – liver injury with coagulopathy ( $\text{INR} >1.5$ ) and any degree of encephalopathy
    - Decreased level of consciousness

## מקרה 6

בן 45

ללא מחלות רקע ידועות, וללא טיפול תרופתי קבוע  
מזה שבועיים הרגשה כללית רעה, ללא תלונות ספציפיות

ל"ד 145/82

• מעבדה:

• CBC:

• המוגלובין 11

• כימיה:

• קראטנין 3

• אוראה 120 mg/dl

• סטיק שתן:

• חלבון 25 mg/dl

מקרה 6 – פרטים נוספים



# מקרה 6- המשך בירור

- אנמנזה תרופתית חוזרת.....

- כימיה מלאה

- US כליות

- שתן למיקרוסקופ

- שתן ליחס חלבון:קראטינין

- בירור סרולוגי

# מקרה 6- המשך בירור

- אנמנזה תרופתית חוזרת- אין שינוי
- כימיה מלאה- אין מה לציין מעבר
- US כליות- כליות עם פרנכימה הדית, גודל תקין
- שתן למיקרוסקופ- ללא גלילים
- שתן ליחס חלבון:קראטינין- יחס 5:1
- בירור סרולוגי- נשלח

## בירור סרולוגי:

- ANA
- dsDNA
- IEP+PEP+FLC
- C3, C4
- RF
- Anti GBM
- ANCA
- HBV+HCV
- HIV
- ASLO
- Cryoglobulin





# MYELOMA KIDNEY

- Bone marrow biopsy
- Bortezomib (Velcade) / lenalidomide plus dexamethasone
- Kidney biopsy?

THANKS

