

Λευκωματουρία < 1g/24ωρο **ΝΑΙ** στη νεφρική βιοψία

Βασίλης Κ. Λιακόπουλος
Επίκουρος Καθηγητής
Νεφρολογίας Παν/μίου Θεσσαλίας

ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ ΣΤΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ (ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ- GBM)

- Πόροι (μέγεθος 400-1000 Å)
- Ηλεκτροστατικός φραγμός (θετική ηπαράνη και άλλα αρνητικά φορτισμένα μόρια) Raats et al, KI 2000
- Η GBM αποτελείται από ίνες κολλαγόνου τύπου IV που διαπλέκονται μεταξύ τους. Τα κενά γεμίζουν με ουσίες όπως η λαμινίνη και αρνητικά φορτισμένες πρωτεογλυκάνες

Groffen et al, NDT 1999

ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ ΣΤΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ (ΕΠΙΘΗΛΙΟ)

- Ποδοειδείς προσεκβολές των ποδοκυττάρων και θυριδωτό διάφραγμα (με δομή σαν φερμουάρ)
Rodewald and Karnovsky, J Cell Biol 1974
- Αυτό αποτελείται από Ρ-καδερίνη, καθενίνες, ποδοκίνη και νεφρίνη η οποία ενώνεται με τις άκρες των ποδοειδών προσεκβολών μέσω της CD2AP Tryggvason K, JASN 1999 και Reiser et al JASN 2000
- Ως δομική μονάδα θεωρείται το σύμπλεγμα νεφρίνης, ποδοκίνης και CD2AP
Endlich K et al, Curr Opin Nephrol Hypertens 2001

ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ ΣΤΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ (ΕΠΙΘΗΛΙΟ)

- Τα ποδοκύτταρα με τη σειρά τους αγκυρώνονται στη Βασική Μembrάνη με την $\alpha 3 \beta 1$ ιντεγκρίνη και με το σύμπλεγμα δυστογλυκάνης. Φαίνεται ότι το τελευταίο ελέγχει την κατανομή των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας (matrix) και καθορίζει τη διαπερατότητα της βασικής μεμβράνης

Kerjashki et al, J Clin Invest 2001

ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

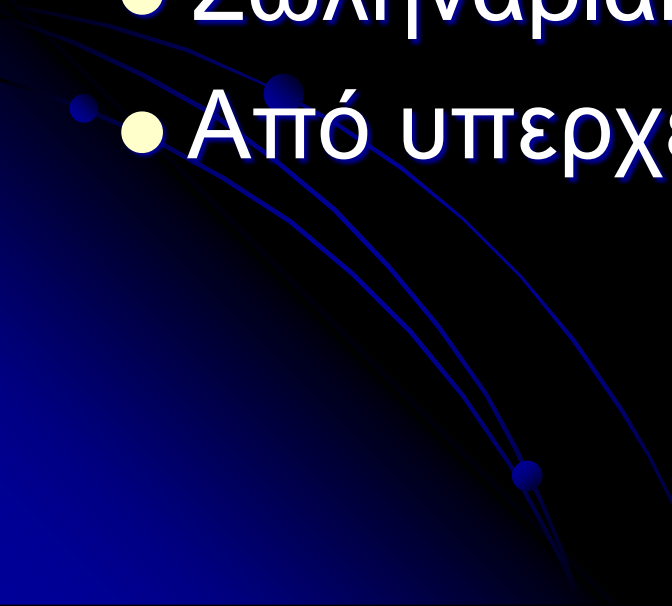
- Πρωτεΐνες χαμηλού MB (<40000 D ή 30 Å) διηθούνται ελεύθερα και επανααρροφώνται κυρίως στα S1 και S2 τμήματα του εγγύς σωληναρίου
- Η επαναρρόφηση γίνεται με ενδοκύττωση και στη συνέχεια ακολουθεί διάσπαση στα λυσοσώματα και αποδόμηση σε αμινοξέα
- Η επαναρρόφηση είναι μη ειδική αλλά και ειδική (π.χ. αλβουμίνη) Brunskill N, AJKD 2001
- Τέλος, κατιονικά μόρια (π.χ. ανοσοσφαιρίνη) όταν περάσουν το σπείραμα ενδοκυττώνονται ευκολότερα

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΩΝ

- Έως 150 mg/24ωρο (παιδιά 100 mg/m²)
- Κυρίως σωληναριακής προέλευσης πρωτεΐνες (Tamm-Horsfall και IgA 40-60 mg/24ωρο)
- Πρωτεΐνες μικρού ΜΒ (10-20 mg/24ωρο)
- Αλβουμίνη μέχρι 30 mg/24ωρο

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑΣ

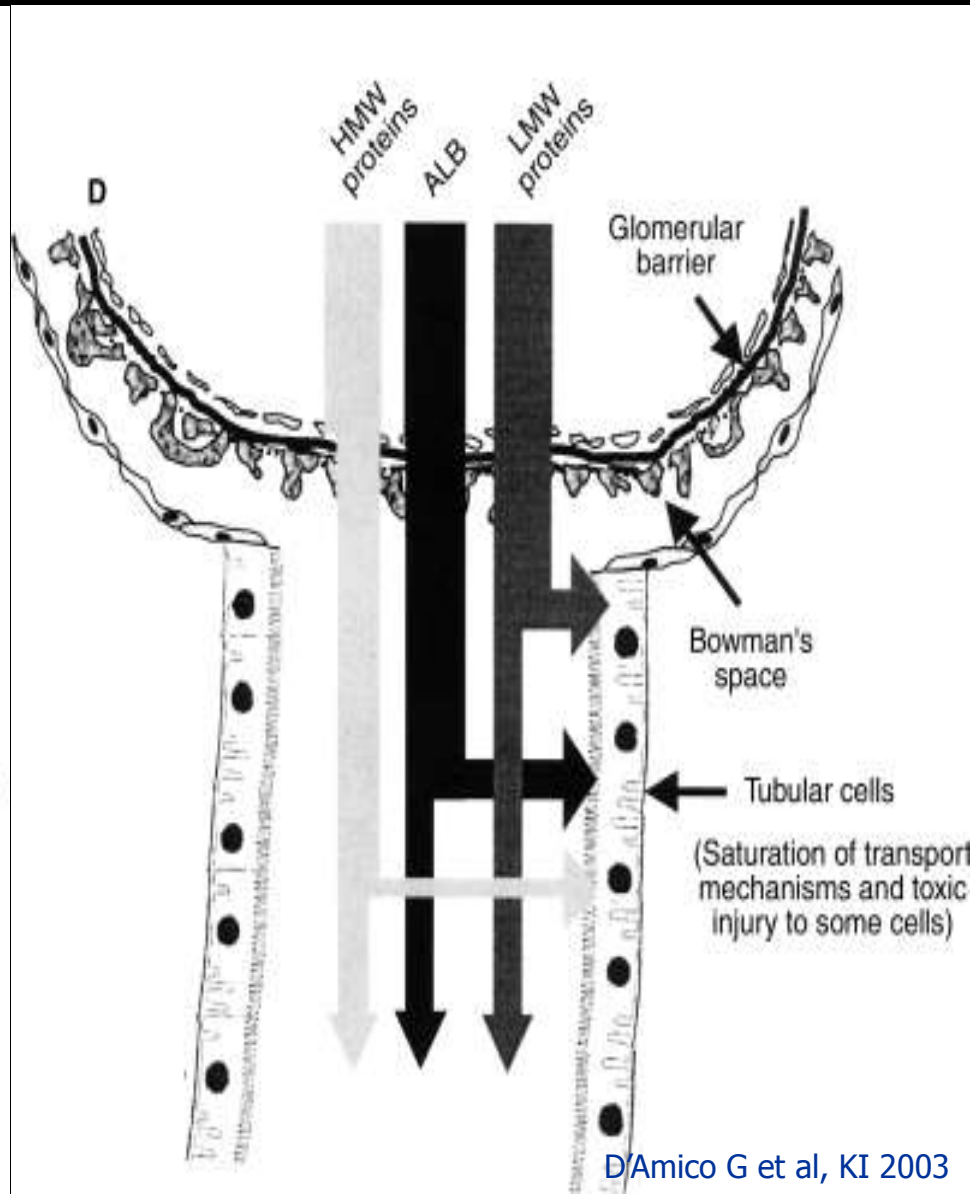
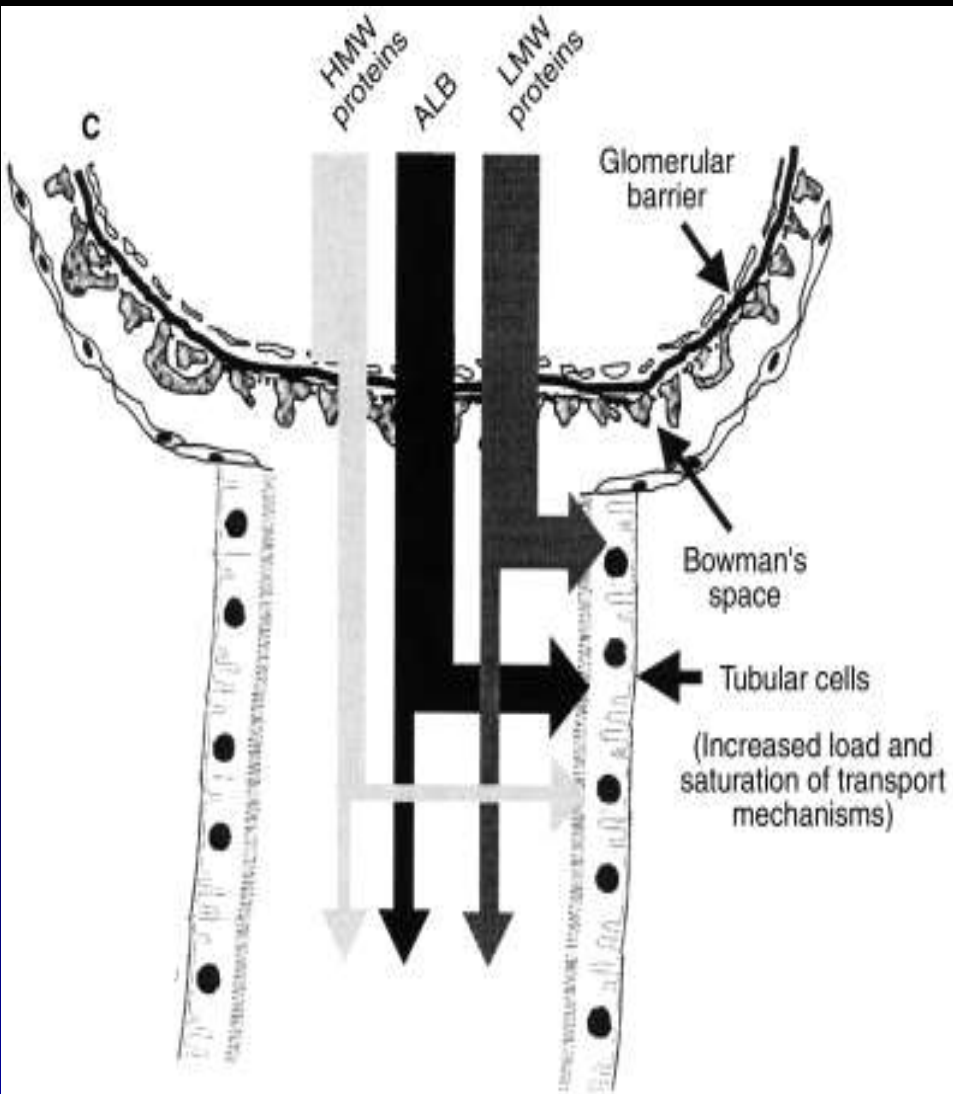
Ανάλογα με προέλευση

- Σπειραματική
 - Σωληναριακή
 - Από υπερχειλίση
- 

ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ

- Εξάλειψη αρνητικών φορτίων
- Αποκόλληση ποδοκυττάρων και εξάλειψη ποδοειδών προσεκβολών
- Δομικές αλλαγές βασικής μεμβράνης
- Έκκριση κυτταροκινών
- Έλλειψη νεφρίνης
- Αιμοδυναμικοί παράγοντες
- Εναπόθεση συμπλέγματος C5b9

ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ



ΤΟΞΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑΣ ΣΤΑ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑ

- Αύξηση του NF-κB και επαγωγή (upregulation) γονιδίων που προάγουν φλεγμονή και ίνωση Mezzano et al, KI 2000
- Διαφοροποίηση σε μυοϊνοβλάστες Ng et al KI 1998
- Αυξημένη απόπτωση σωληναριακών κυττάρων (ασωληναριακά σπειράματα) Benigni et al, Am J Pathol 2001

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ

- Σωληναριακή απόφραξη
- Συμπύεση σωληναρίων από εκτεταμένες σπειραματικές συμφύσεις
- Λυσοσωμική βλάβη από αυξημένη ενδοκυτταρική δραστηριότητα
- Τοξικές επιδράσεις από ουσίες που είναι συνδεδεμένες με την αλβουμίνη (π.χ. λιπαρά οξέα)
- Αυξητικοί παράγοντες και ενεργοποίηση του συμπληρώματος

Meyer TW, KI 2003

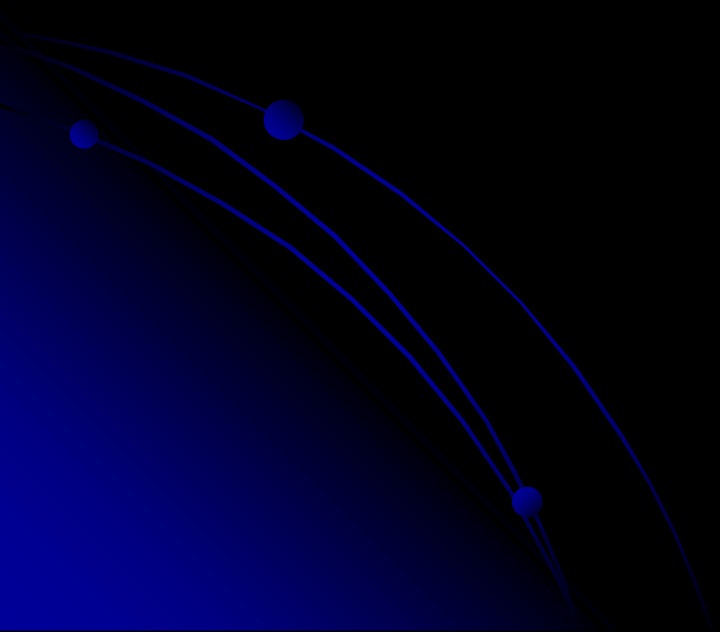
ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

- Η μικρολευκωματινουρία θεωρείται ένδειξη νεφρικής βλάβης και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο
- Η λευκωματουρία (>300 mg/24ωρο) θεωρείται ένδειξη νεφρικής νόσου και είναι ισοδύναμο προϋπάρχοντος ΟΕΜ

ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ

- Πρωτεΐνες χαμηλού MB (<25000) διηθούνται ελεύθερα και επανααρροφώνται στα σωληνάρια
- Δεν ανιχνεύονται στο dipstick
- Σε διαμεσοσωληναριακή βλάβη αλλά και σε σπειραματοπάθειες (πιθανώς λόγω των αυξημένων αναγκών για επαναρρόφηση αλβουμίνης) αποβολή μέχρι 1,5 g/24ωρο

ΚΑΛΟΗΘΗΣ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ



ΟΡΘΟΣΤΑΤΙΚΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ (I)

- Αύξηση αποβολής λευκώματος κατά την ημέρα με φυσιολογικό λεύκωμα στα νυκτερινά ούρα (<50mg σε 8 ώρες)
- Συνήθως σε εφήβους (2-5%)
- Αποτελεί τη συχνότερη αιτία λευκωματουρίας σε παιδιά και εφήβους (60 και 75%)

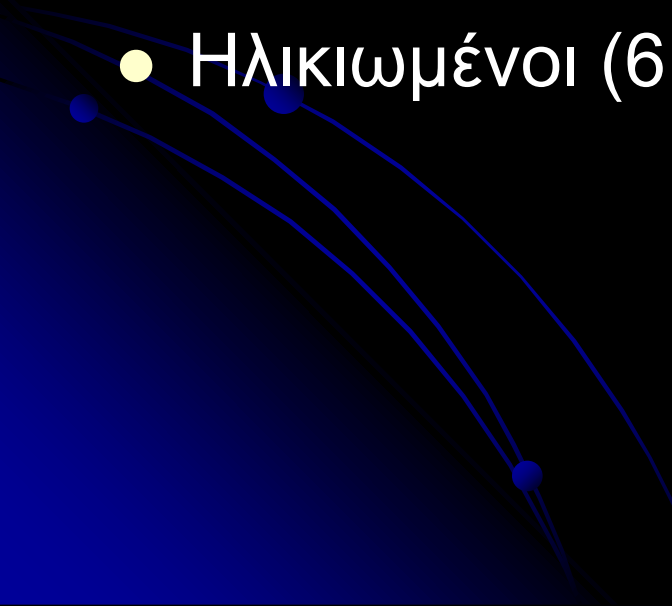
ΟΡΘΟΣΤΑΤΙΚΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ (II)

- Παθογένεια
 - Αυξημένη αιμοδυναμική αντίδραση στην όρθια θέση (AT II και νοραδρεναλίνη)
 - Φαινόμενο καρυοθραύστη
 - Πολύ μικρή σπειραματική βλάβη που εκφράζεται μόνο στην όρθια θέση
- Πρόγνωση καλή-συνήθως εξαφανίζεται σε ηλικία >30

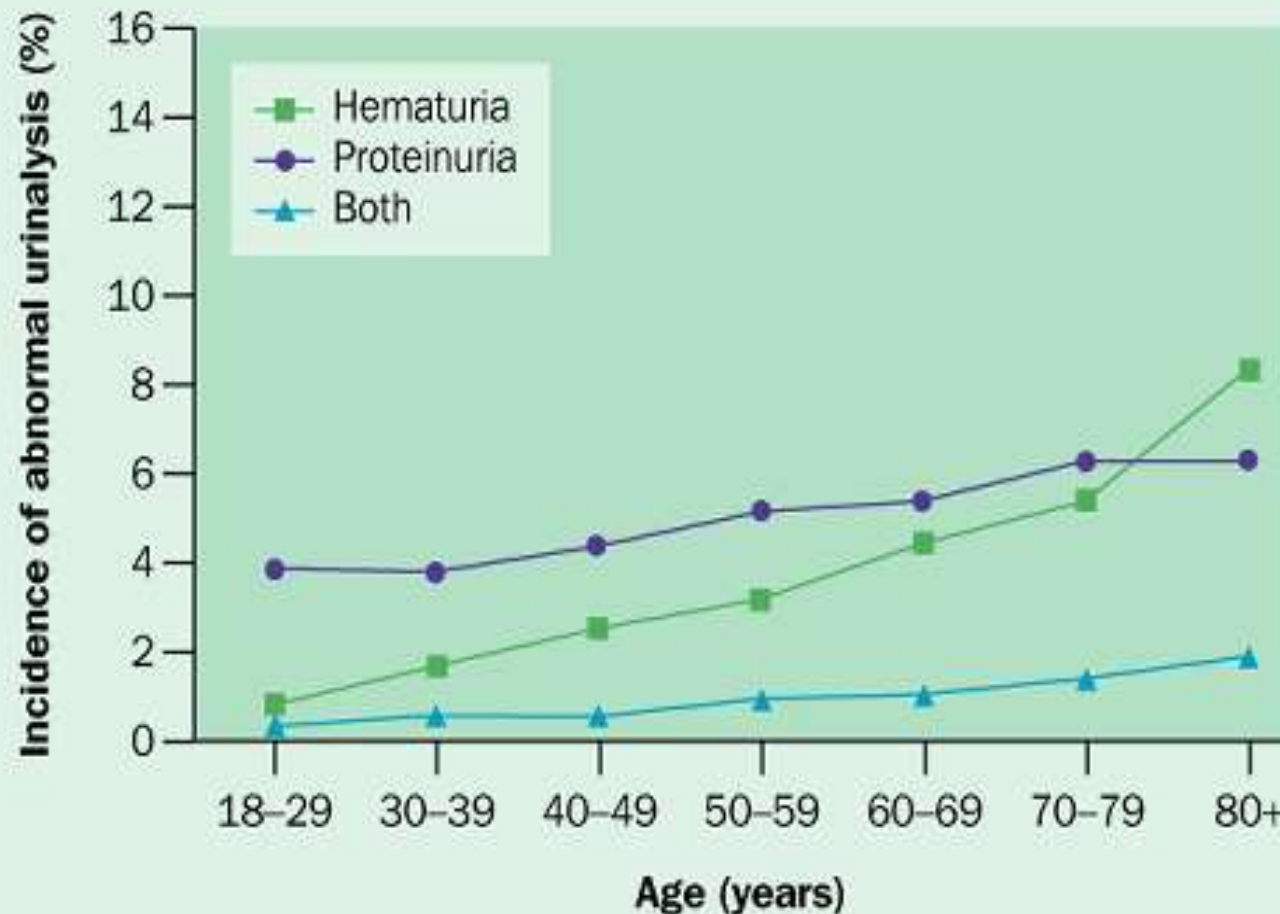
ΠΑΡΟΔΙΚΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ

- ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ (πυρετός, έντονη άσκηση, έκθεση στο κρύο) (Καρδ. ανεπάρκεια, υπέρταση?)
- ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΠΑΡΟΔΙΚΗ (παιδιά και νέοι ενήλικες, τυχαίο εύρημα)
 - Αυξημένη σπειραματική διαπερατότητα (μέσω ATII ή νοραδρεναλίνης)
 - Σπειραματικού τύπου $< 1,5 \text{ g/24ωρο}$
 - Συχνότητα 4% σε άνδρες και 7% σε γυναίκες
 - Η συχνότερη αιτία λευκωματουρίας
 - Καλοήθης πρόγνωση

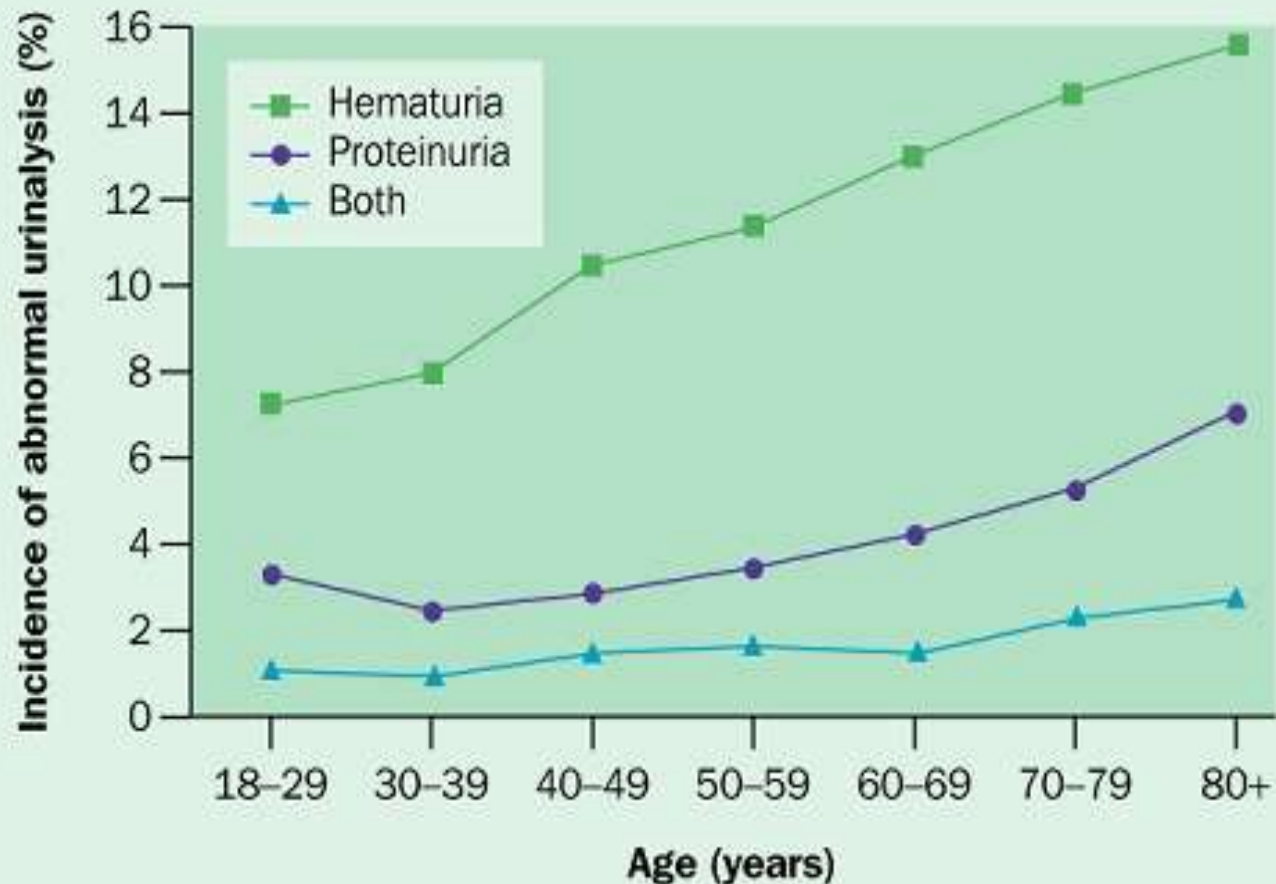
ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΘΕΤΙΚΟΥ ΓΙΑ ΛΕΥΚΩΜΑ DIPSTICK/SSA ΣΕ ΥΓΙΗ ΑΤΟΜΑ

- Παιδιά (2,2% Vehaskari 1982)
 - Στρατιώτες (5,6% McLean 1919; 3% Murphy 1944; 0,9% Sinniah 1977)
 - Φοιτητές (5,3% Diehl 1944; 26% Burden 1933; 5% Lee 1920)
 - Ενήλικες (1,7% Alwall 1973; 4% UK Diab. Study 1993; 3% Ritz 1994)
 - Ηλικιωμένοι (6,6% Sawyer 1988; 10%-16% Casiglia 1993)
- 

Συχνότητα ασυμπτωματικής λευκωματουρίας σε άνδρες ανάλογα με την ηλικία (n=51122)



Συχνότητα ασυμπτωματικής λευκωματουρίας σε γυναίκες ανάλογα με την ηλικία (n=56170)



Εκτίμηση βαθμού λευκωματουρίας (>150mg / 24ωρο)

ΗΜΙΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ dipstick	ΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ Ούρα 24ωρου
1(+) 30mg/dl	150-1000mg
2(+) 100mg/dl	
3(+) 300mg/dl	1000-3500mg
4(+) 1000mg/dl	>3500mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ (I)

- Νεφρωσικού επιπέδου λευκωματουρία σε ενήλικες
- Νεφρωσικό σ. σε παιδιά που δεν απαντά σε γλυκοκορτικοειδή
- Ταχέως εξελισσόμενη νεφρική ανεπάρκεια
- Παρουσία ερυθροκυτταρικών κυλίνδρων στα ούρα
- Αιματουρία με λευκωματουρία ή επηρεασμένη νεφρική λειτουργία
- **Μεμονωμένη λευκωματουρία $<1\text{g}/24\text{ωρο}$?**

Ponticelli C et al, 2005
Cameron JS, 2004

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ (II)

- ΧΝΑ αγνώστου αιτιολογίας ή επί ενδείξεων συστηματικού νοσήματος με καλό μέγεθος νεφρών
- Λευκωματουρία σε διαβητικούς ασθενείς επί απουσίας διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας
- ΣΕΛ (διάγνωση, **πρόγνωση, επαναληπτικές βιοψίες**)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ σε ΟΝΑ

- Ολιγουρική ΟΝΑ που διαρκεί πάνω από 1-4 εβδομάδες
- ΟΝΑ χωρίς σαφή αιτιολογία
- ΟΝΑ με προοδευτική εγκατάσταση
- ΟΝΑ με βαριά λευκωματουρία ή μεγάλη αιματουρία
- Ενδείξεις συστηματικού νοσήματος

Ponticelli C et al, 2005
Cameron JS 2004

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ σε ΟΝΑ

Table 5. Indications for Kidney Biopsy in the Case of Acute Renal Failure After Exclusion of Prerenal or Obstructive Pathogenesis

Condition	N Europe	S Europe	N America	Antipodes	Others	Total	Experts
Early	30	10.6	16.1	20.8	28.6	20.5	45
Only after 1 week of nonrecovery	14	40.4	22.6	33.3	21.4	26.5*	25
Only after 4 weeks of nonrecovery	42	46.8	22.6	37.5	42.9	40.4	15†

NOTE. Data expressed as percentage of positive answers.

*Answer rates between different geographic areas are significantly different ($P < 0.05$).

†Answer rates between the experts group and all respondents are significantly different.

Fuiano et al, AJKD 2000

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ

- Ρικνοί νεφροί
- Πολλαπλές αμφοτερόπλευρες κύστεις ή όγκοι
- Αιμορραγική διάθεση που δεν μπορεί να διορθωθεί
- Μη ελεγχόμενη βαριά υπέρταση
- Ενεργός λοίμωξη του ουροποιητικού
- Μη συνεργάσιμος ασθενής
- Εκτεταμένες δερματικές βλάβες στην περιοχή της βιοψίας
- (Μονήρης νεφρός)

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- Αιματοουρία
- Απόφραξη (σπάνια)
- Αιμάτωμα
- Αρτηριοφλεβική επικοινωνία
- Αιμορραγία που απαιτεί μετάγγιση (0,1-0,3%), χειρουργική επέμβαση (0,1-0,2%) ή νεφρεκτομή (0,06%)

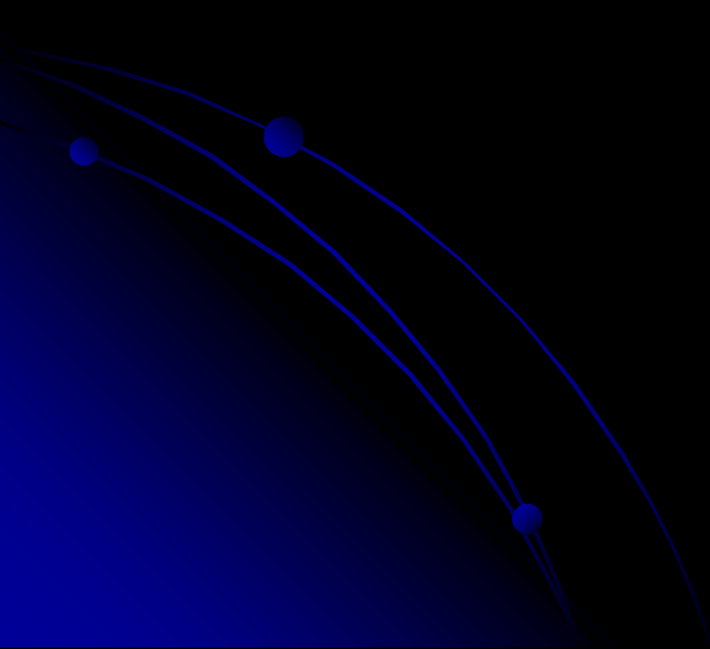
Rose BD, UpToDate 2006

ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΝΕΦΡΟΛΟΓΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΩΝ

- Σήμερα όλο και περισσότερο αναγνωρίζεται ως απαραίτητη για τη μεγιστοποίηση του οφέλους από τη νεφρική βιοψία
- Σεμινάριο στη Λάρισα (Φεβρουάριος 2006)
- Amman et al, Editorial, NDT 2006

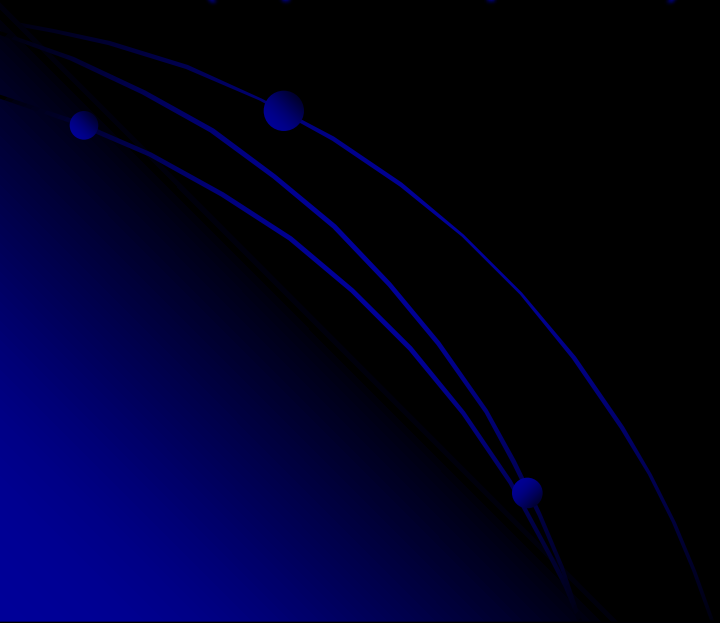
- “A renal biopsy is generally not performed in a patient who presents with low-grade proteinuria with a bland urine sediment and usually normal renal function”

Rose BD, UpToDate 2006



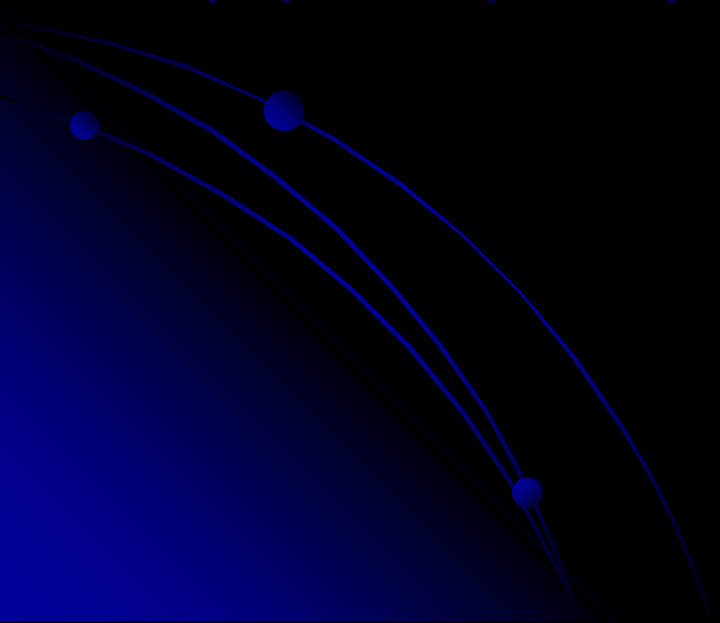
ΣΤΟΧΟΙ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ

- Διάγνωση
- Πρόγνωση
- Εκλογή κατάλληλης θεραπείας
- (Ερευνητικοί)



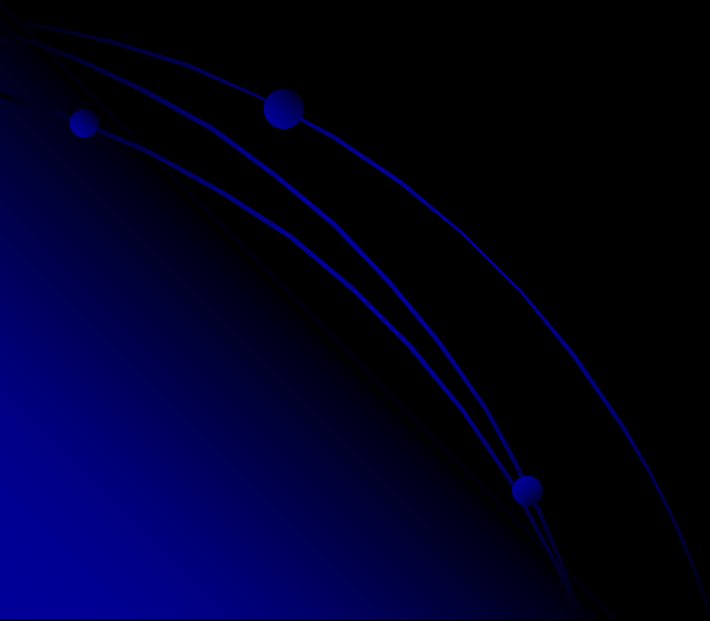
ΣΤΟΧΟΙ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ

- Διάγνωση
- Πρόγνωση
- Εκλογή κατάλληλης θεραπείας
- (Ερευνητικοί)



- Σε 53% των περιπτώσεων με ασυμπτωματική μικρή λευκωματουρία/αιματουρία η πιθανή διάγνωση άλλαξε μετά τη βιοψία νεφρού

Cohen et al, Am J Nephrol 1989

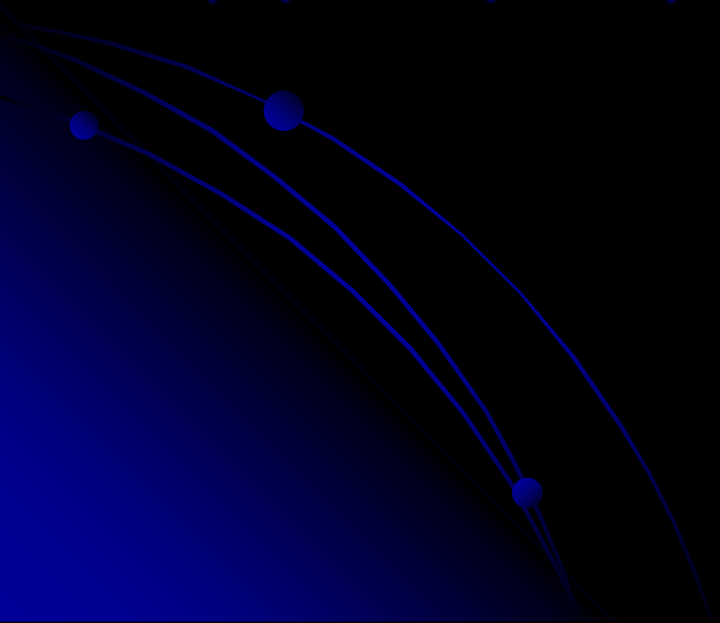


ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΠΡΩΤΕΙΝΟΥΡΙΑ 0,3-1,5 g/24h – ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Φυσιολογική	12-14%
IgA Νεφροπάθεια	36-40%
Εστιακή σπειραματοσκληρύνση	14-18%
Μεμβρανώδης ΣΝ	10-14%
Μεσαγγειοϋπερπλαστική	2-8%
Άλλες (μεμβρανουπερπλαστική ΣΝ κλπ)	6-8%
Διαμεσοσωληναριακή	4%

ΣΤΟΧΟΙ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ

- Διάγνωση
- Πρόγνωση
- Εκλογή κατάλληλης θεραπείας
- (Ερευνητικοί)



- Το 1983 107000 άτομα υποβλήθηκαν σε γενική ούρων σαν εξέταση ρουτίνας
- Η συχνότητα ανεύρεσης λευκωματουρίας κυμαινόταν από 3-7% ανάλογα με την ηλικία
- 10 χρόνια μετά 193 άτομα εκδήλωσαν ΧΝΑ τελικού σταδίου
- Ο σχετικός κίνδυνος για τα άτομα με 2(+) λεύκωμα ήταν 7,6
- OR (95% C.I.) για τη λευκωματουρία ήταν 14,9

- Σε σειρά ασθενών από τον Καναδά η βιοψία νεφρού άλλαξε την πρόγνωση σε ποσοστό 57%
- Κανένα άλλο κλινικό ή εργαστηριακό εύρημα δεν σχετιζόταν με μεγαλύτερη πιθανότητα να αλλάξει η πρόγνωση

Turner et al, Clin Nephrol 1986

- Η ταχύτητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας διαβητικών ασθενών με μικροαλβουμινουρία ή λευκωματουρία σχετιζόταν με το βαθμό πάχυνσης της βασικής μεμβράνης και υπερπλασίας του μεσαγγείου, **όχι** με το ποσό της λευκωματουρίας

Nosadini et al, Diabetes 2000

- Σε παιδιά με εμμένουσα ασυμπτωματική λευκωματουρία που ανακαλύφθηκε σε έλεγχο ρουτίνας και υποβλήθηκαν σε βιοψία νεφρού η βαρύτητα των σπειραματικών αλλοιώσεων δε σχετιζόταν με το ποσό της λευκωματουρίας

Yoshikawa et al, J Pediatr 1991

- Σε παιδιά με εμμένουσα ασυμπτωματική λευκωματουρία η σπειραματική βλάβη σχετιζόταν με τη **διάρκεια** της λευκωματουρίας και όχι με τη βαρύτητα αυτής

Trachtman et al, Clin Pediatr 1994

- Σε μελέτη που αφορούσε 151 ασθενείς με ασυμπτωματική μεμονωμένη λευκωματουρία που ανακαλύφθηκε σε τυχαίο έλεγχο φάνηκε ότι σε μια περίοδο 5 ετών:

- 11% εξελίχθηκε προς ΧΝΑ, ενώ όταν η λευκωματουρία συνδυαζόταν με αιματουρία το ποσοστό αυτό ήταν 15%

Yamagata et al, Clin Nephrol 1996

- Η πρόγνωση καθορίζεται σε σημαντικό βαθμό από τις χρόνιες βλάβες (διάμεση ίνωση, ατροφία σωληναρίων, σκληρυμένα σπειράματα) που παρατηρούνται στη βιοψία νεφρού

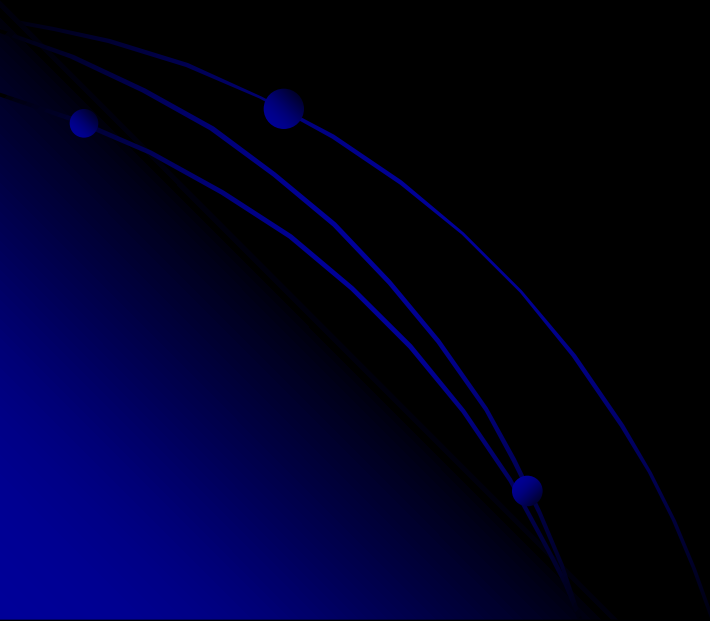
Howie et al, NDT 2001

- >60% των βιοψιών σε ασθενείς με εμμένουσα μεμονωμένη ασυμπτωματική λευκωματουρία εμφανίζει βλάβες όπως
 - Τμηματική σπειραματοσκλήρυνση
 - Διάμεση ίνωση
 - Έντονη κυτταροβρίθεια του σπειράματος
 - Σωληναριακή ατροφία

Wingo et al, Am J Med Sci 2000

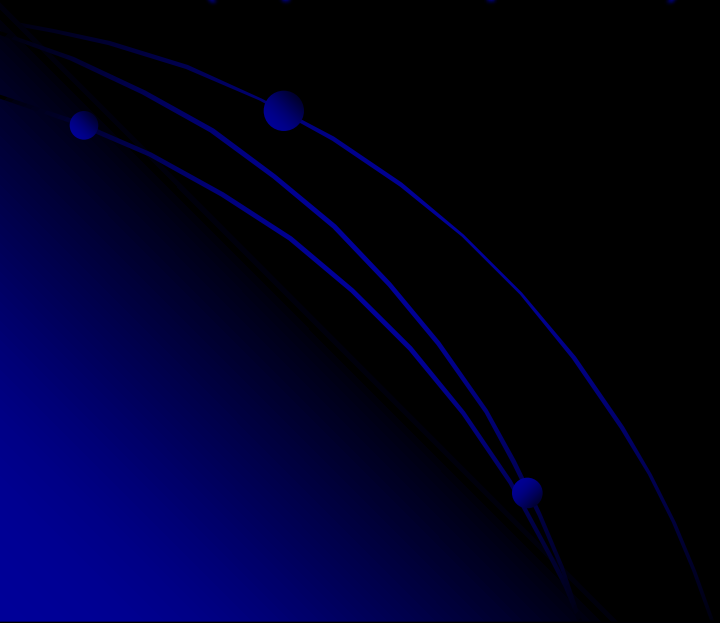
- “Renal biopsy remains useful, even in clinically trivial disease, because of its distinct value in prognosis and risk stratification”

Li et al, NDT 2002



ΣΤΟΧΟΙ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ

- Διάγνωση
- Πρόγνωση
- Εκλογή κατάλληλης θεραπείας
- (Ερευνητικοί)



- Το αποτέλεσμα της βιοψίας οδήγησε σε αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος σε 42% των περιπτώσεων (σε σχέση με την από τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα πιθανολογούμενη διάγνωση)
- Σε περιστατικά με μεμονωμένη μικρού βαθμού λευκωματουρία το ποσοστό ήταν 12%

Richards et al , NDT 1994

- Το αποτέλεσμα της βιοψίας οδήγησε σε αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος σε 54% των περιπτώσεων (σε σχέση με την από τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα πιθανολογούμενη διάγνωση)
- Σε περιστατικά με μεμονωμένη μικρού βαθμού λευκωματουρία το ποσοστό ήταν 40%

Shah RP et al, Ann Acad Med 1993

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΒΙΟΨΙΑΣ

- Στην Ιταλία περίπου 30% των βιοψιών γίνονται σε ασθενείς με μικρού βαθμού λευκωματουρία με ή χωρίς μικροσκοπική αιματουρία
Scheda F, NDT 1997
- Στην Ιαπωνία (Okinawa) το ποσοστό φτάνει το 46%. Στην ίδια μελέτη οι ασθενείς της κατηγορίας που εκδήλωσαν ΧΝΑ τελικού σταδίου είχαν παρόμοιο ρυθμό επιδείνωσης με τους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο ή ΣΕΛ
Iseki K et al, KI 2004

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΒΙΟΨΙΑΣ

- Στην Τσεχία το 10% των βιοψιών γίνονται με ένδειξη τη μικρή μεμονωμένη ασυμπτωματική λευκωματουρία

Rychlik I et al, NDT 2004

- Στην Ισπανία το ποσοστό είναι επίσης γύρω στο 10%

Rivera F, KI 2004

Current indications of Renal Biopsy: A Questionnaire-based Survey

Fuiano et al, AJKD 2000

	“ΜΗ ΕΙΔΙΚΟΙ” (n=166)	“ΕΙΔΙΚΟΙ” (n=20)
ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ < 1g/24ωρο	13%	40%
ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΟΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ	75%	75%

- Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν μια ετερογενή ομάδα
- Λίγες καλά σχεδιασμένες και μακροχρόνιες μελέτες έχουν γίνει μέχρι σήμερα
- Η πρόγνωση των ασθενών αυτών δεν είναι ξεκάθαρη

Wingo et al, Am J Med Sci 2000

- «Η νεφρική βιοψία στα μέχρι τώρα κλασσικά συγγράμματα δε θεωρούνταν απαραίτητη στις περιπτώσεις με μικρή μεμονωμένη λευκωματουρία. Παρ' όλα αυτά σήμερα κρίνεται αναγκαία τόσο για θεραπευτικούς όσο και για ερευνητικούς λόγους»

Γ. Βέργουλας: Η Νεφρική Βιοψία. Στο:

Μ. Παπαδημητρίου και συν. Νεφρολογία, 1989