

KLASIFIKACE GLOMERULONEFRITID A GLOMERULOPATIÍ, NEFRITICKÝ SYNDROM

Doc. MUDr. Květoslava Dostálová, CSc.
Ústav patologické fyziologie LF UP

Název projektu: Tvorba a ověření e-learningového prostředí pro integraci výuky preklinických a klinických předmětů na Lékařské fakultě a Fakultě zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci.

Registrační číslo: CZ.1.07/2.2.00/15.0313. <http://pfyziol.klin.upol.cz>.



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem
a státním rozpočtem České republiky



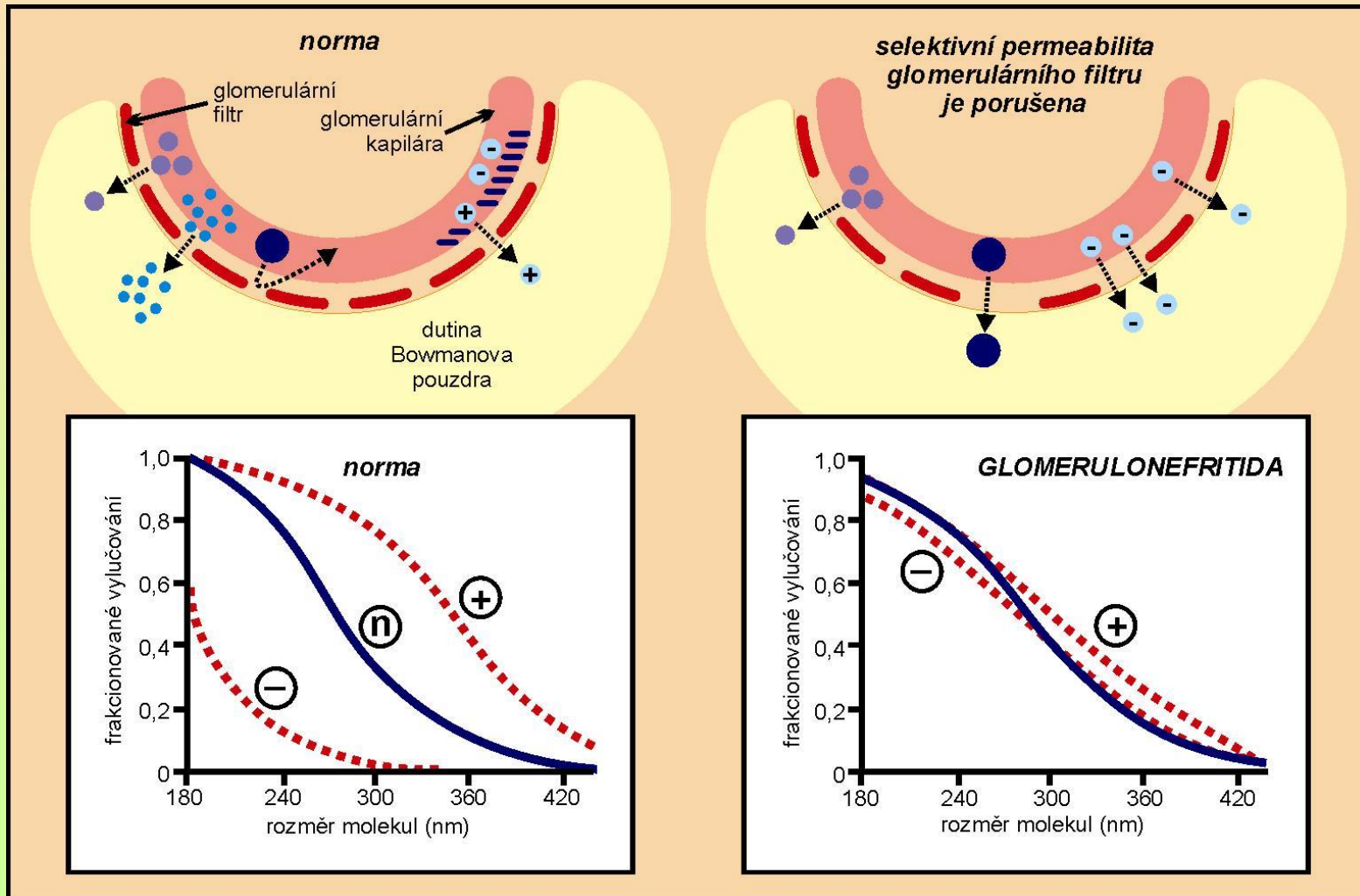
Primární glomerulopatie

- Jsou skupinou onemocnění zahrnující glomerulonefritidy (GN) s charakteristickým primárním postižením glomerulu
- Glomerulární poškození vede ke změnám v glomerulární kapilární permeabilitě s následnou různě intenzivní proteinurií, hematurií, leukocyturií a močovými válci
- Glomerulopatie můžeme rozdělit na základě klinické symptomatologie a dynamiky změn do následujících skupin:

Glomerulopatie – rozdělení

1. **Akutní glomerulonefritida** (akutní nefritický syndrom)
2. **Rychle progredující glomerulonefritidy** (rychle progredující nefritický syndrom) s výskytem srpků
3. **Chronické glomerulonefritidy** (chronický nefritický syndrom s proteinurií)
4. **IgA nefropathie** (syndrom primární renální hematurie a proteinurie)
 - vzhledem k časté chronické progresi přiřazován většinou k chronickým glomerulonefritidám
5. **Nefrotický syndrom**
 - je sem přiřazován pro jeho častý výskyt u nejrozumnějších forem glomerulopatií

Permeabilita glomerulárního filtru



1. Akutní nefritický syndrom (akutní endokapilární GN, postinfekční GN)

Akutní nefritický syndrom – patogeneze

- **Patologická anatomie**
 - Difúzní zánětlivé změny v glomerulech
- **Patogeneze a etiologie**
 - **Typické imunokomplexové onemocnění**
 - Prototyp poststreptokokové GN
 - **Klinicky: streptokoková infekce** předcházející GN může pocházet z tonzil, nosohltanu, kůže, plic, středního ucha
 - U nemocných s poststreptokokovou akutní GN byly identifikovány **specifické nefritogenní kmeny streptokoků** (M typy 1,2,4,12,18,25,49,55,60) a izolovány některé patogenní antigeny (např. endostreptolysin)
 - Vedle stafylokokových a streptokokových infekcí je nejčastější vazba na malárii a toxoplazmózu
 - Akutní glomerulonefritida byla popsána **v souvislosti s infekcemi** bakteriálními, virovými, rickettsiovými, parazitárními i mykotickými

Akutní nefritický syndrom – klinické příznaky

- **Nefritida** – po latentní periodě může být mikroskopická hematurie
- Asi ve 40 % se u dítěte (častěji u chlapců) vyvine **akutní nefritický syndrom** charakterizovaný **oligurií** spolu se **3 hlavními znaky**:
 - **Otoky** tváře a víček
 - **Zvýšeným krevním tlakem (hypertenzí)**
 - **Makroskopickou hematurii**
- Během 4 – 7 dnů znovu vzestup diurézy, mizí otoky i makroskopická hematurie a normalizuje se krevní tlak. Mikroskopická hematurie přetrvává mnoho měsíců
- **Proteinurie** je jen mírná nebo střední (0,5 – 2 g/den), nikdy ne nefrotického charakteru

Akutní nefritický syndrom – další klinické příznaky

- **Jsou tupé bolesti v bedrech** – napínání pouzdra ledvin
- Nespecifické příznaky – únava, slabost, nauzea až zvracení
- **Otoky** jsou jen v obličeji – u dětí však může být i anasarka
 - Patofyziologie otoků není jasná – vedle redukce GF a nedostatečného poklesu tubulární resorpce Na^+ může mít význam i snížení exkrece PGE_2 a kalikreinu močí
- **Hypertenze** – je u 80 % nemocných a je způsobena hypervolémií (voda + ionty), je zvýšení osmotického tlaku
- **Hypertenzní encefalopatie** s křečemi je dnes vzácná, mohou být poruchy zraku
- Komplikací hyperhydratace (retence tekutin) může být plicní venostáza až srdeční selhání

Akutní nefritický syndrom – diagnostika – moč

- **V moči**
 - Je klasický, typický uvedený nález **hematurie, proteinurie nanejvýš jen mírná**; moč je tmavá
- **V krvi**
 - Přechodný pokles koncentrace složky komplementu C3 a C4, stoupá kreatinin, urea, kyselina močová, kreatin, fenoly a další = rozvoj azotémie až urémie
- **Močový sediment**
 - Ery, leu, tubulární buňky, erytrocytární, hemoglobinové a granulované válce, porušená je také motorika, zejména jemná
- **Protilátky**
 - 1 – 2 týdny narůstá antistreptolysin O (ASLO)

Akutní nefritický syndrom – změny glomerulů

- **Poškozeny jsou především glomeruly (GM), zvětšují se – je zvýšená jejich celularita – výrazná endokapilární proliferace, časté epiteliální hyperplázie**
- **Mezangium je rozšířeno, je intersticiální edém, obsahuje neutrofile, zaniklé buňky, buněčný detrit a depozita denzních materiálů (imunokomplexy z cirkulace, nebo vytvořené in situ)**
- **Glomerulární bazální membrána – Depozita tvořená in situ**
 - Množství **depozit IgG a C3** na epiteliální straně
 - Edém epiteliálních buněk, **prstovité výběžky splývají** až mizí
 - **Dochází k destrukci celé stěny kapilár, agregaci destiček, tvorbě mikrotrombů**
- **Prognóza je relativně dobrá.**

2. Rychle progredující GN s výskytem srpků

Rychle progredující GN s výskytem srpků (1)

- Syndrom je **charakterizován**
 - **Fokální a segmentální nekrózou a proliferací epiteliálních buněk (srpky) na většině plochy GM (70 %)**
 - **Klinicky fulminantním renálním selháním s proteinurií, hematurií a erythrocytárními válci**
- Je to **heterogenní skupina onemocnění**
 - Založená jak na **imunokomplexovém onemocnění**
 - Tak i (častější případ) na **nefrotoxickém (antirenálním) poškození GM, tj. na vytváření protilátek proti BM – přesné příčiny, inzulty, kde vznikají, přesně neznáme**

Rychle progredující GN s výskytem srpků (2)

- **Počáteční mírná proteinurie a hematurie – je asi jen účast komplementu**
- Později (v heterologní fázi) se začíná rozvíjet **epimembranózní zánětlivá buněčná infiltrace**
- Charakteristický je **značný únik krevní plazmy do Bowmanova pouzdra**: Zde se **fibrinogen mění na fibrin**, **proliferují fibroblasty** a produkují do fibrinu **pojivo (kolagen)** – vznik **morfologických „srpků“**
- **V moči jsou přítomny fragmenty fibrinu**; pojivo vyplní celé pouzdro a **glomerulus jako takový zaniká**
- **Nelze očekávat vyhojení**
- Důkazem jsou **protilátky proti BM**

Heterogenita progredujících GN (1)

- Při vytváření **protilátek proti BM** jsou formy **bez plicní hemoragie nebo s plicní hemoragií – Goodpastureův syndrom**
- Další forma onemocnění, která sem patří (rovněž imuno-komplexové, autoimunitní postižení) jsou progredující GN u kolagenóz, vaskulitidy, SLE, Henoch-Schönleinova purpura, smíšené IgG-IgM kryoglobulinémie, dále IgA nefropatie, membranoproliferativní GN, idiopatická GN, ANCA–pozitivní GN, polyarteriitis nodosa, Wegenerova granulomatóza
- Slabost, únava, teplota, nevolnost, nechutenství, zvracení, artralgie, břišní bolesti – jsou velmi časté

Heterogenita progredujících GN (2)

- U 50 % nemocných jsou **otoky, v anamnéze infekce, překonaná proteinurie, hematurie či hypertenze** (není vždy přítomná, není těžká)
- Časté jsou **pulmonální syndromy**: kašel se sanquinolentní expektorací, dušnost, bolesti na prsou
- Prognóza několik měsíců, častěji brzký přechod do terminálního stadia renálního selhání – ireverzibilní anurie – dialýza

3. Chronické GN – Chronický nefritický proteinurický syndrom

Chronické GN – Chronický nefritický proteinurický syndrom

- Skupina onemocnění různé, nejednotné etiologie
- Charakterizovaná
 - **difúzní sklerózou glomerulů,**
 - klinicky **proteinurií, hematurií, močovými válci** a obvykle i **hypertenzí**
 - **s postupným zánikem glomerulárních funkcí**
- Asymptomatologie až několik let
- Každá závažnější glomerulopatie může vést následkem individuální imunitní odpovědi **k chronické renální insuficienci (CHRI)** a selhání ledvin
- **Pátráme po všem:** předchozí streptoinfekce, histologickém nálezu Ig a komplementu v GM, infekční, toxické, metabolické etiologii, intrarenální hemokoagulaci – fibrinových degradačních produktech (FDP) v moči

Chronické GN –

1. Onemocnění s minimálními změnami

Diagnosticky lze rozlišit jednotlivé vývojové formy chronické GN podle biopsie nebo nálezů v moči

Na základě morfologických změn rozlišujeme:

- 1. Minimální změny** (MCD – minimal change disease), lipoidní nefróza, izolované poškození pedicel. Je nerovnováha v subpopulacích erytrocytů, mikroskopicky je edém se splynutím pedicel podocytů, což proporcio-nálně odpovídá intenzitě proteinurie.
- **Je izolovaná, velká, selektivní proteinurie** (albumin) – vede k rozvoji nefrotického syndromu (5 g – 30 g /den)
- Děti a mladiství, prognóza příznivá, reaguje na léčbu

Chronické GN – 2. Fokálně segmentální forma

- 2. Fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSG) –**
postiženy části segmentů některých glomerulů –
segmentální hyalinizace, IgM a C3 tvoří hrubá depozita,
je difúzní ztráta prstovitých výběžků
- Začátek je v juxtamedulárních glomerulech – renální biopsie ji nemusí zachytit !
 - **Vznikne až globální skleróza vedoucí k atrofii glomerulů**
 - Je: **neselektivní proteinurie** a nevelká erytrocyturie – až nefrotický syndrom
 - Přítomna **hypertenze**
 - Léčba méně úspěšná, kortikoidy, kombinovaná imunosupresiva

Chronické GN – 3. Membranózní forma

- 3. Membranózní GN (MGN – epimembranózní, extramembranózní, membranózní nefropatie)**
- **Ukládají se granulární depozita do subepiteliálního prostoru** (mezi podocyty a BM) s difúzním ztluštěním glomerulární kapilární stěny bez proliferace či exsudace
 - **Imunokomplexy tvoří depozita v BM – ztenčení BM – nejčastější příčina nefrotického syndromu**
 - **Sekundární MGN:** léky (penicilamin, zlato, NSA), tumory – Grawitzův tumor, SLE, sarkoidóza, autoimunní tyreoiditidy, malárie, hepatitida, syfilis, lepra, diabetes
 - **Je neselektivní proteinurie** převažující nad erytrocyturií. Prognóza závisí na léčbě základního onemocnění, které je třeba intenzivně hledat.

Chronické GN – 4. Membranoproliferativní forma

- 4. Membranoproliferativní forma (MPGN, mezangio-kapilární GN, lobulární GN).** Je proliferace mezangiálních buněk a zmnožení mezangiální matrix s expanzí mezangia do glomerulární kapilární stěny a postupná redukce průsvitu glomerulárních kapilár. Ztluštění GBM. Lehká, střední a těžká forma.
- Je proporcionální **zvýšení proteinurie 3 – 5 g/24 hod** a erytrocyturie (30 – 50 mil/24 hod), **až nefrotický syndrom.**
 - Navazuje nejčastěji na infekční onemocnění: bakteriální, endokarditidu, abdominální abscesy, infekce shuntů, streptokokové infekce, malárie, lepra, parazitární onemocnění. Je delší epizoda hypokomplementémie C3.

Chronické GN – 5. Mezangioproliferativní forma

5. Mezangioproliferativní forma GN (MAPGN- viz též IgA nefropatie)

MAPGN – je mezangiální hypercelularita, expanze matrix, často i depozita imunokomplexů IgM, IgA, C3

Chronické GN – IgA nefropatie

Chronické GN – IgA nefropatie (1)

- **IgA nefropatie (choroba Bergerova)** – idiopatický primární hematuricko-proteinurický syndrom
- Skupina onemocnění charakterizovaná opakovanými epizodami hematurie, mírnou proteinurií a glomerulárními změnami spojenými s progresí – či bez progresse, která spěje k CHRI
- Je jednou z nejčastěji se vyskytujících GN

Chronické GN – IgA nefropatie (2)

- Jsou přítomna difúzní mezangiální depozita IgA v glomerulech
- V rozšířeném mezangiu jsou granulární depozice IgA a C3 s ložisky segmentálních proliferativních a nekrotických změn.
- Je to imunokomplexový typ
- Antigenem je infekční agens – hlavně viry, ale i některé antigenní složky potravy – např. gluten
- Protilátky mají zpravidla povahu IgA dimerů a pocházejí ze sliznic, kde jsou tyto molekuly běžně zakotveny

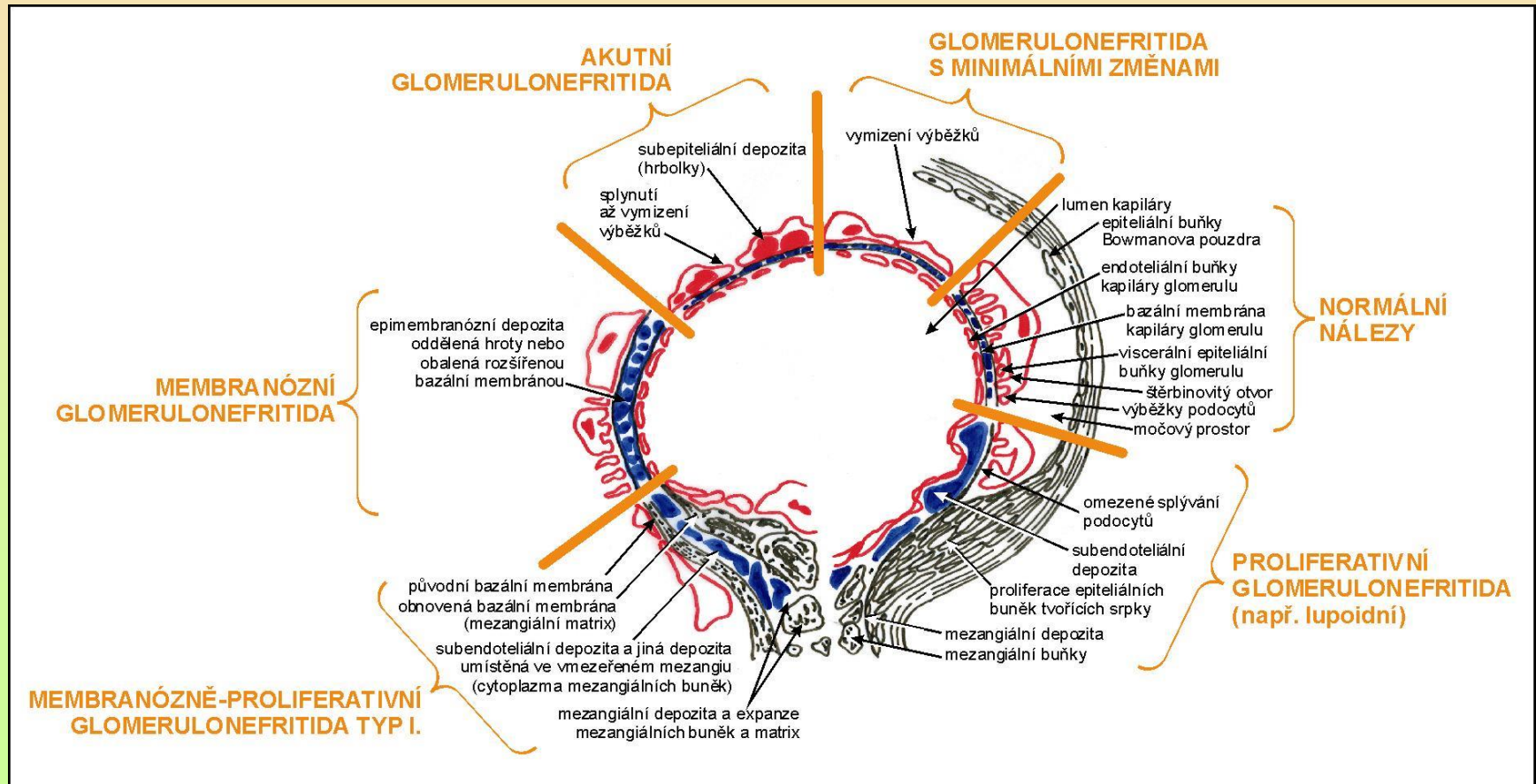
Chronické GN – IgA nefropatie (3)

- Vzniklé imunokomplexy (s IgA) se mohou z místa vzniku (sliznice) dostat krví do jater (RES) – tam jsou internalizovány nebo fagocytovány monocyty/makrofágy
- Část imunokomplexů vzniká v krvi – záleží na velikosti antigenů, kde se ve struktuře GBM zachytí
- Pro imunokomplexy s IgA je typické, že nemají velkou schopnost aktivovat komplement – proto ani zánětlivá odezva není velká
- **V plazmě je vyšší koncentrace IgA**
- Nevelká proteinurie je proto, že imunologická „paměť“ IgA je malá a imunitní odpověď se proto vždy při infekci opakuje

Chronické GN – IgA nefropatie (4)

- Biopsie
- IgA nefritida je mezangioproliferativní GN
- Proliferace mezangiálních buněk, různý stupeň zmnožení mezangiální matrix, někdy se srpky, sklerózou matrix a tubulointersticiálními změnami
- Jsou depozita IgA, C3, i IgG, či IgM

Glomerulonefritidy – formy postižení – schéma



Chronické GN – závěr (1)

- **Chronické glomerulopatie mají velmi rozmanitý průběh**
- **Proteinurie** je konstantní, nález spíše mírnější
- **Hematurie a ery válce** jsou sice přítomné často, ale mohou chybět i při závažném onemocnění
- V moči jsou **hrubé granulární a hyalinní válce** (zejména při tubulointersticiálním onemocnění)

Chronické GN – závěr (2)

- Vždy je úpadek počtu glomerulů. Pokud je více než 50 % funkčního ledvinného parenchymu ireverzibilně poškozeno, **postupně stoupá hladina urey a kreatininu**
- **S další progresí onemocnění (více než 75% úbytek glomerulů) – se rozvíjí závažná renální insuficience s hypokalcémií, hyperfosfatémií, metabolickou acidózou, renální anémií a dalšími biochemickými poruchami. Renální biopsie je účelná.**

Další chronické glomerulonefritidy

- **Další chronické GN** jsou u metabolických chorob
 - Diabetes mellitus a amyloidóza
 - U řady systémových onemocnění: SLE, dermatomyozitida, Henoch–Schönleinova purpura
 - Maligní hematologická onemocnění: mnohočetný myelom
 - Nefrotoxické látky: Au, Bi, insekticidy, penicilamin
 - Choroby KVS: městnavé srdeční selhání, konstriktivní perikarditis, trikuspidální insuficience, trombóza renální žíly
- **Věkově:**
 - Děti mladší 15 let (lipoidní nefróza, fokální skleróza, membranózní GN)
 - Dospělí: na bázi systémových onemocnění

Děkuji za pozornost