

GLOMERULOPATIE PIERWOTNE

dr hab. n. med. Joanna Pazik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Summary of glomerular disorders nomenclature

TYPE	CHARACTERISTICS	EXAMPLE
Focal	< 50% of glomeruli are involved	Focal segmental glomerulosclerosis
Diffuse	> 50% of glomeruli are involved	Diffuse proliferative glomerulonephritis
Proliferative	Hypercellular glomeruli	Membranoproliferative glomerulonephritis
Membranous	Thickening of glomerular basement membrane(GBM)	Membranous nephropathy
Primary glomerular disease	1° disease of kidney specifically impacting glomeruli	Minimal change disease
Secondary glomerular disease	Systemic disease or disease of another organ system that also impacts glomeruli	SLE, diabetic nephropathy

Redrawn after: Le T, Bhushan V, et al. *First Aid for the USMLE Step 1* 2017. McGraw-Hill Education, 2017.

- If only part is affected → then it is **segmental**
- If entire glomerulus is affected → it is **global**

TYP USZKODZENIA (PATTERN) A ROZPOZNANIE CHOROBY

Choroby manifestują się najczęściej w sposób niespecyficzny.

W diagnostyce zwykle zaczynamy od określenia PATTERNu (wzorca uszkodzenia, manifestacji), który ukierunkowuje/zawęża dalsze poszukiwania czegoś wysoce charakterystycznego-unikalnego, konkretnego czynnika etiologicznego/przyczyny/podłoża), czyli poszukiwania CHOROBY.

Różne choroby mogą przyjmować podobną manifestację (PATTERN).
Ten sam PATTERN może występować w różnych chorobach.

Z perspektywy nefrologa:

Pattern: zespół nerczycowy

Choroby: amyloidozą, nefropatia IgA, nefropatia toczniowa.....

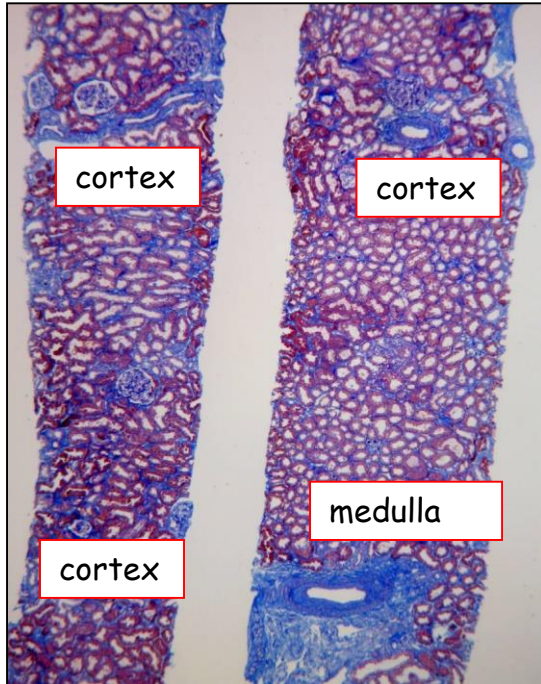
Z perspektywy patologa:

Choroba: nefropatia IgA

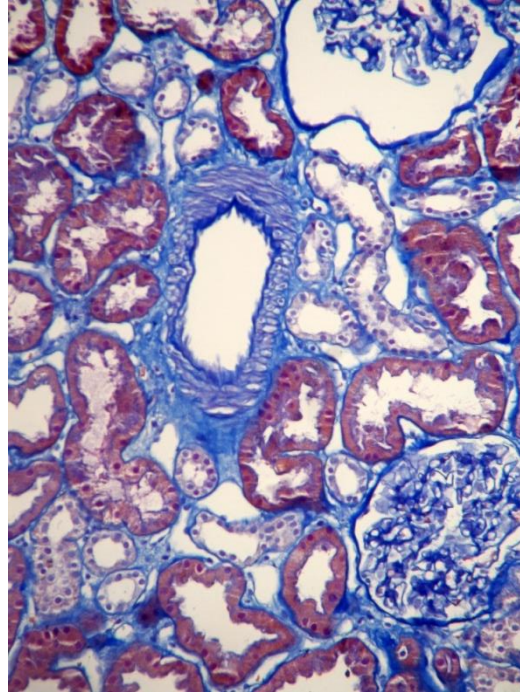
Pattern: izolowany krwinkomocz, białkomocz nie nerczycowy i krwinkomocz, zespół nefrytyczny

THICK NEEDLE BIOPSY OF THE KIDNEY

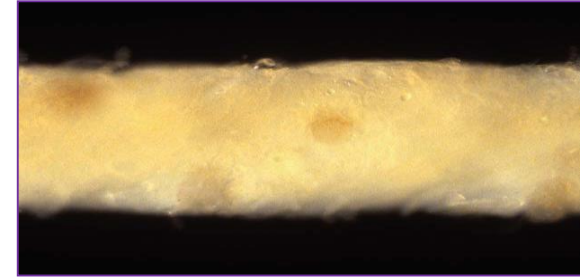
AFOG staining



Two biopsy specimens containing kidney cortex and medulla



Kidney cortex specimen with healthy artery (A), tubuli and two glomeruli

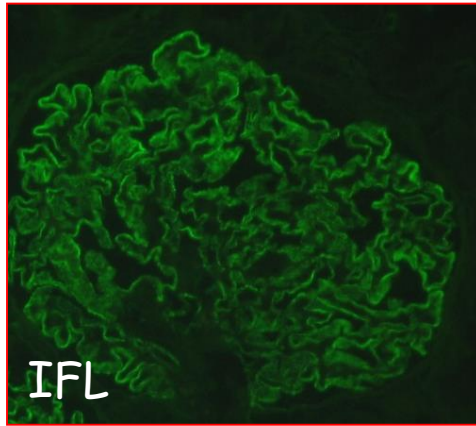


Light microscopy

Immunomorphological examination
(most commonly IF)

Electron microscopy

Ten sam histologiczny typ uszkodzenia występuje w różnych chorobach



PATTERN, /MANIFESTACJA
MORFOLOGICZNA CHOROBY

We wszystkich 5 przypadkach może
być taka sama

Zapalenie kłębuszków nerkowych
ze złogami kompleksów
immunologicznych, typ błoniasty

Złogi kompleksów immunologicznych w lokalizacji typowej dla glomerulopatii błoniastej

Pacjent
z SLE

Pacjent z RZS
leczony solami
złota i
penicyliną

Pacjent z lokalną
chorobą
autoimmunologiczną
w kłębuszkach
(PLA2R
Ag/AntyPLA2R)

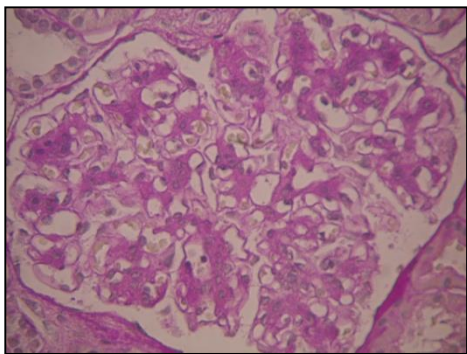
Pacjent z rakiem
gruczołowym jelita
grubego

Pacjent z
przewlekłym
zakażeniem HBV

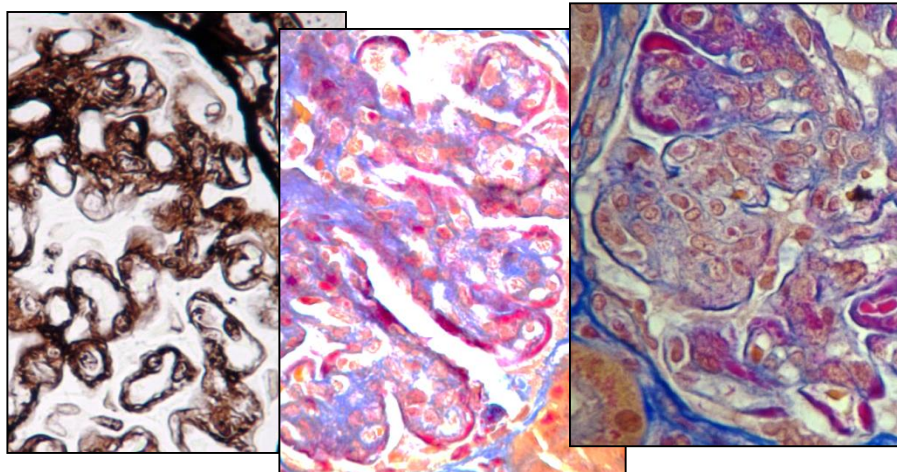
Ta sama choroba może przebiegać pod postacią różnych typów uszkodzenia

nefropatia toczniowa - 3 różne typy uszkodzenia

Klasa II
Rozplem
mezangium



Klasa III,IV
Rozplem/ zapalenie
endokapilarne,
błoniasto-
rozplemowe



Klasa V
Uszkodzenie
błoniaste



ZESPOŁY KLINICZNE W NEFROLOGII

1. - Gwałtownie powstały zespół nerczycowy (bardzo szybkie narastanie utraty białka z moczem).
2. - Ostry zespół nefrytyczny.
3. - Gwałtownie postępująca niewydolność nerek.
- 4.- krwinkomocz/ nienerczycowy białkomocz (także: białkomocz początkowo nienerczycowy, narastający do nerczycowego).
5. - Przewlekły zespół nefrytyczny (przewlekła niewydolność nerek).

PODSTAWOWE TYPY USZKODZENIA KŁĘBUSZKÓW

- 1.- Zmiany minimalne
- 2.- Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków
- 3.- Nefropatia błoniasta
- 4.- Rozlane rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych
- 5.- Uszkodzenie błoniasto-rozplemowe
- 6.- Zapalenie z półksiężycami
- 7.- Ogniskowe rozplemowe i martwicze zapalenie kłębuszków
- 8.- Mezangialno-rozplemowe kzn
- 9.- Patologie błon podstawnych
- 10.- Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków, włóknienie zrębu, zanik cewek nerkowych, arterioskleroza, szklwienie arterioli

W trakcie tego seminarium będziemy analizować
związki między typowym zespołami klinicznymi
występującymi w glomerulopatiach
a odpowiadającym
wzorcem uszkodzeń histopatologicznych

Czyli jak obraz histologiczny przekłada się na objawy

Przypadek Nr 1

5 letni chłopiec został przyprowadzony przed rodziców do IP z powodu uogólnionych obrzęków i znacznego osłabienia, tydzień temu był konsultowany przez lekarza z powodu objawów infekcji górnych dróg oddechowych. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono masywny białkomocz, hypoalbuminemię, hyperlipidemię.

Jakie jest Twoje rozpoznanie wstępne?

ZESPÓŁ NERCZYCOWY (ZN)

Zespół objawów klinicznych związanych z taką utratą białka z moczem, której ustrój nie jest w stanie skompensować poprzez wzmożenie produkcji białka w wątrobie.

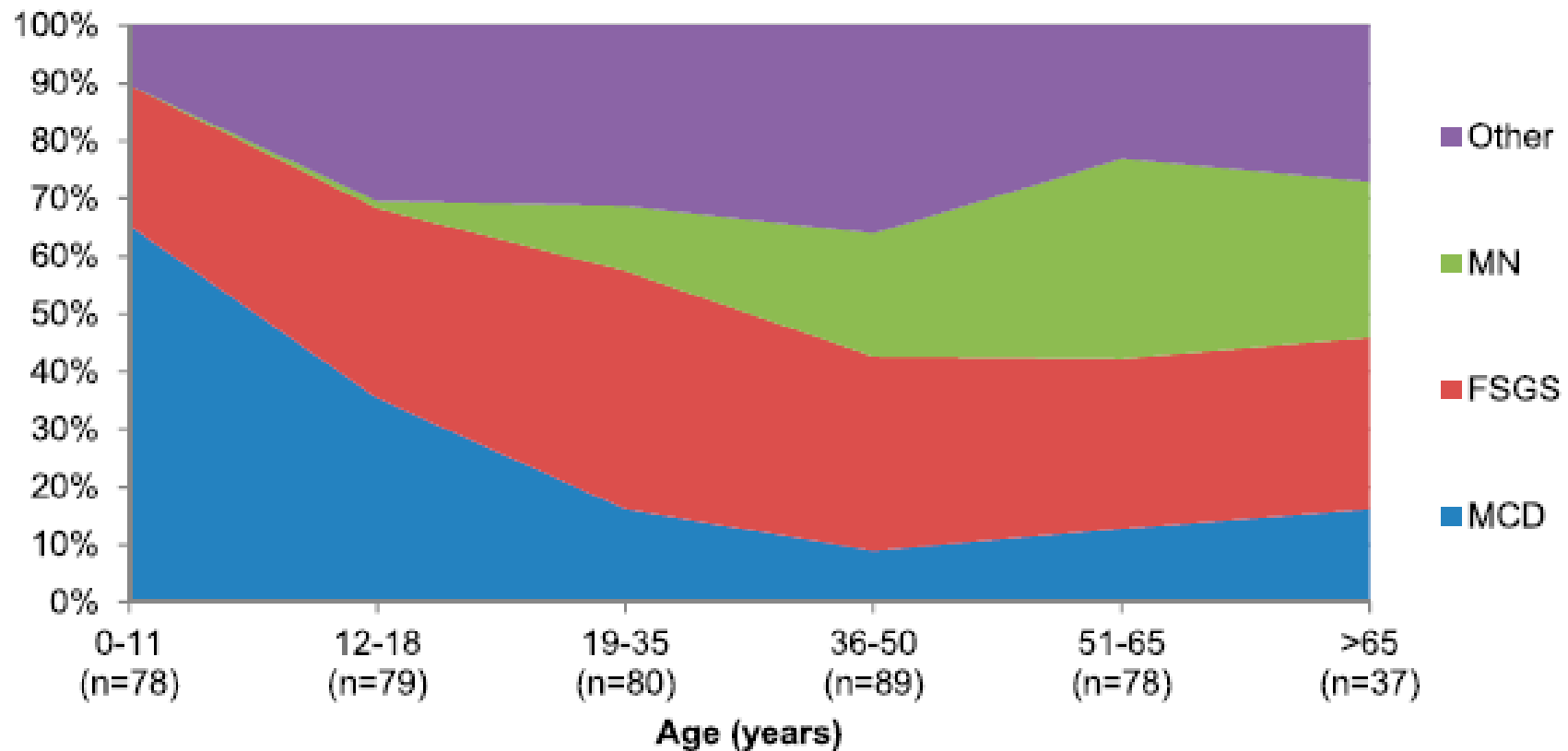
U przeciętnej osoby z prawidłową czynnością syntetyczną wątroby objawy niemożności wyrównania białkomoczu pojawiają się po przekroczeniu wartości 3.5 g/dobę.

ALE u osób z upośledzoną wydolnością wątroby objawy zespołu nerczycowego mogą wystąpić przy mniejszej (niż 3.5 g/d) utracie białka z moczem.

ELEMENTY ZESPOŁU NERCZYCOWEGO:

- białkomocz (kryterium rozpoznania ZN, zwykle powyżej 3.5 g/d)
- hipoproteinemia/hipoalbuminemia (kryterium rozpoznania ZN, świadczy o niemożności skompensowania białkomoczu przez ustrój,
- obrzęki (nie zawsze występują) (głównie wokół oczu, a także obrzęki kostek i stóp),
- dyslipidemia,
- trombofilia.

Przyczyny zespołu nerczycowego wg przedziałów wiekowych



ZESPOŁY KLINICZNE

1. Gwałtownie powstały zespół nerczycowy (bardzo szybkie narastanie utraty białka z moczem).
2. Ostry zespół nefrytyczny
3. Gwałtownie postępująca niewydolność nerek
4. krwinkomocz/ nienerczycowy białkomocz (także: białkomocz początkowo nienerczycowy, narastający do nerczycowego)
5. Przewlekły zespół nefrytyczny (przewlekła niewydolność nerek)

PODSTAWOWE TYPY USZKODZENIA KŁĘBUSZKÓW

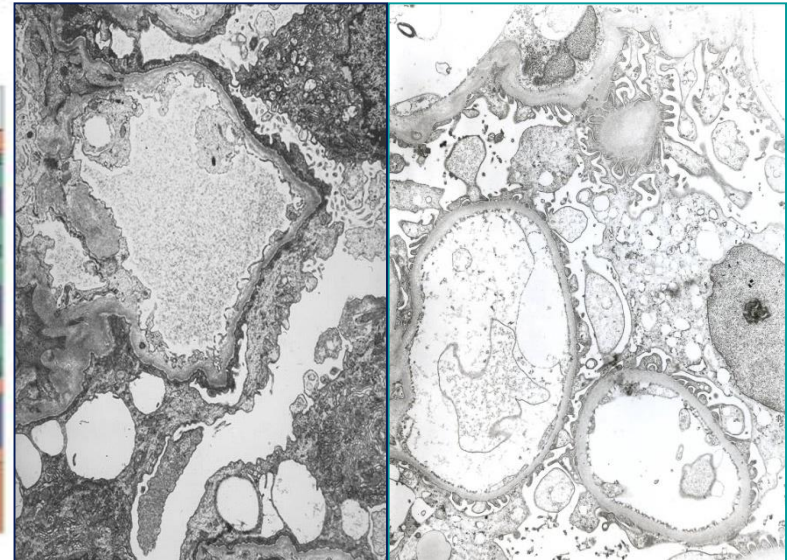
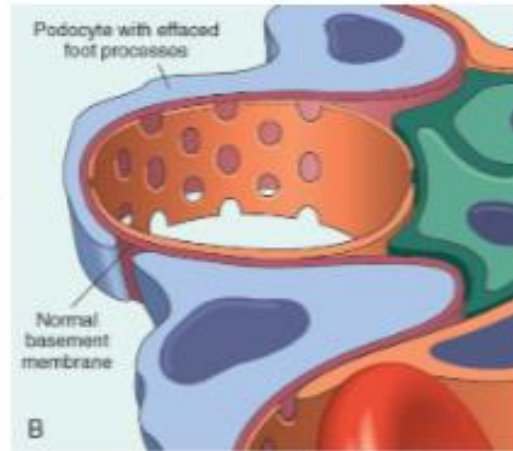
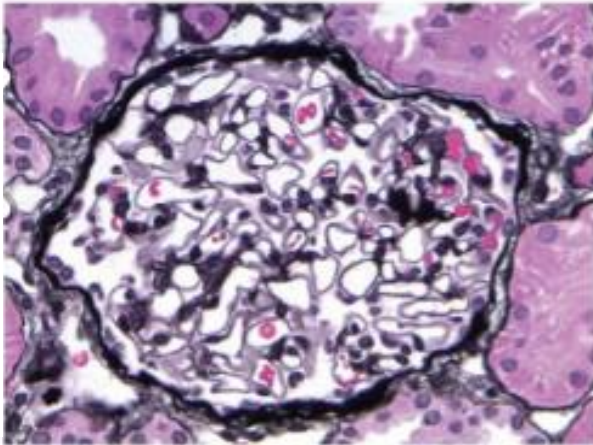
- 1.- Zmiany minimalne
- 2.- Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków
- 3.- Nefropatia błoniasta
- 4.- Rozlane rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych
- 5.- Uszkodzenie błoniasto-rozplemowe
- 6.- Zapalenie z półksiężycami
- 7.- Ogniskowe rozplemowe i martwicze zapalenie kłębuszków
- 8.- Mezangialno-rozplemowe kzn
- 9.- Patologie błon podstawnych
- 10.- Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków, włóknienie zrębu, zanik cewek nerkowych, arterioskleroza, szkliwienie arterioli

Nefropatia zmian minimalnych

MCD

(A) When viewed with a LM, silver methenamine–stained glomerulus appears normal, w a delicate basement membrane.

(B) Schematic diagram illustrating diffuse **effacement of foot processes** of podocytes with no immune deposits.



Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 9th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2015.

MCD patogeneza

„Choroba limfocytów T”

pacjenci z chłoniakiem Hodgkina

Pacjenci z atopią

Dysfunkcja limfocytów B

Rituximab pomaga

Czynnik przepuszczalności

Nowotwory, infekcje, alergie inne glomerulopatie

**Minimal change
disease in adults:
initial therapy**

No contraindications
for corticosteroids

Corticosteroids

Contraindications
for corticosteroids

- Cyclophosphamide
- Calcineurin inhibitors
- Mycophenolate mofetil/
sodium mycophenolate +
reduced dose corticosteroids
- Rituximab?

**Frequently relapsing/
steroid-dependent
minimal change disease**

No previous
cyclophosphamide
No patient preference

Cyclophosphamide

Previous
cyclophosphamide
Patient wishes to avoid
cyclophosphamide

- Rituximab
- Calcineurin inhibitors
- Mycophenolate mofetil/
sodium mycophenolate

Przypadek Nr 2

Do internisty zgłosił się 57 letni mężczyzna, skarżąc się na masywne obrzęki kończyn dolnych. W ostatnich badaniach laboratoryjnych stwierdzono białkomocz, hypoalbuminemię i hyperlipidemię.

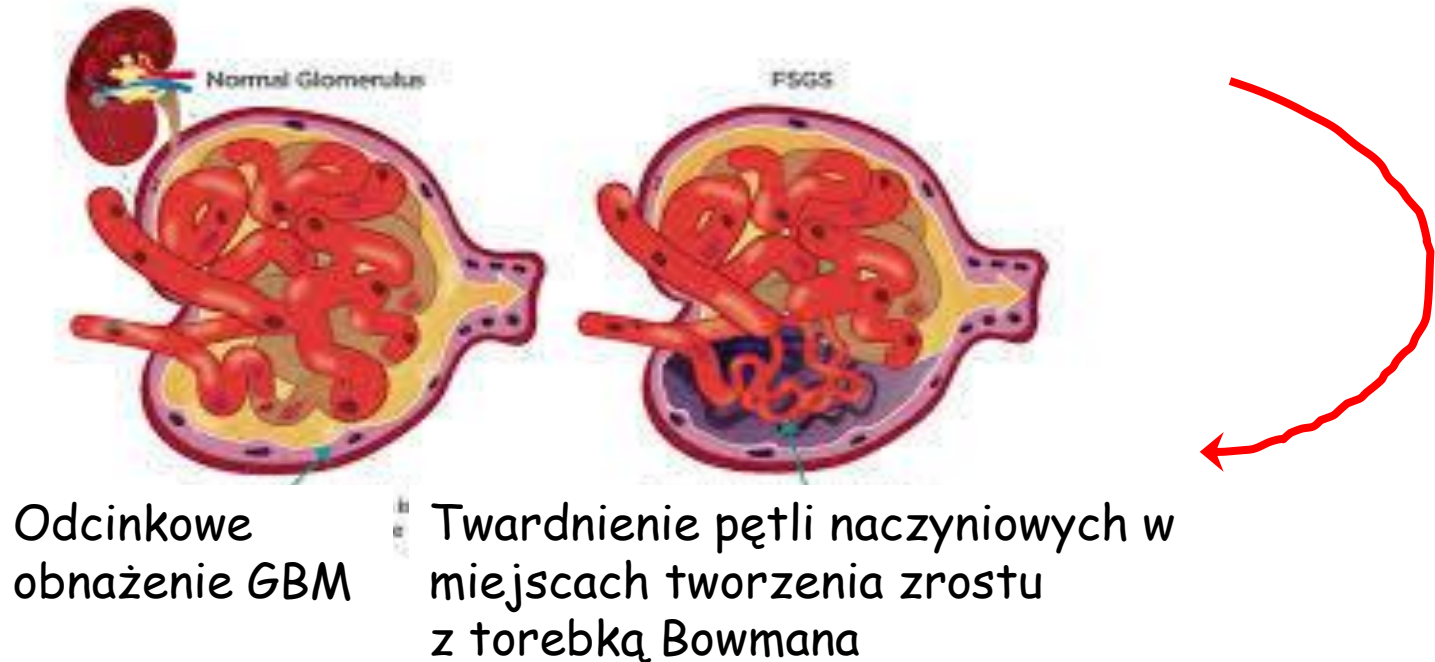
Jakie jest Twoje rozpoznanie wstępne?

Najpewniej jakie zmiany histopatologiczne stwierdzisz w biopsji nerki?

OGNISKOWE I SEGMENTALNE TWARDNIENIE KŁĘBUSZKÓW (FSGS)

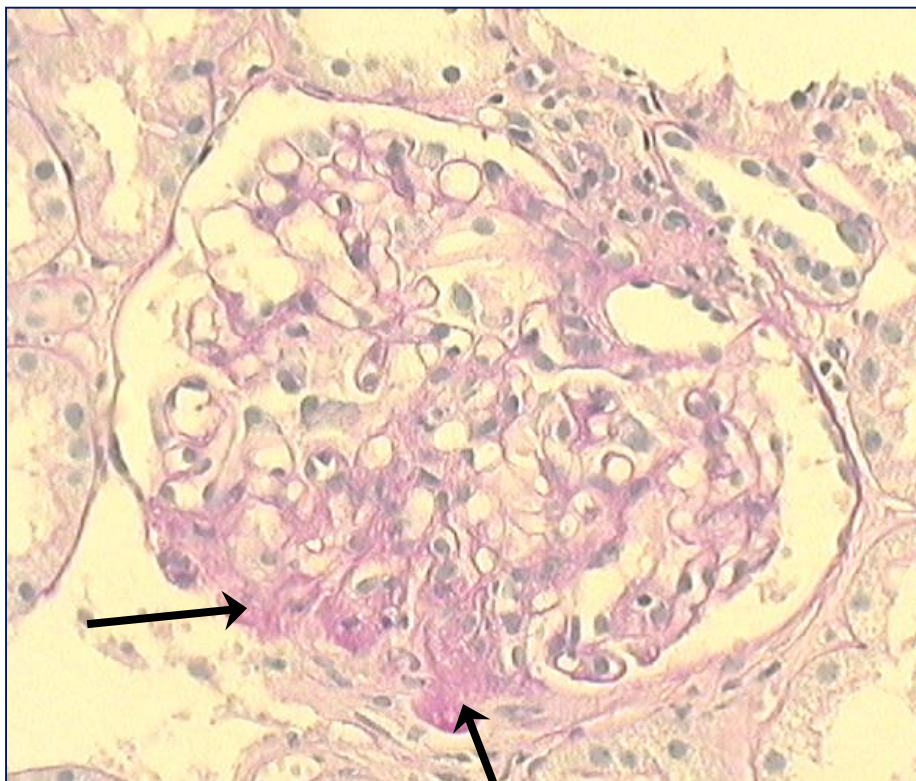
Klinicznie: tak jak w MCD, nagle pojawiający się zespół nerczycowy

Morfologicznie: początkowo taki jak w MCD, rozlane spłaszczenie i fuzja wyrostków stopowatych podocytów



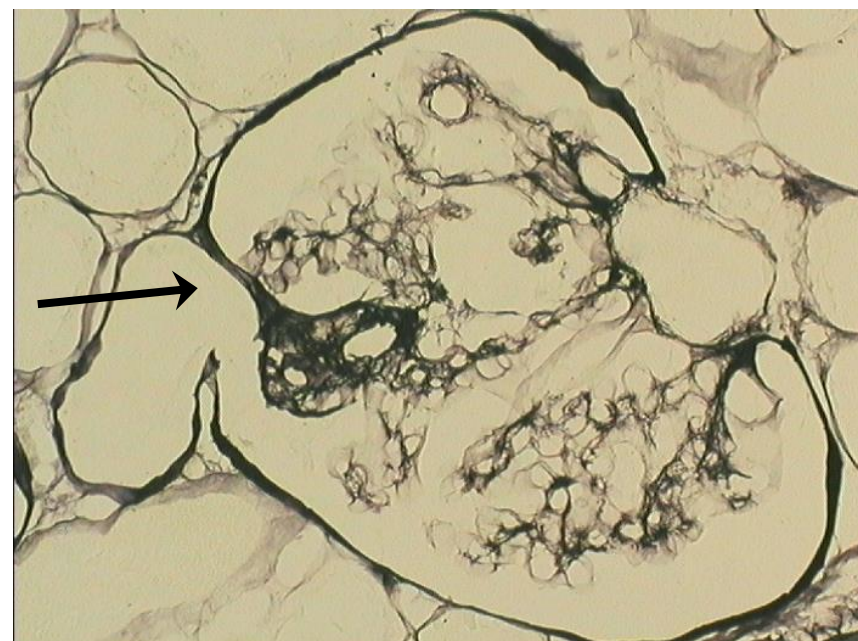
W FSGS czynnik uszkodzający nie tylko powoduje spłaszczenie wyrostków stopowatych podocytów ale i ich obumieranie, **liczba podocytów stopniowo zmniejsza się**

PODOCYTY NIE MAJĄ ZDOLNOŚCI REGENERACJI/PROLIFERACJI



Zrost pętli naczyniowej
z torebką Bowmana
OBSZAR TWARDNIENIA

OBRAZ MORFOLOGICZNY FSGS JEST
NIECHARAKTERYSTYCZNY I NIE
POZWALA NA ZDEFINIOWANIE
PRZYCZYN FSGS.



OGNISKOWE I SEGMENTALNE TWARDNIENIE KŁĘBUSZKÓW (FSGS)

Idiopatyczne/pierwotne FSG

- na tle działania czynnika przepuszczalności uszkadzającego podocyty
- klinicznie: **ostry zespół nerczycowy** (+/-erytrocyturia), **obrzęki**
- morfologicznie: globalne, rozlane stapianie się wyrostków stopowatych podocytów, postępujące twardnienie kłębuszków

Uwarunkowane genetycznie

Wtórne do innych form uszkodzenia nerek



Perihilar

Tip Lesion

Collapsing

Cellular

Treatment	Dose and duration
Corticosteroids	Starting dose: • High dose corticosteroid therapy with prednisone at daily single dose of 1 mg/kg (maximum 80 mg) or alternate-day dose of 2 mg/kg (maximum 120 mg)
	High dose corticosteroid treatment duration: • Continue high dose corticosteroid therapy for at least 4 weeks and until complete remission is achieved, or a maximum of 16 weeks, whichever is earlier • Patients who are likely to remit will show some degree of proteinuria reduction before 16 weeks of high dose treatment • It may not be necessary to persist with high-dose corticosteroid therapy until 16 weeks if the proteinuria is persistent and unremitting, especially in patients who are experiencing side-effects
	Corticosteroid tapering: • If complete remission is achieved rapidly, continue high dose corticosteroid treatment for at least 4 weeks or for 2 weeks after the disappearance of proteinuria, whichever is longer. Reduce prednisone by 5 mg every 1–2 weeks to complete a total duration of 6 months • If partial remission is achieved within 8 to 12 weeks of high dose corticosteroid treatment, continue until 16 weeks to ascertain whether further reduction of proteinuria and complete remission may occur. Thereafter, reduce the dose of prednisone by 5 mg every 1–2 weeks to complete a total duration of 6 months • If the patient proves to be corticosteroid-resistant or develops significant toxicities, corticosteroids should be rapidly tapered as tolerated and treatment with alternative immunosuppression like a CNI should be considered
Calcineurin inhibitors	Starting dose: • Cyclosporine 3–5 mg/kg/day in 2 divided doses OR tacrolimus 0.05–0.1 mg/kg/day in 2 divided doses • Target trough levels could be measured to minimize nephrotoxicity • Cyclosporine target trough level: 100–175 ng/ml • Tacrolimus target trough level: 5–10 ng/ml
	Treatment duration for determining CNI efficacy: • Cyclosporine or tacrolimus should be continued at doses achieving target trough level for at least 6 months, before considering the patient to be resistant to CNI treatment
	Total CNI treatment duration: • In patients with partial or complete remissions, cyclosporine or tacrolimus should be continued at doses achieving target trough level for at least 12 months to minimize relapses • The dose of cyclosporine or tacrolimus can be slowly tapered over a course of 6–12 months as tolerated

In cases of steroid-resistant FSGS

Treatment	Dose and duration
Calcineurin inhibitors	Starting dose: • Cyclosporine 3–5 mg/kg/day in 2 divided doses OR tacrolimus 0.05–0.1 mg/kg/day in 2 divided doses • Target trough levels could be measured to minimize nephrotoxicity • Cyclosporine target trough level: 100–175 ng/ml • Tacrolimus target trough level: 5–10 ng/ml
	Treatment duration for determining CNI efficacy: • Cyclosporine or tacrolimus should be continued at doses achieving target trough level for at least 6 months, before considering the patient to be resistant to CNI treatment
	Total CNI treatment duration: • In patients with partial or complete remissions, cyclosporine or tacrolimus should be continued at doses achieving target trough level for at least 12 months to minimize relapses • The dose of cyclosporine or tacrolimus can be slowly tapered over a course of 6–12 months as tolerated
Inability to tolerate or contraindications to calcineurin inhibitors	• Lack of quality evidence for any specific alternative agents • Mycophenolate mofetil and high-dose dexamethasone, rituximab, and ACTH have been considered • Treatment will need to be personalized and is dependent on availability of drugs and resources, as well as the benefits of further treatment and risks of adverse effects of immunosuppression • Patients should be referred to specialized centers with the appropriate expertise, and should be evaluated on the appropriate use of alternative treatment agents or to discontinue further immunosuppression

FSGS powstający wtórnie ...

POTENCJALNE PRZYCZYNY FSGS:

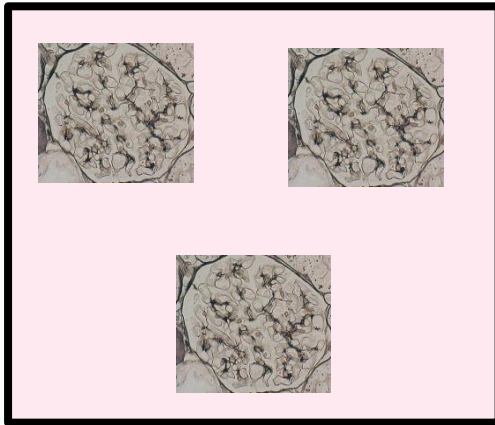
- mutacje genów kodujących białka tworzące barierę filtracyjną,
- zakażenia wirusowe (HIV, parwovirus)
- toksyczne oddziaływanie leków (bifosfoniany, sterydy anaboliczne)
- zwapnienie wtórne do zapalenia kłębuszków nerkowych, martwicy pęczka naczyniowego,
- zwapnienie wtórne do zaburzeń hemodynamicznych, metabolicznych.....

Poza wspomnianymi przyczynami rozwoju wtórnego FSGS
ODRĘBNĄ, bardzo istotną okolicznością rozwoju tego
uszkodzenia jest postępująca utrata czynnego mięszu
nerkowego

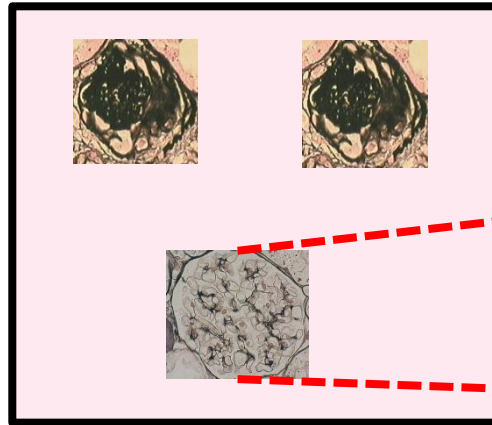
czyli każdy przypadek postępującej PRZEWLEKŁEJ CHOROBY
NEREK

MECHANIZM ADAPTACYJNY W POSTĘPUJĄCEJ PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

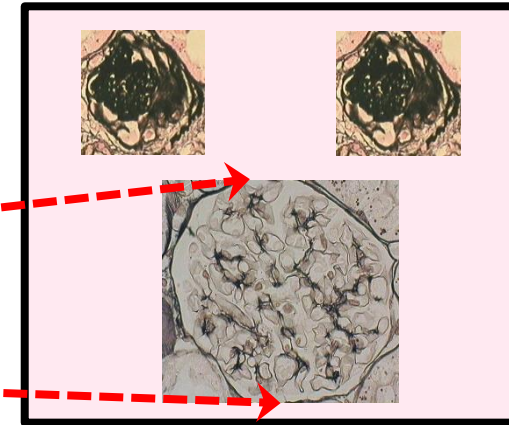
Mechanizm ten pozwala na utrzymanie GFR mimo spadającej liczby czynnych nefronów



3 prawidłowe kłębuszki
we fragmencie kory
nerki



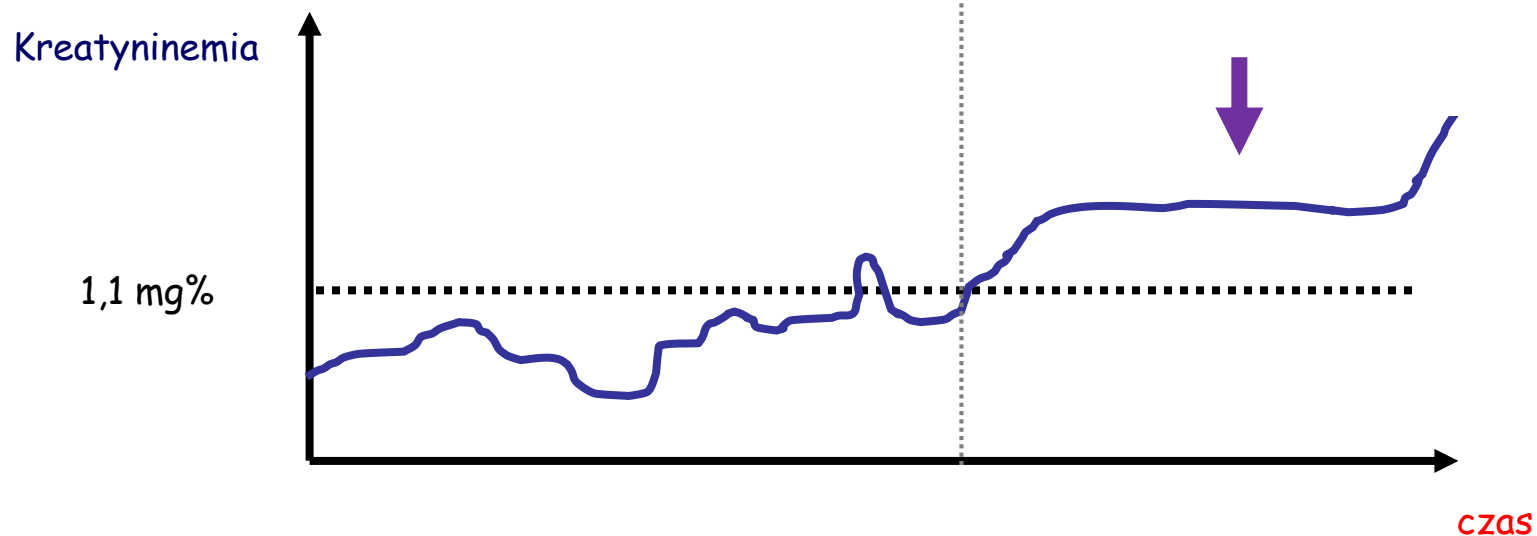
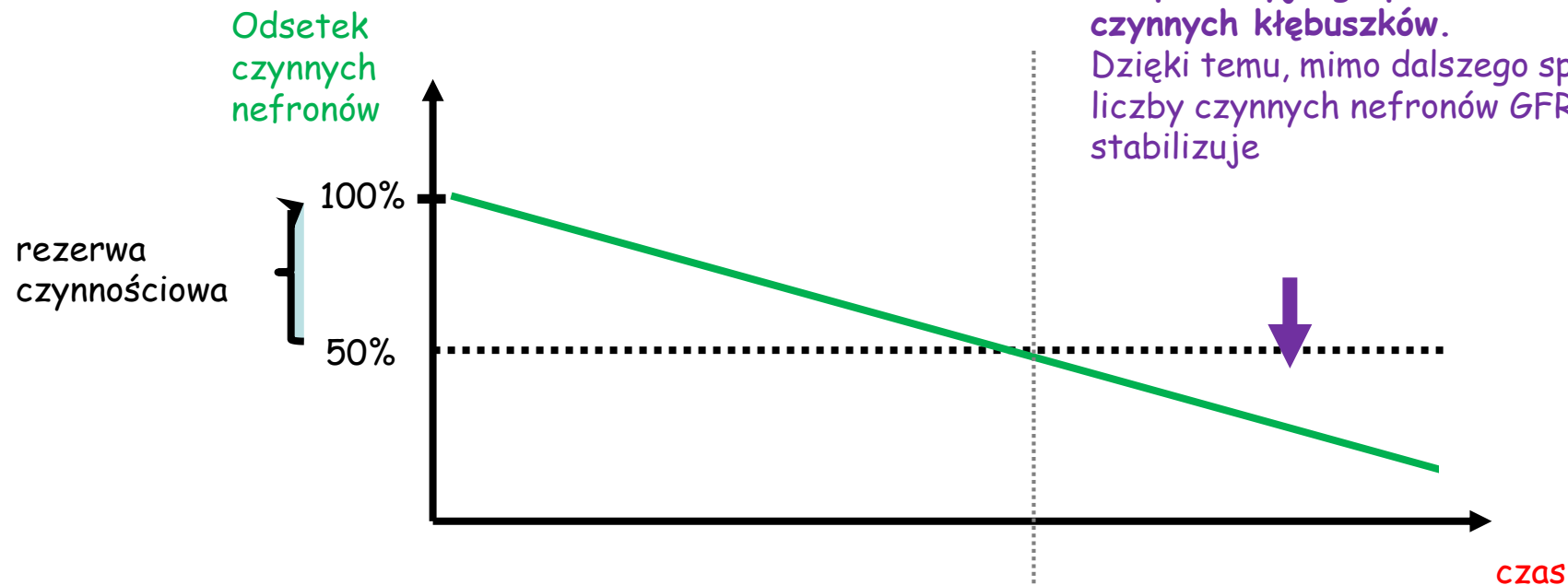
2 górne kłębuszki
stwardniały i nie
uczestniczą w filtracji



Ocalały kłębuszek przejmuje funkcje kłębuszków stwardniałych. Dochodzi do przerostu kłębuszka (zwiększa się jego objętość) oraz wzrostu ciśnienia filtracji, dzięki czemu zwiększa się objętość powstającego ultrafiltratu.

NIESTETY ten mechanizm ratunkowy przyczynia się do dalszego twardnienia kłębuszków.

POSTĘPUJĄCA PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK



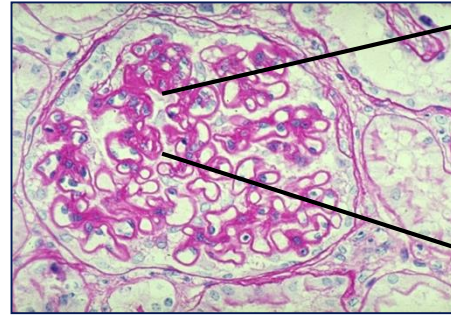
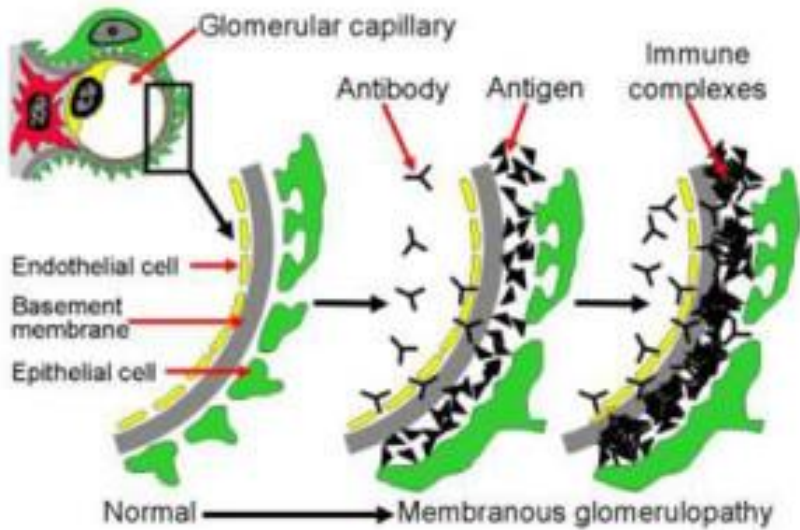
PODSTAWOWE TYPY USZKODZENIA KŁĘBUSZKÓW

- 
- 1.- Zmiany minimalne
 - 2.- Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków
 - 3.- Nefropatia błoniasta
 - 4.- Rozlane rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych
 - 5.- Uszkodzenie błoniasto-rozplemowe
 - 6.- Zapalenie z półksiężycami
 - 7.- Ogniskowe rozplemowe i martwicze zapalenie kłębuszków
 - 8.- Mezangialno-rozplemowe kzn
 - 9.- Patologie błon podstawnych
 - 10.- Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków, włóknienie zrębu, zanik cewek nerkowych, arterioskleroza, szkliwienie arterioli

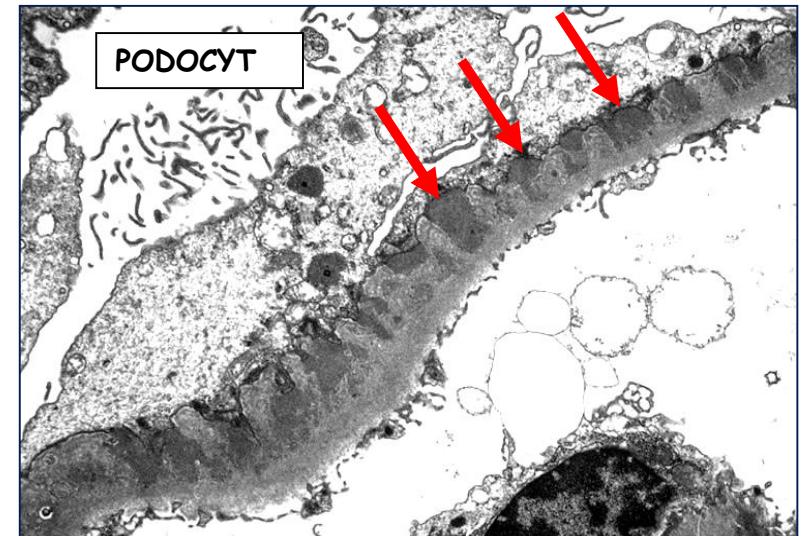
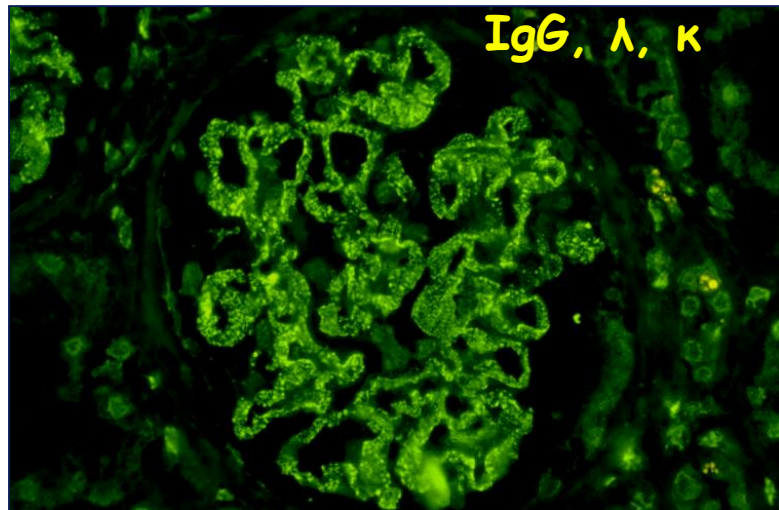
NEFROPATIA BŁONIASTA

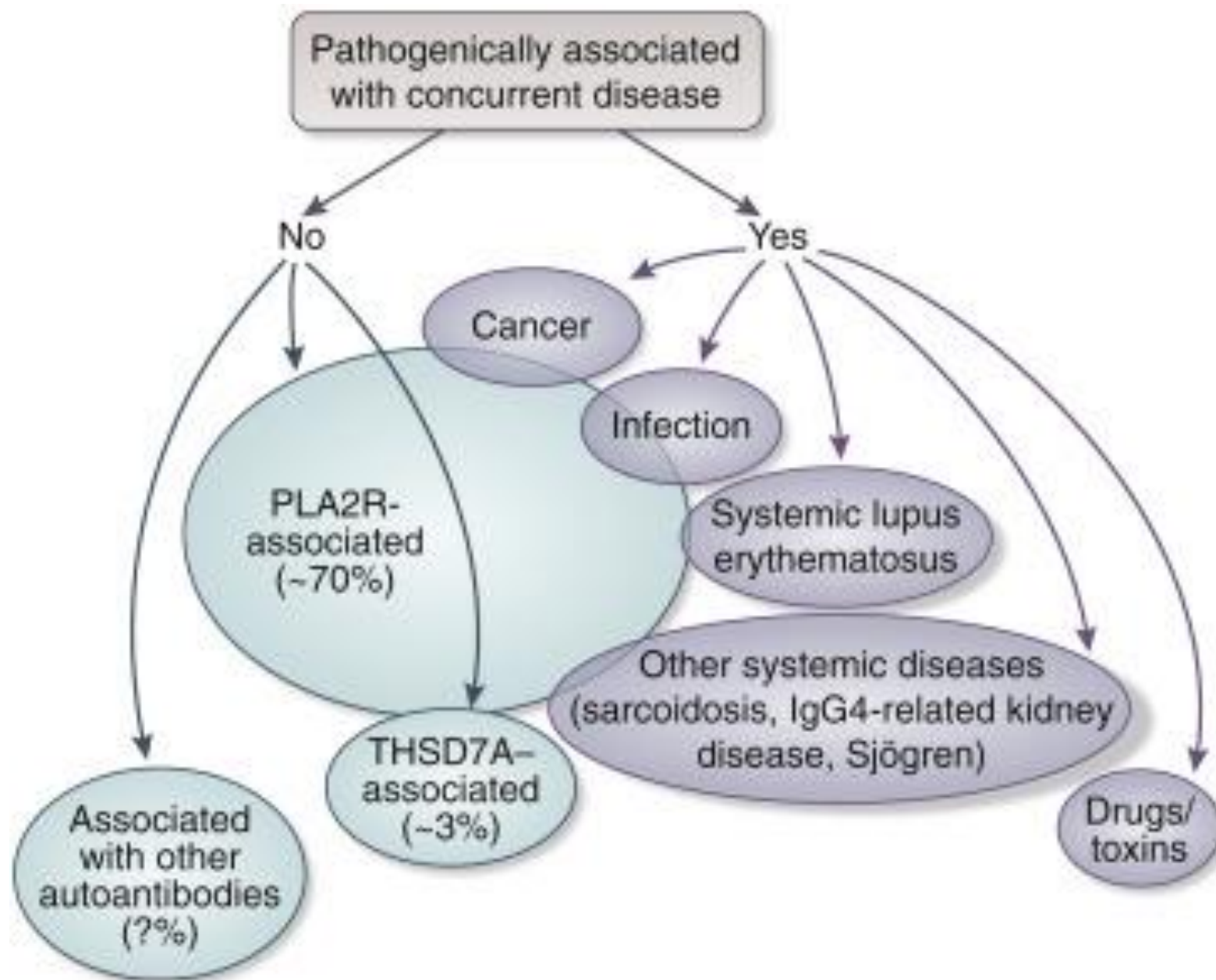
- Jeden z typów uszkodzenia kłębuszków.
- wiąże się z powstawaniem *in situ* (postać pierwotna), lub deponowaniem (postać wtórna) kompleksów immunologicznych w rejonie podnabłonkowym GBM
- może być idiopatyczna (wyraz lokalnej reakcji autoimmunologicznej)
- lub wtórna:
 - wyraz toksyczności leków,
 - w przebiegu chorób infekcyjnych,
 - systemowych chorób autoimmunologicznych (np. SLE),
 - w przebiegu nowotworów hematologicznych,
 - w przebiegu złośliwych nowotworów litych.

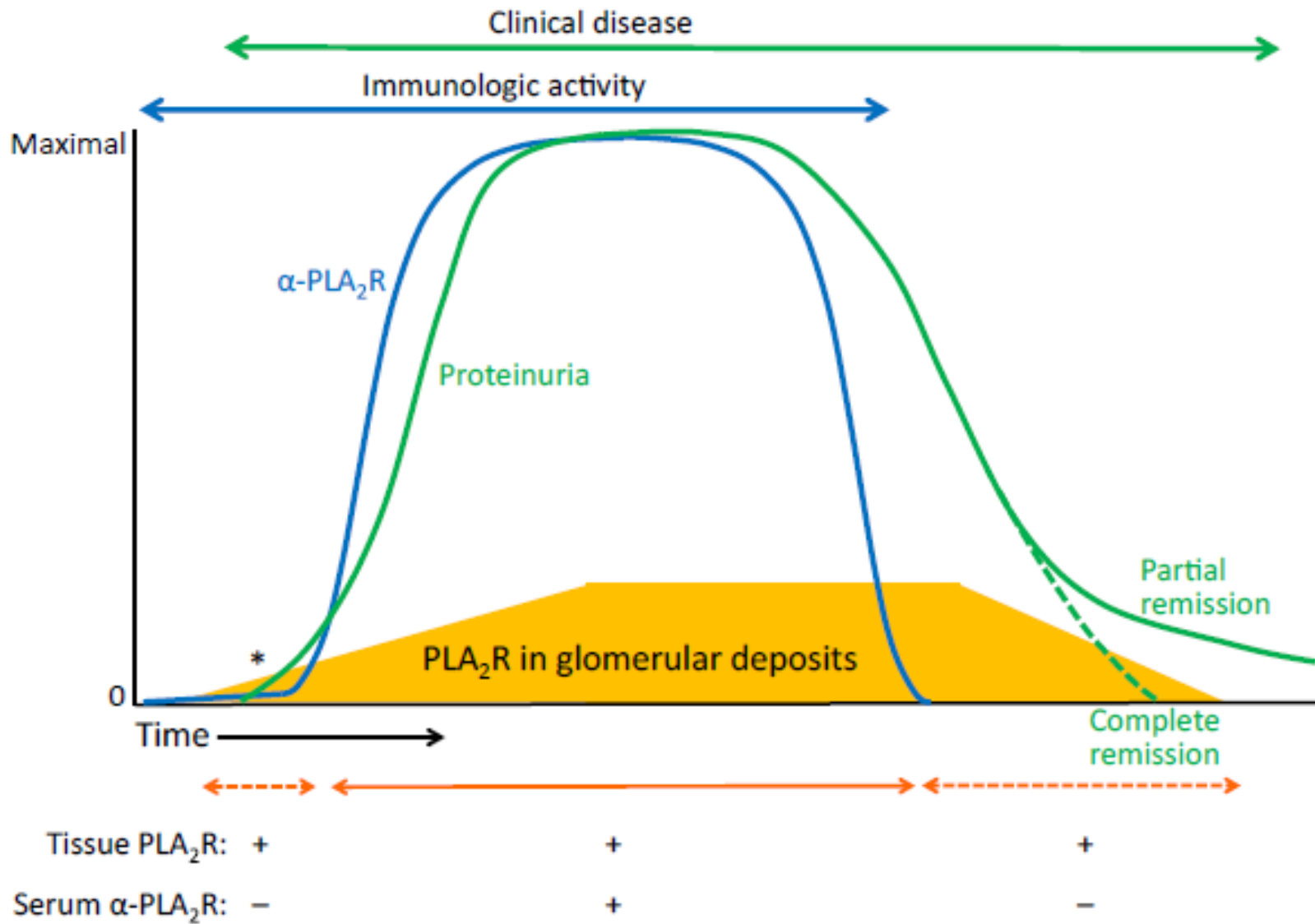
NEFROPATIA BŁONIASTA

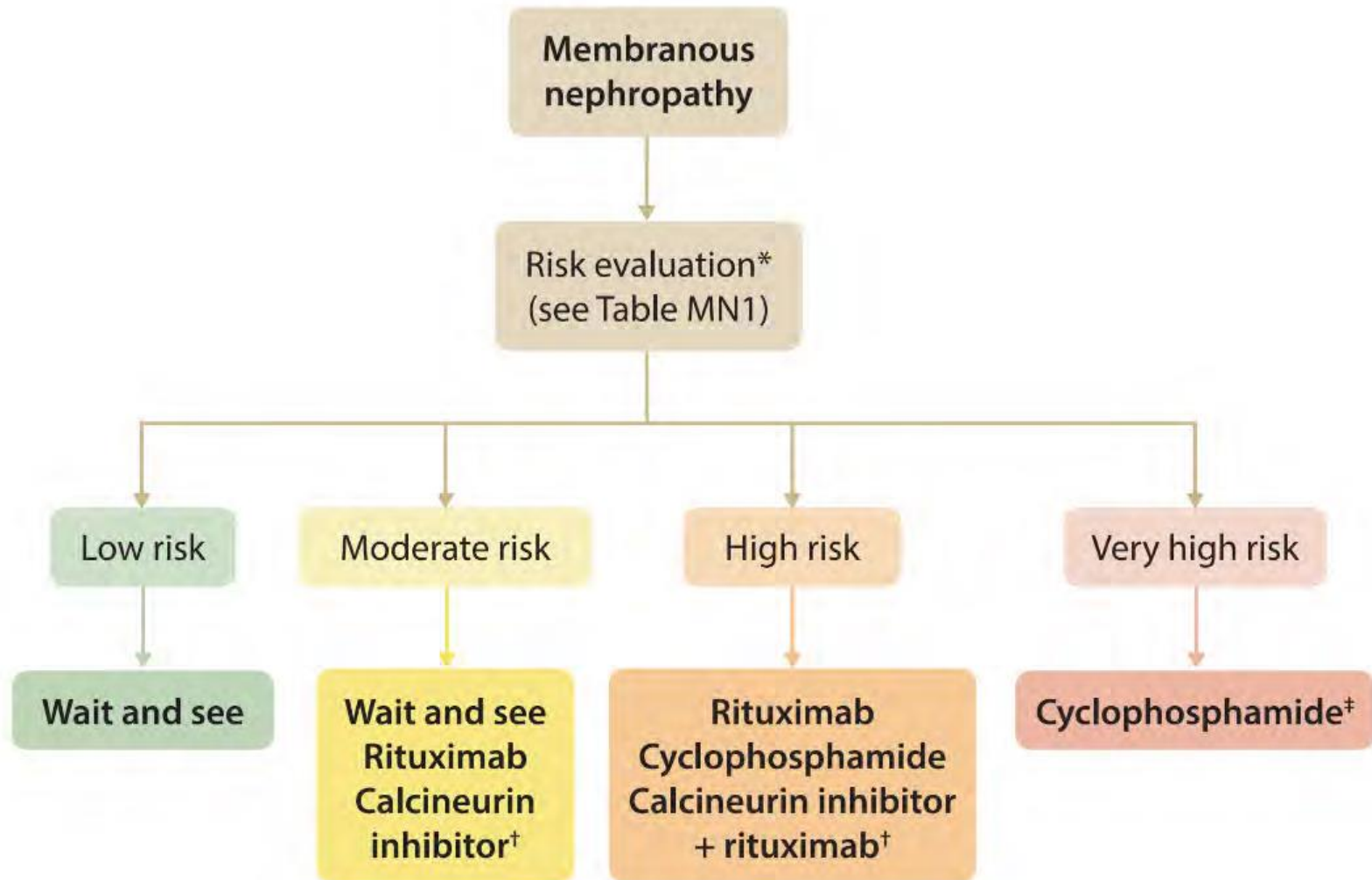


Widoczne wypustki GBM
wnikające między złogi









Przypadek 3

10 letnia dziewczynka zgłosiła się na konsultacje w SOR z powodu obrzęków wokół oczu. Przeglądając dokumentację zauważyłeś, że była już na konsultacji 3 tygodnie temu z powodu zapalenia gardła. W czasie rozmowy i badania zauważasz masywny obrzęk twarzy i wokół oczu, pomiar ciśnienia wynosi 150/90. Matka zgłasza, że pomimo adekwatnej podaży płynów dziewczynka prawie nie oddaje moczu. W badaniach laboratoryjnych stwierdzasz cechy niewydolności nerek, krwimocz, w osadzie moczu opisano wałeczki erytrocytarne

Jakie testy Twoje rozpoznanie ?

Jakie jest rokowanie?

ZESPOŁY KLINICZNE

1. Gwałtownie powstały zespół nerczycowy (bardzo szybkie narastanie utraty białka z moczem).

2. Ostry zespół nefrytyczny

3. Gwałtownie postępująca niewydolność nerek

4. Krwinkomocz/ nienerczycowy białkomocz (także: białkomocz początkowo nienerczycowy, narastający do nerczycowego)

5. Przewlekły zespół nefrytyczny (przewlekła niewydolność nerek)

OSTRY ZESPÓŁ NEFRYTICZNY (ZNef)

- Wspólną cechą wszystkich patologii przebiegających pod postacią zespołu nefrytycznego jest uszkodzenie śródbłónka kapilar kłębuszkowych, prowadzące do rozwoju stanu zapalnego na tle obecności kompleksów immunologicznych (deponowanych lub formowanych *in situ*).
- ZNef definiowany jest przez gwałtowną (w ciągu kilku dni) ewolucję objawów: **aktywnego osadu moczu, pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego i obniżenie GFR**

mechanizm: wzrost kreatyninemii jest wtórny do spadku powierzchni filtracyjnej na skutek zatkania światła kapilar przez wysięk zapalny i proliferację śródbłonek, **często w skojarzeniu z retencją sodu**, prowadzącą do hyperwolemii, nadciśnienia tętniczego i obrzęków.

AKTYWNY OSAD MOCZU

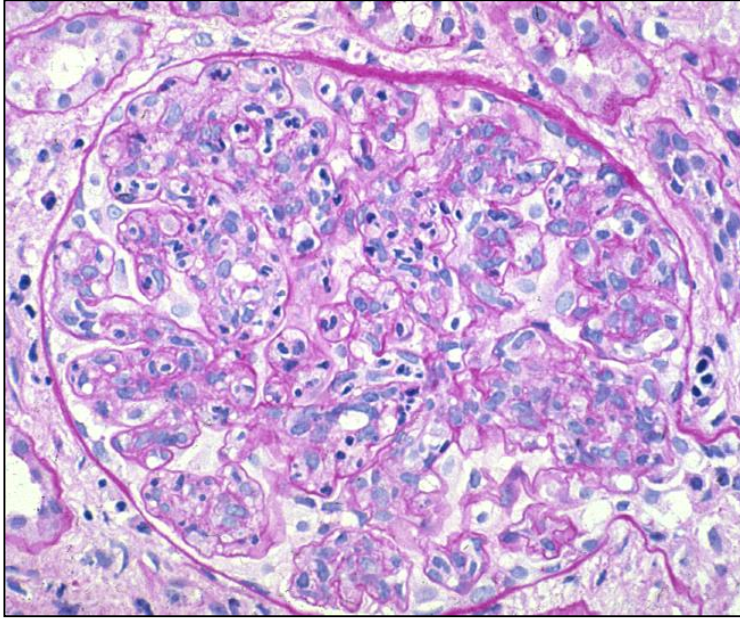
Obecność w moczu (badanie mikroskopowe):

- >5 erytrocytów wyługowanych i dysmorficznych,
- wałeczków erytrocytarnych i/lub ziarnistych
- >5 leukocytów w polu widzenia (duże powiększenie)

PODSTAWOWE TYPY USZKODZENIA KŁĘBUSZKÓW

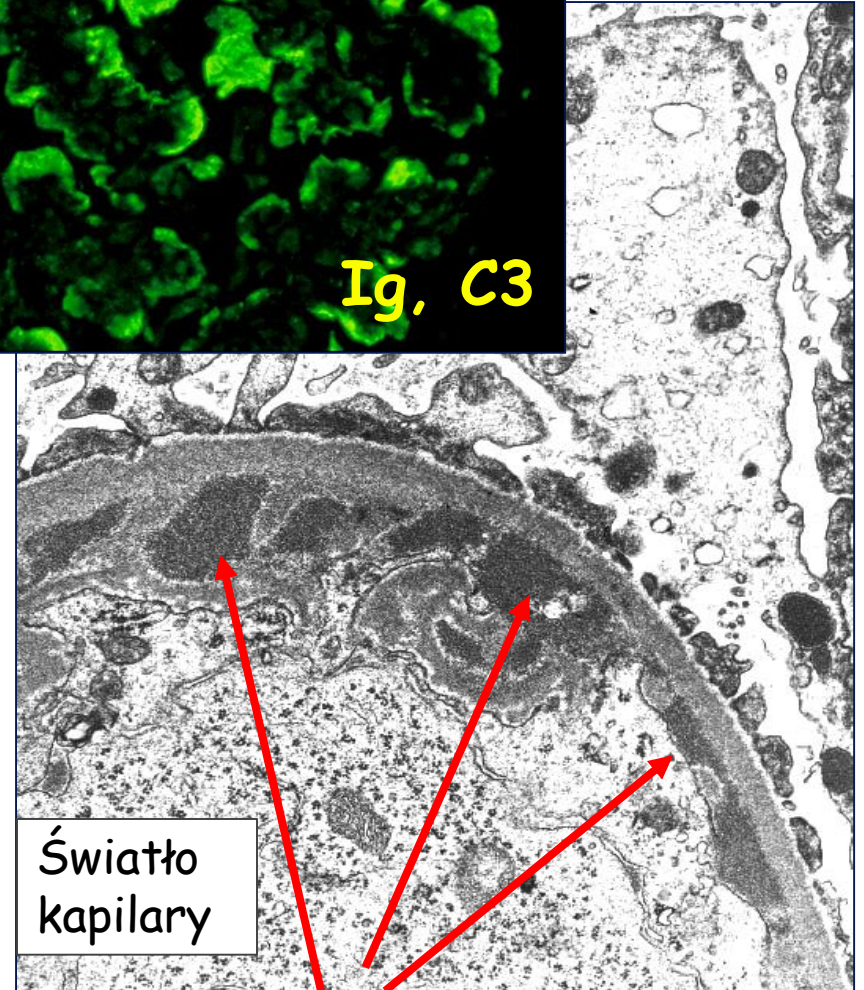
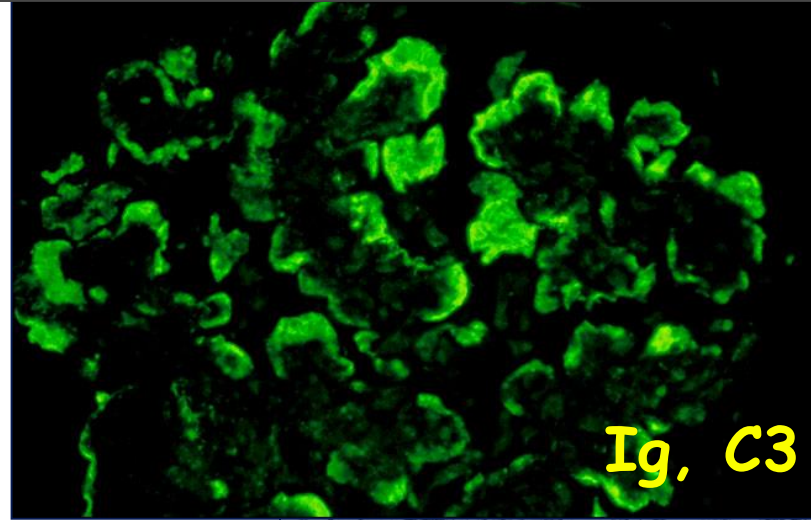
- 1.- Zmiany minimalne
- 2.- Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków
- 3.- Nefropatia błoniasta
- 4.- Rozlane rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych
- 5.- Uszkodzenie błoniasto-rozplemowe
- 6.- Zapalenie z półksiężycami
- 7.- Ogniskowe rozplemowe i martwicze zapalenie kłębuszków
- 8.- Mezangialno-rozplemowe kzn
- 9.- Patologie błon podstawnych
- 10.- Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków, włóknienie zrębu, zanik cewek nerkowych, arterioskleroza, szkliwienie arterioli

Rozlane rozplemowe kzn



Obecność złogów pod śródbłonkiem pociąga za sobą **aktywację dopełniacza**.

Aktywowane składowe dopełniacza powodują kumulację w kapilarach kłębuszkowych komórek zapalnych (neutrofili i monocytów) co utrudnia kontakt krwi z GBM i powstawanie ultrafiltratu.



Elektronowogęste złogi
w REJONIE
PODŚRÓDBŁONKOWYM

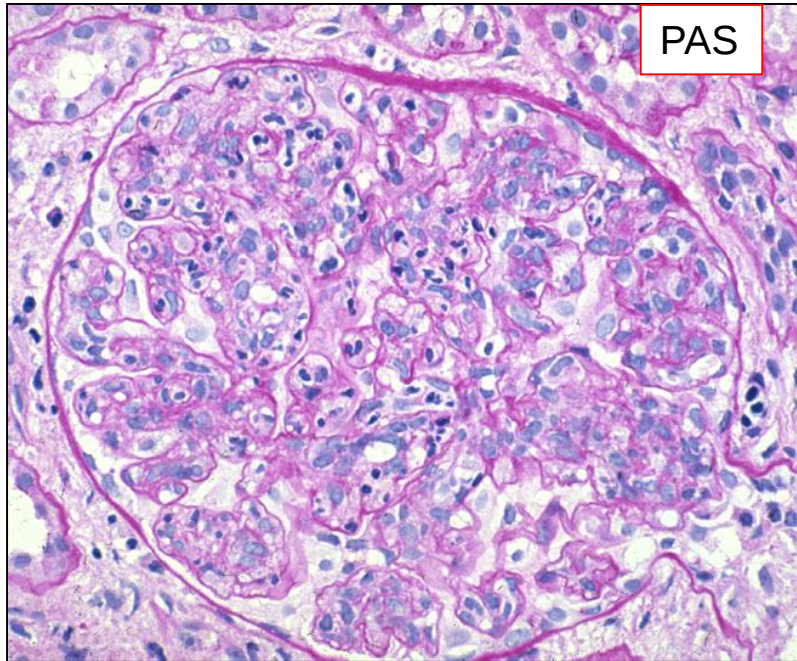
ROZLANE ROZPLEMOWE KZN

Wtórne przede wszystkim do:

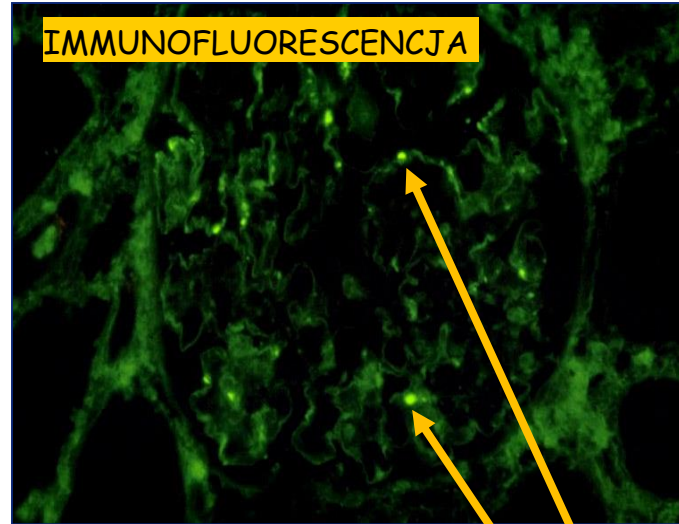
- chorób infekcyjnych,
- chorób autoimmunologicznych,
- nowotworów hematologicznych.

ROZLANE ROZPLEMOWE POPACIORKOWCOWE WEWNĄTRZKAPILARNE KZN

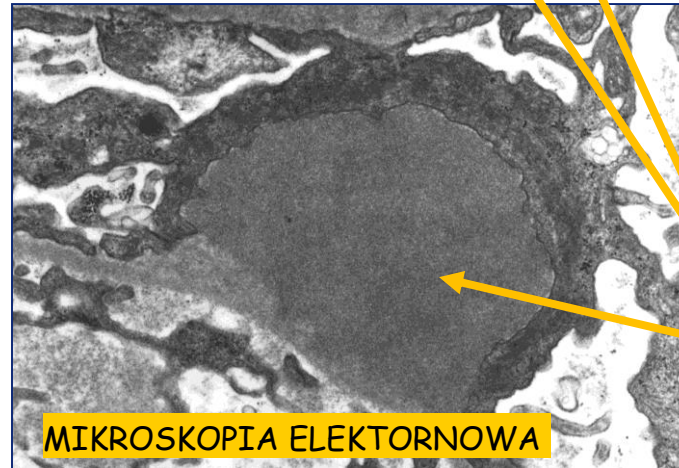
najczęstsza przyczyna ostrego zespołu nefrytycznego na świecie, głównie w krajach rozwijających się, głównie u dzieci i powyżej 50 rż.



zapalenie popaciorkowcowe
przebiega pod postacią
rozlanego zapalenia
wewnątrzkapilarnego



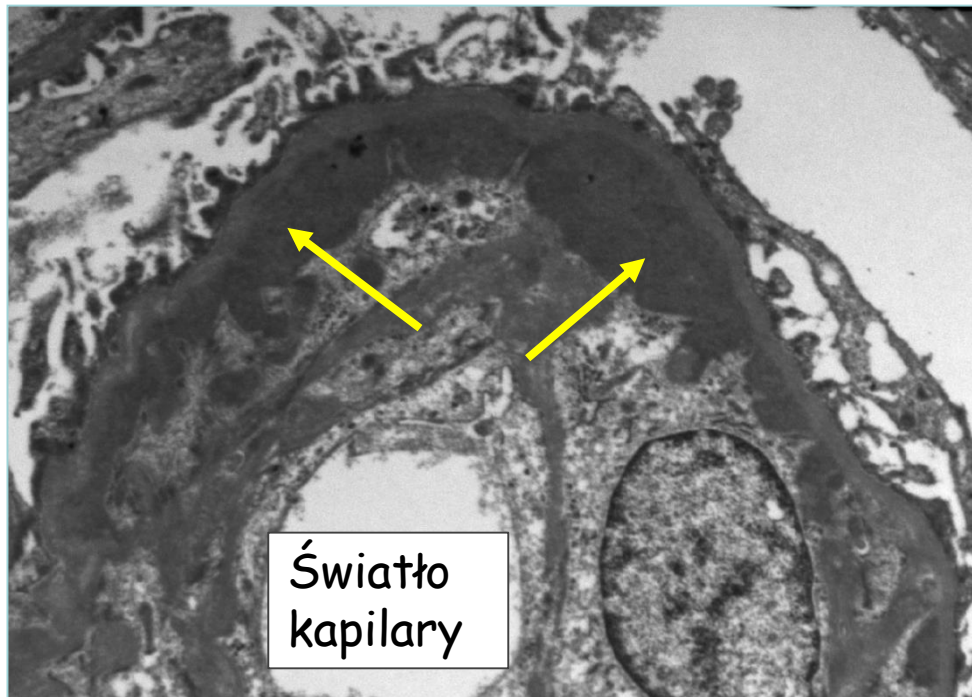
Wyróżnikiem
wewnątrzkapilarnego
zapalenia na tle
infekcji bakteryjnej
jest obecność
charakterystycznych
w lokalizacji i
kształcie złogów
zwanych garbikami
(humps)



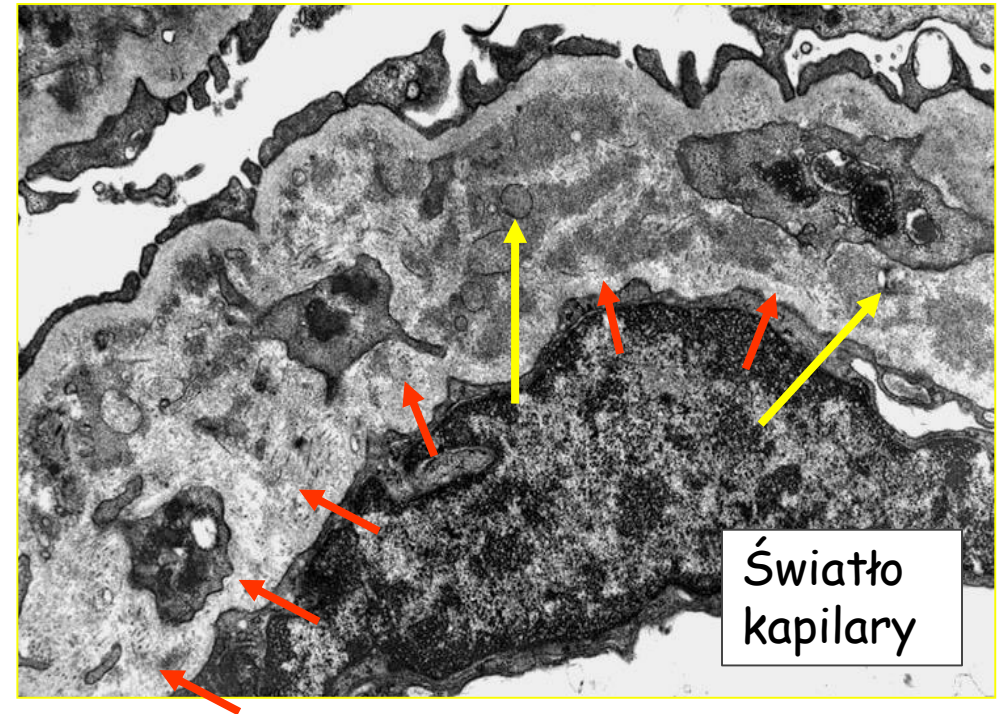
Złogi typu
GARBIK

BŁONIASTO-ROZPLEMOWY TYP USZKODZENIA KŁĘBUSZKÓW

ZAPALENIE ENDOKAPILARNE



ZAPALENIE BŁONIASTO-ROZPLEMOWE

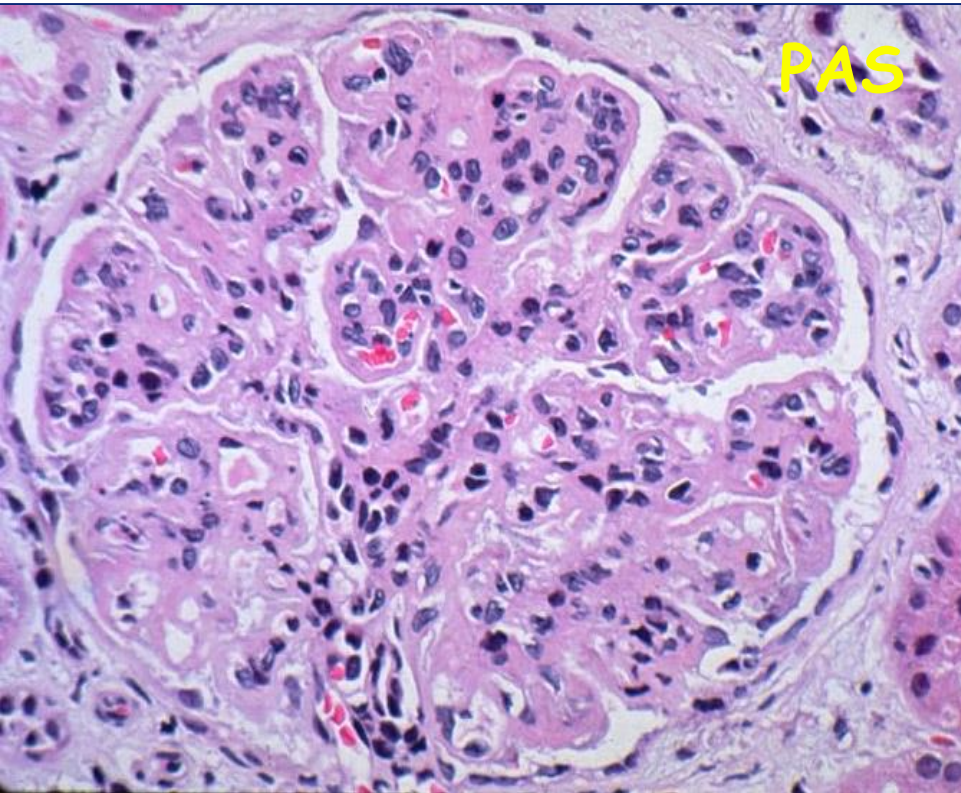


→ : złogi kompleksów immunologicznych w rejonie podśródbłonkowym

Przedłużanie się obecności/deponowania złogów między śródbłonkiem i GBM powoduje syntezę drugiej, „nowej” błony (→), która służy odseparowaniu złogów od krążenia i umożliwia zahamowanie aktywacji dopełniacza.

Typ uszkodzenia błoniasto-rozplemowy

Charakteryzuje się zdwojeniem okonturowania kapilar kłębuszkowych



Klinicznie:

współistnienie zespołu nefrytycznego (manifestacja zapalenia endokapilarnego) i zespołu nerczycowego (odzwierciedlenie rozlanego zdwojenia GBM)

Przypadek 4

40 letni mężczyzna został skierowany do szpitala z powodu krwioplucia i krwiomoczu. W Podaje także że w ostatnim czasie gorączkowała, był osłabiony, ubył na wadzie 7 kg. W badaniu przedmiotowym stwierdzaś ciśnienie tętnicze 160/95, zmiany osłuchowe nad polami płuc. W badaniu testem paskowym potwierdzono krwiomocz, w badaniach krwi stwierdzono podwyższone OB, obecność przeciwciał cANCA. W rtg kl piersiowej – zmiany guzowate w płucach.

Jakie jest Twoje rozpoznanie wstępne?

ZESPOŁY KLINICZNE

1. Ostry zespół nerczycowy
2. Ostry zespół nefrytyczny
3. Gwałtownie postępująca niewydolność nerek
4. krwinkomocz/ nienerczycowy białkomocz (także: białkomocz początkowo nienerczycowy, narastający do nerczycowego)
5. Przewlekły zespół nefrytyczny (przewlekła niewydolność nerek)

PODSTAWOWE TYPY USZKODZENIA KŁĘBUSZKÓW

- 1.- Zmiany minimalne
- 2.- Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków
- 3.- Nefropatia błoniasta
- 4.- Rozlane rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych
- 5.- Uszkodzenie błoniasto-rozplemowe
- 6.- Zapalenie z półksiężycami**
- 7.- Ogniskowe rozplemowe i martwicze zapalenie kłębuszków**
- 8.- Mezangialno-rozplemowe kzn
- 9.- Patologie błon podstawnych
- 10.- Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków, włóknienie zrębu, zanik cewek nerkowych, arterioskleroza, szkliwienie arterioli

ZAPALENIE KŁĘBUSZKÓW Z PÓŁKSIĘŻYCAMI

• Idiopatyczne (pierwotne) zapalenie z półksiężycami
(jest tematem oddzielnego seminarium)

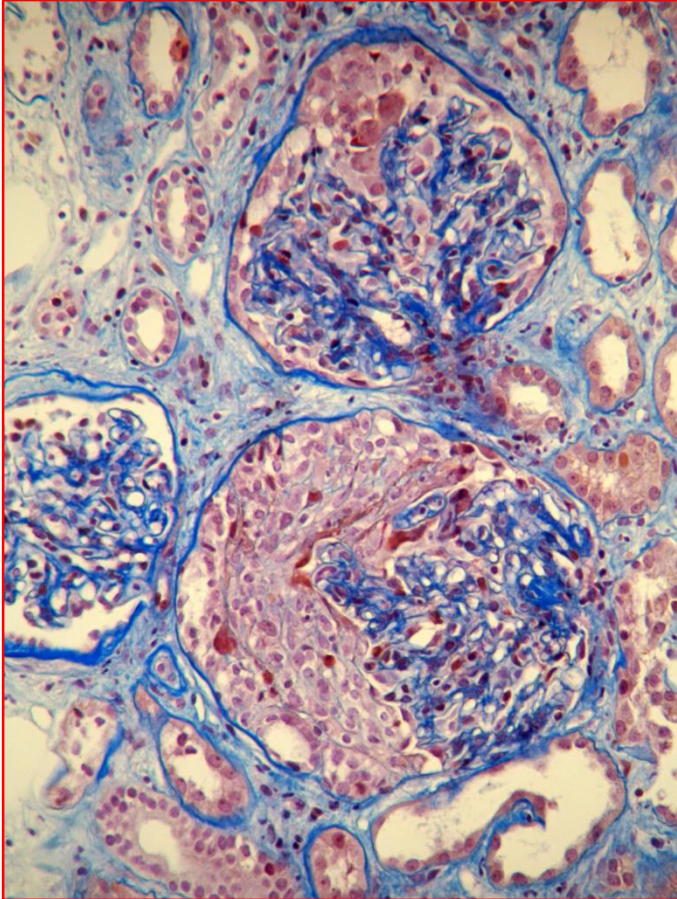
- Typ I, choroba z obecnością przeciwciał anty-GBM
- Typ II, związana z obecnością kompleksów immunologicznych
- Typ III, „pauci immune” (związany z obecnością przeciwciał ANCA)

wikłające inne pierwotne KZN

np. w przebiegu nefropatii IgA, MPGN, poinfekcyjnego kzn

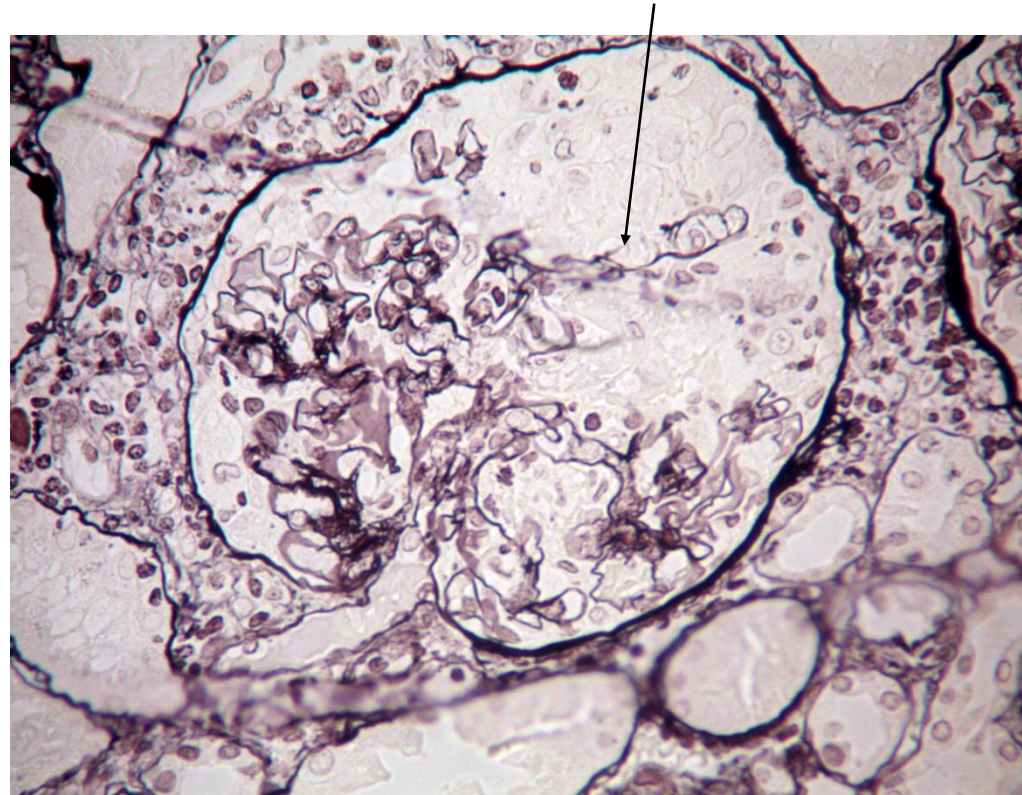
w przebiegu chorób układowych (zespół S-H, SLE)

KZN Z PÓŁKSIEŻYCAMI



Przerwy w ciągłości GBM

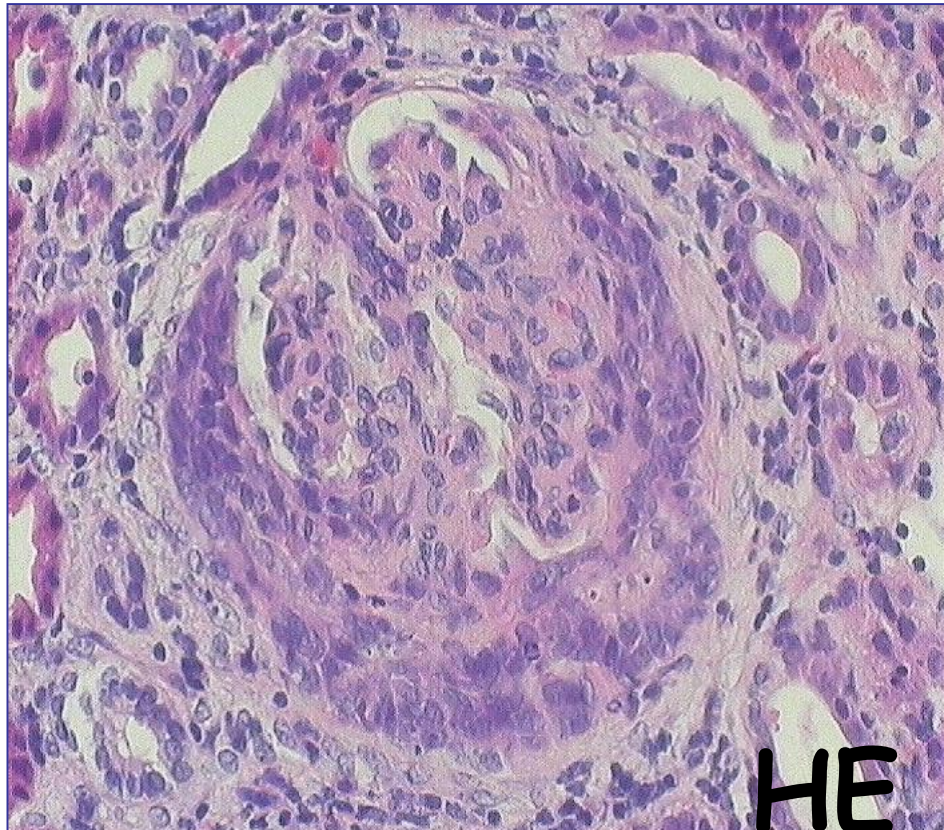
Wyptywająca przez ubytek w GBM krew
stymuluje proliferację nabłonka ściennego



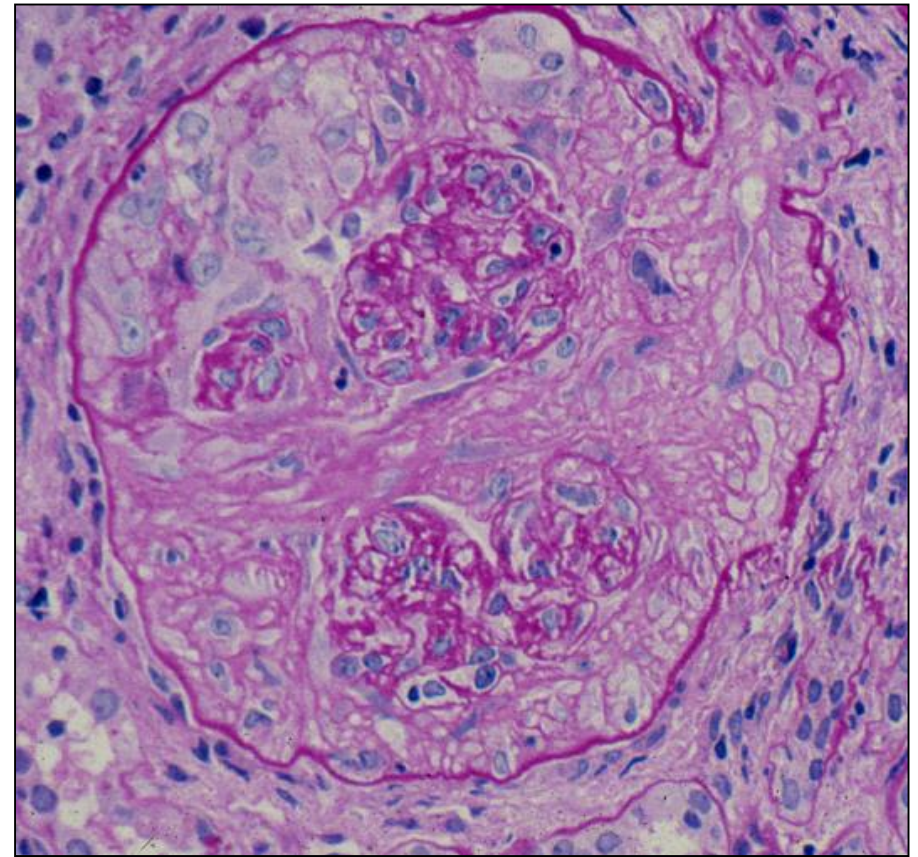
PÓŁKSIEŻYCE KOMÓRKOWE,
Potencjalnie wrażliwe na terapię immunosupresyjną

KZN Z PÓŁKSIEŻYCAMI

PÓŁKSIEŻYCE KOMÓRKOWE,
Potencjalnie wrażliwe na terapię
immunosupresyjną



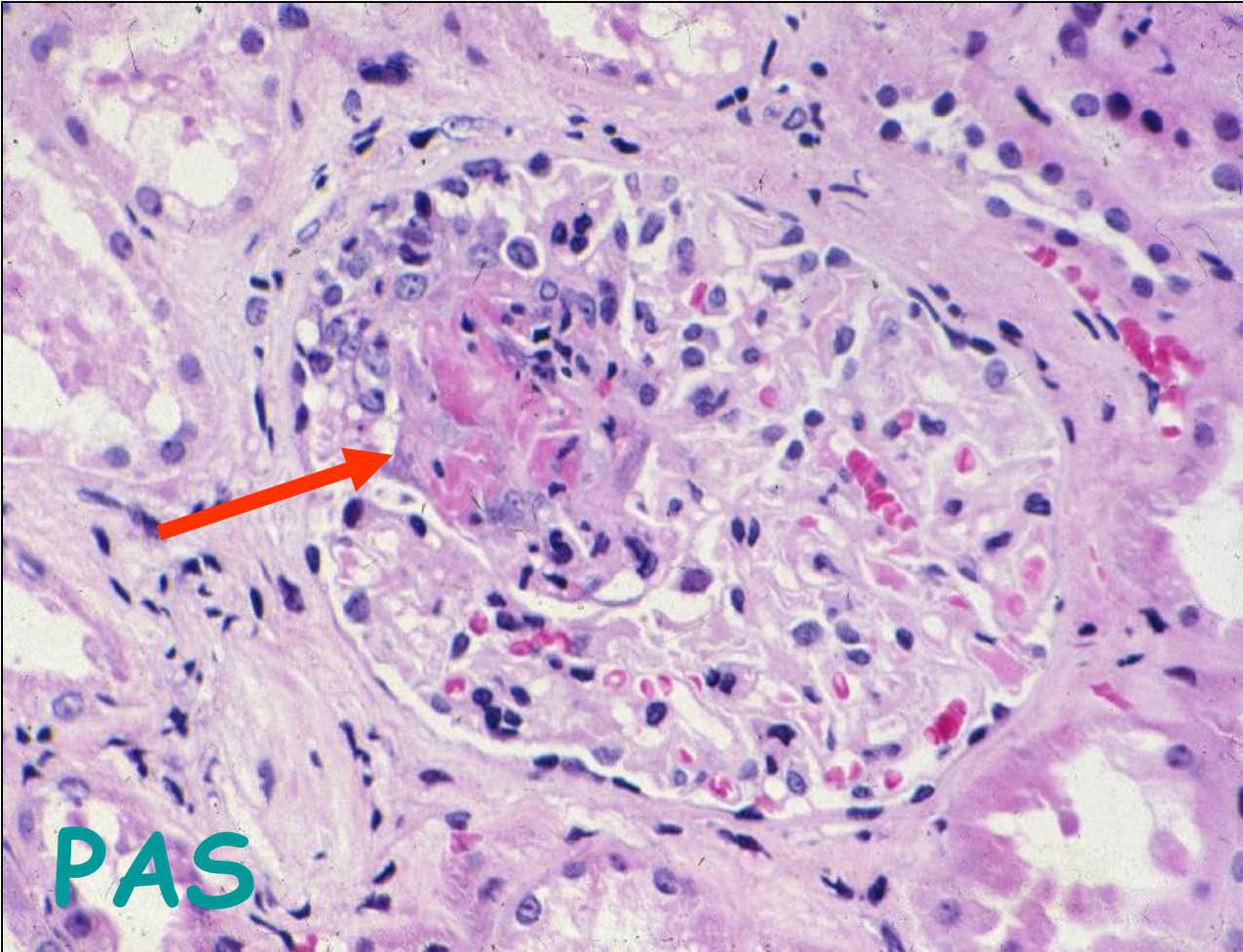
**PÓŁKSIEŻYCE KOMÓRKOWO-
WŁÓKNISTE I WŁÓKNISTE**
są nieusuwalne, nie zareagują na terapię
immunosupresyjną



PATOLOGIE SKOJARZONE Z MARTWICZYM KZN

- zapalenia naczyń
- choroby z kompleksami immunologicznymi
(nefropatia IgA, SLE, poinfekcyjne kzn)

ODCINKOWA MARTWICA PĘTLI NACZYNIOWEJ



Najczęściej
w **nefropatii IgA**
oraz **zapaleniu naczyń ANCA(+)**

Objaw kliniczny:
ETYTROCYTURIA

ZESPOŁY KLINICZNE

1. Gwałtownie powstały zespół nerczycowy (bardzo szybkie narastanie utraty białka z moczem).
2. Ostry zespół nefrytyczny
3. Gwałtownie postępująca niewydolność nerek
4. krwinkomocz/ nienerczycowy białkomocz (także: białkomocz początkowo nienerczycowy, narastający do nerczycowego)
5. Przewlekły zespół nefrytyczny (przewlekła niewydolność nerek)

NIENERGICZOWY BIAŁKOMOCZ i/lub BEZOBJAWOWY KRWINKOMOCZ/KRWIOMOCZ

- Schorzenia charakteryzujące się morfologicznie występowaniem ogniskowych, segmentalnych zmian martwiczych/zapalnych w kłębuszkach, lub patologią GBM.
- Zwykle przebiegają z prawidłową czynnością nerek i prawidłowym ciśnieniem krwi.
- W części przypadków nie odzwierciedlają zapalenia, lecz podatność (często genetyczną) GBM na uszkodzenie.

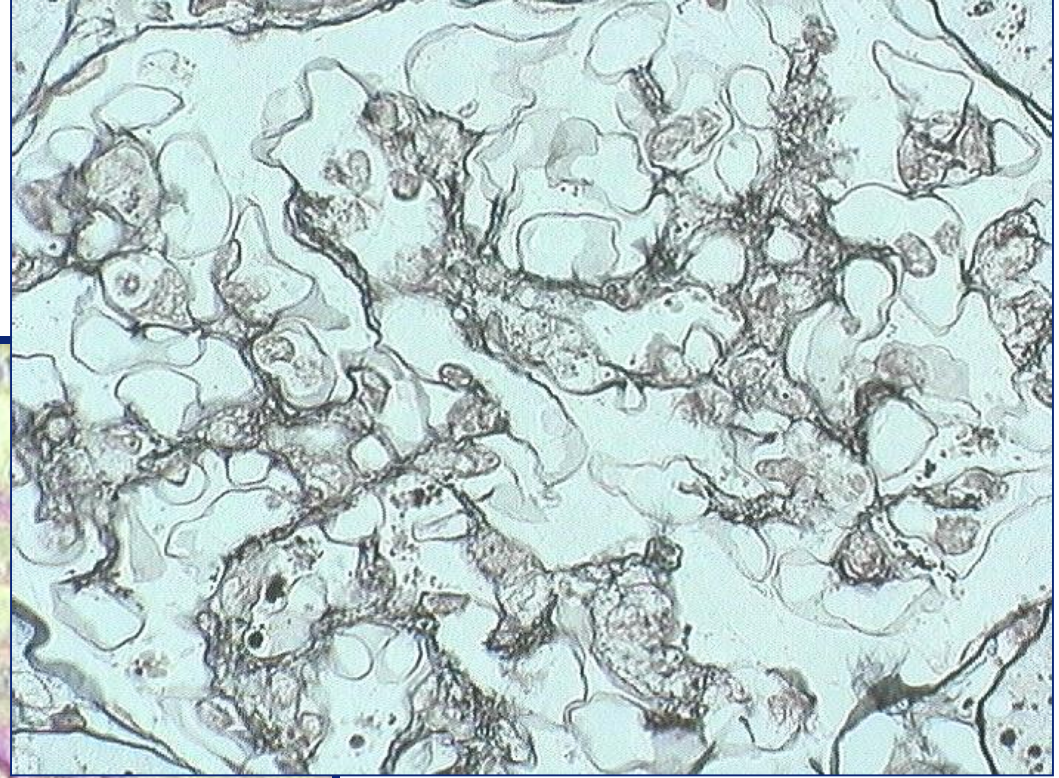
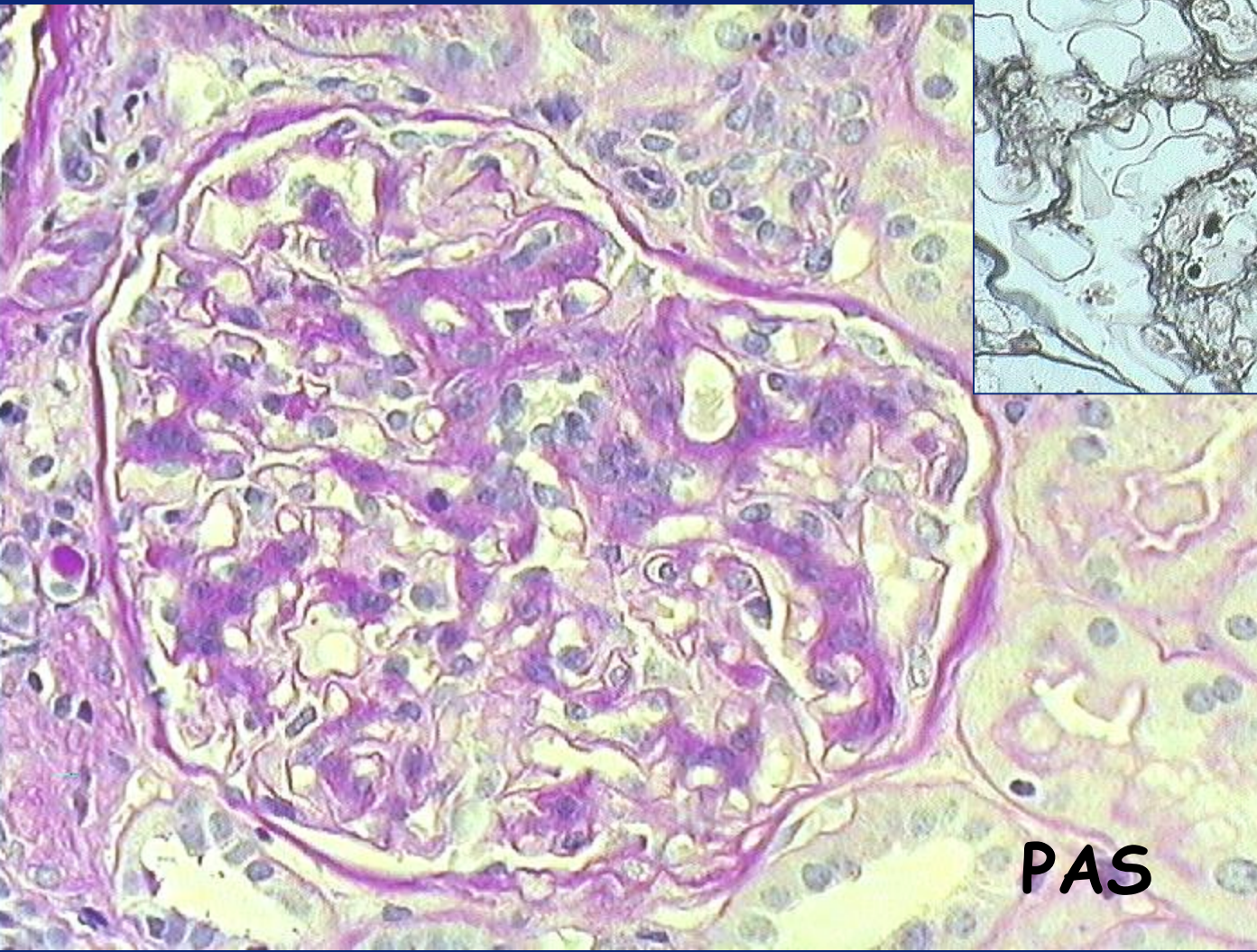
PODSTAWOWE TYPY USZKODZENIA KŁĘBUSZKÓW

- 1.- Zmiany minimalne
- 2.- Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków
- 3.- Nefropatia błoniasta
- 4.- Rozlane rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych
- 5.- Uszkodzenie błoniasto-rozplemowe
- 6.- Zapalenie z półksiężycami
- 7.- Ogniskowe rozplemowe i martwicze zapalenie kłębuszków
- 8.- Mezangialno-rozplemowe kzn**
- 9.- Patologie błon podstawnych**
- 10.- Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków, włóknienie zrębu, zanik cewek nerkowych, arterioskleroza, szkliwienie arterioli

ROZPLEM MEZANGIUM

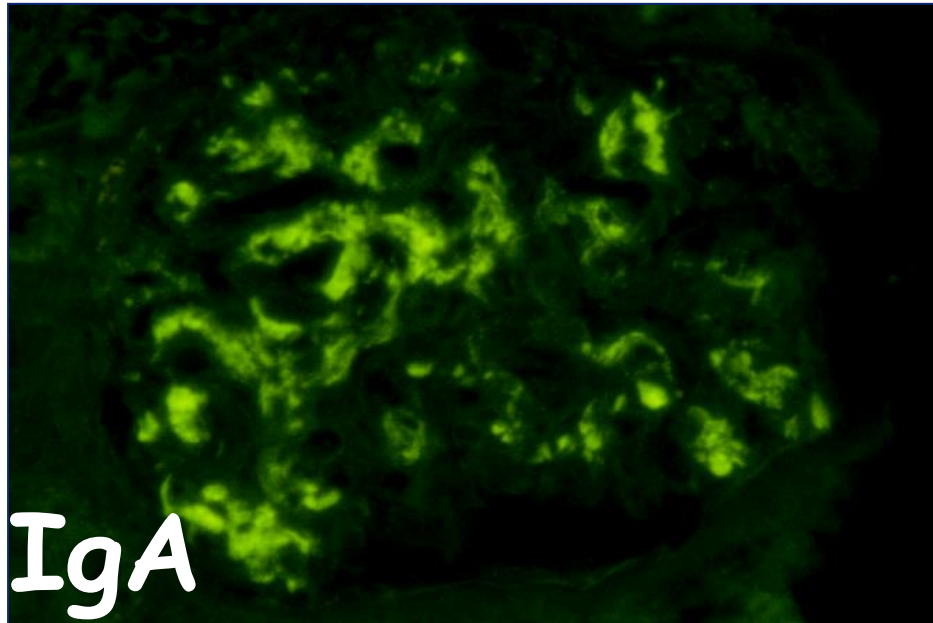
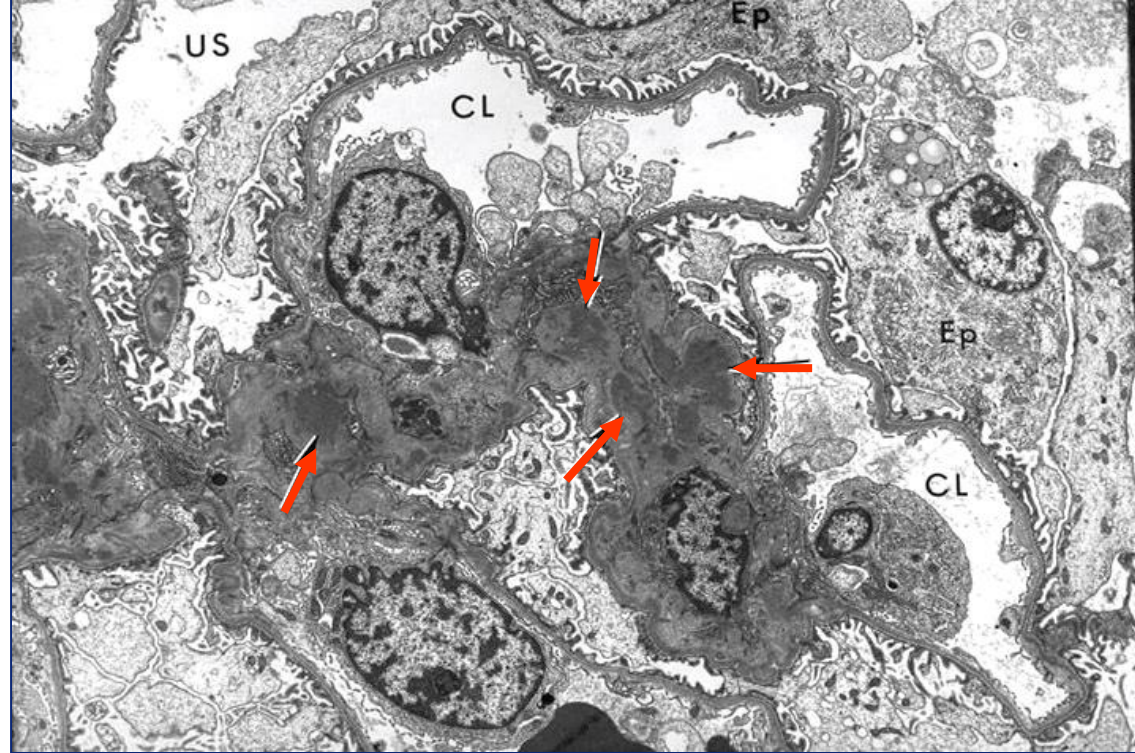
- Najczęściej w przebiegu **nefropatii IgA**
- W drugiej kolejności w **nefropatii toczniowej**

Rozplem mezangium



Nefropatia IgA

1. CHOROBA definiowana
(ko)dominacją złogów IgA wśród
wszystkich złogów obecnych w
kłębuszkach
1. NAJCZĘSTSZY TYP
PRZEWLEKŁEGO KZN NA ŚWIECIE



Złogom w immunofluorescencji
odpowiadają elektronowogęste złogi
w mikroskopii elektronowej

PATOLOGIE BŁON PODSTAWNYCH W KŁĘBUSZKACH

ZABURZENIA W STRUKTURZE GBM MOGĄ POWODOWAĆ ZMNIJSZONĄ WYTRZYMAŁOŚĆ MECHANICZNĄ, PROWADZĄCĄ DO PĘKNIĘĆ OBJAWIAJĄCYCH SIĘ KRWINKOMOCZEM

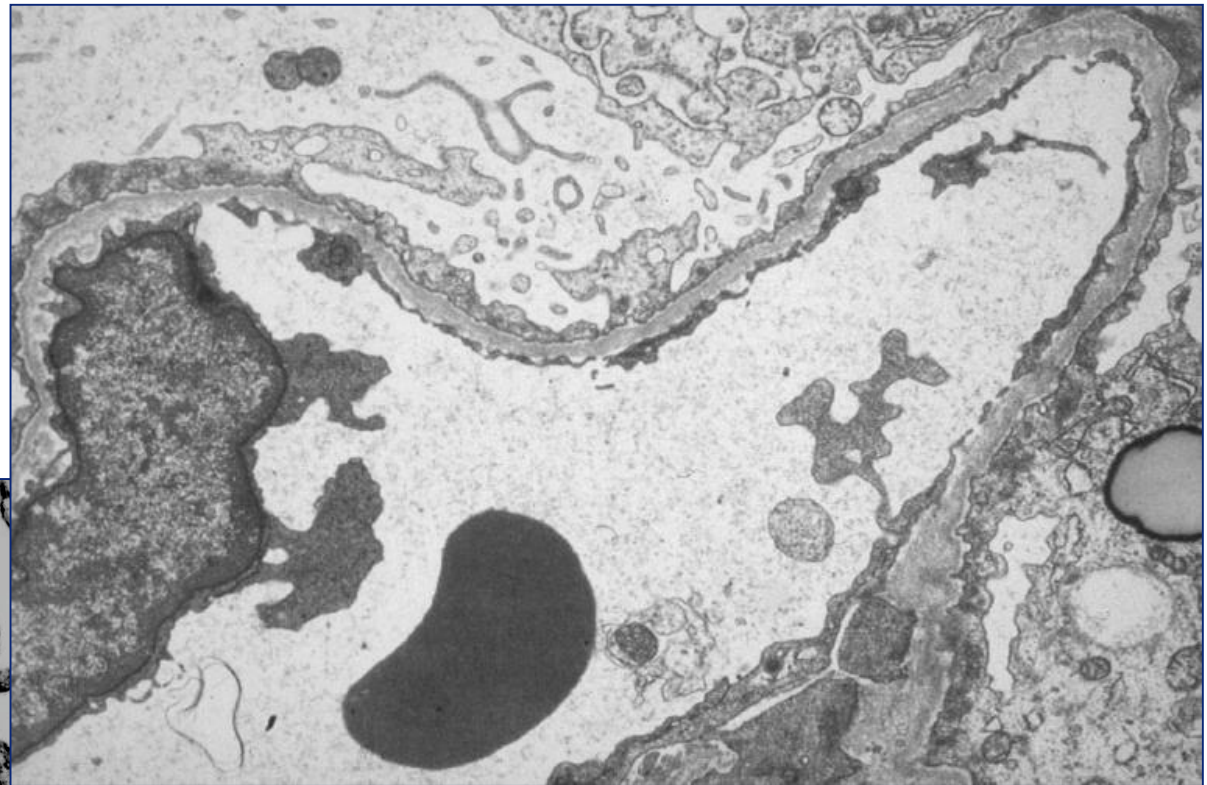
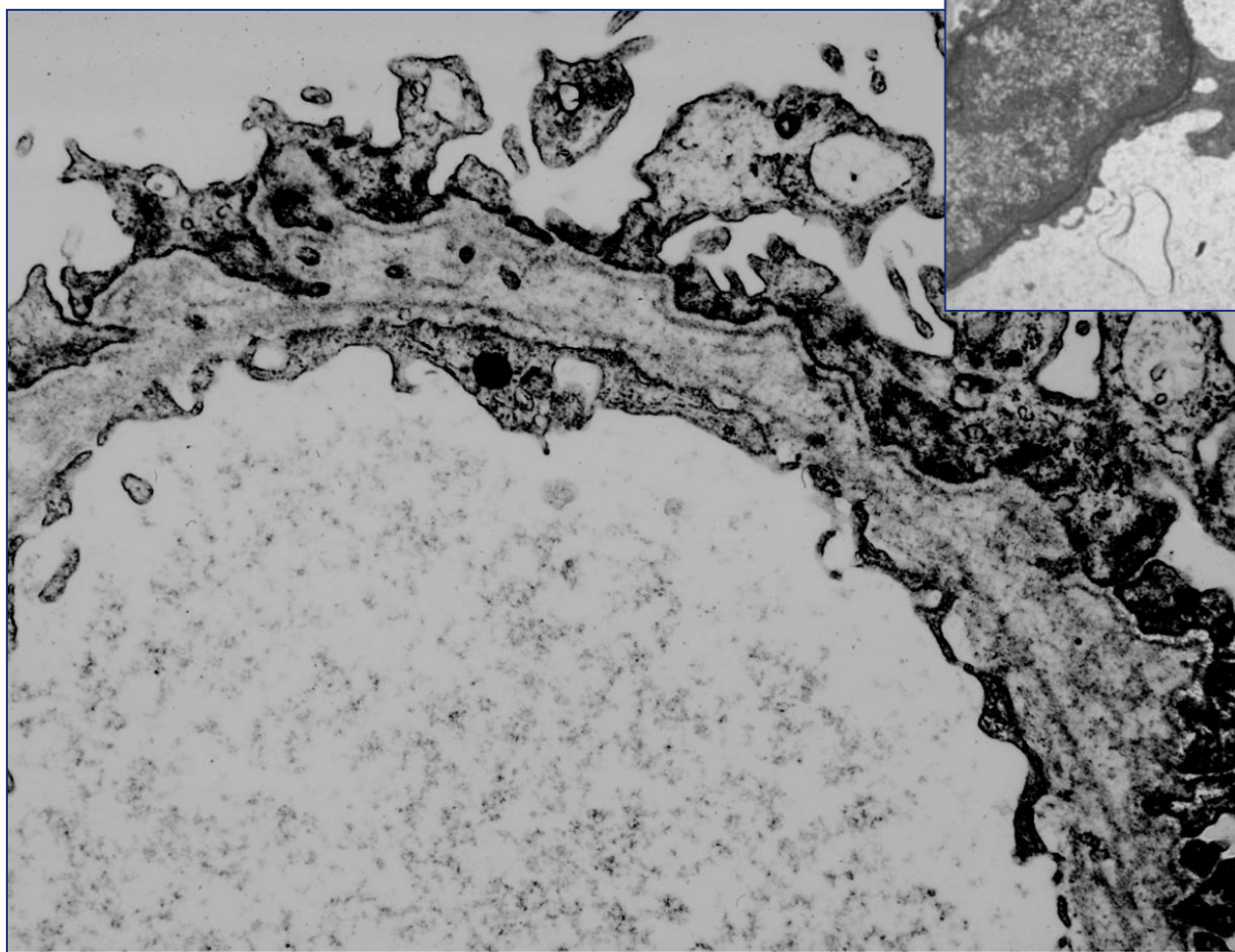
Wrodzone:

- choroba kolagenu IV: zespół Alporta i choroba cienkiej błony
- niedobór acetylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej (niedobór LCAT)
- zespół paznokciowo-rzepkowy

➤ nabyte zaburzenia struktury wtórne do różnych glomerulopatii, przede wszystkim zapalnych

CHOROBA KOLAGENU IV

Zespół Alporta



choroba cienkiej błony

PODSTAWOWE TYPY USZKODZENIA KŁĘBUSZKÓW

- 1.- Zmiany minimalne
- 2.- Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków
- 3.- Nefropatia błoniasta
- 4.- Rozlane rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych
- 5.- Uszkodzenie błoniasto-rozplemowe
- 6.- Zapalenie z półksiężycami
- 7.- Ogniskowe rozplemowe i martwicze zapalenie kłębuszków
- 8.- Mezangialno-rozplemowe kzn
- 9.- Patologie błon podstawnych
- 10.- Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków, włóknienie zębca, zanik cewek nerkowych, arterioskleroza, szkliwienie arterioli**

ZESPOŁY KLINICZNE

1. Gwałtownie powstały zespół nerczycowy (bardzo szybkie narastanie utraty białka z moczem).
2. Ostry zespół nefrytyczny
3. Gwałtownie postępująca niewydolność nerek
4. krwinkomocz/ nienerczycowy białkomocz (także: białkomocz początkowo nienerczycowy, narastający do nerczycowego)
5. Przewlekły zespół nefrytyczny (przewlekła niewydolność nerek)

Przewlekła niewydolność nerek (przewlekły zespół nefrytyczny)

- Morfologicznie zespołowi temu odpowiada zaawansowane przewlekłe uszkodzenie nerek pod postacią twardnienia kłębuszków, włóknienia zrębu, zaniku cewek, arterio- i arteriolosklerozy, szkliwienia arterioli.
- Im większe zaawansowanie tych niespecyficznych zmian, tym trudniej ustalić ich etiologię (pierwotne uszkodzenie).

Obraz morfologiczny END STAGE KIDNEY



OGNISKOWE SEGMENTALNE TWARDNIENIE
KŁĘBUSZKÓW, WŁÓKNIENIE ZRĘBU I ZANIK CEWEK,
ARTERIOSKLEROZA

Leczenie objawowe kzn

- Kontrola ciśnienia tętniczego
Docelowe RR 125/75 jeśli białkomocz > 1g/d
- Ograniczenie białkomoczu, blokada RAS, podwójna gdy brak poprawy po 6 miesiącach
- Hyperlipidoemia - statyna
- Nadkrzepliwość - ASA, warfaryna, HDCz, NOAC
- Profilaktyka zakażeń

Leczenie immunosupresyjne w pierwotnych glomerulopatiach

- **Glikokortykosteroidy**- efekt przeciwzapalny i immunosupresyjny
- **Kwas mykofenolowy** - lek antyproliferacyjny
- **Cyklofosfamid** - lek antyproliferacyjny
- **Inhibitory kalcyneuryny**- inhibit T cell activation, have direct effects on the podocyte, stabilize the actin cytoskeleton
- **Rituximab**- depletion of circulating and tissue resident B cells
- **Eculizumab** - humanized IgG₁ mAb that blocks the cleavage of complement C5, inhibiting formation of MAC (C5b-9) and release of the anaphylatoxin C5a