

Nefropatologie

2010

Dysplasie ledvin

= produkt chybné diferenciace a morfogeneze, snížené **větvení** ureterálního pupence, ale schopného **indukovat tvorbu nefronů**. Spolu i vývojové poruchy odvodných cest močových. Histol - okrsky nezralých nefronů, mohou být cysticky dilat, obklopených nezralým mesenchymem a atypickými strukturami z heterologních buněk (chondrocyty ap)

Cysty

AD polycystóza ledvin (dospělí) Cysty rostou (až do 4 cm) a utlačují normální parenchym. Obsah serosní, hemoragický (krvácení do) či zkalený (zánět). Porucha v **genu pro polycystin 1** (membr. protein pro interakci mezi bb-bb a bb-matrix).

AR polycystóza ledvin (děti). Chyba genu pro **fibro-cystin**. Drobné cysty v koře i dřeni.

Získaná polycystóza dialyzovaných, cysty 5-20 mm u end stage kidney

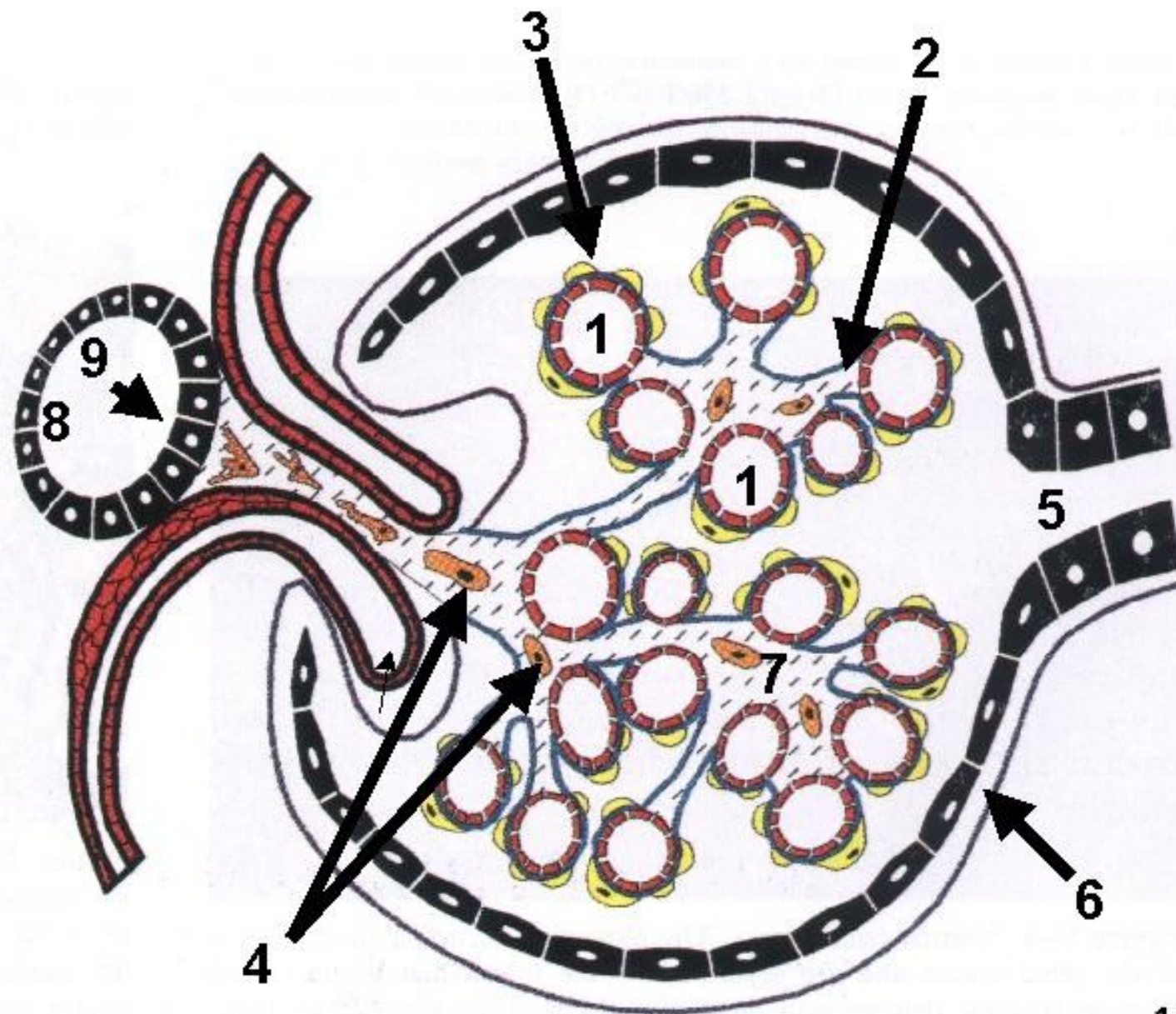
Základní funkce ledviny

Udržení rovnovážného stavu vnitřního prostředí organismu řízeným vylučováním látek, které v daném momentu mohou homeostázu narušit.

K tomu je zapotřebí:

- Přiměřený přívod krve
- Funkční filtrační membrána
- Úprava primitivní moči v tubulech
- Fungující odvodní cesty močové

1 Schéma normálního glomerulu



- 1 Lumina kapilár
- 2 Bazální membrána
- 3 Podocyty
- 4 Buňky mesangia
- 5 Proximální tubulus
- 6 Bowmannovo pouzdro
- 7 Mesangiální matrix
- 8 Distální tubulus
- 9 Macula densa

Vaskulární nefropatie

Hlavní jednotky (viz následná dokumentace praktika):

- benigní nefroskleróza
- maligní nefroskleróza
- hemolyticko-uremický syndrom
- intravaskulární koagulace

Vaskulární nefropatie

Nscl ascl/aoloscl: Sklerotizace+ztluštění stěny u NSAS větví a ren, u NSAoloS aol aferentních a glomerulů při hypertenzi. Vaskulární atrofie tubulů, zmnož interstitia, lfc infiltr. Hypertrofie okolních nefronů možná

Maligní nscl vzn z benigní, s pokračujícím poškozením endotelu, edém intimy, fibrinoidní nekróza medie (=granul acidof hmoty s resid jader a plasmat proteiny) → zúžení lumina → ischemie → renin → další ↑TK, a → průnik Fg a Ec do Bowmannova prostoru (srpek)

Vaskulární poruchy ledvin

Ischemie při šoku: snížený output krve → periferní vasokonstrikce →

(1) omezení glomer filtrace → renin a ↑TK

(2) renin → aldosteron → retence (↑ zp res) Na+H₂O

(2) Vasokonstrikce → **ischem nekrózy** (někdy jen vakuolizace) tubulů, ty ucpány válci. Možná regenerace, ale kde dojde k **ruptuře BM** → edém a **zánět infiltrace (tubulorexe)**. **Oligo** → **anurie**.

Polyarteriitis nodosa: imunokomplexy - postižení aa arcuatae. Důsl = úskovitě infarkty → jizvy

Polyangiitis microscopica: ANCA-pozitivní gln s nefrit syndromem. Při souč postižení plic result. Wegenerova granulomatosa či Goodpasture sy.

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)

DIC: Stavy postihující značný objem/množství tkání (tbc, sepse meningokoková, traumata, nádory, popáleniny, odluč placenty) uvolňují do oběhu tromboplastické látky → četné hyalinní tromby → **ischemie (infarkty)**

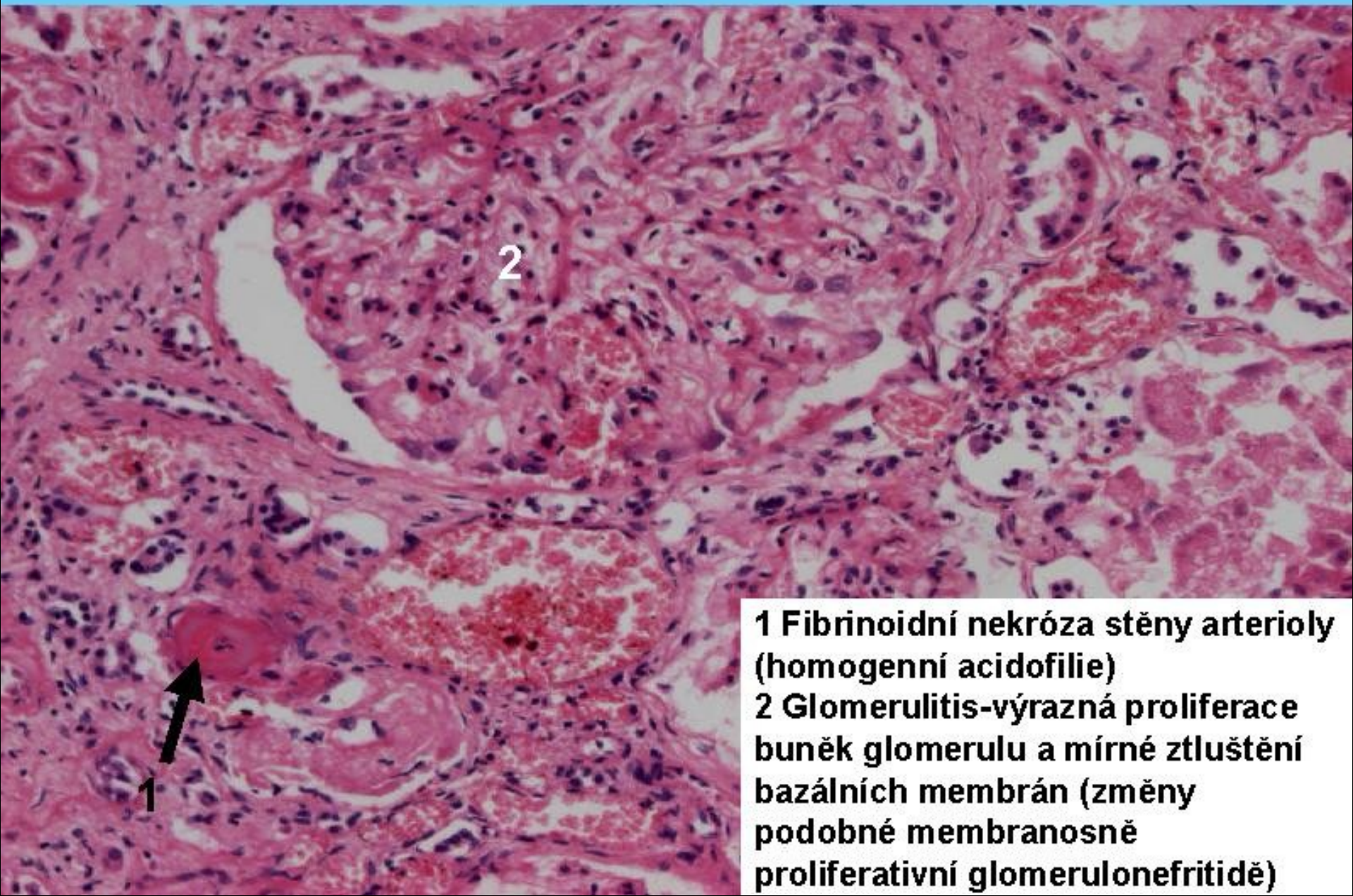
Konzumpční koagulopatie: Je-li potentní fibrinolýza, tromby se lyzují, pacient je však ohrožený vykrvácením, protože koagulační systémy jsou při DIC spotřebovány → **konzumpční koagulopatie**

11 Benigní nefroskleróza



- 1 Ztluštění stěny větší arterie
- 2 Hyalinóza některých glomerulů
- 3 Perzistence nepoškozených glomerulů, dále mírné zmnožení vaziva v intersticiu

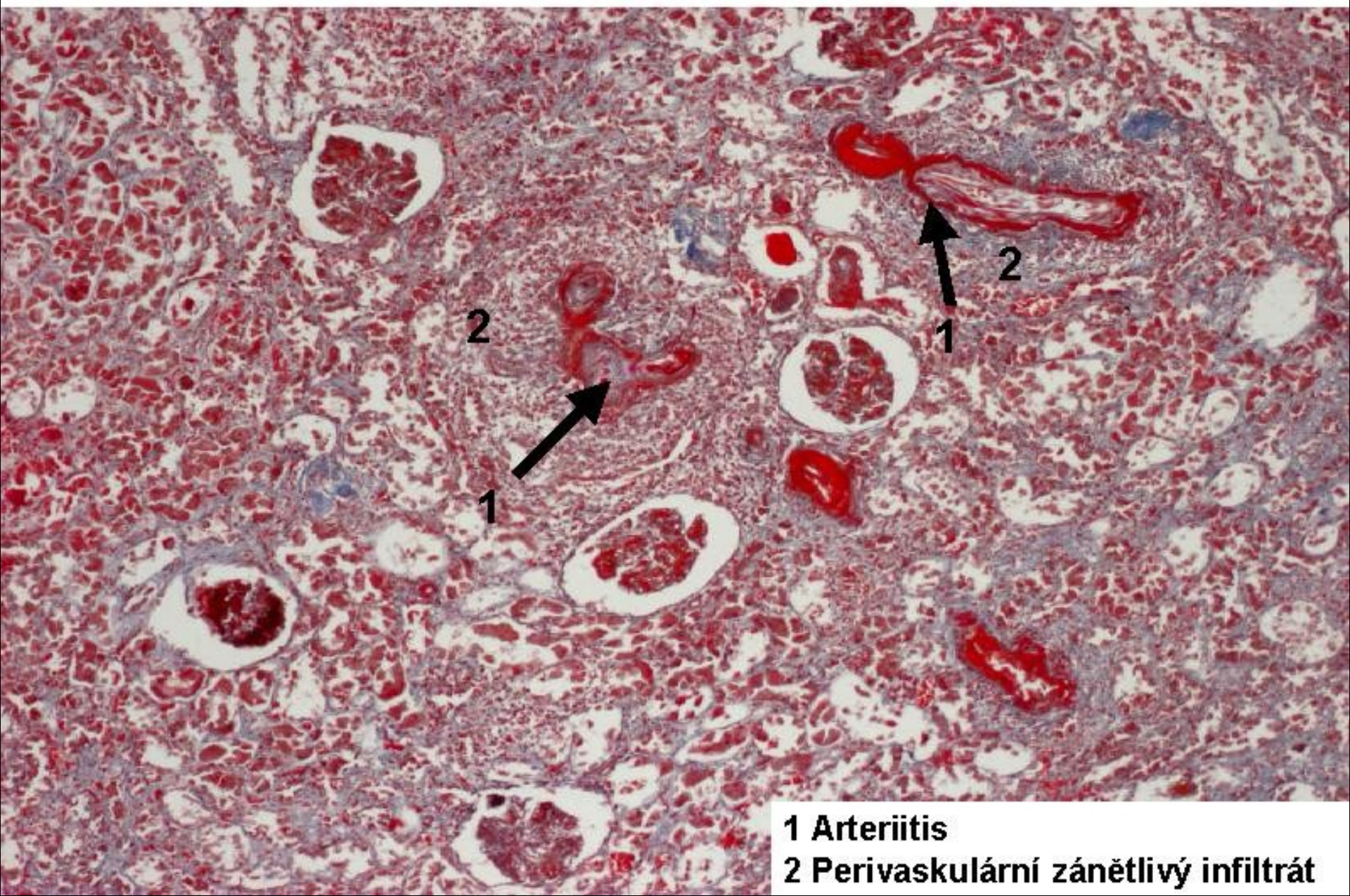
12 Maligní nefroskleróza, HE



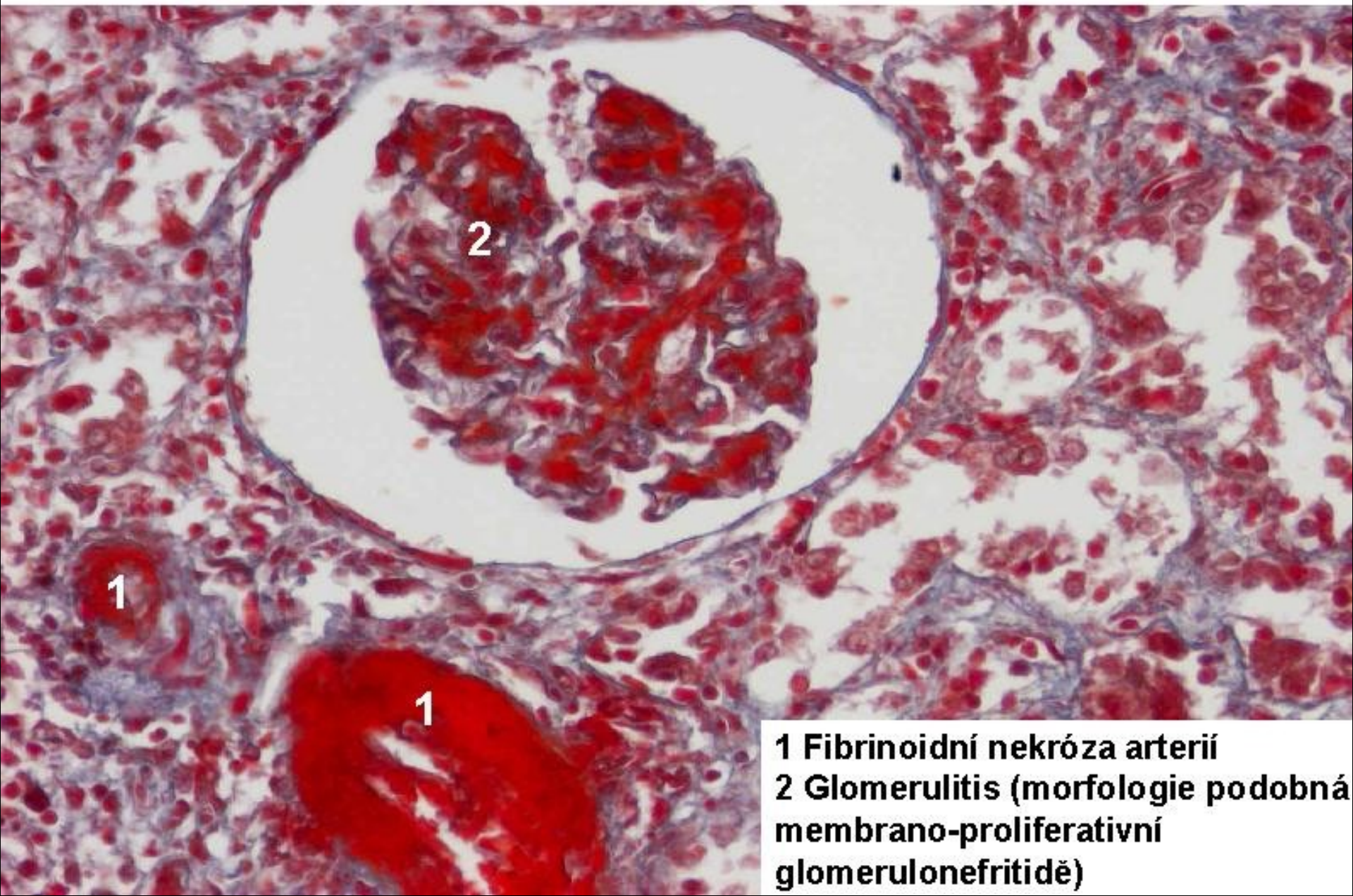
1 Fibrinoidní nekróza stěny arterioly (homogenní acidofilie)

2 Glomerulitis-výrazná proliferace buněk glomerulu a mírné ztlustění bazálních membrán (změny podobné membranósně proliferativní glomerulonefritidě)

12.1 Maligní nefroskleróza, Maloryho trichrom



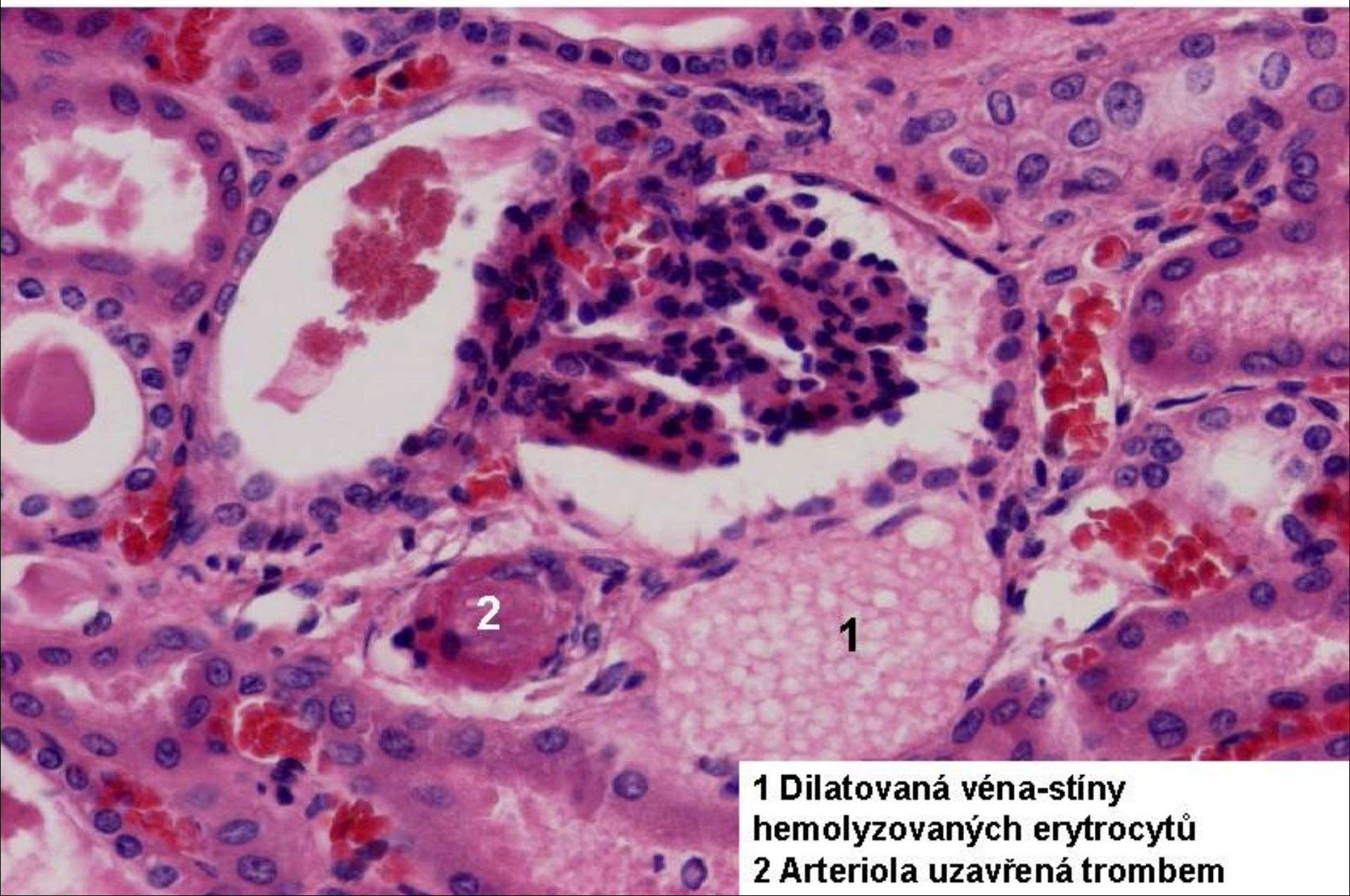
12.2 Maligní nefroskleróza, detail



1 Fibrinoidní nekróza arterií

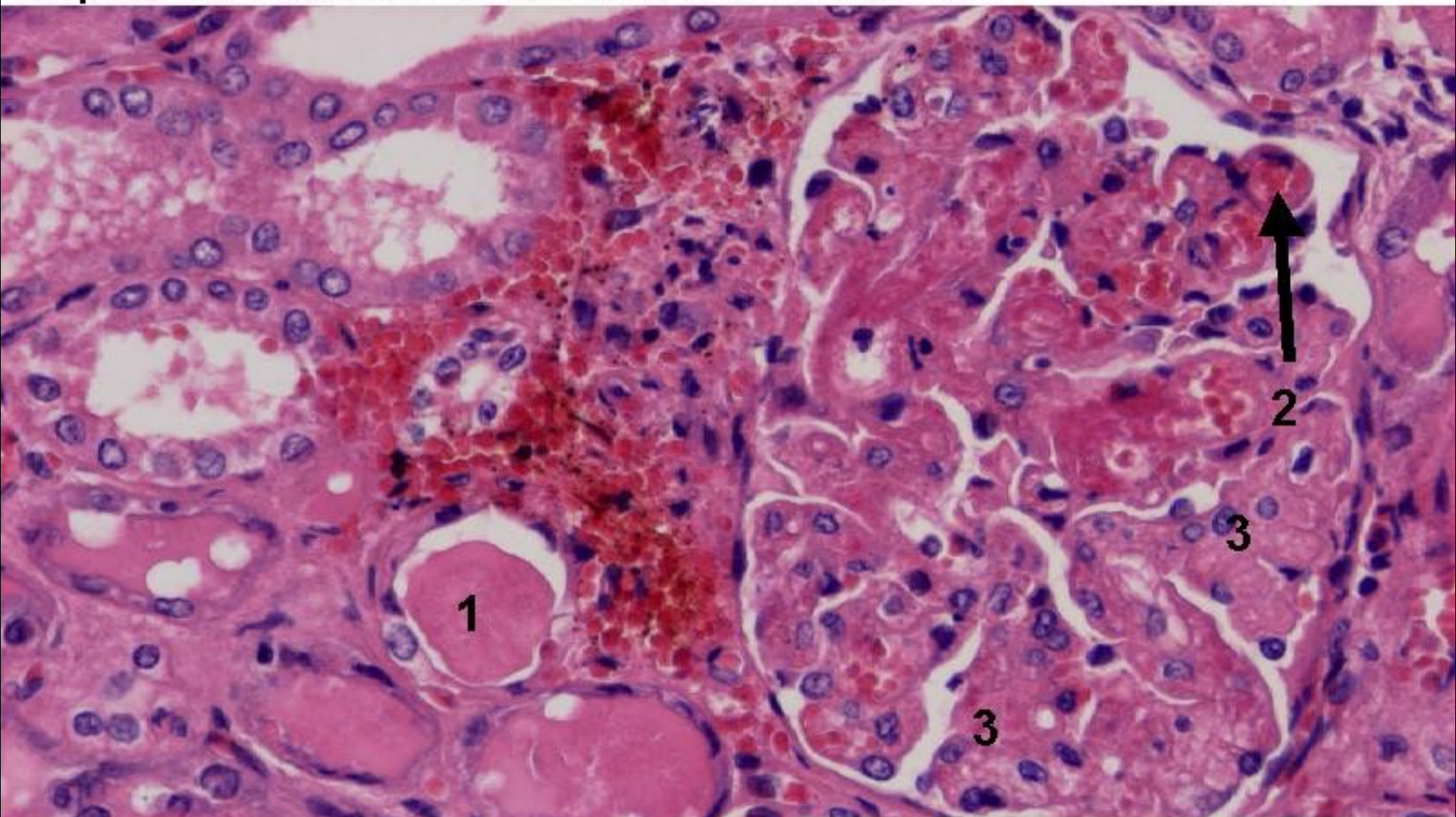
2 Glomerulitida (morfologie podobná membrano-proliferativní glomerulonefritidě)

13.1 Hemolyticko uremický syndrom



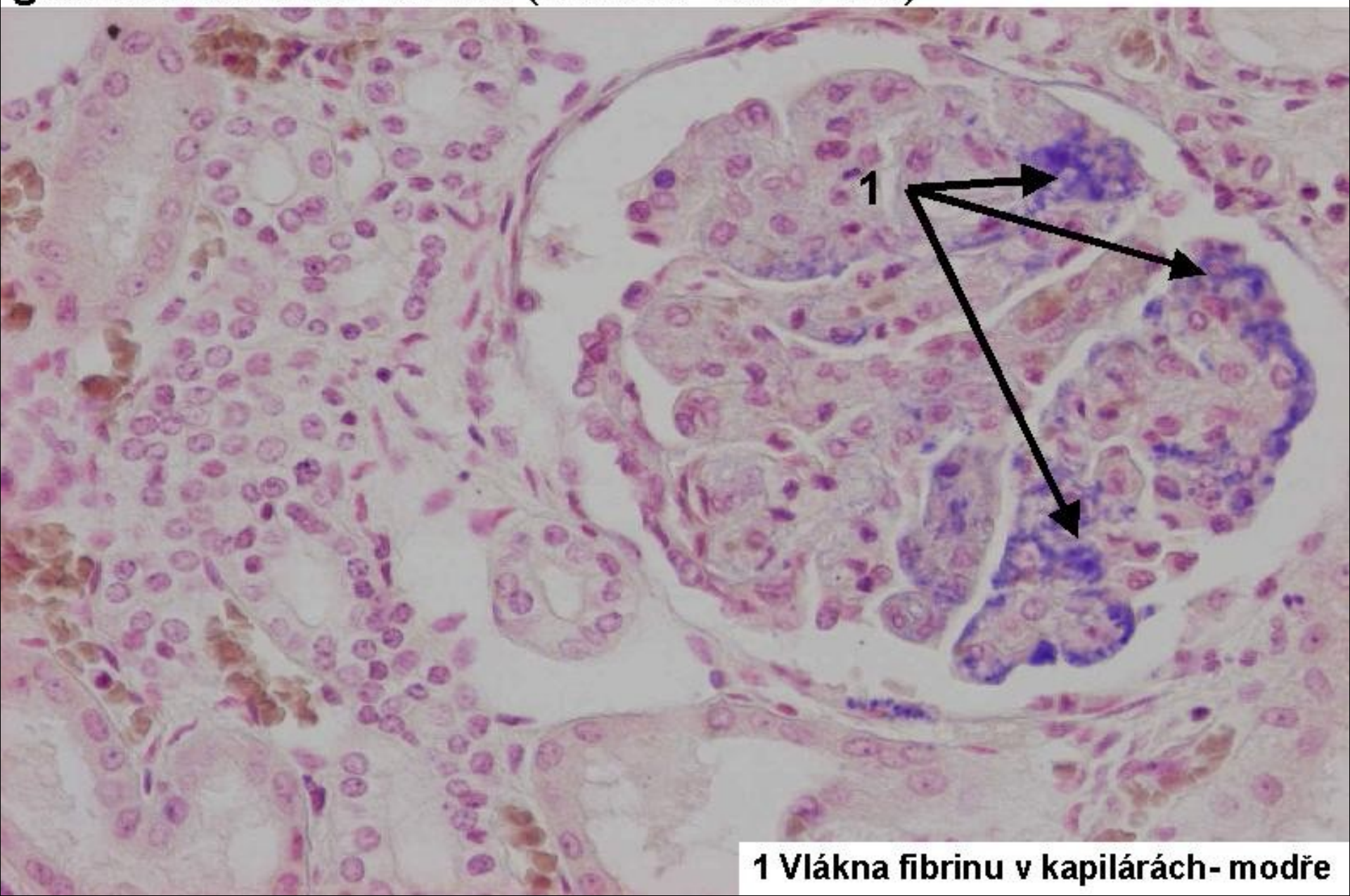
- 1** Dilatovaná véna-stíny
hemolyzovaných erytrocytů
2 Arteriola uzavřená trombem

13.2 Hemolyticky uremický syndrom, v glomerulu nápadné zduření endotelií s trombózou



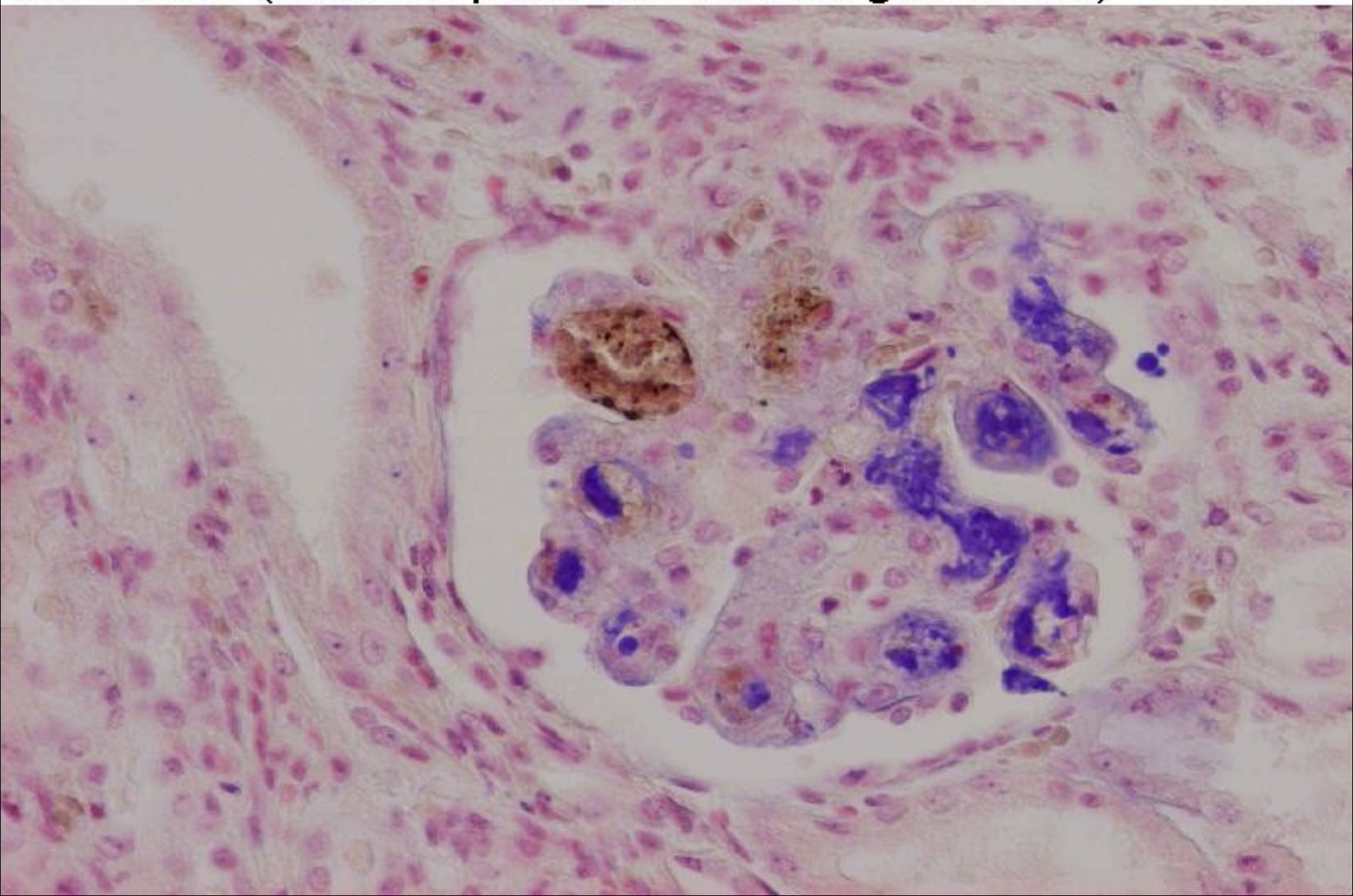
- 1 Hemoglobinový váleček
- 2 Trombóza klíčky
- 3 Výrazné zduření endotelu

13.3 Hemolyticko uremický syndrom, fibrin v luminu glomerulárních klíčků (modré zbarvení)

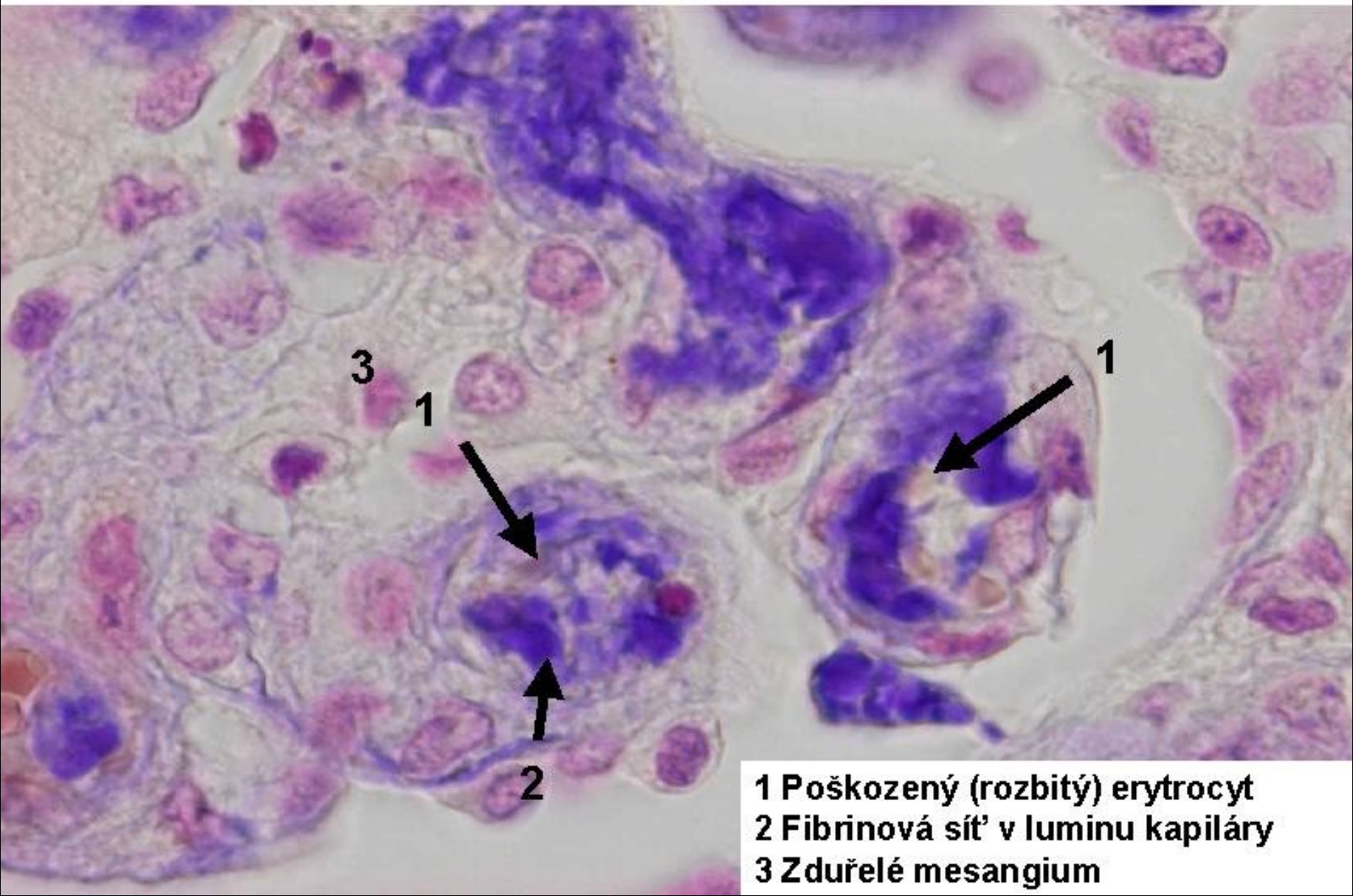


1 Vlákna fibrinu v kapilárách- modře

13.4 Hemolyticko uremický syndrom, kapiláry vyplněné sítí fibrinu (masivní postižení celého glomerulu)

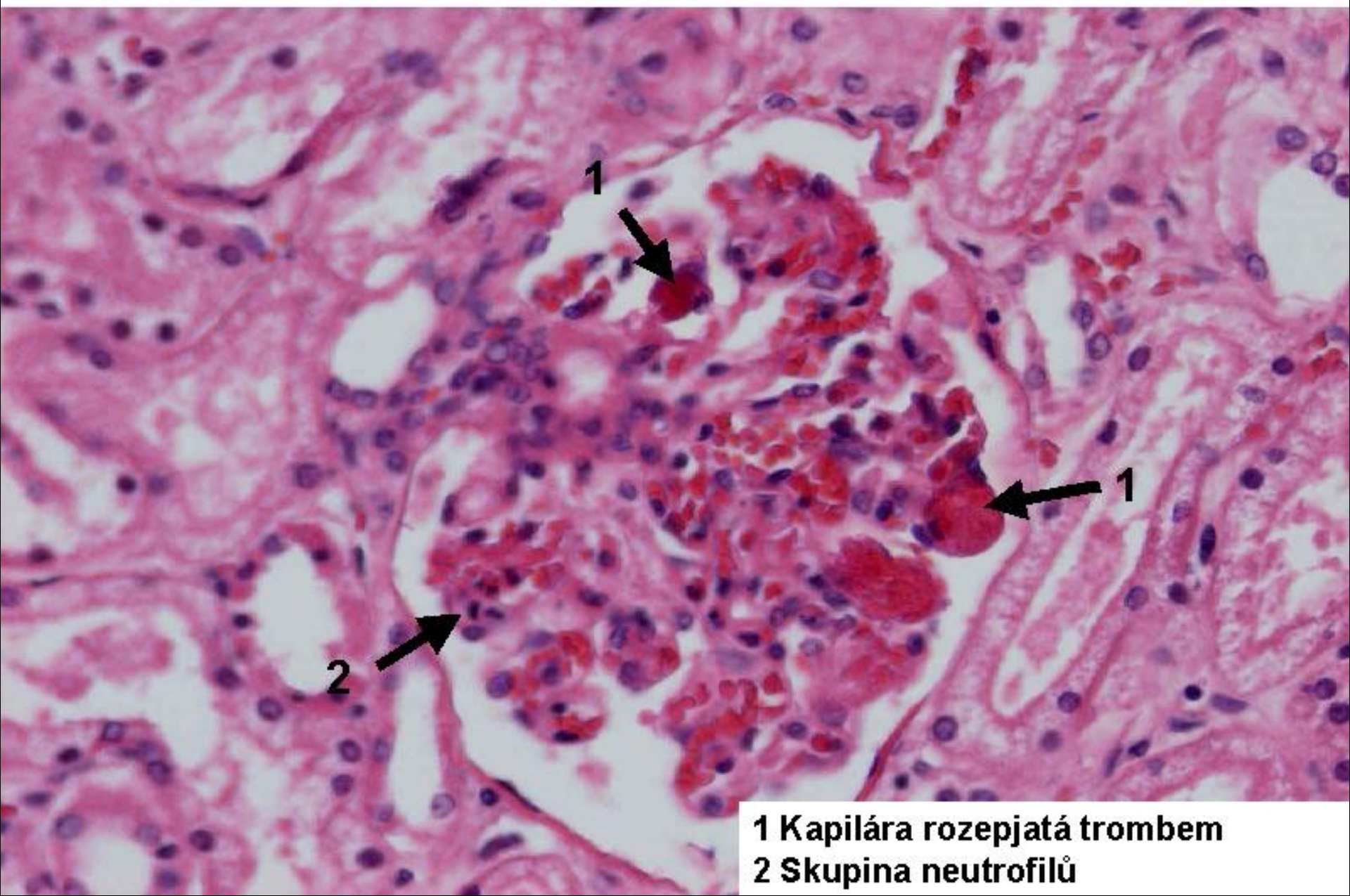


13.5 Hemolyticko uremický syndrom- část glomerulu, velké zvětšení 400x, fibrinová síť vyplňuje lumina glomerulů (modré zbarvení)



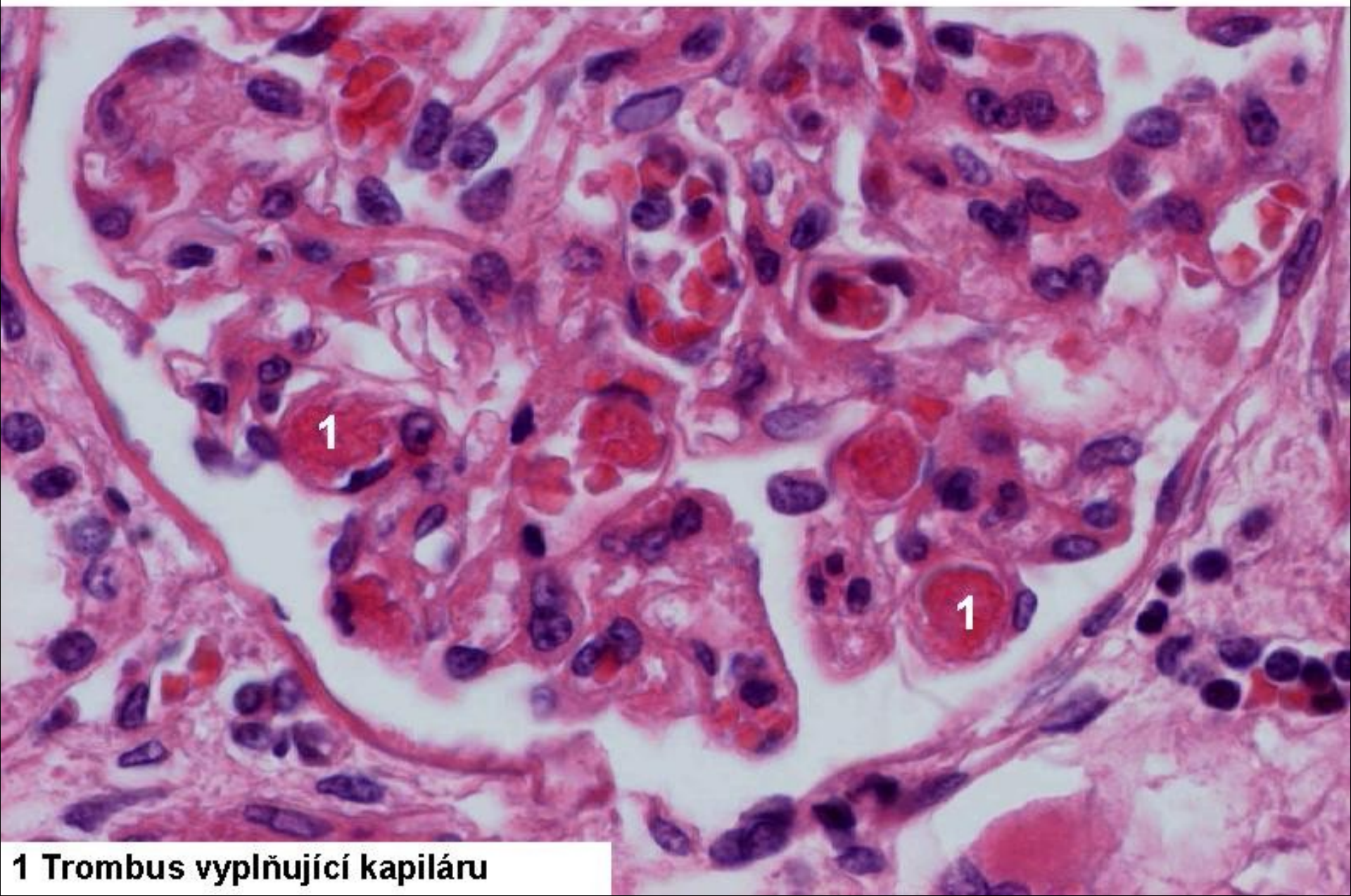
- 1 Poškozený (rozbitý) erytrocyt**
- 2 Fibrinová síť v luminu kapiláry**
- 3 Zduřelé mesangium**

14.1 Intravaskulární koagulace



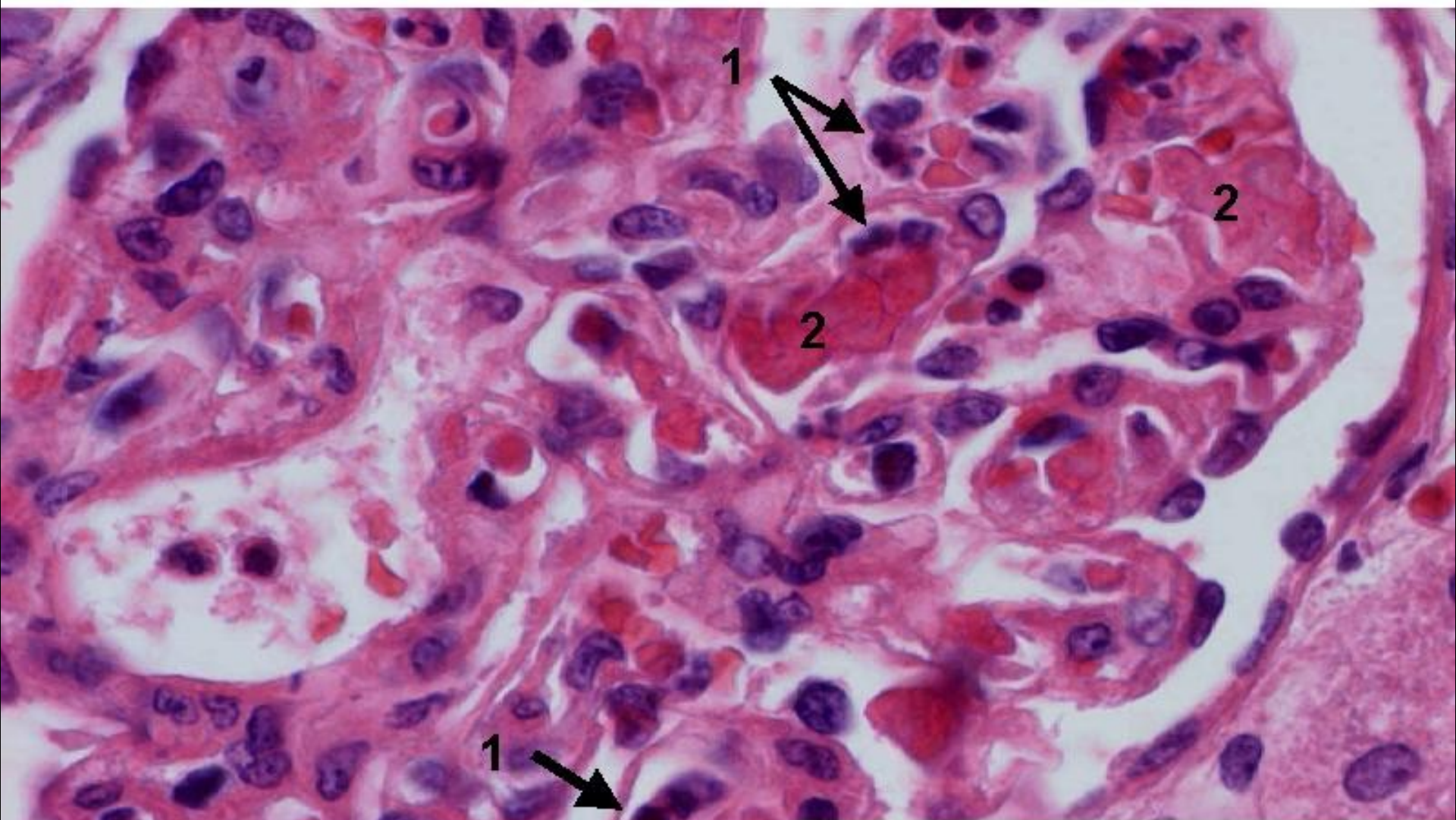
1 Kapilára rozepjatá trombem
2 Skupina neutrofilů

14.2 Intravaskulární koagulace, detail 400x



1 Trombus vyplňující kapiláru

14.3 Intravaskulární koagulace, detail 400x, kapiláry vyplněné tromby, současně glomerulitis, obraz podobný membranózně proliferativní glomerulonefritidě



1 Neutrofilý nad vymizelou endoteliální výstelkou
2 Kapilární trombus

Mechanismy poškození glomerulu

Cirkulující imunokomplexy

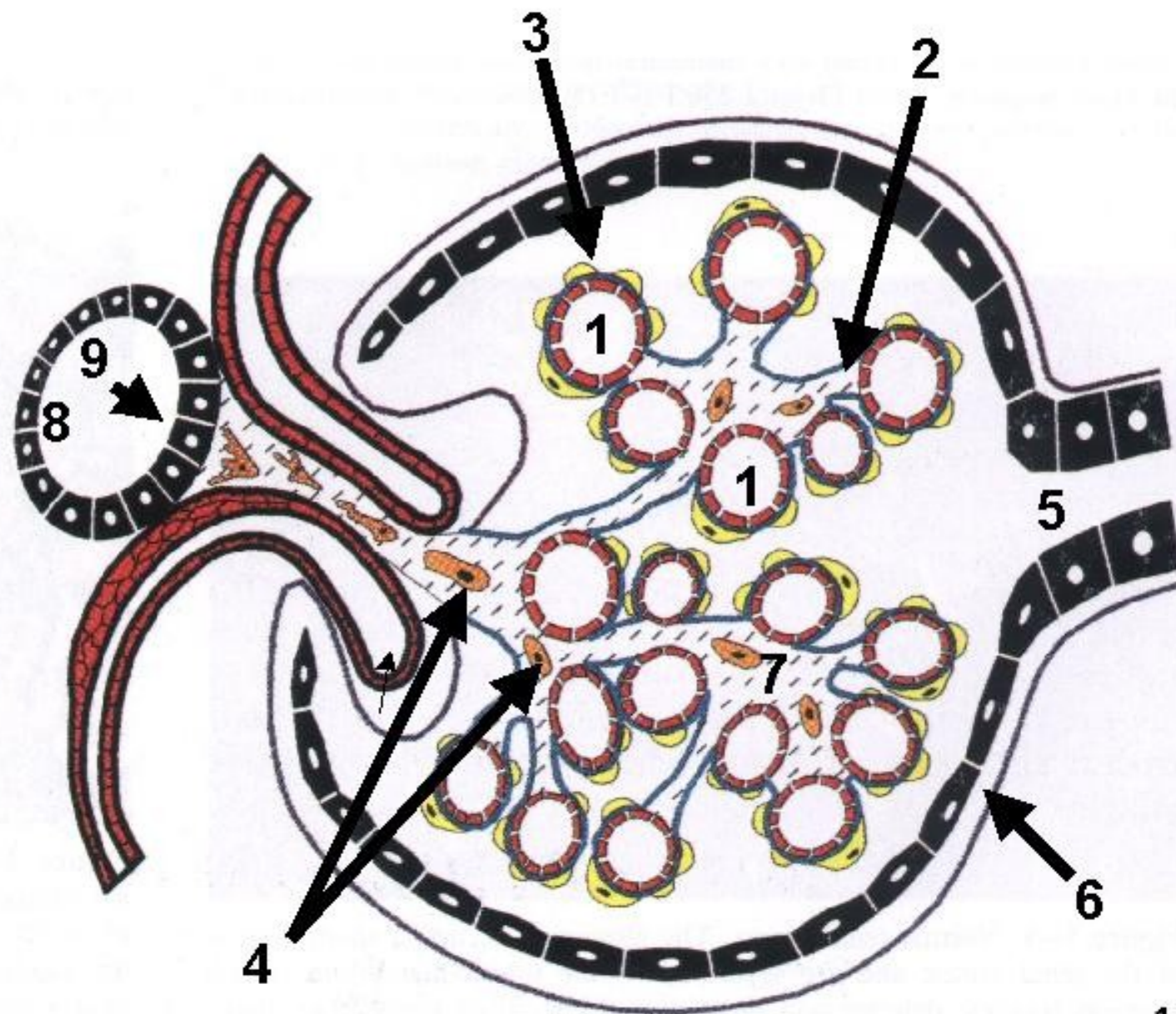
Antigeny exogenní: s-koky (eg. akutní poststreptokoková gln, β hemolyt Str). treponemata, HB viry, plasmodium falciparum (!!); endogenní při SLE. Kplxky kolují a usadí se → v ledvině (Ledv = innocent bystander)

Imunokomplexy vzn in situ: kationické proteiny vazba na anionty GBM, proti tomuto spojení KP-An) se tv AB, in situ takže vzn komplex KP-An-AB.(při SLE)

AB proti G-antigenu v GBM Goodpastureův sy (G-antigen je jeden řetězec kolagenu IV v GBM), **přímá vazba AB na G-antigen aktivuje kompl + proteázy → ruptura GMB)**

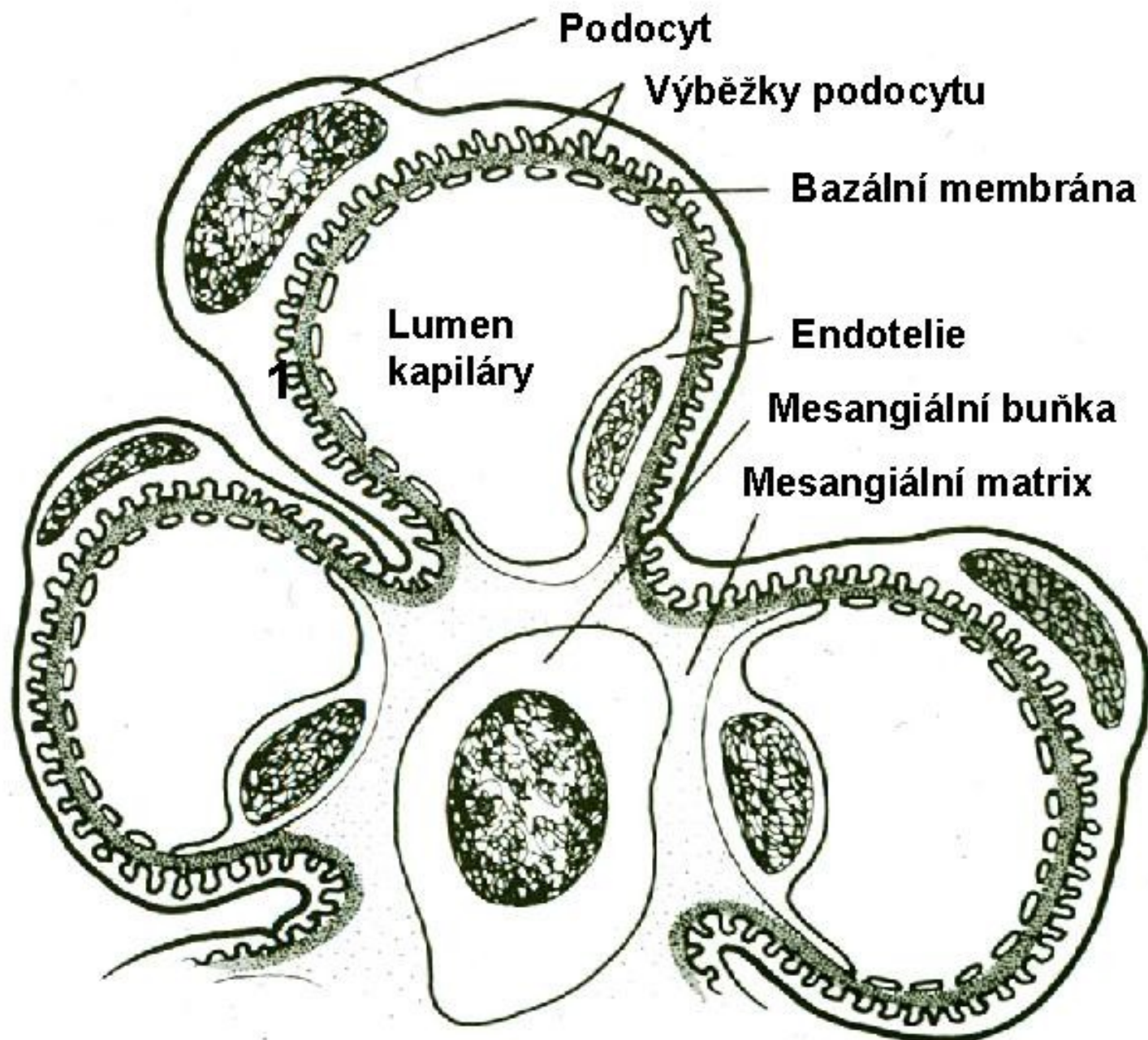
ANCA (anti neutrophil cytoplasm AB): **c-ANCA** proti proteáze 3, a **p-ANCA** x myelopox azurofilních granul

1 Schéma normálního glomerulu

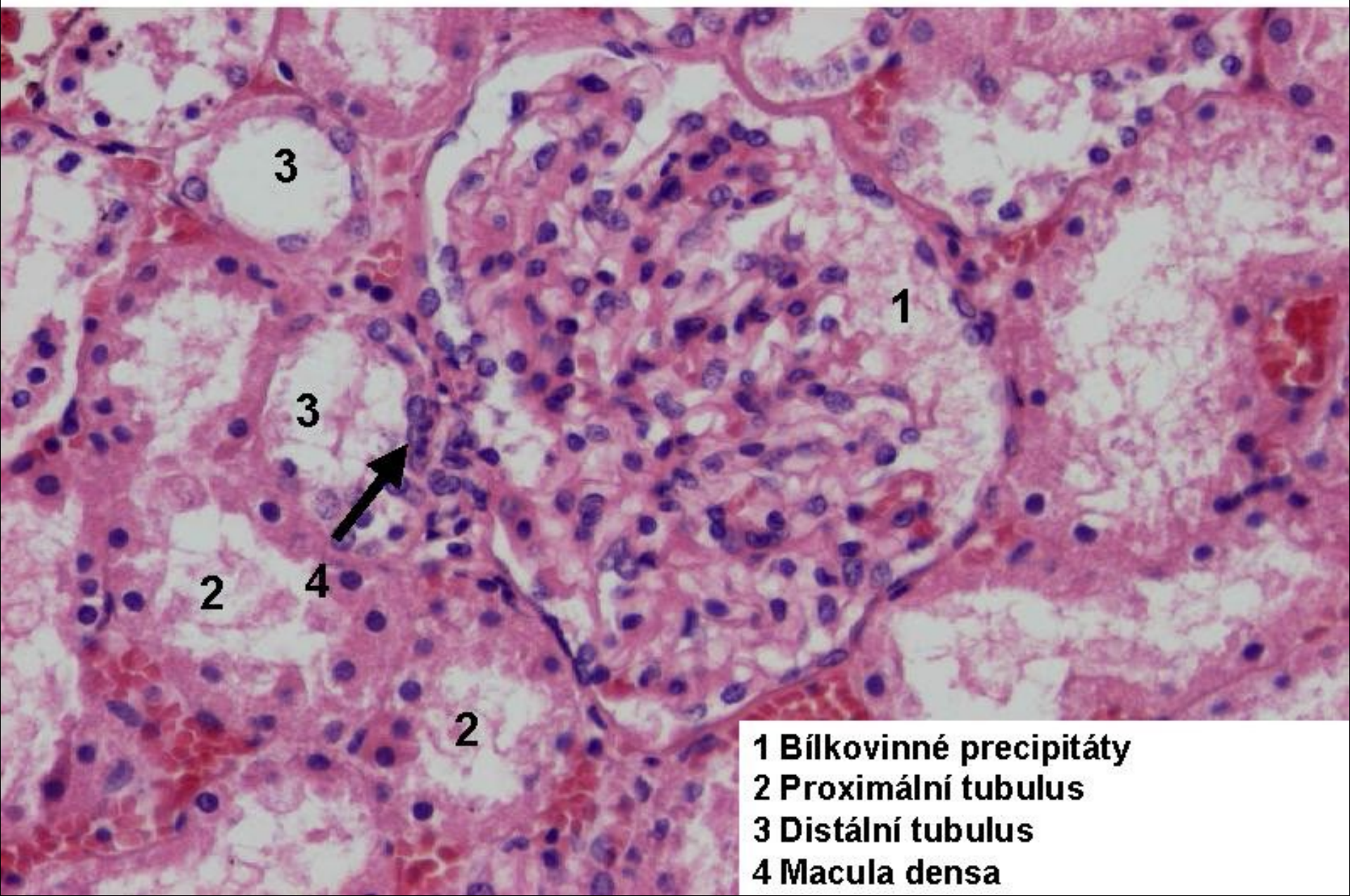


- 1 Lumina kapilár
- 2 Bazální membrána
- 3 Podocyty
- 4 Buňky mesangia
- 5 Proximální tubulus
- 6 Bowmannovo pouzdro
- 7 Mesangiální matrix
- 8 Distální tubulus
- 9 Macula densa

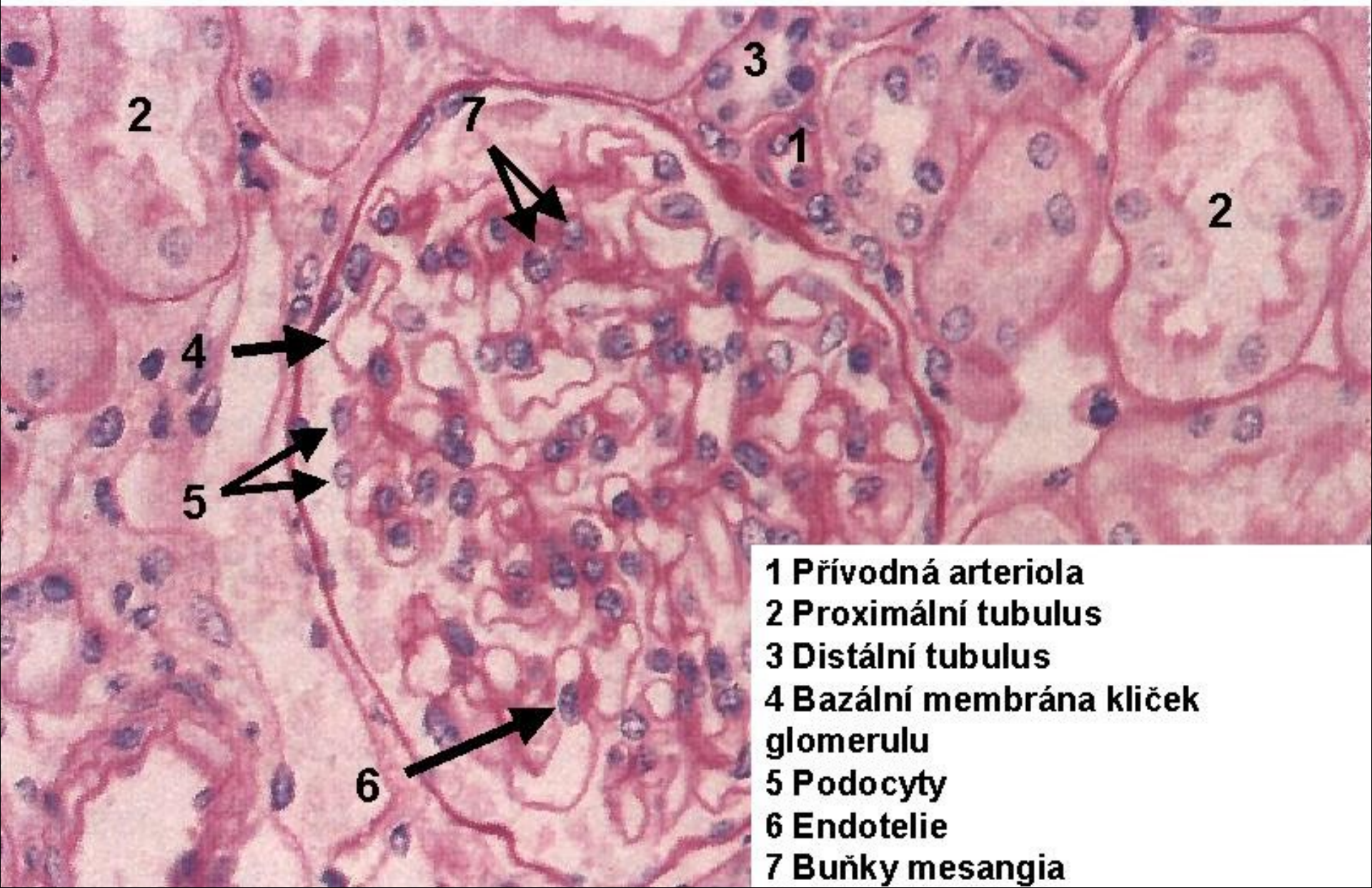
1.1 Schema kapilární kličky-elektronogram



1.3 Glomerulus - norma HE



1.2 Glomerulus – norma, PAS - HE



- 1 Přívodná arteriola
- 2 Proximální tubulus
- 3 Distální tubulus
- 4 Bazální membrána kliček glomerulu
- 5 Podocyty
- 6 Endotelie
- 7 Buňky mesangia

1.4 Glomerulus norma - elektronogram



- 1 Buňky mesangia
- 2 Lumen kapiláry s erytrocytem
- 3 Endoteliální výstelka
- 4 Podocyt s výběžky na basální membráně

GN s nefrotickým syndromem

nefrotický syndrom:

proteinurie, hypalbuminémie, generalizované edémy, hyperlipemie a lipidurie.

Hlavní jednotky (viz následná dokumentace praktika):

a) Glomerulonefritidy:

lipoidní nefróza,
GN membranózní,
GN membrano -proliferativní,
fokální segmentální glomeruloskleróza

b) Glomerulopatie nezánětlivé s nefrotickým syndromem:

diabetická glomeruloskleróza (Kimmelstiel-Wilson),
nefropatie při amyloidóze

Glomerulonefritidy s nefrot sy.

Idiopatická membranosní gln: spikes mezi densními epimembranosními depozity IG (imunoglobulinů) Imunokomplexy vznikají in situ (plasmatické kationty-anionické sk. na GBM. Nereaguje na kortikoidy (**nefrot sy**))

Fokálně segmentální - postupná sklerot i dalších segmentů, atrofie tubulů, fibroza interstitia, přechází v chron sklerot gln. Nereaguje na kortikoidy (**nefrot.sy**)

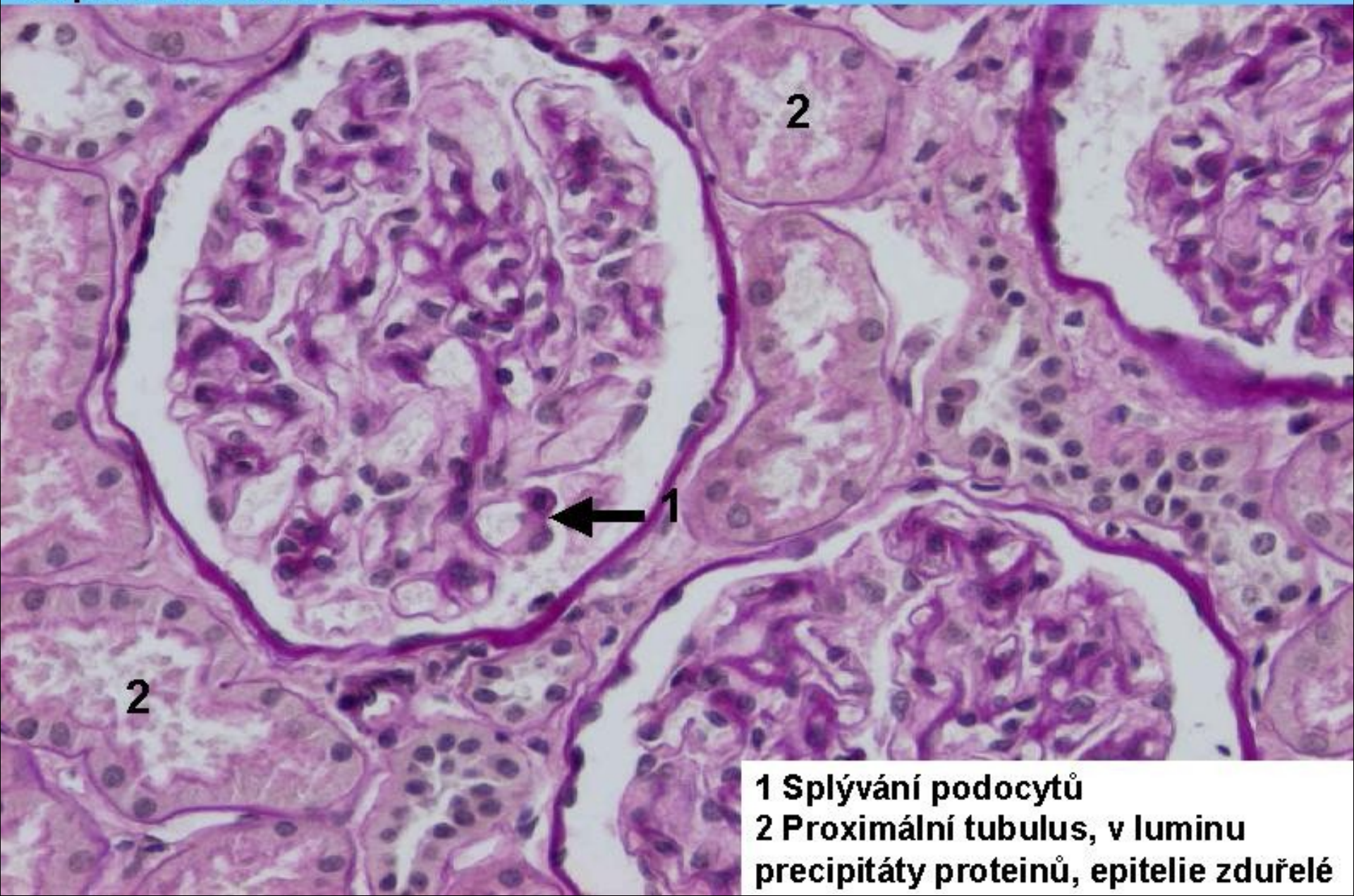
Glomerulonefritidy s nefrot sy

Lipoidní nefroza-(nefrot sy s minimálními změnami) název podle přítomnosti lipidů a bílkoviny v moči, (**alb-urie a lipidurie**)
EM vakuolizace podocytů a jejich oddělení od BM, splynutí pedicel. Epitel prox tubulů steatóza, v tubulech hyal válce.

Patogeneze – poškození podocytů cytokiny produkovanými makrofágy a lymfocyty

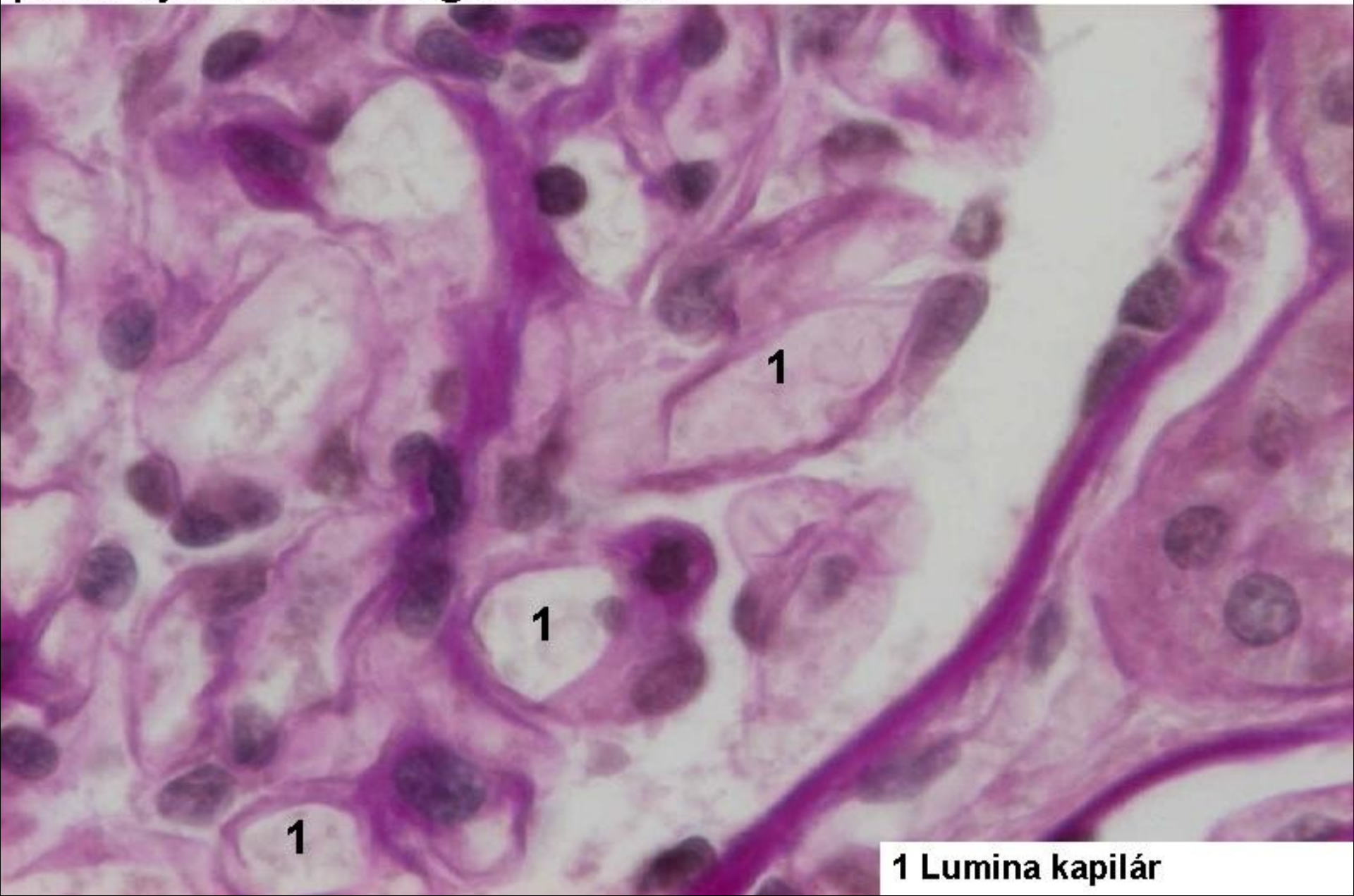
Reakce na kortikoidy – uzdravení: 70%
remise, 7% progrese

2 Lipoidní nefróza (minimální změny), glomerulus odpovídá téměř normě



- 1 Splývání podocytů
- 2 Proximální tubulus, v luminu precipitáty proteinů, epitelie zduřelé

2.1 Lipoidní nefróza (minimální změny), splývání podocytů, detail z glomerulu.



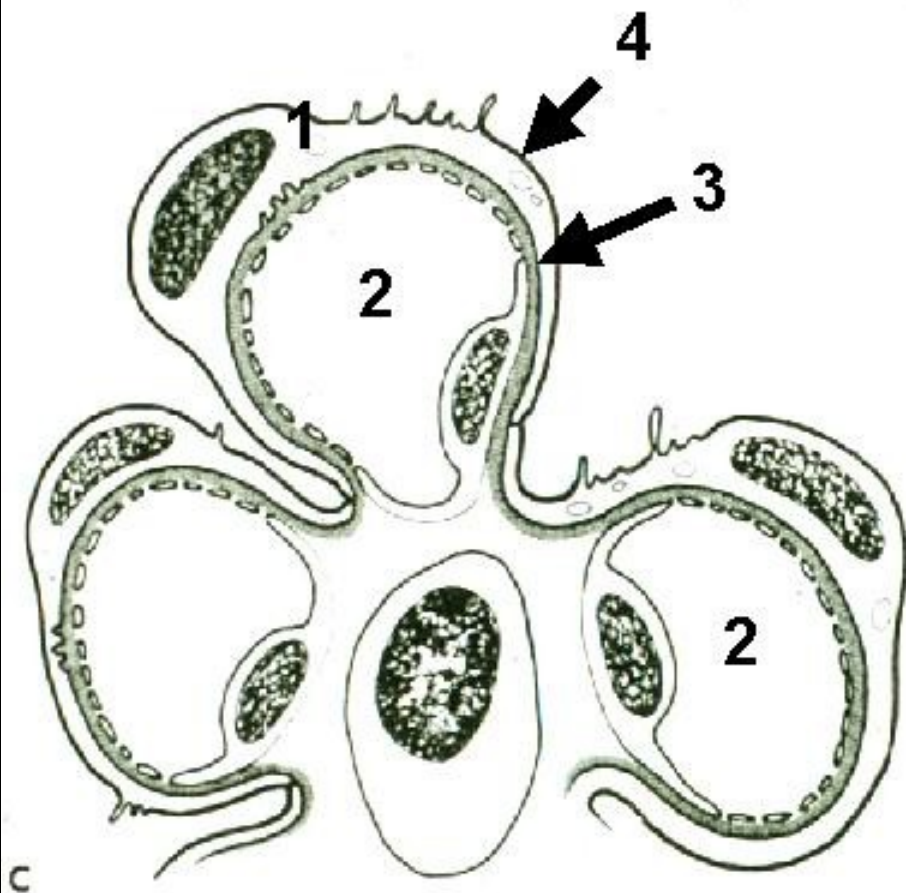
1 Lumina kapilár

2.2 Lipoidní nefróza (minimální změny), zmrazený řez, barvení olejovou červení



1 Glomerulus
2 Proximální tubuly, v cytoplasmě epitelů červené kapénky lipidů a proteinová granula

2.3 Lipoidní nefróza (minimální změny)



- 1 Podocyt-vymizení pedicel
- 2 Lumina kapilár
- 3 Nezměněná bazální membrána
- 4 Vakuoly v cytoplasmě podocytů

MEMBRANÓZNÍ GLOMERULONEFRITIS (NEFROPATIE)

Patomorfologie:

Difusní ztlustění bazálních membrán. Jde o subepiteliální depozita oddělená klínovitými výběžky bazální membrány; imunohistochemicky průkaz imunoglobulinů a komplementu. U 50% pacientů progresse, hyalinóza glomerulů.

Patogeneze:

1. - vychytávání komplexů antigen-protilátka;
2. - reakce antigen-protilátka v bazál. membráně;
3. - antigenní vlastnosti podocytů.

Dělení:

a) MGN sekundární:

- maligní tumory: ca plic, ca colon, melanoblastom (patogeneze: sub 1);
- systémové lupus erythematoses (sub 1);
- virová hepatitis B, lues, malárie, jiné (sub 1);
- metabolické choroby: diabetes mell., thyroiditis (sub 2);
- reakce na některá léčiva (2,3).

b) MGN primární = idiopatické (sub 2,3).

Průběh: 50% umírá do 10 let

FOKÁLNÍ SEGMENTÁLNÍ GLOMERULOSKLERÓZA

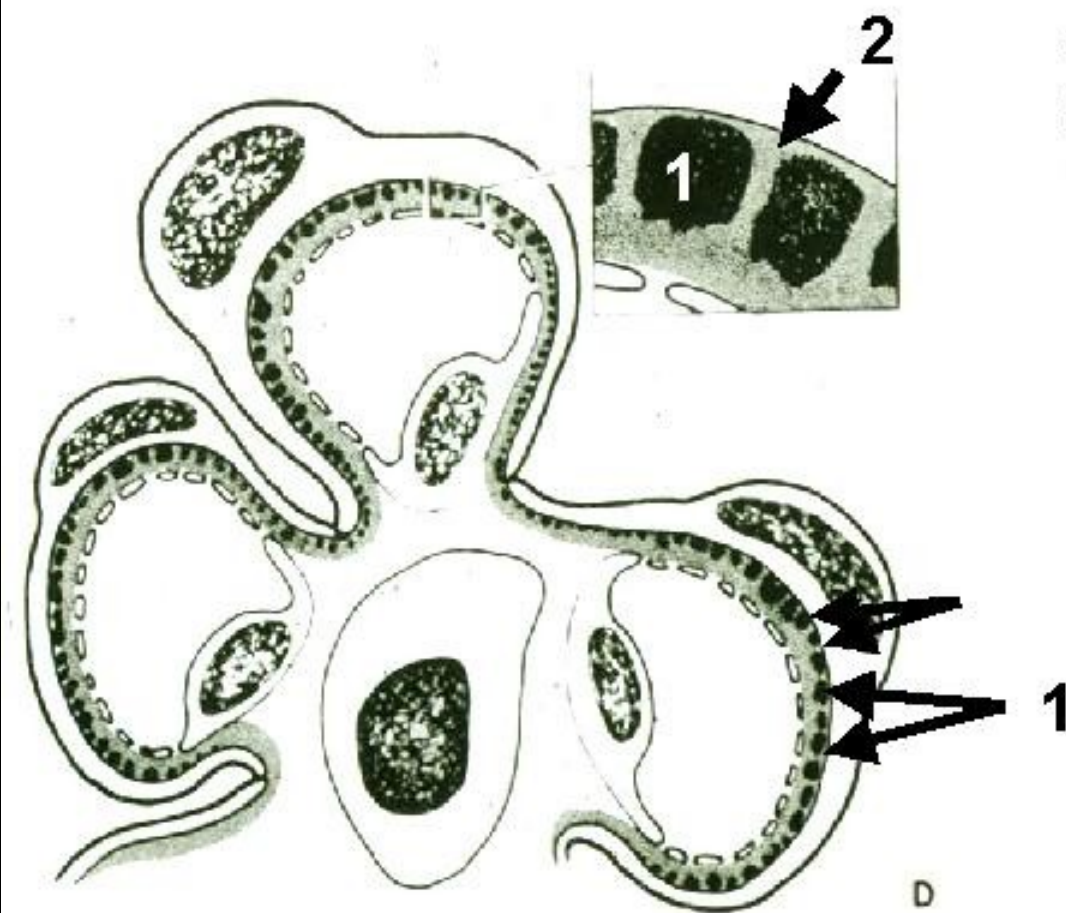
Patomorfologie:

Postiženy jsou segmenty některých glomerulů. Depozita IgM+komplement v mesangiu, ztráta sekundárních výběžků podocytů, oddělení výběžků podocytů od GBM – následná hyalinóza. Progresivní průběh, patogeneze nejasná (? varianta lipoidní nefrózy).

a) idiopatická

b) spojená s jinými ledvinnými chorobami, toxické příčiny (heroin), infekce.

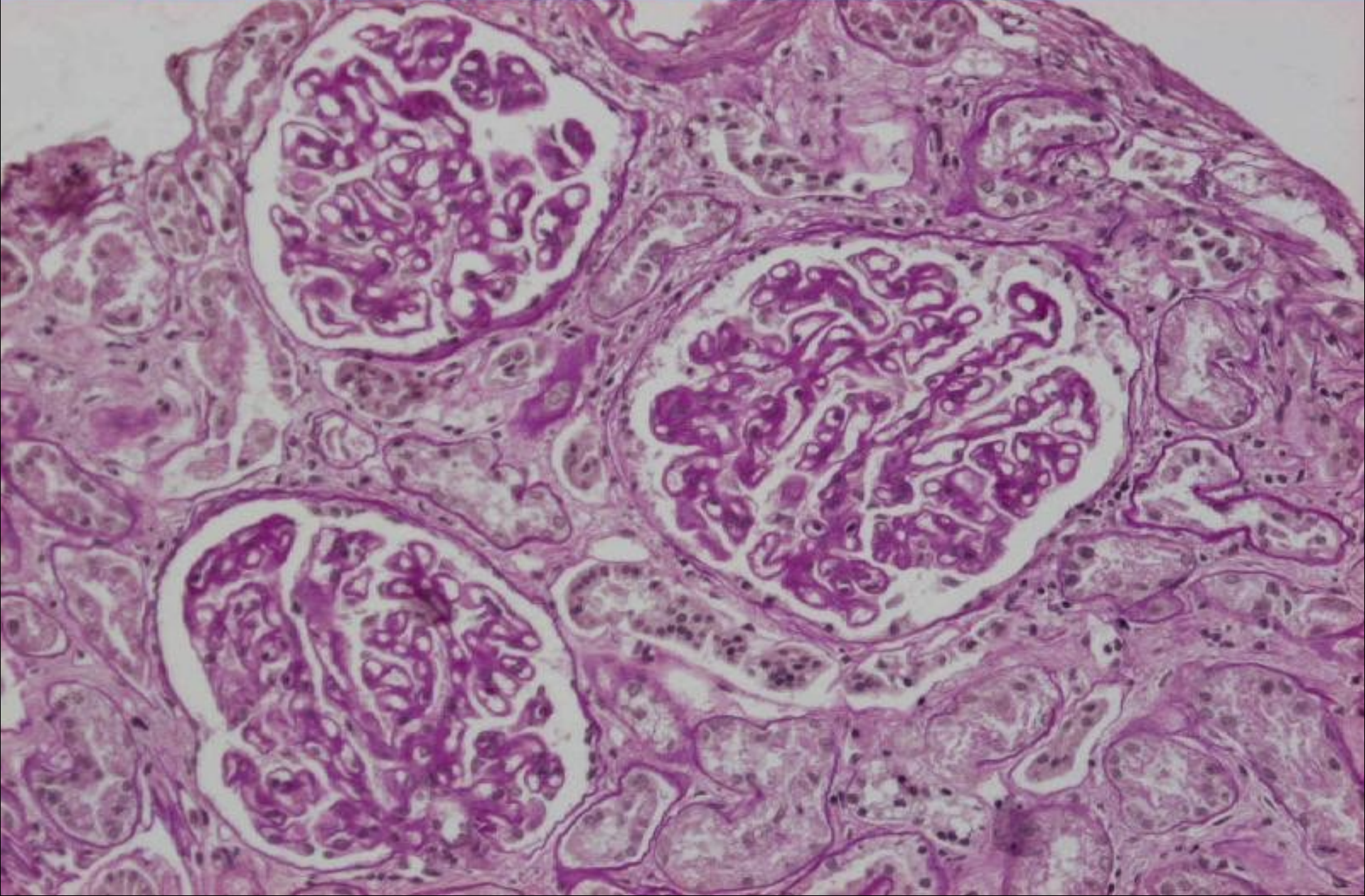
3.6 Membranózní glomerulonefritida, elektronogram



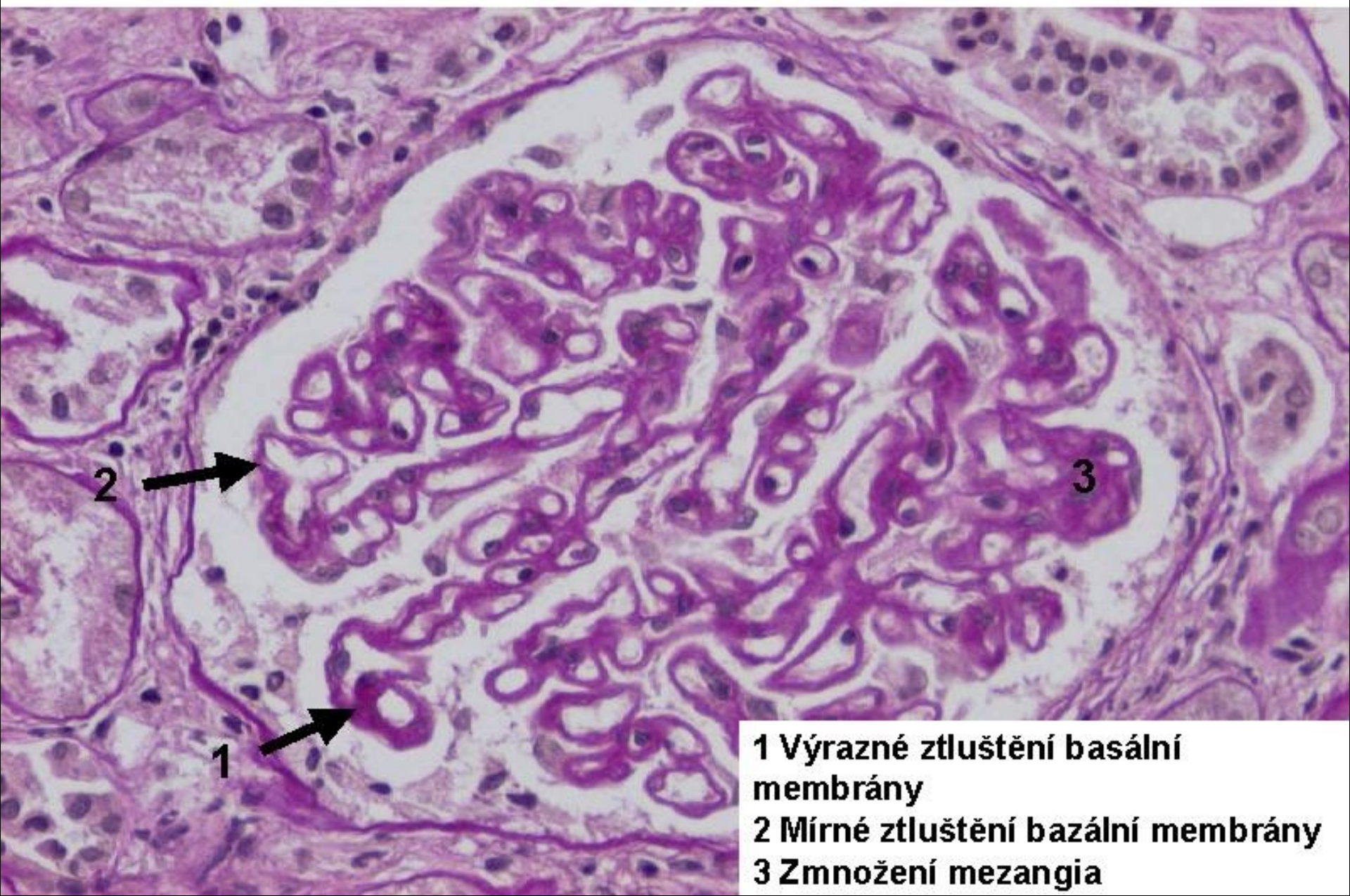
- 1 Subepiteliální depozita
- 2 Tmavé výběžky-obklopení („zarakvení“) depozit

D

3 Membranózní glomerulonefritis (v přehledu dominuje ztlustění bazálních membrán)

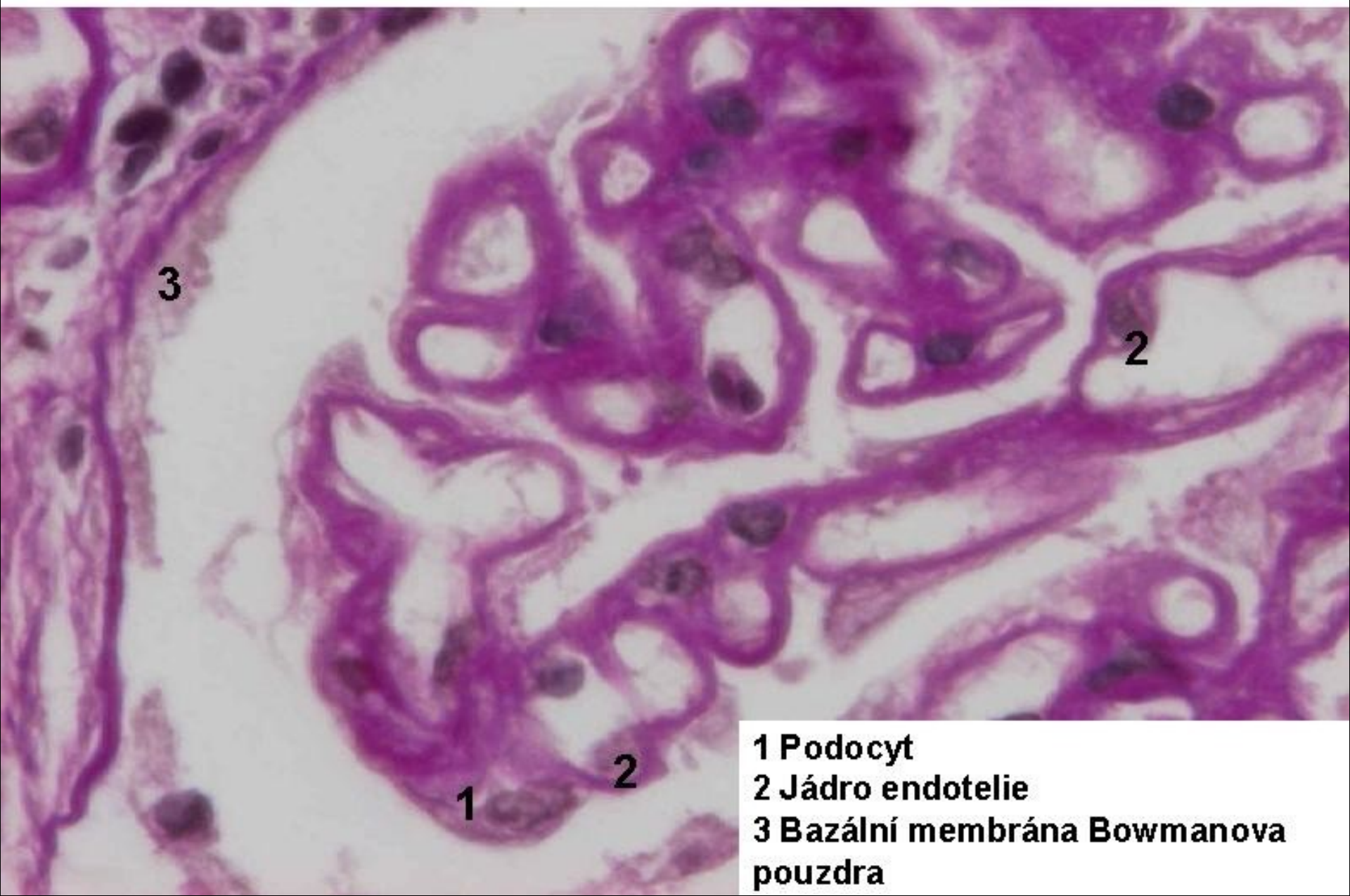


3.1 Membranózní glomerulonefritida

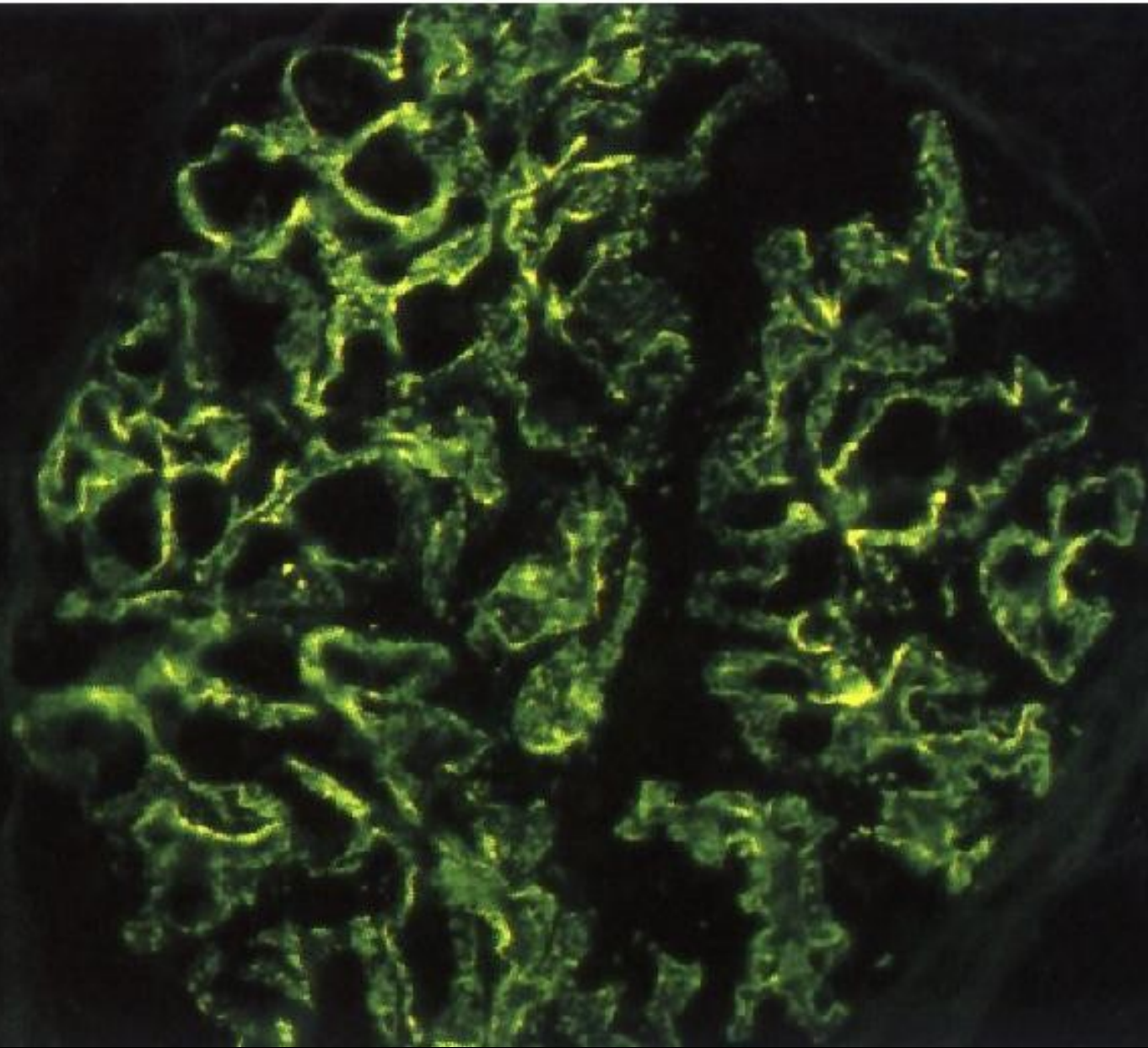


- 1 Výrazné ztlustění basální membrány
- 2 Mírné ztlustění bazální membrány
- 3 Zmnožení mezangia

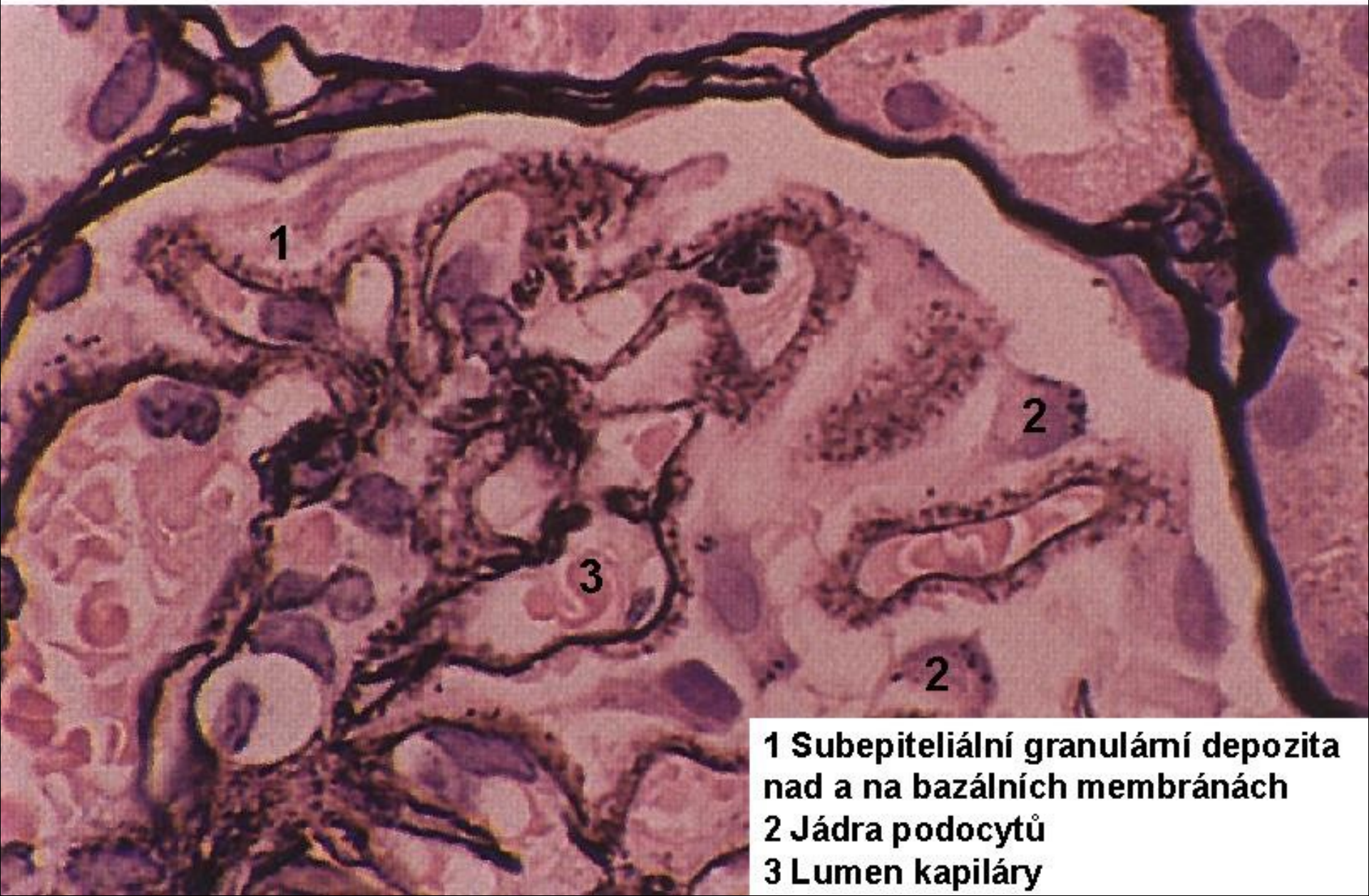
3.2 Membranózní glomerulonefritis, PAS 400x



3.3 Membranózní glomerulonefritis, imunofluorescenční průkaz precipitace imunoglobulinů na bazálních membránách

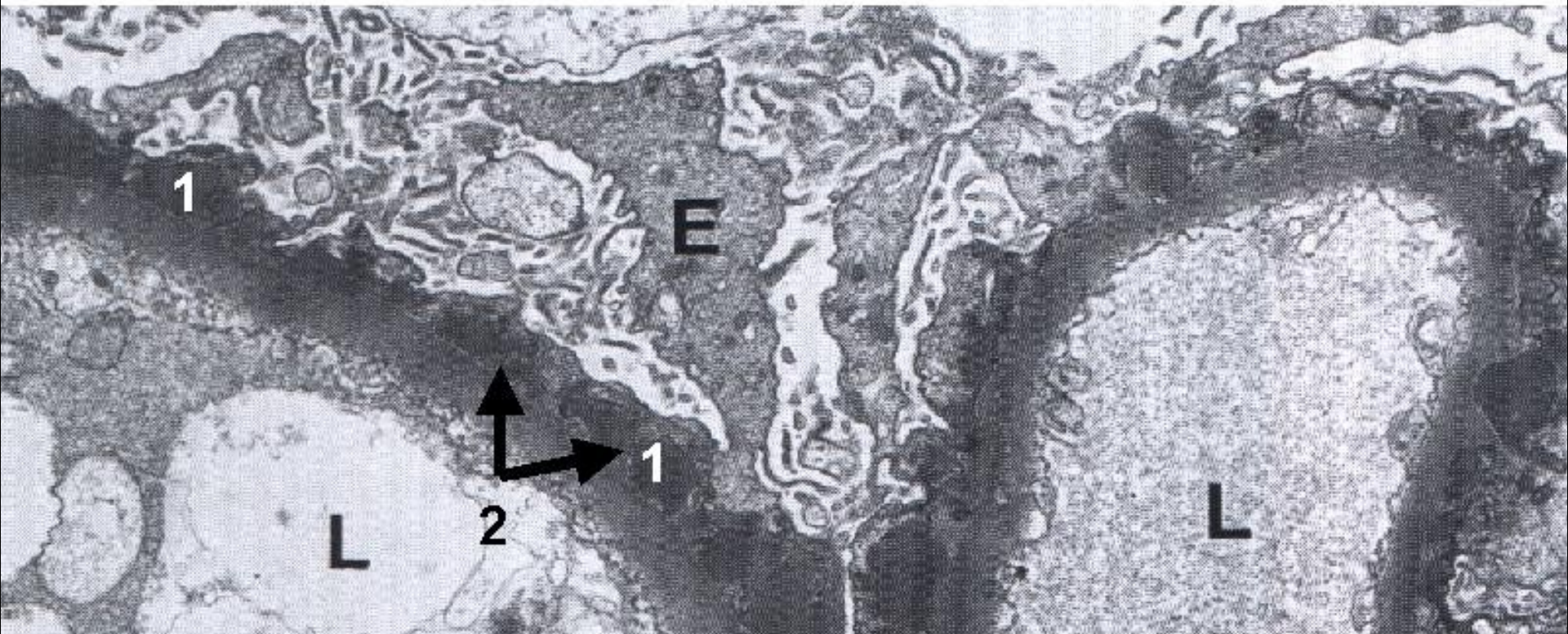


3.4 Membranózní glomerulonefritis, impregnace



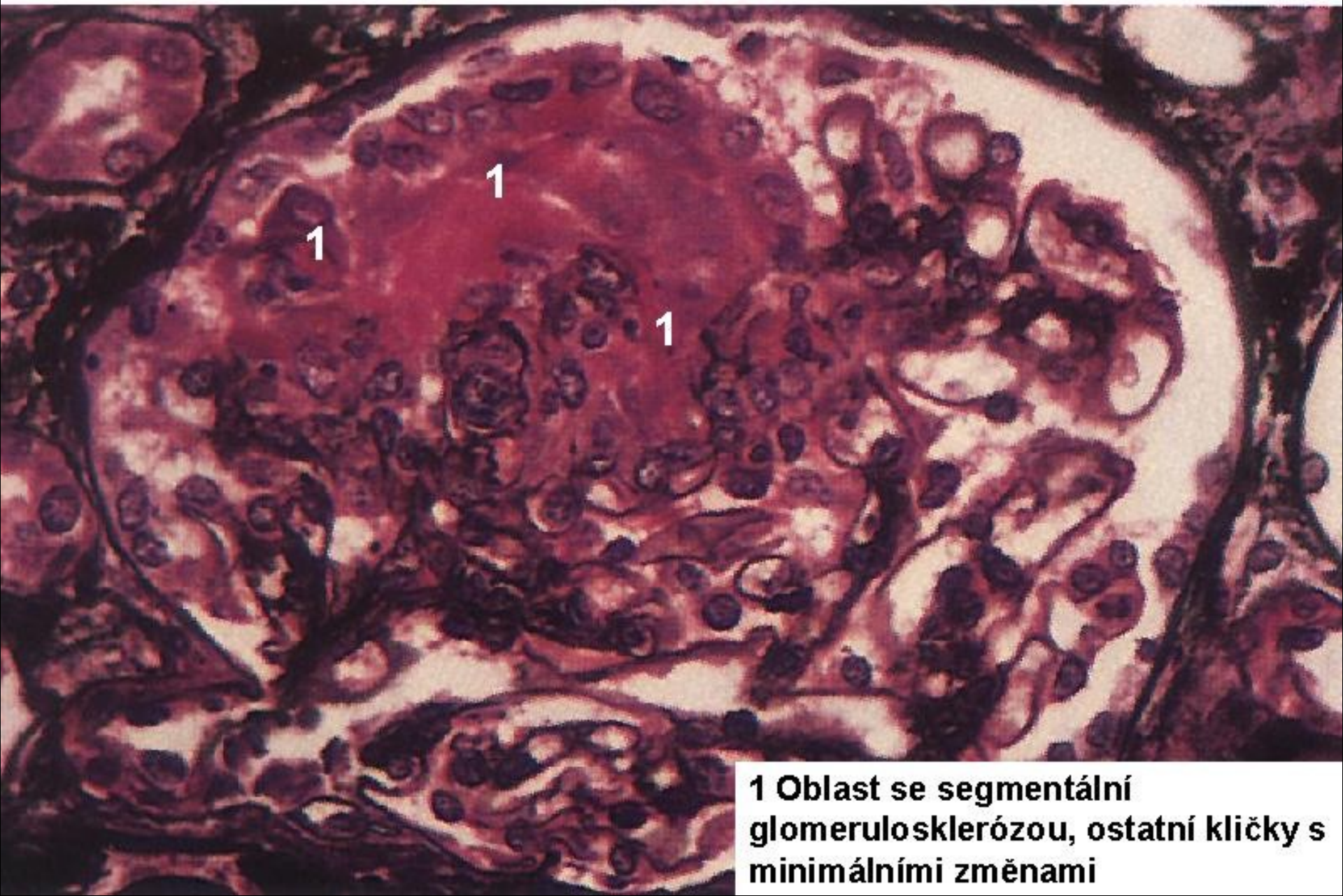
- 1 Subepiteliální granulární depozita nad a na bazálních membránách
- 2 Jádra podocytů
- 3 Lumen kapiláry

3.5 Membranózní glomerulonefritis, elektronogram, ztluštění bazálních membrán granulárními depozity



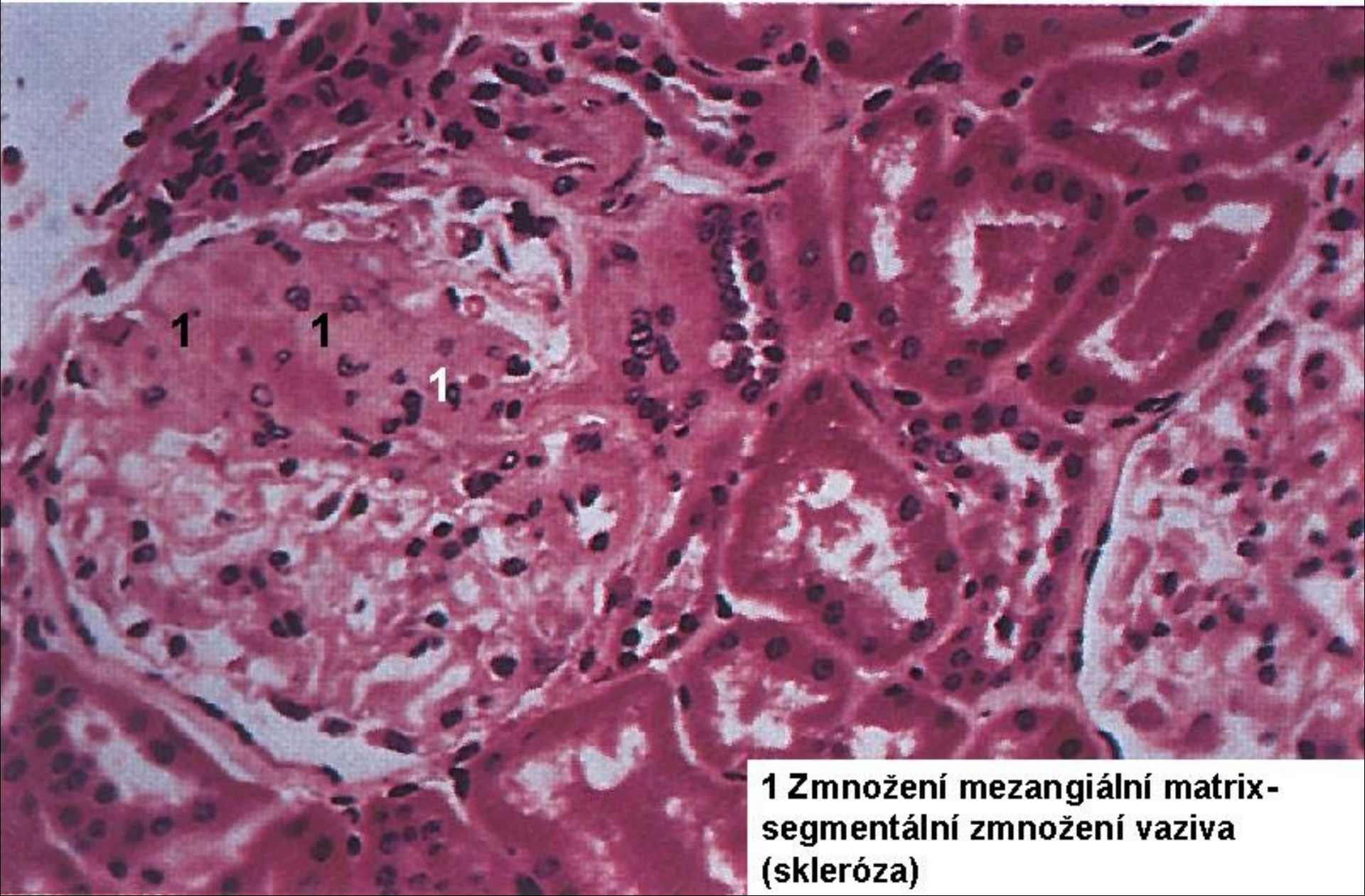
- 1 Granulární depozita
- 2 „Trnové“ výběžky bazální membrány-“zarakvení“ depozit do struktury bazální membrány=ztluštění v optickém mikroskopu
- L Lumen kapiláry
- E Epiteliální buňka (podocyt)

5.1 Fokální segmentální glomerulosklerosa, impregnace bazálních membrán stříbrem



1 Oblast se segmentální glomerulosklerózou, ostatní klíčky s minimálními změnami

5.2 Fokální segmentální glomerulosklerosa



1 Zmnožení mezangiální matrix-
segmentální zmnožení vaziva
(skleróza)

GN s nefritickým syndromem

nefritický syndrom:

- hematurie
- oligurie
- azotemie
- hypertenze

Hlavní jednotky (viz následná dokumentace praktika):

GN akutní proliferativní (postinfekční),

GN rapidně progresivní (extrakapilární)

GN chronická

Glomerulonefritidy s nefrit sy

Akutní postinfekční (β str): imunokomplexy, **nefritický sy.** Silně buněčné glomeruly, výhřez do tubulů, v EM „humps“ – subepit. densní depozita Im-komplexů na GBM a splývání podocytů → granulární fluorescence.

Rychle progred - RPGLN (subakutní extrakapilární gln) s ABxGBM, **nefrit sy** → akutní **selhání ledvin** Srpky. Lineární fluor na GBM. U kuřáků možná vazba i na BM plic kapilár → **krvác do alveolů i interstitia**, →, siderofágy, karnifikace - **Goodpastureův sy.**

GLN podobná RPGLN- patogenet ANCA: v ledv srpky, **v plicích granulomat zánět -- Wegenerova granulomatóza**

Glomerulonefritidy s nefrit. sy

Membranoprolif/mesangiokapilární (MCGN) nefrot seu nefrit. Depozita subendotheliálně, proliferace mesangiálních buněk, zmnožená mesang hmota,

Membranoprolif GN 2.typu (dense deposits disease---má depozita intramembranózní

Mesangioproliferativní s proliferací mesangia, (a) s převahou IgA (b) seu s IgG či IgM. **Nefrit sy** Depozita subendothel, pod nimi zmnožená mesang hmota, proliferace mesang bb,

AKUTNÍ PROLIFERATIVNÍ GLOMERULONEFRITIS (poststreptokoková)

Patogeneze nejednotná:

- A) imunokomplexová GN, vychytání komplexů IgG a IgM + komplement na bazálních membránách glomerulů. Antigen exogenní (streptokok A - nejčastější forma, po infekci beta hemolytickým streptokokem; vzácněji stafylokok, příušnice, spalničky, plan. neštovice, virová hepatitis,
- B) implantace protilátky při podobné struktuře bazální membrány glomerulu a antigenu streptokoka?
- C) antigen endogenní (lupus erythematoses).

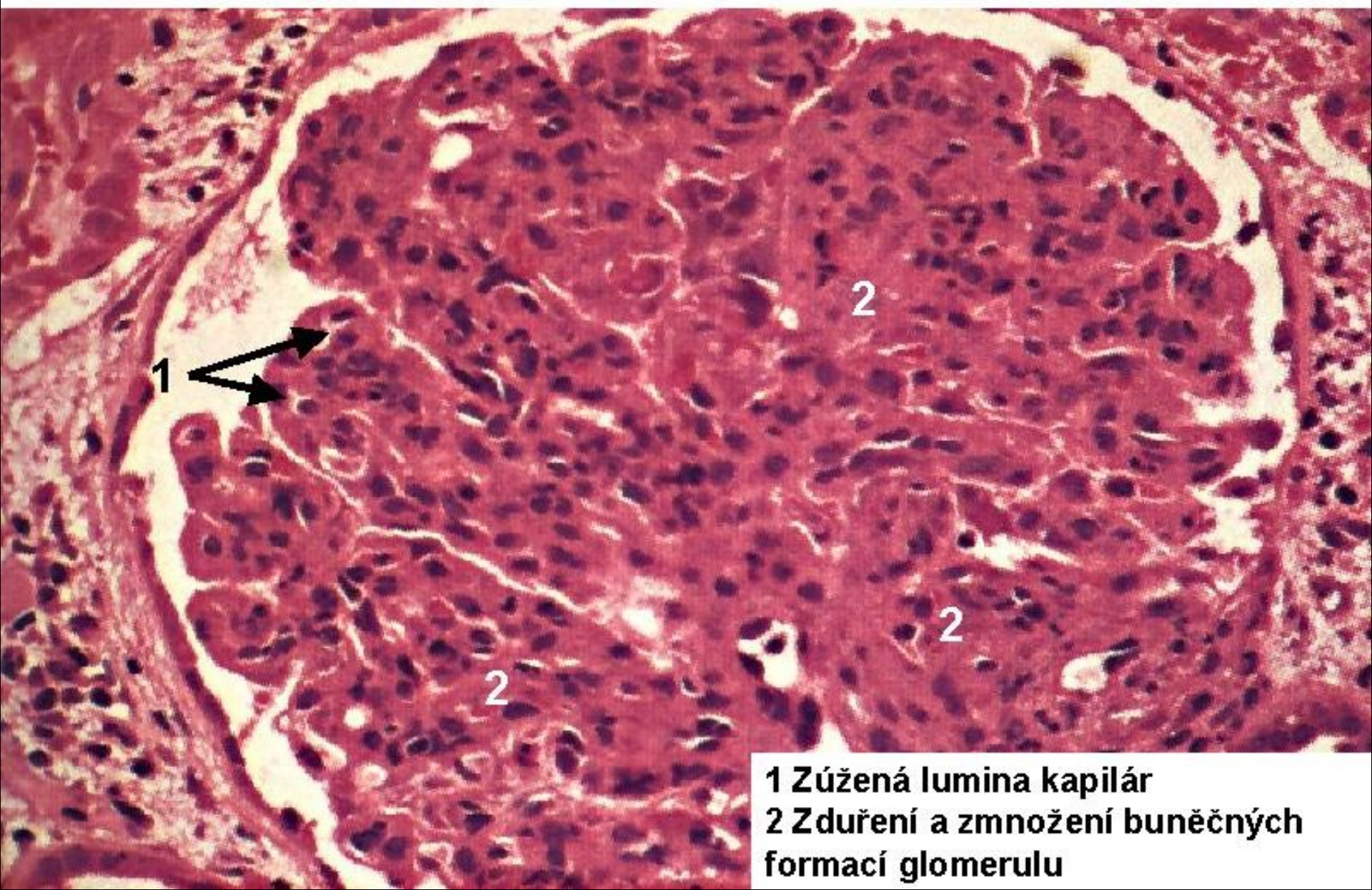
Patomorfologie:

Zvětšená ledvina s tečkovitými hemoragiemi.

Zvětšené glomeruly proliferací endotelu, mesangia, podocytů a epitelu pouzdra, dále neutrofily a histiocyty. Depozita subendoteliální ("humps"), intramembranosní i subepiteliální.

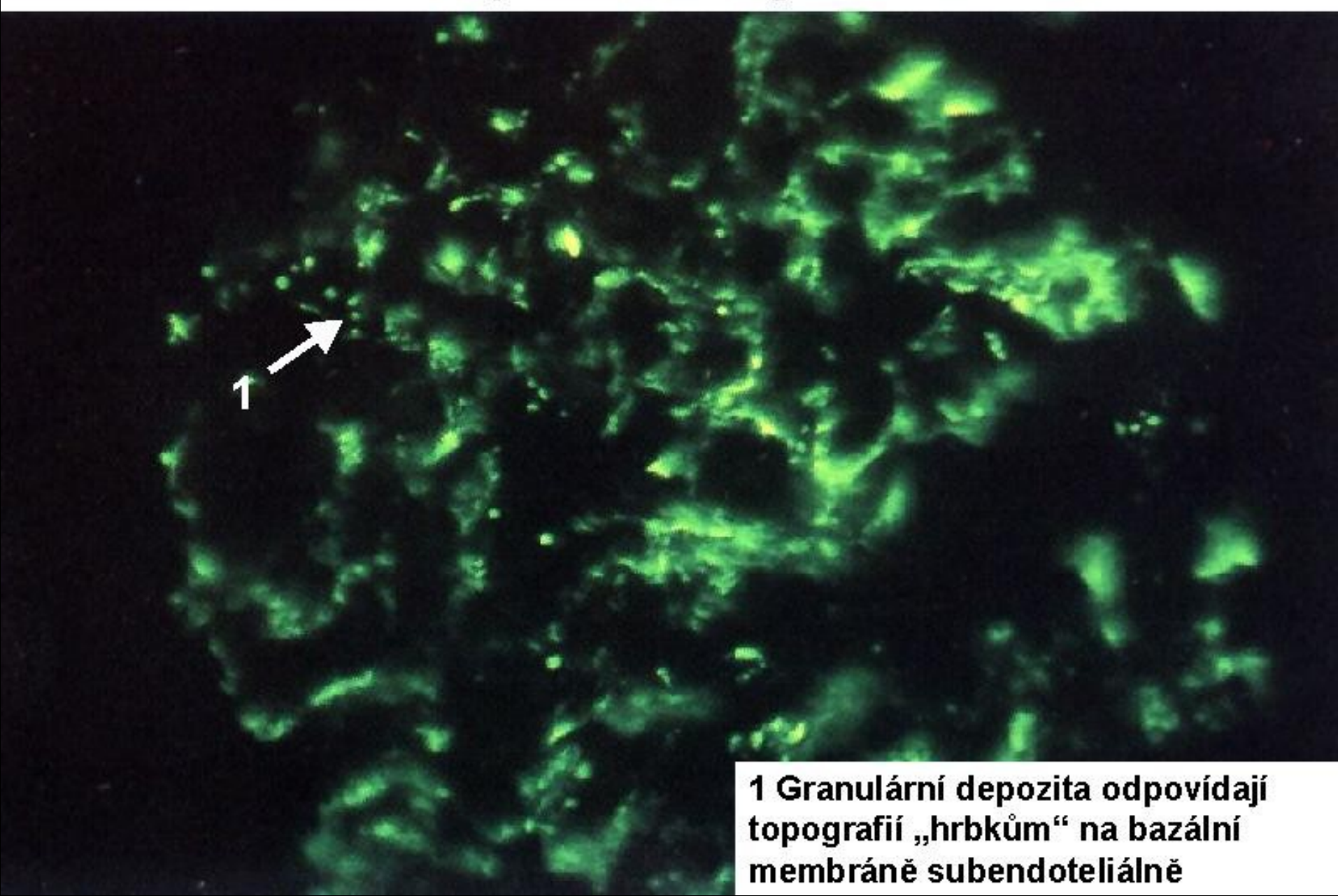
Průběh: většinou příznivý, děti 1%, dospělí 15% přechod do chronické GM.

8.1 Glomerulonefritida akutní proliferativní (postinfekční),



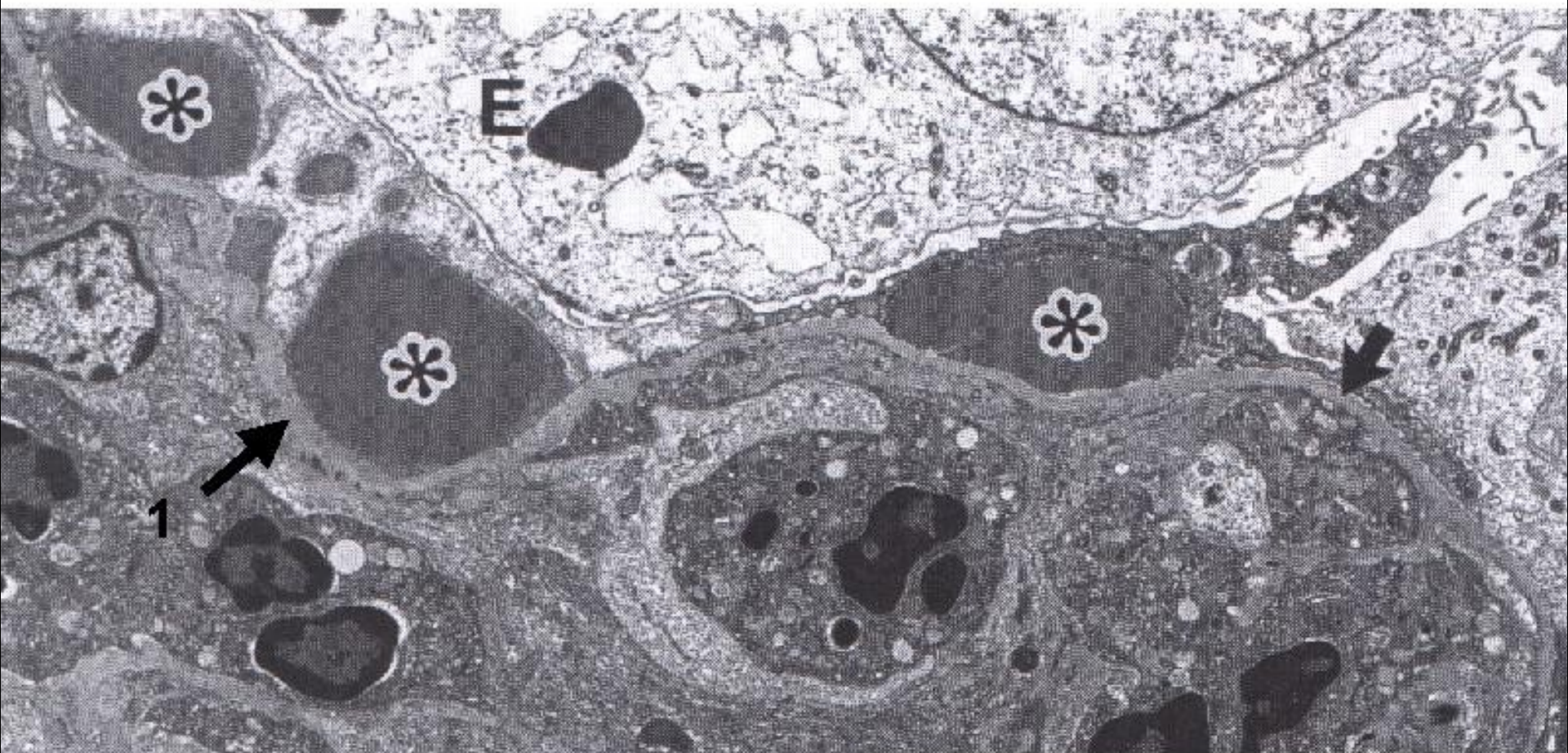
- 1 Zúžená lumina kapilár
- 2 Zduření a zmnožení buněčných formací glomerulu

8.2 Glomerulonefritida akutní proliferativní (postinfekční), imunoflourescence-depozita imunoglobulinů subendoteliálně



1 Granulární depozita odpovídají topografií „hrbkům“ na bazální membráně subendoteliálně

8.3 Glomerulonefritida akutní proliferativní (postinfekční), elektronogram



E Zduřená endotelie
1 Bazální membrána
Hvězdičky = denzní subendoteliální
depozita imunoglobulinů na bazální
membráně

RAPIDNĚ PROGRESIVNÍ (EXTRAKAPILÁRNÍ) GLOMERULONEFRITIS

Patomorfologie:

V Bowmanově pouzdře vznikají "srpky" (proliferace parietálního epitelu, fibrin, histiocyty) komprimující glomeruly, také proliferace endotelií a mesangia, fokální nekrózy, ledvina zvětšená, světlá, fokálně prokrváčená.

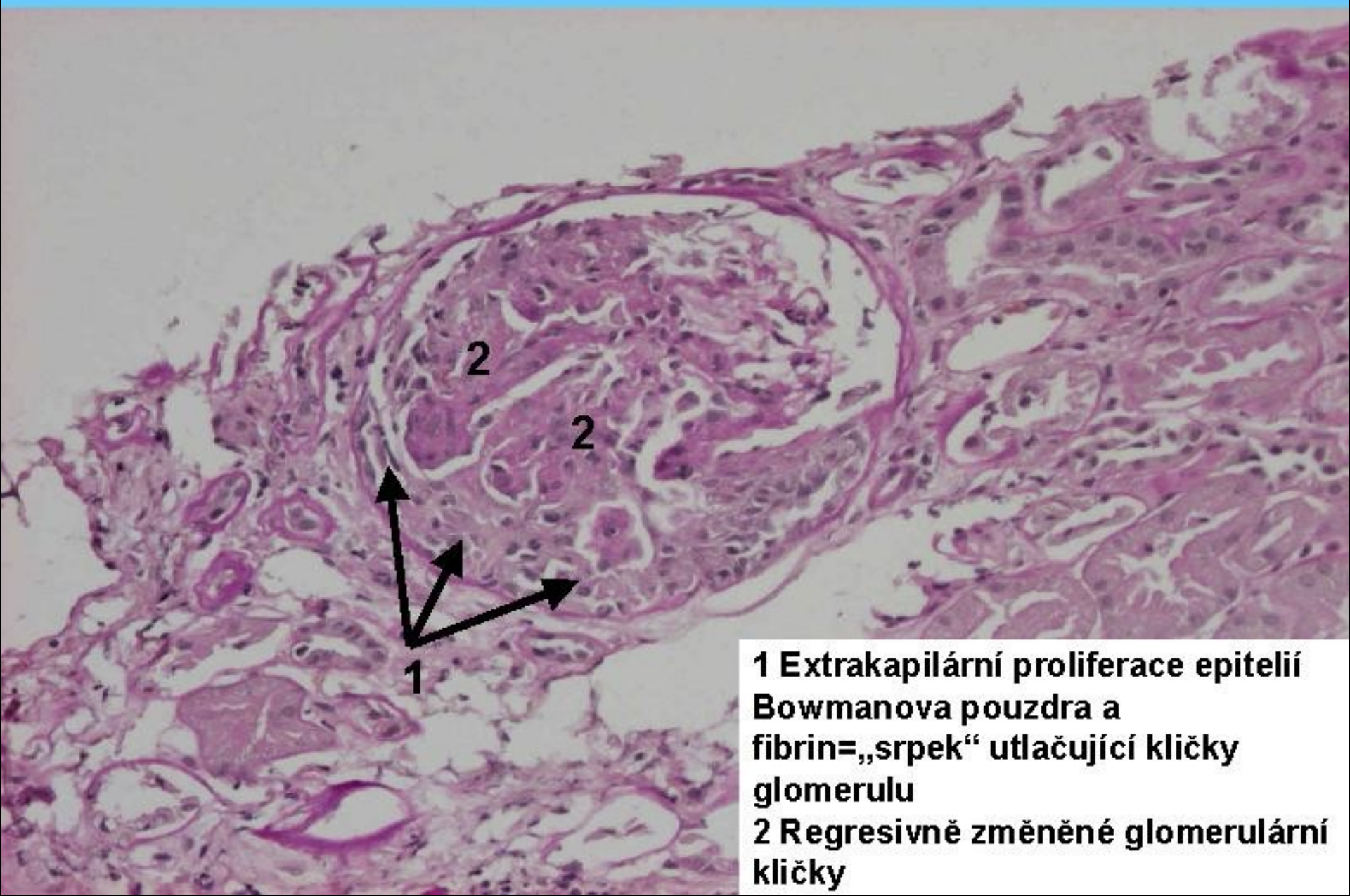
Patogeneze:

nejednotná

- a) RPG spojená se systémovými chorobami (SLE, rheumatismus, Goodpasture(ův) syndrom, arteriitidy),
- b) RPG postinfekční (poststreptokoková)
- c) RPG idiopatická (50%).

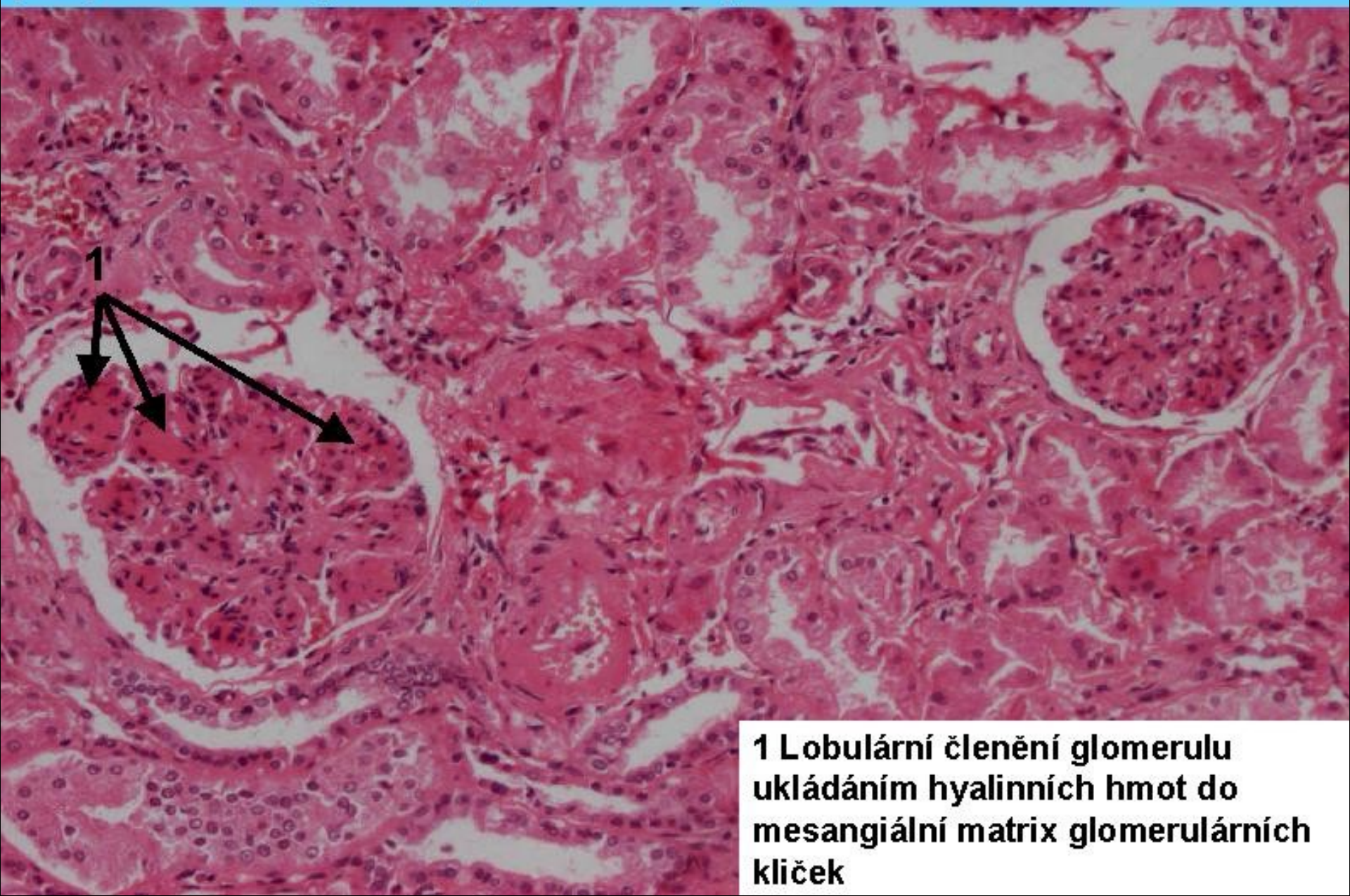
Průběh: úmrtí v několika měsících.

9 Glomerulonefritis rapidně progresivní (extrakapilární)



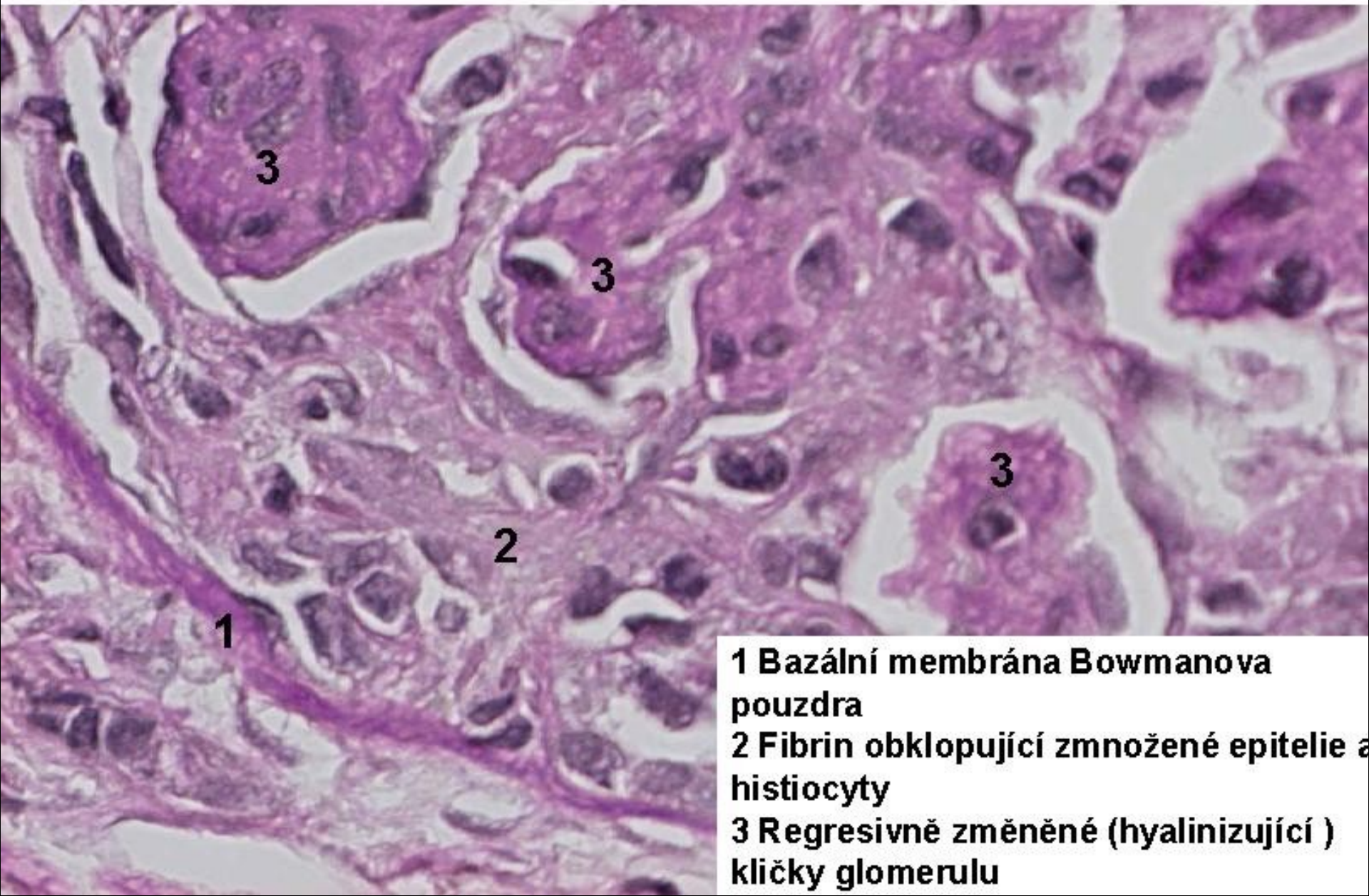
- 1** Extrakapilární proliferace epitelů Bowmanova pouzdra a fibrin=„srpek“ utlačující klíčky glomerulu
- 2** Regresivně změněné glomerulární klíčky

6 Diabetická glomeruloskleróza (Kimmelstiel-Wilson), preparát z pitvy-autolytické změny



**1 Lobulární členění glomerulu
ukládáním hyalinních hmot do
mesangiální matrix glomerulárních
kliček**

9.2 Glomerulonefritis rapidně progresivní (extrakapilární), zvětšení 400x, glomerulus-detail srpku



1

2

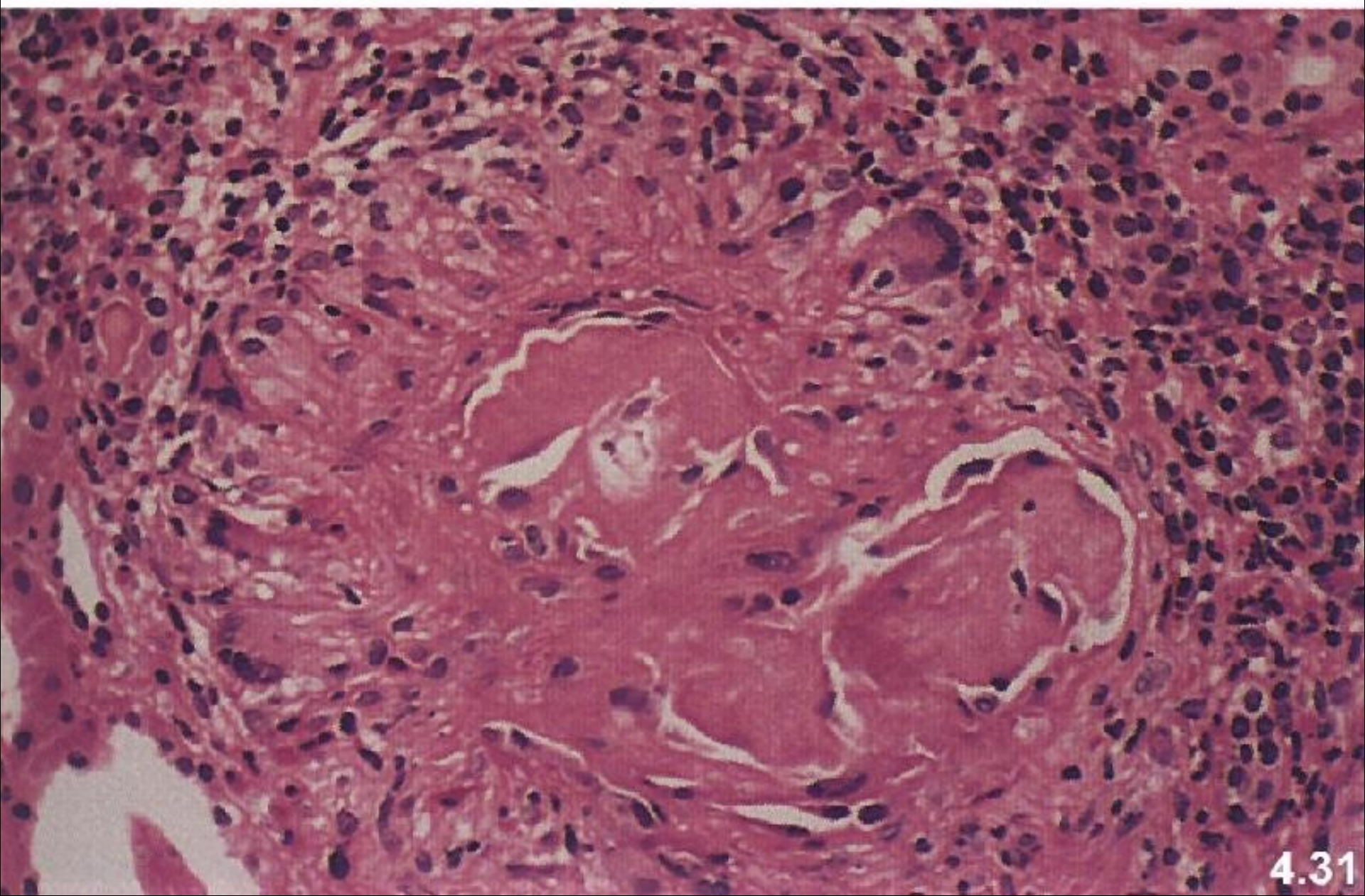
3

3

3

- 1 Bazální membrána Bowmanova pouzdra
- 2 Fibrin obklopující zmnožené epitelie a histiocyty
- 3 Regresivně změněné (hyalinizující) kličky glomerulu

9.3 Glomerulonefritis rapidně progresivní (extrakapilární), pokročilý stav - glomerulus přeměněn v hyalinní jizvu, v okolí sekundární atrofie tubulů



MEMBRÁNO(MEMBRANOSNĚ)-PROLIFERATIVNÍ GLOMERULONEFRITIS

Patomorfologie:

Zvětšené glomeruly, proliferace mesangiálních buněk a infiltrace leukocyty. Typické lobulární uspořádání. Ztluštělé GBM mají dvojitou konturu = rozštěpení GBM vstupem výběžků mesang. buněk do GBM.

typ I: subendoteliální souvislá depozita (IgG + komplement), antigen je neznámé.

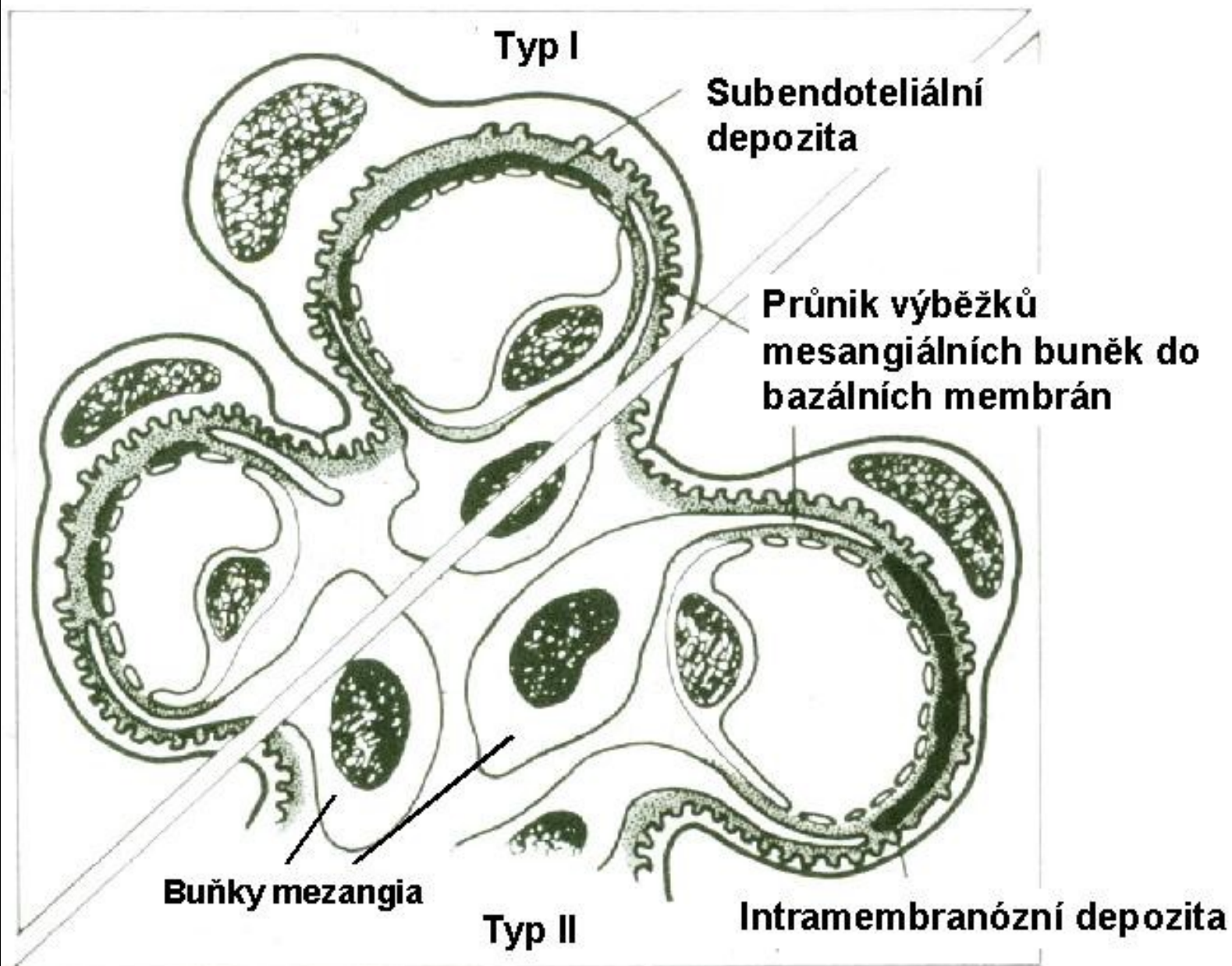
typ II: tmavá depozita uvnitř BM a v mesangiu (dense deposit disease)

Imunohistol. jde o komplement.

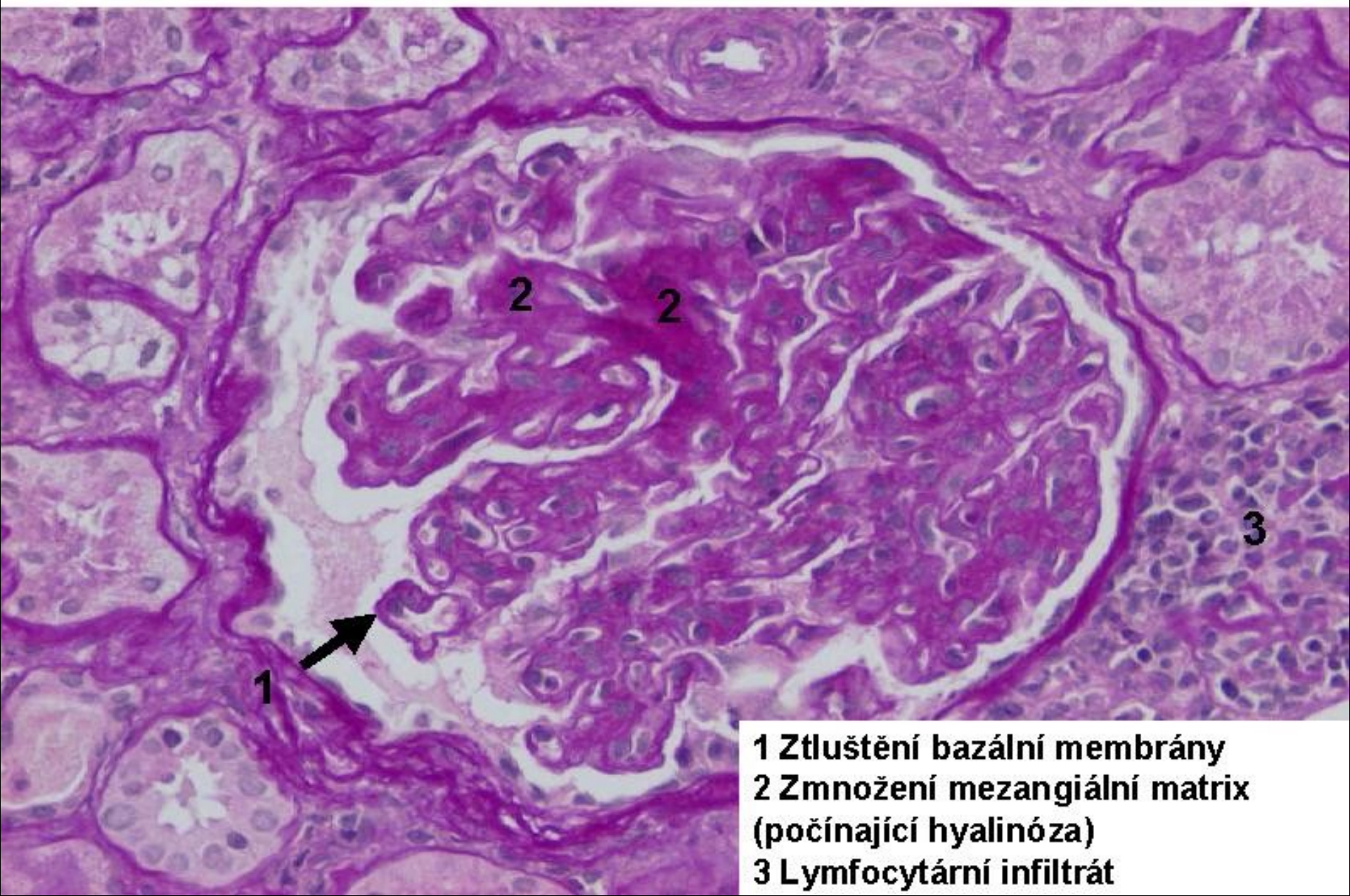
Dělení: primární a sekundární (analogicky jako u membranosní GN)

Průběh: je progresivní, pomalé, vede k selhání levin.

4.6 Membranózně proliferativní glomerulonefritida

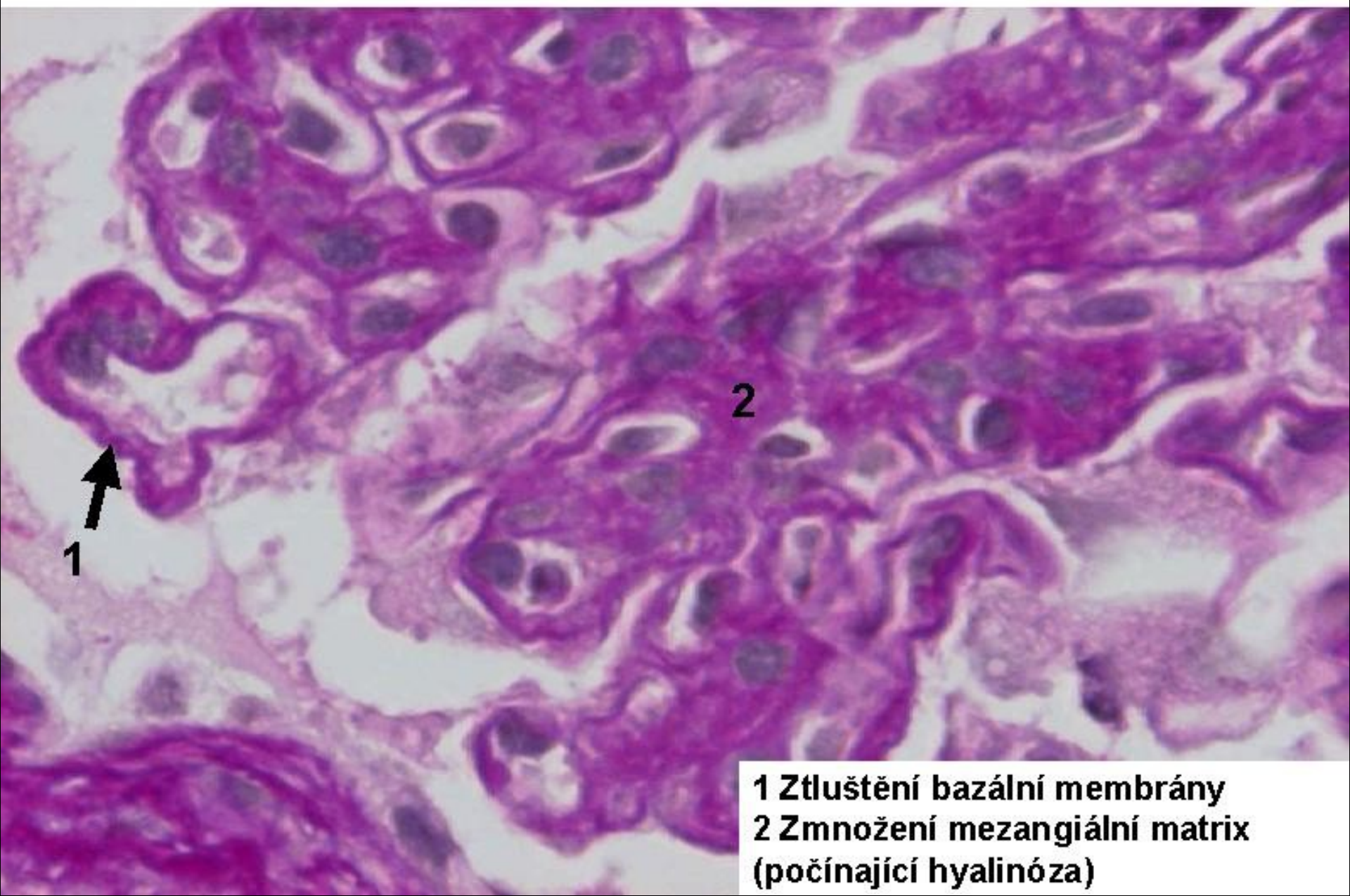


4.1 Membranózně proliferativní glomerulonefritida, ztlustění bazálních membrán a výrazné zmnožení mesangia (proliferace buněk glomerulu)



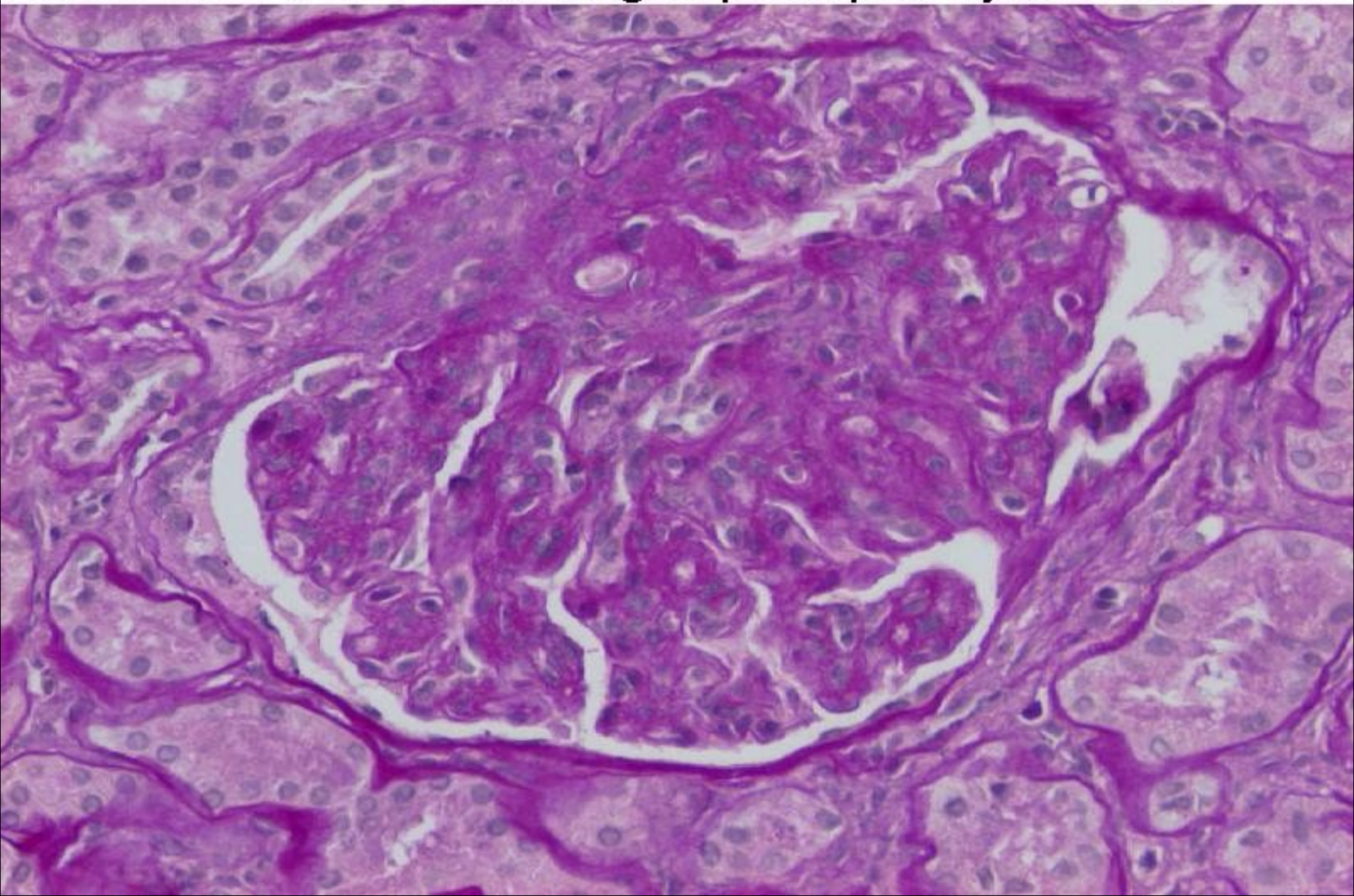
- 1 Ztlustění bazální membrány
- 2 Zmnožení mezangiální matrix (počínající hyalinóza)
- 3 Lymfocytární infiltrát

4.3 Membranózně proliferativní glomerulonefritida, detail glomerulárních klíčků s proliferací endotelií a buněk mezangia.

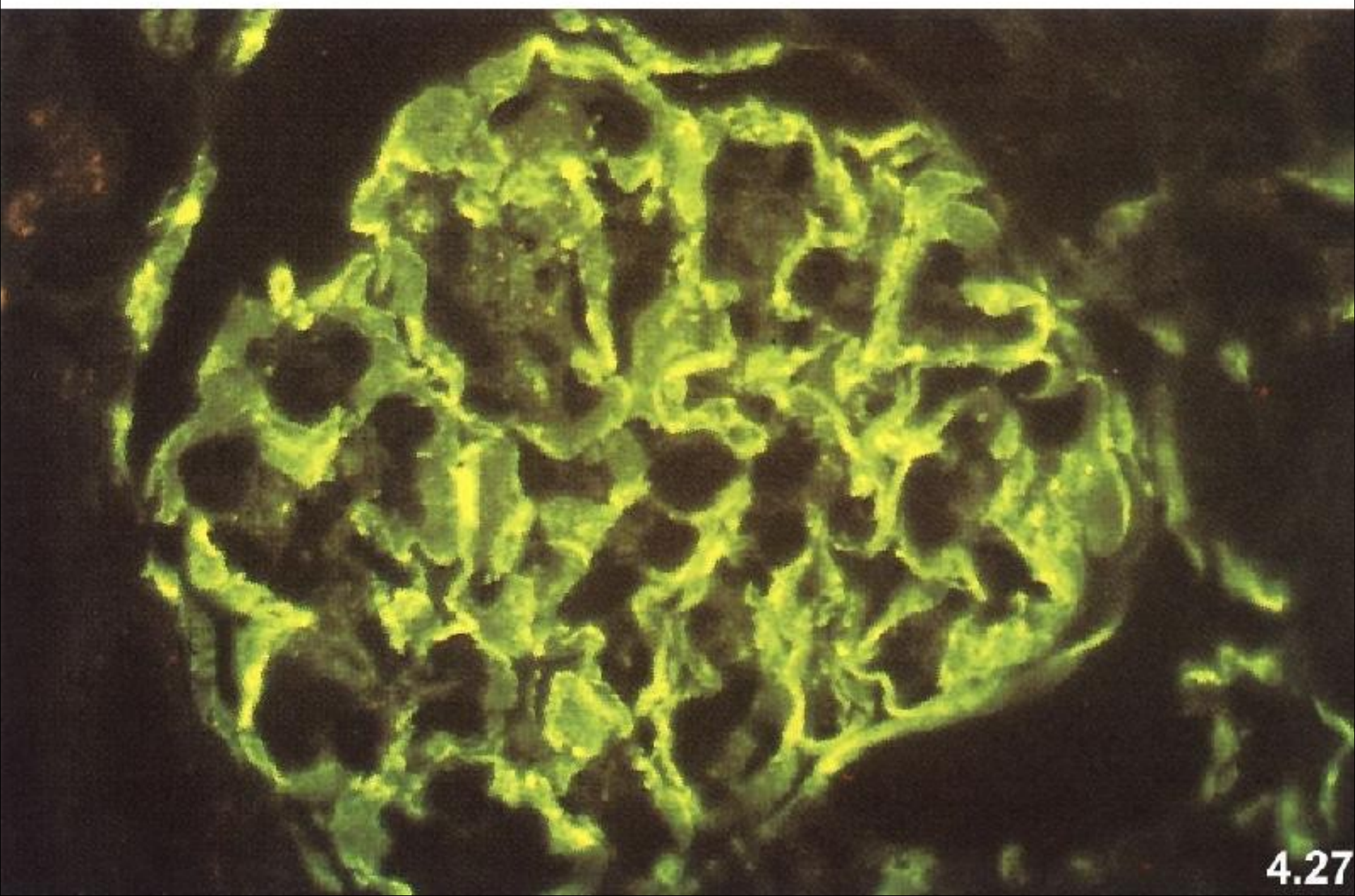


- 1 Ztlustění bazální membrány
- 2 Zmnožení mezangiální matrix (počínající hyalinóza)

4.2 Membránově proliferativní glomerulonefritida, množení vaziva v mezangiu, postupná hyalinizace



4.5 Membránově proliferativní glomerulonefritida, fluorescenční průkaz depozit imunoglobulinů v membránách a v mesangiu



Glomerulonefritidy při systémovém

Gln při SLE: norma--rozšíření mesangia--
fok/segm--membránová-- difusní aktivní
(depozita na periférii kapilár jako drátěné
kličky)--sklerotizující.

Klinicky od mírné proteinurie po nefrotický

Glomerulonefritidy při syst onem

Diabetická glomeruloskleróza **nefrot** - má formu difusní (prolif mesangia) nebo nodulární (kulovité zduření mesang matrix = Kimmelstiel-Wilson).

AA amyloidóza má dep v mesangiu, v stěně arteriol a v peritubul interstitiu. **Nefrot sy**

Nefropatie při mnohočetném myelomu (myelom nefróza): Procházející lehké řetězce (Bence - Jonesova bílk) mohou tv válce v tubulech → **hydronefróza**. Poškoz výstelky kanálků → **obrbun reakce**.
Lambda řetězce → **AL amyloid**

Glomerulonefritidy při syst onem

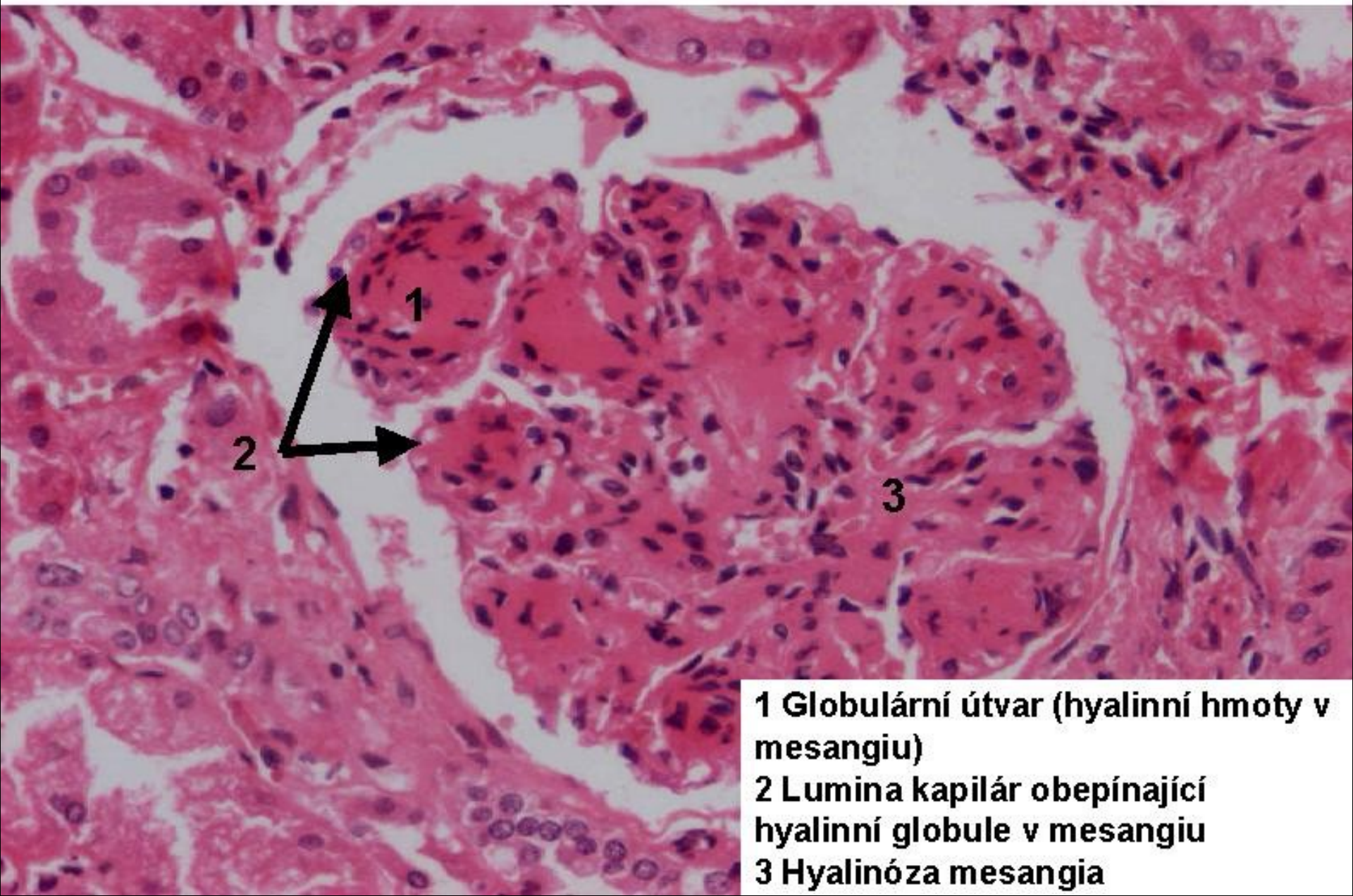
Alportův sy (heredit), lamina rara BM je rozvl,
svrašt ledviny, **nefrit sy.** Krom glomerulů i postiž
vnitřního ucha a oční čočky

IgA nefropatie, Bergerova choroba, větš difusní
proliferace mesangiální. Dg imuno- fluorescence
IgA v mesangiu

**GLN při anafylaktoidní purpuře HENOCH -
SCHONLEIN,** dep IgA v mesangiu ale postižení
mesangia je fokální a segmentální

GLN při inf endokarditidě (větš streptokok) není
emb-mykot ale imunokompl C3 a IgG

6.1 Diabetická glomeruloskleróza (Kimmelstiel-Wilson)

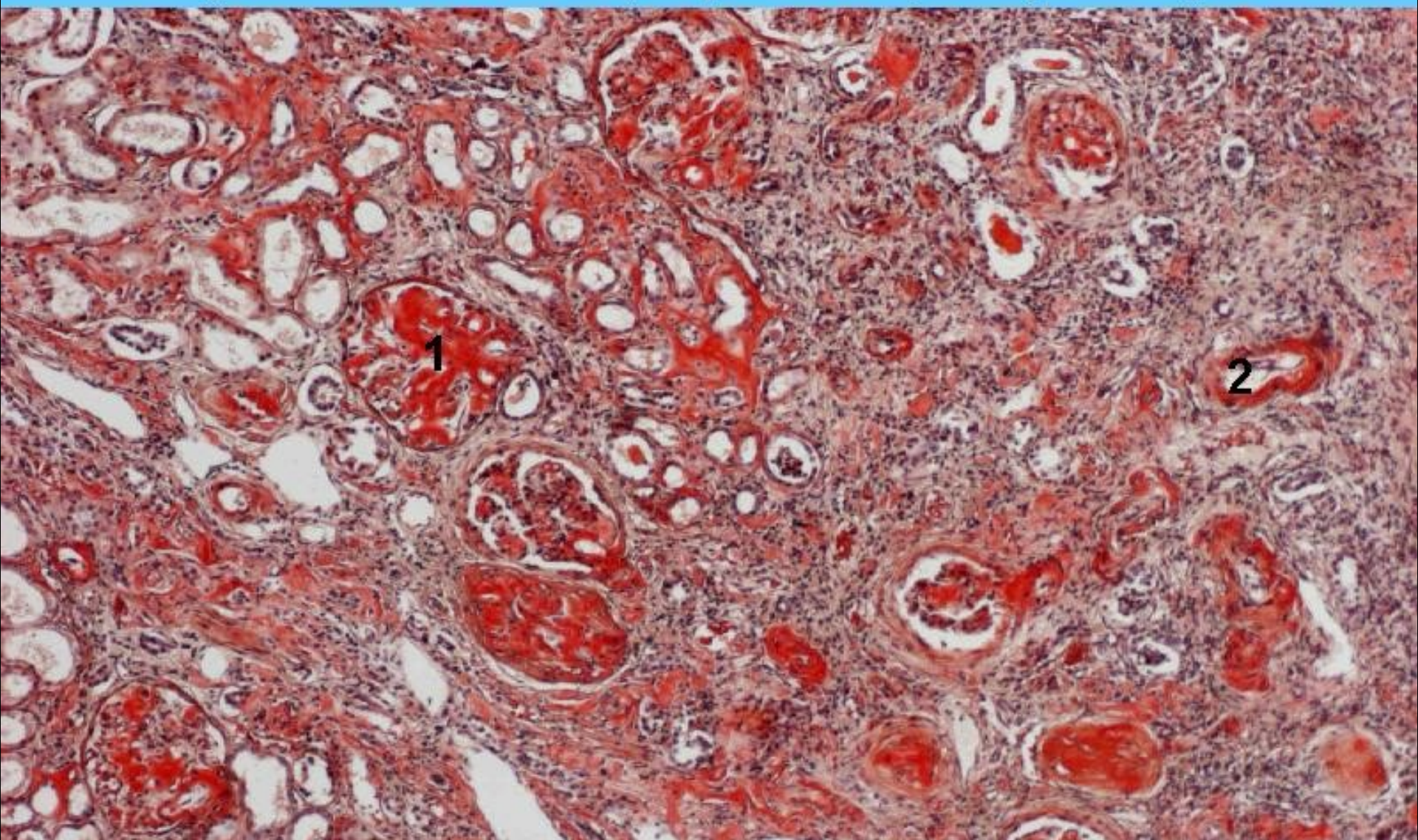


1 Globulární útvar (hyalinní hmoty v mesangiu)

2 Lumina kapilár obepínající hyalinní globule v mesangiu

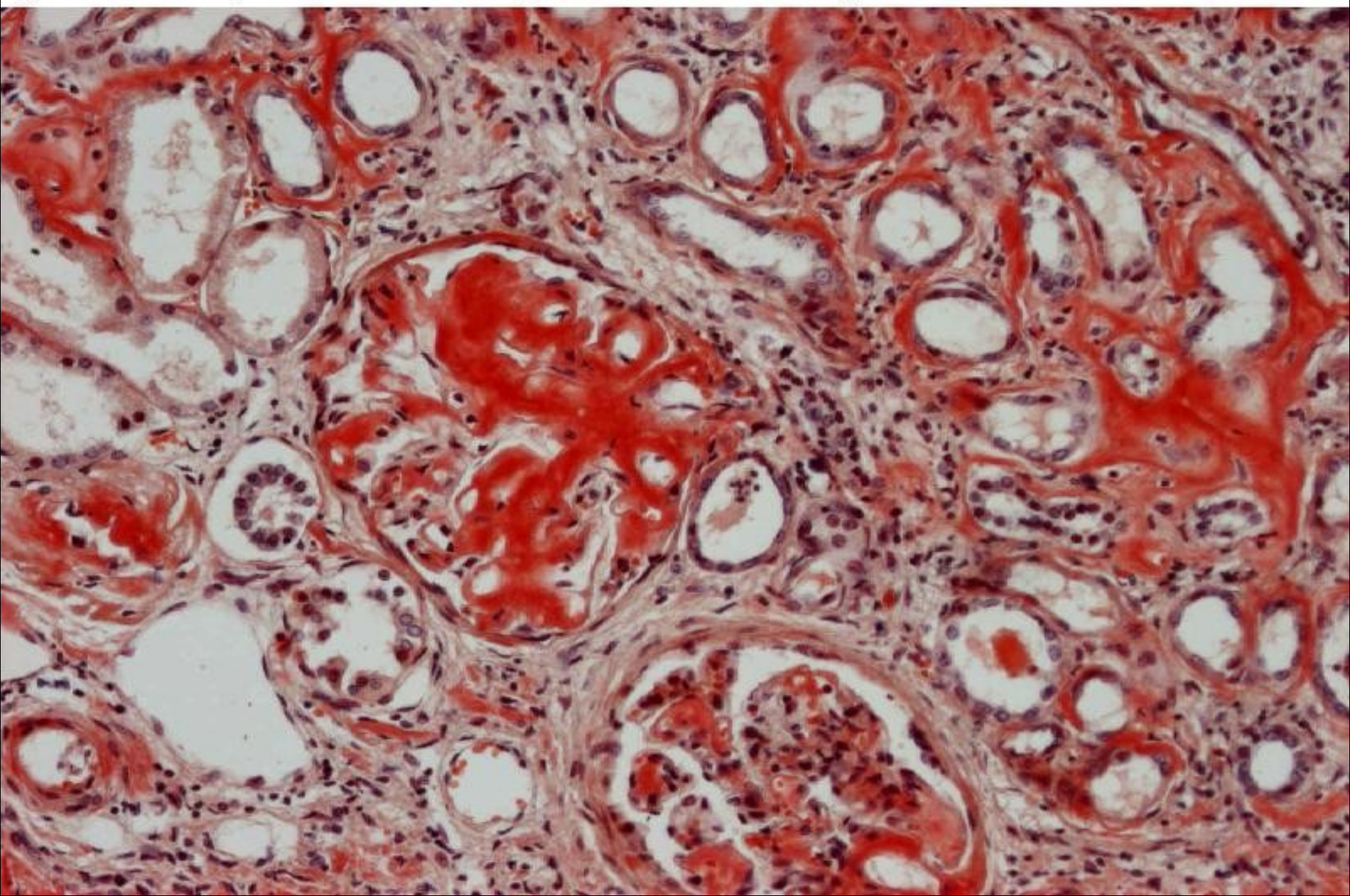
3 Hyalinóza mesangia

7 Nefropatie při amyloidóze, Kongo červeň-depozita amyloidu v mesangiu a ve stěně cév (amyloidóza při myelomu)

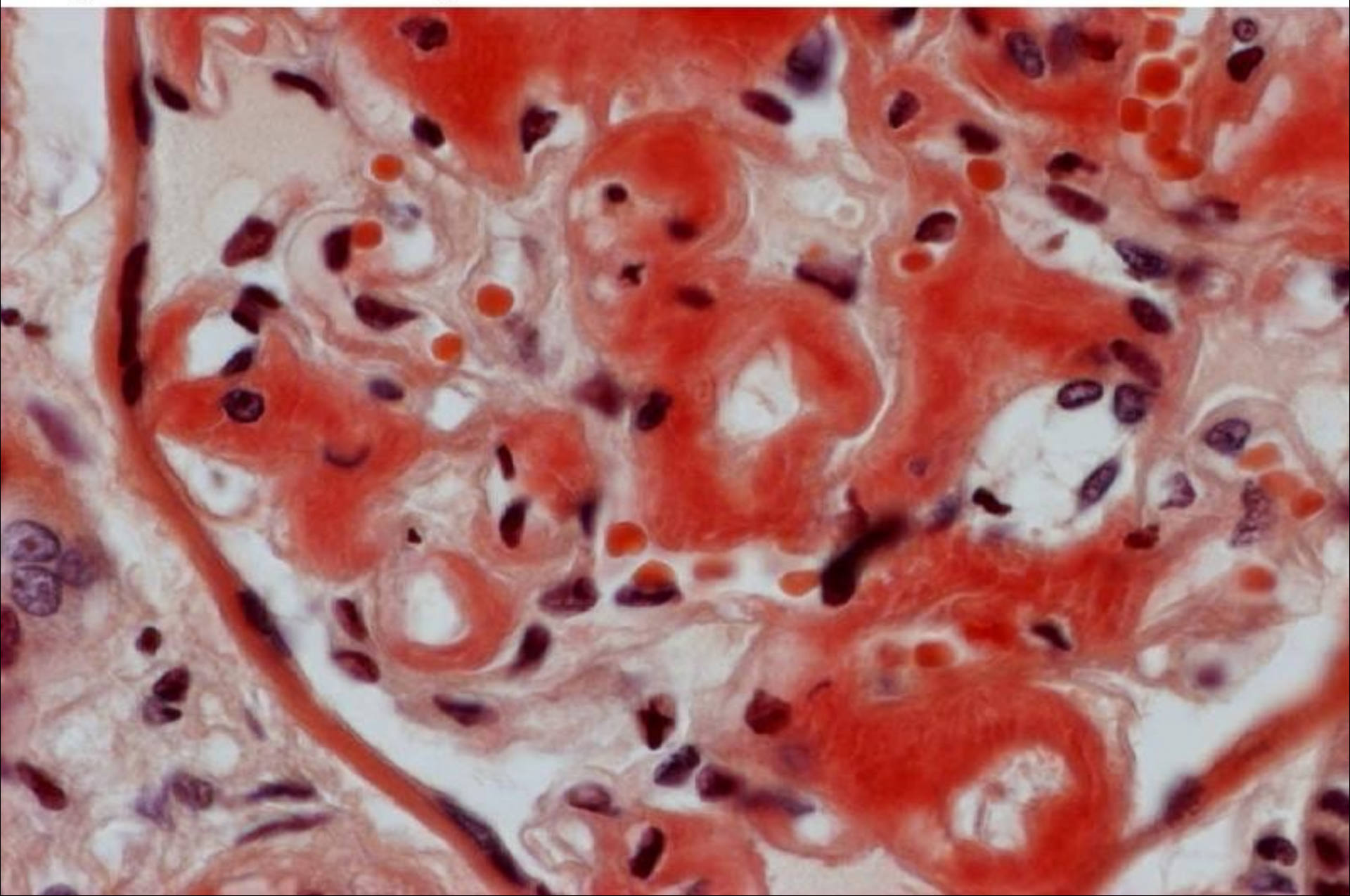


1 Amyloidóza glomerulu
2 Amyloid ve stěně větší cévy

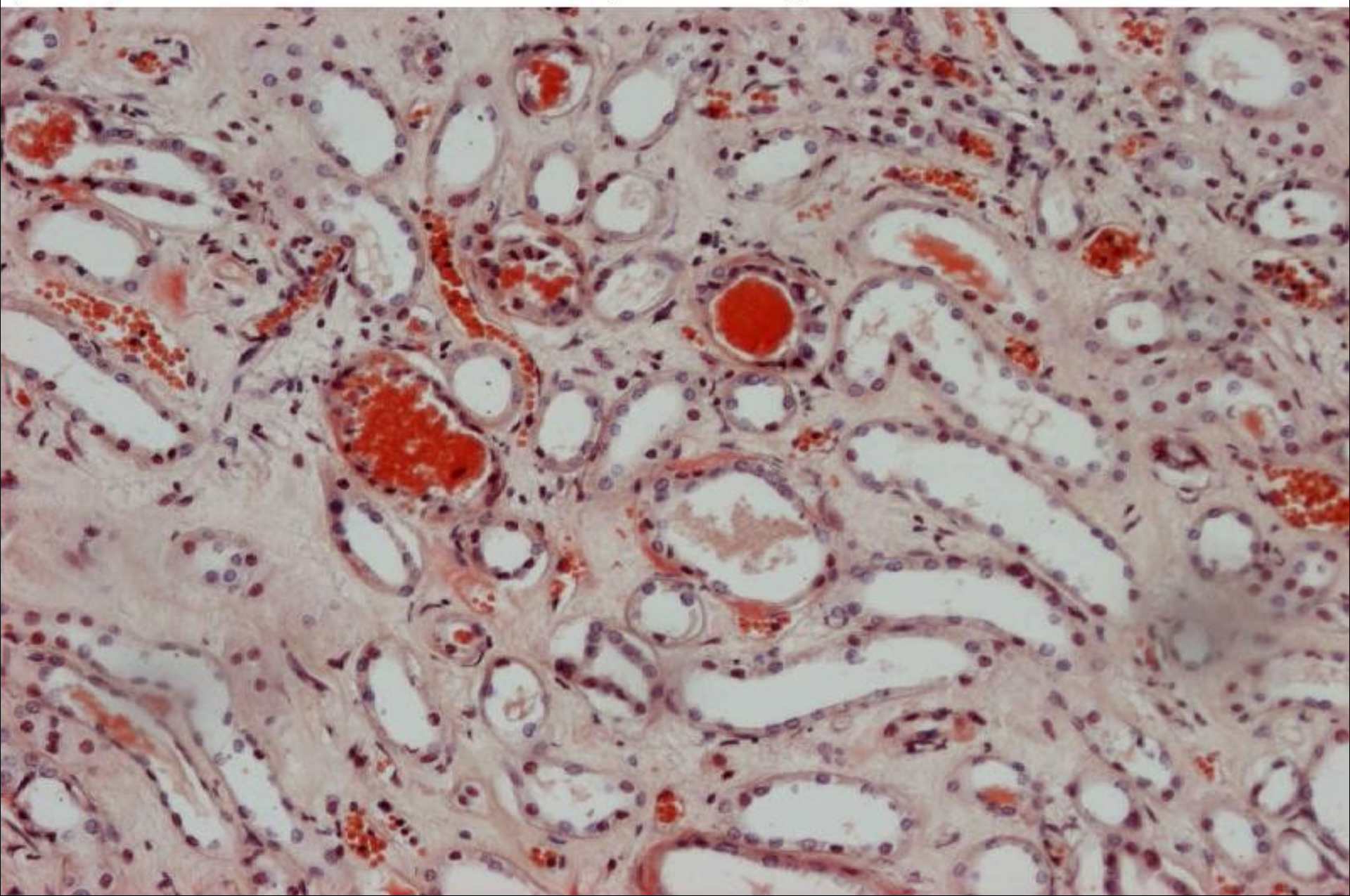
7.1 Nefropatie při amyloidóze, Kongo červeně, detail glomerulu, depozita amyloidu v mesangiu



7.2 Nefropatie při amyloidóze, Kongo červeně, zvětšení 400x-amyloid ve stěně kapilár



7.3 Nefropatie při amyloidóze, Kongo červeně, dřevě ledviny, paraprotein v lumen tubulů (červeně)



CHRONICKÁ GLOMERULONEFRITIS (sklerotizující)

b) - konečné stádium předem definovaných glomerulonefritid 80%.

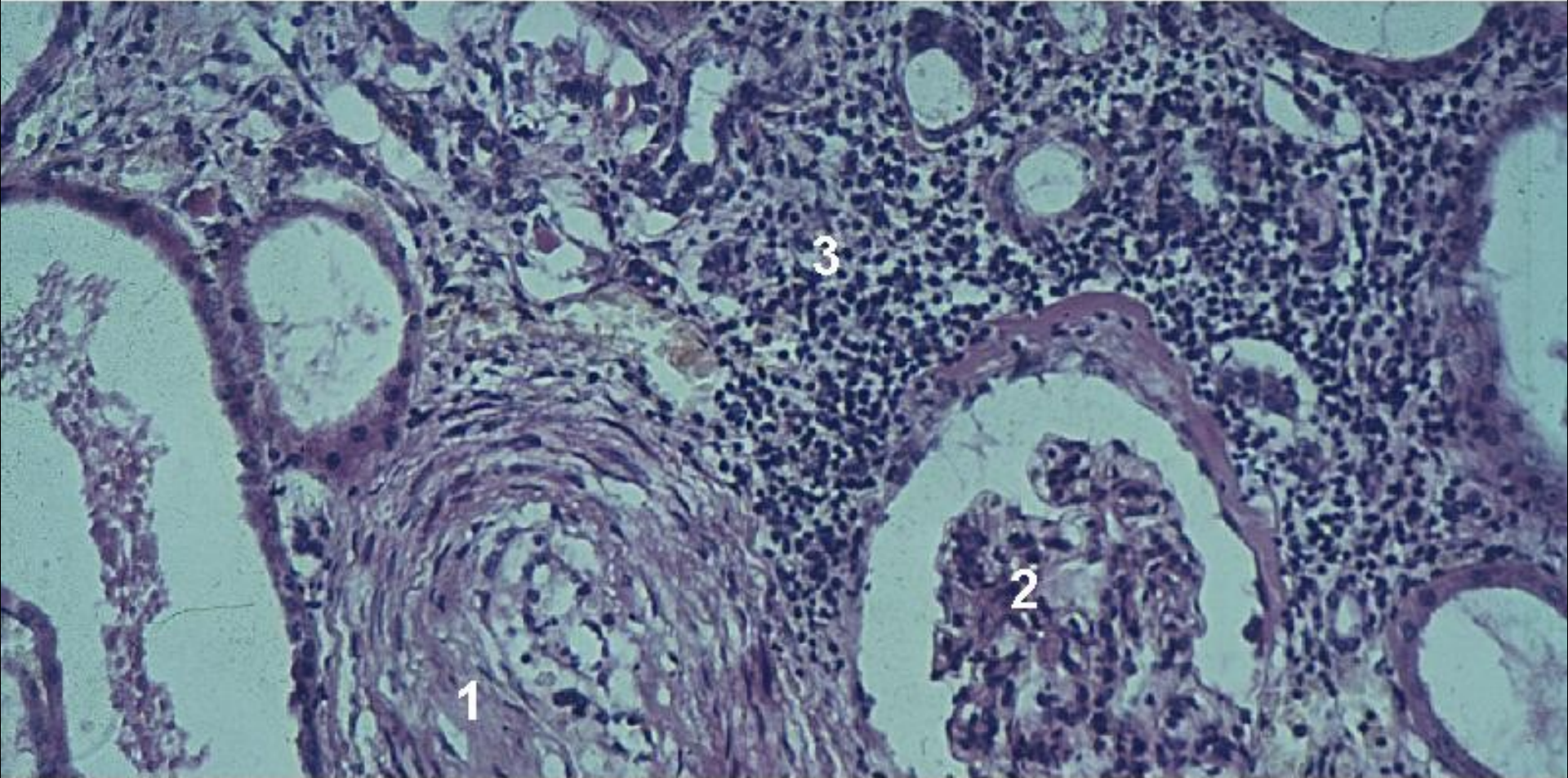
b) - idiopatické (20%).

Patomorfologie:

Hyalinóza glomerulů, fibróza intersticia, atrofie tubulů, hypertrofie perzistujících tubulů = svráštělá ledvina glomerulonefritická.

Průběh: progresivní

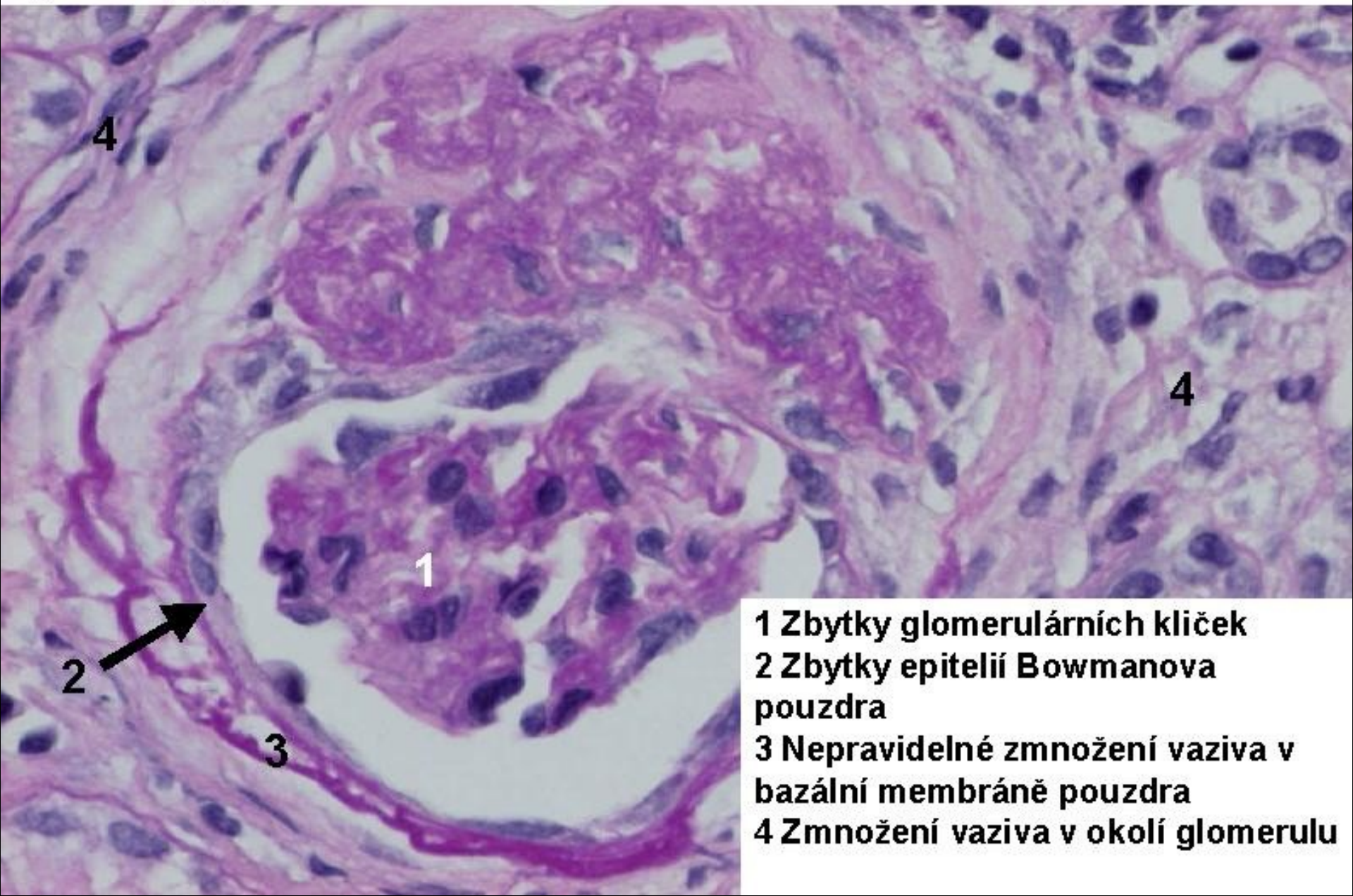
10.3 Glomerulonefritida chronická, sekundární atrofie tubulů, nepravidelný chronický zánětlivý infiltrát v intersticiu



- 1 Koncentricky zjizvený glomerulus
- 2 Nepravidelné zjizvení kapilárních kliček
- 3 Chronický zánětlivý infiltrát

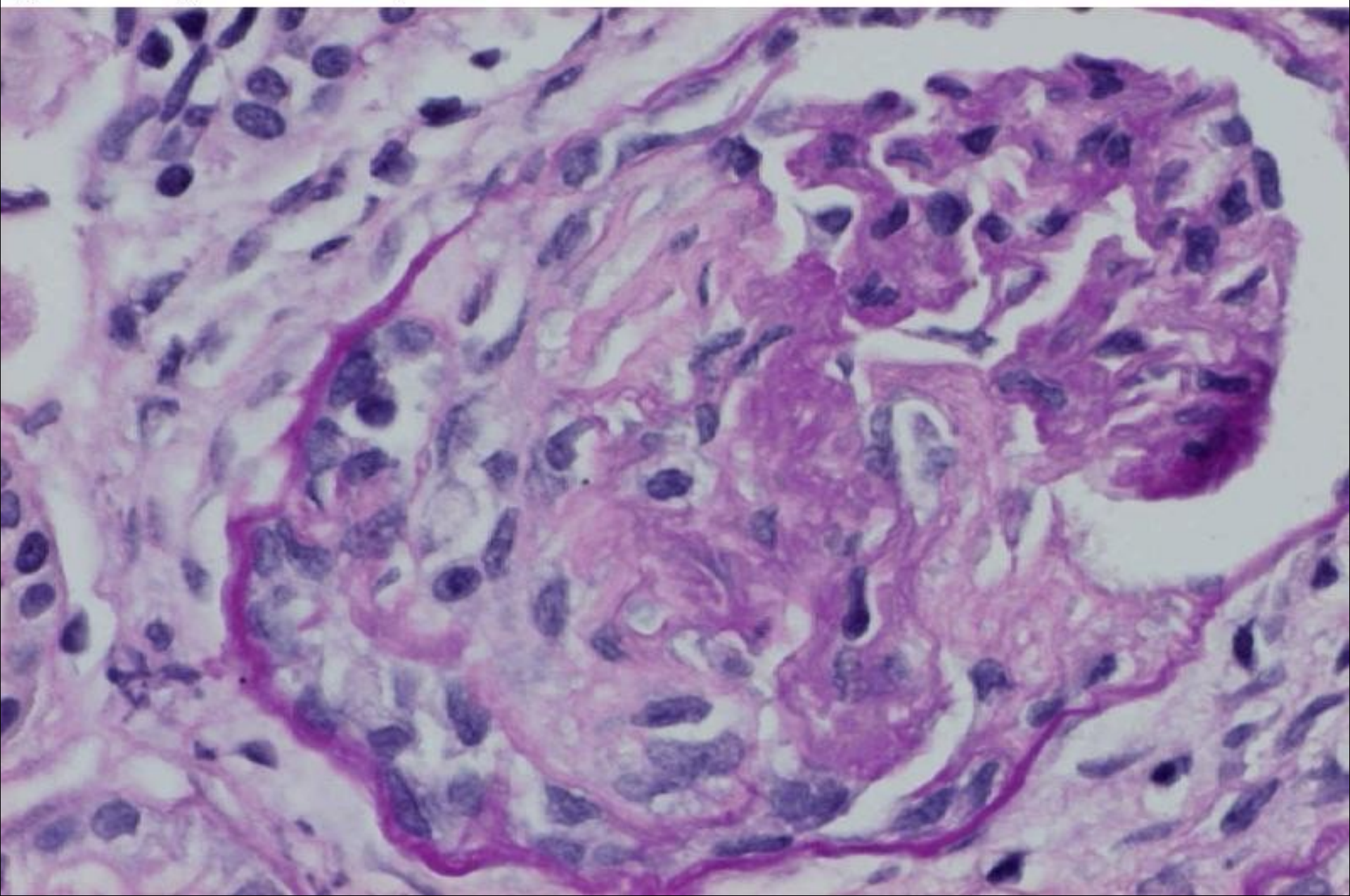
Poznámka: bez imunohistochemického průkazu imunoglobulinů je odlišení od chronické pyelonefritidy a pokročilé nefrosklerózy nejisté

10.1 Glomerulonefritida chronická, detail 400x, nepravidelně zjizvený glomerulus



- 1 Zbytky glomerulárních klíček
- 2 Zbytky epitelů Bowmanova pouzdra
- 3 Nepravidelné zmožení vaziva v bazální membráně pouzdra
- 4 Zmožení vaziva v okolí glomerulu

10.2 Glomerulonefritida chronická, pokročilé změny glomerulu (jizvení glomerulu)



Toxické tubulointerst nefritidy

Akutní tubulární nekroza: změny obdobné ischemické tubul nekróze: rozdíl - **zachovalá BM** → regenerace. Soli těžkých kovů: uranu, chromu, **sublimát**, dále Fridex (etylenglykol), muchomůrka zelená, P (fosfor). Nekróza epitelu, ale neporušená BM - možnost regenerace.

Fenacetinová/analgetická nefropatie: kumulativní účinek málo tox léků. Svrášt ledviny, hnědé nekrot papily, atrofie tubulů se zmn interst, mikroangio-patie (PAS+ ztlušt stěny kapilár v pánvičkách)

Akutní hypersenzitivní léková interst nefritis: léky půs jako hapteny, naváží se při resorpci na tubulární strr, tyto komplexy vyvol tvorbu AB i cytotoxickou reakci: PNC, sulfonamidy, diuretika, aspirin.

Metabolické nefropatie

Urátová n-patie, dnava ledvina: Dna = následkem diety (1), náhlého rozpadu buněčných jader jako acidurický infarkt neonat (2), aplik cytotostatik při malignitách a leukemiích uvoln puriny z DNA rozpadlých jader nádorových bb. Krystaly mohou blokovat lumina tubulů, → vniknout do interstitia → granulomy (tofy). Murexidová reakce z form.

Nefrokalcinoza při hyper Ca-aemii (adenom parath) nebo dystrof změnách (nekrozy kůry sublimát) ledv. Poškoz distální tubulus → ztráta koncentrační schopnosti ledviny → polyurie. Později depozice Ca do interstitia.

Metabolické nefropatie

Hypokalemická nefropatie; ztráta K průjmy, → sekundárně i ztráta Na pro poškození koncentrační schopnosti tubulů; Vakuolizace bb prox tubulu

Aldosteronismus (v.t.). ↑ Ald → ↑ tubulární resorpci Na, vakuoly v tub bb.

Osmotická nefropatie: po hypertonických infuzích při edému mozku též vakuolizace tub bb. Viz i šok

Selhání ledvin, uremie. Selhání ledvin = prerenální (šok), postrenální (vážné odtok moči) a renální: (1) vaskul, (2) gl-nefritidy, (3) tubulo-interst nefritidy, (4) akutní tubul nekrózy (isch, tox), (5) hepatoerenální sy = akutní selhání ledvin při souč poškození jater: selhávající játra nedetoxikují toxiny střevních bct nebo prodd z rozp hepatocytů, → vasokonstrikce renálních cév

Uremie

Následky chronického selhán ledvin:

- 1) uremická fibrinózní perikarditis, pleuritis, edém plic z poškoz permeability.kapilár
- 2) uremická gastroenteritis (gastritis, Treitzova pseudomembránová kolitis)
- 3) pancreatitis
- 4) edém mozku
- 5) anemie
- 6) uremická acidoza: poklesne-li glomerulární filtrace pod 20 ml/min, ledviny nestačí odstranit silné kyseliny (jejich anionty i H ionty) vzniklé z metabolismu.Podílí se na tom
 - nedostatečná resorpce (ztráta) bikarbonátů,
 - nedostatečná pufrovací funkce fosfátů, a
 - chybění tvorby amoniaku tubulárními bb (v.níže).

Nefropatie při rejeckci

Hyperakutní typ rejeckce: Arthusova reakce s vysokou hladinou **AB** již při konci operace: fibrin nekroza s nekrotisující vaskulitidou, edém a polynukl infiltrát

Akutní typ: (AB i cytotox T lfc)

interst edém a lpl-histioc infiltráty, Klinicky oligurie až anurie, azotemie, teploty. V těžké formě imunokompl vaskul postižení s fibrin nekr

Chronická rejeckce : pomalu oligurie, proteinurie, TK . Histol ztl stěny aa, kolaps glom aa/kapilár → atrofie tubulů, postupně ischem změny

Glomerulární filtrace

Glomerulární ultrafiltrát = plasma – bílkoviny. Měření GF = pomocí látek které se vylučují jenom pomocí GF (bez exkrece či resorpce v tubulech), jako je inulin. Mírou GF je clearance C, množství plasmy, které se při průtoku ledvinami za jednotku času **očistí** od inulinu :

$$C = (IN)_U \cdot V_U / (IN)_{PL} = 120 \text{ ml/min}$$

Průtok krve ledvinami je 1200 ml krve/min, tedy 660 ml plasmy/min

Z tohoto množství přejde do G-filtrátu cca 130 ml plasmy, tedy asi 20% renálního průtoku. Tato hodnota = filtrační frakce, FF. Ta dosáhne za 24 hodin 180 l. Toto množství filtrátu primění ledviny za 24 hod ve 1500 ml definitivní moči a zbytek vrátí do extracelulární tekutiny.

Některé látky se krom GF vylučují i tubulární exkrecí a C těchto látek (PAH, diodrast, PNC) je mírou **průtoku krve** ledvinami.

Tubulární procesy

V proximálním tubulu = podstatná a izoosmotická redukce objemu G-filtrátu.

Zpětně se resorbuje 75-80% G-F: voda, Na, Cl, urea, bikarbonáty. Do peritubulární krve se vrací i značná část Ca, K, Mg, fosfátů, všechny aminokyseliny aj. Do H kličky postupuje 20-25% původního množství G-F

Henleho klička: isoosmoticky z prox tubulu přitéká do tenkého r H-kličky 20-25% izotonické tubulární tekutiny. Tlustá část H-kl je nepropustná pro vodu, ale má vysokou konc a aktivitu Na,K ATPázové pumpy pro transport Na a Cl do interstitia. Resorpce Na je tedy ne-isoosm, ale řízená. Selektivním transportem se v itnerst hromadí osmot aktivní látky (Na, Cl), a do dist tubulu přitéká ↑♣.

Do distálního tubulu přitéká →♣ze vzestup ram H-kličky hypotonická tubulární tekutina. Její osmot tlak se v distál tubulu vyrovnává s okolním interstitiem a její objem se izoosmoticky redukuje resorpcí vody (do interst) na 5% pův objemu ultrafiltrátu. Dochází k reabsorpci Na, Cl, HCO₃, fosfátů, K, urey apod.

Do sběrného kan odtéká cca 10 l tubulární tekutiny. Zde vzniká zpětnou resorpcí 85% nabízeného množství tubulární tekutiny →→ definitivní moč. Resorpci reguluje ADH

Pohyb vody a solutů v ledvině

Přehled pohybu vody a solutů v ledvině

Voda: pasivní pohyb vody hnaný aktivní resorpcí Na a HCO₃ zajišťuje v prox tubulu resorpci 20-25% původního množství G-F. V distálním tub a ve sbk sd resorbuje 0,5 – 20 % původního Gfiltrátu (podle stavu ECT)

Na: resorbuje se aktivně (Na,K pumpa) i pasivně. Regulátorem je aldosteron.

Cl: resorpce kotransportem s Na, aktivně pumpou, pasivně v prox tubulu

HCO₃: resorpce pouze aktivním procesem

K: v prox tubulu transport spřažený s Na a H₂O, v distálním je směna K za Na řízena kortikoidy

Ca: z GF se resorbuje 95% kalcia, pohyb řízen parathormonem.

Fosfáty: 80% filtrovaných iontů se resorbuje. Parathormon reguluje

Glukóza i amk se kvantitativně resorbují

Řízení exkreční činnosti ledvin

Stabilita průtoku – (1) vasomotorika přímá a sympatická, (2) juxtaglom aparát s reninem a angiotensinem, (3) prostaglandiny s vasodilatačním úč, (4) Kalikrein

Řízení tubulárních procesů

Vasopresin – ADH: signálem je stimulace osmoreceptorů v hypo-talamu růstem osmolality ECT.

Aldosteron: regulace objemu ECT prostřednictvím zpětné resorpce Na. Receptory má po celé délce nefronu. Stimulace DNA-RNA-protein(hormon)

Renin-angiotensin: buňky juxtaglom aparátu dost signály generované průtokem krve ve vas afferens a z chemorec v macula densa.

Prostaglandiny (deriv kys archidonové) se tv v ledv parenchymu sa v bb cévních stěn. Působí vasodilataci renálního řečiště.

Parathormon: aktivuje zpět res.Ca v dist tub a inhibuje zpět resorpci P v prox+ dist tubulu.

ANF: tvorba v myokardu srd síní, podnětem pro tvorbu je je zvýšený příjem NaCl a expanze ECT.

Regulace osmolality a pH

Tonicita ECT závisí hlavně na objemu vody a na množství Na a K. Reguluje ADH a osmotická žížeň: $\uparrow \rightarrow \rightarrow \approx \Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow \text{Na}^+ \text{Cl}^- \text{H}_2\text{CO}_3$ 2 3 2

\uparrow Osmolality \rightarrow \uparrow ADH \rightarrow \uparrow propustnosti stěny dist tubulu pro reabsorpci body do ECT a k pocitu žízně

\downarrow Osm \rightarrow \downarrow ADH \rightarrow nepropustnost stěny pro vodu a bezsolutová voda odtéká – polyurie hypotonické moči

Regulace pH, pufrovací systémy

- **Bikarbonáty:** pH moči závisí na pumpování H^+ z tubulárních buněk. (1) Přísun CO_2 do tubulárních buněk zajistí metabolismus, hydratací vznikne H_2CO_3 . Karboanhydráza (CA) odštěpí proton z H_2CO_3 a vznikne bikarbonát. Proton se přesune do tubulu protonovou pumpou a bikarbonáty HCO_3^- spolu s Na^+ do interstitiální tekutiny (OBR). Další bikarbonát HCO_3^- pochází z glom filtrátu (kde je spolu s Na^+) a naváže se na H^+ přesunutý z tubulárních bb.
- **Regulační úloha fosfátů** vyplývá z reakce $\text{H}_2\text{PO}_4^- = \text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+$
Při poklesu pH tubulární tekutiny (pro exkreci H^+ tubulárními bb) se reakce posunuje doleva

Regulace osmolality a pH

- Tvorba amoniaku v tubulech: je indukována poklesem pH v tubulárních bb. Amoniak difunduje před membránu tub bb do tubulární tekutiny.



Protonovaná (nedisociovaná) forma kyseliny (HA , RNH_3^+ (= $\text{R-NH}_2 + \text{proton}$)) se označuje kyselina, forma s uvolněným protonem (A^- , RNH_2) jako konjugovaná zásada. Podobně zásada je označ A^- nebo RNH_2 a její konjugovaná kyselina HA či RNH_3^+

Relativní síla slabých kyselin či zásad se vyjadřuje jako disoc konstanta K.

$$K = (\text{R-COO}^-)(\text{H}^+) / (\text{R-COOH})$$

$$K = (\text{R-NH}_2)(\text{H}^+) / (\text{R-NH}_3^+)$$

Odtud $\text{pK} = -\log K$ ----- se určí obdobně jako pH

Silnější kyseliny jsou více disoc, jejich K je vyšší, a pK nižší.

Pokud je nedisociovaná a disociovaná forma u obou příkladů ve stejných koncentracích, potom se dá snadno odvodit že

$$K = (\text{H}) \quad \text{a} \quad \text{pK} = \text{pH}$$

Regulace osmolality a pH

pH roztoků se slabou kyselinou

Rovnovážná konstanta slabé kyseliny je (v.v.)

$$K = (A^-)(H^+) / (HA)$$

Z toho se dá odvodit vztah

$$pH = pK + \log \left[\frac{(A^-)}{(HA)} \right]$$

Pokud je kyselina disociována právě z poloviny, pak

$$(A^-) = (AH) \text{ a } pK = pH$$

Pokud je poměr $(A^-) / (HA)$ 100:1 (hodně disociovaná), pak lze stejně odvodit že

$$pH = pK + 2$$

A pokud je poměr $(A^-) / (HA)$ 1:10, potom

$$pH = pK - 1$$

Po přidání 1 mmol KOH se pH zvedne nejméně, tedy má nejvyšší pufrační kapacitu, je-li výchozí pH blíže hodnotám pK, cca v rozmezí do dvou jednotek

Regulace osmolality a pH

pH roztoků se slabou kyselinou a její solí

Slabá kyselina disociuje jak bylo uvedeno



Její rovnovážná konstanta je

$$K = (\text{Ac}^-)(\text{H}^+) / (\text{HAc})$$

Koncentrace H iontů je

$$(\text{H}^+) = K_{\text{HAc}} \cdot (\text{HA}) / (\text{Ac}^-)$$

Přidá-li se k této slabé kyselině její sůl NaAc, bude při úplné disociaci soli kyselost snížena tím, že stoupne koncentrace Ac, která přibude ze soli a disociace kyseliny se sníží

Obdobně se chová rotok slabé slabé baze, např.



Rovnováha leží výrazně vlevo. Po přidání amonné soli NH₄Cl nastane úbytek konc OH iontů.

Regulace osmolality a pH

U roztoků slabé kyseliny a její soli lze určit pH při předpokladu, že prakticky všechny ionty Ac^- pocházejí ze soli a jejich koncentrace z kyseliny je zanedbatelná. Tedy koncentrace Ac odpovídá koncentraci soli, $(\text{Ac}) = c_{\text{SOLI}}$ a koncentrace Ac je prakticky rovna koncentraci kyseliny, $(\text{Ac}) = c_{\text{KYS}}$

Potom je rovnovážná konstanta je

$$K = (\text{Ac}^-)(\text{H}^+) / (\text{HAc})$$

Koncentrace H iontů je

$$(\text{H}^+) = K_{\text{HAc}} \cdot (\text{HA}) / (\text{Ac}^-)$$

Směsi slabých kyselin (bází) a jejich solí se nazývají pufrы (tlumící roztoky, nárazníky).

Např: 1-n kys octová (má $K = 1,76 \cdot 10^{-5}$) a 1-n Na-acetát má

pH = 4,76. Po přidání silné kys či baze vytvoří přidané H^+ s přítomným acetátem slabou kyselinu a mutatis mutandis ----.

Také směsi primárních a sekundárních solí kys fosforečné působí jako pufr:



KP má $K_1 = 1,1 \cdot 10^{-2}$, $K_2 = 1,2 \cdot 10^{-7}$, $K_3 = 1,8 \cdot 10^{-12}$ ----- a potom

$(\text{H}) = K_{\text{H}_2\text{PO}_4} \cdot c_{\text{prim fosfátu}} / c_{\text{sekund fosfátu}}$