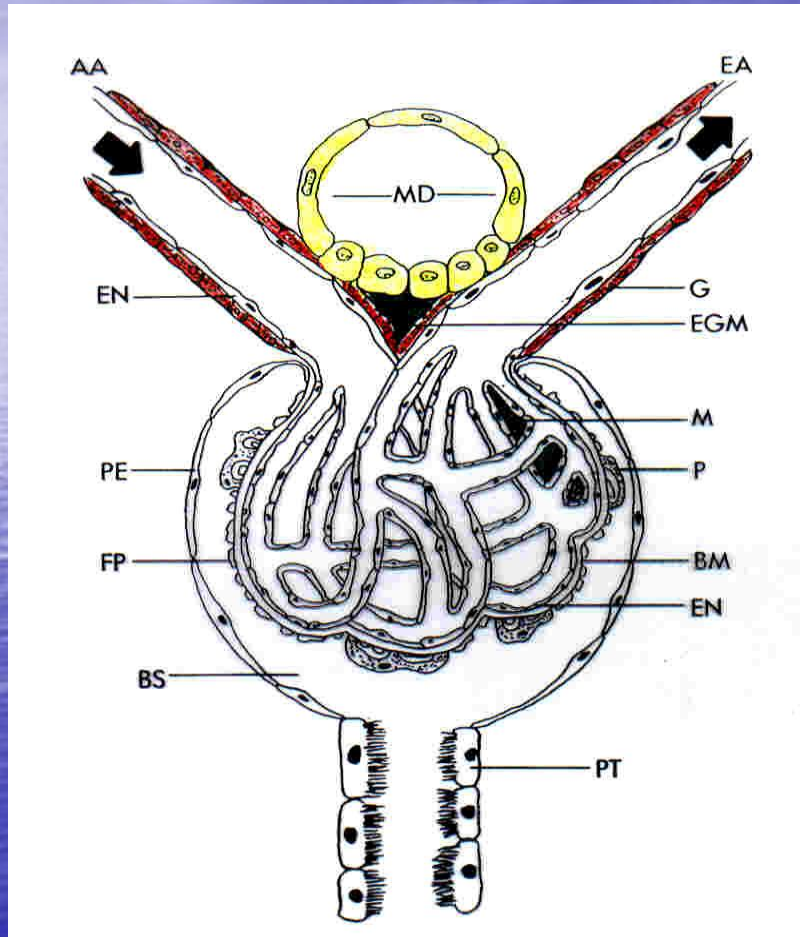


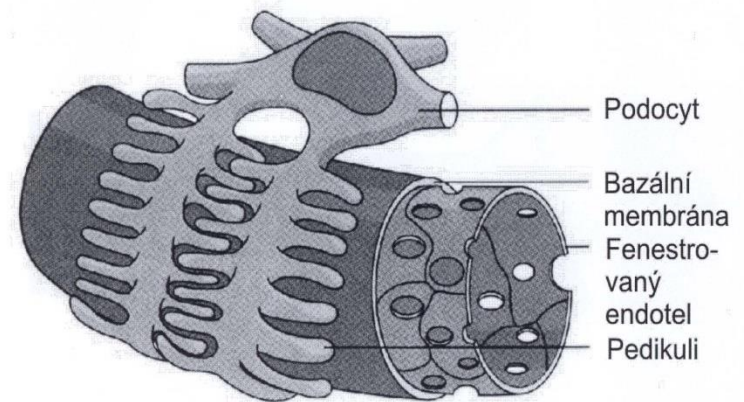
Nemoci glomerulů

MUDr. Stanislav Šurel

Stavba glomerulu



Glomerulární membrána



- permeabilita: propouští molekuly $M_r < 70\ 000$
- selektivita: nepropouští negativně nabitě molekuly

Nemoci glomerulů (glomerulopatie)

⇒ heterogenní skupina chorob

Rozdělení:

a) **Primární glomerulopatie**

b) **Sekundární glomerulopatie**

– jedním z projevů systémového, cévního, metabolického nebo genetického onemocnění postihujícího i jiné orgány

Častým mechanismem vzniku glomerulopatií



imunopatologické mechanismy

Imunopatologické procesy

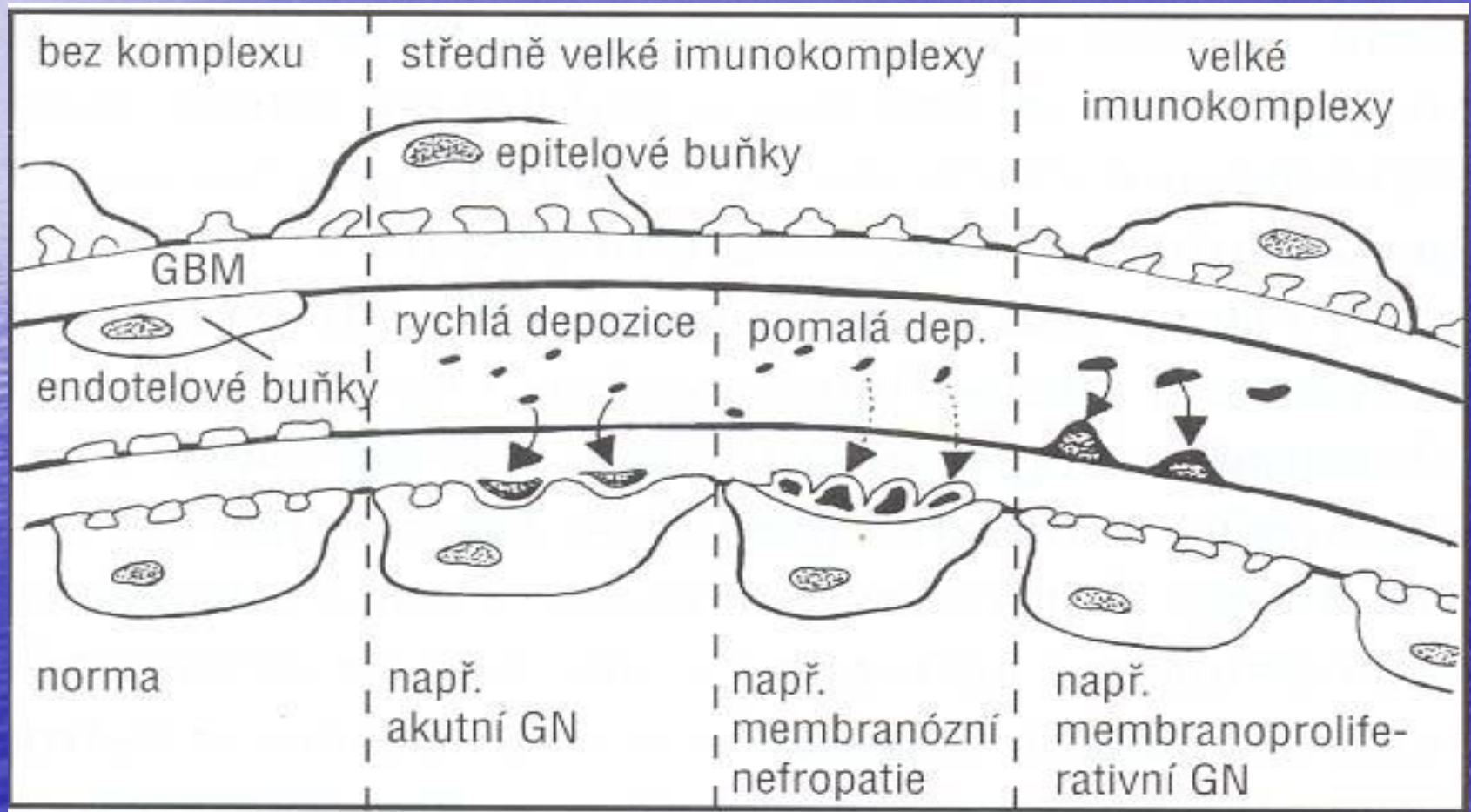
Poškození ledvin závisí:

- na mechanismu a intenzitě imunitní reakce
- na lokalizaci antigenu (Ag)

Mechanismy:

- **Poškození imunokomplexy**
 - a) vylučování cirkulujících imunokomplexů (IK)
 - b) tvorba depozit IK tvořených nonrenálním Ag adherovaným na struktury ledviny a příslušné protilátky (Pt)
 - c) tvorba depozit in situ (tvořené vnitřním renálním Ag a jeho interakcí s Pt)
- **Poškození cytotoxickými protilátkami**
- **Buňkami zprostředkovaná reakce s produkcí lymfokinů**
- **Poškození komplementem a zánětlivými mediátory**

Depozice cirkulujících imunokomplexů ve stěně glomerulární kapiláry



Klasifikace glomerulopatií

- **Klinická:** primární x sekundární
- Dle **časového průběhu:** akutní x subakutní x chronické
- Dle **nálezů v renální biopsii:** fokální x segmentální x difúzní
- Dle **buněčnosti:** neproliferativní x proliferativní
- Dle **imunofluorescence:** pauciimunní x pozitivní imunofluorescence

Čtyři hlavní patogenetické typy glomerulárního poškození

U neproliferativních glomerulopatií:

- poškození **autoprotiátkou**
- poškození zprostředkované **komplementem**

U proliferativních glomerulopatií:

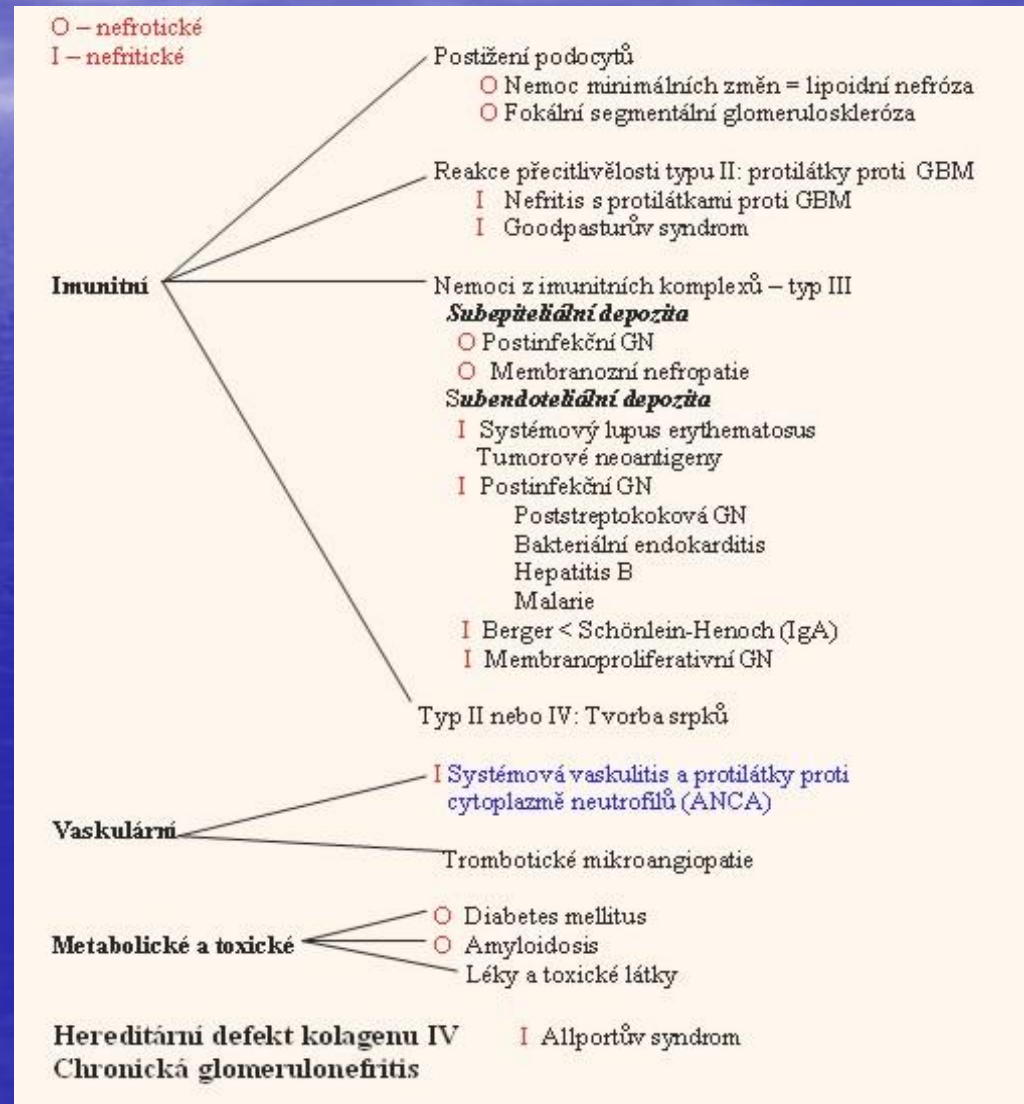
- poškození **cirkulujícími zánětlivými buňkami** (zejména neutrofily a makrofágy)
- poškození **lokálně aktivovanými rezidentními** (např. mezangiálními **buňkami**)

Typické syndromy

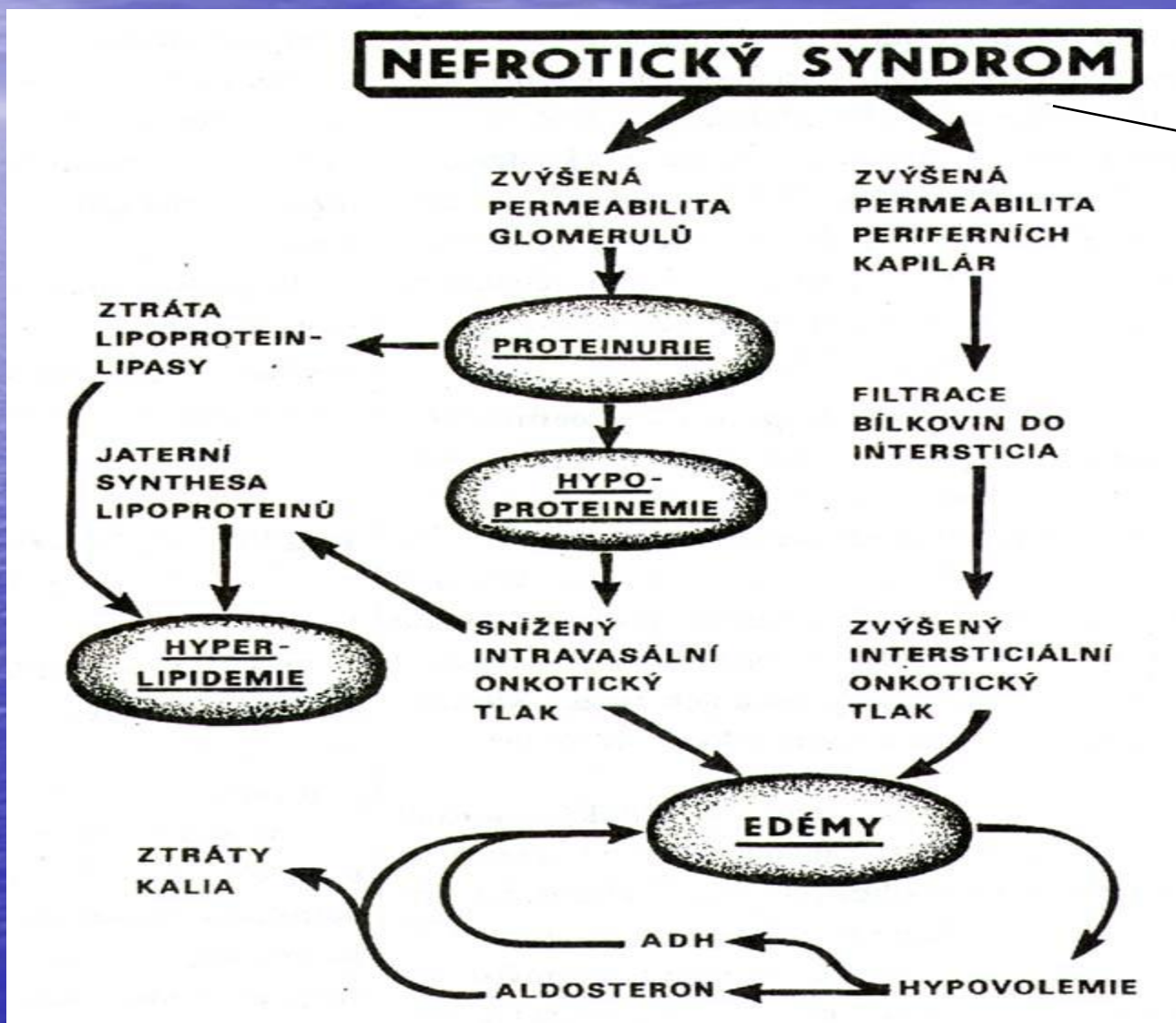
➤ NEFRITICKÝ

➤ NEFROTICKÝ

➤ Chronická
glomerulonefritis



Patogeneze nefrotických nemocí



Zvýšená retence sodíku



Nefritický syndrom

akutní:

náhlé otoky

hypertenze

oligurie

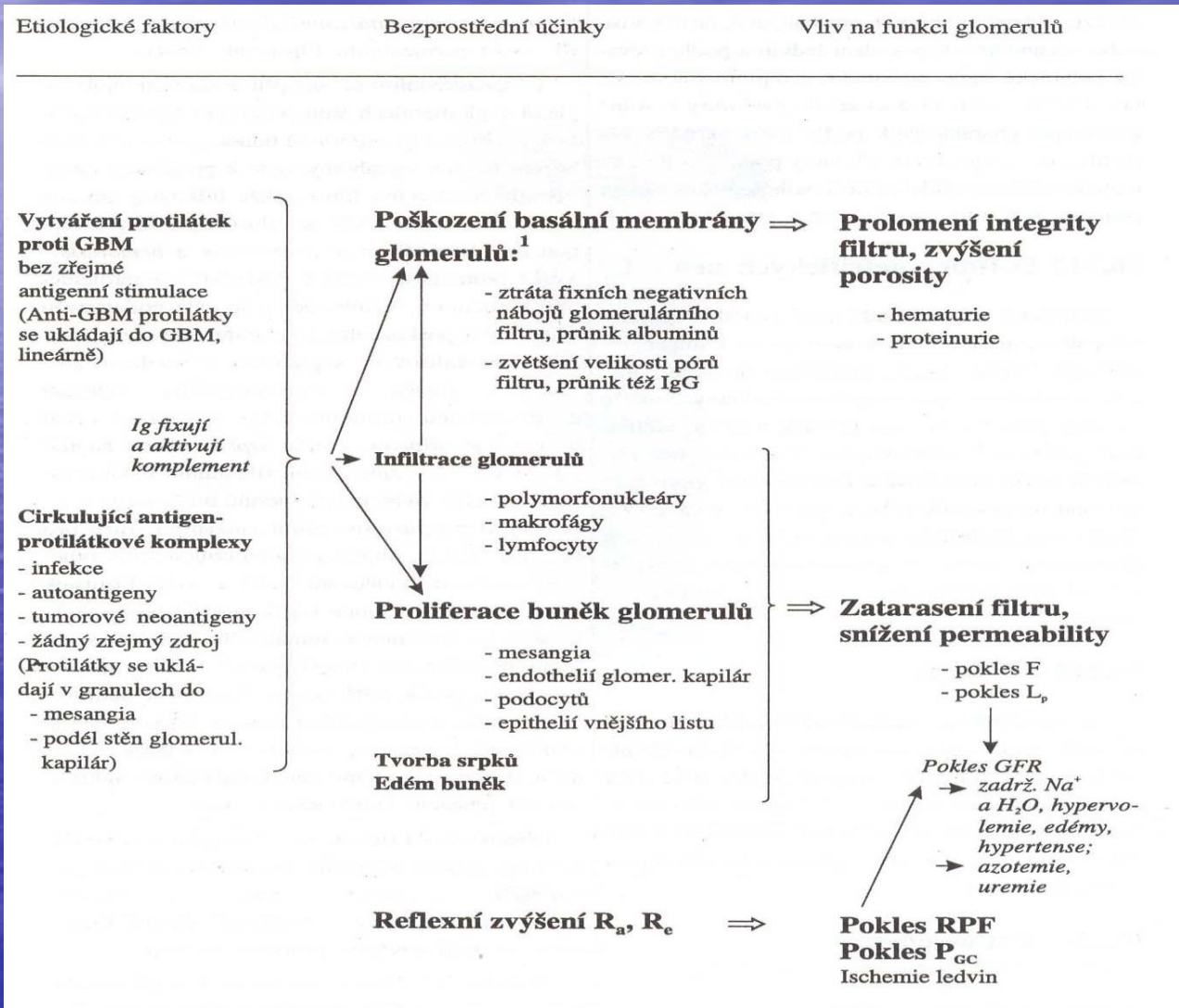
snížená renální funkce

hematurie, většinou mikroskopická

proteinurie, většinou středního st.

etiolo.: akutní glomerulonefritida (GN)

Patogeneze nefritických nemocí



Akutní glomerulonefritida (poststreptokoková GN)

- Po infekčním onemocnění kůže nebo faryngu („nefritogenní“ kmeny streptokoků s „patogenními“ Ag – např. endostreptosin)

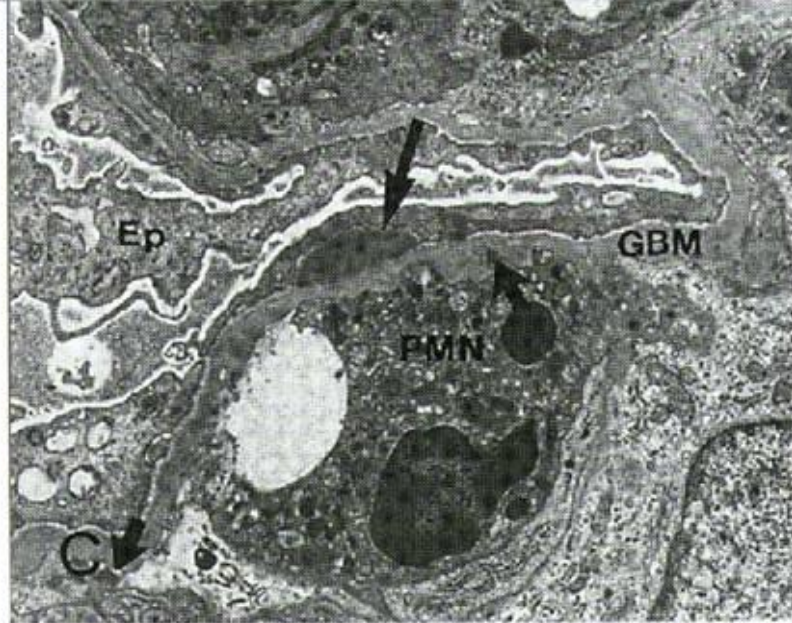
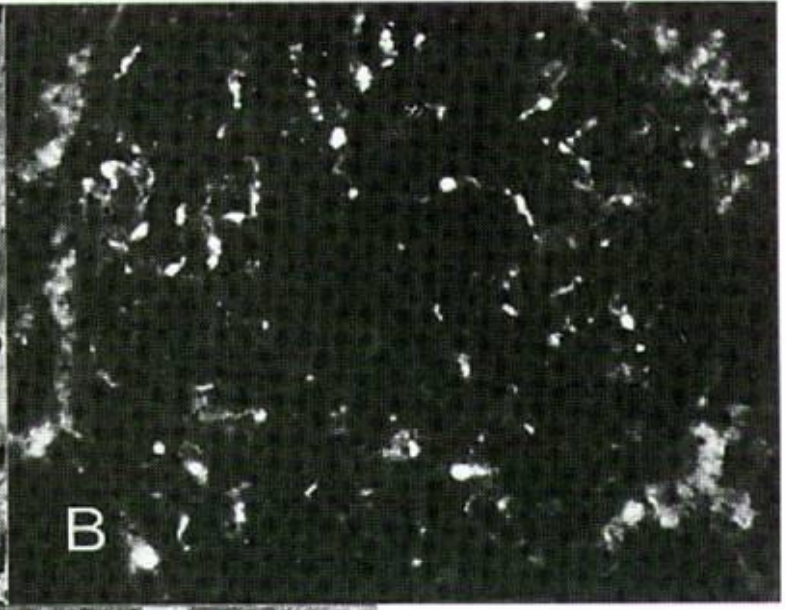
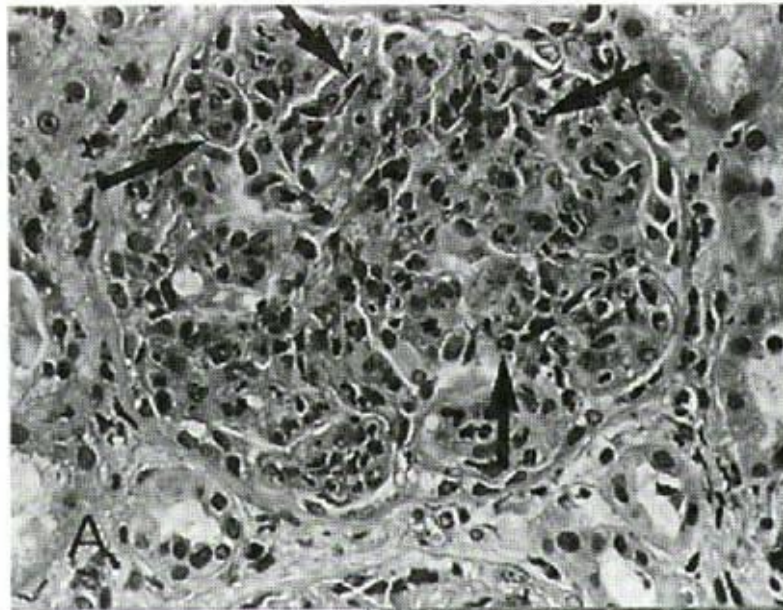


Pt proti strepto reagují křížově s vimentinem
za tvorby imunokomplexů

- nefritis se rozvíjí po **latentní periodě** (2-3 tý)
- **klinický obraz:** nefritického syndromu
- **histologicky:** endokapilární proliferace mezangiálních i endotelových buněk se subepitelovými („humps“) i subendotelovými depozity C3, event. IgG



Akutní difúzně proliferativní GN



Postinfekční nonstreptokoková glomerulonefritida

- Akutní glomerulonefritis se může vyskytnout i při **jiných infekcích**:
 - stafylokoky
 - pneumokoky
 - Klebsiella pneumoniae
 - herpes virus
 - EBV
 - virus hepatitidy apod.
- GN při infekční endokarditidě
- GN při viscerálním abscesu (nejč. plicním)

Histologický i klinický obraz – se podobá obrazu při poststreptokokové GN

Ložiskově proliferativní glomerulonefritida

- Charakterizována hypercelularitou některých segmentů některých glomerulů
- Vzhled a lokalizace usazenin závisí na typu nemoci

Patří sem řada nemocí:

- IgA nefropatie
- Nefritida při SLE
- Nefritida při bakteriální endokarditidě
- Hensch-Schöleinova purpura

Rychle progredující glomerulonefritidy (RPGN)-nefritický syndrom

- Heterogenní skupina nemocí, je charakterizována postižením většiny glomerulů (> 50-70%) srpký s klinicky rychlou progresí do SL
- Vznik **srpků**: při poškození glomerulární kapilární stěny, které umožňuje průnik proteinů (fibrinogenu) a buněk (monocytů) do Bowmanova prostoru



stimulace proliferace parietálních epiteliálních buněk  chemoatrakce



depozita fibrinu utlačují kapiláry

(↓ GFR a zánik glomerulu)

Tři typy RPGN

- **GN s tvorbou protilátek (IgG, IgA) proti bazální membráně (anti-GBM)**
 - lineární depozita Ig
 - (+ alveolokapilární síť) → **Goodpastureův sy**
- **GN s granulárními depozity Ig a komplementu**
 - vznik srpků znamená komplikaci primárně endokapilárně proliferativní GN (u IgA nefropatie, SLE, akutní GN apod.)
- **GN imunofluorescenčně negativní**
 - ANCA pt. (Pt proti cytoplasmě neutrof. leuko)
 - klinicky – s obrazem systémového onemocnění
(**Wegenerova granulomatóza**)
 - izolovaného postižení ledvin
(**renálně limitovaná vaskulitis**)



Srpková GN

Goodpastuerův sy

- Charakterizované přítomností Pt proti bazální membráně glomerulů (alveolokapilární membráně)
- **Etiologie:** kombinace exogenních faktorů (kouření, infekce, toxické látky) a geneticky vnímavého terénu (HLA B7, DR2)
- **Patogeneze:** GBM je tvořena kolagenem IV s navázanými proteiny (lamininem, entaktinem, tenascinem) a proteoglykany

Goodpastureův antigen

(lokalizován do C-terminální nekolagenní globulární domény (NC1) molekuly $\alpha 3$ řetězce kolagenu IV



tvorba Pt (IgG1 schopné vázat komplement)



poškození BM

- **Klinický obraz:** GN + hemoptýza + těžká anémie (hypochromní mikrocytární)

Pomalu progredující glomerulonefritidy

- Skupina GN, které se označují jako **membranoproliferativní GN**
- 2 typy:
 - u **1. typu** jsou: - ↓ hladina cirkulujícího komplementu
 - přítomny subendoteliální a mezangiální depozita

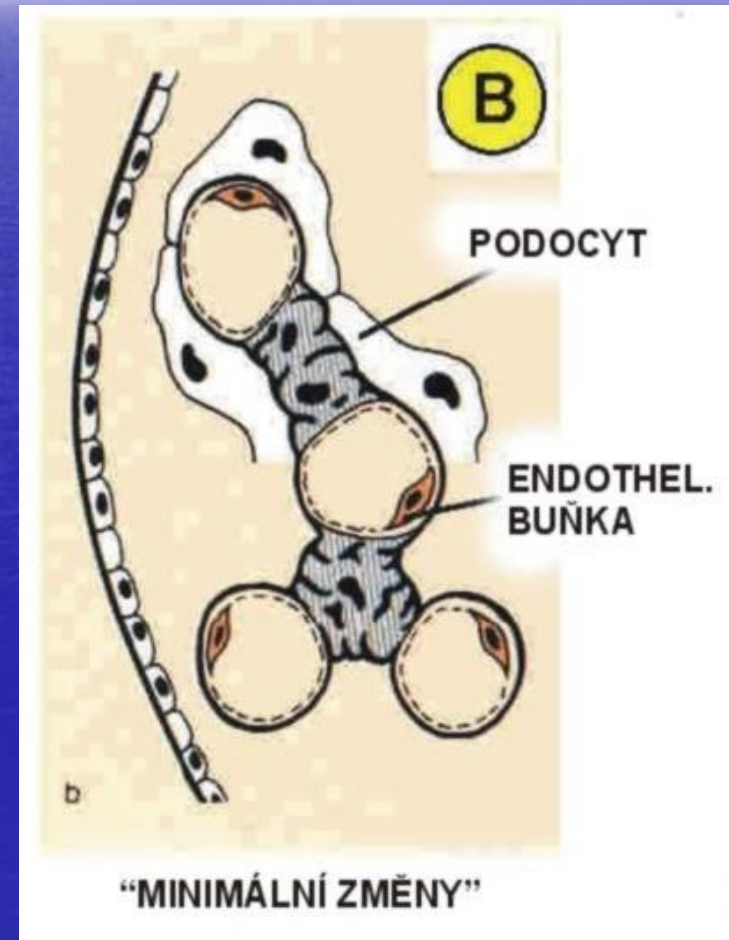
klinicky: **proteinurie** nebo obraz **nefrotického syndromu**

- u **2. typu** nalézáme: - aktivace komplementu je způsobená nefritickým faktorem C3
- přítomny intramembránové depozita

klinicky: **proteinurie** nebo obraz **nefritického syndromu** (jako u RPGN)

Glomerulopatie s minimálními změnami (lipoidní nefróza)

- Zejména u dětí
- **Patogeneze nejasná** – souvislost s virovými infekcemi, imunizací, atopií, aplikací některých léků (antiflogistika),
- Výskyt spojený s některými antigeny HLA (DRw7, B8, B12 ...)
- **Podstatou:** ztráta negat. náboje
(↑ permeabilita pro bílkoviny)
- Histologické změny: minimální
(mírná proliferace mesangia, edematózní podocyty, splynutí („ztráta“) pedikulů)
- Léčba: kortikoidy



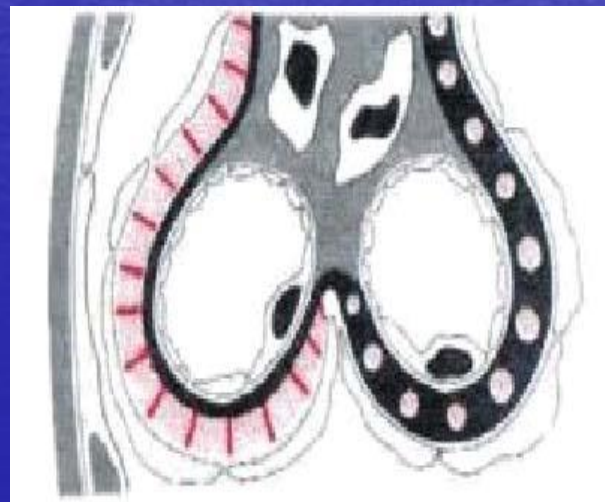
Fokální (segmentální) glomeruloskleróza

- vážnější stupeň předchozí
 - ložisková: < 50% glomerulů je poškozeno
 - difúzní: > 50% glomerulů je poškozeno
 - segmentální: poškozena jen část kapiláry glomerulu
 - glomeruloskleróza: obliterace lumen kapilár

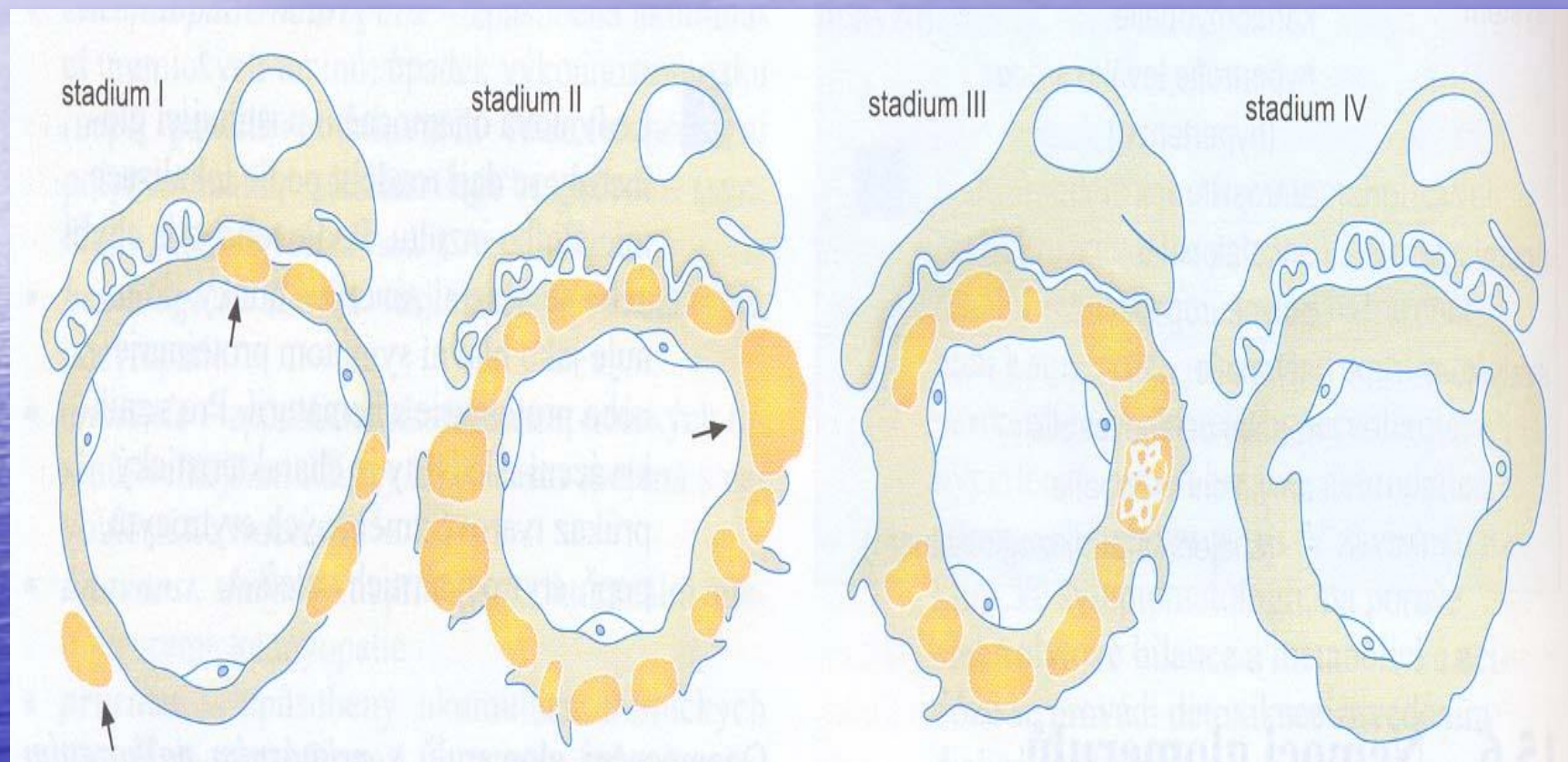
Je důsledkem – primárního poškození podocytů,
v určitých segmentech (částech) glomerulů je
zvýšená celularita

Membranózní glomerulopatie

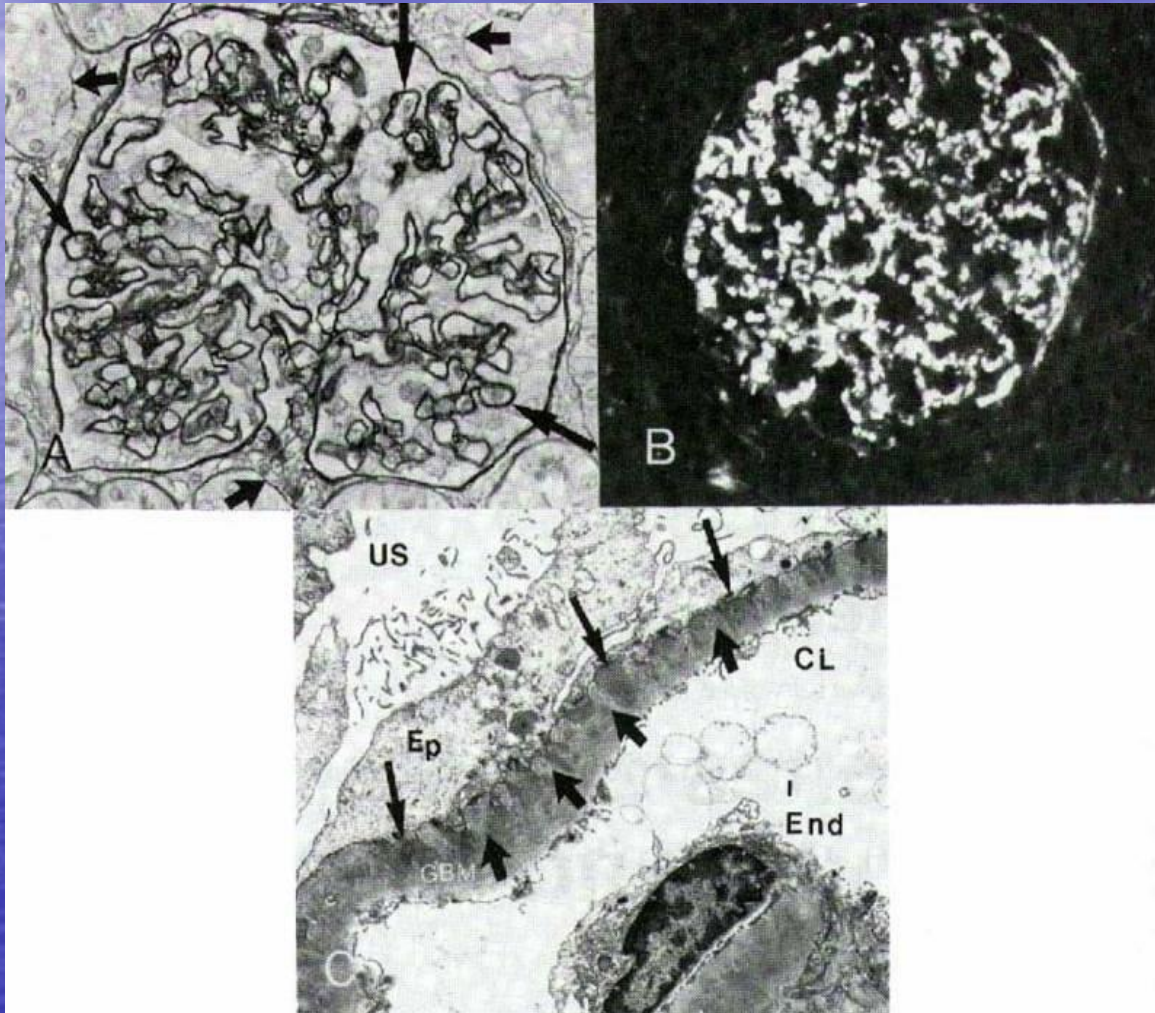
- **Difúzní ztlustění glomerulární kapilární stěny**, způsobené **depozicí IK** mezi podocyty a bazální membránu
- Silná vazba na HLA (B8, DR3) a geny alternativní cesty aktivace komplementu (Bf)
- **Často sekundární etiologie:**
 - léky (zlato, penicilamin...)
 - tumory (zejm. střeva)
 - infekce (hepatitis B)
- **Klinický obraz: nefrotický syndrom s mikroskopickou hematurií a někdy hypertenzí**
- **Léčba: dle etiologie**



Stadia membranózní GN



Idiopatická membranózní glomerulopatie



Membranoproliferativní (mezangiokapilární) glomerulopatie

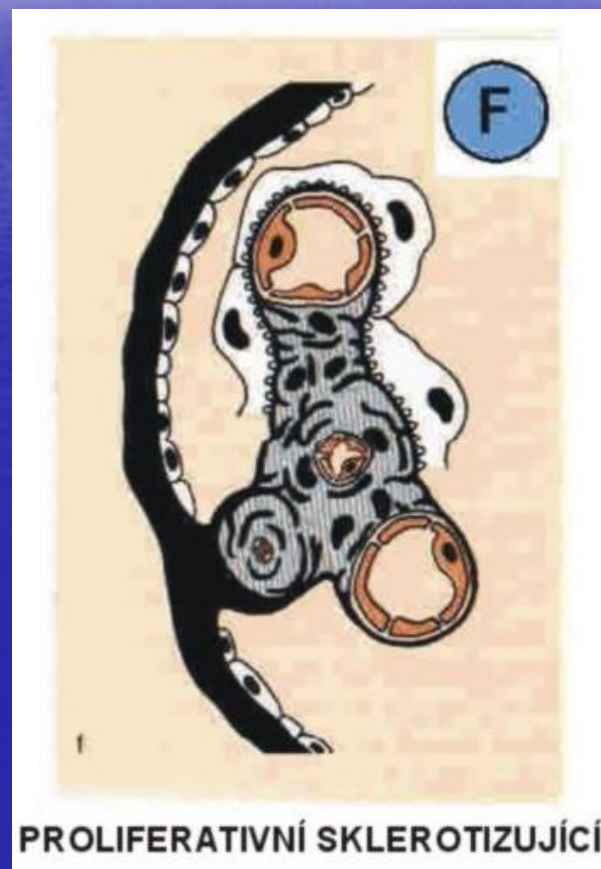
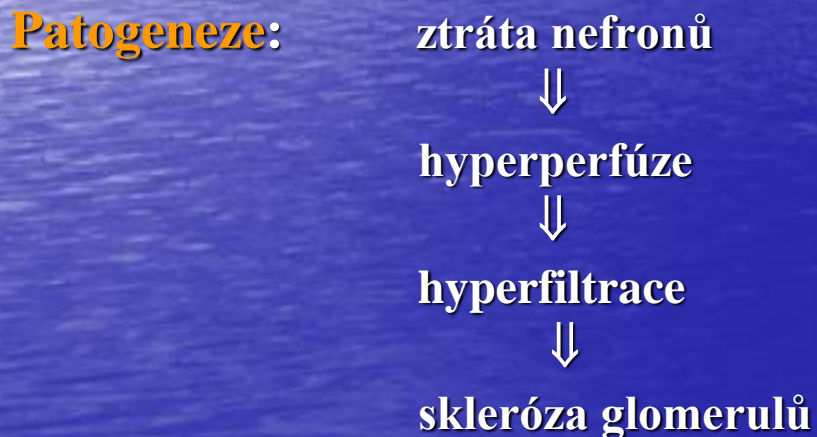
- je charakterizována klinicky nefrotickým syndromem
- **Histologicky:** zmnožení mesangia a jeho periferní expanze do stěny glom. kapilár s redukcí jejich průsvitu
2 typy: **klasický** – proliferace a zmnožení mezangiální matrix s šířením do stěny kapiláry mezi endotelie a bazální membránu
nemoc denzních depozit – nerovnoměrné hromadění amorfního materiálu v lamina denza bazální membrány
- **etiopatogeneze:** ??? - vazba na předchozí infekci (bakteriální endokarditis, abdominální absces, lepra...)
- genetické faktory (HLA B8, DR3...)
- **klinicky:** nefrotická proteinurie s mikro hematurií, hypertenzí, anémií a hypokomplementémií (↓C3)
- Prognóza: nepříznivá

IgA nefropatie (Bergerova choroba)

- Mezangioproliferativní GN s depozity IgA, příp. C3
- **Příčina:** není známá, manifestace vázané na infekci (HCD)- latence 2-3dny
asociace s HLA (DQ, DP)
?? Snad abnormální glykosylace IgA
T-ly produkují ↑ množství IL-2 (+ ↑ IR-2R) a jsou tedy trvale
stimulovány
↓
↑ nadprodukce polymerního IgA B-ly
- **Projevy:** asymptomatická hematurie až nefrotický syndrom

Chronická glomerulonefritida

- Společný konečný stav řady glomerulárních nemocí („end stage kidney“)
- Charakterizována proměnlivým rozsahem sklerotizace a proliferace



Stabilní nebo pokračuje do selhání ledvin

Glomerulopatie ve spojení se systémovými nemocemi = sekundární glomerulopatie

Systemový lupus erythematoses

- Nefritida se objevuje u 50-70% nemocných se SLE (abnormality při biopsii vždy)
- **Klinický obraz:** - asi u 1/4 klinické příznaky v době diagnózy
- variabilní, modifikován základní terapií
- **Histologické změny:**
WHO klasifikace – normální glomeruly (typ I)
 - mezangiální GN (typ II)
 - fokálně proliferativní GN (typ III)
 - difúzní proliferativní GF (typ IV)
 - membránózní GN (typ V)
 - glomerulární skleróza (typ VI)

Systemové vaskulitidy

- heterogenní skupina chorob charakterizovaná nekrotizujícím zánětem cév, který vede k poruše prokrvení oblasti zásobované příslušnými cévami
- **Etiologie:** primární x sekundární
- **Patogeneze:** - poškození IK
 - ANCA (pauciimunní typ)
 - poškození buňkami (IV. typ)
- **Ledviny bývají postižené** v závislosti na velikosti cév, které jsou vaskulitidou postiženy – postižení je značně variabilní

Tab. 12.6. Návrh klasifikace vaskulitid z konference v Chapel Hill (upraveno podle Jenneta et al., 1993)

Vaskulitida velkých cév

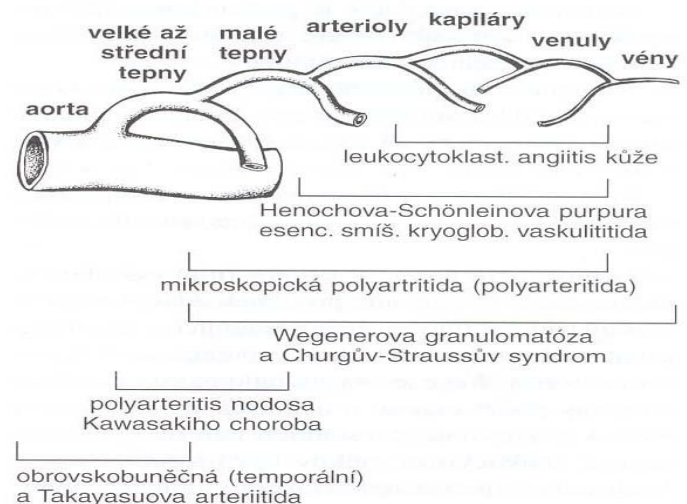
- obrovskobuněčná (temporální) arteriitida
- Takayasuova arteriitida

Vaskulitida středních cév

- polyarteriitis nodosa (klasická polyarteriitis nodosa)
- Kawasakiho nemoc

Vaskulitida malých cév

- Wegenerova granulomatóza
- syndrom Churgův-Straussové
- mikroskopická polyangiitida (mikroskopická polyarteriitida)
- Henochova-Schönleinova purpura
- esenciální smíšená kryoglobulinémie
- kožní leukocytoklastická vaskulitida



Henochova-Schönleinova purpura

- systémová vaskulitida postihující cévy středního kalibru
- zejména u dětí a mladších osob
- často po infekci HCD, léčích
- **klinický obraz:** - non-trombocytopenická purpura (příčinou je leukocytoklastická dermální vaskulitida)
 - postižení kloubů, serózních blan, GIT a **glomerulů**

⇓

změny takřka identické s IgA nefropatií

Polyarteriitis nodosa

- je onemocněním středních a malých arterií s postižením všech tří vrstev stěny cév vedoucích ke vzniku mnohočetných aneuryzmat, trombů a infarzací
- **Etiopatogeneza:** obvykle ???
 - úloha imunokomplexů, hypersenzitivní reakce, viróz
- **Klinický obraz:** variabilní – celkové příznaky + postižení vnitřních orgánů (kůže, klouby, ledviny, GIT, srdce...)
- **Histologicky:** postiženy tepny predilekčně v místě větvení
↓
fibrinoidní přestavba + infiltrace polymormonukleáry a eozinofily
trombózy, aneuryzmata
⇒ hojení vede k uzávěrům cév!

Glomerulonefritida – obvykle **segmentová a proliferační**

Pauci-imunitní nekrotizující GN – tzv. ANCA pozitivní GN

Mikroskopická polyarteritida

- postihuje cévy ledvin, event. Plic
- obraz fokální segmentální nekrotizující GN s tvorbou srpků

Wegenerova granulomatóza

Nekrotizující zánět HCD (sinusitis) či DCD, ORL oblasti

+

glomerulonefritida a systémová vaskulitida postihující kterýkoliv orgán



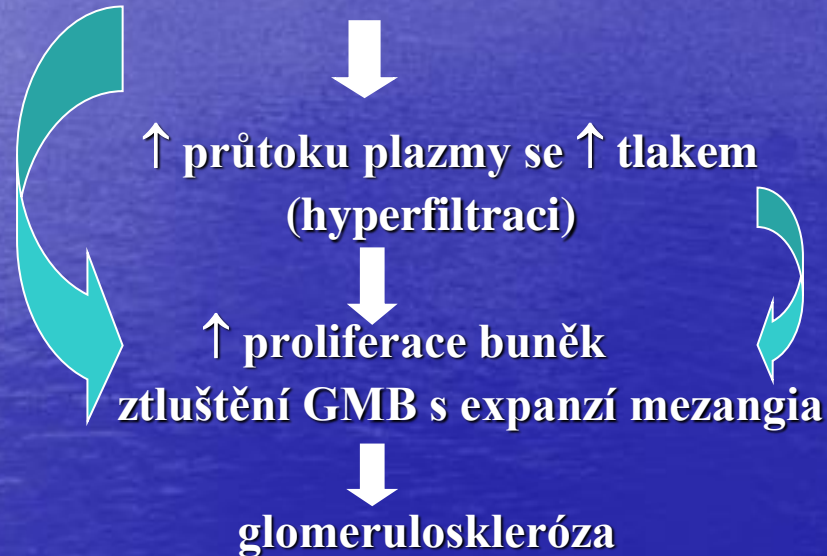
ANCA – respirační vzplanutí fagocytujících buněk
uvolnění kyslíkových radikálů
degranulace

poškození endoteliálních buněk (fokální proliferativní GNs tvorbou srpků)

Diabetická nefropatie

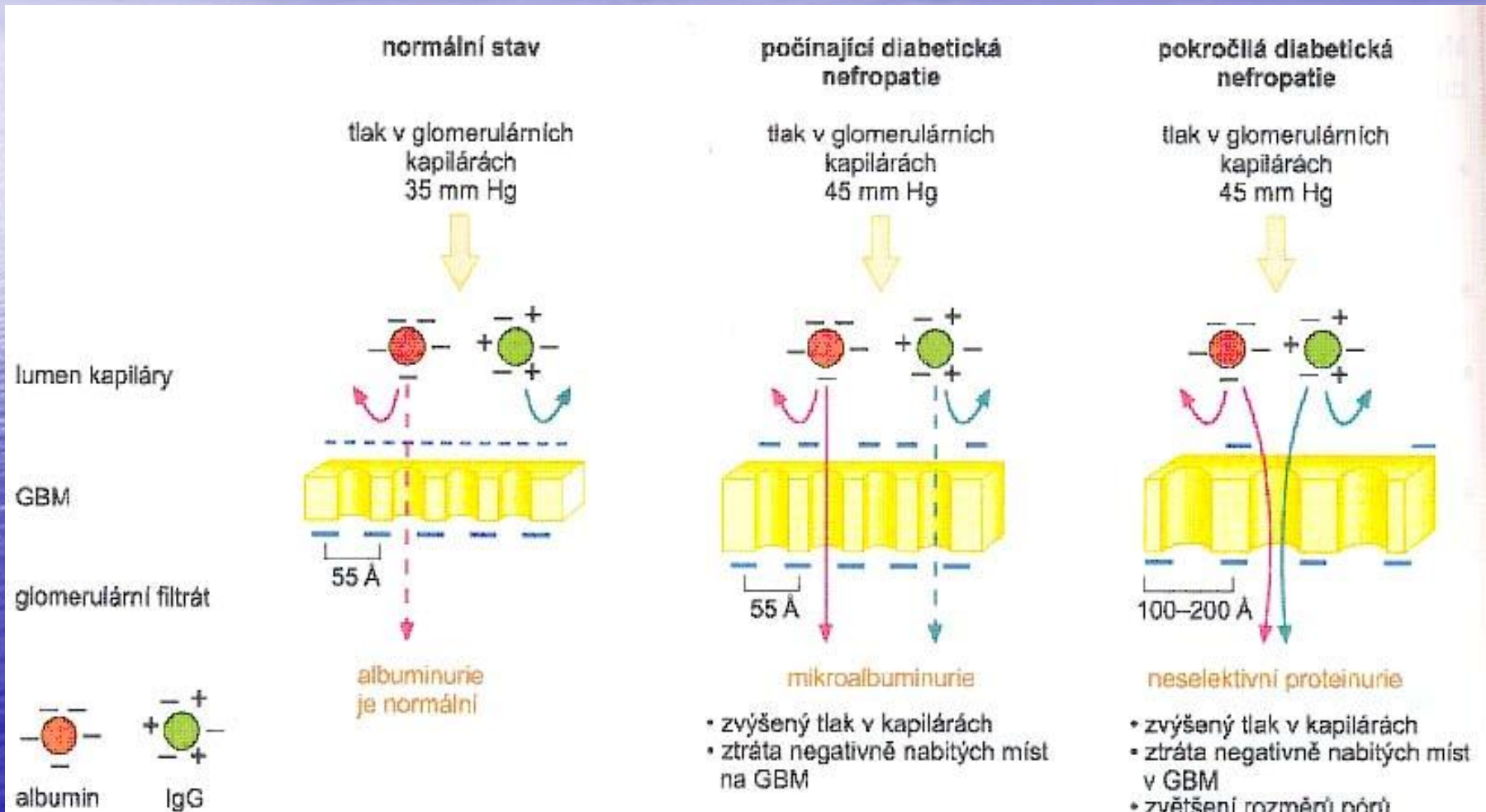
= diabetická interkapilární glomeruloskleróza (sy Kimmelstielův-Wilsonův)

Etiopatogeneze: hyperglykémie ovlivňuje prostřednictvím **glykace** strukturu BM i mezangiální matrix



Klinický obraz: stadium latentní (časné) – klinicky asymptomatické
stadium incipientní DM nefropatie
stadium manifestní DM nefropatie
stadium chronické renální insuficince

Schematické znázornění průběhu diabetické nefropatie



Amyloidóza

- Ledviny patří k orgánům nejčastěji postiženým oběma hlavními typy amyloidózy (tj. AL i AA amyloidózou)

AL amyloidóza – komplikací monoklonálních gamapatií (myelomu, (primární) makroglobulinémie, některých lymfomů)

AA amyloidóza – komplikace chronických zánětlivých onemocnění (RA, (sekundární) Bechtěrevovy choroby, TBC, Crohnovy nemoci apod.)

Klinický obraz: nefrotický syndrom, postupně se vyvíjí selhání ledvin

Hereditární nefropatie

Alportův syndrom

- Hereditární nefritida s hluchotou (X vázaná)
- **Patogeneze:** defekt syntézy kolagenu



GMB velmi tenká nebo mnohvrstevná

GN fokální (difúzní) proliferace segmentální sklerózou

⇒ hematurie, proteinurie až závažné renální selhání (muži)

Kongenitální nefrotický syndrom

- AR dědičnost
- **Patogeneze:** defekt syntézy složek bazálních membrán
 - masívní a neselektivní proteinurie

⇒ Nefrotický syndrom of prvních týdnů života --- selhání ledvin