

A VESE BETEGSÉGEI

Élettani ismeretek

Egészséges egyénben az intrarenális szabályozó mechanizmusok a glomeruláris filtrációs rátát (GFR-t) állandó értéken tartják.

•Ha az intrarenális véráramlás csökken, vagy a glomerulusok károsodnak/elzáródnak, vagy a tubulusfolyadék tovaáramlása akadályozott, a GFR csökken, a méreganyag szint pedig emelkedik (azotaemia: creatinin ↑, urea ↑), továbbá zavart szenved az elektrolit- és a vízháztartás.

•Tubulusfunkció: a testfolyadékok víz és elektrolit összetételének, a plazma pH-nak az normális tartományban tartására a tubulusok szelektíven vizet, anionokat, kationokat szívnak vissza, ill. választanak ki.

•A vese endokrin szerv: renint, eritropoietint, prosztaglandint, Klotho-fehérjét termel; szabályozza a D vitamin háztartást

A vese betegségei belgyógyászati, ill. urológiai betegségekre oszthatók.

A belgyógyászati vesebetegségek **kétoldaliak**, csoportosításuk az anatómiai struktúrák megbetegedése alapján

- Glomeruláris betegségek
- Tubuláris betegségek
- Interstitialis betegségek
- Érbetegségek

GLOMERULONEPHRITIS

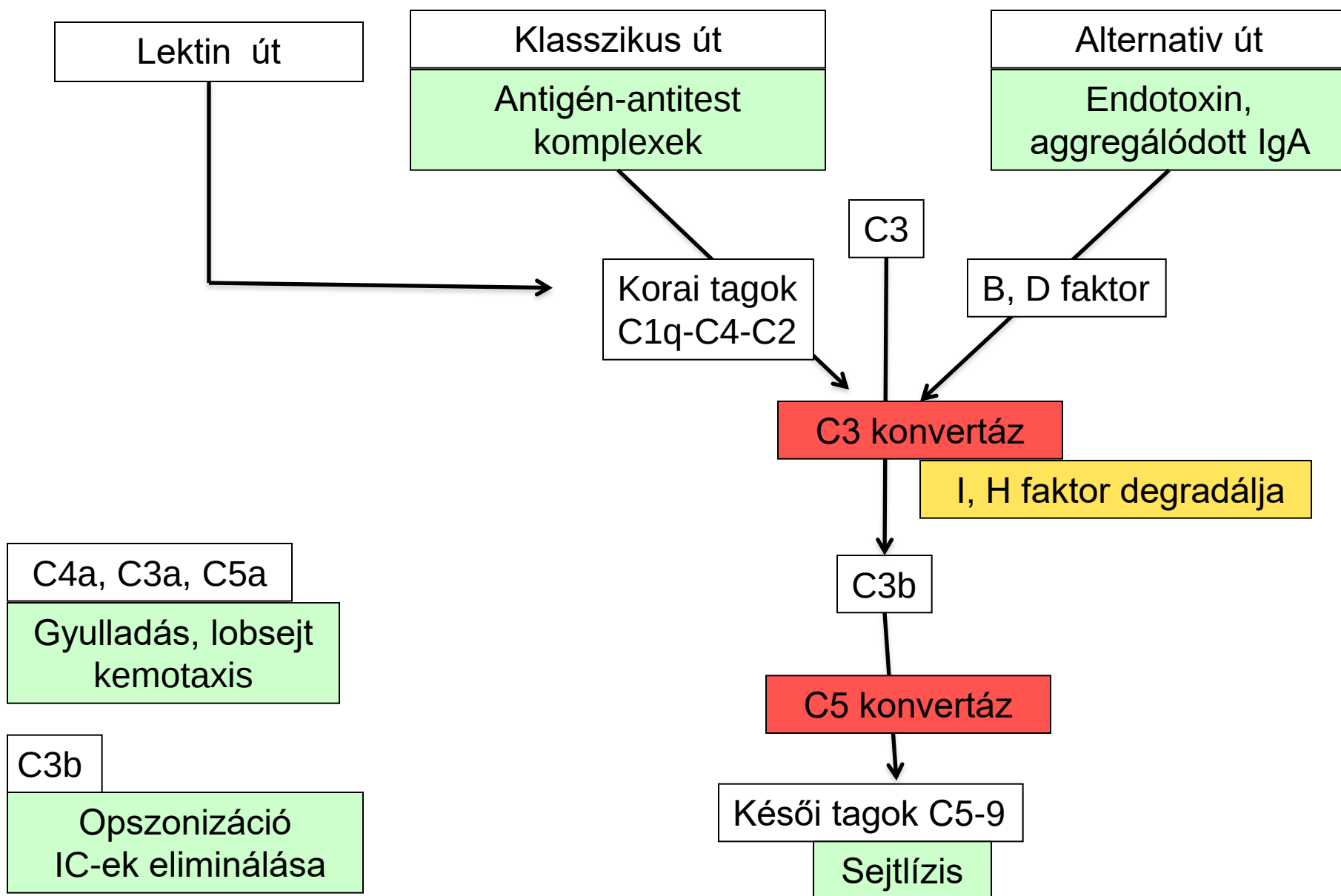
Patomechanizmus

A komplementkaszád aktiválódása

Klasszikus út: Az IgG antigénhez kötődése a kaszkád korai tagjainak az aktiválódását indítja el, C3 konvertáz képződik, mely a C3-at C3a-ra és C3b-re hasítja. A C3b és a C3 konvertáz kapcsolódása C5 konvertázt eredményez, mely a késői komplement tagokból felépül, sejtlyízist eredményező molekula képződéséhez vezet. A C3 konvertázt az I és H faktor bontja le („fék”).

Alternatív út: Baktériumsejttel, endotoxin, vagy aggregálódott IgA B és D faktor jelenlétében a C3 molekulából egyből C3 konvertázt alakít ki.

A komplementkaszád aktiválódása



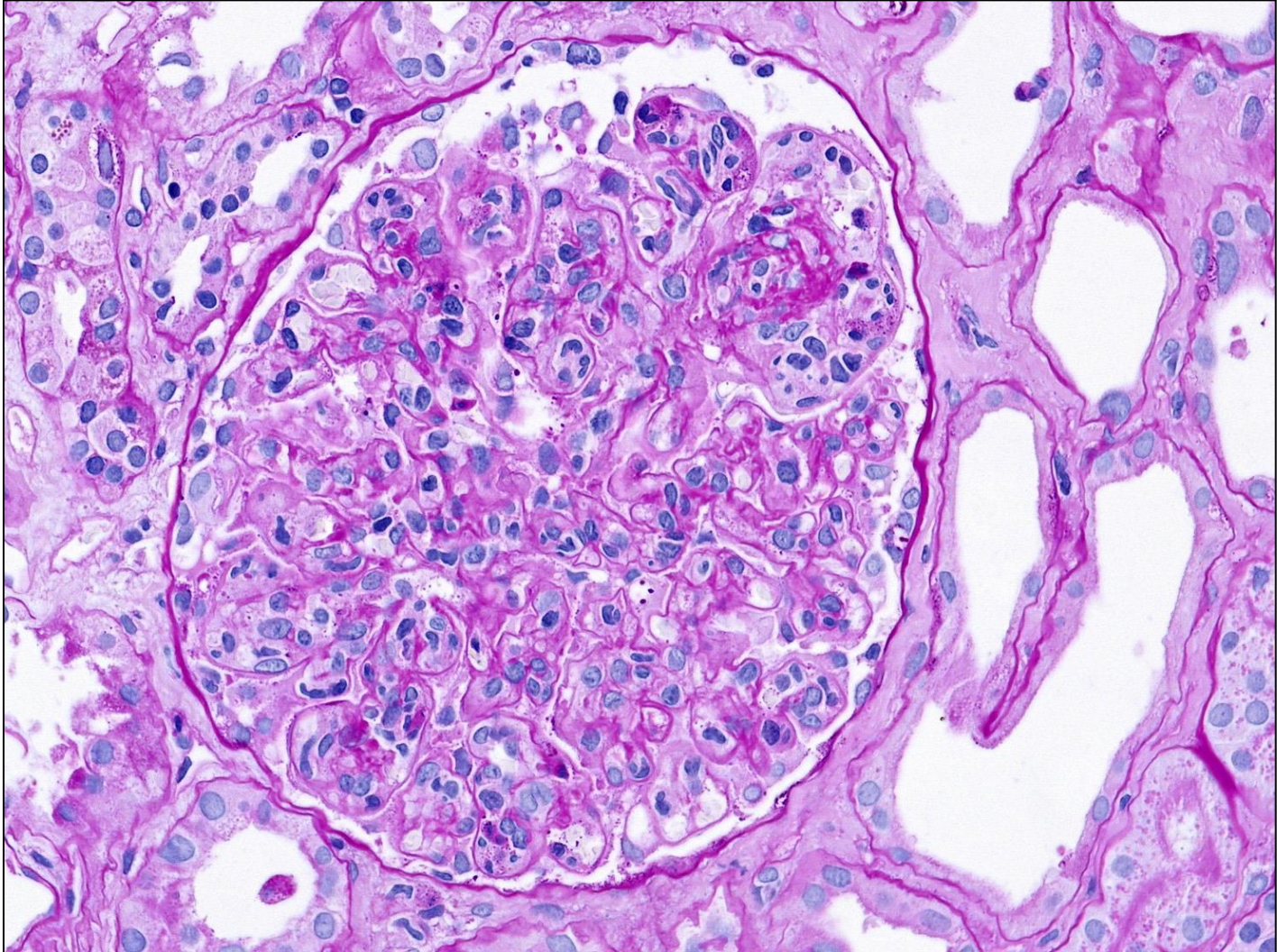
GLOMERULONEPHRITIS

Patomechanizmus

A GN-t immunkomplexek (antigén-antitest) hozzák létre

- In situ képződnek: az antitestek a glomerulus intrinsic antigéneivel (PLA₂R, Goodpasture antigén), vagy a keringésből a glomerulusba korábban implantálódott extrinsic antigénnel reagálnak
- Keringő immunkomplexek rakódnak le: az immunkomplexek fizikokémiai sajátosságai eredményezik a lerakódást, az antitestek nem affinisek a glomerulus összetevőivel

- Gyulladásos válaszreakció keletkezik, melyet a komplementrendszer aktiválódása felerősít → a kacsokat leukocyták infiltrálják, proliferálnak a mesangiumsejtek és az endothelsejtek → a GBM károsodik



A GN egyéb ösvényei

- A komplementrendszer az alternatív úton aktiválódik
- ANCA antitestek által létrehozott glomeruluskárosodás
- Podocyta-toxikus permeabilitási faktorok okozta károsodás

Morfológiai diagnózis

- Vesebiopszia fénymikroszkópos (FM), immunfluoreszcens (IF) és elektronmikroszkópos (EM) vizsgálatával
- IF panel: IgG, IgA, IgM, kappa, lambda, C1q, C3, fibrinogén ellenes FITC-jelölt antitestek

Vesebiopszia - kéregállomány



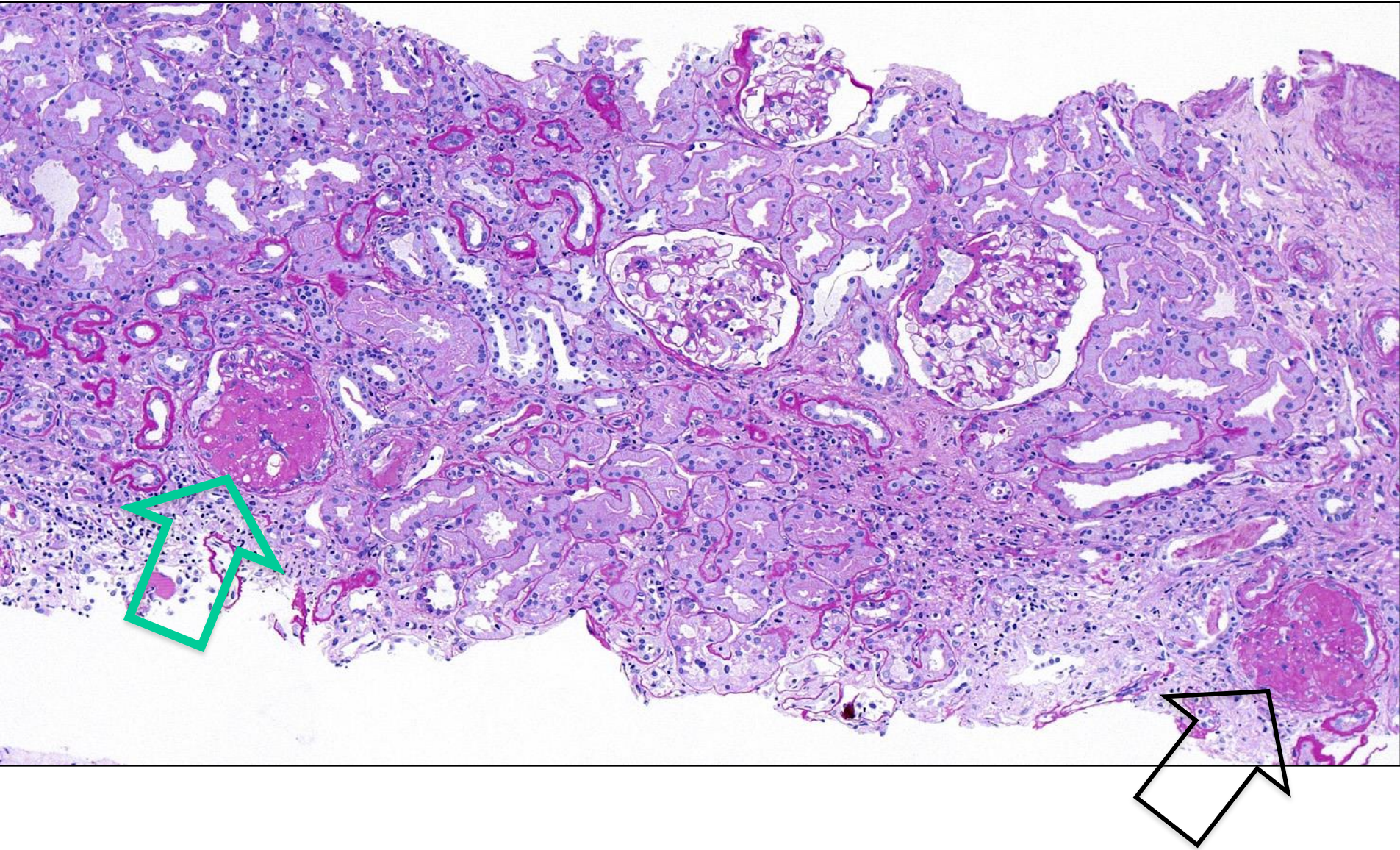
- A szöveti kép tükrözi a vese összes glomerulusában zajló gyulladást (*nephrons szám egyénenként változik: 200000 -2.5 millió*)
- A gyulladásos lézió lehet diffúz (a gl-ok > 50%-a beteg) vagy fokális
- ill. a glomeruluson belül globális (a gl-kacsok > 50%-a beteg) vagy szegmentális

FM eltérések

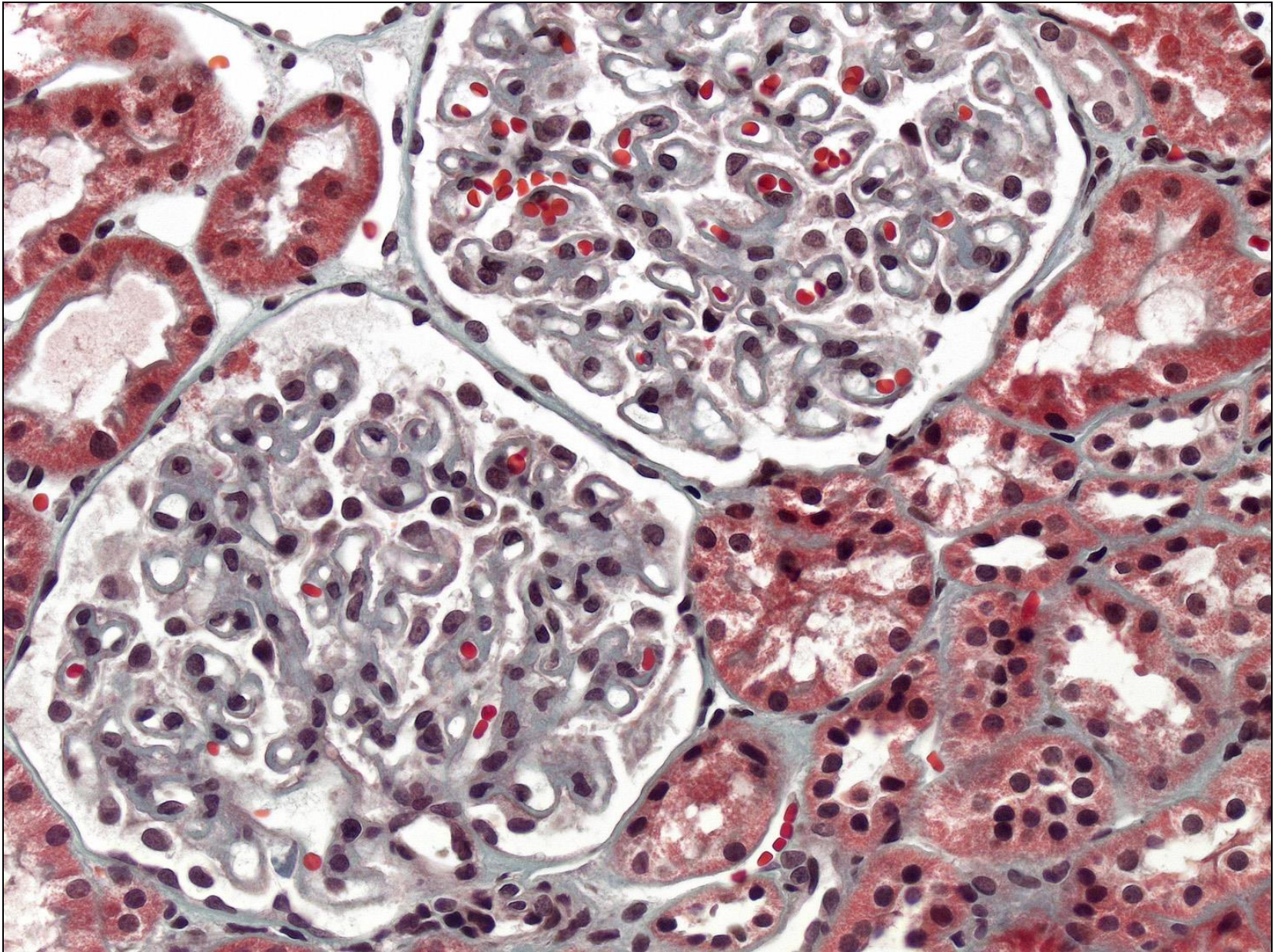
Nem-proliferatív léziók

- Minimális elváltozás - dg-us eltérés csak EM vizsgálattal
- FSGS (focalis-segmentalis glomerulosclerosis) lézió - egy-egy glomerulusban szegmentalis sclerosis
- Membranosus lézió - a glomerulus kapillárisok vastagok

FSGS lézió: három glomerulus eltérés nélküli, egyben kiterjedt szegmentális hegesedés (zöld nyíl), egyben globális hegesedés (fekete nyíl)



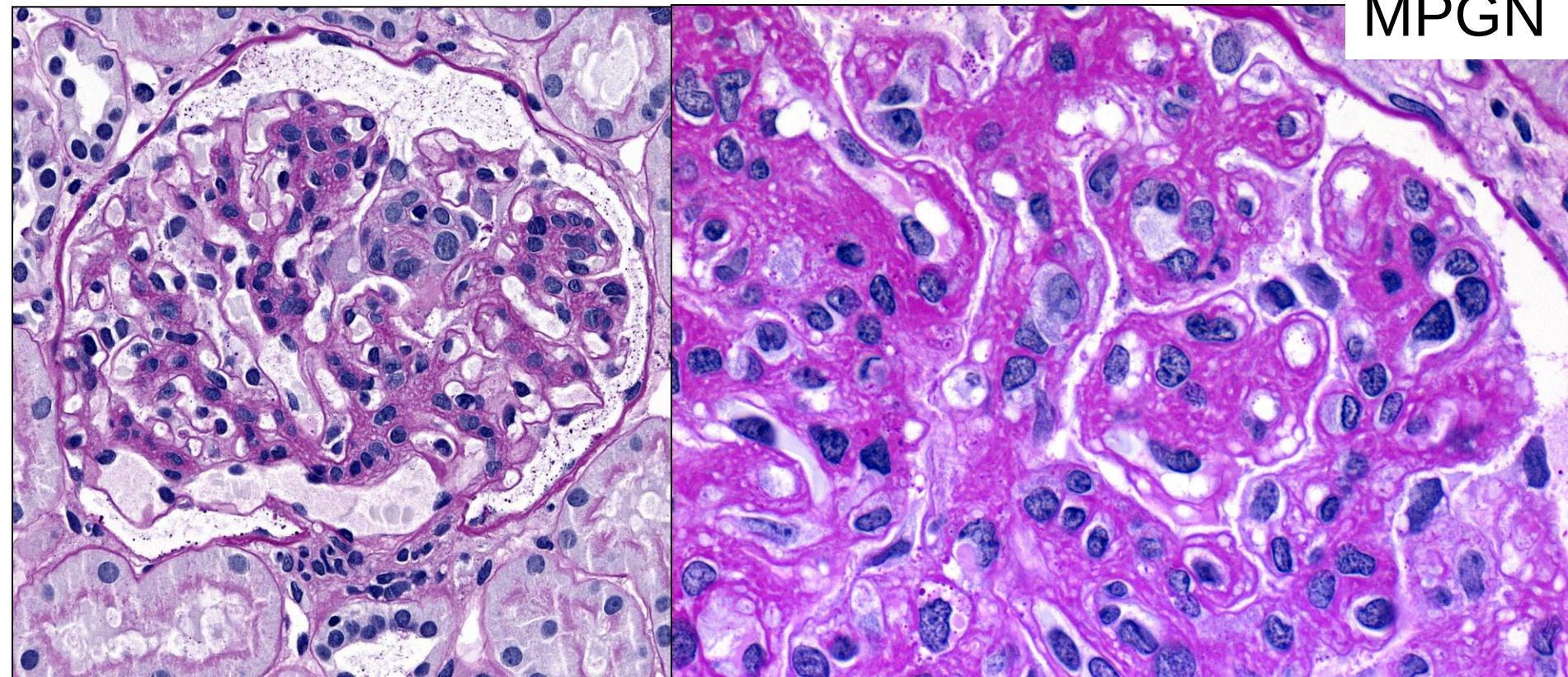
Membranous lézió: a glomeruluskacsok vastagok



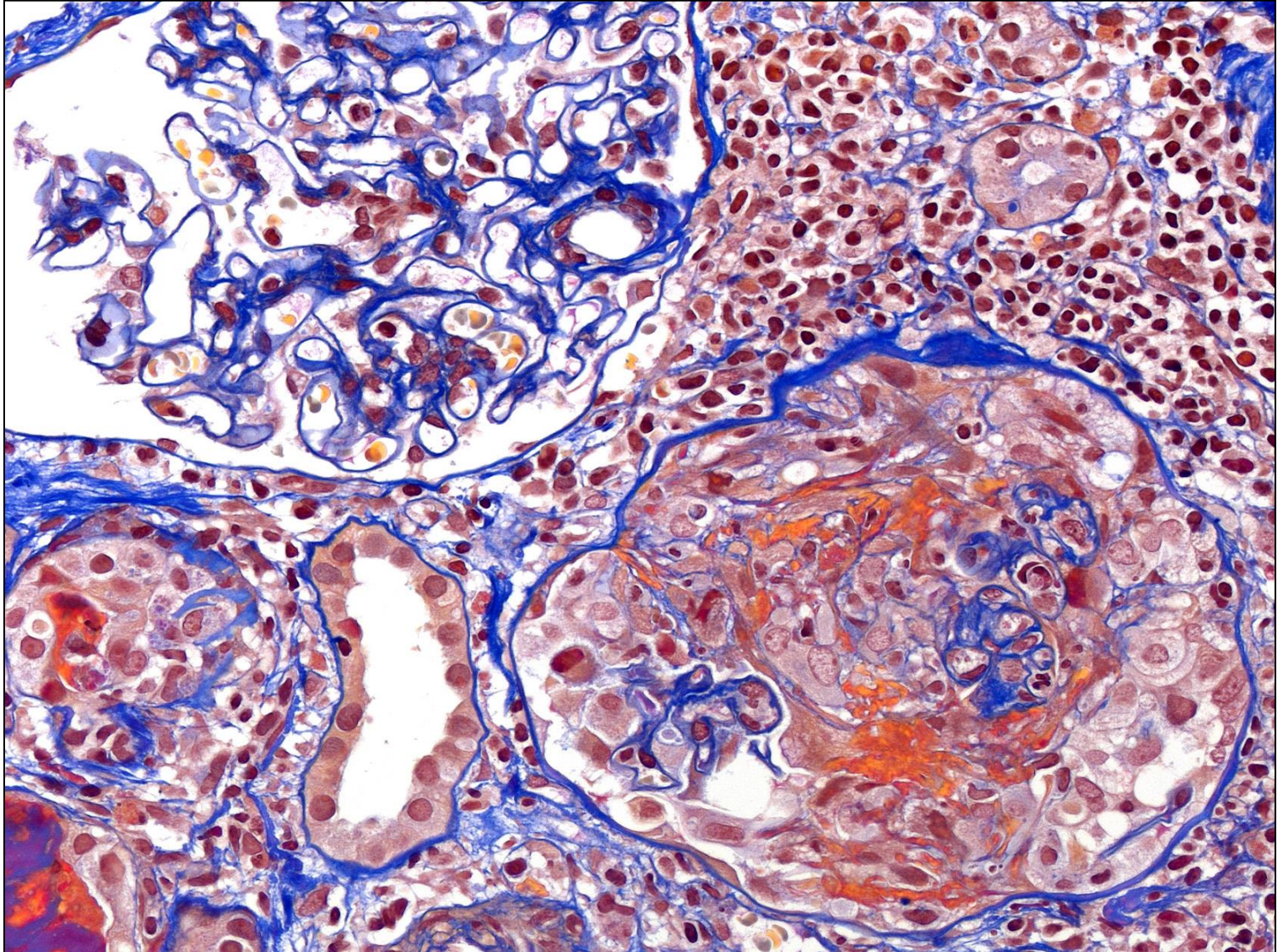
Proliferatív léziók

- **Gyulladásos sejtdússág** a mesangiumban, endocapillarisan, vagy mindkét helyen
- **MPGN** (membranoproliferatív) lézió - a proliferáló mesangiumsejtek a kapillárisfalakba kúsznak, a GBM megkettőződött

MPGN



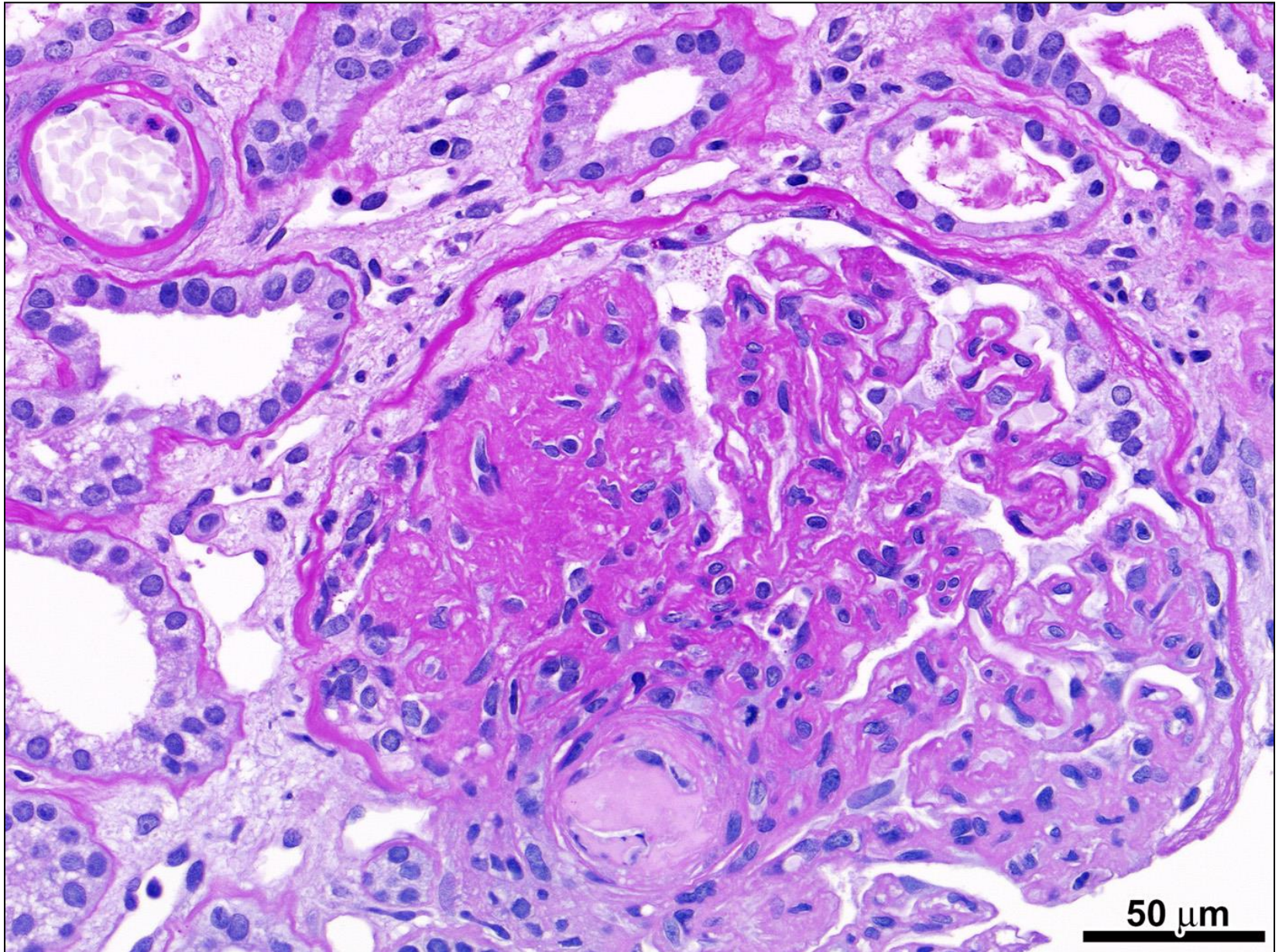
Félhold: ha a gyulladás súlyos, a gl kacsok necrotizálnak → a vizeleti térbe fibrinogén szivárog → a Bowman-tok sejtjeinek félholdszerű proliferációja → a gl-ban megszűnik a filtráció



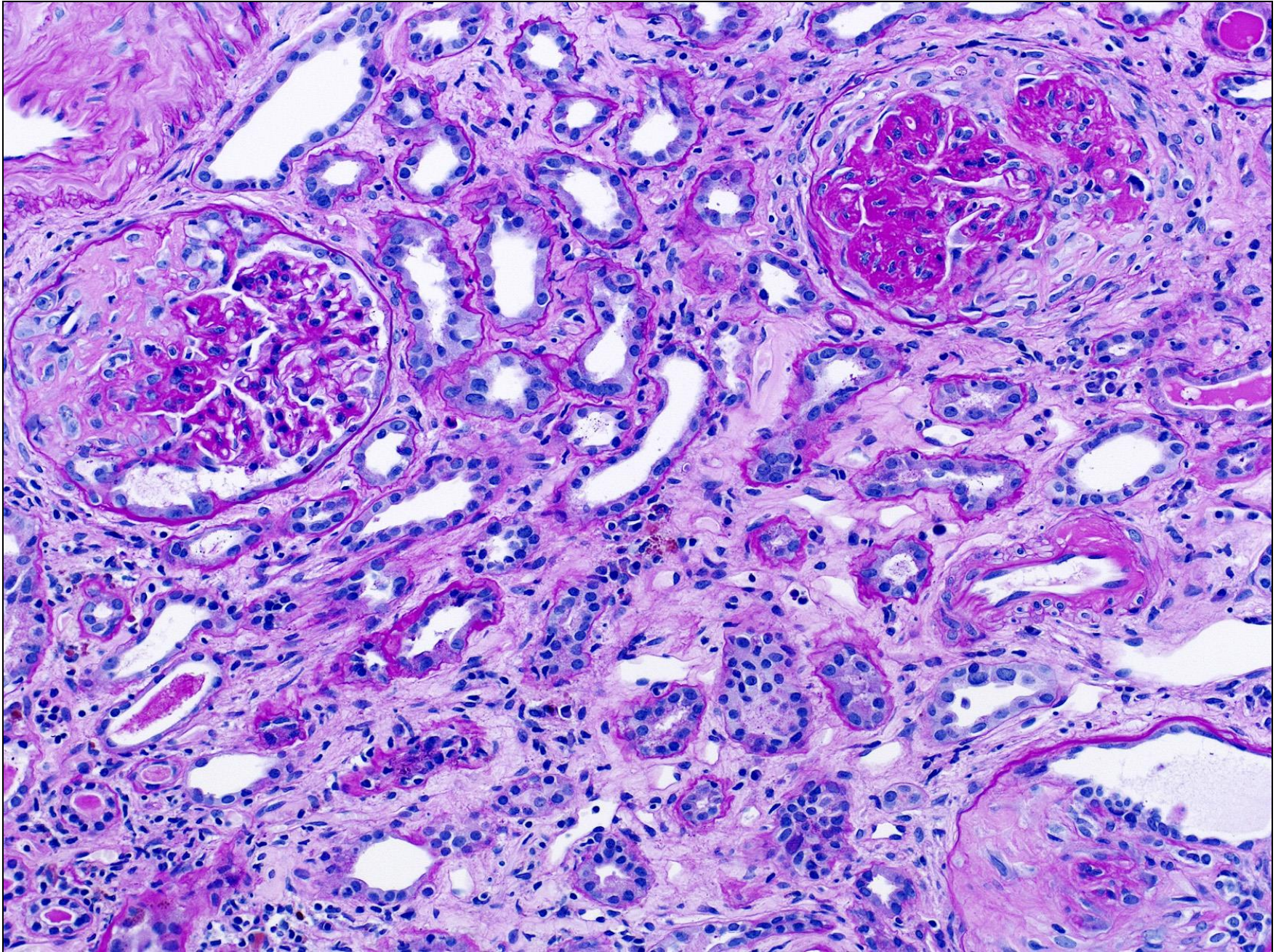
Következmények

- A GBM károsodás klinikai jele **proteinuria ± haematuria**
- Túlzott mértékben képződnek növekedési faktorok (PDGF, TGF-β, stb.) → a mesangiumsejtek kollagénrostokat termelnek, a kacsok elzáródnak → segmentalis, majd globális glomerulosclerosis (GS)
- A GS másodlagosan a peritubularis interstitium fibrosisát és a tubulusok sorvadását hozza létre (IFTA)

Glomerulosclerosis: a glomeruluskacsok gyulladásos eredetű hegesedés miatt elzáródtak



A gl-ok hegesedése interstitialis fibrosist és tubulus atrophíát idéz elő



Következmények

- A GBM károsodás klinikai jele **proteinuria ± haematuria**
- Túlzott mértékben képződnek növekedési faktorok (PDGF, TGF- β , stb.) → a mesangiumsejtek kollagénrostokat termelnek, a kacsok elzáródnak → segmentalis, majd globális glomerulosclerosis (GS)
- A GS másodlagosan a peritubularis interstitium fibrosisát és a tubulusok sorvadását hozza létre (IFTA); klinikailag a GFR csökken, a serum creatinin és urea emelkedik → néhány év **alatt idült veseelégtelenség** fejlődik ki; a vesekárosodás **renalis hypertensiót** okoz

Maladaptatív hiperfiltrációs károsodás - a még működő glomerulusok öngyilkossága

- Nagyszámú nephron fokozatos pusztulásakor (GFR a normális 50-30%-a) a vesén átáramló vér egyre kevesebb gl-on halad keresztül
- A gl-okban adaptációs válasz a vérmennyiség áteresztésére → az afferens arteriolák kitágulnak, a glomerulusok hypertrophizálnak
- Fokozódik az intraglomeruláris véráramlás → emelkedik a hidraulikus nyomás → progrediáló fokális-szegmentális GS rakódik rá a primer glomeruláris betegségekre → a még működő gl-ok tönkremennek, **klinikailag végstádiumú veseelégtelenség** alakul ki

A glomerulusok megbetegedése syndromákban nyilvánul meg:

- Nephrosis sy
- Nephritis sy
- Gyors progressziójú GN sy
- Tünetmentes haematuria/proteinuria
- Idült veseelégtelenség

NEPHROSIS SY (NS)

- Proteinuria > 3.5 g/nap
- Hypoalbuminaemia ≤ 28 g/L
- Generalizált vizenyő, a gravitációt nem követi
- Hypercholesterinaemia, trigliceridaemia → atherosclerosisist serkent
- A vizelettel immunglobulinok, transzport fehérjék, lipidek, stb. is ürülnek → fertőzésekre, rögösödéssre hajlam (pl. v. renalis thrombosis)

Nephrosis sy-s elhunyt. Gravitációt nem követő periorbitalis oedema



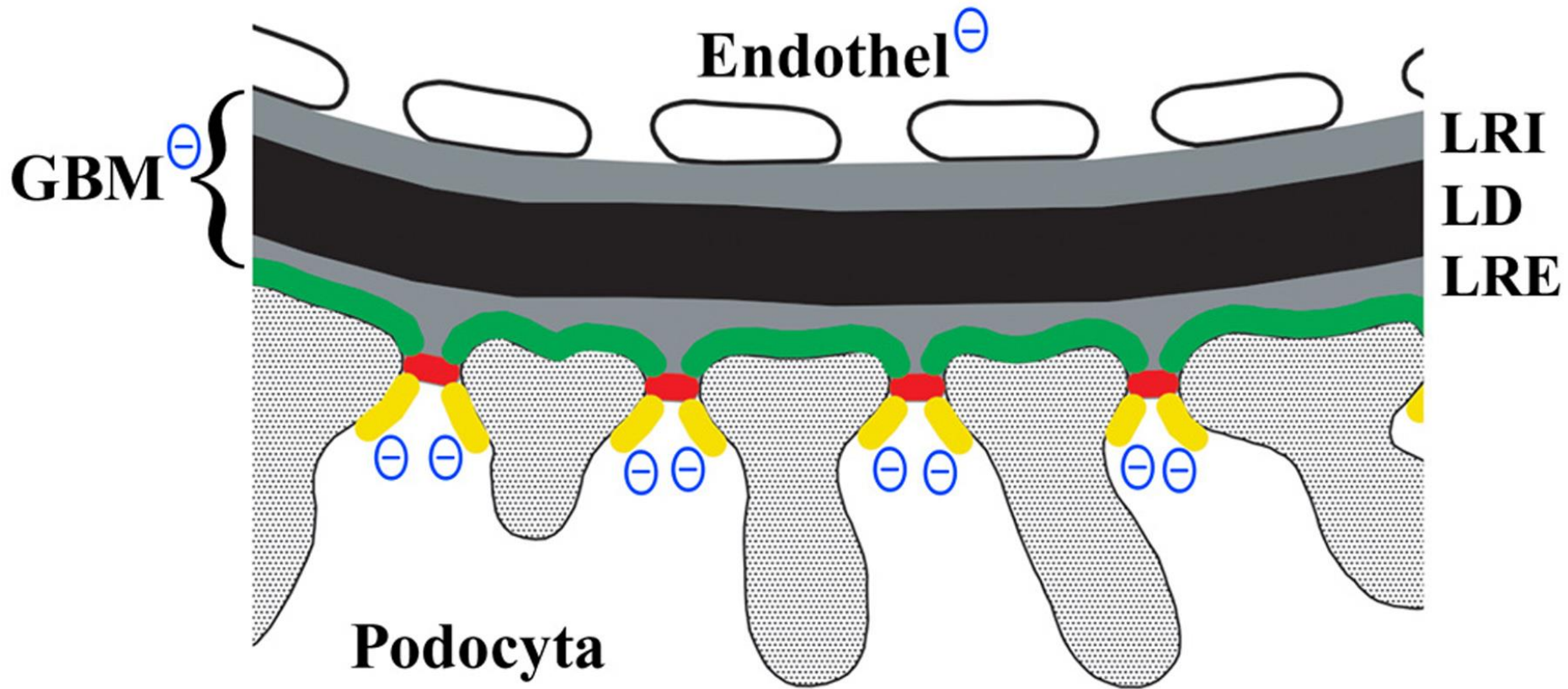
Nephrosis syndromában a kéregállomány halványsárga, mert az ürülő lipidek egy részét a tubulussejtek felveszik



Podocyták

- Posztmitotikus sejtek → regenerációs képességük gyenge
- Képzik a GBM-t, szabályozzák a filtrációt elektromos töltés és molekulanagyság szerint, ellensúlyozzák az intraglomerularis hidrosztatikai nyomást
- Antigén prezentáló sejtekre jellemző molekulákat (Toll-like receptor [TLR-4], CD80, CD40) fejeznek ki
- A keringésben megjelenő podocyta-toxikus molekulák a filtrációs rések átrendeződését, a filtrációs hártya molekulák (nephrin, podocin) vesztését, morfológiailag a lábnyúlványok egybeolvadását eredményezik → **proteinuria**

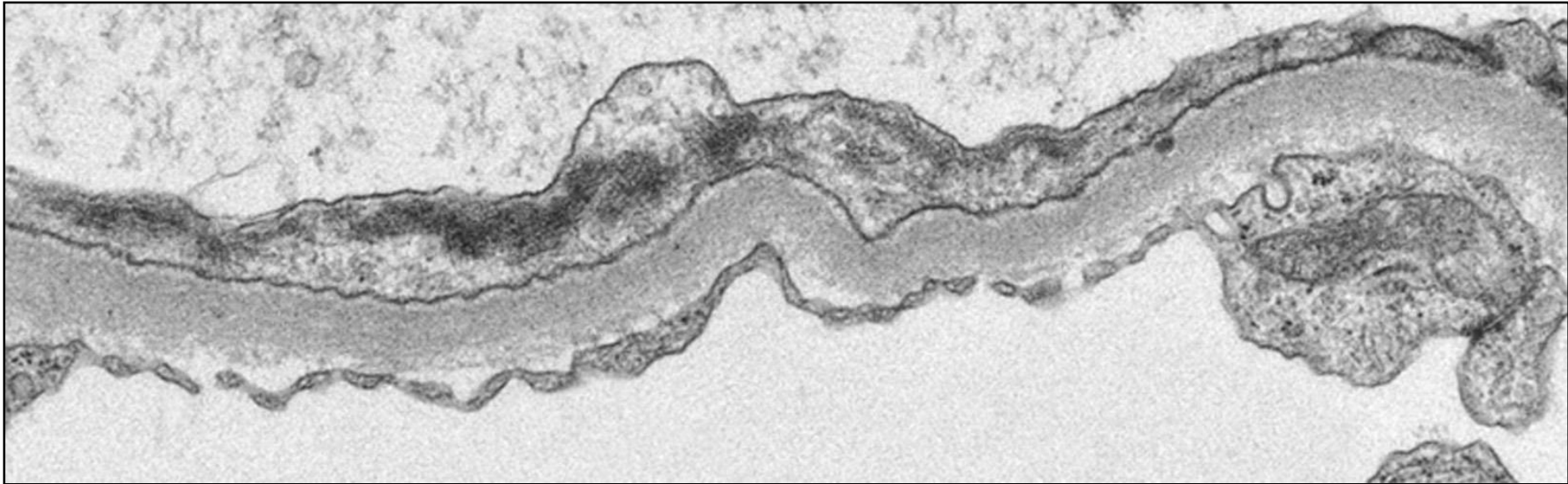
A lábnyúlványrégiók



- Basalis:** a lábnyúlványtalpakat β -integrin molekulák rögzítik a GBM-hez
- Lateralis:** a filtrációs hártya molekulái biztosítják a filtrációs rések méretét
- Apicalis:** negatív töltésű podocalyxin molekulák; része a polyanionnak (a negatív töltésű fehérjemolekulák nem jutnak át a GBM-en)

A lábnyúlványok „egybeolvadása” EM észlelet

- Különböző behatásokra adott struktúrális válaszreakció
- Ellapult, embryonalis hám, polyanion funkció nélkül
- Áthelyeződött és átrendeződött filtrációs membránok



NEPHROSIS SY-T OKOZÓ GLOMERULONEPHRITISEK

A glomerulusokban nem észlelhető lobsejtszaporulat:
(glomerulo)nephropathiák

- Minimális elváltozású NP
- Focalis-segmentalis glomerulosclerosis
- Membranosus NP

Minimális elváltozású NP

Patogenezis

- Fertőzés hatására aktiválódik a veleszületett immunitás és a podocytaikat CD80, TLR-4 expresszióra, valamint fokozott CD40 expresszióra serkenti
- Ezek a molekulák, valamint a keringésben képződő anti-CD40 antitestek **reverzibilis** podocytakárosodást idéznek elő ➔
- Megszűnik a glomeruláris polyanion funkció, az anionos fehérjemolekulák átjutnak a GBM-en ➔ súlyos proteinuria jelentkezik

Morfológia

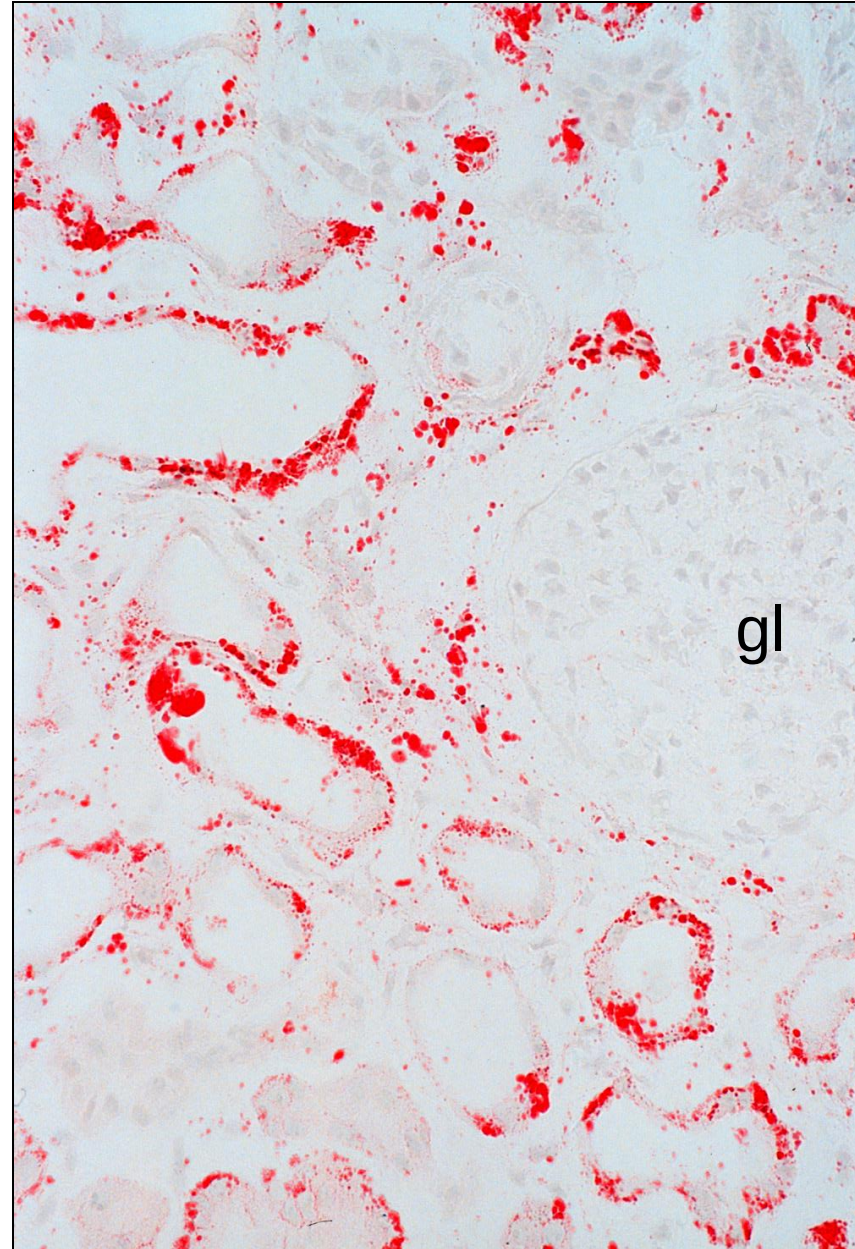
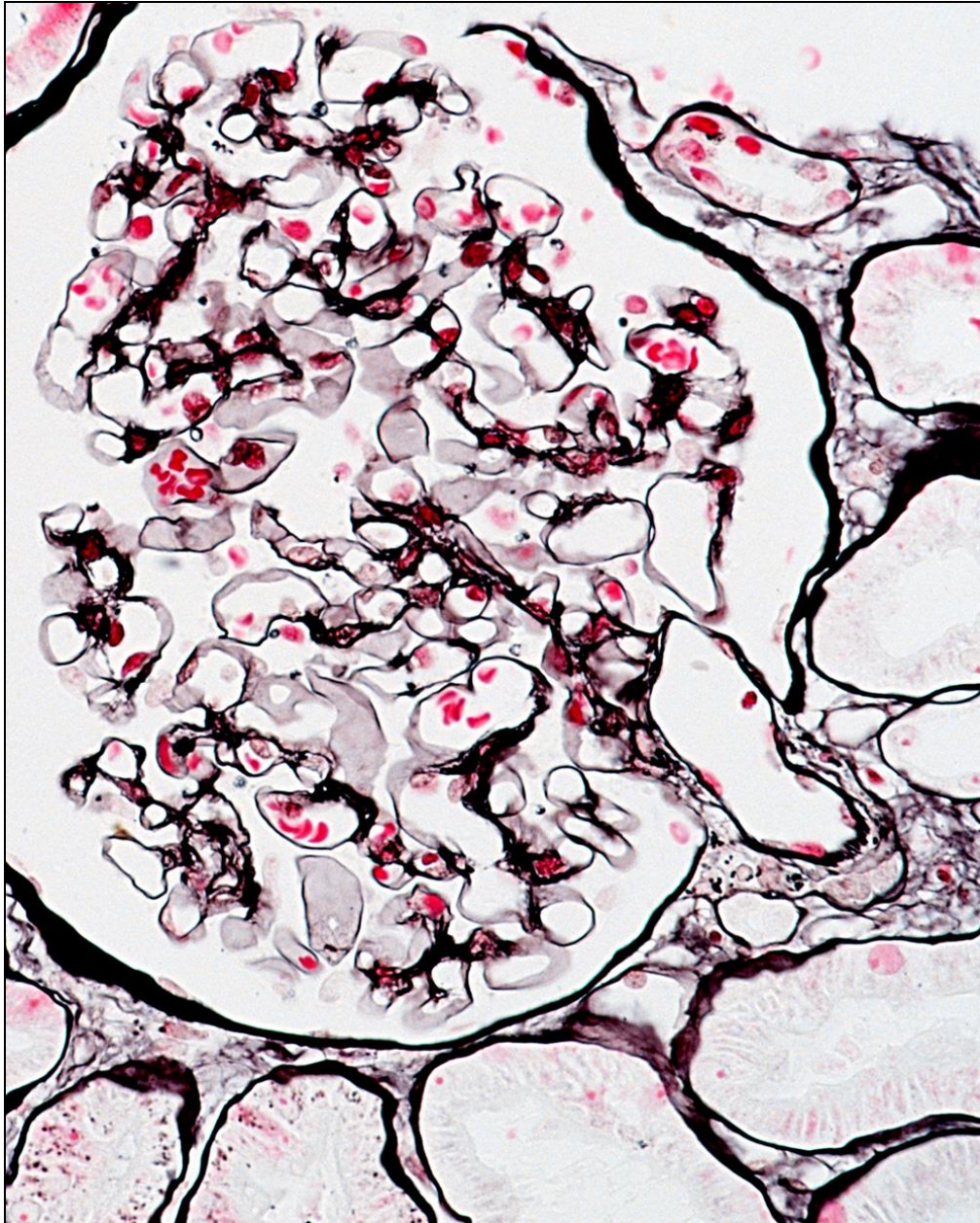
FM: eltérés nélküli gl-ok; a tubulushámsejtekben reabszorbeált fehérje és lipidcseppek

IF: negatív

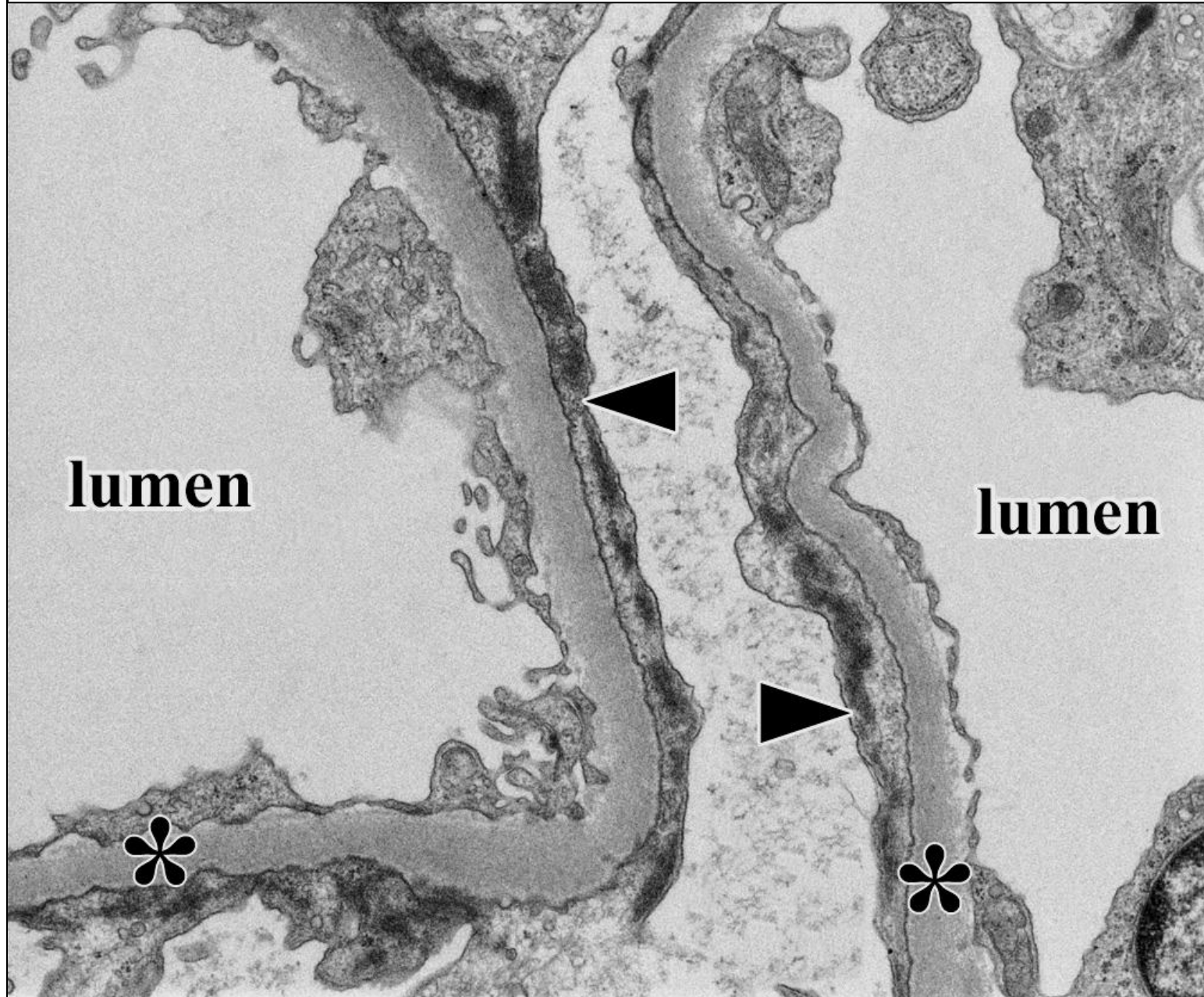
EM: a lábnyúlványok egybeolvadtak

Minimális elváltozású NP

b.o.: eltérés n.é, j.o: reabszorbeált lipidek tubulusokban



EM: a lábnyúlványok egybeolvadása



Klinikum

- A gyermekkori NS leggyakoribb oka, csúcs 2-6 év között
- Gyakran jelentkezik légúti fertőzés után
- Steroidra reagál → a kórjóslat jó; de gyakori a relapszus, és a remisszió fenntartására hosszú ideig steroidokat és calcineurin inhibitorokat adnak (számottevő mellékhatások!)

Reményt keltő a CD80 blokkolók, ill. CD40-CD40 ligand blokkolók fejlesztése

FOCALIS SEGMENTALIS GLOMERULOSCLEROSIS (FSGS)

3 csoportját különítik el

1. Keringő permeabilitási faktorok idézik elő

- Hatásukra **irreverzibilis** podocytakárosodás: elvesztődik a polyanion tulajdonság + a podocyták göccosan leválnak a GBM-ről → a csupasz GBM helyén szegmentális sclerosis keletkezik

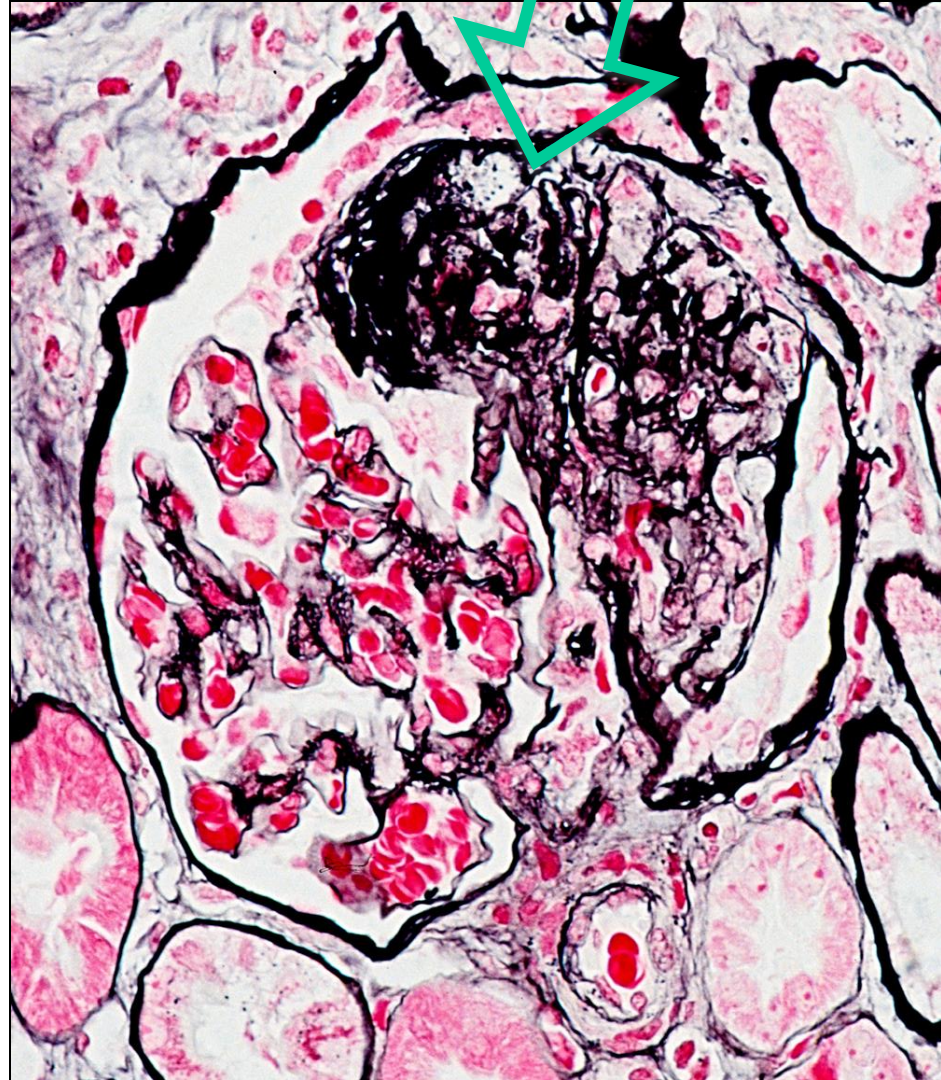
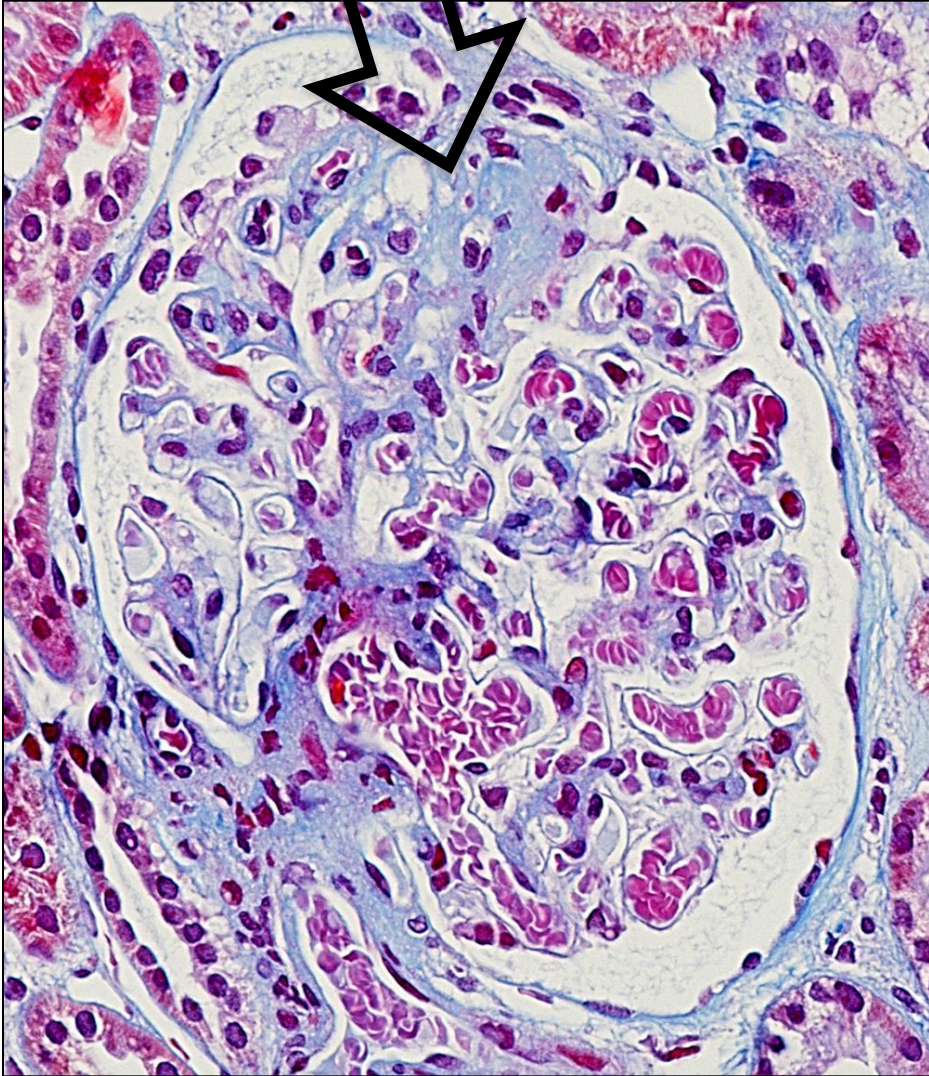
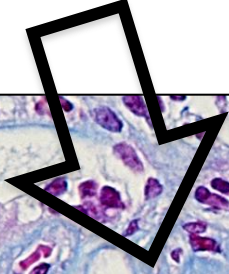
Morfológia

- FM**: fokálisan szegmentalisan a tömörülő kacsokban kollagén rakódik le és a károsodott szegmentumok a Bowman-tokhoz tapadnak (synechiák). A folyamat egyre több glomerulust betegít meg, a károsodott glomerulusok pedig globálisan hegesednek

- IF**: IC-ek Ø

- EM**: lábnyúlvány-fusio + a podocyták gócos leválása a GBM-ről

Kezdetben a hegesedés csupán a kacsok egy részére szorítkozik



Klinikum

- Gyermekekben és felnőttekben egyaránt előfordul
- A nephrosis sy steroidra rezisztens

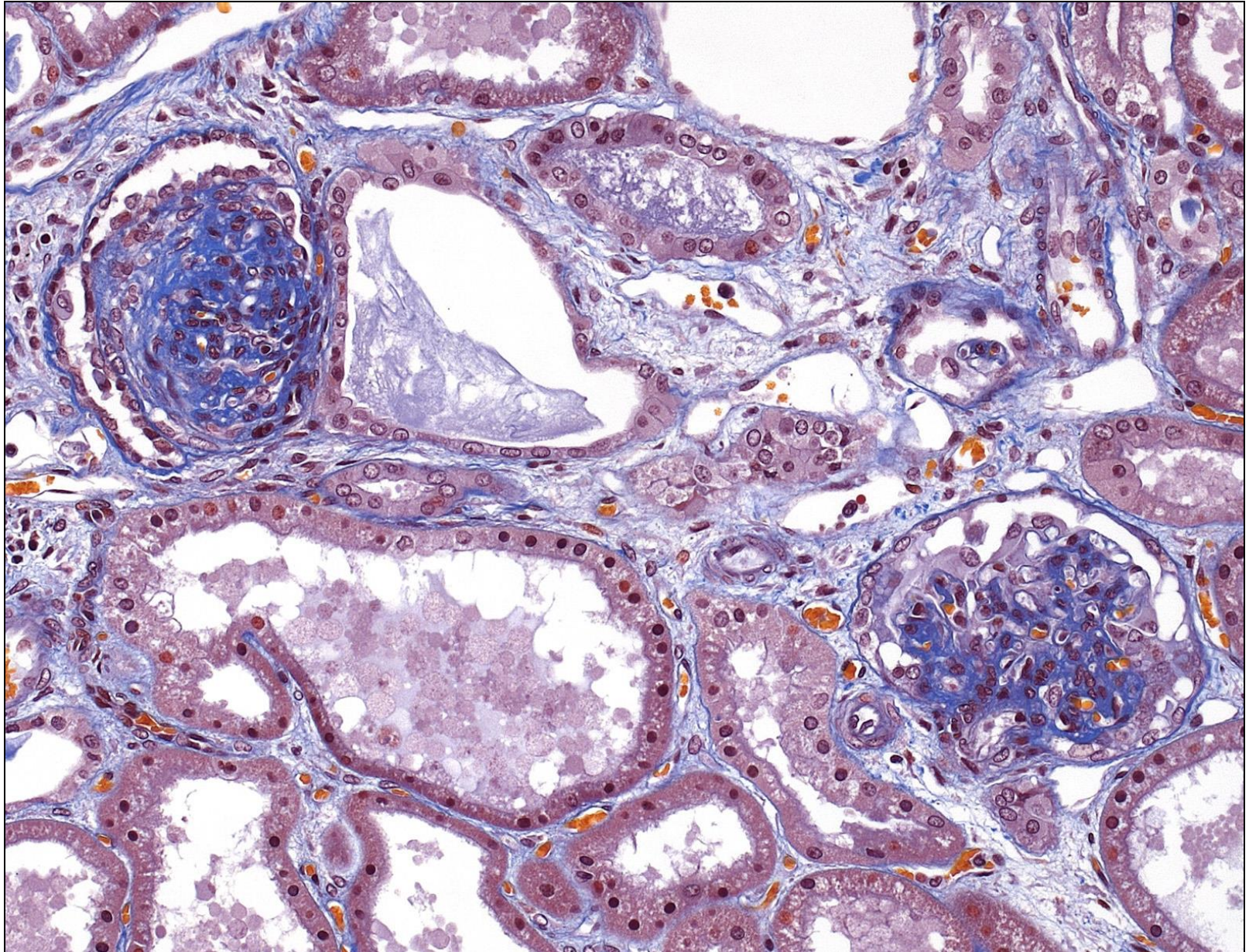
Kórjóslat

- Rossz; végstádiumú vesebetegség (VSVB) a legtöbb esetben
- A beültetett vesében gyakran heteken belül kiújul

2. Filtrációs rés-fehérjék és egyéb podocytafehérjék mutációja

- Ritkák
- FM: kollabáló gomerulopathia: podocyták apoptosisa
➔ a kacsok kollabálnak, a podocytavesztés helyén parietális sejt-fenotipusú hámsejtek
- VSVB már gyermekkorban, veseátültetés után **nem újulnak ki**

Kollabáló glomerulopathia: az összeesett kacsok felett parietális hámsejt-fenotipusú epitheliális sejtek



3. Másodlagos FSGS

- Bármilyen eredetű nephronpusztuláshoz társult hyperfiltrációs károsodás okozza
- Létrejöheth továbbá hypertensív vesebetegségben
- Parvovirus B19, ill. HIV-fertőzésben

Membranous NP

Patogenezis

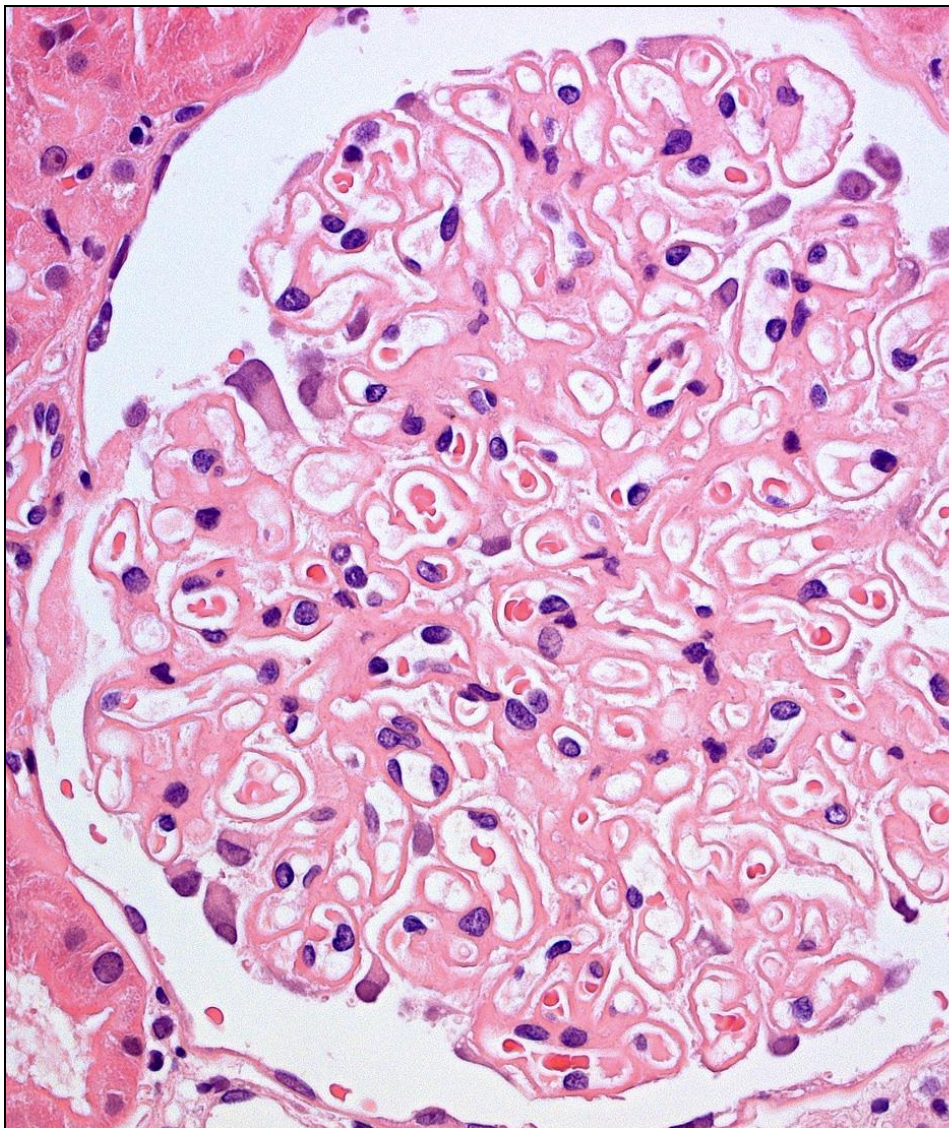
- A lábnyúlványok tövében IC-ek képződnek
- Podocyta antigén a phospholipase A2 receptor (PLA₂R); ritkábban a thrombospondin molekula; ellenük IgG4 autoantitestek keletkeznek
- Lokálisan aktiválódik a komplementrendszer → podocyta és GBM károsodás → masszív proteinuria

Morfológia

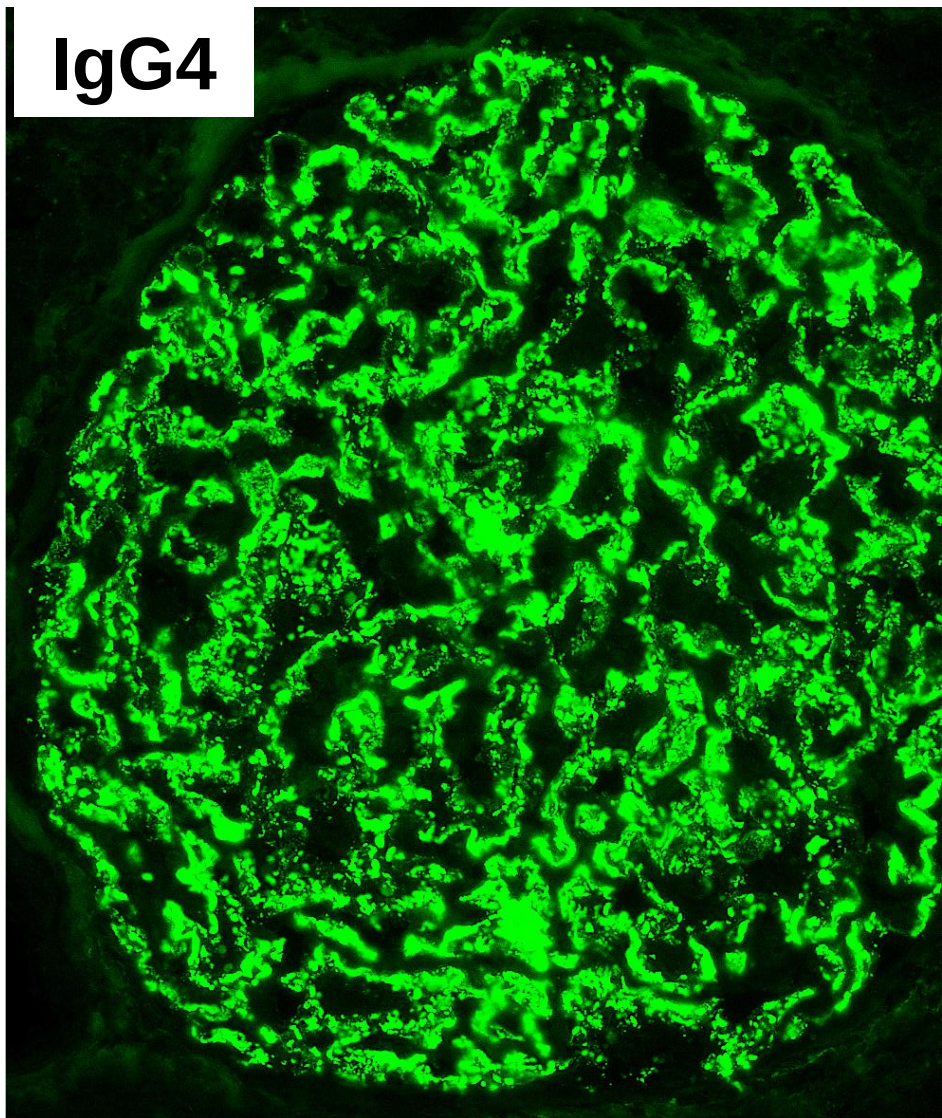
- FM**: az IC-ek hatására a GBM átépül → a kapilláriskacsok vastaggá válnak
- IF**: szemcsés festődés PLA2R-el vagy THSD-vel, IgG4-el és komplement 3-as faktorra (C3)
- EM**: a GBM-ben subepithelialis denz depozitumok; körülöttük a GBM progresszíven vastagodik

Membranosus nephropathia

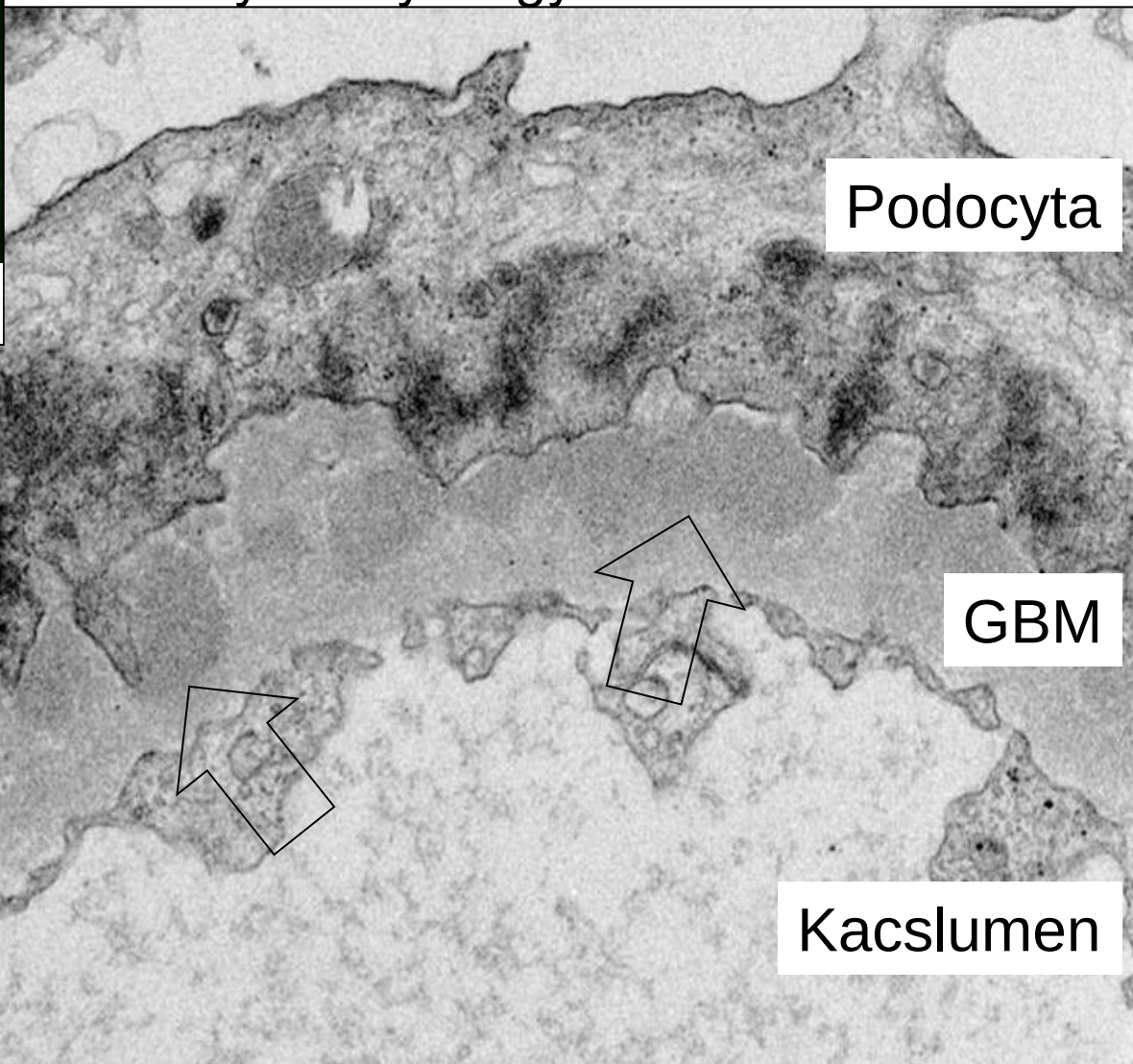
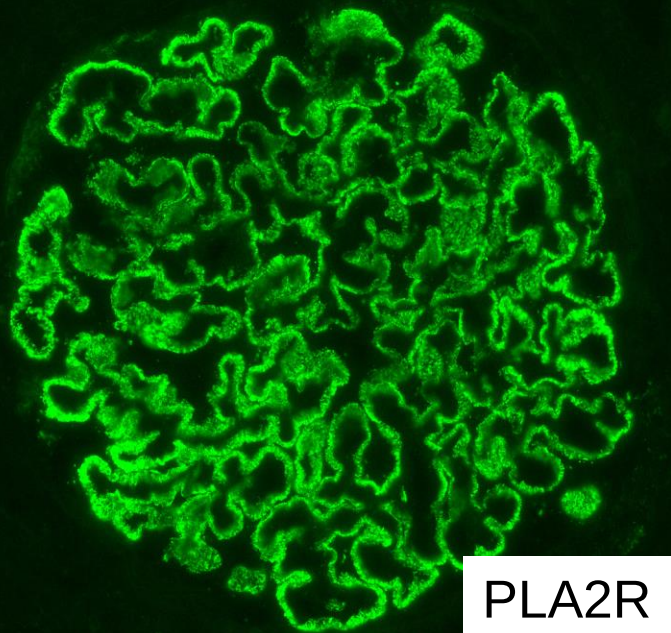
FM: vastaggá vált kapillárisok, melyet ebben az esetben IgG4 és PLA2R tartalmú immunkomplexek hoztak létre



IgG4



EM: az immunkomplexek
subepithelialisan elektrondenz
depozitumként látszanak, a podocyta
lábnyúlványai egybeolvadtak



Klinikum

- A felnőttkori nephrosis sz leggyakoribb oka; csúcs 30-50 év között
- Önmagától gyógyul vagy lassan előrehalad: 10 éven belül a betegek 25%-ában VSVB alakul ki
- Veseátültetés után 10-30% kiújul

Másodlagos membranosis NP

Nem podocytá antigének váltják ki az immunkomplex képződést; a patogenezis még rejtély

- SLE-ben szenvedő betegekben
- Fertőzések: hepatitis B, malaria
- Malignus daganatok
- Gyógyszerek

Membranosis NP dg-a esetén ezeket a betegségeket ki kell zárni!