

19b. Glomerulonephritisek I.

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 mérgeanyag 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 a 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
- Intersticiális betegségek
- Érbetegségek

GLOMERULONEPHRITIS (GN) - a glomerulusok gyulladása

Patomechanizmus

A komplementkaskád aktiválódása (ld. élettani, immunológiai, kórélettani előadások)

- **Klasszikus út:** Az IgG antigénhez kötődése a kaskád 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 okozó molekula képződéséhez vezet. A **C3 konvertázt** az I és H faktor bontja le („fék”).
- **Alternatív út:** B és D faktor jelenlétében baktériumsejttel, aggregálódott IgA, stb. a C3 molekulából egyből **C3 konvertázt** alakít ki.

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

- **In situ képződnek:** az antitestek a glomerulus intrinsic antigénjeivel (PLA₂R, Goodpasture antigén), vagy a glomerulusba korábban implantálódott extrinsic antigénnel reagálnak
- **Keringő immunkomplexek rakódnak le:** az immunkomplexek fizikokémiai sajátosságai eredményezik a lerakódást, az antitestek nem affinisak 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 alternatív úton történő aktiválódása
- Podocyta-toxikus permeabilitási faktorok okozta károsodás
- ANCA antitestek által létrehozott glomeruluskárosodás

Morfológiai diagnózis

- Vesebiopszia fénymikroszkópos (FM), immunfluoreszcens (IF) és elektronmikroszkópos (EM) vizsgálatával
- A szöveti kép tükrözi a vese összes glomerulusában zajló gyulladást (a **nephronszám/vese 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 elektronmikroszkóppal észlelhető
- FSGS (focalis-segmentális glomerulosclerosis) lézió - egy-egy glomerulusban szegmentális sclerosis
- Membranosus lézió - a glomerulus kapillárisok vastagok

Proliferatív léziók

- Gyulladásos sejtduzzság a mesangiumban, endocapillarisan, vagy mindkét helyen
- MPGN (membranoproliferatív) lézió - a proliferáló mesangiumsejtek a kapillárisfalakba kúsznak, a GBM megkettőződik
- Félhold: ha a gyulladás súlyos, a glomeruluskacsok necrotizálódnak ⇒ a vizeleti térbe szivárgó fibrinogén a Bowman-tok sejtjeinek félholdszerű proliferációját indítja el; a primér vizelet nem jut a proximális tubulusba ⇒ a félholdas glomerulusokban 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 ⇒ szegmentális, 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 hipertenziót** 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

19b. Glomerulonephritisek I.

- A gl-okban adaptációs válasz a vérmennyiség áteresztésére $\Rightarrow$ az afferens arteriolák kitágulnak, a glomerulusok hypertrophizálnak
- Fokozódik az intraglomeruláris véráramlás $\Rightarrow$ emelkedik a hidraulikus nyomás $\Rightarrow$ progrediáló fokális-szegmentális GS rakódik rá a primer glomeruláris betegségekre $\Rightarrow$ 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

- Proteinuria > 3.5 g/nap
- Hypoalbuminaemia ≤ 28 g/L
- Generalizált vizenyő, nem követi a gravitációt
- Hyperlipidaemia (hypercholesterinaemia, trigliceridaemia) $\Rightarrow$ atherosclerosisra serkent
- A vizelettel immunglobulinok, transzportfehérjék, lipidek, stb. is ürülnek $\Rightarrow$ fertőzésekre, rögződésre hajlam (pl. v. renalis thrombosis)

A nephrosis sy-t a podocyták károsodása okozza

Podocyták

- Posztmitotikus sejtek $\Rightarrow$ regenerációs képességük gyenge
- Képzik a GBM-t, szabályozzák a filtrációt elektromos töltés és molekulanagyság szerint, ellensúlyozzák az intraglomeruláris hidrosztatikai nyomást
- Antigén prezentáló sejtekre jellemző molekulákat (Toll-like receptor [TLR-4], CD80, CD40) fejeznek ki
- A keringésben megjelenő podocyta-toxikus molekulák hatására a filtrációs rések átrendeződnak, a filtrációs hártya molekulák (nephrin, podocin) kifejeződése megszűnik, morfológiailag a lábnyúlványok egybeolvadása észlelhető $\Rightarrow$ proteinuria

A lábnyúlványok egybeolvadása elektronmikroszkópos észlelet

- Különböző behatásokra adott struktúrális válaszreakció
- Ellapult, embryonalis hám, polyanion funkció nélkül (normálisan az anionos fehérjemolekulákat a negatív töltésű podocyta-GBM-endothel taszítja)
- Áthelyeződött és átrendeződött filtrációs membránok

NEPHROSIS SY-T OKOZÓ GLOMERULONEPHRITISEK

A glomerulusokban nem észlelhető lobsejtszaporulat: (glomerulo)nephropathiák

- Minimális elváltozású NP
- Focalis-segmentális glomerulosclerosis
- Membranosus NP

MINIMÁLIS ELVÁLTOZÁSÚ NP

Patogenezis

- Fertőzés hatására aktiválódik a veleszületett immunitás és a podocyákat 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 $\Rightarrow$ súlyos proteinuria jelentkezik

Morfológia

- FM: eltérés nélküli gl-ok; a tubulushámsejtekben reabszorbeált fehérje és lipidcseppek
- IF: negatív
- EM: a lábnyúlványok egybeolvadtak

Klinikum

- A gyermekkori nephrosis syndroma leggyakoribb oka, csúcs 2-6 év között
- Gyakran jelentkezik légúti fertőzés után
- Steroidra reagál $\Rightarrow$ 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 patogenetikai csoportja:

1. Keringő permeabilitási faktorok idézik elő

- Hatásokra **irreverzibilis** podocytakárosodás: elvesztődik a polyanion tulajdonság + a podocyták göccosan leválnak a GBM-ről $\Rightarrow$ a csupasz GBM helyén szegmentális sclerosis keletkezik

Morfológia

- FM: fokálisan-szegmentálisan 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 $\emptyset$
- EM: Lábnyúlvány-fusio + a podocyták göccos leválása a GBM-ről

Klinikum

19b. Glomerulonephritisek I.

- Gyermekekben és felnőttekben egyaránt előfordul; a nephrosis sz steroidra rezisztens
- Kórjóslata 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 glomerulopathia: podocyta apoptosisa $\Rightarrow$ a kacsok kollabálnak, a podocytavesztés helyén parietális sejt-fenotípusú háms sejtek
- VSVB már gyermekkorban, veseátültetés után nem újul ki

3. Másodlagos FSGS

- Bármilyen eredetű nephronpusztuláshoz társult hiperfiltrációs károsodás okozza
- Létrejöhet hipertensív vesebetegségben
- Parvovirus B19, ill. HIV-fertőzésben

MEMBRANOSUS NP

Patogenezis

- A lábnyúlványok tövében IC-ek képződnek
- Podocyta antigén többnyire a phospholipase A2 receptor molekula (PLA_2R); ritkábban a thrombospondin molekula; ellenük IgG4 autoantitestek keletkeznek
- Lokálisan aktiválódik a komplementrendszer $\Rightarrow$ podocyta és GBM károsodás $\Rightarrow$ masszív proteinuria

Morfológia

- **FM:** az IC-ek hatására a GBM átépül $\Rightarrow$ a kapilláriskacsok vastaggá válnak
- **IF:** szemcsés festődés PLA_2R -el, vagy THSD-el, IgG4-el és komplement 3-as faktorról (C3)
- **EM:** a GBM-ben subepithelialis denz depozitumok; körülöttük a GBM progresszíven vastagodik

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 membranous NP

Nem podocyta antigének váltják ki az IC képződést; a patogenezis még rejtély

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

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