

A glomerulusok megbetegedése syndromákban nyilvánul meg:

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

NEPHRITIS SY

- **Hirtelen** kezdettel közepes mértékű proteinuria, haematuria, renalis hypertensio
- Csökkent vizeletképzés, akár oliguria (<500 ml/nap), azotaemia (szérum urea nitrogén és creatinin ↑) és periorbitalis oedema
- A vizeletüledékben dysmorph vörösvértestek és vvt-cylinderek
- Makrohaematuria: ha a vizelet barnán elszíneződött (kólaszerű)

NEPHRITIS SY-T OKOZÓ GLOMERULONEPHRITISEK

A glomerulusok igen sejtdúsak (proliferatív GN-ek)

- Bakteriális fertőzés okozta GN
- Membranoproliferatív GN
- Denz depozitumú betegség
- Félholdas GN

BAKTERIÁLIS FERTŐZÉS OKOZTA GN

Két típusa van

1. POSTSTREPTOCOCCALIS GN

Patogenezis

- Streptococcus β -haemolyticus nephritogen törzsei által létrehozott torok- vagy bőrfertőzés után 1-4 héttel streptococcalis antigéneket tartalmazó IC-k rakódnak le a glomerulusokban
- A glomeruluskárosodást a komplementaktiváció következményei okozzák

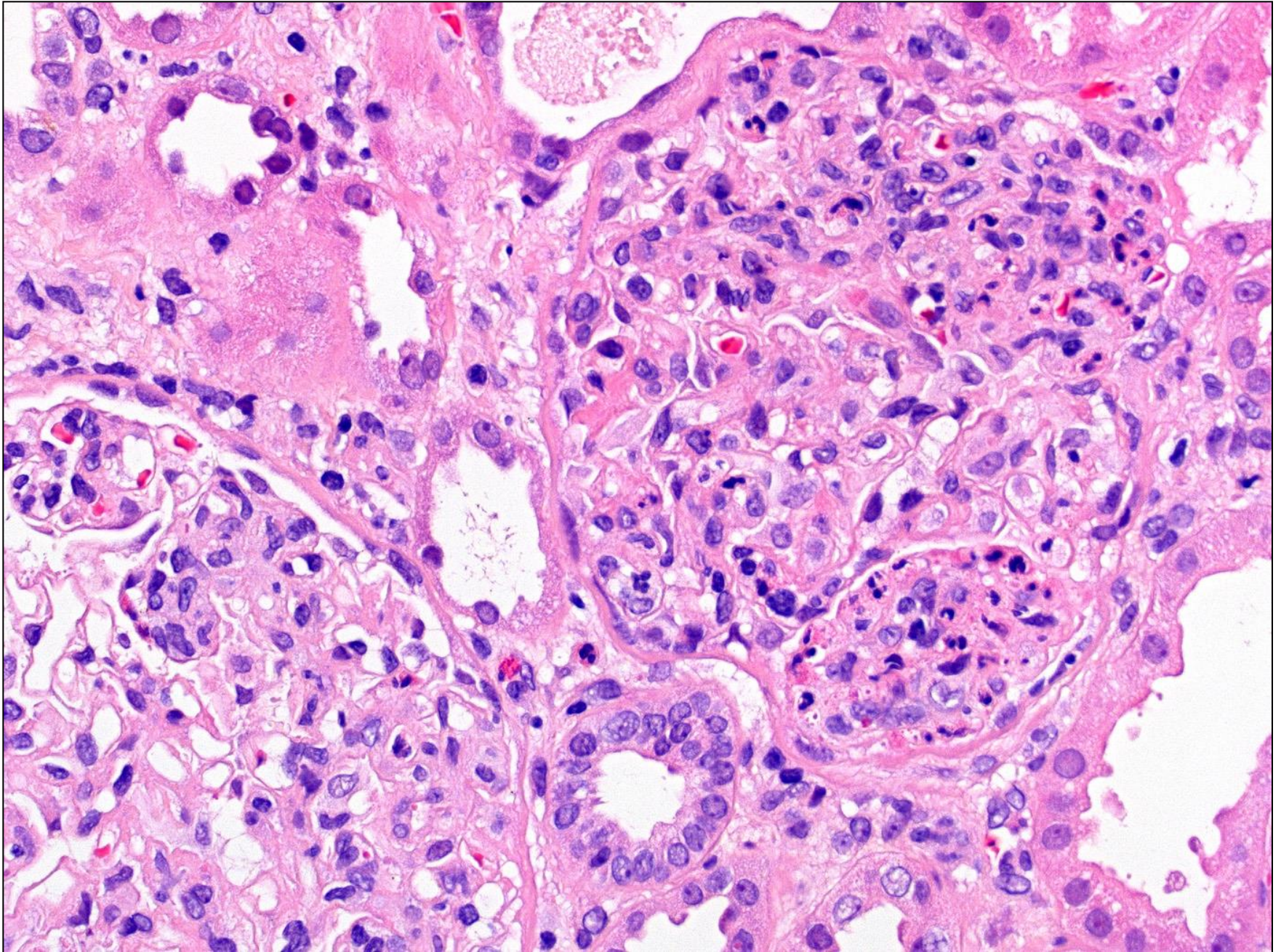
Morfológia

FM: igen sejtdús gl-ok: endocapillarisan
neutrophilek, monocyták

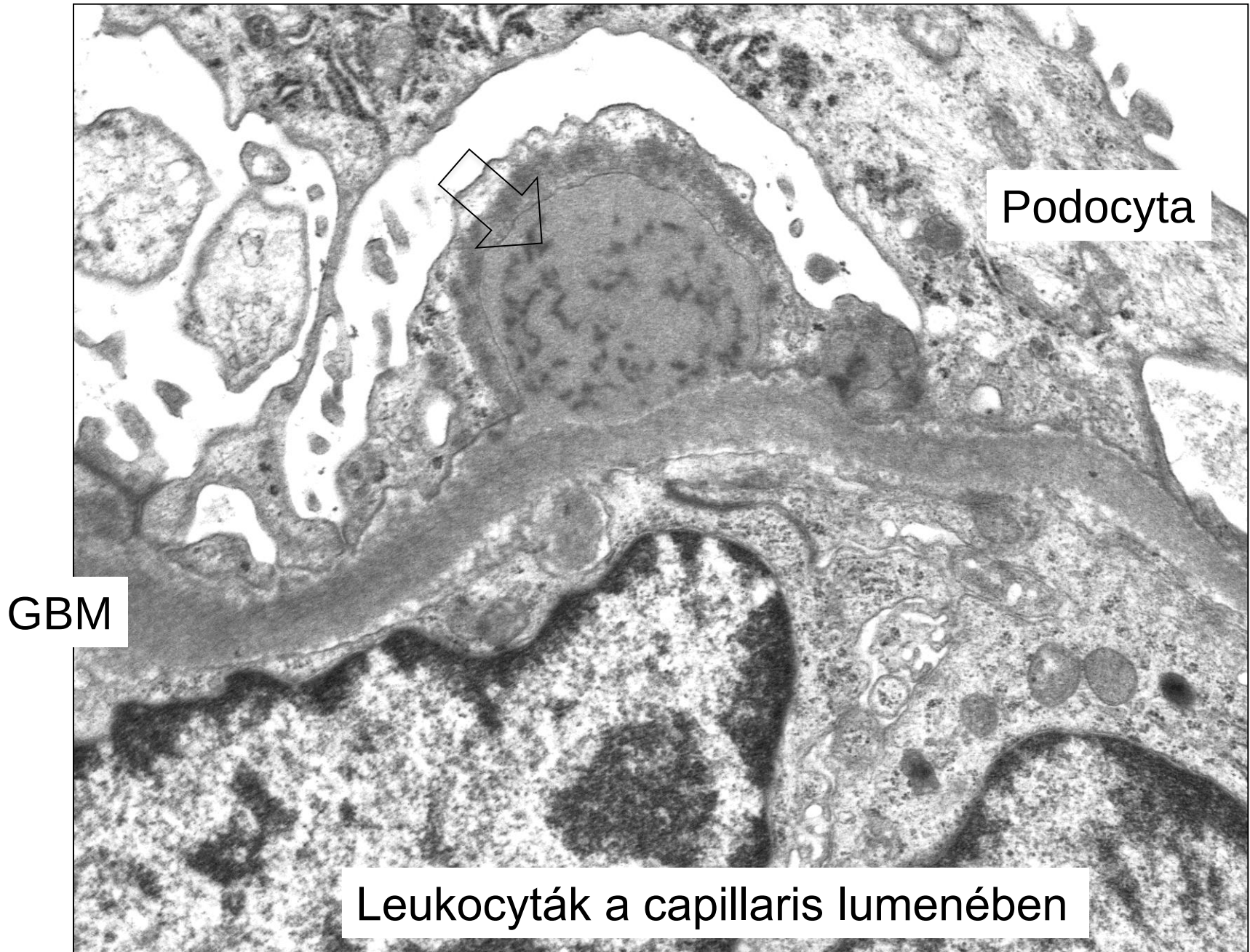
IF: a kacsok mentén szemcsés IgG és C3

EM: nagy, bölnypúpszerű subepithelialis
depozitumok

Igen sejtdús gl-ok: endocapillarisán ng-k, monocyták



Bölnypúpszerű subepithelialis depozitum (nyíl)



Gyógyulás

- A depozitumok 2 hónap alatt eltűnnek a glomerulusokból, a gyulladásos jelenségek megszűnnek

Klinikum

- Csúcs: a 6-10 év közötti gyermekekben
- Gyakran jár makrohaematuriával
- Kórjóslat - kitűnő:
 - 95% - rest. ad integrum gyógyul
 - 4% - lassú progresszió → VSVB
 - 1% - félholdas GN

2. ZAJLÓ FERTŐZÉSHEZ TÁRSULT GN

Általános jellemzők

- A bakteriális fertőzés a GN kórismézésekor többnyire még zajlik (ezért **nem** postinfectiv GN)
- A fertőzés helye változatos: bőr, szájüreg, szívbillentyű, stb.
- A fertőzést gyakran St. aureus okozza

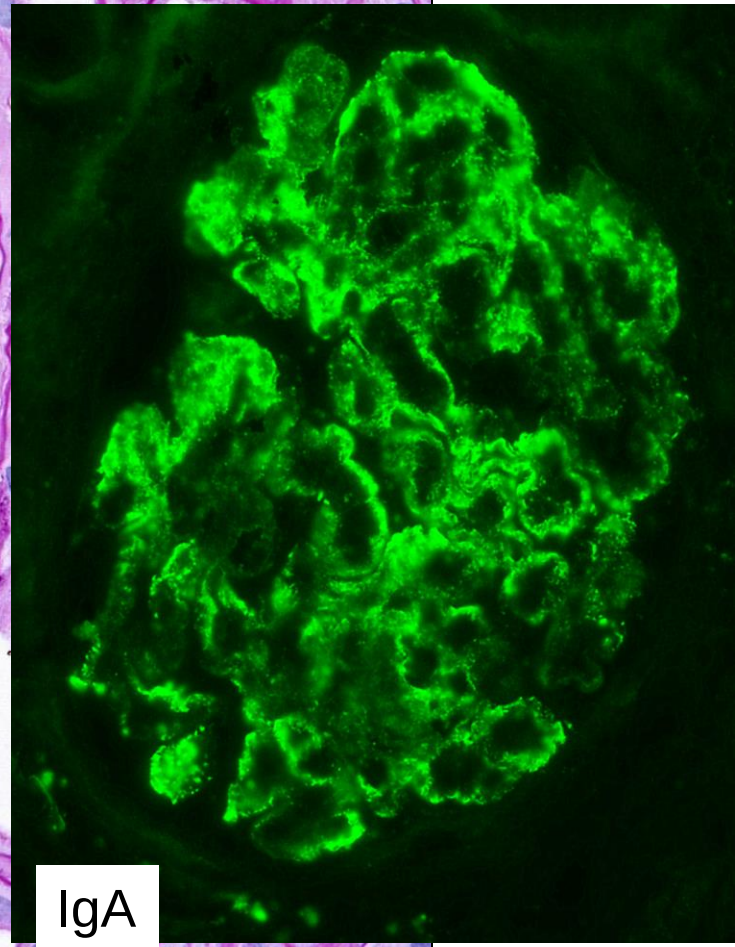
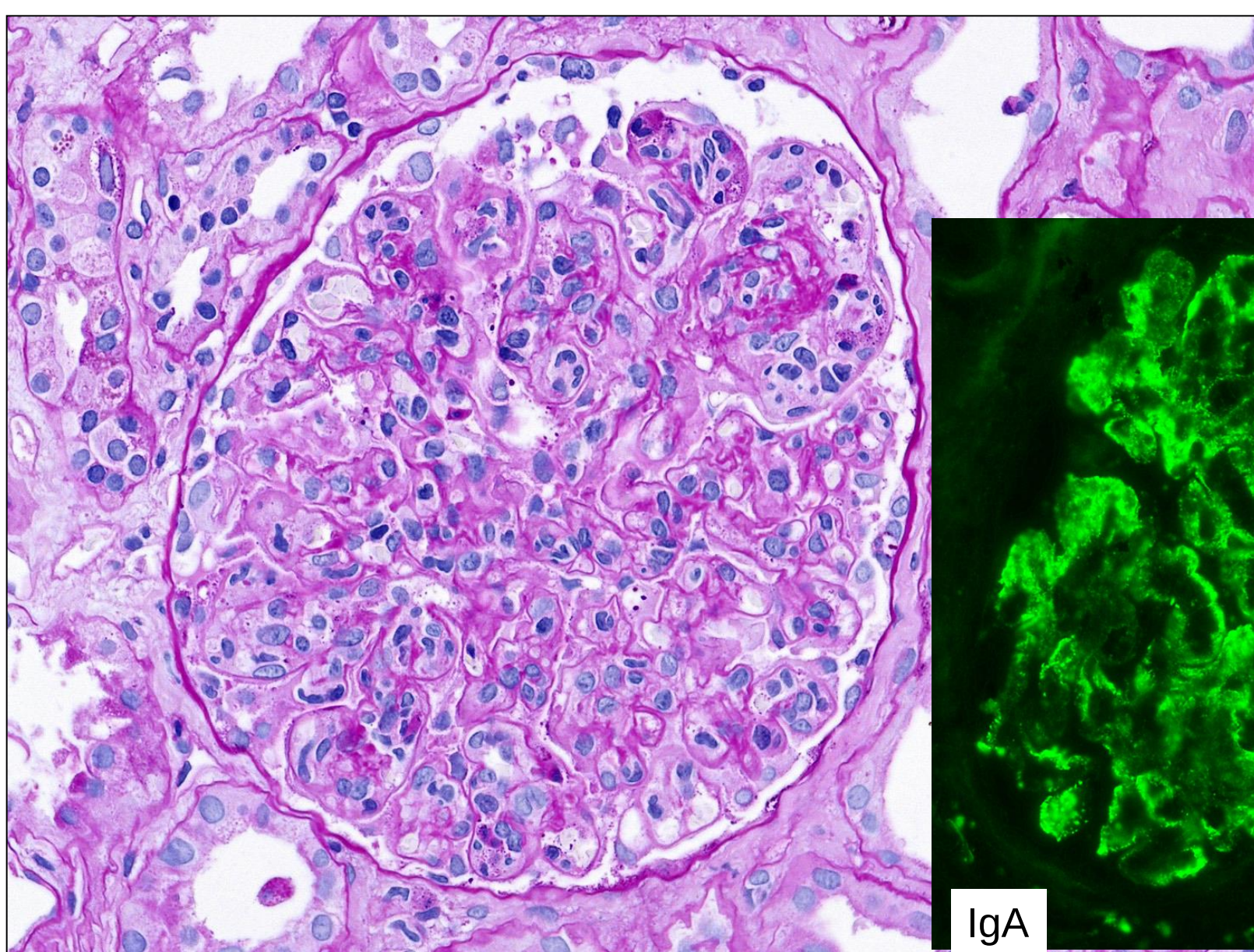
Morfológia

- FM: a poststreptococcalis GN elváltozásaihoz hasonlít
- IF: a kacsok mentén szemcsés IgA és C3

Klinikum

- Idősekben, cukorbeteggekben, legyengült immunrendszerű egyéneknél jelentkezik
- Kórjóslata rossz, jelentős számú betegnél idült veseelégtelenség alakul ki

72 éves diabetes férfi. Carbunculus (Staphylococcus okozza), láz, granulocytosis, nephritis sy. Vesebiopszia: IgA-domináns endocapillaris GN.



IgA

MEMBRANOPROLIFERATÍV GN (MPGN)

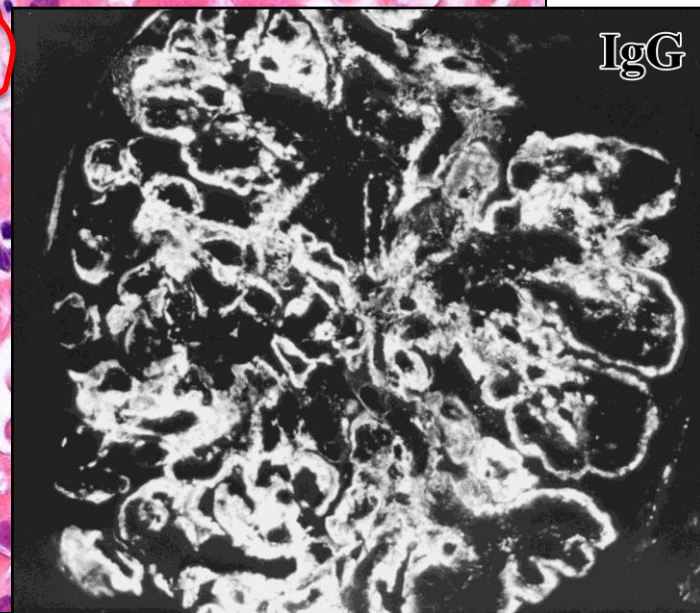
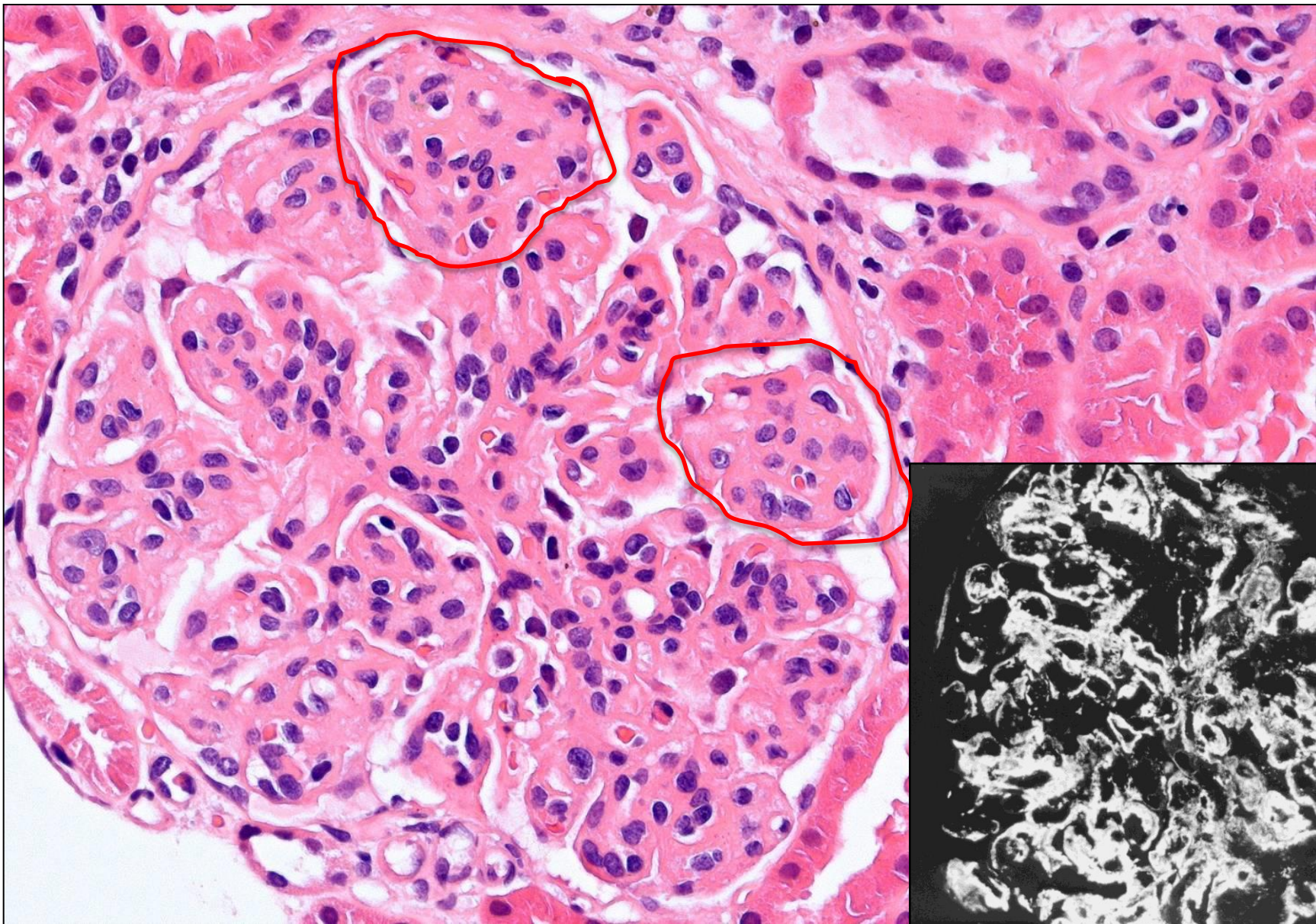
Patogenezis

- IC GN
- A komplementrendszer a klasszikus úton aktiválódik
→ a szérumban hypocomplementaemia

Morfológia

- FM: MPGN lézió
- IF: a mesangiumban és a kacsok mentén szemcsés IgG és C3
- EM: mesangialis és subendothelialis depozitumok

MPGN: a mesangialis sejtdússág miatt a gl lebenyezett (jelölve);
IF: IgG a capillarisok mentén és a mesangiumban



Klinikum

- Nem túl gyakori; serdülőkben, fiatal felnőttekben alakul ki
- Acut nephritis sy, vagy nephrosonephritis sy tüneteivel jelentkezik
- 50%-a VSVB-be torkollik
- Az esetek 30% kiújul veseátültetés után

Másodlagos MPGN

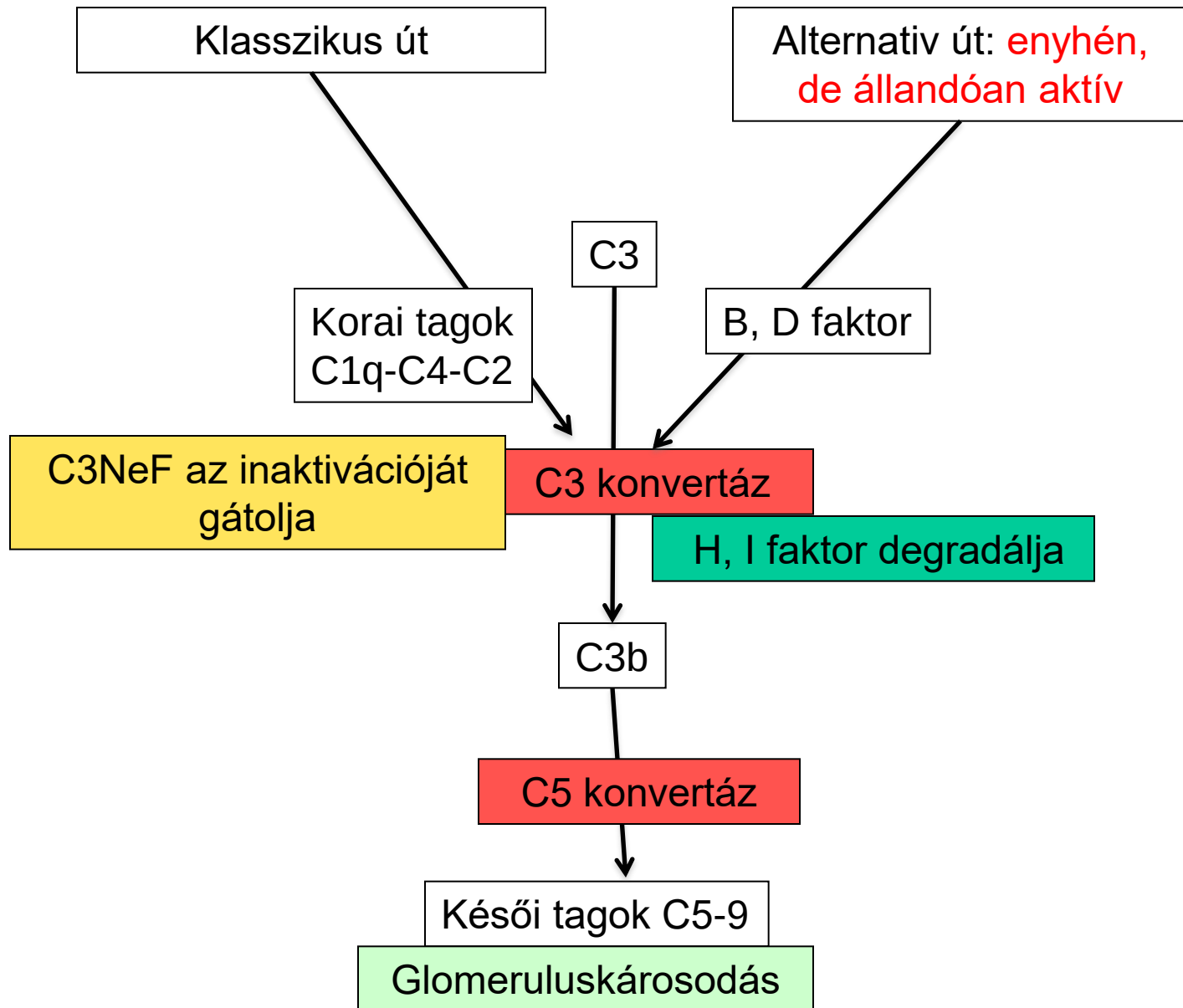
Idült IC betegségekben, pl. SLE-ben észlelhető

DENZ DEPOZITUMÚ BETEGSÉG (DENSE DEPOSIT DISEASE)

Patogenezis

- Normálisan a komplementaktiválódás alternatív útja enyhén, de állandóan bekapcsoltnak van
- DDD: autoantitest, C3 nefritikus faktor (C3NeF) képződik → a C3 konvertázhoz kötődve gátolja annak inaktiválódását
- Aktiválódott C3b és késői komplementtagok károsítják az endothelialis felszíneket, különösen a glomerulusokban

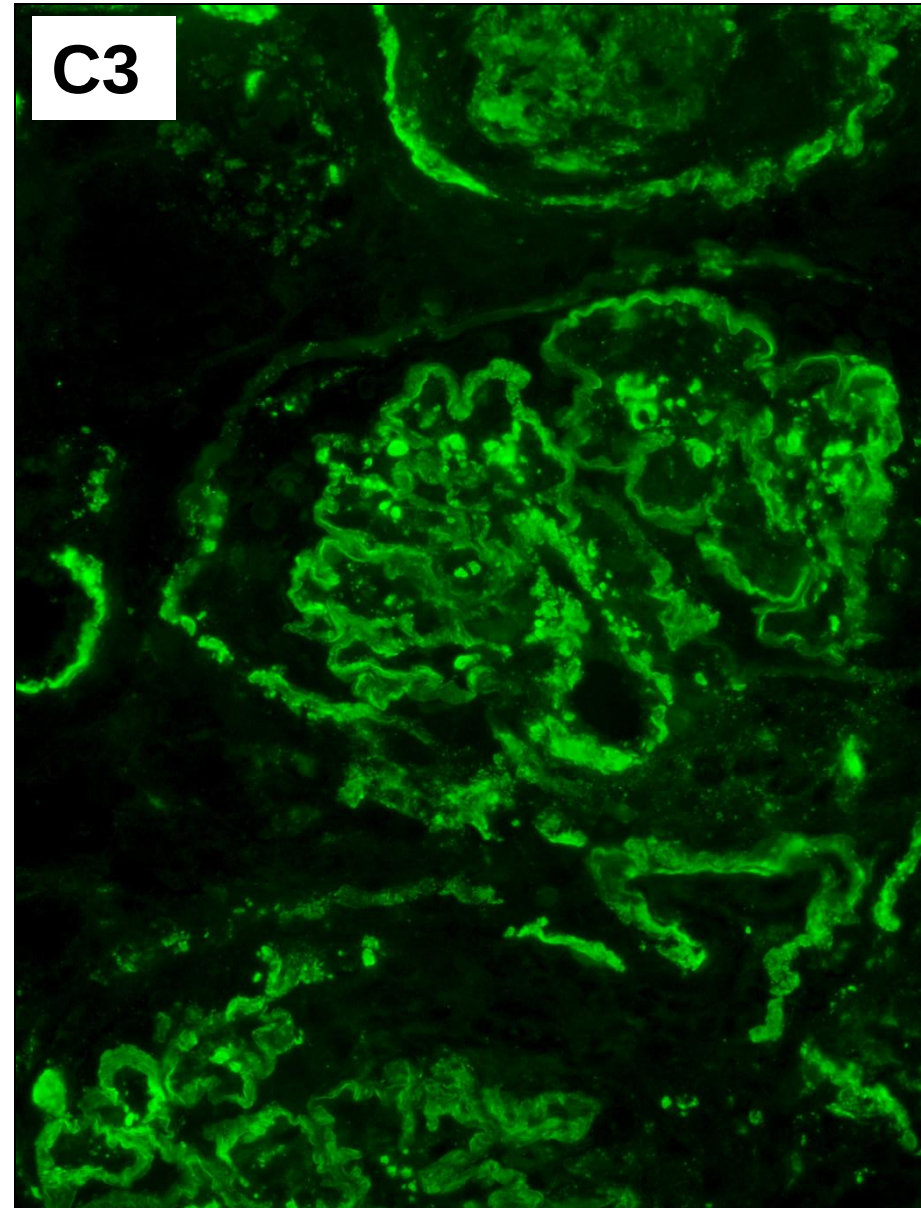
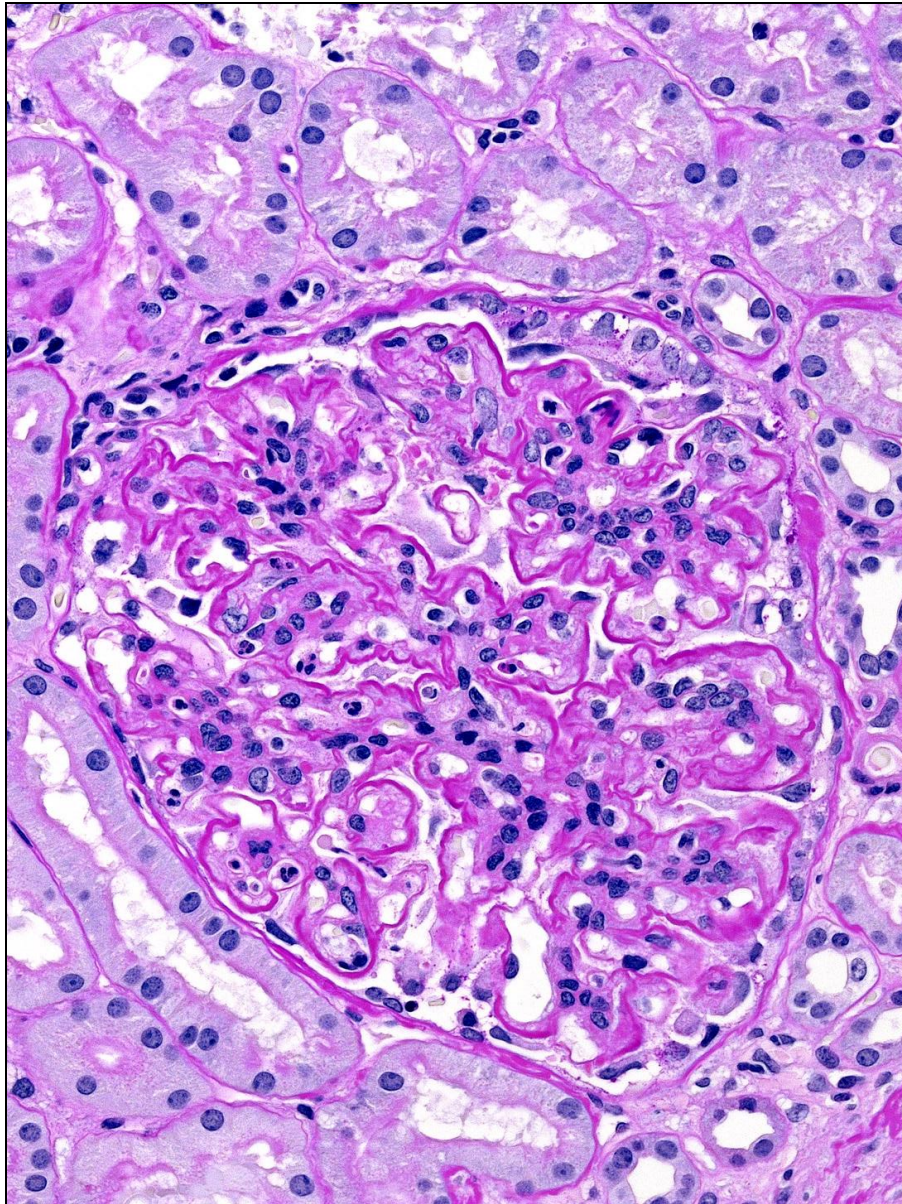
DDD: a C3NeF gátolja a C3 konvertáz lebontását



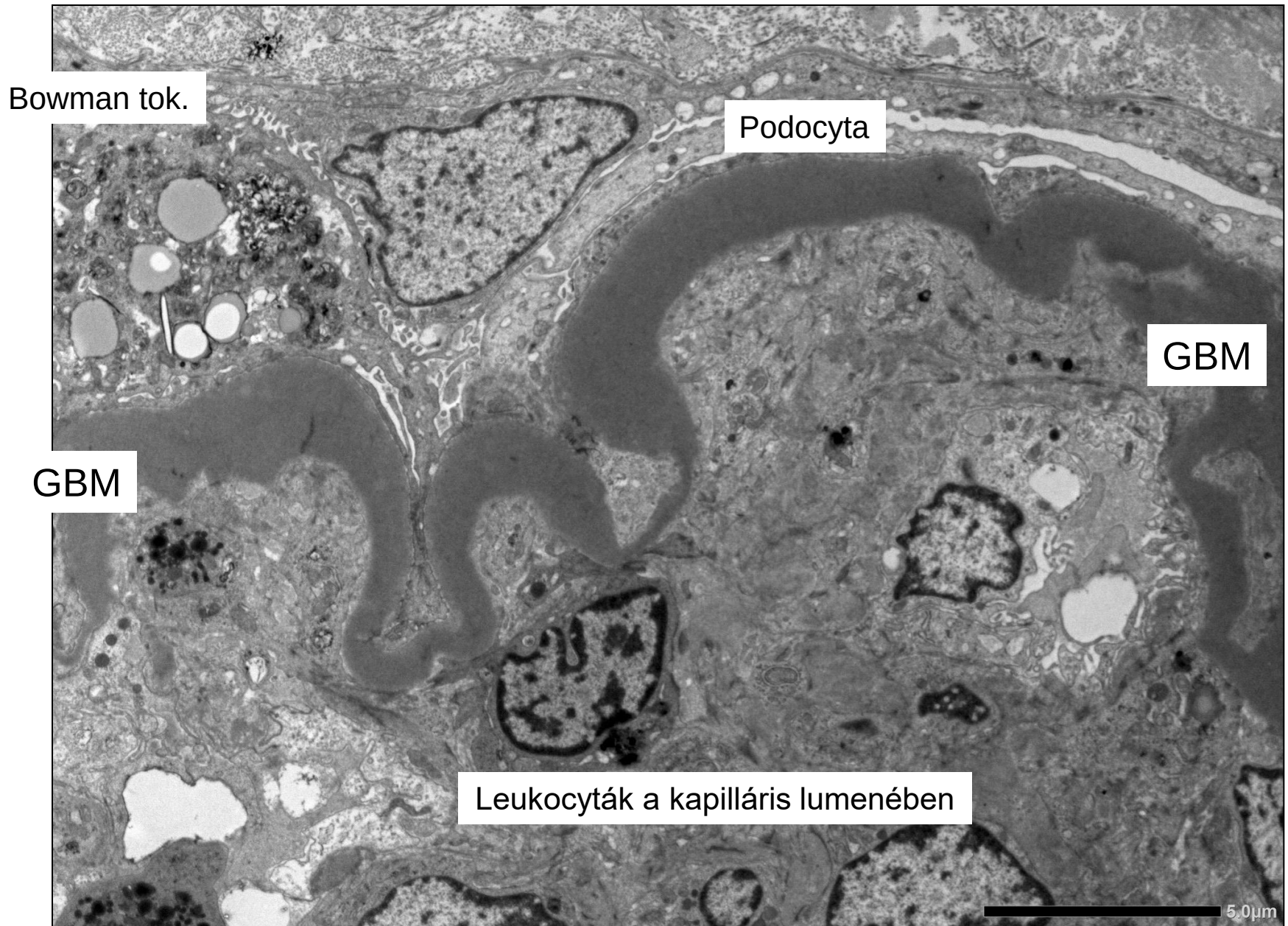
Morfológia

- FM: proliferatív GN
- IF (jellemző): izoláltan C3-pozitivitás a GBM mentén, immunglobulinok neg.
- EM (diagnosztikus): a GBM-t szalagszerűen homogén, erősen denz anyag itatja át

Denz depozitumú betegség. FM: proliferatív GN;
IF: csak C3-pozitivitás a bazális membránok mentén



EM: a GBM elektron denz átalakulása



Klinikum

- Ritka; gyermekekben vagy fiatal felnőttekben nephritis sy vagy nephrosonephritis sy
- A szérumban a C3 szint izoláltan csökkent, a korai komplementtagok (C1, C4) élettani értéken
- Végstádiumú veseelégtelenségbe torkollik, veseátültetés után rendszerint kiújul

FÉLHOLDAS GN

- A gl-ok több mint 50%-ában félholdak
- Klinikailag gyors progressziójú GN tünetei: heveny nephritis sy és a vesefunkció 3 hónapon belül több mint 50%-al romlik $\pm$ oligoanuria

Patogenetikai felosztás az IF lelet alapján

- Immundepozitum nem észlelhető - „pauci-immune“ félholdas GN; ANCA-pozitív vasculitis hozza létre (ld. korábbi előadás)
- Szemcsés depozitum - immunkomplexek által kiváltott félholdas GN (poststreptococcalis, lupus GN, stb.)
- Linearis depozitum - anti-GBM antitestek által kiváltott félholdas GN

ANTI-GBM NEPHRITIS

Patogenezis

- A GBM IV-es típusú kollagénje $\alpha 3$ láncában rejtetten helyezkedik el a Goodpasture-antigén
- GP-antigén expozíció ismeretlen okból → keringő anti-GBM autoantitestek → lerakódnak a GBM-ben
→
necrotizáló capillaritis → félholdak

Morfológia

FM: a glomeruluskacsok necrosisa; a glomerulusok > 80%-ában félholdak

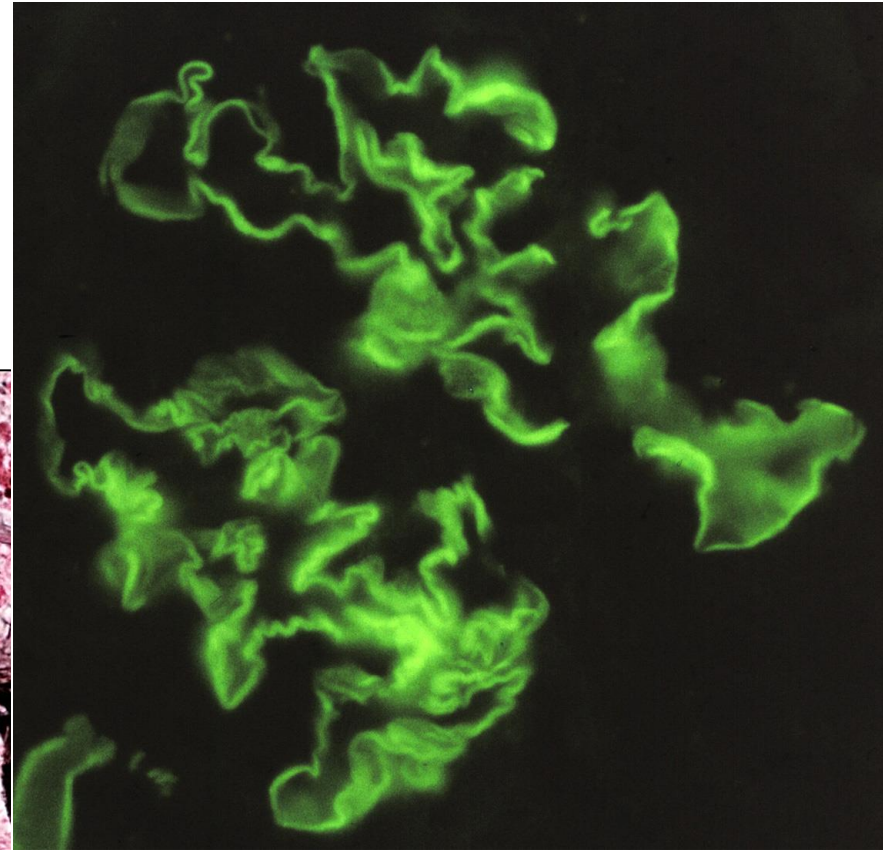
IF: A GBM mentén linearis IgG és C3

EM: dg-us jellegzetessége nincs

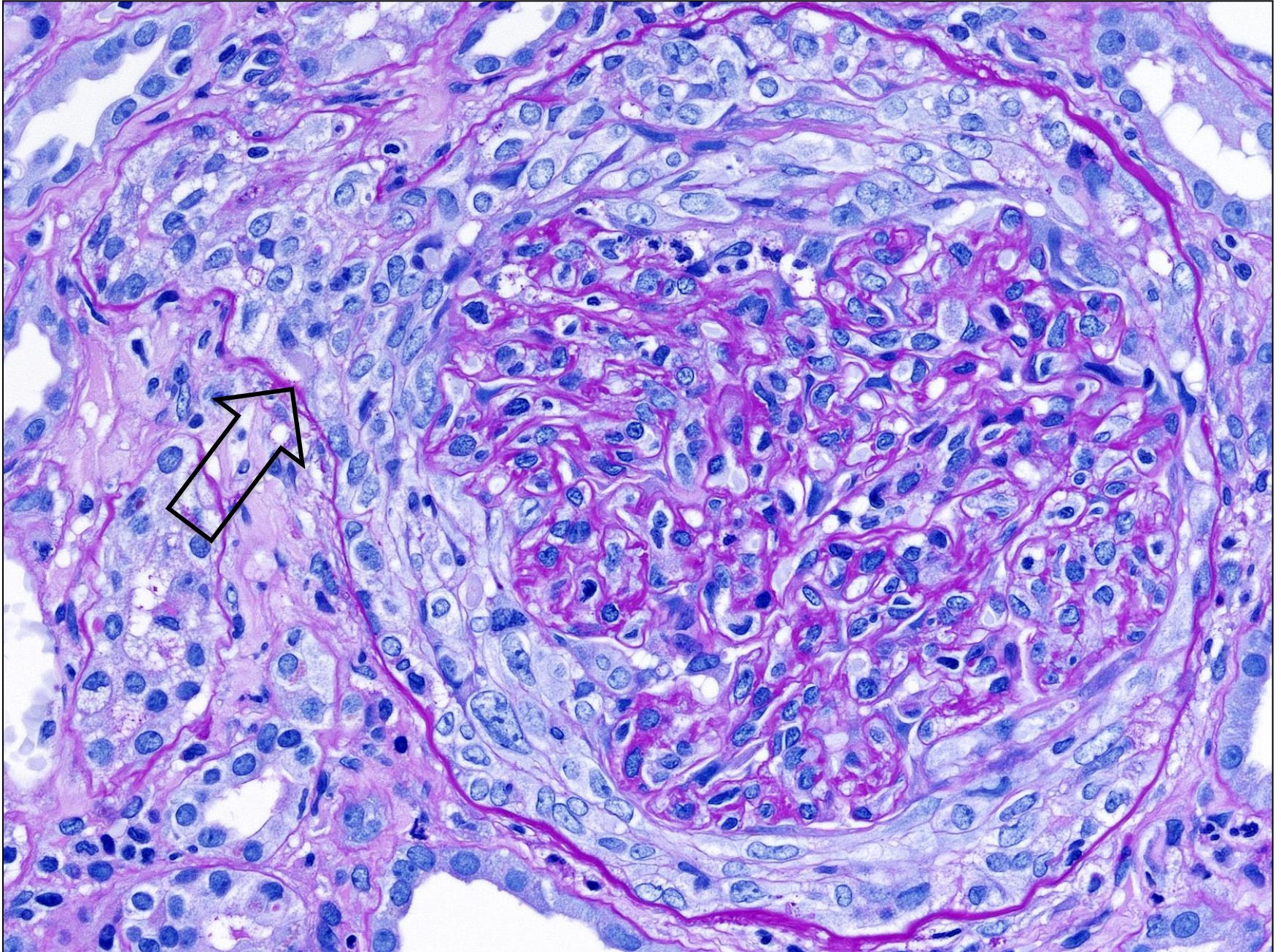
Anti-GBM nephritis

A gl-kacsok necrosis,
sejtdús félhold,

IF: linearis IgG, kacsruptura



A félhold elzárja a glomerulotubuláris junkciót, összenyomja a kacsokat



Klinikum

- Ritka, felnőttekben jelentkező vasculitis
- Agresszív kórlefolyás, hetek alatt oligoanuria
- Az esetek többsége a kezelés ellenére VSVB-be torkollik
- Anti-GBM betegség: az anti-GBM antitestek keresztreakálhatnak az alveolusok BM-jával → **Goodpasture sy**: tüdővérzés + gyors progressziójú GN sy; halálos lehet

A glomerulusok megbetegedése syndromákban nyilvánul meg:

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

HAEMATURIÁVAL (± PROTEINURIÁVAL) JÁRÓ GLOMERULÁRIS BETEGSÉGEK

- IgA GN
- Alport NP
- Vékony-basalis-membran NP

IgA GN

- A leggyakoribb GN a világon mindenütt

Patogenezis

- Genetikailag fogékony egyénben légúti és/vagy tápcsatornai fertőzések hatására kórosan glikozilált, galaktóz-hiányos IgA1 molekulák keletkeznek; ellenük IgA-ellenes autoantitestek képződnek
- A mesangiumsejteken IgA1-receptor; a keringő IgA1-tartalmú immunkomplexek a mesangiumban lerakódnak
- A komplement rendszer az alternatív úton aktiválódik
→ glomeruluskárosodás

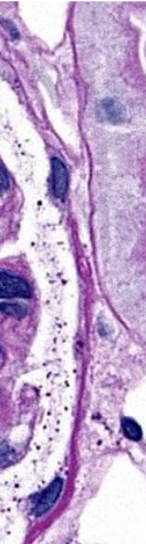
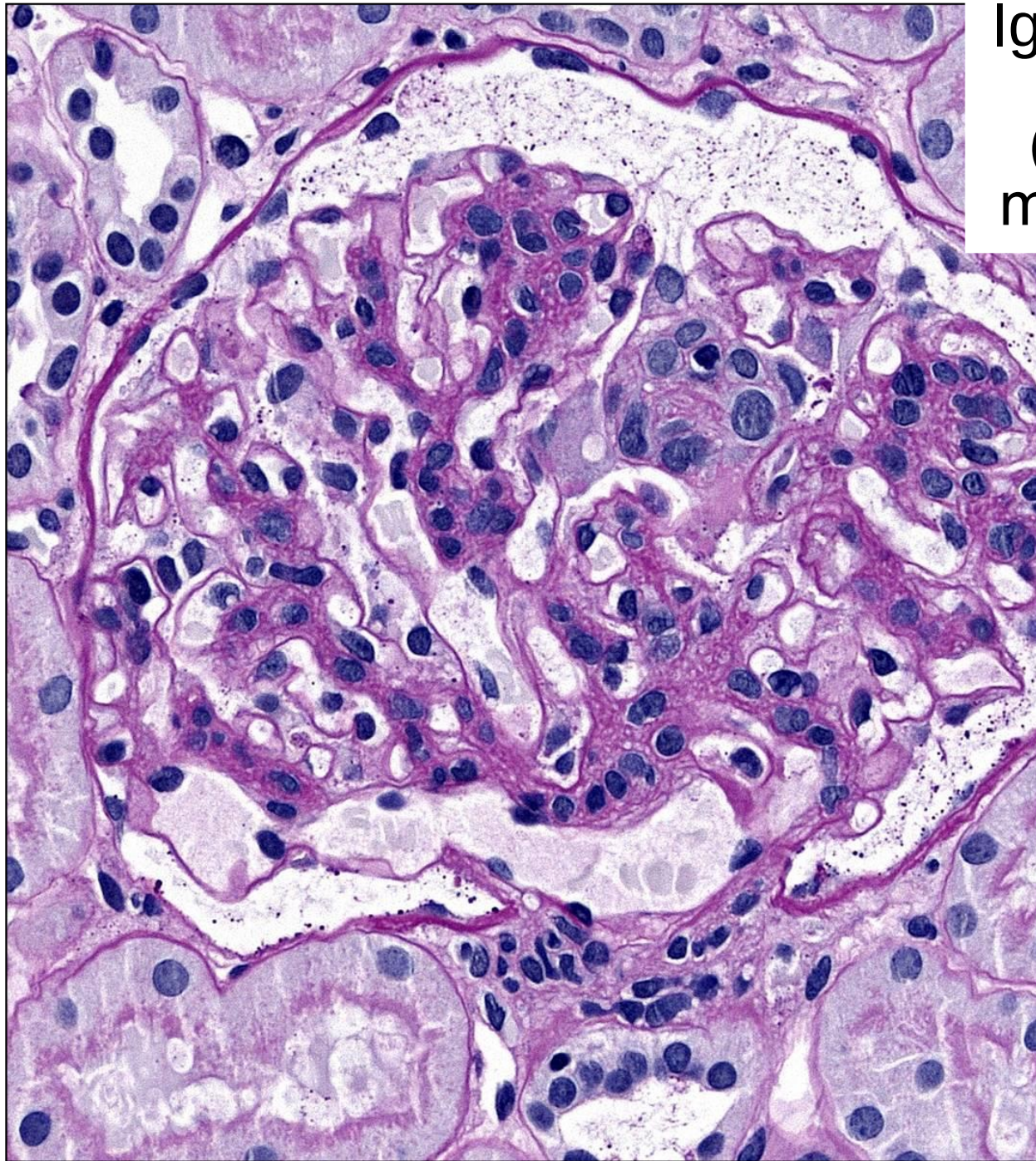
Morfológia

FM: mesangialis proliferatív GN: mesangialisan sejt- és matrixszaporulat; segmentális hegesedés → progrediál
→ a gl-ok fokozatosan teljesen hegessé válnak

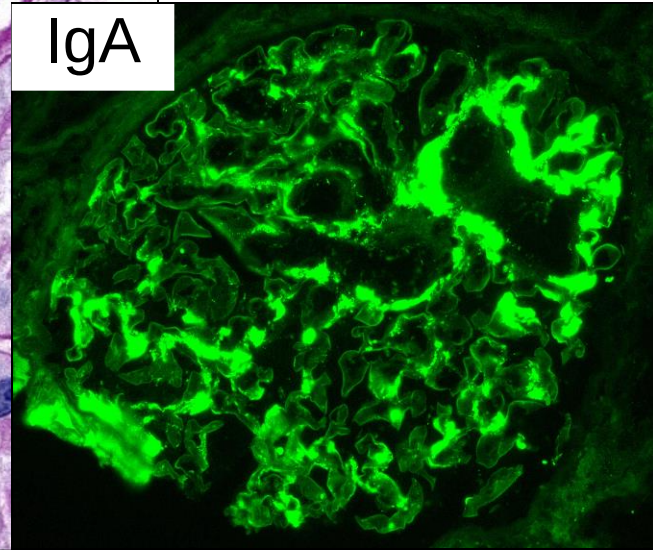
IF: a mesangiumban szemcsés IgA és C3

EM: denz depozitumok a mesangiumban

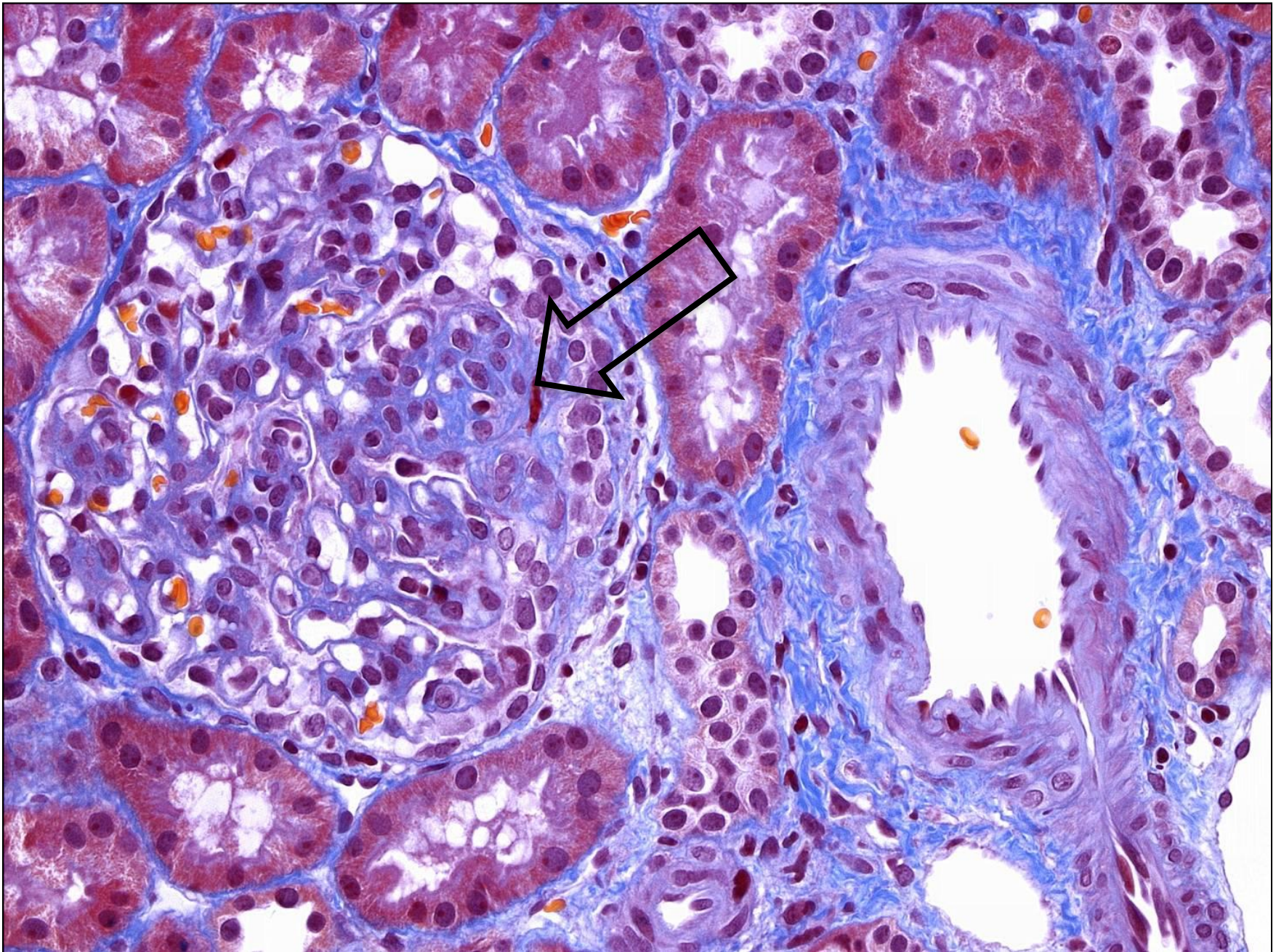
IgA GN: mesangialis
proliferatio
(sejtszaporulat és
matrixkiszéledés)



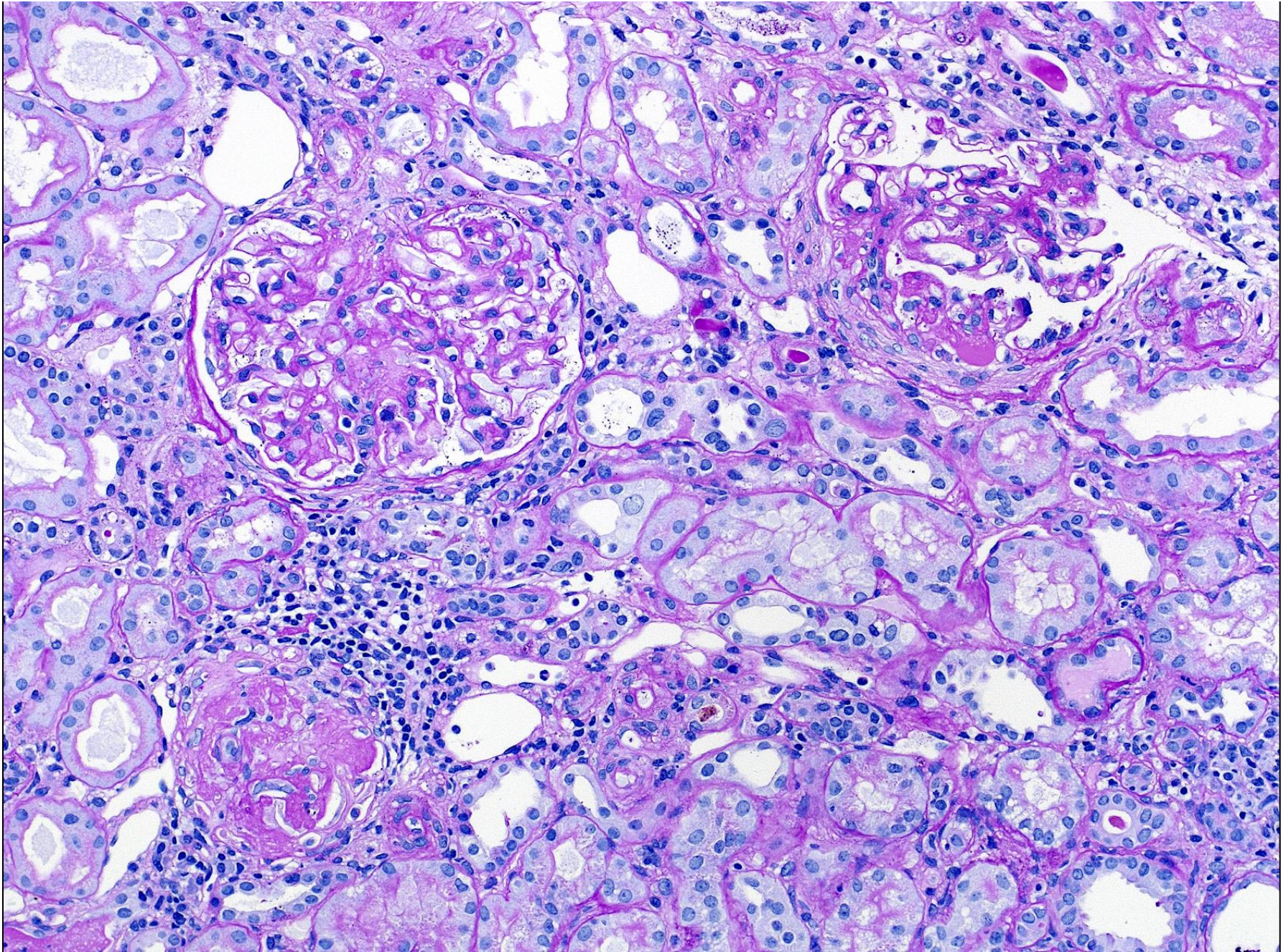
IgA



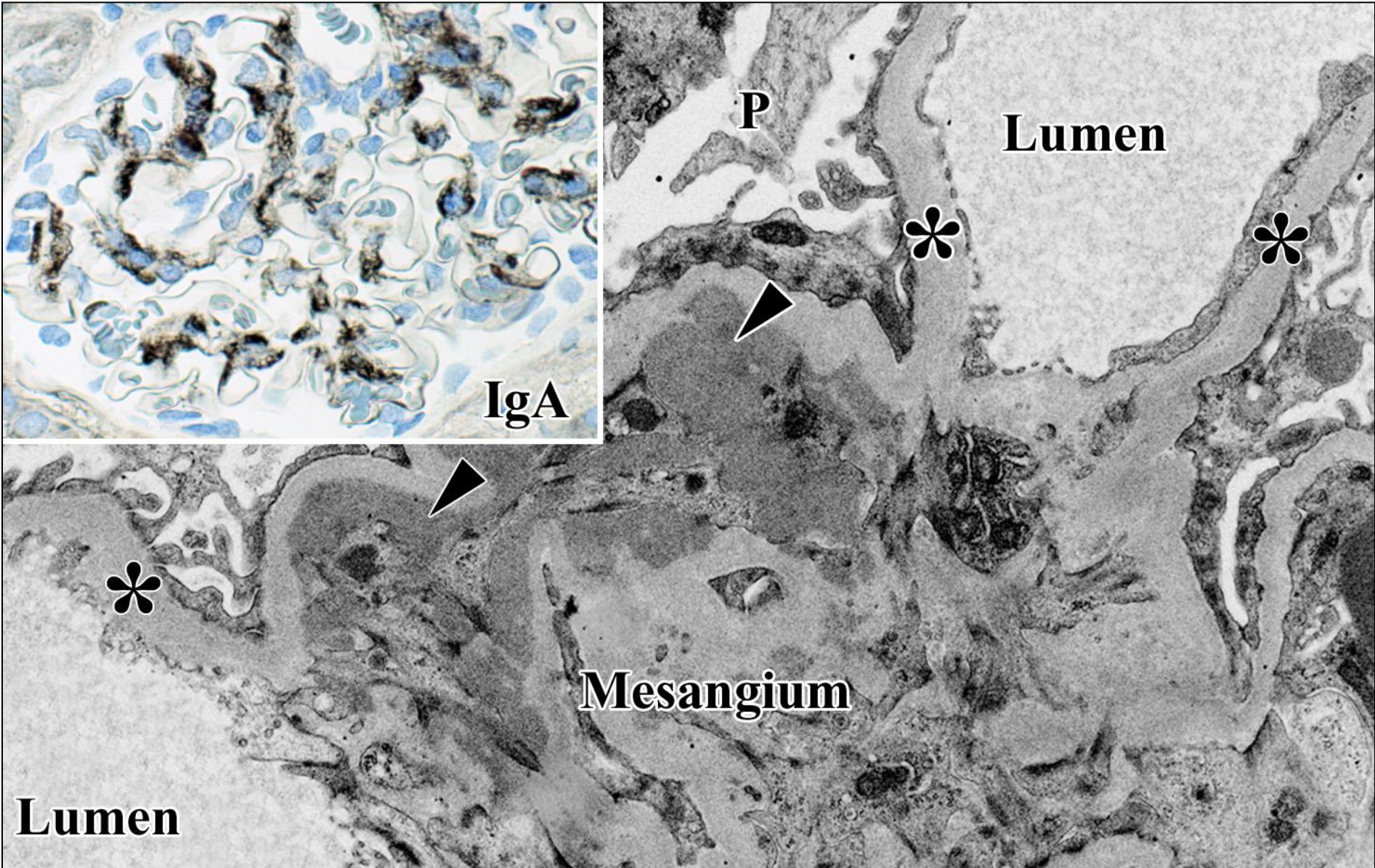
A szegmentális hegesedés (nyíl) gyakori észlelet



A hegesedés évek alatt progrediál



IgA GN: IgA-tartalmú depozitumok a mesangiumban



Klinikum

- a) **Macrohaematuria** enyhe proteinuriával, felső légúti infekció vagy akut gastroenteritis során. Fiatal férfiakban elsősorban, többnyire gyógyul
- b) **Microhaematuria** mérsékelt vagy nephroticus nagyságú proteinuriával. A betegek 30 év felettek, nemi halmozódás nincs, az esetek egy részében → VSVB

Veseátültetés után az esetek 1/3-ában recidiva

ALPORT NP

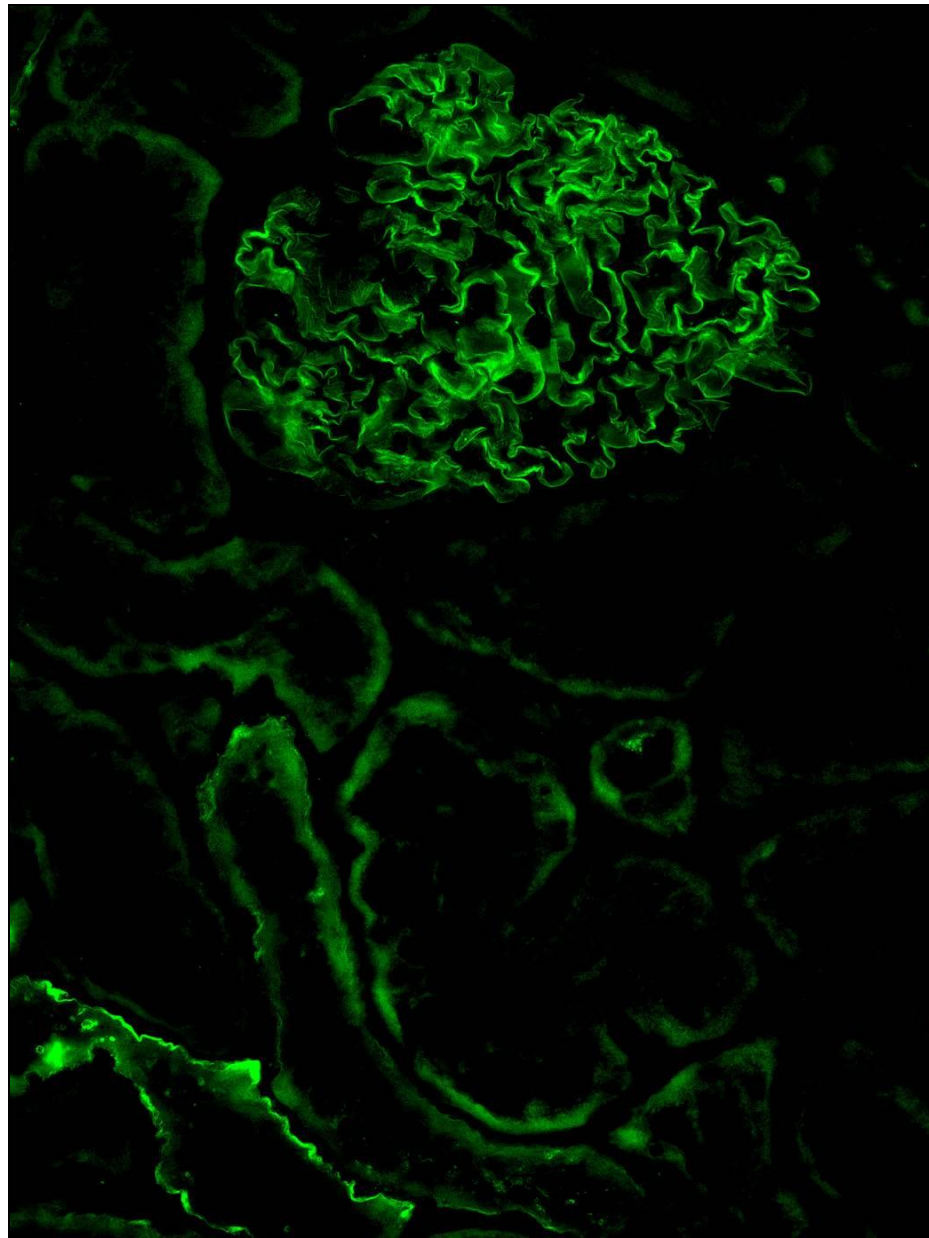
Patogenezis és morfológia

Örökletes betegség, a IV-es típusú kollagén molekula $\alpha 5$ -láncának a mutációja okozza

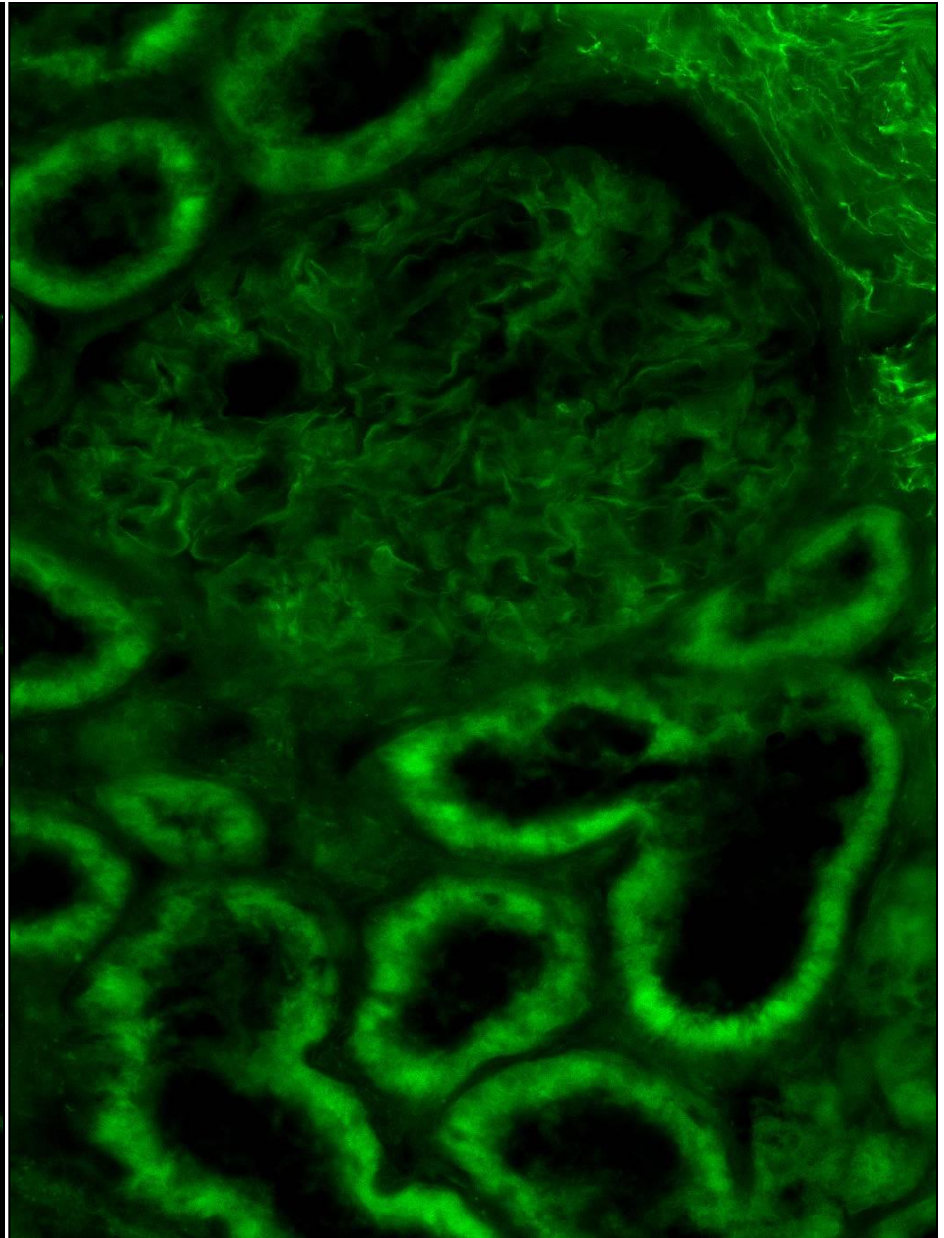
A molekula hatféle α -láncból épülhet fel, az α -láncok tripla helikális molekulát alkotnak

- A magzati GBM $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ hálózata a születés után $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ hálózatra cserélődik
- Ha az X kromoszómán lévő *COL4A5* gén mutált → az $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ hálózat nem áll össze, fennmarad a hemodinamikai stresszekkel szemben nem ellenálló magzati hálózat → sec. FSGS → VSVB alakul ki

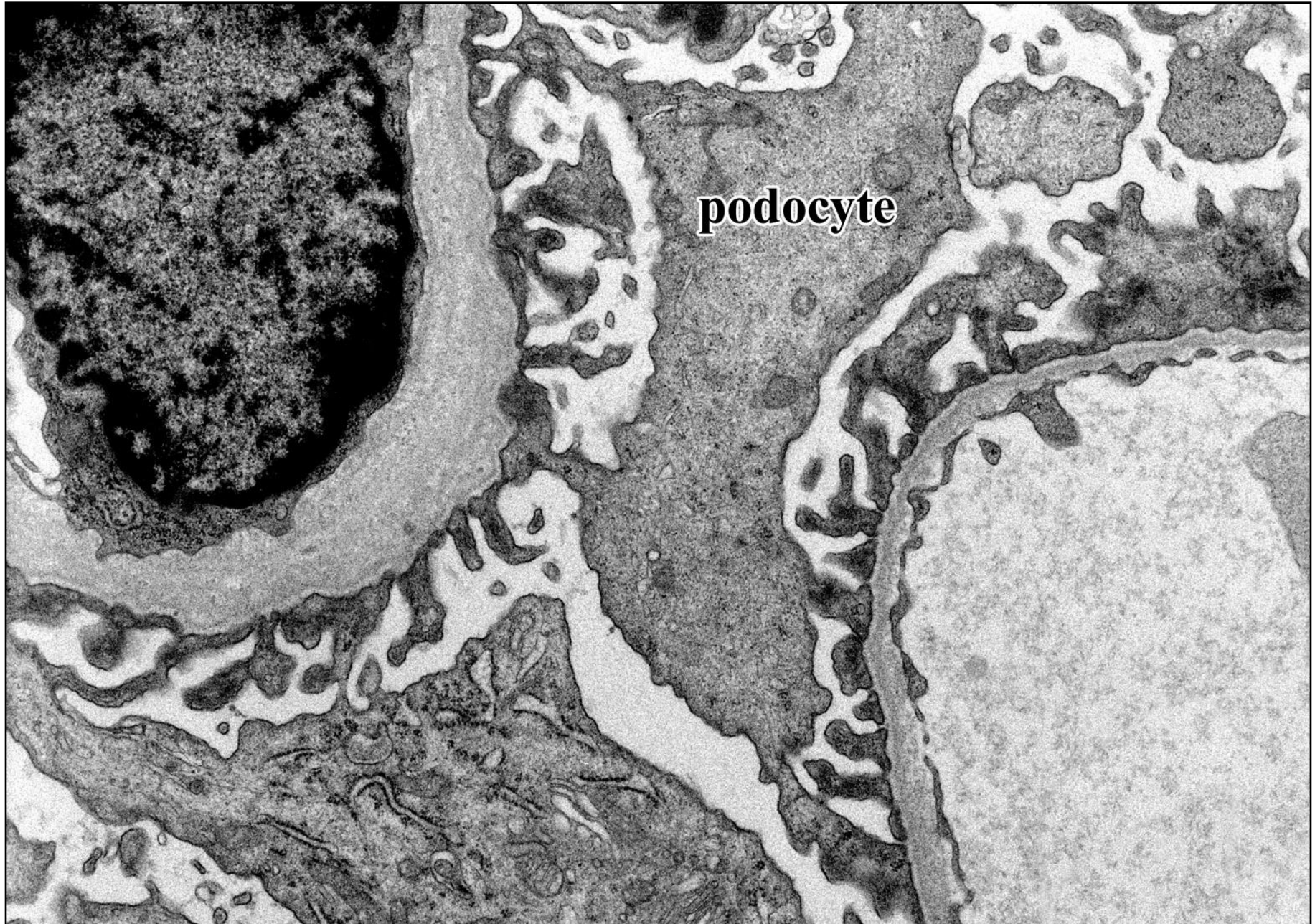
Egészséges vese: a GBM, a distalis tubulusok $\alpha 5$ -láncot tartalmaznak



Alport NP: GBM, distalis tubulusok: hiányzik az $\alpha 5$ -lánc



GBM: vastag, lemezesen felrostozódott és vékony szakaszok



Klinikum - a férfiak a betegek (X^mY), a nők hordozók (X^mX)

Kisdedkor: A foetalis összetételű GBM kórosan vékony; haematuria

Tizenéveskor: haematuria + fokozódó proteinuria

Felnőttkor: FSGS → GS; haematuria, proteinuria ($\pm$ nephrosis sy) → 30 éves korra idült veseelégtelenség + k.o. halláscsökkenés és szemeltérések (lencse dislocatio, cataracta)

- Veseátültetés ($\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$) után anti-GBM nephritis, mivel a foetalis $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ hálózat nem tartalmazza a Goodpasture-antigént (az az $\alpha 3$ -láncon van)

VÉKONY-BASALIS-MEMBRÁN NP

Patogenezis

- A glomerularis haematuria gyakori oka
- Sporadikus vagy familiáris lehet
- Familiáris: *COL4A3* vagy *COL4A4* génre heterozigóta mutáció

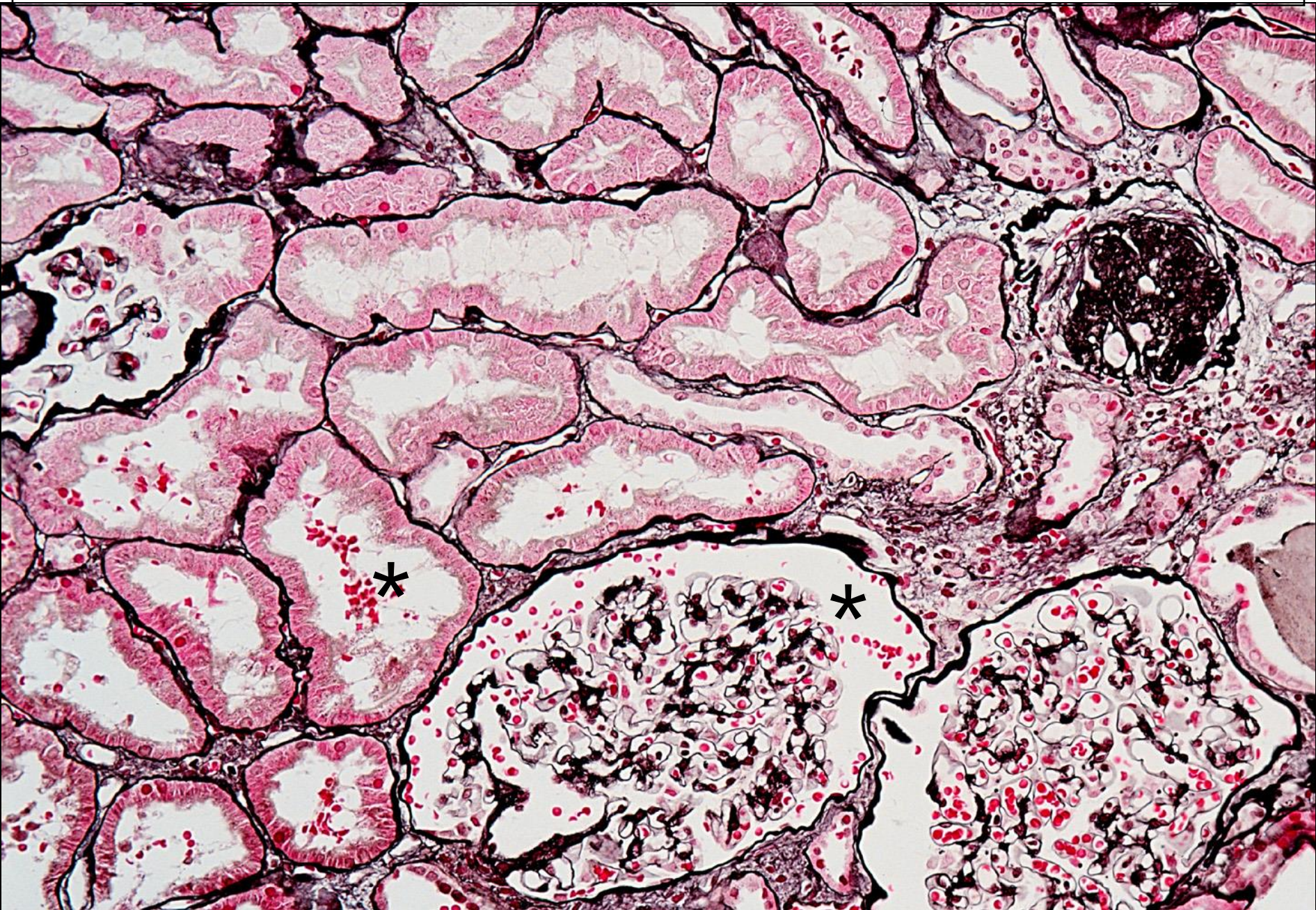
Morfológia

FM: a gl-ok többsége eltérés nélkül; néhányban szegmentális vagy globális hegesedés

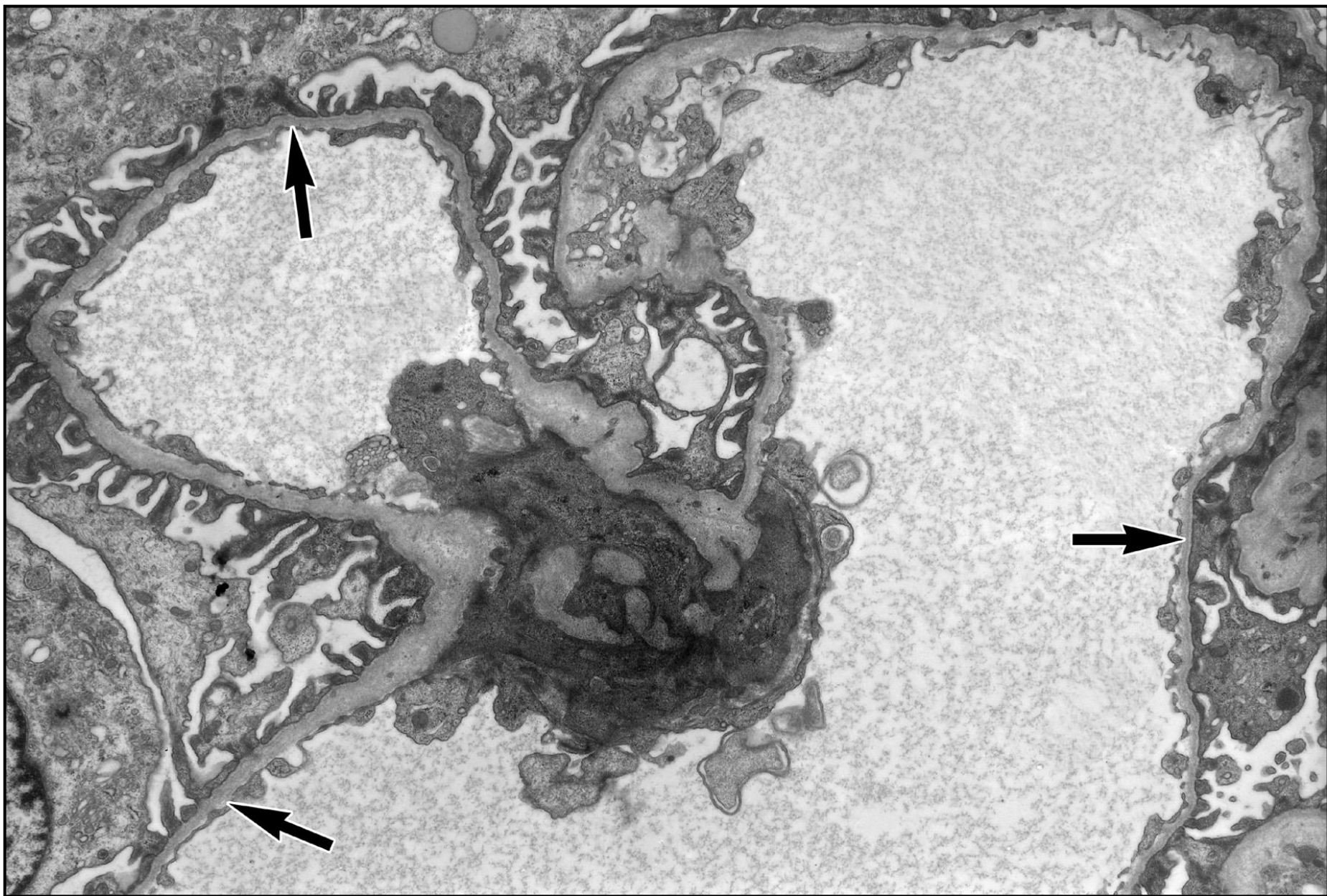
IF: az $\alpha 3$ - $\alpha 5$ (IV) láncok megvannak, de

EM: a GBM kórosan vékony

VBMNP: a glomerulusok vizeleti terében, a tubulusokban vvt-k*



EM: vékony GBM

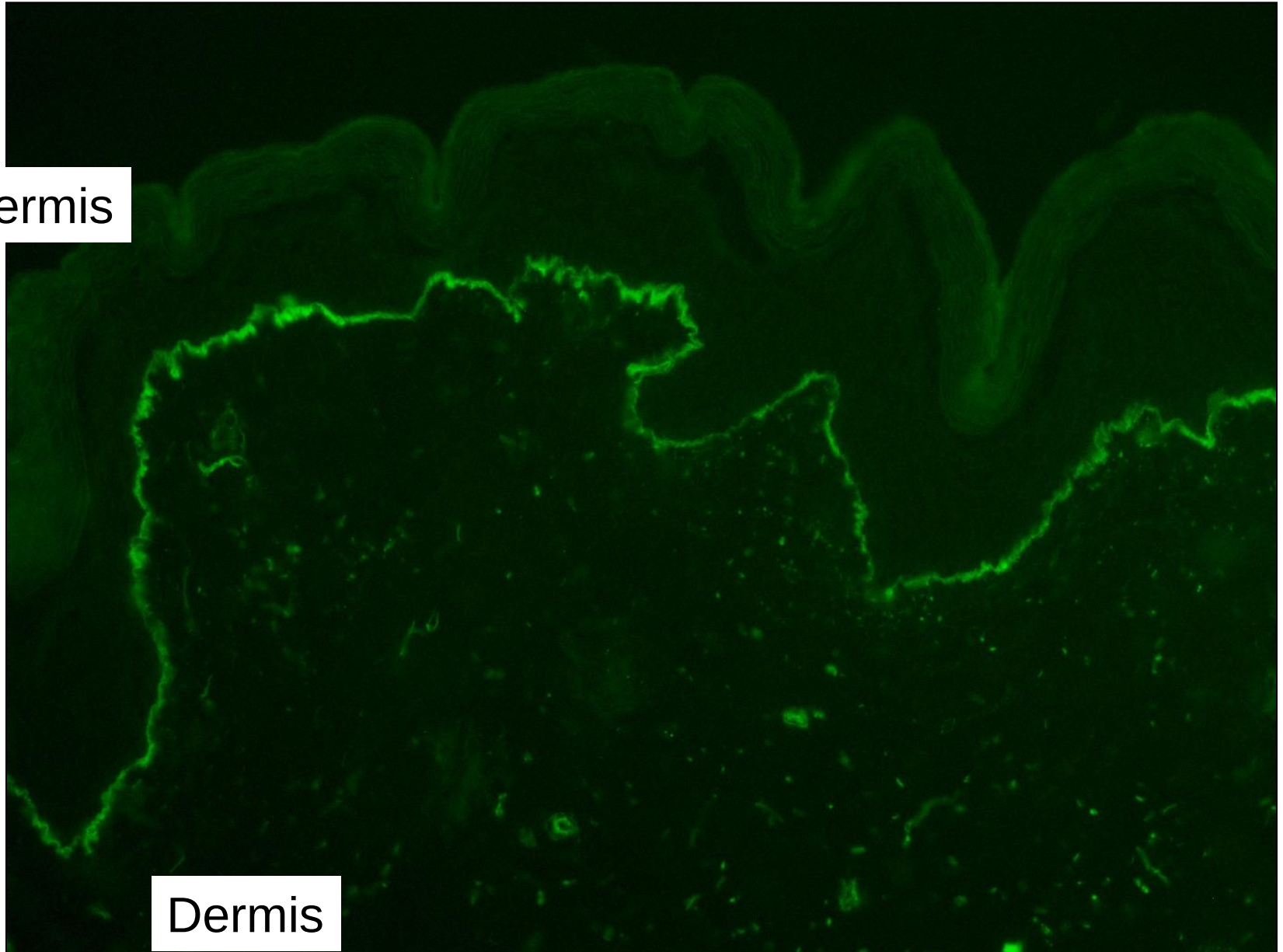


Klinikum

- Betegek **80%**-a: microhaematuriásak életük végéig, de a vesefunkció nem romlik
- Betegek **20%**-ánál lassan progrediáló glomerulosclerosis: a mikrohaematuriahoz 40 éves kor körül proteinuria és renalis hypertensio társul → évekkel később hypertoniás célszervi károsodások

3 éves haematuriás fiú bőrbíopsziája: $\alpha 5$ lánc-pozitivitás az epidermis
BM-ja mentén: COL4A5 mutáció (X-kötött Alport) elvethető

Epidermis



Dermis

A glomerulusok megbetegedése syndromákban nyilvánul meg:

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

IDÜLT VESEELÉGTELENSÉG; IDÜLT SCLEROTIZÁLÓ GN

Patogenezis

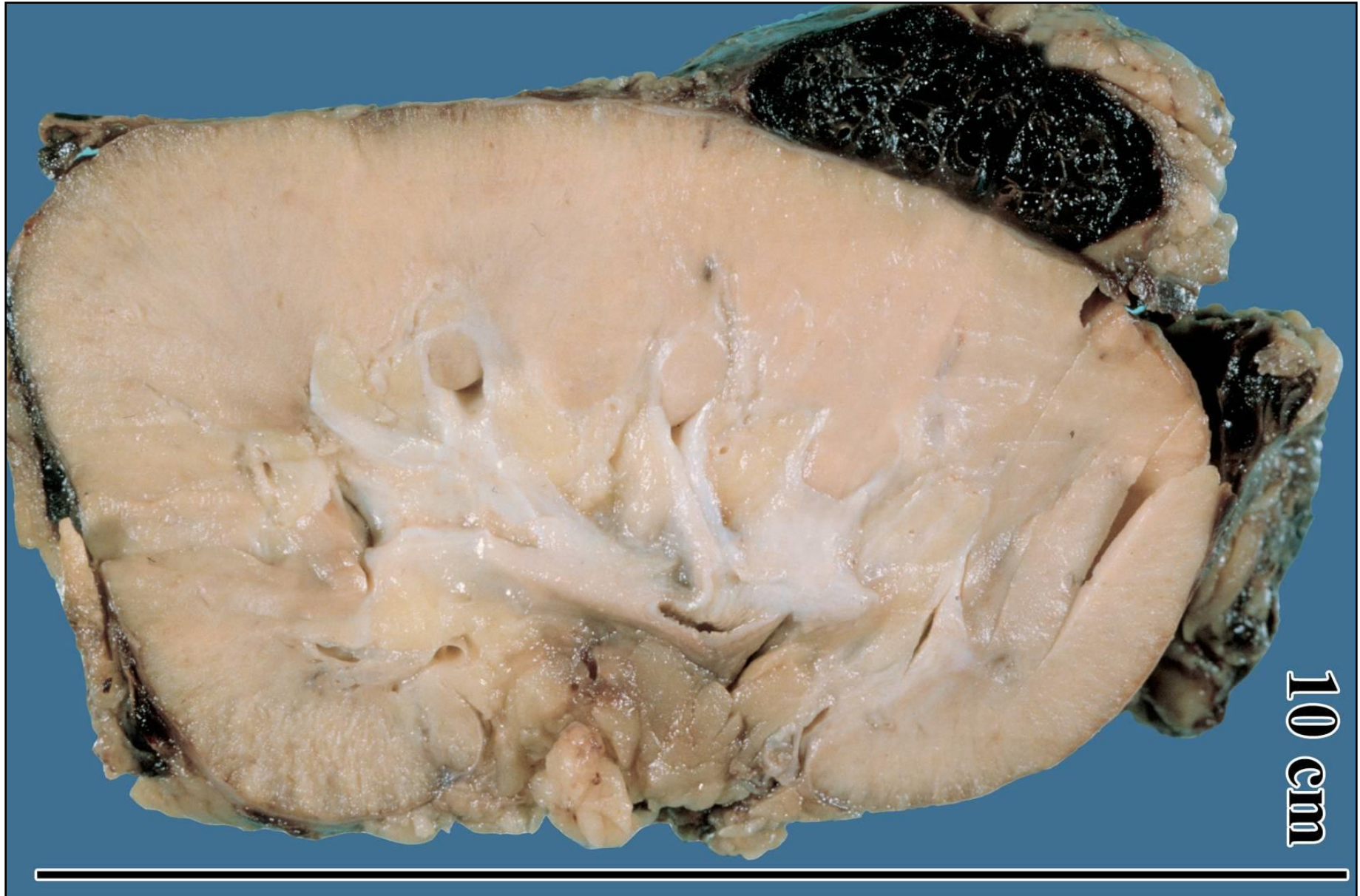
- A GN-ek végállapota
- A hyperfiltrációs károsodás tönkreteszi a még működő glomerulusokat
- TGF- β központi szerepe

Morfológia

Makro: szimmetrikus vesezsugorodás (80-80 g); a felszín szemcsés; a kéreg elvékonyodott

Mikro: a glomerulusok többsége teljesen heges, kiterjedten tubulusatrophia és interstitialis fibrosis

Idült sclerotizáló GN: a vese zsugorodott; a kéreg-
velő határa eltűnt



Idült sclerotizáló GN : a glomerulusok hegessek (nyíl), interstitialis fibrosis és tubulusatrophia



Klinikum

- A vesefunkció közepesen/súlyos fokban beszűkült; a GFR a normális 40%-10%-a
- Azotaemia, renalis hypertensio → BK hypertrophia, renalis anaemia (nem képződik elegendő eritropoietin)
- A tubulusok sorvadása miatt a tubulusfunkció károsodik: a koncentrálóképeség csökken és polyuria jelentkezik
- Veseeredetű vizenyő, metabolikus acidosis, hyperkalaemia, manifeszt uraemia alakulhat ki
- Előfordul, hogy a GN csak az idült veseelégtelenség stádiumában kerül felismerésre
- A beteg 0.5-2 éven belül haemodialysis programba kerül

A GLOMERULUSOK MEGBETEGEDÉSE SZISZTÉMÁS BETEGSÉGBEN

- Diabeteses NP
- AL-amyloidosis; könnyűlánc betegség
- Thromboticus microangiopathiák
- Necrotizáló kisérvasculitisek
- Lupus nephritis

VESEBETEGSÉGEK DIABETES BETEGNÉL

4 betegség várható

1. Diabeteses nephropathia

A fejlett országokban a végstádiumú vesebetegség (VSVB) leggyakoribb oka

Patogenezis

- Metabolikus (hyperglycaemia, előrehaladt glikációs végtermékek, stb.) és hemodinamikai tényezők (vesén áthaladó véráramlás/vérnyomás változásai) együtt →
- aktiválják a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert →
- angiotenzin-2, toxikus oxigén gyökök, gyulladásos mediátorok, TGF- β , vascularis növekedési faktorok képződnek → diabeteses NP

Morfológia

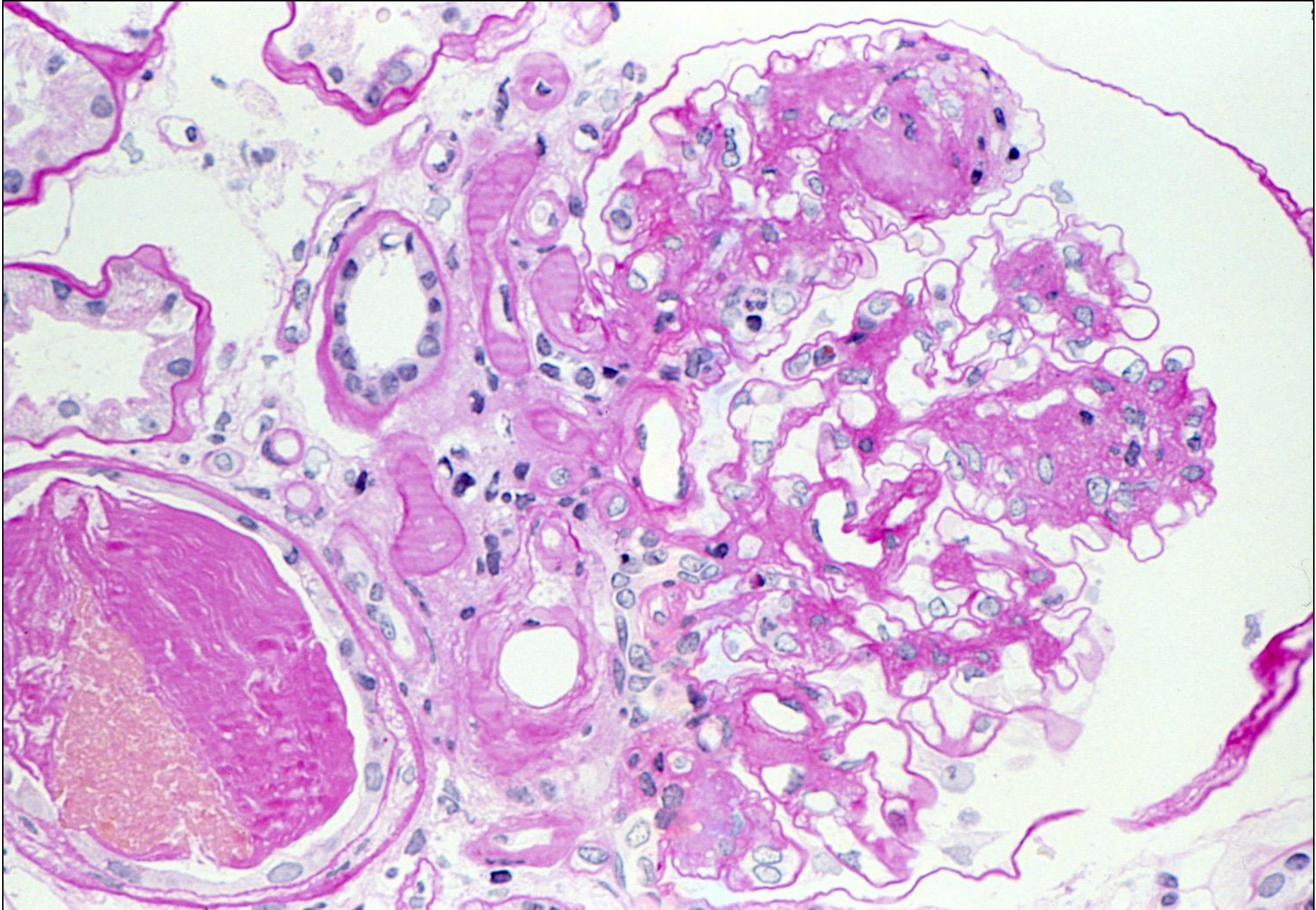
FM

- A GBM megvastagodott, a mesangialis matrix kiszélesedett; később nodularis glomerulosclerosis
- Afferens és efferens arteriolákban hyalinosis
- Interstitialis fibrosis és sorvadt csatornák

Makro előrehaladt NP-ban

- Diabeteses nephrosclerosis: a vesék szimmetrikusan zsugorodottak, a felszínük szemcsézett

Glomerulosclerosis nodularis diabetica



Klinikum

- Előbb microalbuminuria (30-300 mg/nap), majd macroalbuminuria (0.5 g/nap felett) $\pm$ nephrosis sy, hypertensio, azotaemia → végstádiumú veseelégtelenség
- *A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer blokádjá, a glycaemia és magasvérnyomás szigorú kontrollja, a dohányzás abbahagyása, fogyás a vesekárosodás előrehaladását lassítja*

2) Súlyos atherosclerosis

Makro

- Mindkét a. renalisban atheromás szűkületek
- Nem szimmetrikusan zsugorodott vesék, V-alakú behúzódásokkal

Klinikum

- Enyhe-mérsékelt fokú vesefunkcióromlás, renalis hypertonia

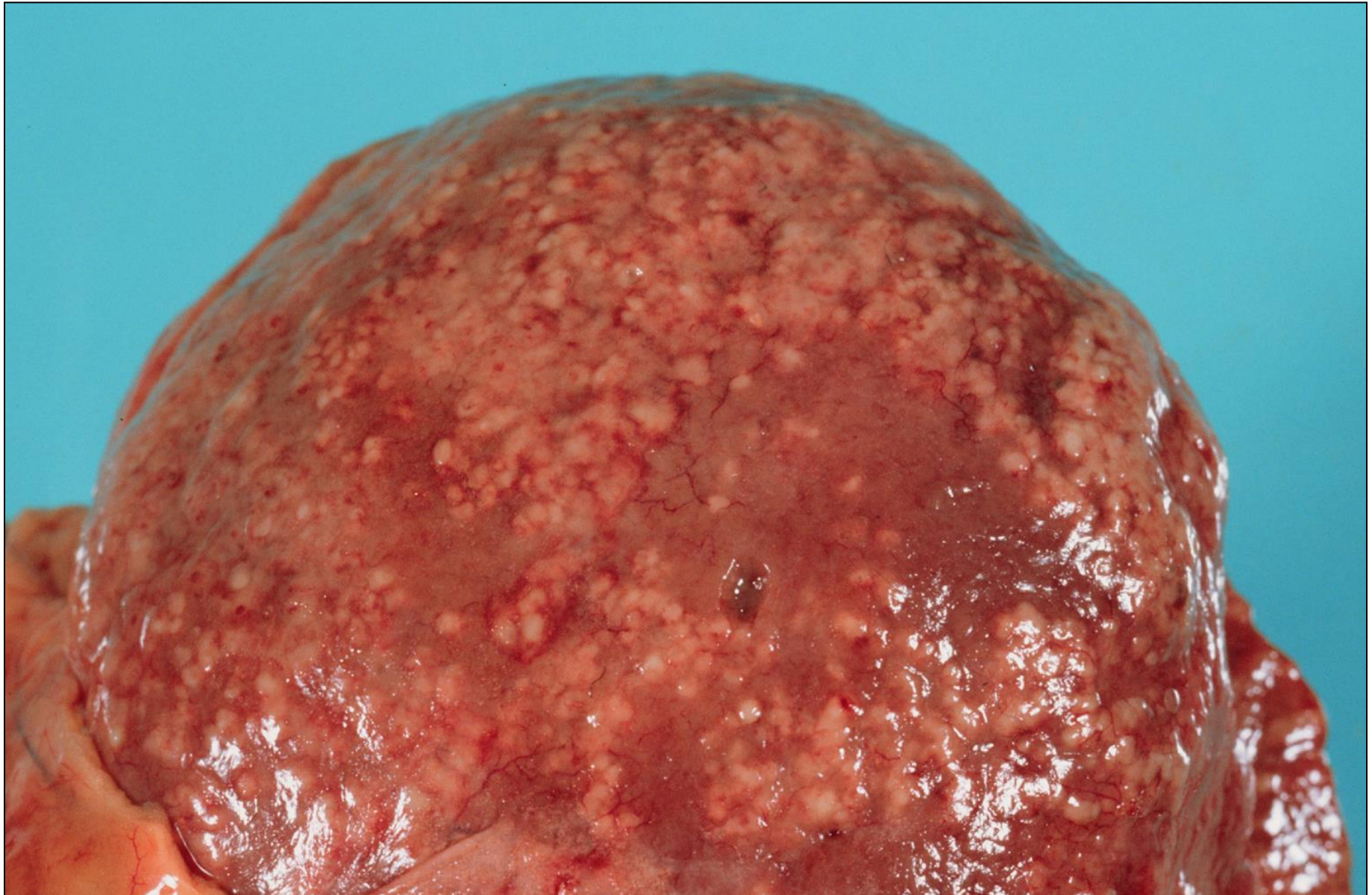
3) **Pyelonephritis**

(PN; a tubulointerstitium gennyes gyulladása)

Kétoldali acut PN → halálos

Kétoldali idült PN: idült veseelégtelenségbe torkollik,
renalis hypertensio

Acut pyelonephritis: nagyszámú tályog



4) **Papillitis necrotisans**

Diabetesben, ill. húgyúti elzáródás során alakul ki

Makro: a vesepyramisok distalis részében coagulatiós
necrosis

4) **Papillitis necrotisans**

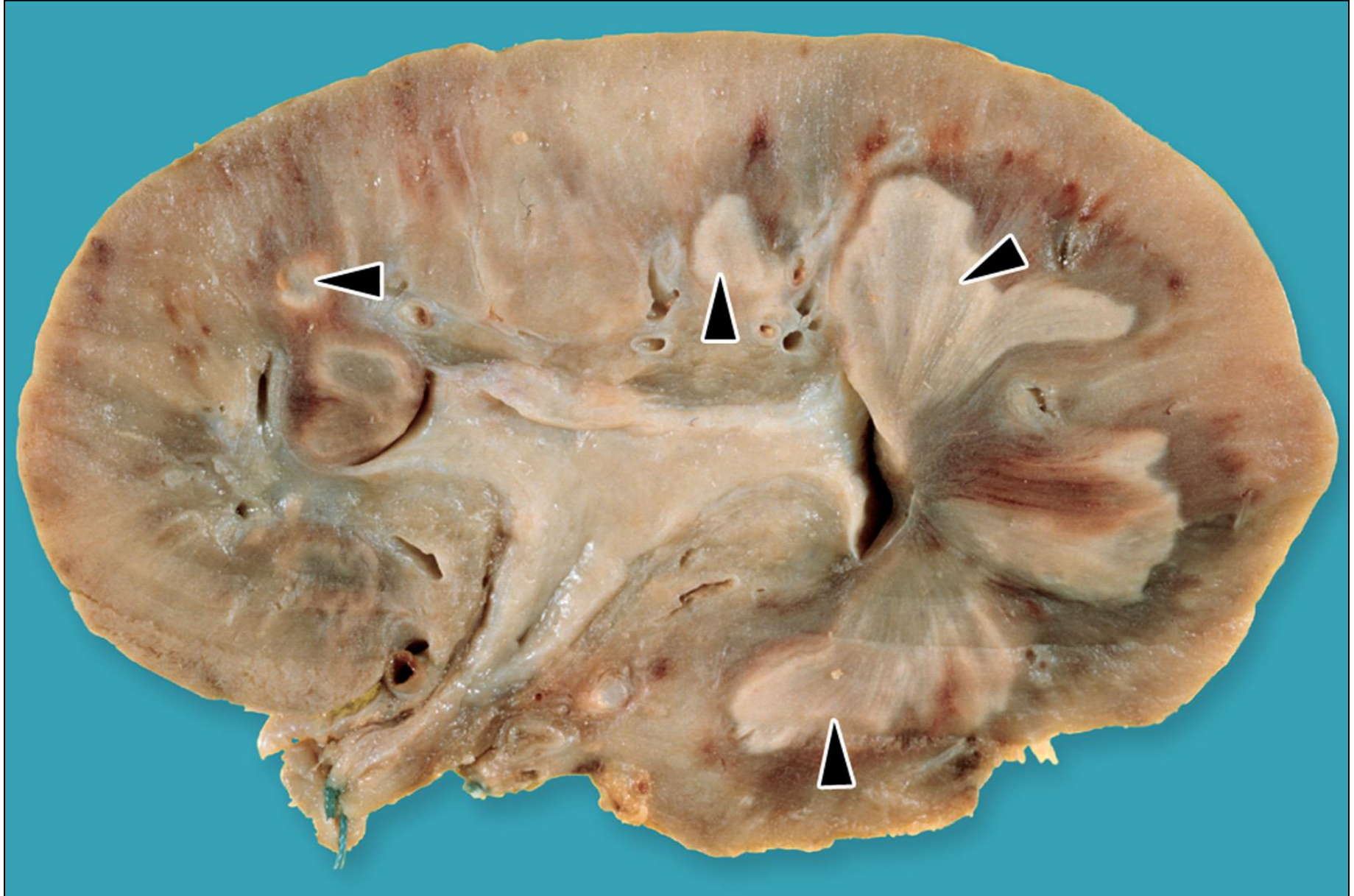
Diabetesben, ill. húgyúti elzáródás során alakul ki

Makro: a vesepyramisok distalis részében coagulatiós necrosis

FM: a necrosis melletti veseszövetben intenzív ng-s beszűrődés

Halálos, ha kétoldali.

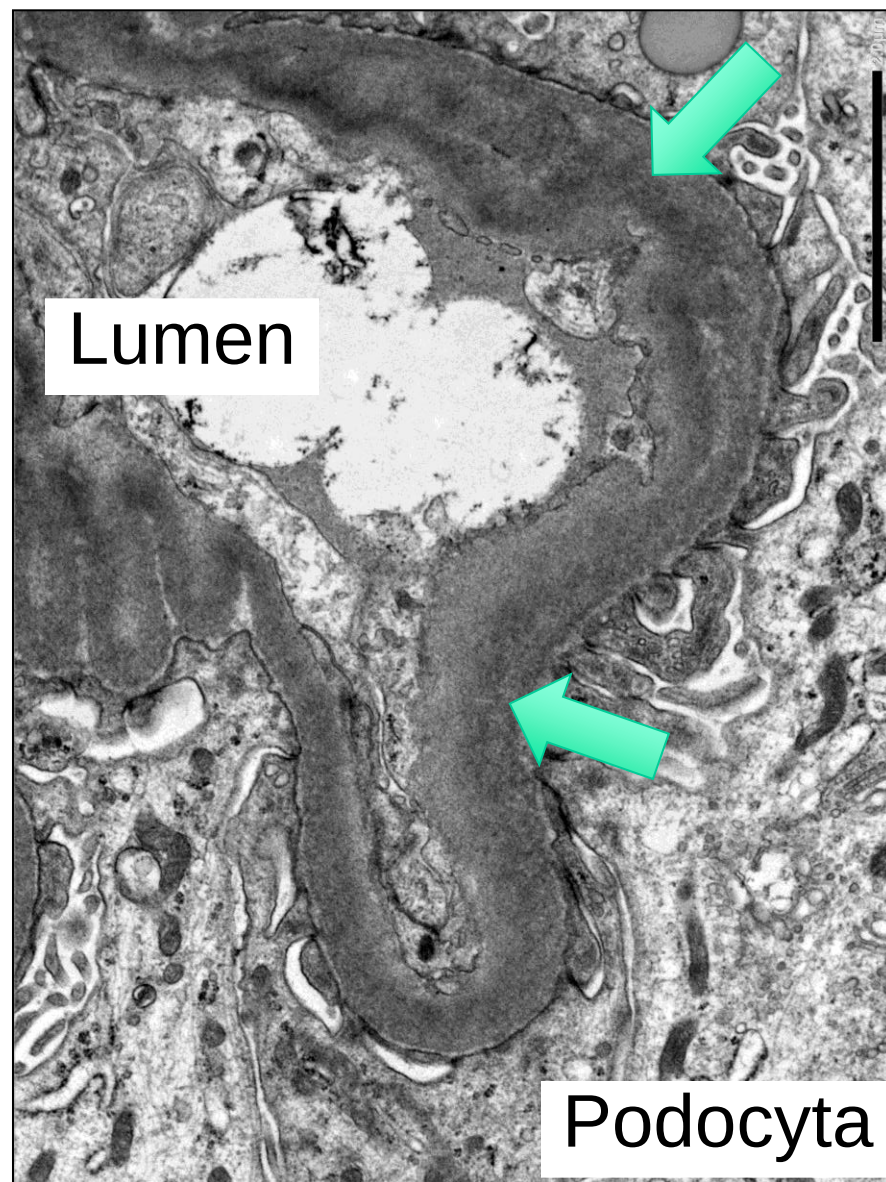
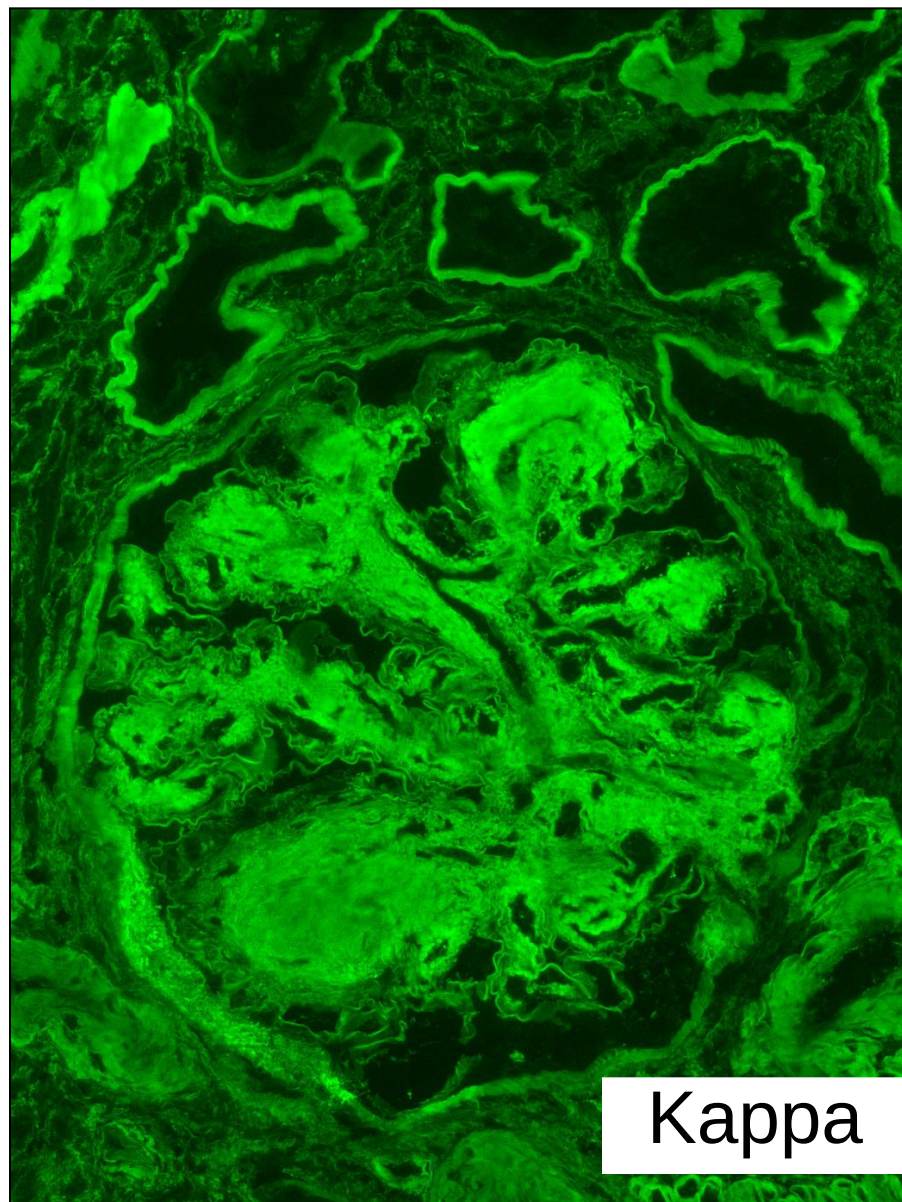
Papillitis necrotisans: a vesepiramisok necrosisa



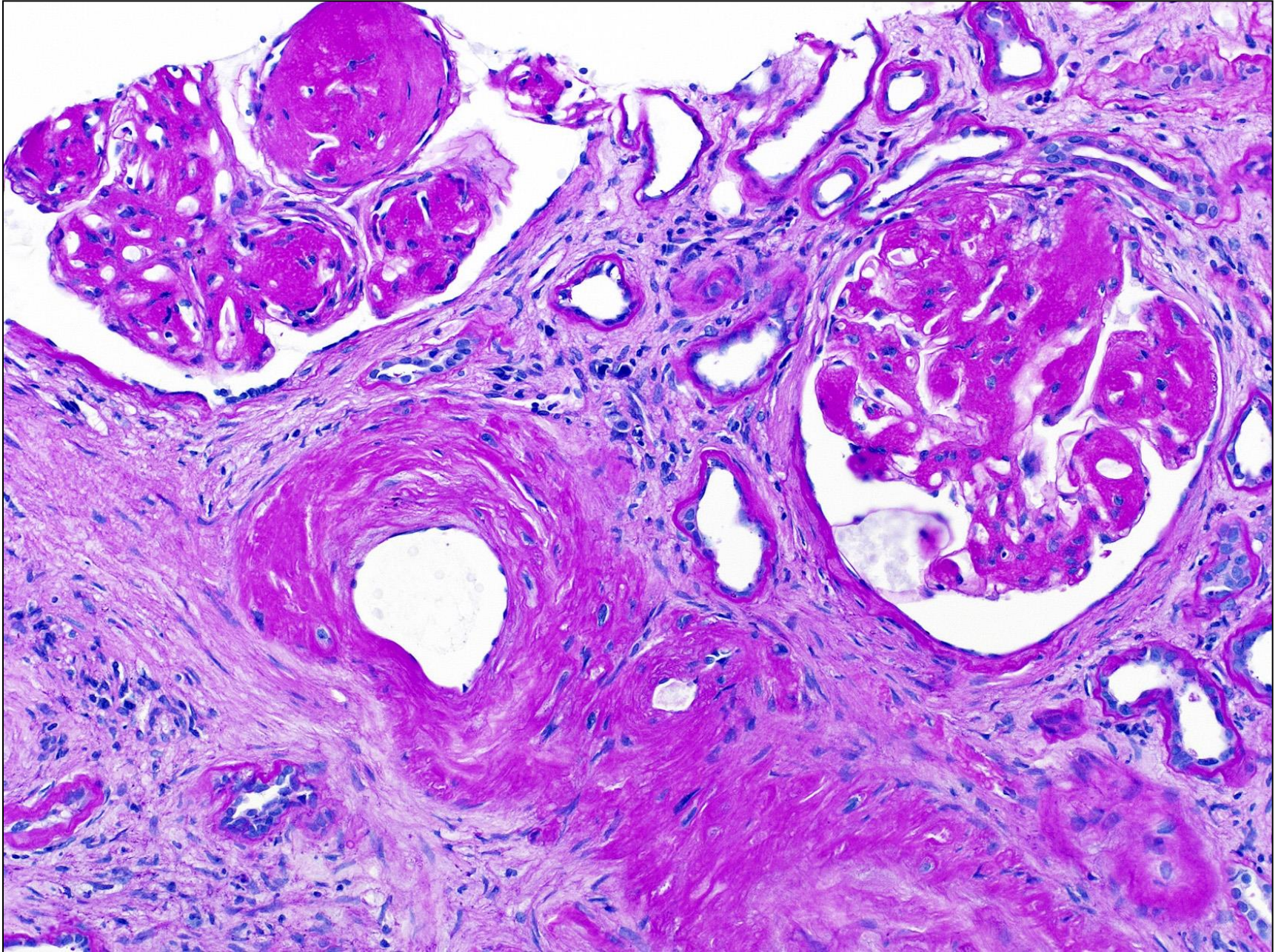
AL-AMYLOIDOSIS, ILL. KÖNNYŰLÁNC BETEGSÉG

- Daganatos vagy nem-daganatos monoklonalis plasmasejtszaporulat a csontvelőben → a kóros könnyűlánc molekula AL-amyloidként vagy nem-fibrilláris szerkezetű paraproteinként rakódik le a glomerulusokban
- Könnyűlánc betegségben diabeteses nodularis glomerulosclerosisishoz hasonlító mesangialis nodulusok keletkeznek
- Klinikum:** mindkét betegség jelentős proteinuriát, nemritkán nephrosis syndromát okoz, VSVB alakul ki

Könnnyűlanc betegség: a glomeruláris és tubuláris basalis membránokban
kappa könnnyűlanc lerakódás; EM: a paraprotein finomszemcsés, nem
fibrilláris szerkezetű denz anyag



Nodularis glomerulosclerosis könnyűlác betegségben



Thromboticus microangiopathiák (TMA-k)

Általános jellemzők

- A microvascularis endothel különböző okból károsodik
→ thrombocytákban gazdag
microthrombusok képződnek
- Elfogynak a vérlemezkék → thrombocytopenia
- A nem-okkluzív thrombusok az átpréselődő vvt-eket mechanikusan károsítják → haemolyticus anaemia
- Progresszíven károsodnak az életfontosságú szervek; a vesék rendszerint

Primer TMA okai

- Shiga toxin
- Komplement defektus
- ADAMTS13 hiány

Másodlagos TMA

- terhességben
- SLE-ben
- súlyos hypertóniában

Shiga toxin okozta TMA

Patogenezis

- Shiga toxint termelő E. coli-val fertőzött étel fogyasztása → vérzékes colitis → **véres hasmenés**
- A toxin a keringésbe jut → a vese endothelsejtjein lévő receptorokhoz kötődik: ↑ endothelin és ↓ nitrogén oxid kifejeződés (vasoconstrictio) és közvetlen endothelkárosodás → thrombusképződés

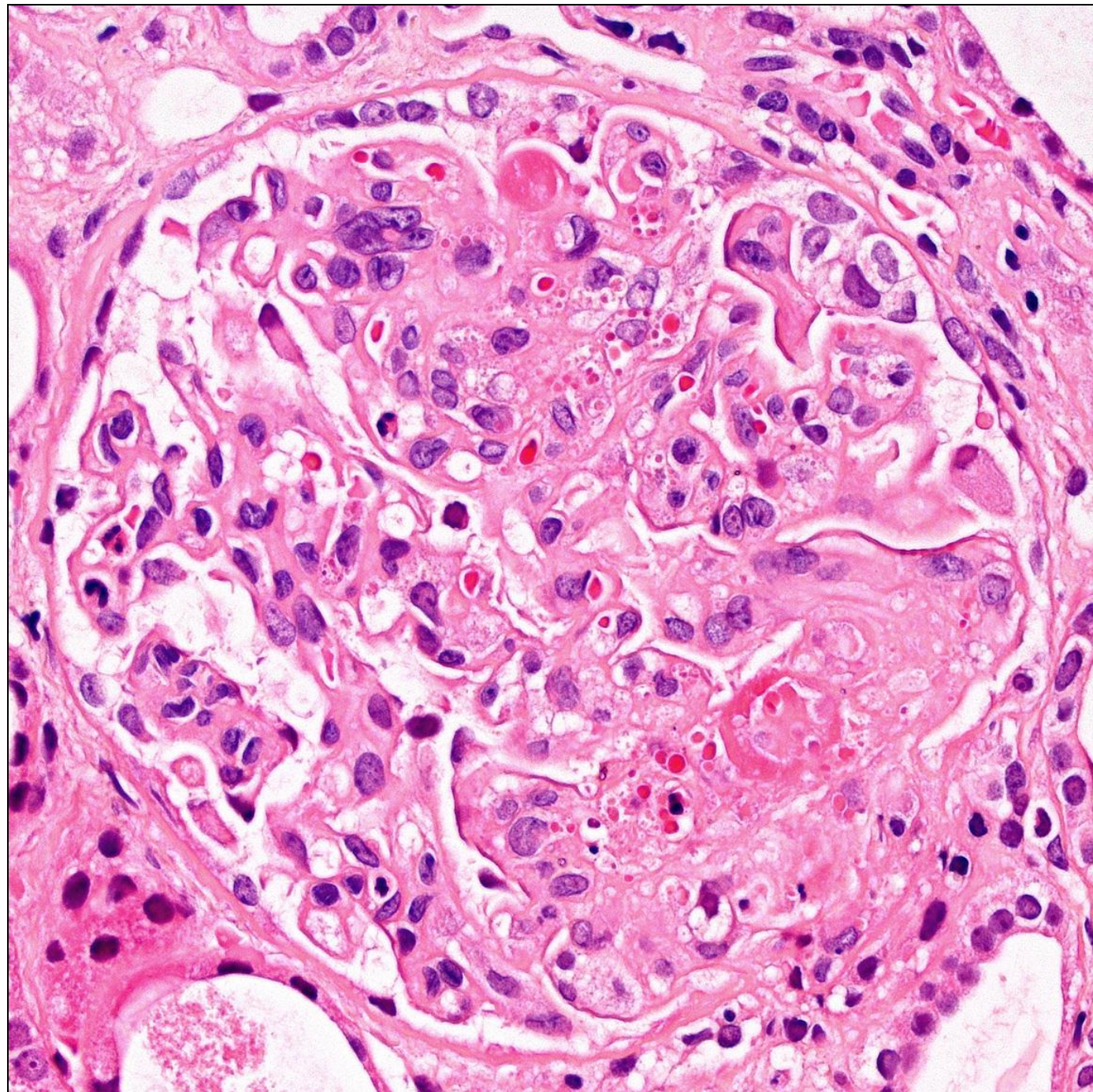
Néhány nappal később haemolyticus-uraemiás szindróma (HUS)

- Haemolyticus anaemia (↓ hemoglobin, ↑ LDH, a vérkenetben schistocyták; sárgaság nem mindig)
- Thrombopenia (vérlemezkeszám <150000)
- Haematuria, proteinuria, oligoanuria → heveny veseelégtelenség és igen magas vérnyomás értékek
- A betegek 20%-ában görcsrohamok

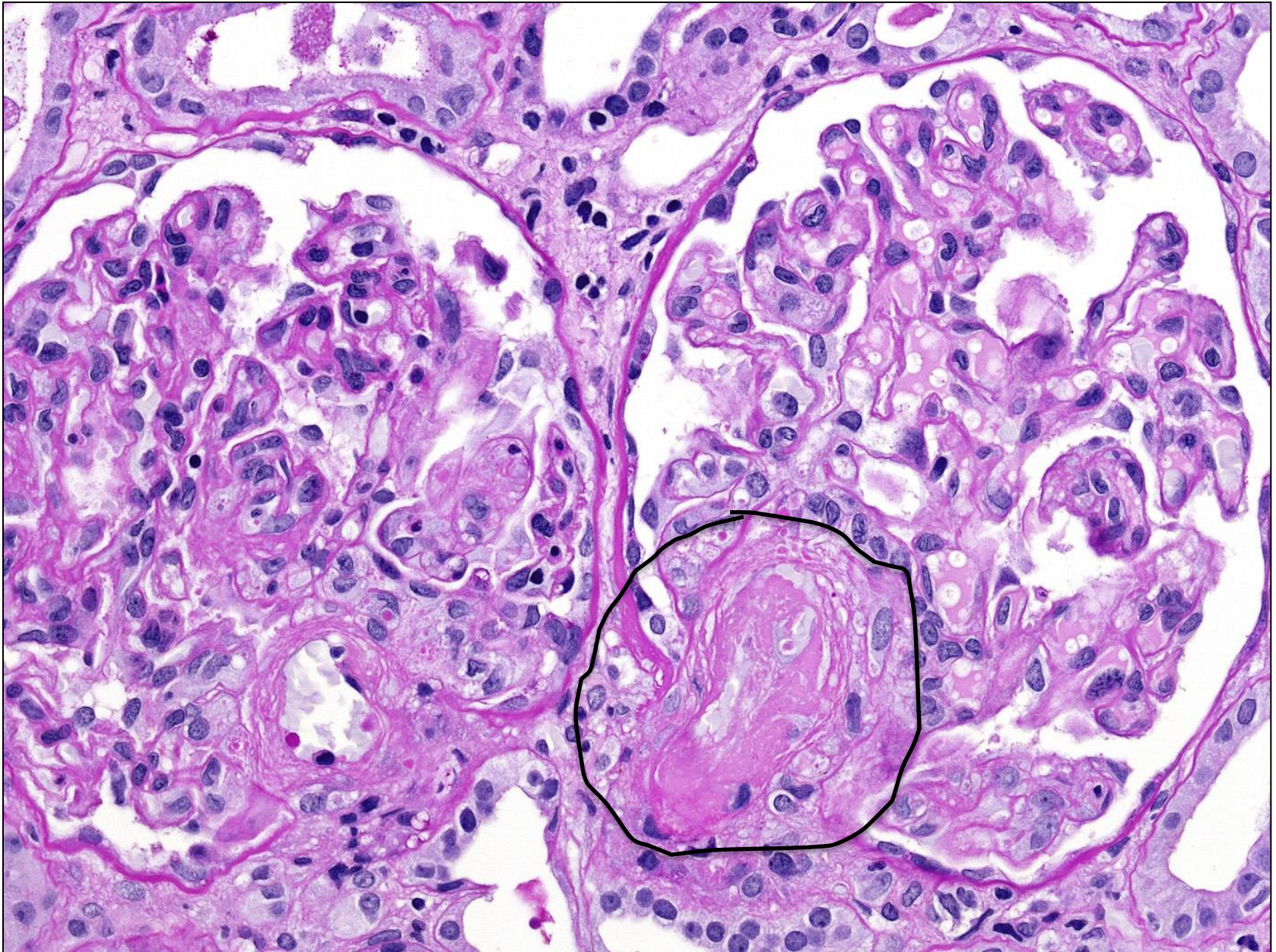
Morfológia

- GI-ok: vastag kacsok endothelduzzanat miatt; thrombusok a capillarisokban
- ± Aff. arteriolákban fibrinoid necrosis, a lumenekben rögösödés

HUS,
glomeruláris
eltérések:
thrombusok,
elnyírt vvt-k,
duzzadt
endothelsejtek,
vastag
kapillárisfalak



Aff. arteriola: elpusztult endothel helyén thrombus



Kimenet

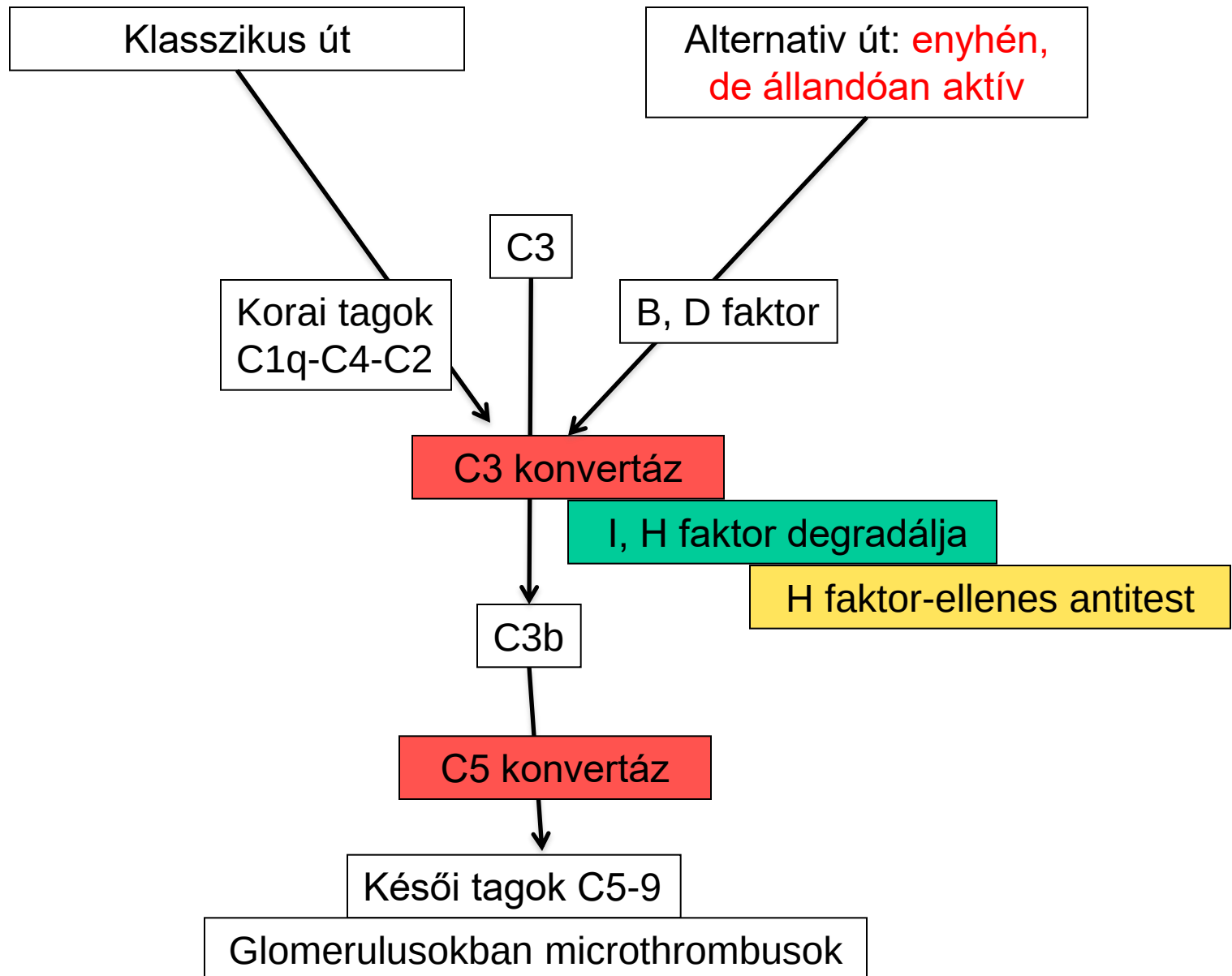
- Heveny veseelégtenség miatt hemodialízis kezelések
➔ a betegek többsége restitutio ad integrum gyógyul

Komplementdefektus okozta TMA (atipusos HUS)

Patogenezis

- A komplement aktiválódás alternatív útja szabályozottan, folyamatosan bekapcsolt állapotban van
- Az aktiválódást gátló fehérjéknek a mutációja vagy a autoantitestes blokkolása (faktor H) miatt a komplement aktiválódás szabályozatlanul túlpörög → endothelkárosodás és thrombosis

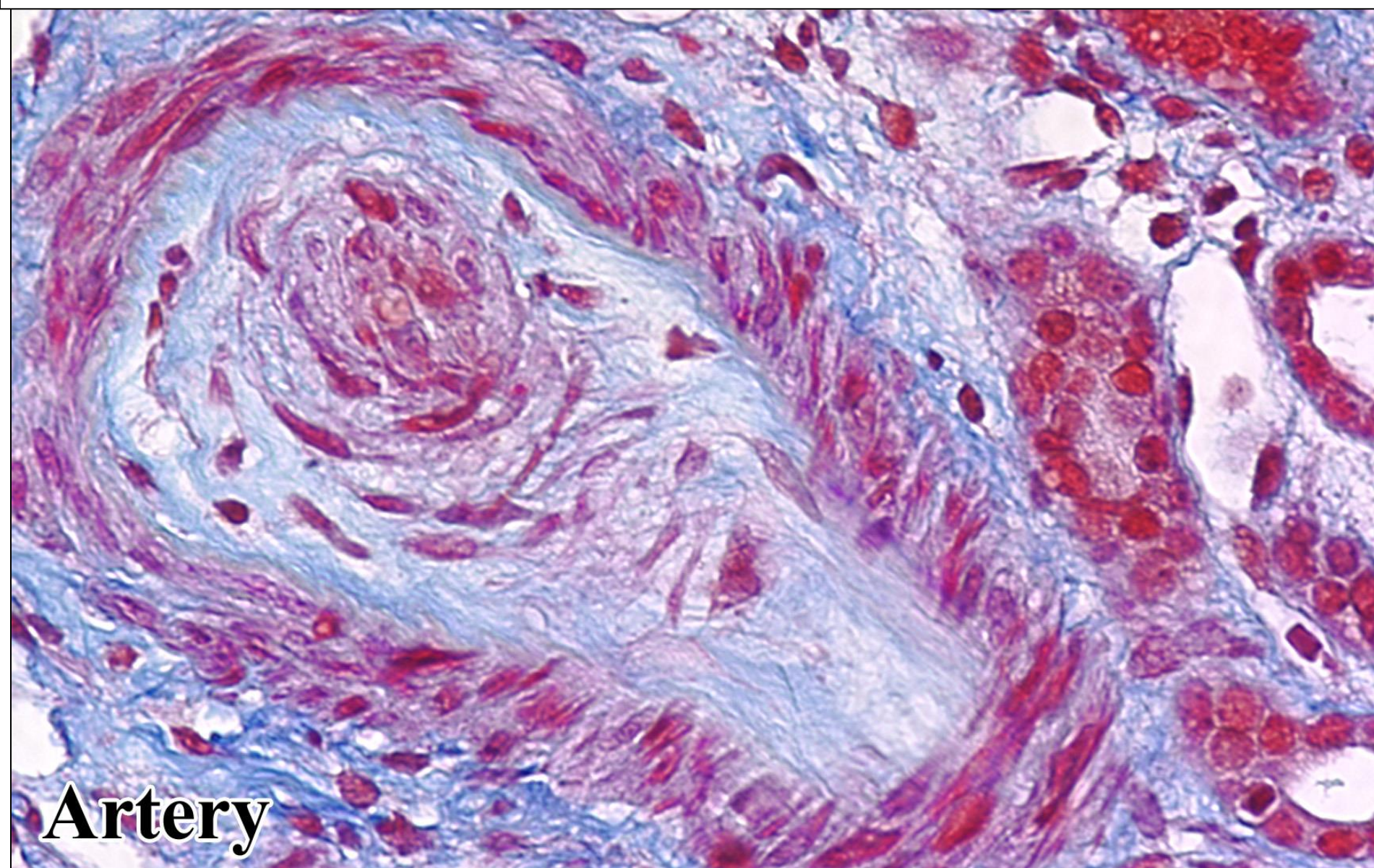
Az aktiválódást gátló fehérjék mutációja, v. autoantitestes blokkolása a komplementaktiválódás túlpörgését eredményezi



Morfológia

- A microthrombusok az életfontosságú szerveket, beleértve a vesét károsítják
- Késői fázis: a kiserteriák és arteriolák progresszív elzáródása

TMA, késői fázis: a preglomerularis arteriákban fibrosus intima megvastagodás; distalisan ischaemia

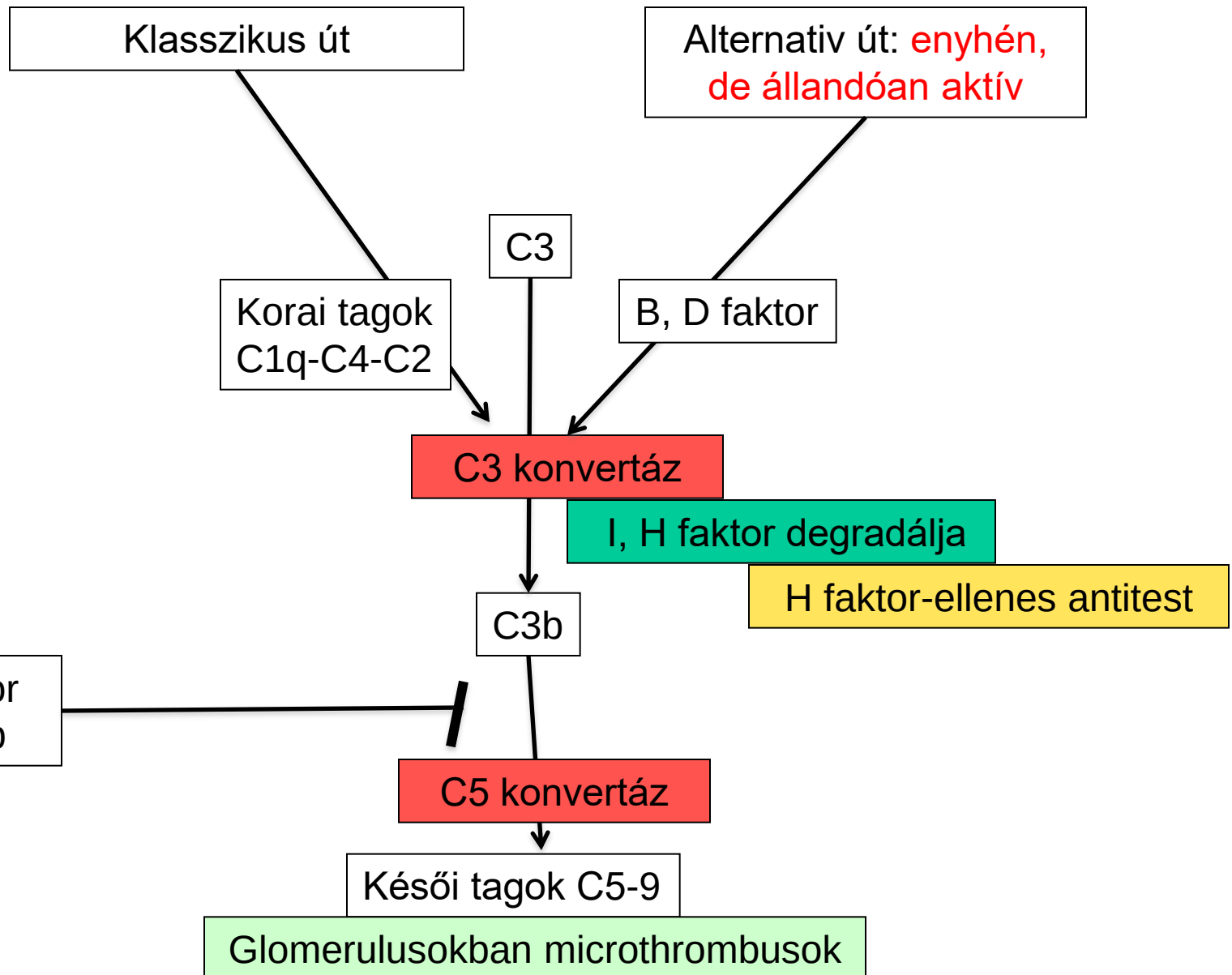


Klinikai kép

- HUS tünetei
- Gyakran halálos; a túlélőkben rendszerint VSVB alakul ki
- A vesekárosodás a transzplantált vesében visszatér

Terápia: a méregdrága anti-CD5 antitest (Eculizumab) a halálos kimenetelt szignifikánsan csökkenti

Az aktiválódást gátló fehérjék mutációja, v. autoantitestes blokkolása a komplementaktiválás túlpörgését eredményezi



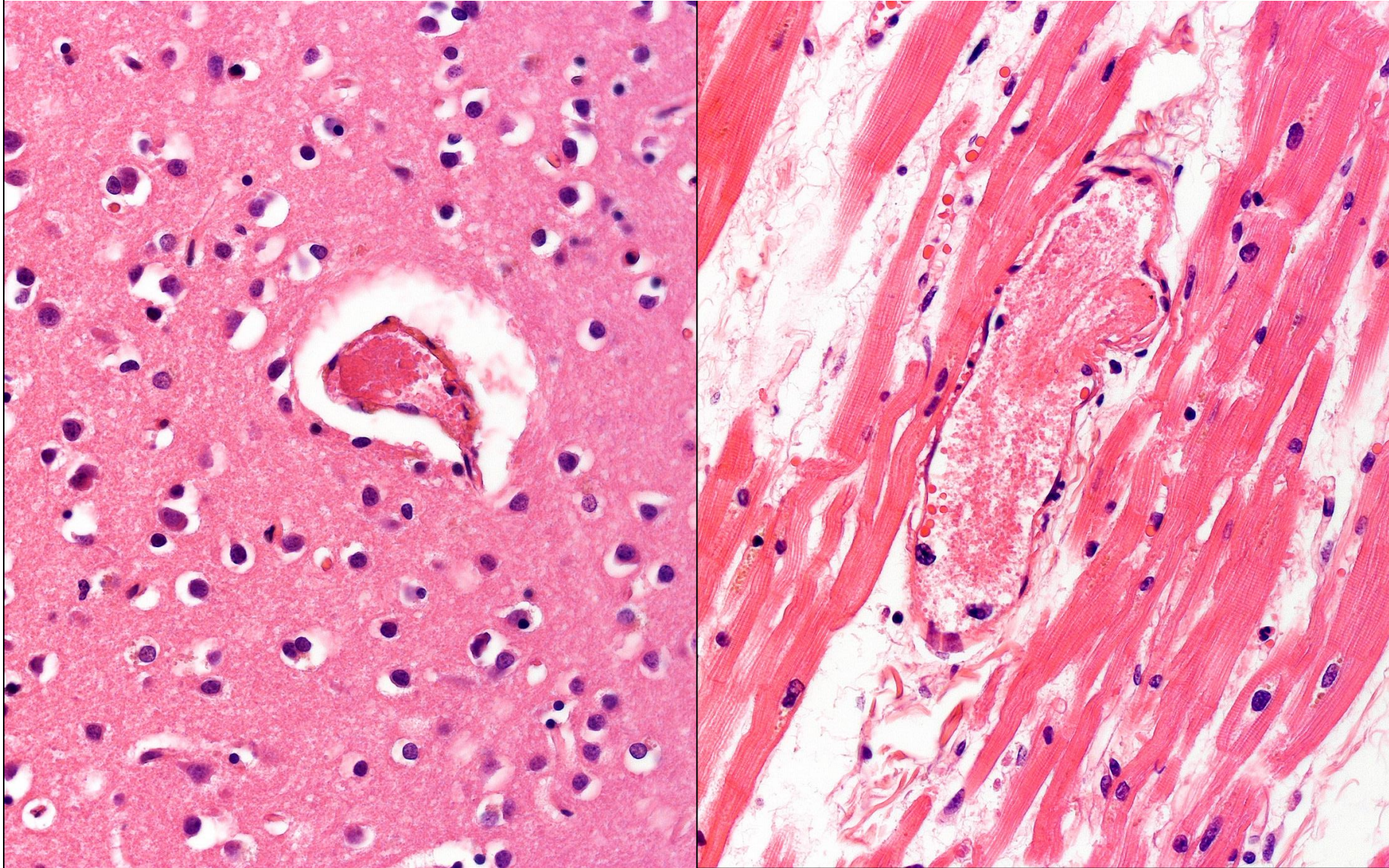
ADAMTS13 hiány okozta TMA

Thrombotic thrombocytopeniás purpura (TTP)

Patogenezis

- Szerzett vagy örökletes **ADAMTS13** metalloproteáz hiány
- Az enzim az igen nagy molsúlyú von Willebrand faktor multimereket kisebbekre hasítja
- Hiányában vWF multimerek → thrombocyták összecsapzódása a microcirculációban

TTP: a thrombusok dominálónan vérlemezkékből állnak. Ennél a betegnél a thrombusok főként az agy és a szív kisereiben keletkeztek



Klinikum

- Többnyire 40 évnél fiatalabb nőkben
- Láz, thrombocytopeniás purpura, haemolyticus anaemia, KIR-i károsodás (90%), heveny veseelégtelenség (50%)
- Magas mortalitás

Ecclampsziás terhesség

Patogenezis

- Ismeretlen okból az endometrium spirális arteriái nem alakulnak át sinusoidokká → placenta hypoperfusio
- Az ischaemiás placenta angiogenesis-gátló molekulákat termel (sFlt-1, endoglin) → gyéren erezett chorionbolyhok → időlt intrauterin hypoxia → a magzat növekedése zavart szenved

- Az sFlt-1, az endoglin az anyai keringésben endothel dysfunctiót vált ki, az endothelialis vasodilatator anyagok ↓ mértékben termelődnek → hypertensio, proteinuria, oedema, hypercoagulabilitás →
- Ha nem kezelik, a terhesség utolsó napjaiban görcsrohamok: eclampsia

Morfológia

Placenta:

- Számos infarctus, valamint retroplacentaris haematomák

Gravida veséi:

- FM: a gl-endothelsejtek duzzadtak, a gl-capillarisok vértelenek

Klinikai jellegzetességek

- Többnyire az első terhességben
- Lappangó kezdet
- Prae-eclampsia: a vérnyomásértékek igen magasak, proteinuria > 5 g/24 h; oliguria
- **Eclampsia**: hypertensiv encephalopathia görcsrohamokkal $\pm$ apoplexia cerebri, a retina leválása, tüdővizenyő
- HELLP sy (haemolysis, emelkedett májenzim értékek, alacsony thrombocytaszám), heveny veseelégtelenség → exitus

Terápia

Császármetszés (a baba és a placenta gyors eltávolítása): az ecclampsziás állapotot megszünteti, a proteinuria is megszűnik

A glomerulusok szisztémás betegségben

