

20. A vese patológiája I.

NEPHRITIS SY

- Hirtelen kezdettel közepes mértékű proteinuria, haematuria, renalis hypertensio
- Csökkent vizeletképzés, akár oliguria (<500 ml/nap), azotaemia (szérum urea nitrogén, creatinin érték $\uparrow$) 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 sejtűsok (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 sejtűs gl-ok: endocapillarisan ng-k, monocyták
- IF: a glomeruluskacsok mentén szemcsés IgG és C3
- EM: nagy, bölénypúpszerű subepithelialis depozitumok
- Gyógyulás: a depozitumok 2 hónap alatt eltűnnek a glomerulusokból, a gyulladásos jelenségek megszűnnek

Klinikum

- Csúcsa: 6-10 év közötti gyermekekben
- Gyakran jár makrohaematuriával
- Kórjóslat - kitűnő: 95% - restitutio ad integrum gyógyul, 4% - lassú progresszió $\Rightarrow$ VSVB, 1% - félholdas GN

2. ZAJLÓ FERTŐZÉSHEZ TÁRSULT GN

Általános jellemzők

- A bakteriális fertőzés a GN kórismézésekor 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 glomeruluskacsok mentén szemcsés IgA és C3

Klinikum

- Idősekben, cukorbetegben, legyengült immunrendszerű egyénekben jelentkezik
- Kórjóslata rossz, jelentős számú betegnél idült veseelégtelenség alakul ki

MEMBRANOPROLIFERATÍV GN (MPGN)

Patogenezis

- IC betegség
- A komplementrendszer a klasszikus úton aktiválódik
- A szérumban hypocomplementaemia

Morfológia

- FM: MPGN lézió - a mesangiumsejtek intenzív proliferációja, a mesangiumsejtek a GBM és az endothelsejtek közé kúsznak $\Rightarrow$ a GBM kettőződése
- IF: a mesangiumban és a kacsok mentén szemcsés IgG és C3
- EM: mesangialis és subendothelialis depozitumok

Klinikum

- Nem túl gyakori; serdülőknél és 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, DDD)

Patogenezis

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

Morfológia

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

20. A vese patológiája I.

Klinikum

- Ritka; gyermekekben v. 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 ± oligoanuria

Patogenetikai felosztás az IF lelet alapján

- Immundepozitum nem észlelhető - „pauci-immune” félholdas GN; ANCA-pozitív vasculitis hozza létre (lapozzanak oda)
- Szemcsés depozitum - immunkomplexek által kiváltott félholdas GN (poststreptococcalis, lupus GN, stb.)
- Lineáris depozitum - anti-GBM antitestek által kiváltott félholdas GN

ANTI-GBM NEPHRITIS

Patogenezis

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

Morfológia

- FM: a glomeruluskacsok necrosis; a glomerulusok > 80%-ában félholdak
- IF: A GBM mentén lineáris IgG és C3
- EM: dg-us jellegzetessége nincs

Klinikum

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

HAEMATURIÁVAL (± PROTEINURIÁVAL) JÁRÓ GLOMERULÁRIS BETEGSÉGEK

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

IGA GN

A leggyakoribb GN szerte a világon; a betegség kezdete gyakran tünetmentes

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 $\rightarrow$ glomeruluskárosodás

Morfológia

- FM: mesangialis proliferatív GN: mesangialis sejt- és matrixszaporulat; szegmentális hegesedés $\Rightarrow$ a gl-ok fokozatosan teljesen hegesse válnak
- IF: a mesangiumban szemcsés IgA és C3
- EM: denz depozitumok a mesangiumban

Klinikum

- Macrohaematuria enyhe proteinuriával, felső légúti infekció vagy akut gastroenteritis során. Fiatal férfiakban elsősorban, többnyire gyógyul
- Microhaematuria mérsékelt vagy nephroticus nagyságú proteinuriával. A betegek 30 év felettiek, nemi halmozódás nincs, az esetek egy részében $\Rightarrow$ VSVB; veseátültetés után az esetek harmadában 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 $\Rightarrow$ az $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ hálózat nem áll össze, fennmarad a hemodinamikai stresszekkel szemben nem ellenálló magzati $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ hálózat $\Rightarrow$ sec. FSGS $\Rightarrow$ VSVB alakul ki

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 $\Rightarrow$ GS; haematuria, proteinuria (± NS) $\Rightarrow$ 30 éves korra idült veseelégtelenség + k.o. halláscsökkenés és szemeltérések (lencse dislocatio, cataracta, stb.)
- Vese (átültetés ($\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$!)) után anti-GBM nephritis jelentkezik, mivel a foetalis $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ hálózat nem tartalmazza a Goodpasture-antigént (az az $\alpha 3$ -láncban van!)

VÉKONY-BASALIS-MEMBRÁN NP

Patogenezis

20. A vese patológiája I.

- Glomerularis haematuria jellemzi
- 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

Klinikum

- Betegek 80%-a: microhaematuriasak életük végéig, de a vesefunkció nem romlik
- Betegek 20%-ánál lassan progrediáló glomerulosclerosis: a microhaematuriahoz 40 éves kor körül proteinuria és renalis hipertensio társul $\Rightarrow$ évekkel később hypertoniás célszervi károsodások

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, másodlagosan kiterjedten tubulusatrophia és interstitialis fibrosis

Klinikum

- A vesefunkció közepesen/súlyos fokban beszűkült; a GFR a normális 40%-10%-a
- Azotaemia, renalis hipertensio $\Rightarrow$ BK hypertrophia, renalis anaemia (nem képződik elegendő eritropoietin)
- A tubulusok sorvadása miatt a tubulusfunkció károsodik: a koncentrálóképeség csökken és polyuria jelentkezik
- Veseeredetű zizenyő, 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 kísér-vasculitisek (*ld. vasculitises előadás*)
- Lupus nephritis (*második fél év anyaga*)

VESEBETEGSÉGEK DIABETESES 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 $\Rightarrow$
- aktiválják a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert $\Rightarrow$
- angiotenzin-2, toxikus oxigén gyökök, gyulladásos mediátorok, TGF- β , vascularis növekedési faktorok képződnek $\Rightarrow$ diabeteses NP

Morfológia

FM

- a GBM megvastagodott, a mesangialis matrix kiszélesedett; később nodularis glomerulosclerosis
- az afferens és efferens arteriolákban hyalinosis
- interstitialis fibrosis és sorvadott csatornák

Makro előrehaladt NP-ban

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

Klinikum

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

2) Súlyos atherosclerosis

Morfológia

- Mindkét a. renalisban atheromás szűkületek
- Nem egyformán zsugorodott vesék, V-alakú behúzódadásokkal

Klinikum

- Enyhe-mérsékelt fokú vesefunkcióromlás, renalis hypertonia

3) Pyelonephritis (PN; a tubulointerstitium gennyes gyulladása)

- Kétoldali acut PN $\Rightarrow$ halálos
- Kétoldali idült PN: idült veseelégtelenségbe torkollik, renalis hipertensio

4) Papillitis necroticans

- Diabetesben, ill. húgyúti elzáródás során alakul ki
- Makro: a vesepiramisok distalis részében coagulációs necrosis
- FM: a necrosis melletti vese szövetben intenzív ng-s beszűrődés

20. A vese patológiája I.

- Halálos, ha kétoldali

AL-AMYLOIDOSIS, ILL. KÖNNYŰLÁNC BETEGSÉG

- Daganatos vagy nem-daganatos monoklonális plasmasejtszaporulat a csontvelőben $\Rightarrow$ a kóros könnyűlánc molekula AL-amyloidként vagy nem-fibrilláris szerkezetű paraproteinként rakódik le a glomerulusokban
- Könnyűlánc betegségben diabeteses nodularis glomerulosclerosis-hoz hasonló mesangialis nodulusok keletkeznek
- Klinikum: mindkét betegség jelentős proteinuriát, nemritkán nephrosis szindrómát okoz, VSVB alakul ki

THROMBOTICUS MICROANGIOPATHIÁK (TMA-k)

Általános jellemzők

- A microvascularis endothel különböző okból károsodik $\Rightarrow$ trombocytákban gazdag microthrombusok képződnek
- Elfogynak a vérlemezkék $\Rightarrow$ thrombocytopenia
- A nem-okkluzív thrombusok az átpréselődő vvt-eket mechanikusan károsítják $\Rightarrow$ haemolyticus anaemia
- Progresszíven károsodnak az életfontosságú szervek; a vesék rendszerint
- Primer TMA okai: Shiga toxin, komplement defektus, ADAMTS13 hiány
- Másodlagos TMA: eclampsias terhesességben, SLE-ben, súlyos hypertoniában

Shiga toxin okozta TMA

Patogenezis

- Shiga toxint termelő E. coli-val (pl. E. coli O157:H7) fertőzött étel fogyasztása $\Rightarrow$ colitis $\Rightarrow$ véres hasmenés
- A toxin a keringésbe jut $\Rightarrow$ a veseerek endothelsejtjein lévő receptorokhoz kötődik: $\uparrow$ endothelin és $\downarrow$ nitrogén oxid kifejeződés (vasoconstrictio) és közvetlen endothelkárosodás $\Rightarrow$ microthrombusok
- Néhány nappal később haemolyticus-uraemiás sz (HUS):
 - Haemolyticus anaemia ($\downarrow$ hemoglobin, $\uparrow$ LDH, a vérkenetben schistocyták; sárgaság nem mindig)
 - Thrombopenia (vérlemezkesszám <150000)
 - Haematuria, proteinuria, oligoanuria $\Rightarrow$ heveny veseelégtelenség és igen magas vérnyomás értékek
 - A betegek 20%-ában görcsrohamok

Morfológia

- GI-ok: vastag kacsok endothelduzzanat miatt; thrombusok a capillariskban
- $\pm$ aff. arteriolákban fibrinoid necrosis, a lumenekben rögösödés

Kimenet

- Heveny veseelégtelenség miatt hemodialízis kezelések $\Rightarrow$ a betegek többsége restitutio ad integrum gyógyul

Komplementdefektus okozta TMA (atipikus HUS)

Patogenezis

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

Morfológia

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

Klinikai kép

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

Terápia: a ma még méregdrága anti-CD5 antitest (Eculizumab) a halálos kimenetelt kedvezően befolyásolja

ADAMTS13 hiány okozta TMA (THROMBOTICUS THROMBOCYTOPENIÁS PURPURA [TTP])

Patogenezis

- Szerzett vagy örökletes ADAMTS13 metalloproteáz hiány
- Az enzim az igen nagy molekulájú von Willebrand faktor multimereket kisebbekre hasítja
- Hiányában vWF multimerek $\Rightarrow$ trombocyták összecsapódása a microcirculációban

Klinikum

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

Eclampsias terheség

Patogenezis

- Ismeretlen okból az endometrium spirális arteriái nem alakulnak át sinusoidokká $\Rightarrow$ placenta hypoperfusio
- Az ischaemiás placenta angiogenesis-gátló molekulákat termel (sFlt-1, endoglin) $\Rightarrow$ gyéren erezett chorionbolyhok $\Rightarrow$ időült intrauterin hypoxia $\Rightarrow$ a magzat növekedése zavart szenved
- Az sFlt-1 és az endoglin az anyai keringésben endothel dysfunctiót vált ki, az endothelialis vasodilatator anyagok csökkent mértékben termelődnek $\Rightarrow$ hypertensio, proteinuria, oedema, hypercoagulabilitás $\Rightarrow$
- Ha nem kezelik, a terheség utolsó napjaiban görcsrohamok: eclampsia

Morfológia

Placenta:

- Számos infarctus, valamint retroplacentalis haematomák

Gravida veséi:

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

Klinikai jellegzetességek

- Többnyire az első terheségben
- Lappangó kezdet

20. A vese patológiája I.

- Prae-eclampsia: a vérnyomásértékek igen magasak, proteinuria > 5 g/24 h; oliguria
- Eclampsia: hypertensiv encephalopathia görcsrohamokkal $\pm$ apoplexia cerebri, a retina leválása, tüdővízenyő, HELLP sy (haemolysis, emelkedett májenzim értékek, alacsony thrombocytaszám); heveny veseelégtelenség $\Rightarrow$ exitus
- Császármetszés (a magzat és a placenta gyors eltávolítása) az eclampsias állapotot megszünteti, a proteinuria is megszűnik