

NEFROPATIILE GLOMERULARE (GLOMERULOPATIILE)

Definiție :

Nefropatiile glomerulare sunt procese inflamatorii care afectează structurile glomerulare.

Ambii rinichi sunt afectați difuz și simetric.

Glomerulopatiile se însoțesc constant de *proteinurie*.

Reprezintă o cauză frecventă pentru instalarea de insuficiență renală.

- ***Rapel anatomic:***
- Glomerulii renali sunt ghemuri de capilare situate între arteriola aferentă și eferentă, susținute de țesut interstițial (mezangiu). Mezangiul este compus din: celule mezangiale și o matrice extracelulară, în contact direct cu endoteliul capilar.



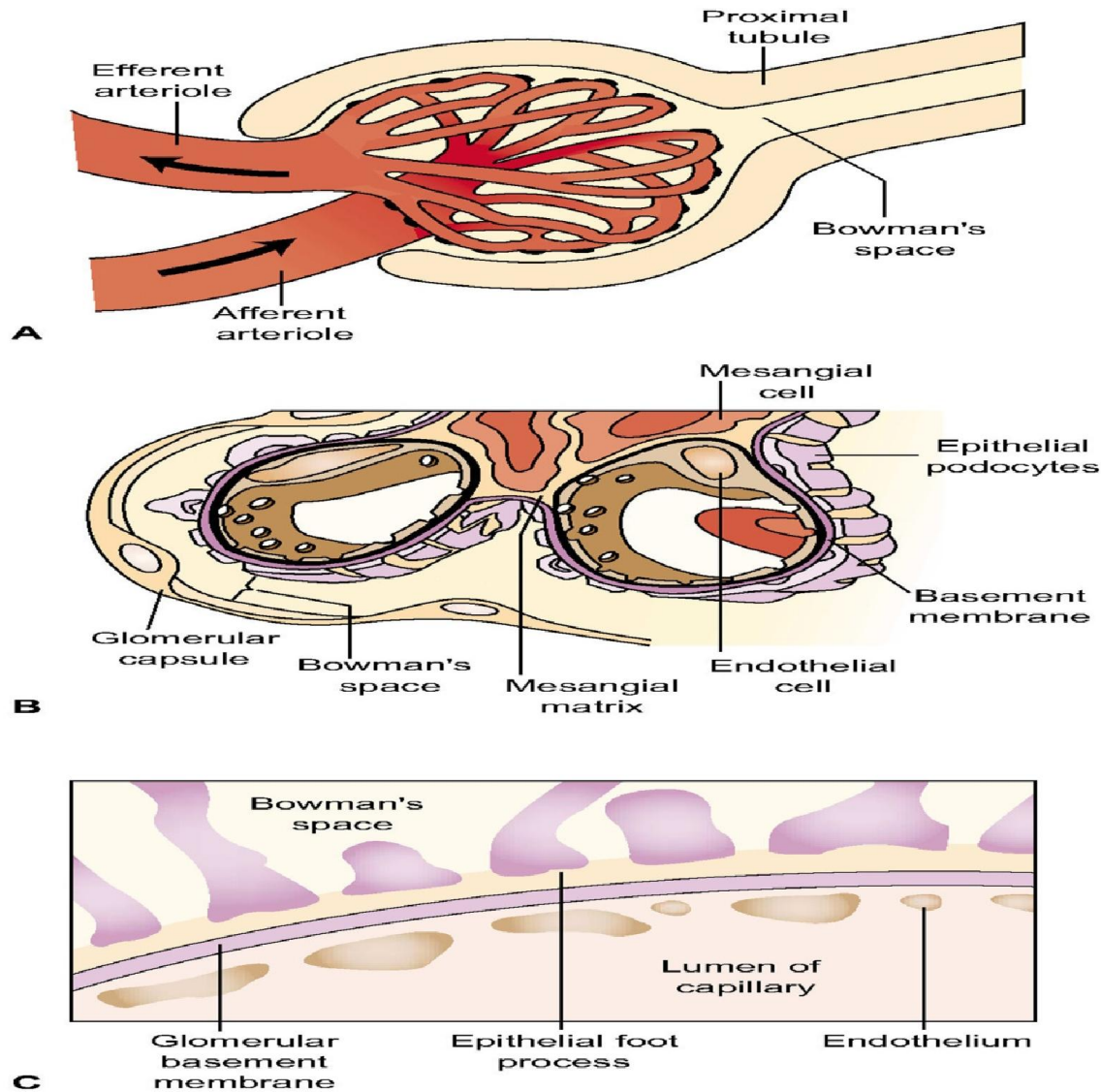


FIGURE 32-5 Renal corpuscle. **(A)** Structures of the glomerulus. **(B)** Position of the mesangial cells in relation to the capillary loops and Bowman's capsule. **(C)** Cross-section of the glomerular membrane, showing the position of the endothelium, basement membrane, and epithelial foot processes.

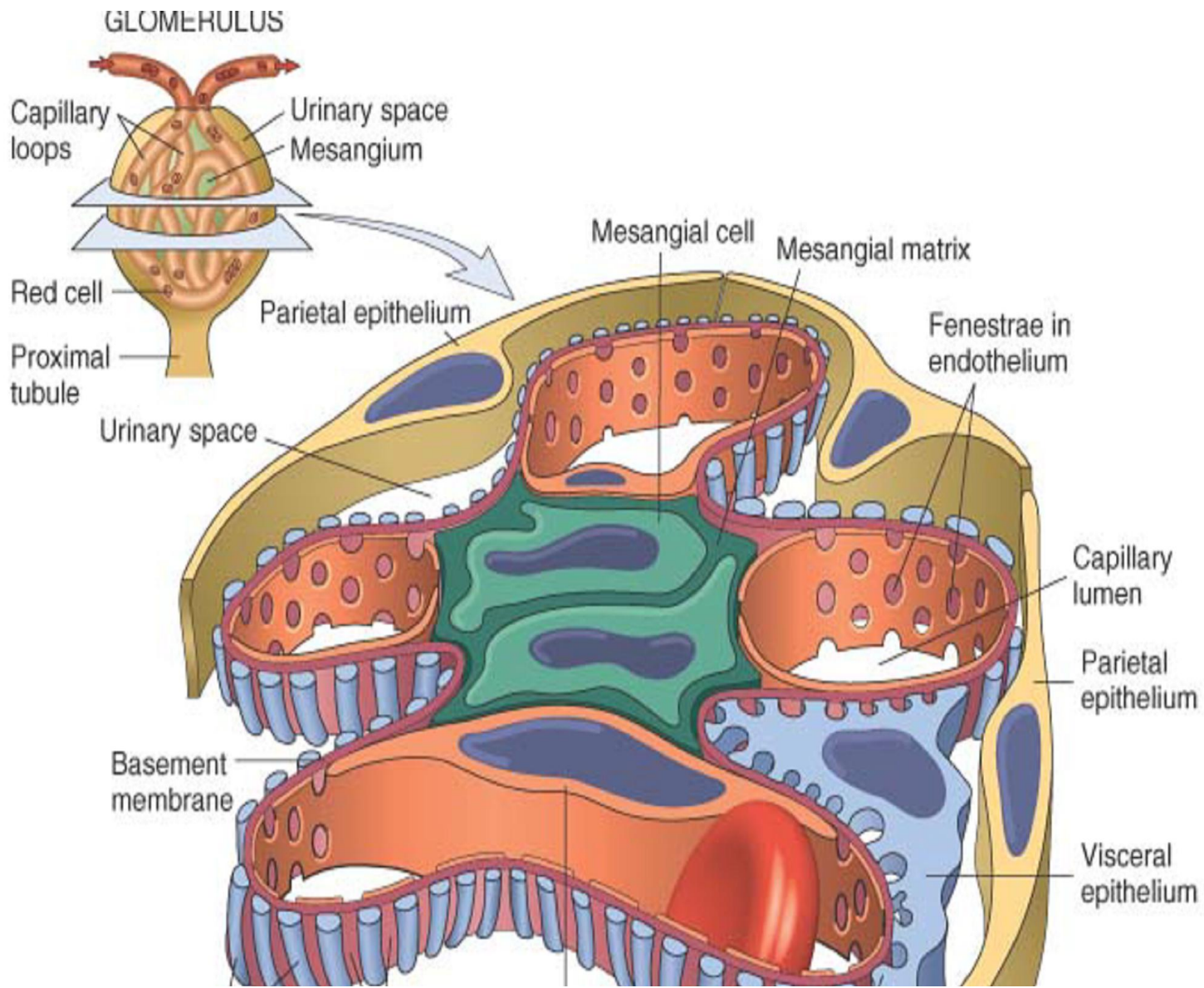


- Membrana filtrantă glomerulară este alcătuită din 3 straturi:
- **1. Stratul endotelial (lamina fenestrata):**
- - formează o rețea cu ochiuri laxe
- - barieră eficientă numai pentru *elementele figurate ale sangelui*
- **2. Membrana bazală (MB):**
- - este alcătuită din 3 straturi: *lamina rara internă, lamina densa și lamina rara externă*
- - *are o structură densă de gel hiperhidratat*
- - *barieră pentru proteinele macromoleculare*



- **3. Stratul epitelial alcătuit din podocite, celule cu prelungiri cu ajutorul cărora se fixează pe MB. Intre pedicelele podocitelor se delimiteaza spații tuneliforme care comunică cu capsula Bowman și care sunt acoperite cu o **matrice polianionică** (incărcată electric negativ) numită **glicocalix**.**
- Glicocalixul este o bariera eficientă pentru:
- **-albumine (care au GM de cca. 70.000 D, dar la pH-ul sanguin normal sunt disociate ca anioni = respingere electrostatică)**





- In consecință , la nivelul membranei glomerulare in mod normal, se filtrează doar proteine cu masă moleculară mică (sub 60.000 D și diametrul de sub 4 nm), care apoi sunt reabsorbite in tubul proximal



- **PROTEINURIA** renală este de 2 tipuri:
- 1. **Proteinurie glomerulară:**
- - determinată de creșterea *permeabilității membranei glomerulare (glomerulonefrite)*

- poate fi:

- **Selectivă:**
- *Cauza: leziuni glomerulare minime, limitate la glicocalix*
- *Consecință: pierdere exclusivă de albumine (albuminurie)*
- • **Neselectivă:**
- *Cauza: leziuni glomerulare avansate*
- *Consecință: pierdere de albumine și globuline*



- **2. Proteinurie tubulară:**
- - determinată de scăderea *reabsorbției la nivelul tubului proximal (tubulopatii / nefropatii tubulointerstițiale)* < 2,5 g/zi
- - se caracterizează prin *eliminarea de proteine cu masă moleculară mică (lizozim, alfa1 și alfa2 globuline)*




○ Patogeneza nefropatiilor glomerulare

- In apariția glomerulonefritelor (GN) sunt implicate 2 tipuri de mecanisme:
- **I. Mecanisme lezionale PRIMARE:**
 - 1. Imune (majoritatea cazurilor)
 - 2. Non-imune (HTA și DZ, toxice: medicamente, substanțe chimice)
- **II. Mecanisme lezionale SECUNDARE**



- **I. Mecanisme lezionale PRIMARE imune:**
- Implică imunitățile *umorale și celulare:*
- a) **Mecanismele umorale determină leziuni prin 2 mecanisme:**
- ***formarea de complexe imune circulante (HS tip III) care:***
 - • *se depozitează la nivel subepitelial, subendotelial sau mezangial*
 - • *conțin antigene (Atg) care pot fi:*
 - - *exogeni: bacteriene (GN poststreptococica), virale (GN din hepatitiile virale, parotidita epidemică)*
 - - *endogene (proteine eliberate în circulație): ADN nuclear (GN din lupusul eritematos systemic/LES), tumorali (GN din cancerile de colon, renal, pulmonar)*
- ***formarea de anticorpi (Atc) anti MB glomerulară (HS tip II) care: reacționează cu antigeni (Atg) din MB cu formarea de complexe imune locale (GN din sindromul Goodpasture)***



- Sindromul Goodpasture este o afecțiune cu interesare concomitentă renală și pulmonar, în care Atc din clasa IgG sunt orientați și împotriva Atg din:
 - - MB glomerulară (împotriva colagenului IV)
 - - MB a capilarelor pulmonare cu vasculite pulmonare
 - **Observație:**
 - În GN s-au descris numeroase tipuri de Atc ce produc leziuni glomerulare:
 - - **Atc ANCA (Anti- Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) = anticorpi orientați împotriva citoplasmei neutrofilelor care**
 - stimulează neutrofilele să genereze specii reactive ale oxigenului cu leziuni endoteliale
 - - **Atc anticelule endoteliale: lezare celulelor endoteliale cu creșterea adhezivității lor pentru leucocite**
 - - **factorul nefritic C3: Atc din clasa IgG împotriva C3 convertazei caili alterne a complementului 3b)**
- 

- **b) Mecanismele celulare implică:**
- *activarea limfocitelor T citotoxic-efectoare care au:*
- - efect citotoxic direct prin eliberarea de *perforină* (cu acțiune similară complexului de atac membranar al complementului)
- - efect indirect, prin eliberarea de *limfokine ce amplifică recrutarea altor celule și procesul de proliferare locală*



- **II. Mecanismele lezionale SECUNDARE**
- Sunt declanșate de mecanismele PRIMARE imune și constau în *activarea complementului cu generarea:*
- -mediatorilor ce au drept efect hiperpermeabilizarea endoteliului capilar (C3a și C5a) ce conduc la *proteinurie și hematurie*
- -mediatorilor cu efect chemotactic (C5,6,7) atragerea fagocitelor (micro- și macrofagelor) cu formarea *infiltratului celular inflamator local*
- -complexului de atac membranar (C5b-9) și *liza celulară*



- ***activarea fagocitelor cu eliberarea:***
- -mediatorilor acidului arahidonic (prostaglandine, tromboxani, leucotriene)
- -enzimelor lizozomale (colagenaza, elastaza)
- -radicalilor liberi de oxigen cu efect toxic (anionul superoxid)
- ***activarea celulelor endoteliale și mezangiale cu eliberarea:***
- -citokinelor cu *amplificarea reacției inflamatorii*
- -factorilor de creștere responsabili de:
- *ingrosarea MB (GN membranoase)*
- *proliferarea componentei celulare (GN proliferative)*
- *sinteza de matrice extracelular (GN sclerozante) și depunerea de fibre de colagen*



- ***activarea sistemului kininelor cu:***
 - hiperpermeabilizare capilară: *agravarea proteinuriei și hematuriei*
- ***activarea coagulării cu:***
 - -tromboză capilară
 - -depozitarea de fibrină extracapilară și colonizarea ei cu fibroblaști urmată de organizarea lor fibroasă
 - -scleroza și fibroza focală responsabile de compresiunea și obstrucția capilarelor glomerulare cu excluderea lor funcțională
- **Consecințele activării mecanismelor lezionale secundare:**
 - *aparitia leziunilor glomerulare difuze*
 - *scăderea progresivă a suprafeței de filtrare a capilarelor*



- Manifestările afecțiunilor glomerulare includ:
sindromul nefrotic și cel nefritic
- În ***sindromul nefrotic, depozitarea/formarea complexelor imune are loc la nivelul celulelor epiteliale sau subepitelial, fără activarea concomitentă a răspunsului imun celular. Leziunile glomerulare sunt mai reduse, dar în absența unui răspuns inflamator important care să favorizeze vindecarea, proteinuria va persista luni sau chiar ani de zile.***
- În ***sindromul nefritic, depozitarea complexelor imune la nivel subendotelial, al MB sau în mezangiu (structuri ușor accesibile celulelor sistemului imun) se asociază cu o reacție inflamatorie***



Mec. lez.
PRIMARE



Glomerul (MB, subendot,
subepitelial)



Activarea complementului
Atragerea fagocitelor



Eliberarea mediatorilor pro-
inflamatori, a enz. lizozomale si a
radicalilor de oxigen



LEZIUNI GLOMERULARE
DIFUZE



○ Afecțiunile glomerulare pot fi:

-**proliferative**: proces inflamator hipercelular, implicand infiltrarea cu leucocite și proliferareacelulelor glomerulare

-**membranoase**: o îngroșare anormală a membranei bazale glomerulare

-**sclerotice**: creșterea componentei extracelulare, la nivel mezangial, subendotelial sau subepitelial

Modificările glomerulare pot fi:

-**difuze**: afectand toți glomerulii și toate componentele glomerulare

-**focale**: afectarea doar a catorva glomeruli

-**segmentale**: afectarea doar a unui anumit segment a fiecărui glomerul

-**mezangiale**: afectarea doar a celulelor mezangiale



- **MANIFESTĂRILE NEFROPATIILOR GLOMERULARE**
- **1. Proteinurie glomerulare și/sau hematurie asimptomatică**
- **2. Sindrom nefrotic**
- **3. Sindrom nefritic acut**
- **4. Glomerulonefrite rapid progresive**
- **5. Insuficiență renală (IR)**



- **SINDROMUL NEFROTIC (SN)**
- **Definiție: complex de simptome, cu apariție progresivă și remisiune lentă, determinate de creșterea permeabilității capilarelor glomerulare, ce cuprinde:**
 - 1. Proteinurie > 3,5 g/zi
 - 2. Hipoalbuminemie < 30 g/l (V.N. = 40 -50 g/l)
 - 3. Edem
 - 4. Hiperlipemie + lipidurie



- **SN primar (*idiopatic, ce apare in absența unei alte afecțiuni de bază*):**

- reprezintă **75% din cazuri**

- clinic se manifestă prin:

- a) GN cu *leziuni minime (nefroza lipoidică)***

- *apare la copii*

- proteinurie este selectivă

- răspuns bun la corticoterapie

- prognostic favorabil

- b) Nefropatiile *membranoase***

- *apar la adulți*

- răspuns slab la corticoterapie

- - prognostic rezervat (evoluție spre IR)



○ **SN secundar (unei afecțiuni subiacente):**

- reprezintă **25% din cazuri**

- apare în contextul unor boli de bază:

1. Afectare glomerulară prin **mecanism IMUN:**

a) GN prin *formare de complexe imune circulante:*

GN acută poststreptococică, din boli autoimune (LES, vasculite necrozante), din afecțiuni maligne, induse medicamentos

b) GN prin *anticorpi anti-MB: sindromul Goodpasture*

2. Afectare glomerulară **NON-IMUN: DZ și al.**

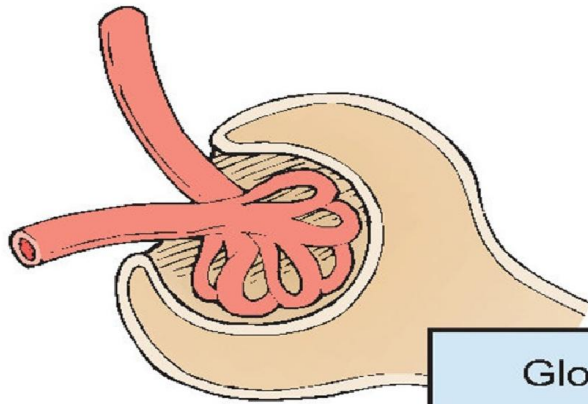


- **Patogeneza sindromului nefrotic:**
- **1. Proteinuria:**
 - este **proteinurie glomerulară > 3,5 g/zi** și poate fi:
 - - *selectivă (SN pur, funcțional)*
 - - *neselectivă (SN impur, organic – care asociază HTA, hematurie microscopică și uneori IR)*



- **Consecințele proteinuriei din SN : pierderea unor proteine transportoare**
- • **hipotiroidism determinat de: pierderea urinară a *globulinei transportoare a tiroxinei***
- • **deficit de vit. D, hipocalcemie și hiperparatiroidism secundar determinat de: *pierdere urinară a proteinei transportoare a 25 hidroxi-colecalciferolului cu deficiență de activare a vitaminei D , stimularea secreției de hormon paratiroidian cu hiperparatiroidism secundar - decalcifierea oaselor prin mobilizarea calciului (osteopatie)***
- • **hipercoagulabilitate și accidente trombotice (tromboza venelor renale, tromboza venoasă profundă, embolia pulmonară) determinată de: pierdere urinară de *antitrombină III (AT III)***





Glomerular damage

Increased permeability to proteins
Proteinuria (≥ 3.5 g/24 h)

Hypoproteinemia

Decreased plasma
oncotic pressure

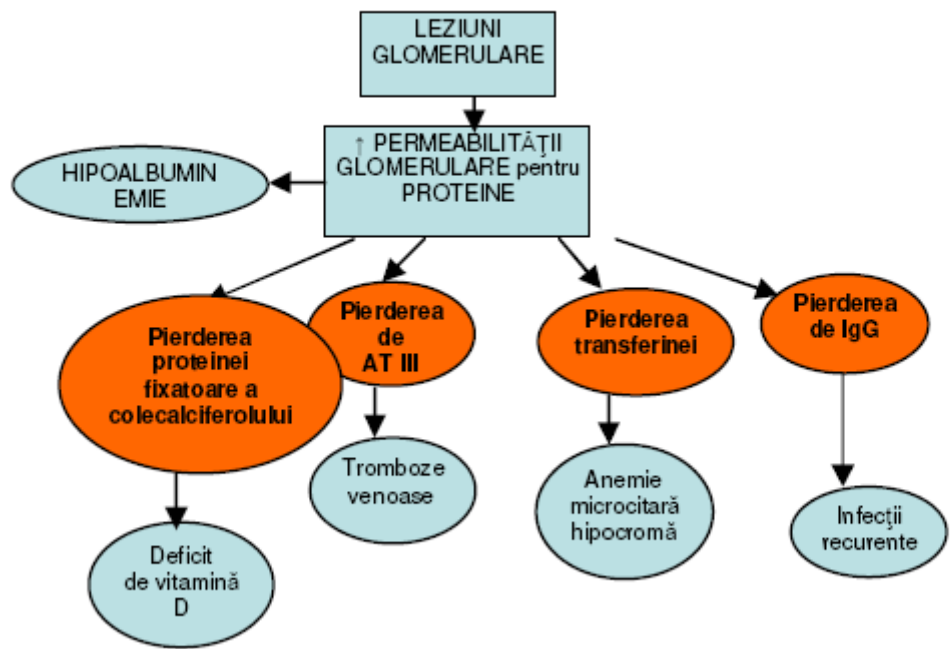
Edema

Compensatory synthesis
of proteins by liver

Hyperlipidemia

- • **anemia microcitară hipocromă (rezistentă la tratamentul cu fier) determinată de: pierderea de *transferrină***
- • **manifestări toxice medicamentoase determinate de: *hipoalbuminemie cu scăderea proteinelor* transportoare cu creșterea fracției plasmaticice libere • creșterea susceptibilității la infecții determinată de pierderea urinară de *Ig, complementului***





○ **2. Hipoalbuminemia: are la bază 3 mecanisme**

○ **a. Pierderile de proteine**

- pe cale *renală* (*proteinurie* > 3,5 g/zi)
- pe cale *intestinală* (*prin enteropatia exudativă*)

b. Creșterea catabolismului renal al proteinelor

- creșterea filtrării glomerulare solicită la maximum reabsorbția tubulară a proteinelor filtrate, care este însoțită de un catabolism crescut al acestora la nivelul celulelor tubulare
- catabolismul lipoproteinelor în cursul reabsorbției lor determină încărcarea grasă a celulelor tubulare (cel mai evidentă în *nefroza lipoidică*)

c. Scăderea sintezei hepatice de albumine determinată de:

- - carența de AA (aminoacizi) necesară sintezei hepatice, ce apare prin scăderea absorbției intestinale ca urmare a edemului mucoasei intestinale



- - scăderea presiunii oncotice plasmatice conduce compensator la sinteza de globuline cu ***disproteïnemia din sindromul nefrotic caracterizat prin:***
- *hipoalbuminemie și creșterea alfa 1 și 2-globulinelor, a gama-globulinelor*
- ***hipoalbuminemia nu corelează cu intensitatea proteinuriei (deoarece ficatul poate sintetiza până la 50 g albumine/zi, iar prin proteinurie se pierde maximum 15 g/zi)***

- **3. Edemul:**
- Cauza: factorul determinant este *hipoalbuminemia cu scăderea presiunii oncotice plasmatice (Pop)*
- Mecanisme: la baza lui stau 2 procese
- **a. Trecerea apei din vase în interstițiu**
- - creșterea presiunii de filtrare la capatul arterial al capilarelor
- - scăderea presiunii de reabsorbție la capatul venos al capilarelor sistemice



- **b. Scăderea volumului arterial efectiv (hipovolemia) ce declanșează creșterea reabsorbției renale de Na și apă prin:**
- - activarea *sistemului renină-angiotensină-aldosteron* care *stimulează primar reabsorbția tubulară distală de Na*
- - creșterea *stimulării simpato-adrenergice cu vasoconstricție renală favorizată și de angiotensina*
- II) scăderea FG + creșterea reabsorbția tubulară proximală de Na



○ 4. Hiperlipemia și lipiduria:

- - se manifestă prin *creșterea concentrației plasmatică a LDL și VLDL*

este o consecință a proteinuriei și a hipoalbuminemiei:

Crește nivelul seric al LDL-colesterolului

- pierderea de proteine reglatoare:
lipoproteinlipaza și heparina (cofactorul ei)
- Consecința: risc aterogen crescut și cardiopatie ischemică, deși nivelul HDL este normal



- **5. Hipercoagulabilitatea:**
- Cauza: etiologie plurifactoriala, determinată de:
 - - pierderea urinară de AT III
 - - hiperfibrinogenemie secundar creșterii sintezei hepatice de globuline
 - - creșterea agregării trombocitare
- Consecințe: tromboze spontane și risc de embolie pulmonar



- **SINDROMUL NEFRITIC**
- **Definiție:** manifestarea clinică a GN acute, caracterizată printr-o inflamație proliferativă acută, care obstruează lumenul capilarelor glomerulare și lezează peretele capilar, și în care leziunile glomerulare apar rapid (ore/zile) și conduc la:
 - 1. Proteinurie mai mică 3,5g/24 ore
 - 2. Hematurie macroscopică (“tea or cola colored”)
 - 3. Edeme (periorbitale)
 - 4. Oligurie
 - 5. HTA
 - 6. Retenție azotată cu uremie.



- - *mecanismele lezionale PRIMARE imune (depozitarea glomerulară de complexe imune sau formarea de Atc anti-MB) cu activarea mecanismelor lezionale SECUNDARE responsabile de apariția unei intense reacții inflamatorii care explică simptomatologia de mai sus*
- - modificari glomerulare:
- **1.creșterea numărului de celule glomerulare sau inflamatorii (proliferative)**
- -proliferarea celulelor endoteliale și mezangiale
- -infiltrarea leucocitară (neutrofile, monocite, limfocite)
- -formarea de depozite semilunare (celule epiteliale, leucocite) in spatiul Bowman



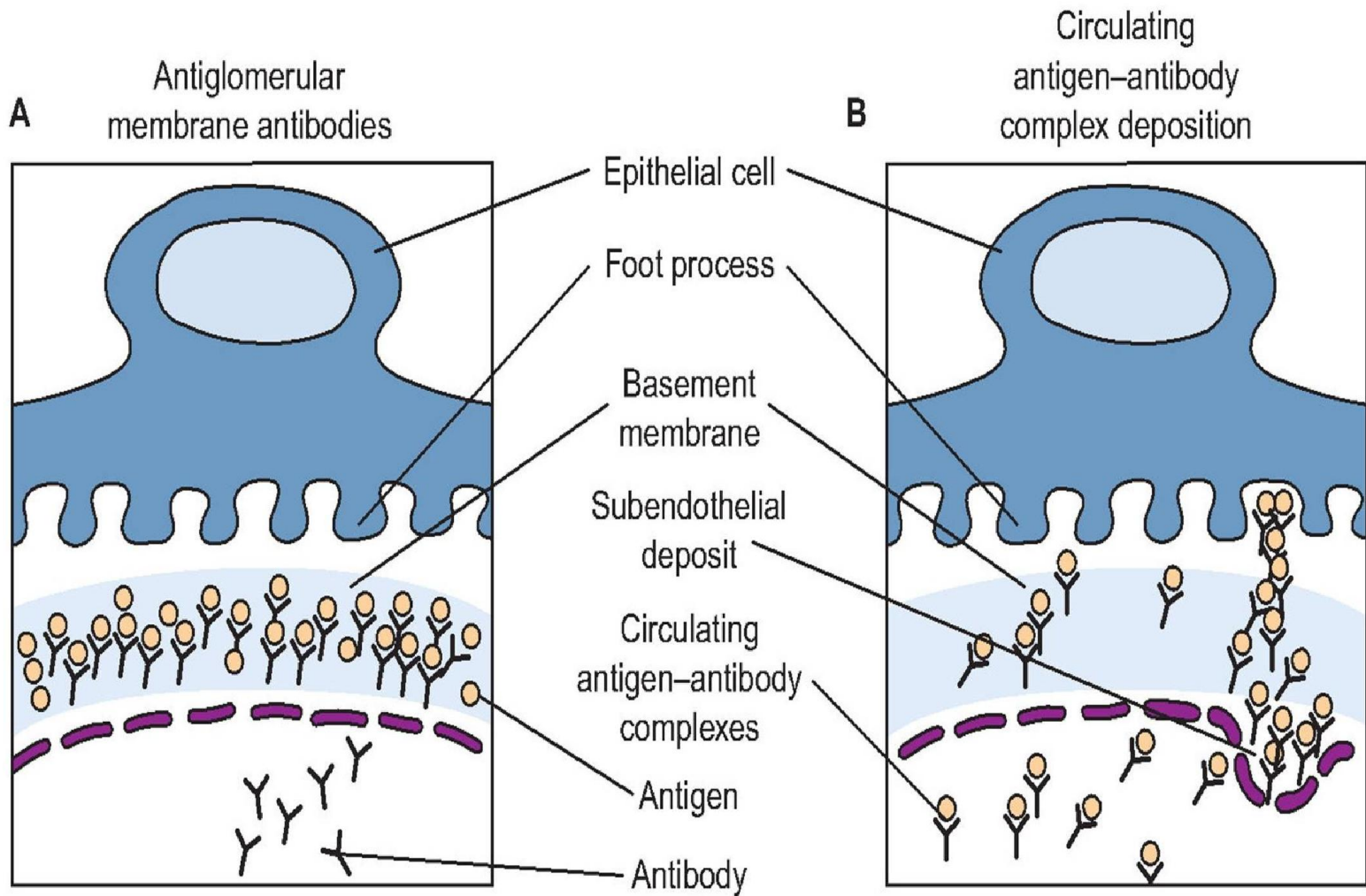
- **2. îngroșarea membranei bazale (membranoase): depunerea de material dens, noncelular pe MB**
- **3. modificări ale componentelor noncelulare**
 - SCLEROZA: producție excesivă a matricei mezangiale cu creșterea materialului matricei extracelulare în țesutul mezangial, subendotelial sau subepitelial glomerular



-FIBROZA: depunerea de fibre de colagen

- - lezarea MB si a glicocalixului cu creșterea localizată a permeabilității MB cu **proteinurie glomerulară** neselectivă cu hipoalbuminemie cu scăderea Poc și **edem**
- - lezarea endoteliului cu **hematurie**
- - obstrucția capilarelor glomerulare intrinseci (prin microtrombi trombocitari, scleroza și fibroza focală) și extrinsecă (compresiunea exercitată de infiltratul inflamator) cu scăderea fluxului sanguin și FG





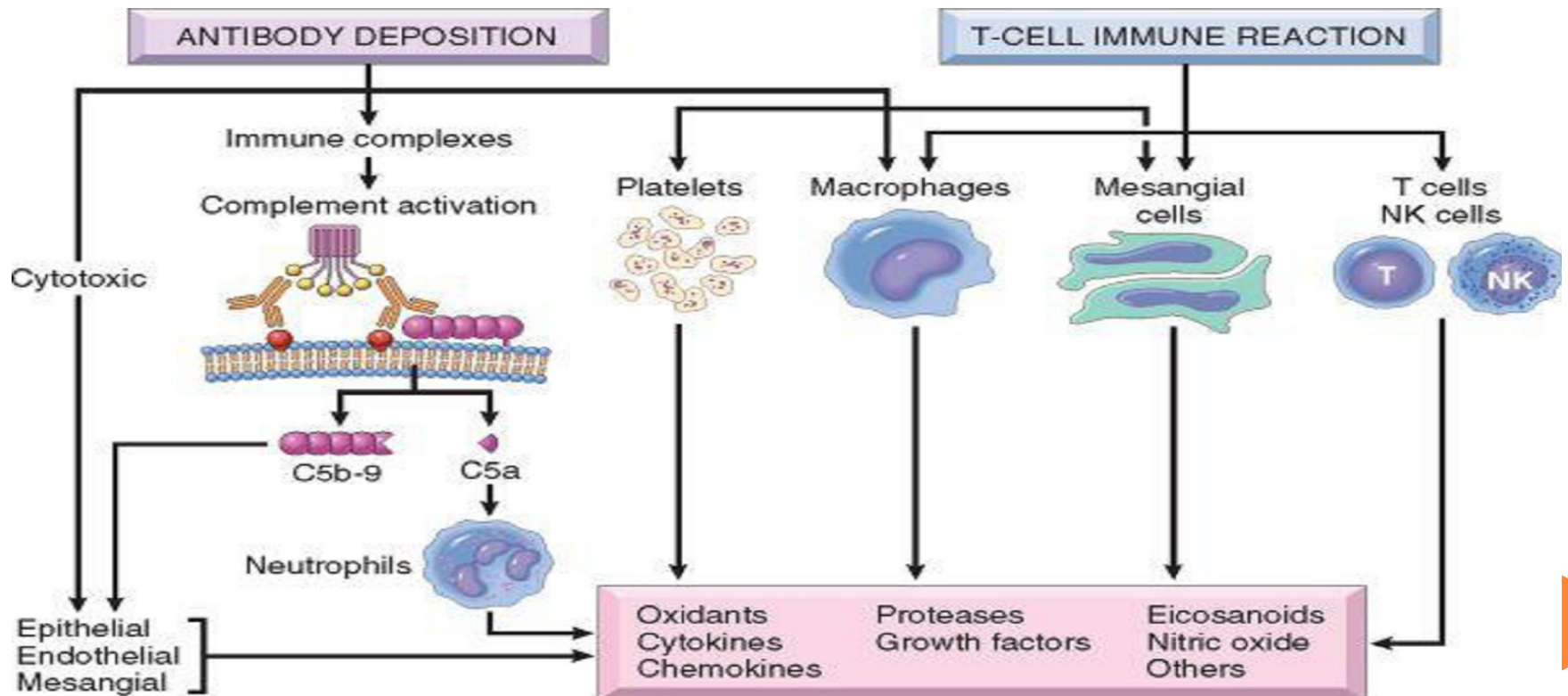
- Consecințele scăderii FG sunt:
 - **oligurie (diureza sub 500 ml /zi) cu retenție azotată**
 - **hiperhidratare**
 - activarea sistemului renină–angiotensină–aldosteron retenție hidrosalină și **HTA de volum** urmată de acumularea apei în țesuturi cu agravarea edemului
 - distrugerea celulelor producătoare de eritropoietină+ hematurie și anemie



- **GN acută poststreptococică parcurge următoarele etape:**
- 1. Infecție faringiană sau cutanată streptococică (tulpini nefritigene de streptococ beta-hemolitic de grup A);
- 2. Interval liber de câteva săptămâni (1-2 pentru infecțiile faringiene; 3-6 pentru infecțiile cutanate), necesar dezvoltării anticorpilor
- 3. Depunerea de complexe imune cu IgG și complement la nivel glomerular
- 4. Declanșarea unui răspuns inflamator local cu formarea infiltratului celular inflamator și proliferare celulară
- Rezoluția este spontană la copii după 6-8 săptămâni.
- Adulții se recuperează mai lent; la 20% persistă proteinuria sau scăderea FG la 1 an post-GN.



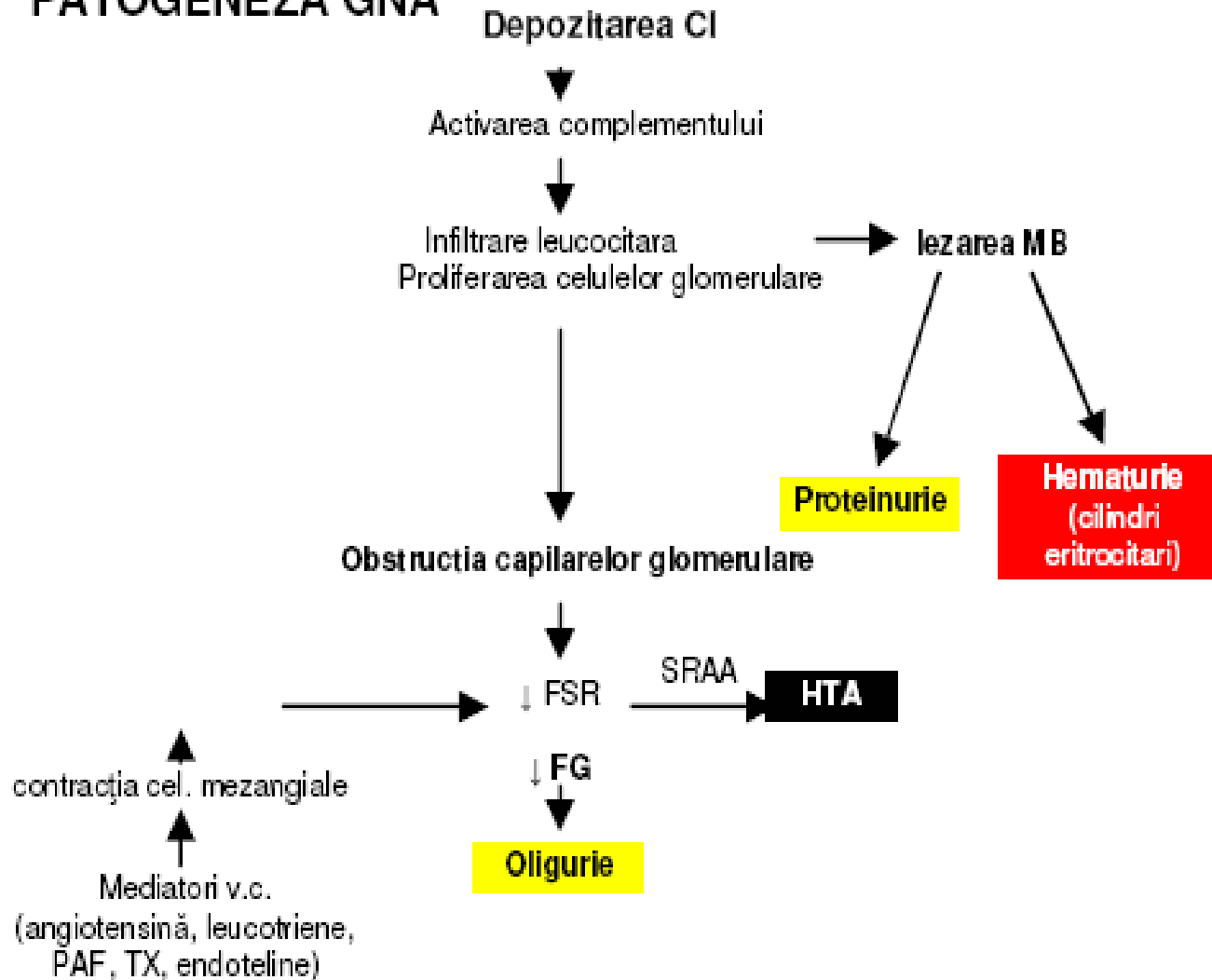
- Dg de laborator: ASLO /crescut, scăderea componentelor cascadei complementului (C3)



- **GN rapid progresivă**
- - este o GN severă, cu evoluție accelerată spre insuficiență renală
- Patogenie:
- -proliferare celulară extracapilară (70%), focală sau segmentală, cu recrutarea de monocite sau macrofage, cu formarea de semilune care obstruează spațiul Bowman
- -depozite de Atc anti-MBG și Atc ANCA
- Cauze:
- - boli infecțioase sau sistemice (ex. LES, sindromul Goodpasture)
- - medicamente (Penicilina, Hidralazina, Rifampicină)



PATOGENEZA GNA



- Majoritatea afecțiunilor glomerulare pot produce un sindrom mixt: nefritic și nefrotic, fiind necesară biopsia renală pentru diagnostic.
- Glomerulii pot fi afectați și prin alte mecanisme în afara celor inflamatorii:
- -creșterea presiunii în capilarele glomerulare (hipertensiune arterială, tromboză venoasă renală, insuficiență cardiacă dreaptă)
- -hiperfiltrare: în nefropatia diabetică, IRC
- -scăderea perfuziei: ATS
- -depunere glomerulară de proteine: mielomul multiplu.

