**CAZ CLINIC tema GLOMERULOPATII**

Pacientul C., 32 ani.

 Acuză scăderea capacităţii de muncă, dureri în regiunea lombară, apariţia edemelor în regiunea feţei, urina de culoarea roză.

Din anamneza- angine frecvente. Obiectiv: Tegumente palide, uscate, în regiunea paraorbitala şi lombară edeme , temperatura corpului 38.0 gr.C.

Rezultatele investigaţiior: PA- 150-90 mm col Hg; FCC- 90.

 Hemograma: eritrocite- 3,2 mln- mkl, Hb- 90 g-l. Leucocite- 9mii-mkl, neutrofile- 78%, VSE- 30 mm-oră. Creatinina- 1,5 mg % ( N-0,5-1,2) . Proteina totală- 50g-l (65-85g-l)N, albumine 35g-l N (35-50). *Clearance*-ul creatininei- 80ml-min, Cistatina C serică- nivel moderat crescut. Titrul antistreptolizinei O- crescut. Diureza - 500 ml in 24 ore.

Urograma*:* cantitatea 100 ml, densitatea 1029, urina tulbure, culoarea roza, eritrocite- 100 în cimpul de vedere, leucocite-6 în cîmpul de vedere.

Proteinuria - 4 g.24 ore. pH sîngelui - 7,35, bicarbonaţii scazuţi.

Biopsia renală- permeabilitate glomerulară dufuză, infiltraţie celulara cu leucocite, neutrofile, monocite; proliferarea celulelor endoteliale si mezangiale, edem interstitial, în tubuli celule sanguine.

Investigatii imunofluorescente- depozite IgG si C3 in mezangiu si membrana bazală.

 **INTREBARI CU RASPUNSURI CORECTE**

1. Care este nivelul leziunii renale:

Raspuns corect: nivel glomerular, deoarece este scăzută rata flitrarii glomerulare, este modificată culoarea urinei apar eritrocite în urina.

2.Ce reprezintă glomerulopatiile:

Raspuns corect: Proces inflamator, care afectează structurile glomerulare difuz şi simetric.

3.Care este mecanismul durerilor renale:

Durerile lombare bilaterale sunt determinate de nefropatii bilaterale (glomerulonefrita, litiaza bilaterala, tuberculoza renala. Ele au ca substrat fie distensia capsulei renale prin marirea de volum a rinichiului, fie distensia cailor excretoare printr-un obstacol intrinsec (calcul, cheag), parietal (tumora, stenoza), sau extrinsec (compresiune tumorala, anomalie a jonctiunii pielo-ureterale).

4.Care este mecanismul edemelor renale:

Prin activarea sistemului RAA, ulterior eliminare de ADH - edeme nefritice.

Prin albuminurie, hipoalbuminemie, hipoonchie, rezultatul perderii selectivităţii electrostatice ( matrice poianionică) – edeme nefrotice.

 5.Care este cauza palidităţii în cadrul afecţiunilor renale:

Instalarea anemiei ( N er. 3,2 mln, pierderea eritrocitelor cu urina şi leziunea celuleleor producătoare de eritropoetină)

 5.De ce urina este de culoare roză?

Prezenţa eritrocitelor în urină – hematurie, este dovada pierderii selectivităţii de mărime a filtrului renal.

6. Care este mecanismul proteinuriei glomerulare

La nivelul membranei glomerulare in mod normal, se filtrează doar proteine cu masă moleculară mică (sub 60.000 D şi diametrul de sub 4 nm), care apoi sunt reabsorbite in tubul proximal in proporţie de 99%. La pierderea selectivităţii de mărime se filtrează globulinele serice (proteine macromoleculare, iar la pierderea selectivităţii electrostatic albuminele ( micromoleculare, incărcate negativ).

6.Care este mecanismul pierderii selectivităţii de mărime a filtrului renal:

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*

• conţin antigene (*Atg)* care pot fi:*exogeni: bacterieni* (GN poststreptococica), *virali* (GN din hepatitiele virale, parotidita epidemică)

- *endogeni (proteine eliberate in circulaţie): ADN nuclear* (GN din lupusul eritematos systemic/LES), *tumorali* (GN din cancerele de colon, renal, pulmonar)

In GN s-au descris numeroase tipuri de Atc ce produc leziuni glomerulare:

**- Atc ANCA** (Anti- Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) = anticorpi orientaţi impotriva citoplasmei neutrofilelor care stimulează neutrofilele să genereze specii reactive ale oxigenului cu leziuni endoteliale

**- Atc anticelule endoteliale**: cu lezarea celulelor endoteliale şi creşterea adezivitatea lor pentru leucocite

**- factorul nefritic C3**: Atc din clasa IgG impotriva C3 convertazei , caii alterne a complementului.

**Atc anti MB**- sindromul Goodpasture, se pierde seelctivitatea electrostatică

b) **Mecanismele celulare** implică:

 ***activarea limfocitelor T citotoxic-efectoare*** care au:

- efect citotoxic direct prin eliberarea de *perforină* (cu acţiune similară complexului de atac membranar al complementului)

- efect indirect, prin eliberarea de *limfokine* ce amplifică recrutarea altor celule şi procesul de proliferare locală.

7.Care sunt mecanismele lezionale secundare :

Sunt declanşate de mecanismele PRIMARE imune şi constau in

 ***activarea complementului*** cu generarea:

-mediatorilor ce au drept efect hiperpermeabilizarea endoteliului capilar (C3a şi C5a) ce duc la *proteinurie* si *hematurie*

-mediatorilor cu efect chemotactic (C5,6,7) , atragerea fagocitelor

formarea *infiltratului celular inflamator local*

-complexului de atac membranar (C5b-9) cu *liza celulară*

 ***activarea fagocitelor*** cu eliberarea:

-mediatorilor acidului arahidonic (prostaglandine, tromboxani, leucotriene)

-enzimelor lizozomale (colagenza, elastaza)

-radicalilor liberi de oxigen cu efect toxic (anionul superoxid)

 ***activarea celulelor endoteliale şi mezangiale*** cu eliberarea:

-citokinelor care conduc la *amplificarea reacţiei inflamatorii*

-factorilor de creştere responsabili de: *ingrosarea MB* (GN membranoase)

 *proliferarea componentei celulare* (GN proliferative) *sinteza de matrice extracelulară* (GN sclerozante) şi *depunerea de fibre de colagen* (GN

fibrozante)

 ***activarea sistemului kininelor*** cu:

-hiperpermeabilizare capilare: *agravarea proteinuriei ş*i *hematuriei*

 ***activarea coagulării*** cu:

-tromboză capilară

-depozitarea de fibrină extracapilară şi colonizarea ei cu fibroblaşti urmată de organizarea lor fibroasă.

*-scleroza şi fibroza focală* responsabile de *compresiunea şi obstrucţia capilarelor glomerulare .*

7.Care sunt consecinţele activării mecanismelor lezionale secundare:

- apariţia leziunilor glomerulare difuze

- scăderea progresivă a suprafeţei de filtrare a capilarelor

8.Unde are loc depozitarea complexelor imune în glomerulopatii

In cele cu ***sindrom 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.

In cele cu ***sindrom nefritic***, depozitarea complexelor imune la nivel subendotelial, al MB sau in mezangiu (structuri uşor accesibile celulelor sistemului imun) se asociază cu o reacţie inflamatorie.

9.Ce reprezintă glomerulopatiile cu sindrom nefrotic:

complex de simptome, cu apariţie progresivă şi remisiune lentă, determinate de *creşterea permeabilităţii capilarelor glomerulare,* ce cuprinde:

1. Proteinurie

2. Hipoalbuminemie < 30 g/l (V.N. = 40 -50 g/l)

3. Edem

4. Hiperlipemie + lipidurie

5. Hipercoagulabilitate

10.Ce reprezintă glomerulopatiile cu sindrom nefritic:

manifestarea clinică a **GN acute,** caracterizată printr-o inflamaţie proliferativă acutî, care obstruează lumenul capilarelor glomerulare şi lezează peretele capilar, şi in care leziunile glomerulare apar rapid (ore/zile) şi conduc la:

**1. Proteinurie pină la 4g-zi**

**2. Hematurie** macroscopică (urina brună roză)

**3. Edeme** (periorbitale)

**4. Oligurie**

**5. HTA**

**6. Retenţie azotată** cu uremie.

11 Care este valoarea proteinurii în sindromul nefrotic.

- este proteinurie glomerulară > 3,5 g/zi, selectivă.

12. Consecinţele proteinuriei din SN

 pierderea unor proteine transportoare

• **hipotiroidism** determinat de: pierderea urinar şi a *globulinei transportoare a tiroxinei*

• **deficit de vit. D, hipocalcemie şi hiperparatiroidism secundar** determinat de: *pierderea urinară a proteinei transportoare a 25 hidroxi-colecalciferolului , hiperparatiroidism secundar ,* decalcifierea oaselor prin mobilizarea calciului (*osteopatie*)

• **hipercoagulabilitate şi accidente trombotice** (tromboza venelor renale, tromboza venoasă profundă, embolia pulmonară) determinată de: pierderea urinară de *antitrombină III (AT III) şi heparină.*

• **anemia microcitară hipocromă** (rezistentă la tratamentul cu fier) determinată de: pierderea urinară de *transferină*

• **creşterea susceptibilităţii la infecţii** determinată de pierderea urinară de *IgG* şi componente ale *complementului*

 **13.Care este mecanismul şi consecinţele hiperlipemiei şi**  lipiduriei):

-

• *hipoalbuminemia conduce la creşterea* compensator ie prin *sinteza hepatică de albumine, dar şi globuline* (dintre care fac parte şi apoproteinele din componenţa lipoproteinelor) cu *sinteza hepatică de LDL şi*  cu creşterea nivelul seric al LDL-colesterolului

• pierderea de proteine reglatoare: *lipoproteinlipaza* şi *heparina* (cofactorul ei)

Consecinţa: risc aterogen crescut şi cardiopatie ischemică.

14.Care este mecanismul hipercoagubilităţii şi consecinţele în sindromul nefrotic.

- pierderea urinară de AT III

- hiperfibrinogenemie secundar creşterii sintezei hepatice de globuline

- creşterea agregării trombocitare

Consecinţe: tromboze spontane şi risc de embolie pulmonară

16. De ce scade R FG in sindromul nefritic

- obstrucţia capilarelor glomerulare intrinseci (prin microtrombi trombocitari, scleroza şi fibroza focală) şi compresiunea exercitată de infiltratul inflamator conduce la scaderea fluxului sanguin şi a suprafeţei de filtrare şi a **R FG**

17. Care sunt consecinţele scaderii FG

- **oligurie** (diureza sub 500 ml /zi) şi **retenţie azotată (creatinina)**

**-** hiperhidratarea

18. Care este mecanismul creşterii PA în glomerulopatii cu sndrom nephritic

- activarea sistemului RAA şi retentie hidrosalină cu instalarea **HTA** de volum.

- Ionii de Na cresc sensibilitatea la factorii presori

- angiotensina II, effect vasopresor

-scade producţia de factori depresori la nivel renal- NO, PGI, ceea ce duce la vasoconsctricţie renală.

19.Ce este cistatina

Cistatina C este o proteina cu greutate moleculara mica ce face parte din familia inhibitorilor de cistein-proteinaza si intervine in catabolismul intracelular al peptidelor si proteinelor. Substanta este produsa de catre toate celulele nucleate, rata sa de sinteza fiind constanta pe tot parcursul vietii, chiar in prezenta proceselor infectioase, inflamatorii sau neoplazice. Productia de cistatina nu este influenţată de masa musculara, dieta, medicatie asociata.

Ca urmare a masei moleculare mici si a sarcinii electrice pozitive, cistatina C este filtrata liber la nivel glomerular si reabsorbita complet in tubii proximali unde este si metabolizata.

Datorita acestor caracteristici cistatina C reprezinta un marker endogen al ratei filtrarii glomerulare (RFG), corelatia fiind invers proportionala: valorile crescute indica o rata scazuta a filtrarii glomerulare, intr-un mod similar creatininei. Cistatina C constituie un indicator mai bun al functiei renale decat creatinina, are specificitate mai mare decat creatinina in diferentierea pacientilor cu rata anormala a filtrarii glomerulare (numarul rezultatelor fals-pozitive este mai mic). De asemenea, la pacientii cu insuficienta renala cronica s-a evidentiat o corelatie mai stransa intre valorile cistatinei C serice si cea a ratei filtrarii glomerulare decat cea dintre creatinina si RFG, ceea ce permite o mai buna monitorizare  a afectiunii.

20. Ce reprezintă Antistreptolizina O

Streptolizina este o hemolizina produsa de streptococii de grup A. La pacientii infectati, streptolizina O actioneaza ca un antigen fata de care organismul dezvolta un raspuns umoral specific (antistreptolizina O=ASLO). Nivelurile anticorpilor devin detectabile in 1-2 saptamani de la infectia streptococica si ating un maximum dupa 3-6 saptamani.