

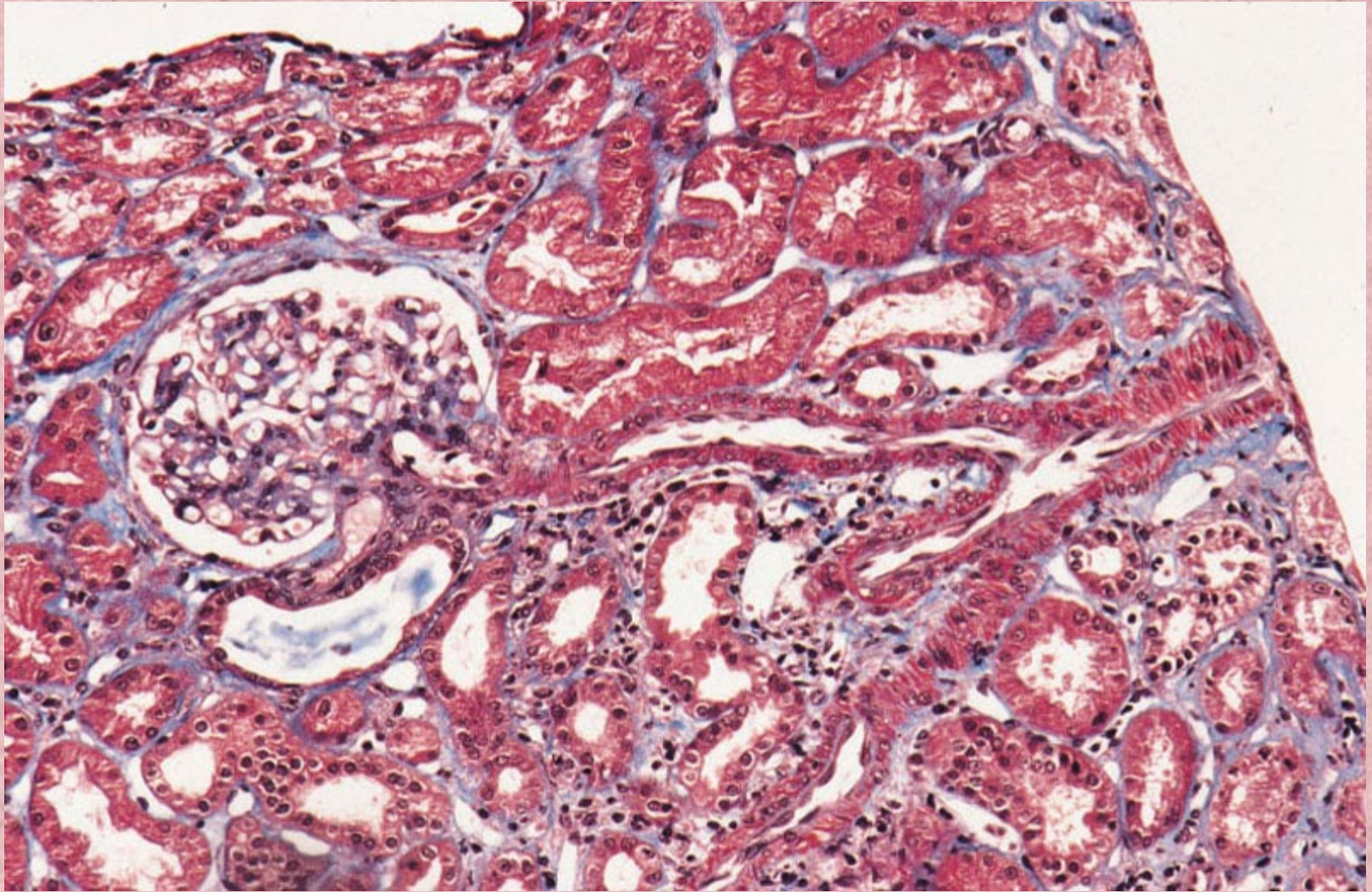
***NEFROPATIA
LUPICĂ***

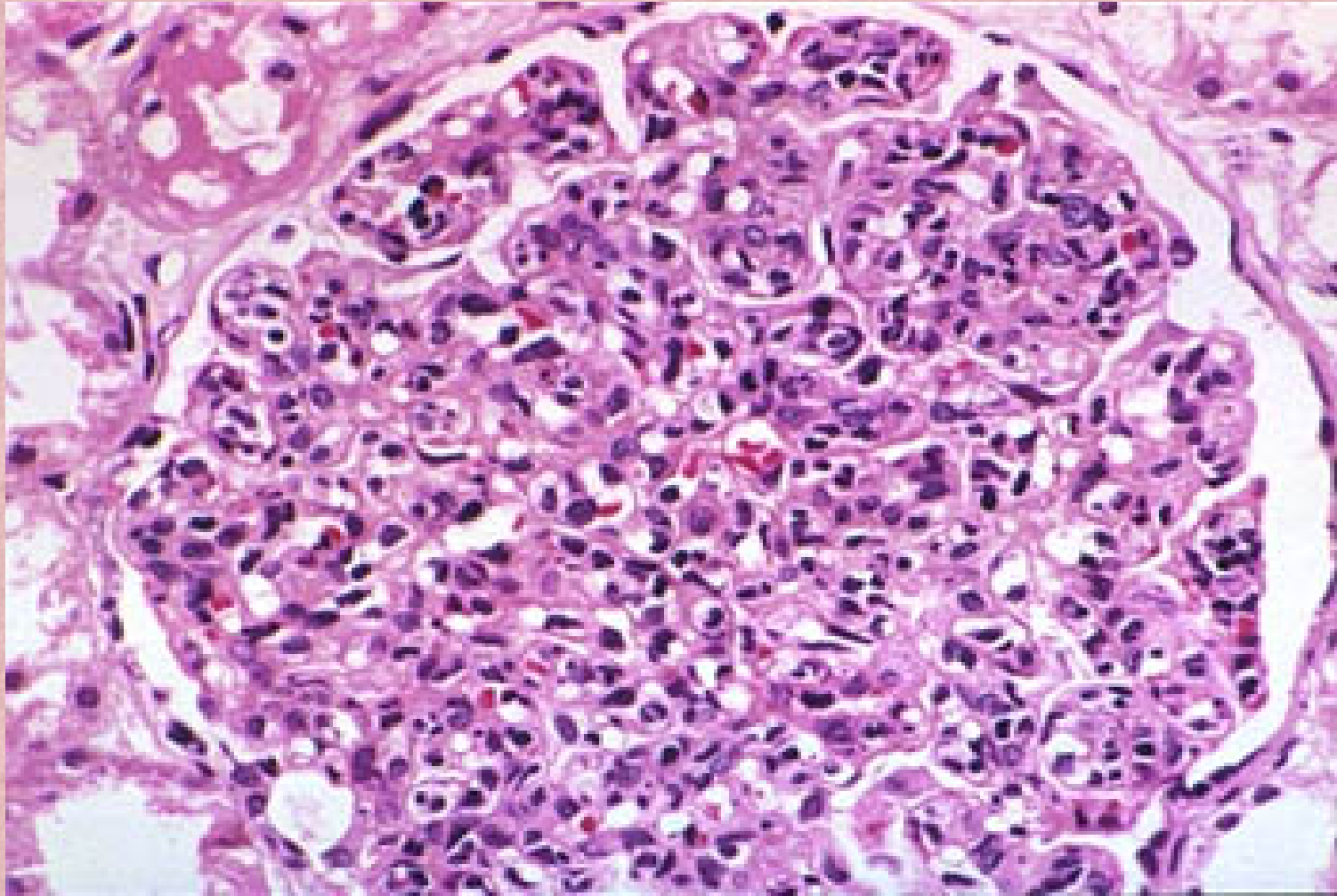
Definiția LES

- O colagenoză multiplă, de etiologie necunoscută, cu patogenie autoimună
- Se caracterizează prin: sindrom febril, stare generală alterată, manifestări cutaneo-mucoase, articulare, seroase vasculare și viscerale polimorfe
- Are evoluție ciclică, progresivă
- Este întreținută de multiple anomalii imunologice, pe un fondal genetic favorabil

Patogenia – 5 ipoteze

1. Insuficiența sistemului mononuclear fagocitar de a îndepărta complexul imun și prin aceasta producerea de autoantigene care declanșează fenomenele de autoimunitate
2. Activarea aberantă a limfocitelor cu producere de autoanticorpi
3. Anomalii ale “rețelelor idiotipice”
4. Pierderea toleranței la autoantigene prin mimetism antigenic microbial sau prin interacțiunea antigenelor virale cu moleculele proprii ale gazdei
5. Infecția virală





TABLOUL CLINIC AL NEFROPATIEI LUPICE

Clasificarea revizuită a nefritei lupice

(Societatea Internațională de Nefrologie
/Societatea Patologiei Renale, 2003)

Clasa I	Nefrită lupică mezangială cu schimbări minime	
Clasa II	Nefrită lupică mezangioproliferativă	
Clasa III	Nefrita lupică focală	
	III (A)	Leziuni active, nefrită lupică focală proliferativă
	III (A/C)	Leziuni active și cronice
	III (C)	Leziuni cronice inactice cu cicatrici, nefrită lupică sclerozantă focală
Clasa IV	Nefrită lupică difuză	
	IV-S (A)	Leziuni active, nefrită lupică difuză segmentară proliferativă
	IV-G (A)	Leziuni active, nefrită lupică difuză globală proliferativă
	IV-S (A/C)	Leziuni difuze segmentare active și cronice
	IV-G (A/C)	Leziuni difuze globale active și cronice
	IV-S (C)	Leziuni difuze segmentare cronice inactice cu cicatrici
IV-G (C)	Leziuni difuze globale cronice inactice cu cicatrici	
Clasa V	Nefrită lupică membranoasă*	
Clasa VI	Nefrită lupică slerotică avansată	

I. DEBUTUL NEFROPATIEI LUPICE (NL)

- Insidios și progresiv- luni sau ani cu stare generală alterată, astenie, subfebrilitate (febră, poliartralgii)
- Printr-o hemopatie – purpură trombocitopenică
- Poliserozită – pleurezie, pericardită, peritonită
- GN cu sindrom nefrotic
- Manifestări neurologice
- Fenomene Raynaud sau flebite superficiale migratorii

II. PERIOADA DE STARE A NL

- *Manifestări generale* - febra prelungită
- *Manifestări cutaneo-mucoase* – erupție cutanată eritem similar eritemului solar; leziuni atipice: eritem polimorf
- *Manifestări oculare* – keratoconjunctivite uscate
- *Manifestări articulare* – poliartrita lupică
- *Manifestări musculare* – mialgii difuze

III. MANIFESTĂRI NEURO- PSIHICE ALE NL

- *Manifestări respiratorii: pleurezii, pleuropericardite*
- *Manifestări cardiace: endocardita Libman-Sacks, miocardită, pericardită, coronarita lupică, vasculita lupică*
- *Splenomegalie*
- *Adenopatii*

IV. MANIFESTĂRI RENALE ALE NL

În 25% afectarea renală este I manifestare a LES

Sindroamele renale în NL:

1. Sindromul nefritic 45 – 60%
2. Sindromul de insuficiență renală 30 – 50%
3. Sindromul nefrotic 15 – 60%
4. Sindromul hipertensiv 10 – 40%
5. Modificare urinară izolată 15%
6. Sindromul de insuficiență tubulară – foarte rar

SINDROMUL NEFRITIC- are caractere glomerulare:

- Debut acut, evoluție subacută sau cronică
- Proteinuria 1-3g/24 h, este de tip glomerular
- Hematuria este microscopică și rar macroscopică 5%
- Sedimentul urinar telescopat *Krupp*, cuprinde toate elementele figurate ale sindromului nefritic acut
- Semne de inflamație tubulo-interstițială: elemente de proteinurie tubulară, leucocituria domină numeric, hematurie și nicturie

-
- SINDROMUL NEFRITIC INTERSTIȚIAL IZOLAT se manifestă prin proteinurie tubulară, hematurie microscopică și leucociturie
 - FORMA PSEUDOPIELONEFITICĂ (*FISHBERG*) are un sediment cu leucociturie sterilă și cilindri leucocitari. Poate constitui un aspect particular al nefritei interstițiale lupice.
-

SINDROMUL NEFROTIC

- Este impur
- Hiperlipemia lipsește de obicei, iar când este prezentă nu se corelează cu gradul de scădere al serinelor plasmaticice
- Hipergamaglobulinemia și scăderea alfa₂ globulinelor sunt frecvente
- Sindromul nefrotic nu se asociază de regulă cu HTA în nefropatia lupică izolată, la debutul LES

LES este cauza Insuficienței Renale la 1-3% din bolnavii uremici

Sindromul Insuficienței Renale (IR)evoluează:

- I. **22%** - sever, cu IR de la debut sau rapid progresivă. Stadiul de IR terminală este atins în ~ 1 an și necesită hemodializă. Mortalitatea este ~ 50%.
- 1/3 din pacienți sunt recuperați funcțional și pot ieși din programul de hemodializă după câteva luni
- 15% rămân dependenți de hemodializă, de obicei fac complicații care pot duce la deces
-

II. 43% evoluează fără IR o perioadă de timp variabilă (cîteva ani), dar se complică cu IR acută care corespunde unei acutizări a NL. IRA se suprapune de obicei pe sindromul nefritic glomerular sau interstițial sau pe o hipertensiune arterială severă. Sub hemodializă 50% din acești bolnavi mor; 15% sunt recuperați parțial; 1/3 necesită hemodializă continuă.

III. 35% evoluează cu tabloul clinic al unei IRC.

75% din bolnavi sunt menținuți în viață cîteva ani, grație hemodializei cronice, fiind candidați la transplant renal.

20% din bolnavi mor, iar 2% supraviețuiesc fără hemodializă.

SINDROMUL HIPERTENSIV

- Agravează nefropatia lupică
- Asocierea HTA la sdr. nefrotic sau nefritic este un semn de pronostic prost.
- În HTA severă apar semne de suferință tubulară: prezența în cantitate crescută a $\alpha 2$ și $\beta 2$ microglobulinelor urinare și acidoză tubulară renală.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

MODIFICĂRILE PARACLINICE:

hematologice și imunologice

- Anemia 60%, Leucopenia 60%, Trombocitopenia 25%
- VSH crescut, proteina C normală sau puțin crescută
- Modificări specifice sdr. antifosfolipidic ~ 30-40% VDRL +; PTT, timpul de reptilază prelungite, Ac antifosfolipidici prezenți
- Factorul antinuclear determinat prin imunofluorescență este crescut.
- Scăderea complementului seric cu secvențele: C4, C3, complementul hemolitic total și C1q.
- Bolnavii cu NL la care C3 și C4 se normalizează simultan au un risc mare de a face IRA sau rapid progresivă în următorii ani.

EXAMENUL DE URINĂ

- Hematurie izolată
- Proteinurie izolată sau asociată cu sediment urinar nefritic (hematurie, cilindri eritrocitari, leucociturie)
- Proteinuria este de regulă în limite nefritice (0,5g/24h) neselectivă, cu cantități mari de IgG; proteinurie > 3,5 g/24h apare în GEM sau GN proliferativă difuză
- Sedimentul urinar poate fi telescopat (*Krupp*) sau pseudopielonefritic (*Fishberg*)

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTICUL NEFROPATIEI LUPICE

NL se prezintă în 3 moduri:

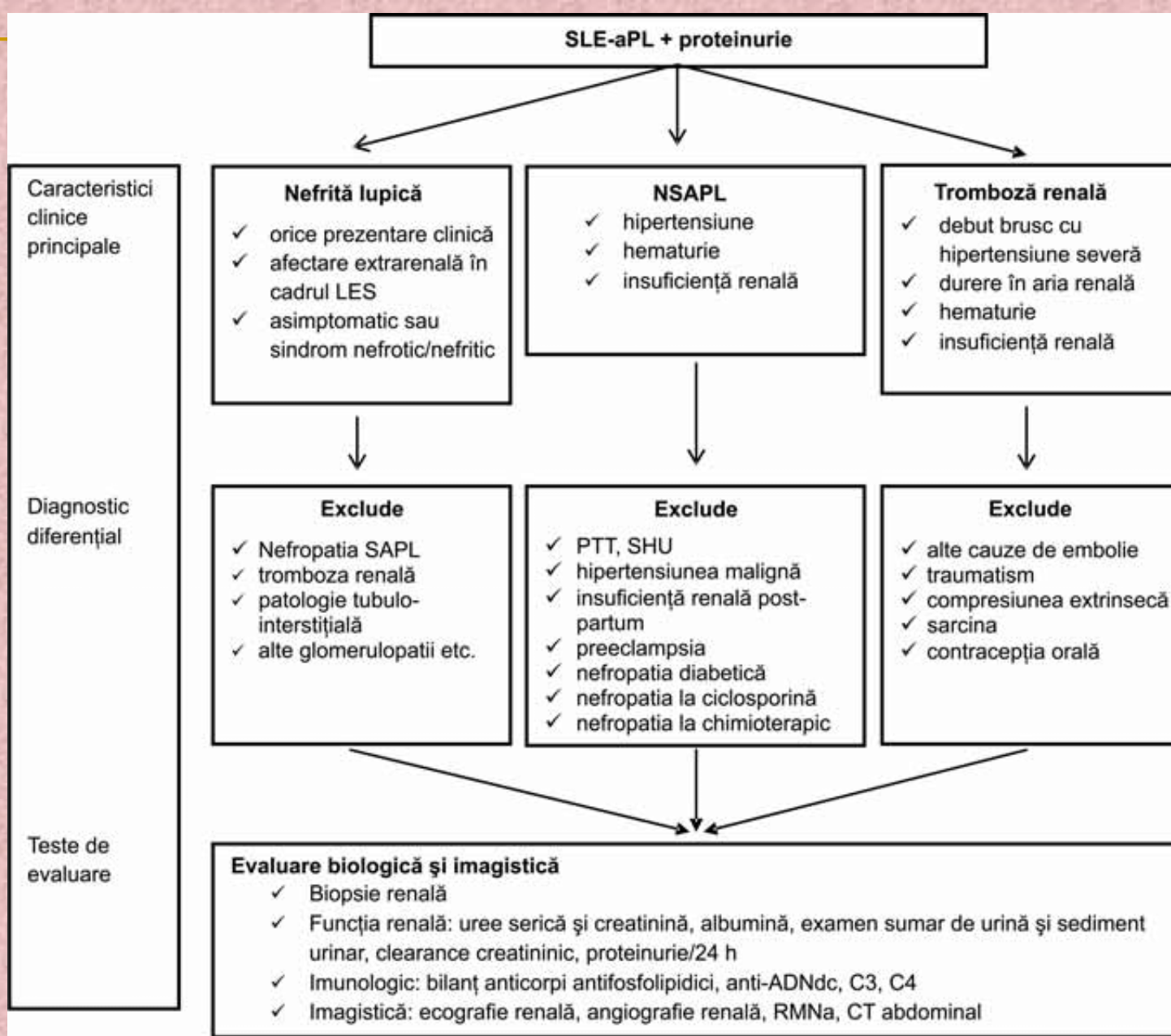
1. Apare tardiv în evoluția LES (cel mai frecvent)
 2. Survine izolat, aparent primitivă, manifestările viscerale adăugându-se ulterior
 3. Apare concomitent cu celelalte semne de LES
-

SEMNE SPECIFICE AFECTĂRII RENALE

- ***Proteinuria*** poate apărea independent, fără SN, hematurie sau IR. Este primul semn care atenționează asupra afectării renale.
- ***Hematuria macroscopică*** este rară, cea microscopică fiind frecventă. Uneori se asociază leucocituria, fără bacteriurie (f. pseudopielonefritică). Se mai pot asocia cilindri hialini, granuloși, hematici, grăsoși.
- ***Sindromul nefrotic*** apare mai frecvent la tineri. Edemele pot lipsi. Sunt sugestive prezența hiper- γ globulinemiei și scăderea α_1 globulinelor.
- ***HTA*** apare rar, de regulă însoțește IR. Fundul de ochi caracteristic- exudate vătuite- atestând existența retinopatiei dizorice.
- ***IR*** este cu atât mai gravă când apare la tineri sau la debutul bolii.

Corelări clinico-paraclinice cu clasele nefritei lupice

Clasa	Tipul	Locul depunerii CIC	Sedimentul urinar	Proteinuria (24 ore)	Creatinina serică	TA	anti – dsADN	C3/C4
I	Normal	-	Schimbări minime	<200mg	N	N	abs.	N
II	Mezangial	Mezangiu	Schimbări minime/eritrocite crescute	200 – 500 mg	N	N	abs.	N
III	Poliferativă focală sau segmentară	Mezangial, subendotelial, ± subepitelial	Eritrocite, leucocite crescute	500 – 3500 mg	N/ ușor ↑	N/↑	pozitiv	↓
IV	Proliferativă difuză	Mezangial, subendotelial, ± subepitelial	Eritrocite, leucocite crescute, cilindri eritrocitari	1000 – 3500 mg	N până la dializo - dependent	↑	pozitiv până la titru înalt	↓
V	Membranoasă	Mezangial, subepitelial	Normal	>3000 mg	N/ ușor ↑	N	abs. până la titru moderat	N



Abrevieri: aPL, anticorpi antifosfolipidici pozitivi; NSAPL, nefropatia asociată sindromului antifosfolipidic; PTT, purpură trombotică trombocitopenică; SHU, sindrom hemolitic - uremic; RMNa, rezonanță magnetică abdominală cu substanță de contrast; CT, computer tomografie.

FORMELE CLINICE ALE NL

- ***F. nefritică***: evoluează subacut, malign, cu evoluție letală rapidă.
 - ***F. nefrotică***: denumită sdr. pseudonefrotic cu hiper- γ globulinemie și fără hipercolesterolemie.
 - ***F. pseudopielonefritică***: evoluează cu leucociturie, fără bacteriurie.
-

EVOLUȚIE. PRONOSTIC

Se bazează pe indici de cronicitate și de activitate a NL, prin sumarea punctării anumitor caracteristici. Fiecare factor este notat de la 0 la 3.

Bolnavii cu $IC < 2$ supraviețuiesc după 10 ani 100%

Bolnavii cu $IC = 2 - 4$ supraviețuiesc 70%

Bolnavii cu $IC > 4$ supraviețuiesc 35%

PRONOSTIC SEVER

- Inflamația tubulo- interstițială severă conferă NL un pronostic mai prost după 5-10 ani
 - Bolnavii cu NL cu leziuni vasculare intrarenale necrotice și inflamatorii supraviețuiesc la 5 ani ~ 68- 80%
 - La microscopia în fluorescență prezența depozitelor de IgG, M, C3 și fibrinogen indică o evoluție severă.
 - Depozitele subendoteliale “amprente digitale” este semn de pronostic sever
 - Biopsia renală ca indicator de pronostic e mai puțin utilă la debutul NL
-

TRATAMENTUL NL

OBIECTIVELE TRATAMENTULUI:

1. Evitarea factorilor declanșatori
 2. Anihilarea fenomenelor inflamatorii acute
 3. Blocarea proliferării celulelor imunologice competente
 4. Înlăturarea conflictelor Ag- Ac
-

TRATAMENTUL NL

Mijloacele de tratament:

1. Corticoizii
2. Imunodepresoarele
3. Antipaludicele de sinteza
4. AINS
5. Anticoagulantele

Tratamentul de atac cu corticoterapie

I. cu doze medii de prednison (<0,5 mg/kgcorp/zi)

- NL cu evolutie lunga, fara sdr. Nefrotic, cu functie renala stabila si fara biopsie
- NL recenta cu proteinurie izolata
- NL cu biopsie renala care arata leziuni de cl. I, II sau leziuni de nefrita interstitiala fara insuficienta renala

Tratamentul de atac cu corticoterapie

II. cu doze mari de prednison

- NL cu debut recent sau cu alura severa
- NL cu serologie lupica activa
- Clasele histologice III, IV, V

Exista 2 variante de tratament:

1. Prednison per os, 1 mg/kgcorp/zi (60-100 mg/zi) sau 100-250 mg la 2 zile timp de 1-2 luni
2. Prednison per os, 1 mg/kgcorp/zi timp de 1-2 luni + pulsterapie IV

Tratamentul de atac cu ciclofosfamida (sau Imuran si Prednison)

1. Prednison in doze medii (<0,5 mg/kg/zi)
2. Ciclofosfamida 750 – 1000 mg i/v, 6 luni
3. Ciclofosfamida 200 – 400 mg i/v pe zi x 4 zile, 6 luni
4. Ciclofosfamida per/os 1-3 mg/kg/zi
5. Ciclofosfamida 1 mg/kg/corp/zi + azatioprina 1 mg/kg/corp/zi, 3-6 luni

Other IS drugs without cyclophosphamide?

*** Mycophenolate Mofetil(MMF)**

MMF is one of the recommended first choice regimens for inducing a remission in severe active proliferative LN.

MMF (oral 2-3 gm/day) for 6-12 months followed by maintenance therapy.

It is comparable to 6 months of oral cyclophos followed by Aza for 6 months, both received concomitant tapering doses of corticosteroids.

*** Other IS Stratgies**

Aza & cyclosporine used in combination with steroids for the induction of remission on LN.

One innovative approach is to use multitargeted therapy with 3 IS agents, each with different toxicities.

Use of MMF along with tacrolimus & steroids proved superior to IV cyclophosphamide plus corticosteroids in inducing remissions at 6 months or longer.

Rituxmab(anti-CD20) monoclonal antibody **that deplets B cells**, induce remissions in some patients with severe LN, including some who have failed cyclophosphamide or MMF therapy.

Tratamentul de intretinere (6 luni - 3-5 ani)

- Corticoizii: prednison 7,5-15 mg/zi
- Imunosupresoarele: ciclofosfamida in pulsuri

Oprirea tratamentului de intretinere se face:

Boala este clinic inactiva

Serologia este normala

Biopsia are IA= 0

Alte mijloace de tratament

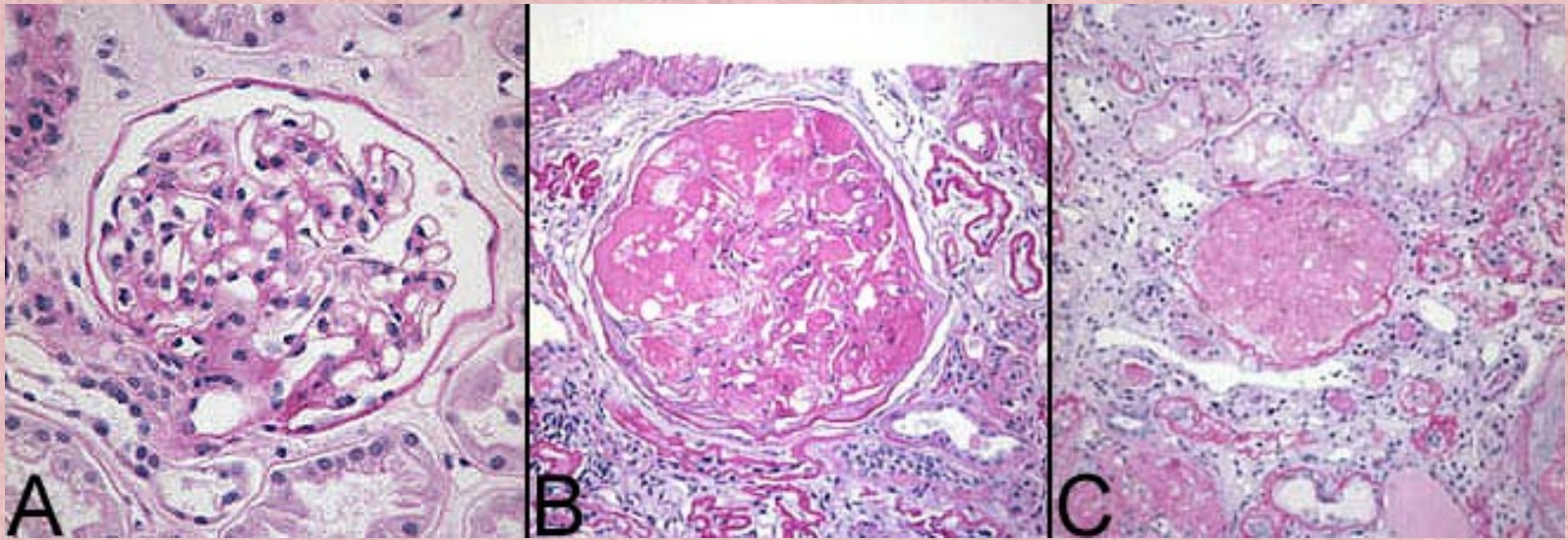
- Hemodializa
- Transplantul renal



NEFROPATIA DIN ARTRITA REUMATOIDĂ

AFECTAREA RENALĂ ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ

- Frecvența 10-60%, în funcție de mecanismul de producere și de mijloace de diagnostic folosite.
- Tipurile etio-patogenice:
 1. Glomerulonefrita reumatoidă
 2. Vasculita renală
 3. Amiloidoza renală
 4. Nefropatiile produse de medicamente.



AFECTAREA RENALĂ ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ

Diagnostic dificil deoarece:

- ❖ frecvența mare a nefropatiei latente (30%)
- ❖ intricarea a cel puțin 2 mecanisme etiopatogenice: mecanismul imun și factorul toxic medicamentos.

AFECTAREA RENALĂ ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ

- Diagnosticul precoce: proteinuria și sedimentul urinar, microalbuminuria, eventual β_2 microglobulinuria, clearance-ul creatininei și creatinina serică.
- Indicatorii de prognostic prost: ($>2\text{g}/24$ ore și cu o durată $>2-3$ ani), sindromul nefrotic și azotemia mare.

Glomerulonefrita din AR

- Este rară 10-15%
- Histologic: gl-ită proliferativă mezangială sau o gl-ită membranoasă (extramembranoasă).
- Patogenia este imună, prin CIC depuse pe MB glomerulară sau în mezangium. Des, în ambele tipuri histologic se găsesc depozite granulare de IgA. Inflamația glomerulară este de intensitate mică.

Glomerulonefrita din AR

- Clinic:

- proteinurie izolată sau un sd. nefritic cronic;
- IRC lipsește/evoluție lentă;
- sd. nefrotic este rar, apare în gl-ita membranoasă și are un prognostic bun
- în sânge – FR, IgA

- Tratamentul:

- Prednison și imunosupresoare (Ciclofosfamidă) se indică numai la bolnavii cu sindrom nefrotic.

Vasculita renală

3 forme histologice:

- Vasculita necrotică
- Arteriolita (vasculita de tip leucocitoclastic)
- Endarterita obliterantă

Imunopatogeneza implică participarea complexelor imune. FR tip IgM este prezent în aproape toate cazurile. Activarea complementului este corelată cu prezența crioglobulinelor și a FR tip IgG.

Leziunile vasculare sunt discontinue, o parte din bolnavi fac leziuni glomerulare severe (necroză glomerulară segmentară sau proliferare extracapilară cu semilune).

Vasculita renală

■ Tabloul clinic:

- cel mai frecvent – hematuria microscopică tranzitorie, asociată sau nu cu scăderea clearance-ului la creatinină și cu microproteinuria (microalbuminurie și/sau prezența în exces a microglobulinelor urinare).

Bolnavii cu leziuni glomerulare severe fac IRA sau glomerulonefrită rapid progresivă. Ei au forme "maligne" de AR cu afectare viscerală multiplă, CIC crescute, FR în titru mare, crioglobulinemie, complement seric scăzut.

Vasculita renală

- Tratament
- Metilprednisolon și Ciclofosamidă în scheme care combină terapia iv (puls-terapie) cu terapia de întreținere (per os).

Amiloidoza renală

- 15% din PR
- Este secundară inflamației cronice din AR, se corelează cu durata și severitatea bolii.
- Se afectează glomerulii, arteriolele, membranele bazale tubulare și interstițiul renal.
- amiloidul din AR=apolipoproteină rezultată din clivajul amiloidul seric A.
- Clinic: proteinurie izolată, sd. nefrotic (corticorezistent), asociate sau nu cu hematurie microscopică.
- IRC este complicația cea mai frecventă.

Amiloidoza renală

- Diagnosticul se confirmă prin biopsie renală, gingivală, mucoasă rectală sau de grăsime abdominală.
- Reducerea depozitelor de amiloid se obține cu Leukean (administrat precoce) sau Dimetilsulfoxid (DMSO).
- Hemodializa sau dializa peritoneală se indică în insuficiența renală avansată.

Nefropatia iatrogenă – 10-30%

- *Glomerulonefrita membranoasă GM*
 - săruri de Au, mai des cu Aurotiomalat de sodiu sau D-penicilamină;
 - Indicatorii riscului de a face GM – HLA DR3, capacitate mică de sulfoxidare;
 - Patogenia: imună (tip III);
 - Microscopia în fluorescență – depozite granulare de IgG și C3 de-a lungul MB glomerulare;
 - Clinic: proteinurie izolată (30% din bolnavi) sau cu sd. nefrotic (5-10%)

Glomerulonefrita membranoasă GM

- Oprirea medicației se face în baza criteriilor:
 - proteiurie $> 2\text{g}/24$ ore
 - hipoalbuminemia
 - clearance la creatinină scăzut.

După oprirea medicamentului incriminat, proteiuria persistă încă 1-2 luni, apoi diminuează și dispare după 1-2 ani.

Nefropatia iatrogenă

- *Glomerulonefrita rapid progresivă* cu proliferare extracapilară și semilune este, de asemenea, rară.
- Apare la tratam. cu D-penicilamină.
- Se asociază cu Ac antimembranăbazală glomerulară (mecanism imun de tip II) și sd. Goodpasture.

Nefropatia iatrogenă

- *Nefrita interstițială cronică (nefropatia prin analgetice)* este secundară admin îndelungate a AINS (Fenilbutazonă și Indometacină) și antinevralgicelor (Aspirină, Fenacetină).
- Patogenia: necroza celulelor ansei Henle și vaselor recta, cu calcificări secundare, atrofie tubulară și interstițială.
- Debutul – insidios, perioadă de latență clinică lungă.
- T. clinic: IRC, necroză papilară sau IRA reversibilă în cursul bolilor febrile intercurrente sau după intervenții chirurgicale majore.

Nefropatia iatrogenă

- *Nefrita interstițială acută alergică*
- Apare la 2-3 săptămâni după începerea tratamentului cu AINS (derivați aril-propionici) sau azatioprină
- Histologic: infiltrat intens cu limfocite, plasmocite și eozinofile și degenerescență tubulară
- Semne nefrită interstițială cu elemente de insuficiență tubulară sau IRA.
- Argumentele diagnosticului etio-patogenic:
 - sedimentul urinar cu eozinofile
 - eozinofilia sanguină
 - ↑ IgE seric
 - scintigramă renală cu Galliu
 - biopsia renală

Nefropatia iatrogenă

- ⦿ *Necroza tubulară acută* a fost citată după sărurile de aur și AINS (Aspirină).
- ⦿ *Insuficiența renală acută* prin ischemie renală secundară Ciclosporinei.

**Rinichiul din poliarteriita
nodoasă (PAN)
și din vasculita prin
hipersensibilizare**

Definiție

PAN reprezintă o leziune inflamatorie distructivă, segmentară, a arterelor, caracterizată în faza acută prin necroză fibrinoidă a peretelui vascular, cu sau fără formarea de anevrisme sau tromboze, iar în faza de vindecare printr-o regresivitate a procesului, cu grade variate de fibroză vasculară.

Definiție

Boala interesează arterele musculare de calibru mediu și respectă în general marile trunchiuri arteriale, sunt afectate segmentar și nodular calateralele acestor trunchiuri.

Evoluția în pusee succesive, determina prezența concomitentă a unor leziuni polimorfe.

Aspectele clinice sunt deasemenea foarte polimorfe, fiind date de insuficiența circulatorie locală, instalată brusc sau treptat.

Etiopatogenie

- Se consideră că PAN este produsă de complexe imune circulante (CIC), antigenul identificat într-o treime din cazuri este AgHBs.

Morfopatologie

- Procesul, localizat la nivelul arterelor medii și mici, porneste din medie (infiltrat polimorf, necroză fibrinoidă) și se extinde la medie și adventiție. Sediul predilect bifurcația arteriolelor, respectind arterele pulmonare, splina și venele.
- Se descriu două stadii:
 1. precoce, constînd din granulom inflamator și necroză fibrinoidă.
 2. tardiv, dispare necroza fibrinoidă, fibroza înlocuiește granulomul inflamator, se produc obliterări arteriolare cu infarcte și anevrisme.
- In imunofluorescență, se evidentiază la locul leziunilor - depozite de Ig
 - complement
 - AgHBs uneori

Leziunile sunt distribuite potențial în toate organele, cu precădere în rinichi (80%), cord (70%), ficat (65%).

Tabloul clinic

Debutul poate fi:

- Insidios
- Brutal
- De tip abdomen acut
- Decolare de retină
- Infarct miocardic acut

In perioada de stare, simptomele clinice variază în raport cu predominanța leziunilor în anumite țesuturi.

Simptomatologia PAN (după Muller și Ross)

ORGAN AFECTAT	FRECVENȚA	MANIFESTĂRI CLINICE
Rinichi	74-90%	HTA, rinichi mic vascular, IR
Cord	66-80%	Tulburări de ritm, angină pectorală
Tub digestiv	46-70%	Colici, ulcerații, perforații, hemoragii, ileus
Ficat	40%	Hepatomegalie
Colecist	12%	Colecistopatie
Pancreas	30%	Pancreatopatie
SNC	20-40%	Polimorf- manifestări de focar, crize convulsive, tulburări psihice
SN periferic	60%	Polinevrita
Articulații	45%	Sindrom artralgie, mialgie, rar poliartrită
Pulmon	40%!	Participare specifică discutabilă, participare secundară
Ganglioni	8%	Adenopatie
Splină	8%	Splenomegalie
Piele	30%	Noduli eritematoși, modificări vasculare
Sânge	90%	Anemie, leucocitoză, eozinofilie
Simptome generale	90%	Slăbire, febră, astenie

Date de laborator

- Anemie moderată, leucocitoză, trombocitoză, eozinofilie.
- VSH accelerată, hiper-alfa-globulinemie, hipergama-globulinemie.
- CIC în 50%, rar FR, Test Coombs direct pozitiv, AgHBs pozitiv în 30%.
- Radiografia toracică poate evidenția infiltrate pulmonare, mai rar cavități secundare necrozelor.
- Urografia IV relevă prezența unui infarct renal sau atrofie segmentară.
- Angiografia selectivă renală evidențiază anevrisme ale arterelor arcuate și-sau interlobare, patognomonice pentru PAN clasică
- Biopsia cutanată, musculară și renală constituie examenul esențial.

Afectare renală în PAN

1. ANATOMIE PATOLOGICA

- Pot fi afectate toate structurile parenchimului renal, îndeosebi arterele intrarenale și glomerulii.
- Leziunile vasculare apar mai des la nivelul arterelor interlobulare și arcuate.
- În stadiul acut apare necroza fibrinoidă a mediei și intimei, însoțită de infarct leucocitar.
- În stadiul cronic se produce organizare fibroasă.
- În caz de obliterare completă a vasului apare infarct renal.
- Leziunile glomerulare pot fi distructive sau proliferative și îmbracă două aspecte: retracție hialină a glomerulului datorită ischemiei sau glomerulită proliferativă subacută și cronică.
- Leziunile tubulare constau din atrofia epiteliului și dilatații ale tubilor.
- Leziunile interstițiale sunt reprezentate de infiltrate cu neutrofile, eozinofile și mononucleare.
- Imunofluorescența evidențiază depozite de fibrinogen și inconstant de IgG, IgM, C3, fixarea are aspect în foi, în coroană, în jurul glomerulului.

Afectare renală în PAN

2. TABLOUL CLINIC

- Glomerulonefrită subacută, malignă, determinată de leziuni glomerulare severe, difuze.
- Forma hipertensivă, asemănătoare cu HTA malignă, este o HTA renală, declanșată prin mecanism ischemic.
- Forma oligo-anurică (IRA), se observă când ostrucția vasculară evoluiază rapid.
- Forma cu proteinurie moderată și hematurie, când leziunile renale sunt segmentare.
- Infarctul renal, în cazul ostrucției unui ram principal al arterei renale.
- Forma poliurică, consecință a atrofiei tubulare.

Tratament

1. Repaos la pat în perioadele evolutive
2. Regim dietetic în raport cu starea funcțională renală și medicația administrată.
3. Medicamente - corticoizi, imunosupresoare, heparina, antiagregante plachetare.
4. Plasmafereza
5. Mijloace de substituție a funcției renale.

Nu există în prezent nici un tratament eficace în PAN.

Supraviețuirile peste 5 ani : 13-48% cazuri

Vasculita prin hipersensibilizare

(vasculita alergică, vasculita leucocitoclastică, vasculita necrotozantă cutanată, poliarterita nodoasă microscopică)

DEFINIȚIE este o entitate diferită de PAN, apare după accidente seroterapice sau după diverse medicamente (sulfamide, antibiotice).

Leziunile sunt asemănătoare cu cele din PAN clasică, avînd unele particularități:

- sunt afectate arteriolele, capilarele și venulele, leziunile sunt de aceeași vîrstă.
- Sunt afectate toate viscerele, rinichiul fiind cel mai frecvent și mai grav afectat.
- Tractul digestiv este ușor lezat, semnele cutanate sunt frecvent întîlnite.
- HTA, eozinofilia și nevritele periferice sunt rare sau lipsesc.

Etiopatogenie

Antigenele implicate în apariția procesului vasculitic sunt:

1. Alergeni infecțioși (streptococul, virusul hepatitic B)
2. Medicamentoși (acid acetil salicilic, sulfamide, antibiotice)
3. Seroterapia

Vasculita poate apare în cadrul unor boli sistemice cu patologie imună:

- Hepatita cronică activă
- Rectocolita ulcero-hemoragică

Se descriu asocieri cu diverse stări maligne.

Morfopatologie

- Sunt afectate numai vasele mici: arteriole, capilare, venule.
- Procesul vasculitic cel mai pregnant este la nivelul venulelor.
- In faza acută apare necroza fibrinoidă a intimei, infiltrat perivascular și al peretelui vascular cu polimorfonucleare prezența de fragmente sau praf nuclear .
- In faza tardivă se produce hialinizarea leziunilor.

Tabloul clinic

Este dominant de patologia organelor afectate.

Afectare renala este frecventă și se manifestă prin:

- Proteinurie, hematurie, cilindrii eritrocitari, granuloși, leucociturie și IR.
- Leziunile sunt de tip vascular și glomerular.
- Presiunea arterială este ușor crescută sau normală.
- Uneori apare un tablou clinic grav, de purpură *fulminans*, sau fenomenul Sanarelli-Schwartzman.

VARIANTELE CLINICE

- Purpura Henoch-Shonlein.
- Vasculita hipocomplementemica *Mac Duffie*
- Vasculita crioglobulinemică

Tratament

1. Interzicerea administrării medicamentelor alergizante, a seroterapiei, vaccinoterapiei.
2. Asanarea focarelor infecțioase
3. Medicația patogenică esențială este reprezentată de corticosteroizi și imunosupresoare.

NEFROPATIA DIN BOALA MIXTĂ A ȚESUTULUI CONJUNCTIV

BOALA MIXTĂ A ȚESUTULUI CONJUNCTIV

- Colagenoză cu etio-patogenie necunoscută, cu evoluție lungă și afectare multisistemică, însoțite de prezența unor titruri foarte ridicate de anticorpi circulanți împotriva ribonucleoproteinelor nucleare, cu complement seric normal sau ridicat, cu răspuns favorabil la corticoizi și prognostic bun.
- Predomină la femei, vârsta 40-80 ani.

BMTC

Tabloul clinic – semne comune cu LES, SD și dermatomiozita, constă din manifestările:

- Articulare – apar la 90% din bolnavi sub formă de poliartralgii;
- Fenomene Raynaud – 85%, pot preceda apariția celorlalte manifestări cu luni și ani;
- Tegumentare – sclerodactilie sau tumefierea mâinilor;
- Musculare – astenie, dureri musculare;
- Esofagiene – 50-80% prin scăderea presiunii sfincterului esofagian, scăderea peristaltismului;
- Cardiace și pulmonare – 69%, hipertensiune pulmonară; miocardită, pericardită.

BMȚC

- Investigațiile paraclinice:
- Marca paraclinică sunt titruri mari a Ac anti-RNP și absența Ac Sm. Factorii antinucleari sunt prezenți la imunofluorescență cu un aspect "pătat" sau "pestriț".
- Complementul seric sau total este normal sau crescut.
- VSH este mult crescut.
- Hiperglobulinemia – 80%.

NEFROPATIA DIN BMȚC

- Prezentă la 6-47%
- Se manifestă sub forma unei glomerulopatii cu evoluție ușoară sau lent progresivă.
- Anatomico-histologic se întâlnesc modificări mezangiaie (30%), GEM (34%) glomerulopatie proliferativă (17%) și proliferări vasculare intinale (5%).

NEFROPATIA DIN BMȚC

■ Tabloul clinic:

- ✓ proteinurie cu/fără hematurie
- ✓ sindrom nefrotic
- ✓ IRA oligurică sau grade variate de IRC

Incidența și gravitatea nefropatiei cresc la bolnavii cu un profil serologic asemănător LES (Ac anti-DNA, celule lupice; C3, C4 scăzut).

Afectarea arterelor renale – rară, poate duce la apariția hipertensiunii reno-vasculare.

NEFROPATIA DIN BMȚC

- Diagnostic

- presupune recunoașterea în primul rând a BMȚC apoi depistarea manifestărilor renale: proteinurie, hematurie sau IR.

- problema cea mai dificilă este diferențierea de nefropatia lupică.

- Evoluție, prognostic

- evoluție lungă, 1-25 ani

- exitus-ul survine datorită IRC, insuficienței respiratorii, hemoragiilor cerebrale, infarctul miocardic, sau septicemiilor.

NEFROPATIA DIN BMȚC

- Tratament
- Prednison 1mg/kg/zi, 15-30 zile, după care se scade doza treptat (săpt., luni)
- Ciclofosfamida se poate asocia la tratament, mai mult pentru stăpânirea manifestărilor extrarenale decât celor ale nefropatiei.

Afectarea renală în sclerodermia de sistem

Sclerodermia de sistem

- Sclerodermia este o colagenoza majora, cu evolutie cronica, caracterizata prin proliferarea necontrolata, ireversibila a tesutului conjunctiv si modificari vasculare proliferativ-ocluzive in diverse organe si sisteme : piele, tub digestiv, plamini, rinichi.
- Sinonime : Scleroza sistemica progresiva, Scleroza sistemica difuza.
- Incidenta si frecventa bolii este de 20 cazuri noi/1 milion/an.
- Sclerodermia este mai frecventa la femei $F/M = 3-4/1$ si afecteaza bolnavii in virsta de 35-55 ani. In 8-10 % boala debuteaza inainte de 20 ani.

Afectarea renala in cursul sclerodermiei a fost mentionata pentru prima data de Osler in 1892, iar in 1952 Moore si Sheeha descri in premiera semnele clinice si leziunile caracteristice atingerii renale.

Frecventa nefropatiei din sclerodermie (NS) este variabila

25-40% cind este diagnosticata clinic si 60-90% cind este evidentiata histologic.

3 ani este perioada medie cuprinsa intre aparitia anifestarilor cutanate si debutul clinic al nefropatiei.

Prognosticul SD depinde de difuziunea si gradul leziunilor vasculare viscerale, iar dintre acestea atingerea renala are importanta cea mai mare. IR este principala cauza de deces.

Patogenie-fiziologie

In patogenia SD sunt implicate
mecanisme
neuromorale si autoimune, care
afecteaza
celulele endoteliului vascular si
fibroblastii.

Tabloul clinic

Afectarea renala apare in cursul primilor 3 ani dupa stabilirea diagnosticului de SD si mai ales in forma difuza. NS prezinta manifestarile clinice:

- Proteinuria este prezenta in 36% cazuri si este semnul cel mai fregvent;
- Sedimentul urinar este sarac cu hematurie si cilindrurie moderata;
- HTA in 24-50% cazuri, in 5-17% cazuri HTA are aspect malign;
- Insuficienta renala apare in 19% cazuri, evolutia se face catre exitus in 6-9 luni de la debut, cind se asociaza HTA maligna, decesul poate surveni intr-o luna.

Formele clinice

1. Tipul cronic 80% - este cel mai frecvent, evoluiaza cu proteinurie mica sau moderata (1-2gr/24 h), izolata (15%) sau asociata cu hematurie microscopica, IRC lent progresiva si HTA medie (50-70%), sindromul nefrotic este rar.
2. Tipul acut – se manifesta cu IR acuta sau rapid progresiva, cu HTA accelerata. Acest sindrom numit “criza sclerodermica” are o Frecventa de 15-20% in NS si apare mai ales la negri.

Prognostic

Prognosticul bolnavilor cu NS depinde de severitatea nefropatiei si de afectarea altor organe.

In prezent se constata o ameliorare a prognosticului supravietuirea peste 50 ani la 70% din bolnavi, dar acest lucru nu s-a realizat printr-un tratament specific al nefropatiei, ci mai degraba prin folosirea mai frecventa a inhibitorilor enzimei de conversie.

In general, sarcina este bine suportata, daca este controlata strict evolutia HTA. Uneori, sarcina la femeile cu SD se complica cu un sindrom hemolitic-uremic sau cu ischemii periferice.

Tratamentul

Vizeaza 2 obiective : tratamentul HTA si al IRC terminale.

Tratamentul HTA cu inhibitori ai enzimei de conversie indiferent de concentratia reninei plasmatice, a ameliorat evolutia NS.

Se poate folosi: *nifedipina* – pentru bolnavi cu renina plasmatica crescuta; *metildopa*, *minoxidilul* sau *prazosilul* – pentru bolnavi cu renina normala.

In crizele sclerotermice, pe langa IEC, pot fi folosite Nifedipina sublingual, nitroprusiatul de Na sau diazoxidul IV

Tratamentul IRC uremice prin hemodializa cronica.

Recurenta nefropatiei pe rinichiul transplantat este frecventa.

Cei mai multi specialisti afirma ca anticoagulantele si cortizonul nu sunt eficiente in NS.

**MULȚUMESC PENTRU
ATENȚIE!**
