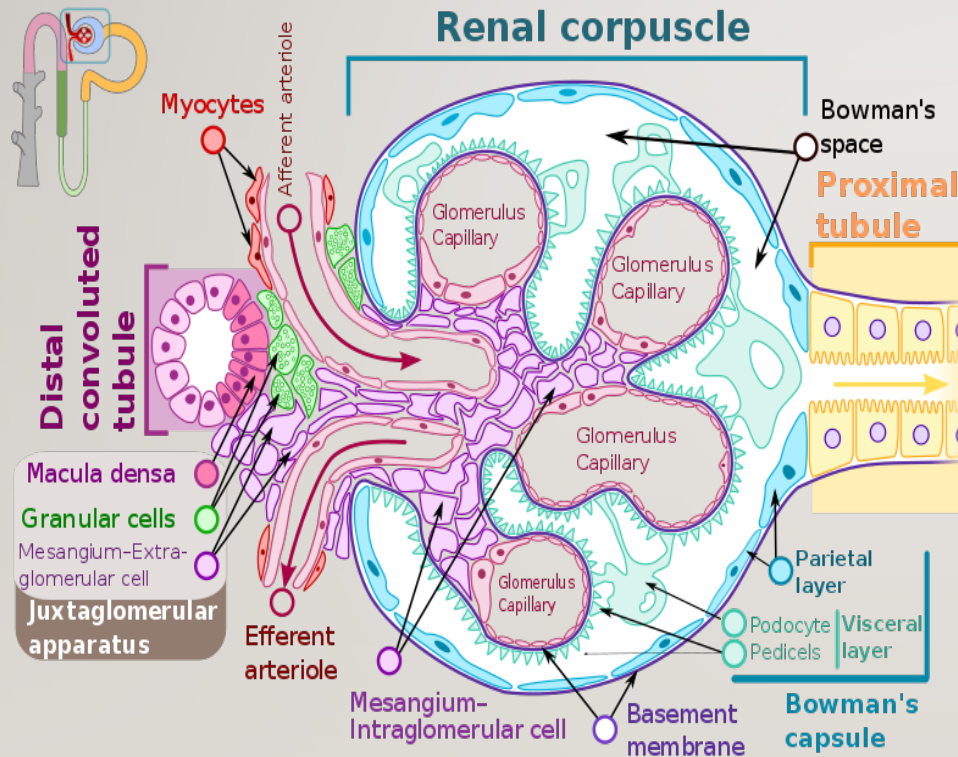


NEFROPATII GLOMERULARE PROLIFERATIVE



GLOMERULUL RENAL



- are o dimensiune de aproximativ 200 μm ;
- este localizat în corticala;
- glomerulul renal este alcătuit din 50 de anse capilare ce se înfășoară în jurul unor tije intercapilare ce formează țesutul mesangial;
- capilarele pătrund în o porțiune dilatată și înfundată a tubului urinar numită capsula Bowman;
- sângele capilarelor glomerulare provine dintr-o arteriolă aferenta și părăsește glomerulul prin arteriola eferenta.
- presiunea sângelui din glomerul produce filtrarea plasmei în capsula Bowman, și de aici ajunge în tubul proximal.

NEFROPATII GLOMERULARE PROLIFERATIVE

Nefropatiile glomerulare (NG) sunt afecțiuni ale parenchimului renal, cu etiologie variată sau necunoscută, produse prin mecanisme imunologice, caracterizate histopatologic prin leziuni glomerulare.

CLASIFICAREA NG

- I. Clasificare etiologică:
 1. NG primitive (idiopatice)
 2. NG secundare (infecțioase, toxice, metabolice, autoimune, disproteinemii, neoplazii, boli ereditare)
- II. Clasificare evolutivă:
 1. NG acute
 2. NG subacute (rapid progresive)
 3. NG cronice.

CLASIFICAREA NG

- NG acute primitive:
 - GN membrano-proliferativă
 - GN cu depozite mezangiale de IgA
- NG acute secundare:
 - 1) Infecțioase
 - bacteriene: glomerulonefrita acuta poststreptococică si postinfecțioase nestreptococice
 - virale: hepatită B , Rujeolă, varicelă , Infecție cu citomegalovirus, v. Epstein Barr, v. Coxackie
 - parazitare: malarie, toxoplasmoză.
 - alți agenți infecțioși: Rickettsia, fungi.

CLASIFICAREA NG

- Boli sistemice:

Lupus eritematos sistemic

Vasculite

Sindrom Goodpasture

Microangiopatii trombotice

GLOMERULONEFRITA ACUTA POSTREPTOCOCICA GNAPS

- Etiologia- streptococul B-hemolitic grup A.
- Localizarea infectiei poate fi faringiana sau cutanata.
- Este mai frecvent la sexul masculin (raport B/F= 2/1).
- Glomerulonefrita acuta streptococica reprezinta 60-80% din toate glomerulonefrite.
- Glomerulonefrita acută survine după 7 – 14 zile de la infecția faringiană streptococică și de la 14 – 21 zile de la cea cutanată.

PATOGENEZA

- Patogeneza este imuna.
- De la nivelul porții de intrare (faringiană sau cutanată), antigenele extracelulare ale streptococului pătrund în circulație și declanșează formarea de anticorpi antistreptococici, care reacționează cu antigenele și determină formarea de complexe imune circulante. Leziunile glomerulare caracteristice sunt rezultatul formării și depunerii in situ a unor complexe imune. Complexele imune circulante se produc în exces și se depun la nivelul membranei bazale glomerulare și sunt responsabile de activarea sistemului complementul, care induce atragerea macrofagelor și acumularea lor la nivelul capilarelor glomerulare, unde eliberează citokine proinflamatorii, care determină creșterea permeabilității membranei bazale glomerulare urmate de pierderea de proteine.

MORFOPATOLOGIA

- Un semn histologic caracteristic este glomerulita intracapilara difuza ce se manifesta prin proliferarea celulelor endocapilare (endoteliala si mezangiala), infiltrate cu depozite de fibrina pe versantul extern al MGB.
- In urma procesului inflamator dimensiunile glomerulilor se maresc de 2-3 ori , umplind tot spatiul capsulei. Se observa dereglarea structurii MGB (ingrosare difuza), cresterea permeabilitatii.
- Sint trei forme de depozitari granulare de imunoglobuline si a fractiei C3 a complementului:
 - depozite de C3 in mezangiu
 - aspect de cer instelat, determinat de depozite difuze de IgG si C3.
 - aspect de “ghirlanda” cind in peretii capilarelor , subepitelial si d-ea lungul MGB se depoziteaza sub forma de granele de IgG si C3.

PROLIFERAREA DIFUZA A CELULELOR A MGB.

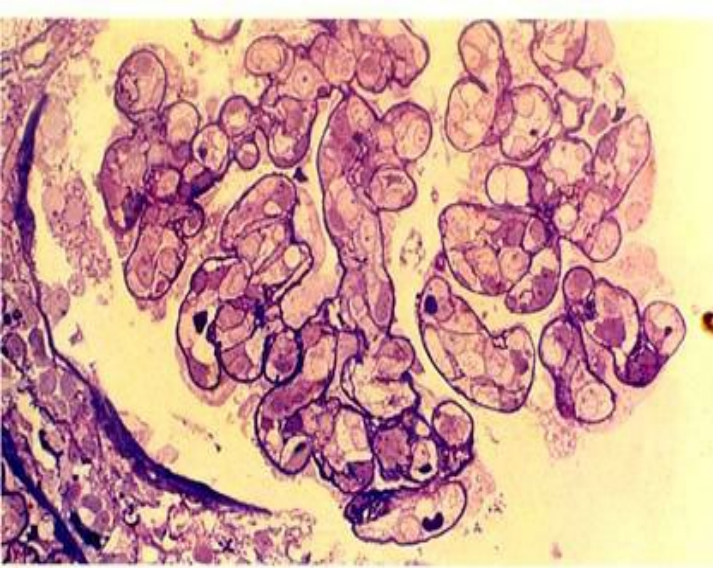


Fig. 5.25 Epon embedded ($1\mu\text{m}$) section showing diffuse proliferation of cells within the confines of the basement membrane. These cells therefore are probably of endothelial and mesangial origin. Toluidine blue stain.

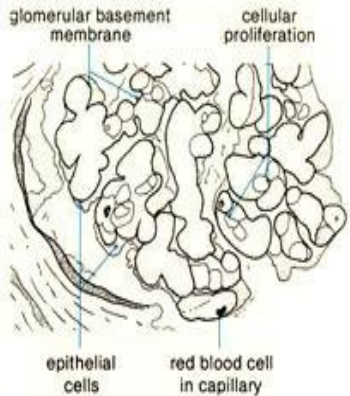
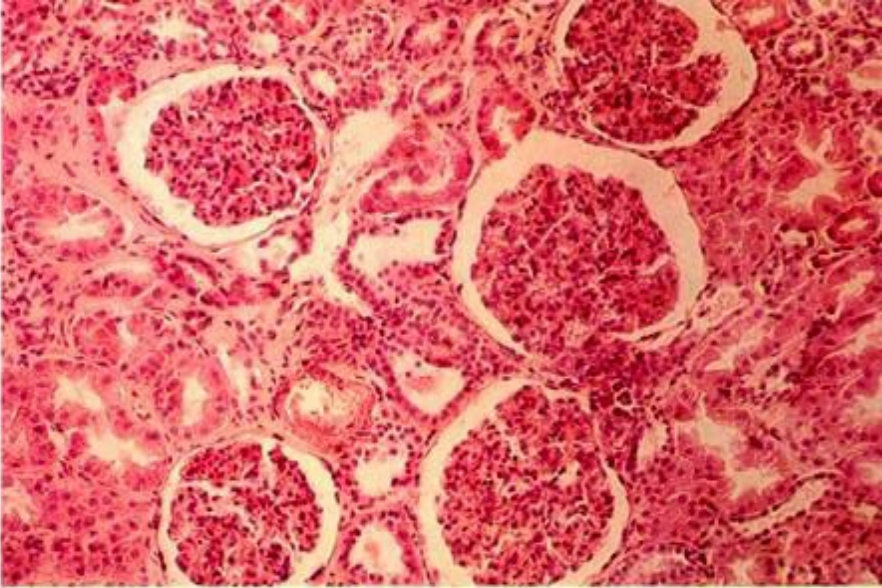
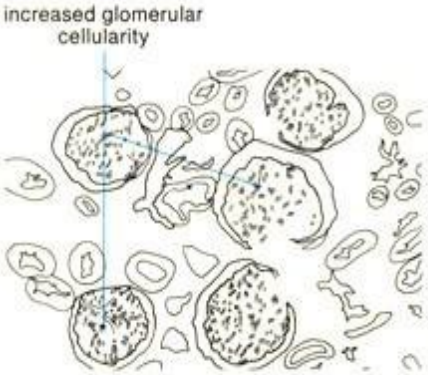


Fig. 5.23 Histology of diffuse proliferative glomerulonephritis, low power view. There is a generalized increase in glomerular cellularity. Haematoxylin and eosin stain.



CLIINICA

- Perioada de latență: durează 1 – 3 săptămâni de la infecția streptococică faringiană (3-6 săptămâni de la infecția streptococică cutanată) și este asimptomatică sau marcată de acuze nespecifice : subfebrilitate, astenie, inapetență, fatigabilitate, epistaxis, artralгии.
- Debutul bolii este acut și se manifestă prin manifestări urinare (hematurie, oligurie), însoțite adesea de edeme.
- Perioada de stare se manifestă printr-un sindrom nefritic acut cu:
 - edeme care apar rapid, palide moi, pufoase, nedureroase initial pe pleoape, fata si maleole care se pot generaliza pina la anasarcă
 - oligurie (sub 300 ml/24 ore);
 - proteinurie 3 g/24 ore
 - hematurie : la jumătate din pacienți, aspect al urinei de ”spălătură de carne”, care durează până la 4 săptămâni;
 - hipertensiune arterială: valoare moderată până la severă.
 - cilindrurie.
 - s-m nefrotic proteinuria >3,5 g/24 (5% din pacientii)

INVESTIGATII PARACLINICE

- Prezenta infectiei streptococice in culturi recoltate din exudatul faringian, titrul antistreptolizinelor crescut.
- Analiza generala de sange: leucocitoza usoara ($9-12 \times 10^9/L$). Crestere VSH pina la 20-40 mm/ora.
- Biochimia- hipoproteinemia in cazul prezentei proteinuriei si a edemelor pronuntate.
- Analiza generala de urina: proteinuria 2-3g/24 ore, hematuria, cilindri hialinici, granulosi, eritrocitari.
- Serologic: cresterea CIC si imunoglobulinelor. Complementul seric scazut (fractii C1, C3, C4)
- Creste PCR, antistreptolizinei- O (ASL-O), antistreptochinazei (ASK), antistreptohiluaronidazei (ASH), anti-DNA-zei.
- USG- dimensiunile ambilor rinichi moderat marite cu largirea zonei parenchimotoase.
- Biopsia renala confirma diagnosticul.

TRATAMENTUL ETIOTROP

- Regimul alimentar trebuie sa fie normocaloric, dar hipoproteic (0,5 g/kg/ corp). Regimul alimentar si hidric trebuie sa fie hiposodat (3g de sare /zi). Regimul hidric este limitat in caz de oligurie.
- Tratamentul etiotrop- Penicilina cate 500 000 UI fiecare 4 ore- 14 zile i/m. Tratamentul se continua cu penicilina retard - 1200 000 UI/saptamina timp de 3 luni, apoi la 3 saptamini timp 2-3 ani. Pacienti alergici la penicilina se trateaza cu eritromicina -250 mg/4 ori/zi la adulti.
- Terapia imunosupresiva cu corticosteroizi nu este indicate ca exceptie in cazurile, cind e evolutie progresiva.

TRATAMENT SIMPTOMATIC

- Diureticile la edeme si HTA- furosemide (40-160 mg/zi).
- Tratamentul antihipertensiv:
 - blocanti ai canalelor de Ca(nifedipine 10mg 3-4 ori in zi, amlodipine 10mg/zi)
 - inhibitori ai enzimei de conversie: enalapril (10 mg, 2 ori/zi), perindopril (4 mg, 1-2 ori/zi).

Anticoagulante- Heparina 5000 UI s/c de 4 ori/zi.

Antiagregante- Pentoxifilina -400mg 2-3 ori/zi per os, perfuzie 100mg.

GLOMERULONEFRITA RAPID PROGRESIVĂ EXTRACAPILARĂ (SUBACUTĂ)

- GNRP reprezintă o glomerulopatie caracterizată histopatologic printr-o proliferare difuză extracapilară, cu formare de semilune în spațiul urinar, cu evoluție rapid progresivă spre BCR terminală (până la 2 ani).

- CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ: I. GNRP pimitivă (idiopatică).

II. GNRP secundare:

I. GNRP infecțioase:

- după infecții streptococice, cu evoluție rapid progresivă;
- din endocardita bacteriană subacută (*Streptococcus viridans*);
- din focarele infecțioase viscerale (abcese);
- postvirale hepatice B și C;
- din histoplasmoză;
- micoplasmatică.

2. GNRP din bolile de sistem:

- LES;
- sindromul Goodpasture (cu Ac anti-MBG);
- vasculita Henoch- Schânlein;
- granulomatoza Wegener (cu ANCA);
- sindromul Churg-Strauss;
- crioglobulinemia mixtă;
- carcinoame, limfoame

3. Medicamentoase (hidralazina, rifampicina, allopurinol).

PATOGENEZA

- GNRP reprezintă un proces inflamator comun, manifestat prin deteriorarea MBG, produsă de acțiunea Ac anti-MBG, fracțiilor C5-C9 ale complementului, enzimelor proteolitice și citochinelor eliberate de neutrofile, macrofage și limfocite, ce afectează permeabilitatea MBG și capilarelor. Ca rezultat, are loc migrarea celulelor sangvine în spațiul Bowman, precum și a monocitelor și macrofagelor, ce produc citokine proinflamatorii (IL-1, TNF α), factori procoagulanți (tromboplastina tisulară) și factori de creștere. În acest spațiu trece și fibrinogenul, care se transformă în fibrină. Toate aceste procese stimulează proliferarea celulelor epiteliale parietale ale capsule Bowman, cu formare de semiluni (crescent). Afectarea capilarelor induce activarea trombocitelor și coagularea intravasculară.

MORFOPATOLOGIE

- Modificari histopatologice sint la nivelul capilarelor si in spatial Bowman. Se poate constata proliferarea endocapilara si mezangiala. Subendotelial se depisteaza depozitive massive de fibrina. Afectarea capilarelor poate fi de tip necrozant, cu necrose endocapilare, endoteliale, tromboze intracapilare si obliterarea lumenului capilar. Un semn histologic reprezinta semilune care apar in urma proliferarii celulelor epiteliale ale capsule Bowman. Microscopic sint 3 varinate de semiluni:
 - 1. Celulare constituite din celule epiteliale si macrofage.
 - 2 Fibrocelulare, constituite din celule epiteliale si fibroblaste.
 - 3. Fibroase, din tesut fibros.

In spatial Bowman depisteaza: fibrina, monocite, macrofage.

MORFOPATOLOGIE

- Investigatiile prin imunofluorescenta deosebeste 3 variante de GNRP

Tipul I- cu Ac anti MBG din clasa IgG ce afecteaza colagenul de tip IV din structurile renale si pulmonare.

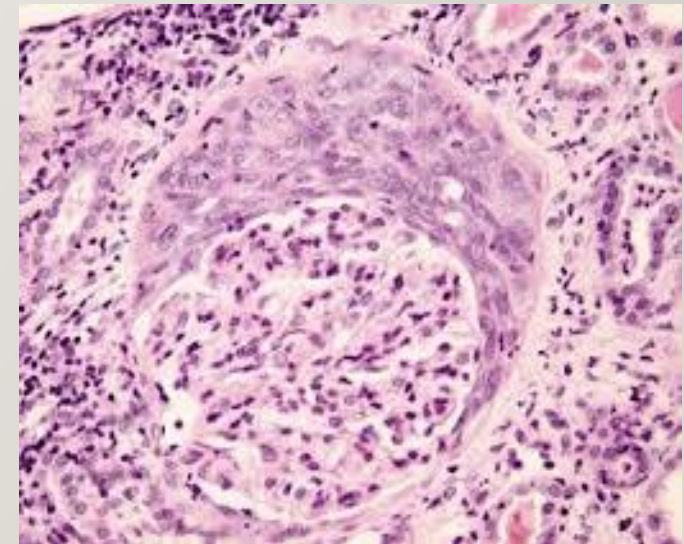
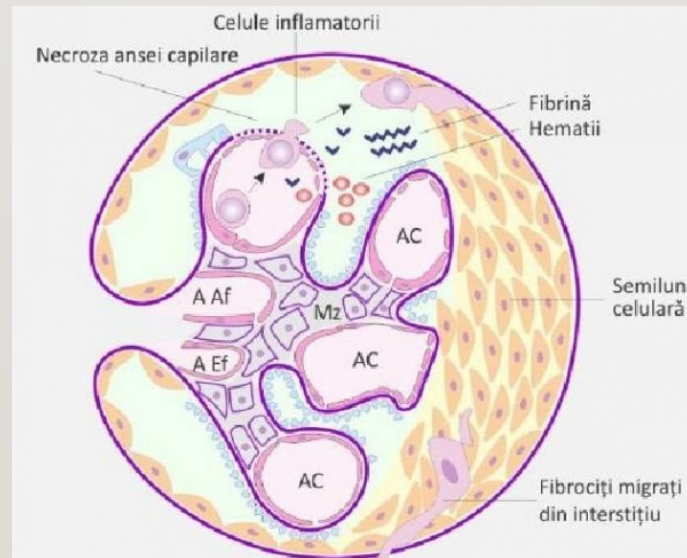
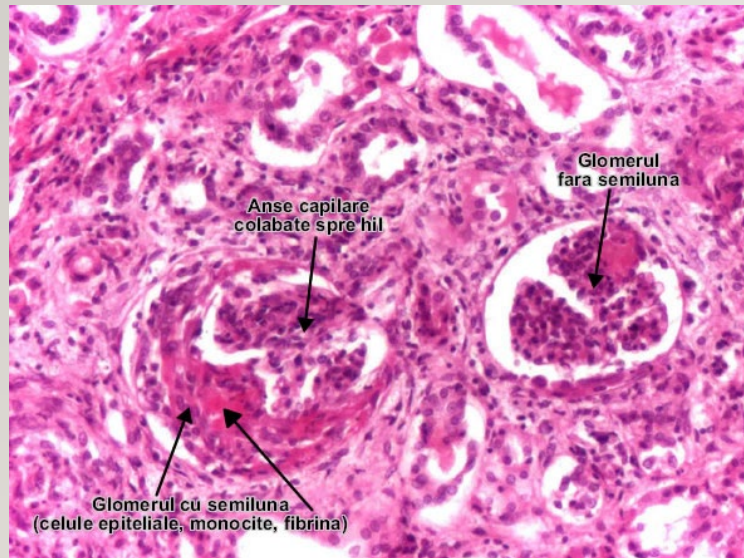
Tipul II-cu complexe imune circulante care se depun pe MGB si in mezangiu.

Tipul III- cu ANCA care lezeaza celule endoteliale si activeaza neutrofilele cu eliberarea proteazelor si radicalilor liberi de oxygen, ce afecteaza structurile glomerulare.

MORFOPATOLOGIA

GLOMERUL NORMAL VERSUS GLOMERUL CU SEMILUNĂ.

PREZENȚA DE SEMILUNE ÎN SPAȚIUL DE FILTRARE, PROLIFERAREA CELULELOR MEZĂNGIALE ȘI INFILTRATUL INFLAMATOR INTERȘTIAL PERTURBĂ FUNCȚIONALITATEA NEFRONULUI.



TABLOUL CLINIC

- Debutul poate fi acut (cu hematurie macroscopica, febra, cefalee, artralгии, tulburari digestive, oligurie, sau edem pulmonar acut.)
- Debutul insidious (cu astenie, subfebrilitatea, edeme gambiene) cu depistarea ocazionala a proteinuriei si hematuriei sau HTA.
- Debut in doi timp: initial se constata proteinuria persistenta si microhematuria, apoi boala progresa rapid spre boala cronica renala cu evolutie rapid progresiva.
- Perioada de stare se manifesta cu oligurie pina la anurie.

INVESTIGATII PARACLINICE

- Analiza generala de sange: anemia normocroma, leucocitoza cu neutrofile, VSH crescut.
- Analiza generala a urinei releva un sindrom nefritic: hematurie, proteinuria pina la 3 g/l, de obicei 1-2 g/l, cilindri eritrocitari, hialinici, granulosi, uneori leucocite.
- Serologic: PCR crescuta, fibrinogenul crescut, IgG si IgA si γ -globuline marite.
Diagnosticarea anticorpi anti-MBG pozitivi, CIC-titrul crescut, anticorpi ANCA pozitivi.
- Functia renala: ureea si creatinina crescute, hiperpotasemia.
- Biopsia renala: proliferarea celulara epiteliala cu semiluni in peste 60% din glomeruli.

TRATAMENT

- Corticoterapia are efect antiinflamator si imunosupresiv. Ei reduc producerea interleukinelor si alte citokine, inhiba activitatea complementului, micsoreaza permeabilitatea membranei bazale glomerulare. Sub actiunea lor dispar edeme, creste diureza.
- Tratamentul se incepe cu puls-terapie metilprednizolon 1g/zi – 3 zile consecutiv, urmata de prednizolon – 1 mg/kg corp in zi timp 2-3 saptamini cu scadere treptata (5 mg pe saptamina) pina la doza de intretinerea 10-20 mg/ zi 6 luni/ sau 1 an.
- Tratamentul imunosupresiv: ciclofosfamida (2mg/kg/c/zi per os la pacienti mai mult de 55 de ani si 3mg/kg/c/zi pentriu cei sub 55 de ani) 3 luni. Azatioprina 2mg/kg/c/zi timp de 3 luni.
- Plasmafereza este indicate pacientilor cu scopul eliminarii din organism a anticorpilor anti-MBG, ANCA si CIC.

NEFROPATII GLOMERULARE CRONICE PROLIFERATIVE

- Nefropatiile glomerulare cronice reprezinta boli renale cronice bilaterale cu evolutie de peste 2 ani, cu leziuni focale sau difuze, localizate exclusiv sau predominant la nivelul glomerulilor.
- Ele pot evolua cu proliferare celulara (numite glomerulonefrite cronice) sau fara proliferare celulara (numite glomerulopatii cronice).
- La pacientii cu BCR avansata (stadiul V) NGC este cea mai frecventa nefropatie intalnita in tarile europene.

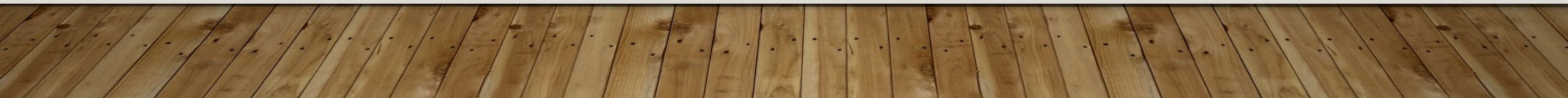
CLASIFICAREA

- Clasificarea glomerulopatiilor cronice se bazeaza pe modificarile histomorfologice.
 1. Glomerulonefrita cronica proliferativa mezangiala: glomerulonefrita cronica cu depozite mezangiale de IgA (boala Buerger).
 2. Glomerulonefrita cronica membrano-proliferativa (mezangiocapilara):
 - tipul I - glomerulonefrita mezangiocapilara
 - tipul II - boala depozitelor dense
 - tipul III - cu fragmentarea MBG si depozite imune in MBG.

GLOMERULONEFRITA CU DEPOZITE MEZANGIALE DE IG A (BOALA BUERGER)

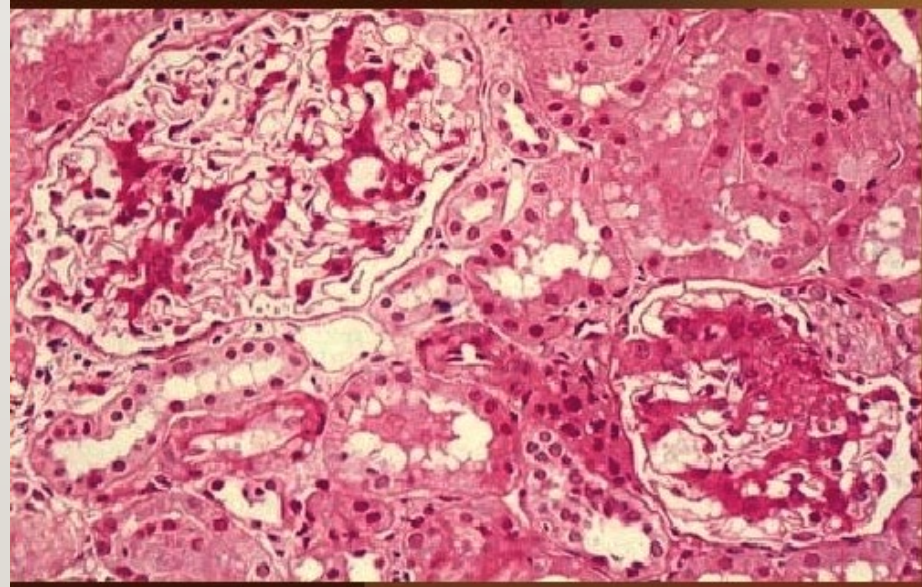
- Reprezintă o glomerulonefrită cronică primitivă, cu depozite de IgA în mezangiu, proliferare celulară mezangială și expansiune matricială mezangială.
- Se întâlnește mai frecvent în Asia (până la 50%). Mai frecvent la bărbați (b/f - 2/1), in vârsta 20-30 de ani, după 50 de ani boala se întâlnește rar.
- Rasa mai frecvent afectată este cea negroidă.
- Etiologia: nu este cunoscută. Poate fi produsa de unele infecții virale respiratorii, citomegalovirus, virusul Ebștein- Barr, bacterii intestinale (E. coli, campylobacter), unii factori alimentari (gluten), alcoolul.
- Factorii genetici: incidenta bolii este crescuta cu HLA-DR si HLA-B.

PATOGENIA

- Rolul principal mecanismelor imune.
-
- În serul pacienților se atestă CIC (complexe imune circulante) care conțin IgA, uneori și IgG. S-a constatat o relație între activitatea bolii și valorile serice crescute ale CIC. Valorile IgA în serul pacienților de asemenea sunt crescute. IgA există sub forma monomerică (IgA1) și dimerică (IgA2). IgA dimerică a fost depistată la nivelul mucoaselor, în special a celor respiratorii. În infecțiile respiratorii concentrația IgA serice este crescută. A fost observat o corelare între hematurie și nivelul crescut al CIC ce conțin IgA. Studiile imunofluorescente au depistat IgA2 și IgG în mezangiu, dar și la nivelul mucoaselor respiratorii și a dermului. Se presupune că IgA depozitată în mezangiu ar fi un anticorp antibacterian sau antiviral, care acționează atât la nivelul mucoaselor, cât și a mezangiului. Antigenele localizate mezangial acționează cu IgA formând CI. CI se pot forma în circulația sangvină sau în rinichi.
 - Un anumit rol revine sistemului complementului. Aceasta se confirmă prin scăderea concentrației serice a C3, și prin investigațiile imunofluorescente, care relevă depozite renale de C3.
 - Toate acestea stimulează proliferarea a mezangiocitelor, hipertrofia matricei mezangiale, infiltratia monocitară și macrofagală mezangiului, care finalizează cu glomeruloscleroză și insuficiența renală.
- 

MORFOPATOLOGIE

- Microscopia optica-hipercelularitatea mezangiala cu exces de matrice mezangiala, infiltratie limfocitara interstitiala si instalarea fibrozei.
- Investigatii imunofluorescente descopera depozite mezangiale de IgA, IgG, complement(C3), fibrinogen.



CLINICA

- Glomerulonefrite cronice se manifesta clinic –sindrom nefritic cronic sau anomalii urinare asimptomatice (hematurie si/sau proteinuricee)
- Hematuria macroscopica recidivanta.
- Proteinuria moderata (<1g/24 ore)

Apare dupa o infectie respiratorie peste 1-3 zile. La pacientul este febra, mialgii, dureri lombare surde. Boala poate evolua asimptomatic.

DIAGNOSTICUL PARACLINIC

- In Urina- proteinurie nonnefrotica, eritrocite eumorfe si dismorfe.
- Serologic- cresterea concentratiei IgA si a titrului CIC ce contin IgA1.
- Biopsia renala-este investigatie principala ce confirma diagnosticul. La biopsia- proliferarea focala sau difuza a celulelor mezangiale, expansiune de matrice mezangiala, atrofie tubulara, fibroza interstitiala si scleroza vasculara.

Evolutia- are un caracter lent progresiv cu acutizari repetate si episoade de hematurie.

TRATAMENTUL

- 1. În caz de evoluție benignă (anomalii urinare minime, TA normală) pacienții nu necesită tratament, dar se afla sub control al medicului.

- 2. În caz de evoluție mai progresivă, cu prezența factorilor de risc (hematurie microscopică persistentă, proteinurie până la 1g/zi, HTA >130 mmHg semne de BCR ușoară), schema terapeutică include: preparate din grupul IECA sau ARA II în asociere cu doze mici de diuretici tiazide.
- 3. Prezența proteinuriei persistente >1 g/24 ore indică necesitatea tratamentului corticosteroid. Dacă proteinuria este < 1 g/24 ore, dar nu cedează sau progresează la tratamentul cu IECA sau ARA II, de asemenea se indică tratamentul corticosteroid. Schema de puls-terapie cu metilprednisolon — 1 g/zi, i.v. timp de 3 zile, repetată peste 3 și 5 luni. Între intervalele de puls-terapie se prescrie prednisolon- 0,5 mg/kg/corp în zi, administrate peste o zi timp de 6 luni. Acest tratament scade proteinuria și ameliorează funcția renală.
- 4. Tratamentul imunosupresiv este indicat în cazurile de evoluție rapid progresivă a bolii sau rezistență corticosteroidă. Preparatele ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina. Acest tratament poate fi asociat corticoterapiei.
- 5. Plasmafereza este indicată în variantele cu evoluție severă.

GLOMERULONEFRITELE MEMBRANO – PROLIFERATIVE (MEZANGIOCAPILARE)

- Glomerulonefritele membrano-proliferative (GNMP) reprezinta un grup de glomerulonefrite caracterizate prin proliferare capilara si ingrosarea MBG.
- Exista 4 tipuri de glomerulonefrite membrano-proliferative:
- Tipul I – GN mezangio-capilara cu proliferare mezangiala severa si depozite granulare de C3, IgG, IgM subendoteliale si mezangiale.
- Tipul II – boala depozitelor dense, cu depozite dense, difuze, liniare de C3, C1q, C5b-9 si IgM in matricea mezangiala si peretilor capilare.
- Tipul III – caracterizata prin fragmentarea MGB cu depozite de C3, C5, IgG, IgM in mezangiu, subendotelial si subepitalial. Depozitele subendoteliale si subepitaliale produc fragmentarea MBG.
- Tipul IV – reprezinta o forma mixta de GNMP cu GN membranoasa.

GN MEMBRANO - PROLIFERATIVĂ TIP I (MEZANGIO - CAPILARĂ)

- Clasificarea:

1. Primitive.

2. Secundare:

- postinfecțioase (infecțiile streptococice, endocardita subacută bacteriană, abcesele viscerale, hepatita activă virală B și C, osteomielita);

- în bolile autoimune sistemice (LES, vasculite),

- neoplazice (limfogranulomatoza și alte limfoame, mielomul multiplu)

PATOGENEZA

GNMP de tip I este produsă prin mecanisme imune, prin formare de CI care se depozitează în mezangiu și subendotelial.

Aceasta se confirmă prin:

prezența în serul bolnavilor a CIC și a crioglobulinelor;

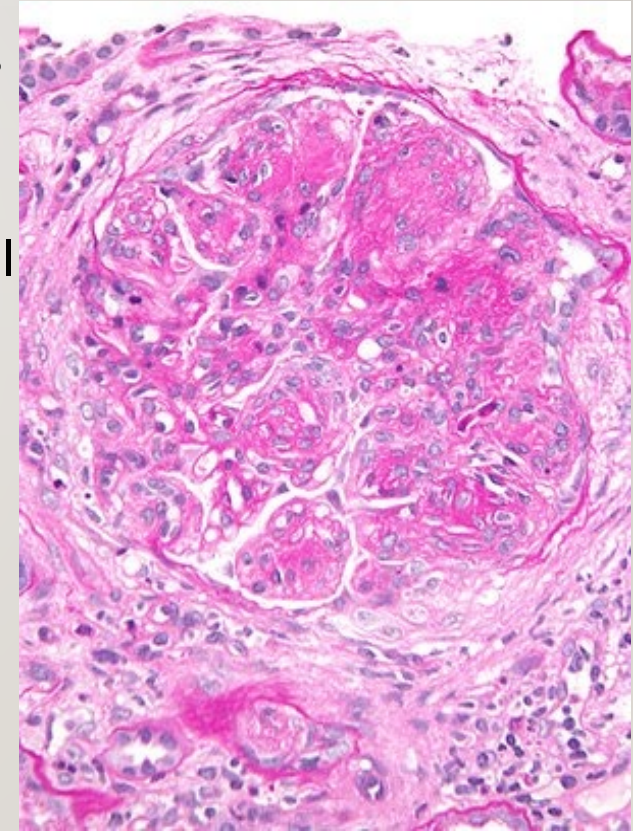
depistarea depozitelor granulare de Ig și C3 în mezangiu și subendotelial;

activarea complementului seric pe cale clasică, cu scăderea concentrației serice a fracției Clq.

MORFOPATOLOGIA

Microscopia optică - leziuni difuze, cu glomeruli măriți în volum, îngroșarea MBG, proliferare mezangială, cu interpoziția matricei mezangiale între MBG și endoteliul capilar, ce realizează aspectul de îngroșare a MBG cu duplicarea ei (contur dublu, aspect de șine de tramvai).

Investigațiile imunofluorescente relevă depozite granulare subendoteliale și mezangiale de Ig și C3.



TABLOUL CLINIC

- sindrom nefrotic impur (la 80% din bolnavi);
- sindrom nefritic (mai caracteriatic persoanelor tinere)
- proteinurie sau hematurie asimptomatice sau asocierea lor
- HTA (la 30% din bolnavi)
- alte simptome: astenie, anemie moderată, semne de infecții respiratorii la debutul bolii.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

- 1. Investigațiile urinei: proteinurie neselectivă ($>3,5$ g/24 ore), hematurie microscopică.
- 2. Examenul sângelui- anemie normocromă.
- 3. Investigații serologice: titrul CIC crescut, testul la crioglobuline — pozitiv, complementul scăzut, fracția C3 a complementului scăzută, prezența factorilor de scindare a C3c și C3d, scăderea properdinei.
- 4. Puncția - biopsia renală confirmă diagnosticul.

TRATAMENTUL

Adulții cu sindrom nefrotic tratează cu corticosteroizi (prednisolon - 1mg/kg/corp în zi), în majoritatea cazurilor tratamentul nu este efektiv. Dacă în urma acestui tratament timp de 1-1,5 luni proteinuria nu scade, atunci el se anulează.

Toți pacienții cu insuficiență renală rapid progresivă se tratează cu corticosteroizi în asociere cu ciclofosamidă.

Există publicații care demonstrează eficacitatea tratamentului cu ciclosporină sau cu micofenolat de mofetil în asociere cu corticosteroizi.

Tuturor pacienților se recomandă antiagregante (aspirină, pentoxifilină) timp de un an și mai mult. Anticoagulatele pot fi utilizate pe un termen mai scurt.

Pacienților cu GNMP secundare se recomandă tratament etiologic (antibacterian, antiviral etc).

GN MEMBRANO - PROLIFERATIVĂ TIP II

- Afectează de obicei copiii 5-15 ani
- ETIOLOGIA nu este cunoscută.
- PATOGENEZA. Mecanismul patogenetic constă în activarea necontrolată a complementului, cu depozitare ulterioară în MBG și în mezangiu. Aceasta se confirmă prin depistarea în ser a unui anticorp de tip IgG (C3NeF).
- MORFOPATOLOGIE- leziunile glomerulare au caracter difuz, cu îngroșarea MBG și proliferare endocapilară. Prin investigații imunofluorescente se relevă depozite de C3 în MBG și mai puțin în mezangiu, care la microscopia electronică se prezintă ca benzi dense, localizate preponderent în centrul MBG (boala cu membrane dense). Ele pot fi observate și în spațiul subepitelial (în formă de cocoșe), în MB tubulară, lamina elastică a arteriolelor renale. În această variantă de glomerulonefrită nu se depistează depozite de imunoglobuline, dar se relevă depozite de properdină.

CLINICA SI TRATAMENTUL

- Manifestările clinice practic nu se deosebesc de cele ale GNMP de tip I cu excepția asocierii uneori a lipodistrofiei subcutanate și a semnelor de afectare oculară: degenerescență maculară, scăderea acuității vizuale și a câmpului vizual.
- EVOLUȚIA bolii este lentă, dar progresivă, spre BCR deja peste 10 ani.
- TRATAMENTUL este asemănător cu cel al GNMP de tip I, deși practic este ineficient.

CLOMERULONEFRITA MEMBRANO - PROLIFERATIVĂ TIPUL III.

- Etiologia:

Primitiva (idiopatica)

Secundara:

boli autoimune(LES, vasculite),

infectii (hepatita virala B si C)

neoplazii (limfoame)

microangiopatii (s-mul antifosfolipidic)

PATOGENIA SI CLINICA

- Patogenie – boala este imediata imun si caracterizata prin depozite de C3,C5, IgG, IgM in mezangiu, subendotelial si subepitelial care produc fragmentarea MBG.
- Tabloul clinic se poate manifesta prin sindrom nefritic sau nefrotic.

TRATAMENTUL

- TRATAMENTUL se realizează prin utilizarea corticosteroizilor și a imunosupresoarelor citostatice, ca și în alte variante de glomerulonefrite membrano-proliferative. Corticoterapia este eficientă la copii și mai redusă la adulți.

- Există multe scheme de tratament:

1. Prednisolon — 2 mg/kg/corp in zi, administrat peste o zi, timp de un an, apoi cu scădere lentă până la doza de întreținere (20 mg, peste o zi), timp de 3-5 ani (efectiv la copii).

2. Prednisolon - 60 mg/zi, administrat peste o zi, timp de 2 luni, apoi cu scădere lentă până la doza de întreținere (20 - 30 mg/zi), administrată peste o zi, timp de mai mulți ani (efectiv la adulți).

3. Ciclofosamidă sau azatioprină — 2-3 mg/kg/corp in zi, în asociere cu varfarina și dipiridamol.

4. Chlorambucil — 0,2 mg/kg/corp in zi în asociere cu corticosteroizi, după schema de mai sus.

5. Metilprednizolon in puls terapie , la inceputul curie cu corticosteroizi (in total 3 cure repetate cu interval de o luna).

6. Micofenolatul de mofetil (1,5-2 g in zi, in 2 prize timp de 6 luni, apoi 0,5-1,0 oral) in asociere cu corticosteroizi (sub controlul hemoleucogramei si a trombocitelor).

**NEFROPATIILE GLOMERULARE
NEPROLIFERATIVE
(GLOMERULOPATIILE)**

Definitie- sunt boli renale bilaterale cu evolutie progresiva, determinate de leziuni localizate predominant la nivelul glomerulilor renali

Manifestarile clinice :

Sindrom nefrotic pur

- absenta hematuriei macroscopice
- absenta HTA
- absenta BCR
- frecventa mare la copil
- proteinuria >3,5 g/zi
- hipoalbuminemie <30 g/l
- edem
- hiperlipemie + lipidurie

Sindrom nefrotic impur

- hematurie persistenta
- HTA
- BCR
- frecventa egala la copil si adult

Clasificarea histologica NG neproliferative

- Nefropatia cu leziuni minime
- Glomeruloscleroza focala si segmentara
- Nefropatia membranoasa
- Glomeruloscleroza diabetica
- Amiloidoza
- Glomerulopatii fibrilare
- Glomerulopatii secundare bolilor vasculare
- Boala membranelor bazale subtiri
- Sindromul Alport
- Boala Fabry

Nefropatia cu leziuni minime

Definitie- caracterizata clinic prin sdr. Nefrotic cu raspuns in multe cazuri favorabil la CST

Epidemiologia

Mai frecvent la copii intre 2-15 ani (90%)

Adulti intre 40-60 ani (20-25%), mai frecvent barbatii

Etiologia

-Primara

-Secundara : dupa vaccinari, in polinoze, dupa intepaturi de albina, paraneoplazice (carcinoame, boala Hodgki), dupa infetii respiratorii, dupa administrarea AINS

-Factorul genetic – asocierea HLA DR27 si DR8

Patogenia

Rolul principal se atribuie imunitatii umorale si celulare T, hipersensibilitatii de tip imediat (alergici)

Aparitia unei clone de limfocite T ce elimina o limfokina care neutralizeaza sarcina electrica negativa a MBG si devine permeabila pentru proteine – proteinurie severa

Anatomia patologica

Microscopia electronica- distructia si disparitia insulelor mici (pedicule) ale podocitelor pe fundalul tumefierii focale, ingrosarii MBG

Tablul clinic

Sindrom nefrotic pur, se dezvoltă acut și evoluează fulminant

-edeme masive

-hipoalbuminemie

-hiperlipidemie

-proteinurie severă fără hematurie

AGS

Hipoalbuminemie, hiperlipidemie, VSH crescut

Urina

Proteinurie masivă (mai mult de 3 g/24h) selectivă

Lipidurie (cilindri acoperiți cu lipide), cilindri hialinici

Sunt posibile **complicatii** cum ar fi:

- pneumonii
- peritonita primitiva
- osteoporoza
- complicatii trombotice

Tratament

Corticoterapie- prednisolon 60 mg/m²/zi , doza se reduce progresiv dupa prima luna, durata tratamentului 4-5 luni

Evolutia bolii

Remisiuni spontane in 25%

Dupa tratament cu Prednisolon pe o perioada de 3 luni se pot obtine remisiuni pina la 95%

GNLM este o forma cu prognostic bun, durata de supravietuire dupa 10 ani- 93-98% pentru copii

90% pentru adulti

Evolutia spre IRC este rara



GN focala si segmentara

Definitie- este o afecțiune de cauză cel mai frecvent necunoscută, al cărei substrat anatomic este creșterea cantității de țesut conjunctiv (scleroză) din nefroni cu reducerea ulterioară a funcției renale

Mai frecvent la copii

Etiologia

Necunoscute- **primare**

Cauzele **secundare** includ:

Infecții virale: Virusul hepatitei B, HIV, Parvovirus

Medicamente: Antiinflamatorii non-steroidiene, litiu, steroizi anabolizanți, droguri recreaționale (heroină)

Anomalii urologice: Reflux vezico-ureteral, rinichi unic, agenezie renală, hipoplazia renală segmentală, displazia renală

Afecțiuni maligne: Limfoame

Cauze hemodinamice: Siclemia (anemia cu celule „în seceră”), șunturi cardiace congenitale, cianogene

Altele: După o glomerulonefrită poststreptococică, nefroscleroza hipertensivă, sarcoidoza, sindromul Alport

Patogenia GSFS primitive.

- In aceasta forma de boala se produc *leziuni podocitare* consecutiv actiunii toxice a unui factor circulant - limfokina. Pe langa factorul circulant toxic, in patogenia GSFS este incriminata si participarea directa a unor citokine. Dintre acestea un rol esential revine TGF beta care stimuleaza productia de matrice extracelulara, inhiba degradarea matricei si faciliteaza adeziunea celulelor inflamatorii de matrice. TGF beta intervine si in activitatea fibroblastilor ce joaca un rol important in procesul de fibroza.^[3]
- Un rol in producerea leziunilor podocitare si cresterea permeabilitatii MBG pentru proteine ar reveni IL 2 si receptorului sau. Podocitele lezate nu au capacitatea de regenerare; ca urmare peretii capilarelor raman denudati. La nivelul zonelor denudate are loc o filtrare crescuta a proteinelor plasmaticice catre spatiul urinar.¹⁰ Moleculele mari de tipul fibrinogenului, IgM, fractiuni ale complementului nu pot traversa MBG. Ele se depun subendotelial sub forma de depozite care ulterior se organizeaza in depozite de hialin, realizind astfel o hialinoza segmentala. Urmeaza un proces de fibroza, respectiv fibroza segmentala.
- In ultimul timp se atrage atentia asupra unor mutatii ale genelor care codifica proteinele podocitare. Au fost descrise la bolnavi cu GSFS mutatii ale genelor care codifica nefrina (NPHS- 1), podocina (NPHS-2) si actina 4.

Patogenia GSFS secundare

- Leziunile de GSFS se pot constitui ca urmare a vindecării cicatriciale prin procese de fibroza, a unor *leziuni glomerulare anterioare*. Astfel, GSFS poate surveni în evoluția unor boli glomerulare: nefropatia diabetică, nefropatia cu IgA, nefropatia din LES, leziuni din vasculite. În aceste boli zonele afectate pot suferi un proces de fibroza cu leziuni de scleroza consecutive.
- Un alt mecanism implicat în producerea GSFS secundare este reprezentat de *vasodilatata renala cu creșterea presiunii intraglomerulare*. Acest mecanism este responsabil de producerea pe de o parte a leziunilor podocitare iar, pe de altă parte de producerea unor denudări ale MBG, modificări ce conduc la leziuni de scleroza. În cazul leziunilor de GSFS din cursul diabetului, obezității morbide, preeclamsiei.

Tabloul clinic

Manifestări frecvente includ:

- Edeme preorbitare sau ale membrelor inferioare de tip renal: alb, moale, pufos, care lasă godeu la palpare
- Creșterea în greutate (pe seama retenției de apă)
- Urină spumoasă (datorită proteinelor eliminate)

În cazurile cu proteinurie masivă, se pot decela pleurezie, pericardită sau ascită. Hipertensiunea arterială este frecvent prezentă la pacienții cu glomeruloscleroză focală segmentală de diferite etiologii.

Rar, pot apărea simptomele insuficienței renale severe, datorate uremiei.

Acestea includ:

- Greață
- Vărsături
- Sângerări
- Alterarea stării de conștiență

Diagnostic paraclinic

Sindromul nefrotic, cea mai frecventă formă de manifestare a glomerulosclerozei focale segmentare, asociază:

- Proteinurie > 3, 5 g/ 24 ore, proteinuria neselectivă izolată
- Hipoalbuminemie < 3 g/ l
- Hiperlipidemie

Analizele de sânge pot releva:

- Creșterea creatininei (>1, 2 mg/dl)
- Markerii infecției (VHB, VHC, HIV) sau ale afecțiunilor autoimune, în cazurile secundare

Imagistică

Ecografia: Poate decela rinichi de dimensiuni reduse, sugerând o evoluție îndelungată a afecțiunii.

Radiografia, urografia intravenoasă sau retrogradă: Pot fi utilizate pentru punerea în evidență a anomaliilor urologice precum refluxul vezico-ureteral.

Biopsie renală

Aceasta se realizează pentru a stabili diagnosticul de certitudine și este indicată în majoritatea cazurilor de sindrom nefrotic primitiv. Leziunile tipice sunt acumularea de hialin și matrice acelulară la nivelul capilarelor afectate, cu fuziunea proceselor podocitare și proliferare celulară (endotelială, epitelială sau mezangială).

Anatomo patologic, se pot distinge mai multe forme de glomeruloscleroză focală segmentară:

- Varianta perihilară – scleroză predominant perihilară
- Varianta celulară – proliferare endocapilară
- Varianta polară – afectarea capilarului în apropierea originii tubului proximal
- Varianta cu colaps glomerular
- De formă nespecifică – când sunt excluse celelalte variante

Tratament

Reducerea proteinuriei: Aport de proteine redus la circa 0,8-1,1 g/ kg/ zi;
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocanți de receptor ai angiotensinei II (ARA-II)

Controlul hipertensiunii: Reducerea aportului sodat la < 2 g/ zi; IECA, ARA-II de primă intenție, dar pot fi folosite și alte clase de anti-hipertensive la nevoie, blocanți canalelor de calciu

Reducerea hiperlipemiei: Dietă săracă în grăsimi de origine animală; statine

Reducerea edemelor: diuretice de ansă, tiazidice

Tratamentul imunosupresor

În cazul pacienților cu o evoluție marcată, cu un prognostic nefavorabil, sau dacă boala continuă să avanseze se poate recurge la **corticoterapie** în asocierea unui **imunosupresor** citotoxic

Prednison și/ sau metilprednisolon: Corticoterapice cu administrare orală, respectiv intravenoasă. Se poate recurge la administrarea zilnică sau o dată la două zile, pentru a reduce toxicitatea asociată. Curele durează de regulă 6 luni sau mai mult, cu reducerea progresivă a dozei în funcție de evoluție.

Ciclofosfamida: Citotoxic imunosupresor din clasa agenților alchilanți, care poate fi asociată de la început corticoterapiei sau poate fi introdusă la pacienții cortico-refractari.

Ciclosporina: Inhibitor de calcineurină cu efect imunosupresor. Poate fi folosit în cazurile în care medicația anterioară nu a fost eficientă.

Micofenolatul de mofetil: Imunomodulator care poate înlocui ciclosporina.

Transplantul renal

Rata de recurență a glomerulosclerozei focale segmentare în rinichiul transplantat variază între 20% și 50%.

Factorii de risc pentru recidiva bolii:

- Vârsta sub 15 ani
- Progresia rapidă spre boala cronică de rinichi în stadiul terminal (< 3 ani de la diagnostic)
- Rasa caucaziană
- Variante anatomo-patologice agresive

Totuși, transplantul renal poate fi indicat în anumite cazuri, în special la copii și la formele cu boală cronică de rinichi aflată în stadiul terminal.

Prognostic

Majoritatea cazurilor nefavorabile din cauza rezistenței la tratament atât cu CS cit și cu citostatice

În decurs de 1-15 ani evoluează spre IRC

Un alt factor care poate prezice evoluția glomerulonefrozei focale segmentare este gradul proteinuriei. În cazul pacienților cu proteinurie masivă (> 10 g/24 ore), funcția renală se deteriorează de regulă foarte rapid (2-3 ani), în timp ce o proteinurie discretă ($< 3,5$ g/ 24 ore) se asociază cu un prognostic favorabil.

GN cronică membranosoasă

Definiție- reprezintă o afecțiune renală ce presupune deteriorarea capilarelor sangvine de la nivelul glomerulilor. Drept consecință, o cantitate semnificativă de proteine plasmatică este eliminată în urină (proteinurie). Pierderea acestor proteine determină apariția unor semne și simptome cunoscute sub denumirea de sindrom nefrotic.

Epidemiologie

Rar-incidență de 2 cazuri la 10000 de persoane
mai frecvent la persoanele cu vârstă peste 40 de ani.

Etiologia

O cauză posibilă ar putea fi prezența în plasmă a **anticorpilor anti-PLA2R** (M-type phospholipase A receptors) responsabili pentru 75% din cazurile de glomerulonefrită membranoasă primară. PLA2R sunt molecule cu rol de receptor localizate la nivelul podocitelor umane.

Anticorpilor anti-PLA2R se leagă cu afinitate mare la nivelul receptorilor și astfel încetează reținerea moleculelor proteice în fluxul sanguin, acestea fiind eliminate pe cale urinară.

Factorii de risc în ceea ce privește apariția formei secundare precum:

- expunerea la compuși toxici precum mercurul,
- consumul anumitor medicamente (penicilamină, trimetadionă, antiinflamatoare nesteroidiene),
- infecții care afectează sistemul imunitar (malaria, hepatita B, hepatita C, sifilis, HIV, endocardită),
- prezența unor boli imunologice și reumatice (lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, boala Graves, sindromul Sjögren, scleroza sistemică),
- transplant renal sau de măduvă osoasă,
- vârsta mai mare de 40 de ani,
- consumul de droguri,
- melanom, leucemie, limfom Hodgkin.

Morfologic- îngroșarea difuză a MBG, datorate unor depozitari subepiteliale continue sau cu aspect de spic, MBG devenind asemanatoare cu roata dintată

Tabloul clinic

Simptomele sindromului nefrotic:

- edeme (la nivelul membrelor superioare, membrelor inferioare, dar și la nivelul feței),
- hipercolesterolemie
- valori scăzute ale proteinemiei,
- urină cu aspect spumos,
- oboseală,
- nevoie excesivă de a urina pe timpul nopții,
- sânge în urină (hematurie)
- apetit scăzut,
- creșterea în greutate (datorată edemului),
- creșterea tensiunii arteriale.

Boala prezintă un caracter lent progresiv cu remisiuni spontane frecvente

Diagnostic

1. Analiza sângelui

- hiperglicemie,
- hipercolesterolemie,
- hipertrigliceridemie
- nivel crescut de creatinină,
- nivel scăzut de proteine (în special albumina),

2. Testul de urină

(hematurie), leucociturie, cilindrurie neinsemnata, proteinurie

3. Clearance-ul de creatinină

Determinarea clearance-ului de creatinină permite estimarea ratei filtrării glomerulare (în mod normal, toată creatinina filtrată glomerular este excretată în urină).

4. Testul BUN (*Blood Urea Nitrogen*)

Testul BUN este utilizat pentru a evalua funcția renală. Acesta presupune determinarea fracției azotate a ureei din sânge.

Fracția azotată a ureei reprezintă un produs rezidual ce se formează la nivel hepatic în urma degradării proteinelor. Nivelul BUN în sânge este direct proporțional cu gradul de afectare renală.

5. Testul ratei de filtrare glomerulară (GFR)

Rata de filtrare glomerulară reprezintă un parametru ce permite evaluarea funcției renale, prin estimarea volumului de sânge care este filtrat la nivel glomerular într-un minut. În funcție de valoarea obținută se poate preciza gradul de afectare renală, dacă aceasta este prezentă.

6. Testul anticorpilor anti-PLA2R

Anticorpilor anti-PLA2R- un titru ridicat de anticorpi anti-PLA2R permite stabilirea diagnosticului de glomerulonefrită membranoasă, în absența unei biopsii (în unele cazuri efectuarea sa nu este posibilă).

7. Biopsia renală

8. Metode imagistice

Ecografia renală și tomografia computerizată

Tratament

A. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ICE) sau blocanți ai receptorilor angiotensinei II (ARA) – medicamente administrate cu scopul de a regla tensiunea arterială și de a reduce cantitatea de proteine din urină.

B. Diuretice – medicamente ce contribuie la reducerea edemelor prin eliminarea de sodiu și apă din organism.

C. Reducerea consumului de sare pentru a evita reapariția edemelor

D. Statine – medicamente pentru controlul nivelului de colesterol în sânge

E. Anticoagulante- pacienții cu glomerulonefrită membranoasă sunt mai susceptibili de a dezvolta tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară.

Dacă proteinuria nu poate fi corectată cu ajutorul medicamentelor enumerate anterior, se va utiliza **terapia imunosupresoare**

Corticosteroizi sunt administrate în combinație cu un alt imunosupresor

- **Rituximab** împiedică formarea anticorpilor dăunători pentru glomeruli, prin supresia celulelor B imunitare.
- **Ciclosporina** inhibă calcineurina (proteină implicată în activarea celulelor T ale sistemului imunitar) și reprezintă o opțiune favorabilă pentru pacienții care nu tolerează alte medicamente imunosupresoare.
- **Ciclofosfamidă**
Ciclofosfamida este un citostatic utilizat în special în terapia glomerulonefritei membranoase secundare.

În cazuri severe și foarte severe, atunci când diagnosticul este tardiv, iar progresul spre insuficiență renală este ireversibil, transplantul renal este privit drept o alternativă convenabilă de tratament.

Se atestă remisiuni spontane în 15-30%

Sindromul Alport

Definitie- prezintă o glomerulopatie nonimună, o maladie renală ereditară manifestată la citeva generații succesive prin nefrita hematurică progresivă, cu schimbări ultrastructurale ale membranei bazale glomerulare (MBG) și hipoacuzie neirosensorială.

Epidemiologia

1 caz la 5000 de populație. Sindromul Alport este cauza BCR de la 0,6 la 2,3%.

De obicei, sexul masculin manifestă afecțiuni mai severe cu dezvoltarea BCR către vârsta de 40 de ani, atunci când majoritatea sexului feminin au stil normal de viață

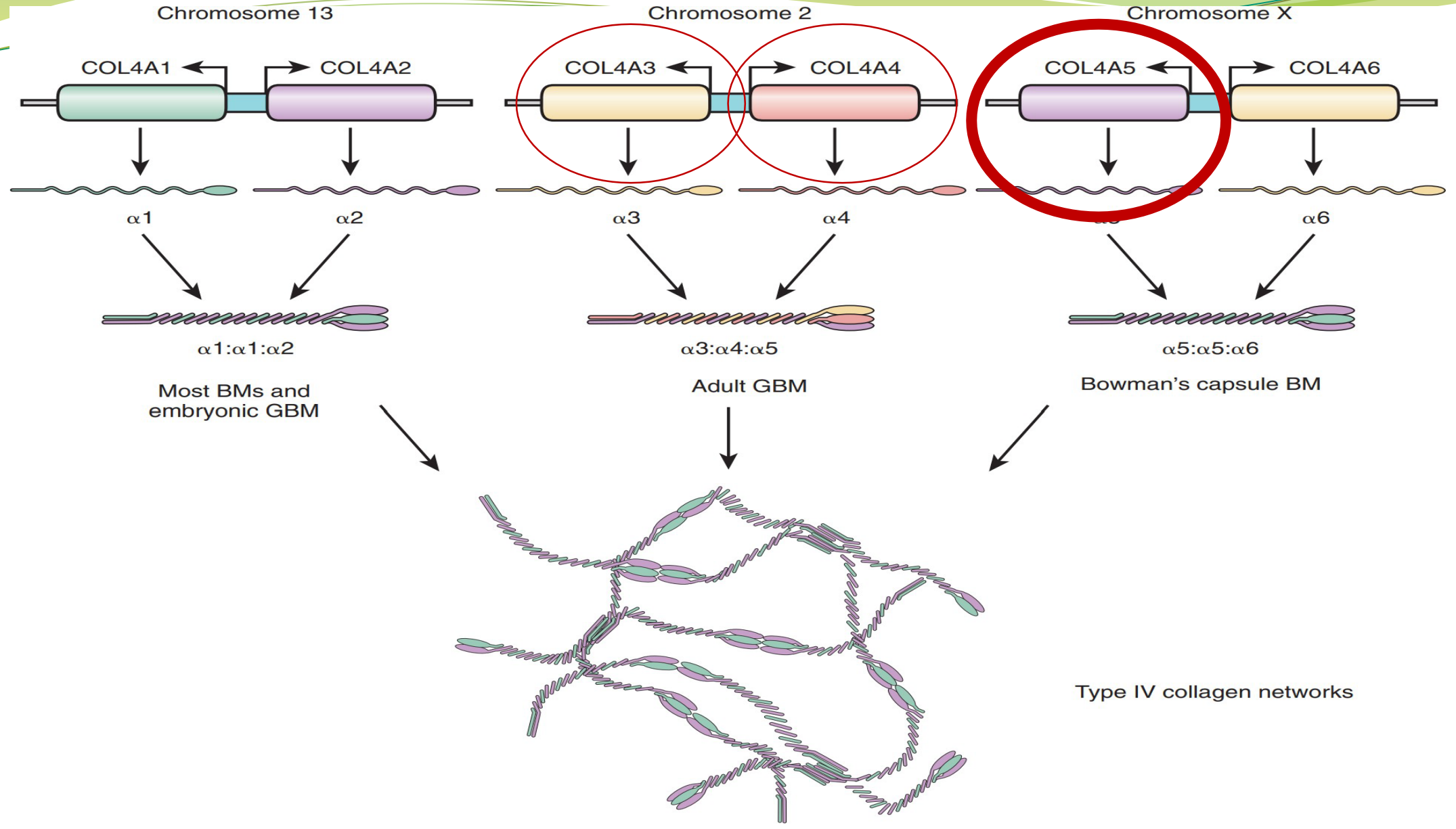
Primele semne apar de obicei la vârsta de 5-10 ani.

Etiologia

apare ca urmare a unor modificari aparute in subunitatile colagenului IV, un constituent important al membranei bazale.

Sindromul are trei forme genetice, dupa cum urmeaza:

- **XLAS**: este cea mai frecventa forma (in peste 85% din situatii) si apare ca urmare a mutatiilor suferite de gena ce codifica lantul alfa 5 din colagenul tip IV;
- **ARAS**: este cauzata de mutatii ale lantului alfa 3 sau alfa 4 si este responsabila de 10 - 15% din formele sindromului;
- **ADAS**: este cea mai rara forma si este cauzata de mutatii in gena care codifica lantul alfa 3 sau alfa 4.



Chromosome 13

Chromosome 2

Chromosome X

COL4A1 COL4A2

COL4A3 COL4A4

COL4A5 COL4A6

$\alpha 1$

$\alpha 2$

$\alpha 3$

$\alpha 4$

$\alpha 5$

$\alpha 6$

$\alpha 1:\alpha 1:\alpha 2$

$\alpha 3:\alpha 4:\alpha 5$

$\alpha 5:\alpha 5:\alpha 6$

Most BMs and embryonic GBM

Adult GBM

Bowman's capsule BM

Type IV collagen networks

Clasificarea morfologică a SA

- Glomerulopatia focală și segmentară.
- Glomerulită local-segmentară.
- Glomeruloscleroza focală;
- Displazia țesutului renal;
- Distrofia epitelului ai tubilor proximali și distali;
- Infiltrația limfo-macrofagală a interstițiului;
- Fibroză interstițială difuză;
- Distrofia membranei bazale glomerulare;
- Displazia podocitelor cu alterarea proceselor podocitare și scăderea a numărului de organele în citoplasmă.

Clasificarea după tipul de transmitere genetică

- Tip dominant X-lincat (clasic)-80 %
- Tip autosomal-dominant-5%
- Tip autosomal-recesiv-15%

Tabloul clinic

1. Manifestari renale

Hematuria, proteinuria si hipertensiunea sunt cele mai importante simptome ce caracterizeaza afectarea renala din cadrul sindromului. Hematuria macro sau microscopica este cea mai precoce manifestare a bolii.

Proteinuria (de obicei de nivel nefrotic $>3,5$ g/24h) este adesea absenta in timpul copilăriei (spre deosebire de hematurie) insa se agraveaza pe masura ce pacientul inaintea in varsta.

2. Defecte de auz

Surditatea este observata la un procent foarte mare din pacienti, insa nu este un simptom univert. Surditatea nu este niciodata prezenta inca de la nastere. Ea devine evidenta in timpul copilăriei sau adolescentei, si precede debutul insuficientei renale

3. Manifestari oculare

Sunt numeroase forme de afectare oculara, cele mai frecvente descrise fiind cataracta subcapsulara, distrofia posterioara polimorfa, retinopatia punctiforma (este cea mai frecventa forma de manifestare oculara, afectand peste 85% dintre pacienti).

4. Leiomiomatoza

La anumiti pacienti cu sindrom Alport este descrisa leiomiomatoza esofagului si a arborelui traheobronsic. Simptomele debuteaza tardiv in timpul copilăriei si includ disfagie, varsaturi postprandiale, durere epigastrica sau substernala, bronșita recurenta, dispnee, tuse si stridor.

Investigatiile paraclinice

- **Analiza urinii:** este necesara pentru diagnosticarea proteinuriei si hematuriei.
- **Ecografia renala:** in stadiile incipiente ale bolii, rinichii par sanatosi (au forma si dimensiuni normale). Totusi, pe masura ce boala avanseaza, rinichii devin din ce in ce mai mici;
- **Analize genetice:** sunt indicate doar daca dupa efectuarea investigatiilor uzuale diagnosticul ramane incert.

Se pot investiga mutatii ale genelor COL4A3, COL4A4, si COL4A5, insa tehnicile sunt foarte costisitoare, dificil de realizat si nu se pot face in toate laboratoarele.

-**Biopsia renala:** se vor recolta tesuturi atat din rinichi cat si din piele, Analiza la microscopul electronic arata ingrosari difuze si fragmentari ale membranei bazale (in peste 90% din cazuri).

Diagnosticul de sindrom Alport se stabileste daca sunt indeplinite 4 din urmatoarele 10 criterii clinice si daca exista si dovezi paraclinice care sa le sustina.

Criteriile clinice includ:

- Istoric familial de nefrita si hematurie de origine neexplicata prezente la o ruda de gradul intai;
- Hematurie persistenta fara sa existe dovezi de o alta nefropatie mostenita, de nefropatie cu Ig A, boala renala polichistica;
- Surditate bilaterala in intervalul 2000 - 8000Hz. Surditatea apare gradat, nu este prezenta in copilarie dar este frecventa dupa varsta de 30 de ani;
- Mutatie in gena COL4A3, COL4A4, COL4A5;
- Dovezi imunohistochimice de absenta partiala sau completa a epitopului Alport in glomerul, membrana bazala epidermala sau ambele;
- Anomalii extinse ale ultrastructurii membranei bazale glomerulare;
- Leziuni oculare
- Progresie spre boala renala terminala;
- Macrotrombocitopenie;
- Leiomiomatoza difuza.

Tratament

Terapia de prima linie (inhibitori ai enzimei de conversie)

IEC pot ameliora (reduce) proteinuria și pot încetini rata progresiei afectării renale.

Preparatul	Doza
Ramiprilum	Doza inițială 1-2 mg/m ² /zi; se crește cu 1-2 mg/m ² /zi la fiecare 3 luni, până la apariția efectului negativ; doză maximă 6 mg/m ² /zi
Enalaprilum	0,08-0,6 mg/kg/zi
Lisinoprilum	0,08-0,6 mg/kg/zi

Terapia de linia a 2-a (BRA)

Preparatul	Doza
Losartanum	12,5 mg/m ² /zi; doză se dubleaza la fiecare 3 luni până la atingerea efectului negativ; doză maximă de 50 mg/m ² /zi
Candesartanum	0,2 × Losartanum doza (6,25 mg/m ² /zi)
Irbesartanum	3 × Losartanum doza (37,5 mg/m ² /zi)
Valsartanum	1,5 × Losartanum doza (18,75 mg/m ² /zi)

Terapia de linia a 3-a (antagoniștii aldosteronului)

Preparatul	Doza
Spironolactonum	1 mg/kg/zi

Casa 12. Tratament de substituție

- ✓ Dializă cronică;
- ✓ Transplant renal;

Tratament nemedicamentos:

- Restrictionarea drastica a aportului de sodiu;
- Restrictionarea lichidelor la maxim 8 pahare de apa pe zi;
- Limitarea aportului de proteine;
- Evitarea alimentelor bogate in fosfor, precum cereale, nuca de cocos, stafide, curmale, somon, sardine.

Complicatiile SA

- Nefroscleroza
- HTA
- BCR

Prognostic

Depinde foarte mult in functie de tipul mutatiei. Cel mai nefavorabil (din punctul de vedere al evolutiei catre boala renala terminala) este mutatia prezenta pe gena COL4A5

Aproximativ 90% din pacientii cu sindrom Alport vor dezvolta boala renala grava pana ajung la 40 de ani

Boala membranelor bazale subțiri

- Se mai întâlnește cu denumirea "hematurie familială benignă"

Definitie- o patologie familială autozomal dominantă frecventă care se prezintă cu hematurie microscopică, și aproape întotdeauna cu funcția renală normală

- MGB normală are o grosime $\pm 350\text{nm}$, însă în boala membranelor bazale subțiri $<200\text{ nm}$ (deși structura normală)

Epidemiologia

- Prezentă în ~5% din studiile post-mortem și la evaluarea potențială a donatorilor vii
- Studiile pe grefele renale pretransplant sugerează că frecvența membranei bazale subțiri în populația generală poate ajunge până la 5-9%.
- Însă boala membranelor bazale subțiri este clinic diagnosticată la <1% din populație.

Etiologia

- Se suspectează că pacienții cu boala membranelor bazale subțiri au același defect genetic ca și pacienții cu sindromul Alport (unde membrana bazală subțire este subțire la începutul bolii)
- Defectul cel mai probabil este în integrarea colagenului tip IV în MBG, care rezultă într-o funcție parțial dereglată a MBG
- Mutații heterozigotice ale genelor *COL4A3/COL4A4*

Simptome si semne

- 25% hematurie microscopică izolată, persistentă
- Hematuria macroscopică în ~20%.
- Proteinurie ușoară sau absentă
- TA↑ sunt RARE, de obicei normale
- Funcția renală normală
- NU prezintă manifestări extrarenale.

- **Diagnosticul** se deduce din:
 - Tablou clinic și evoluția bolii benignă
 - Istoric familial de hematurie
 - Istoric familial negativ de insuficiență renală
- Biopsia renală nu se recomandă la pacienții care se prezintă cu istoric familial de hematurie glomerulară, fără proteinurie, cu funcția renală normală și fără istoric familial de insuficiență renală
- Prognostic excellent

Histologic

Microscopie optică normală.

Microscopie electronică – micșorarea în grosime a MBG, integritatea rupturi

Boala membranelor bazale subțiri vs Alport

	Boala membranelor bazale subțiri	Alport
Hematuria	+ până la +++	++
Proteinuria	±	+++ (>3 g/zi)
Tensiunea arterială↑	-	+++
Insuficiență renală	±	+++
Surditate/lenticonus	-	++
Istoric familial de BCRT	-	+
Transmisie de la tată la fiu	+	- (dacă X-linkată)

Management

Boala este o afecțiune benignă ce nu necesită tratament specific

Pacienții necesită monitorizare, deoarece foarte rar unii pacienți pot dezvolta HTA, proteinurie

Dacă este proteinurie

- IECA sau ARA

Boala Fabry

Definiție- este o boală genetică de metabolism în care deficitul unei enzime lizozomale - alfa-galactozidaza A (numită și ceramidetrihexosidaza) – determină acumularea patologică a unor particule lipidice (globotriaosylceramide) în pereții vaselor de sânge din întregul organism, cu afectarea în mod special a vaselor din piele, rinichi, inimă, creier și sistem nervos.

Cunoscută și sub denumirea de Angiokeratoma difuză, Morbus Fabry sau boala Anderson-Fabry, a fost descrisă pentru prima dată în 1898 de către Anderson în Anglia și Fabry în Germania.

Epidemiologia

Boala apare la toate grupele etnice, incidența fiind apreciată la 1: 40 000

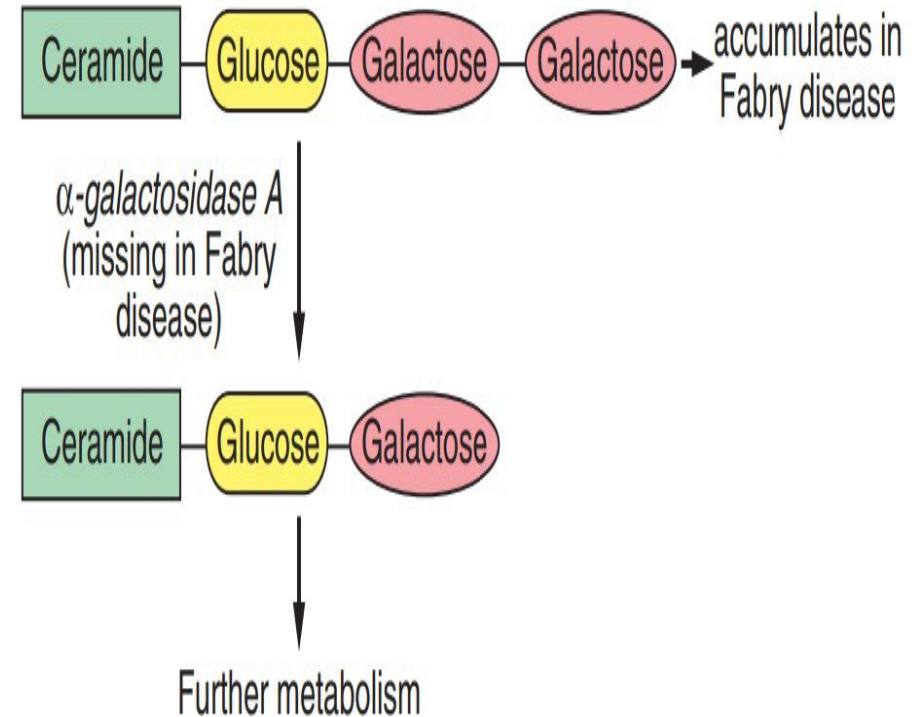
Etiologia

Cauzata de deficiența ereditară a enzimei **α -galactozidaza A** (α -Gal A)



- rezultă la acumularea intracelulară de reziduuri terminale α -galactozil ale glicosfingolipidelor neutre
- >500 mutații în gena GLA, localizată pe cromozomul X, care pot cauza boala Fabry
- Boala Fabry se transmite în *mod recesiv legat de cromozomul X*. Gena mutantă este situată pe cromozomul Xq22, unul dintre cei doi cromozomi care determină sexul.

Ceramide Trihexosidase Pathway in Fabry Disease



Manifestări clinice- Boala multisistemică

La băieți: Boala debutează în copilărie, prin episoade de durere și senzație de arsură la nivelul mâinilor și picioarelor, declanșate de exerciții fizice, stres, febră, oboseală sau schimbarea condițiilor meteorologice. În evoluție apar angiokeratoamele, care sunt micromacule de culoare roșu-închis, cu localizare de la nivelul ombilicului până la genunchi și densitate mare. Progresia bolii este foarte lentă, astfel că, între 30 și 45 ani, apar manifestările clinice legate de afectarea renală, cardiacă sau neurologică.

Manifestările clinice ale bolii Fabry sunt:

- *neurologice:*

- acroparestezia (senzație de arsură dureroasă la nivelul palmelor și plantelor);
- „crizele Fabry” (episoade acute de durere intensă, iradiantă, de la nivelul extremităților, durere care poate dura de la minute la săptămâni ;
- intoleranța la căldură, frig și exerciții fizice ;
- pierderea auzului și tinnitus;

- *dermatologice:*

- angiokeratoame;
- hipohidroza (pierderea capacității de a transpire);

- *gastrointestinale:*
 - dureri post-prandiale; colici abdominale; grețuri, diaree;
- *oculare:*
 - opacități corneene care nu afectează acuitatea vizuală;
 - leziuni vasculare ale conjunctivei, retinei și opacități corneene;
- *cerebrovasculare:*
 - accident vascular ischemic precoce;
 - tromboze; atacuri ischemice tranzitorii;
 - hemipareză; vertij / amețeli;
- *cardiace:*
 - hipertrofie ventriculară stângă;
 - insuficiență cardiacă;
 - valvulopatii: insuficiență mitrală
 - boală coronariană;
- *renale:*
 - proteinurie ;
 - alterarea funcției tubulare renale ;
 - insuficiență renală ;
- *psihosociale:*
 - depresie; diminuarea calității vieții.

La femei: Manifestările clinice sunt extrem de variate, de la paciente complet asimptomatice la paciente cu manifestări severe de boală, asemănătoare cu bărbații hemizigoți (variabilitatea este cauzată, cel mai probabil, de inactivarea randomizată a unui cromozom X în fiecare celulă).

Manifestările cele mai frecvente la femeile cu Fabry sunt :

- opacitățile corneene (la 70%);
- angiokeratoame;
- acroparestezii;
- anhidroză;
- tulburări gastrointestinale;
- leziuni vasculare conjunctivale și retiniene;
- afectare renală;
- tinitus și vertij;
- afectare cardiovasculară, cerebrovasculară;
- oboseală.

Metode de diagnostic

Diagnosticul definitiv, specific, de boală Fabry include:

- diagnosticul enzimatic, prin determinarea nivelului de activitate a alfa-galactozidazei în leucocite sau culturi de fibroblaști. Un nivel scăzut al activității enzimatică sau chiar absența acesteia confirmă boala;
- diagnosticul molecular, prin analiza ADN, care permite identificarea mutațiilor.

Management

Terapia de supleere enzimatică cu α -Gal A recombinată uman

- Agalsidase (Fabrazyme[®])

I/V: 1 mg/kg la fiecare 2 săptămâni

- Costul estimativ cu Fabrazyme[®] (agalsidaza- β) pentru un an pentru un pacient \$300.000

- Migalastat

- Agent farmacologic *per os* care se leagă cu specific de forma mutantă a enzimei α -Gal A și o stabilizează
- Facilitează transportul enzimei în lizozim și crește activitatea acesteia

Tratament nespecific

- Inhibitorii IECA și ARA
- Dializa
- Transplantarea-pentru pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal.
- Tratamentul durerilor neuropatice- utilizarea Fenitoinului sau Carbamazepinei
- Tratamentul angiokeratoamelor

Evoluție și prognostic

Sub tratament substitutiv enzimatic cu Fabrazyme evoluția este favorabilă și prognosticul bun. În absența tratamentului specific enzimatic, evoluția este gravă, cu apariția complicațiilor cardiace și renale severe, prognosticul fiind infaust, cu deces la vârsta de adult tânăr.



**Mulumesc
pentru atentie!**