

GLOMERULONEFRITA MEMBRANOASA

Glomerulonefrita membranoasa (GNM) este o entitate anatomopatologica caracterizata de depuneri imune subepiteliale si modificari membranare consecutive.

CLASIFICARE

- **PRIMARE , IDIOPATICE**

- **SECUNDARE**

- ***Infectioase*** Hepatita B si C, Hidatidoza, Infectii streptococice, Sifilis, Boli parazitare
- ***Neoplazice*** Tumori solide (vezica biliara, sani, plamani, pancreas, prostata, stomac, rinichi), Hemopatii maligne, Carcinoid, Melanoame, Seminoame
- ***Boli autoimune*** LES, sindroame lupus like, poliartrita reumatoida, sindrom Sjogren, boala mixta de tesut conjunctiv Hipotiroidism primar, tiroidita Hashimoto, boala Graves, tiroidite cronice, Crioglobulinemii, Enteropatie autoimuna, Ciroza biliara primitiva, Anemii hemolitice Coombs pozitive, Glomerulonefrite proliferative extracapilare ANCA pozitive, glomerulonefrite cu ATC anti MBG, Radiculopatii cronice demielinizante, Disfunctii tubulare renale
- ***Droguri*** Bucillamina, Penicillamina, Captopril, Formaldehida, Saruri de aur, Litiu, 2-Mercaptopropionyl glycina Hg, AINS, Trimethadiona
- ***Alte*** Transplant alogen de celule stem hematopoietice, Polichistoza renala autozomal dominanta, Diabet zaharat, Granulomatoza Wegener, Poliarterita nodoasa, Tromboza de vena renala, Sarcoidoza

EPIDEMIOLOGIE

- 25% din sindroamele nefrotice ale adulților
- 10-20% proteinurii nonnefrotice
- La adultul în vârstă, cea mai frecventă formă de GN secundară neoplaziilor
- Vârful epidemiologic la adultul între 40-50 de ani

MORFOPATOLOGIE

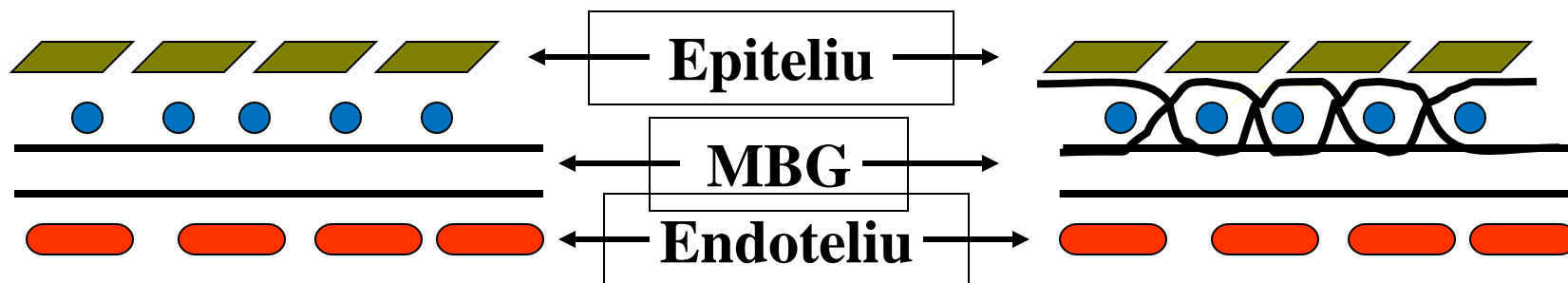
- **M.O.** – ingrosare uniforma a MBG, fara elemente de proliferare

- in coloratie argintica – varfuri (spikes) argirofile care despart zone de material PAS (-) slab acidofil

- **M.E.** – depozite subepiteliale electronodense, intre care se proiecteaza prelungiri ale MBG (varfuri) + modificari severe ale proceselor podocitare

- **I.F.** – depozite de IgG si C3

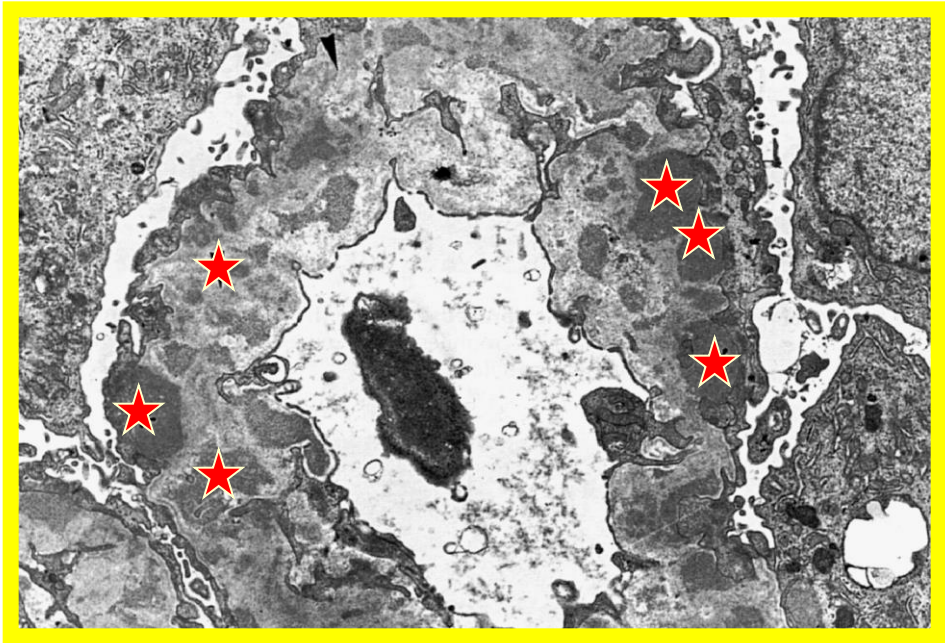
Evolutie in 5 stadii

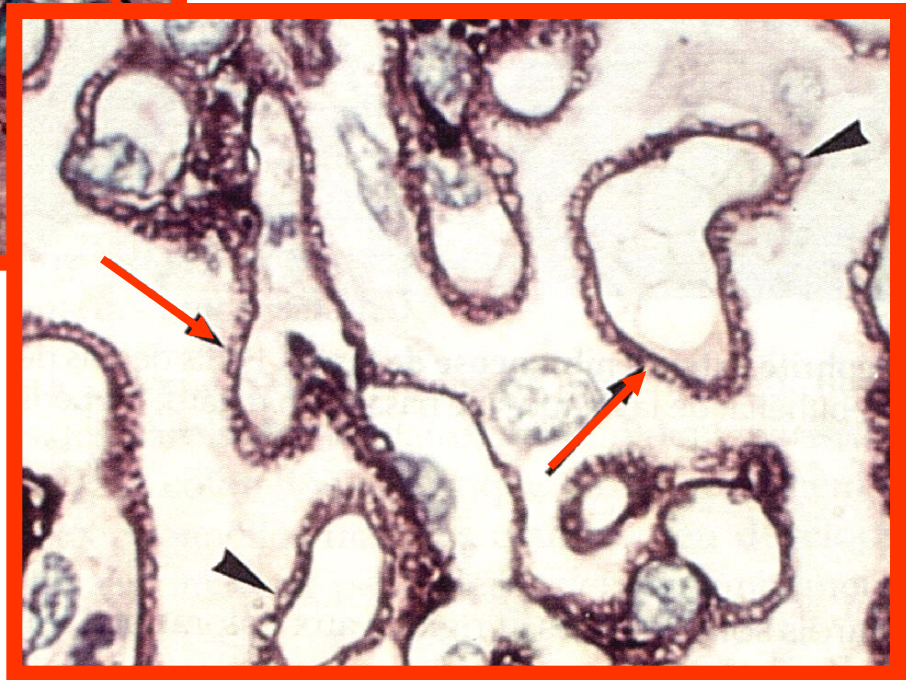
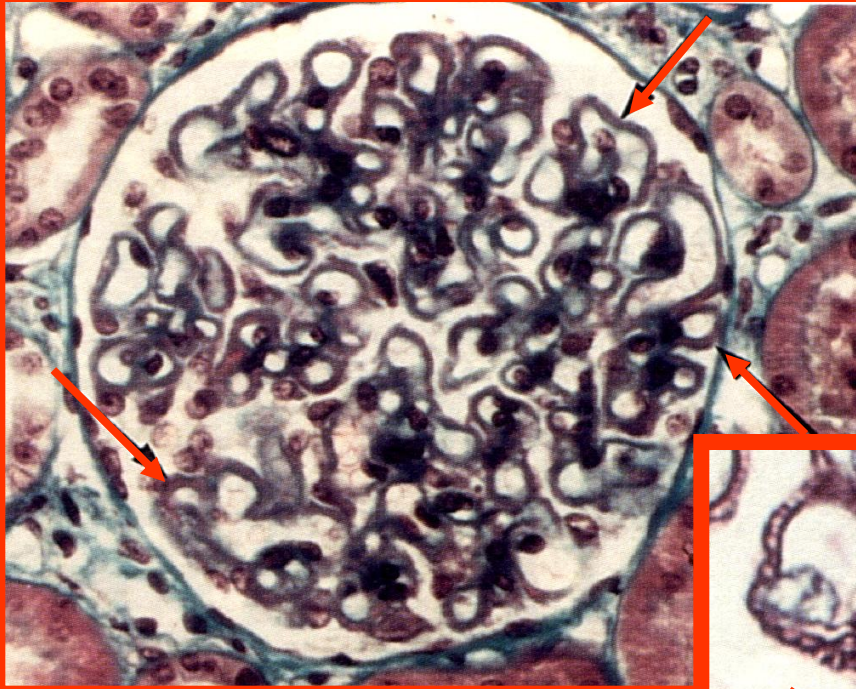


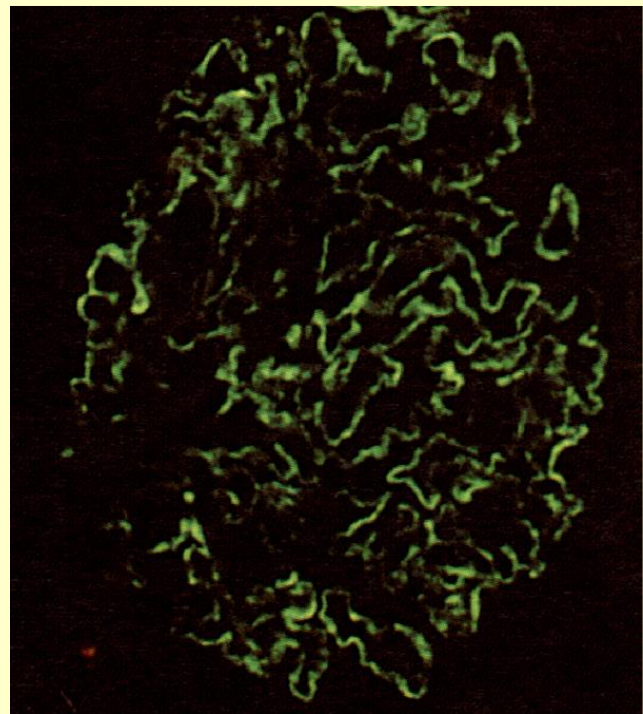


Depozite subepiteliale electronodense

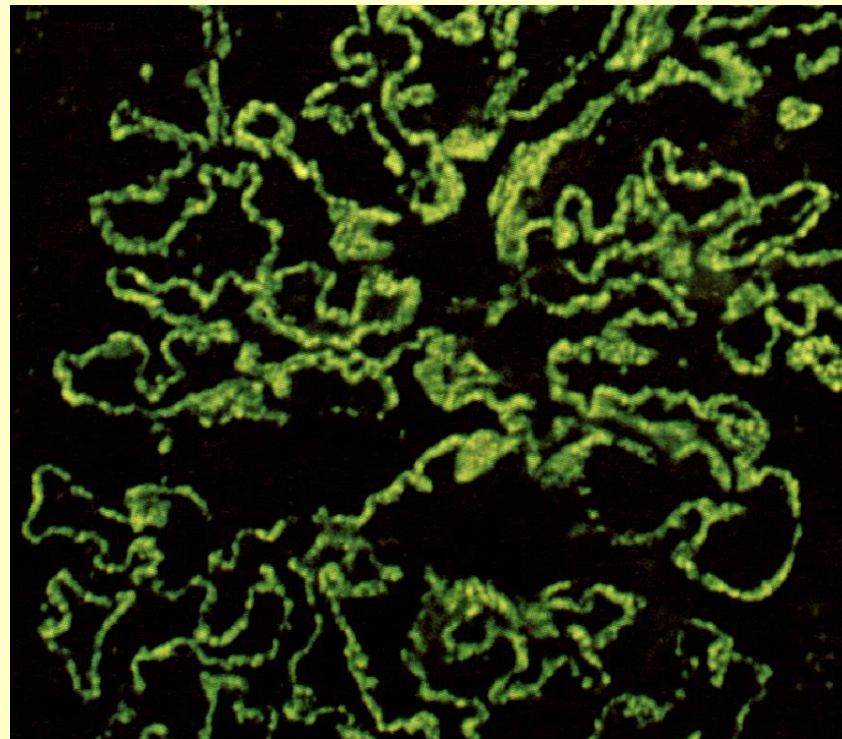
MBG mult ingrosata de depozite electronodense inglobate







**Depozite subepiteliale de Ig
cu aspect pseudolinier**



**Depozite granulare neregulate
subepiteliale**

PATOGENIE

Model experimental – Nefrita Heyman – ATG = megalina

- **FACTORI GENETICI**

- GNM apare mai frecvent la persoanele cu HLA B8, DR3 in Europa si DR2 in Japonia
- riscul aparitiei GNM la persoane tratate cu saruri de Au creste 32X daca persoanele sunt HLA DR3

- **MECANISME IMUNE**

- model de GN prin complexe imune (cu formare in situ)
- ANTIGENUL – evidentiabil in putine cazuri: antigene tubulare ale marginii in perie (gp 330 – megalina), ADN, antigen carcino-embrionar, VHB, antigenul treponemei palidum, tireoglobulina, MAC C5b-9, - 70% din idiopatice PLA2R
- Un procent important –MECANISME PROPUSE
 - interactiunea dintre o proteina cationica si membrana bazala anionica – antigen plantat – complex imun in situ

MANIFESTARI CLINICE

- **> 80 % sindrom nefrotic**
 - pur dar cu proteinurie neselectiva
 - impur- > 20 % din cazuri – proteinurie + HTA, hematuria apare tardiv in cursul bolii
- **< 20 % proteinurie izolata sau sindrom nefritic (proteinurie + HTA)**

EVOLUTIE – PROGNOSTIC

- evolutie lent progresiva spre IRC pe fond de remisiuni si reactivari spontane
- evolutia este mai favorabila la copil
- la adulti remisiuni spontane la 25% din cazuri

TRATAMENT

- **SIMPTOMATIC** – antiproteinuric nespecific, hipotensor IEC , BRA, diuretice – in forme usoare
- **IMUNOSUPRESOARE**
- daca P.uria este persistent $> 4\text{g/zi}$ si nu se reduce sub trat cu IEC, BRA
- daca RFG scade cu 30% in 6-12 luni sau complicatiile SN au risc vital

Luna 1- methylprednisolone puls (1 g)/zi 3 zile apoi oral
methyprednisolone (0.5 mg/kg/zi) 27 zile

Luna 2: Oral - chlorambucil (0.15–0.2 mg/kg/zi) sau ciclofosfamida (2.0 mg/kg/zi) 30 zile

Luna 3: repeta luna 1

Luna 4: repeta luna 2

Luna 5: repeta luna 1

Luna 6: repeta luna 2

Alternativa – ciclosporina sau Tacrolimus

GLOMERULONEFRITA MEZANGIOCAPILARA

Termenul generic de glomerulonefrita membranoproliferativa (GNMP) cuprinde mai multe forme de glomerulonefrite cu aspect morfologic diferit dar care au elemente comune: **ingrosarea peretilor capilari glomerulari si cresterea numarului de celule din ghemul capilar.**

membranoproliferativa

CLASIFICARE - ETIOLOGIE

- **PRIMARE** (idiopatic):
 - Tip I – forma clasica – cu depozite subendoteliale
 - Tip II – cu depozite intramembranare electronodense (DDD)
 - Tip III - (Burkholder)

SECUNDARE

Cauze infectioase **Bacteriene:** Endocardita infectioasa, Tuberculoza, Lepra, Infectii cu micoplasma, Borelioza, Bruceloza, Infectii cu micoplasma, Abcese viscerale, alte **Virale** : Hepatita B, C, HIV, infectii cu hantavirus **Fungi si protozoare:** Candidiaza, Hidatidoza, Malaria, Schistozomiaza, Filarioza

Neopolazii: Gamapatii monoclonale, Mielom, Leucemii, Limfoame, Tumori ovariene, Melanom, Carcinoame, etc

Boli de sistem: LES, sindrom Sjögren, Purpura Henoch-Schönlein, Poliartrita reumatoida, Crioglobulinemie mixta, Sarcoidoza, Sindrom Goodpasture

Hepatopatii: Hepatita cronica activa, Ciroza hepatica

Boli ereditare sau genetice: deficit familial LCAT, Sindrom Prader-Willi, Febra mediteraneana, Sindrom Turner, Sindrom Down Boala Gaucher, Deficienta de α 1-antitripsina, GNMP autozomal dominanta si autozomal recesiva, Deficite ereditare ale sistemului complement, Angioedemul ereditar, etc

Transplant renal: GNMP recidivanta, GNMP de nuovo

Alte: DZ, Amiloidoza, Boala celiaca, Polichistoza renala, Nefropatia C1q, Boala Addison, Boala Castleman, Sindrom Alport, Tromboza de vena renala, Displazia de artera renala, Psoriazis, Abuzul de droguri, HUS, Nefrita de iradiere, Transplant medular, Sindrom POEMS (polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, gamapatie monoclonala, modificari cutanate – skin), Boala Cushing, etc

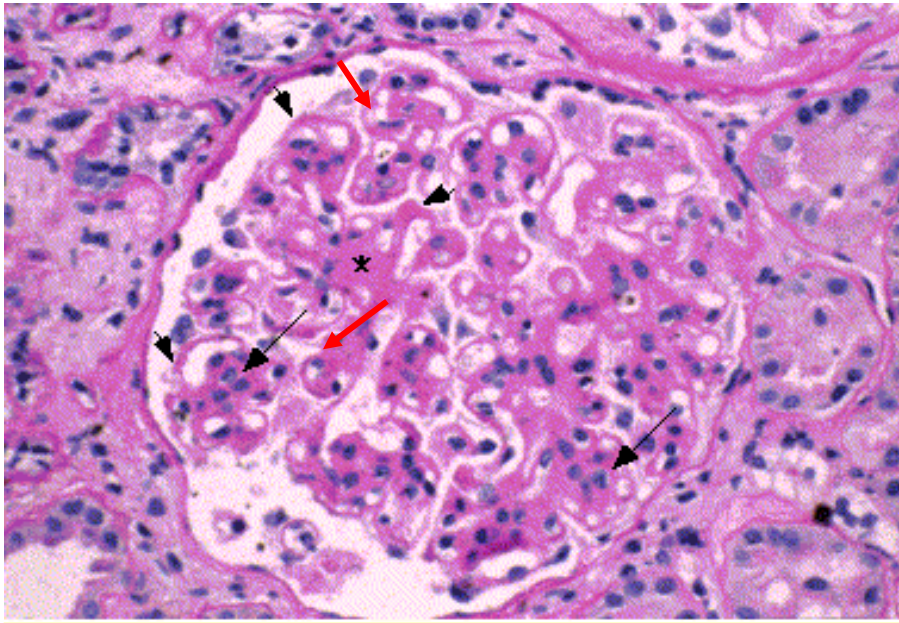
EPIDEMIOLOGIE

- **Afecteaza toate grupele de varsta – mai ales copii >6 ani si adulti >60 ani**
- **Fara diferente de prevalenta pe sexe dar mai frecvent la caucazieni**
- **GNMC este rara in tarile dezvoltate dar inca se mentine relativ frecventa in tarile in curs de dezvoltare (epidemiologie de tranzitie)**
- **Tipul II - extrem de rar, sub 20% din GNMP mai ales la copii si adultii tineri, afectand in mod egal ambele sexe., Extrem de rar - a fost evidentiat la adultii in varsta**

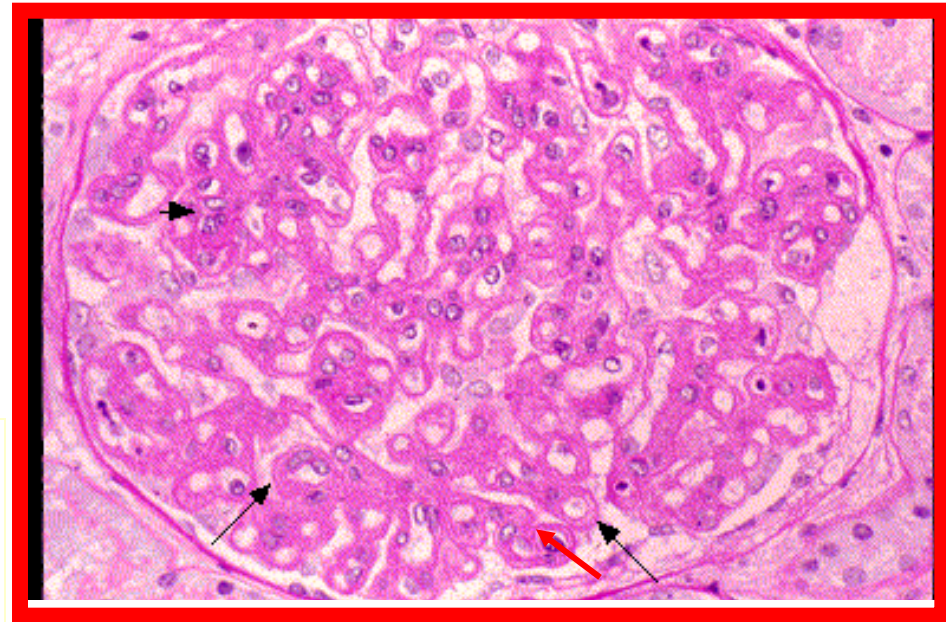
MORFOPATOLOGIE

TIP I

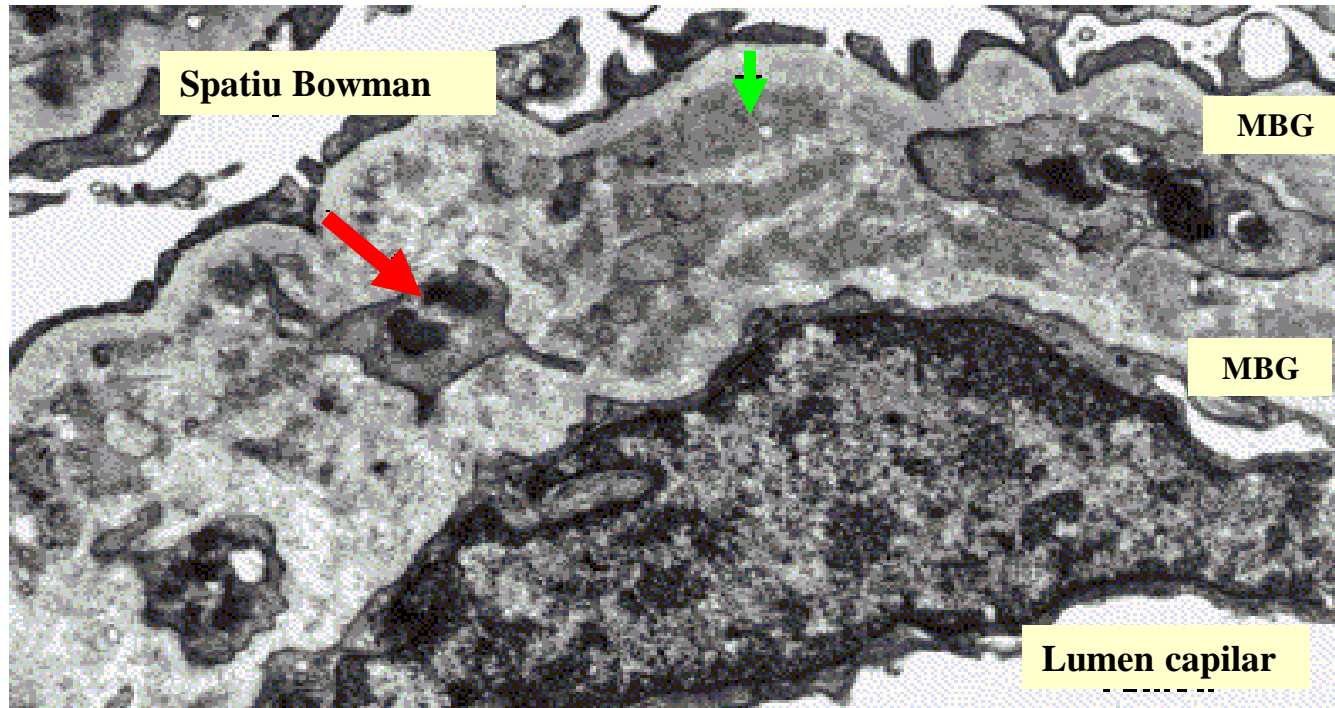
- **MO – hipercelularitate mezangiala in focare in interiorul glomerulului**
 - **Cresterea matricei mezangiale cu interpozitia celulelor mezangiale si a matricei mezangiale intre endoteliu si MBG – aspect de dublu contur**
- **ME – depozite electronodense subendotelial si mezangial**
 - **Interpozitia matricei si celulelor mezangiale intre endoteliu si MBG este vizibila**
- **IF – Depozite subendoteliale si mezangiale de IgG, IgM si C3**



- Ingrosarea capilarelor glomerulare
- Expansiunea matricei mezangiale
- Zone de proliferare mezangiala cu aspect lobular



- Dedublarea peretilor capilari



- **Depozite electronodense subendoteliale**
- **Interpozitia matricei si prelungirilor celulelor mezangiale**
- **Dedublarea MBG**

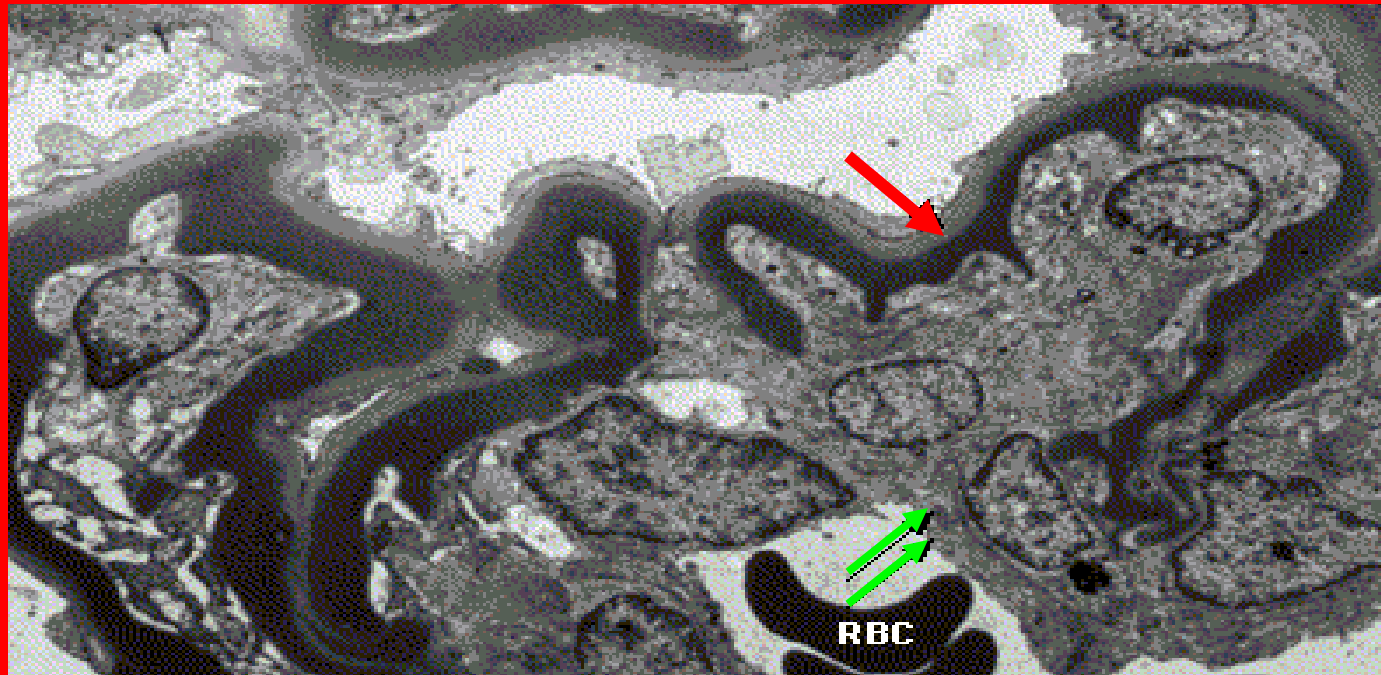
Tipul II

MO

- **ingrosarea capilarelor glomerulare**
- **proliferare mezangiala, cresterea matricei mezangiale**
- **depozite dense PAS(+) in MBG, MBT, de-a lungul capsulei Bowman**

ME

- **lamina densa a MBG este practic inlocuita de un material dens, omogen care este evidentiabil si la nivelul mezangiului si capsulei Bowman si MBT (IF – depozite de C3 +/- C1q, C4 IgM). Uneori apar depozite subendoteliale.**



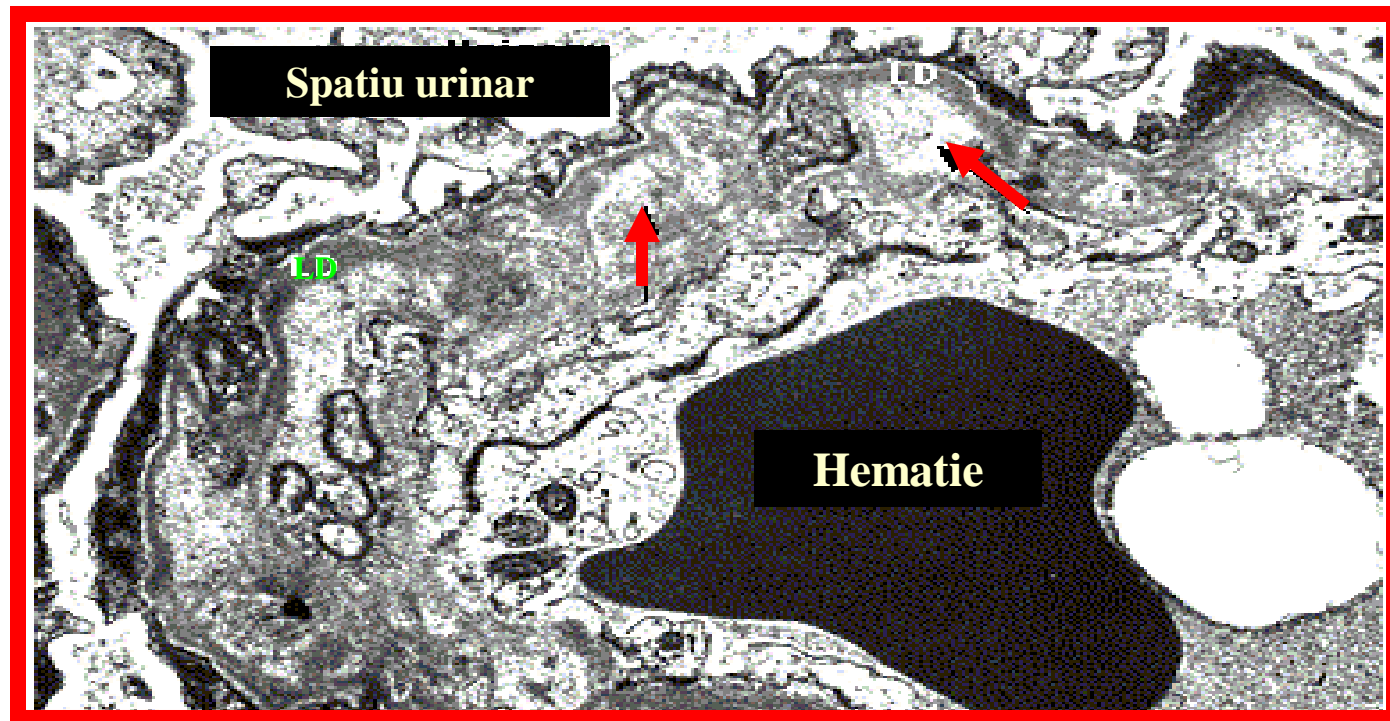
- Depozite electronodense subepiteliale si intramembranoase si ingustarea lumenului capilar datorita proliferarii celulelor mezangiale

Tipul III Burkholder

Combinatie intre GN membranoasa si GN mezangiocapilara tip I

Proliferare mezangiala cu interpozitie de matrice mezangiala intre endoteliu si MBG

Depozite subepiteliale intre care MBG proiecteaza spike-uri



- Proliferare mezangiala cu interpozitie intre MBG si endoteliu
- Depozite electronodense subepiteliale care ulterior sunt inglobate in MBG
- Lamina densa cu modificari variabile de grosime
- MBG creste in grosime de peste 3x

PATOGENIE

Tip I GNC produsa de complexe imune mari si medii
complementul se activeaza pe calea clasica
leziuni similare se intalnesc in: GN postinfectioasa, nefrita de
shunt, nefrita asociata hepatitei B

Tip II Patogenie neelucidata dar se banuiesc:

- perturbare initiala a MBG (de origine necunoscuta) care inglobeaza glicoproteine bogate in acid sialic. Activarea complementului ar fi secundara acestor modificari initiale
- sinteza de C3NeF (autoanticorpi) impotriva convertazei C3 a caii alterne. C3NeF stabilizeaza convertaza si impiedica actiunea unor inhibitori asupra convertazei – activare continua pe calea alterna a C

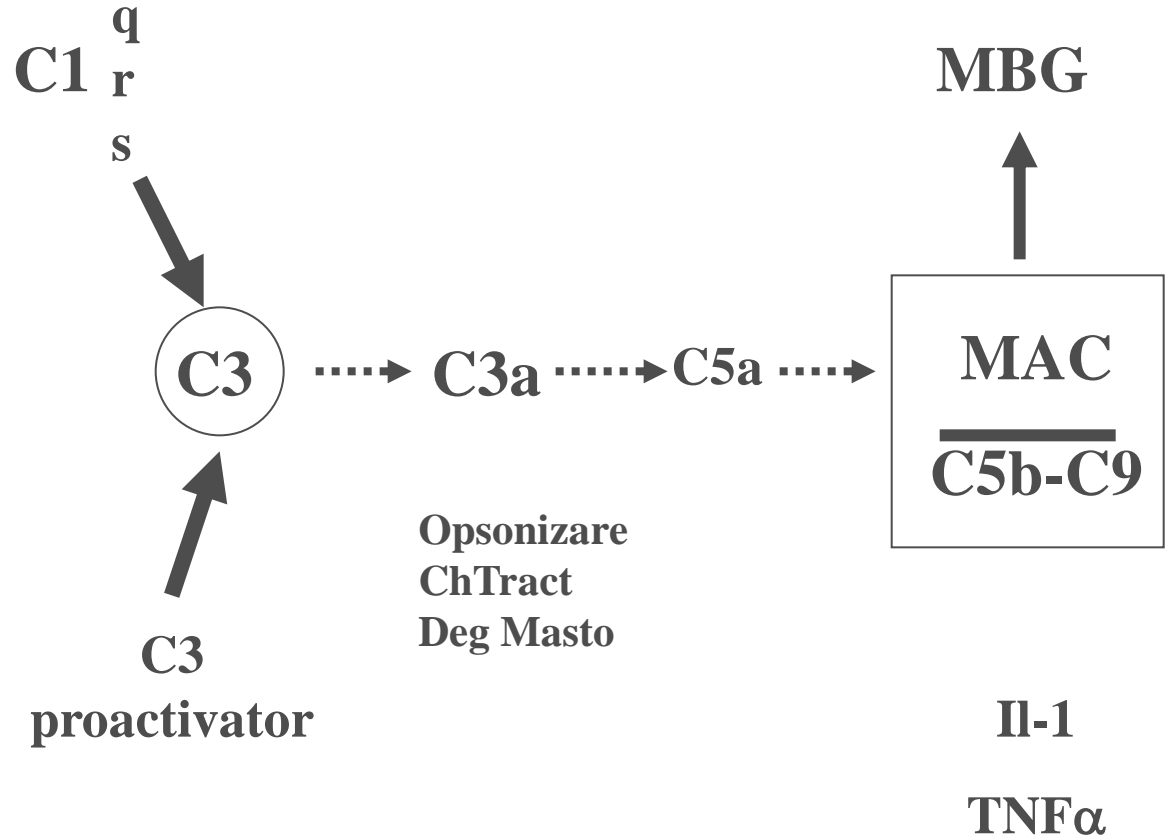
SITEMUL COMPLEMENT

CALEA CLASICA

- complexe imune
- antigene - virusuri
- agregate de igG si IgM

CALEA ALTERNA

- endotoxine
- polizaharide



TABLOU CLINIC

- **50% din cazuri – Sindrom nefrotic impur**
 - **30% din cazuri – Proteinurie izolata asociata intermitent de hematurie microscopica/macroscopica**
 - **20% din cazuri – Sindrom nefritic**
-
- **I.A.C.R.S. – precede debutul la 50% din bolnavi**
 - **HTA – usoara – 33% din cazuri**
 - **Scaderea filtrarii glomerulare – 50% din cazuri**
 - **Indiferent de situatie hematuria si proteinuria sunt totdeauna prezente**

LABORATOR

- **Proteinuria si hematuria sunt constant prezente**
- **Proteinuria este neselectiva sau cu indice slab de selectivitate – 90% din cazuri**
- **C3 si CH50 sunt uzual scazute – nu se normalizeaza in 3-8saptamani**
- **50% din cazuri – anemie normocitara normocroma Commbs (-)**
- **Scaderea filtrarii glomerulare – frecvent**
- **Sindrom inflamator inconstant – VSH frecvent normal sau scazut**

TRATAMENT

Daca SN sau reducerea RFG

Ciclofosfamida sau MMF +

Doza mica de metilprednisolon tot a IIa zi initial 6 luni