

Curs nr.1



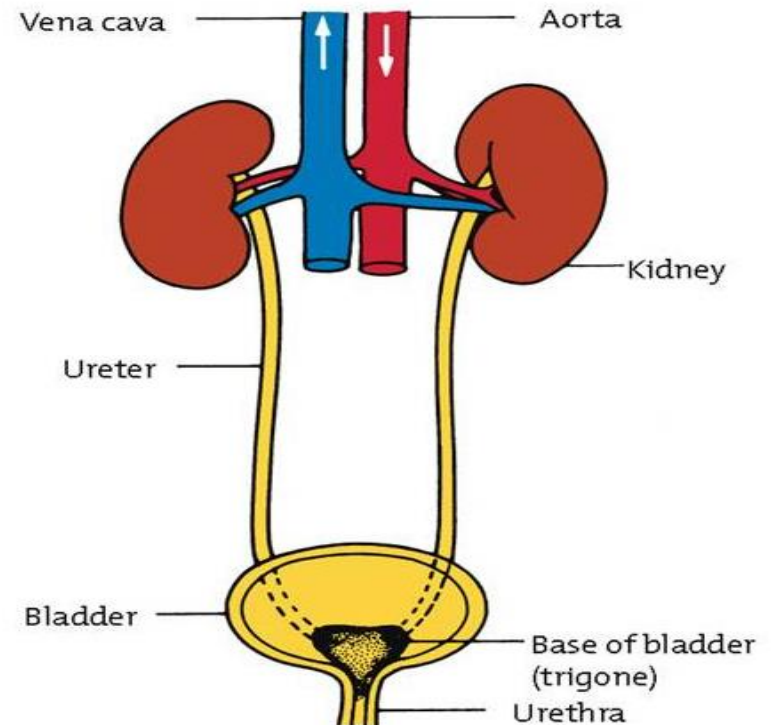
NEFROPATII GLOMERULARE

***Sef de lucrari Dr. Zaharie Sorin Ioan
UMF Craiova***

Aparatul reno-urinar

Rinichiul

- ❑ organ pereche , cu forma de bob de fasole, situat sub diafragm adiacent de coloana vertebrala
- ❑ Divizat la exterior de corticala iar la interior de medulara (piramide si coloane renale)



Funcțiile rinichilor

❑ 1. de excreție a produsilor rezultati din metaboliți:

- CO_2 și H_2O : produși finali ai metabolismului carbohidraților și lipidelor
- Urea și acizi: produși finali ai metabolismului proteinelor (pe care doar rinichii îi pot excreta)

❑ 2. de menținere a echilibrului hidro –electrolitic

❑ 3. produc eritropoietina și renina

- Eritropoietina participă la producția de eritrocite în măduva hematogenă
- Renina participă prin sistemul renina angiotensina aldosteron la reglarea presiunii arteriale

Nefronul



- unitatea morfologica si functionala a rinichiului
- in medie 1 milion de nefroni in fiecare rinichi

- Componente:

1. Glomerul
2. Tubi si intestitiu
 - Tubi P, D
 - Artera si vena renala
 - Interstitium

Glomerulul

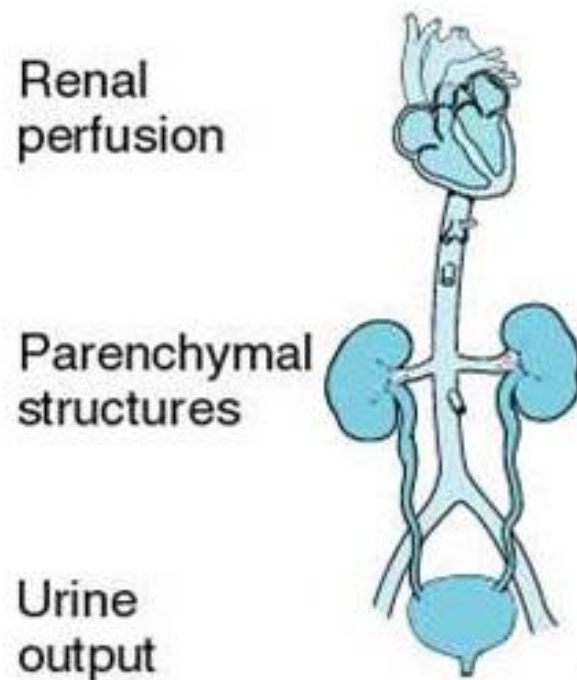
- ▣ Ghem de capilare alimentate cu sange de arteriola aferenta glomerulara, se continua cu arteriola eferenta
- ▣ Membrana de filtrare glomerulara - 3 straturi:
 - Intern : endoteliu capilar fenestrat
 - mijloc: membrana bazala
 - Extern : celule endoteliale capilare (with foot processes and filtration slits)
- ▣ Celule mezangiale : celule contractile fagocitare care mentin ghemul capilar reunit; regleaza calibrul capilarelor influentand filtrarea glomerulara

Tubii renali

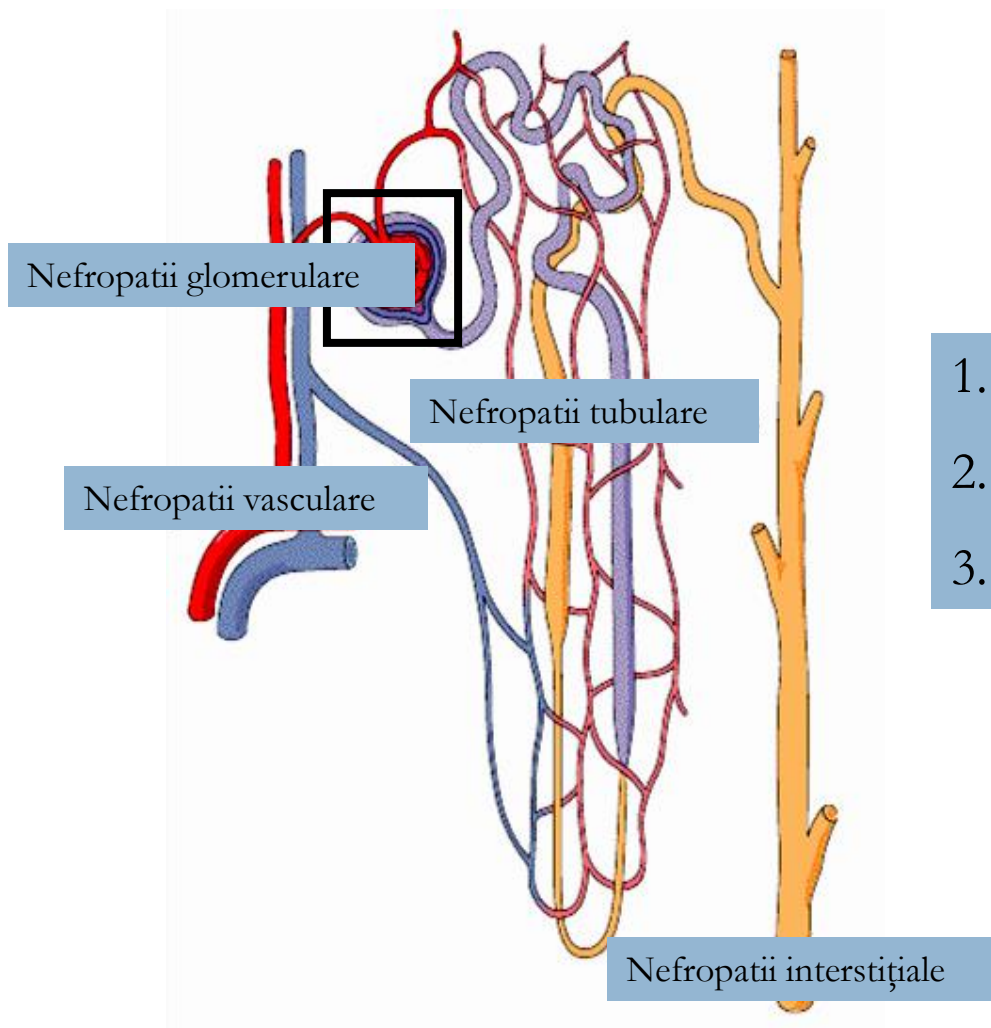
- Reabsorb majoritatea urinii filtrate de glomeruli;
 - secreta in fluidul tubular unii compusi inutili organismului;
 - Reguleaza balanta H_2O
-
- ▣ Capatul proximal : capsula Bowman
 - ▣ Capatul distal: se continua cu tubii colector

Conditii necesare pentru functionarea normala a rinichilor

- ▣ Flux sangvin liber spre capilarele glomerulare
- ▣ Filtru glomerular cu functie normala (restrictioneaza trecerea eritrocitelor si proteinelor)
- ▣ Flux urinar normal



Clasificarea bolilor renale



1. Nefropatii glomerulare
2. Nefropatii tubulo-interstițiale
3. Nefropatii vasculare

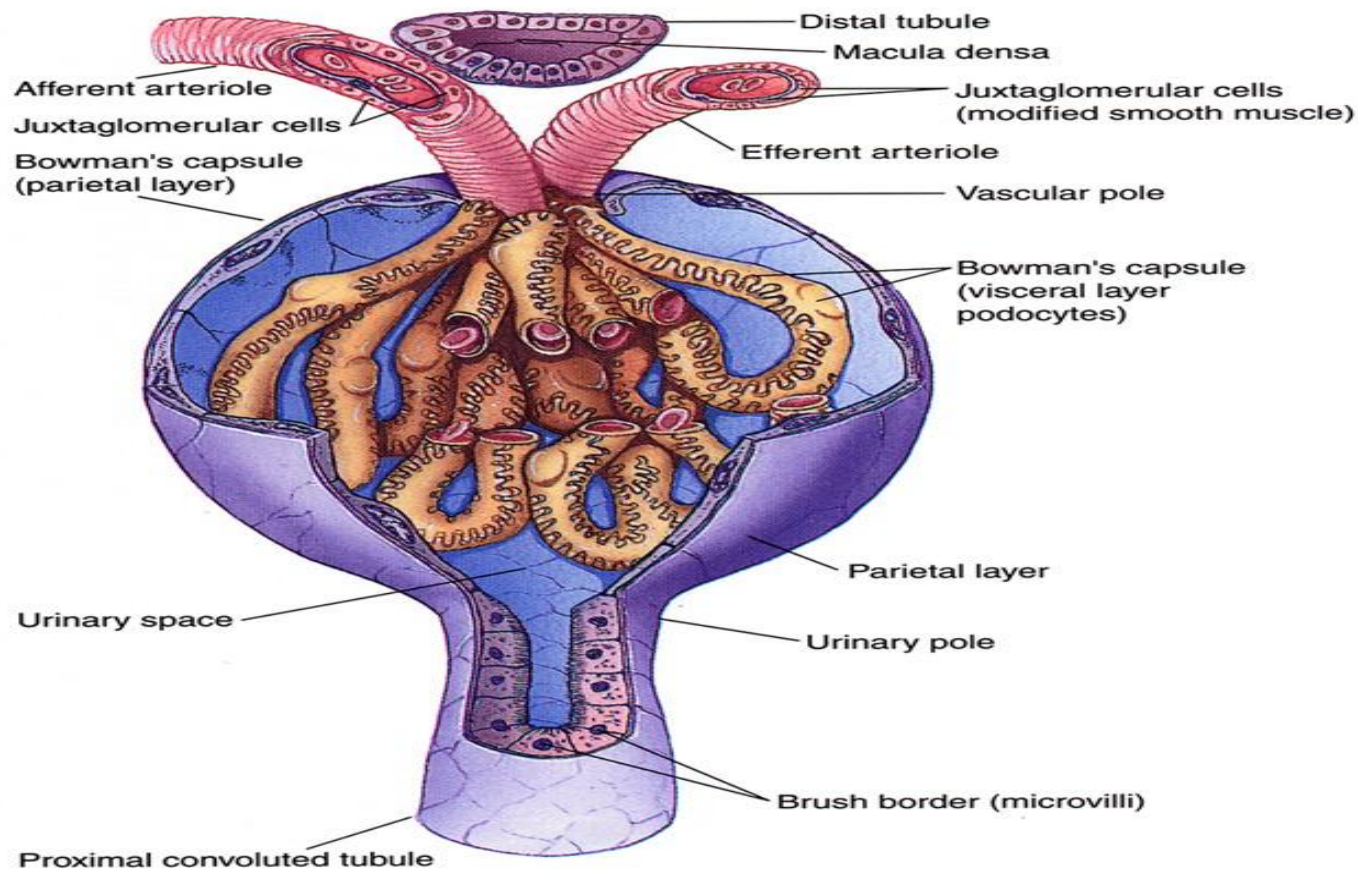
Definitia nefropatiilor glomerulare

- sunt afecțiuni ale glomerulului,
- cu etiologie variată, plurifactorială sau necunoscută,
- produse prin mecanisme predominant imunologice,
- caracterizate histopatologic prin leziuni inițiale predominant glomerulare: proliferări celule rezidente, leziuni ale MBG, depozite de substanțe, hialino-scleroză etc
- clinic prin: proteinurie asociată cu hematurie, edeme, HTA și disfuncție renală (IRA / BCR)
- Evoluție variabilă, frecvent spre boala cronică de rinichi (BCR)

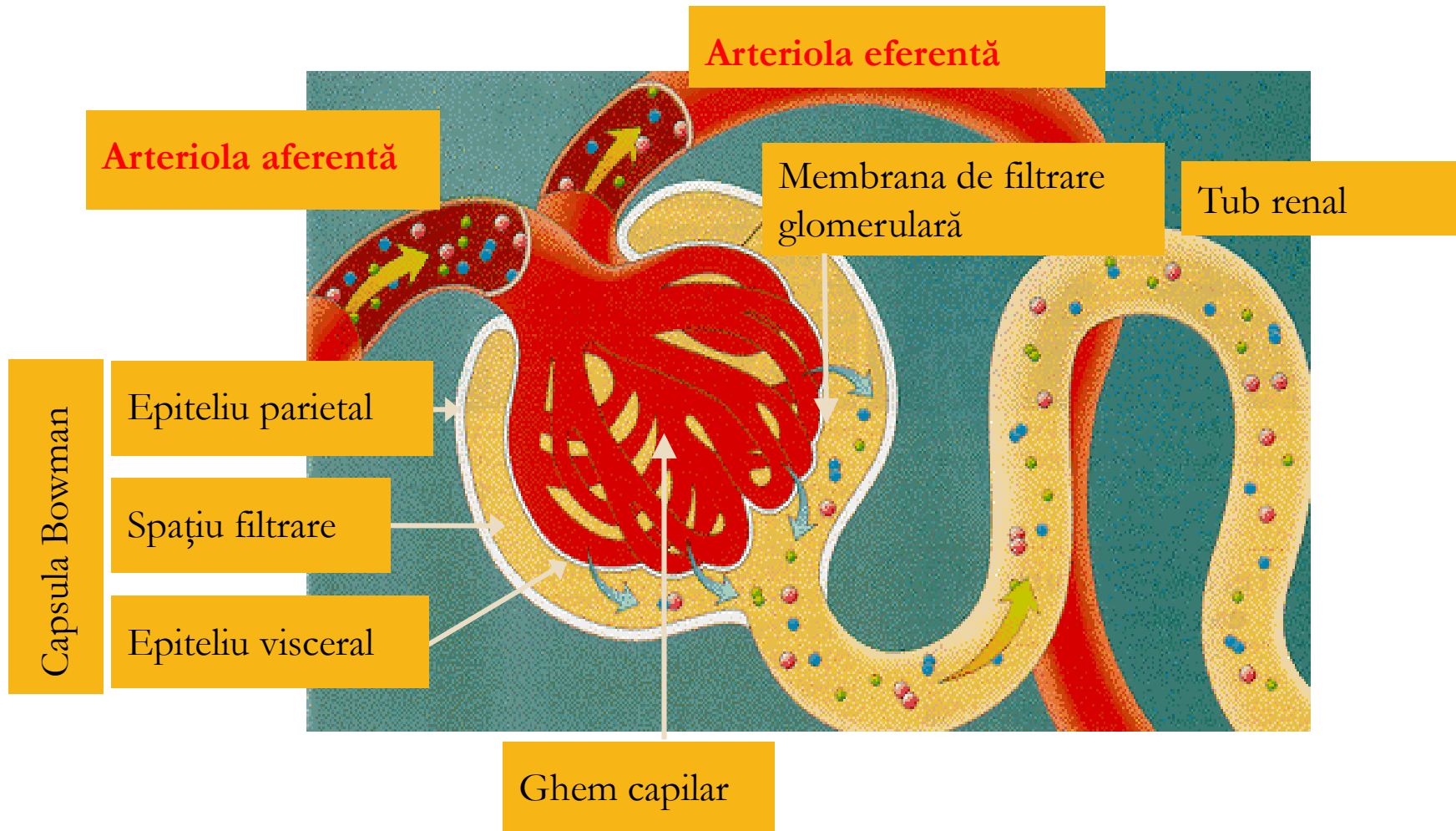
Nomenclatura NG

- **"boli glomerulare"** (în engleză "glomerular diseases") cuprinde toate afecțiunile glomerulare acute, subacute sau cronice.
- NB – biopsia renală permite dg de certitudine:
 - **"glomerulonefrită"** presupune existența proliferării celulare (endotelială, epitelială, mezangială) pe fragmentele de parenchim renal recoltate prin biopsie renală.
 - **"glomerulopatie"** - bolile glomerulare care nu prezintă leziuni proliferative celulare

Corpusculul renal =
Ghem capilar (glomerul) + Capsula Bowman



Corpusculul renal =
Ghem capilar (glomerul) + Capsula Bowman



Corpusculul renal

□ Celule

a) Rezidente

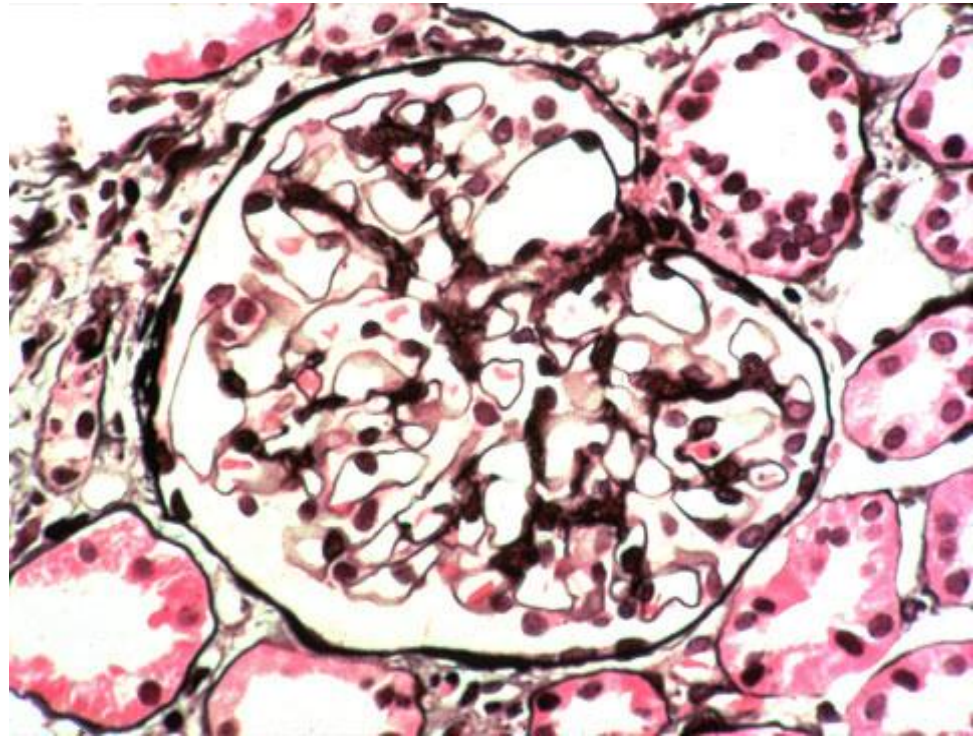
- Endoteliale
- Mezangiale
- Epiteliale:
 - viscerele (podocite)
 - parietale

b) Celule migrate

□ Țesut de susținere

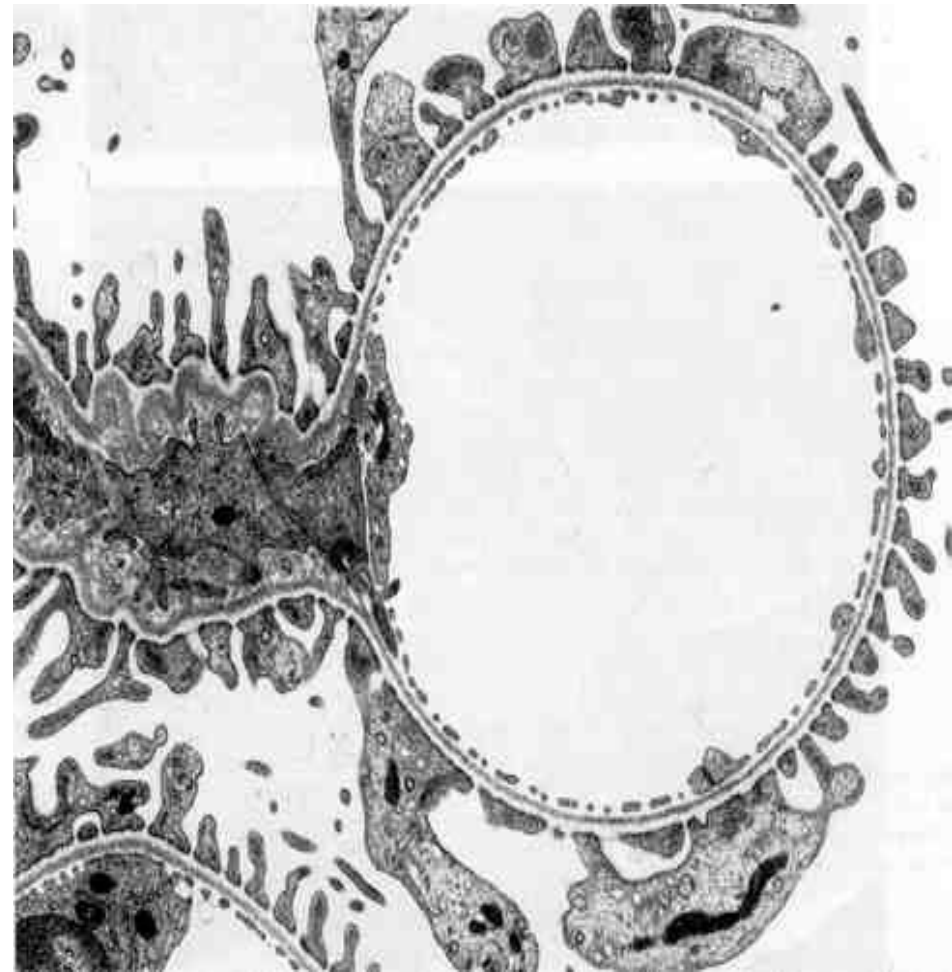
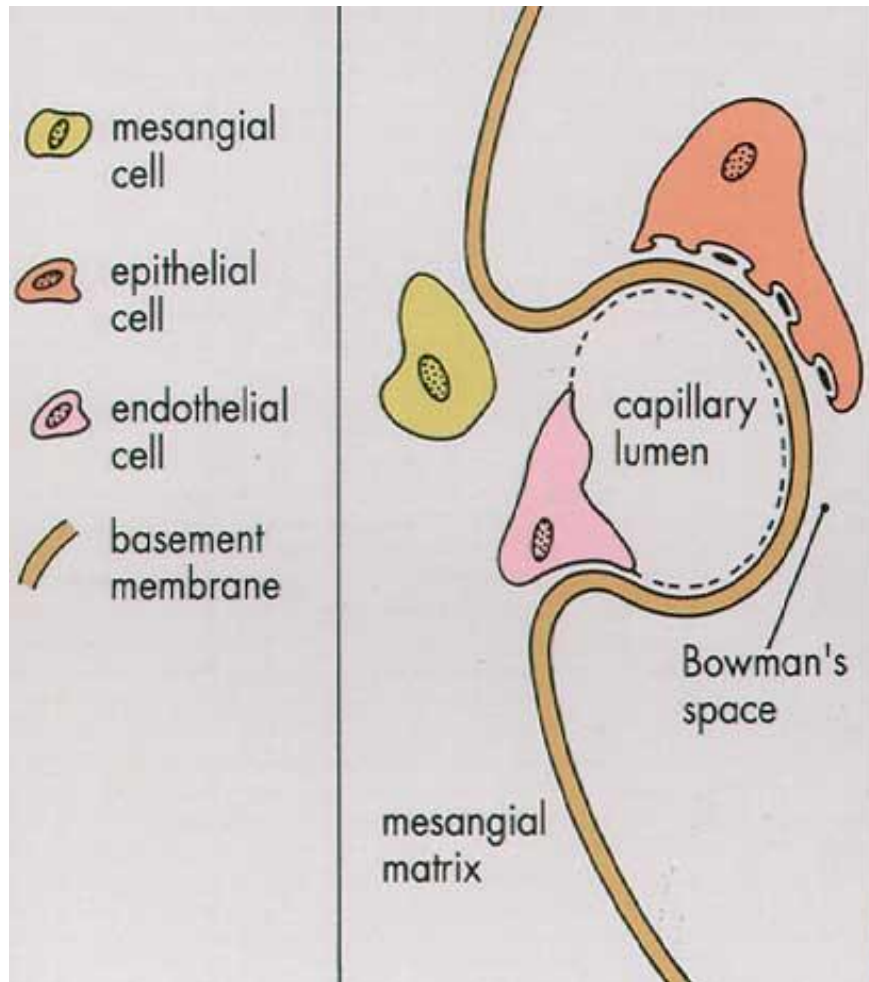
a) Membrane bazale

b) Matrice extracelulară



Corpuscul renal (MO) =
glomerul (ghem vascular)
capsulă Bowman +

Ansa capilară glomerulară (ME)



Leziuni elementare glomerulare

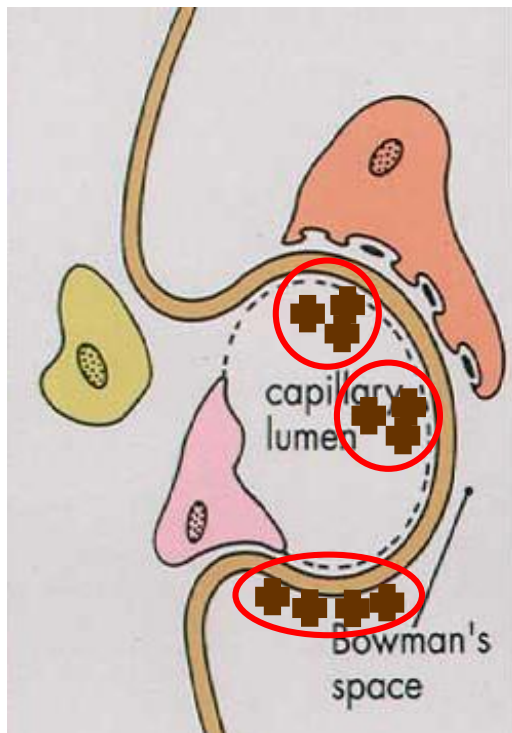
Tip de leziune	Descriere	Localizare
▪ Proliferări celulare	▪ creșterea numărului de celule rezidente - sau ▪ infiltrat inflamator	a) Intracapilar (endocapilar) – celule endoteliale sau mezangiale, leucocite b) Extracapilar – celulele epiteliale parietale ale capsulei Bowman (formare semilune)
▪ Leziuni ale membranei bazale glomerulare	• Îngroșări • Subțieri • Clivări longitudinale • Rupturi	
▪ Depozite	-Granulare -Liniare	- Versant extern MBG (extramembranar / subepitelial) - Versant intern MBG (endomembranar / subendotelial)

Leziuni elementare glomerulare

Tip de leziune	Descriere	Localizare
▪ Scleroza glomerulara	apariția de material omogen, non-fibrilar, asemănător chimic și ultrastructural MBG sau matricei mezangiale	
▪ Hialinoza	acumulare de material eozinofil	
▪ Fibroza	depunere de colagen tip I, II	
▪ Necroza		

Leziuni elementare glomerulare

Depozite:



Granulare

Liniare

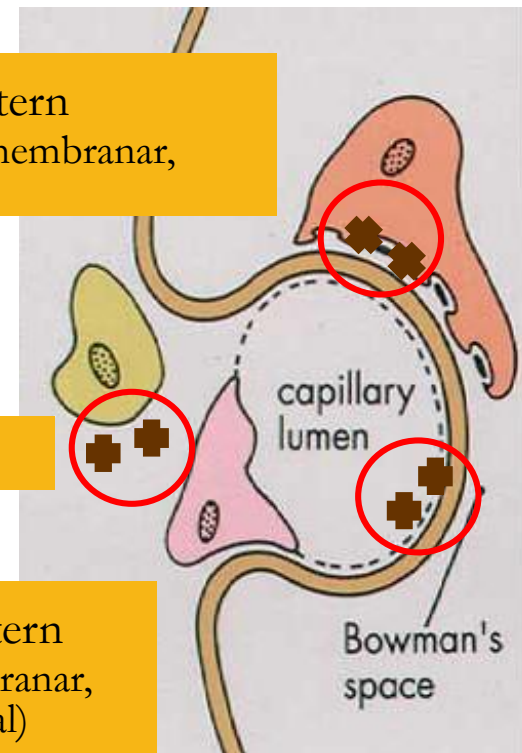
Organizate/Amorfe

Localizare

Versant extern
(extra/epi-membranar,
subepitelial)

Mezangiu

Versant intern
(endomembranar,
subendotelial)



Clasificarea NG

- NU există o clasificare unanim acceptată
- motive:
 - tabloul clinico-biologic variat
 - substratul histologic (cunoscut doar la unii pacienți, de obicei cu suspiciune de NG cronice, la care este indicată biopsia renală)
 - etiologia (necunoscută sau plurifactorială).

Clasificarea NG

■ Etiologica

- NG primitive (idiopatice): boala de organ, cu etiologie necunoscuta
- NG secundare (etiologie cunoscuta, deseori afectare extra-renală)

■ Histologica

- NG proliferative = glomerulonefrite
- NG neproliferative = glomerulopatii

■ Evolutiva

- NG acute
- NG subacute (rapid progresive)
- NG cronice.

Biopsie renala - Forme histologice de NG

A. NG proliferative (glomerulonefrite):

1. GN proliferative mezangiale
2. GN proliferativă extracapilară (rapid progresivă) (GNRP)
3. GN membrano-proliferative (tip I, tip II) (GNMP)

B. NG neproliferative (glomerulopatii):

- glomerulopatia cu leziuni minime (GLM)
- glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS)
- nefropatia membranoasă (NM)
- glomeruloscleroza diabetică
- glomerulopatii ereditare : sindromul Alport, boala Fabry
- boala membranelor bazale subțiri
- glomerulopatii fibrilare și imunotactoid.

Clasificarea clinico- biologica a NG

1. Cu sindrom NEFRITIC

- ▣ Glomerulonefrite acute
- ▣ Glomerulonefrite subacute

2. Cu sindrom NEFROTIC

- ▣ Glomerulonefrite cronice (primitive/secundare)
 1. Nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NGLM)
 2. Nefropatia glomerulară (extra/epi-) membranoasă (GEM)
 3. Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS)
 4. Glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP)

3. Cu ANOMALII URINARE ASIMPTOMATICE

- ▣ Glomerulonefrite cronice (primitive/secundare)
 5. Glomerulonefrita cu depozite mezangiale de IgA (b. Berger)

Clasificare NG – **evolutiva**, **histologica**

A) **Glomerulonefrite acute**

1. Glomerulonefrita **proliferativă** (endocapilară) **acută** difuză
2. Glomerulonefrita **proliferativă** **acută** focală și segmentară

B) **Glomerulonefrite subacute**

(rapid progresive, cu formare de semilune)

C) **Glomerulonefrite cronice (primitive/secundare)**

- 1) Nefropatia **cu leziuni glomerulare minime** (NGLM)
- 2) Nefropatia glomerulară **(extra/epi-) membranoasă** (GEM)
- 3) **Glomeruloscleroza focală și segmentară** (GSFS)
- 4) Glomerulonefrita **membrano-proliferativă** (GNMP)
- 5) Glomerulonefrita **cu depozite mezangiale de IgA** (b. Berger)
- 6) Glomerulonefrite **fibrilare/imunotactoid**

NG secundare

- **infecțioase**
- **toxice/medicamente:** saruri de aur, Captopril, AINS
- **metabolice:** **diabet zaharat**, amiloidoza, boala Fabry
- **autoimune:**
 - colagenoze - **LES**, sclerodrmia, dermatomiozita, PR
 - vasculite – **purpura Hensch Schonlein**, granulomatoza Wegener, sindrom Goodpasture, crioglobulinemii
- **disproteinemii** (**mielom multiplu** etc)
- **neoplazii**
- boli ereditare
- postiradiere
- posttransplant renal

Diagnosticul nefropatiilor glomerulare

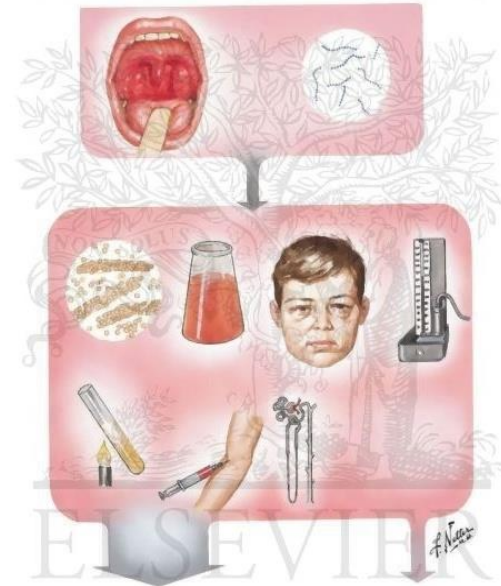
■ Date anamnestice

- Medicamente nefrotoxice (AINS, IECA, penicilamina, aur, mercur)
- Infecție ORL recentă (GNA poststrept, virală, granulomatoza Wegener, nefropatia cu IgA)
- Cancer – tumori solide, boala Hodgkin (NG leziuni minime) sau non Hodgkin (GNMP)
- Istoric familial de afectare renală și tulburări auditive (sindrom Alport)

Nefropatiile glomerulare - diagnostic

■ Examen clinic

- Inspectie –
 - edeme palpebrale (GNA)
 - edeme declive , mi, pufoase (SN)
 - alopecie, rash facial, purpura reliefata (LES)
- Palpare – Adenopatii (limfoame H/NH)



Nefropatiile glomerulare - diagnostic

- **Ecografie renala**
- **Examene biologice**
 - hemograma
 - uree serica si creatinina serica
 - electroforeza proteinelor serice
 - teste imunologice: CIC, C3, IgG, Ig A, Ig M, crioglobuline, Atg Hbs ,
Atc anti HCV, ASLO Atc ant MBG, Atc anti ADN nativ
 - examen sumar urina
 - urocultura
 - proteinuria/24 ore sau albumina/creatinina
urinara
- **Biopsia renala ► dg de certitudine**

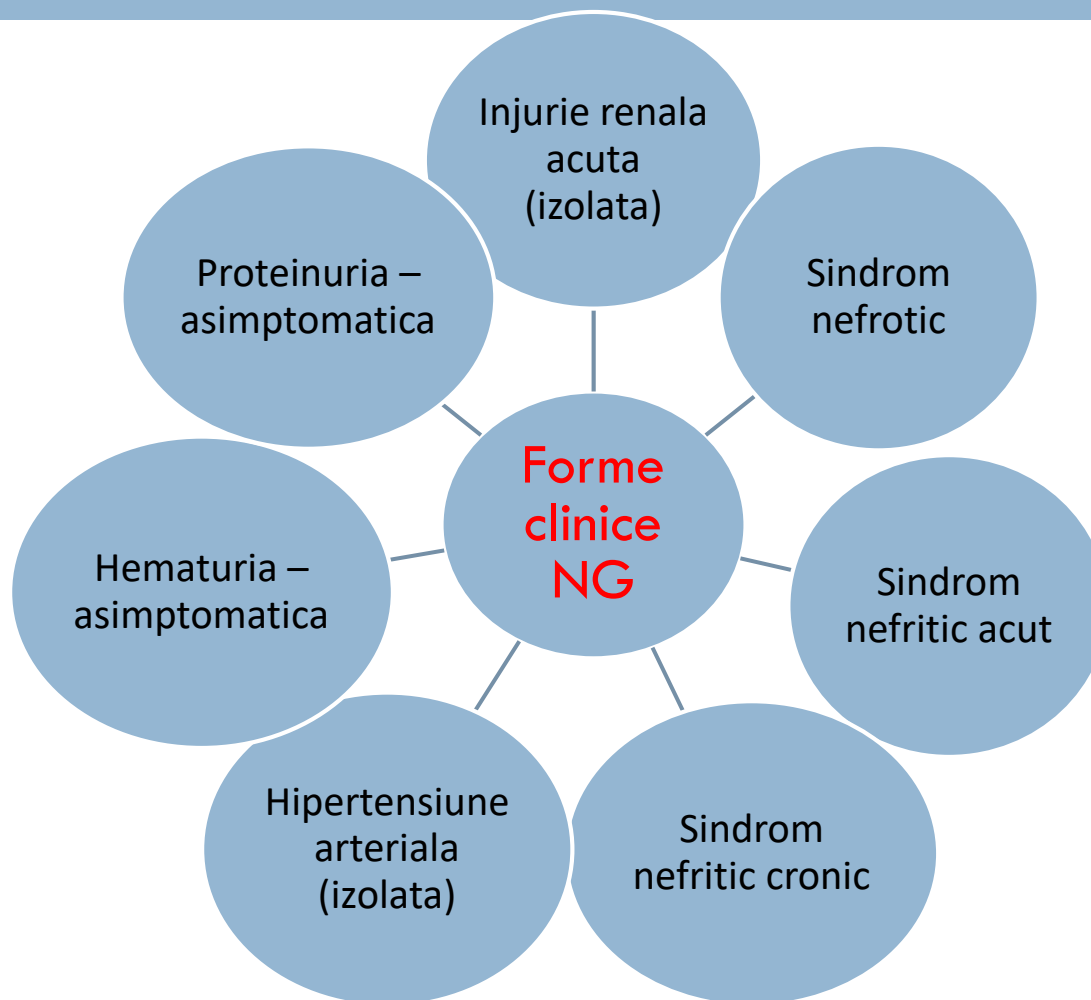
Clinical Approach to Glomerulonephritis

□ Based upon Serum Complement

Clinical Approach to Glomerulonephritis Based upon Serum Complement			
Low Serum Complement Level		Normal Serum Complement Level	
Systemic diseases	Primary renal diseases	Systemic diseases	Primary renal diseases
SLE Subacute bacterial endocarditis “Shunt” nephritis Cryoglobulinemia Atypical hemolytic uremic syndrome	Poststreptococcal glomerulonephritis Membranoproliferative glomerulonephritis Dense deposit disease	Polyarteritis nodosa Hypersensitivity vasculitis Granulomatosis with polyangiitis Henoch–Schönlein purpura Goodpasture’s syndrome Visceral abscess	IgA nephropathy Idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis (antiglomerular basement membrane disease, pauci-immune glomerulonephritis, immune complex disease)

Adapted from **MP Madaio, JT Harrington**. Current concepts. The diagnosis of acute glomerulonephritis.
N Engl J Med 309:1299. 1983

Forme clinico-biologice de NG



Forme clinico-biologique de NG (1)

Asymptomatic

Proteinuria 150 mg to 3 g

Hematuria > 5 RBC/ hpf

Macroscopic Hematuria

Brown/red urine, painless

Synpharyngitic, or post infectious

Asymptomatic hematuria ± proteinuria between episodes

Nephritic Syndrome

Oliguria

Hematuria; RBC casts

Non Nephrotic proteinuria

Edema, Hypertension

Acute renal failure

Nephrotic Syndrome

Proteinuria > 3.5 g/1.73 m²

Hypoalbuminemia

Edema; Lipuria

Hypercholesterolemia

Forme clinico-biologique de NG (2)

Rapidly Progressive Glomerulonephritis

Acute Renal Failure (doubling of creatinine or 50% decrease in GFR in 3 months)

Hematuria; red cell casts

Hypertension

> 50% crescent formation on biopsy

Other features of vasculitis

Chronic Glomerulonephritis

Hypertension

Chronic kidney disease (low GFR)

Proteinuria

Shrunk kidneys on US

Sindromul nefritic - “diagnostic de etapa”

□ Sindrom nefritic acut (GNA)

- Edem nefritic (palpebral)
- HTA usoara/moderata
- proteinurie
- Hematurie ± cilindri hematici
- injurie renala acuta (IRA), frecvent

□ Sindrom nefritic cronic (GNC)

- **Edeme** prezente doar în puseele de acutizare
- **HTA** este mult mai frecventă și severa
- **proteinurie** persistenta, 0,5 – 2 g/zi
- **hematurie** microscopica, persistenta
- cilindrii granuloși sunt mai frecvenți
- **BCR** se instalează progresiv și este ireversibilă

Sindromul nefrotic

- **Proteinurie peste 3,5 g/24ore (> 2,5mg/min)
sau
Raport albumina urinara/ creatinina urinara > 2200 mg/g**
- **hipoproteinemie sub 3 g/dl**
- **hipercolesterolemie peste 300 mg/dl.**
- **Cu cît proteinuria este mai mare, cu atît apariția manifestărilor clinice ale sindromului nefrotic este mai precoce**
- **Hipoalbuminemia care rezultă explică majoritatea celorlalte manifestări, edemele fiind definitorii în acest sens.**

Tablou clinic SN

- **Edem nefrotic (hipoproteic)**
moale, pufos, lasa godeu,
nu se indureaza
 - zona periorbitala,
 - membre inferioare
 - Seroase (pleura, peritoneu,
 - pericard) → anasarca → dispnee
- **± Simptome & semne ale SN secundar**
- **Examen urina - Dipstick - proteinuria 3+**



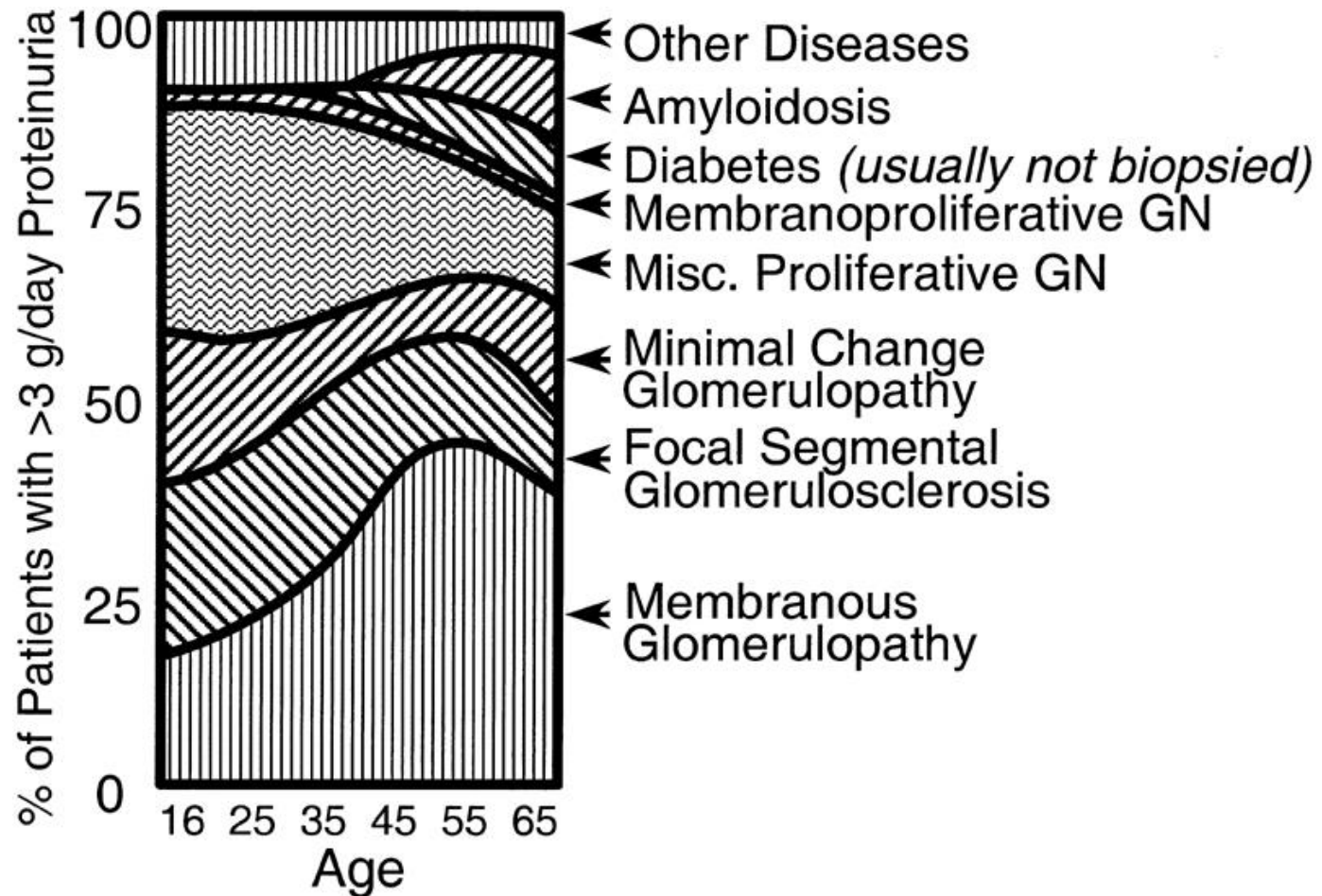
Tipuri de SN

SN pur	SN impur
proteinurie > 3,5g/24ore	proteinurie > 3,5g/24ore
	± hematurie
	± HTA
	± BCR

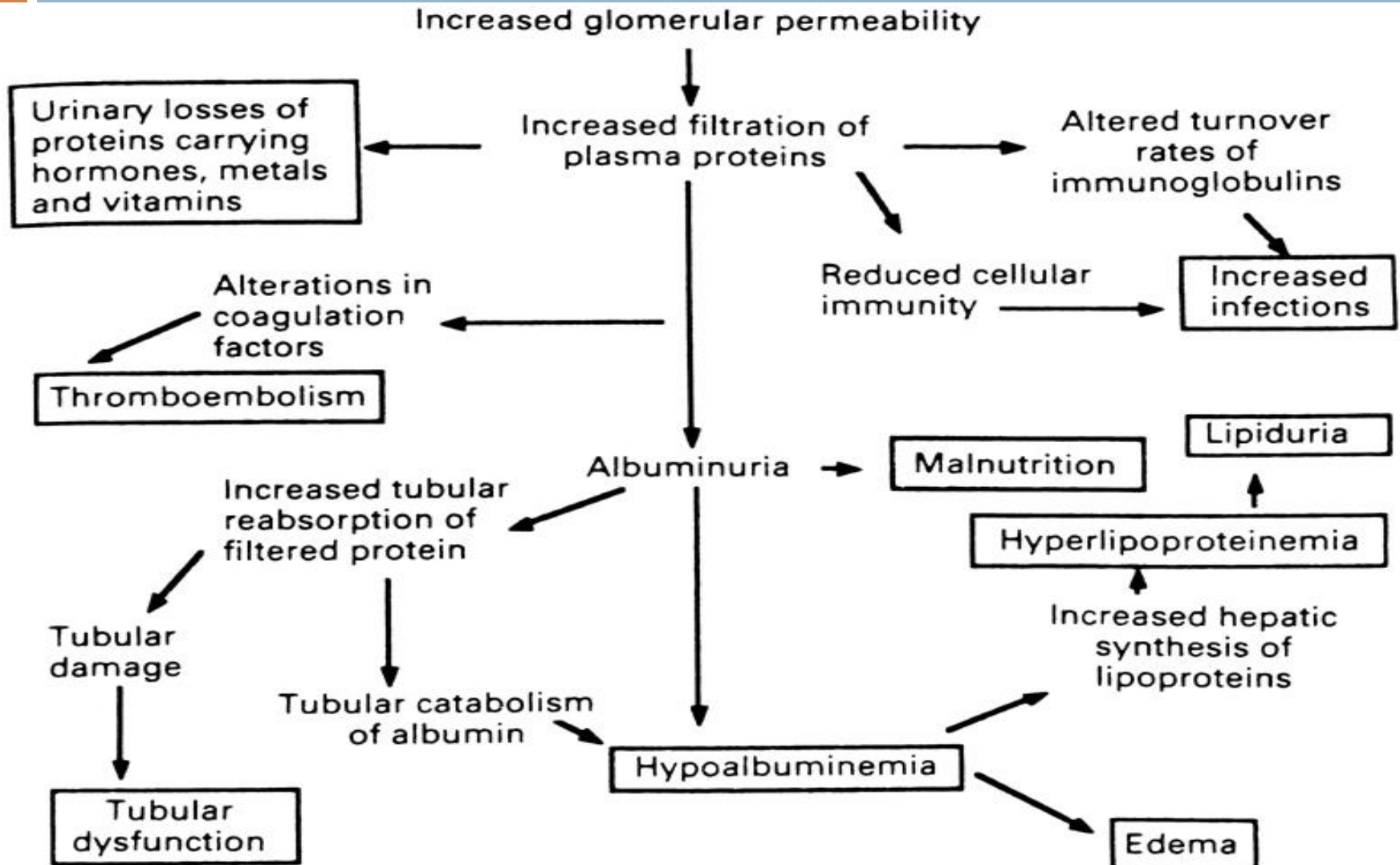
SN pur mai frecvent la copii

SN impur cu frecventa egala adulti/copii

Cauzele sindromului nefrotic



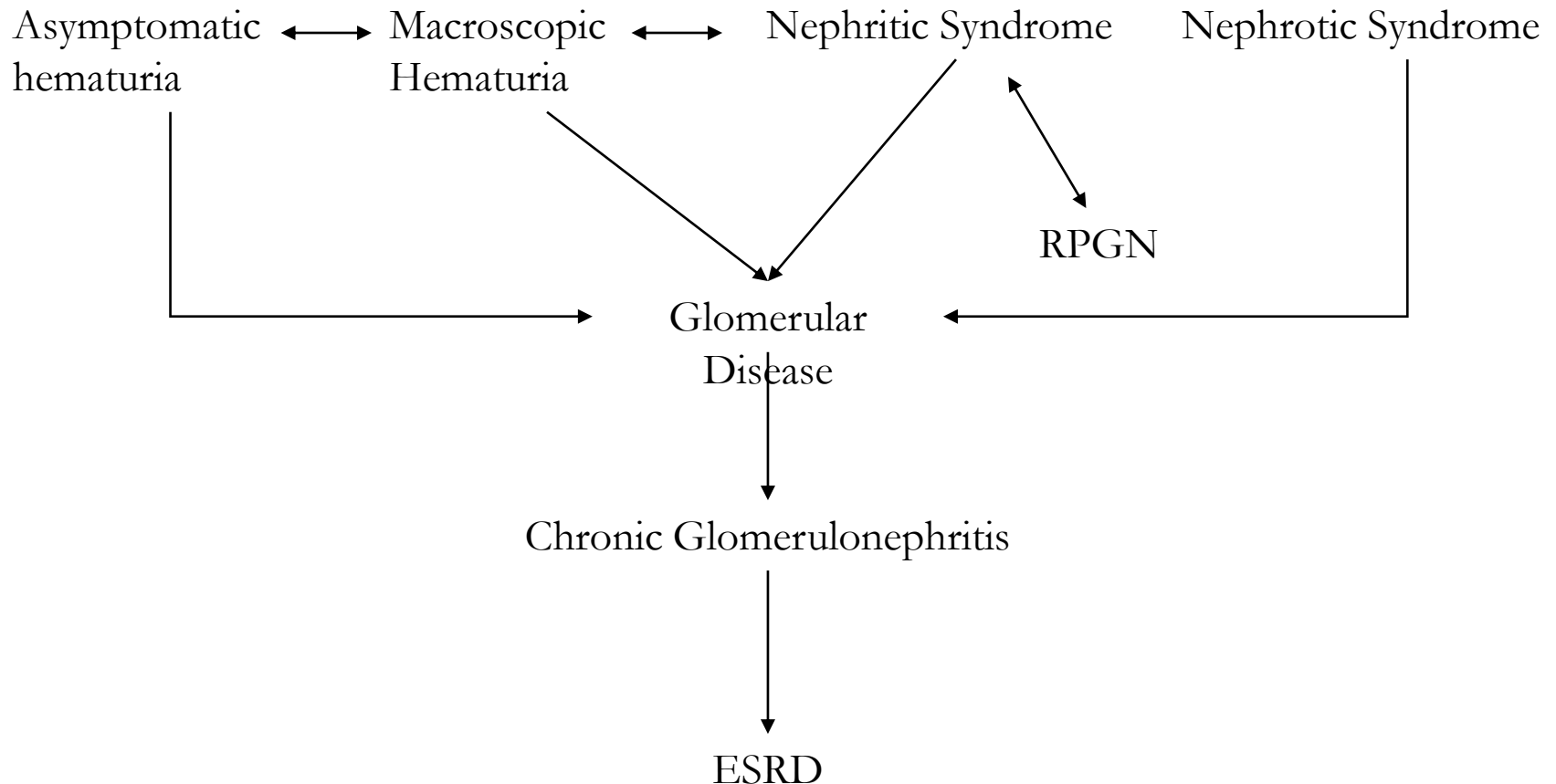
Patogenia SN



Cauze de Sindr. Nefritic / Nefrotic

- **Nefrotic (Proteine)**
- 3 Boli sistemice
 - ▣ Diabet
 - ▣ LES
 - ▣ Amiloidoza
- 1 “membrana” (MBG)
 - ▣ GN Membranoasa
- 2 altele
 - ▣ GN lez minime
 - ▣ GN Focal Segmentala
- **Nefritic (hematii +/-cilindri)**
- 3 Autoimune
 - ▣ GN Poststrep
 - ▣ Nefropatia cu IgA
 - ▣ Sdr. Goospasture (GNRP tip I)
- 1 “membrana” (MBG)
 - ▣ GN Membrano-proliferativa
- 2 altele
 - ▣ Alte GNRP (Crescentica)
 - ▣ Alport (defect collagen IV)

Clinical Pathways for the Pathogenesis of Glomerular disease



INTERRELATIONSHIP OF PATHOLOGIC AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF GLOMERULAR INJURY

NEPHROTIC SYNDROME

MINIMAL CHANGE GLOMERULOPATHY

MEMBRANOUS GLOMERULOPATHY

FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS

MESANGIOPROLIFERATIVE GLOMERULOPATHY

MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

ACUTE DIFFUSE PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

CRESCENTIC GLOMERULONEPHRITIS



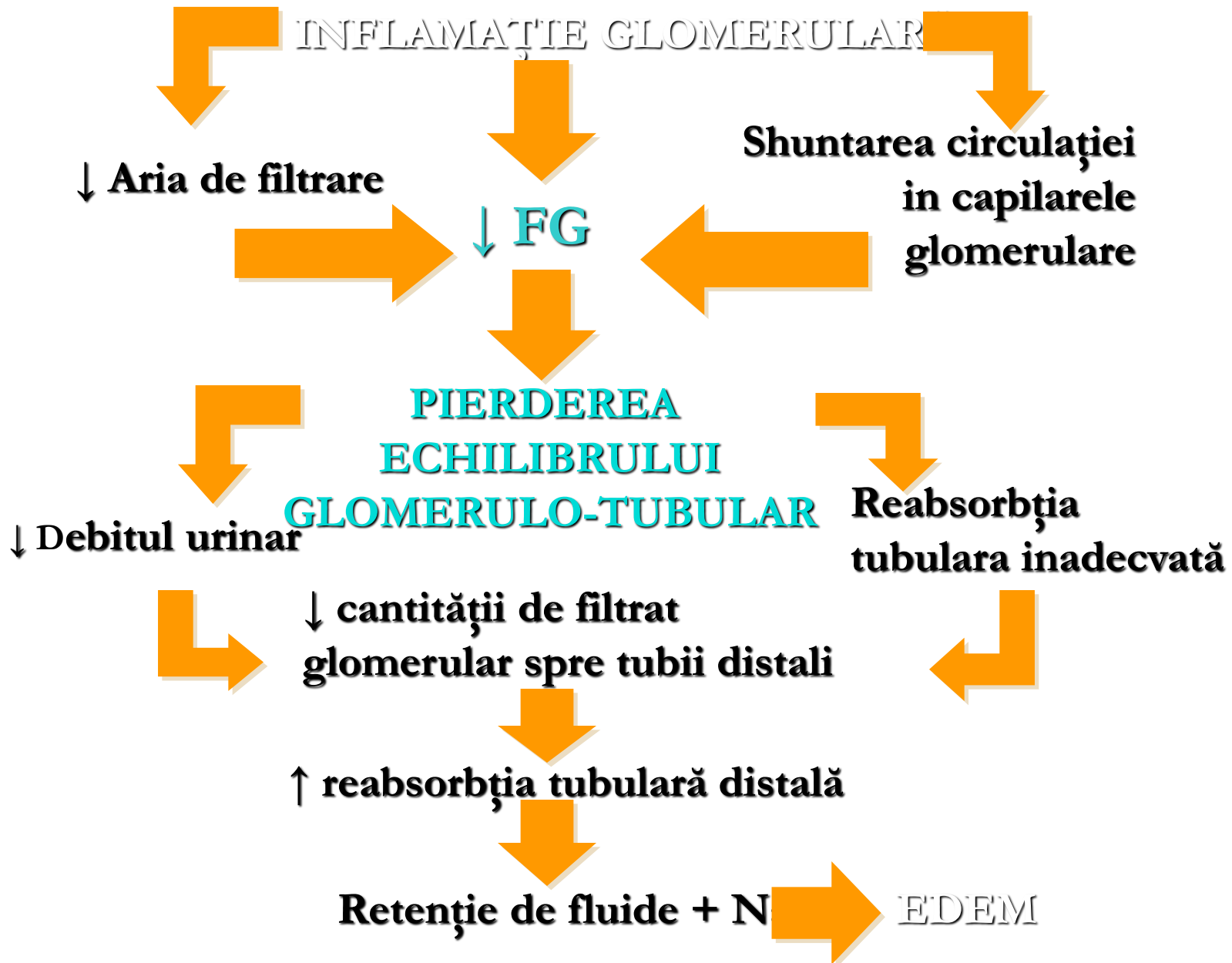
NEPHRITIC SYNDROME

Glomerulonefritele acute (GNA)

1. Glomerulonefrita proliferativă (endocapilară) acută difuză
2. Glomerulonefrita proliferativă acută focală și segmentară

Glomerulonefritele acute (GNA)

- GNA reprezintă un grup de afecțiuni cu etiologie variată (primitive/secundare),
- Clinic - **sindrom nefritic acut** (oligurie, hematurie, proteinurie, cilindri hematici, edeme ale membrelor inferioare, HTA, eventual IRA)
- Histologic:
 - **proliferare difuză sau focala (localizată) a celulelor endoteliale, mezangiale și epiteliale**
 - **cu depozite de Ig, complement și fibrină la nivelul MBG**



Etiologia GNA

A. NG acute primitive (idiopatice)

GN membrano-proliferativă

GN cu depozite mezangiale de IgA

B. NG acute secundare

NG acute secundare

Infecțioase	Boli sistemice	Diverse
● bacteriene GN acuta poststreptococică GN postinfecțioase nestreptococice ● virale Hepatită B Rujeolă Varicelă V citomegalic v. Epstein Barr v. Coxackie / Echo ● parazitare Malarie Toxoplasmoză, Schistosomiază Filarioză ● alți agenți Rickettsia Fungi	LES Vasculite Sindrom Goodpasture Microangiopatii trombotice	Sindr. Guillain- Barre Boala serului Vaccin DTP Medicamente Toxice exogene etc.

GNA poststreptococică

□ Epidemiologie

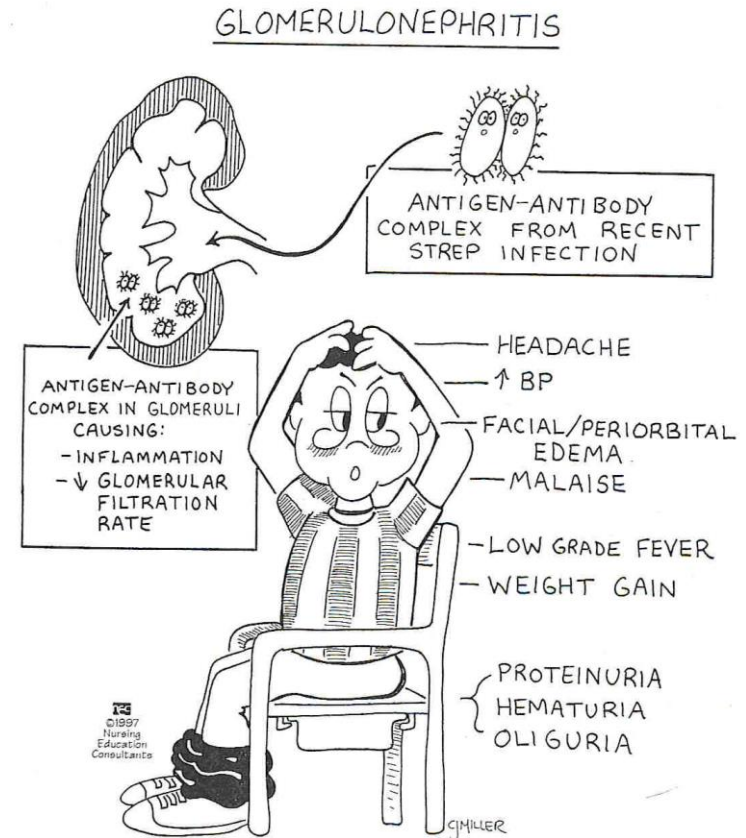
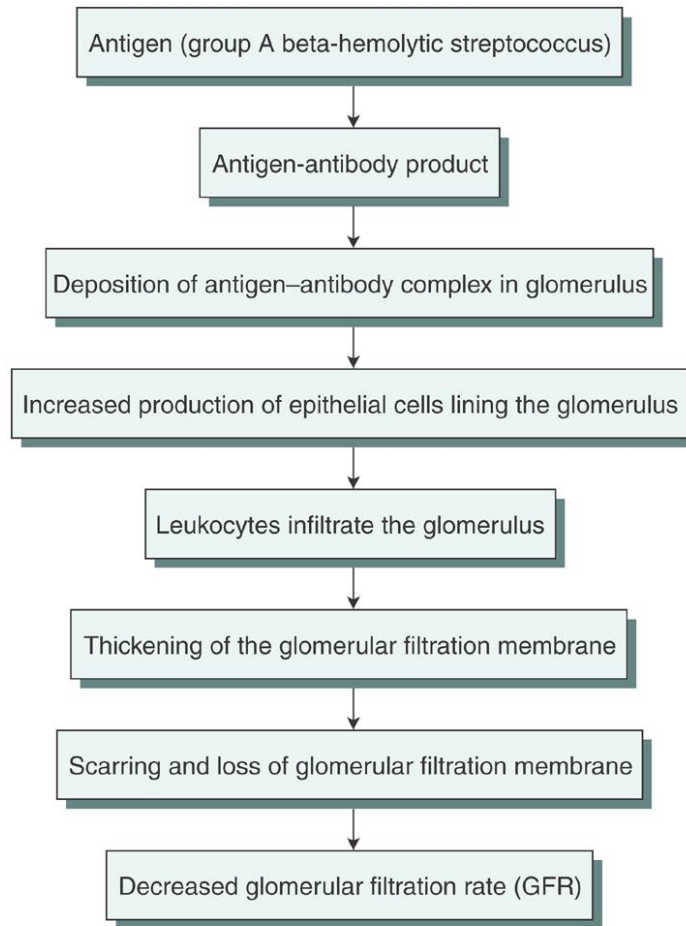
- cea mai frecventă GNA postinfecțioasă (60-68%)
- prevalență dublă la bărbat față de femeie.

□ Etiologie

- streptococul β hemolitic de grup A, tipurile nefritigene (mai ales tipul 12)
- localizările infecției streptococice: amigdale, rinofaringe, căile aeriene superioare, urechea medie, sinusurile paranazale, tegumente.

- Patogenie mecanism imun - reacția antigen – anticorp, cu fixare de complement care are loc la nivelul capilarelor sau MBG

Patogenia GNA poststreptococica



Tablou clinic GNA poststreptococică

□ *Debutul bolii*

- în 2/3 din cazuri se face printr-o infecție acută la nivelul căilor aeriene superioare : amigdalite, otite, sinuzite, laringite, bronșite.
- mai rar - scarlatina sau reumatism articular acut.

□ *Faza de latență* - cu durată variabilă (10-14 zile), dominată de astenie fizică

Tablou clinic al GNA poststreptococică

- *Perioada de stare* - debutul real al bolii:
 - dureri lombare
 - febră, frison
 - sindrom nefritic acut :
 - **Edem nefritic** - edem moale, pufos, nedureros, la pleoape, față și maleole
 - **HTA instalată acut** (HVS absentă, FO normal), cu valori moderate și risc de apariție a EPA și encefalopatiei hipertensive (1/4 din cazuri)

Tablou biologic al GNA poststreptococică

- Sindrom urinar

- oligurie
 - **Proteinurie** non-nefrotică (<3g/24ore)
 - **Hematurie** (macroscopică la >50% din cazuri)
leucociturie inferioara hematuriei
 - ± **Cilindrurie (cilindrii hematici)**
-
- **IRA** - retenție azotată importantă (creșteri ale ureei și creatininei serice (la >1/3 din cazuri) cu reducerea ratei de filtrare glomerulara (RFG)

Evaluarea imagistica a GNA poststreptococică



Ecografia renala evidentiază rinichi măriți de volum cu lărgirea zonei parenchimotoase, care este ușor hipoecogenă.

Examenul histologic in GNA poststreptococica

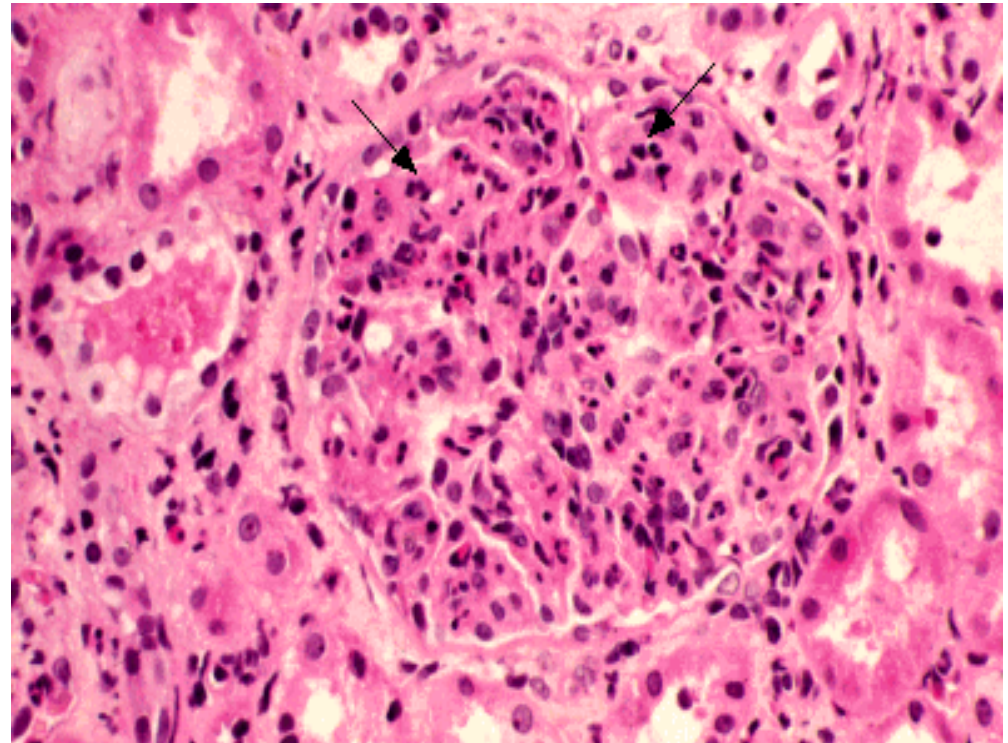
□ **Indicatiile biopsiei renale (Cameron):**

- GNA cu oligurie sau anurie
- GNA cu IRA care nu revine la normal în 4 săptămâni
- Persistența HTA peste 4 săptămâni
- Persistența unui sindrom nefrotic peste 4 săptămâni
- Absența normalizării valorilor complementului seric după 8 săptămâni (C3 ↓ peste 8 săptămâni)

Examenul histologic GNA poststreptococica

□ *Microscopia optică*

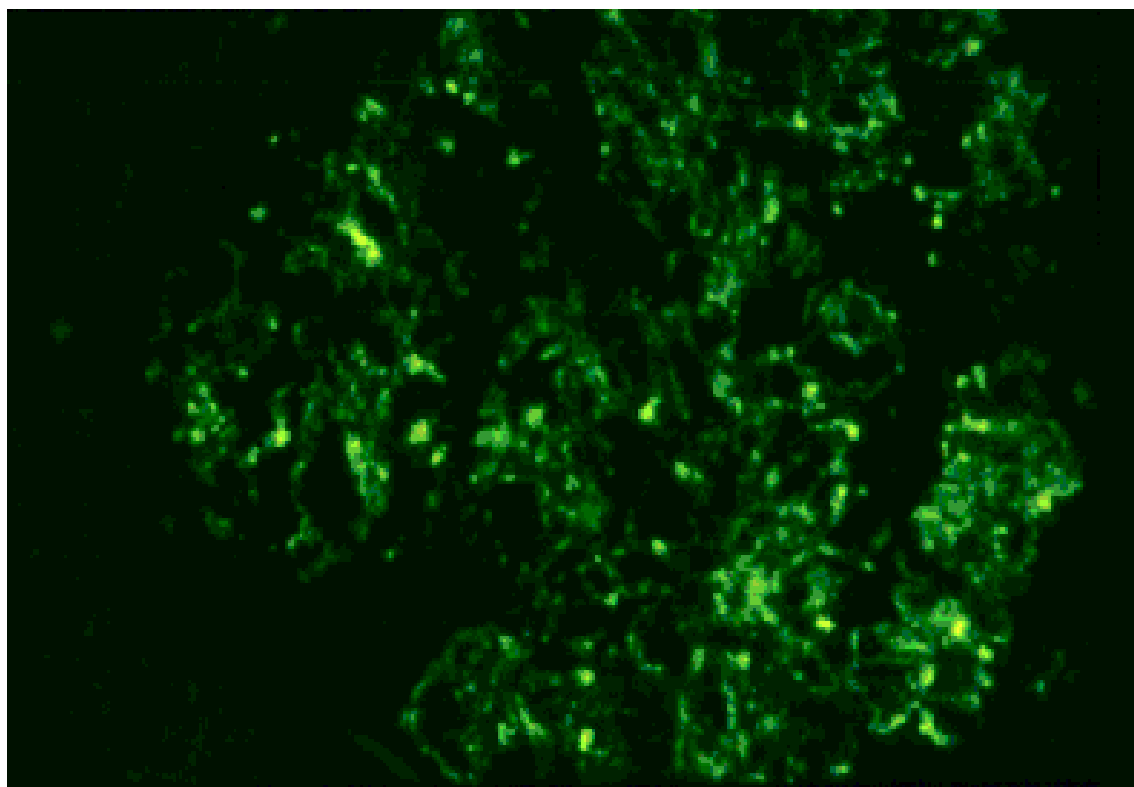
- glomeruli măriți de volum,
- proliferarea celulelor endocapilare (endotelială și mezangială),
- Infiltrate cu polimorfonucleare
- depozite de fibrină (humps) pe versantul extern al MBG.



Postinfectious glomerulonephritis High power light micrograph showing marked cellular proliferation and neutrophilic infiltration (arrows) within the glomerular tuft in postinfectious glomerulonephritis. Few open capillary lumens can be seen. Courtesy of Helmut Rennke, MD.

Examenul histologic GNA poststreptococica

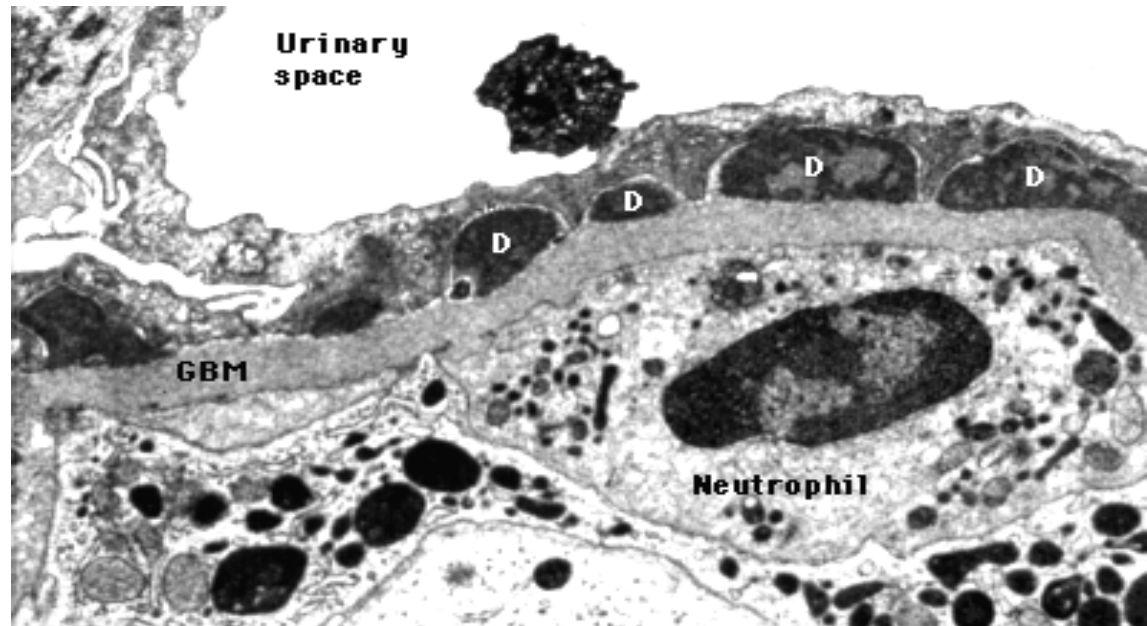
- ***Imunofluorescența*** evidențiază în mod constant depozite granulare de C3 și IgG subepitalial, de-a lungul MBG.



Postinfectious glomerulonephritis Immunofluorescence microscopy shows granular deposition of complement in the glomerular tuft in postinfectious glomerulonephritis. IgG can also be seen in the same distribution. Courtesy of Helmut Rennke, MD.

Examenul histologic GNA poststreptococica

- *Microscopia electronică*
- proliferarea celulelor glomerulare și
- depozite electrono-dense în spațiul subepitelial și în mezangiu.



Postinfectious glomerulonephritis Electron micrograph shows pathognomonic subepithelial deposits (D) with a semilunar, hump-shaped appearance in postinfectious glomerulonephritis. The humps sit on top of the glomerular basement membrane (GBM). A neutrophil is attached to the denuded GBM, contributing to the glomerular inflammation. Neutrophil attraction requires the initial presence of subepithelial immune deposits so that complement chemoattractants have access to the systemic circulation. Courtesy of Helmut Rennke, MD.

Diagnosticul GNA poststreptococică

□ **Esențiale pentru diagnostic** sunt:

- **Antecedente nefrologice negative** (absența unei nefropatii);
- **Prezența unei infecții streptococice** (faringo-amigdaliene, cutanate) în urma cu 10-14 zile.
 - titrul ASLO crescut sau anti-DNA aza;
 - exudat faringian— streptococ beta hemolitic grup A
- **Complement seric scăzut**- total (CH50), fracțiunile C1, C 4
- **Sindrom nefritic acut**

Evoluția GNA poststreptococică

- Factori de risc: virulența germenilor, reactivitatea organismului, precocitatea instituirii și corectitudinea tratamentului.
- **Modalități evolutive:**
 - **vindecare completa (90%)** – 3-6 luni până la 1 an.
 - **cronicizare (5%)** - cu persistența semnelor clinice și biologice sau acestea dispar pentru o perioadă de timp; după mai mulți ani reapar semnele GNC.
 - **agravare(5%)** cu tabloul clinic al GN rapid progresive.

Factori prognostici in GNA poststreptococica

- **vîrsta** - prognosticul este mai sever la adulți decît la copii
- **sindromul nefrotic (proteinurie > 3,5 g/zi)** este un element de prognostic nefavorabil
- **Hematuria** macroscopica recidivante au un prognostic favorabil
- **HTA necontrolata** accelereaza IR și expune la complicații vasculare
- **tipul histopatologic** - reprezintă elementul fundamental în aprecierea prognosticului

Complicațiile GNA poststreptococice

- **Injurie renală acută**
- **Insuficiența cardiacă – anunțată de trecerea de la bradicardie la tahicardie până la EPA**
- **AVC Hemoragic – mai ales la vârstnici**
- **Eclampsia cu crize convulsive**
- **Infecții – pneumonii, bronhopneumonii, infecții urinare, cutanate.**

Tratamentul GNA poststreptococica

□ **Tratamentul profilactic:**

1. al bolii

tratarea infecțiilor streptococice cu Penicilină 400 000 UI administrată la 4-6 ore, 14-21 zile.

2. al complicațiilor – constă în tratarea cât mai precoce și mai corectă a complicațiilor.

3. a recăderilor se face prin prelungirea tratamentului până la vindecarea GNA.

Tratamentul GNA poststreptococica

□ **Tratamentul curativ**

a. Regim igienic- dietetic:

- repaus la pat în perioada edemelor, HTA și hematuriei.
- regimul dietetic hipoproteic în caz de retenție azotată,
- aport hidric/24 ore = diureza + 700 ml.

Tratamentul GNA poststreptococica

b. Tratamentul antiinfecțios

- **Penicilină** 400 000 UI la 4-6 ore i.m. 14-21 zile, apoi
- **Moldamin**
 - 1 200 000 UI / săptămâna timp de 3 luni, apoi
 - 1 200 000 UI la 2 săptămâni timp de 2-4 ani dacă boala a apărut la adult sau până la vârsta de 40 ani dacă boala a survenit la copil.
- **Eritromicină** 7-10 zile (in caz de alergie la Penicilina):
 - 250 mg la 6 ore la adult,
 - 40 mg/kgcorp/zi la copil.

Tratamentul GNA poststreptococica

c. Tratamentul simptomatic:

◆ diuretic (sindromul edematos și HTA);

- diuretice de ansă : furosemid, torasemid
- se evită diureticele antialdosteronice : spironolactona, amiloridul și triamterenul

◆ medicație hipotensoare:

- diuretice de ansa
- *blocanți ai canalelor de calciu: ex amlodipină 10mg/zi,*
- *inhibitori ai enzimei de conversie: enalapril 2x10mg/zi, perindopril 2x5mg/zi,*
- *inhibitori adrenergici cu acțiune centrală: clonidină 3x 1 tb. de 0,150 mg/zi, rilmenidinum cp de 1mg, 1cp/zi*

GNA postinfecțioase nestreptococice

1. GNA postinfecțioasă bacteriană

- ▣ *Infecții pneumococice*
- ▣ *Infecții cu meningococ*
- ▣ *Infecții stafilococice (rar).*
- ▣ *endocardita bacteriana subacuta*
- ▣ *abcese viscerale*
- ▣ *nefrita de shunt*

Sunt prezente semnele clinice ale bolii de baza la care se adaugă manifestările clinico-biologice ale unui sindrom nefritic acut

GNA postinfecțioase nestreptococice

2. GNA virotice

- a) GNA virotică epidemică
- b) nefrita de campanie cu caracter epidemic, extrem de hidropigenă.

3. GNA din infecțiile cu protozoare

- Cele mai frecvente GNA sunt semnalate în cursul infestațiilor cu *toxoplasma Gondi*, *histoplasma* și cu *plasmodium falciparum*.
- Diagnosticul etiologic se formulează pe baza testelor serologice.

GNA toxic-alergice

- ❑ după seroterapie,
- ❑ după vaccinări,
- ❑ după unele medicamente,
- ❑ după unele intoxicații alimentare,
- ❑ toxice industriale,
- ❑ substanțe anestezice.

Glomerulonefritele rapid progresive

- NG caracterizată
- Clinic prin IRA cu evoluție rapidă spre BCR
- Histologic printr-o proliferare intensă extracapilară (formare de semilune epiteliale în spațiul urinar)
- Patogenic
 - **TIP I (anticorpi anti MBG)** = Idiopatic – sindr. Goodpasture
 - **TiP II (CIC)** = Idiopatic, postinfecțios, LES, purpura Henoch – Schönlein
 - **TiP III (pauci –imuna)** = Sindrom Wegener's (cANCA), Poliangiita microscopica (pANCA)
- Etiologic :
 - GNRP primitive (idiopatice)
 - GNRP secundare

Clasificarea GNRP secundare

- **1. GNRP secundare produse de agenți infecțioși:**
 - GNRP difuză acută poststreptococică
 - GNRP din endocardita bacteriană subacută
 - GNRP din abcesele viscerale
 - GNRP produsă de virusul hepatitic B și C
 - GNRP din infecțiile cu mycoplasme
 - GNRP din histoplasmoză

Clasificarea GNRP secundare

- **2. GNRP secundare din bolile multisistemice:**
 - **Lupusul eritematos sistemic (LES)**
 - **Sindromul Goodpasture (Ac anti-MBG cu hemoragie pulmonară)**
 - **Purpura Henoch-Schönlein**
 - **Poliangeitele sistemice:**
 - **Poliangeita microscopică (cu pANCA)**
 - **Granulomatoza Wegener (cu cANCA)**
 - **Sindromul Churg-Strauss**

Clasificarea GNRP secundare

- Crioglobulinemia mixtă (IgG/IgM) din hepatita C
 - Policondrita recidivantă
 - Carcinoame (plămân, vezică urinară, prostată)
 - Limfoame
- **3. GNRP secundare produse de medicamente:**
- Allopurinol
 - Rifampicină
 - Penicilamină
 - Hidralazină

Patogenia GNRP

GNRP:

- **Tipul I - GNRP cu Ac anti MBG**
- **Tipul II - GNRP prin complexe imune**; in circulație se formează CIC care se depun la nivelul MBG sau se pot forma CI in situ.
- **Tipul III - GNRP pauciimună** sau GNRP asociată cu vasculita include pacienți cu anticorpi ANCA pozitivi fără semne de vasculită sistemică.

Manifestări clinice in GNRP

Există mai multe **modalități de debut** :

- **Debut Brutal** –
 - - hematurie macroscopică,
 - - febră, cefalee
- **debut cu aspect de purpură reumatoidă** – erupție purpurică, colici abdominale, artralгии, melenă
- **debut insidios** – descoperire întâmplătoare a unei proteinurii, hematurii sau HTA
- **debut în doi timpi** – inițial proteinurie apoi se descoperă BCR cu evoluție rapidă

Manifestari clinice in GNRP

- **IRA este prin constanța și gravitatea sa, trăsătura determinantă a GNRP**
 - în general, se observă oligurie, care apare la 10 - 30 zile după primele simptome, urmată qvasiconstant de anurie
 - există și cazuri de IRA cu diureză conservată.
- **edemele** sunt rare, discrete
- **TA este adesea normala**, în contrast cu gravitatea disfuncției renale. O HTA ușoară apare rareori. Răsunetul său rămîne moderat, așa cum demonstrează FO.

Explorarea paraclinica in GNRP

In urina:

- **hematuria microscopică** rareori macroscopică, de tip glomerular (hematii dismorfice)
- **proteinuria neselectiva**; rareori este prezent sindromul nefrotic.
- **produşii de degradare ai fibrinei (PDF) sunt crescuţi**
- **sedimentul urinar este „telescopat”** cu cilindri eritrocitari , granuloşi şi chiar leucocitari.
- NB: GNRP este nefropatia cu cel mai „bogat” sediment urinar.

Explorarea paraclinica in GNRP

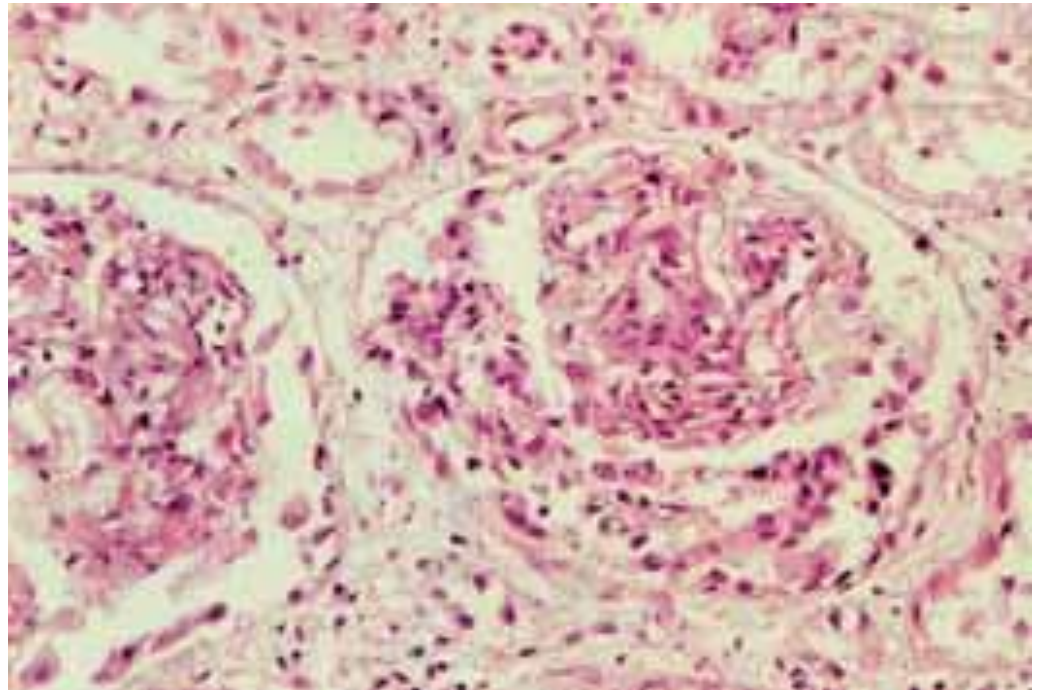
Explorări sangvine

- anemie, leucocitoza
- sindrom inflamator (VSH, FG, CRP cresc)
- **valori crescute ale ureei, creatininei și a acidului uric seric. In toate cazurile ureea serica crește rapid, atingând 200 mg/dl în 2 – 4 săptămîni**
- rezerva alcalina scade (acidoza)
- Hiperkaliemie (K seric > 5 mEq/l)
- cresc PDF
- cresc IgA, IgG, γ – globulinele
- complement seric normal in 90% din cazuri
- Ac anti – MBG, CIC, ANCA

Examenul histologic in GNRP

□ Microscopie optica

**proliferare
epitelială
(semilune) în
peste 60% din
glomeruli.**



GNRP -aspect histologic in imunofluorescenta (IF)

Linear Immunofluorescence	Granular Immunofluorescence	Absent (Pauci-immune) Immunofluorescence
Goodpasture's disease Anti-GBM disease	Lupus nephritis IgA nephropathy Cryoglobulinemia Henoch–Schönlein purpura	ANCA-associated vasculitis (GPA, Churg–Strauss syndrome, microscopic polyangiitis)

Evolutia si complicatiile GNRP

- ***Evoluție*** nefavorabilă spre boală cronică de rinichi.
- ***Prognosticul*** este rezervat, în absența unei terapii agresive.

- ***Complicații***
 - Injurie renală acută
 - Boală cronică de rinichi stadiul terminal
 - Edem pulmonar acut
 - Complicații ale tratamentului corticosteroid si imunosupresor

Tratamentul GNRP

1. **Regim igienico-dietetic si tratament simptomatic**
similar celui din GNA poststreptococica
2. **Tratamentul patogenic:**
 - **Corticoterapie**
 - puls terapie cu Metil-prednisolon 7-15 mg/kgc/zi (max.1g/24 ore), timp de 3 zile consecutiv, urmată de
 - Prednison 1mg/kgc/zi cu scădere treptată a dozei.

Tratamentul GNRP

- **Imunosupresoare:** ciclofosfamida
 - oral 2-3 mg/kg corp/zi , fie
 - injectabil i.v. 500 -700 mg/m², o dată pe lună, 6-12 luni.
- **Plasmafereza** se efectuează în asociere cu terapia patogenică (cortizon + imunosupresoare) în *GNRP cu Ac anti MBG*.

Se folosesc 4 litri plasmă pe zi sau la 2 zile, folosind albumină 5 % ca lichid de înlocuire.

Nefropatii glomerulare cronice

- **Definiție:** sunt boli renale bilaterale cu evoluție de peste 2 ani, determinate de leziuni localizate predominant la nivelul glomerulilor renali
- **Date epidemiologice:**

În funcție de etiologia NG cronice, predomină cele primitive, fără un agent cauzal identificat, acestea constituind 70-80% din totalul NG cronice .

La pacienții cu BCR în stadiul 5, NG cronice reprezintă cea mai frecventă nefropatie de bază în Europa (inclusiv în România)

Forme clinico-biologice de NG cronice

- **sindrom nefritic cronic**
- **sindrom nefrotic**
- **anomalii urinare asimptomatice (hematurie și/sau proteinurie).**

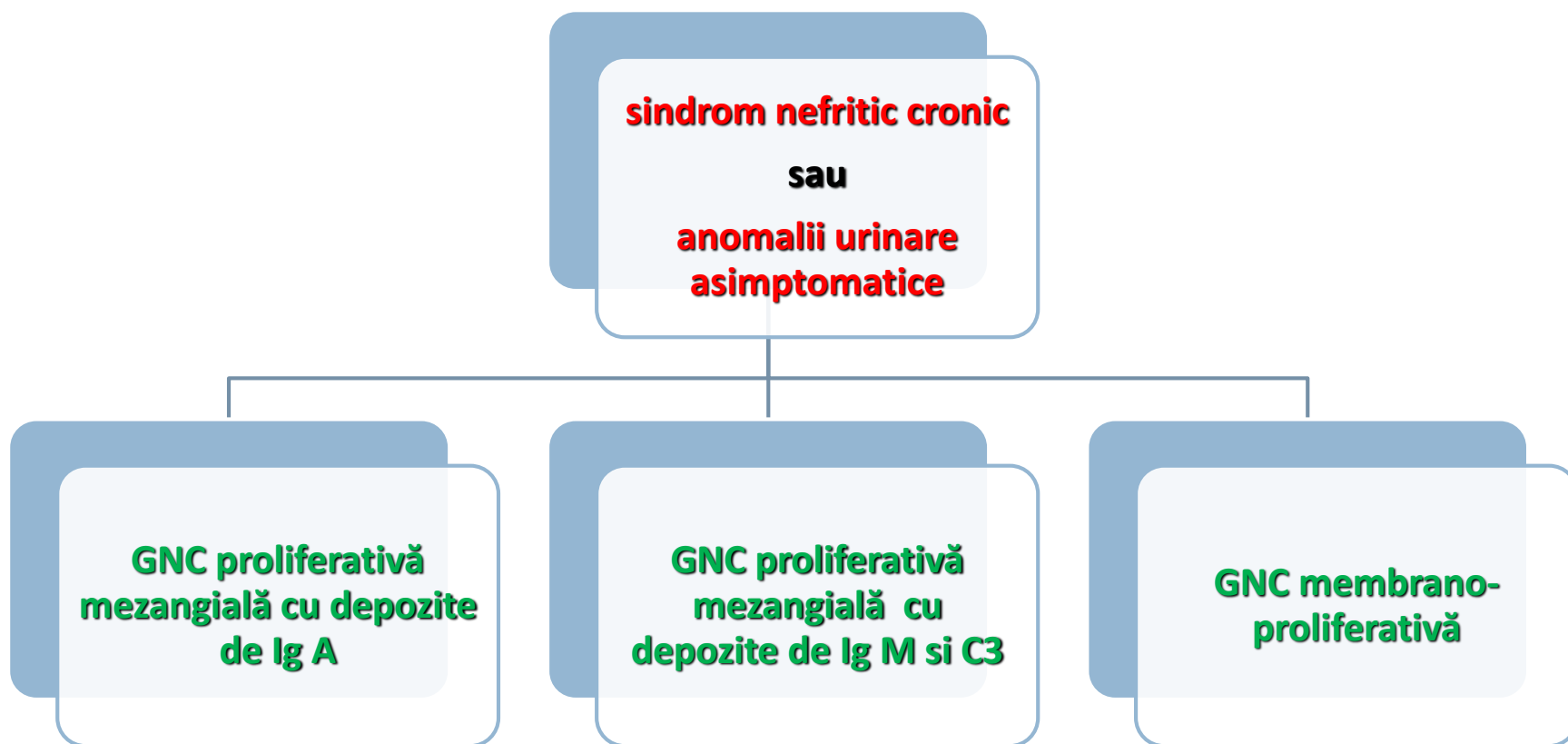
NG cronic primitive

- NG cronic primitive reprezintă un grup de NG de etiologie necunoscută, care nu asociază afectare extrarenală.
- Diagnosticul de NG primitivă este stabilit după excluderea cauzelor cunoscute (secundare) de NG cronică

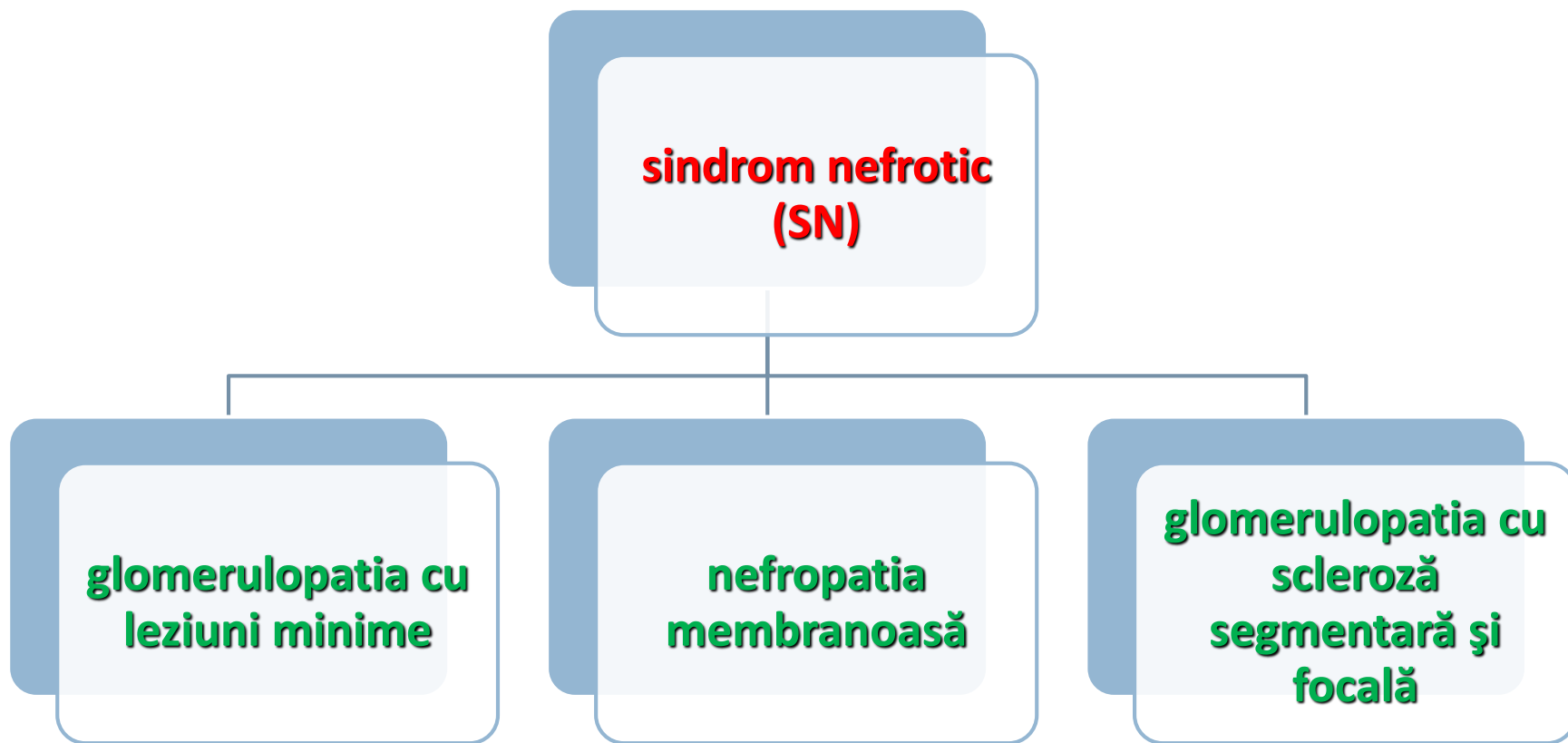
Clasificarea histologica a NG cronice primitive

- **glomerulopatia cu leziuni minime (GNLM)**
- **glomerulopatia cu scleroză segmentară și focală**
- **glomerulopatia membranoasă (nefropatia membranoasă)(NM)**
- **glomerulonefrita cronică proliferativă mezangială:**
 - **cu depozite de Ig A și C3 (nefropatia cu Ig A)**
 - **cu depozite de Ig M și C3**
- **glomerulonefrita cronică membrano-proliferativă (GNMP)**

Interrelații **clnico** **histologice** în NG cronice



Interrelații **clnico** **histologice** în NG cronice



Principii generale de terapie in NG (1)

1. *Tratamentul nespecific*

□ *Dietă:*

- **hipoproteică** (0,8-0,9g/Kgcorp/zi) la pacienții cu RFG sub 60 ml/min/1,73m²,
- **hiposodată** (la pacienții cu edeme și/sau HTA),
- **hipolipidică** (care se asociază cu dislipidemie izolată sau SN).

□ *Tratament medicamentos:*

- **medicație hipolipemiantă** (statine) dacă dieta hipolipidică nu controlează dislipidemia;
- **medicație diuretică** pentru controlul edemelor

Principii generale de terapie in NG (2)

❑ **medicație antihipertensivă**

- TA „țintă” <130/80 mmHg,
- de preferat cu IECA sau blocați ai receptorilor de angiotensină (ARB), care au și efecte antiproteinurice;

❑ **medicație anticoagulantă** pentru prevenția evenimentelor trombo-embolice (embolie pulmonară, tromboză de vena renală) la pacienții cu hipoalbuminemie severă (<2,5 mg/dl).

Principii generale de terapie in NG (3)

3. *Tratamentul patogenic*

- are ca obiective inducerea remisiunii bolii și ulterior menținerea ei, prin reducerea (chiar dispariția) proteinuriei și stabilizarea sau încetinirea declinului RFG.
- Agenți imunosupresori utilizați frecvent în diferitele tipuri de NG primitive sau secundare sunt:
 - corticosteroizii (Prednison, Metil- Prednisolon)
 - agenții alkilanți (Ciclofosfamida, Clorambucil)
 - Ciclosporina A.
 - Azatioprina
 - Mycofenolat mofetil
- Aceste medicamente cu posibile efecte toxice pe termen scurt îmbunătățesc prognosticul renal și cresc supraviețuirea pe termen lung.

Nefropatia proliferativa cu depozite mezangiale de IgA (boala Berger)

Nefropatia cu IgA - NG primitivă cu depozite mezangiale de Ig A (boala Berger)

- cea mai frecventă nefropatie glomerulară în lume
- 10% din pacienți ⇒ remisie completă a anomaliilor urinare
- 25% din pacienți ⇒ spre stadiul 5 al bolii cronice de rinichi

Patogenia nefropatiei cu Ig A

- **Formele familiale de IgA : probabil subdiagnosticate, se intalnesc peste tot in lume**
- **IgA : determinism multiplu (loci sugestivi implicati au fost identificati pe cromozomii 6q22- 23 , 2q36, 4q26-31, 17q12-22, 3p24-23**
- **Nu s-a stabilit exact prezenta unei gene cauzatoare**
- **Mecanisme patogenice: defectele in galactozilarea IgA 1 care duc la formarea CIC**

Epidemiologia nefropatiei cu Ig A

- cea mai frecventă NG primitivă în lume (20-50% din totalul biopsiilor renale pentru NG primitive cronice)
- mai frecventă la sexul masculin (B/F = 2/1)
- apare la orice vârstă, incidența maximă fiind în decadele a-2-a și a -3-a de vârstă
- există situații de agregare familială a bolii în nordul Italiei și sudul SUA.

Diagnosticul nefropatiei cu Ig A

Modalitățile clinico-biologice de prezentare ale nefropatiei cu Ig A sunt :

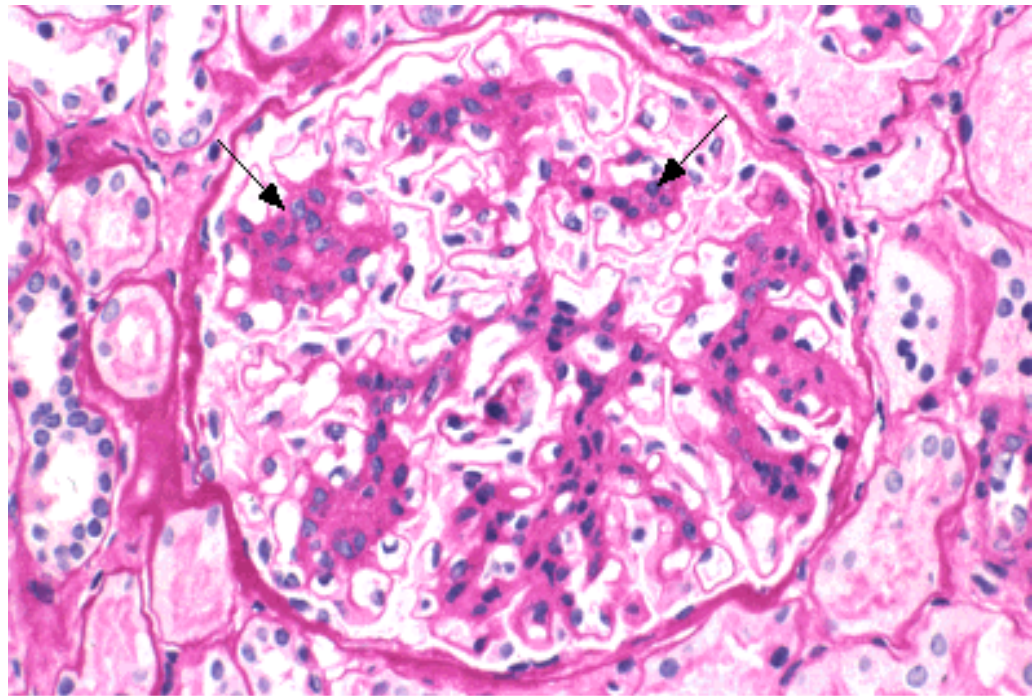
- *episoade de hematurie macroscopică recidivantă*, în 60% din cazuri, precedate cu aproximativ 48 de ore de o afecțiune respiratorie și mai rar digestivă;
- *hematurie microscopică persistentă, asociată cu proteinurie non-nefrotică* (sub 3,5 g/zi); hematiile sunt frecvent dismorse, asociate cu hematii eumorse;
- *sindrom nefrotic (10%-20%)* cu prezența edemelor hipoproteice și a anomaliilor biologice caracteristice;
- *sindrom nefritic acut.*

Diagnosticul nefropatiei cu Ig A

- **HTA este frecventă**, rareori fiind severă.
- **RFG este normală de obicei la momentul stabilirii diagnosticului.**
- **În ser se constată :**
 - **creșterea valorii IgA serice** și a CIC cu Ig A1;
 - **valoare normală a complementului seric;**

Examen histologic in nefropatia cu Ig A

- proliferare mezangiala
cu depunere de CI la nivel
glomerular (IgA si in
procente variate IgM si
IgG), depozite de
complement C3



Mesangial proliferative glomerulonephritis Light micrograph of a mesangial glomerulonephritis showing segmental areas of increased mesangial matrix and cellularity (arrows). This finding alone can be seen in many diseases, including IgA nephropathy and lupus nephritis. Courtesy of Helmut Rennke, MD.

Clasificarea histologica (OMS) a nefropatiei cu Ig A

- I leziuni minime
- II cresterea celularitatii mesangiale
- III proliferare focal segmentala in > 50% din glomeruli
- IV proliferare/scleroza difuza mesangiala
- V glomeruloscleroza difuza in > 80% din glomeruli

Diagnosticul nefropatiei cu IgA

- ❑ **Episoade de hematurie macroscopica recidivanta**
- ❑ **valori crescute ale IgA seric**
- ❑ **Aspect histologic tipic**

Evolutia si prognosticul nefropatiei cu Ig A

□ *Evoluție*

- prelungită în majoritatea cazurilor, cu episoade de hematurie care se reduc treptat,
 - **remisiune spontană în 5%** din cazuri ,
 - **lent progresivă spre BCR stadiul terminal în 25-50 %** din cazuri după 20 de ani de evoluție
- *Prognosticul* este favorabil în general, fiind NG cu cea mai lentă evoluție spre BCR în stadiul 5.

Prognosticul nefropatiei cu Ig A

- ✎ **Proteinuria** este cea mai importantă anomalie urinară cu valoare prognostică.
- ✎ Pacienți cu proteinurie $> 3,5$ g/24h prezintă o scădere cu 9 ml/min a RFG în fiecare an, în timp ce pacienții cu proteinurie de 1-3,5 g/24h, au o pierdere anuală de RFG de 6-7 ml.



Tratamentul nefropatiei cu Ig A

- Evaluarea riscului de progresie spre BCR (**Fara grad**):
 - depistarea cauzelor secundare de N cu Ig A
 - monitorizarea in timp a proteinuriei, TA si RFG
 - modificarile histologice pot aprecia prognosticul

Tratamentul nefropatiei cu Ig A

□ Terapia antihipertensiva si antiproteinurica

- recomandam IECA / sartan cand proteinuria >1 g/zi, cu cresterea dozelor in functie de TA **(1B)**
- sugeram IECA / sartan cand proteinuria 0,5 - 1 g/zi, **(2D)**
- sugeram ca dozele de IECA / sartan sa creasca cat sunt tolerate pentru a atinge proteinuria < 1 g/zi **(2C)**
- TA tinta < 130/80 mmHg daca proteinuria <1g/zi si
TA tinta < 125/75 mmHg daca proteinuria >1g/zi



Tratamentul nefropatiei cu Ig A

□ Corticosteroizi

- sugeram ca pacientii cu proteinurie persistenta >1 g/zi, dupa 3-6 luni de terapie suportiva (cu IECA/sartan, cu controlul TA) si RFG > 50 ml/min sa primeasca corticoterapie 6 luni. (2C)

Nefropatia cu Ig A (N cu Ig A)

- Imunosupresoare (ciclofosfamida, azatioprina, MMF, ciclosporina)
- sugeram sa nu se foloseasca CS in asociere cu Ciclofosfamida/azatioprina (cu exceptia N cu Ig A rapid progresiva, crescentica) (2D)
- sugeram sa nu se foloseasca imunosupresoare la pacienti cu RFG <30 ml/min (cu exceptia N cu Ig A rapid progresiva, crescentica) (2C)
- sugeram sa nu se foloseasca MMF la pacienti cu N cu Ig A (2C)

Tratamentul nefropatiei cu Ig A

□ Alte terapii

- sugeram folosirea **uleiului de peste** daca proteinuria persista >1 g/zi, in ciuda terapiei suportive 3-6 luni (IECA/sartan) (2D)
- sugeram sa **nu** se foloseasca antiagregante plachetare (2C)
- sugeram **evitarea** amigdalectomiei (2C)

Tratamentul nefropatiei cu Ig A

□ Forme atipice de N cu Ig A

▶ N cu Ig A cu IRA cu hematurie macroscopica:

- efectuarea biopsiei renale dupa 5 zile de la debutul IRA, daca nu se amelioreaza disfunctia renala
- terapie suportiva daca biopsia renala arata necroza tubulara acuta si cilindrii eritrocitari intratubulari (2C)

▶ N cu Ig A crescentica (semilune)

- > 50% glomeruli cu semilune la biopsie renala, cu deteriorare rapida a RFG
- sugeram terapie cu CS si ciclofosfamida similar cu trat amentul vasculite ANCA (2D)

Glomerulopatia cu leziuni minime

- **Definiție.** GLM este o NG neproliferativă caracterizată
 - clinico-evolutiv prin SN pur, corticosensibil, iar
 - histologic prin absența leziunilor glomerulare vizibile la examenul în microscopie optică și imunofluorescență.
- **Incidența:**
 - 70% din SN la copii,
 - 25% din totalul SN la adult

Glomerulopatia cu leziuni minime

□ **Etiologie** [2,4]:

- GLM primară (nefroza lipoidică)
- GLM secundară:
 - neoplazii: limfom Hodgkin sau non- hodgkin, leucemie limfatică cronică, cancer de pancreas, timom
 - medicamente: AINS, interferon alfa 1, litiu
 - afecțiuni atopice: dermatita atopică, imunizări
 - alte cauze: nefropatia cu IgA, DZ de tip 1, LES.

Glomerulopatia cu leziuni minime

- În **GLM secundare**, la manifestările clinico-biologice ale SN se adaugă cele ale bolii sistemice.
- **Tabloul clinic** al **GLM primitive** dominat de SN pur:
 - **edem nefrotic**: edem generalizat cu revărsate seroase în cavitatea pleurală, cavitatea pericardică, cavitatea peritoneală, cu lichid de tip transudat);
 - **valori normale ale tensiunii arteriale de regulă**;
 - uneori TA scade la copii (șoc hipovolemic precipitat de diuretice, diaree, paracenteză)
 - TA poate fi crescută la adulți .

Glomerulopatia cu leziuni minime

□ Examenul sângelui [4,7]:

- sindrom inflamator: cresc VSH-ul, CRP și FG;
- hipoproteinemie <6g/dl, hipoalbuminemie <2,5g/dL, IgG scăzută;
- lipidograma – crește colesterolul total, LDL, VLDL;
- tulburări de coagulare: scad antitrombina III și plasminogenul;
- valori normale ale fracțiunilor complementului;
- retenția azotată este rară (IRA oligurică prin necroză tubulară acută asociată).

Glomerulopatia cu leziuni minime

□ Examenul de urină [3,4]:

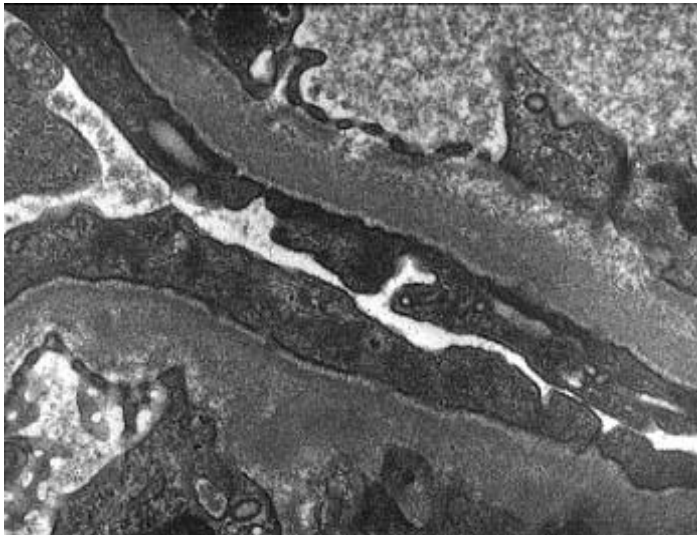
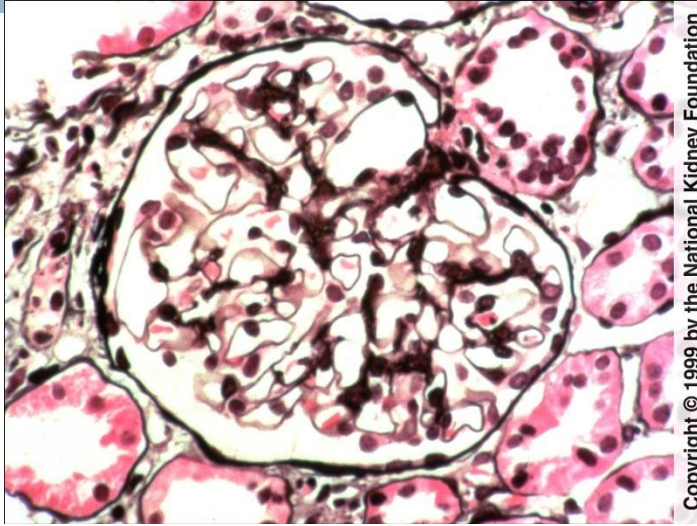
- proteinurie masivă, poate atinge 10-12 grame/ 24ore, selectivă;
- hematuria de regulă este absentă, o treime din pacienti pot prezenta hematurie microscopică
- cilindrii hialini (markerii proteinuriei severe).

Glomerulopatia cu leziuni minime

□ Examenul histologic

- *Microscopia optică* evidențiază glomeruli optic normali sau cu ușoară hiper celularitate mezangială [3,7,11] .
 - *Imunofluorescența* este negativă, depozitele imune de Ig și complement fiind absente.
 - *Microscopia electronică* relevă aglutinarea podocitelor, fiind păstrat contactul acestora cu MBG normală [4,7,11] .
- Biopsia renală este indicată la copii cu SN pur corticorezistent si la adult cu SN .

Minimal Change Disease



- Usually children
- Nephrotic syndrome with highly selective proteinuria and generalised oedema
- Rarely hypertension or ARF
- T cell mediated – VPF
- Steroid sensitive usually
- Spectrum of disease to FSGS

Glomerulopatia cu leziuni minime

□ **Evoluție:**

- remisiunea spontană (fără tratament) este frecvent întâlnită (25% până la 50% din cazuri) ^[2,3,7].
- pot apărea una sau mai multe recăderi la 60% din bolnavi ^[7].

- **Prognosticul** pe termen lung este foarte bun, doar 5% din pacienți evoluând spre BCR după 20 de ani ^[8].

Glomerulopatia cu leziuni minime

□ Complicatii

- La copii, cel mai frecvent șocul hipovolemic, care poate duce la accidente trombotice, IRA prin necroză tubulară acută sau moarte subită
- Ale SN:
 - accidente trombotice: tromboză de venă renală, embolie pulmonară
 - infecții (prin deficit de Ig sau M imunosupresoare): peritonita, stări septice, infecții respiratorii, urinare;
 - tulburări de creștere la copii prin malnutriție secundară hipoalbuminemiei.

Glomerulopatia cu leziuni minime

□ *Tratament*

● *Regim igienico-dietetic:*

- aport proteic normal (1g/Kgcorp/24 ore), dieta hiperproteică fiind inefficientă, deoarece accentuează proteinuria;
- restricție sodată;
- mobilizare precoce pentru prevenirea trombozei venoase profunde.

● *Tratament nespecific* – prezentat anterior.

Glomerulopatia cu leziuni minime

- *Tratamentul patogenic*

Corticoterapia (CS) este medicația de elecție în GLM, corticosensibilitatea fiind o caracteristică a bolii. În funcție de valoarea proteinuriei se definește remisiunea:

- completă (RC) – proteinurie sub 0,2g/24 de ore
- incompletă (RI) – proteinurie 0,2 g – 2 g/24 de ore sau scadere cu mai puțin de 50% din valoarea inițială înainte de inițierea CS.

Glomerulopatia cu leziuni minime

Terapia imunosupresoare este alternativă terapeutică la CS la pacienții cu recăderi frecvente (peste 2/an), corticodependență sau corticorezistență.

- Ciclofosfamida în doză de 2 mg/kgcorp/zi 8 săpt.
- Ciclosporina A

3-5 mg/kgcorp/zi (adulți)

7 mg/kgcorp/zi (copii).

RC se obține la 50% din bolnavi, dar recăderile sunt frecvente la reducerea dozei sau la sistarea Ciclosporinei.

Glomerulopatia cu leziuni minime

□ **Tratamentul episodului initial la adultul cu GLM**

- se recomanda CS pentru tratamentul initial al SN **(1C)**
- sugeram ca **Prednisonul** sau **Prednisolonul** sa se administreze intr-o doza unica
 - zilnica de 1 mg/kgcorp/zi (maxim 80 mg/zi) sau
 - la 2 zile 2 mg/kgcorp/zi (maxim 120 mg/zi) **(2C)**
- aceste doze mari de CS se mentin
 - minim 4 saptamani daca se obtine remisiune completa
 - maxim 16 saptamani daca nu se obtine remisiune complet **(2C)**



Glomerulopatia cu leziuni minime

- La pacienti la care se obtine RC sugeram ca CS sa se reduca lent, pe o perioada totala de 6 luni de la RC **(2D)**
- La pacienti cu contraindicatii relative sau intoleranta la doze mari de CS (ex. DZ dezechilibrat, boli psihice, osteoporoza severa) sugeram folosirea ciclofosfamidei orale sau a inhibitorilor de calcineurina (ICN) dupa sechema de la GLM cu recaderi frecvente **(2D)**

Glomerulopatia cu leziuni minime

- **GLM cu recaderi frecvente (RF)/corticodependent(CD)**
 - sugeram **ciclofosfamida** oral 2-2,5 mg/kg/zi 8 sapt.(2C)
 - sugeram ICN: **ciclosporina** 3-5 mg/kg/zi sau **tacrolimus** 0,05-0,1 mg/kg/zi in doze divizate, 1-2 ani pentru GLM cu RF/CD care are recaderi sub Ciclofosfamida sau pentru persoanele care vor sa-si prezeve fertilitatea (2C)
 - sugeram **Micofenolat mofetil (MMF)** 500- 1000mg de 2x /zi , 1-2 ani, pentru cei cu intoleranta la CS, Ciclofosfamida sau ICN



Glomerulopatia cu leziuni minime

□ GLM corticorezistent

- reevaluare pentru alte cauze de SN (**Fara grad**)

□ Terapie suportiva

- *GLM cu IRA* sa fie tratati prin terapie de substitutie renala daca este indicata, dar asociat, cu CS, ca la primul episod de GLM (**2D**)
- la primul episod de GLM cu SN nu trebuie utilizate:
 - statine pentru dislipidemie
 - IECA sau BRA (sartani) la pacienti normotensivi pentru a reduce proteinuria (**2D**)

Glomerulopatia cu leziuni minime

- După un prim episod, evoluția poate fi ^[3]:
 - *vindecare, fără recăderi ulterioare* la 30% din cazuri;
 - *cu recăderi rare* (20%), care răspund în continuare la CS;
 - *recăderi frecvente* (peste 2 pe an) ^[12], *corticodependență* (30-40% la copii) în cursul perioadei de scădere a dozei de CS sau la oprirea CS , se întâlnesc mai rar la adult decât la copii. Necesită întreruperea CS în situația apariției sindromului Cushing iatrogen și folosirea unei scheme alternative;
 - *corticorezistența* (absența remisiunii proteinuriei după 2-4 luni de CS) este foarte rară (7% copii și 12% adulți)^[3,7].

Nefropatia membranoasă (NM)

- **Definiție:** NM reprezintă un tip de NG caracterizată clinic prin SN impur, histologic prin îngroșarea difuză a MBG, cu/fără proliferare celulară minimă și terapeutic prin răspuns variabil la corticoterapie.^[2,7]
- **Terminologie.** glomerulopatia extramembranoasă sau glomerulopatia epimembranoasă.
- **Epidemiologie:**
 - NM este una din cele mai frecvente cauze de SN la adult,
 - incidența maximă fiind întâlnită între 40 și 60 de ani,
 - raport B/F = 2/1 ^[11].

Nefropatia membranoasă (NM)

□ *Etiologie*

- ***NM primitivă*** - 78- 85% la adulți; 25% la copii ^[12]
- ***NM secundare*** ^[2,3,7,12]
 - boli autoimune: LES, poliartrita reumatoidă, sindrom Sjögren, tiroidită autoimună, sarcoidoza etc
 - infecții: hepatită virală B sau C, sifilis, boală hidatică
 - tumori: carcinoame (plămân, stomac, colon, sân, prostată), limfoame,
 - substanțe chimice și medicamente: AINS, captopril, săruri de aur, săruri de mercur, penicilamina

PLA2R –marker al NM idiopatice

- **Patogenia NM**
- In 2009, tipul M de receptor al fosfolipazei A2 (PLA2R), o proteina transmembranara localizata pe podocyte, a fost identificat ca antigen major implicat in aparitia NM idiopatice (numita si glomerulopatie membranoasa primitiva) la adulti.
- Aceasta descoperire a deschis noi posibilitati de diagnostic si monitorizare a raspunsului terapeutic in NM.

PLA2R –marker al NM idiopatice

- Prin IIFT, anticorpul anti-PLA2R a fost depistat la 52% din pacienți cu NM idiopatică confirmată histologic ($n = 100$), față de niciun caz de NM secundară ($n = 17$).
- Anticorpul nu a fost detectat la subiecții sănătoși ($n=153$) sau la pacienții cu nefropatii glomerulare altele decât NM ($n=90$).
- Cu toate acestea, anticorpul a fost descoperit la unii pacienți cu NM asociată cu hepatită B, neoplazii sau sarcoidoză, deși apariția concomitentă a celor două afecțiuni nu poate fi exclusă.

Nefropatia membranoasă (NM)

□ *Tablou clinico-biologic*

- Debutul este insidios cu instalarea progresivă a SN (70%), mai rar proteinurie non-nefrotică izolată (30%)
- **SN este impur** dacă sunt prezente ^[3,7]:
 - proteinurie nefrotică
 - hematurie microscopică (50% copii și 90% adulți) ^[2]
 - HTA și BCR tardiv în cursul evoluției bolii.
- Datele biologice relevă modificările SN (proteinurie >3,5 g/zi, hipoalbuminemie, hipoproteinemie, hipercolesterolemie) și complement seric normal.

Nefropatia membranoasă (NM)

□ *Histologic*

- *Microscopia optică* [3,7]:
 - îngroșarea difuză a MBG la toți glomerulii, fără proliferare celulară semnificativă;
 - colorația prin impregnare argentică relevă depozite argirofile (spiculi) pe versantul extern al MBG, cu aspect “în spiță de roată”.
- în evoluție apare scleroza glomerulară și modificările tubulo-interstițiale.^[3]

Nefropatia membranoasă (NM)

□ *Histologic*

- *Imunofluorescența*
 - depozite granulare de-a lungul MBG constituite din Ig G și C₃ în NM primitivă , respectiv Ig G, Ig A și C_{1q} în NM lupică .
- *Microscopia electronică* [7]
 - depozite electron-dense subepiteliale (extra- sau epimembranoase), pe versantul extern al MBG;
 - ștergerea proceselor podocitare din vecinătatea depozitelor imune;
 - expansiunea MBG cu formare de spiculi.

Nefropatia membranoasă (NM)

- **Evoluția naturală** a NM este variabilă:
 - remisiune spontană (25% - 40%)
 - apariția BCR (20% - 30%).
- **Prognosticul pe termen lung** depinde de severitatea și persistența proteinuriei. După 20 de ani:
 - o treime pacienți – RC
 - o treime prezintă nivele variabile ale proteinuriei și ale eRFG și
 - o treime sunt în stadiul 5 de BCR

Nefropatia membranoasă (NM)

Riscul de progresie a NM spre BCR poate fi apreciat prin monitorizare timp de 6 luni a proteinuriei și funcției renale, cu încadrarea pacienților în 3 grupe prognostice:

Risc evolutiv scăzut	Risc evolutiv mediu	Risc evolutiv mare
Funcție renală normală Proteinuria < 4 g/zi	Funcție renală normală – 6 luni Proteinurie 4 - 8 g/zi	Bărbat > 50 ani Funcție renală anormală – 6 luni Proteinurie > 4 g/zi > 1 an Leziuni interstițiale la biopsia renală

Nefropatia membranoasă (NM)

- *Tratamentul patogenic*
- În NM corticoterapia singură nu induce remisiunea bolii și nu previne evoluția spre BCR ^[7].
- Inițierea terapiei imunosupresoare poate să nu fie necesară la diagnosticarea NM, datorită numărului ridicat de pacienți care pot prezenta remisiune spontană, fiind necesară o perioadă de monitorizare a proteinuriei și funcției renale (eRFG).

Nefropatia membranoasă (NM)

- Pacienții cu NM cu risc scăzut de evoluție spre BCR vor urma tratamentul nespecific și se va monitoriza timp de 6 luni proteinuria și eRFG.
- La pacienții cu NM cu risc mediu sau mare de evoluție spre BCR asocierea de corticoizi cu agenți alkilanți previne sau întârzie evoluția spre BCR în stadiul 5 .

Nefropatia membranoasă (NM)

- Schema (regimul) Ponticelli utilizează CS alternativ cu agenți alkilanți timp de 6 luni, la pacienții cu NM cu risc mediu de evoluție spre BCR [3,11]:
 - Lunile 1, 3, 5:
Metil-prednisolon 1 g i.v./zi, 3 zile consecutiv, apoi
Prednison oral, 0,5 mg/kgcorp/zi, 27 de zile.
 - Lunile 2,4,6:
Ciclofosfamida 1,5-2,5 mg/kgcorp/zi, po., 30 de zile
sau
Clorambucil 0,1 - 0,2 mg/kgcorp/zi, 30 de zile (rar folosit datorită efectelor secundare).

Nefropatia membranoasă (NM)

- La pacienții cu NM cu risc evolutiv mare (declinul rapid al eRFG) se administrează următoarea asociere imunosupresoare, timp de 6 până la 12 luni:
 - Ciclosporina A 4-5 mg/kgcorp/zi și
 - Prednison 1 mg/kgcorp/zi, în zile alternative.
- Remisunea (completă sau parțială) se obține la 70% din pacienții tratați . La 40% din cazuri apar ulterior recăderi (reapariția SN), care se tratează prin reluarea schemei imunosupresoare inițiale sau înlocuirea Ciclofosfamidei cu Ciclosporina și invers .

Nefropatia membranoasă (NM)

- Recomandam ca **terapia initiala imunosupresoare** sa fie inceputa doar la adulti cu **NM idiopatica (NMi) cu sindrom nefrotic SI cel putin un criteriu:**
 - proteinurie persistenta $> 4\text{g/zi}$ SI ramane peste 50% din valoarea bazala SI nu prezinta o scadere progresiva in cursul terapiei antiproteinurice cel putin 6 luni **(1B)**
 - prezenta unor simptome severe, invalidante sau amenintatoare ale vietii datorate SN **(1C)**
 - creatinina serica a crescut $\geq 30\%$ intre 6 si 12 luni de la dg NMi, dar eRFG $> 25\text{-}30\text{ ml/min}$ SI aceasta modificare nu este explicata de complicatii noi **(2C)**



Nefropatia membranoasă (NM)

- NU se utilizează imunosupresoare la pacienții cu creatinina serică persistent $>3,5$ mg/dl (sau eRFG < 30 ml/min) și reducerea dimensiunilor renale ecografice (<8 cm) **(Fara grad)**

Nefropatia membranoasă (NM)

□ Terapia initiala NM idiopatica:

- recomandam 6 luni de terapie alternativa cu cicluri lunare de CS iv si oral, respectiv agenti alkilanti oral (**1B**)
- sugeram folosirea ciclofosfamidei (mai rar clorambucil) (**2B**)
- biopsia renala se repeta doar in caz de deteriorare rapida a functiei renale (dublarea creatininei serice dupa 1 -2 luni de observare) (**Fara grad**)
- ajustati doza de ciclofosfamida sau clorambucil la varsta pacientului si RFG (**Fara grad**)

Nefropatia membranoasă (NM)

- Regimuri nerecomandate initial in NM idiopatica
 - nu recomandam CS in monoterapie **(1B)**
 - nu sugeram MMF in monoterapie **(2C)**
- Terapia NM idiopatrice rezistente la terapia initiala cu agenti alkilanti/CS:
 - sugeram terapia cu Inhibitori de calcineurina **(2C)**
- Terapia recaderilor SN la adultii cu NM idiopatica
 - sugeram reinstituirea aceleasi terapii care a dus la remisiune initiala **(2D)**
 - sugeram ca daca terapia ciclica 6 luni cu CS/alkilanti a fost terapia initiala , sa fie repetata o singura data pentru o recadere **(2B)**



Nefropatia membranoasă (NM)

- Profilaxia anticoagulantă în NM idiopatică:
 - Sugaram ca la pacienții cu NM idiopatică și SN, cu reducerea severă a albuminei serice ($<2,5\text{g/dl}$) și factori de risc pentru tromboză să se utilizeze warfarina oral **(2C)**

Glomeruloscleroza focală și segmentară

- **Definiție.** GSFS reprezintă un tip de NG caracterizată histopatologic prin leziuni de glomeruloscleroză care cuprind doar anumiți glomeruli (leziuni glomerulare focale), iar la nivelul unui glomerul doar unele porțiuni (leziuni glomerulare segmentare)^[3].
- **Incidență.**
 - GSFS reprezintă una din cauzele cele mai frecvente ale SN, atât la copii (8-10% din SN) cât și la adulți (10-20% din SN)^[2].
 - mai frecventă la negri (peste 50% din SN)
 - afectează predominant sexul masculin ^[3,5].

Clasificarea etiopatogenică a GSFS (Glasscock)

- **1) GSFS idiopatică** (clasică, perihilară, colabantă, celulară,)
- **2) GSFS secundară:**
 - a) GSFS prin leziuni ale podocitelor
 - GSFS ereditară:
 - SN congenital (finlandez) - mutația genei nefrinei
 - GSFS autosomal dominantă-mutația genei α actininei 4
 - GSFS autosomal recesivă - mutația genei podocinei
 - GSFS asociată cu alte afecțiuni genetice
 - GSFS infecțioase: HIV, hepatita B , parvovirusuri
 - GSFS toxică: pamidronat, heroină
 - GSFS din neoplazii: limfoame, carcinoame, leucemie

Clasificarea etiopatogenică a GSFS (Glasscock)

b) GSFS prin adaptare nefronică

- reducerea numărului de nefroni:

- congenitală - agenezie renală unilaterală

- dobândită

- nefrectomie parțială pe rinichi unic

- rinichi transplantat de la copil la adult

- NG avansate (NM, nefropatia cu IgA, GNC poststreptococică, nefropatie lupică)

- preeclampsie, nefroangioscleroză

- nefropatie de reflux

- hiperfiltrare glomerulară, fără diminuarea numărului de nefroni:

- nefropatia diabetică ^[11]

- cardiopatii congenitale cianogene

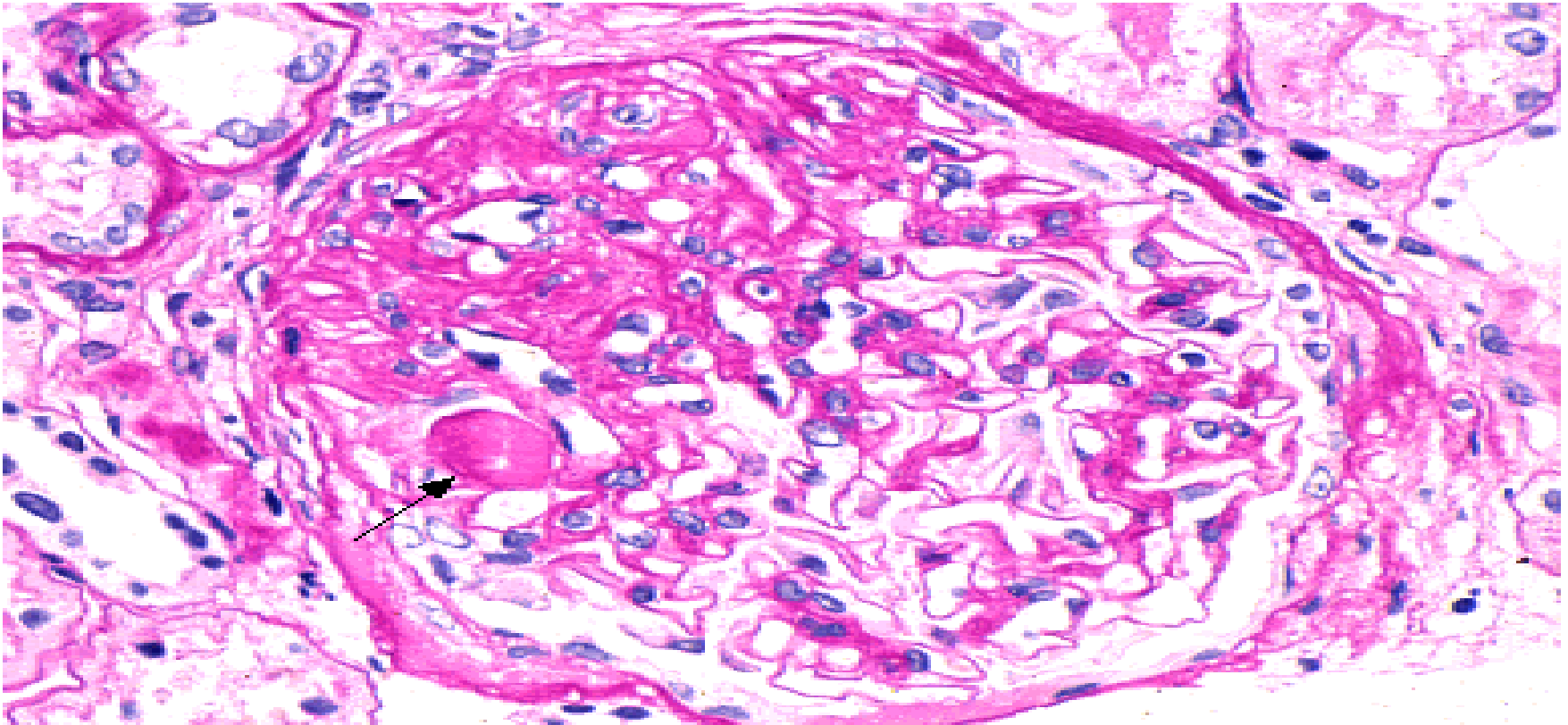
- obezitate morbidă ^[11]

3) GSFS “cicatriceală” fără hialinoză.

Tablou clinico-biologic al GSFS

- În momentul depistării, GSFS se poate manifesta prin ^[3.12] :
 - **SN impur** cu proteinurie nefrotică >3,5g/zi, hematurie microscopică, HTA (50% din adulți) și alterarea funcției renale (BCR la 30% din cazuri);
 - **proteinurie non-nefrotică** (în special în GSFS secundare) ^[7]
 - **complement seric normal.**
- În GSFS secundare sunt prezente simptomele, semnele clinice și datele biologice și imagistice ale bolii renale (NG avansate, rinichi unic congenital etc.) sau sistemice (infecții, neoplazii, consum de medicamente, diabet zaharat, obezitate de gradul 3 etc.) care determină apariția GSFS.

Examen histologic in GSFS



Moderate FGS Light micrograph in focal segmental glomerulosclerosis shows a moderately large segmental area of sclerosis with capillary collapse on the upper left side of the glomerular tuft; the lower right segment is relatively normal. Focal deposition of hyaline material (arrow) is also seen. Courtesy of Helmut Rennke, MD.

Diagnostic diferential GSFS

- între GSFS primitivă și GSFS secundare
- cu alte NG primitive care prezintă SN sau proteinurie non-nefrotică, pe baza aspectului histologic.

Evolutia si prognosticul GSFS

□ GSFS primitivă are o evoluție variabilă ^[3]:

- frecvent progresivă spre BCR, de obicei în 10-15 ani ^[7];
- remisiune spontană (8%);
- proteinurie persistentă (20% - 30%).

□ Factori de prognostic

- severitatea proteinuriei
- declinul RFG
- tipul de leziune histologică, (GSFS colabantă are un prognostic mai sever).
- inducerea terapeutică a remisiunii^[5].

Tratamentul GSFS

1) Corticoterapia este utilizată ca tratament inițial, dar răspunsul la tratament este mai rar decât în GLM .

- la copii :

- Prednison 60mg/m²/zi timp de 1 lună urmată de
- Prednison 40 mg/m² la 2 zile o lună, cu reducerea progresivă lentă a dozei; durata terapiei este de 6 luni.

- la adult:

- Prednison 1 mg/kgcorp/zi 2-3 luni, cu reducerea ulterioară a dozei în 2-3 luni, induce RC la peste 50% din cazuri după 6 luni de tratament .

Tratamentul GSFS

- 2) *Ciclofosfamida* 2 mg/kgcorp/zi per os timp de 3-4 luni este utilă la pacienții corticorezistenți (absența RC după 6 luni de CS), corticodependenți sau în cazul recăderilor frecvente.
- 3) *Ciclosporina A* în doza de 5 mg/kgcorp/zi se administrează la pacienții corticorezistenți, aceasta inducând remisiunea din prima lună de administrare, dar cu recăderi frecvente, care-i limitează eficacitatea pe termen lung.

Tratamentul GSFS

□ Terapia initiala a GSFS

- recomandam CS si imunosupresoare doar in GSFS idiopatica cu SN (1C)
- sugeram prednison 1 mg/kg/zi (max 80 mg/zi) (2C)
- doza mare de CS minim 4 saptamani si maxim 16 saptamani (daca e tolerata, pana la atingerea RC) (2D)
- reducerea dozei progresiva, lenta in 6 luni dupa RC (2D)
- sugeram folosirea inhibitorilor de calcineurina in caz de intoleranta, contraindicatie de CS (2D)

Tratamentul GSFS

□ Recaderile GSFS

- sugeram ca recaderea SN cu GSFS tratata similar cu recaderea GLM (2D)

□ GSFS corticorezistent

- sugeram ciclosporina 3-5 mg/kg/zi 4-6 luni (2B)
- in caz de RC sau RP, se continua ciclosporina cel putin 12 luni, urmata de reducere lenta (2D)
- cei care nu tolereaza ciclosporina se trateaza cu MMF si dexametazona (2C)

Glomerulonefritele membranoproliferative

- **Definiție.** Glomerulonefrita membrano-proliferativă se caracterizează prin proliferarea difuză a celulelor mezangiale asociată cu îngroșarea pereților capilarelor glomerulare datorită depozitelor de complexe imune la acest nivel și prin îngroșarea MBG.

Etiologia GNMP

- *GNMP* idiopatice
- *GNMP* secundare:
 - boli cu complexe immune sistemice (LES, crioglobulinemie)
 - boli infecțioase (endocardită, abcese viscerale, parazitoze, infecții cu micoplasma, candidoze)
 - boli hepatice (hepatite/ciroze virale cu VHB și VHC)
 - neoplazii (mielomul multiplu, limfomul Hodgkin, limfomul non-Hodgkin, cancer prostatic, melanom)
 - alte boli (lipodistrofia C3NeF, deficite de imunoglobuline, sclerodermie, sindromul Sjögren, cardiopatii congenitale cianogene).

Tabloul clinic al GNMP

- 4 forme clinice, în momentul diagnosticului:
 - sindrom nepritic acut
 - sindrom nefrotic cu debut insidios (50%)
 - proteinurie și hematurie descoperită întâmplător
 - hematurie macroscopică recurentă.
- HTA poate apărea la 1/3 din cazuri, ureea și creatinina serică pot fi normale sau crescute.
- În GNMP tip II poate apărea și scăderea acuității vizuale, datorită depozitelor care se observă la nivelul membranei coriocalilare a lui Bruch. ^[4]

Tabloul clinico- biologic al GNMP

- Scăderea C3 este severă și constantă, spre deosebire de GNA unde se normalizează în 4-8 săptămâni. Niveluri persistent scăzute ale C4 se observă în GNMP tip I, ceea ce sugerează activarea complementului pe calea clasică.
- prezența unei RFG scăzute de la debut indică un prognostic prost.

Examen histologic in GNMP tip I

- proliferare mezangială și endocapilară severă care poate determina formarea de noduli mezangiali (GN lobulară).
- microscopia optică - aspect de dublu contur al membranei bazale glomerulare ("șină de tramvai").
- Imunofluorescența evidențiază depozite de Ig și C3 subendoteliale și mezangiale.

Examen histologic in GNMP tip II

- microscopia optică evidențiază îngroșarea MBG și proliferare endocapilară.
- In imunoflorescență se observă depozite liniare de C3 în pereții capilarelor, fără depozite de Ig. Aceste depozite apar ca o bandă densă în centrul MBG și în matricea mezangială. Acestea se observă și în membrana bazală a tubilor contorți, în pereții capilarelor și arteriolelor.

Examen histologic in GNMP tip III

- se diferențiază de tipul I numai pe baza caracterelor morfologice și se caracterizează prin prezența pe ambele părți ale MBG a depozitelor, ce oferă un aspect destrămat sau striat al acesteia.

Tratamentul GNMP

- În GNMP eficiența tratamentului patogenic este incertă.
- La copiii cu SN se recomandă prednison $40\text{mg}/\text{m}^2$ la 2 zile, la adulți, steroizii sunt ineficace.
- Rezultate bune au fost obținute recent cu asocierea de prednison cu micofenolat mofetil.
- Asocierea de CS cu ciclofosamidă se recomandă la pacienții cu scăderea rapidă a RFG și cu leziuni histologice de proliferare extracapilară.



Glomerulonefritele membranoproliferative

- Sugeram ca adultii sau copii cu GNMP idiopatica insotita de SN si declin progresiv al RFG sa primeasca cel mult 6 luni:
 - Ciclofosfamida oral (sau MMF) plus
 - Corticosteroizi in doza redusa (la 2 zile) **(2D)**

Mesaje pentru acasa

- Anamneza - istoric familial / medicamente ?
- Ex clinic
 - edeme palpebrale/ declive
 - HTA ?
- Recomanda un examen de urina
- Daca are **hematuria si/sau proteinuria** – GN ?
- Excluce cauze secundare de GN
- **Biopsia renala** cu examen histologic stabileste dg cert (in GNC / SN)