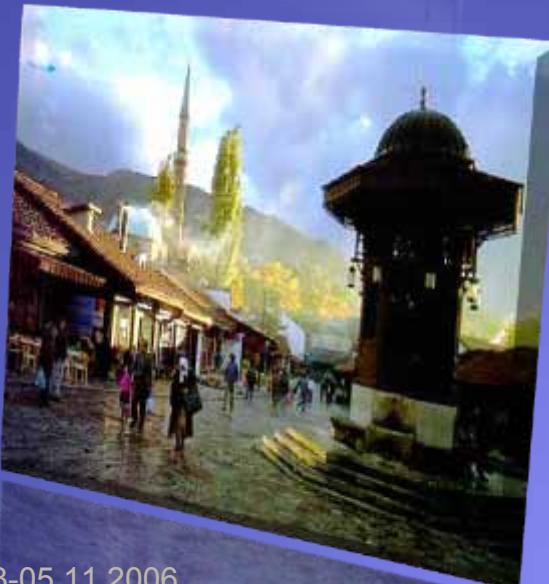
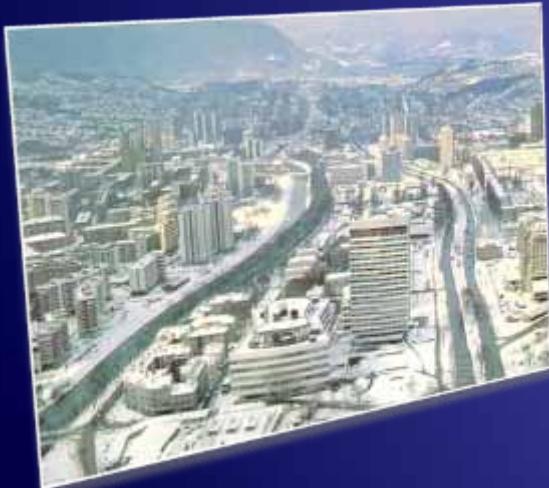




NEFROTSKI SINDROM

Doc. Dr Halima Resić
KCU Sarajevo Centar za Hemodijalizu



Uvod

Glomerularne bolesti su raznorodna grupa, najčešće imunološki uslovljenih oboljenja bubrega, u kojima patološke promjene počinju u glomerulima, ali u daljem toku obično zahvataju i ostale bubrežne strukture.

Prema podacima Evropskog udruženja za dijalizu i transplantaciju glomerularne bolesti su primarno bubrežno oboljenje u 23,8 % bolesnika koji se liječe dijalizama

Nefrotski sindrom (NS) je najčešća klinička manifestacija glomerulonefritisa kod odraslih, i dijeli se na primarni i sekundarni.

Primarni nefrotski sindrom obuhvata 75% svih NS i karakteriše ga:

- obilna proteinurija normalnih proteina plazme (više od 3,5 g/24 č)
- Hipoalbuminemija
- Edemi
- hiperlipidemija

Sekundarni nefrotski sindrom se javlja u sklopu :

- diabetes mellitusa,
- sistemske bolesti,
- neoplazmi,
- infektivnih bolesti,
- vaskularnih oboljenja
- amiloidoza,
- hereditarna oboljenja.

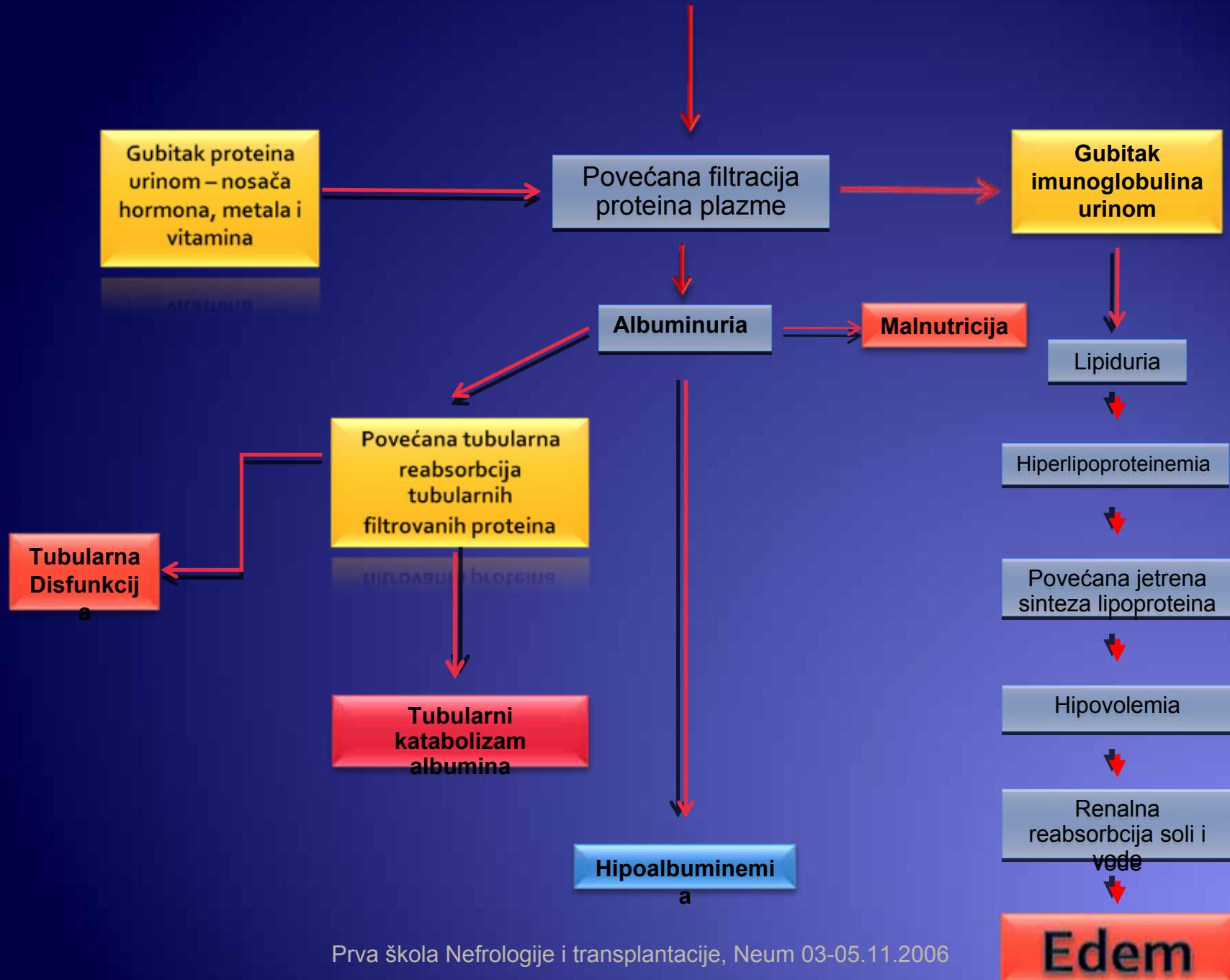
Patofiziologija nefrotskog sindroma

Glavni funkcionalni defekt koji se javlja u nefrotskom sindromu je:

- značajno uvećanje propustljivosti glomerulskog filtra za bjelančevine
- proteinurija primarno rezultira zbog depozita u kapilarnom zidu.

Imunopatogenetski mehanizmi nastanka nefrotskog sindroma

- cirkulišući imuni kompleksi
- medijatori inflamatorne reakcije (komplement i drugi imuni reaktanti)
- položenja imunih kompleksa zavisi od mehanizma i lokalizacije imunih kompleksa i bioloških aktivnosti imunih reaktanata koji su uključeni.



NEFROTSKI SINDROM

- Proteinuria ($> 3,5 \text{ g} / 24 \text{ h}$)
- Hipoproteinemia (UKUPNI protein $< 60 \text{ g} / \text{l}$, albumin $< 25 \text{ g} / \text{l}$)
 - Disproteinemia (relativan porast u α_2 - i β -globulines, hipoalbuminemia, smanjenje u γ - globulinskoj frakciji)
- Hiperlipoproteinemia (hiperholosteremija, ponekad hipertrigliceridemija)
 - Edem
- Koagulacione abnormalnosti
- Endokrine abnormalnosti
 - Infekcije
- Akutna renalna bolest

ETIOLOGY OF UNEXPLAINED ADULT NEPHROTIC SYNDROME IN WHITE PATIENTS (%)

	< 45 yr	≥ 45 yr
membranous nephropathy	40	39
minimal change nephropathy	18	20
focal and segmental glomerulosclerosis	15	20

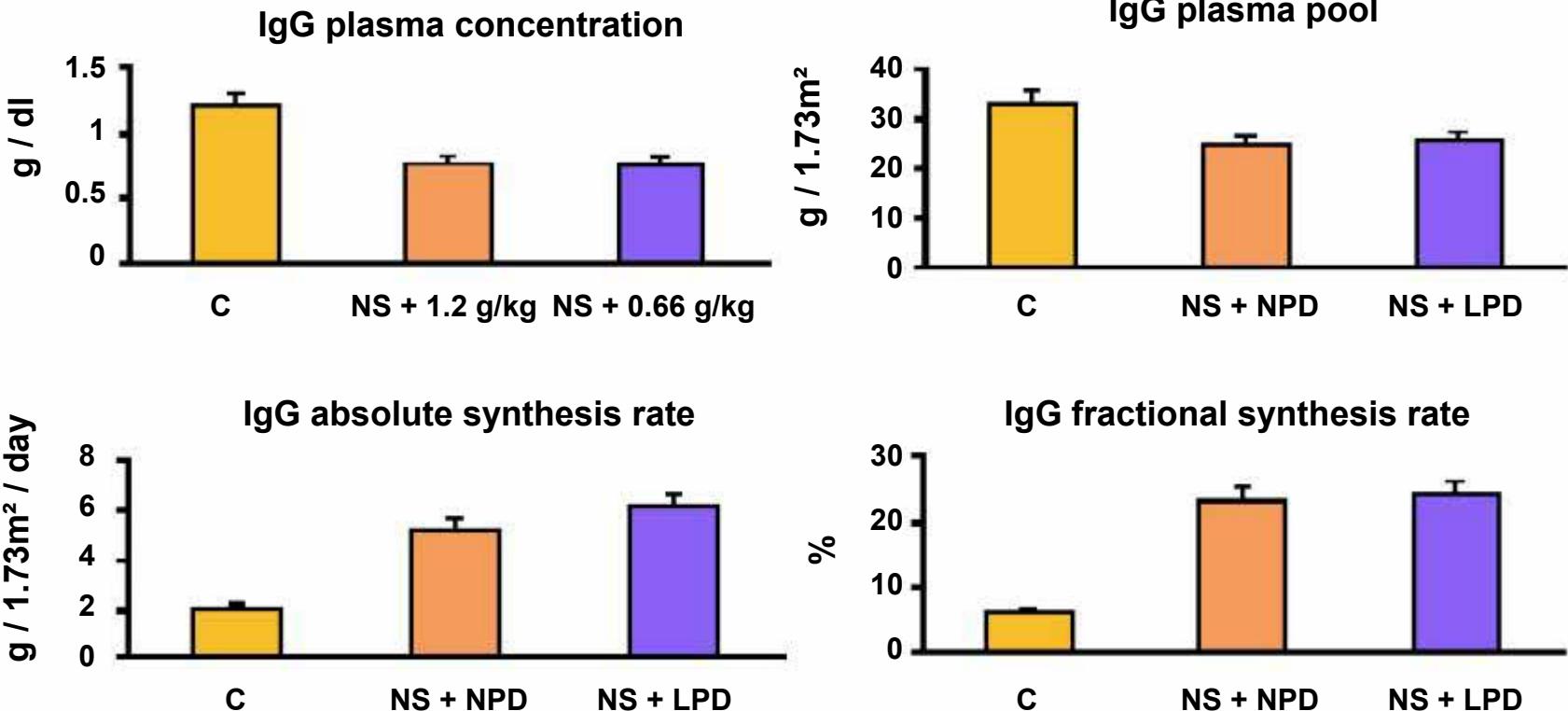
Haas M et al. Am J Kidney Dis 1997

ALBUMINI

	CONTROLS	CAPD	NEPHROTIC SYNDROME
serum albumin (g / dl)	4,6 ± 0,3	3,7 ± 0,5	1,54 ± 0,7
total body albumin(g / 1,73 m ²)	266 ± 27	249 ± 29	92 ± 45
intravascular albumin(g / 1,73 m ²)	109± 11	120±25	48 ± 22
extravascular albumin(g / 1,73 m ²)	157±21	129±26	44±22
albumin loss(g / 1,73 m ²)	0	4,23±1,42	6,6±2,67
albumin catabolism(g / day / 1,73 m ²)	13,8±0,8	9,8±17	6,5±2
albumin synthesis (g / day / 1,73 m ²)	13,8 ± 0,8	14 ± 2,5	13,6 ± 2,8

GM 2005

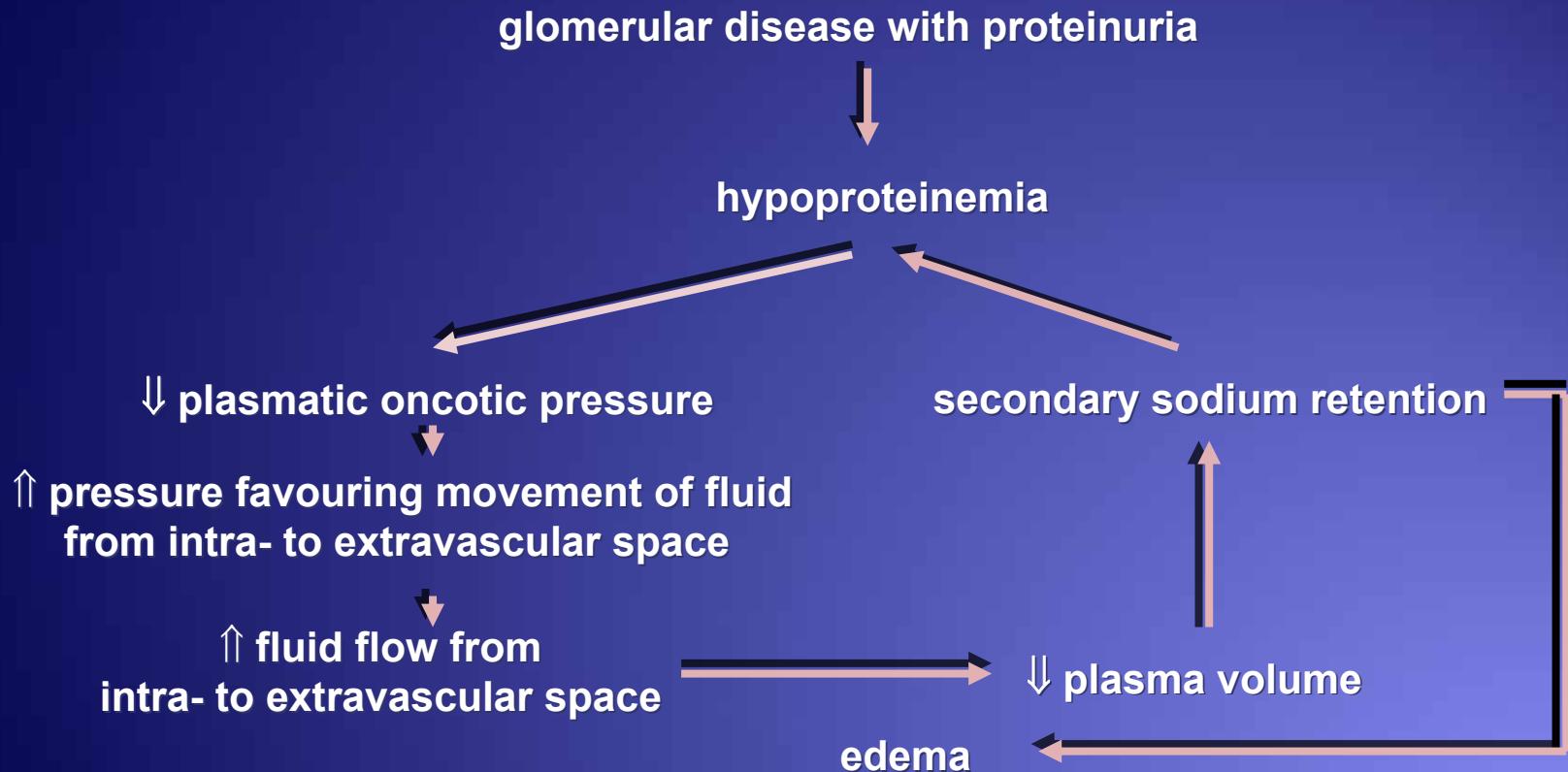
DIETARY PROTEIN AND IgG IN PATIENTS WITH NEPHROTIC SYNDROME



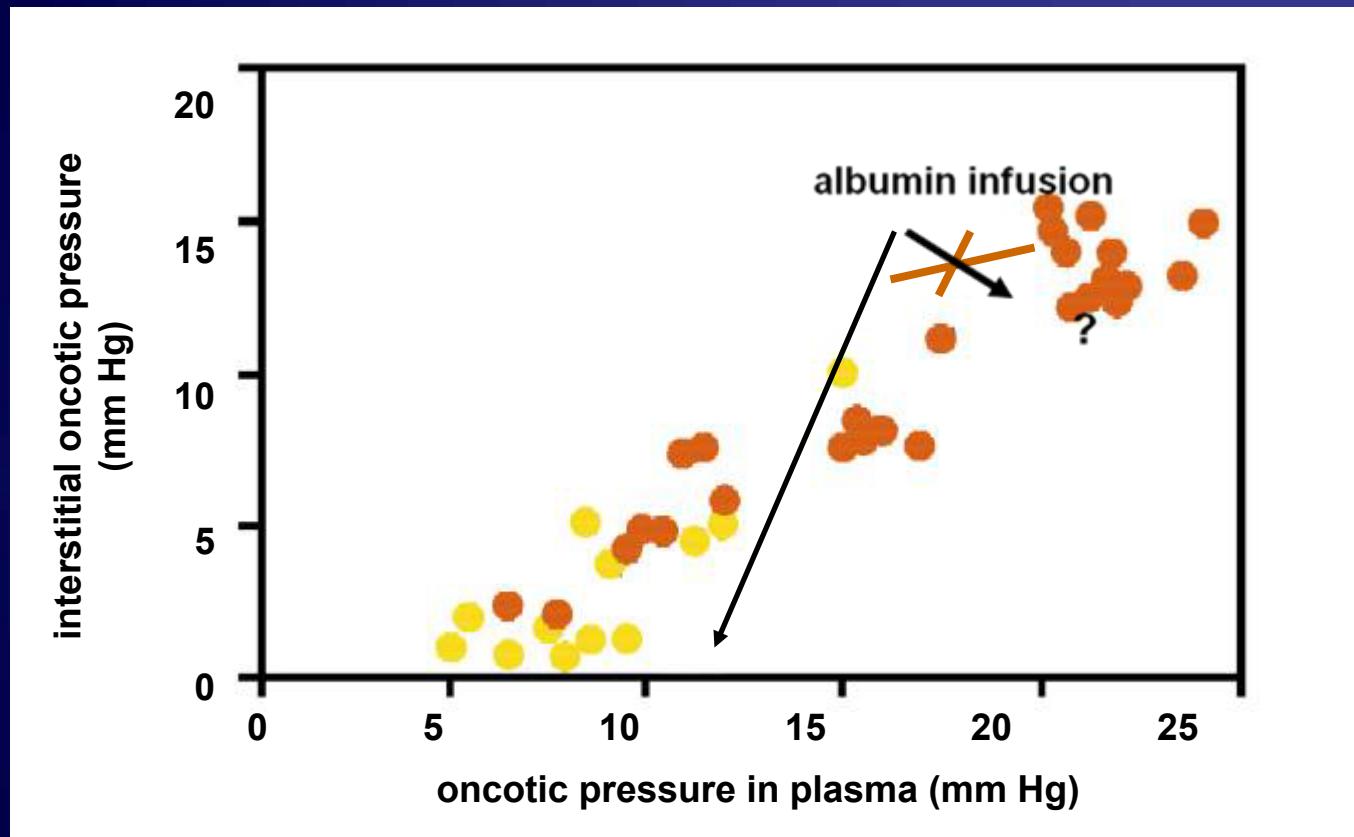
Giodano M et al. *Nephrol Dial Transplant* 2004

Patogeneza edema u nefrotskom sindromu

“UNDERFILL THEORY”

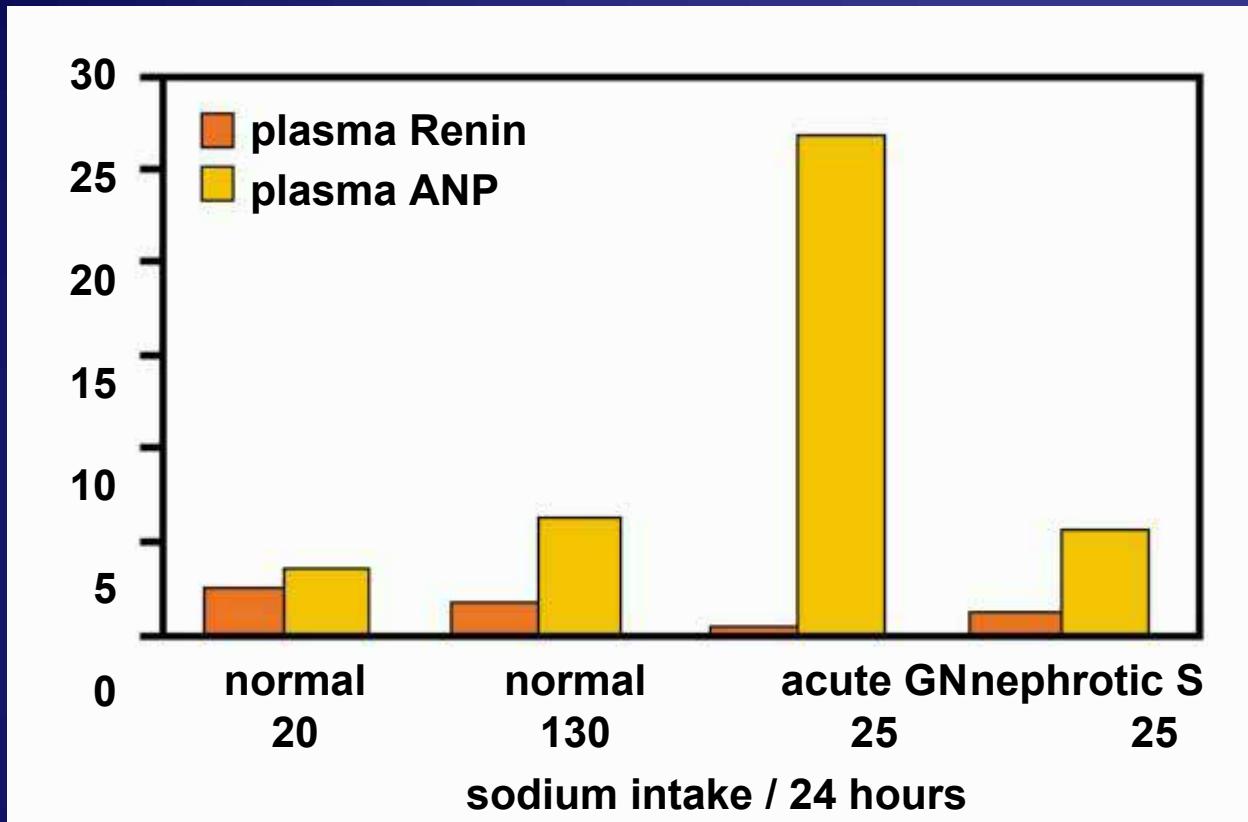


ONKOTSKI PRITISAK U PLAZMI I U INTERSTICIJU PRIJE (●) I NAKON (○) REMISIJE PROTEINURIE



Noddeland H et al. Scand J Clin Lab Invest

VOLUME REGULATORY HORMONES IN NORMAL SUBJECTS AND PATIENTS WITH RENAL DISEASE



Rodriguez-Iturbe B et al. Kidney Int 1990

PATOGENEZA EDEMA U NEFROTSKOM SINDROMU II

“OVERFLOW THEORY”

glomerularna bolest sa proteinuriom



hipoproteinemia



primarna retencija natrija



↑ zapremina plazme



↑ kapilarna filtracija



edem

primarni treatman je
restrikcija natrija !

+ diuretici

TREATMAN EDEMA U NEFROTSKOM SINDROMU

tretirati primarno oboljenje, redukovati proteinuriju

elastične čarape, thromboza

restrikcija vode i natrija

diuretici

**efektivna pojedinačna doza
podešavanje frekvencije, administriranje
sekvencialna blokada nefrona**

albumin iv (ponekad neophodni)

NEFROTSKI SINDROM



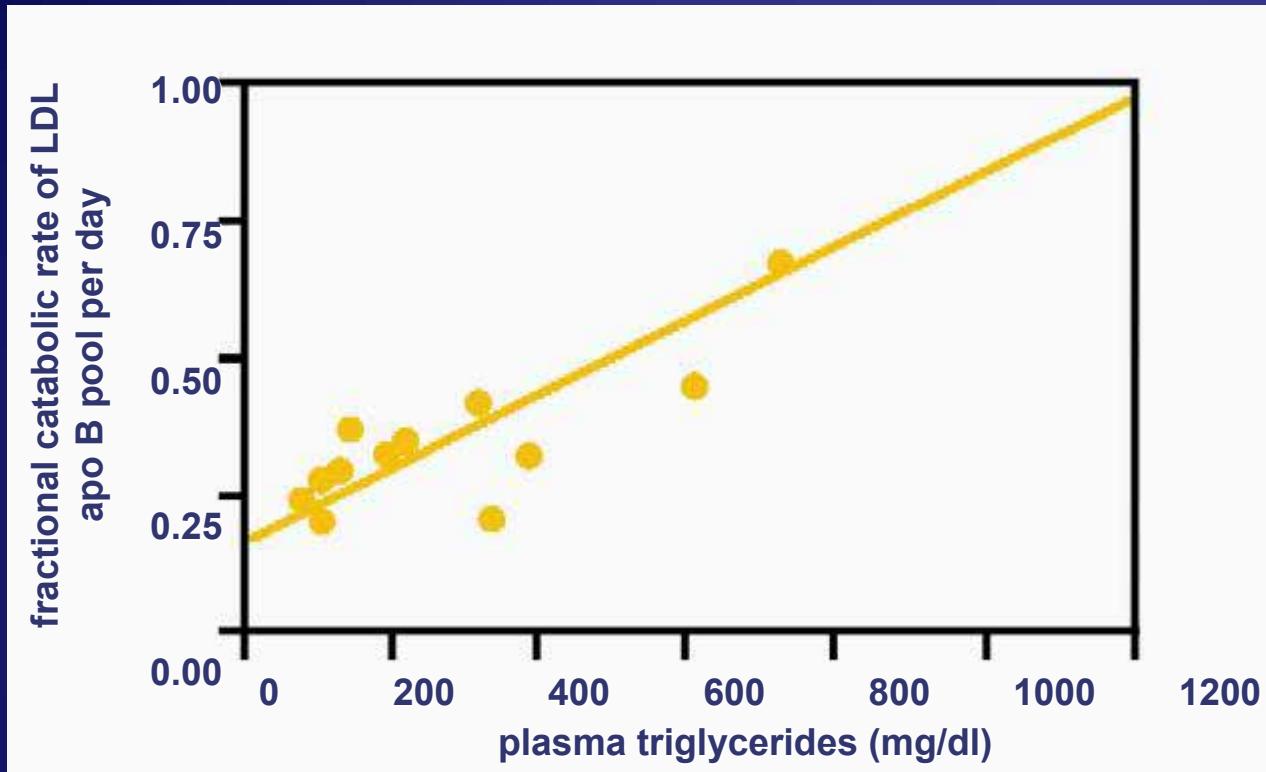
HIPERLIPOPROTEINEMIJA

- Hipoalbuminemija igra ključnu ulogu u patogenezi hiperlipoproteinemije u NS
- Patofiziologija nije dovoljno jasna nastanka hiperlipoproteinemije , ali se smatra da povećana sinteza i smanjen metabolizam lipoproteina imaju značajnu ulogu.
- Serumski holesterol može dostići vrijednost 10x veću od normalnih što rezultira povećanjem LDL
- Apolipoprotein B apolipoprotein C su uvećani, a apolipoprotein AI, AII i CII su ne promjenjeni

HIPERLIPOPROTEINEMIJA

- Nenormalna koncentracija lipida doprinosi progresivnom oštećenju glomerula i povećanom riziku od kardiovaskularnih oboljenja.

FRAKCIIONI KATABOLIČKI NIVO LDL APO B U FUNKCIJI KONCENTRACIJE TRIGLICERIDA



Vega GL et al. *Kidney Int* 1995

TRETMAN HIPERLIPIDEIJE U NEFROTSKOM SINDROMU

hypolipidemic efficacy		
1. soy diet	- 20 - 30%	
2. Nicotinic acid	modest	flush, headache
3. Fibrates	Chol – 10 - 30% Trigl – 50%	myopathy
4. Probucol	modest	HDL ↓, Antioxidant
5. bile acid sequestrant	Chol – 30%	gi side effects
6. Statins	Chol – 20 - 40% Trigl modest LP (a) if high	myopathy
7. ACE Inhibitors	Chol – 20%	

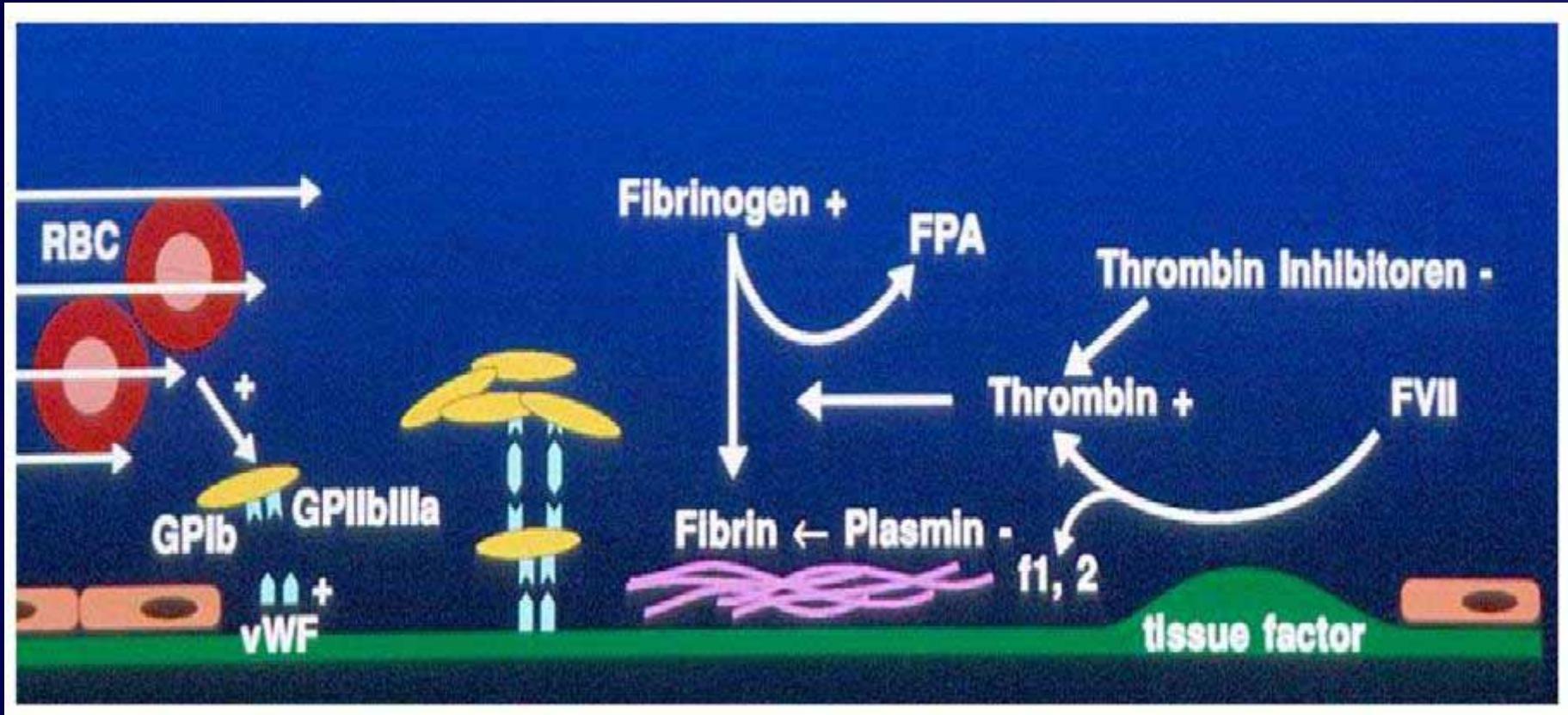
GM 2005

Poremećaji koagulacije u nefrotskom sindromu

- Renalne venske tromboze i druge tromboemboličke komplikacije koje se javljaju u nefrotskom sindromu su uočene unazad mnogo godina.
- Ovaj fenomen koji se naziva “Hiperkoagulabilno stanje” je multifaktorijsko uslovljen i označava neravnotežu između prokoagulabilnih, trombocitnih faktora i antikoagulantnih antitrombocitnih faktora koji dovode do tromboze in situ.

- Povećanje Kofaktora (V, VIII)
- Povećanje koncentracije fibrinogena
- Smanjenje antitrombina III
- Trombocitosis
- Povećanje agregacije trombocita

Abnormalnosti koagulacije nefrotskog sindromata



Rabelink TJ Kidney Int 1994

TREATMAN POREMEĆAJA KOAGULACIJE U NEFROTSKOM SINDROMU

- Profilaksa
- Membranozna oboljenja sa teškom proteinuriom
 - serumski albumini < 2 g / dl
- Tretman postojeće tromboze
 - Heparin (visoka doza)
- Warfarin toliko dugo koliko nefrotski sindrome traje
- Thrombolitička terapija
 - rizik – prednost ?

Akutna bubrežna bolest u Nefrotskom sindromu

- PATOGENEZA
- ishemična tubularna oštećenja (posebno kod starijih)
 - intersticialni edem
 - prekomjerna diureza
 - NSAR
- TERAPIJA
 - Steroidi
 - Diuretici
- Normalizacija efektivnog volumena krvi
 - Dializa

Endokrine abnormalnosti

- Opisan je gubitak vitamina D
- TBG (tyroxin bind globulin)
- CBG kortikosteroida
- T4 , TSH normalan, a T3 snižen u serumu
- Vitamin D i njegovi metaboliti vezani su za globuline koji se u nefrotskom sindromu gube mokraćom, čime se i objašnjava manjak vitamina.

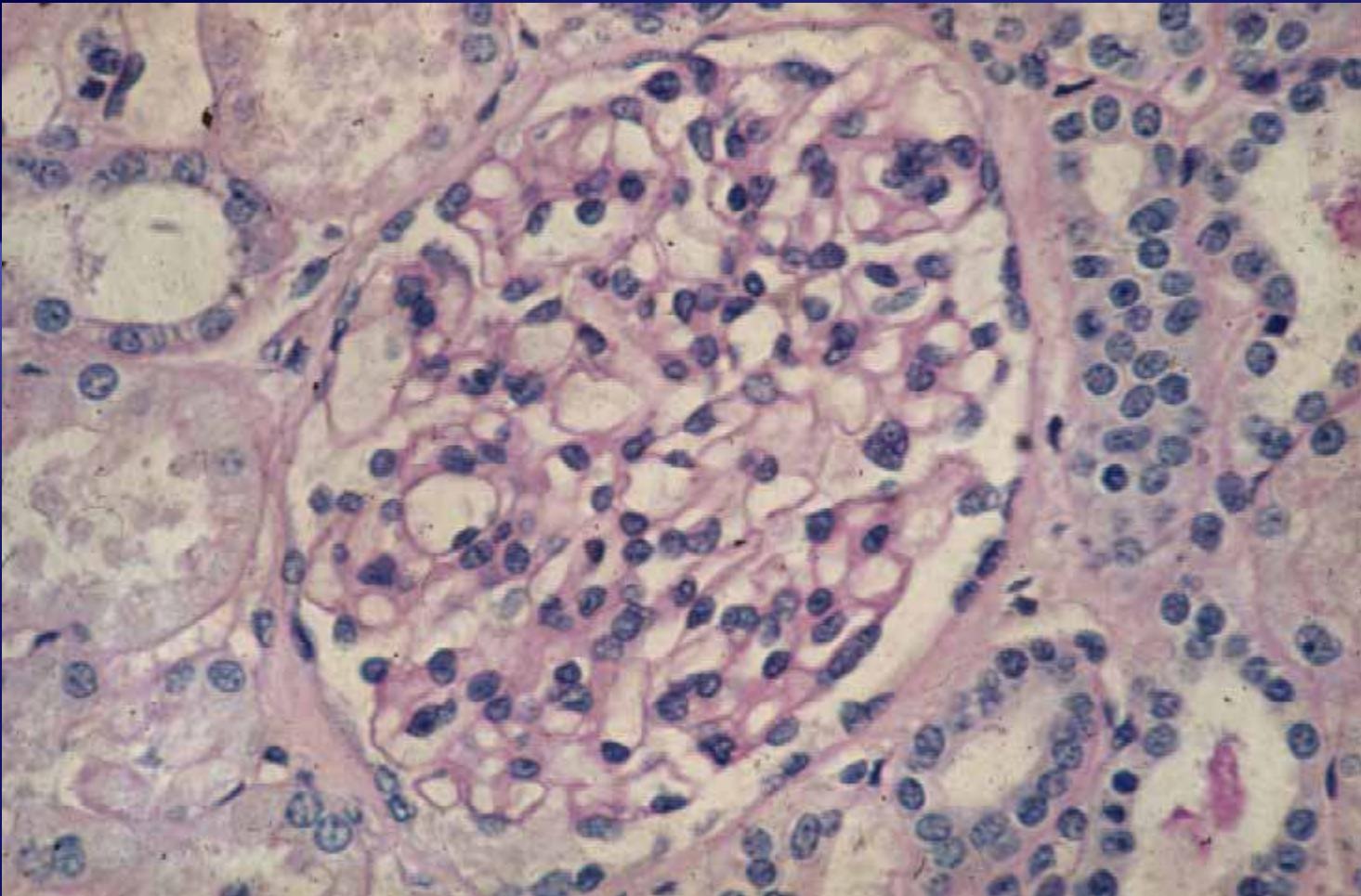
Primarni nefrotski sindrom

Patohistološka klasifikacija:

- Minimalne promjene – «minimal change» glomerulonefritis (MCNS)
- Fokalna-segmentna glomeruloskleroza (FSG)
- Membranozni glomerulonefritis (MGN)
- Membrano-proliferativni glomerulonefritis (MPGN)

Minimalne promjene “minimal change”

- najpoznatija forma primarnog nefrotskog sindroma u djece, koja se javlja u 70-80% dijagnostikovanih slučajeva,
- bolest se može javiti u svako životno doba, u oba pola
- patohistološke promjene u MCNS su ultrastruktorna abnormalnost glomerulskih epitelijalnih ćelija i fuzionisanje podocita,



Normalni glomeruli uz lako proširenje mezangijuma i proširenje intersticijuma i distalnih kanalića
("minimal change"), PASx400,

Kliničke i laboratorijske karakteristike “minimal change”

Kliničke karakteristike:

- facijalni edem
- anasarka

Laboratorijske karakteristike:

- selektivna proteinurija (3-20 g/24h)
- perzistentna mikroskopska hematurija se sreće u 1/3 pacijenata

1986

Nolasco,

Kliničke tok i ishod "minimal change"

Remisija spontana ili pod terapijom.

Spontana remisija se dešava u $\frac{1}{4}$ slučajeva, nakon više mjeseci ili godina, dok rana spontana remisija se dešava u 5% slučajeva

Patološki faktori koji utiču na ishod oboljenja su:

- glomerularna hipertrofija,
- mezangijska proliferacija,
- IgM i IgG depoziti.

Cornfeld, 1966

Faktori koji utiču na ishod su:

- asimptomatska proteinurija
- dob
- pol
- odgovor na glikokortikoide i druge imunosupresivne lijekove
- pojava relapsa
- trajanje inicijalnog tretmana
- trajanje remisije

Terapijski tretman "minimal change"

Primjena specifičnog tretmana sa glikokortikoidima ima za cilj:

- pojavu što brže remisije i spriječavanje teških
- komplikacija nefrotskog sindroma
- prevenciju relapsa nefrotskog sindroma

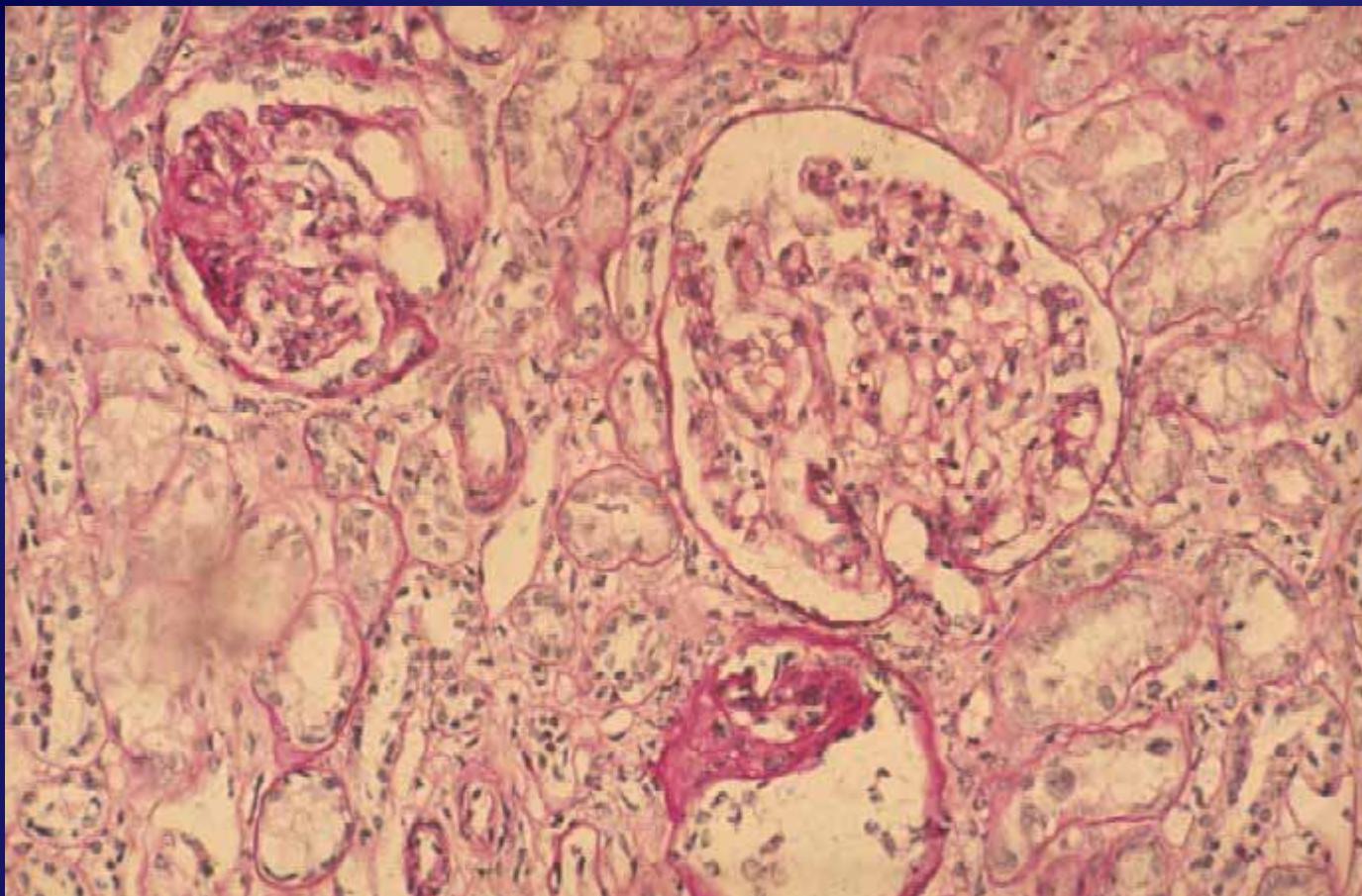
Brodhel, 1991

Fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSG)

10 % primarnih glomerulonefritisa čini FSG

FSG je patohistološka dijagnoza koja opisuje distribuciju glomerularne skleroze

Svjetlosno mikroskopska dijagnoza se može postaviti kada neki, ali ne svi glomeruli pokazuju segmentalne promjene



Segmentna polja skleroze u dva glomerula uz tubularnu atrofiju udruženu sa intersticijalnom fibrozom, PASx400

Kliničke i laboratorijske karakteristike FSG

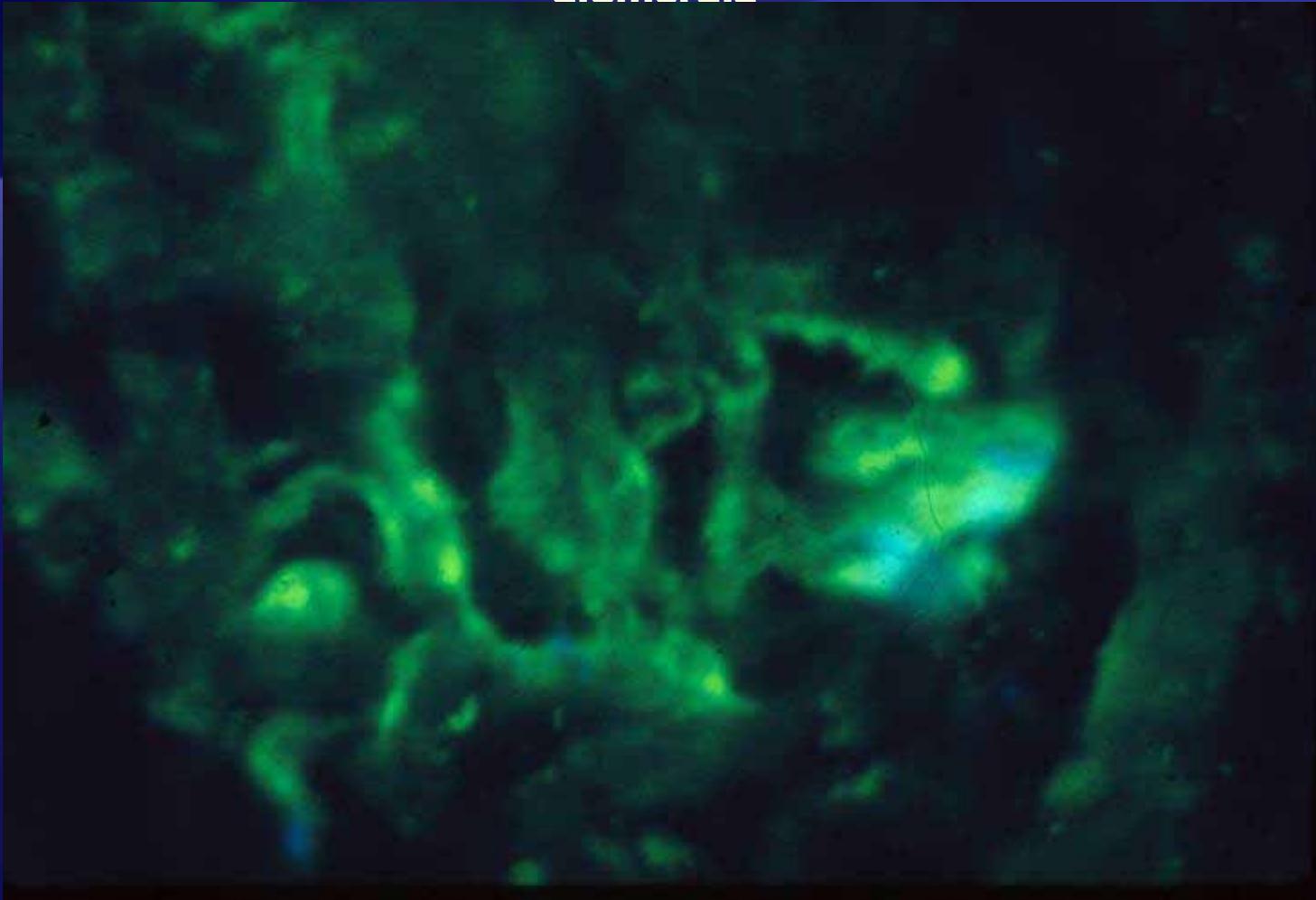
15-30 % oboljelih od FSG pokazuju samo blagu proteinuriju sa ili bez hipertenzije. Kod većine ovih asimptomatskih pacijenata u kasnijem toku se može razviti nefrotski sindrom neselektivna proteinurija.

Klinički tok i ishod FSG

Većina bolesnika sa FSG u konačnom ishodu pokazuje:

- progresivno opadanje jačine glomerulske filtracije
- hipertenziju,
- upornu tešku proteinuriju neosjetljivu na steroide ili druge imunosupresivne lijekove.
- 50-90 % pacijenata sa FSG i nefrotskim sindromom je rezistentno na steroide od početka liječenja.

Obimni segmentalni IgM depoziti u sklerotisanom predjelu glomerula



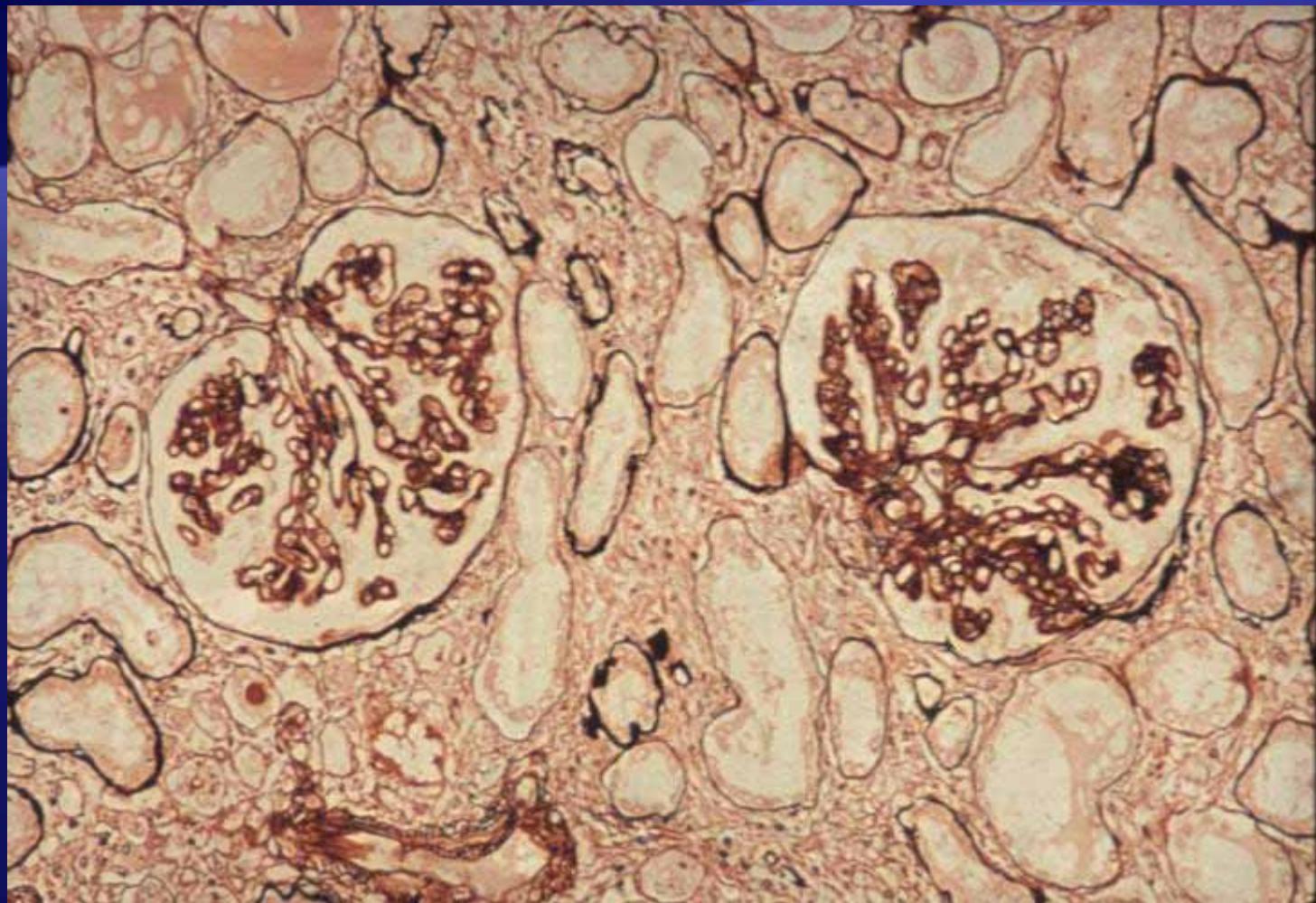
Terapijski tretman FSG

- simptomatska,
- produžena kortikosteroidna terapija,
- imunosupresivna terapija.

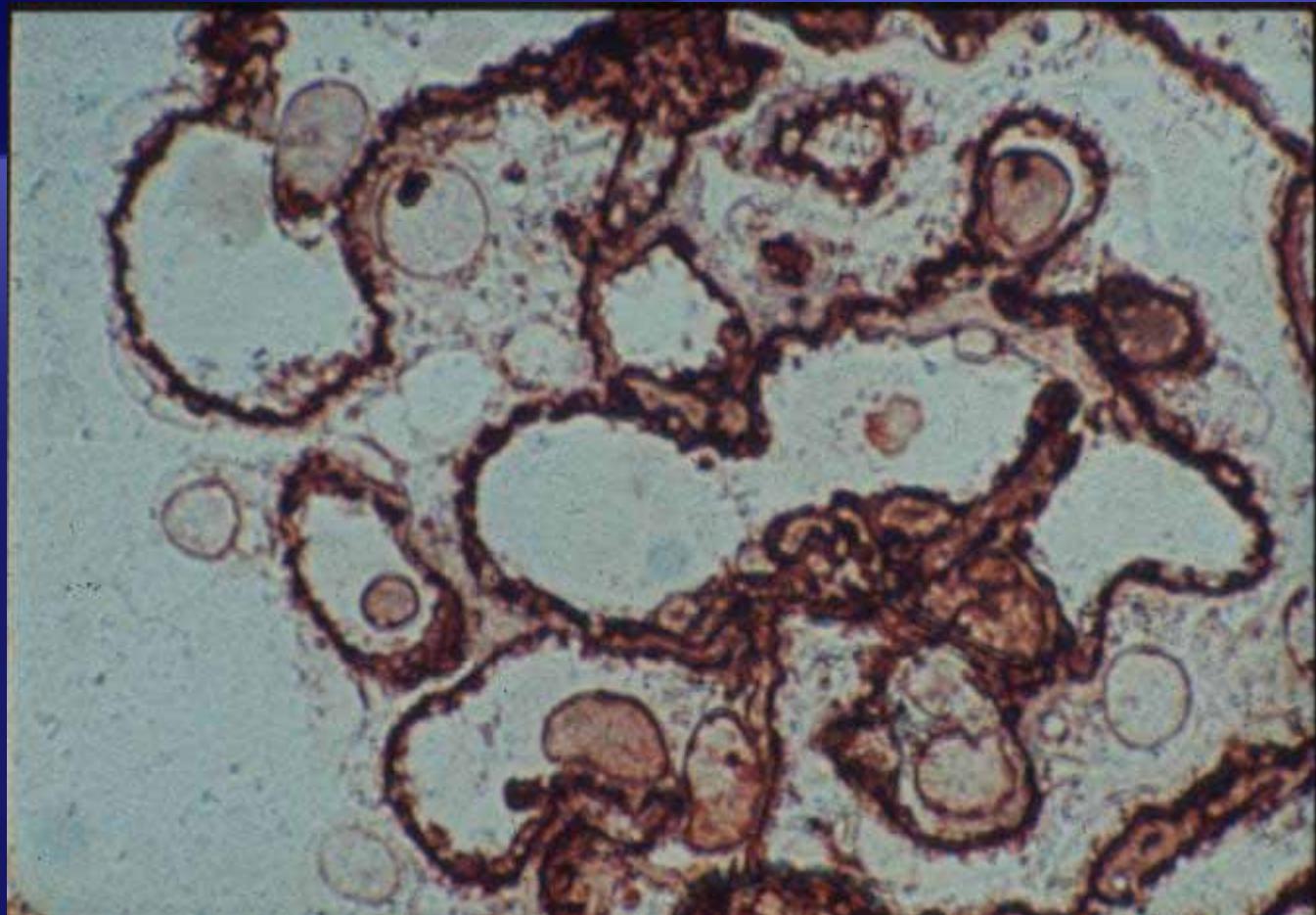
Membranozni glomerulonefritis (MGN)

- Bolest se obično javlja izmedju 30-50 god.
- Muškarci češće oboljevaju od žena.
- 20 % slučajeva primarnog nefrotskog sindroma je uzrokovano membranoznim glomerulonefritisom.

**Membranozni glomerulonefritis stadijum II, vidi se fibroza intersticijuma i atrofija
tubula, PASM+Azan**



Membranozni glomerulonefritis, stadijum III-IV, polutanki rezovi, impregnacija sa srebrom,



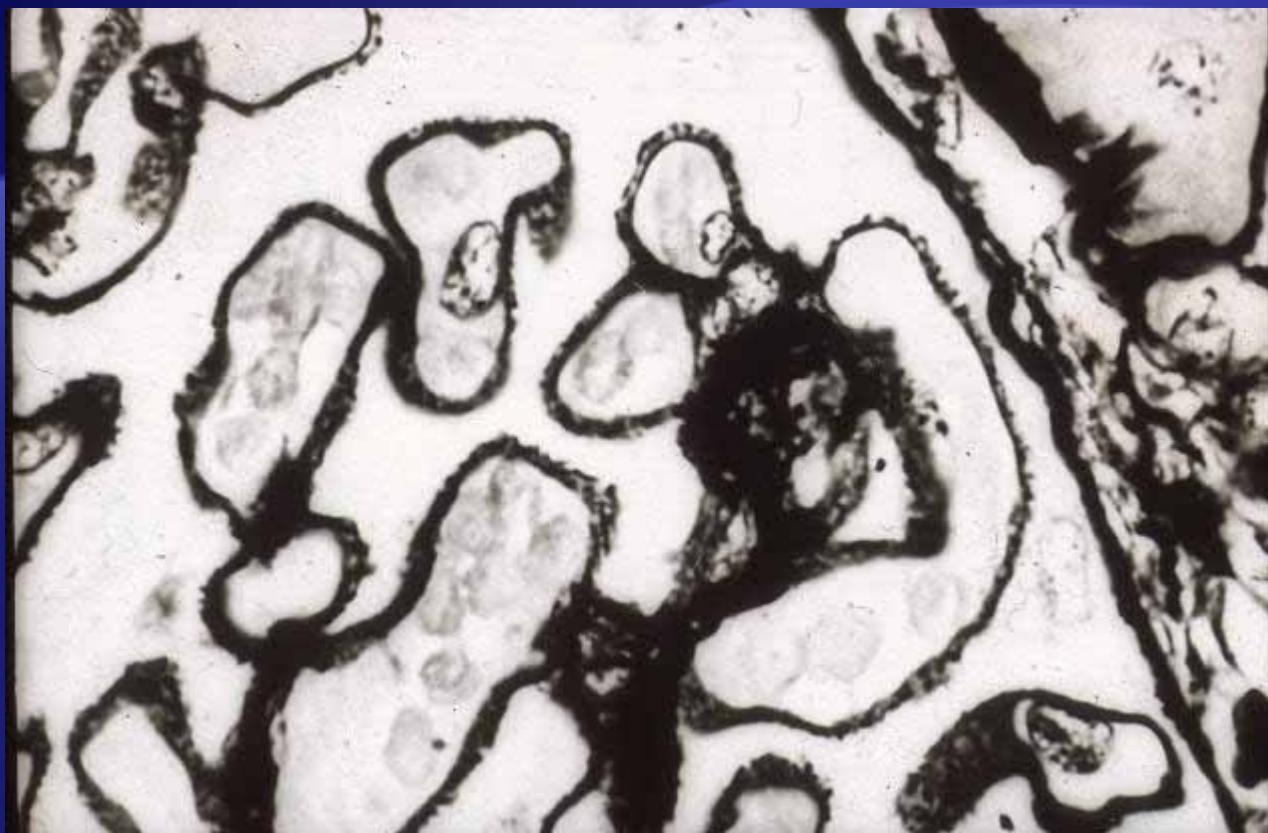
Patohistološka slika membranoznog glomerulonefritisa

Stadijumi bolesti su:

1. rani stadijum – subepitelijalni imuni depoziti
2. drugi stadijum depoziti su više uniformni, i mnogobrojni
“šiljci” normalne bazalne se pojavljuju između depozita.

Patohistološka slika membranoznog glomerulonefritisa

- treći stadijum - depoziti unutar bazalne membrane
- četvrti stadijum zadebljala BM sa resorbovanim depozitima



Membranozni glomerulonefritis stadijum II, impregancija sa srebrom po Jonesu.

Kliničke i laboratorijske karakteristike MGN

- mikroskopska hematurija se sreće u 50 % pacijenata,
makroskopska hematurija je rijetka.
- više od 80 % pacijenata sa membranoznim glomerulonefritisom imaju nefrotski sindrom
- 30 % pacijenata ima arterijsku hipertenziju.

Honkanen, 1994

Klinički tok i ishod MGN

- spontana remisija - nekoliko mjeseci od početka bolesti
- proteinurija manja od 3,5 g/24 h
- normalna bubrežna funkcija prve tri godine
- dobra prognoza

Klinički tok i ishod MGN

Predznaci lošeg ishoda su:

- godine starosti
- izražena proteinurija,
- hipoalbuminemija
- inicijalni serumski kreatinin
- muški pol

Klinički tok i ishod MGN

Patološki faktori:

1. Tubulo-intersticijalne lezije koje su najviše udružene sa razvojem hronične bubrežne insuficijencije

Schieppati, 1993

2. Prognoza MGN je benignija u žena, djece, mlađih osoba i onih sa drugim oboljenjima

Ponticelli, 1986

Liječenje membranoznog glomerulonefritisa

- simptomatsko liječenje
- specifični tretman različitim imunosupresivnim ljekovima u cilju postizanja remisije
- prevencija progresije u hroničnu bubrežnu insuficijenciju.

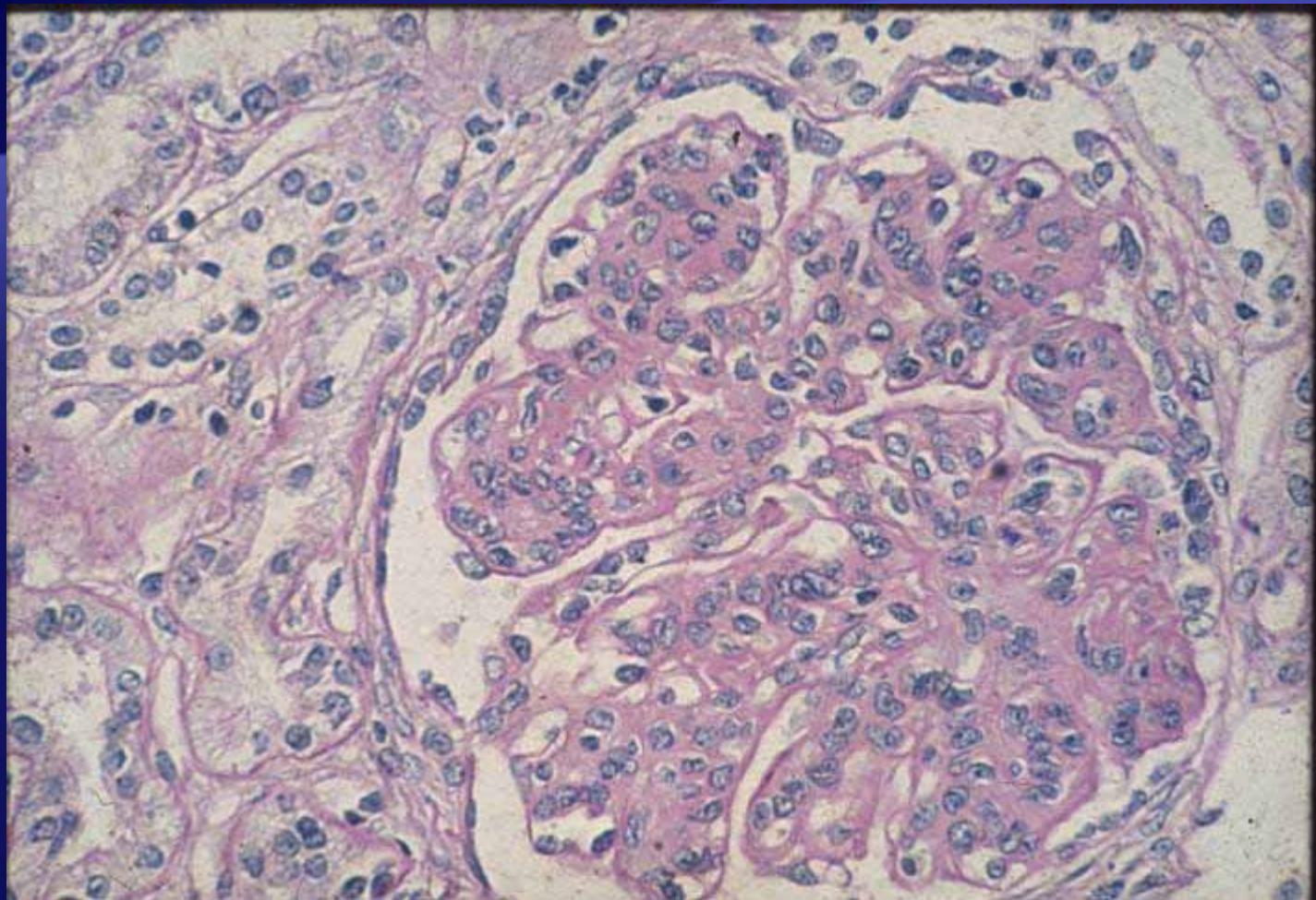
Membranoproliferativni glomerulonefritis

MPGN

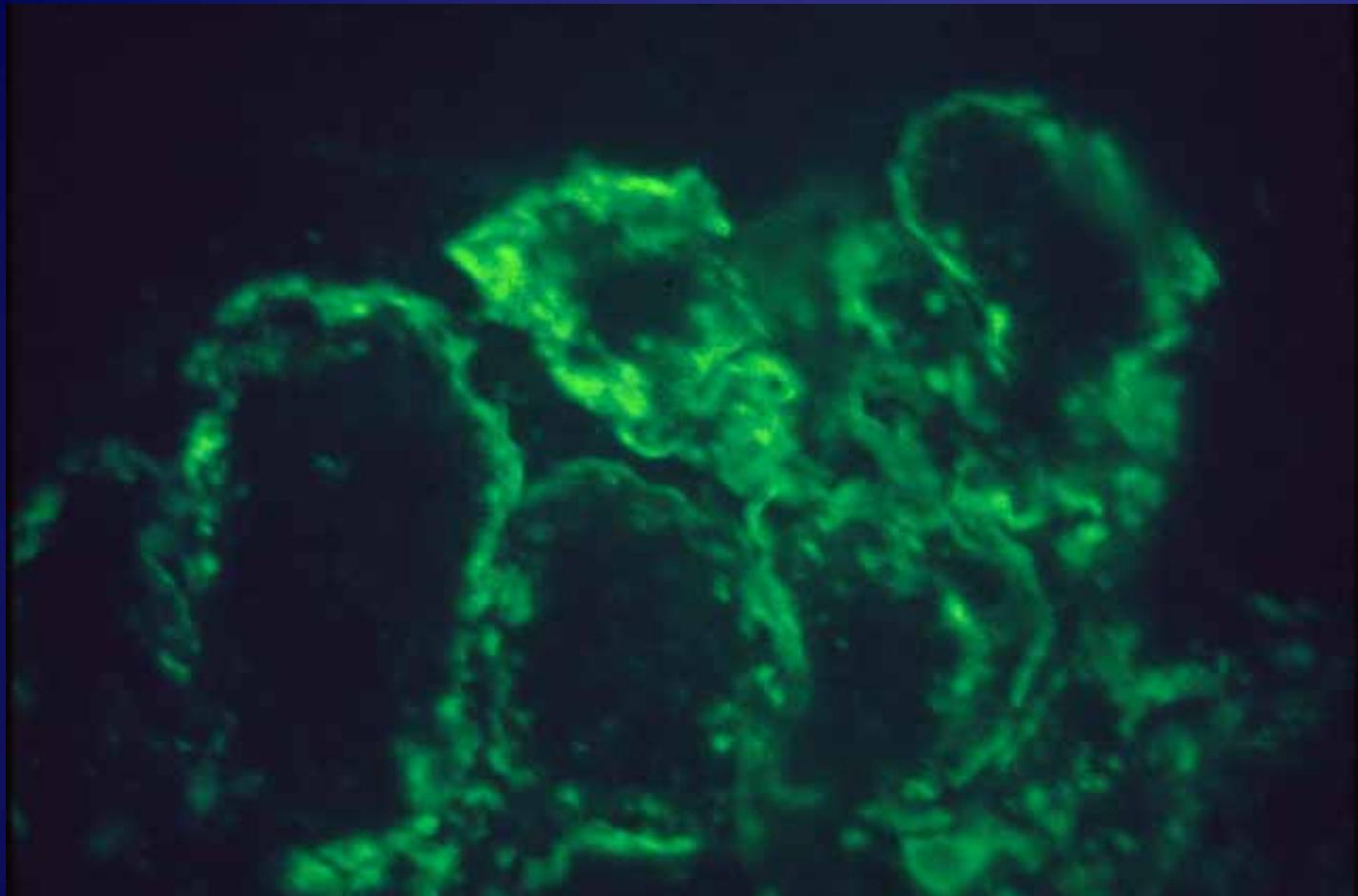
Patohistološka klasifikacija:

- Tip I karakteriše se elektronski gustim subendotelijalnim depozitima koji sadrže imunoglobuline i komplement (C3) na imunofluorescenciji
- Tip II karakteriše se intramembranoznim elektronskim gustim depozitima

Membranoproliferativni glomerulonefritis, I stadijum, PAS x 320,



Imunofluorescentni nalaz depozita C₃ u I stadijumu membranoproliferativnog glomerulonefritisa



Membranoproliferativni glomerulonefritis



Membranoproliferativni glomerulonefritis

- Tip III - ekstenzivna fragmentacija bazalne membrane.
- Tip IV - karakteriše se subendotelijalnim i subepitelijalnim depozitima koji su pozitivni na imunoglobuline na imunofluorescenciji.
- Poznat kao miksni membranozni i proliferativni glomerulonefritis.

Strife, 1977



Membranoproliferativni glomerulonefritis

Kliničke i laboratorijske karakteristike MPGN

- makroskopska i mikroskopska hematurija
- teška proteinurija
- pogoršanje renalne funkcije
- hipertenzija
- Najčešće se javlja kod djece i mlađih.

Schmitt, 1990

Liječenje MPGN

- oralna primjena steroida alternativno na drugi dan
- intravensko davanje bolusa steroida
- kombinaciju intravenske i oralne terapije
- antiagregaciona terapija (aspirin i dipiridamol).

1981; Mc Adams, 1975

Tiller,

Tok i prognoza NS

- Mnoge glomerulske bolesti su udružene sa progresivnim tokom i dovode do hronične bubrežene insuficijencije.
- Težina glomerulskog oštečenja, patofiziološki odgovor na oštečenje , uključujući glomerularnu kapilarnu hipertenziju, aktivnosti imunološkog procesa, prateći imunološki i cirkulatorni poremećaji, štetan efekat proteinurije na tubulointersticijalnu strukturu i aktivnost medijatora inflamatorne reakcije (TGFB, PAI-1) određuju način gubitka nefrona (Myers, 1993).

Primarni nefrotski sindrom

- Primarni nefrotski sindrom se javlja u 75 % svih glomerulskih bolesti i zavisno od patohistološke forme različito reaguje na imunosupresivnu terapiju, koja može usporiti klinički tok bolesti i prevenirati nastanak terminalne renalne insuficijencije.
- Terapijski efekat u nefrotском sindromу zavisi od primarnog substrata morfološke lezije,a sama proteinurija zavisi od stepena imunološke aktivnosti primarne histomorfološke lezije.

Nefrotski sindrom

Liječenje nefrotskog sindroma stoga predstavlja izazov za nefrologe.





HVALA NA PAŽNJI