Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXXXI, knj. 23.

Grujica Žarković

1986

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/0b90ada0-dcbb-442a-88d3-7b1322fdbc8b

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

YU ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXXXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 23

Redakcioni odbor
JAKOB GAON, DŽEMAL REZAKOVIĆ i GRUJICA ŽARKOVIĆ

ANU BiH АНУ БиХ

Urednik
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1986.

MOMIR MACANOVIĆ

SISTEMNE BOLESTI I BUBREG

APSTRAKT. U radu su prikazane specifične bubrežne promjene u najkarakterističnijim sistemnim bolestima. Sistemne bolesti su podijeljive u četiri grupe: a) bolesti vezivnog tkiva; b) infekcije; c) metabolički poremećaji i d) oboljenja hematopoetskog sistema i neoplazme. Bubrežne lezije u sistemnim bolestima mogu biti uslovljene odlaganjem imunih reaktanata na strukturama bubrega (lupus nefritis), biohemijskim promjenama bazalne membrane glomerula (dijabetična nefropatija), taloženjem proteinskih molekula uslijed različitih elektrostatskih potencijala (nefropatija lakih lanaca), promjena krvnih sudova bubrega (sistemna skleroza) i dr. Istraživanje mehanizama renalnih lezija u sistemnim bolestima doprinosi i rasvjetljavanju patogenetskih mehanizama glomerulonefritisa i boljem razumijevanju osnovne bolesti.

Ekstenzivna primjena renalne biopsije omogućila je identificiranje cijelog spektra reaktivnosti pojedinih segmenata nefrona i identificiranje renalnih morfoloških alteracija u toku sistemnih bolesti. Sistemne bolesti u kojima su zahvaćeni i bubrezi pojednostavljeno bi se mogle klasificirati kao: 1) bolesti vezivnog tkiva, 2) infekcije (bakterije, virusi, gljivice i protozoe), 3) metabolički poremećaji i 4) oboljenja hematopoetskog sistema i neoplazme.

Zbog brojnosti ovih oboljenja ovdje ćemo izložiti samo karakteristične bolesti iz pojedinih od navedenih grupa.

Sistemni lupus eritematodes (SLE) i lupus nefritis (LN)

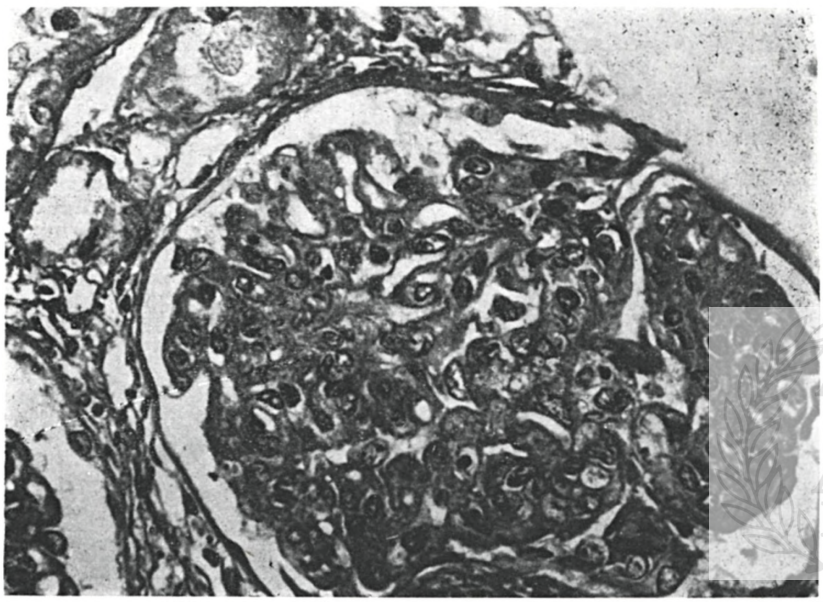
50 — 75 posto bolesnika sa SLE imaju i bubrežna oštećenja (1). Ne postoje specifične niti kliničke niti histološke manifestacije LN. U odnosu na incidenciju, aproksimativno 10 posto oboljelih ima mezangijalni LN, 10 posto fokalni poliferativni LN, 50 posto difuzni poliferativni LN i 20 posto membranozni LN. Velike su varijacije u kliničkim manifestacijama LN, intenzitetu imunoloških abnormalnosti, toku bolesti i prognozi. Specifičnosti nekih formi LN su sljedeće:

1) *Mezangijalni LN:* histološke promjene su isključivo u mezangijumu: proliferacija mezangijalnih ćelija i zadebljanje matriksa, granularni depoziti IgG i C3 u mezangijumu. Klinički je ovo najblaža forma bolesti; postoji izolirana mikrohematurija uz blagu proteinuriju.

Blaga hipertenzija se može javiti, dok se renalna insuficijencija u ovoj formi LN ne razvija.

2) *Fokalni proliferativni LN* karakteriziraju fokalne i segmentalne proliferativne promjene; granularni depozit IgG, C3, C4, Clq mogu postojati u mezangiju, ali i u segmentima promijenjene glomerularne bazalne membrane. Hematurija i proteinurija mogu biti različitog intenziteta, nefrotski sindrom se ne javlja, moguća je blaža hipertenzija. Adekvatnom terapijom i u 50 posto oboljelih može se postići remisija.

3) *Difuzni proliferativni LN:* promjene su u svim segmentima glomerula, GBM je zadebljana, proliferacija endotelnih i mezangijalnih



Sl. 1. — Difuzni proliferativni Lupus nefritis (H. E. x 250)

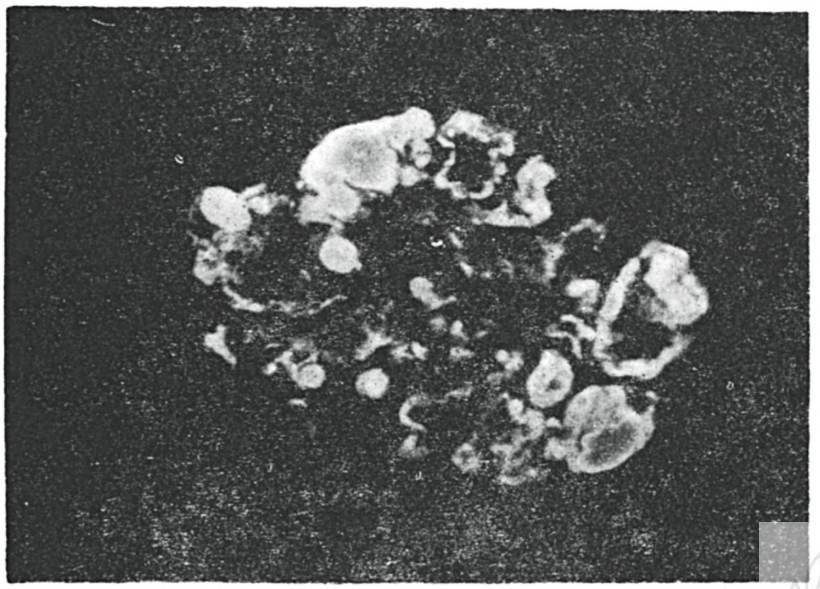
ćelija (slika 1), često i polumjesečasti infiltrati u urinarnom prostoru, a imuni depoziti su difuzni, obilni, nekada prožimaju cijelu konturu GBM i mezangija (slika 2). Proteinurija može biti izrazita, nefrotski sindrom se može pojaviti i kod svih bolesnika, hipertenzija nastupa kod 1/3 oboljelih, a mogući su i svi stepeni renalne insuficijencije. Kod 1/3 oboljelih se mogu postići remisije različitog trajanja. U ovoj formi LN su izrazite sve serološke abnormalnosti (hipokomplementemija, povišena koncentracija imunih kompleksa, pozitivna nuklearna antitijela i DNA-vezivanja i dr.).

4) *Membranozni LN:* klinički je analogan idiopatskom membranoznom glomerulonefritisu, sa masivnom proteinurijom i nefrotskim sindromom (slika 3).

Progresivna sistemna skleroza (PSS)

PSS je generalizirani poremećoj vezivnog tkiva i manjih krvnih sudova sa karakterističnim obojenjem kože (Sclerodermia), a često su oboljeli i drugi viscelarni organi (gastrointestinalni trakt, pluća, srce,

bubrezi). Klinički znaci afekcije bubrega su proteinurija različitog intenziteta (čak i do pojave nefrotskog sindroma), hipertenzija i azotemija (5). Hipertenzija je najučestaliji pokazatelj afekcije bubrega (u



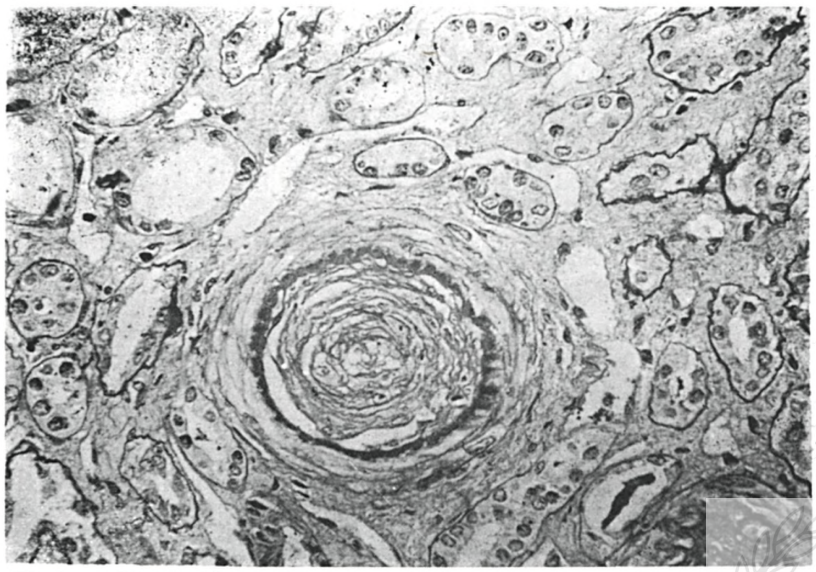
Sl. 2. — Lupus nefritis: maksimalno izraženi depoziti IgG u glomerularnim bazalnim membranama (FITC anti IgG x 300)



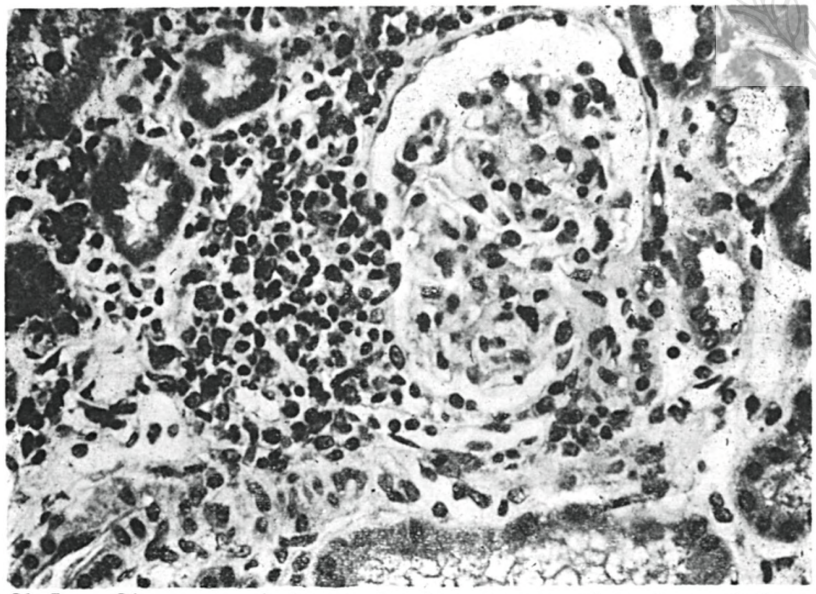
Sl. 3. — Membranozni Lupus nefritis (Silver-methenamine x 300)

25—50% pacijenata). Izrazite su promjene malih krvnih sudova bubrega, posebno interlobularnih arteriola (slika 4.). Kod nekih bolesnika znaci afekcije bubrega mogu biti blagi, minimalna proteinurija ili blaga

hipertenzija, kod drugih može naglo nastati maligna hipertenzija i akutna renalna insuficijencija. Imuni depoziti se nalaze u interlobularnim arterijama (IgM, C3, C4, Clq, fibrinogen, a IgG rjeđe). Većina hiperten-



Sl. 4. — Progresivna sistemna skleroza i interlobularna arterija okludiranog lumena sa fibrinoidnom nekrozom i zadebljanjem intime i medije i fibrozom adventicije (H. E. x 300)



Sl. 5. — Sjogranov sindrom: dominantne promjene intersticijuma i tubula, infiltrati mononuklearnih ćelija u glomerulu, zadebljanje mezangijalnog matriksa i proliferacije mezangijalnih ćelija (H. E. x 300)

zivnih pacijenata ima povišenu reninsku aktivnost u plazmi i hiperplaziju ćelija jukstaglomerularnog aparata. Suženje lumena arteriola i ishemija bubrega stimulira aktivaciju renin-angiotenzin sistema. Dobri efekti Captopril-a, inhibitora konvertirajućeg encima, potpora su ovoj pretpostavci.

Sjögrenov sindrom (SS)

SS je hronično inflamatorno oboljenje koje karakteriše limfocitarna i plazma ćelijske infiltracije lakrimarnih i pljuvačnih žlijezda sa keroftalmijom. Rjeđe su zahvaćeni i drugi organi. SS može postojati izoliran ili, pak, istovremeno sa SLE, reumatoid artritom i drugim oboljenjima vezivnog tkiva. Renalne abnormalnosti su primarno poremećaji tubularnih funkcija (tubularna acidoza), nefrokalcinoza i umjerena proteinurija (4). Histološki su dominantne promjene u tubulima i intersticiju (slika 5).

Glomerulonefritisi u toku infekcija

Gotovo sva infektivna stanja, posebno dugotrajnije infekcije, mogu rezultirati perzistentnom antigenemijom, koja stimulira stvaranje antitijela. U posebnim okolnostima mogu nastati patogenetski značajni imuni kompleksi, koji se, deponovani u glomerulu, mogu vizualizirati imunofluorescentnom tehnikom kao granularne nakupine imunoglobulina i komplementa (2). Histološki, imuni kompleks glomerulonefritisi u toku infekcije su najčešće membranozni ili membranoproliferativni. Ukoliko se identificira antigen (infekt) i eliminiše iz organizma, može doći do ozdravljenja. Tipični glomerulonefritisi u toku infekcija su poststreptokokni GN (akutni, eksudativni i proliferativni), GN u toku malarije, CN u toku subakutnog bakterijskog endokardita i dr.

Glomerulonefritis u toku subakutnog bakterijskog endokarditisa

Renalno oboljenje u SBE je rezultat odlaganja imunih kompleksa u glomerulu. Ranije se smatralo da su bubrežne promjene isključivo posljedica embolizacije vegetacijama sa inflamiranih zalisaka. Pogodujući faktor nastanka imunih kompleksa je perzistentna infekcija Streptococcus viridansom. Renalne lezije u SBE se mogu dokumentovati u 15 posto oboljelih, a manifestuju se mikroskopskom hematurijom, proteinurijom, koja je rijetko toliko intenzivna da se javi nefrotski sindrom (2). Histološki, postoje promjene svih struktura nefrona. Imuni depoziti se najčešće vide po periferiji glomerularnih bazalnih membrana i u mezangiju. Postoje i drugi imunološki pokazatelji aktiviteta imunološkog procesa: nizak CH50, snižena koncentracija C3 i C4 te prisutni imuni kompleksi u serumu.

Dijabetička nefropatija (DN)

Bolesnici sa dijabetes mellitus-om imaju predispozicije za niz bubrežnih bolesti (pijelonefritis, papilarna nekroza i dr.); glomeluralna oštećenja su najčešća. Osnovna glomerularna lezija u bolesnika sa dija-

betesom je glomeruloskeroza i ona se često i identificira sa dijabetičnom nefropatijom (6).

Različiti su podaci incidencije DN u bolesnika sa dijabetesom: najrealniji je podatak da, bez obzira na starost, 50 posto bolesnika sa DN, koji traje 10—20 godina, imaju manifestno bubrežno oboljenje. Glomeruloskleroza može biti nodularna (3) i difuzna. U obje bolesti najviše je zahvaćen mezangijum, u kojem se akumulira materijal sličan glomerularnoj bazalnoj membrani. Istovremeno postoje zadebljanja GBM. Difuzna glomeruloskleroza postoji u preko 90 posto bubrega sa DN; ona je osnovni uzrok proteinurije, nefrotskog sindroma i kasnije renalne insuficijencije. Nodularna glomeruloskleroza se sastoji od nodularnih formacija lokaliziranih po periferiji glomerularnih kapilara (vide se u preko 50% dijabetičnih bubrega), koje nisu bitne za nastanak proteinurije. Ove lezije mogu postojati istovremeno i sa difuznom glomerulosklerozom. Progresija dijabetičke glomeruloskleroze u renalnu insuficijenciju obično je veoma spora, no i tu postoje velike individualne varijacije.

Patogenetski mehanizmi DN nisu sa sigurnošću utvrđeni; deficit insulina, hiperglikemija i intolerancija na glukozu su primarni, mada je moguće da genetski, imunološki i drugi faktori učestvuju u nastanku bolesti (7).

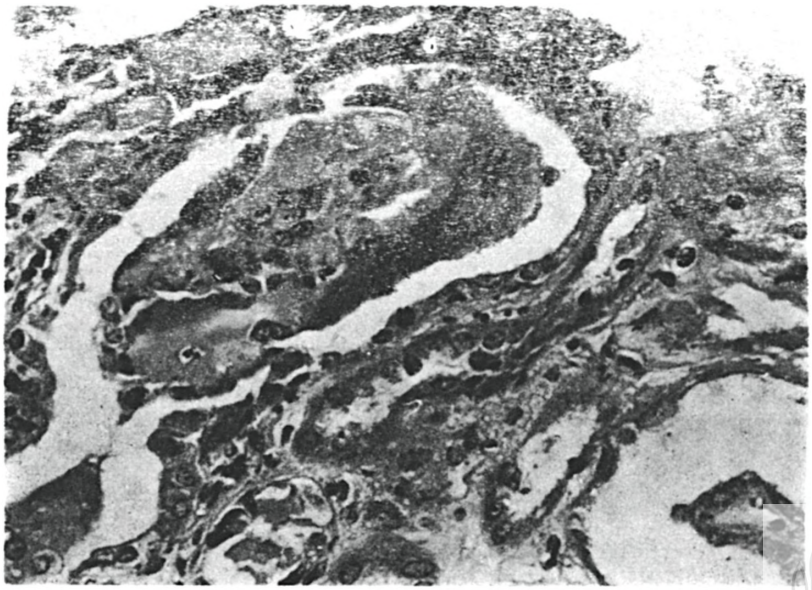
Kliničke manifestacije DN mogu biti: asimptomatska proteinurija, nefrotski sindrom i renalna insuficijencija. Kliničke manifestacije DN se javljaju između 3—30 godine trajanja dijabetesa, u prosjeku 13. godine od njegove pojave. Kada se pojave znaci DN, progresija u renalnu insuficijenciju je relativno brza i uremija može nastupiti za 3—5 godina. Prosječno trajanje dijabetesa u momentu kada treba pristupiti liječenju dijalizom je 17—21 godina. Međutim, postoje velike individualne varijacije: neki pacijenti mogu i desetinama godina imati asimptomatsku proteinuriju bez progresije u renalnu insuficijenciju. Hematurija je obično rijetka u DN. Progresijom renalne insuficijencije obično se smanjuju potrebe za inzulinom, možda uslijed uzimanja manjih količina hrane ili umanjene razgradnje inzulina u oboljelim bubrezima. Terapija DN je terapija osnovne bolesti. Najbolje je poduzeti sve mjere za što bolju kontrolu glikemije.

Indikacije za primjenu dijalize i renalne transplantacije su iste kao i za renalnu insuficijenciju druge etiologije. Zbog oštećenja krvnih sudova smatralo se da hemodijaliza nije tretman izbora, sa mnogo optimizma se pristupilo primjeni kontinuirane hronične peritonealne dijalize (CAPD), no transplantacija bubrega je ipak metoda izbora u liječenju DN.

Mijelomski bubreg (MM)

Renalne lezije u toku multiplog mijeloma mogu biti: renalna amiloidoza, nefrokalcinoza, uratna nefropatija, pijelonefritis i karakteristična tubulointersticijelna nefropatija. Ova lezija je specifična za mijelomski bubreg, sastoji se od velikih, polihromatofilnih ili eozinofilnih homogenih cilindara, koji opstruiraju distalne tubule i sabirne kanaliće (9), a udruženi su sa multinuklearnim, orijaškim ćelijama i poli-

morfonuklearnim leukocitima (slika 6.). Imunofluorescentnom tehnikom u ovim bjelančevinastim cilindrima mogu se dokazati IgG kappa ili lambda, laki lanci, albumin, a rijetko IgA ili IgM.



Sl. 6. — Multipli mijelom: bjelančevinasti cilindar u distalnom tubulu (H. E. x 200)

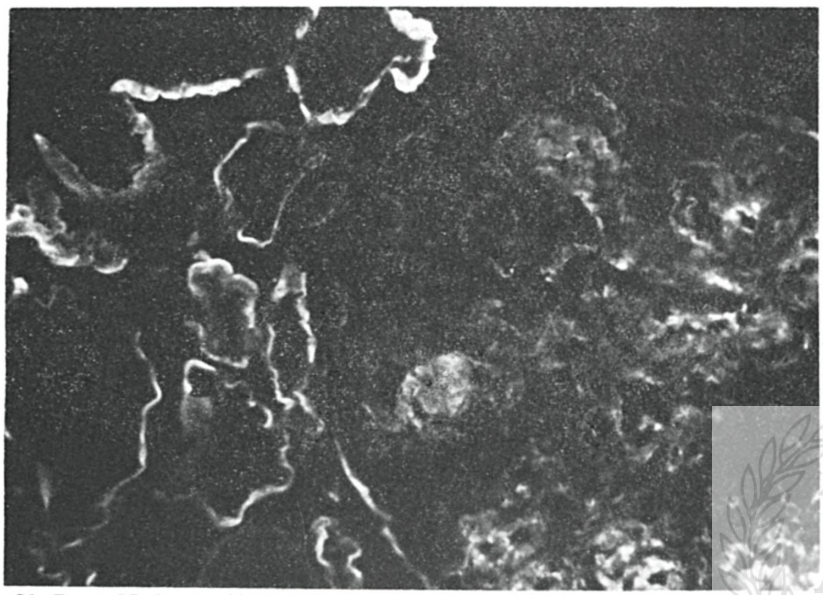
Tubularna atrofija je očita: spljošten je epitel tubularnih ćelija. Postoji inflamatorna reakcija u intersticijumu, a glomeruli su najčešće intaktni. U nastanku tubulointersticijalnih (TI) lezija dominantna je uloga lakih lanaca imunoglobulina (LL). Zbog njihove male molekularne težine (22.500 daltona), oni se filtriraju u glomerulima, a u fiziološkim uslovima metaboliziraju se u ćelijama proksimalnih tubula i u minimalnim količinama se nalaze u definitivnom urinu. U plazmaćelijskim diskrazijama ogromna je količina lakih lanaca koji se filtriraju, degradaciona sposobnost proksimalnih tubula je znatno premašena i oni se izlučuju urinom u velikim količinama. LL izlučeni urinom daju mu posebne precipitacione osobine: zagrijavanjem na 60° proteini se precipitiraju, daljim grijanjem na 100° urin se ponovo izbistrava. Ovaj tip proteinurije se ne može otkriti dijagnostičkim kompletom na papirnoj traci (Albustix, Urocomb i sl.), a može se demonstrirati 3-postotnom sulfosalicilnom kiselinom. Postoje i druga stanja u kojima je povišeno izlučivanje koliklonalnih LL urinom (kolagene bolesti, tubularni tip proteinurije, karcinomi i sl.). Monoklonalni LL u povišenoj količini se izlučuje urinom u plazmaćelijskim diskrazijama i amiloidozi.

Precipitacija LL u tubulima, bilo izolirana bilo usljed reaktivnosti sa Tamm-Horsfallovim proteinom, uzrok je opstrukcije tubula, što dalje rezultira renalnom insuficijencijom. Preko 50 posto bolesnika sa MM umire od renalne insuficijencije.

ANU BiH АНУ БиХ

Nefropatija lakih lanaca imunoglobulina (LL nefropatija)

Ovaj entitet je identificiran tek u posljednje vrijeme nakon šire primjene antiseruma protiv lakih lanaca (LL) imunoglobulina pri ispitivanju renalnih biopsija imunofluorescentnom tehnikom. Bolest je također plazmaćelijska diskrazija, u kojoj se plazmaćelijska abnormalnost manifestuje prekomjernim stvaranjem samo LL imunoglobulina.



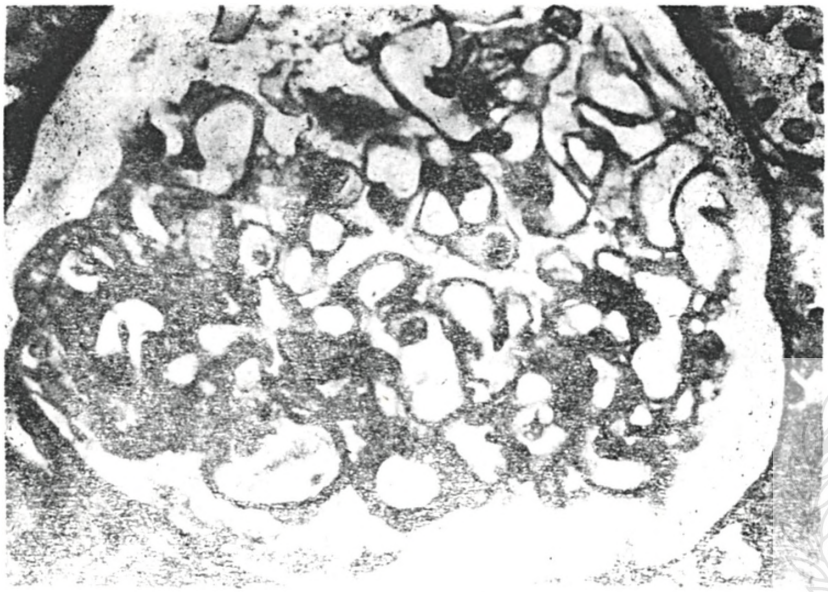
Sl. 7. — Nefropatija lakih lanaca: depoziti LL u mezangijumu na glomerularnoj bazalnoj membrani i na tubularnim bazalnim membranama (FITC anti kappa LL x 250)

Klinički, bolesnici imaju subjektivne i objektivne simptome uznapredovale bubrežne insuficijencije, sa posebno izraženom anemijom i proteinurijom. Osteolitičke koštane lezije se rijetko dijagnosticiraju, a često je plazmocitoza (preko 30 posto plazmaćelija) u koštanoj srži. Imunoelektroforetski se može demonstrirati monoklonalna frakcija lakih lanaca Ig, češće kapa LL i u serumu i u urinu. Za razliku od multiplog mijeloma, histološke promjene nisu samo tubulointersticijalne već postoje i promjene glomerula. Depoziti jednog LL se mogu vizualizirati fluorescentnom mikroskopijom u svim dijelovima nefrona (slika 7). Odlaganje LL može biti usljed njihovog katabolizma ili, pak, usljed patološkog afiniteta LL za strukture nefrona suprotnog elektrostatskog napona. Klinički, često se dokumentuje hipogamaglobulinemija u serumu. Odlika je bolesti da se mogu postići dobre remisije primjenom alkerana, kortikosteroida te drugih imunosupresivnih medikamenata.

Amiloidoza (A)

Bubrezi su organi koji mogu biti aficirani i jako rano u razvoju bilo primarne amiloidoze (A) bilo sekundarne (AA) (8). Amiloid se taloži u glomerulu, ali i u tubularnim bazalnim membranama i intersticijumu

(slika 8). Krajnji rezultat zahvatanja bubrega je nefrotski sindrom i renalna insuficijencija. Incidencija renalnih manifestacija u jednoj većoj seriji ispitivanih bolesnika sa A je bila 76 posto. Početne manifestacije mogu biti proteinurija, rijetko mikroskopska hematurija i nefrotski sindrom. Prognoza je ovisna o stepenu proteinurije i renalne insuficijencije, obično od postavljanja dijagnoze do smrti protekne, u prosjeku 31 mjesec. Za primarnu amiloidozu nema odgovarajućeg liječenja, dok je za sekundarnu osnovno liječenje primarne bolesti.



Sl. 8. — Amiloidoza bubrega: nakupine amiloida u glomerularnoj bazalnoj membrani i u mezangijumu (Congo red x 250)

ANU BiH АНУ БиХ

SUMMARY

KIDNEY IN SYSTEMIC DISEASES

Renal lesions in systemic diseases are presented. Systemic diseases are classified as: a) connective tissue diseases; b) infections; c) metabolic distrubances; d) diseases of haematopoietic system and neoplastic diseases. Renal lesions in systemic diseases might be the result of the deposition of immune reactions on kidney structures (lupus nephritis), the deposition of protein moleculs due to the difference in isoectric change (light chain nephropathy), the lesions of the vessels (systemic sclerosis) etc. The investigation of renal lesions in systemic diseases may result in the understanding of pathogenetic mechanisms of glomerulonephritis as well as the nature of primary disease.

LITERATURA

(1) J. S. Cameron, M. H. Lessof, C. S. Dag, B. D. Williams (1976): *Disease Activity in the Nephritis of Systemic Lupus Erythematosus in Relation to Serum Complement Concentrations, DNA-binding Capacity and Precipitating Anti DNA Antybody.* Clin. Exp. Immunol., 25:418—427.

(2) A. S. Cohen (1983): *Amyloidosis.* In: G. Massry and R. J. Glassock, *Textbook of Nephrology,* Williams and Wilking, Baltimore — London, p. p. 6134—6144.

(3) P. Kimmelstiel and C. Wilson (1936): *Intercapillary Lesions in Glomeruli of Kidney.* Am. J. Pathol., 12:83—87.

(4) H. M. Moutsopoulos, T. M. Chused, D. L. Mann, J. H. Klippel, A. S. Fanci, M. M. Frank, T. J. Lawley, M. I. Hamburger. *Immune complex glomerulonephritis in the sicca syndrome.* Am. J. Med. 64 : 955—960.

(5) J. A. Oliver, P. J. Cannon (1977): *The Kidney in Scleroderma.* Nephron, 18:141—150.

(6) S. Paper, and M. D. Andrews (1977): *Diabetic Glomerulosclerosis.* Contrib. Nephrol., 7:94—113.

(7) S. Paper, (1983): *Diabetic Nephropathy.* In: S. G. Messry and R. J. Glassock, *Textbook of Nephrology,* Williams and Wilkins, Baltimore — London, pp. 6146—6152.

(8) W. N. Suki i G. Eknoyan, (1976): *The Kidney in Systemic Disease.* Wiley Biomedical, New York — London — Sydney — Toronto.

(9) P. Verroust, L. Morel-Maroger, J. L. Frend-Homme (1982): *Renal Lesions in Cryoproteinemias.* Springer Semin. Immunopathol 5:333—356.

ANU BiH АНУ БиХ