

Фокальный и сегментарный гломерулосклероз

Спектр минимальных изменений

- Болезнь минимальных изменений (липоидный нефроз)
- Мезангиопатический гломерулонефрит с IgM депозитами
- Фокальный и сегментарный гломерулосклероз

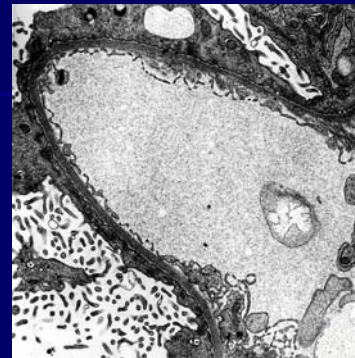
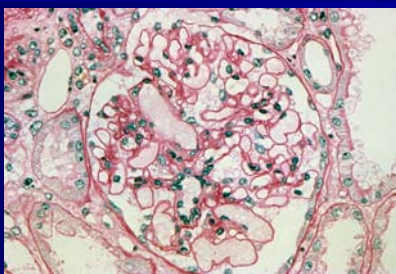
“Спектр болезни минимальных изменений”

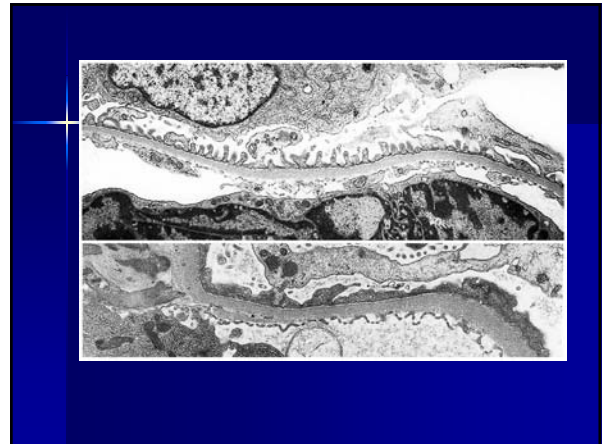
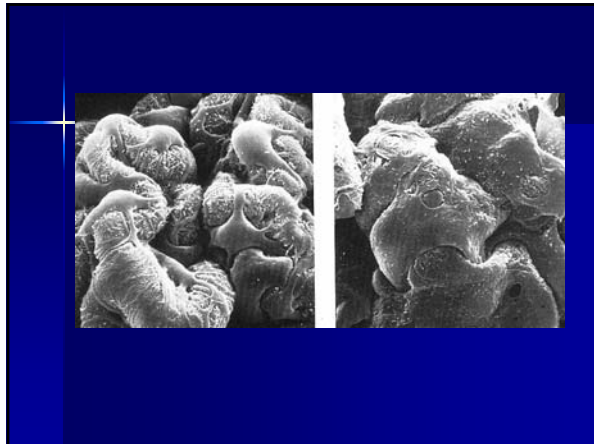
- Одно заболевание или три?
- Имеет ли это значение?
- Есть ли различия в клинике, прогнозе и/или терапии?

Болезнь минимальных изменений (липоидный нефроз)

- Световая микроскопия – нормальные клубочки
- ИФ – негативно по гломерулярным депозитам
- ЭМ – сглаживание малых ножек подоцитов

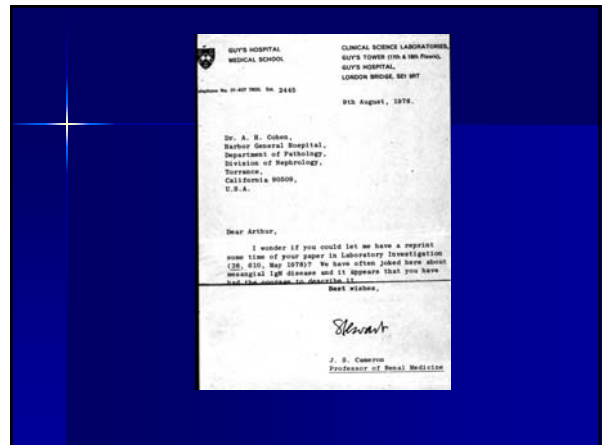
Болезнь минимальных изменений





**Мезангиопатический
гломерулонефрит с IgM
депозитами (“IgM нефропатия”)**

- Световая микроскопия – нормальные клубочки или легкая мезангиальная гиперклеточность
- ИФ – диффузные гранулярные депозиты IgM в мезангии
- ЭМ – сглаживание малых ножек подоцитов; мезангиальные депозиты (~60%)



Minimal Change Disease, Mesangial Proliferative Glomerulonephritis and Focal Sclerosis: Individual Entities or a Spectrum of Disease?

Chairpersons: Renée Habib and Jacob Churg
Discussants: Jay Bernstein, J. Stewart Cameron, Arthur H. Cohen, Marie-France Gagnadoux, and Edmund J. Lewis

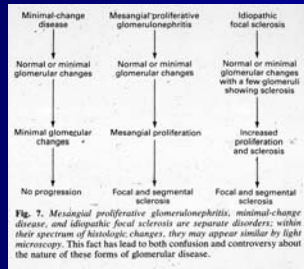
IS THERE AN IgM NEPHROPATHY?

M. J. MURPHY
 Senior Nephrology Registrar, Department of Nephrology, Christchurch Hospital

R. R. BAILEY
 Nephrologist, Department of Nephrology, Christchurch Hospital

A. R. MCGIVEN
 Professor of Pathology, Department of Pathology, Christchurch Clinical School of Medicine, Christchurch

W Border Отличие болезни минимальных изменений от мезангиальных заболеваний
 Kidney Int 34:419-34,1988

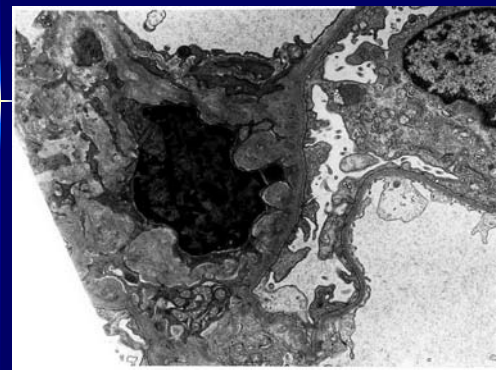
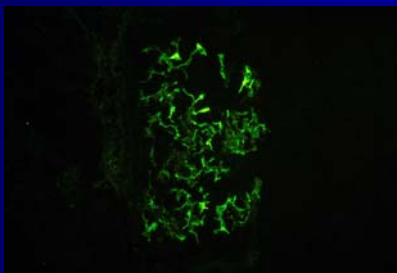


J Weening
ISN симпозиум Июнь 2003

Patterns of glomerular injury and their clinical expression

Endothelial pattern	Epithelial pattern	Mesangial pattern
rapid decline in GFR	massive proteinuria	hematuria, asymptomatic proteinuria
postinfectious GN anti-GBM nephritis Goodpasture syndrome systemic vasculitis GN idiopathic crescentic GN hemolytic uremic syndrome malignant hypertension cryoglobulinemia lupus nephritis WHO III membranoproliferative GN, amyloidosis	membranous glomerulopathy minimal change nephropathy focal glomerulosclerosis collapsing nephropathy (HIV) membranoproliferative GN amyloidosis diabetic nephropathy heavy/light chain nephropathy lupus nephritis WHO V diabetic nephropathy	IgA nephropathy IgM nephropathy hypertensive nephropathy diabetic nephropathy heavy/light chain nephropathy lupus nephritis WHO II

IgM

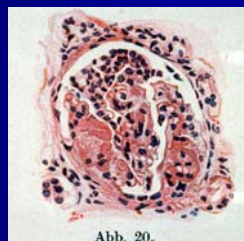
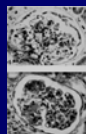


**Фокальный и сегментарный
 гломерулосклероз**

Rich (1957)

Fahr(1925)

A HITHERTO UNDESCRIBED VULNERABILITY OF THE
 JUXTAMEDULLARY GLOMERULI IN
 LIPID NEPHROSIS

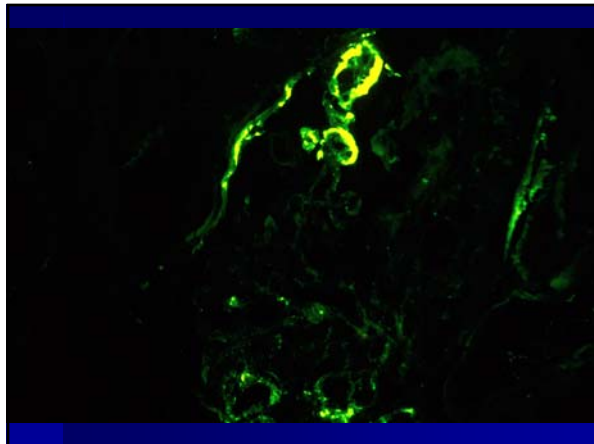
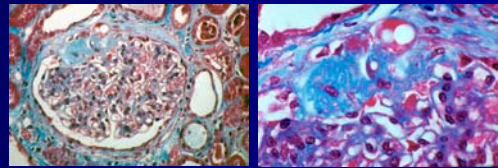
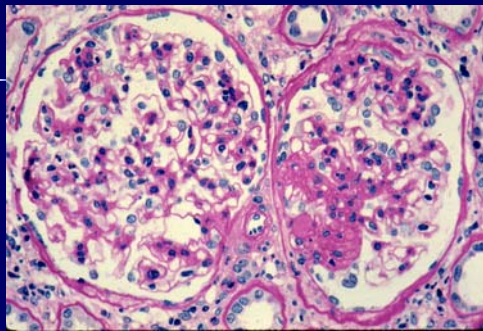
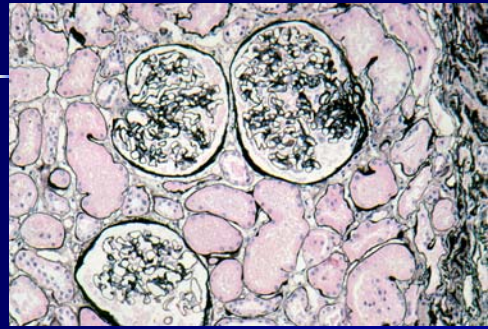


**Фокальный и сегментарный
 гломерулосклероз**

- первично изменения возникают в юкстамедуллярных клубочках
- увеличение клубочков
- ?первичное поражение подоцитов

Фокальный и сегментарный гломерулосклероз

- Световая микроскопия – сегментарный склероз или “нормальные” клубочки/гломеруломегалия
- ИФ – в склерозированных сегментах: IgM, C₃; в неизмененных клубочках: негативно
- ЭМ – в склерозированных сегментах: отслойка подоцитов, коллапс капиллярных петель, облитерация просвета (инсудативные изменения); в других клубочках: сглаживание малых ножек подоцитов



Фокальный и сегментарный гломерулосклероз

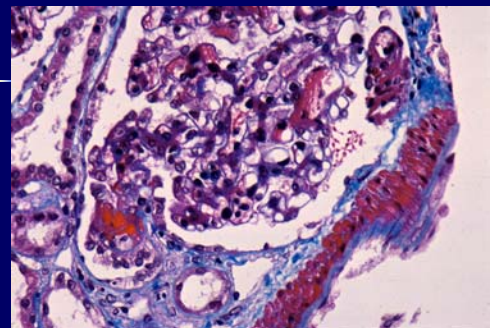
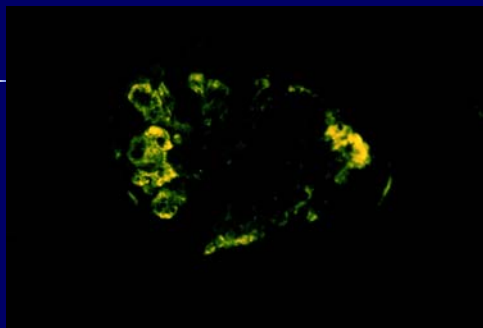
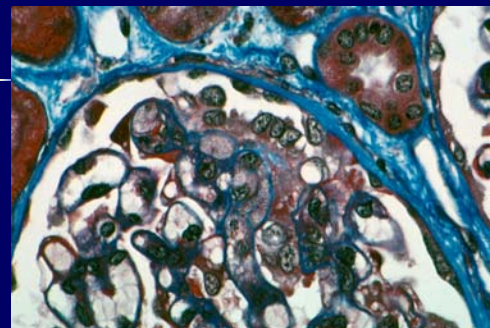
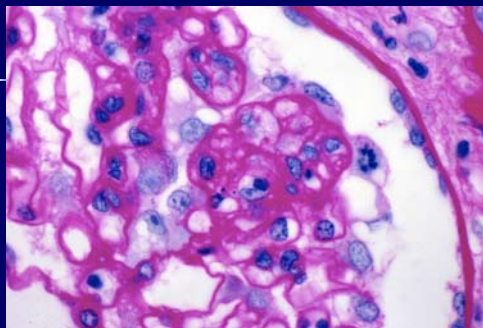
- Повреждение и болезнь
- Болезнь является диагнозом исключения
- Сегментарный склероз может встречаться при многих почечных заболеваниях

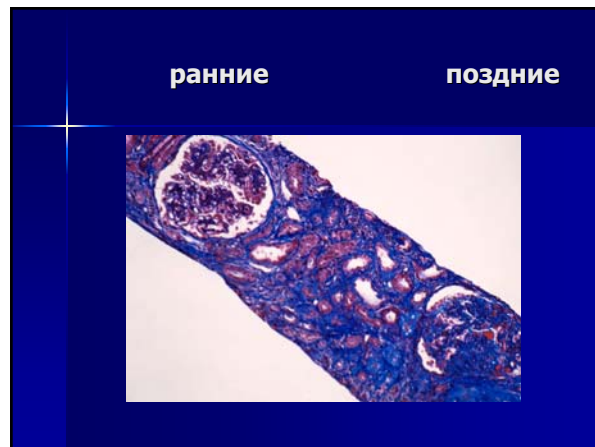
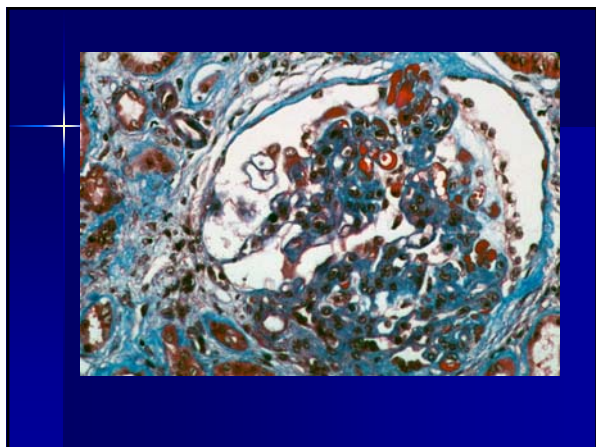
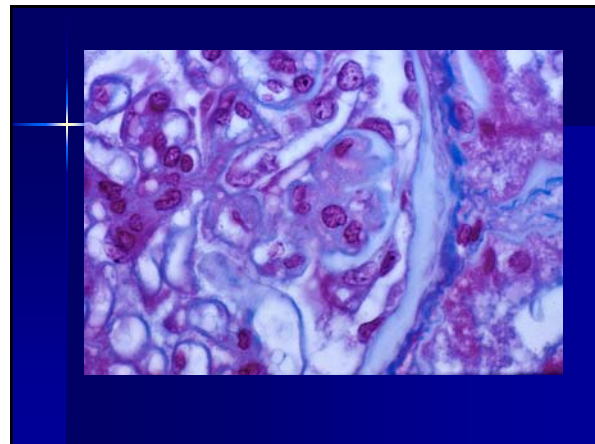
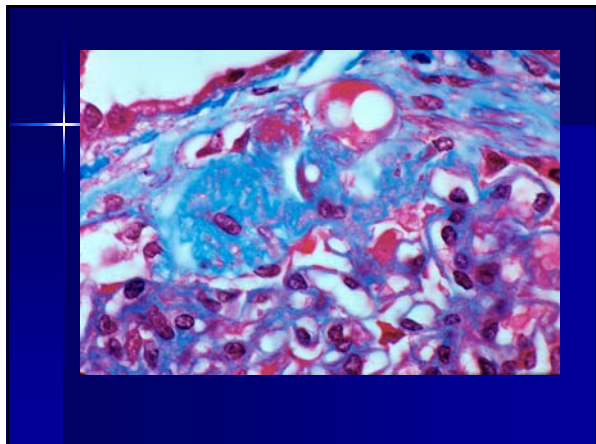
Терминология

- фокальный и сегментарный гломерулосклероз
- фокальный сегментарный гломерулосклероз
- фокально-сегментарный гломерулосклероз
- фокальный склероз
- ФСГ
- ФГС

Сегментарный склероз эволюция повреждений

- Ранние – гипертрофия и гиперплазия висцеральных эпителиальных клеток; белковые резорбционные капли, вакуоли
- Промежуточные – моноциты/пенистые клетки в просвете капилляров; ранние инсудативные явления
- Поздние – коллапс капиллярных петель, инсудативные изменения, увеличение экстрацеллюлярного матрикса





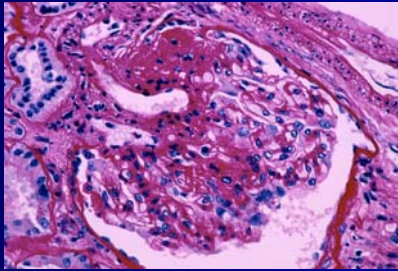
**Фокальный и сегментарный
гломерулосклероз : локализация
изменений**

- Юкстамедуллярные клубочки
- У сосудистого полюса (perihilar)
- Верхушка капиллярного пучка (у тубулярного полюса)
- Промежуточно

**Фокальный и сегментарный
гломерулосклероз - варианты**

- Типичный – (NOS) not otherwise specified
- Верхушечный вариант
- Коллабирующая гломерулопатия
- Клеточный вариант?

Perihilar сегментарный склероз (у сосудистого пучка)

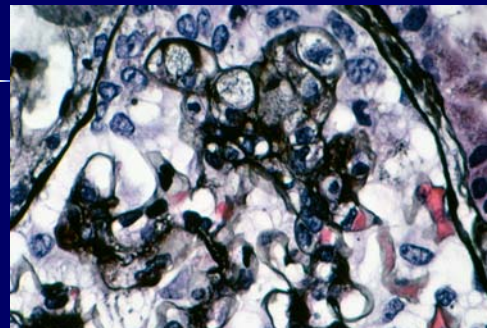
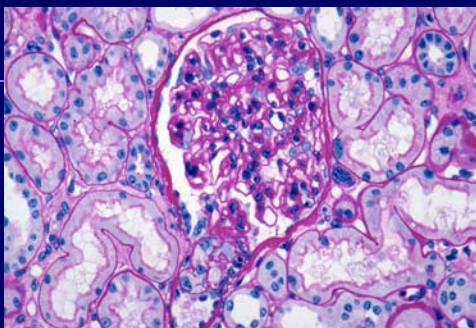
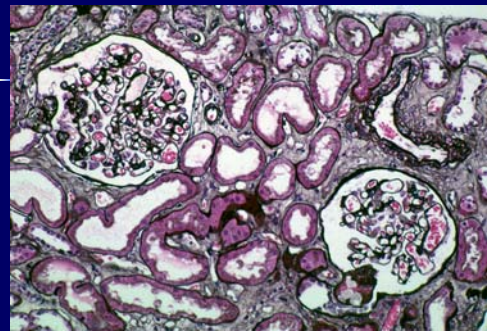


Верхушечный (tip-lesion) вариант

- Фокальный и сегментарный гломерулосклероз у тубулярного полюса
- Во всех пораженных клубочках изменения *должны* быть у тубулярного полюса
- Изменения в склерозированных сегментах в ранней или промежуточной стадии

Верхушечный вариант (tip-lesion)

- Сегментарный склероз верхушки капиллярного пучка у тубулярного полюса (верхушка - tip) во **всех** пораженных клубочках
- Склероз в относительно ранней стадии эволюции
 - изменения подоцитов; пенистые клетки в просвете капилляров
- Остальные клубочки "нормальные" или с легкой мезангиальной гиперклеточностью



Коллабирующая гломерулопатия

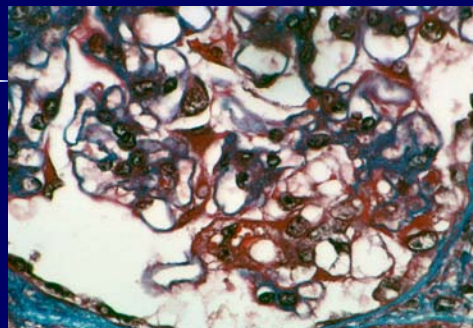
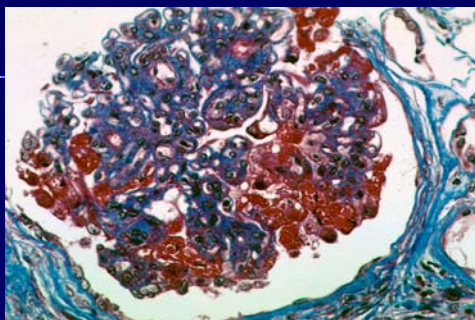
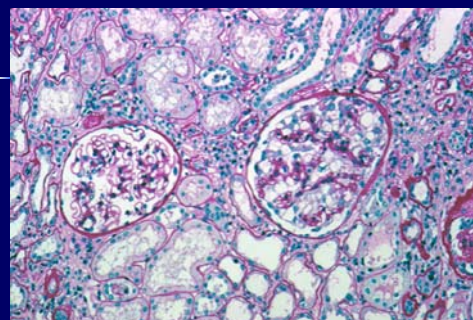
- выраженная протеинурия
- острая/прогрессирующая почечная недостаточность с частым развитием ХПН
- расовая предрасположенность - афроамериканцы
- чаще у мужчин

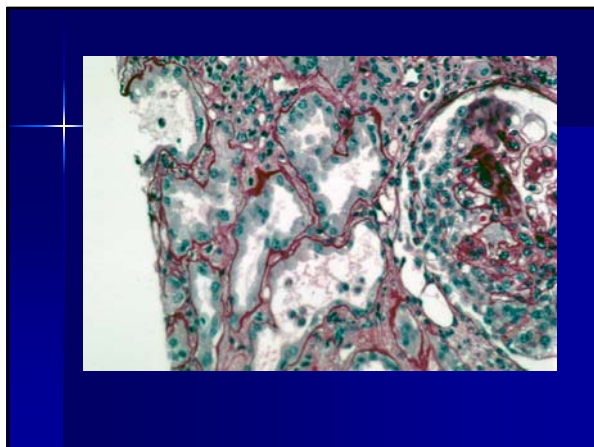
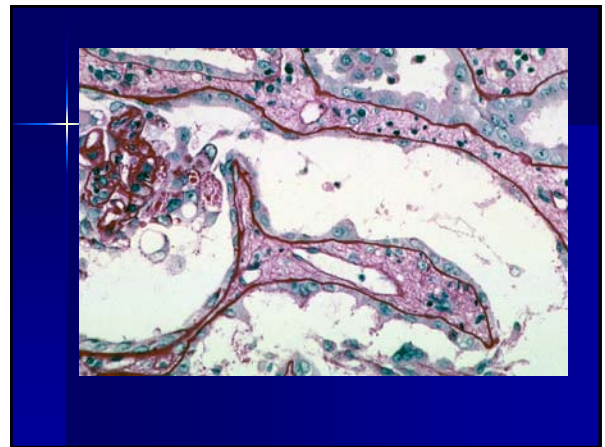
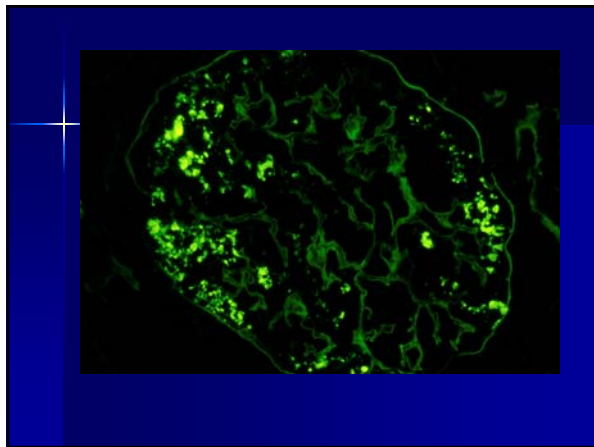
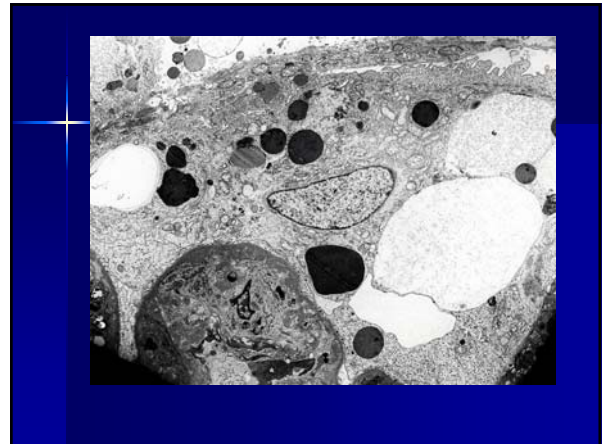
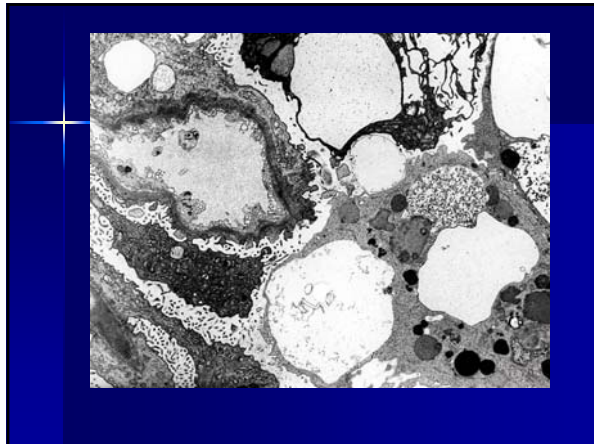
Коллабирующая гломерулопатия

- Пан-нефропатия с поражением почечного эпителия – висцеральных и париетальных клеток, тубулярных эпителиальных клеток
- Гломерулярное поражение: тяжелая протеинурия
- Тубулярное поражение: острая почечная недостаточность

Коллабирующая нефропатия морфологические особенности

- Сегментарный склероз в ранней стадии
- Изменения эпителиальных клеток
- Дедифференциация эпителиальных клеток
- Острое поражение канальцев





Коллабирующая гломерулопатия исторические аспекты

- 1986 первое описание - Weiss et al
- 1988 установлено, что при ВИЧ ассоциированной нефропатии морфологические изменения напоминают коллабирующую гломерулопатию
- 1994+ увеличение числа описанных случаев
- 1998 начало изучения патогенеза и детализация патологических аспектов

Коллабирующая гломерулопатия "дисрегулированные подоциты"

- потеря маркеров подоцитов определяет понятие дисрегулированных подоцитов
- является общим как для коллабирующей гломерулопатии, так и для HIVAN (ВИЧ-ассоциированной нефропатии)
- предполагает одинаковый патогенетический механизм с возможным *первичным поражением подоцитов*
- работа Barisoni et al JASN 10:51,1999

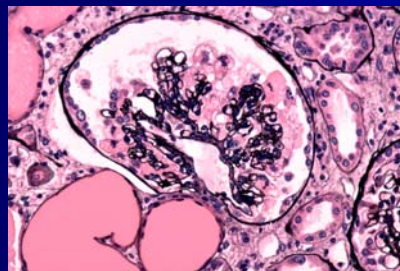
Коллабирующая гломерулопатия (CGP) маркеры подоцитов

- маркеры зрелости клеток
 - WT-1, CALLA, C3b рецептор, GLEEP-1, подокаликсин, синаптоподин
 - маркер пролиферации клетки Ki-67
- исследовать при CGP, HIVAN, липоидном нефрозе, мембранозной нефропатии, в нормальной взрослой и эмбриональной почке
- CGP, HIVAN – потеря маркеров, Ki-67+

Коллабирующая гломерулопатия этиологические аспекты

- Вирусы
 - HIV (ВИЧ)
 - Parvovirus B19 (парвовирус)
- Pamidronate (бифосфонаты)
- Ишемия
- Трансплантация
- ?прочие

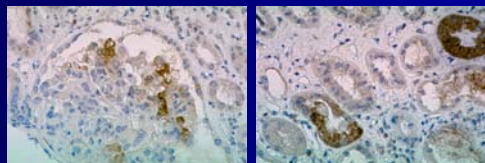
HIVAN- ВИЧ-ассоциированная нефропатия



Коллабирующая гломерулопатия локализация B19 парвовируса (ISH)

- париетальные эпителиальные клетки (4/5)
- висцеральные эпителиальные клетки (4/5)
- тубулярные клетки (3/5)
- артериальные эндотелиальные клетки (1/5)

Коллабирующая гломерулопатия Parvovirus B19



Семейный фокальный и сегментарный гломерулосклероз

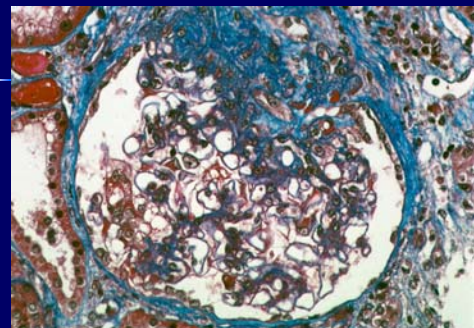
- аутосомно доминантный
- аутосомно рецессивный
- одно поколение
- несколько поколений

Семейный фокальный и сегментарный гломерулосклероз

- аутосомно доминантный - хромосома 19q13
– ген : ACTN4 (alpha-actinin-4)
- аутосомно рецессивный - хромосома 1q25-31
– ген : NPHS2 (подоцин)

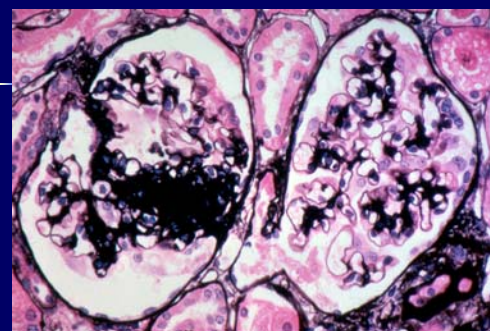
Семейный фокальный и сегментарный гломерулосклероз -Патология

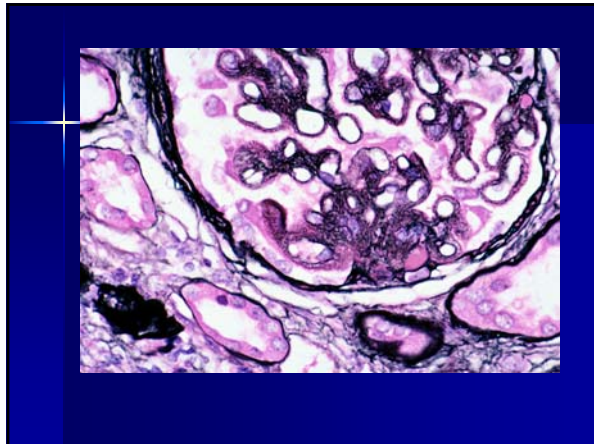
- клубочки – сегментарный склероз
– ЭМ – нормальные базальные мембраны
- атрофия канальцев и интерстициальный фиброз



Сегментарный склероз, осложняющий другую патологию

- Ожирение
- Синдром Альпорта
- Цистиноз, позднее начало
- Рефлюкс нефропатия/хронический интерстициальный нефрит
- Диабетическая нефропатия
- Другие





Сегментарный гломерулосклероз увеличение клубочков

- Гипоксия
 - врожденная патология сердца
 - серповидно-клеточная анемия
 - тучность/sleep apnea
- Снижение числа действующих нефронов
 - унилатеральный агенез
 - значительная резекция почечной ткани
 - олигомеганефрония

Возвратный фокальный и сегментарный гломерулосклероз

- сглаживание малых ножек подоцитов
- увеличенные подоциты с белковыми резорбционными каплями
- пенистые клетки в просвете капилляров
- сформировавшийся сегментарный склероз