

• Uvod • Vrste obolenja • Dijagnoza • Prognoza • Radna sposobnost

Uvod

Bubrežno obolenje sa pojavom edema, obilne proteinurije, hipoproteinemije i hiperlipidemije.

Biološke odlike su slijedeće:

- Proteinurija - 1 g/24h (0,7 mg% /min)
- Totalni proteini plazme - manje od 6 mg%.
- Albumini plazme - manje od 3 g%, a alfa dva globulini 12%.

Nema specifičnog anatomskog substrata, ali osnovne lezije zahvataju glomerularni aparat.

Vrste obolenja:

U kliničkom (etiopatogenetskom) pogledu razlikujemo slijedeća obolenja:

- Primarni nefrotski sindrom
Uzrok nepoznat.
- Sekundarni nefrotski sindrom
 - a) U toku neke opšte bolesti: Amiloidoza (primarna ili sekundarna). Periodična bolest (uvijek postoji i amiloidoza), Mediteranska familijarna groznica.

Limfogranulomatoza (često je i amiloidoza) i maligne retikuloze. Multipli mijelom.

Esencijelna makroglobulinemija.

Šećerna bolest (Dijabetična glomeruloskleroza). Diseminisani Eritematozni Lupus.

Reumatoidna purpura Schlein-Henoch.

b) Zbog cirkulatornog poremećaja:

Tromboza bubrežnih vena, vene kave u visini bubrežnih vena.

c) Zbog trovanja:

Neki lijekovi (živa, bizmut, zlato, tridione i sl.) zmijski, pčelinji otrov.

d) Infekcije i parazitna obolenja:

Infekcije nazo-farinksa, malarija, tifus i dr.

e) Genetski uzroci:

Familijarni nefrotski sindrom (od rođenja ili već od prve godine života).

Kongenitalna nefroza.

Defrozni sindrom sa insuficijencijom tubula.

Morfologija nefrotskog sindroma

Prema današnjem stepenu znanja, nefrotski sindrom je klinički izraz nekih glomerulitisa.

Primarni nefrotski sindrom

Oblici sa parijetalnim lezijama:

a) Lezija glomerula minimalne (optički normalni). Elektronska mikroskopija otkriva difuznu fuziju pericela epitelijalnih ćelija, čija citoplazma se spaja u vidu kontinuiranog sloja na spoljnoj strani bazalne membrane.

Bazalna membrana ima normalan izgled. Klinički: tip »čiste lipoidne nefroze«. Odgovor na kortikoide: povoljan terapijski efekat. Evolucija: povoljna. b) Ekstramembranozni glomerulitis. Između epitelijalnog sloja i spoljne strane bazalne

membrane glomerularnih kapilara postoje depoi, čija je priroda malo poznata, a prema histohemijskim ispitivanjima to su proteini porijeklom iz plazme.

Klinički: uvijek postoji i hematurija (tj. nije čist tip »lipoidne nefroze«).

Kortikoterapija je skoro redovno bez efekta.

Spontana evolucija: kliničko poboljšanje, lezije se ne povlače: spora evolucija ka bubrežnoj insuficijenciji i hipertenziji.

Oblici sa endokapilarnom proliferacijom:

Ovi oblici se klinički ispoljavaju kao nefrotski sindrom u malom procentu slučajeva.

a) Čisti endokapilarni proliferativni oblici (najčešći nalaz akutnog glomerulonefritisa).

b) Lobularni glomerulitis (glomerularno klube je izdijeljeno u više režnjića, a u centru svakog od tih režnjića postoji hijalino jezgro bogato u ćelijama.

c) Oblici sa pridruženim lezijama bazalnih membrana (ne samo kapilara glomerula, već i

Bowman-ove kapsule, kapilara intersticijuma, bubrežnih tubula). Bazalne membrane zadebljavaju infiltrovanjem jednim patološkim materijalom; postoji i drugi oblik sa depoiima hijalinog i fibrinoidnog materijala između bazalnih membrana i endotelija.

U kliničkom pogledu nefrotski sindrom je manje ili više ispoljen; postoji hematurija i

bubrežna insuficijencija. Prognoza nije povoljna; liječenje kortikosteroidima nije uspješno.

Oblici sa ekstrakapilarnom proliferacijom:

Postoje epitelijalne proliferacije sa stvaranjem polumjesečastih formacija i sinehija između kapilara glomerularnog klubeta i Bowman-ove kapsule. Nefrotski sindrom nije potpuno ispoljen. Udružena je hematurija i bubrežna insuficijencija.

Kortikoterapija je bez uticaja, ili još pogoršava stanje.

Sekundarni nefrotski sindrom

Amiloidoza. Taloženje amiloida (proteinske prirode), sadrži šećera, glikozamine i heksoze i lipidnu supstanciju) u subendoteliju arteriolarnih zidova, a odatle postepeno u cijelom zidu, perikapilarno i najzad u mezenhimu duž retikularnih ili kolagenih vlakana vezivnog tkiva i najzad duž vlakana glatkih ili poprečno-prugastih mišića. U glomerulima iščezavaju čelijski elementi i bivaju zamijenjeni sa sferičnim, homogenim formacijama, koje se spajaju međusobno kao i sa Bowman-ovom kapsulom.

Periodična bolest (familijarna mediteranska groznica) morfološki je amiloidoza bubrega, ali i drugih organa (slezena, nadbubrežne žlijezde, krvni sudovi).

Bubrežne promjene u slučajevima multiplog mijeloma:

Glomerularne: nema lezija, ili postoji zadebljanje bazalnih membrana.

Tubularne; prisustvo velikih cilindara, od mijelomskih proteina; plazmodijalne ćelije koje opkoljavaju cilindre; epitelijalne ćelije tubula su atrofične i spljoštene.

Bubrežne promjene u esencijelnoj makroglobulinemiji:

Promjene slične onima u mijelomu. Pored njih prisustvo infiltrata iz mononuklearnih ćelija u intersticijumu. U tubulima lezije su rjeđe i manje intenzivne. U glomerulima postoji skleroza, zadebljanje bazalnih membrana pojedinih kapilarnih petlji ili taloženje hijaline mase u interkapilarnom tkivu.

Bubrežne promjene u limfgranulomatozi:

Amiloidoza bubrega. Kompresija uretera adenopatijom, infiltracijom i sklerozom tkiva oko uretera, limfgranulamotoznom infiltracijom zida uretera ili mokraćne bešike.

Hiperkalcemija bubrega.

Infiltracija bubrežnog parenhima limfgranulomatoznim tkivom.

Sa kliničkom slikom nefrotskog sindroma praćena je samo limfgranulomatoza sa amilodozom bubrega.

Dijabetička glomeruloskleroza:

Zadebljanje zidova glomerularnih kapilara. Zadebljanje na račun bazalnih membrana. Hijalni depoi i kvrgasta zadebljanja mjestimice koja guraju endotelijalne ćelije ka lumenu kapilara.

Bubrežne promjene u toku Diseminiranog eritematoznog lupusa:

Zadebljanje zidova kapilara glomerula mjestimično i neravnomjerno, taloženjem fibrinoidne mase između bazalne membrane i endotelnog sloja. Hipercelularnost i endo i epitela. Prisustvo Gross-ovih hematoksilinskih tijela.

Bubrežne promjene u toku reumatoidne purpure:

U slučajevima praćenim nefrotskim sindromom postoje segmentarne (zahvaćen dio jednog glomerula) i fokalne (zahvaćeni samo pojedini glomeruli): u pojedinim glomerulima manje ili veće zone sa endokapilarnom hipercelularnošću i sa nagomilavanjem amornog materijala.

Tromboza bubrežnih vena:

Preživljavanje je moguće u slučajevima djelimične ili progresivne tromboze sa kompenzovanjem funkcije preko kolateralnih puteva.

Glomerularni kapilari su zadebljani zbog depoa van bazalnih membrana (slika membranoznog glomerulitisa), ili sa slikom koja liči na dijabetičku glomerulosklerozu.

U funkcionalnom pogledu razlikujemo:

- Čist nefrotski sindrom: Funkcija izlučivanja azotnih spojeva održana. Nema hipertenzije ni hematurije.
- Nefrotski sindrom mješovitog tipa: postoji u različitom stepenu bubrežna insuficijencija. Krvni pritisak može da bude povišen. Postoji hematurija.

Dijagnoza

Anamneza

Iznenadna pojava otoka lica, ili difuznih otoka, bez prethodnog obolenja. U drugim slučajevima otoci se pojavljuju nekoliko dana, nedelja poslije infekcije tonsilofaringealne, u toku, poslije obolenja, trovanja, cirkulatornih poremećaja navedenih u grupi »sekundarni nefrotski sindrom«. Životno doba: genetički je uslovljen i javlja se od rođenja, ili već u prvoj godini

života. Najčešće u djece, osoba srednjih godina. U odraslih i starijih osoba skoro redovno je mešovitog tipa.

Klinika

Blijedi bezbolni otoci potkožnog tkiva; mogući izljevi u pleuralnom prostoru, perikardijalnoj kesi, trbušnoj duplji; edemi organa, pluća, mozga.

Kardiovaskularni aparat: normalan krvni pritisak u slučaju čistog oblika nefrotskog sindroma; povišen u mješovitom obliku; promjene srca i krvnih sudova koje prate hipertenziju, proširenje lijeve srčane komore, hipertenzivne promjene na mrežnjači očiju, galopni ritam.

Opšti znaci: povišena temperatura ili afebrilno stanje. Odsustvo znojenja. Malaksalost. Oligurija, čak i anurija.

Gastrointestinalni znaci: anoreksija, nauzea, povraćanje, rijede prolivi.

Pojave i znaci osnovnog, uzročnog obolenja, u slučajevima sekundarnog nefrotskog sindroma.

U djece često se konstatuje hepatomegalija, bez histoloških lezija.

Radiologija: u djece na kostima kortikalni dio je istanjen abnormalno proziran; postoji osteoporoza zbog poremećene ishrane i osteomalacija zbog poremećene intestinalne apsorpcije kalcija. Postoji zakašnjenje u pojavi epifizarnih jedara.

Laboratorij

Urin: Obilna proteinurija (pad serum albumina, betaglobulina i brzih alfa dva globulina, tragova gama globulina i haptoglobina, ako se izdvaja na škrobnom gelu).

Imunoelektroforetska analiza urinarnih proteina sa imunim serumom (antiljudski serum) otkriva sve antigene seruma sem nekih od beta jedan globulina: od beta dva globulina uvek je u velikim količinama zastupljen siderofilin; više alfa jedan globulina (prije i post albumin na škrobnom gelu), su uvijek prisutni. Više alfa dva globulina od kojih i haptoglobin, su precipitirani u različitim količinama. Gama globulini su jedva zastupljeni.

Sediment: Granulirani, hijalini, čelijski cilindri; tijela koja dvogubo prelamaју svjetlost - lipurija; minimalna hematurija u čistom nefroznom sindromu, a povećana u mješovitim tipovima; leukociti nisu konstantno prisutni ni obavezno vezani za infekciju.

Proteini plazme

Hipoproteinemija (manje od 6 g% i hipoalbuminemija (manje od 3 g%). Težinski odnos serum albumini: serum globulini od normalnog 1,5 pada ispod 1.

Elektroforeza na papiru: Povećanje alfa dva globulina, normalne vrijednosti alfa jedan globulina; beta globulini smanjeni; gama globulini smanjeni ukoliko nije u pitanju sekundarni nefrotski sindrom zbog neke opšte bolesti koja uslovljava hipergamaglobulinemiju.

Elektroforeza na škrobnom gelu: potvrđuje nalaz papirne elektroforeze. Sem toga, može se konstatovati povećanje alfa jedan globulina ili orozomukoida (prealbumin najbliži serum albuminu), alfa dva globulina, haptoglobina. Brzi alfa dva globulini su normalni ili smanjeni, a isto tako i beta globulini. Post albumini su normalni.

Imunoelektroforeza: (sa heterolognim imunim serumom antihumani normalni serum (konstatno smanjenje crte precipitovanja serum-globulina i obično i gama globulina, relativno pojačanje precipitata alfa jedan globulina (alfa jedan lipoproteina), orozomukoza, beta lipoproteina. Između alfa dva globulina povećani su naročito haptoglobin i alfa dva

M Schultze-a. Između beta jedan globulina, samo je siderofilin uvek smanjen; često je smanjen i beta jedan A globulin.

Hiperlipidemija i hiperholesterolemija nisu konstantne u sekundarnim slučajevima: Amiloidoza, Dijabetička glomeruloskleroza, Diseminisani eritematozni lupus, kao i u slučajevima sa komplikacijama, poremećenom ishranom, povraćanjima, prolivima.

Fosfolipoidi su manje povećani od totalnog holesterola, pa njihov odnos normalno ravan 0,80 povećava se u srazmjeri sa težinom dislipidemičnog sindroma. Esterifikovana frakcija holesterola ostaje nepromijenjena. Količina triglicerida seruma je obično ispod gornje granice njihove normalne količine. Ipak u najtežim slučajevima može biti jako povećan i dostići nekoliko puta veću vrijednost holesterola.

Lipidogram seruma, po elektroforezi na papiru pokazuje da povećanju lipoproteina naročito doprinose beta lipoproteini i neutralne masti, dok su alfa lipoproteini smanjeni.

Količina C reaktivnog proteina je nepromenjena.

Količina komplemenata seruma je obično smanjena sem u amiloidozi i dijabetičkoj glomerulosklerozi. Remisije su praćene povećanjem, a recidivi ponovnim sniženjem količine komplemenata seruma.

Holinesteraza seruma često je povećana.

Flokulacione probe seruma su često poremećene, naročito Kunkel-ov test sa fenol, čiji stepen pozitivnosti je u proporciji sa povećanjem beta lipoproteina.

SE je uvek ubrzana. To je najčešće uticaj hipoalbuminemije. (nije indikator inflamatornog stanja u toku nefrotskog sindroma].

Hiponatremija, hipokalijemija i laka hiperkloremija sreću se često, ali ne konstantno, što zavisi od gubitaka i unosa soli i vode, primjene lijekova - diuretika, kortikoida.

Hipokalcemija. Visok fekalni kalcijum i fosfor.

Hipokupremija, hiposideremija.

Glikozurija i hiperaminoacidurija katkad u djece.

Proteinski jod plazme smanjen.

Histologija:

Precizna dijagnoza zahteva histološki nalaz (uglavnom radi praktičnog cilja, određivanje načina liječenja, utvrđivanje kliničke forme i evolutivnih odlika). Biopsija putem lumbotomije (pod kontrolom oka).

Perkutana biopsija.

Funkcionalno ispitivanje

Čist oblik:

umanjena sposobnost za izlučivanje natrija, a sekundarno i vode.

Sekundarno povećanje volumena tečnosti ekstracelularnog prostora.

Mješovit oblik:

u različitom stepenu oštećene funkcije izlučivanja azotnih spojeva, sa ili bez pojave arterijske hipertenzije, sa ili bez difuzne arterijske bolesti, (koja može da evoluiše i nezavisno od stepena hipertenzije).

Redoslijed znakova i simptoma po značajnosti za dijagnozu:

Anamneza:

Okolnosti u kojima je došlo do pojave znakova bolesti. Podaci o preležanoj infekciji koja je prethodila pojavi bolesti.

Uzimanje lijekova.

Preosjetljivost na lijekove ili druge materije. Potvrditi ili isključiti prisustvo druge bolesti (odnosno da li je nefrotski sindrom nezavisno obolenje ili sekundarno).

Objektivni nalaz

Bezbolni, difuzni, obimni potkožni edemi: obilna proteinurija - preko 4 g% /24 čas. hipoproteinemija ispod 6 g%, hiperholesterolemija više od 250 mg%.

Krvni pritisak: normalan u čistim oblicima, povišen u mješovitim.

Krvni sudovi očnog dna: promjene zavise od krvnog pritiska u mješovitim oblicima, promjene od

I-IV stepena po Keith-Wegener-u.

Funkcionalno stanje: U čistim oblicima očuvano je izlučivanje uree. U mješovitim oblicima postoji oštećenje različitog stepena od kompenzovanog stanja do uremije.

Nesposobnost za izlučivanje natrija.

Diureza: smanjena u periodu stvaranja edema.

Sediment mokraće: U čistim oblicima odsustvo značajne hematurije (tj. ispod 1000/min Erc) i leukociturije (tj. ispod 1000 L/min).

Funkcionalne karakteristike

Nefrotski sindrom se u funkcionalnom pogledu odlikuje:

1. Nesposobnošću za izlučivanje natrija i vode,
2. Gubicima velikih količina bjelančevina krvi putem mokraće,
3. Gubicima imunih globulina krvi što povlači sklonost infekcijama,
4. Gubicima bjelančevinskih frakcija koji su faktori u procesu koagulacije krvi (antitrombin, protrombin, prokonvertin, vjerovatno i fibrinogena i proakcelerina, čije se prisustvo ne može dokazati zbog proteolitične moći nefrotske mokraće) što nije obavezno praćeno hemoragičkom dijatezom.

Ovakav poremećaj je obavezan u nefrotskom sindromu tj. postoji i u čistom obliku.

Mješoviti oblici imaju poremećaje izlučivanja azotnih spojeva i promjene kardiovaskularnog sistema pored onih koji su obavezni i za čist oblik.

Urea krvi je normalna ili povišena - povremeno ili stalno, sa sporim ili brzim povećanjem vrijednosti, brzim promjenama inače stalno povišenih vrijednosti - što je odlika terminalnog perioda bubrežne insuficijencije.

Program ispitivanja funkcionalnog stanja i evolutivnih odlika

Krv

totalne bjelančevine krvi. Elektroforeza seruma. Holesterol.

Urin

kvantitativno bjelančevine (dnevni gubici bjelančevina) Addis-ov broj.

Klirens

urea klirens, kreatinin klirens, PSP proba.

Biopsija bubrega.

Radiološko ispitivanje Nativan snimak bubrega. I.v. pijelografija (ako je funkcionalno stanje bubrega dobro, ili oštećeno u lakšem stepenu; ako ne postoji sumnja na mijelom ako nema preosetljivosti na preparat).

posebnim slučajevima: arteriografija bubrežnih sudova.

U

Venografija v. cave inf. (sumnja na trombozu bubrežnih vena). Retropneumoperitoneum. Izotopski renogram.

Optimalan program:

Dopuniti ispitivanjem frakcija bjelančevina seruma i mokraće:

Elektroforezom na papiru. Elektroforezom na škrobnom gelu. Imunoelektroforezom.

Prognoza

Nefrotski sindrom, zavisno od osnovne bolesti, anatomskog substrata, pridruženih komplikacija, može da evoluiše u raznim pravcima.

U povoljnim slučajevima može da se izliječi bez ispada funkcije ili sa ispadima različitih funkcija, različitog stepena, različitog intenziteta.

Najnepovoljniji tok je ako postoji hipertenzija uz osnovno obolenje.

Sekundarni nefrotski sindrom ima lošu prognozu.

Najpovoljniji tok je u čistih oblika, bez ili sa minimalnim histološkim promjenama na glomerulima.

Tok može da bude dug sa dobro očuvanom funkcijom izlučivanja azotnih spojeva, ili sa sporim pogoršavanjem iste funkcije.

U slučajevima pridruženih bolesti, naročito srca i gastrointestinalnih organa, poremećaja bilansa vode, soli, funkcionalno oštećenje može da bude privremeno veće nego što odgovara stepenu anatomskog oštećenja bubrega. U takvim slučajevima može se očekivati poboljšanje funkcije bubrega ako se ukloni ili poboljša uzročno obolenje.

Kad se uspostavi insuficijencija izlučivanja azotnih spojeva, ona ne može više da se popravi već se pogoršava različitom brzinom, što zavisi od prirode lezije i naročito od toga da li postoji hipertenzija.

Statistički je utvrđena veća učestalost povoljnijeg tona nefrotskog sindroma u djece i u mlađih osoba, kao i bolji uticaj liječenja kortikosteroidima kod mlađih lica.

Uz nefrotski sindrom sekundarnog porijekla razvijaju se znaci i evolutivne odlike osnovne - uzročne bolesti i one onda daju kliničke i funkcionalne odlike bolesti. Nefrotski sindrom može da nestaje, ili da bude slabije ili jače ispoljen, ali bez obzira na njega sudbinu u tim slučajevima određuje osnovno obolenje.