

Nefrotik Sendromun Ultrastrüktürel

Özellikleri

Gülera HÜSEYINOVA¹, Saniye SEN²

ÖZET:

Işık mikroskopunda tanı konulan iki Nefrotik Sendromlu hastanın biyopsi materyali elektron mikroskopu ile incelendi. Bunlardan Membranoproliferatif Glomerülonefrit vakasında immunopatolojik patogenez (immunokompleks depozitleri), minimal değişiklikleri (podositlerin sayıca artması, sitoplazmada vakuolizasyon, sitotrabeküllerin ve sitopediküllerin ödem, filtrasyon aralıklarının genişlemesi vd.) fokal sklerotik olayları (Mezangiuma yakın olan yerlerde basal membranların fokal genişlemesi) gösterdi. Kronik Glomerülonefrit vakasında ise glomerül filtrasyon bariyerlerinin aşırı derecede zedelendiğini (podositlerde yaygın destrüksiyon, sitopediküllerin, sitotrabeküllerin kaybolması, filtrasyon aralıklarının bozulması, endotelin zedelenmesi) mezangiumun aktivitesine bağlı olarak sklerozun arttığını (kollajen hipersentezi, basal membranların diffuz genişlemeleri) endotel zedelenmesi yanısıra adaptif endotel proliferasyonunu gösterdi.

Proteinüri patogenezinde :

Bazal membranların - glikozaminoglikanların heparansülfatların ve podositlerin podokaliksının büyük rol oynadığı bilinmektedir (10). Elektron mikroskopu ile glomerül ultrastrüktürlerin, makromoleküllerin hangi aşamada zedelendiğini takip etmek. Tedavi açısından bunun önemi büyüktür. Çünkü tedaviyle glikoprotein sentezi aktivleştirilerek glomerül filtrasyon bariyerinde, genellikle podositlerde, erken reparatif olaylar oluşur, bu halde glomerüllerde ultrastrüktürel demek ki fonksiyonel iyileşme başlar. (11)

Anahtar sözcükler: Nefrotik sendrom, glomerülün ultrastrüktürü.

SUMMARY:

ULTRASTRUCTURAL FEATURES OF TWO NEPHROTIC SYNDROME CASES.

Two Nephrotic Syndrome cases which were membranoproliferative glomerulonephritis and chronic glomerulonephritis were investigated by electron microscopy. We showed that immunopathologic pathogenesis (immunocomplex deposits), minimal changes (increasing podocyte, vacuolization of cytoplasm, edema of cytотrabeclles and cytopedicules, expansion of filtration area etc.), focal sclerotic process (focal expansion of basal membrane nearly mesangium) in membranoproliferative glomerulonephritis case.

We showed that excessive injury of glomerular filtration barriers (destruction of podocytes, loss of cytopedicules and cytотrabeclles, impaired of filtration area, injury of endothelium etc.), increasing of sclerotic process due to mesengial activity (hypersynthesis of collagen, diffuse expansion of basal membrane), adaptative proliferation of endothelium in chronic glomerulonephritis case.

Glycosaminoglycans, heparansulphates of basal membrane and podocalyxin of podocytes play major role in pathogenesis of proteinuria. We showed injury of glomerular ultrastructural features by electron microscopy. This is important for the treatment because this stimulated glycoprotein synthesis occurs early reparative changes of podocytes in glomerular filtration barrier and repair of glomerular function and structure start.

Keywords: Nephrotic syndrome, glomerular ultrastructure

Nefrotik sendroma yol açan glomerüler hastalıklar primer ve sekonder olarak gelişmektedir (1). Primer nefrotik sendroma yol açanlar glomerülonefritler idiopatik

nefrotik sendromdur. Sekonder olanların en sık rastlanılanları diabetes mellitus, amiloidozis, bağ doku hastalıkları, sistemik enfeksiyonlar ve diğerleridir.

¹ Doç.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.D.

² Doç.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji B.D.

Elektron mikroskopu ile glomerüllerin, makromoleküllerin değişikliklerini gözleyerek nefrotik sendromun etyopatogenetik mekanizmalarını incelemek mümkün olmaktadır. Ön çalışmamızda elektronmikroskopik olarak nefrotik sendromda glomerüllerde oluşan adaptatif değişiklikleri tarif etmek ve glomerül ultrastrüktürlerin hangi aşamada zedelendiğini takip etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem :

Işık mikroskobunda tanı konulan 2 nefrotik sendrom (Membranoproliferatif ve Kronik glomerülonefrit) vakası elektron mikroskopu ile incelendi. Bir mm³ böbrek örnekleri % 2,5 Millonig tamponlu glutaraldehitte ve sonra aynı tamponlu %1 OsO₄ (osmium tetroksid)'te fiks edildi. Dehidratasyon yapıldıktan sonra dokular Epon 812'ye bloklandı. İnce kesitler "Rayhert" ultramikrotomla kesildi, kurşun sitratla boyandı

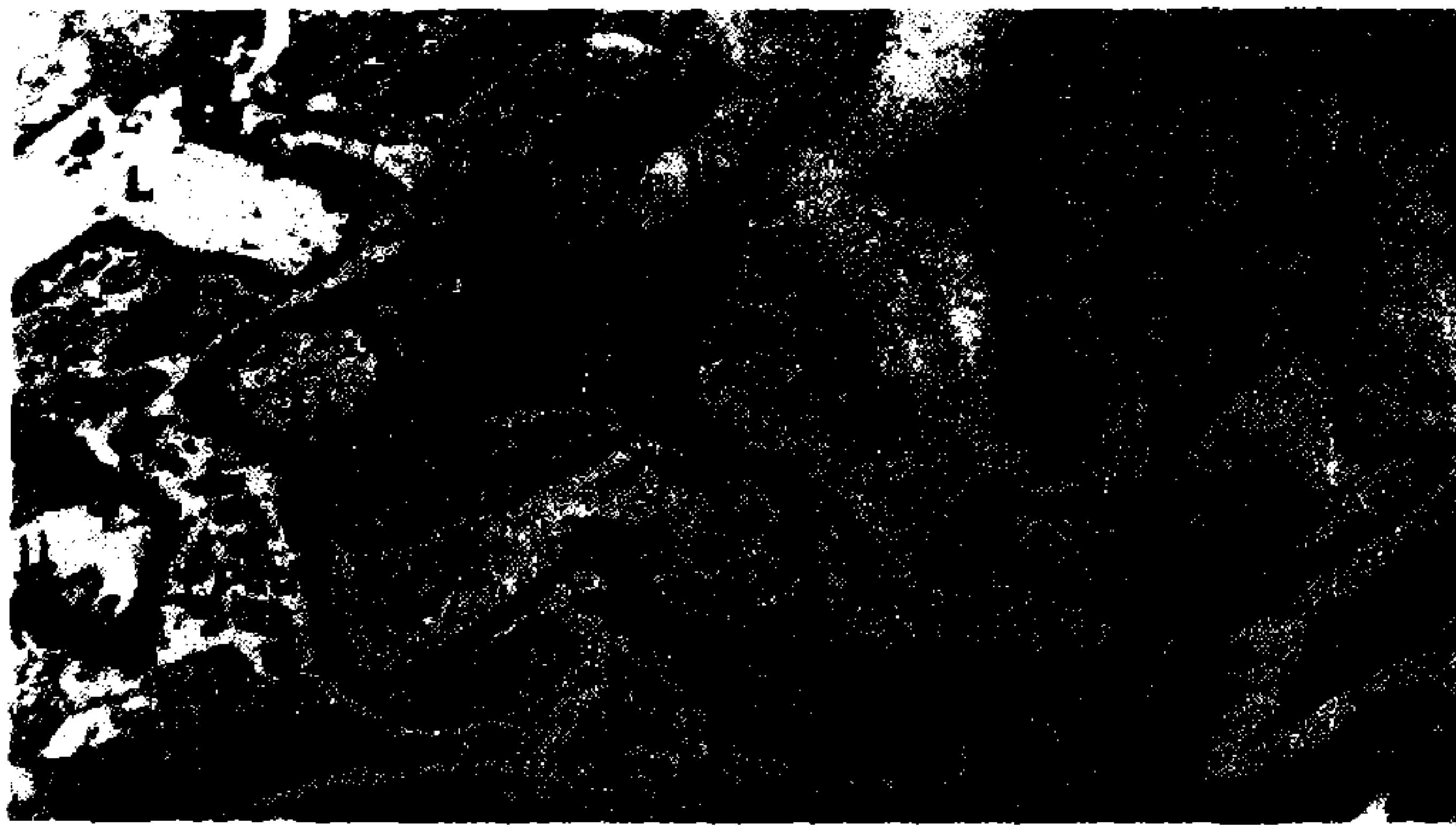
ve T.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji A.D.'na ait Zeiss EM 9 S-2 elektron mikroskopuyla incelendi.

Bulgular :

Membranoproliferatif glomerülonefrit vakasında ışık mikroskobunda glomerül yumaklarında kapiller duvarın kalınlaşlığı ve bazı alanlarda polimorflar olduğu görüldü.

Elektron mikroskopu ile glomerüller daha ayrıntılı olarak incelendi. Küçük büyütmede (x3000) glomerül yumağında epitelial hücrelerin (podositlerin) sayıca arttığı tespit edildi. Podositlerin hialoplazmasında vakuolizasyon saptandı. Sitotrabeküllerin ve sitopediküllerin ödeme bağlı şiştiği izlenmekteydi. Glomerülün bazı bölmelerinde sitopediküler korunmuştu, bazı yerlerde ise kapiller bazal membran ile bağlantıları bozulmuştu ve bu nedenle filtrasyon aralıkları genişlemişti. Bunun yanı sıra bazal membranlarda fokal genişlemeler dikkati çekmekteydi (Resim-1).

Resim 1:Nefrotik Sendrom (Membranoproliferatif GN) Glomeruler yapının elektron mikroskopisi (x3000)



(pod)-Podositlerde sayıca artış, sitoplazmada vakuolizasyon (V) izlenmektedir.

(tr) -Podosit trabeküllerinin ödemi

(Ped)-Pediküllerin bazı yerlerde (-) korunması ve bazal membran ile bağlantıları,bazı yerlerde ise (+) destrüksiyonları ve bazal membranlar ile bağlantılarının bozulması dikkat çekicidir.

(b) -Bazal membranlarda fokal genişleme, içine elektron yoğun depositler ve (mez) mezengiumun interpozisyonu

(en) -Endotelyal hücre

(L) -Damar lümeni

(-) -Bazal membranların fokal genişlemesi, kapiller ve mezengiumun sklerozu, damar lümeninde eritrosit izlenmektedir.

Büyük büyütmede fokal genişlemeler daha ayrıntılı olarak izlendi. Bunlar genellikle

mezangial hücrelere yakın yerlerde görüldüler (Resim-2).

NEFROTİK SENDROMUN ULTRASTRÜKTÜREL ÖZELLİKLERİ

Resim 2:Nefrotik Sendrom (Membranoproliferatif GN) Glomerülün elektron mikroskopisi(x 8000)



(pod) - Podositin sitoplazmasında vakuolizasyon, sitotrabeküllerin ve sitopediküllerin destrüksiyonu görülmüyor.

(b) - Bazal membranın fokal genişlemesi

(mez)- Mezengial hücreye yakın olan bölümde izleniyor.

(L) - Kapiller lumeni

Böbrek dokusunun diğer alanlarında glomerüller daha fazla zedelenmiş olarak izlenmekteydi.

Podositlerin sitotrabeküllerinde Vakuoller birleşerek kistik genişlemeler

meydana getirmektedir.

Bunun yanı sıra endotelial hücrelerin sitoplazmasında da kistik genişlemeler saptandı (Resim-3).

Resim 3:Nefrotik Sendrom (Membranoproliferatif GN) elektron mikroskopisi (x 10 000)



(Pod) - Podosit trabekülünün sitoplazmasında ve (en) endotelyal hücrelerin sitoplasmalarında (K) kistik değişiklikler meydana gelmektedir.

(L) - Damar lumeninde endotelin destruktif değişiklikleri yanı sıra kompansatris olarak (n) endotelin regeneratif değişiklikleri görülmüyor.

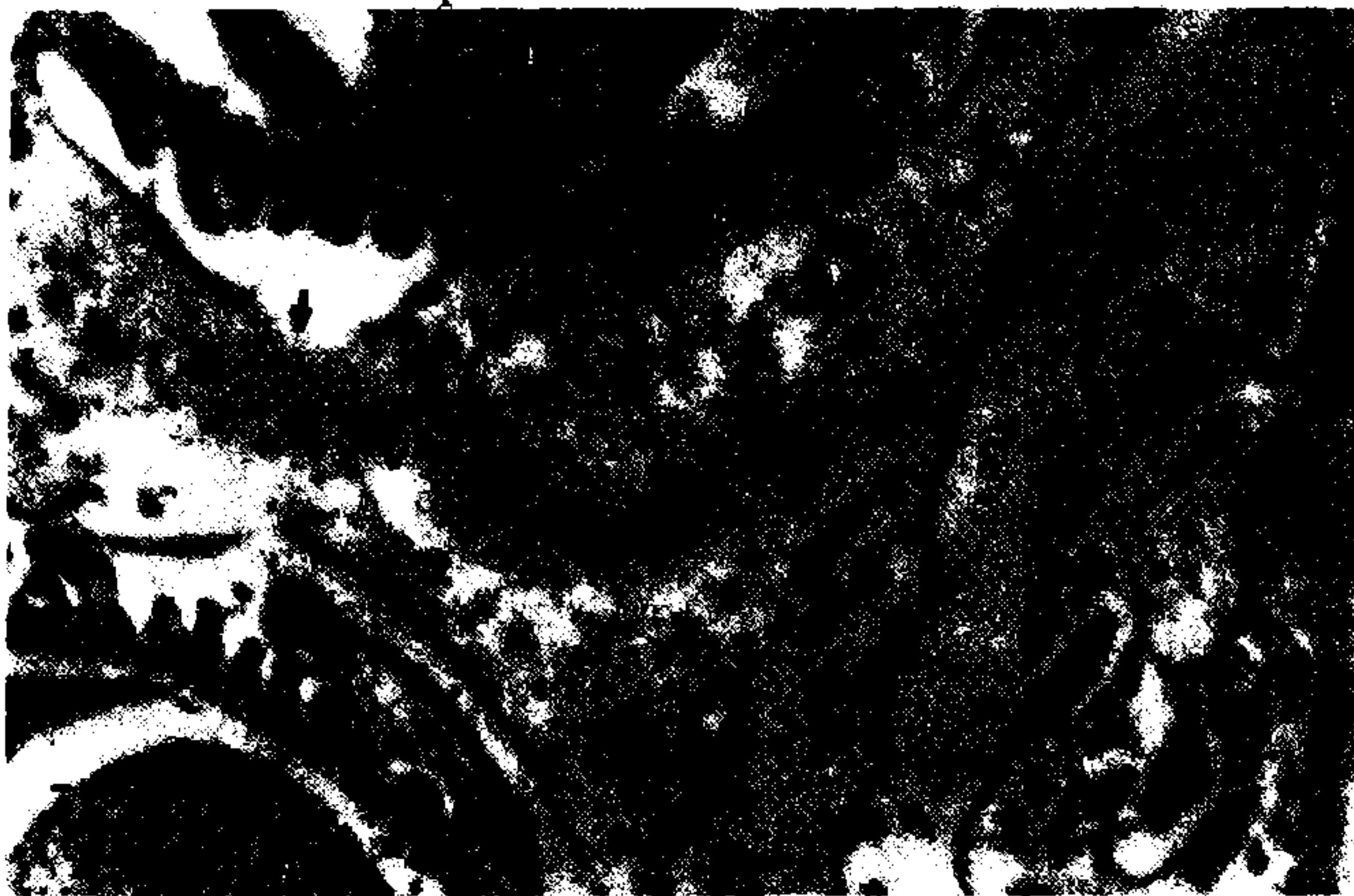
"Kronik glomerülo nefrit" vakasında ışık mikroskobunda glomerül kapiller yumaklarında

geniş olarak düzensizlik izlendi. PAS ve Hematoksilen - Eosin (H+E) ile

değerlendirildiğinde glomerül yer yer Bowman kapsülüne yapışık görüldü. Bazı yerlerde hücreler arası hyalinizasyon tespit edildi. Bowman boşluklarında eritrositler mevcuttu.

Elektron mikroskopik olarak bu vakada podositlerin destruktif değişiklikleri daha belirgin olarak izlendi. Sitoplazmada

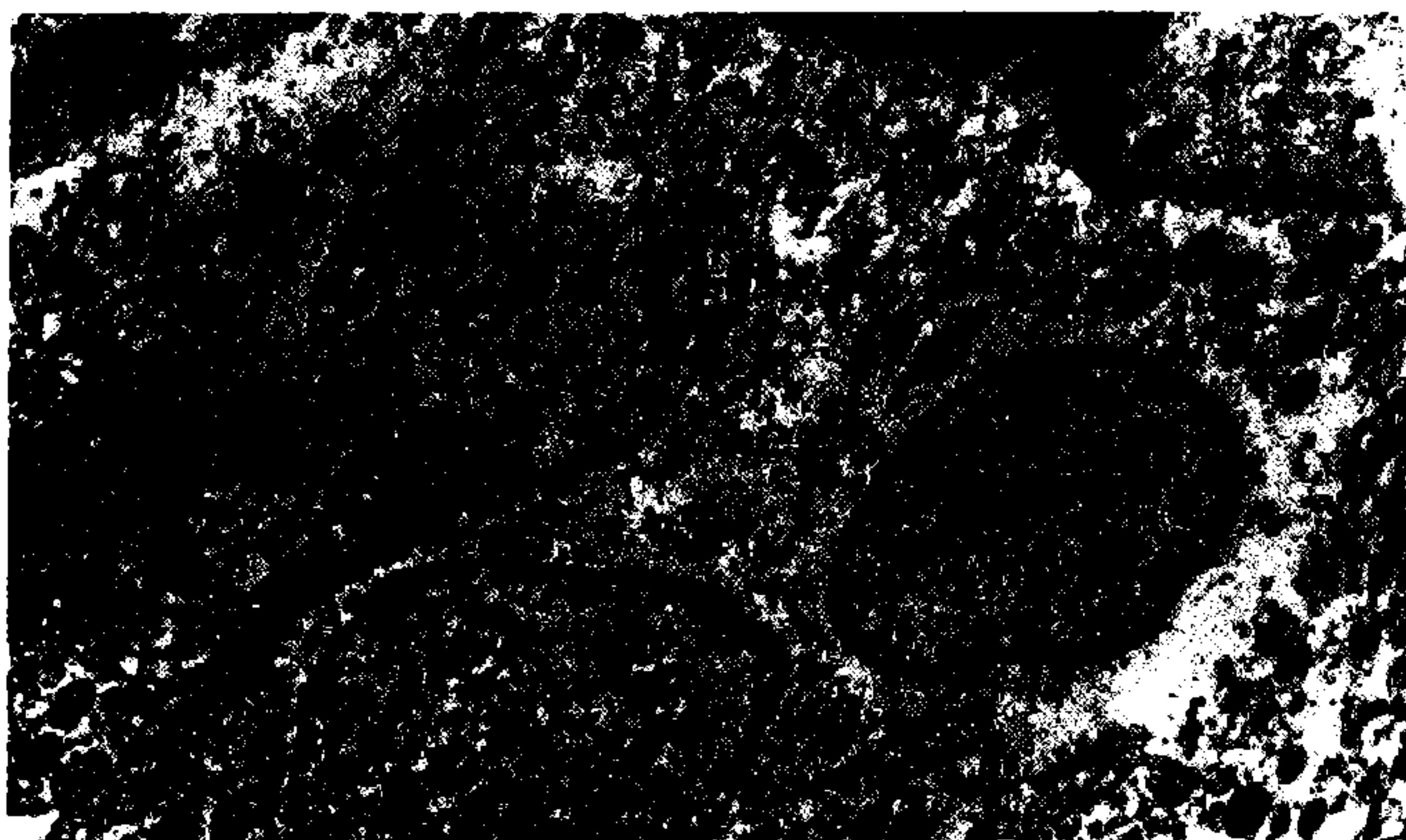
berraklaşma, ödem, organellerde zedelenme ve sayıca azalma dikkat çeken özelliklerdi. Dış membranların parçalandığı tespit edildi. Sitotrabeküllerin, sitopediktüllerin kaybolduğu ve podositin bazal membrana yaptığı izlendi. Bununla ilgili olarak filtrasyon aralıklarının bozulduğu saptandı (Resim-4).



Resim 4: Nefrotik Sendrom (Kronik GN) Glomerülün elektron mikroskopisi (x 12 000)

(pod) - Podosit sitoplazmasında ödem, berraklaşma, organellerin zedelenmesi ve sayıca azalması;
(-) dış membranın parçalanması izleniyor. Sağ tarafta (pod) podosit trabekülleri ve pedikülleri kaybedilmiş ve (b) bazal membranla yapışmış olarak görülmüyor.
(n) - Endotelial hücrelerin proliferatif değişiklikleri dikkat çekici.

Resim 5: Nefrotik Sendrom (Kronik GN) (x 15 000)



Mezengial hücrelerin aktivitesi:

(Mez) : Mezengial hücrelerin belirgin proliferasyonu; sitoplazmada (en) endoplazmik retikulumun hızla artması

(m) : Mitokondrilerin hiperplazisi ve çok miktarda (f) fibriller görülmüyor.

(B) Bazal membran kalınlaşmış ve intrakapiller çevresinde (f) kollagen fibriller saptanıyor.

Yanısıra mezangial hücrelerin sitoplazmasında endoplazmik retikulumun, mitokondrilerin ve

diger organellerin sayıca arttığı görüldü, çok belirgin hiperplazi izlendi, yani mezangium aktivitesi bulunmaktadır. Mezangial hücrelerin

sitoplazmasında ve çevresinde, ayrıca bazal membranların çevresinde kollajen fibriller izlenmekteydi. Bazal membranlarda fokal ve diffüz genişlemeler saptandı (Resim-5).

Podositlerin, bazal membranın, destruktif değişiklik ile beraber endotelial hücrelerde de zedelenme görüldü. Bunun yanı sıra bazı glomerüllerde belirgin endotel hiperplazisi saptandı (Resim-6).

Resim 6: Nefrotik Sendrom (Kronik GN) (x 12 000)

(pod) - Zedelenmiş podosit yanısıra kompansatris endotel hiperplazisi görülüyor.

(n) - Endotel hücrenin nüvesi

(L) - Kapiller lumeni



(pod)- Podosit

(b) - Basal membran

TARTIŞMA

Nefrotik sendromda, glomerüllerde reaktif değişiklikler meydana gelmektedir. İlk önce adaptatif reaksiyonlara epitelial hücreler gelişir. Buna bağlı olarak podositlerde dekompanstris reaksiyonlar başlar : Pediküllerin ve trabeküllerin destrüksiyonu, sitoplazmada vakuolizasyonun artması, kistik genişlemeler, organellerin ve dış membranların parçalanması, ayrıca podosit pediküllerinin kaybı, podositlerin bazal membrana yapışması ve buna bağlı olarak filtrasyon aralıklarının bozulması dikkati çeker. Epitelial hücrelerin zedelenmesine bağlı olarak plazmoraji ve fibrinoid değişiklikleri artar, endotelde zedelenmeler başlar. Bunu endotelin kompansatris proliferasyonu izler. Glomerüler filtrasyonun zedelenmesine cevap olarak mezangium hiperplazisi ve tropokollajen sentezinde artma gözlenir.

Aktifleşmiş mezangium etrafında ve yakın olan bazal membran bölümlerinde fokal

(podositler) katılır. Podositlerin hipertrofisi ve hiperplazisi izlenir. Sitoplazmada aşırı miktarda pinositik veziküler, fibriler yapılarında aşırı artış görülür ve fonksiyonel aktiviteleri artar. Devamında bazal membranın zedelenmesi ve protein birikimi olarak kollajen toplanır. Bu değişikliklerle glomerülün reorganizasyonu tamamlanır (2).

Bizim bulgularımız 2 nefrotik sendrom vakasında ultrastrüktürel olarak glomerüllerde farklı aşamada oluşan adaptif değişiklikleri göstermektedir. "Membranoproliferatif glomerülonefrit" vakasında böbrek dokusunun bazı bölümlerinde glomerüler epitelial hücrelerin (podositlerin) strüktürel ve dolayısıyla fonksiyonel aktivitesi artmaktadır, yanı adaptasyon başlamaktadır. Podositlerin, sitotrabeküllerin, sitopediküllerin sayıca artması, sitoplazmada vakuollerin izlenmesi yanısıra aşırı fonksiyonel gerginliğe bağlı olarak, diğer glomerüllerde podositlerin destrüksyonları saptandı. Bu olayları minimal değişiklikler gibi değerlendirdik.

Glomerüler filtrasyonun zedelenmesine cevap olarak çeşitli bölgelerde mezangial hücrelerde adaptif aktivite, tropokollajen sentezinde artma ve yakında yerleşen bazal membranlarda fokal kalınlaşma saptandı. Bu değişiklikleri fokal skleroz olarak değerlendirdik (3,4,5). Bazal membranlarda izlenen intramembranöz depozitler ise hastlığın immünopatolojik etiologisini göstermektedir (6,7).

Kronik glomerülonefrit vakasında glomerüllerin çoğunda filtrasyon bariyerleri (podosit + basal membran + endotel) destrüksiyona uğramış nekrotik değişiklikler daha üstündüler. Yani dekomansatris olaylar daha belirgin göründü. Buna karşı mezangium aktivitesi ve tripokollajen sentezinin artığı izlendi. Yer yer endotel proliferasyonu dikkati çekmekteydi. Mezangiumun interpozisyonu ile bazal membranlarda fokal ve diffüz genişlemeler görüldü. Sonuçta sklerotik değişiklikler olmaktadır (8,9).

Proteinürü patogenezinde bazal membranların (glikozaminoglikanların, heparinsulfatların) ve podositlerin (podokaliksininin) çok büyük rol oynadığı bilinmektedir (10). Bunun sayesinde glomerül ultrastrüktürlerin herhangi bir aşamada

zedelenmesinin elektron mikroskopu ile takip edilmesi tedavi için çok önemlidir, çünkü glikoprotein sentezini stimüle ederek glomerül filtrasyon bariyerinde, genellikle podositlerde erken reparatif olaylar oluşur, glomerül fonksiyonunda ve strüktürlerinde iyileşme başlar (11).

Bizim başlangıç bulgularımızla primer nefrotik sendromlarda glomerül filtrasyon bariyerinde, dinamik olarak ultrastrüktürlerin hangi aşamada zedelendiği takip edildi. Membranoproliferatif glomerülonefritin immünopatolojik patogenezi, minimal değişiklikleri ve fokal skleroz olaylar tespit edildi. "Kronik glomerülonefrit" vakasında glomerül filtrasyon bariyerinde epitelinin aşırı derecede zedelendiğini, mezangiumun aktivitesini ve kollojenin hipersentezini, endotelin zedelenmesi yanı sıra endotelin adaptif proliferasyonu ve böylelikle sklerotik olayların artışını gösterdik.

Bu komudaki çalışmalarımız devam etmektedir. Gelecek çalışmalarımızda daha fazla sayıda nefrotik sendrom vakaları makromoleküller seviyede incelenecik, steroid ve kombin tedavilerin etki sonuçları araştırılacaktır.

KAYNAKLAR :

1. Kashgarian M, Kosal Y : Ackerman's Surgical Pathology, Seventh edition, 17 urinary tract. Kidney, renal, pelvis and ureter. 1989 s : 821 - 845
2. Serov V.V. Ultrastrukturmaya Patologiya nefrotičeskij sindrome, Moskova "Medizina", 1975 s: 356 - 380
3. Comeron J.S. Turner D.R. et al. : The nephrotic syndrome in adults with minimal change glomerular lesions QM Med. 1974; 43:461 - 488,
4. Siegel N.J. Kashgarian M. Spargo B.H. Minimal : Minimal change and focal sclerotic lesions in lipid nephrosis. Nephron 1977;13: 125 - 137
5. Višković E. (Peterburg) Dinamika ultrastruktury organizatsiyi podositov pri nefrotičeskem sendrome, Arch. Pat., Moskova" Medizina" 1990;52:14 - 18
6. Habib R., Gubber M. : Dens deposit disease a variant of membranoproliferative G.N. Kidney Ynt 1975;7: 204 - 215
7. Serov V. : Membranoproliferativny glomerulonefrit s. Lgm depozitami, Arch. Pat 1990;52: 19 - 22
8. Cohen AH. Mampaso F. Zamboni. Glomerular podosye dejeneration ýn human renal disease. An ultrastructural Study lab. Ynv. 1976;37:20-42,
9. Grischman E. Ghurg I. Focal glomerular sclerosis in nephrotic Patients An electron microscopic study of glomerular podocytes. Kidney Int 1975;7:111-122
10. Donadio I.V. Holley KE Membranoproliferative glomerulonephritis semin. Wephrol. 1982;2: 214-2
11. Zollinger H.U Mihatsch NJ. Renal Pathology and biopsy light, electron and immunofluorescent microscopy and clinical aspects. Berlin Springer Verlag 1978;s:20-25