

Nefrotik Sendromun Ultrastrüktürel Özellikleri

Gülere HÜSEYİNOVA¹, Saniye ŞEN²

ÖZET:

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

Proteinüri patogenezinde:

Bazal membranların - glikozaminoglikanların heparinsülfatların ve podositlerin podokaliksinin büyük rol oynadığı bilinmektedir (10). Elektron mikroskopu ile glomerül ultrastrüktürlerin, makromoleküllerin hangi aşamada zedelendiğini takip ettik. Tedavi açısından bunun önemi büyüktür. Çünkü tedaviyle glikoprotein sentezi aktiveştirilerek 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 cytotrabecules and cytopedicles, 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 cytopedicles and cytotrabecules, impaired of filtration area, injury of endothelium etc.), increasing of sclerotic process due to mesangial activity (hypersynthesis of collagen, diffuse expansion of basal membrane), adaptive 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 ultrastrüktürlerinin hangi aşamada zedelendiğini takip etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem :

Işık mikroskopunda tanı konulan 2 nefrotik sendrom (Membranoproliferatif ve Kronik glomerulonefrit) vakası elektron mikroskopu ile incelendi. Bir mm³ böbrek örnekleri % 2,5 Millonig tamponlu glutaraldehitte ve sonra aynı tamponlu %1 OsO₄ (osmium tetroksid)'te fikse edildi. Dehidratasyon yapıldıktan sonra dokular Epon 812'ye bloklandı. İnce kesitler "Rayher" 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 glomerulonefrit vakasında ışık mikroskopunda glomerül yumaklarında kapiller duvarın kalınlaştığı ve bazı alanlarda polimorfik 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. Sitotrabeüllerin ve sitopediküllerin ödeme bağlı şiştiği izlenmekteydi. Glomerülün bazı bölümlerinde sitopediküller 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) -Endotelial 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).

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



- (pod) - Podositin sitoplazmasında vakuolizasyon, sitotrabeküllerin ve sitopediküllerin destrüksiyonu görülüyor.
(b) - Bazal membranın fokal genişlemesi
(mez)- Mezengial hücreye yakın olan bölümde izleniyor.
(L) - Kapiller lümeni

Böbrek dokusunun diğer alanlarında glomerüller daha fazla zedelenmiş olarak izlenmekteydiler.

Podositlerin sitotrabeküllerinde vakuoller birleşerek kistik genişlemeler

meydana getirmekteydi.

Bunun yanısıra 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) endotelial hücrelerin sitoplazmalarında (K) kistik değişiklikler meydana gelmektedir.

(L) - Damar lümeninde endotelin destrüktif değişiklikleri yanısıra kompansatris olarak (n) endotelin regeneratif değişiklikleri görülüyor.

"Kronik glomerülonefrit" vakasında ışık mikroskopunda glomerül kapiller yumaklarında

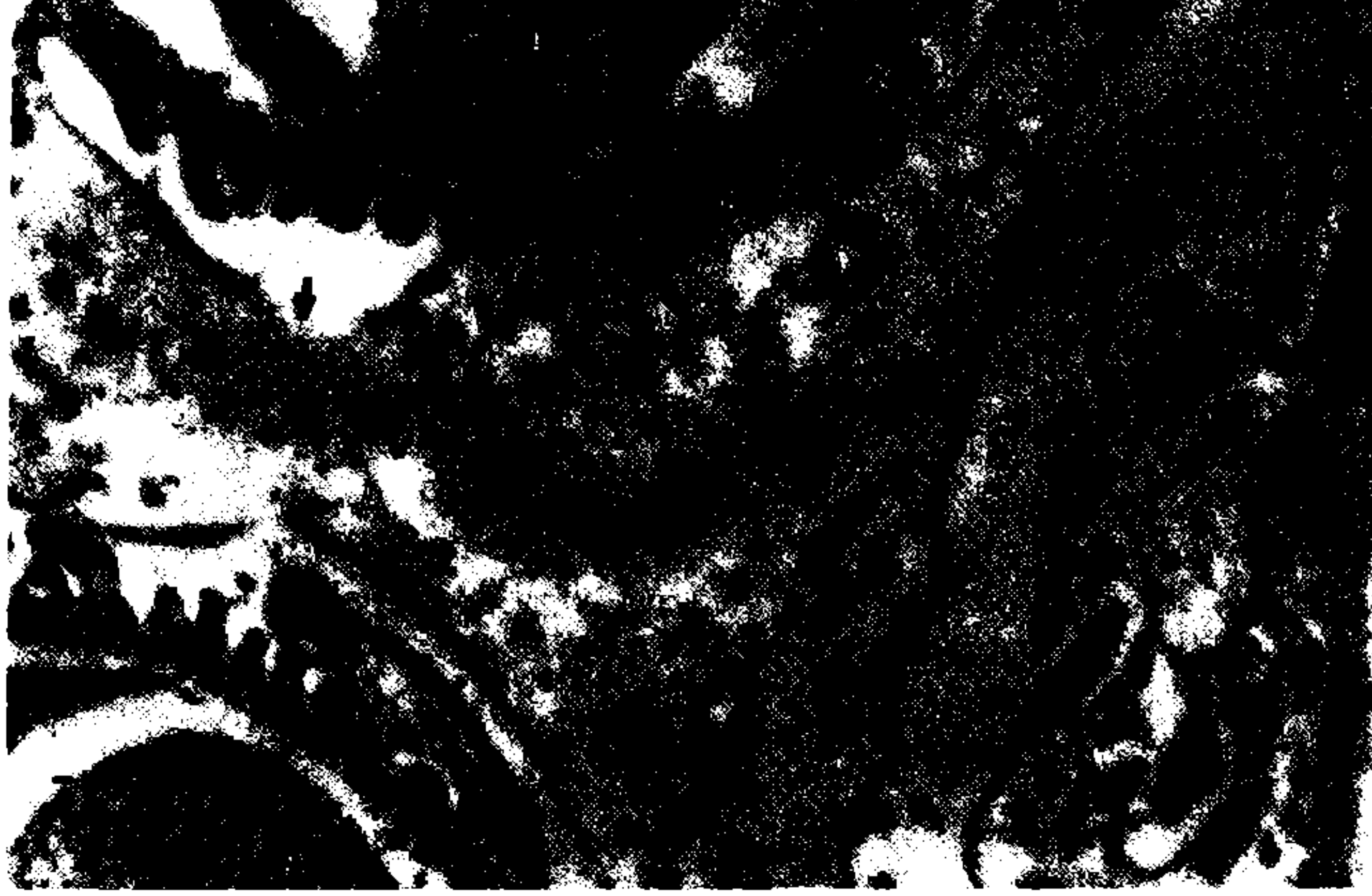
geniş olarak düzensizlik izlendi. PAS ve Hematoksilen - Eosin (H+E) ile

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 destrüktif değişiklikleri daha belirgin olarak izlendi. Sitoplazmada

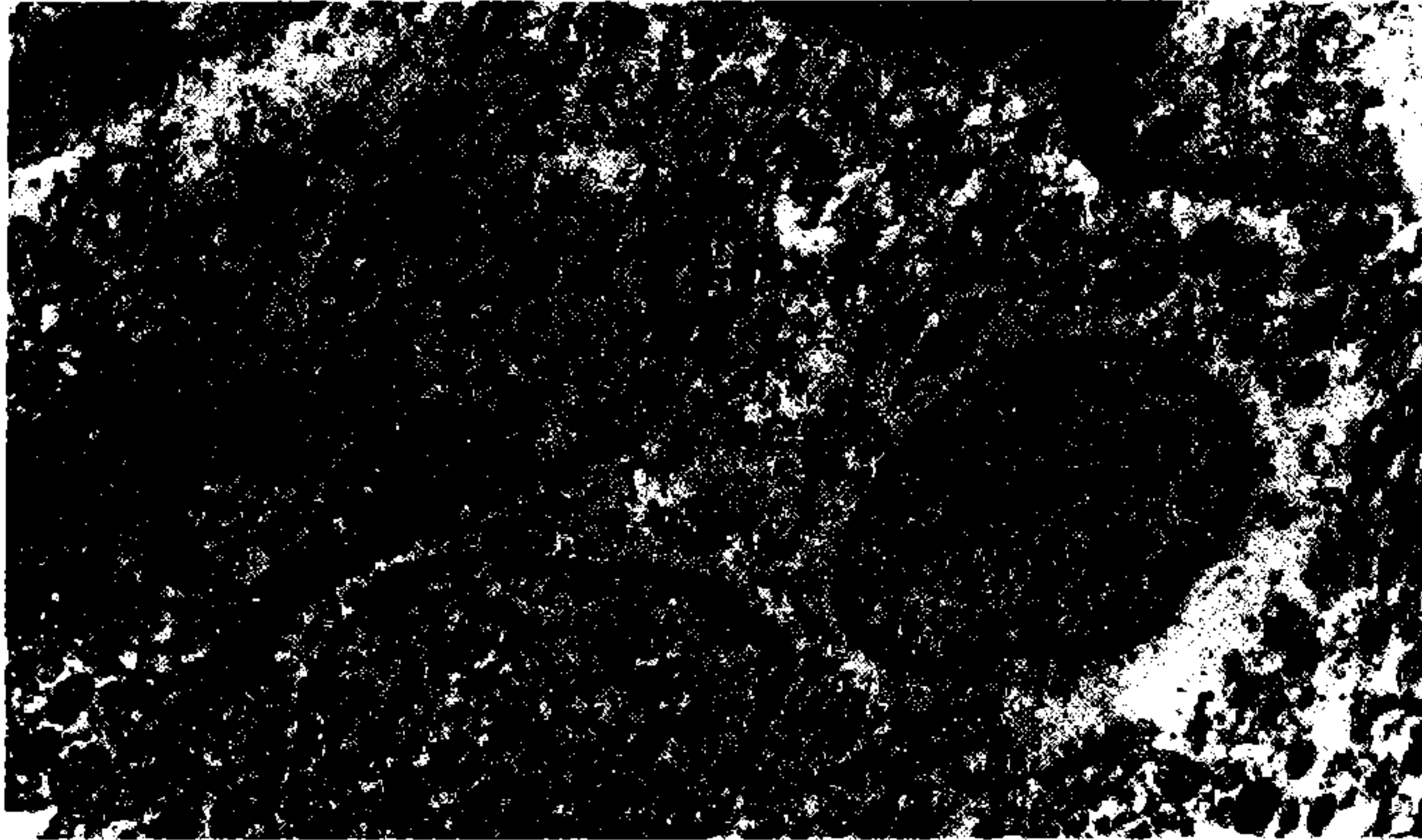
berraklaşma, ödem, organellerde zedelenme ve sayıca azalma dikkat çeken özelliklerdi. Dış membranların parçalandığı tespit edildi. Sitotrabeküllerin, sitopediküllerin kaybolduğu ve podositin bazal membrana yapıştığı izlendi. Bununla ilgili olarak filtrasyon aralıklarının bozulduğu saptandı (Resim-4).



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 görülüyor.
(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 görülüyor.

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

Yanısıra mezangial hücrelerin sitoplazmasında endoplazmik retikulumun, mitokondrilerin ve

diğer organellerin sayıca arttığı görüldü, çok belirgin hiperplazi izlendi, yani mezangium aktivitesi bulunmaktaydı. Mezangial hücrelerin

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

Podositlerin, bazal membranın, destrüktif 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 lümeni



- (pod)- Podosit
 (b) - Bazal membran

TARTIŞMA

Nefrotik sendromda, glomerüllerde reaktif değişiklikler meydana gelmektedir. İlk önce adaptatif reaksiyonlara epitelial hücreler gelişir. Buna bağlı olarak podositlerde dekompanatris 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 plazmorraji 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 veziküller, fibriler yapılarda 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 göstermekteydi. "Membranoproliferatif glomerülonefrit" vakasında böbrek dokusunun bazı bölümlerinde glomerüler epitelial hücrelerin (podositlerin) strüktürel ve dolayısıyla fonksiyonel aktivitesi artmaktaydı, yani adaptasyon başlamaktaydı. Podositlerin, sitotrabeküllerin, sitopediküllerin sayıca artması, sitoplazmada vakuollerin izlenmesi yanısıra aşırı fonksiyonel gerginliğe bağlı olarak, diğer glomerüllerde podositlerin destrüksiyonları saptandı. Bu olayları minimal değişiklikler gibi değerlendirdik.

Glomerüler filtrasyonun zedelenmesine cevap olarak çeşitli bölümlerde 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 hastalığın immünopatolojik etiolojisini göstermektedir (6,7).

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

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

zedelenmesinin elektron mikroskobu 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 yanısıra endotelin adaptatif proliferasyonu ve böylelikle sklerotik olayların artışı gösterdik.

Bu konudaki çalışmalarınız devam etmektedir. Gelecek çalışmalarımızda daha fazla sayıda nefrotik sendrom vakaları makromoleküller seviyede incelenecek, steroid ve kombine tedavilerin etki sonuçları araştırılacaktır.

KAYNAKLAR :

1. Kashagarian 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 nefrotičeskiy 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 lipoid nephrosis. Nephron 1977;13: 125 - 137
5. Vilkoviç E. (Peterburg) Dinamika ultrastrukturmoy organizatsiyi podositov pri nefrotičeskom 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. : Membranoproliferativniy glomerulonefrit s. Lgm depozitami, Arch. Pat 1990;52: 19 - 22
8. Cohen AH. Mampaso F. Zamboni. Glomerular podocyte degeneration yn 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