

Glomerulonefrite Membranoproliferativa

Denominata anche “glomerulonefrite mesangio-capillare”, è una glomerulopatia che alla microscopia ottica è caratterizzata da aumento della cellularità endocapillare, ispessimento della parete capillare, aumento della matrice mesangiale.

Tre varianti clinico-morfologiche:

Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I

Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II

Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo III

www.fisiokinesiterapia.biz

Glomerulonefrite Membranoproliferativa

Tipo I

1) Primitiva o Idiopatica

2) Secondaria

A) Con crioglobulinemia (epatite C, LES, leucemie, linfomi)

B) Senza crioglobulinemia

a) associata ad infezioni

- infezioni batteriche (endocarditi, ascessi, shunt ventricolo-atriale infetto)

- infezioni virali (epatite B e C, HIV)

- associata a malaria

b) LES, neoplasie, deficit ereditario di complemento

Glomerulonefrite Membranoproliferativa

Tipo I

Patogenesi

- 1) Deposizione glomerulare di immunocomplessi che si localizzano nel mesangio e in sede subendoteliale
- 2) Attivazione del complemento
- 3) Accumulo di leucociti e piastrine
- 4) Liberazione di ossidanti e proteasi
- 5) Danno della parete capillare con conseguente proteinuria
- 6) Liberazione di citochine e fattori di crescita da parte delle cellule glomerulari con proliferazione mesangiale ed espansione della matrice

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo I: Patogenesi



Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo I

Epidemiologia

A frequenza decrescente negli ultimi decenni, la forma idiopatica è attualmente una forma rara (2-5% delle glomerulonefriti primitive diagnosticate biotticamente).

Più frequente nella adolescenza e giovane adulto.

Riportata prevalentemente nella razza Caucasica.

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo I

Morfologia: *Microscopia Ottica*

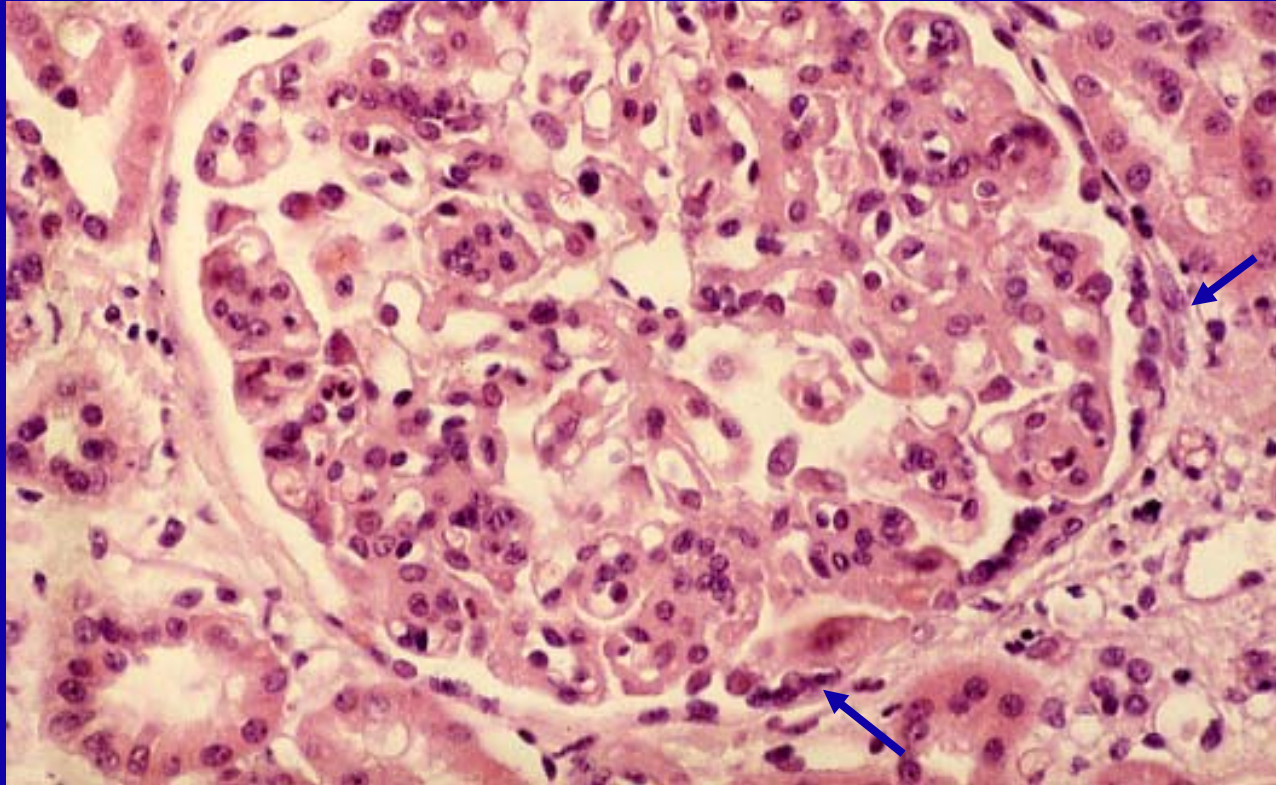
- a) Proliferazione mesangiale diffusa e aumento della matrice
- b) Presenza di polimorfonucleati neutrofili e macrofagi
- c) Aumento del volume del glomerulo con frequente aspetto di lobulazione

Glomerulonefrite Membranoproliferativa tipo I

Morfologia: *Microscopia Ottica*

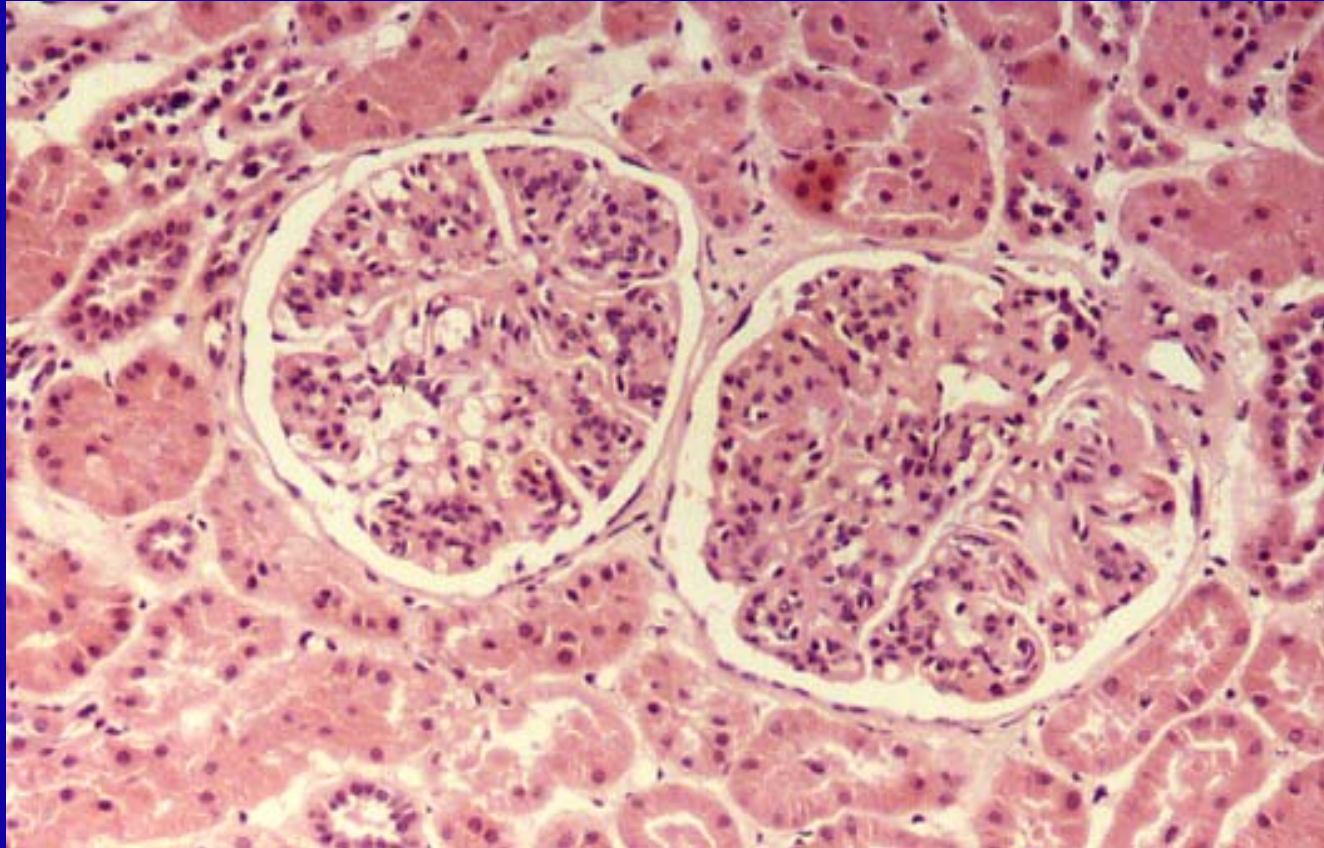
- d) Aumento dello spessore della parete capillare per interposizione di cellule mesangiali fra membrana basale ed endotelio.
- e) Aspetto a “doppio contorno” alla impregnazione argentea
- f) Frequente presenza di semilune (crescents) segmentarie o globali

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo I



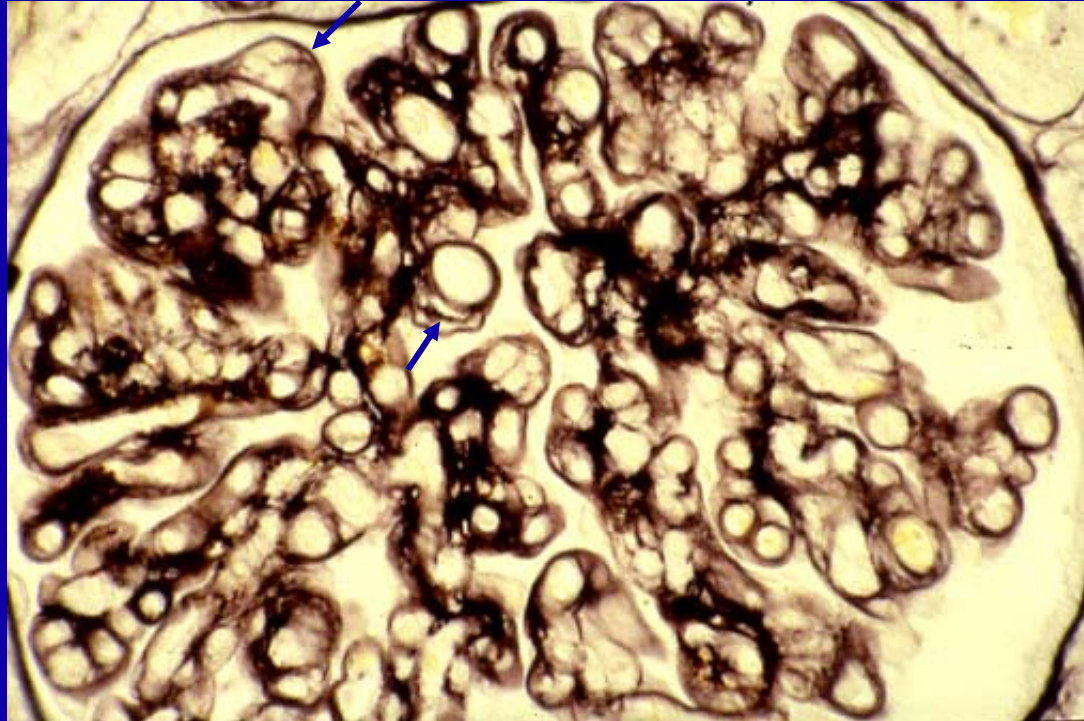
Ispessimento delle pareti capillari; aumento della cellularità mesangiale; aumento della matrice mesangiale. Iniziale formazione di crescent (freccie) - *Ematossilina-eosina 400x*

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo I



Glomeruli aumentati di volume con lobulazione accentuata
Ematossilina-eosina 250x

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo I



Aspetti a “doppio contorno” (freccie)

Impregnazione argentea 450x

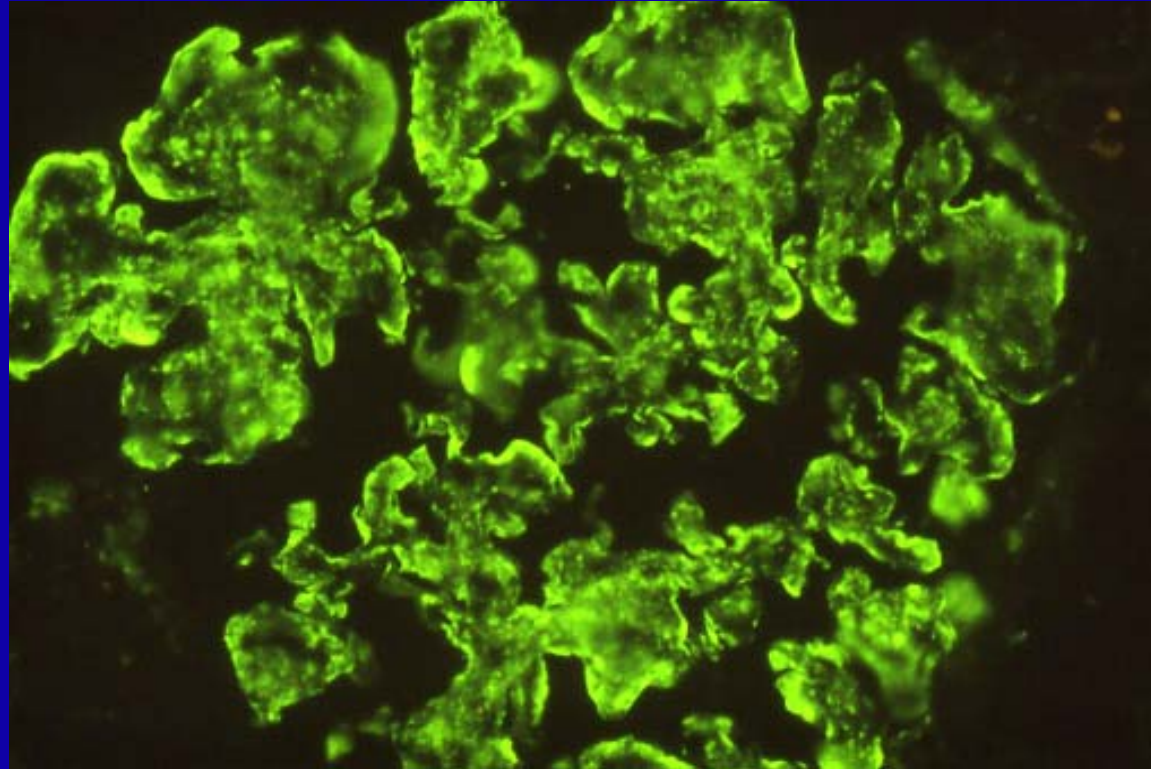
Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo I

Morfologia: Immunofluorescenza

Depositi diffusi granulari parietali (subendoteliali) e mesangiali di C3, spesso associati a IgG; meno frequenti IgM, IgA, C1q.

I depositi appaiono generalmente più evidenti nelle anse periferiche.

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo I



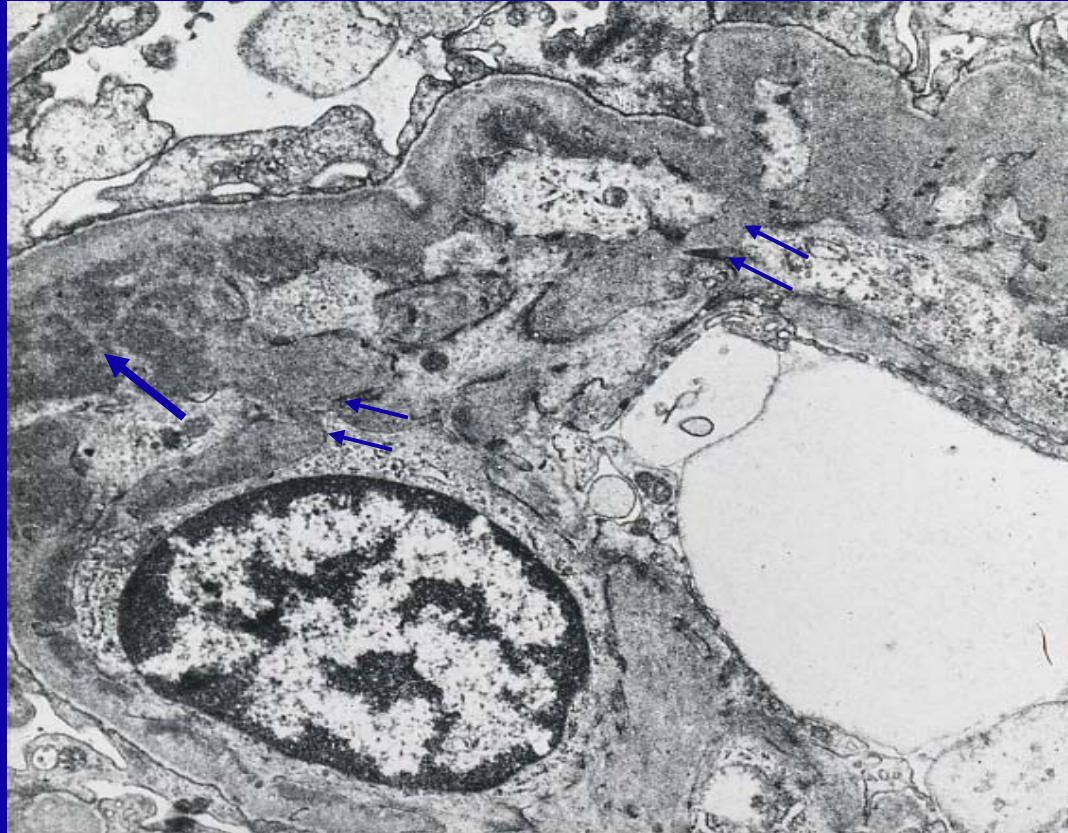
Immunofluorescenza: depositi granulari diffusi parietali (subendoteliali) e mesangiali di C3

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo I

Morfologia: *Microscopia Elettronica*

Depositi elettrondensi subendoteliali; neoformazione di materiale simil-membrana basale che conferisce aspetto “ a doppio contorno” o” a binario” con interposizione di citoplasma delle cellule mesangiali.

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo I



Estesi depositi subendoteliali (freccia); neoformazione di materiale simil-membrana basale con aspetto a "doppio contorno" (doppia freccia)

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo I

Quadro Clinico-laboratoristico

Inizio insidioso, caratterizzato prevalentemente da proteinuria asintomatica, ematuria microscopica, spesso precedute da infezioni delle prime vie respiratorie. Talora macroematuria con quadro simile alla glomerulonefrite postinfettiva. Una sindrome nefrosica può essere presente all' esordio; si sviluppa nel decorso in circa l' 80% dei casi.

Ipocomplementemia (C3) in oltre il 50% dei casi con fluttuazioni nel decorso; frequentemente ridotte anche le componenti precoci (C1q, C4).

Proteinuria non selettiva

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo I

Evoluzione

Ipertensione arteriosa si sviluppa nel 50-80% dei casi.

Progressione verso la insufficienza renale entro 10 anni dall' esordio nel 50% dei casi non trattati. Rara la remissione spontanea.

Fattori prognostici sfavorevoli: aumento creatinina, proteinuria nefrosica, crescents e/o lesioni tubulo-interstiziali alla biopsia renale.

Recidiva dopo trapianto renale nel 20-30% dei casi.

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo II (Glomerulonefrite a Depositi Densi)

Nefropatia rara, si manifesta più frequentemente fra 6 e 15 anni, sempre al di sotto di 30 anni di età.

Il quadro iniziale può essere una sindrome nefritica; successivamente si sviluppa una sindrome nefrosica in oltre l'80% dei casi.

Insufficienza renale progressiva ed ipertensione arteriosa generalmente prima dei 30 a.

Frequente presenza di alterazioni retiniche (drusen)

Associazione con lipodistrofia parziale.

Ipocomplementemia (C3) e presenza di fattore nefritico (NeF_a)

Recidiva dopo trapianto (>80%)

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo II

Morfologia: *Microscopia Ottica*

Ispessimento delle pareti capillari.

Le MB glomerulari non reagiscono con l'argento che produce una doppia linea ai lati dei depositi

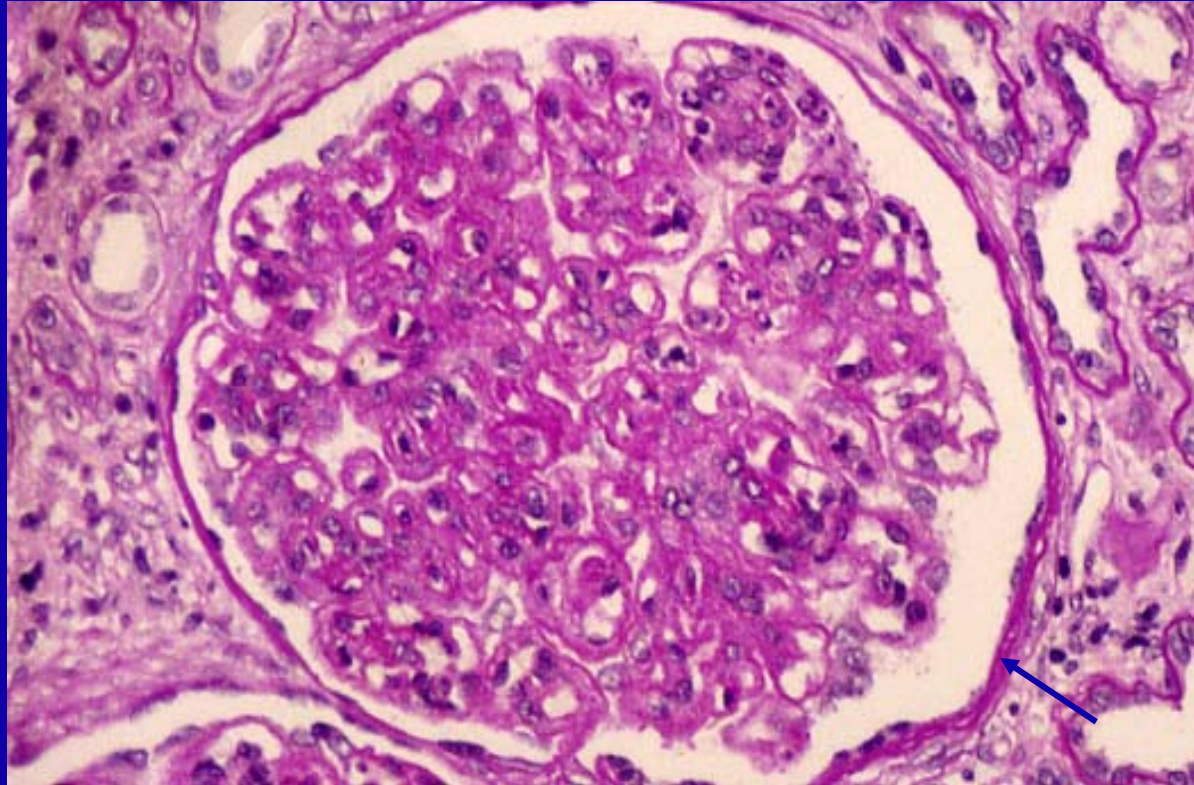
Ispessimento segmentario membrana capsulare e membrane tubulari

Aumento della cellularità mesangiale e della matrice

Frequente presenza di crescents segmentarie o globali

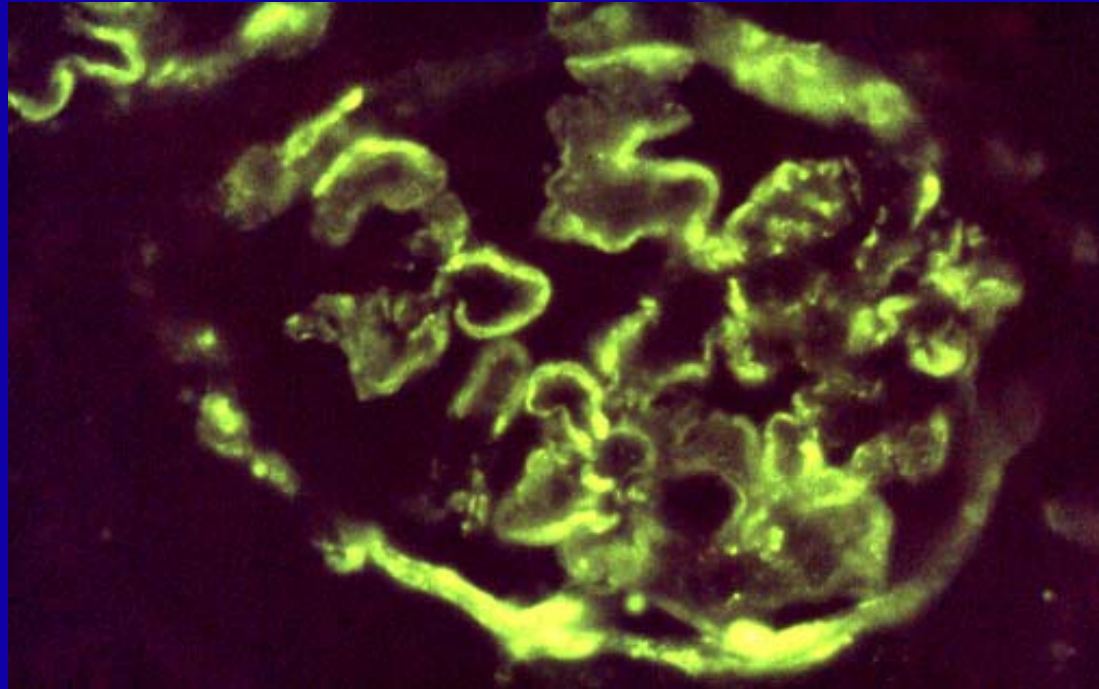
Alterazioni tubulo-interstiziali e arteriolari con severità progressiva

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo II



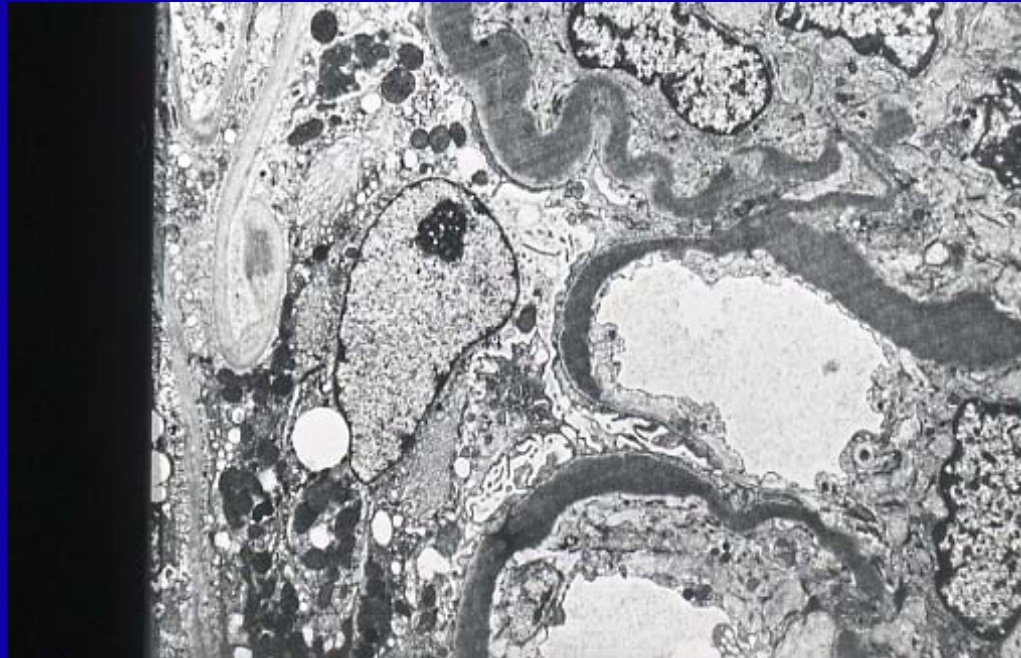
Ispessimento diffuso delle pareti capillari; ispessimento della membrana capsulare (freccia). *PAS 400x*

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo II



Immunofluorescenza: depositi nastriformi di C3 diffusi parietali e sulla capsula di Bowman

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo II



Microscopia Elettronica. Depositi elettrondensi
nastriiformi intramembranosi

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo III

Considerata una variante della GNMP tipo I si differenzia morfologicamente per:

- 1) *Microscopia Ottica*: possibile documentazione di “spikes” alla impregnazione argentea
- 2) *Immunofluorescenza*: abbondanti depositi parietali e mesangiali di C3, talora IgG
- 3) *Microscopia Elettronica*: depositi subendoteliali e subepiteliali

Fattori Nefritici

Autoanticorpi della classe IgG

- 1) **NeF_a** : Stabilizza la C3 convertasi della via alterna (C3bBb) proteggendo la inattivazione del complesso da parte del fattore H e attivando continuamente la via alterna. E' presente nell'80% dei pz con GNMP tipo II
- 2) **NeF_t** : fattore properdino-dipendente converte lentamente C3 e attiva le componenti terminali. E' presente nel 25% dei pz con GNMP tipo I e 80% con tipo III.
- 3) **C4NeF** : diretto contro la C3 convertasi della via classica (C4b2a). Talora osservato in pz con GNMP tipo I