

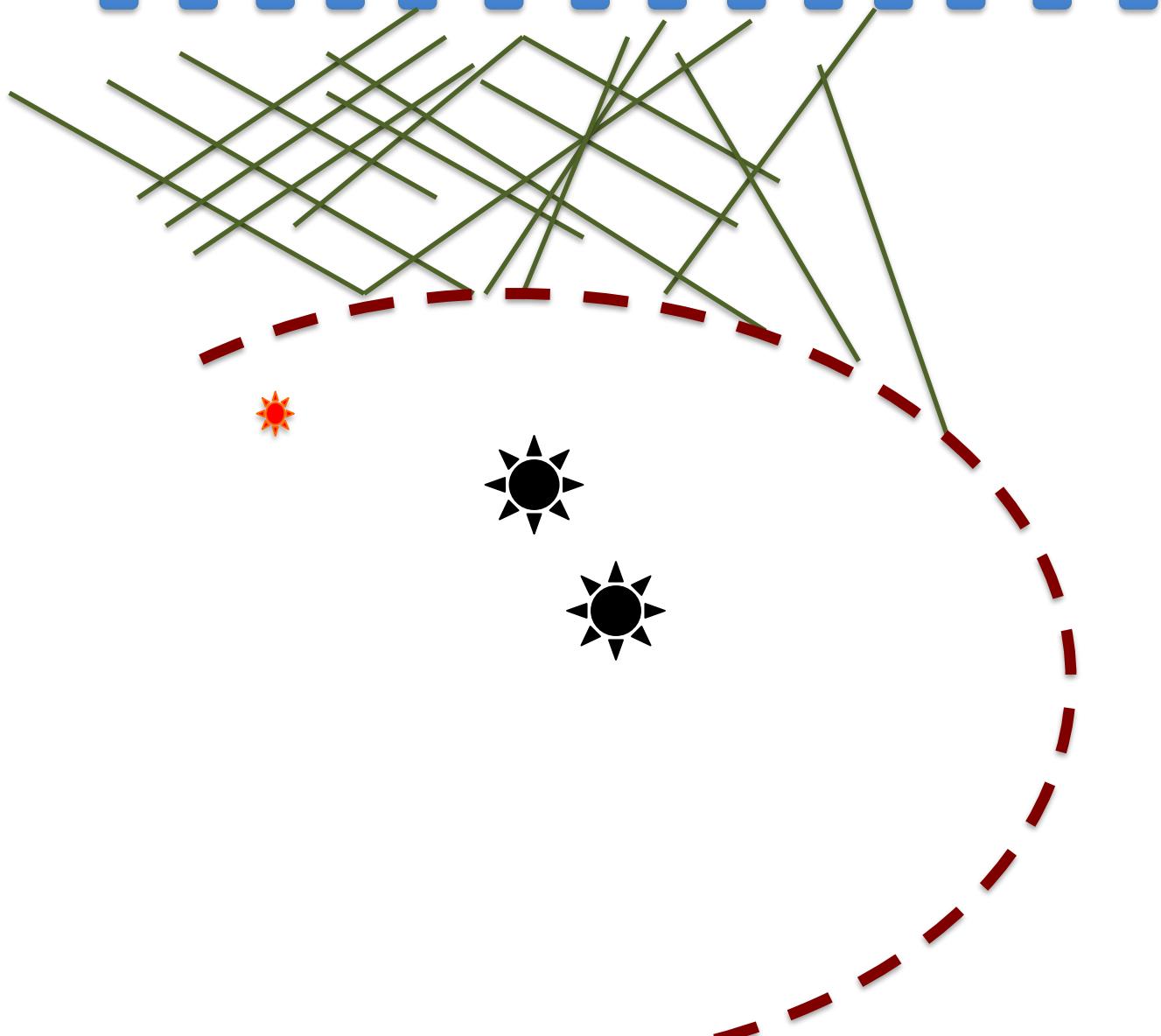
b) Var immunkomplexen bildas eller deponeras beror på deras storlek.

$\text{Ag} > \text{Ak} = \text{små IK},$

$\text{Ak} > \text{Ag} = \text{stora IK}$

(och laddning)





Det kliniska syndromet är tätt kopplat till typen av glomerulär skada

Den mikroanatomiska lokalen för framför allt ***komplementaktivering*** är intimt kopplad till skadetypen.

- Epitelial (podocytär) skada: ingen nämnvärd inflammation, proteinuri, nefrotiskt syndrom. Vid podocytär skada deponeras ak el IK bortom GBM under podocyterna vilket hindrar inflammatoriska celler att gripa in = **ingen endokapillär eller mesangiell proliferation**.
- Endotelial skada: komplement kan rekrytera neutrofiler och lymfocyter = endokapillär proliferativ bild med inflammation, proliferation och svullnad av endotelet och inflammatoriska celler i kapillärerna, snabb GFR- sänkning och karakteristisk segmentalisering av det glomerulära nystanet och slutning av kapillärlooparna.
- Mesangiell skada: proliferation av retade mesangieceller som försöker fagocytera IK hematuri, långsam reduktion av GFR.

Med andra ord!

Glomerulonefrit kan ge tre histologiska **proliferativa** mönster:

1. **Mesangiell** proliferation

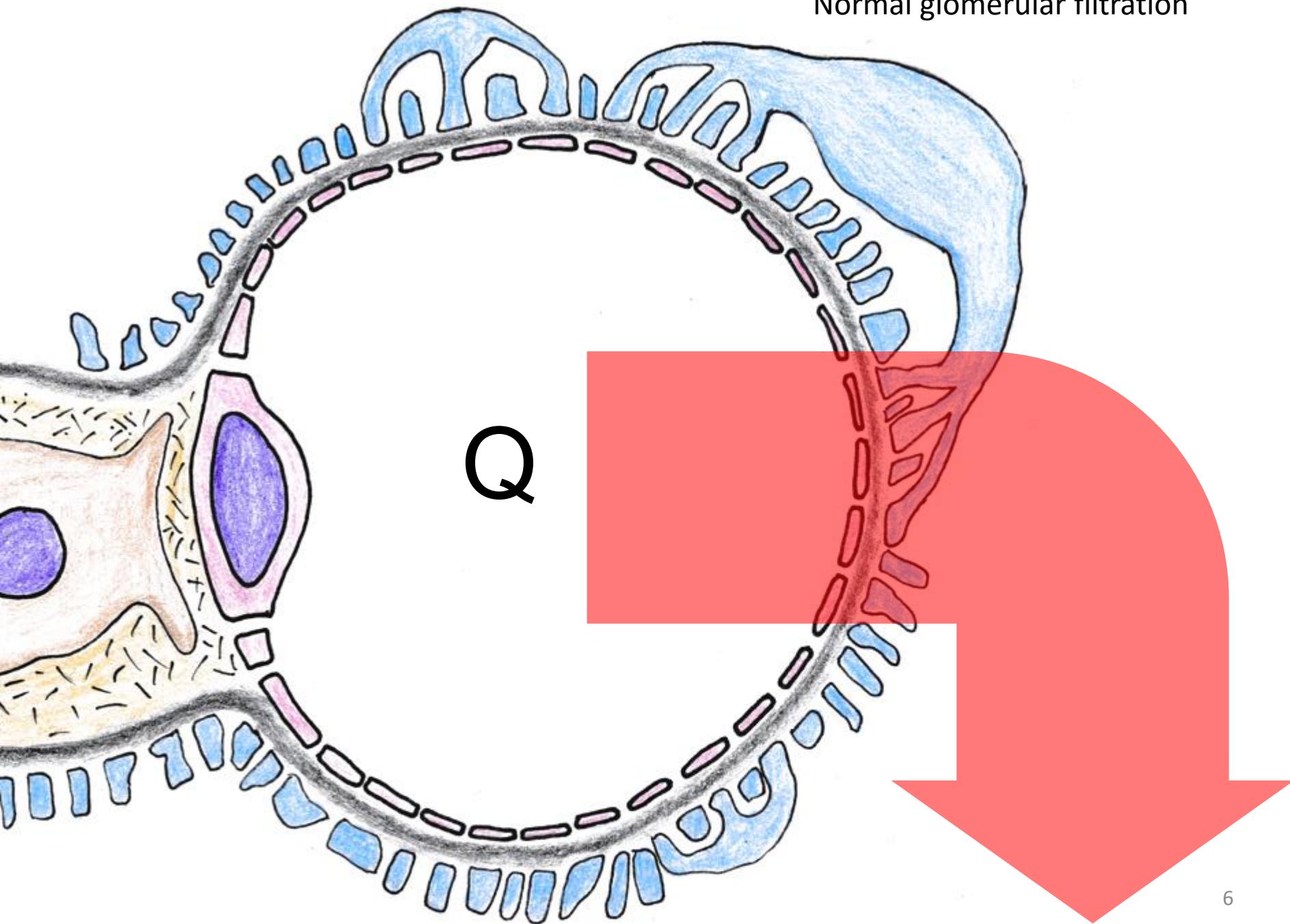
och/eller

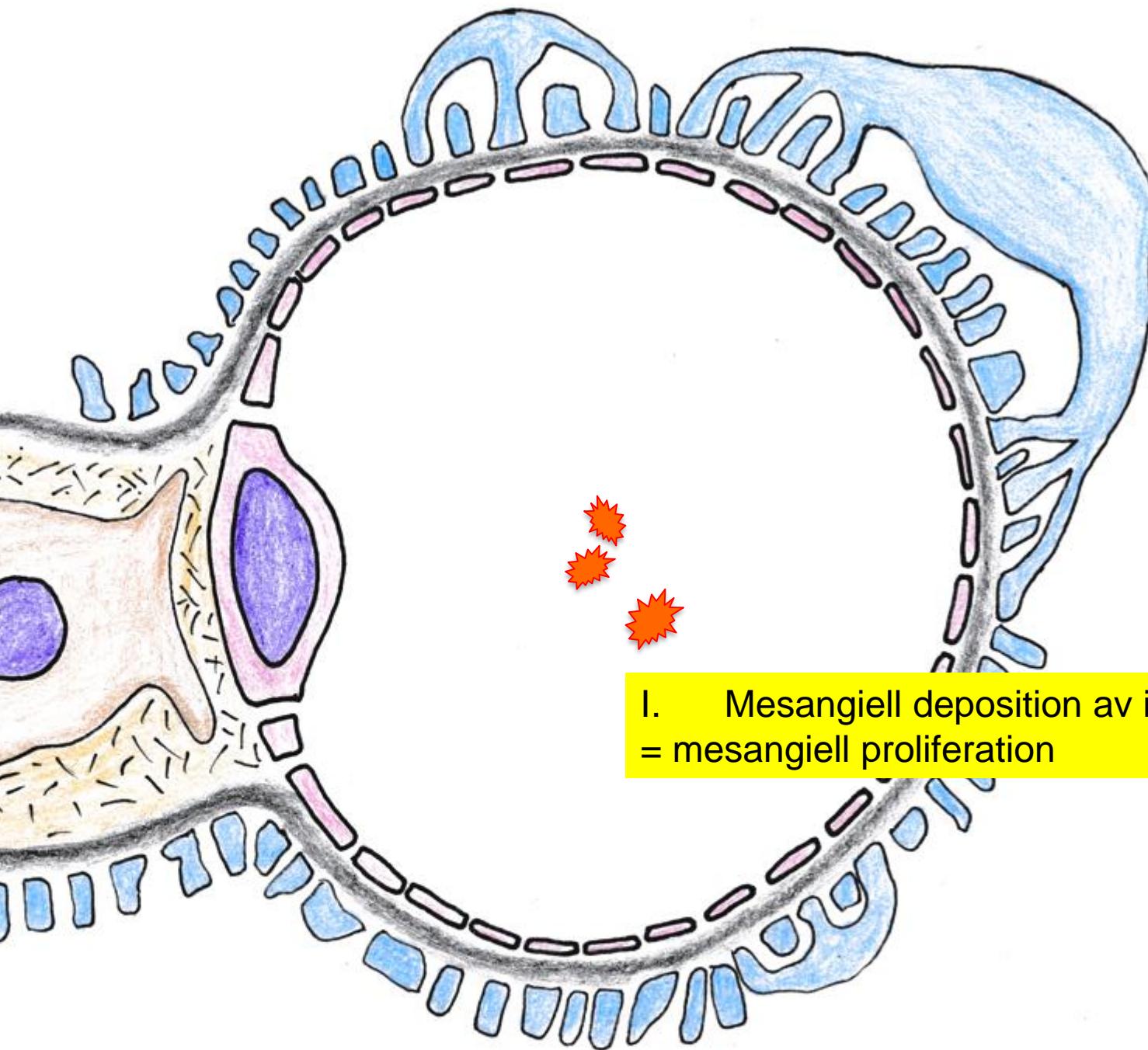
2. **Endokapillär** proliferation

OCH om glomerulonefriten är väldigt kraftfull:

3. **Extrakapillär** proliferation = Halvmånar/Crescenter

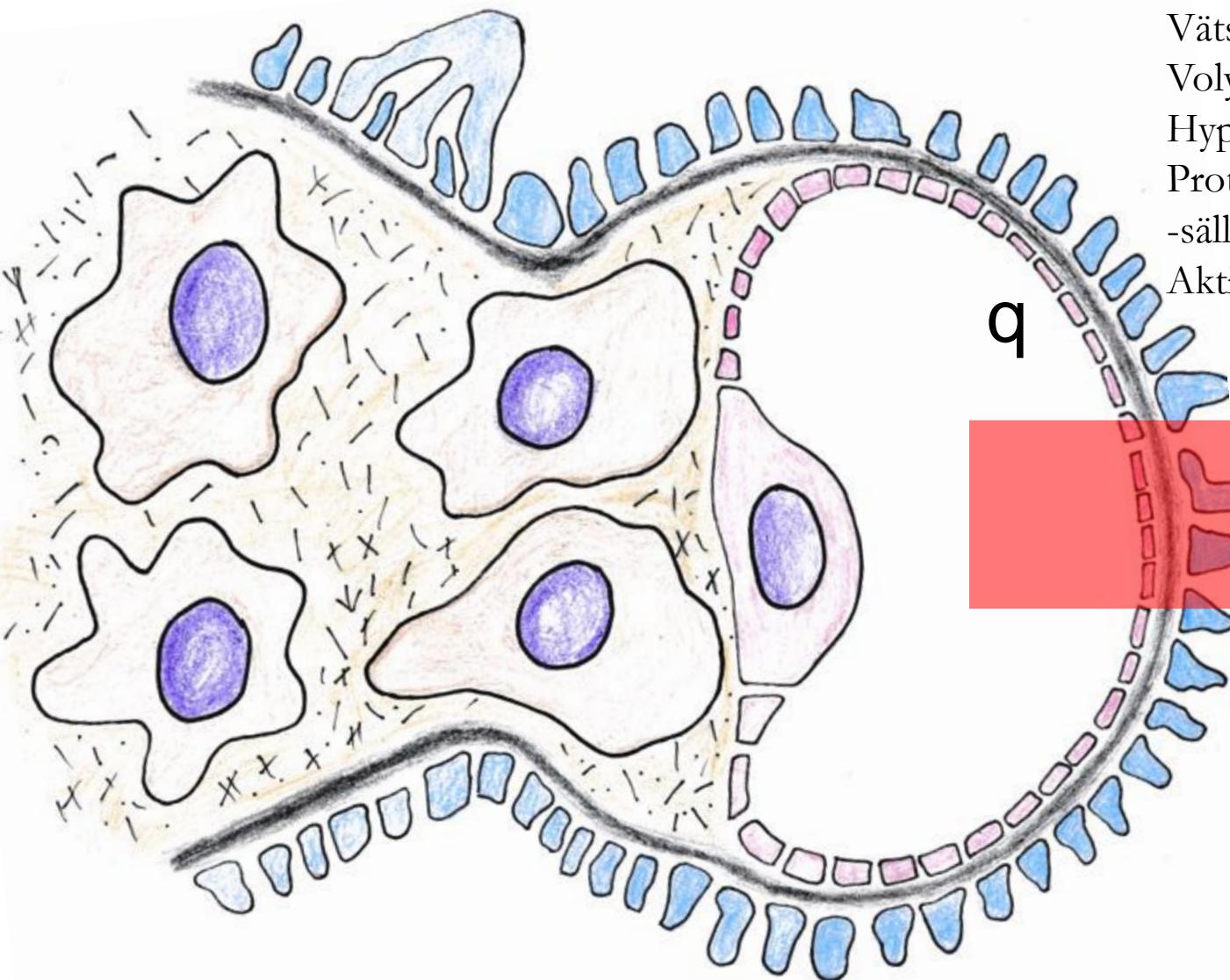
Normal glomerular filtration





I. Mesangiell deposition av immunkomplex
= mesangiell proliferation

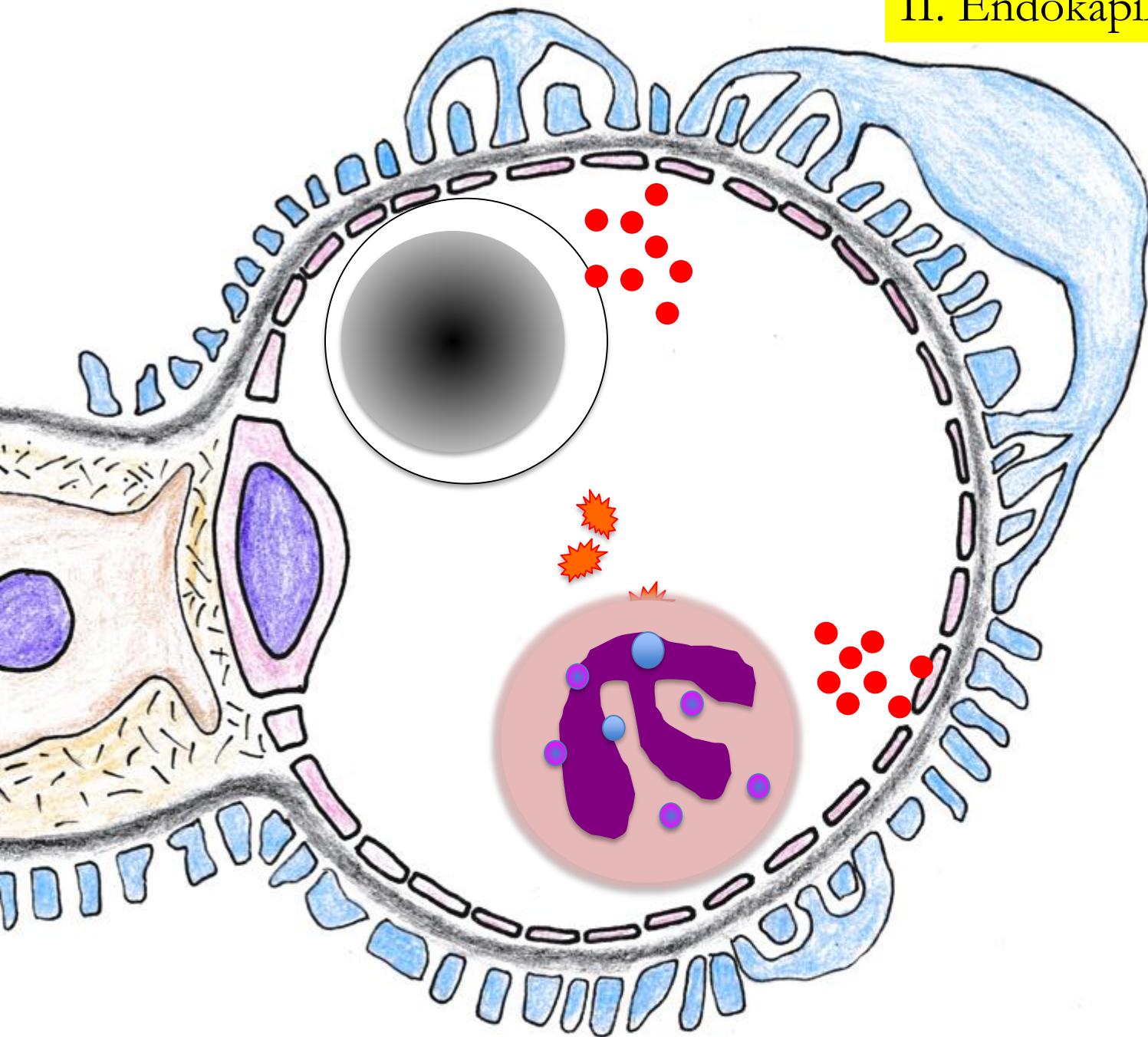
I. Mesangiell proliferation



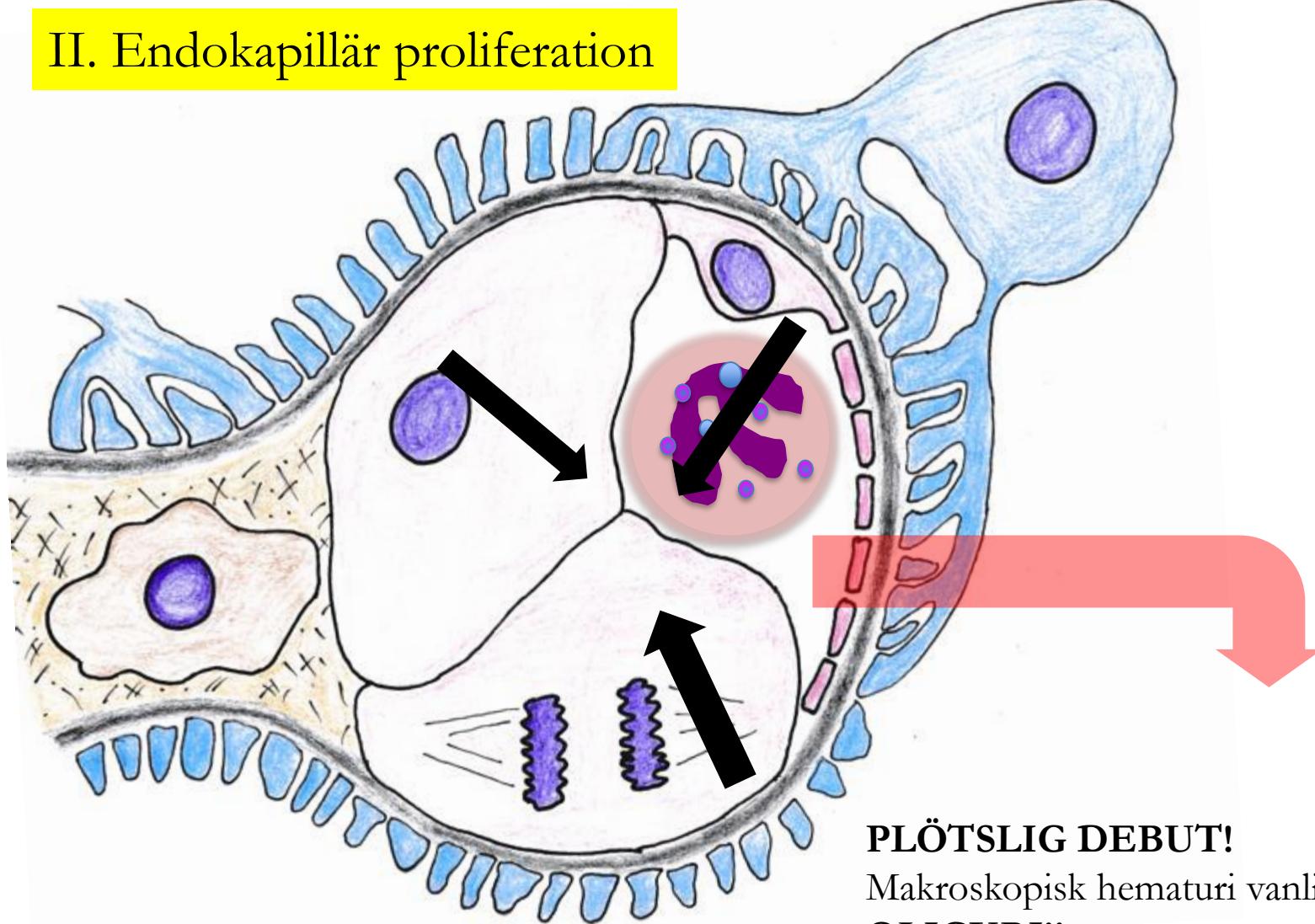
(ganska) Plötslig debut
Makroskopisk hematuri vanligt
Oliguri
Vätskeretention
Volymsexpansion }
Hypertension
Proteinuri sällan av nefrosgrad
-sällan ödem
Aktivt urinsediment

} succesiv

II. Endokapillär proliferation



II. Endokapillär proliferation



PLÖTSLIG DEBUT!

Makroskopisk hematuri vanligt

OLIGURI!!

VÄTSKERETENTION!

VOLYMSEXPANSION!!

HYPERTENSION!!!

Proteinuri sällan av nefrosgrad sällan ödem

Aktivt urinsediment

De flesta glomerulonefriter är **blandningar** av mesangieproliferation och endokapillär proliferation men i olika proportioner.

IgA nefropati

Definierad 1968 (Berger et al).

Världens vanligaste glomerulonefrit

Ungdomar, barn och vuxna

Brett spektrum av histopatologiska förändringar = brett kliniskt spektrum, från asymptomatisk mikrohematuri till RPGN.

Diagnos efter njurbiopsi.

En IF-diagnos

Klassifikationssystem: Lee, Haas och nu Oxfordklassifikationen

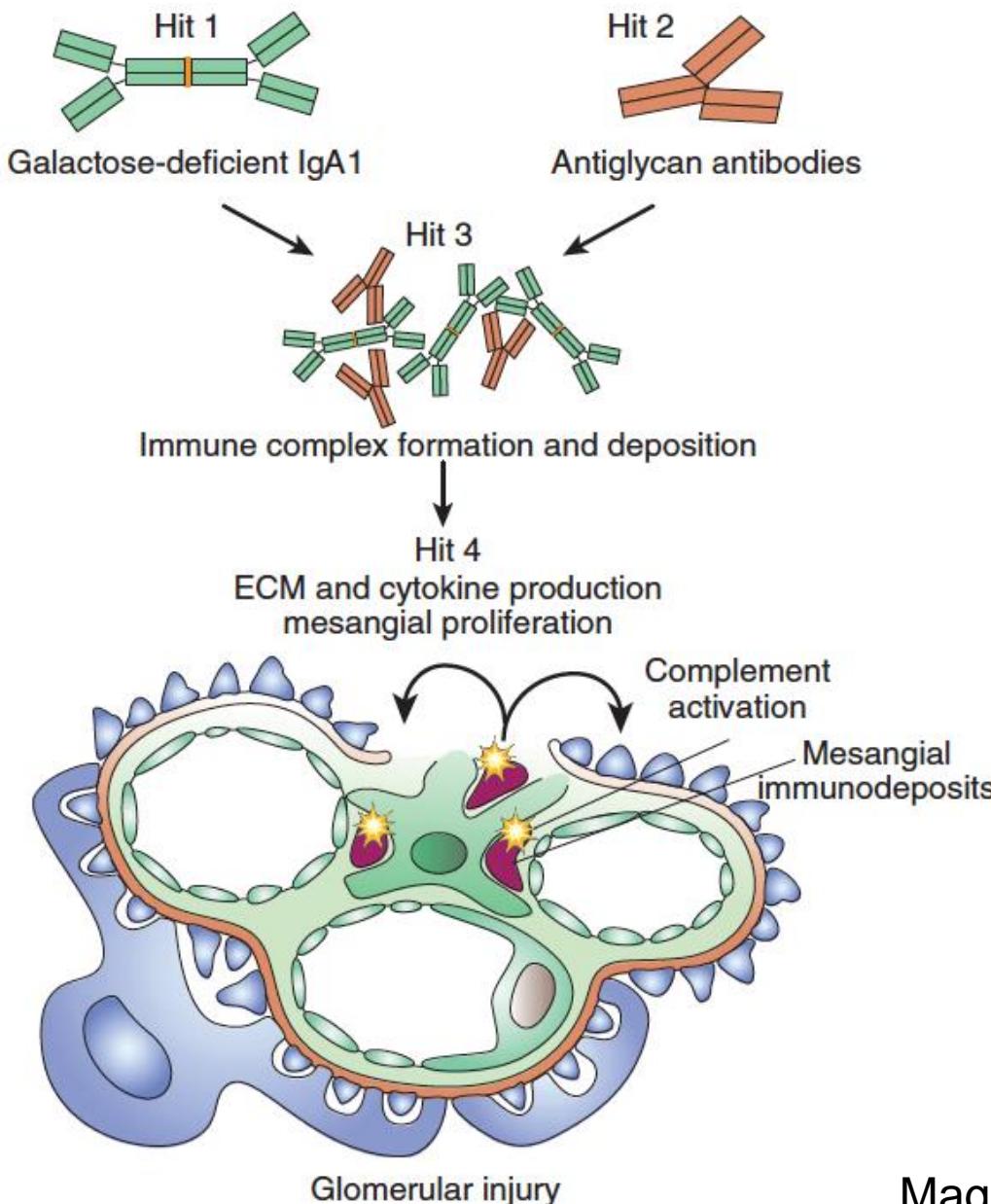
Ig A-nefropati - histologiska förändringar

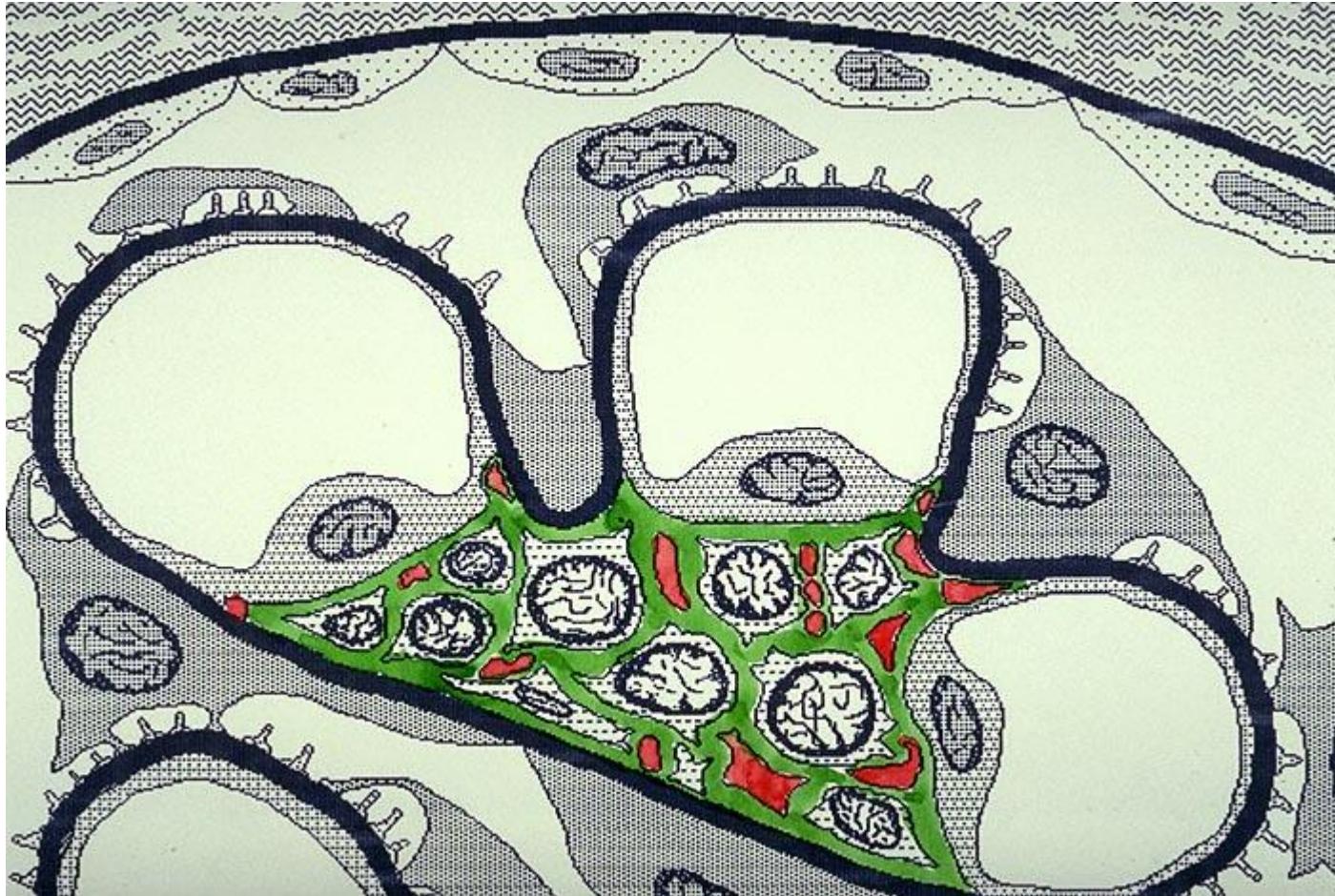
Njurbiopsin kan visa vad som helst, men:

- Mild/måttlig diffus mesangiecellsproliferation är vanligast (Haas II)
- Ej sällan inslag av fokal/segm endokapillär proliferation (Haas III, IV)
- Ibland även extrakapillär proliferation (crescents) halvmånar = snabbt progredierande glomerulonefrit

I undantagsfall inga förändringar på LM endast i IF (Haas I)

Ig A-nefropati – patogenes- en multi hit model

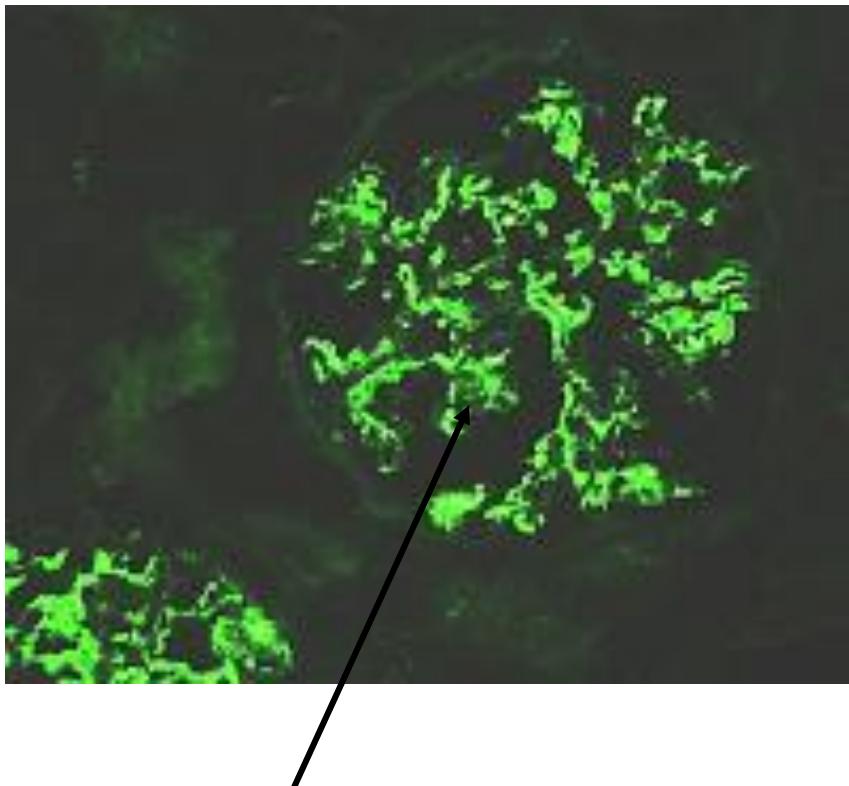




Diagnos: IgA nefropati

Beskrivning: Immundepositen, som ses med IF kan också beskådas ultrastrukturellt med EM och då som elektronräta deposit, mest uttalat i mesangiet.

Ig A nefropati



Granulära
inlagringar

IMMUNOFLUORESCENS:

- Dominant eller codominant IgA fr allt i mesangiet (ofta även C3).
- Polymert IgA av IgA₁ subklassen
- Minst (+), oftast >(++) .
- Diffus utbredning
- Samtidig IgG (43%), IgM (54%)
- C1q ej typiskt

ELEKTRONMIKROSKOPI

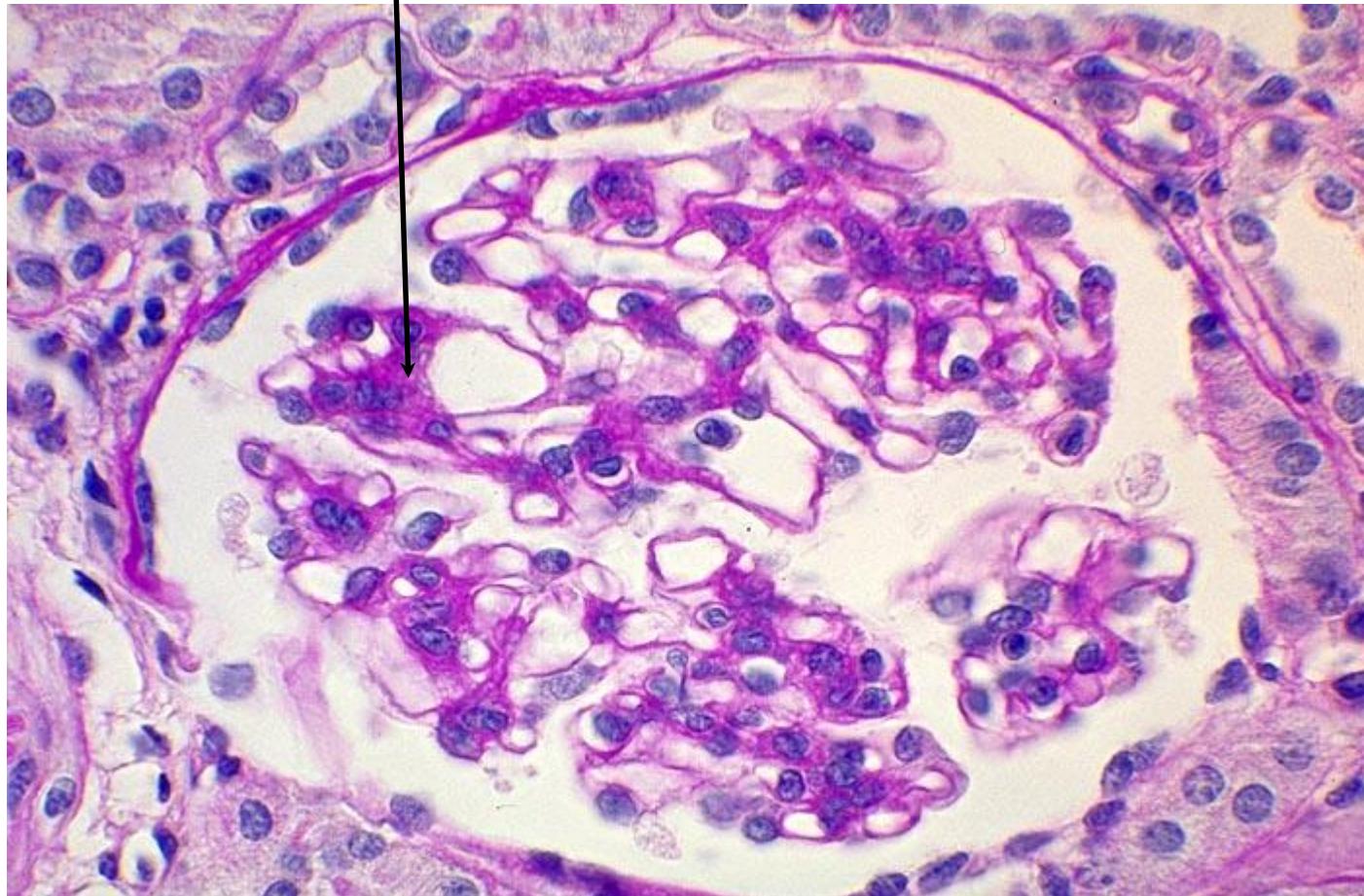
- Motsvarande elektronmikroskopisk bild = elektrontäta nedslag i mesangiet

IF fynd för IgA nefrit

IgG	++ 50%
IgA	+++
IgM	++ 45 %
C3	++
C4c	
K	+
λ	+++
C1q	

Dominans av IgA eller ibland co-dominans

Mesangiell matrixökning och hypercellularitet
 ≥ 4 cellkärnor



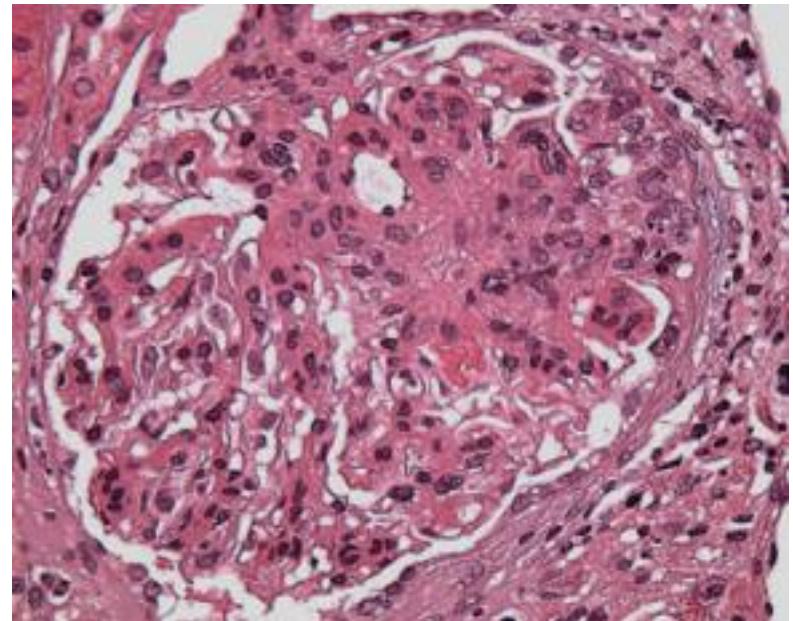
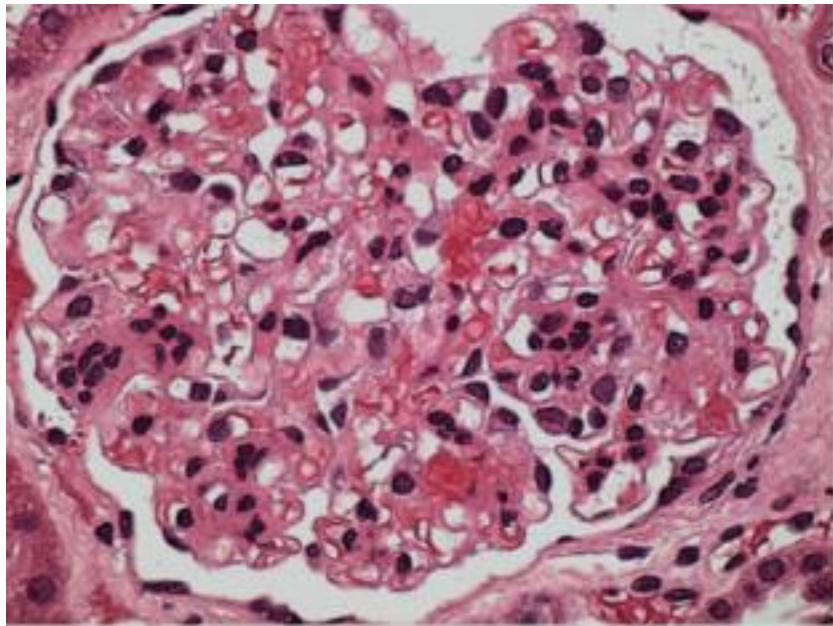
Diagnos: ***Mesangiproliferativ
glomerulonefrit*** vid IgA nefropati
(PAS färgning)

Kärlllumina är dock öppna
och fina.

Ig A nefrit

Cell- och matrixökning inom mesangiet (mesangiecellsproliferation)

Segmentell endokapillär proliferation



Henoch-Schönleins purpura

Systemisk form av IgA vaskulit och den vanligaste barnvaskuliten, sk leukocytoklastisk vaskulit.

Ofta debut efter ÖLI och ses mer frekvent under vinterhalvåret

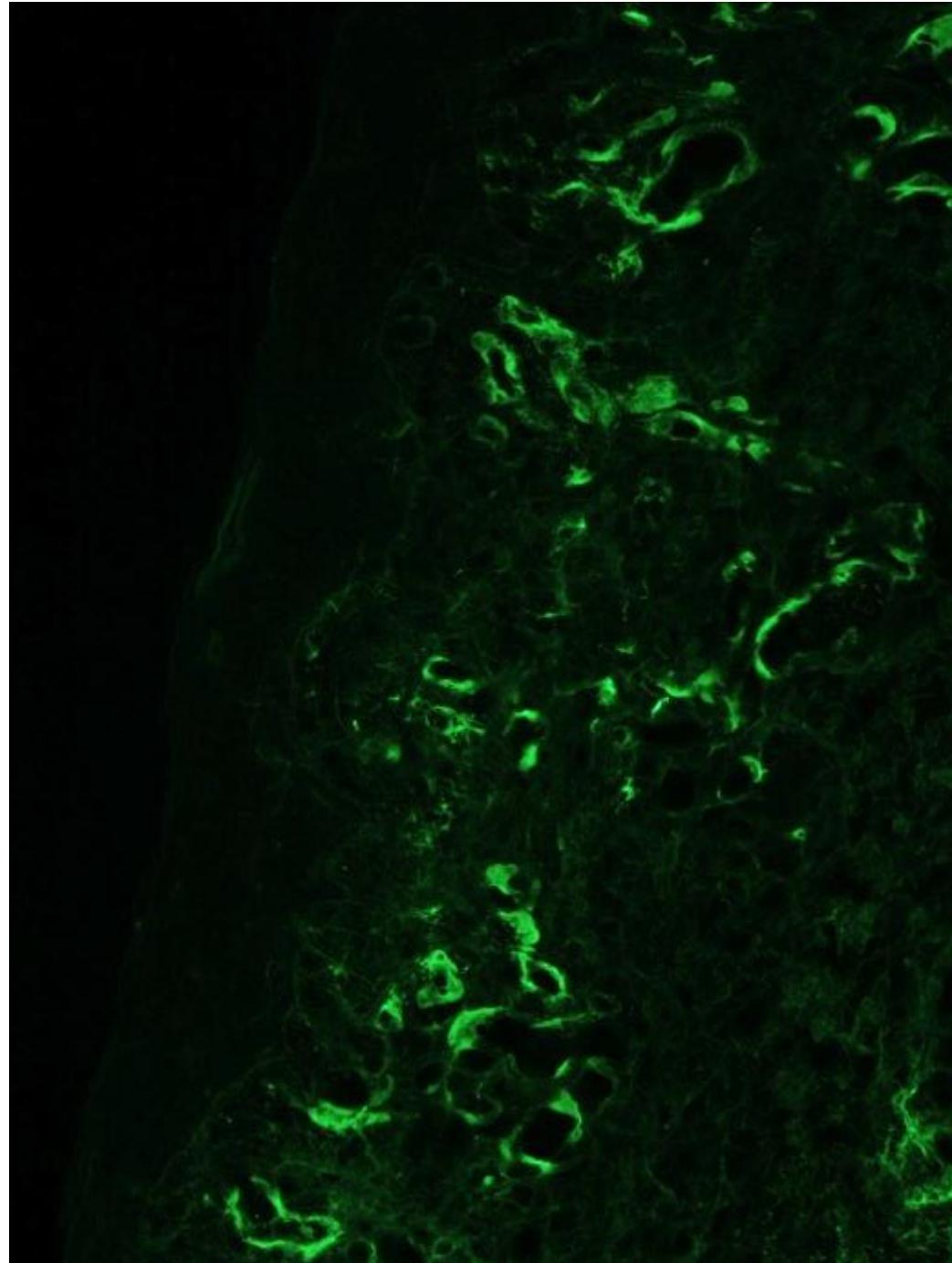
Drabbar främst barn i 4-5 åå.

Palpabel icke-trombocytopen purpura, symmetriskt på ben, armar och över gluteerna.

Artralgier + pariartikulär svullnad

Buksmärter

Glomerulonefrit



Henoch-Schönleins purpura

HSP uppvisar samma morfologi men något oftare gravare förändringar, som crescenter och nekroser.

Haas och Lee, nu **Oxford klassifikationen** som säges vara evidensbaserad och reproducibel

Oxford klassifikationen: Tre histologiska drag korrelerade oberoende med prognos för njurfunktionen:

1. Diffus mesangiell hypercellularitet
2. Segmentell glomeruloskleros
3. Tubulär atrofi/interstitiell fibros (IFTA) >20% av den kortikala arealen

I uppföljande kohorter har utbredningen av **IFTA score** visat sig mest signifikant

Postinfektiös Glomerulonefrit

Samband mellan infektion och njursjukdom är känt sedan mitten av 1800 talet.

PIGN är en sjukdom där bakteriella antigen utlöser immunkomplexmedierad GN.

Debuterar som akut nefritiskt syndrom

Klassiskt ses vid debuten en endokapillärt dominerad inflammation, vilken är domineras av neutrofiler (akuta celler). Den inflammatoriska lokalen leder till snabb reduktion av filtrationen.

I sällsynta fall ses crescenter.

Postinfektiös Glomerulonefrit

Klassiskt en barnsjukdom, men panoramat har ändrats och idag utgör vuxna en stor del av de som insjuknar, dock vanligt i u-länder.

Vuxenformen orsakas ibland av MRSA och går då med IgA nedslag i glomeruli

Patogenes i 4 steg:

1. Cirkulerande immunkomplex
2. Deposition av streptokockantigen, som leder till bildandet av in-situ komplex
3. Infiltration av leukocyter (monocyter, granulocyter och lymfocyter) som attraheras av komplementaktiveringen.
4. Autoimmunitet induceras via molecular mimicry med glomerulära ag samt strukturella modifikationer av IgG efter inbinding till bakterier

Table 2 Prevalence of infective agents that may cause an acute post-infectious glomerulonephritis (PIGN)

	Species	Children and young adults	Elderly (>65 years)
Bacteria	<i>Streptococcus</i>	>95 %	16–30 %
	Group A Beta-hemolytic type		
	12		
	Type M 1–4, 18, 25, 31, 49, 52, 55–57, 59–61		
	Group C		
	Group G		
	<i>Staphylococcus epidermidis,</i> <i>S. haemolyticus, S. aureus</i>	Uncommon	24–60 %
	<i>Escherichia coli</i>	Very rare	5–10 %
	<i>Pseudomonas</i>		3 %
	<i>Acinetobacter</i>		
	<i>Serratia, Proteus</i>		2 %
	<i>Klebsiella, Enterobacter</i>		2 %
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Very rare	1–2 %
	<i>Enterococcus</i>		0–2 %
	<i>Salmonella, Campylobacter</i>	Very rare	Rare (<1 %)
	<i>Legionella, Brucella</i>		Rare (<1 %)
	<i>Borrelia, Treponema</i>		Rare (<1 %)
	Mycobacteria (tuberculosis, avium, laprae)—might be associated with chronic GNs		Rare (<1 %)
	<i>Neisseria</i> (mainly associated with membranoproliferative GN and subacute endocarditis)		Rare (<1 %)

GN glomerulonephritis