

SINTEZA LUCRĂRII

Studiul epidemiologic pe cazuistica de cercetat

Pe perioada derulării proiectului au fost investigate 121 cadavre de câini cu diferite stări patologice pentru a se depista eventuala afectare renală în contextul bolii respective.

Așadar, s-au examinat macroscopic, histologic și electronmicroscopic rinichii proveniți de la 163 cadavre de câini cu diverse procese patologice:

Boli	Agent patogen (boala)	Gl. observate	Nr.	%
Viroze	Boala lui Carré	Gl. membranoasă/membranoproliferativă	24	19,83
	Maladia lui Rubarth (HIC)	Gl. membranoproliferativă	12	9,92
	Herpesviroză	Gl. membranoproliferativă	10	8,26
Neoplasme	Carcinom mamare	Gl. membranoasă	28	23,14
	Fibrosarcom	Gl. membranoasă	2	1,65
	Carcinom renal mixt	Gl. membranoproliferativă	1	0,83
	Colangiocarcinom	Gl. membranoasă	1	0,83
	Mastocitom	Gl. membranoasă	3	2,48
Bacterioze	Piometru	Gl. membranoproliferativă	17	14,04
	Piodermită(Staphylococcus intermedius)	Gl. proliferativă/purulentă	7	5,79
Toxicoze	Antigel (etilenglicol)	Gl. membranoasă/membranoproliferativă	6	4,96
Parazitoze	Dirofilarioză (<i>Dirofilaria immitis</i>)	Gl. membranoasă/membranoproliferativă	4	3,31
	Ascaridioză	Gl. membranoproliferativă	6	4,96
Total cazuri			121	100

Patogeneza glomerulonefritelor produse prin depunerea complexe imun circulante

Studiul glomerulonefritelor spontane și experimentale a demonstrat că mecanismul imunologic joacă un rol foarte important în patologia glomerulară. În apariția glomerulonefritelor imune, complexe circulante imune Atg-Atc reprezintă factorul primar.

Aceste complexe pot conține bacterii, virusuri, antigene parazitare sau antigene tumorale.

Patogenitatea și maniera de depunere al complexelor imune pe și în membranele glomerulare depinde de aspectele cantitative și calitative ale acestora: cantitatea de complexe Atg-Atc, mărimea complexelor; configurația moleculară, afinitatea anticorpului față de antigen și sarcina electrică solubilitatea.

Complexele mari, insolubile și formate în exces sunt rapid îndepărtate din sânge la nivelul rinichiului și fagocitate de către sistemul monocitar-macrofagic (SMM) sau preluate parțial de mezangiul glomerular.

Pe de altă parte, complexe imune de dimensiune intermediară formate în prezența unor antigene în exces rămân în soluție și se pot depozita pe membrana bazală a capsulei glomerulare, a ghemului vascular sau la nivelul mezangiului.

Prin intermediul microscopiei electronice complexe imune depuse s-au evidențiat sub forma unor depozite neregulate, electrono-dense dispuse în poziție subendotelială (*GN. subendoteliale*) sau subepitelială (*GN. subepiteliale*) sau grosimea membranei bazale (*GN. intramembranoase*).

Patogenitatea complexelor imune circulante constă în capacitatea lor de a declanșa o serie de fenomene care au ca rezultat alterarea membranelor bazale (*GN. membranoase și membrano-proliferative*) și proliferarea celulelor mezangiale (*GN. proliferative*).

Depunerea în poziție subendotelială este comună complexelor imune circulante cu sarcină anionică ridicată, ce nu le permite trecerea prin membrana bazală glomerulară și cu afinitate puternică a anticorpului față de antigen, ce le face greu de disociat.

În contrast, poziția subepitelială este caracteristică complexelor cu sarcină cationică și cu afinitate scăzută a anticorpului față de antigen, ceea ce permite disocierea complexului imun și trecerea independentă a antigenului și anticorpului prin membrana bazală glomerulară, reformând complexul pe fața subepitelială a acesteia.

Depunerea intramembranară a complexelor imune este mult mai rară, în unele cazuri ea reprezentând un stadiu intermediar în migrația prin grosimea membranei bazale glomerulare.

Depunerea în mezangiul glomerular este apanajul complexelor imune cu sarcina neutră.

Aceste complexe bogate în antigene nu produc o activare semnificativă a complementului, de aceea ele manifestă o capacitate redusă de a produce leziuni glomerulare.

De asemenea, este foarte important faptul că orice boală cu evoluție cronică ce constă în expunerea prelungită la un antigen poate stimula formarea continuă de complexe imune circulante implicate în patogeniza unor inflamații imune.

Glomerulonefritele produse de formarea complexelor imune "*in situ*" este susținută și de observațiile făcute în infestațiile cu *Dirofilaria immitis* la câine. Antigenele de *Dirofilaria immitis* s-au implantat direct în membrana bazală glomerulară. Secundar, anticorpii circulanți au reacționat cu antigenele depuse pe membrana bazală, formând în final la nivelul acesteia (in situ) complexe imune Atg-Atc.

Așadar, răspunsul glomerulilor la aceste injurii este destul de monomorf fiind reprezentat în general de îngroșarea membranelor bazale glomerulare, de proliferare celulară și eventual de scleroză.

Glomerulonefrita membranoasă este declanșată de stocajul depozitelor imune circulante, foarte discrete, pe suprafața epitelială a membranei bazale glomerulare și lipsită într-o primă fază de fenomene inflamatorii.

Ulterior, are loc o ușoară îngroșare a membranei bazale și fuziunea difuză sau focalizată a proceselor podocitelor peste depozitele imune prezente la nivel membranar. Podocitele apar tumefiate iar procesele podocitare conțin un material granular.

În stadiile evolutive tardive, spiculi membranari se contopesc (fuzionează) cu depozitele membranare imune, peretele capilar îngroșându-se considerabil. Ulterior îngroșarea membranelor bazale devine evidentă prin noul material membranar sintetizat.

În cazuistica noastră acest tip de glomerulonefrită a fost observat la câine predominant în bolile tumorale. Astfel, s-au identificat glomerulonefrite membranoase la cățelele care prezentau carcinoame mamare și la câinii cu fibrosarcom, colangiocarcinom hepatic și mastocitom.

Totuși, leziunea a fost observată ca făcând parte și din tabloul lezional al Bolii lui Carré, al infestației cu *Dirofilaria immitis* și al intoxicației cu antigel. Acestea pot fi și expresia vârstei înaintate, consecință a sintezelor continue de material membranar.

Histologic, membrana bazală glomerulară apărea mult îngroșată (de aproximativ 3-4 ori), mai ales la nivelul capilarelor glomerulare periferice (solitare), fiind distorsionată și cu aspect aspect de tirbușon. Lumenul capilarelor afectate era normal, sau chiar destins și gol. De asemenea s-a remarcat și o ușoară proliferare a celulelor mezangiale și creșterea matricei mezangiale. S-au observat procese distrofice asociate la nivelul tubilor uriniferi (nefroză granulară și steatonefroză).

Ca și evoluție, membrana bazală glomerulară își pierde sarcina polianionică devenind foarte permisivă, mai ales pentru proteinele serice. Secundar, se dezvoltă proteinuria și sindromul nefrotic.

În unele cazuri, evoluția este favorabilă, leziunile fiind în cea mai mare parte reversibile, la altele observându-se o evoluție progresiv lentă spre scleroză glomerulară, ca urmare a obliterării lumenului capilarelor.

Clinic, glomerulonefritele membranoase sunt parte intergrantă din sindromul nefrotic.

Glomerulonefrita proliferative. Acest tip de glomerulonefrite imune este dominat de modificările celulare și matriceale ale mezangiului glomerular, și se traduc morfologic printr-o creștere marcantă a numărului de celule din structura acestuia. Este rezultatul proliferării celulelor mezangiale și endoteliale asociate cu celulele inflamatorii imigrate (polinucleare, celule mononucleate), creșterea matricei mezangiale și acumularea depozitelor mezangiale.

La examinarea histologică, glomerulii erau măriți în volum, ocupând cea mai mare parte a cavității glomerulare. Capilarele aveau membranele bazale subțiri. Lumenele capilarelor erau turtite, lipsite de sânge, uneori inexistente.

Proliferările mezangiale au dus la apariția tendinței de separare a lobulilor glomerulari.

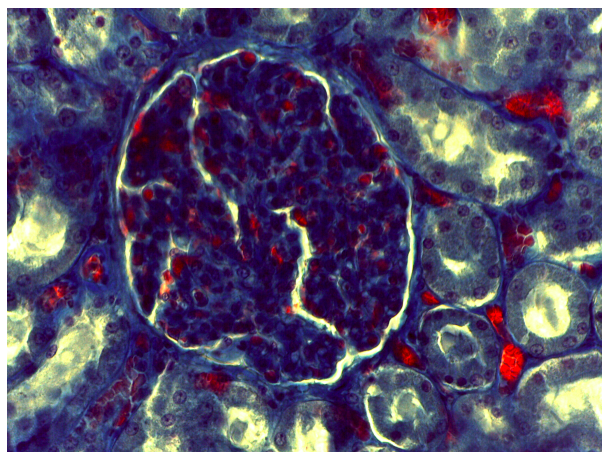
Acest tip de glomerulonefrită a fost constatat doar piodermită, evoluând în paralel cu o glomerulonefrită neutrofilică metastatică (Fig.).

Glomerulonefritele membrano-proliferative (MPGN) sau glomerulonefrite mezangio-capilare, se caracterizează prin proliferarea celulelor rezidente (endoteliale și mezangiale) și în același timp prin îngroșarea și reduplicarea membranei bazale glomerulare, deci reunește ambele aspecte ale glomerulonefritelor membranoase și mezangio-proliferative.

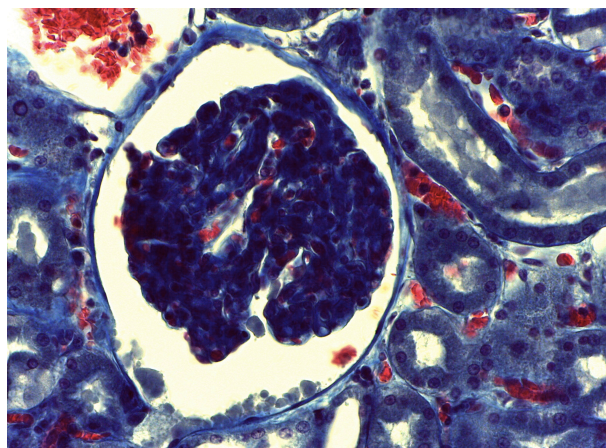
În plus, au fost constatate și alte modificări reprezentate de aflux leucocitar, microtromboze și proliferări ale epiteliului parietal al capsulei Bowman. Leziunile tubulo-interstițiale depind de durata și gravitatea glomerulitei (alterarea permeabilității capilarelor glomerulare).

Leziunea a fost diagnosticată histologic în boala lui Carre, maladia lui Rubarth (HIC), herpesviroză, carcinomul renal mixt, intoxicația cu antigel, infestația cu dirofilarii și ascarizi și endometrita purulentă la cățea.

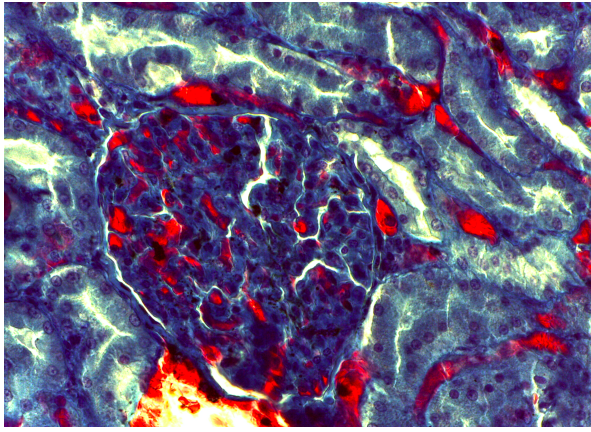
În bolile bacteriene și virale, datorită antigenemiei persistente la nivelul rinichilor s-au remarcat leziuni glomerulare majore constând în glomerulonefrită de tipul membranos și membranoproliferativ.



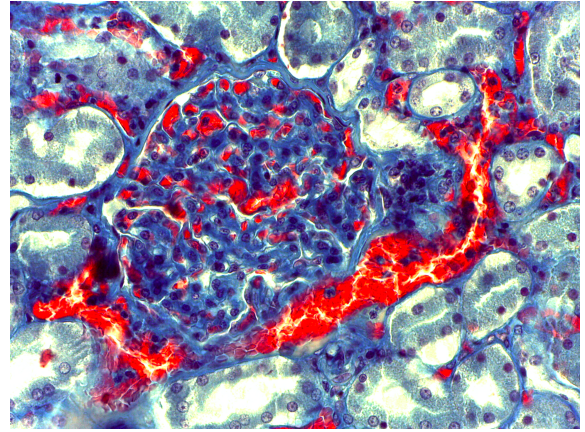
Câine. Gl. membrano-proliferativă.
Boala lui Carré. Col. HEA, x400



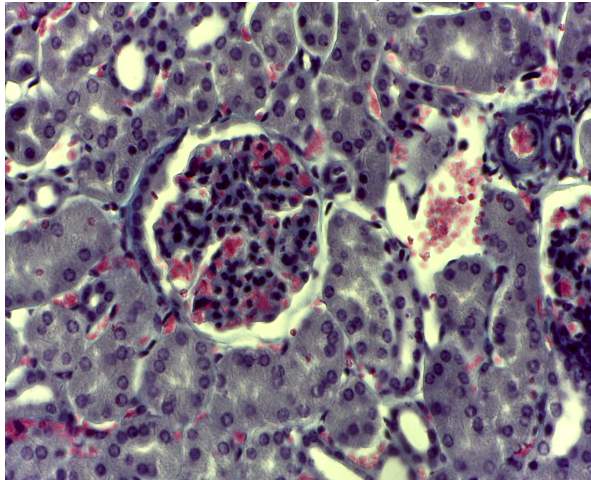
Câine. Gl. membranoasă. Boala lui Carre.
Col. HEA, x400



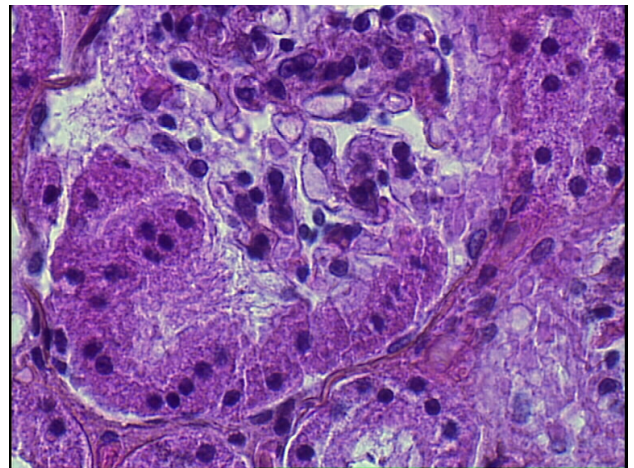
Câine. Gl. membranoproliferativă. Maladia lui Rubarth. Col. HEA, x400



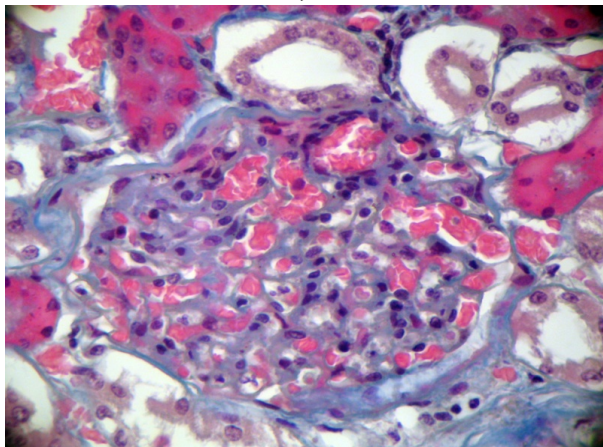
Câine. Gl. membranoproliferativă. Herpesviroză. Col. HEA, x400



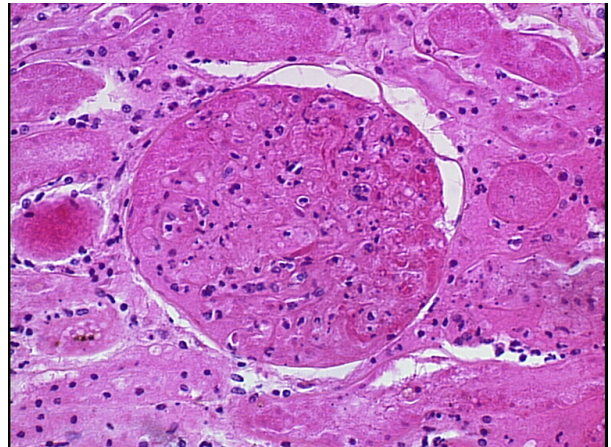
Cățea. Gl. proliferativă. Carcinom mamar. Col. HEA, x400



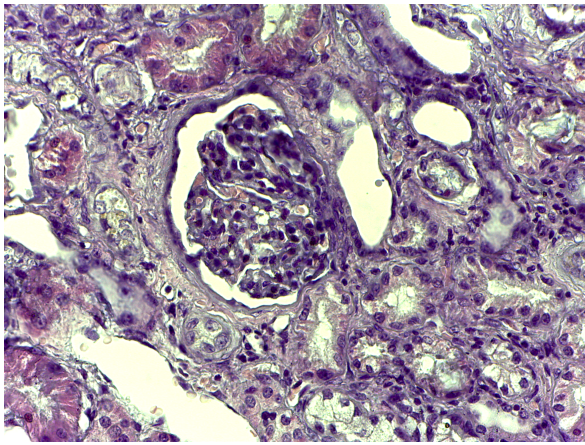
Câine. Gl. proliferativă. Piodermită. Col. HE, x1000



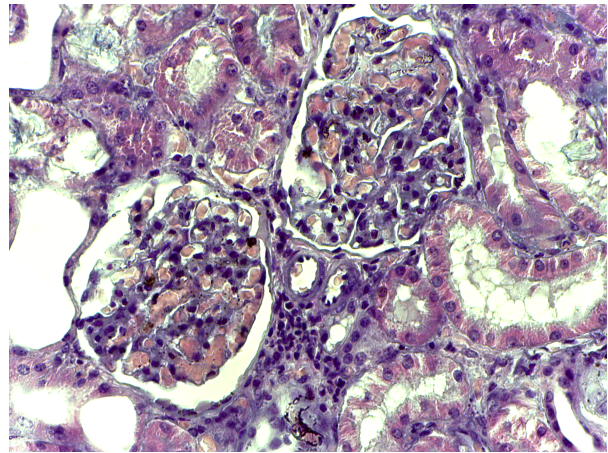
Câine. Gl. membranoproliferativă. Carcinom renal mixt. Col. HEA, x400



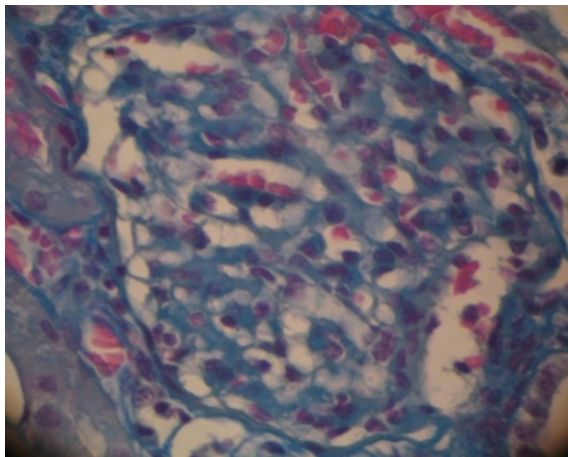
Cățea. Gl. purulentă. Piometru. Col. HE, x400



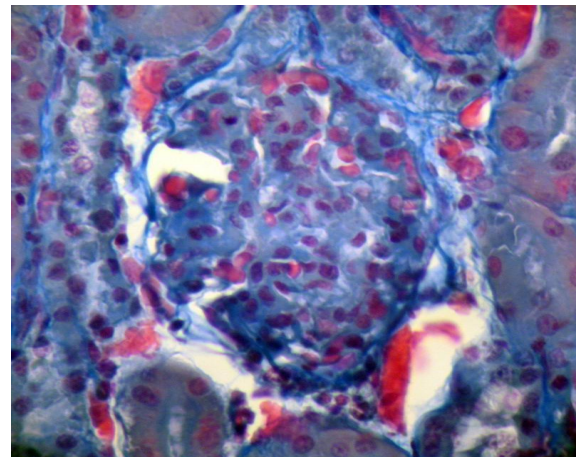
Câine. Gl. membranoasă. Cristale de oxalat de calciu în tubii uriniferi. Intoxicație cu antigen. Col. HEA, x400



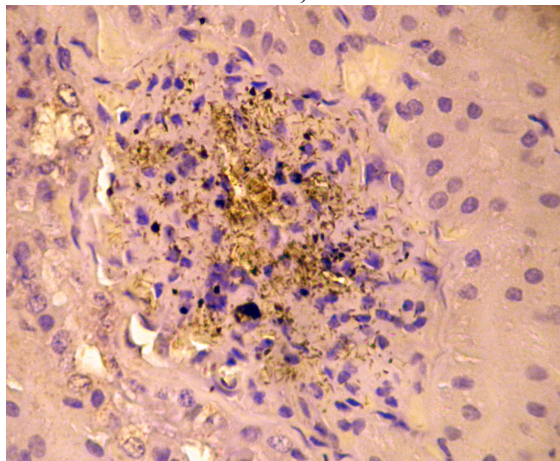
Câine. Gl. proliferativă. Tendință de separare a lobulilor glomerulari. Cristale de oxalat de calciu în tubii uriniferi. Intoxicație cu antigen. Col. HEA, x400



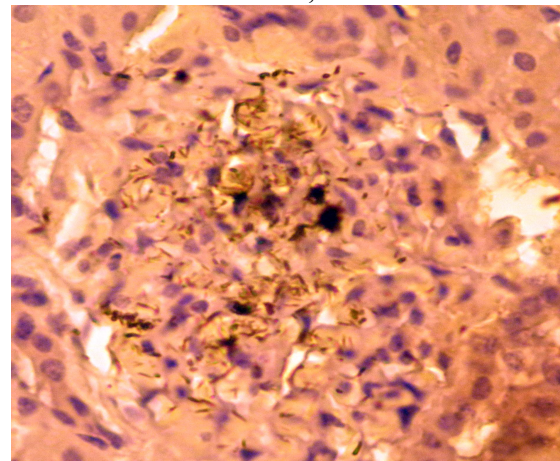
Câine. Gl. membranoasă. Dirofilarioză. Col. HEA, x1000



Câine. Gl. membranoasă. Dirofilarioză. Col. HEA, x400

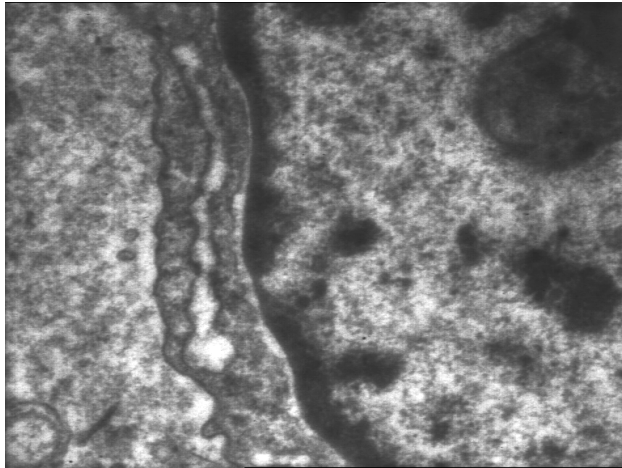


Câine. Glomerulonefrită membranoproliferativă. Evidențiere IgG în mezangiul glomerular. Col. Hematoxilină, x400

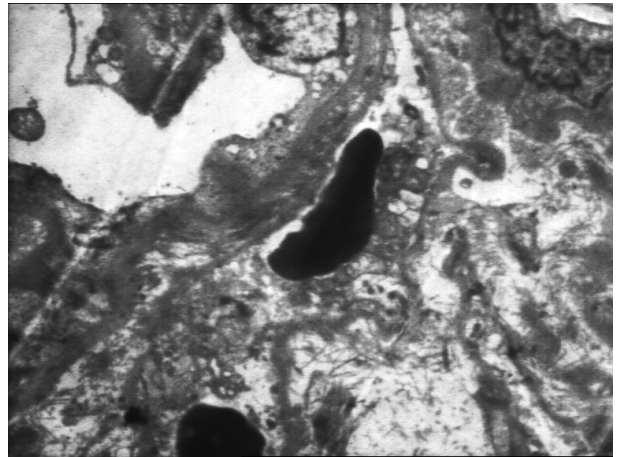


Câine. Glomerulonefrită membranoproliferativă. Evidențiere IgG în mezangiul glomerular. Col. Hematoxilină, x400

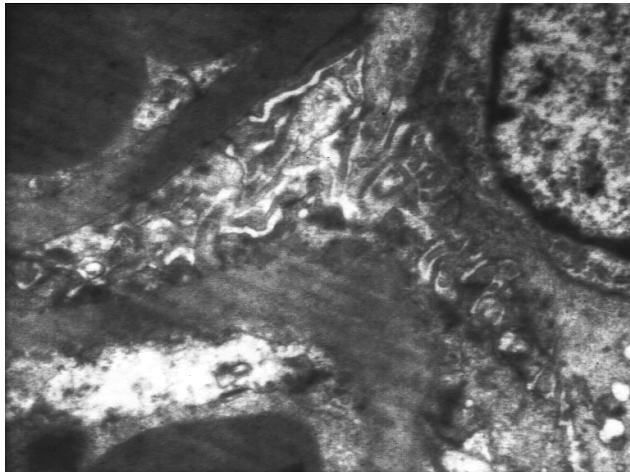
Prin intermediul microscopiei electronice complexe imune depuse s-au evidențiat sub forma unor depozite neregulate, electrono-dense dispuse în poziție subendotelială (*GN. subendoteliale*) sau subepitelială (*GN. subepiteliale*), în grosimea membranei bazale (*GN. intramembranoase*) sau în mezangiu (*GN. mezangiale*).



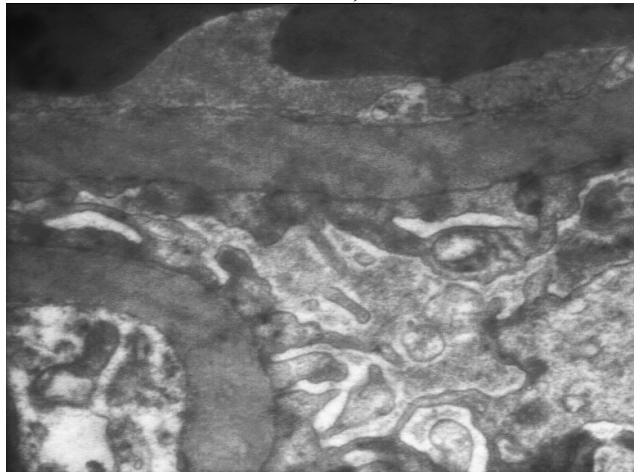
Câine. Interpunere de complexe imune ce conferă un dublu contur membranei bazale glomerulare (“șine de tramvai”). Boala lui Carre. Col. acetat de uranil, x8700



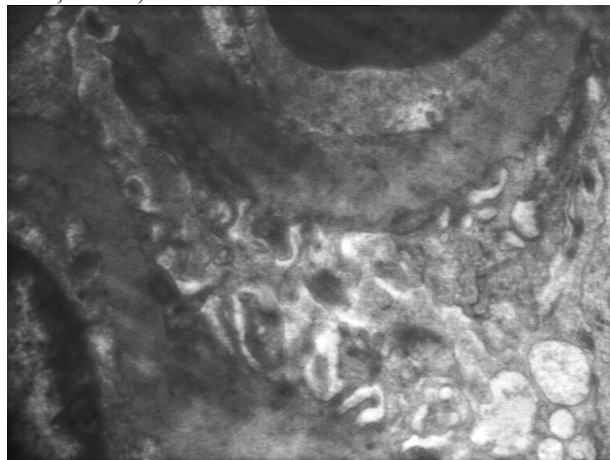
Câine. Membrana bazală a capilarului glomerular foarte ondulată, îngroșată neuniform; complexe imune pe fata epitela și intramembranar. Maladia lui Rubarth. Col. acetat de uranil, x1250



Câine. Membrana bazală a capilarului glomerular foarte ondulată, îngroșată neuniform; complexe imune pe fata epitela între procesele podocitare. Maladia lui Rubarth. Col. acetat de uranil, x3400;



Câine. Membrana bazală a capilarului glomerular foarte ondulată, îngroșată neuniform; complexe imune pe fata epitela și intramembranar. Maladia lui Rubarth. Col. acetat de uranil, x6200;



Câine. Membrana bazală a capilarului glomerular. Complexe imune pe ambele fețe (endotelială și epitela) și intramembranar. Col acetat de uranil, x4400;