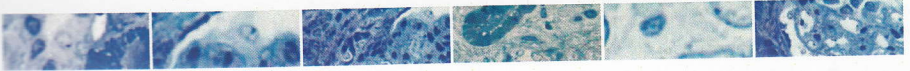


GLOMERULOPATIILE



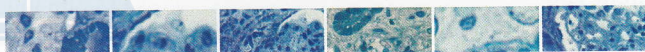
EDITURA MEDICALĂ

București

2016



CUPRINS



DATE GENERALE /1

Glomerulul normal - structură și funcție /19

Glomerulul /4

Bariera de filtrare glomerulară /4

Celulele endoteliale ale capilarului glomerular /5

Membrana bazală glomerulară /6

Podocitele /6

Mezangiul /10

Celulele mezangiale /11

Matricea mezangială /12

Capsula Bowman /12

Relațiile dintre populațiile celulare ale nefronului /13

Glomerulopatiile - date generale /15

SECȚIUNEA I - GLOMERULOPATII CU SINDROM NEFRITIC ACUT /17

Sindromul nefritic acut /19

Elementele sindromului nefritic acut /19

Abordarea sindromului nefritic acut /21

Glomerulonefritele acute proliferative endocapilare

asociate infecțiilor /23

Caz clinic /23

Date generale /27

Etiopatogenie /27

Infecția cauzală /27

Mecanismul imunologic /28

Injuria glomerulară /29

Histopatologie /29

Simptomatologie /31

Diagnostic pozitiv /33

Diagnostic diferențial /33

Evoluție. Complicații. Prognostic /33

Tratament /34

Monitorizare /35

Glomerulonefritele proliferative extracapilare /37

Glomerulonefritele prin anticorpi

anti-membrană bazală glomerulară /41

Caz clinic /42

Date generale /44

Etiopatogenie /45

Histopatologie /47

Simptomatologie /48

Diagnostic pozitiv /49

Diagnostic diferențial /49



Evoluție. Complicații. Prognostic /50
Tratament /50
Monitorizare /51

Glomerulonefritele pauci-imune - vasculitele ANCA pozitive /53

Caz clinic /54
Date generale /57
Etiopatogenie /57
Predispoziția /58
Autoimunitatea /59
Injuria organelor /61
Histopatologie /63
Simptomatologie /64
Simptomatologia vasculitelor ANCA(+) /64
Forme clinice de vasculite ANCA(+) /65
Diagnostic pozitiv /66
Diagnostic diferențial /68
Evoluție. Complicații. Prognostic /69
Tratament /70
Tratamentul de inducție a remisiunii /70
Tratamentul de menținere a remisiunii /72
Tratamentul recidivelor /74
Nefroprotecția /74
Tratamentul substitutiv renal /74
Monitorizare /76

Glomerulonefrite proliferative extracapilare prin complexe imune /77

Date generale /77
Etiopatogenie /78
Histopatologie /78
Simptomatologie /78
Diagnostic pozitiv /79
Diagnostic diferențial /79
Evoluție. Complicații. Prognostic /79
Tratament /80

SECȚIUNEA A II-A - GLOMERULOPATII CU SINDROM NEFRITIC CRONIC /81

Sindromul nefritic cronic /83

Nefropatia cu depozite mezangiale de IgA (Boala Berger) /87

Caz clinic /89
Date generale /92
Etiopatogenie /93
Factorii genetici și de mediu /93
Anomaliile imunologice /94
Inflamația și leziunile tisulare /97
Histopatologie /99
Simptomatologie /103
Diagnostic pozitiv /104
Diagnostic diferențial /104
Evoluție. Complicații /105
Tratament /108

- Mijloace de tratament /108
- Pacienții cu risc renal mic /112
- Pacienții cu risc renal mediu-înalt /112
- Pacienții cu proteinurie nefrotică /113
- Pacienții cu declin acut/rapid progresiv al funcțiilor rinichiului /113
- Pacienții cu filtrat glomerular mai mic de 30mL/min /114
- Pacienții cu nefropatie cu depozite mezangiale de IgA secundară /114
- Transplantul renal /114

Glomerulonefrita din purpura Henoch-Schönlein /115

Glomerulopatii înnăscute cu sindrom nefritic cronic /117

- Date generale /117
- Sindromul Alport /118
- Hematuria familială benignă /123

SECȚIUNEA A III-A - GLOMERULOPATII CU SINDROM NEFROTIC /125

Sindromul nefrotic /127

- Diagnosticul sindromului nefrotic /128
- Substratul sindromului nefrotic /130
- Patogenia sindromului nefrotic /131
- Proteinuria /133
- Edemul /134
- Trombozele și emboliile /138
- Hiperlipemia /141
- Infecțiile /145
- Injuria acută a rinichiului /145
- Alte manifestări ale sindromului nefrotic /146

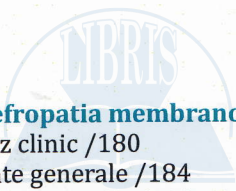
Nefropatia cu leziuni glomerulare minime /149

- Caz clinic /149
- Date generale /153
- Etiopatogenie /153
- Histopatologie /155
- Simptomatologie /156
- Diagnostic pozitiv /157
- Diagnostic diferențial /158
- Evoluție. Complicații. Prognostic /158
- Tratament /158
- Monitorizare /160

Glomeruloscleroza focală și segmentară /161

- Caz clinic /162
- Date generale /165
- Etiopatogenie /166
- Histopatologie /169
- Simptomatologie /171
- Diagnostic pozitiv /171
- Diagnostic diferențial /172
- Evoluție. Complicații. Prognostic /172
- Tratament /173
- Monitorizare /177

Glomerulopatia C1q /177



Nefropatia membranoasă /179

- Caz clinic /180
- Date generale /184
- Etiopatogenie /185
- Histopatologie /188
- Simptomatologie /189
- Diagnostic pozitiv /190
- Diagnostic diferențial /190
- Evoluție. Complicații. Prognostic /191
- Tratament /192

Glomerulonefritele membrano-proliferative /199

- Caz clinic /200
- Date generale /204
- Etiopatogenie /205
- Complexele imune /205*
- Gamapatiile monoclonale cu semnificație renală /207*
- Anomaliile căii alterne a complementului /208*
- Alte injurii endoteliale /210*
- Histopatologie /210
- Simptomatologie /212
- Diagnostic /213
- Evoluție. Complicații. Prognostic /214
- Tratament /214

Glomerulonefrita crioglobulinemică din infecția cu virusul hepatitei C /217

- Caz clinic /218
- Date generale /221
- Etiopatogenie /222
- Histopatologie /224
- Simptomatologie /225
- Diagnostic pozitiv /226
- Diagnostic diferențial /226
- Evoluție. Complicații. Prognostic /227
- Tratament /227

Nefrita lupică /233

- Caz clinic /236
- Date generale /241
- Etiopatogenie /241
- Predispoziția /241*
- Autoimunitatea /243*
- Injuria rinichiului /246*
- Histopatologie /247
- Clasificarea histologică a nefritei lupice /250*
- Indicațiile biopsiei renale în LES /254*
- Simptomatologie /255
- Manifestările sistemice ale LES /255*
- Simptomatologia nefritei lupice /259*
- Diagnosticul pozitiv /263

Diagnosticul pozitiv al LES /263
Diagnosticul pozitiv al nefritei lupice /263
Diagnostic diferențial al nefritei lupice /263
 Monitorizarea pacientului cu nefrită lupică /265
 Evoluție. Complicații. Prognostic /267
Prognosticul pacientului /267
Prognosticul renal /268

Tratament /269
Măsuri generale /269
Tratamentul imunomodulator /269
Tratamentul imunosupresiv /270
Tratamentul microangiopatiei trombotice /275
Sarcina și LES /276
Tratamentul substitutiv renal în LES /276

Glomerulopatiile cu depozite fibrilare /277

Amiloidozele /279

Caz clinic /280
Date generale /284
Etiopatogenie /285
Histopatologie /287
Simptomatologie /288
Manifestări extrarenale /288
Manifestări renale /288
Diagnostic pozitiv /290
Diagnostic diferențial /293
 Evoluție. Complicații. Prognostic /294

Tratament /295
Tratamentul amiloidozei AL /295
Tratamentul amiloidozei AA /297
Tratamentul amiloidozelor familiale /299
Tratamentul suportiv /299
Tratamentul substitutiv renal /301

Glomerulopatiile fibrilare și imunotactoide /303

Date generale /303
Etiopatogenie /303
Histopatologie /304
Simptomatologie /306
Diagnostic pozitiv /307
Diagnostic diferențial /307
 Evoluție. Complicații. Prognostic /308
Tratament /308

Glomerulopatia cu fibronectină /311

Date generale /311
Etiopatogenie /311
Histopatologie /312
Simptomatologie /312
Diagnostic pozitiv /312
Diagnostic diferențial /312
Tratament /312



Glomerulopatia colageno-fibrotică /313

Etiopatogenie /313

Histopatologie /313

Simptomatologie /314

Diagnostic pozitiv /314

Diagnostic diferențial /315

Tratament /315

Nefropatia glomerulară diabetică /317

Caz clinic /319

Date generale /323

Etiopatogenie /325

Activarea anormală de către hiperglicemie a unor căi de semnalizare /326

Consecințe ale activării anormale a căilor de semnalizare /329

Hiperfiltrarea, hiperperfuzia și hipertensiunea glomerulară /330

Factorii genetici /331

Histopatologie /342

Simptomatologie /335

Diagnostic pozitiv /338

Diagnostic diferențial /339

Evoluție. Complicații. Prognostic /340

Tratament /342

Modificarea stilului de viață /342

Controlul metabolismului glucidic /343

Controlul presiunii arteriale și al albuminuriei /343

Controlul metabolismului lipidic /345

Alte mijloace terapeutice /345

Tratamentul substitutiv renal /346

Monitorizare /346

Bibliografie /347



GLOMERULUL NORMAL, STRUCTURĂ ȘI FUNCȚIE

Sergiu Dumitrache, Eugen Mandache

- Unitatea morfo-funcțională a rinichiului este nefronul, care este alcătuit din corpuscul renal Malpighi, tubi și ansa Henle.
- Glomerulul este o parte a corpusculului renal Malpighi, alcătuită din capilare arterio-arteriale susținute de mezangiu și acoperite de podocite.
- Microcirculația glomerulară crează condițiile de debit sanguin, de presiune hidrostatică și suprafața, necesare ultrafiltrării.
- Bariera de filtrare glomerulară este formată din endoteliul acoperit de glicocalix, membrana bazală a capilarului glomerular, stratul epitelial podocitar și diafragma de filtrare. Are o permeabilitate mult mai mare decât a altor capilare pentru a permite volume mari de ultrafiltrare, dar restricționează trecerea particulelor în funcție de dimensiune, structură și electronegativitate.
- Componentele membranei bazale a capilarului glomerular – colagenul tip IV, proteoglicanii și laminina – se comportă ca un gel și contribuie la realizarea selectivității de sarcină, de dimensiune și de structură terțiară a barierei de filtrare.
- Podocitele sunt celule diferențiate terminal, înalt specializate. Ele sintetizează și modelează membrana bazală glomerulară, participă la realizarea selectivității, pot modifica suprafața și caracteristicile barierei de filtrare glomerulare ca răspuns la diferiți stimuli, între care stresul mecanic și angiotensina II. Prin sinteza de VEGF, mențin integritatea endoteliilor și prin expresia receptorilor *Toll-like 4*, pot participa în componenta înăscută a reacțiilor imune.
- Mezangiul nu este numai un suport mecanic al anselor capilare glomerulare. El are funcții de senzor mecanic și poate modifica activ presiunea și suprafața de filtrare. Îndepărtează excesul de particule filtrate - inclusiv prin receptori specifici (LDL, IgG) - și fagocitează resturile celulare. Celulele mezangiale pot dobândi un fenotip pro-inflamator după stimulare cu diferite citokine sau cu fragmente antigenice care se leagă de receptorii *Toll-like* pe care îi exprimă. Prin comunicare, mediată de citokine, celulele mezangiale întregesc unitatea funcțională a endoteliilor cu podocitele.
- Între populațiile celulare ale glomerulului există un schimb continuu de mesaje, prin factori de creștere, citokine sau chemokine care asigură funcționalitatea barierei de filtrare, participă în patogenia glomerulopatiilor și sunt importante în organogeneză.
- Capsula Bowman cuprinde ca o cupă glomerulul. Este formată din două foițe, cea viscerală acoperă capilarele glomerulare și cea parietală, care se continuă la polul vascular și delimitează între ele spațiul de filtrare.

Glomerulul - privire de ansamblu

Unitatea morfo-funcțională a rinichiului este nefronul. În ambii rinichi, se găsesc aproximativ 600.000 – 2.000.000. Nefronul este compus din corpusculul renal Malpighi, tubul contort proximal, ansa Henle cu ramurile sale - descendentă și ascendentă - și tubul contort distal.

Corpusculul renal Malpighi este alcătuit din glomerul, capsula Bowman și aparatul juxta-glomerular. Are un diametru de 300-350 μ m (**Figura 1, Figura 2**).

Glomerulul este denumirea anatomică a ghemului de capilare găzduit, ca într-o cupă, de capsula Bowman (**Figura 1, Figura 2**). Diametrul mediu al glomerulului uman este de aproximativ 200 μ m, iar numărul și dimensiunea glomerulilor variază semnificativ în funcție de vârstă, de sex și de greutatea la naștere (*Madsen KM et al, 2008; Clapp WL, 2009*).

Glomerulul alcătuit dintr-un ghem de capilare, provenite din arteriola aferentă, care se divide în hilul corpusculului renal în 4-8 ramuri primare, din care se desprind apoi capilarele glomerulare. Capilarele tributare unei diviziuni a arteriolei aferente formează un lobul glomerular; dar lobulația este puțin evidentă în glomerulii normali. Capilarele se reunesc apoi pentru a forma arteriola eferentă. Acest tip de microvascularizație, arteriolă – capilar – arteriolă, descris ca *rete mirabile arteriosum*, este specific glomerulului și constituie substratul funcției sale de ultrafiltrare.

Mai mult, nu numai că gradientul de presiunea hidrostatică între capilarul glomerular și spațiul urinar este mai mare decât în capilarele din alte teritorii (40-60mmHg), ci poate fi și reglat fin prin modificarea stării contractile a sfincterelor aferente și eferente, astfel încât se menține constant pe toată lungimea anselor capilare, ceea ce permite ultrafiltrarea pe toată lungimea ansei capilare glomerulare, nu numai la capătul arterial, ca în alte teritorii (**Tablelul I**).

Din arteriolele eferente derivă *vasa recta*, din care sunt vascularizați tubii și ansa Henle, dispoziție microvasculară care reprezintă canalul anatomic de transmitere a informației pentru *feed-back* tubulo-glomerular.

Capilarele glomerulare sunt susținute de un ax central, mezangiul. Cu excepția porțiunii în contact cu mezangiul, peretele ansei capilare – format din celule endoteliale și celulele epiteliale viscerale ale capsulei Bowman (podocite), dispuse pe o membrană bazală comună subțire – este liber în spațiul de filtrare al capsulei Bowman. Astfel, suprafața de filtrare este maximizată și poate atinge 0,5m².

Bariera de filtrare glomerulară

Dacă condițiile hemodinamice ale glomerulului realizează gradientul de presiune necesar ultrafiltrării, membrana „ultrafiltrului” este reprezentată de bariera de filtrare glomerulară. Bariera de filtrare este alcătuită din celulele endoteliale, membrana bazală glomerulară (MBG), filtrul epitelial format din podocite și diafragma de filtrare care acoperă fantele dintre procesele pediculate (*slit pore membrane*).

Bariera de filtrare glomerulară are permeabilitatea mare pentru apă și solviți. Este una dintre cele mai permeabile membrane capilare din organism, cu un coeficient

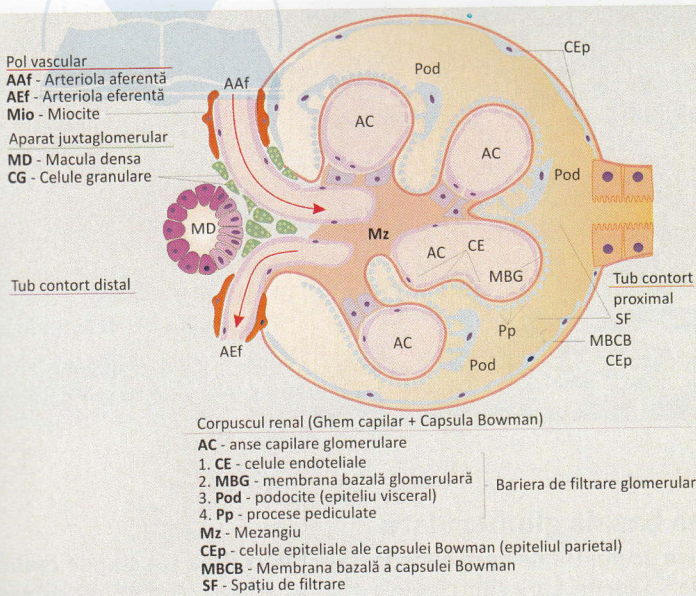


Figura 1. Corpusculul renal

de filtrare estimat de 3,5-8nL/min mmHg, superior cu două ordine de mărime celui al altor capilare. În același timp bariera de filtrare glomerulară este și selectivă. Selectivitatea se referă la restricționarea traversării membranei în funcție de dimensiune (nu pot trece elementele figurate și moleculele mai mari de 150kD), de configurația moleculei (moleculele cu structuri terțiare globuloase sunt reținute mai mult decât cele cu structură filamentoasă cu aceeași masă moleculară) și de încărcarea electrică (moleculele electronegative cu masă moleculară mai mică de 70kD sunt respinse). Deoarece albumina are dimensiuni suficient de mici (70kD) pentru a depăși restricția de dimensiune, dar este împiedicată să treacă din cauza electronegativității, albuminuria este un indicator sensibil al alterării barierei de filtrare glomerulară (Orth SR, Ritz E, 1998; Pollak MR et al, 2014).

Celulele endoteliale ale capilarului glomerular

Au numeroase fenestrații cu dimensiuni relativ mari (60-90nm) care reprezintă 20-50% din suprafața capilară. Dimensiunile fenestrațiilor nu permit trecerea elementelor figurate, dar sunt mari în raport cu macromoleculele și, teoretic, le-ar permite trecerea. Însă, endoteliile sunt acoperite de glicocalix și de un înveliș celular slab atașat, ambele încărcate electronegativ, care împiedică trecerea nu numai a macromoleculelor (albumina), ci și a elementelor figurate electronegative (hemati) (Fridén V et al, 2011). Apariția albuminuriei atunci când este alterată electronegativitatea glicocalixului endoteliilor, de exemplu, în cazul disfuncției endoteliale (ateroscleroză, hipertensiune arterială) sau prin blocarea VEGF în unele afecțiuni (nefropatie diabetică, preeclampsie, tratament cu bevacizumabum), este un argument pentru importanța endoteliului în realizarea filtrării selective. Pe de altă parte, aceasta explică de ce microalbuminuria face parte dintre semnele de disfuncție endotelială (Figura 3).

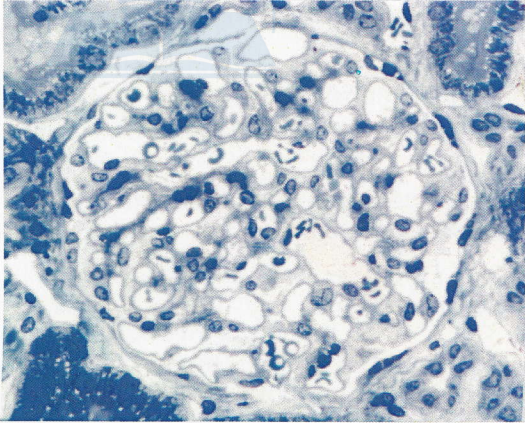


Figura 2
Glomerul normal
 ob 20x, albastru de toluidină
 Colecția Spitalului Clinic
 de Nefrologie „Dr Carol Davila”

Membrana bazală glomerulară

Este o matrice acelulară de care sunt atașate podocitele și celulele endoteliale, sintetizată de podocite, care contribuie la realizarea selectivității de dimensiune, formă și sarcină.

Componentele principale ale MBG sunt colagenul tip IV, proteoglicanii și laminina. Colagenul tip IV nu pare să contribuie semnificativ la realizarea selectivității electrice, ceea ce explică proteinuria mică din sindromul Alport. Proteoglicanii sunt compuși dintr-o structură centrală proteică de care sunt atașați glicozaminoglicanii încărcăți electronegativ, dar studiile experimentale nu suțin rolul proteoglicanilor în realizarea restricției de sarcină electrică. Lamininele sunt proteine heterotrimerice care se auto-asamblează în structura MBG. Laminina 521 este crucială pentru funcția de filtrare, atât la animale cât și la om, la care mutația genei lamininei beta 2 determină apariția sindromul Pierson (sindrom nefrotic congenital asociat cu anomalii oculare) (**Figura 3, Figura 4**). Este posibil ca hidratarea proteoglicanilor să realizeze un gel, care să fie responsabil de restricțiile de sarcină, dimensiune și structură terțiară (*Smithies O, 2003*).

Podocitele

Sunt celule epiteliale înalt specializate, diferențiate terminal, interpuse între membrana bazală a capilarului glomerular și spațiul urinar, asemănător pericitelor. Podocitele nu se divid, dar recent a fost sugerată posibilitatea și chiar modularea farmacologică a formării de noi podocite din celule progenitoare renale, provenite dintre populațiile celulare ale epiteliului capsulei Bowman sau din circulație (*Poulsom R, Little MH, 2009; Lasagni L et al, 2015*).

Podocitele au o formă particulară: din corpul celular pornesc procese pediculate majore care se divid succesiv până la pedicele. Pedicelele acoperă în întregime suprafața peretelui capilar, dar între pedicelele adiacente există fante de mici dimensiuni (47nm). Fantele sunt acoperite de o diafragmă – diafragma de filtrare - care constituie un tip de joncțiune intercelulară de tip *zonula adherens* modificată (**Figura 2, Figura 3**) (*Tryggvason K et al, 2006*).

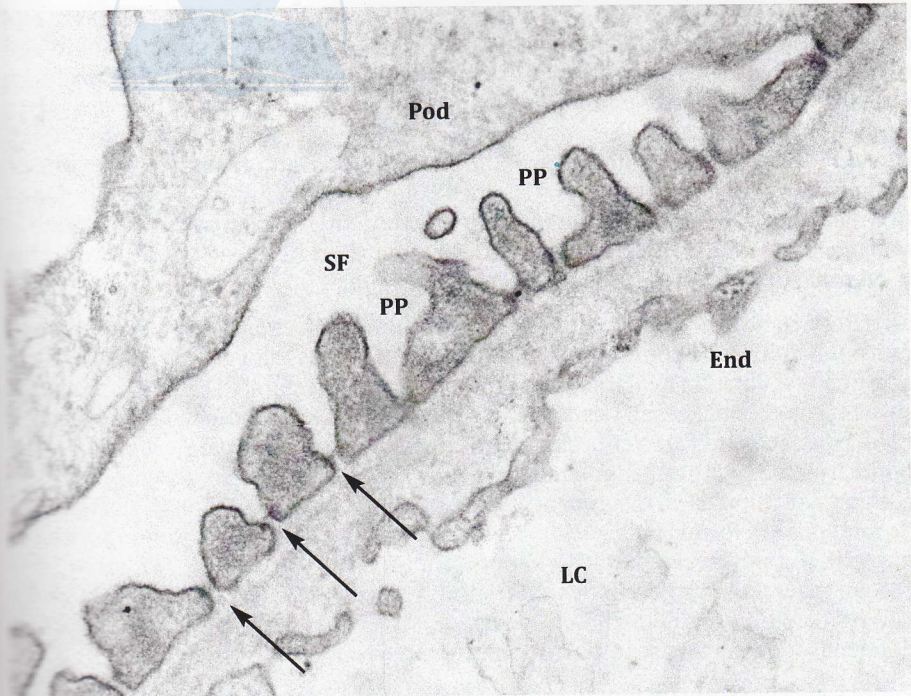


Figura 3. Membrana de filtrare glomerulară (ME x60.000). End - endoteliu; LC - lumen capilar; Pod - podocit; PP - procese pediculate; SF - spațiu filtrare; săgeți - diafragma de filtrare. Colecția Spitalului Clinic de Nefrologie „Dr Carol Davila”

Domeniul bazal podocitar este ancorat de MBG prin $\alpha 3\beta 1$ integrine și α și β distroglicani. Legarea implică proteine transmembranare (tetraspanina - CD151) și conexiunea cu actina din citoschelet, la care participă *integrin linked kinase* (ILK). Ancorarea la MBG pare importantă pentru selectivitatea barierei de filtrare, deoarece șoarecii deficienți în integrine $\alpha 3/\beta 1$ dezvoltă proteinurie masivă, ca și cei deficienți în *integrin linked kinase*. O explicație posibilă este pierderea progresivă de podocite, deoarece în absența integrinelor nu poate fi realizată legătura cu laminina din membrana bazală. Rolul *integrin linked kinase* pare a fi de semnalizare.

Domeniul apical podocitar este acoperit de sialoproteine polianionice, în principal podocalixină, fixate de celulă prin proteine aflate în relație cu scheletul de actină prin complexul ezrină - *sodium-hydrogen exchange regulatory co-factor* (NHERF2).

Anularea sarcinilor negative ale podocalixinei cu puromicină determină proteinurie și ștergerea proceselor pediculate. De aceea, se consideră că electronegativitatea polului apical limitează trecerea albuminei și permite menținerea distanței dintre pedicele adiacente, podocalixina contribuind astfel și la menținerea/modificarea formei pedicelelor și a fantelor de filtrare prin relația cu actina.

Domeniul bazo-lateral al pedicelelor adiacente realizează diafragma de filtrare (*slit pore membrane*), care este componenta finală a barierei de filtrare glomerulară. Ea acoperă fantele dintre pedicele adiacente și este formată dintr-un complex

de proteine - nefrină, NEPH-1, P-caderină, FAT-1, TRPC6 (*transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6*) – care sunt conectate cu citoscheletul de actină printr-o serie de proteine adaptoare, cum sunt CD2AP (CD2 adaptor protein) sau NCK (*non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein*) și susținute prin elemente ale complexului jonțional de tip *zonula adherens* (ZO-1) (Cheng H et al, 2010). Proteinele adaptoare au funcții catalitice și se comportă ca sisteme de semnalizare intra- (către citoschelet) și intercelulare. Deficiențe genetice sau dobândite ale proteinelor aflate în componența diafragmei de filtrare – nefrina, podocina, CDAP2, TRPC6, NKC – au fost asociate cu sindrom nefrotic, fie la animale de experiență, fie la om (Patrakka J et al, 2009).

Structura complicată a podocitelor este susținută de un citoschelet format din microtubuli de care se conectează miofilamente compuse din actină, miozină-II, α actinină-4 și vinculină. Filamentele de actină sunt conectate atât cu domeniul apical cât și cu cele bazal sau bazo-lateral și se continuă longitudinal de-a lungul fiecărui pedicel. Conectarea citoscheletului cu membrana bazală glomerulară implică podocitul în asigurarea suportului structural al capilarelor glomerulare iar asocierea sa cu miozină și, mai recent, cu sinaptopodină și CD2AP crează posibilitate de modificare a formei pedicelilor și de variație a dimensiunilor fantelor de filtrare, implicit și a permeabilității glomerulare. Acestea pot explica ștergerea proceselor pediculate caracteristică sindromului nefrotic (Mundel P et al, 2002). Pe de altă parte, pierderea podocitelor lipsește de suport peretele capilar, care se poate deforma, deformare care inițiază glomeruloscleroza.

Podocitele au o serie de funcții legate de bariera de filtrare (**Tabelul I**). În primul rând, podocitele realizează ultimul strat al barierei de filtrare – diafragma de filtrare – și prin încărcarea electronegativă a glicocalixului contribuie la prevenirea pierderii de proteine. De aceea, alterarea podocitară difuză determină proteinurie severă (Jefferson JA et al, 2011).

Citoscheletul bogat în actină, în relație cu mecanosenzorul reprezentat de diafragma de filtrare (TRPC6) și cu sistemele enzimatică care realizează contracția (miozina, actinina 4, sinaptopondina) permite în primul rând asigurarea dinamică a formei și a dimensiunilor fantelor de filtrare și previne proteinuria. Reorganizarea citoscheletului și a diafragmei de filtrare ar explica ștergerea proceselor pediculate. În al doilea rând, podocitul asigură rezistența structurală a peretelui ansei capilare, expus unei presiuni substanțial mai mari (60mmHg) decât alte capilare din organism. În absența podocitelor, peretele capilar se poate baloniza și în urma contactului cu peretele visceral al capsulei Bowman, este inițiată formarea de sinechii, urmate de glomeruloscleroză focală (Jefferson JA et al, 2011).

Podocitele, prin aparatul secretor, sunt implicate în sinteza, menținerea și modificarea membranei bazale glomerulare. Ele produc colagenul IV necesar formării și metaloproteinele necesare remodelării membranei bazale glomerulare. Modificarea producției acestor componente se poate traduce prin îngroșarea, dedublarea sau rupturi ale membranei bazale (Jefferson JA et al, 2011).

Podocitele se află în relație funcțională cu endoteliul prin secreția de VEGF și de angiopoietine, care asigură integritatea stratului endotelial al barierei de filtrare. Pe de altă parte, ele exprimă receptori pentru angiotensină și aldosteron, la a căror stimulare reacționează prin reorganizarea citoscheletului, a geometriei fantelor

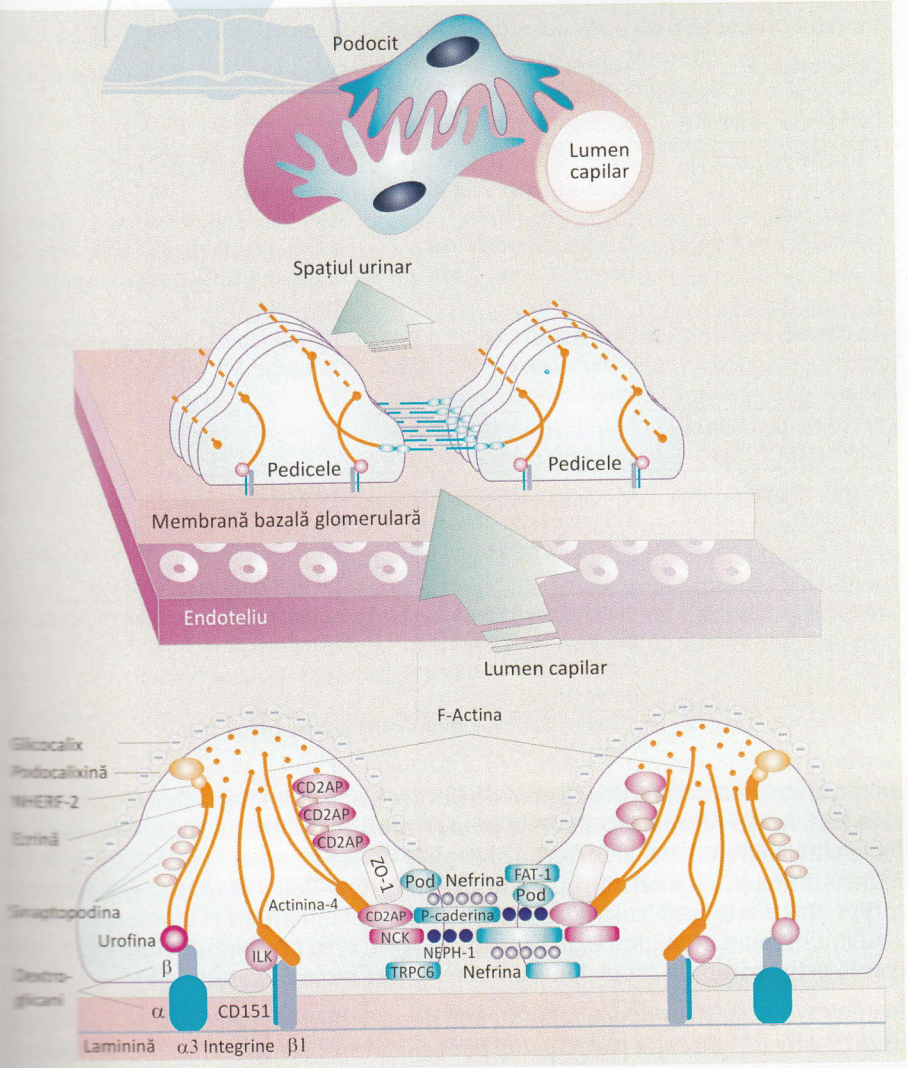
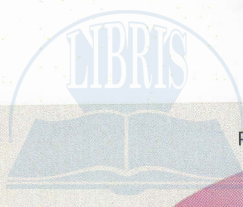


Figura 4. Bariera de filtrare glomerulară. Procesele pediculate ale podocitelor sunt interdigitate și acoperă suprafața fiecărei anse capilare (SUS). Fantele dintre pedicele sunt acoperite de diafragma de filtrare (MIJLOC). Diafragma de filtrare este compusă din nefrina, nefrina-1 (NEPH1), FAT-1, TRPC6 (*transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6*), P-caderina și podocină. Diafragma de filtrare este ancorată de pedicel prin proteine adaptoare - CD2AP (*CD2 adaptor protein*), NCK (*non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein*) - și susținută prin elemente ale complexului joncțional de tip zonula adherens (ZO-1). Asocierea cu actinina-4 face legătura cu filamentele de actină. Pedicele sunt ancorate de membrana bazală glomerulară prin integrine și dextróglicani. Proteinele transmembranare - tetraspanina (CD151) - și *integrin linked kinaza* (ILK) asigură și conexiunea cu actina din citoschelet. Glicocalixul este fixat la polul apical al pedicelului prin podocalixină și are, de asemenea, conexiuni cu citoscheletul prin complexul NHERF-2 (*sodium-hydrógen exchange regulatory cofactor*) ezrină. Filamentele de actină (F-actină) sunt asociate cu sinaptopodina și se continuă longitudinal de-a lungul aceluiași pedicel (JOS).