



Fokal Segmental Skleroz Sınıflandırma

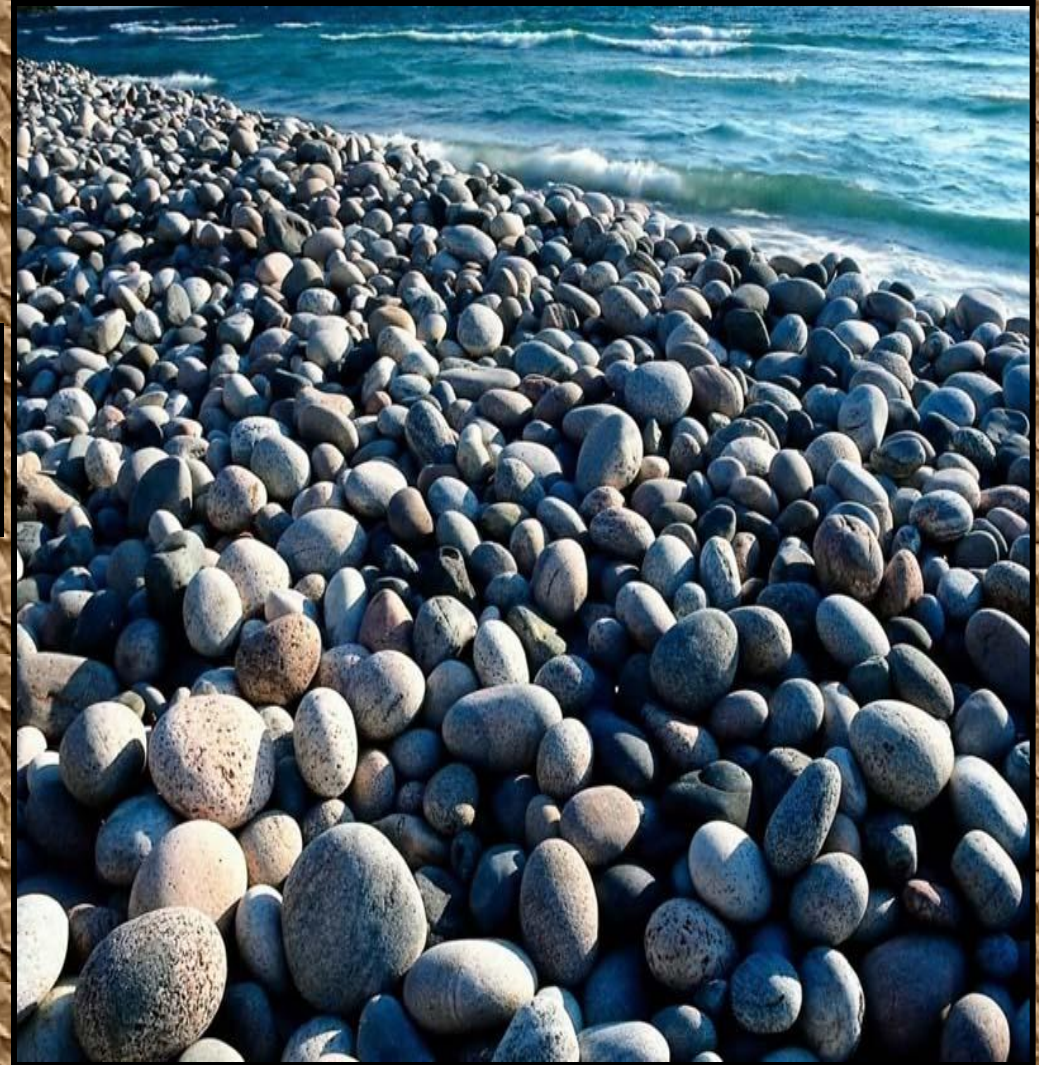
Prof Dr Sülen Sarıoğlu
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji AD İzmir



Fokal Segmental Skleroz Nedir?

Fokal Segmental Skleroz Nedir?

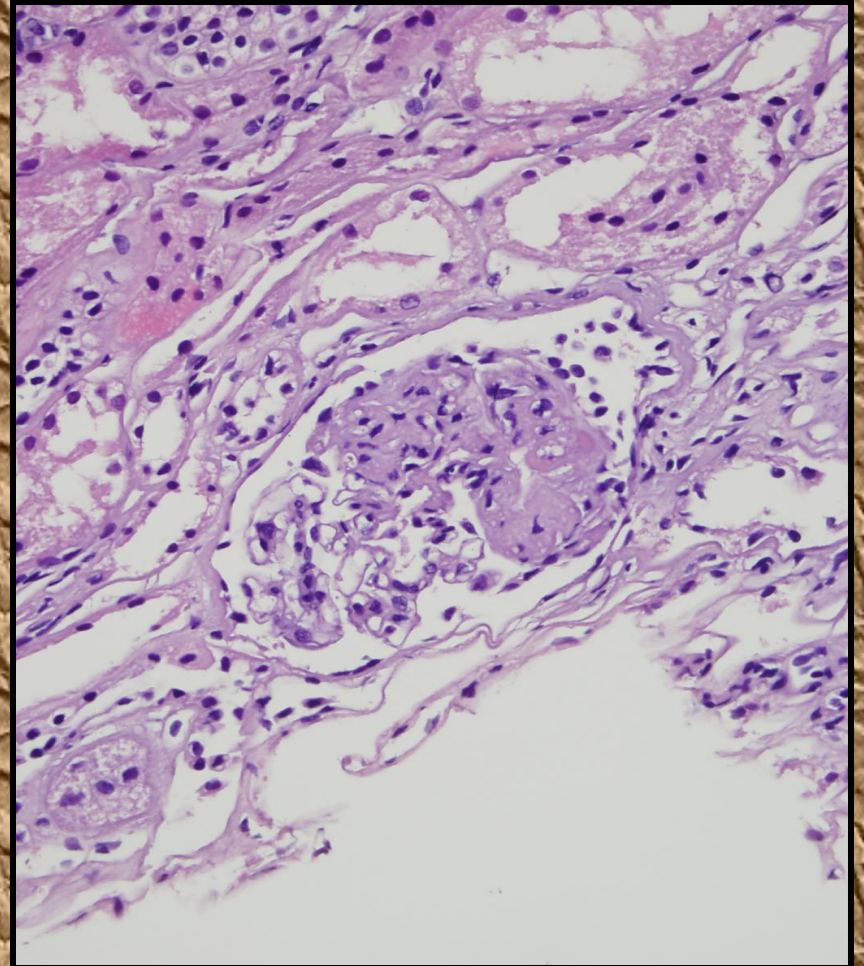
- Her taşın altından çıkan bir şeydir!!!



Fokal Segmental Skleroz Nedir?

- Proteinüri
- Nefrotik sendrom
- Böbrek yetmezliği
- Fokal
- Segmental
- Sklerotik lezyonlar
- Glomerül bazal membranında kalınlaşma, çökme, yapışıklık
- Mezangiyal matriks artışı
- Kapiller lümenlerinde tıkanma
- Pedisel kaybı

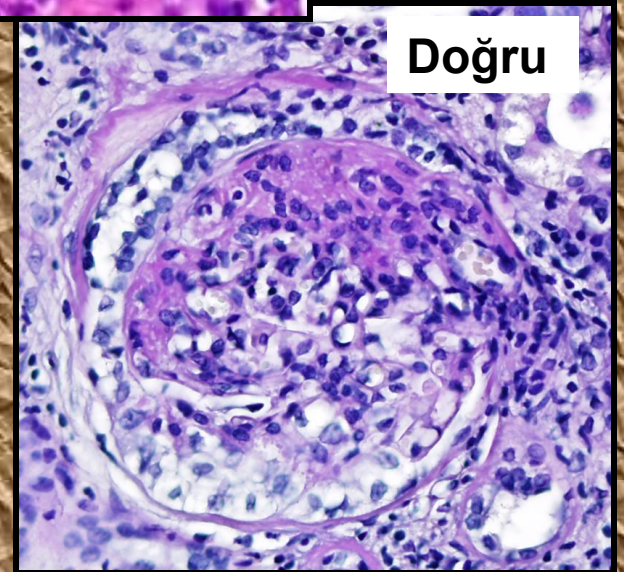
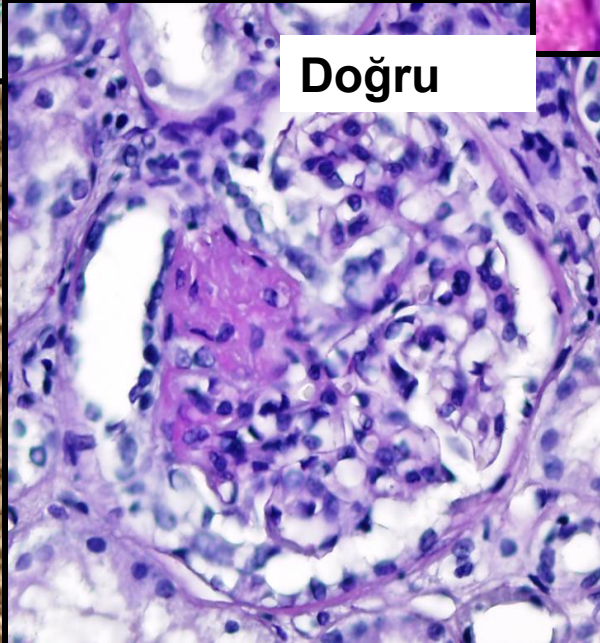
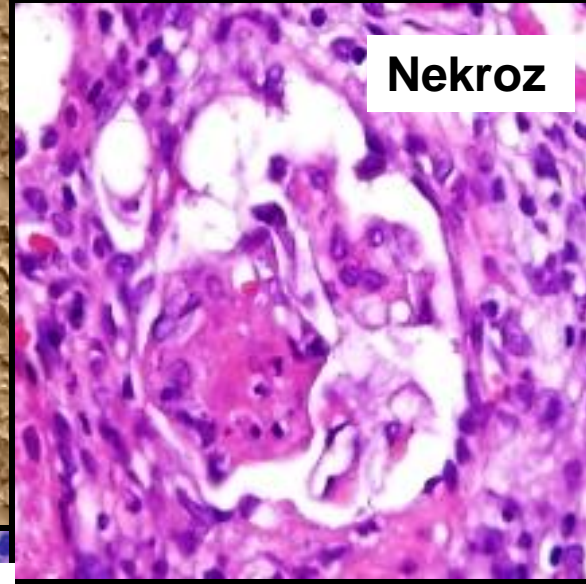
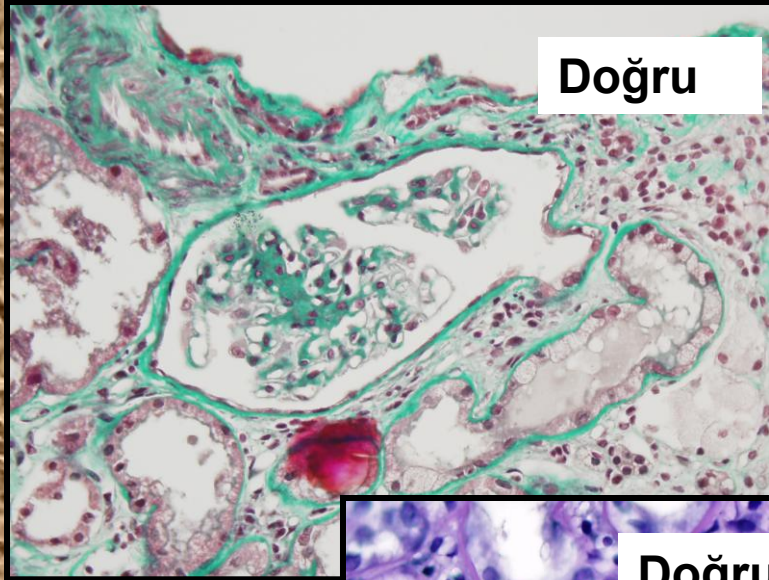
- Birincil
- İkincil



Sürprizler Hazırlayabilir
Kuzu postuna girmiş kurt
Kurt postuna girmiş kuzu olabilir

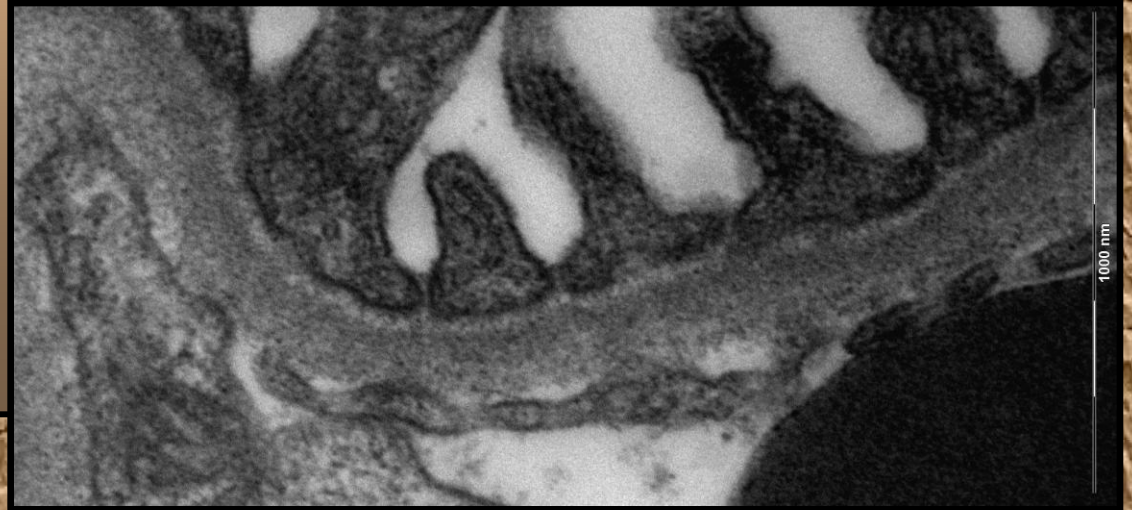


Fokal Segmental Skleroz Ayrımı



Mekanizma

- Yarık diafram yapısal elemanları
- Yarık diafram-bazal membran ilişkisi
- Podosit hasarı düzeyi
- Podosit dediferansiasyonu ve podosit proliferasyonu



Sınıflandırma

- Farklı seyir ve morfoloji taşıyan olgular

- D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. Am J Kidney Dis. 2004 Feb;43(2):368-82.

İnceleme Yöntemi

En az 25 glomerül

• **Işık Mikroskopi:**

En az 15 kesit 3 mikron metre ya da daha ince

• **Histokimyasal boyalar:**

– **Hematoksilen Eozin:** Glomerüler sellülerite, podosit değişiklikleri, köpük hücre ve lökosit infiltrasyonu

– **Masson's Trikrom:**

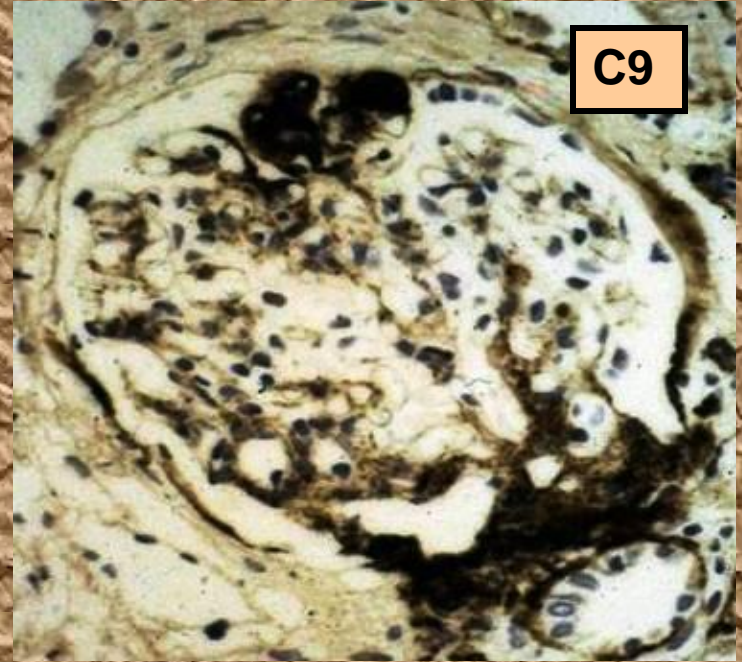
• **Skleroz:** mavi-yeşil,

• **Hyalinozis:** kırmızı-turuncu

– **PAS, PAMS:** Bazal membran çökme alanlarını ve matriks materyalinin solidifikasyon bölgelerini gösterme

İmmünderpozitler

- **Skleroz alanlarında:**
IgM, C3 bazen C1q,
- **Podosit içinde:**
bazen az IgA, IgG

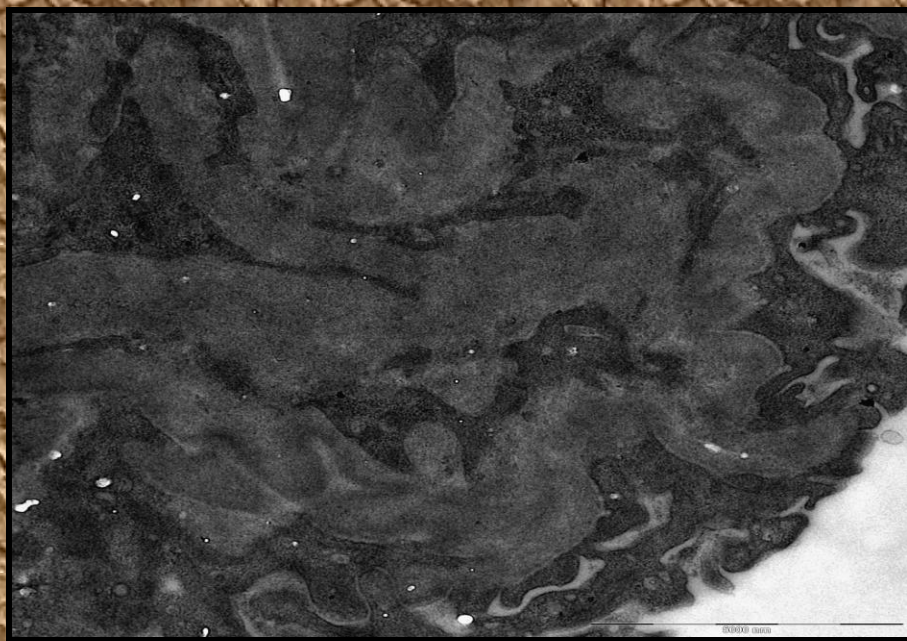
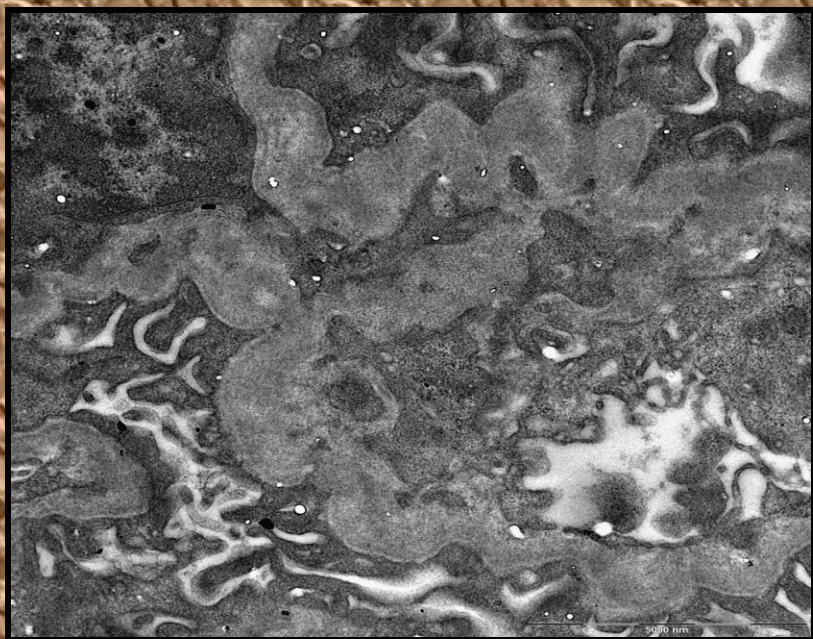
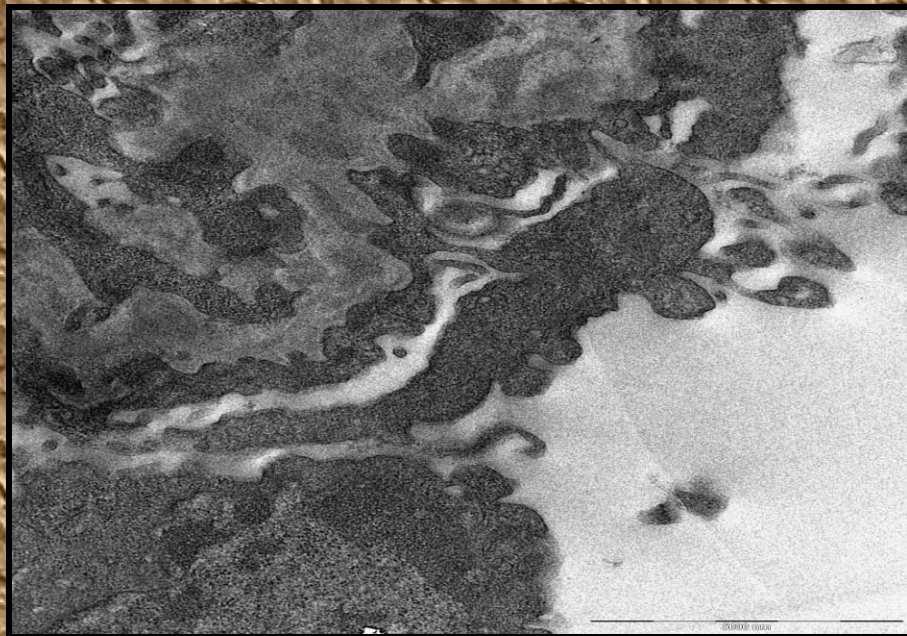
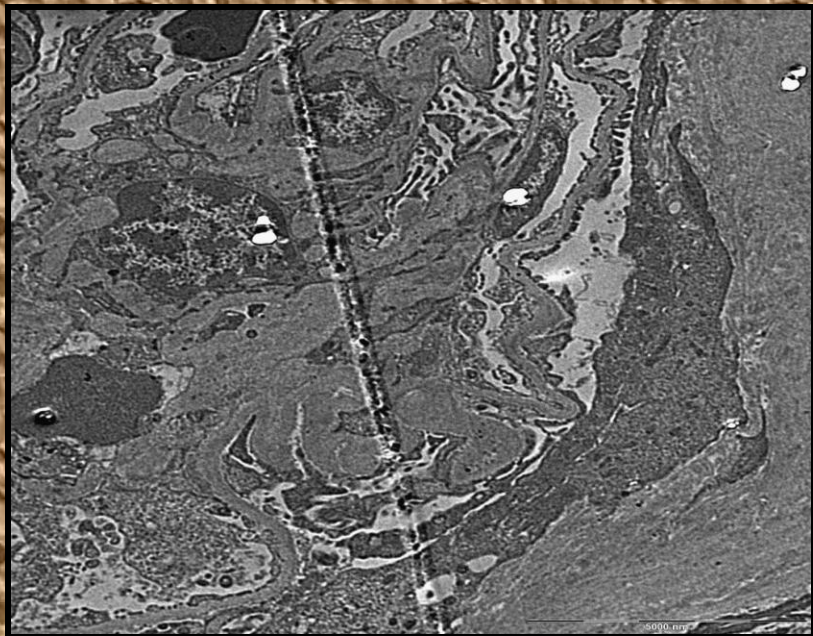


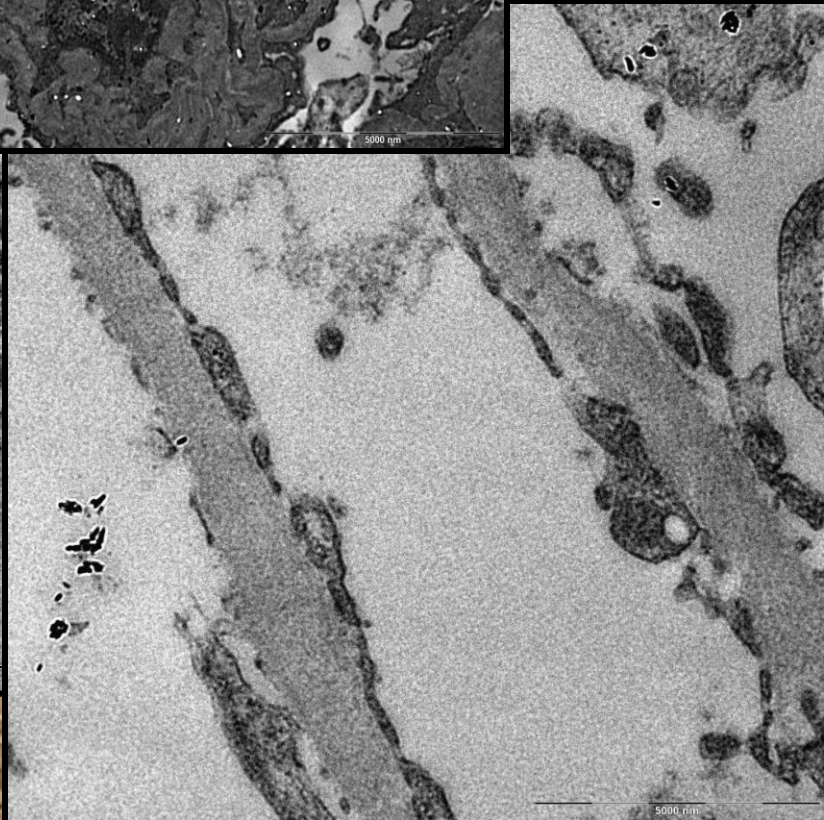
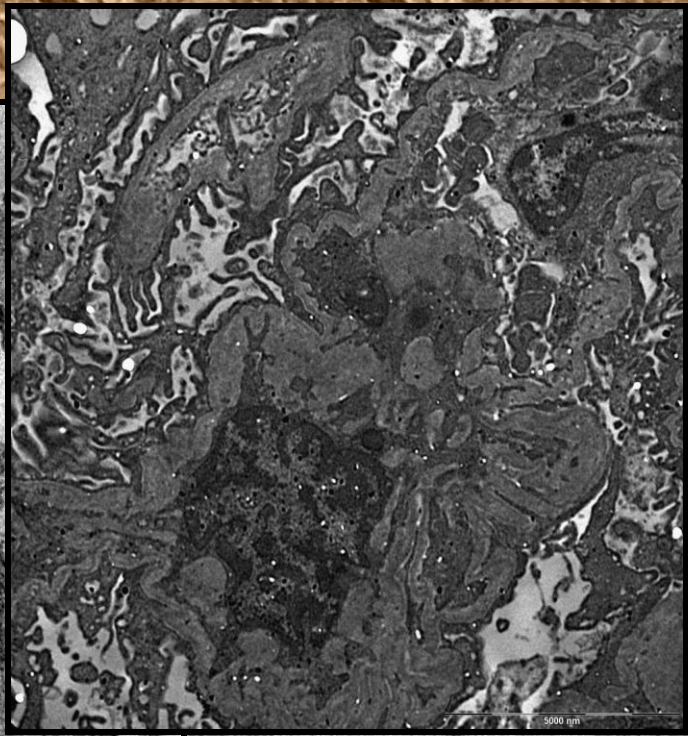
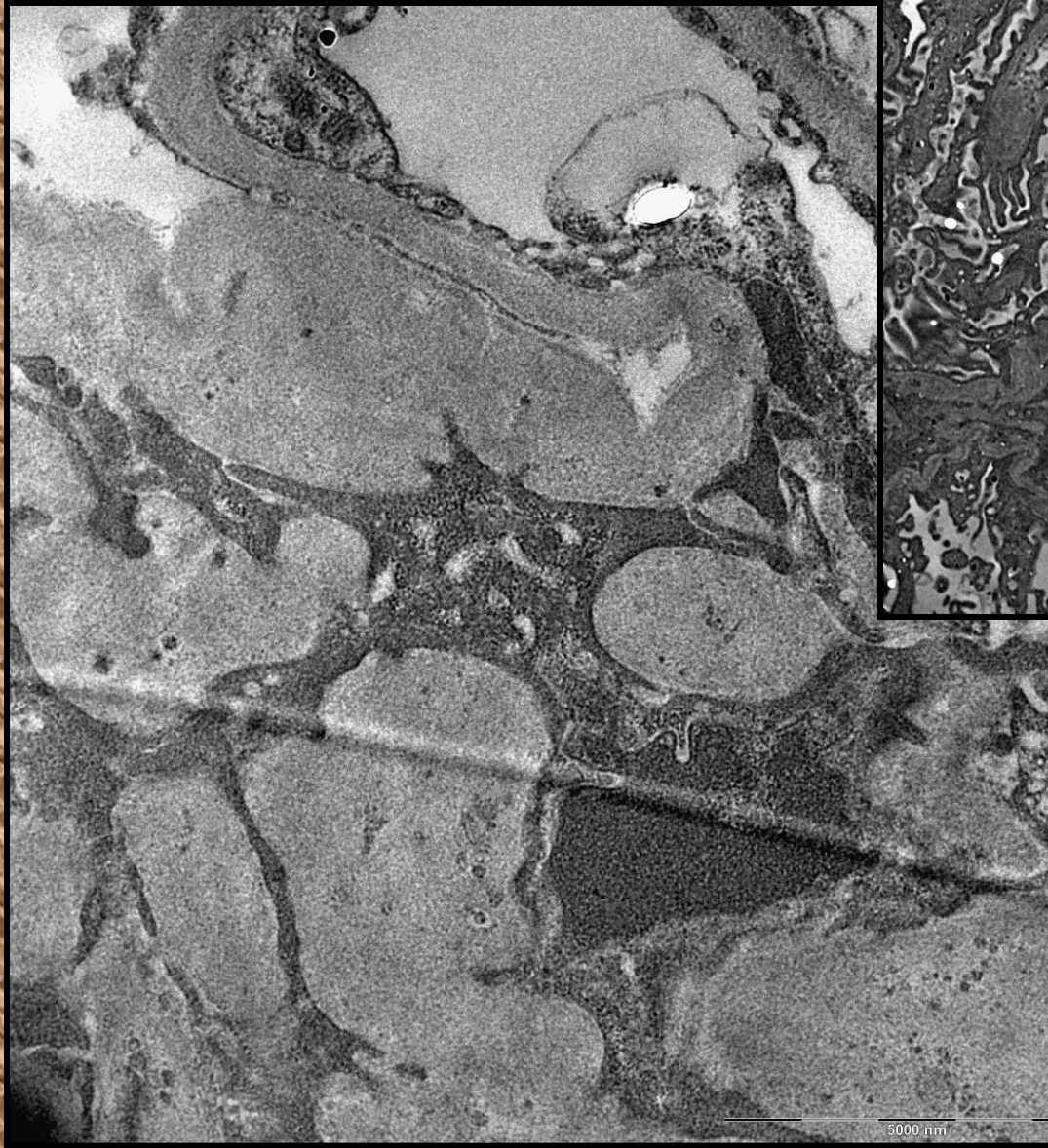
>1+ IgG ve/veya IgA mezangiyal, subendotelyal, subepitelyal varsa primer FSGS düşünülmemelidir.

Elektron Mikroskopi

- Bazal membranda kıvrılma ve retraksiyon,
- Bazal membran altı hyalin materyal birikimi
- Kapiller lümeninde daralma, tıkanma
- Podositlerde organellerde artış, hipertrofi, bazen mikrovillus oluşumu
- Pedisellerde silinme
- Hipertrofiye uğrayan podosit bazal membranından ayrılma, yeni bazal membran oluşumu
- **EM ile lezyonlar daha diffüz ve globaldir!!**

Primer FSGS'de büyük elektron yoğun birikimler bulunmamalıdır.





Sınıflama

- Spesifiye Edilemeyen (NOS)
- Perihiler
- Sellüler
- Tip
- Collapsing (çökme)

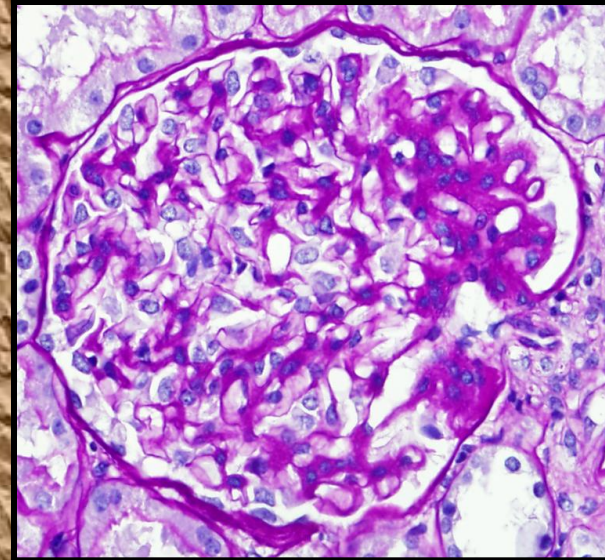
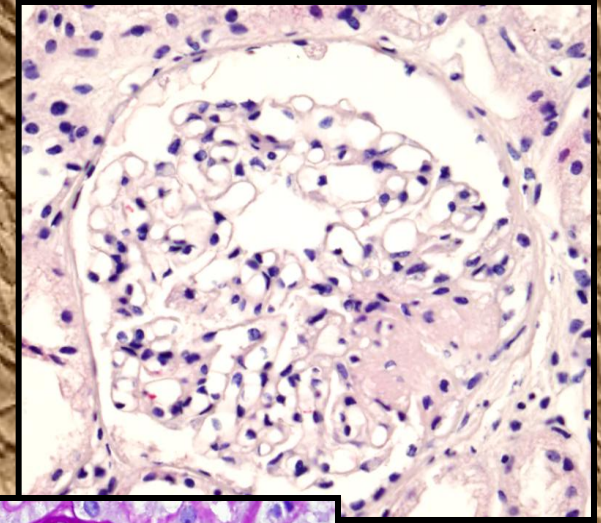
Birincil ve ikincil FSGS'de uygulanır

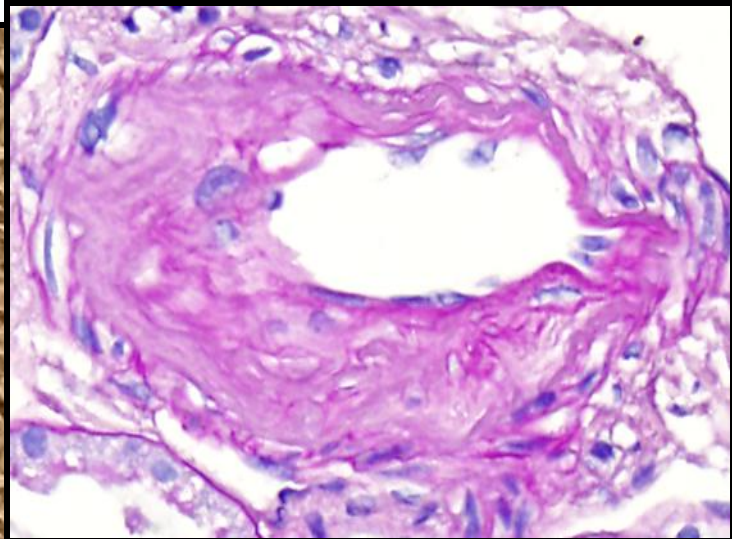
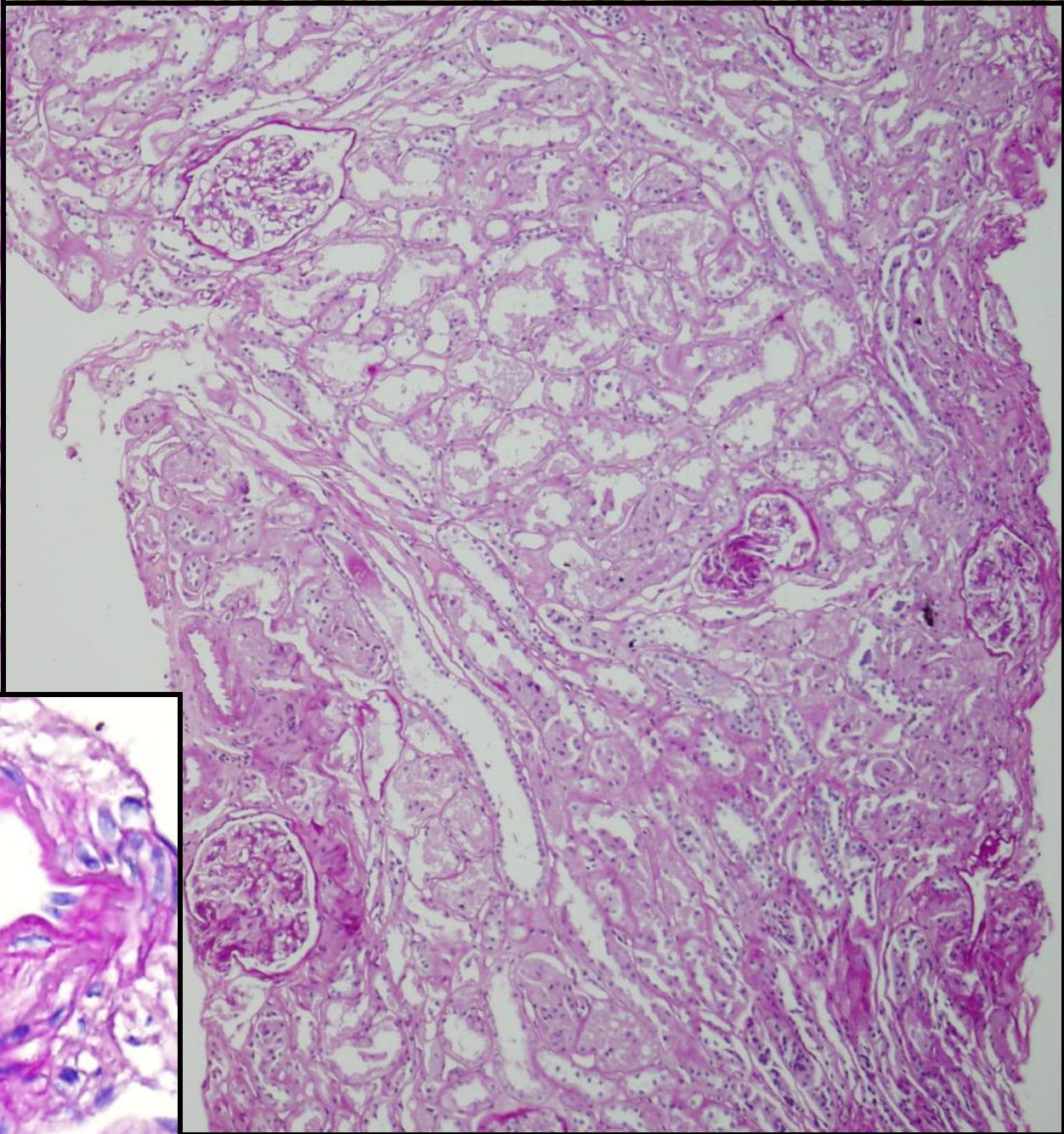
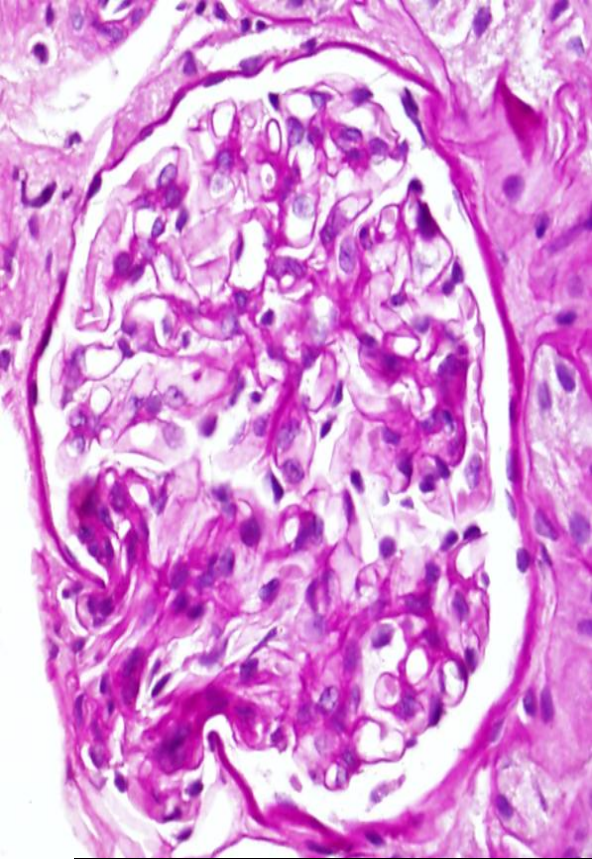
Spesifiye Edilemeyen FSGS (FSGS NOS)

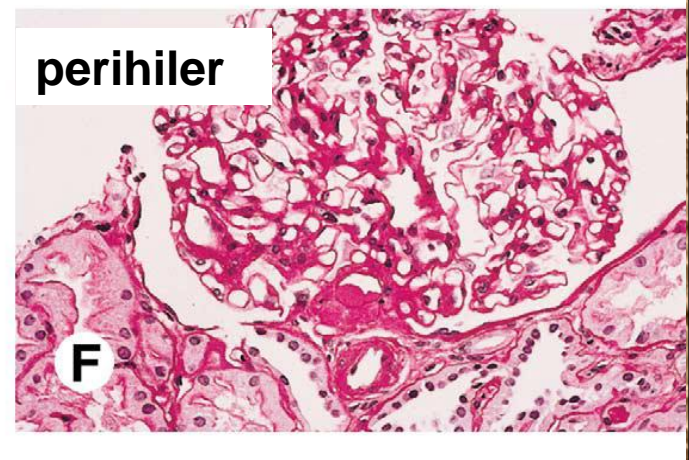
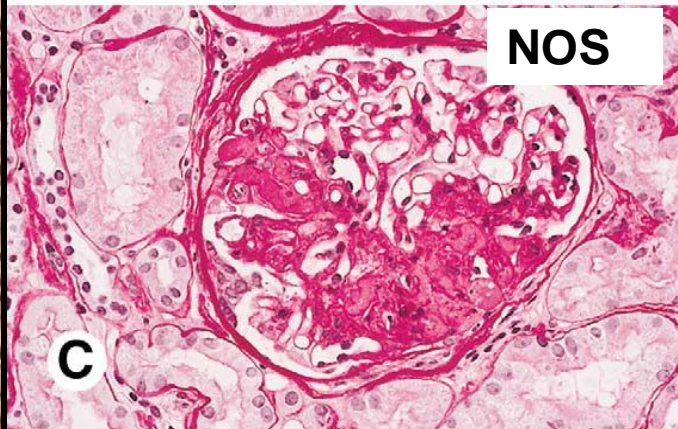
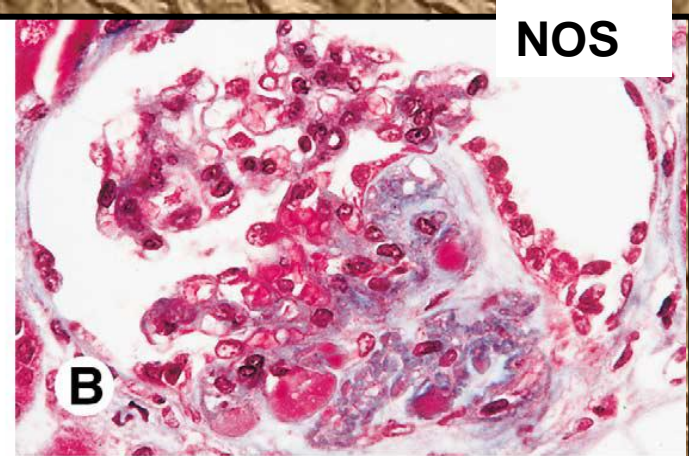
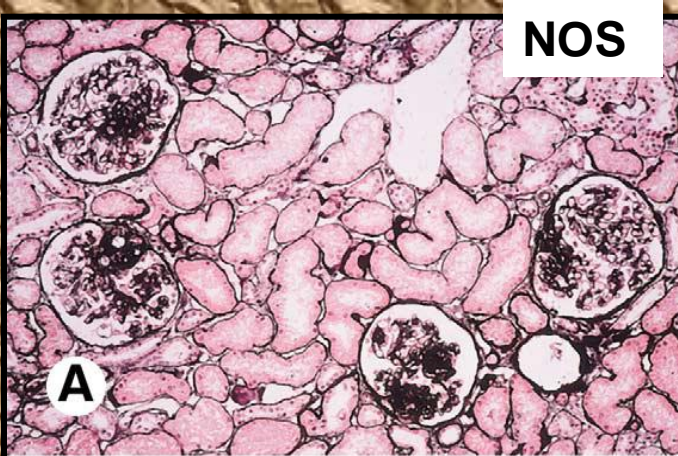
- Diğer kategorilerin dışlanmasına dayalı bir tanıdır.
- Lezyonlar farklılıklar gösterir ve perihiler ve/veya periferal segmentler tutulabilir.
- Podosit hipertrofi ve hiperplazisi belirgin değildir.
- Hyalinozis ve yapışıklıklar sık izlenir.
- Mezangiyal hipersellülerite, glomerülomegali izlenebilir.
- En sık olan bu türe diğer formlar geçiş gösterebilir.

FSGS Perihiler Varyant

Sellüler, tip ve çökme varyantları-
En az 1 glomerülde skleroz olsun ya da olmasın perihiler hyalinozis olmalı,
Segmental lezyon olan glomerüllerin **>%50**'si perihiler olmalı
Glomerülomegali ve yapışıklıklar sık
Mezangiyal hipersellülerite olabilir.
Podosit hipertrofisi olabilir ama diğer varyantlardan genellikle daha azdır.
Diğer glomerüllerde FSGS NOS'ta belirlendiği gibi diğer global ya da segmental sklerotik lezyonlar bulunabilir.
Birincil ya da ikincil FSGS.
Hipertansif, yerini doldurma







Patogenez? Hipotezler?

- Podosit miktarının yetersizliği.
 - >%20 kayıp yapışıklık,
 - >%40'tan kayıp FSGS
- Glomerülomegalide, podositlerde hipertrofi ve gerilim, podosit ayrılması, kapillerler-paryetal epitel yapışması
- Onkotik-ozmotik basınç farkı proksimal kapiller yatakta en çok, hipertansiyonla daha da artar ,bölge etkilenir
- Obesite: glomerülomegali+ ve adiponektin düzeyi düşer. (adiponektin podosit işlevinde yararlı)
- Angiotensin Tip1 reseptöründe makrofaj polarizasyonu ve renal hasarlanmadaki rolü vurgulanmaktadır

Sellüler Varyant

Tip varyantı ve çökme varyantı dışlanmalıdır.

En az 1 glomerülde yumağın %25'ten fazlasını tutan endokapiller proliferasyon + kapiller lümen tıkanması bulunması

Perihiler ya da periferal herhangi bir segment etkilenebilir.

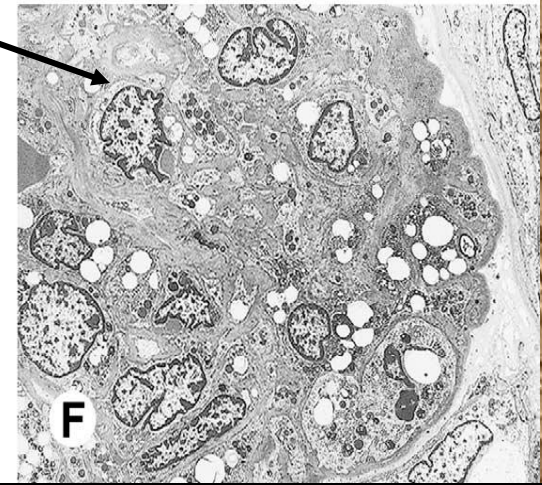
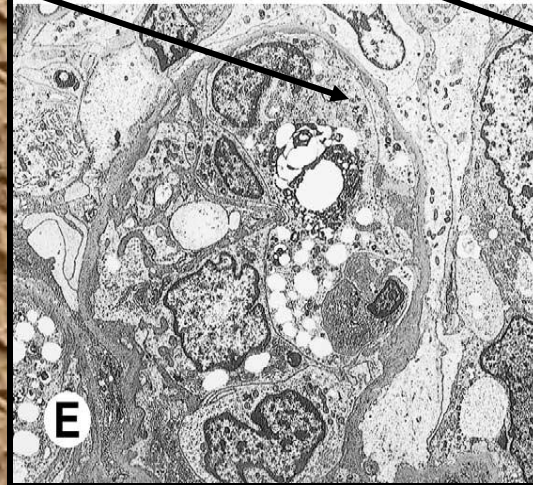
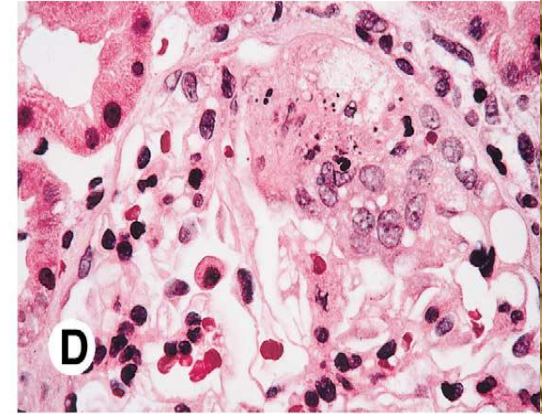
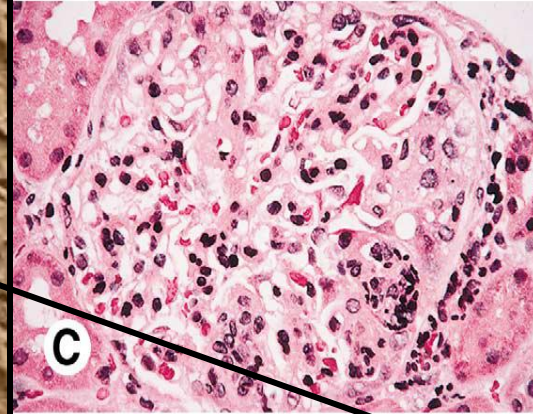
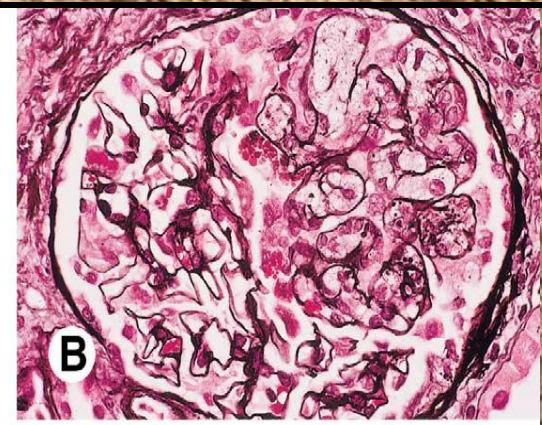
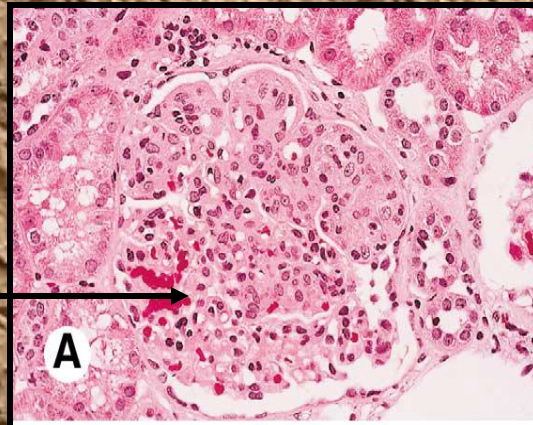
Çoğalan hücre görüntüsüne neden olan hücreler köpük hücreleri, makrofaj, endotel hücresi, nötrofil ve lenfositler olabilir.

Inframembranöz hyalin bulunabilir ama hyalinosis ya da segmental sklerozis bulunmak zorunda değildir.

Podosit hipertrofi ve hiperplazisi sık

Glomerulomegali ve mesangiyal hipersellülerite enderdir.

Diğer glomerüllerde FSGS NOS'ta tanımlanan segmental ya da global glomerüloskleroz bulunabilir.



FSGS Tip Varyant

Bu kategori için çökme, sellüler ve perihiler varyant dışlanmalıdır.

Tip bölgesini tutan en az 1 glomerül ile tanımlanır. Tanı için glomerülün tübüler kutbu izlenebilmelidir.

Tübüler orijin tarafında glomerüler yumağın dış %25'inde lezyon bulunmasıdır.

Lezyon yumak ve Bowman kapsülü arasında yapışıklık veya podositlerin paryetal ya da tübüler epitel hücreleri arasında tübüler lümen ya da boyna doğru devamlılığıdır.

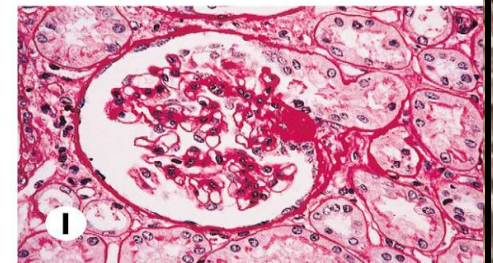
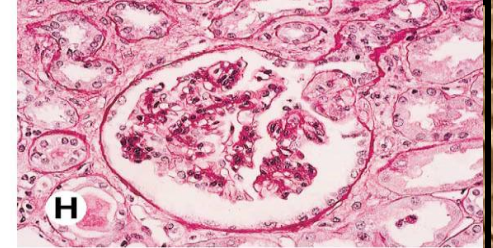
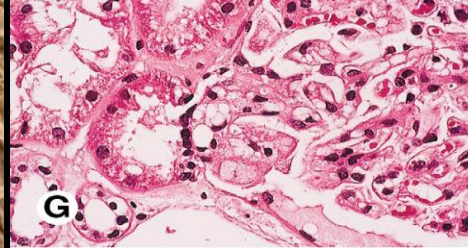
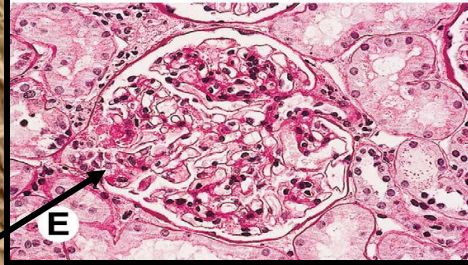
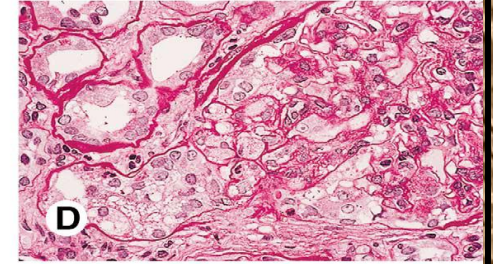
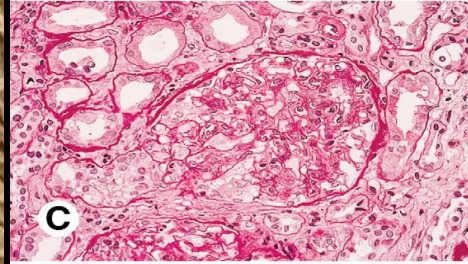
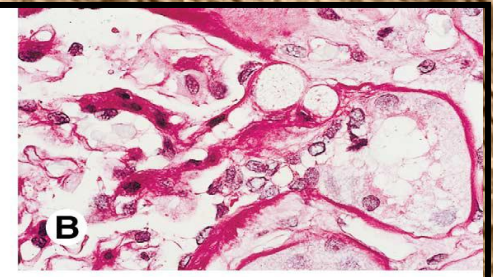
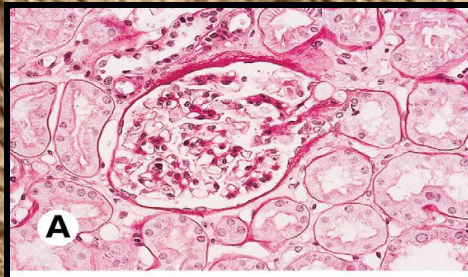
Tübüler pol proksimal tübüle doğru → fitikleşebilir.

Segmental lezyonlar ya yumağın %50'den azını tutacak hipersellülerite şeklindedir, ya da yumağın %25'ten azını tutan skleroz bulunur.

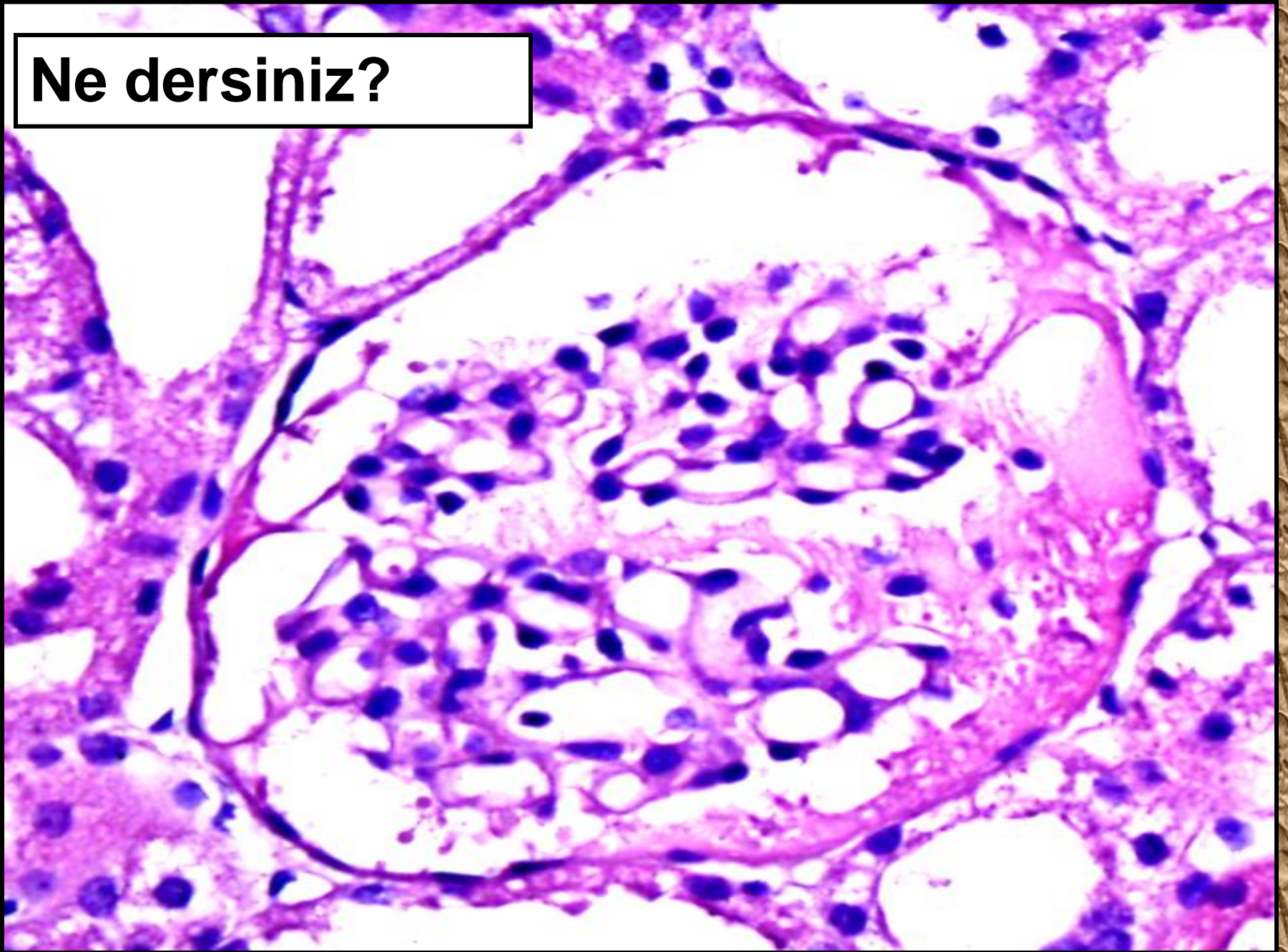
Köpük hücreleri sık, hyalinozis değişkendir.

Tutulmuş segmentte podosit proliferasyonu sık

Mezangiyal hipersellülerite, glomerülomegali, arteriolar hyalinozis olabilir



Ne dersiniz?



Patogenez Hipotezleri

- Tübüler poldeki podositler daha çok türbülansa ve proteinöz materyalli sıvıya maruz kalır, çünkü tüm infiltrat bu bölgeye ilerler
- Jukstakortikal glomerüllerde bu basınç daha da yüksek
- Basıncın podosit üzerinde zararlı ve incitici etkisi tübüler polde ayrılmaya ve proksimal tübülle yapışıklığa neden olabilir.
- Howie AJ Şu ya da bu nedenle şişen glomerül yumağının Bowman kapsülünü doldurup, tübüler pole değmesi ve bazen de hernie olmasının tip varyant gelişiminde önemini vurgulamıştır.
- Bu mekanizma pek çok glomerüler hastalıkta ikincil segmental skleroz gelişimini de açıklayabilir.

D'Agati VD. The spectrum of FSGS: new insights. Current Opinion in Nephrology and hypertension 2008;17:271-281.

Çökme (Kollapsing) Varyantı

Bu varyant diğer tüm varyantları eler.

En az bir glomerülde çökme ve podosit proliferasyonu tanısaldır.

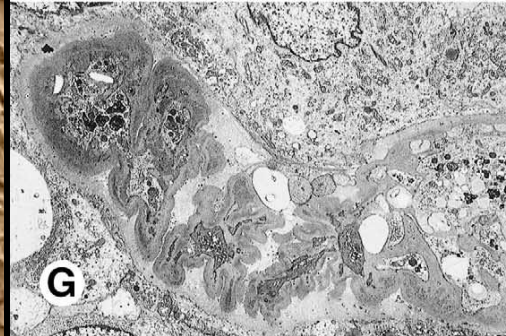
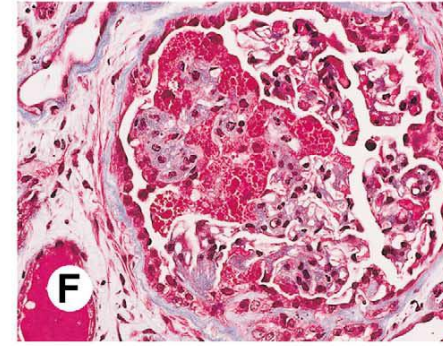
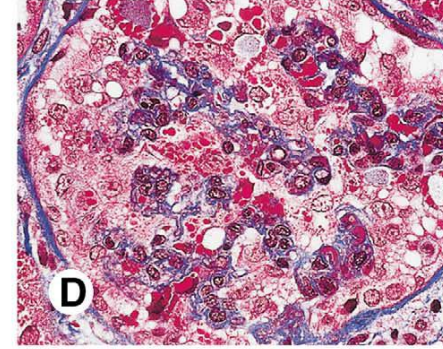
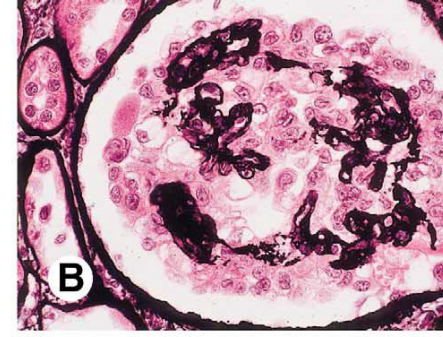
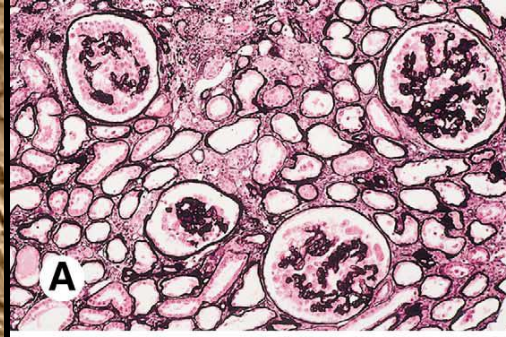
Çökme alanları segmental ya da global olabilir.

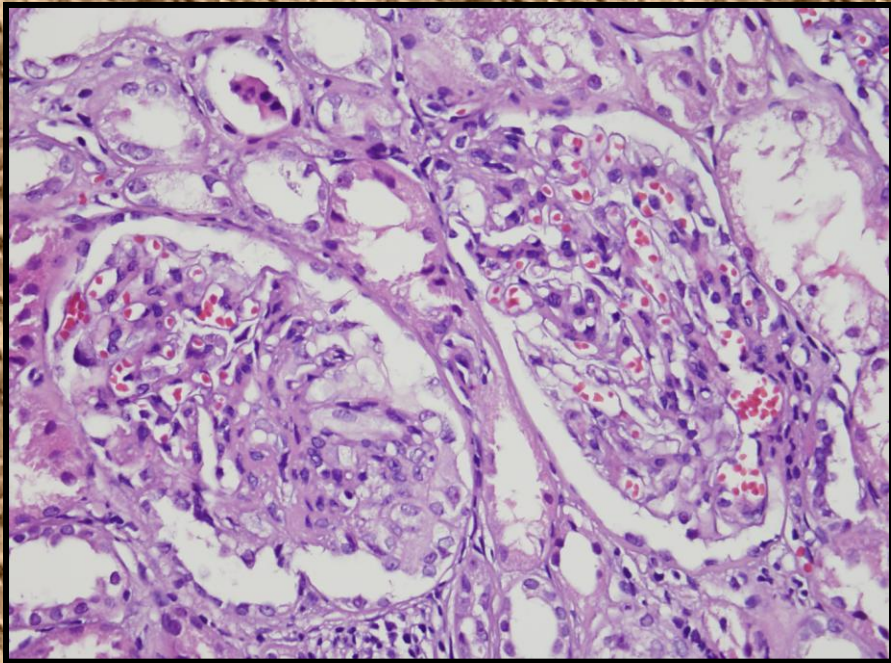
Periferal ve/veya perihiler segmental tutulum olabilir.

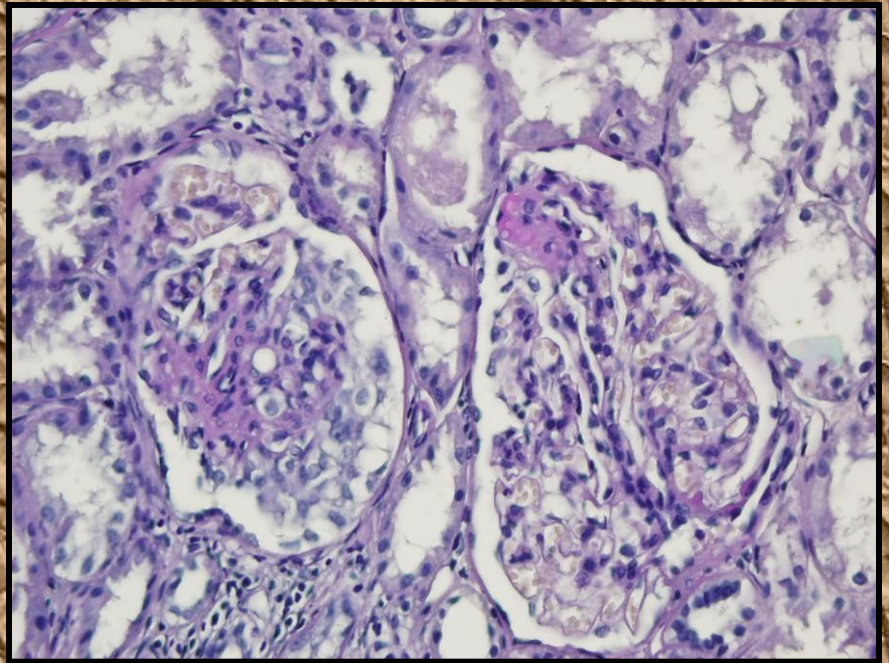
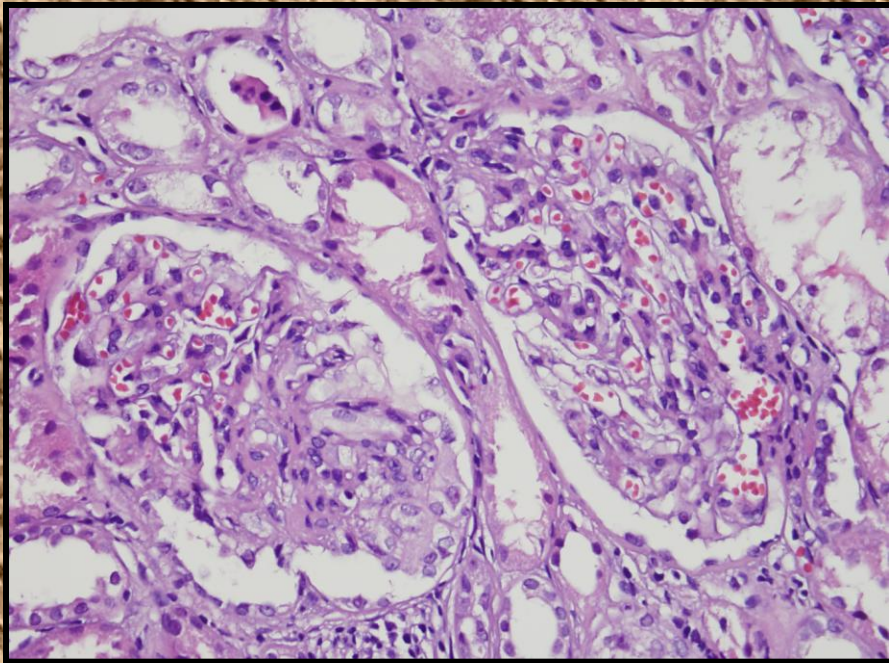
Hipertrofiye podositler: Bowman boşluğunu doldurur, intrasitoplazmik protein damlacıklar tipik

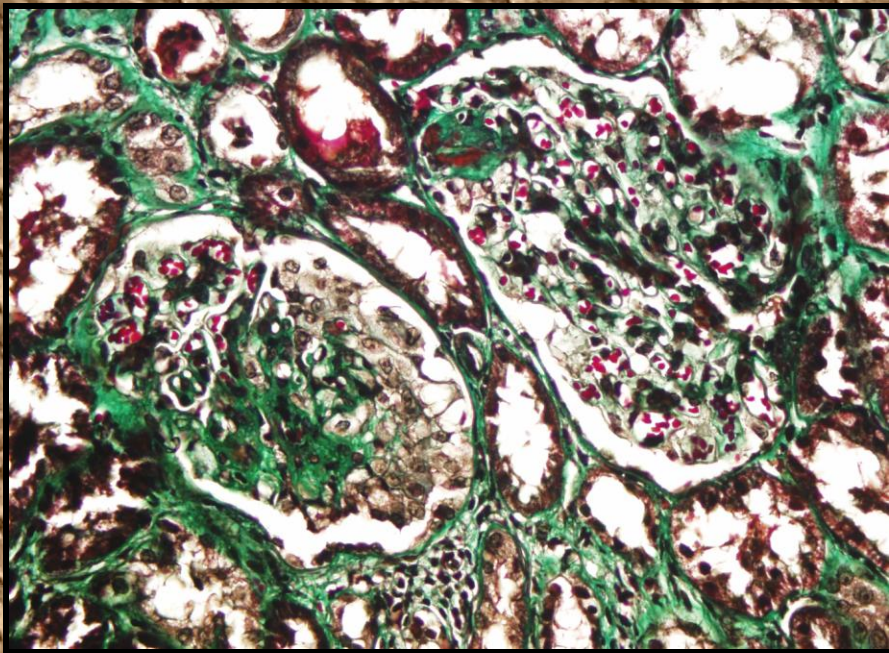
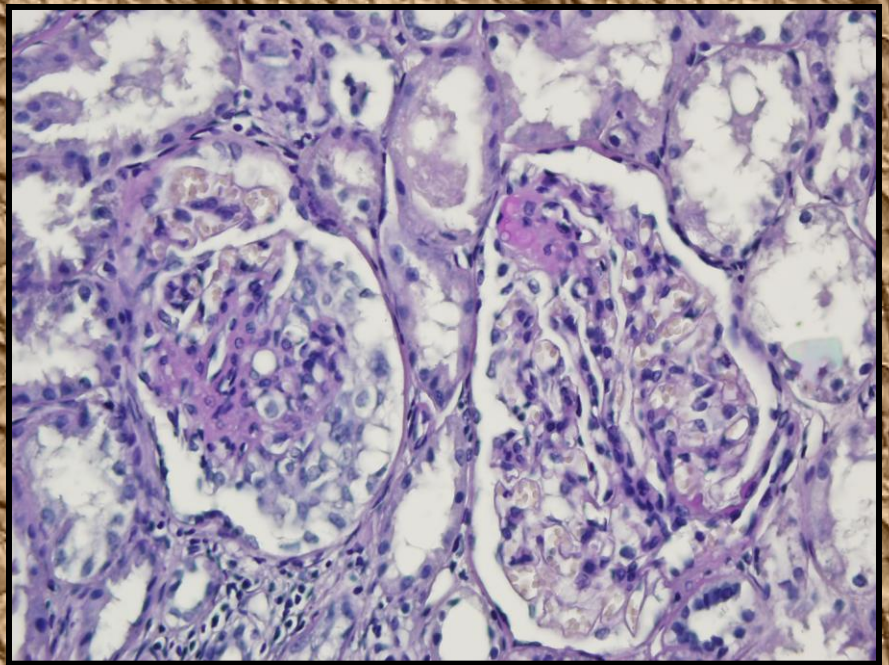
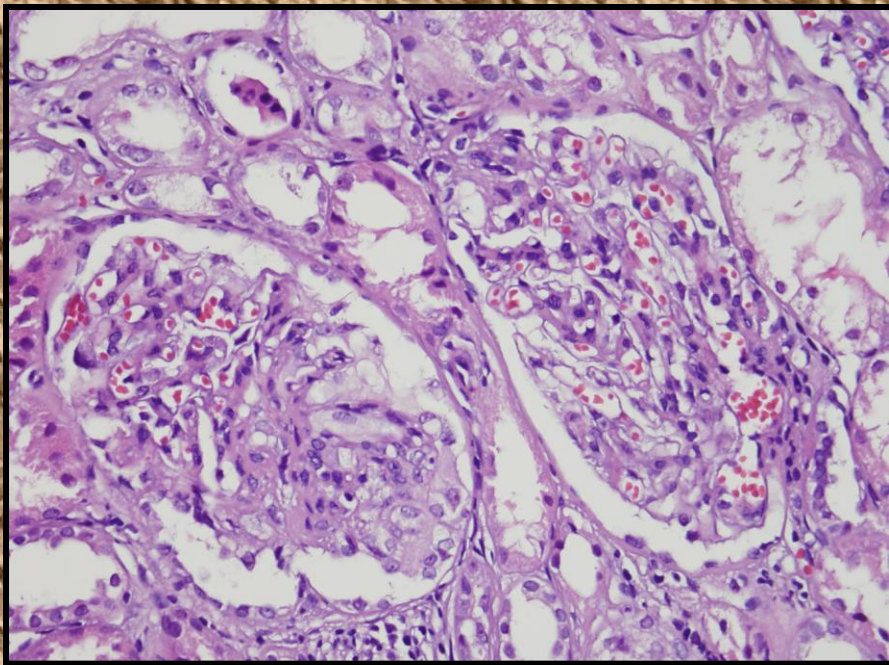
Mezangiyal hipersellülerite, glomerülomegali, arteriolar hyalinozis sık değildir.

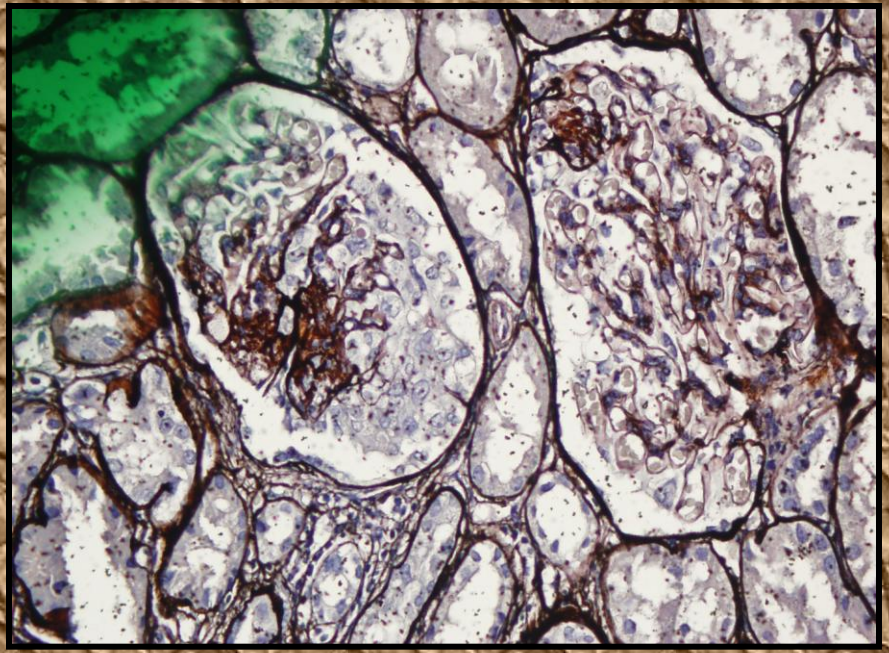
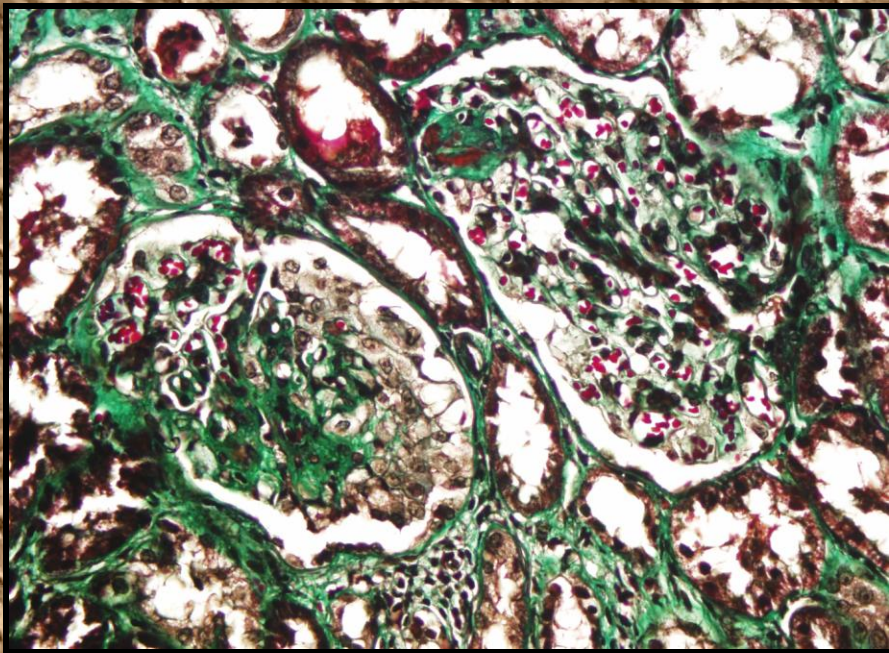
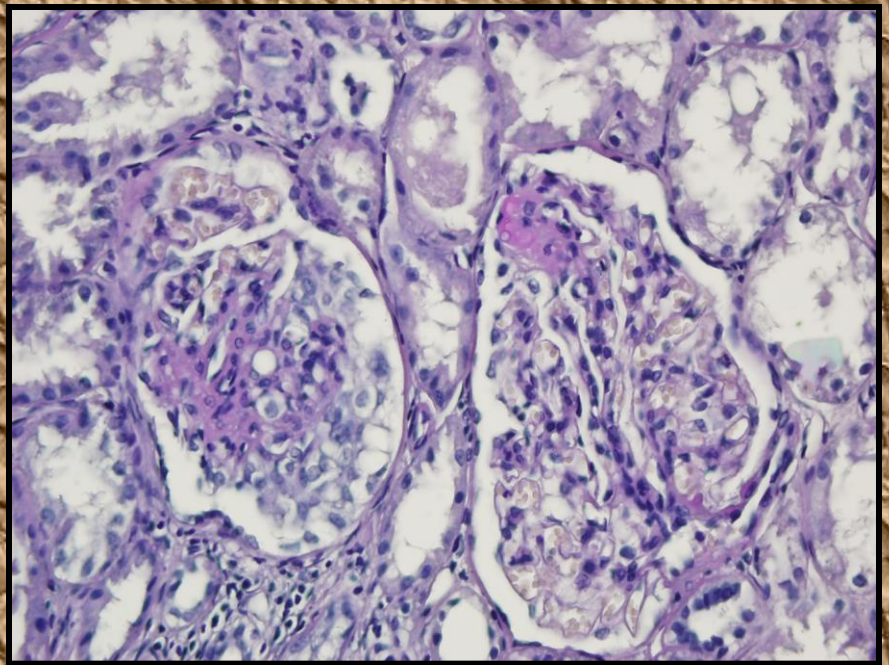
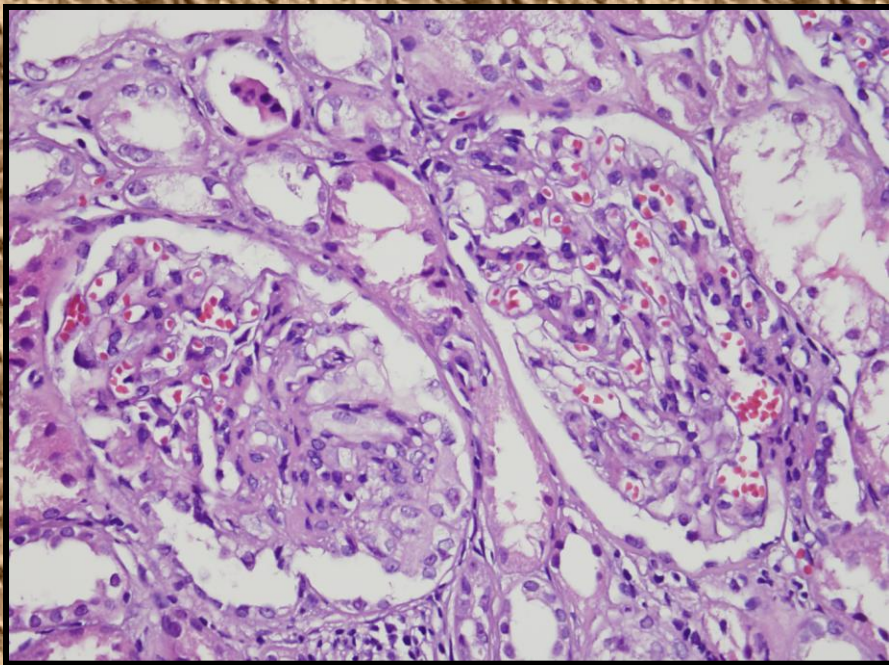
Diğer glomerüller başka herhangi bir kategoride lezyon içerebilirler.

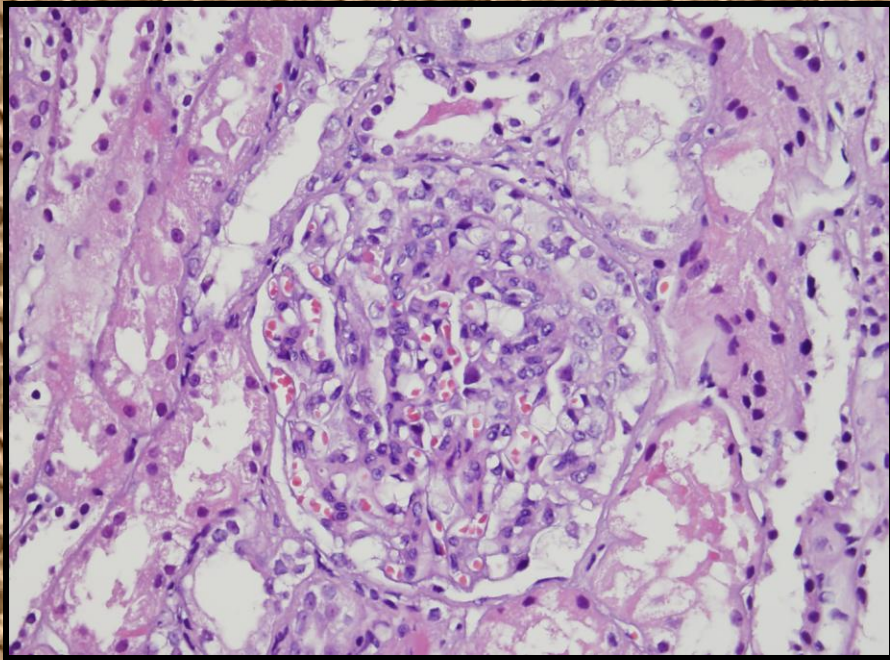


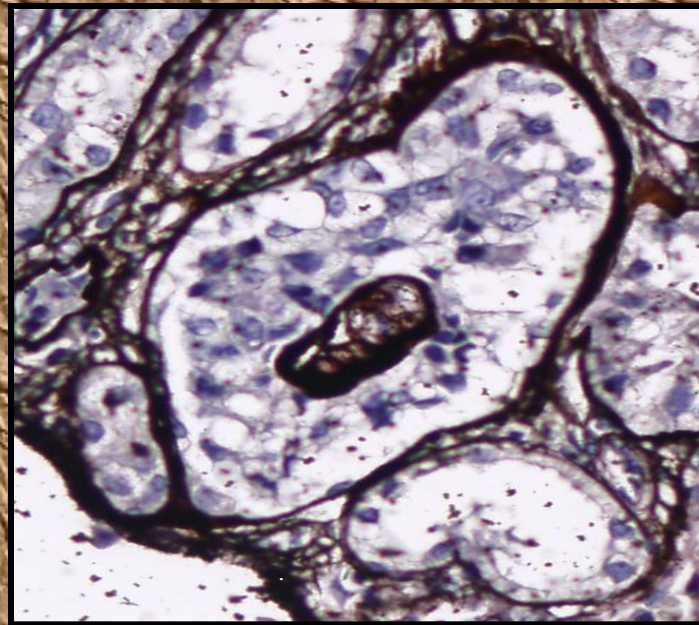
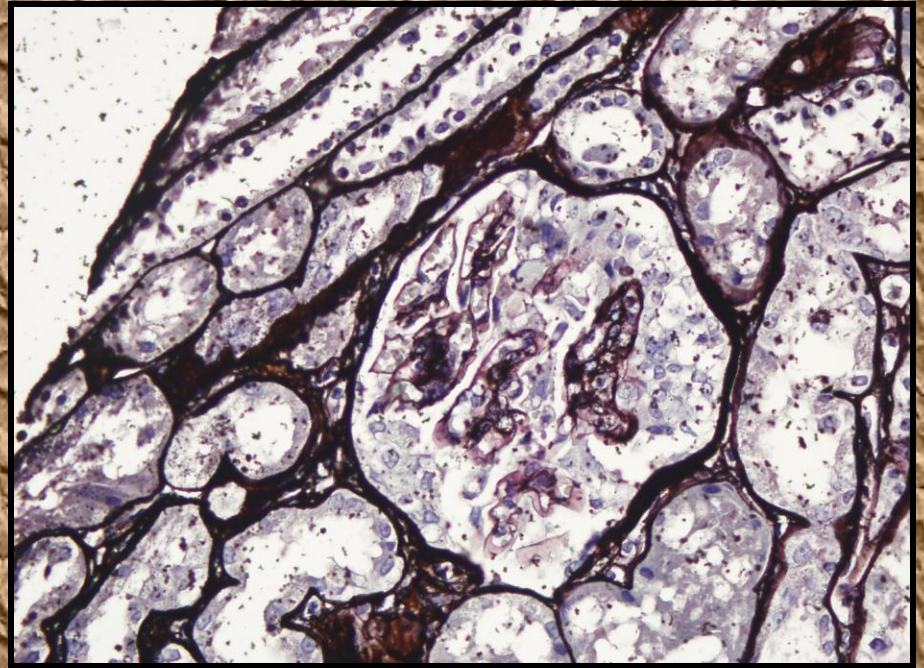
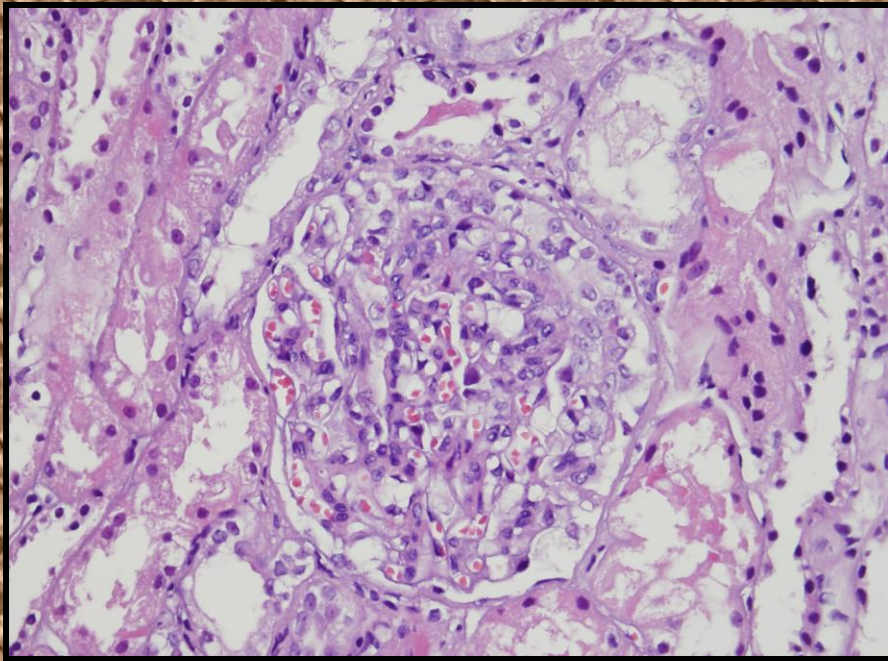












ÇÖKME VARYANTI PATOGENEZ

- **Glomerüllerde immatür, disregüle fenotip+, (*glomerülogenezis gibi*)**
- **Podositlerde matür podositlerde izlenen protein kayıpları var (*WT-1, sinaptopodin, CD10, C3b reseptörü, GLEPP-1, podokalsin gibi*)**
- **P27 ve p57 gibi siklin kinaz inhibitörlerinin ekspresyonu düşer,**
- **ki-67 ekspresyonu artar.**
- **Tübüler pole yakın progenitör kök hücreler (*podosit yeniden kurma çabası*)**
- **Hipoksi inducible faktör 1 (HIF-1) podosit proliferasyonunda etkisi olabilir**
- **Viral enfeksiyonların direk sitopatik etkisi olabilir (*HIV, Parvovirus 19, SV40, sitomegalovirus*)**
- **Akut vazooklusiv hasar (*eritrofagositoz, interferon tedavisi, pamidronat toksisites ilişkili*)**
- **CoQ2 geni mutasyonu (*mitokondri işlev bozukluğu olabilir ancak neden apoptoz değil de mitoz?*)**
- **Ailesel formlar (*ender*)**
- **Siyahlarda sık (*genetik yatkınlık*)**

Sınıflamanın Özeti

- **En az bir glomerülde çökme varyantı lezyonu+:** Tanı: ***Çökme Varyantı***
- **En az bir glomerülde tip lezyonu +:** Çökme- ve perihiler skleroz olan glomerül -: Tanı: ***Tip Varyant***
- **En az bir glomerülde segmental endokapiller proliferasyon+:** Çökme ve Tip lezyonu olan glomerül -: Tanı: ***Sellüler Varyant***
- **En az bir glomerülde perihiler skleroz + ve lezyon olan glomerüllerin >%50'sinde bu alanda lezyonu var:** Çökme, sellüler ve tip lezyonu olan glomerül -: Tanı: ***Perihiler Varyant***
- **En az 1 glomerülde lümeni tıkayan segmental matriks artışı +:** Çökme, sellüler, tip, perihiler varyantlar-: Tanı: ***FSGS NOS***

Sıklık? Prognostik Veri?

- 225 olgu
- **Sellüler %9,8** (remisyon %44,5 ve KBY %27,8)
- **Çökme %24,9** (en az remisyon %13,2, en fazla KBY %65,3)
- **Tip %26,7** (en çok remisyon %75,8 en az KBY %5,7)
- **NOS %38,7**

Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD. Cellular FSGS: Clinical and pathologic features. Kidney Int. 2006 Nov;70(10):1783-92.

Sıklık? Prognostik Veri?

- 197 hasta
- **Sellüler: %3**
- **Çökme: %11**, 1 ve 3 yılda %74 ve %33 diyalize bağımlı değil, %14 tam remisyon
- **Tip: %17**, 3. yılda %76 diyalize bağımlı değil
- **Perihiler: %26**
- **NOS: %42** 3. yılda %65 diyalize bağımlı değil

Thomas DB, et. al.. Clinical and pathologic characteristics of FSGS pathologic variants. Kidney Int. 2006 Mar;69(5):920-6.

Sıklık? Prognostik Veri?

- **NOS %32, Nefrotik sendrom %57**
- **Tip %37, Nefrotik sendrom %97**
- **Perihiler %26, Nefrotik sendrom %25**
- **Çökme %5**
- **5 yıl böbrek sürviv tip, NOS ve perihiler için %78, %63 ve %55**
- **Böbrek sürvivi bağımsız değişkenleri: FSGS tipi ve kreatinin**

Deegens JK, Steenbergen EJ, Borm GF, Wetzels JF. Pathological variants of FSGS in an adult Dutch population--epidemiology and outcome. Nephrol Dial Transplant. 2008 Jan;23(1):186-92.

Sıklık?

- Türkiye'den 34 pediatrik hasta
- sellüler %3
- çökme %9
- perihiler %9,
- tip %9
- NOS %70

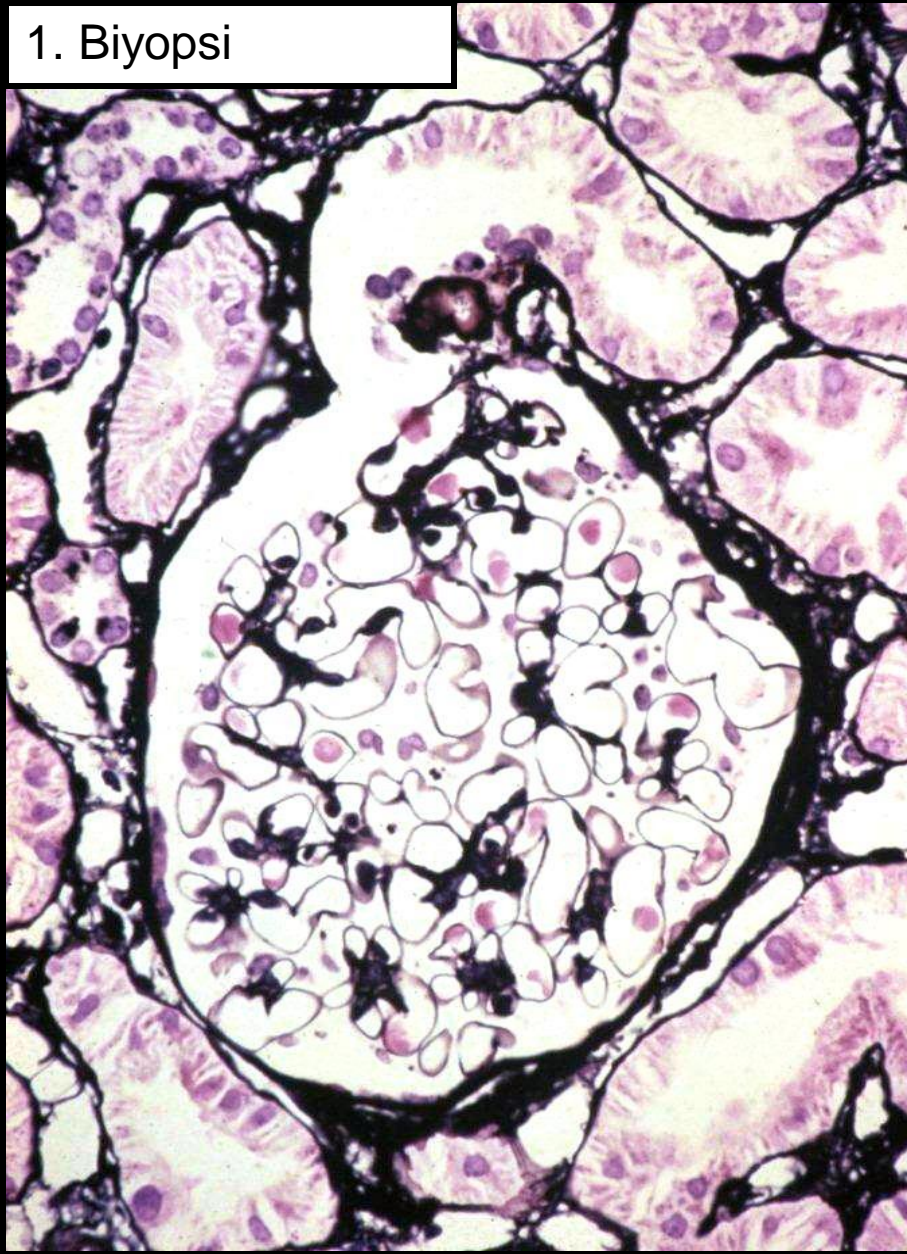
Sozeri B, Mir S, Mutlubas F, Sen S. The long-term results of pediatric patients with primary FSGS. Saudi J Kidney Dis Transpl 2010;21:87-92

Gelişim?

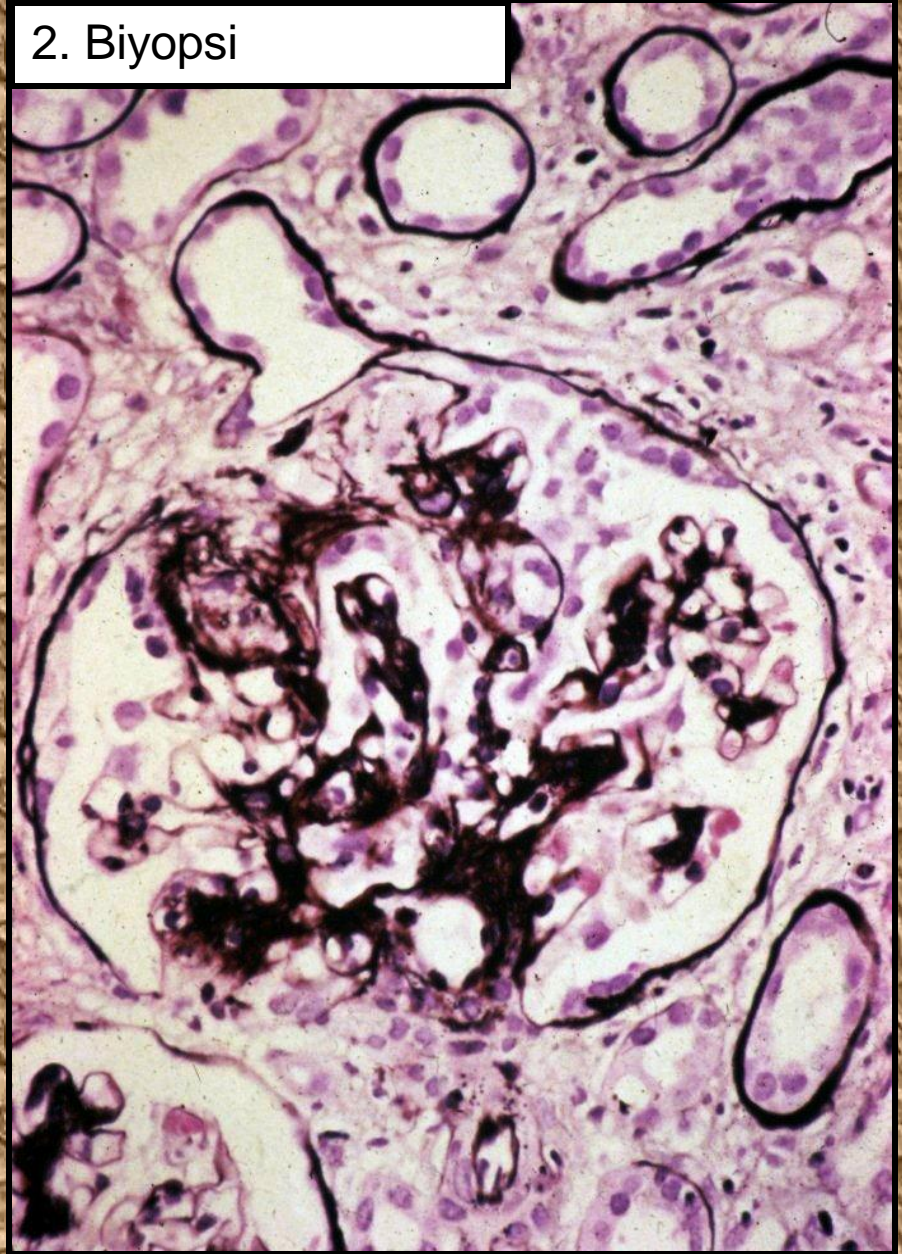
- Tip FSGS olguları daha sonra diğer FSGS formlarına değişim gösterebilir
- En azından bir grup fokal segmental skleroz lezyonu tip lezyonu olarak başlar ve ilerlerler.
- Tekrar biyopsilerde dikkat edilmeli

Howie AJ, Parkhurst T, Sarioglu S, Turhan N, Adu D. Evolution of nephrotic-associated FSGS and relation to the glomerular tip lesion. *Kidney Int* Vol. 2005; 67:987–1001.

1. Biyopsi



2. Biyopsi



Etiyolojiye göre sınıflandırma

I Birincil (idiyopatik):

- Henüz belirlenmemiş permeabilite arttırıcı etkenler düşünülüyor

İkincil FSGS

1-Ailesel/Genetik:

- **Podosin geni (NPHS2):** OR. podosit ve yarık diaframda+. Erken FSGS
- **CD2AP:** OD podosit ve yarık diaframda+. Yetişkin FSGS
- **WT1:** OD Podositte+. Sendromik ya da izole FSGS
- **ACTN4:** OD podositte+. Yetişkin FSGS
- **TRPC6:** OD podositte+. Yetişkin FSGS
- **PLCE1:** OD podosit+ non sendromik DMS ya da FSGS
- **LAMB2:** OR glomerül bazal membranı DMS ya da izole FSGS
- **SCARB2:** OR lizozom sendromik FSGS
- **MYH9:** kompleks geçiş podosit FSGS
- **INF:** OD podosit erişkin FSGS

İkincil FSGS

- **2-Virüs ilişkili**
- HIV-1
- Parvovirus B-19
- SV40
- Sitomegalovirus

İkincil FSGS

- **3-İlaç ilişkili:**
- Eroin
- İnterferon alfa
- Lityum
- Altın
- Pamidronat
- Sirolimus
- Kalsinörin inhibitör nefrotoksisitesi

İkincil FSGS

- **Yapısal uyum kökenli**
- **Azalmış böbrek**
 - Oligomeganefroni
 - Tek taraflı agenezi
 - Böbrek displazisi
 - Reflü nefropati
 - Kortikal nekroz sekeli
 - Cerrahi renal ablasyon
 - Her tür ilerlemiş böbrek işlev kaybı durumu
- **Başlangıçta normal böbrek dokusu**
 - Hipertansiyon
 - Ateroemboli ve/veya venooklüsiv hastalık
 - Obesite
 - Siyanotik konjenital kalp hastalığı
 - Orak hücreli anemi
 - Akut ya da kronik böbrek allograft rejeksiyonu
 - Yakın zamanda ülkemizden de çocukluk çağı nefrotik sendromu ve segmental sklerotik lezyonlarla da seyreden GLEPP1 mutasyonu ilişkili aileler tanımlanmıştır (13).

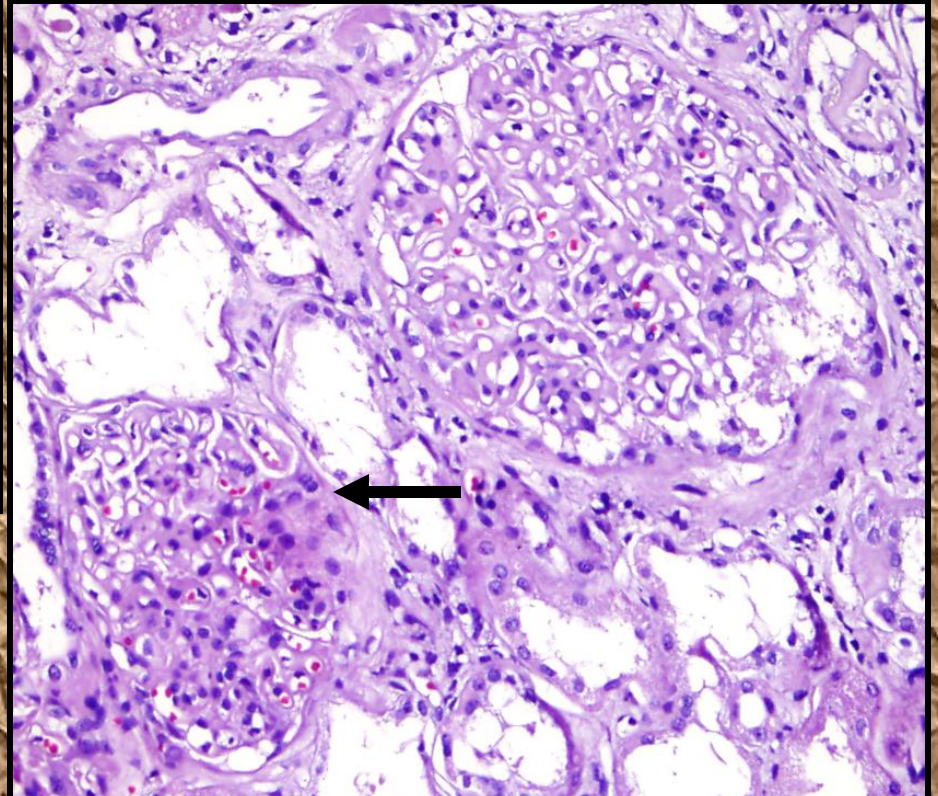
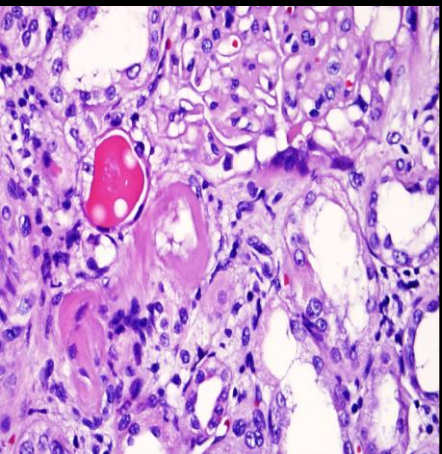
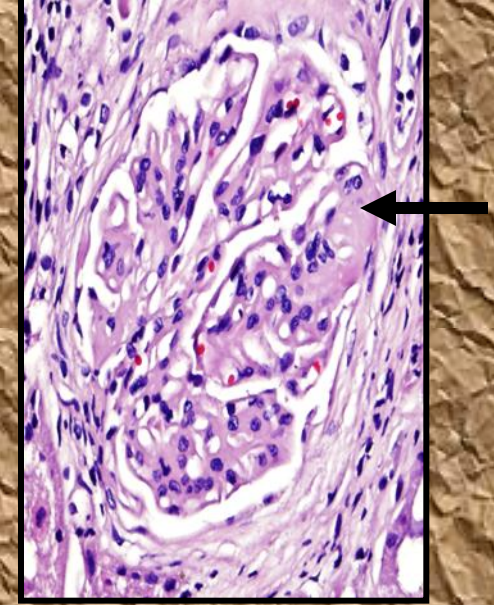
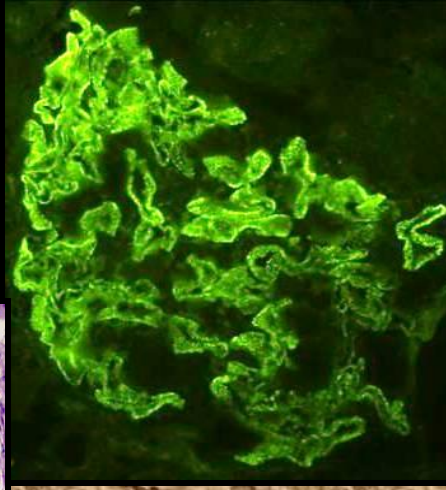
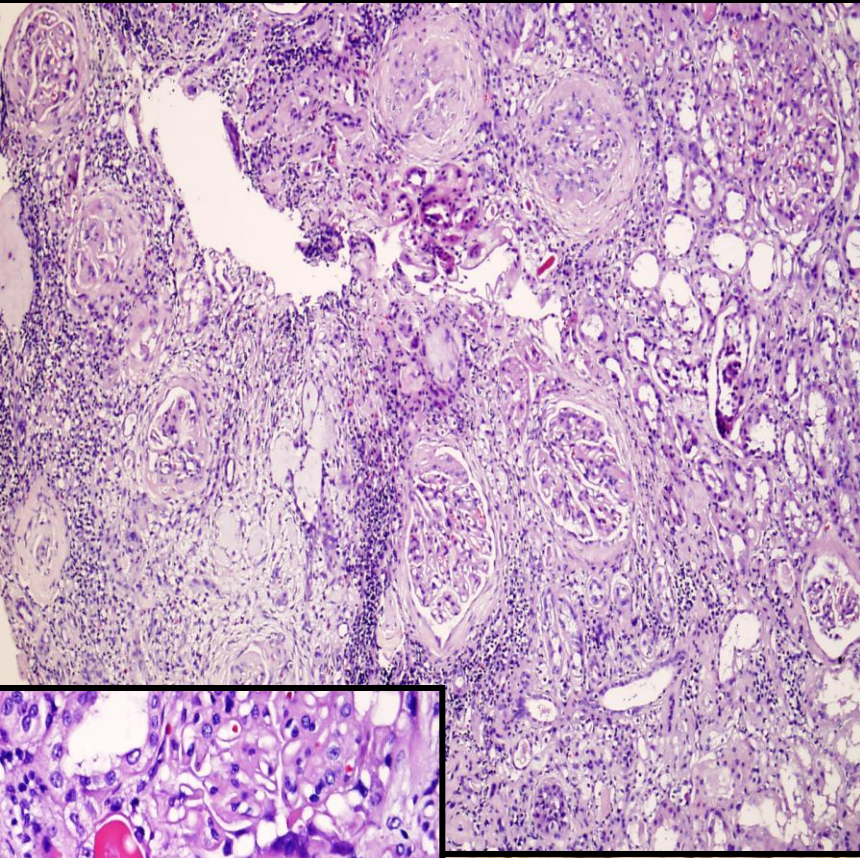
Birincil? İkincil?

- Elektron Mikroskopi
- Ortalama pedisel genişliği (nm)
- Normal: 562
- MLH: 1725
- İkincil FSGS: 1098
- Birincil FSGS: 3236
- 1500 birincil ikincil ayrımında sınır

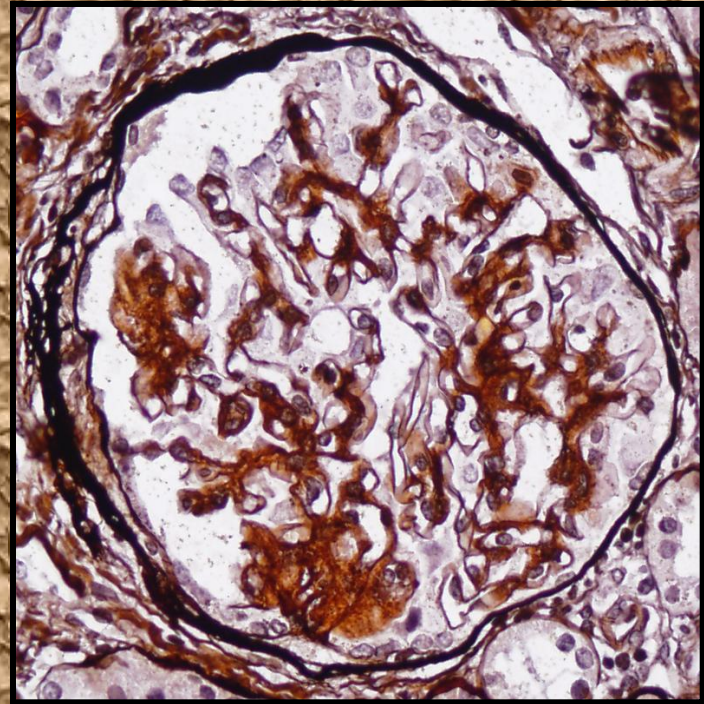
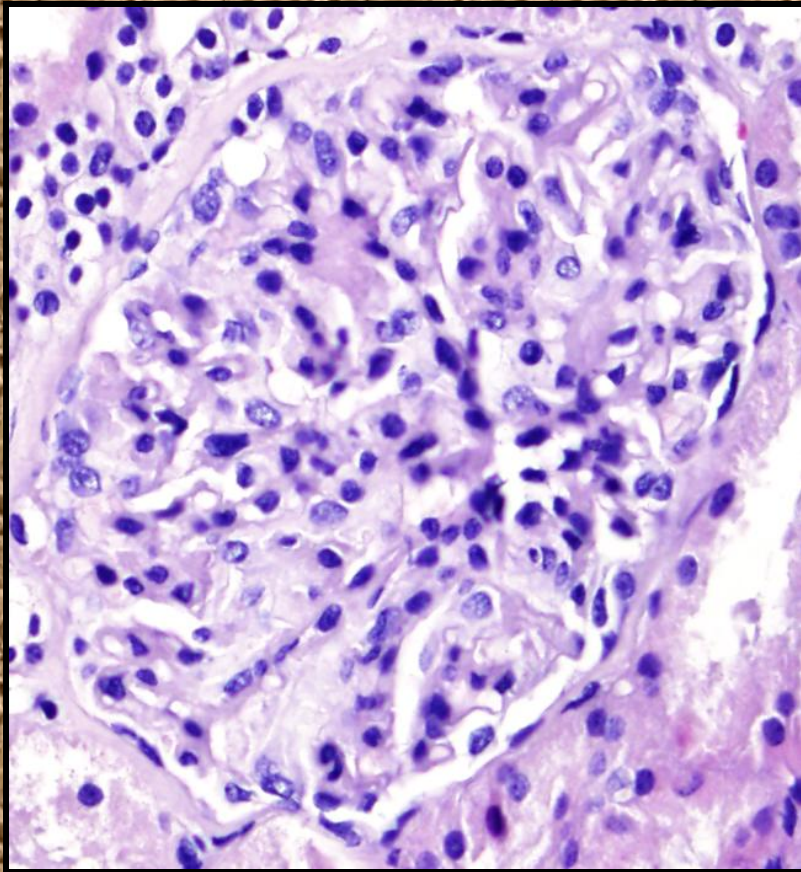
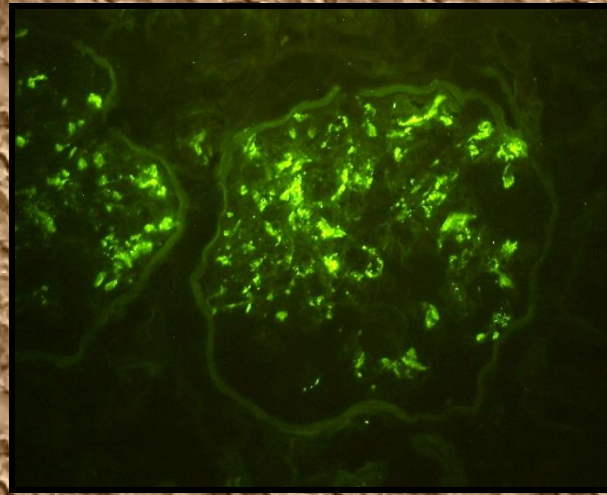
Deegens JK, Dijkman HB, Borm GF, Steenbergen EJ, van den Berg JG, Weening JJ, Wetzels JF. Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in FSGS. *Kidney Int.* 2008 Dec;74(12):1568-76.

Membranöz Nefropati

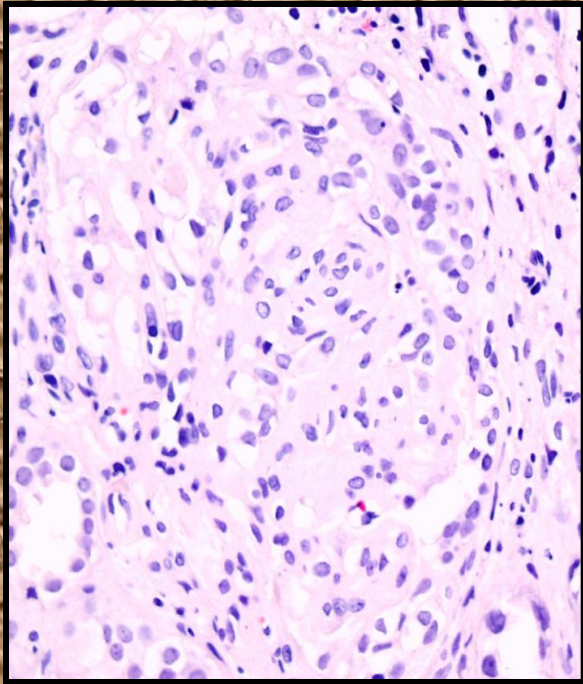
(geç dönem segmental skleroz ve vasküler değişiklikler)



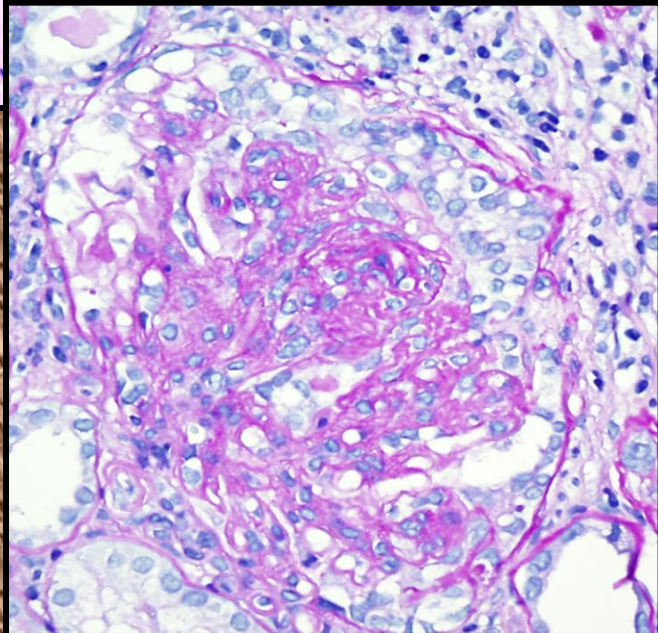
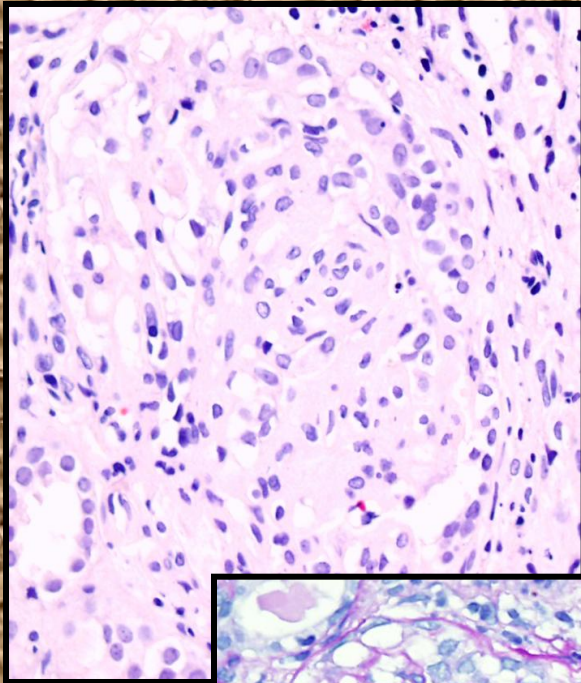
IgA Nephritis



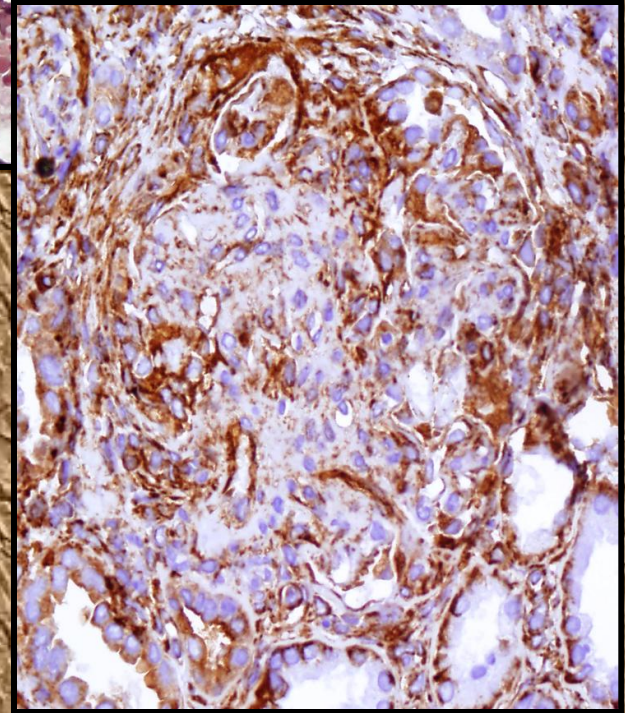
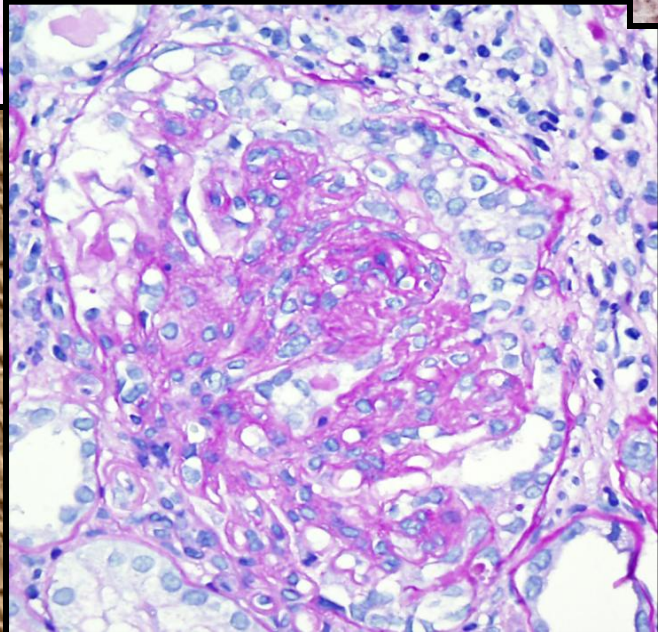
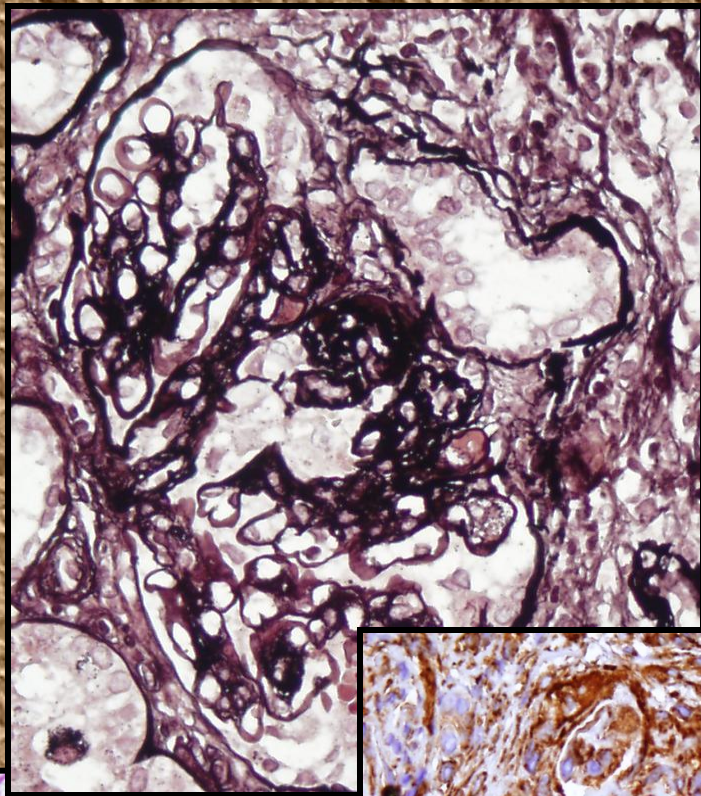
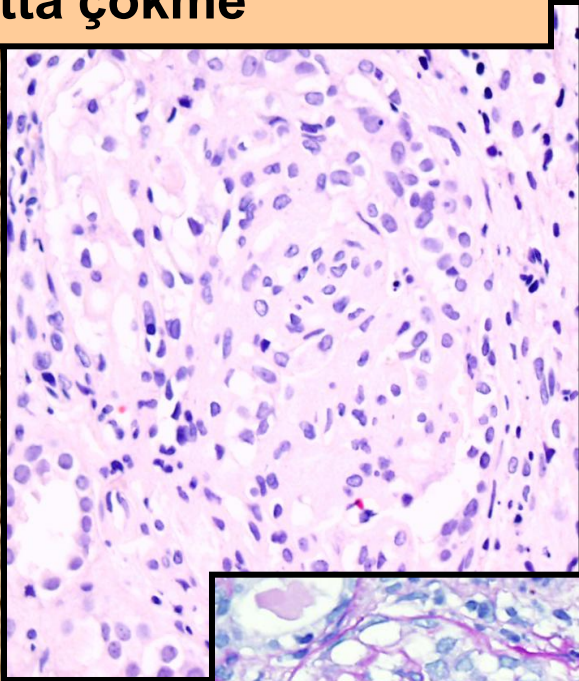
Dikkat!!



Dikkat!!



Dikkat!!
Beklenmedik FSGS
Hatta çökme





- *Dileklerim...*
- *Bol glomerül*
- *Her taşın altını görecek şahin gibi keskin gözlerinizin daim olması...*

Çok Teşekkürler...