

Tilen Brečko¹, Željka Večerić Haler², Nika Kojc³

Fokalna segmentna glomeruloskleroza – od etiologije do zdravljenja

Focal Segmental Glomerulosclerosis - From Etiology to Treatment

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: fokalna segmentna glomeruloskleroza, glomerulna bolezen, nefrotski sindrom, podociti, proteinurija, ledvična biopsija, imunosupresija

Fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS) je napredujoča ledvična bolezen, ki ob postavitvi diagnoze običajno prizadene manj kot 50 % glomerulov (fokalna) in le del posameznega glomerula (segmentna). Klinično se kaže z nefrotskim sindromom ali proteinurijo, ki je običajno v nefrotskem območju. Patogeneza vključuje poškodbe podocitov, kar vodi v povečano prepustnost glomerulne filtracijske pregrade. Vzroki za FSGS so lahko idiopatski (primarni) ali povezani z znanimi dejavniki, kot so sistemske bolezni, zdravila, okužbe ali genetske različice. Bolezen je pomemben vzrok končne odpovedi ledvic, saj skoraj v polovici primerov napreduje do končne ledvične odpovedi. Diagnoza temelji na ledvični biopsiji in histopatoloških ter elektronskomikroskopskih preiskavah, ki potrdijo segmentno sklerozo v glomerulih in pri idiopatski (primarni) FSGS praviloma difuzno zlitje nožic podocitov. Zdravljenje je odvisno od etiologije bolezni. Pri primarni obliki je zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili, vključno s kortikosteroidi, kalcinevrinskimi zaviralci in biološkimi zdravili, ključno za doseganje remisije, medtem ko pri sekundarni in genetski obliki zdravljenje z imunosupresivi večinoma ni uspešno. Napoved bolezni je v veliki meri odvisna od vzroka bolezni, zgodnjega prepoznavanja in zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: focal segmental glomerulosclerosis, glomerular disease, nephrotic syndrome, podocytes, proteinuria, kidney biopsy, immunosuppression.

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a progressive kidney disease characterized by segmental and focal sclerosis of the glomeruli, affecting less than 50% of them at the time of diagnosis. Clinically, it presents with nephrotic syndrome or nephrotic range proteinuria. The pathogenesis involves podocyte injury, leading to an increased permeability of the glomerular filtration barrier. The causes of FSGS can be idiopathic (primary) or associated with known factors such as systemic diseases, medications, infections, or genetic mutations. The disease is a leading cause of end-stage renal failure in young adults,

¹ Tilen Brečko, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tilenbrecko@gmail.com

² Doc. dr. Željka Večerić-Haler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; zeljka.vecerichaler@kclj.si

³ Izr. prof. dr. Nika Kojc, dr. med. Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; nika.kojc@mf.uni-lj.si

with nearly half of the patients progressing within a decade. Diagnosis is based on kidney biopsy and histopathological examinations, revealing sclerotic glomerular changes and, in idiopathic (primary) FSGS, also diffuse podocyte foot process effacement. Treatment depends on the etiology of the disease. In primary FSGS, immunosuppression, including corticosteroids and calcineurin inhibitors, is essential for achieving remission, while in secondary and genetic forms, therapy focuses on managing underlying causes without using immunosuppression. The prognosis largely depends on the cause of the disease, early recognition, and appropriate treatment.

UVOD

Fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS) je skupina podocitopatij različnih etiologij, ki jih definira skleroza v glomerulih, ki zavzema manj kot 50 % glomerulov (fokalna) in le del posameznega ledvičnega telesca (segmentna). Zaradi porušene celične arhitekture podocitov pride do difuzno povečane prepustnosti glomerulne filtracijske pregrade, kar se klinično kaže z nefrotskim sindromom ali s proteinurijo, ki je običajno v nefrotskem območju (1–4). Podociti so terminalno diferencirane celice, katerih nožice z zunanje strani obdajajo glomerulno bazalno membrano (GBM); skupaj s fenestriranim endotelom in GBM tvorijo selektivno prepustno filtracijsko pregrado. Poškodbo podocitov lahko povzročijo različni vzroki, med drugimi avtoimunske bolezni, zdravila, okužbe in genetske različice, včasih pa vzroka ne poznamo (5). Gre za napredujočo obliko glomerulne bolezni, ki pri skoraj 50 % bolnikov v desetih letih privede do končne odpovedi ledvic. Edini način ugotavljanja histomorfološkega vzorca glomerulne poškodbe je ledvična biopsija s patohistološkim pregledom, ki vključuje svetlobnomikroskopske, imunofluorescenčne in elektronsko-mikroskopske preiskave. Poleg značilno prisotne segmentne glomerulne skleroze s svetlobnim mikroskopom (SM) lahko pod elektronskim mikroskopom (EM) vidimo difuzno zlitje nožic podocitov v vseh glomerulih, tudi v tistih brez sprememb pod SM. Z imunofluorescenco (IF) opazimo nespe-

cifične depozite imunoglobulina (Ig) M in sestavine komplekta C3 v območjih skleroze ali pomnoženega mezangijskega matriksa (1). Zdravljenje in napoved bolezni sta odvisna od etiološke in morfološke klasifikacije bolezni. Ločimo primarno (idiopatsko), sekundarno, genetsko (družinsko) obliko FSGS in FSGS zaradi neopredeljenega vzroka (1, 2). Zlasti primarna FSGS je povezana s slabo napovedjo, saj razpoložljiva zdravljenja dosežejo trajno remisijo pri < 50 % prizadetih posameznikov in pri večini ostalih pride do napredovanja v končno ledvično odpoved. Primarna FSGS se ponovi na presajeni ledvici v približno 30–50 % (1, 6).

Pojavnost fokalne segmentne glomeruloskleroze

FSGS je danes pomemben vzrok končne ledvične odpovedi pri odraslih. Incidenca FSGS je 1,4–21/1.000.000, prevalenca pa znaša približno 4 %. Pojavlja se v vseh starostnih skupinah, značilno med 18. in 45. letom. FSGS je pri odraslih bolnikih vzrok nefrotskega sindroma v 20–30 %, pri otrocih 7–10 %. FSGS je 1,5- do 2-krat pogostejša pri moških ter kar 3- do 7-krat pogostejša pri temnopoltih. Omenjena razlika je rezultat bistveno večje prevalence mutacije gena za težko verigo miozina tipa IIA (angl. *myosin heavy chain 9*, *MYH9*) in mutacije gena za apolipoprotein L1 (*APOL1*), ki sta povezani z večjim tveganjem za razvoj FSGS. Prisotni sta pri 60 % temnopoltih in pri le 5 % ljudi bele rase (2).

PATOFIZIOLOGIJA

Normalna zgradba filtracijske bariere

Glomerul je osnovna funkcionalna enota ledvic in del nefrona. Sestavljen je iz klobčiča kapilar, ki jih obdaja Bowmanova kapsula. Glavna funkcija glomerulov je selektivna ultrafiltracija. Dnevno se filtrira približno 180 litrov plazme preko filtracijske bariere v Bowmanov prostor, ki je omejen z zunanjim listom – parietalnimi kapsulnimi epitelijskimi celicami in notranjim visceralnim listom – podociti. Stena glomerulne kapilare predstavlja glomerulno filtracijsko pregrado, ki je zgrajena iz fenestriranih endotelijskih celic glomerulnih kapilar, GBM in podocitov. Ta tridelna struktura omogoča prehod vode in majhnih topnih delcev, medtem ko onemogoča prehod plazemskim beljakovinam, kot je albumin. Prisotnost beljakovin v urinu nakazuje na poškodbo vsaj ene od omenjenih struktur (7). Pomembno vlogo imajo tudi podporne mezangijske celice, ki se nahajajo v centru kapilarnega klobčiča. Predstavljajo 30–40 % glomerulnih celic, imajo sposobnost kontrakcije in s tem vpliv na glomerulno filtracijo (GF) ter pomembno vplivajo na tvorbo zunajceličnega matriksa in GBM (8).

Fenestrirane endotelijske celice glomerulnih kapilar imajo 60–80 nm velike pore, ki jih na zunanji strani obdaja GBM. GBM je zgrajena iz negativno nabitega glikokalijskega, kar omogoča lažjo filtracijo majhnih pozitivno nabitih molekul in odbija negativno nabite molekule, kot je albumin. GBM sintetizirajo podociti in endotelijske celice. Zgrajena je iz laminina in kolagena tipa 4, ki ju povezuje nidogen-1 ali nidogen-2. Četrta komponenta je agrin, ki vsebuje veliko glikozaminoglikanov, kar daje GBM značilni negativni naboj (7).

Za razumevanje patofiziologije in etiologije FSGS je ključna predvsem zgradba podocitov in medceličnih stikov med njihovimi nožicami. Podociti so končno diferencirane celice, za katere se smatra, da so

nezmožne delitve. Z zunanje strani obdajajo glomerulni klobčič ter mejijo na Bowmanov prostor. Podociti imajo veliko centralno telo, iz katerega izhajajo posamezni primarni izrastki (nožice). Del podocita v področju nožic je pritrjen na GBM, medtem ko je osrednji del podocita z jedrom nepritrjen, prost v Bowmanovem prostoru, kar predstavlja tveganje za njihov odstop od GBM. Med posameznimi nožicami je 40 nm širok prostor, imenovan špranjasta membrana (angl. *slit diaphragm*), kjer poteka filtracija. Špranjasta membrana je zgrajena iz številnih transmembranskih beljakovin, ki tvorijo ustrezne medcelične, zlasti adherentne stike, povezane z aktinskim citoskeletom podocitov. Zunajcelične sestavine špranjaste membrane so nefrin (NEPH1), P-kadherin (FAT), in ephrin-B1, citoplazemske sestavine pa beljakovine ZO-1, podocin, CD2AP, MAGI in Par-kompleks. Poleg omenjenih so bile opisane številne druge beljakovine z vplivom na medcelične stike podocitov. Transmembranske beljakovine in citoskelet podocitov sodelujejo pri celičnem signaliziranju, ki vpliva na strukturo in funkcijo podocitov in posledično na GF. Napake v teh beljakovinah so povezane z razvojem proteinurije pri številnih glomerulnih boleznih (7, 9–11).

Poškodba podocitov

Za FSGS je značilno povečanje zunajceličnega matriksa v glomerulnem klobčiču z obliteracijo kapilarnega lumna. Do sprememb pride zaradi različnih mehanizmov, ki okvarijo podocite. Poškodba podocitov lahko poteka po štirih glavnih mehanizmih: patološke spremembe v sestavinah špranjaste membrane, uravnavanju aktinskega citoskeleta podocitov, patološke spremembe v GBM oz. interakciji s podociti ter patološke spremembe negativno nabite površine podocitov. Ne glede na vzrok vodi poškodba podocitov v zlitje njihovih nožic (angl. *foot process effacement*) in v končni fazi odstop podocitov od GBM v Bowmanov

prostor. Te spremembe vodijo v razvoj glomeruloskleroze (2, 3, 12–14).

Točen mehanizem zlitja nožic podocitov je še vedno v fazi raziskav, trenutno sta v veljavi zlasti dve teoriji. Prva pravi, da je zlitje nožic podocitov rezultat dezintegracije visoko organiziranega sistema, citoskeleta podocitov ali sestavin špranjaste membrane. Omenjeni mehanizem je zlasti izrazit pri genetski obliki FSGS, za katero so značilne genske razlike (mutacije) v genih, ki kodirajo citoskeletne beljakovine, beljakovine adherentnih stikov v špranjasti membrani ali integracijske beljakovine, ki pritrjujejo podocitne nožice na GBM (2, 12). Druga teorija pa pravi, da je zlitje nožic podocitov prilagoditveni proces, ki nastane kot odgovor na poškodbo podocitov. To je zlasti izrazito pri sekundarni FSGS, kjer pride do povečane filtracije, kar predstavlja povečan mehanski stres za podocite (4, 12, 14). V obeh primerih je prvi odgovor podocitov na poškodbo sprememba ultrastrukture podocitov. Ta na molekularni ravni vključuje zamenjavo prehodnih adherentnih stikov v špranjasti membrani z neprehodnimi tesnimi stiki in okrepitev integrinskih povezav z GBM, kar se ultrastrukturno kaže s spremembo nožic podocitov, ki postanejo širše, tanjše in pokrivajo večjo površino kapilarnega klobčiča, kar definira zlitje nožic. Ultrastrukturno vidimo tudi mikrovilusno transformacijo proste površine podocitov in zgostitev citoskeleta tik ob GBM. Zlitje nožic je lahko povraten proces, saj si podociti povrnejo svojo normalno strukturo in funkcionalnost ob odstranitvi etiološkega dejavnika. Po drugi strani je odstop podocitov od GBM in izguba podocitov nepovraten proces (4).

Predpostavlja se, da so podociti nezmožni celične delitve, zato vsaka izguba podocitov predstavlja zmanjšanje absolutnega števila podocitov (podocitopenija). Kljub kompenzacijski hipertrofiji z zlitjem nožic podocitov podocitopenija vodi do okvare filtracijske bariere zaradi preobremenitve, ki

se dodatno pospeši, ko je izgubljenih > 40 % podocitov (2, 12–15).

Podocitopenija je povezana z razvojem proteinurije, glomeruloskleroze in napredovanjem ledvične bolezni, hkrati pa predstavlja signal za aktivacijo določenih podtipov parietalnih epitelijskih celic Bowmanove kapsule (PEC), ki naj bi imele sposobnost migracije do filtracijske bariere in nadomeščanja propadlih podocitov. Po drugi strani pa naj bi imeli drugi podtipi PEC glavno vlogo v razvoju glomeruloskleroze, saj povečajo tvorbo zunajceličnega matriksa v področju kapilarnega klobčiča. Prav tako PEC sprožijo povezave med nepokrito GBM in Bowmanovo kapsulo, kar vodi v razvoj sinehij. Aktivirane PEC lahko zaznamo z imunohistokemičnim označevalcem CD44 v področju visceralnih epitelijskih celic še pred razvojem mikroskopsko vidne FSGS. Zunajcelični matriks, ki ga tvorijo PEC v področju glomerulnega klobčiča, se lahko zazna z imunohistokemičnim označevalcem LKIV69. Oba označevalca sta odsotna pri večini primerov glomerulopatije z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change disease*, MCD) (1, 12, 15, 16).

Nastanek sinehij v področju nepokrite GBM in še vedno pretočne kapilarne zanke povzroči filtracijo plazme v novo nastali prostor med kapilarno zanko in Bowmanovo kapsulo – paraglomerulni prostor. Naraščajoča tekočinska kolekcija aktivira intersticijske celice na zunanji strani Bowmanove kapsule, ki proliferirajo in izločajo zunajcelični matriks. V patohistološki sliki vidimo perikapsulno in intersticijsko fibrozo (12–14).

Poleg omenjenih PEC k razvoju skleroze prispevajo tudi druge celice, ki izločajo zunajcelični matriks. Raziskave so pokazale povezavo med poškodbo podocitov in endotelijsko disfunkcijo ter okvaro mezangijskih celic, pri čemer so opisane obojsmerne interakcije (15, 17, 18). Zaradi proteinurije pa se zveča tudi endocitoza

beljakovin v epitelijske celice proksimalnega tubula, kar vodi v izločanje številnih citokinov in rastnih dejavnikov, sledi pa aktivacija fibroblastov ter razvoj intersticijske fibroze in tubulne atrofije (1, 15). Novejše raziskave so pokazale, da ima pri razvoju FSGS pomembno vlogo tudi aktivacija alternativne poti komplementa. Pri bolnikih s FSGS so v urinu značilno prisotni komplementni fragmenti, medtem ko jih pri MCD s podobno proteinurijo niso dokazali. Fragmenta komplementa SC5b-9 in C5a sta povezana z aktivnostjo FSGS in lahko pomagata razlikovati MCD od FSGS (19).

ETIOLOGIJA

Bolezen delimo na primarno, sekundarno, genetsko obliko ter FSGS zaradi neopredeljenega vzroka. Razlikovanje med njimi je izrazito težavno. Primarna FSGS je verjetno posledica različnih krožečih dejavnikov, ki vplivajo na podocyte in povzročajo njihovo nenadno in običajno hudo poškodbo. Ker so prizadeti podociti, primarna FSGS spada med podocitopatije; značilno je prisotno 80–100-% zlitje nožic podocitov. Ugotovimo tudi izrazito mikrovilusno transformacijo proste površine podocitov in zgostitev citoskeleta.

Primarna FSGS se praktično vedno kaže s polno izraženim nefrotskim sindromom. Pri sekundarni FSGS je po navadi prisotna manj izrazita klinična slika, večinoma v obliki nefrotske ali še pogostejše subnefrotske proteinurije z normalno koncentracijo serumskega albumina. Podocitopatija je pri sekundarni obliki FSGS manj generalizirana in zlitje nožic zavzema manj kot 50 % kapilarne površine. Sekundarna FSGS nastane zaradi znanega etiološkega dejavnika in jo delimo na prilagoditveni tip, FSGS, povezan z okužbo, in FSGS, povezan z zdravili. Genetska oblika FSGS ima zelo raznoliko klinično sliko in lahko posnema tako primarno kot sekundarno FSGS. Nanjo pomislimo ob pozitivni družinski anamnezi, prezentaciji v otroštvu ali prisotnosti zna-

čilnih zunajledvičnih simptomov in znakov, še posebej, če se bolnik ne odziva na zdravljenje s kortikosteroidi (2, 4, 20). Pri FSGS zaradi neopredeljenega vzroka imajo bolniki histološko sliko skladno s FSGS, vendar nimajo tipičnih kliničnih in patoloških značilnosti primarne FSGS (odsotnost klinične slike nefrotskega sindroma in/ali difuznega zlitja nožic podocitov). Možno je, da imajo ti bolniki še neopredeljeno genetsko obliko FSGS.

Primarna fokalna segmentna glomeruloskleroza

Predvideva se, da je primarna (idiopatska) FSGS posledica še nedefiniranega krožečega dejavnika, ki povzroča nenormalno glomerulno prepustnost. Najboljši dokaz te hipoteze je ponovitev FSGS na presajeni ledvici v nekaj urah do tednih po presaditvi ledvice (21).

Kot možni krožeči dejavniki so bili predlagani številni dejavniki, med njimi tudi topni urokinazni plazminogeni aktivatorski receptor (angl. *soluble urokinase plasminogen activator receptor*, suPAR) in kardiolipinu podobni citokin 1 (angl. *cardiolipin-like cytokine 1*, CLC-1). suPAR naj bi poškodoval podocitni integrinski receptor, medtem ko naj bi CLC-1 deloval imunomodulatorno in vplival na aktivnost nevrotrofilnih granulocitov. V več raziskavah so pokazali povišan nivo serumskega suPAR pri bolnikih s primarno FSGS v primerjavi z zdravimi posamezniki kot tudi v primerjavi s posamezniki z drugimi glomerulopatijami. Vendar so v kasnejših raziskavah podobno povišan suPAR opazili tudi pri sekundarni FSGS, pa tudi pri številnih vnetnih ter malignih boleznih. Tudi CLC-1 ni bil potrjen kot etiološki dejavnik. Njegova inaktivacija z infuzijo galaktoze ni preprečila razvoja FSGS pri presajenih ledvicah. Krožeči dejavnik, povezan s FSGS, za zdaj ostaja neznanka, potekajo številne raziskave, ki ga poskušajo opredeliti (1, 2, 21, 22).

Sekundarna fokalna segmentna glomeruloskleroza

Sekundarno FSGS označuje histopatološka slika segmentne sklerotične lezije v manj kot 50 % glomerulov in okvirno z manj kot 50 % zlitjem nožic podocitov, ki lahko nastane zaradi zelo različnih vnetnih in nevnetnih bolezenskih dogajanj v glomerulu. Vsem mehanizmom je skupen vpliv na podocyte. Vzroke lahko delimo v tri skupine, ki jih prikazuje tabela 1. Pri prilagoditveni obliki pride do sklerotičnega vzorca zaradi povečane GF na posamezni nefron, kar vodi v glomerulno hipertrofijo, hipertrofijo podocitov in njihov odstop s kasnejšo tvorbo sinehij in prekomerno nastajanje zunajceličnega matriksa. Omenjene spremembe po navadi nastajajo več let (1–3). Prilagoditvena različica, ki nastane zaradi zmanjšanja števila funkcionalnih nefronov in/ali prekomerne obre-

menitve normalnih nefronov, se primarno zdravi z zaviralci angiotenzin-konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) ali zaviralci angiotenzinskega receptorja (angl. *angiotensin II receptor blockers*, ARB). FSGS, povezana z okužbo, in FSGS, povezana z zdravili, lahko izzvenita po pozdravljeni okužbi oz. odstranitvi vzročnega zdravila (3).

Genetska fokalna segmentna glomeruloskleroza

Do danes je bilo odkritih že več kot 50 genov, katerih genetske različice so povezane z razvojem FSGS. Gre zlasti za gene, vključene v strukturo in funkcijo špranjaste membrane, aktinskega citoskeleta in medceličnega signaliziranja podocitov. Odvisno od okvarjenega gena lahko gre za avtosomno dominantno ali recesivno, X-vezano ali mitohondrijsko dedovanje. Poznamo

Tabela 1. Vzroki sekundarne FSGS (1–3). FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza, GFR – hitrost glomerulne filtracije (angl. *glomerular filtration rate*), CMV – citomegalovirus, EBV – Epstein-Barr virus, SARS-CoV-2 – hudi akutni respiratorni sindrom koronavirus-2, mTOR – tarča rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*).

Prilagoditvena FSGS	FSGS, povezana z okužbo
Pri normalni ledvični masi in povečani GFR na nefron: • prirojena cianotična srčna napaka, • srpastocelična anemija, • debelost, • zloraba androgenov, • spalna apneja, • arterijska hipertenzija in • visokobeljakovinska dieta. Pri zmanjšani ledvični masi: • solitarna ledvica, • refluksna nefropatija, • renalna agenezija in displazija ter • druge sistemske ali primarne glomerulopatije.	• HIV, • CMV, • parvovirus B19, • EBV, • SARS-CoV-2, • <i>Plasmodium</i> spp., • <i>Schistosoma mansoni</i>, • filarije, • itd.
	FSGS, povezana z zdravili
	• pamidronat, • antivirusna zdravila (ledipasvir, sofosbuvir), • mTOR-zaviralci, • kalcinevrinski zaviralci, • litij, • interferoni, • anabolni steroidi, • itd.

družinske, sporadične in sindromske oblike. Prevalenca monogenetskih oblik FSGS se s starostjo zmanjšuje. Pri otrocih je genetska oblika prisotna pod prvim letom starosti z »na kortikosteroide odporno FSGS« v več kot 50 %, pri adolescentih pa se ta verjetnost zmanjša na 11 %. Imunosupresivno zdravljenje je pri genetskih oblikah FSGS večinoma neučinkovito. Ponovitev FSGS po presaditvi ledvic je v teh primerih izredno nizka in znaša 0–2,5 %.

Najpogostejše je prisotna mutacija v genu za nefrin (angl. *nephrosis 1*, *NPHS1*), ki je ključna beljakovina v špranjasti membrani podocitov. *NPHS1* je prisoten na 19. kromosomu in se deduje avtosomno recesivno. Mutacije v *NPHS1* so značilne za kongenitalni nefrotski sindrom finskega tipa. Po navadi se klinično izrazi v starosti treh mesecev in pogosto napreduje v končno ledvično odpoved že v zgodnjem otroštvu. Ostale pogoste mutacije so še v *CD2AP*, ki je neposredno povezan z nefrinom in sodeluje pri ustreznem celičnem signaliziranju, *NPHS2*, ki zapisuje podocin, *ACTN4*, ki se deduje avtosomno dominantno in je povezan s preoblikovanjem aktinskega citoskeleta podocitov, *TRPC-6*, ki je kationski kanalček, katerega mutacija spremeni tok kalcija v podocite, *INF-2*, *PLCE1*, *WT1*, laminin B2 in druge (1, 2, 21, 23).

Številne ledvične bolezni, vključno s FSGS, so bistveno pogostejše pri temnopoltih. Vzrok je v večji prevalenci tveganih alelov *APOL1*, ki je zapisan na 22. kromosomu in ima tri različice G0, G1 in G2. G1 in G2 sta povezana z večjim tveganjem za razvoj nefropatije. Prvotna vloga rizičnih alelov *APOL1* je zaščita pred afriško tripanosomozo, kar razloži evlucijski pomen in večjo prevalenco pri ljudeh afriškega porekla. Mehanizem, kako G1- in G2-varianta *APOL1* povzročata ledvično okvaro, ni znan. Predlaganih je bilo več mehanizmov, in sicer ustvarjanje por v membranah ledvičnih celic ter poškodba in disfunkcija mitohondrijev. Prisotnost G1- ali G2-različice

APOL1 poveča tveganje za razvoj s hipertenzijo povezane končne ledvične odpovedi za 7- do 11-krat, tveganje za FSGS za 17-krat in s HIV-povezано nefropatijo pri okužbi s HIV za kar 29- do 89-krat (24).

PATOHISTOLOŠKE ZNAČILNOSTI IN KLASIFIKACIJA

Za ustrezno biopsijsko diagnostiko je potreben dovolj velik vzorec ledvičnega tkiva, ki vključuje zadostno količino jukstamedularnih glomerulov. Vsaka ledvična biopsija naj bi vsebovala vsaj deset mikroskopsko vidnih glomerulov. Večji kot je vzorec, večja je verjetnost pravilne diagnoze, vendar se z večanjem vzorca tudi večja verjetnost zapletov med ledvično biopsijo (25). Značilna segmentna skleroza pri enem glomerulu je dovolj za postavitve diagnoze FSGS v primerjavi z MCD (1). Vse več raziskav sicer potrjuje, da sta MCD in FSGS različni pojavniki spektra iste bolezni, pri čemer MCD predstavlja bolj blago obliko, FSGS pa bolj napredovalo in težjo obliko bolezni (22, 26).

S SM z različnimi specialnimi barvanji vidimo obliteracijo glomerulnega klobčiča s povečanjem zunajceličnega matriksa, ki v končni fazi zajame celoten glomerul, ki postane globalno sklerotičen. Poleg glomeruloskleroze so lahko vidne glomerulokapsulne sinehije (povezave med kapilarnim klobčičem in Bowmanovo kapsulo). V napredovalih stopnjah FSGS vidimo tubulno atrofijo, intersticijsko fibrozo in infiltracijo limfocitov v intersticijski ter pogosto žilno hialinozo. Z IF opazimo nespecifične depozite IgM in C3 v območjih skleroze. Z EM opazimo značilno zlitje nožic podocitov tudi v glomerulih brez svetlobnomikroskopsko vidne skleroze, ki se razlikuje glede na vzrok in različico FSGS. Značilno je prisotna zgostitev citoskeleta podocitov tik nad GBM. V primeru prisotnosti številnih tubuloretikularnih inkluzij v endotelijskih celicah ob prisotnosti kolapsa glomerulnih kapilar nam to namiguje na

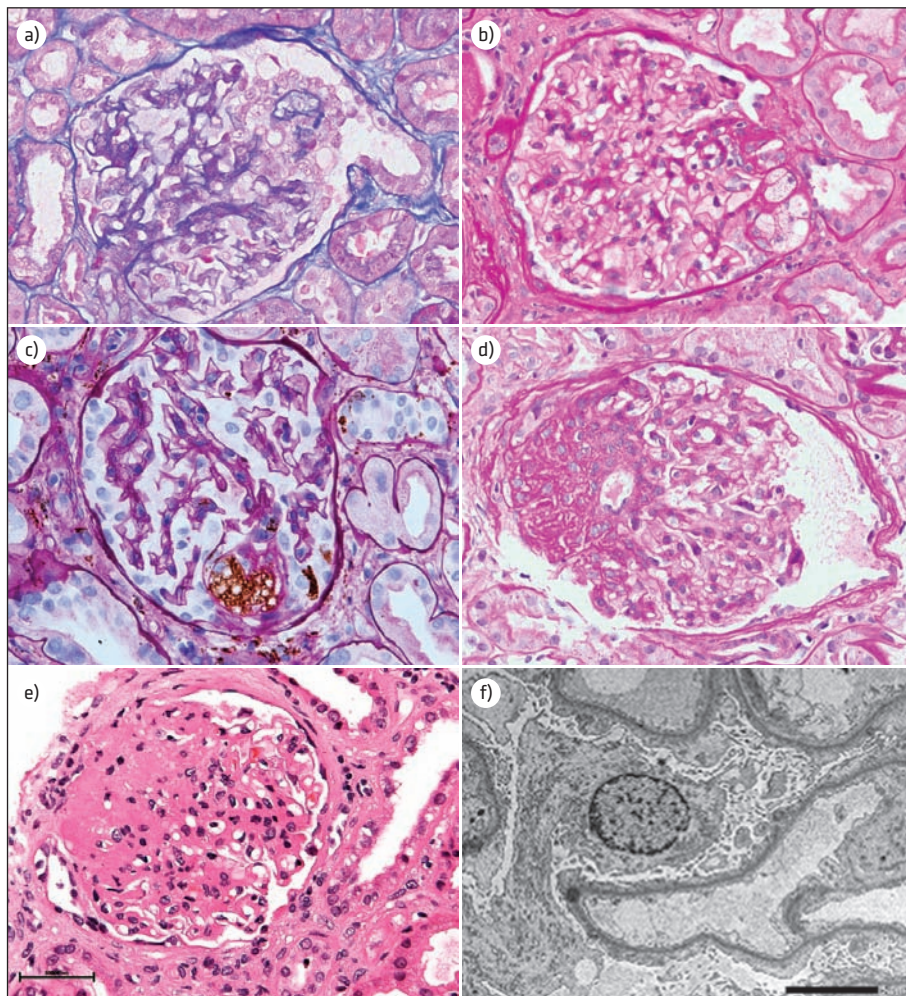
virusno etiologijo FSGS, npr. na s HIV povezano glomerulopatijo, okužbo s parvovirusom B19 ali okužbo s SARS-CoV-2 (1).

FSGS razvrstimo v pet različic po Kolumbijski klasifikaciji iz leta 2004, ki je zasnovana hierarhično in vključuje kolapsno, tip, celično, perihilarno različico in FSGS brez drugih oznak (angl. *not otherwise specified*, NOS), če lezije ne moremo drugače opredeliti. Če je prisotna vsaj ena kolapsna lezija, govorimo o kolapsni različici, če je vsaj ena

tip, gre za tip različico, če je ena celična, govorimo o celični različici. Če je več kot pol lezij perihilarno ob odsotnosti drugih različic FSGS, gre za perihilarno različico (1). Patohistološke značilnosti različnih tipov FSGS so vidne na sliki 1.

Kolapsna različica fokalne segmentne glomeruloskleroze

Kolapsna različica FSGS je najhujša oblika FSGS, za katero je značilen kolaps glome-



Slika 1. Patohistološke značilnosti FSGS. A – kolapsna različica, B – različica »tip«, C – celična različica, D – perihilarna različica, E – različica brez drugih oznak, F – difuzno spremenjen podocit z difuznim zlitjem nožic in mikrovilusno spremembo proste površine.

rulnega klobčiča s pomnoženimi in reaktivno spremenjenimi podociti. Pomnoženi podociti verjetno izvirajo iz omenjenih PEC, sposobnih migracije, pri katerih je izgubljeno izražanje zaviralca ciklin odvisne kinaze p27 (angl. *p27 kinase inhibitory protein 1*, p27kip1), kar omogoča njihovo dediferenciacijo in proliferacijo. Pogosto so v reaktivno spremenjenih podocitih vidne resorpcijske kapljice. Značilno so prisotne poškodbe tubulov, lahko je prisotno intersticijsko vnetje. Za diagnozo je dovolj en glomerul s takšno histopatološko sliko. Za kolapsno različico FSGS je značilna slaba napoved. Bolniki imajo nefrotski sindrom, ledvična funkcija se hitro slabša, prav tako se bolniki večinoma ne odzivajo na zdravljenje s kortikosteroidi (1).

Tip različica fokalne segmentne glomeruloskleroze

Tip različica FSGS je definirana s prisotnostjo vsaj ene lezije, ki je prisotna ob izhodu v proksimalni tubul. Za postavitev diagnoze je treba izključiti kolapsno različico FSGS. Pogosto so vidne penaste celice, prisotna je lahko tudi podocitna hipertrofija in hiperplazija. Bolezen se po navadi kaže z nefrotskim sindromom, velikokrat z ugodno napovedjo z dobrim odzivom na imunosupresivno zdravljenje. Pri približno 60 % bolnikov pride do popolne remisije bolezni (1).

Celična različica fokalne segmentne glomeruloskleroze

Celična različica FSGS je najredkejša oblika FSGS. Za postavitev diagnoze moramo najprej izključiti kolapsno in tip različico FSGS. Celična različica FSGS je definirana s prisotnostjo vsaj enega glomerula z endokapilarno hiperceličnostjo, ki zavzema vsaj 25 % kapilarnega klobčiča. Lumen kapilar obliterirajo endotelijske celice, penaste celice, ki predstavljajo makrofage. Prisotna je lahko tudi hipertrofija in hiperplazija podocitov. Bolniki imajo po navadi nefrotski sindrom (1).

Perihilarna fokalna segmentna glomeruloskleroza

Perihilarna različica FSGS je definirana s prisotnostjo skleroze in hialinoze (insudacija plazemskih beljakovin v kapilarno zanko) v perihilarnem delu ob aferentni in eferentni arterioli. Pogosto so prisotne adhezije in glomerulomegalija. Značilno ni hipertrofije in hiperplazije podocitov. Za postavitev diagnoze je treba izključiti kolapsno, tip in celično različico FSGS. Bolniki imajo po navadi le nefrotsko ali subnephrotsko proteinurijo, lahko imajo tudi arterijsko hipertenzijo. Perihilarna oblika je pogosta pri sekundarni, prilagoditveni obliki FSGS (1).

KLINIČNA SLIKA

FSGS se lahko kaže kot nefrotski sindrom, nefrotska proteinurija ali subnephrotska proteinurija. Nefrotski sindrom je sindrom, definiran s prisotnostjo nefrotske proteinurije (izločanje > 3 g beljakovin/24 h), vtisljivih edemov, hipoalbuminemije (serumski albumin < 30 g/l), hiperholesterolemije in lipidurije. Za nefrotski sindrom sta dodatno značilna tudi hiperkoagulabilno stanje s povečanim tveganjem za trombotične in embolične dogodke ter povečano tveganje za okužbe. Bolniki običajno poročajo o penjenju urina (zaradi proteinurije), hudem otekanju, dispneji ob naporu in pomembnem zvišanju telesne teže na račun otekanja (27, 28).

Primarna FSGS se po navadi izrazi s klinično sliko polno razvitega nefrotskega sindroma in difuznim zlitjem nožic podocitov, medtem ko se sekundarna FSGS pogosteje kaže s subnephrotsko ali nefrotsko proteinurijo in s segmentnim, tj. manj kot 50-% zlitjem nožic podocitov. Vzrok za blažjo klinično sliko sekundarne oblike FSGS ni znan. Predvideva se, da je posledica kompenzatornih mehanizmov, ki se aktivirajo ob počasnem postopnem nastajanju sekundarne FSGS v primerjavi s hitrim razvojem primarne FSGS (27).

DIAGNOSTIKA

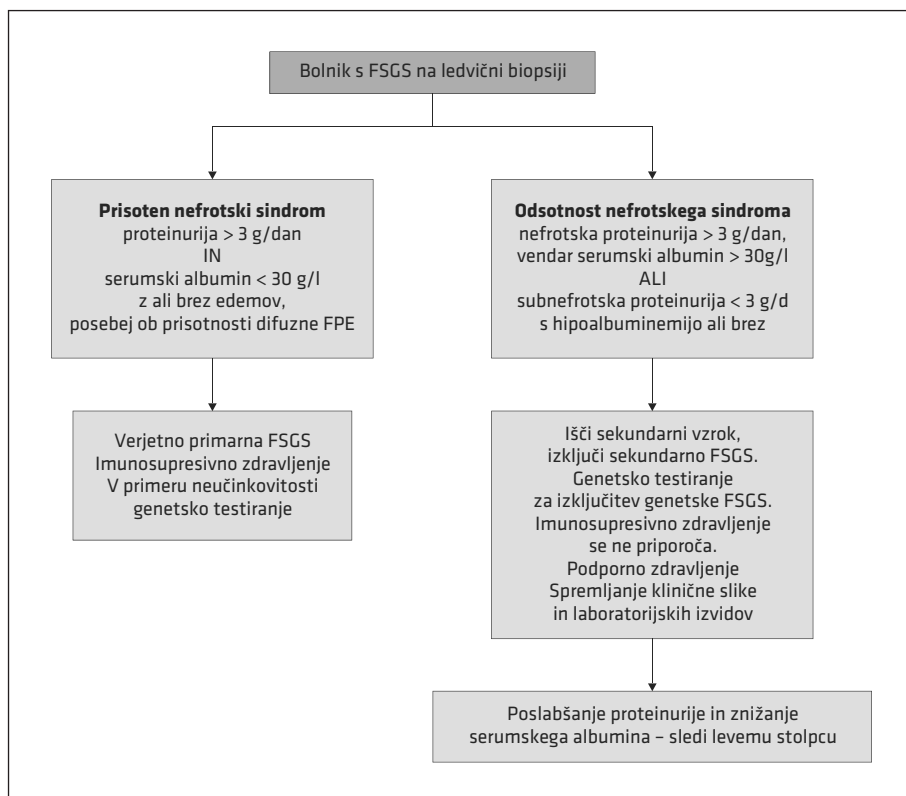
Diagnostika FSGS temelji na klinični sliki, laboratorijski diagnostiki in ledvični biopsiji s tipičnimi najdbami. Diagnoze FSGS ne moremo postaviti brez ledvične biopsije. Na sliki 2 je prikazan osnovni protokol obravnave bolnika s FSGS (26–28).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje FSGS je odvisno od etiologije. Imunosupresivno zdravljenje je indicirano le pri primarni FSGS, medtem ko ni priporočeno oz. učinkovito pri bolnikih s sekundarno in genetsko obliko FSGS. Pri bolnikih s sekundarno FSGS je potrebno podporno zdravljenje, ki vključuje ukrepe, kot so omejitve dnevnega vnosa soli, nadzor krvnega tlaka, izguba teže ob debelosti in zdravila

iz skupine zaviralcev ACE ali zaviralcev ARB in zaviralce SGLT2. Pri FSGS, povezani z okužbo oz. zdravili, je treba zdraviti vzrok oz. ukiniti zdravilo.

Pri primarni FSGS zdravljenje poleg splošnih ukrepov vključuje tudi imunosupresivna zdravila. Zdravljenje pričnemo z metilprednizolonom v odmerku 0,8 mg/kg/dan (največji dnevni odmerek 64 mg/dan) za obdobje 2–4 meseca, nato sledi postopno zmanjševanje odmerka. Bolniki, ki z zdravljenjem dosežejo popolno ali delno remisijo (40–80 % bolnikov), imajo dobro napoved, bolniki brez odgovora ali s slabim odgovorom na zdravljenje po 12–16 tednih zdravljenja pa žal ne. Pri bolnikih z večjim tveganjem za neželene učinke kortikosteroidov, kot so bolniki s sladkorno boleznijo,



Slika 2. Obravnava bolnika s FSGS (29). FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza, FPE – nenadni pljučni edem (angl. *flash pulmonary edema*).

nijo in bolniki z osteoporozo, pride v poštev kombinacija metilprednizolona in kalcinevrinskih zaviralcev (angl. *calcineurin inhibitor*, CNI), v prvi vrsti ciklosporina. CNI so kontraindicirani v primeru GF pod 30 ml/min/1,73. V tem primeru lahko predpišemo mikofenolat mofetil (MFM).

Za zdravljenje na kortikosteroide odporne FSGS v prvi vrsti uporabljamo CNI s kortikosteroidi ali brez. Najbolj učinkovit je ciklosporin, uporabljamo pa lahko tudi takrolimus. Druga linija zdravljenja je MFM. Če niso učinkoviti niti CNI niti MFM, lahko posežemo po drugih imunosupresivih. V zadnjem času je vse bolj v uporabi rituksimab.

Trenutno je v fazi raziskav še nekaj novih imunosupresivov. Abatacept zavira T-celične kostimulatorne signale CD80, sparsentan je selektivni zaviralec receptorja za angiotenzin II in endotelijskega A-receptorja, voklosporin je zaviralec kalcinevrina s stabilnejšim metabolizmom kot starejše različice CNI. V kliničnih raziskavah so tudi bleselumab (monoklonsko protitelo proti CD40), fresolimumab (monoklonsko protitelo proti transformirajočemu rastnemu

faktorju β (angl. *transforming growth factor β* , TFG β)) ter zdravila, ki zavirajo delovanje komplemента. Pri bolnikih s ponovitvijo FSGS po presaditvi ledvice se je kot najučinkovitejša metoda zdravljenja izkazala plazmafereza (2, 29–31).

ZAKLJUČEK

FSGS je resna ledvična bolezen, ki jo delimo na primarno, sekundarno, genetsko in FSGS zaradi neopredeljenega vzroka. Pri primarni FSGS vzrok za poškodbo podocitov in difuzno zlitje njihovih nožic ostaja nepojasnen. Sekundarna FSGS lahko nastane kot prilagoditev na določene dejavnike, v povezavi z okužbo ali zdravili. Predvsem primarna FSGS se klinično kaže z nefrotskim sindromom in vodi do napredujoče poškodbe ledvic, kar lahko privede do končne odpovedi ledvic. Zdravljenje in napoved sta v veliki meri odvisna od etiologije FSGS, pri čemer je imunosupresivno zdravljenje ključno pri primarni obliki, medtem ko je pri sekundarni obliki osredotočeno na odpravljanje vzroka. Zgodnja diagnostika in ustrezno zdravljenje sta ključna za upočasnitev napredovanja bolezni.

LITERATURA

1. Fogo A, Kashgarian M. Glomerular diseases that cause nephrotic syndrome: Nonimmune complex. In: Diagnostic Atlas of Renal Pathology. Fourth ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 16–54.
2. Shabaka A, Ribera AT, Fernández-Juárez G. Focal segmental glomerulosclerosis: State-of-the-Art and clinical perspective. *Nephron*. 2020; 144 (9): 413–27. doi: 10.1159/000508099
3. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (3): 502–17. doi: 10.2215/CJN.05960616
4. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, et al. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: A clinico-pathologic approach. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29 (3): 759. doi: 10.1681/ASN.2017090958
5. Podestà MA, Ponticelli C. Autoimmunity in focal segmental glomerulosclerosis: A long-standing yet elusive association. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 604961. doi: 10.3389/fmed.2020.604961
6. Jacobs-Cachá C, Vergara A, García-Carro C, et al. Challenges in primary focal segmental glomerulosclerosis diagnosis: From the diagnostic algorithm to novel biomarkers. *Clin Kidney J*. 2021; 14 (2): 482. doi: 10.1093/ckj/sfaa110
7. Arif E, Nihalani D. Glomerular filtration barrier assembly: An insight. *Postdoc J*. 2013; 1 (4): 33.
8. Zhao JH. Mesangial cells and renal fibrosis. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1165: 165–94. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_9
9. Kawachi H, Fukusumi Y. New insight into podocyte slit diaphragm, a therapeutic target of proteinuria. *Clin Exp Nephrol*. 2020; 24 (3): 193. doi: 10.1007/s10157-020-01854-3
10. Kocylowski MK, Aypek H, Bildl W, et al. A slit-diaphragm-associated protein network for dynamic control of renal filtration. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 6446. doi: 10.1038/s41467-022-33748-1
11. Kriz W, Shirato I, Nagata M, et al. The podocyte's response to stress: The enigma of foot process effacement. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013; 304 (4): F333–47. doi: 10.1152/ajprenal.00478.2012
12. Kim JS, Han BG, Choi SO, et al. Secondary focal segmental glomerulosclerosis: From podocyte injury to glomerulosclerosis. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 1630365. doi: 10.1155/2016/1630365
13. Kriz W, Gretz N, Lemley K V. Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit? *Kidney Int*. 1998; 54 (3): 687–97. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00044.x
14. Kriz W, Lemley K V. Mechanical challenges to the glomerular filtration barrier: Adaptations and pathway to sclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32 (3): 405–17. doi: 10.1007/s00467-016-3358-9
15. Sun K, Xie Q, Hao CM. Mechanisms of scarring in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Dis (Basel)*. 2021; 7 (5): 350–8. doi: 10.1159/000517108
16. Smeets B, Stucker F, Wetzels J, et al. Detection of activated parietal epithelial cells on the glomerular tuft distinguishes early focal segmental glomerulosclerosis from minimal change disease. *Am J Pathol*. 2014; 184 (12): 3239–48. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.007
17. Kriz W, Wiech T, Gröne HJ. Mesangial injury and capillary ballooning precede podocyte damage in nephrosclerosis. *Am J Pathol*. 2022; 192 (12): 1670–82. doi: 10.1016/j.ajpath.2022.08.007
18. Morita M, Mii A, Shimizu A, et al. Glomerular endothelial cell injury and focal segmental glomerulosclerosis lesion in idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0116700. doi: 10.1371/journal.pone.0116700
19. Cambier A, Patey N, Royal V, et al. A prospective study on complement activation distinguishes focal segmental glomerulosclerosis from minimal change disease. *Kidney Int Rep*. 2023; 9 (3): 661–70. doi: 10.1016/j.ekir.2023.12.015
20. Sethi S, Glasscock RJ, Fervenza FC. Focal segmental glomerulosclerosis: Towards a better understanding for the practicing nephrologist. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (3): 375–84. doi: 10.1093/ndt/gfu035
21. Musiało A, Donizy P, Augustyniak-Bartosik H, et al. Biomarkers in primary focal segmental glomerulosclerosis in optimal diagnostic-therapeutic strategy. *J Clin Med*. 2022; 11 (12): 3292. doi: 10.3390/jcm11123292
22. Maas RJ, Deegens JK, Smeets B, et al. Minimal change disease and idiopathic FSGS: Manifestations of the same disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016; 12 (12): 768–76. doi: 10.1038/nrneph.2016.147
23. Lepori N, Zand L, Sethi S, et al. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Clin Kidney J*. 2018; 11 (2): 179–190. doi: 10.1093/ckj/sfx143
24. Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 nephropathy: From genetics to clinical applications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16 (2): 294–303. doi: 10.2215/CJN.15161219
25. Dhaun N, Bellamy CO, Cattran DC, et al. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease. *Kidney Int*. 2014; 85 (5): 1039–48. doi: 10.1038/ki.2013.512

26. Ahn W, Bomback AS. Approach to diagnosis and management of primary glomerular diseases due to podocytopathies in adults: Core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75 (6): 955–64. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.019
27. Sprangers B, Meijers B, Appel G. FSGS: Diagnosis and diagnostic work-up. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 4632768. doi: 10.1155/2016/4632768
28. Kodner C. Diagnosis and management of nephrotic syndrome in adults. *Am Fam Physician.* 2016; 93 (6): 479–85.
29. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021; 100 (4): S1–276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
30. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021; 100 (4): 753–79. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.015
31. Liew A, Gibson KL. How I treat focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022; 17 (12): 1814–6. doi: 10.2215/CJN.06850622

Prejeto 4. 3. 2025