

Iva Svobodová

1 Klasifikace renálních onemocnění a mechanismy poškození

KLASIFIKACE

- Vrozené vady ledvin (kromě cyst)
 - Ageneze ledvin
 - Změny tvaru (podkovovitá ledvina)
 - Renkulizace
- Poruchy krevního oběhu ledvin
 - Ischemie, stenózy renálních arterií
 - Infarkt ledviny
- Onemocnění glomerulů
 - *
 - *
 - *
 - *
 - *
 - *
 - *
 - Onemocnění související s těžkou proteinurií nebo idiopatickým nefrotickým syndromem
 - *
 - *
 - *
 - Stavy s izolovanou nebo predominantní hematurií
 - *
 - *
 - Glomerulonefritidy u systémových onemocnění
 - *
 - * Rheumatoидní artritis
 - * Progresivní systémová skleróza
 - Glomerulární léze při metabolických chorobách
 - * Diabetická glomerulopatie
 - * Amyloidóza
 - Onemocnění glomerulární basální membrány, hereditární nefropatie
 - * Alportův syndrom
 - * Onemocnění tenkých membrán
 - * Nail-patella syndrom
 - Glomerulární léze při vaskulárních chorobách
 - * Systémové vaskulitidy
 - . Polyarteritis nodosa
 - . Polyangiitis microscopica
 - . Wegenerova granulomatóza
 - . Churg-Strauss syndrom
 - * Trombotická mikroangiopatie
 - . Disseminovaná intravaskulární koagulace
 - . Hemolyticko-uremický syndrom
 - . Trombotická trombocytopenická purpura
 - . Fokální embolická nefritis
 - * Benigní nefroskleróza
 - * Maligní nefroskleróza
- Onemocnění tubulů
 - Akutní tubulární nekróza
 - * Ischemická akutní tubulární nefropatie
 - * Toxická akutní tubulární nekróza
 - Ostatní tubulární abnormity
 - * Hyalinní změny

* Hydropické změny

* Hypokalemická nefróza

* Tubulární atrofie

• Onemocnění intersticia

- Intersticiální nefritis
 - * Léky indukovaná intersticiální nefritis
 - * Intersticiální nefritis související s bakteriální infekcí
 - * Intersticiální nefritis související s virovou infekcí
 - * Granulomatózní intersticiální nefritis
 - * Intersticiální nefritis s uveitidou

– Pyelonefritis

- * Akutní
- * Chronická a refluxová nefropatie
- * Xantogranulomatózní
- * Tuberkulóza
- * Mykotická
- Papilární nekróza
- Analgetická nefropatie
- Obstrukční nefropatie (hydronefróza)

• Kalcifikace ledvin

- Dna
- Hemosideróza
- Argyróza
- Ostatní stavby poškozující ledviny
- Onemocnění jater
- Dyskrásie
 - Mohočetný myelom a renální onemocnění (Myelomová „cast nefropatie“)

• End stage kidney

• Cystické renální onemocnění a renální dysplázie

- AD polycystické onemocnění ledvin
- AR polycystické onemocnění ledvin
- Prosté (solitární) ledvinné cysty
- Dřeňové cysty
- Renální dysplázie

• Patologie renální transplantace

- Akutní intersticiální (celulární) rejekce
- Akutní vaskulární (humorální) rejekce
- Chronická rejekce

• Nádory ledvin primární

- Epiteliální nádory
 - * Karcinom ledviny
 - * Světlobuněčný renální karcinom
 - * Papilární renální karcinom
 - * Chromofobní renální karcinom
 - * Onkocytom
- Mesenchymální nádory
 - * Angiomyolipom
 - * Leiomyom
 - * Lipom
- Nádory ledvin dětského věku
 - * Nefroblastom
 - * Cystický nefrom
- Nádory ledvinné párvíčky
 - * Benigní epiteliální nádory
 - . Uroteliální papilom
 - . Invertovaný papilom
 - * Maligní epiteliální nádory
 - . Uroteliální karcinom
 - . Spinocelulární karcinom
 - . Adenokarcinom

2 Histologické vyšetřovací metody u ledvinných onemocnění

ÚVOD

Pro histologické vyšetření se používá transkutánní odběr ledvinné tkáně tenkou jehlou.

Punkční váleček je nutné zpracovat takovým způsobem, aby bylo možné využít celé škály metod: klasické histologie, elektronové mikroskopie, přímé imunofluorescence i metod imunohistochemických. Kombinace těchto metod je pro stanovení diagnózy ledvinných onemocnění nezbytná.

Histologické vyšetření ledvin se provádí na speciálně zaměřených pracovištích.

- oligourie až anurie
- hematurie
- hypertenze
- proteinurie různého stupně

3 Normální ledvina

4 Vrozené vady ledvin (kromě cyst)

4.1 Ageneze a hypoplázie ledvin

4.2 Změny tvaru (podkovovitá ledvina)

4.3 Renkulizace

5 Poruchy krevního oběhu ledviny

5.1 Ischemie, kongesce, stenózy renálních arterií

5.2 Infarkt ledviny

6 Onemocnění glomerulů

ÚVOD

Pro histologické zařazení jednotlivých glomerulonefritid je důležitý počet postižených glomerulů, zda jde o proces fokální (postiženy jsou jenom některé glomeruly) nebo proces difusní (postiženo je více jak 80 % glomerulů). Zda se jedná o proces segmentální (tzn. parciální postižení kapilárního trsu) nebo globální a která část glomerulu je patologicky změněna.

(obr.)

Abnormity mohou být přítomny v mesangiu (mesangioproliferativní glomerulonefritis) nebo v kapilárách a současně v mesangiu (mesangiolipoproliferativní glomerulonefritis) nebo v luminech kapilár (endokapilární, intrakapilární glomerulonefritis) nebo v Bowmannově prostoru (extrakapilární glomerulonefritis).

(obr.)

6.1 Proliferativní glomerulonefritidy s nefritickým syndromem

ÚVOD

Pravé proliferativní glomerulonefritidy zahrnují velké množství onemocnění s různou etiologií, ale s určitými společnými morfologickými rysy, jako je vzestup celularity glomerulárního kapilárního trsu s uzavřením lumen kapilárních kliček.

(obr.)

Nefritický syndrom zahrnuje tyto klinické znaky:

(obr.)

6.1.1 Mesangiálně proliferativní glomerulonefritis

ÚVOD

Difusní mesangiální hypercelularitu vidíme u různých glomerulárních onemocnění. Ve většině případu histologický obraz souvisí s depozity imunoglobulinů nebo složek komplementů, které se ukládají v mesangiu a vedou k proliferaci.

(obr.)

Obraz mesangiálněproliferativní glomerulonefritis se objevuje např. u IgA nefropatie a u systémového erythematodu (SLE).

(obr.)

KLINIKA

- hematurie různého stupně
- proteinurie různého stupně
- hypertenze
- snížení glomerulární filtrace

HISTOLOGIE

Zvýšení mesangiální celularity, více jak 4 mesangiální buňky na každou mesangiální oblast, rozšíření mesangia. Glomerulární kapilární stěna je jemná, nejsou přítomny nekrózy.

(obr.)

IMF: Charakteristická podle typu glomerulonefritidy, např. u IgA nefropatie je IgA pozitivita v mesangiu.

(obr.)

EM: Depozita v mesangiu.

(obr.)

6.1.2 Akutní difusní intrakapilární glomerulonefritis

Etiologie

Objevuje se u různých onemocnění zahrnující infekce, systémová onemocnění, IgA nefropatií a další. Termín akutní proliferativní glomerulonefritis znamená difusní proliferaci s množstvím neutrofilů v kapilárním trsu. Nejčastěji se tato forma glomerulonefritidy vyskytuje u infekcí, například u infekčního agens ze skupiny beta hemolytických streptokoků (zde se často používá termín poststreptokoková glomerulonefritis), Streptococcus pneumoniae, G- bakteriálních infekcí, lues atd.

(obr.)

PATOGENEZA

Depozita imunitních komplexů v glomerulárních kapilárách s aktivací části komplementu a mediátorů zánětu s přechodem neutrofilů a buněk zánětu.

(obr.)

KLINIKA

Jako prototyp se uvádí akutní poststreptokoková glomerulonefritis.

(obr.)

Nejčastěji bývají postiženy děti a mladí dospělí a bývá doba latence mezi dobou infekce a klinickými příznaky glomerulonefritis (asi 1-2 týdny po faryngitidě). Jako první příznaky se objevuje tmavá moč a periorbiální edém. Často se objevuje hypertenze, obvykle přechodná. Přechodně se může vyskytnout i oligourie, ASLO, zvýšení C3 komplementu, zvýšení CIK, zvýšená urea a kreatinin v seru, proteinurie a hematurie.

(obr.)

MAKROSKOPICKÝ NÁLEZ

Ledvina je zvětšená až o 50 %, povrch je hladký s petechiami, na řezu je kora rozšířená, bledá.

(obr.)

HISTOLOGIE

Glomerulární trs je difusně hypercelulární, zvětšený, kapilární lumina mohou být okludována, kapilární membrány jsou jemné (v PAS, stříbrném). Neutrofily jsou časté v akutní fázi (exudativní glomerulonefritis), v pozdější fázi jsou nehojně nebo chybí. Vzestup mesangiálních buněk a monocytů. Mohou být přítomny srpky. Fuchsinofilní depozita mohou být viditelná na vnější straně GBM v barvení AFOG.

(obr.)

IMF: granulární pozitivita IgG a C3 podél GBM a v mesangiu.

(obr.)

EM: Velká hrudkovitá elektron-denzní depozita subendoteliálně (na vnějším povrchu glomerulární bazální membrány) s příznačným názvem „humps.“

(obr.)

KLINIKA

MPGN je častá u starších dětí a mladých dospělých. Častou klinickou manifestací je nefrotický syndrom. Iniciální symptomy jsou rekurentní epizody makroskopické hematurie, perzistující mikroskopická hematurie a nefritický syndrom.

(obr.)

Nízká sérová hladina C3 je u I. a II. typu MPGN.

(obr.)

HISTOLOGIE

Membranoprolifertivní glomerulonefritis typ I.: Celularita glomerulárního trsu je globálně zvýšena především v mesangiu. Dále je přítomna lobularita kapilárního trsu, kapilární stěna je zesílena a v barvení PAS a stříbrnění je patrná dvojitá kontura kapilární BM (reduplikace). V trichromovém barvení jsou přítomna fuchsinofilní subendoteliální imunodepozita. Při progresi onemocnění celularita kapilárního trsu klesá, mesangium zůstává expandováno a solidifikováno (mesangiální skleróza). Někdy se tvoří i srpky.

(obr.)

IMF: C3 granulárně v kapilární stěně a v mesangiu.

(obr.)

EM: Elektron-denzní depozita subendoteliálně, mesangiální interpozice.

(obr.)

Membranoproliferativní glomerulonefritis typ II.: Morfologický obraz vychází od minimálních změn přes mesangiální proliferaci až k lobulizaci napodobující MPGN typ I. Charakteristickou známkou jsou depozita v glomerulární bazální membráně. Depozita mohou být kontinuální nebo přerušovaná, jsou fuchsinofilní v trichromovém barvení a PAS pozitivní.

(obr.)

IMF: C3 v kapilární stěně a v mesangiu.

(obr.)

EM: Densní depozita v lamina densa GBM.

(obr.)

6.1.3 Membranoproliferativní glomerulonefritis

KLASIFIKACE

Tento termín zahrnuje tři odlišné morfologické jednotky, všechny souvisí s aktivací komplementového systému.

(obr.)

- *Typ I. MPGN* je nejčastější varianta, charakterizovaná subendoteliálními elektron-denzními imunodepozity a interpozicí mesangiálních buněk a matrix do kapilární stěny mezi BM a endotel. Typ I. souvisí s aktivací klasické cesty komplementového systému
- *Typ II. MPGN* neboli onemocnění denzních depozit je varianta charakterizovaná přítomností lineárních elektron-densních depozit v lamina densa glomerulární bazální membrány. Většina případů souvisí s přítomností serového imunoglobulinu C3 nefritického faktoru, který se naváže a způsobí inaktivaci C3 konvertáz, což vede k perzistující aktivaci alternativní cesty komplementu
- *Typ III. MPGN* je charakterizovaná subepitelálními a subendoteliálními imunodepozity.

6.1.4 Difusní extrakapilárně proliferativní (srpkovitá) glomerulonefritis

ÚVOD

Synonyma jsou rychle progredující glomerulonefritis, nekrotizující a srpkovitá glomerulonefritis.

(obr.)

KLASIFIKACE

Tento typ glomerulonefritis je charakteristický kumulací buněk v extrakapilárním prostoru glomerulu (v prostoru Bowmana pouzdra).

(obr.)

Srpkovitou glomerulonefritidu můžeme rozdělit na tři imuno-logické typy podle imunofluorescence:

(obr.)

- *Onemocnění s tvorbou protilátek proti glomerulární bazální membráně* (anti-GBM antibody disease). Charakteristická je lineární pozitivita IgG v basální membráně. Pokud onemocnění souvisí s pulmonálními hemoragiemi nazývá se *Goodpasture(ův) syndrom*.
- *Onemocnění imunitních komplexů*, charakteristické granulární pozitivitou Ig a komplementu

v glomerulárních kapilárách a v mesangiu. Jde o heterogenní skupinu, která zahrnuje například postinfekční glomerulonefritis, lupusovou nefritidu, IgA nefropatií atd.

- *Pauciimmunní srpkovitá glomerulonefritis* je charakteristická chyběním depozit Ig i komplementu, imunofluorescence je negativní. Zahrnuje především skupinu související s přítomností ANCA protitlátka v séru (protilátky proti cytoplasmě neutrofilů) a se systémovou vaskulitidou jako je Wegenerova granulomatóza nebo polyarteritis nodosa. Pokud nejsou přítomny známky systémového onemocnění, je tato glomerulonefritis označována jako *idiopatická srpkovitá glomerulonefritida*.

PATOGENEZA

Fibrinové hmoty a plasmatické proteiny v Bowmanově prostoru vedou ke stimulaci proliferace parietálních buněk Bowmanna poudra a k migraci buněk zánětu.

(obr.)

KLINIKA

Nejčastěji se objevuje u adolescentů a mladých dospělých, druhý vrchol výskytu je ve středním a vyšším věku. Přítomna je oligourie až anurie. Průběh je velmi agresivní, bez léčby vede k chronické renální insuficienci během několika týdnů. Někteří pacienti mají znaky systémového onemocnění s výskytem některých syndromů:

(obr.)

Pulmo-renální syndrom: jde o heterogenní skupinu onemocnění charakterizované glomerulonefritidou v kombinaci s pulmonálními hemoragiemi. Podskupinou je Anti-GBM onemocnění.

(obr.)

Glomerulonefritida související se systémovou vaskulitidou jako je Wegenerova granulomatóza nebo polyarteritis nodosa.

(obr.)

Goodpasture(ův) syndrom je syndrom zahrnující hemoptýzu, hematurii a rychle progredující renální insuficienci.

(obr.)

Laboratorně jsou zvýšené hladiny urey a kreatininu v séru, hematurie, anti-GBM protilátky a ANCA protilátky v séru (rozlišujeme dva typy PL: c-ANCA je častější u Wegenerovy granulomatózy a p-ANCA je častější u idiopatické srpkovité glomerulonefritis bez systemové vaskulitidy).

(obr.)

HISTOLOGIE

V akutní fázi jsou přítomny buněčné srpy v nejméně 50% glomerulů. Celulární srpy jsou tvořeny parietálními epiteliemi Bowmanna pouzdra, monocyty a leukocyty a často komprimují nebo obliterují glomerulární trs. V pozdějších stádiích se celulární srpek přemění na srpek fibrozní.

(obr.)

V kapilárním trsu mohou být patrný fibrinoidní nekrózy s karyorhektickou debris. Disrupce kapilární stěny jsou dobře viditelné ve stříbření a v PAS. Někdy může dojít k ruptuře Bowmanna pouzdra, která je provázena densní zánětlivou periglomerulární reakcí s extenzí do intersticia, někdy i s přítomností vícejaderných buněk.

(obr.)

EM: podle typu glomerulonefritidy.

(obr.)

6.1.5 Glomerulonefritis s protilátkami proti bazální membráně

6.1.6 Fokální glomerulonefritida

ÚVOD

¹

Glomerulonefritis s postižením jenom části glomerulů, méně než 75% (dle definice WHO). Fokální glomerulonefritida bývá často spojena se segmentálním postižením glomerulů. Nemá specifickou imunofluorescenci ani změny patrné elektronovým mikroskopem.

(obr.)

Její charakteristický morfologický obraz můžeme vidět u různých systémových onemocnění zahrnující SLE, HSP, vaskulitidy, revmatologická onemocnění i primární glomerulonefritidy.

(obr.)

KLINIKA

Isolovaná hematurie, u fokálně nekrotizující glomerulonefritidy bývá výrazná deteriorace renálních funkcí.

(obr.)

HISTOLOGIE

Signifikantní změny vidíme jen u části glomerulů. Změny jsou většinou segmentální, celularita může být minimálně až exzessivně zvýšená a mohou být přítomny neutrofily.

(obr.)

Expanze mesangia je většinou segmentální (PAS, stříbření). Mohou být přítomny i segmentální nekrózy spolu s extrakapilární proliferací.

(obr.)

V pozdějších stádiích jsou aktivní léze nahrazovány segmentální sklerózou a vytvářejí se adheze mezi kapilárním trsem a Bowmanovým pouzdrem. Změny na tubulech, v intersticiu a na cévách bývají různé a mohou i chybět.

(obr.)

Vaskulitické změny na arteriích a arteriolách (často leukocytoklastické) se objevují u fokální nekrotizující glomerulonefritidis.

(obr.)

IMF: Depozita bývají především mesangiální a korespondují s daným onemocněním: IgA nefropatie má především IgA depozita, lineární IgG koresponduje s anti-GBM onemocněním atd.

(obr.)

6.2 Nonglomerulonefritické glomerulopatie

KLASIFIKACE

Skupina onemocnění s výraznou proteinurií a s idiopatickým nefrotickým syndromem zahrnuje tyto jednotky:

(obr.)

- minimální glomerulární změny
- FSGS
- membranosní glomerulopatii

¹Difusní GN postihuje všechny glomeruly, fokální GN jen některé. Globální GN postihuje celý glomerulus, segmentální GN jen část glomerulu.

(obr.)

Patofyziologický mechanismus proteinurie spočívá ve ztrátě negativního náboje glomerulární kapilární stěny.

(obr.)

KLINIKA

Základní znaky nefrotického syndromu:

(obr.)

- masivní proteinurie
- hypoalbuminemie
- generalizovaný edém
- hyperlipidemie

6.2.1 Minimální glomerulární změny

Vyskytuje se primární a sekundární forma. *Sekundární forma* je častá u dospělých při lymfoproliferativních chorobách a objevuje se při užívání některých léků, např. nesteroidních antiflogistik. *Primární forma* se často vyskytuje u dětí s idiopatickým nefrotickým syndromem ve věku 3 – 4 let. Dobře reaguje na terapii kortikoidy až v 90 % případů.

KLINIKA

- proteinurie nefrotického typu
- (více jak 3,5 g bílkoviny/24hod), selektivní (albumin a nízkomolekulární bílkoviny)
- periorbitální edém
- mikroskopická hematurie
- hladina sérového komplementu je v normě

HISTOLOGIE

Minimální mikroskopické změny. Buněčnost glomerulů bývá většinou normální, stěna glomerulárních kapilár je jemná. Viscerální epiteliální buňky mohou být zvětšené a obsahovat cytoplasmatické resorpční kapky. Globálně mohou být přítomny zaniklé glomeruly.

(obr.)

Proximální tubuly obsahují PAS+ resorpční materiál a v lumen jsou hyalinní válce. Interstitium a cévy bez patologických změn.

(obr.)

IMF: Kompletně negativní

(obr.)

EM: Glomerulární basální membrány jsou bez známek zesílení, vyhlazení pedicel podocytů.

(obr.)

6.2.2 Fokálně segmentální glomeruloskleróza

KLASIFIKACE

Histologický obraz související s různými renálními i non-renálními onemocněními. Existuje primární (idiopatická) a sekundární forma.

(obr.)

Primární FSGS se často vyskytuje u dětí s idiopatickým nefrotickým syndromem, kortikorezistentním, s častou progresí do chronické renální insuficience.

(obr.)

Sekundární FSGS souvisí s refluxovou nefropatií a objevuje se u narkomanů.

(obr.)

KLINIKA

- neselektivní proteinurie
- nefrotický syndrom
- mikroskopická hematurie
- hypertenze až v 50 %

HISTOLOGIE

Základním histologickým znakem je segmentální skleróza glomerulárního trsu s expozícií mesangia a kolapsem kapilárních lumen; v pozdějších stádiích jsou glomeruly globálně obsolentní. Sklerotické oblasti jsou pozitivní ve stříbrných metodách a PAS. Zachovalé glomeruly mohou být zvětšené, hypertrofické. Viscerální epiteliální buňky kryjící kolabované kapiláry mohou být zvětšené, hyperplastické, s intracytoplasmatickými resorpčními PAS+ kapkami. Intrakapilární buňky ve sklerotických oblastech mohou mít vakuolizovanou cytoplazmu (pěnité buňky).

(obr.)

Hyalinóza: homogenní eosinofilní materiál bývá nejčastěji v hilu glomerulů a na periferii sklerotického ložiska. Často vidíme i *insudativní láze* (proteiny plasmy) v kapilární stěně, které jsou PAS+ a fuchsinofilní v AFOG barvení. *Tubuly* obsahují četné PAS+ proteinové resorpční kapky. Ložiskově jsou tubuly atrofické a v lumenech jsou hyalinní válce. *Arterioly* se známkami arteriolosklerózy bývají v dospělém věku. *Interstitium* bývá ložiskovitě fibrotické a bez známek zánětu.

(obr.)

IMF: glomeruly jsou v imunofluorescenci negativní nebo jsou přítomna depozita IgM a c3, což koresponduje s hyalinními lézemi.

(obr.)

EM: sklerotické oblasti, úseky pedicelární fúze a mikrovilozní přeměny podocytů, odtržení podocytů od glomerulární bazální membrány.

(obr.)

6.2.3 Difusní membranosní glomerulopatie

ÚVOD

Častá příčina idiopatického nefrotického syndromu dospělých, vzácně u dětí.

(obr.)

ETIOLOGIE

Ve většině případů neznámá (idiopatická, primární membranozní glomerulopatie). Sekundární difusní membranosní glomerulopatie může vzniknout i v souvislosti s jinými onemocněními: SLE a jiná autoimunní onemocnění, hepatitis B, maligní neoplazie atd.

(obr.)

Pro difusní membranosní glomerulopatií je charakteristická difusní granulární imunofluorescenční pozitivita Ig a komplementu v glomerulární kapilární membráně a přítomnost subepitelialních ID v elektronové mikroskopii. Imunodepozita vznikají z cirkulujících imunokomplexů, která se uloží v glomerulární basální membráně. Recentní studie ukazují, že imunitní komplexy mohou vznikat *in situ* z cirkulujících protilátek rozpoznávajících vlastní renální antigeny nebo cizí antigeny uložené v glomerulárních kapilárách při subepitelialním povrchu.

(obr.)

KLINIKA

- maximum incidence je ve 4. – 5. dekádě života
- neselektivní proteinurie
- nefrotický syndrom může a nemusí být plně vyjádřen
- často bývá mikroskopická hematurie

HISTOLOGIE

Charakteristické jsou změny glomerulární kapilární membrány. V časných stadiích onemocnění glomeruly vypadají nezměněny, k diagnóze je vždy nezbytné imunofluorescenční a elektronmikroskopické vyšetření. Ve speciálním barvení (stříbrbení) se objevují „spikes,“ což jsou protuže glomerulární bazální membrány na vnějším povrchu mezi hrudkovitými imunodepozity. V pozdějších stadiích onemocnění dojde k výraznému zesílení glomerulární bazální membrány. Celularita glomerulu bývá většinou normální. Při progresi onemocnění se objevuje ložisková tubulární atrofie a fibróza intersticia.

(obr.)

IMF: Charakteristická je granulární pozitivita IgG v glomerulární bazální membráně ve všech případech, asi ve čtvrtině případů bývá i pozitivita C3.

(obr.)

EM: Elektron densní depozita na vnější straně glomerulární kapiláry, mezi glomerulární bazální membránou a viscerální epiteliální buňkou — subepiteliálně a epimembranózně.

(obr.)

6.3 Stavy s izolovanou nebo predominantní hematurií

ÚVOD

Tato kapitola zahrnuje především IgA negropatii a Henoch-Schönleinovu purpuru. Ostatní stav, které se manifestují především hematurií (Alportův syndrom, syndrom tenkých membrán a nail-patela syndrom) jsou popsány v jiné kapitole.

(obr.)

Hematurie může být iniciální příznak různých patologických stavů renálních i extrarenálních. Proto je důležité rozlišit, zda jde o mikroskopickou nebo makroskopickou hematurii.

(obr.)

Makroskopická hematurie se častěji vyskytuje u malignit, především u uroteliálního karcinomu močového měchýře.

(obr.)

Pro hematurii renálního původu svědčí nález erytrocytů v prostoru Bowmana pouzdra glomerulů a v luminech tubulů v mikroskopickém obrazu.

(obr.)

6.3.1 IgA nefropatie (Bergerova choroba)

ÚVOD

IgA nefropatie je imunokomplexové onemocnění s vysokou hladinou cirkulujících IgA imunitních komplexů. Předpokládá se, že plasmatické buňky střevní a respirační sliznice jsou zdrojem těchto protilátek. Původ antigenů v sérových imunokomplexech a v mesangiálních depozitech je nejasný. Mohou to být antigeny z potravy a virové nebo

mikrobiální antigeny (idiopatická, primární). IgA nefropatie se vyskytuje i jako sekundární forma v souvislosti s jinými chorobami (alkoholické postižení jater, celiakie, dermatitis herpetiformis, HIV infekce).

(obr.)

KLINIKA

Nejvyšší incidence je mezi 20. – 30. rokem věku, častější u mužů.

(obr.)

Renální manifestace může mít různý rozsah, od mikroskopické asymptomatické hematurie až po obraz renálního selhání.

(obr.)

Objevuje se i makroskopická hematurie a proteinurie. Epizody makroskopické hematurie často následují infekce horních dýchacích cest. Perioda mezi infekcí a hematurií bývá krátká, někdy i několik hodin.

(obr.)

Sérová hladina IgA bývá až o 50 % zvýšená, cirkulující imunitní komplexy obsahující IgA se nacházejí u třetiny až poloviny pacientů.

(obr.)

HISTOLOGIE

Histologický obraz glomerulů kolísá. Nejčastější je obraz mesangiálně proliferativní glomerulonefritis, druhý nejčastější obraz je fokálně segmentální glomerulonefritida. Výjimečně se vyskytuje i endokapilární nebo srpkovitá glomerulonefritis.

(obr.)

Mesangioproliferativní glomerulonefritida mívala různý stupeň mesangiální proliferace a zmnožení mesangiální matrix. Změny mohou být difusní nebo fokální. Rozšíření mesangia se dobře vizualizuje metodou PAS.

(obr.)

Tubuly většinou mají v luminu erytrocytární válce a mohou se objevit regresivní změny epitelií (cytoplasmatická vakuolizace, ztráta kartáčkového lemu). Při pokročilém onemocnění se objevuje intersticiální fibróza. *IMF:* Ve všech případech je přítomna IgA, může se objevit kodominace IgG a ve většině případu se objevuje C3, vše v mesangiální lokalizaci.

(obr.)

EM: Elektron-densní depozita v mesangiu.

(obr.)

6.3.2 Henoch Schönleinova purpura

ÚVOD

Nazývaná také jako anafylaktoidní purpura. Jde o systémovou leukocytoklastickou vakulitu menších cév.

(obr.)

ETIOLOGIE

Příčina Henoch Schönleinova purpury je nejasná. Uplatňuje se některé patogenetické mechanismy jako u IgA nefropatie, jako např. vzestup incidence v návaznosti na respirační infekci (snad se jedná aberantní imunitní odpověď na virové nebo bakteriální antigeny).

(obr.)

KLINIKA

HSP se vyskytuje především u dětí a adolescentů ve věku 3 – 15 let a může se vyskytnout i v dospělém věku.

(obr.)

Vyšší incidence v zimních měsících.

(obr.)

Nejčastější klinickou manifestací je hematurie (mikro i makroskopická), proteinurie (někdy až nefrotického typu), přechodná renální insuficience, která se postupně upraví.

(obr.)

Extrarenální manifestace je nejčastěji v kůži, v GIT a v kloubech.

(obr.)

Purpura v kůži bývá iniciální příznak onemocnění následovaný po několika dnech gastrointestinálními příznaky a bolestmi kloubů. Kožní léze bývají vyvinuty symetricky a jsou lokalizované na dolních končetinách. Histologický obraz purpury odpovídá leukocytoklastické vaskulitidě malých cév (perivaskulární leukocyty a nukleární debris), IMF prokazuje IgA depozita ve stěně postižených cév.

(obr.)

Gastrointestinální příznaky se projevují kolikovitou bolestí břicha a zvracením.

(obr.)

Kloubové obtíže se vyvinou asi u 2/3 pacientů a manifestují se jako artralgie.

(obr.)

Často se objevuje i *horečka a hubnutí*.

(obr.)

HISTOLOGIE

Morfologické změny lze je rozdělit do 4 kategorií:

(obr.)

- mesangioproliferativní glomerulonefritis
- fokálně segmentální glomerulonefritis
- difusní proliferativní endokapilární glomerulonefritis
- endokapilární a extrakapilární glomerulonefritis

Biopsie hodnocené v pozdějším stadiu onemocnění mohou zachytit různé množství segmentálně nebo globálně sklerotických glomerulů.

(obr.)

Tubuly a interstitium během časných fází vykazují minimální změny obdobně jako u IgA nefritidy. V pozdějších stadiích se objevuje tubulární atrofie a intersticiální fibróza proporcionálně ke stupni glomerulosklerózy.

(obr.)

IMF: Imunofluorescence obdobně jako u IgA nefritidy.

(obr.)

EM: taktéž

(obr.)

6.4 Glomerulonefritidy u systémových onemocnění

6.4.1 Nefropatie u systémového lupus erythematoses

ÚVOD

SLE je multisystémové onemocnění související s chybnou regulací imunitního systému s produkcí autoprotilátek a výslednou imunokomplexovou reakcí.

(obr.)

ETIOLOGIE

Existuje široké spektrum autoprotilátek, většina je proti jaderným komponentám (antinukleární protilátky ANA) zahrnující RNA, DNA, nukleární proteiny jako histony atd. Některé protilátky mohou být proti antigenům buněčné cytoplasmy nebo buněčné membrány. Pro SLE je charakteristická protilátká proti tzv. Smisovu antigenu a proti dvouvláknové DNA (Anti-Sm a anti-dsDNA). Komplexy těchto protilátek a antigenů se deponují ve tkáních a inicují aktivaci komplementu a dalších zánětlivých pochodů, což způsobuje tkáňové poškození.

(obr.)

Pro diagnozu SLE je důležitá korelace klinických a laboratorních známek. Existují kriteria pro diagnózu (celkem 11, pacient musí splňovat nejméně 4). Renální postižení s klinickými známkami se vyskytuje u 2/3 případů a patří mezi nejzávažnější projevy tohoto onemocnění.

(obr.)

KLINIKA

Široké spektrum příznaků:

(obr.)

- asymptomatická hematurie a proteinurie
- nefrotický syndrom
- tubulointersticiální nefritida nebo syndrom rychle progredující glomerulonefritidy

Nefrotický syndrom se vyskytuje poměrně často, až u 2/3 pacientů.

(obr.)

V séru pacientů se nachází různé autoprotilátky: ANAs, anti-dsDNA, anti-Sm a další. Hladiny sérového komplementu C3 a C4 klesají v závislosti na aktivitě onemocnění.

(obr.)

HISTOLOGIE

WHO klasifikace lupusové nefritidy (modifikovaná):

(obr.)

- *třída I., normální glomeruly:* žádné abnormity ve světelném mikroskopu (depozita mohou být v mesangiu v prokazatelná imunofluorescenčně a elektronovou mikroskopí)
- *třída II., mesangiální alterace:* postižení pouze mesangia, rozšíření, buněčnost může být normální nebo lehce zvýšená (IIa) nebo středně zvýšená (IIb), kapilární kličky jsou volné. Nejsou přítomny nekrózy, neutrofily ani extrakapilární proliferace, imunodepozita jsou pouze v mesangiu.
- *třída III., fokálně segmentální glomerulonefritida:*
 - mohou být přítomna ložiska nekrózy (IIIa)
 - může být přítomna segmentální skleróza s (IIIb) nebo bez (IIIc) aktivních lézí
 - lehká až střední mesangiální celularita, mesangiální imunodepozita, extenzivní subendotelialní depozita nejsou přítomna.

- *třída IV., difusní glomerulonefritida:* většina glomerulů vykazuje těžkou mesangiální, endokapilární nebo mesangiokapilární proliferaci a/nebo extenzivní subendotelialní imunodepozita (fuchsinofilní v barvení trichrom a AFOG). Segmentální kapilární leze mohou chybět (IVa) nebo mohou být přítomny segmentální nekrózy (IVb), aktivní a sklerozující léze (IVc) nebo

segmentální skleróza bez aktivní léze (IVd). Nekrózy, pokud jsou přítomny, bývají segmentální. Neutrofily mohou být přítomny v luminu kapilárních kliček. Některé kapilární kličky mají rigidní vzhled jsou tzv. „drátěné kličky“, charakteristická léze pro lupusovou nefritidu, kterou způsobují splývající subendoteliální depozita. Kapilární kličky mohou být okludovány eosinofilním materiélem (tzv. hyalinní tromby, což jsou masivní subendoteliální depozita). Mohou být přítomny i pravé tromby v luminu kapilár. V Bowmanově pouzdře mohou být celulární srpky. Některé kapilární kličky mohou vykazovat mesangiální interpozici se zdvojením GBM v PAS nebo stříbření, což napodobuje vzhled mesangioliferativní glomerulonefritidy.

- třída V., difusní membranousní glomerulonefritis: kapilární stěna je difusně zesílená, glomerulární bazální membrána má „spikes.“ Mohou být zastižena také subendoteliální depozita.

U pacientů s nefrotickým syndromem jsou *proximální tubulární epitely vakuolizované* s resorpčními kapkami. Bývá přítomný různý stupeň atrofie korelující se stupněm glomerulárního poškození.

(obr.)

Interstitium vykazuje různý stupeň fibrozy a zánětu.

(obr.)

Cévní postižení: bývají přítomny arterioly s hyalinózou stěny. Arteritis a arteriolitis s fibrinoidní nekrózou stěny většinou nebývají zastiženy, jenom v těžkých případech spolu s nekrotizující glomerulonefritidy nebo maligní hypertenzí.

(obr.)

IMF: IgG témař vždy (90 % případů a více), méně často se prezentuje IgA a IgM (asi 70 %), C3 a C1q složky komplementu se vyskytující velmi často. Tzv. „full house“ je účast Ig (IgA, IgG i IgM) spolu s C3 a C1q. *Granulární depozita imunoglobulinů a složek komplementu* vidíme i v BM tubulů, často u třídy IV. lupusové nefritidy. *Subendoteliální přítomnost IgG a komplementu* v malých ateriích a arteriolách bývá často u glomerulonefritidy třídy IV. V glomerulech jsou imunoglobuliny a složky komplementu uloženy podle jednotlivé třídy (I. – V.) lupusové glomerulonefritidy, tzn. v mesangiu, v kapilárách (subendoteliálně, subepiteliálně) nebo v obojím současně.

(obr.)

EM: Ultrastruktura kolísá od rozmezí drobných mesangiálních depozit po velká subendoteliální depozita. Specifické tubulární struktury označované jako tubuloretikulární inkluze nebo myxovirus-like partikule vidíme v endoteliích glomerulárních kapilár.

(obr.)

6.4.2 Rheumatoidní artritis

6.4.3 Progresivní systémová skleróza

6.5 Glomerulární léze při metabolických chorobách

6.5.1 Diabetická glomerulopatie

6.5.2 Amyloidóza

6.6 Onemocnění glomerulární basální membrány, hereditární nefropatie

6.6.1 Alportův syndrom

6.6.2 Onemocnění tenkých membrán

6.7 Glomerulární léze při vaskulárních chorobách

6.7.1 Systémové vaskulitidy

6.7.1.1 Polyarteritis nodosa

6.7.1.2 Polyangiitis microscopica

6.7.1.3 Wegenerova granulomatóza

6.7.1.4 Churg-Strauss syndrom

6.7.2 Trombotická mikroangiopatie

6.7.2.1 Disseminovaná intravaskulární koagulopatie

6.7.2.2 Hemolyticko-uremický syndrom

6.7.2.3 Trombotická trombocytopenická purpura

6.7.2.4 Fokální embolická nefritis

6.8 Benigní nefroskleróza

6.9 Maligní nefroskleróza

7 Onemocnění tubulů

7.1 Akutní tubulární nekróza

7.1.1 Ischemická akutní tubulární nefropatie

7.1.2 Toxická akutní tubulární nekróza

7.2 Ostatní tubulární abnormality

7.2.1 Hyalinní změny

7.2.2 Hydropické změny

7.2.3 Hypokalemická nefróza

7.2.4 Tubulární atrofie

8 Onemocnění intersticia

8.1 Intersticiální nefritis

8.1.1 Léky indukovaná intersticiální nefritis

8.1.2 Intersticiální nefritis související s bakteriální infekcí

8.1.3 Intersticiální nefritis související s virovou infekcí

8.1.4 Granulomatózní intersticiální nefritis

8.1.5 Intersticiální nefritis s uveitidou

8.2 Pyelonefritis

8.2.1 Akutní pyelonefritis

HISTOLOGIE

Tvorba abscesů, dilatované kanálky obsahují exsudát s neutrofily. V intersticiu je variabilní chronický zánětlivý infiltrát.

(obr.)

8.2.2 Chronická a refluxová nefropatie

8.2.3 Xantogranulomatózní

8.2.4 Tuberkulóza

8.2.5 Mykotická nefritis

8.2.6 Ledvina při sepsi

- 8.3 Papilární nekróza
- 8.4 Analgetická nefropatie
- 8.5 Obstrukční nefropatie (hydronefróza)
- 9 Kalcifikace ledvin
- 10 Dna
- 11 Hemosideróza
- 12 Argyróza
- 13 Ostatní stavy poškozující ledviny
- 13.1 Onemocnění jater
- 13.2 Dyskrásie
- 13.2.1 Mohočetný myelom a renální onemocnění (Myelomová cast nefropatie)
- 13.3 Ledvina při srpkovité anémii
- 14 End stage kidney
- 15 Cystické renální onemocnění a renální dysplázie
 - 15.1 AD polycystické onemocnění ledvin
 - 15.2 AR polycystické onemocnění ledvin
 - 15.3 Prosté (solitární) ledvinné cysty
 - 15.4 Dřeňové cysty
 - 15.5 Renální dysplázie
- 16 Patologie renální transplantace
 - 16.1 Akutní intersticiální (celulární) rejekce
 - 16.2 Akutní vaskulární (humorální) rejekce
 - 16.3 Chronická rejekce
- 17 Nádory ledvin primární
 - 17.1 Epiteliální nádory
 - 17.1.1 Adenomy kůry ledvin
 - 17.1.2 Karcinom ledviny
 - 17.1.2.1 Světlobuněčný renální karcinom
 - 17.1.2.2 Papilární renální karcinom
 - 17.1.2.3 Chromofobní renální karcinom
 - 17.1.3 Onkocytom
 - 17.2 Mesenchymální nádory
 - 17.2.1 Angiomyolipom
 - 17.2.2 Leiomyom
 - 17.2.3 Lipom
 - 17.3 Nádory ledvin dětského věku
 - 17.3.1 Nefroblastom
 - 17.3.2 Cystický nefrom
 - 17.4 Nádory ledvinné pánvičky
 - 17.4.1 Benigní epiteliální nádory
 - 17.4.1.1 Uroteliální papilom
 - 17.4.1.2 Invertovaný papilom
 - 17.4.2 Maligní epiteliální nádory
 - 17.4.2.1 Uroteliální karcinom
 - 17.4.2.2 Spinocelulární karcinom
 - 17.4.2.3 Adenokarcinom
- 18 Sekundární tumory ledvin
 - 18.1 Metastázy do ledvin
 - 18.2 Infiltrace ledvin při lymfomech a leukemiích