

KŁĘBUSZKOWE CHOROBY NEREK PRZEBIEGAJĄCE Z ZESPOŁEM NEFRYTYCZNYM LUB GWAŁTOWNIE POSTĘPUJĄCĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK

KRZYSZTOF OKOŃ

Na zespół nefrytyczny składają się: krwimocz lub krwinkomocz, białkomocz (zwykle na poziomie nienercycowym), nadciśnienie i niedomoga nerek.

1. Ostre (poinfekcyjne, postreptokokowe) kłębuszkowe zapalenie nerek

1.1. Definicja

Ostre (poinfekcyjne, postreptokokowe) kłębuszkowe zapalenie nerek to kłębuszkowe zapalenie nerek pojawiające się w krótkim czasie po przebyciu infekcji bakteryjnej, objawiające się zespołem nefrytycznym i zwykle ustępujące bez pozostawienia trwałych następstw.

1.2. Etiologia i patogenez

Ostre kłębuszkowe zapalenie nerek pojawia się kilka (1–6) tygodni po przebyciu ostrej infekcji bakteryjnej. Najczęściej czynnikiem przyczynowym są paciorkowce tzw. szczepów nefrytogennych (1, 2, 4, 12, 25, 42, 49, 57, 60). W części przypadków podobne objawy kliniczne i obraz morfologiczny są opisywane po przebytych zakażeniach wywoływanych innymi bakteriami, najczęściej gronkowcami, ale także bakteriami Gram-ujemnymi oraz innymi czynnikami infekcyjnymi. W klasycznych opisach pierwotna infekcja dotyczyła głównie górnych dróg oddechowych, rzadziej skóry. Współcześnie często występuje zapalenie płuc, procesy zapalne w obrębie dróg moczowych, a także bakteryjne zapalenie w obrębie serca. Kłębuszkowe zapalenie nerek w wyniku zapalenia wsierdza lub innych długotrwałych procesów zapalnych przejawia cechy odrębne i wymaga osobnego omówienia (patrz niżej). Nawet w 15% przypadków miejsce infekcji może być nieznane. Czynnikiem usposabiającymi są: cukrzyca, alkoholizm, dożylnie podawane narkotyki oraz upośledzenie odporności (w tym AIDS). Rzeczywiście, infekcyjne kłębuszkowe zapalenie nerek jest najczęstszą glomerulopatią zapalną występującą w przebiegu cukrzycy. Mechanizm prowadzący do uszkodzenia kłębuszka nie jest w pełni poznany i zapewne złożony. Wykazano występowanie reakcji krzyżowej między antygenami bakteryjnymi a składnikami kłębuszka nerkowego, w tym błony podstawnej. Antygeny pochodzenia bakteryjnego wraz ze swoistymi przeciwciałami mogą się także odkładać w obrębie pętli kapilar, powodując pojawienie

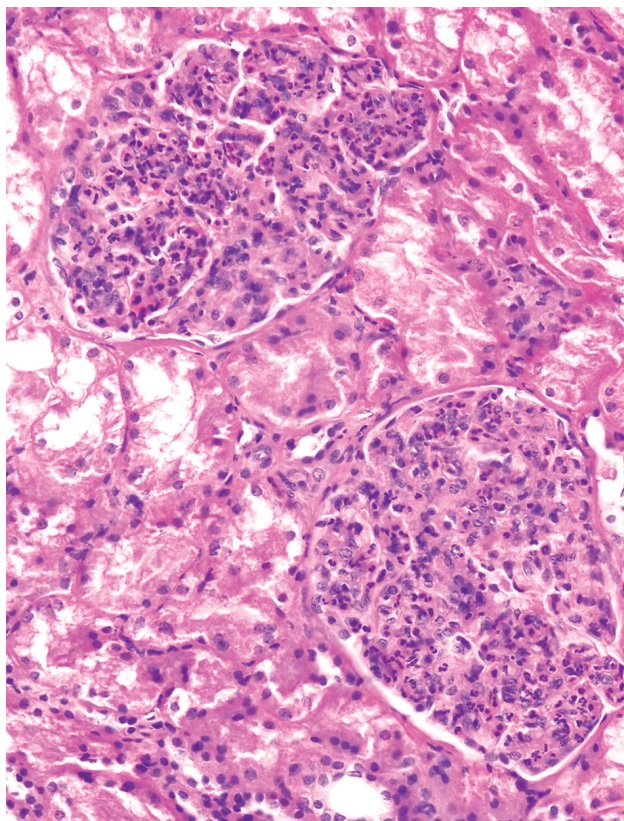
się procesu zapalnego, m.in. przez aktywację układu dopełniacza na drodze klasycznej. Substancje pochodzenia bakteryjnego mogą również bezpośrednio uszkadzać składniki kłębuszka lub działać jako superantygenu.

1.3. Objawy kliniczne

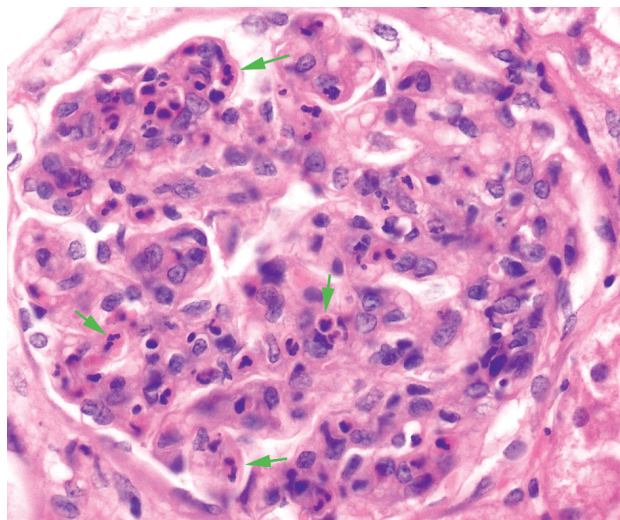
Ostre (poinfekcyjne, postreptokokowe) kłębuszkowe zapalenie nerek to choroba rzadka w krajach rozwiniętych, głównie w związku z częstym stosowaniem antybiotyków i poprawą standardu życia, co zmniejsza częstość występowania infekcji bakteryjnych. Częściej dotyka dzieci, w części przypadków epidemicznie; wydaje się jednak, że odsetek chorych dorosłych rośnie i może osiągnąć 1/3 przypadków. Może się to wiązać ze wzrostem średniej długości życia i wzrostem częstości występowania stanów predysponujących. Prawdopodobnie rzeczywista częstość występowania choroby może być większa, ponieważ część przypadków przebiega skąpoobjawowo. Objawy kliniczne to: krwinkomocz lub widoczny makroskopowo krwimocz, obecność walczków erytrocytarnych, leukocyturia, białkomocz, obrzęki, nadciśnienie tętnicze, oliguria i różnego stopnia upośledzenie czynności nerek. Poziom białkomoczu bywa różny, zwykle przekracza 2 g/dobę, w części przypadków osiąga poziom nercycowy. W badaniach dodatkowych widoczne jest zmniejszenie stężenia dopełniacza oraz podwyższone miano ASO. Tak charakterystyczny obraz występuje u 90% chorych. W związku z tym badanie biopsyjne nie jest wykonywane we wszystkich przypadkach i jest to jednostka widywana w materiale histologicznym rzadziej niż na oddziałach nefrologicznych. Wskazaniem do biopsji może być m.in. przedłużanie się objawów, ujemny wynik ASO czy znaczny białkomocz.

1.4. Mikroskopia świetlna

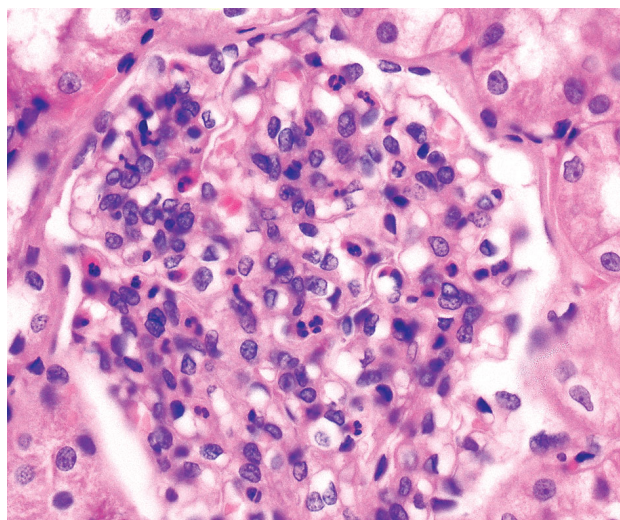
Zmiany widoczne w mikroskopie świetlnym zależą od etapu choroby (ryc. 1.–3.). We wczesnej fazie zwraca uwagę powiększenie kłębuszków, które są obficie komórkowe, światła kapilar są zaciśnięte. Zwiększona komórkowość kłębuszka dotyczy głównie światła kapilar kłębuszkowych; w ich obrębie widoczne są liczne granulocyty obojętnochłonne; są to najbardziej charakterystyczne i najłatwiejsze do zauważenia komórki. Mogą też występować eozynofile, makrofagi i limfocyty. Określenie dokładnego składu komórkowego w barwieniu rutynowym nie jest jed-



Rycina 1. Ostre poinfekcyjne kłębuszkowe zapalenie nerek. Kłębuszki są obficie komórkowe, zawierają liczne granulocyty, o zaciśniętych światłach kapilar. Barwienie HE, powiększenie 200×



Rycina 2. Widoczna jest wewnątrzwołniczkowa lokalizacja granulocytów (strzałki). Barwienie HE, powiększenie 400×



Rycina 3. Późniejsza faza zmian. Granulocytom towarzyszy rozplem komórek mezangialnych. Barwienie HE, powiększenie 400×

nak możliwe. Można również zaobserwować rozplem i obrzęk śródbłoków. W świetle kapilar może się odkładać włóknik. Na nieco późniejszych etapach procesu chorobowego zaznacza się wzrost liczby komórek mezangialnych. W miarę ustępowania objawów choroby zmiany wewnątrzwołniczkowe ustępują, natomiast rozplem komórek mezangium może utrzymywać się znacznie dłużej, nawet przez kilka lat. W przypadkach o bardziej agresywnym przebiegu w części kłębuszków widoczne są półksiężyce.

1.5. Badanie immunofluorescencyjne

Immunofluorescencyjnie na terenie kłębuszków widoczne są złogi C3c oraz immunoglobulin, głównie IgG. W zejściowej fazie choroby częściej ma być wykrywana IgM. Złogi mogą mieć lokalizację zarówno mezangialną, jak i obwodową, w części przypadków przypominają pseudolinearne złogi w nefropatii błoniastej. Najczęściej jednak ziarniste złogi są obecne na obwodzie kapilar, jak również w obrębie mezangium, dając obraz „gwiazdzonego nieba”. W późniejszych okresach widoczne są głównie depozyty mezangialne.

1.6. Badanie mikroskopowo-elektronowe

W badaniu mikroskopowo-elektronowym najbardziej charakterystyczne są depozyty typu garbików (*bumps*). Mają one lokalizację podnabłonkową, spore rozmiary i są dość różnorodne. Typowo nie obserwuje się tworzenia kolców (*spikes*) i występującego w glomerulopatii błoniastej regu-

larnego pograżania złogów w błonie podstawnej, jednak część garbików zostaje wbudowana w błonę podstawną, tworząc w fazie zejściowej choroby złogi śródbłonkowe. Oprócz garbików obserwuje się złogi mezangialne, a także podśródbłonkowe. W czasie ewolucji choroby złogi elektronowo gęste podlegają podobnym przemianom jak obraz immunofluorescencyjny: początkowo dominują złogi zlokalizowane podnabłonkowo i ewentualnie podśródbłonkowo, a w fazie końcowej raczej złogi mezangialne.

1.7. Rozpoznanie różnicowe

Różnicowanie obejmuje przede wszystkim choroby kłębuszków nerkowych przebiegające ze zmianami rozplemowymi. Odróżnienie od nefropatii IgA może być kłopotliwe, ponieważ opisano występowanie w ostrym rozplemowym kłębuszkowym zapaleniu złogów IgA o mezangialnej lokalizacji. Pozostałe cechy morfologiczne mają być identyczne jak w wypadkach o typowym obrazie immunofluorescencyjnym. Od choroby Bergera odróżnia te przypadki obecność zmian śródwołniczkowych. W póź-

niejszym okresie, gdy zmiany te ustępują, obraz morfologiczny mógłby więc być identyczny. Przydatne może być stwierdzenie zmniejszenia stężenia dopełniacza. Klinicznie stwierdzano też starszy wiek, związek z cukrzycą, upośledzeniem odporności i nowotworami. Czynnikiem przyczynowym często może być infekcja wywołana przez gronkowca złocistego, w tym szczepy odporne na metycylinę. Przebieg jest często niekorzystny; wskazane jest więc wyróżnianie takiego „IgA-dodatniego poinfekcyjnego zapalenia” jako odrębnej jednostki. Nefropatia toczniowa może także przypominać późniejsze fazy postreptokokowego kłębuszkowego zapalenia. Cechami odróżniającymi nefropatię toczniową są: silnie dodatnie odczyny w kierunku wszystkich immunoglobulin i składników dopełniacza (*full house pattern*) w badaniu immunofluorescencyjnym, obecność C1q oraz nietypowe dla ostrego kłębuszkowego zapalenia lokalizacje depozytów. Rozstrzygnięcie powinno przynieść przeanalizowanie kontekstu klinicznego. Wczesne fazy błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia mogą charakteryzować się obecnością znacznego zwiększenia komórkowości kłębuszka i obecnością granulocytów. Jednakże w tej jednostce chorobowej częściej będzie obserwowany zespół nerczycowy, a badanie ultrastrukturalne winno pozwolić na rozstrzygnięcie wątpliwości. Jeżeli dysponujemy jedynie materiałem do badania w mikroskopie elektronowym, konieczne może być odróżnienie złogów podnabłonkowych w poinfekcyjnym kłębuszkowym zapaleniu i glomerulopatii błoniastej; zasadza się ono na nieregularności i niewielkiej tendencji garbików do wbudowania w błonę podstawną. Najważniejsze jest jednak, że objawy i kontekst kliniczny obu jednostek są odmienne.

1.8. Rokowanie

Rokowanie jest zwykle dobre. W wypadkach pediatrycznych, szczególnie epidemicznych, u ponad 90% pacjentów obserwuje się całkowity powrót do zdrowia. Rokowanie jest gorsze u dorosłych, zwłaszcza w wypadkach z białkomoczem na poziomie nerczycowym; nawet u 1/4 pacjentów może dojść do rozwoju przewlekłej niewydolności nerek. Gorsze rokowanie występuje też u pacjentów ze znacznym upośledzeniem czynności nerki w ostrej fazie choroby. Obecność półksiężyców świadczy o większej agresywności procesu. W grupie osób starszych nawet 3/4 nie odzyskuje pełnej wydolności narządu. Niekorzystne jest także rokowanie odległe u chorych ze współistniejącą glomerulopatią cukrzycową.

2. Inne kłębuszkowe zapalenie nerek występujące w przebiegu infekcji, zwłaszcza o charakterze przewlekłym – infekcyjne kłębuszkowe zapalenie nerek

2.1. Definicja

Jest to kłębuszkowe zapalenie nerek występujące w przebiegu infekcji, zwłaszcza o charakterze przewlekłym, towarzyszące takim stanom, jak bakteryjne zapalenie wsierdzia, infekcja zastawki komorowo-żylna lub komorowo-

-otrzewnowej (*shunt nephritis*), przetoki pomiędzy krążeniem wrotnym i systemowym (zarówno wrodzone, jak i wykonane sztucznie w leczeniu nadciśnienia wrotnego), długo utrzymujące się ropnie czy przewlekłe ropne zapalenie kości. Podobne cechy kliniczne i morfologiczne może mieć kłębuszkowe zapalenie nerek w przebiegu zakażenia *S. mansoni*. Częstość występowania kłębuszkowego zapalenia nerek w przebiegu infekcji bakteryjnych jest trudno ocenić.

2.2. Etiologia i patogenez

Patomechanizm zmian zbliżony jest nieco do występującego w ostrym kłębuszkowym zapaleniu – tworzące się kompleksy antygen–przeciwciało osadzają się w obrębie kłębuszka nerkowego, aktywując układ dopełniacza na drodze klasycznej. W dawniejszych publikacjach podnoszono możliwość, zwłaszcza w wypadku zapalenia wsierdzia, prostego mechanizmu zatorowego. Pogląd ten jednak został zarzucony. Różnice morfologiczne w porównaniu z ostrym poinfekcyjnym zapaleniem kłębuszkowym wynikają z krążenia w krwiobiegu większych ilości antygeny. Także bakterie zapoczątkowujące proces chorobowy są odmienne od klasycznego postreptokokowego kłębuszkowego zapalenia; najczęściej są to rozmaite gatunki gronkowca. W części przypadków może dochodzić do aktywacji odporności komórkowej. Nie stwierdza się wtedy obecności złogów immunologicznych na terenie kłębuszków (*pauci immune glomerulonephritis*). Częstość występowania kłębuszkowego zapalenia nerek w przebiegu infekcji bakteryjnych jest trudna do oceny, w literaturze podawane są wartości od mniej niż 1% przypadków do niemal 60%; niższe odzwierciedlają dane bardziej aktualne, co związane jest z powszechnym stosowaniem antybiotyków.

2.3. Objawy kliniczne

Obraz kliniczny obejmuje gorączkę, cechy uogólnionego zakażenia, objawy wynikające z choroby zasadniczej oraz składniki zespołu nefrytycznego. Z reguły obserwowany jest krwinkomocz i białkomocz, nadciśnienie jest rzadko spotykane. Stopień upośledzenia czynności nerki jest rozmaity, od prawidłowej funkcji narządu do obrazu szybko postępującej niewydolności; występuje tu naturalnie związek z obrazem morfologicznym. Często obserwowane jest zmniejszenie stężenia dopełniacza, w części przypadków opisano występowanie czynnika reumatoidalnego lub ANCA, przy czym rola tych ostatnich przeciwciał w patogeniezie zmian kłębuszkowych jest niejasna.

2.4. Mikroskopia świetlna

W obrazie morfologicznym zmiany mogą mieć rozmaite postaci; do pewnego stopnia istnieje relacja pomiędzy rodzajem choroby zasadniczej a postacią zmian kłębuszkowych. Zmiany rozplemowe, zarówno śródwłośniczkowe, jak i mezangialno rozplemowe naśladują ostre zapalenie poinfekcyjne. W połowie przypadków bakteryjnego zapalenia wsierdzia obserwuje się segmentalną martwicę ścian kapilar i zakrzepy w ich świetle. Niezajęte segmenty pętli naczyń mogą mieć całkowicie utrzymaną strukturę lub wykazywać rozplem komórek. W miarę upływu czasu zmiany martwicze goją się przez tworzenie włóknistych obszarów bliznowacenia.

W przebiegu *shunt nephritis* najczęściej widuje się obraz błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia typu I, nieodbiegający od przypadków idiopatycznych.

2.5. Badanie immunofluorescencyjne

Obraz immunofluorescencyjny oraz ultrastrukturalny nie przejawiają cech odmiennych od analogicznych glomerulopatii niezwiązanych z zakażeniem.

2.6. Rozpoznanie różnicowe

Różnicowanie ze względu na wspomnianą różnorodność obrazu morfologicznego obejmuje wiele jednostek chorobowych. Najważniejsze dla ustalenia właściwego rozpoznania są pełne i wiarygodne dane kliniczne, obraz morfologiczny często bowiem jest identyczny z widywanym w przypadkach niezwiązanych z procesem infekcyjnym. Bliznowacenie kłębuszków będące pozostałością po przebyłym zapaleniu może być trudne od odróżnienia od ogniskowego i segmentalnego stwardnienia. Stwierdzenie złogów immunologicznych w badaniu immunofluorescencyjnym i ultrastrukturalnym naprowadza na właściwy trop.

2.7. Rokowanie

Rokowanie jest gorsze niż w wypadku ostrego postreptokokowego zapalenia. Zastosowanie celowanej antybiotykoterapii w połączeniu z chirurgiczną korektą defektu anatomicznego lub usunięciem materiału zakaźnego może spowodować cofnięcie się zmian rozplemowych, podobnie jak w ostrym zapaleniu. Obecność półksiężyców, zaawansowane bliznowacenie, nieskuteczność antybiotykoterapii pogarszają rokowanie.

3. Błoniasto-rozplemowe (mezangialno-włośniczkowe) kłębuszkowe zapalenie nerek

3.1. Definicja

Błoniasto-rozplemowe (mezangialno-włośniczkowe) kłębuszkowe zapalenie nerek to grupa kłębuszkowych zapaleń nerek, w których współwystępuje uszkodzenie pętli kapilar kłębuszkowych związane z odkładaniem złogów immunologicznych z aktywacją i pomnożeniem komórek mezangium.

3.2. Etiologia i patogenezą

Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek jest chorobą wynikającą z odkładania kompleksów immunologicznych. W postaci idiopatycznej składnik antygenowy tych kompleksów pozostaje nieznany; ważniejsze przyczyny postaci wtórnej wymieniono w tabeli I. Złogi immunologiczne odkładają się w obrębie ściany kapilar, głównie pomiędzy śródbłonkiem a błoną podstawną i indukują kolejne składniki procesu zapalnego poprzez aktywację dopełniacza na drodze klasycznej. W obrębie kłębuszka pojawia się naciek zapalny, generowane są inne mediatory, a komórki mezangialne ulegają rozplemowi.

Tabela I. Ważniejsze przyczyny wtórnego błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek

Wirusowe zapalenie wątroby typu C
Wirusowe zapalenie wątroby typu B
Inne infekcje wirusowe, bakteryjne i pasożytnicze
Krioglobulinemia
Nowotwory, szczególnie chłoniaki i białaczki
Toczeń rumieniowaty układowy i inne kolagenozy
Niedobór $\alpha 1$ antytrypsyny
Zespół antyfosfolipidowy
Zespół hemolityczno-mocznicy
Anemia sierpowata
Leki

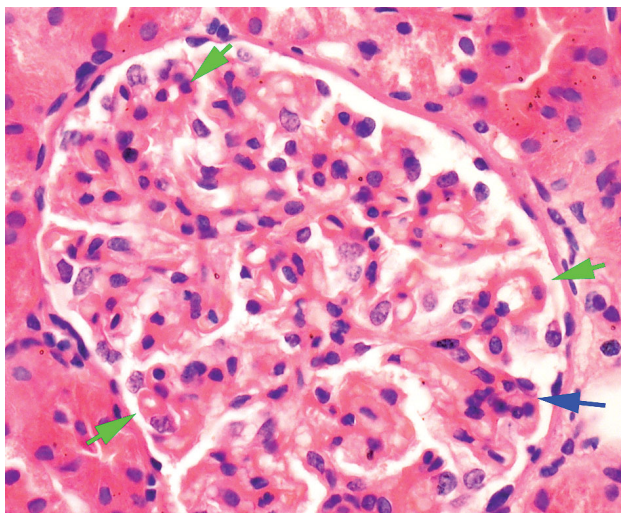
3.3. Objawy kliniczne

Obraz kliniczny jest bardzo zmienny i nie przejawia cech swoistych. Zwykle obserwuje się – w różnych proporcjach – krwimocz, białkomocz oraz niedomogę nerek. Często występuje również zespół nerczycowy. W połowie przypadków w momencie rozpoznania może występować upośledzenie czynności nerki. W surowicy okresowo może występować zmniejszenie stężenia składników dopełniacza, zwłaszcza uczestniczących w aktywacji na drodze klasycznej.

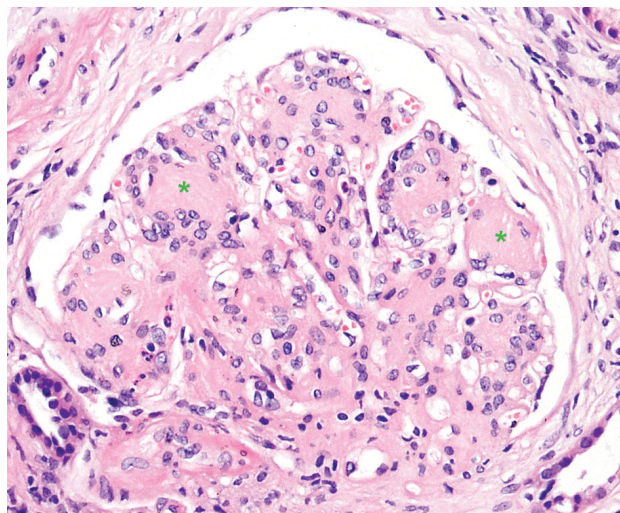
3.4. Badanie w mikroskopie świetlnym

Pod względem morfologicznym można obserwować kilka wariantów. Relacja pomiędzy typem I i III pozostaje niejasna. W nielicznych wypadkach rodzinnych błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia mogą one współwystępować; z drugiej strony nie obserwuje się przejścia jednej postaci w drugą. Z kolei opisanie w typie III obecności przeciwciał stabilizujących konwertazę C5 sugeruje, że jest to odrębny proces chorobowy. Typ II nazywany jest także chorobą gęstych złogów i wydaje się jednostką odrębną; dlatego w niniejszym opracowaniu jest w całości omawiany w odrębnym podrozdziale.

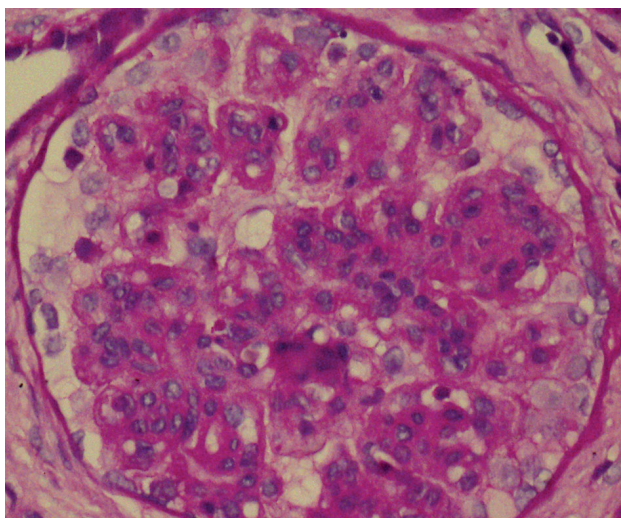
Typ I jest zdecydowanie najczęstszy. W przypadkach typowych wstępne rozpoznanie uzyskuje się już przy wstępnej ocenie w mikroskopie świetlnym (ryc. 4.–7.). Charakterystycznie, chociaż nie we wszystkich przypadkach, stwierdza się podkreślenie lobulacji kłębuszków. W dawniejszych opracowaniach „postać z lobulacją” była wyodrębniana jako osobna jednostka. Pojawienie się wyraźnych zrazików w obrębie pętli naczyńowych ma być wynikiem znacznego rozplemu komórek i przyrostu macierzy pozakomórkowej w obrębie mezangium. Wzrost komórkowości mezangium jest na ogół znaczny, rozlany i dość jednolity, aczkolwiek w wypadkach o mniejszej agresywności może być ogniskowy i bardziej subtelny. We wczesnej fazie choroby mogą być obecne liczne granulocyty obojętnochłonne. W późniejszym okresie może dominować sklerotyzacja. Pomiędzy poszczególnymi pętlami lub pomiędzy pętlami a torebką Bowmana mogą być widoczne zlepy. Czasem pojawiają się półksiężyce. Obwodowe ściany kapilar kłębuszkowych są pogrubiałe. Pogrubienie może przypominać zmiany w glomerulopatii bł-



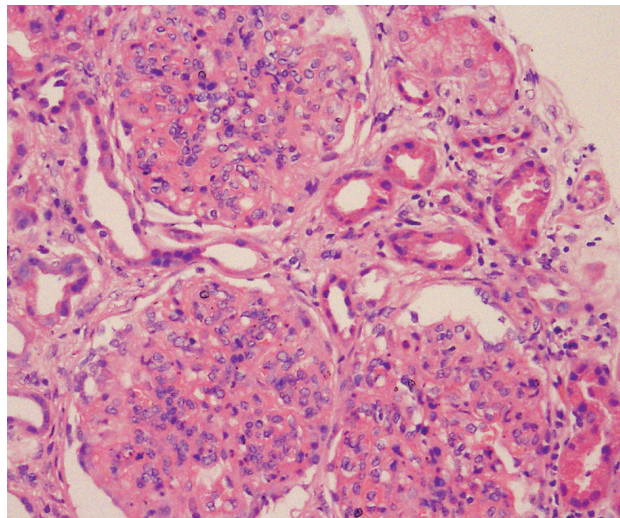
Rycina 4. Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek. Zmiany o niewielkiej aktywności. Można zauważyć podkreślenie lobulacji, niewielki wzrost komórkowości (granatowa strzałka), pogrubienie ścian kapilar (zielone strzałki). Barwienie HE, powiększenie 400×



Rycina 5. Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek. Zmiany zaawansowane z cechami sklerotyzacji. Lobulacja wyraźnie widoczna, rozplem komórek staje się mniej wyraźny. W niektórych zrazikach (*) bezkomórkowa substancja przypomina zmiany w cukrzycy. Barwienie HE, powiększenie 400×



Rycina 6. Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie. W barwieniu PAS dobrze widoczny jest zarówno wzrost komórkowości, przyrost matrix, lobulacja, jak i pogrubienie ścian kapilar. Odczyn PAS, powiększenie 400×



Rycina 7. Rozplem komórek, niewidoczne światła kapilar i pojedyncze granulocyty niekiedy mogą błędnie sugerować postreptokokowe kłębuszkowe zapalenie. Barwienie HE, powiększenie 200×

niastej, jednak częściej błony są nieregularne, w części pętli bardzo grube, w innych wydają się prawidłowe. Nieregularność struktury zwraca uwagę także w obrębie poszczególnych pętli, zwłaszcza w barwieniach srebrowych. W barwieniu solami srebra, przy starannej ocenie na ogół można znaleźć przynajmniej pojedyncze pętli o podwójnym okonturowaniu („szyny tramwajowe”). Nierzadko ta cecha morfologiczna jest pierwszym sygnałem, aby brać pod uwagę rozpoznanie błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia. Barwienia z wykorzystaniem fuksyny kwaśnej mogą ujawnić obecność złogów w obrębie obwodu pętli lub w mezangium.

3.5. Badanie w mikroskopie elektronowym

Badanie mikroskopowo-elektronowe jest niezbędne do ustalenia rozpoznania. W obrębie pętli naczyńowych

stwierdza się obecność elektronowo gęstych złogów podśródbłonkowych i podnabłonkowych, przy czym w typie I zdecydowanie dominują złogi podśródbłonkowe. Brak badania ultrastrukturalnego uniemożliwia więc klasyfikację zmian na podtypy. Złogom towarzyszy tzw. interpozycja (przemieszczenie) mezangium, czyli obecność cytoplazmy komórek w obrębie obwodu pętli. W części przypadków jest to skutek wnikania wypustek komórek mezangium, jednak w części „interpozycja” dotyczy raczej komórek śródbłonka. Obecne są także złogi mezangialne.

Typem III wg Burkholdera określa się zmiany, które mają cechy morfologiczne niejako pośrednie pomiędzy glomerulopatią błoniastą a błoniasto-rozplemowym zapaleniem kłębuszkowym. Rozplem mezangium jest zwykle mniej nasilony niż w typie I. Obok zmian mezangialno-rozplemowych i pogrubienia ścian kapilar jak w typie I

w mikroskopie świetlnym można stwierdzić obecność „kolców” (*spikes*). Badanie ultrastrukturalne ujawnia, obok podśródbłonkowych, także złogi podnabłonkowe, które analogicznie do depozytów w glomerulopatii błoniastej ulegają zamknięciu w odkładanym materiale błony podstawnej.

Typ III mezangialno-włośniczkowego kłębuszkowego zapalenia nerek opisany przez Strife i Andersa wykazuje bardziej różnorodne zmiany. Złogom podśródbłonkowym towarzyszą depozyty leżące śródbłonowo, przy czym są one słabo wysyczone i lokalizują się głównie w obrębie *lamina rara interna*. Obserwowane są także złogi podnabłonkowe. Zmiany obserwowane w różnych pętłach kapilar mogą być rozmaite i do rozpoznania może być niezbędna staranna analiza znacznych obszarów wycinka. W mikroskopie świetlnym, w preparatach srebrzych, obserwuje się błonę podstawną znacznie bardziej nieregularną niż w innych podtypach.

3.6. Diagnostyka różnicowa

We wczesnej fazie, ze względu na obecność granulocytów, konieczne jest odróżnienie od ostrego (postreptokokowego) kłębuszkowego zapalenia. Umożliwia to badanie ultrastrukturalne (lokalizacja złogów, obecność przemieszczenia mezangium). Obraz błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia obserwuje się w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego (*systemic lupus erythematosus* – SLE); w wypadku braku klinicznego rozpoznania SLE takie cechy, jak m.in. silnie dodatnie odczyn w kierunku wszystkich immunoglobulin i składników dopełniacza (*full house pattern*), dodatni odczyn w kierunku C1q, znaczne rozmiary złogów, obecność depozytów w torebce Bowmana lub ścianach kanalików, sugerują możliwość kolagenozy. Cechą mogącą wskazywać na krieglobulinemę jako przyczynę zmian może być szklisty materiał tworzący cylindryczne złogi w świetle kapilar; w badaniu mikroskopowo-elektronowym złogi mogą mieć „krystałoidną” budowę. W części przypadków wtórnej glomerulopatii błoniastej, zwłaszcza w przebiegu antygenemii HBs, zmianom błoniastym towarzyszy znacznie szersze poszerzenie obszarów mezangialnych ze wzrostem komórkowości. Taki wzrost komórkowości jest jednak niewielki, a w badaniu ultrastrukturalnym stwierdza się jedynie złogi podnabłonkowe i mezangialne, bez cech interpozycji mezangium. Zejściowe fazy błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia mogą naśladować guzkową postać glomerulopatii cukrzycowej. W chorobach tych jednak nie stwierdza się istotnego wzrostu komórkowości mezangium, a w badaniu ultrastrukturalnym nie obserwuje się złogów ani przemieszczenia mezangium.

3.7. Rokowanie

Przebieg choroby jest postępujący i często prowadzi do niewydolności nerek. Po przeszczepie w 25% przypadków występuje wznowa procesu.

4. Choroba gęstych złogów

4.1. Definicja

Choroba gęstych złogów (*dense deposits disease* – DDD) to rzadka choroba kłębuszków nerkowych, w przebiegu któ-

rej w obrębie środkowej części błon podstawnych widoczne są linijne elektronowo gęste złogi. Skład i mechanizm powstawania złogów pozostaje niejasny. Choroba gęstych złogów bywa określana jako błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie typu III, jednak liczne argumenty przemawiają za tym, że jest to choroba całkowicie odrębna, zarówno patogenetycznie, morfologicznie, jak i pod względem cech klinicznych.

Choroba występuje u osób w różnym wieku, ale głównie u dzieci i młodzieży. Objawia się typowym ostrym zespołem nefrytycznym.

4.2. Etiologia i patogenez

Podstawowym zjawiskiem w DDD ma być występowanie nieprawidłowej aktywacji układu dopełniacza. W 80% przypadków stwierdza się obecność przeciwciała stabilizującego C3bBb – konwertazę szlaku alternatywnego dopełniacza – poprzez wyłączenie regulacyjnej funkcji czynnika H. Część przypadków może być związana z niedoborem lub nieprawidłowościami czynnika H.

W surowicy stwierdza się obniżenie składników drogi alternatywnej dopełniacza. Prawdopodobnie spaczona aktywacja komplementu odpowiada za współwystępowanie choroby gęstych złogów i nabytej połowicznej lipodystrofii.

4.3. Mikroskopia świetlna

W mikroskopie świetlnym obraz jest rozmaity. Tradycyjnie opisywano zmiany zbliżone do błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek: widoczne jest pogrubienie ścian kapilar w połączeniu ze zwiększeniem komórkowości mezangium, odkładaniem macierzy pozakomórkowej, a niekiedy podkręśleniem lobulacji. Stwierdzono jednak, że obraz morfologiczny bywa odmienny: zmiany mezangialno-rozplemowe mogą być najczęstszym typem uszkodzenia. Spotykane są również przypadki z rozplemem wewnątrzwłośniczkowym i obecnością granulocytów obojętnochłonnych, naśladujące ostre (poinfekcyjne) kłębuszkowe zapalenie, w innych przypadkach pojawiają się półksiężycy. Ta ostatnia postać morfologiczna ma być typowa dla pacjentów młodych.

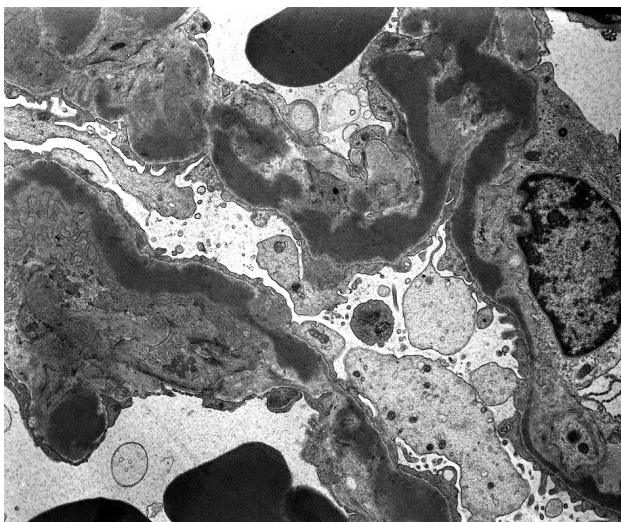
Dobrej jakości preparaty srebrze mogą ujawnić charakterystyczną strukturę błon podstawnych, które są pogrubiałe, z linijnym przejaśnieniem w części środkowej. Przejaśnienie odpowiada elektronowo gęstym złogom, niewykazującym znacznego powinowactwa do soli srebra. Złogi bywają także widoczne w skrawkach barwionych błękitem toluidyny, np. preparatach półcienkich wykonywanych w trakcie preparatyki mikroskopowo-elektronowej.

4.4. Badanie immunofluorescencyjne

Immunofluorescencyjnie z zasady stwierdza się dodatnie odczyny w kierunku fragmentu C3c (oraz C3d) dopełniacza. Złogi mają charakter obwodowych pasm wzdłuż ścian kapilar oraz mezangialny. W mniej niż połowie przypadków mogą być też obecne złogi immunoglobulin lub C1q.

4.5. Badanie w mikroskopie elektronowym

Badanie w mikroskopie elektronowym jest niezbędne do rozpoznania DDD. Stwierdza się obecność elektronowo gę-



Rycina 8. Choroba gęstych złogów. Pasmowate zagęszczenie wzdłuż błony podstawnej. ME, powiększenie 3000×

stych złogów w centralnej części błony podstawnej; są one homogenne, mogą występować odcinkowo lub tworzyć ciągle pasmo (ryc. 8.). Złogi o identycznej strukturze obserwowane są w 1/3 przypadków w błonie podstawnej torebki Bowmana, a w 1/4 w błonie podstawnej kanalików nerkowych. Ponadto w części przypadków występują depozyty podnabłonkowe typu „garbików” i interpozycja komórek mezangium w obręb błon podstawnych.

4.6. Rozpoznanie różnicowe

Morfologiczna diagnostyka różnicowa obejmuje całe spektrum zmian o zbliżonej morfologii i prezentacji klinicznej, a więc błoniasto-rozplamowe, mezangialno-rozplamowe, postreptokokowe kłębuszkowe zapalenie nerek, a także glomerulopatię błoniastą, szczególnie przypadki wtórne ze zwiększeniem komórkowości mezangium. Rozpoznanie różnicowe opiera się na stwierdzeniu charakterystycznego obrazu mikroskopowo-elektronowego.

4.7. Rokowanie

Rokowanie jest niepomyślne i na ogół następuje progresja do przewlekłej niewydolności nerek; czas progresji może sięgać kilkunastu lat. W rzadkich przypadkach opisano remisje spontaniczne; leczenie steroidami może także indukować remisję. Choroba gęstych złogów często nawraca w nerce przeszczepionej.

5. Kłębuszkowe zapalenie z półksiężycami/ kłębuszkowe zapalenie nerek z ogniskową martwicą

5.1. Definicja

Kłębuszkowe zapalenie z półksiężycami / kłębuszkowe zapalenie z ogniskową martwicą (*crescentic/focal necrotizing glomerulonephritis*) to kłębuszkowe zapalenie nerek, w którym histologicznie widoczne są – w różnych proporcjach

– segmentalne ogniska martwicy pętli kłębuszkowych, gromadzenie i proliferacja komórek w obrębie przestrzeni Bowmana w postaci półksiężyców, a klinicznie szybko postępująca niewydolność nerek.

5.2. Etiologia i patogeneza

Obraz morfologiczny tej jednostki chorobowej widywany jest najczęściej w przebiegu systemowych zapaleń naczyń, szczególnie naczyń drobnych, jak choroba Wegenera lub *microscopic polyangitis*. W patogenezie zjawiskiem podstawowym jest ciężkie uszkodzenie ściany kapilary kłębuszkowej z pojawieniem się martwicy włókninowej. Uszkodzenie ma podłoże immunologiczne, lecz rozmaity mechanizm.

Po części różnice w patogenezie przekładają się na różnice w obrazie immunofluorescencyjnym:

1. W obrębie błony podstawnej mogą odkładać się przeciwciała skierowane przeciwko składnikom samej błony, zwłaszcza kolagenowi IV. Skutkuje to występowaniem liniowego świecenia obwodowego w badaniu immunofluorescencyjnym. Jest to mechanizm widywany w zespole Goodpasture’a i jako powikłanie niektórych innych chorób, np. glomerulopatii błoniastej lub zespołu Alporta.
2. W obrębie pętli mogą odkładać się kompleksy immunologiczne ze składnikiem antygenowym pochodzenia nerkowego lub pozanerkowego, co wiąże się z występowaniem ziarnistych złogów w badaniu immunofluorescencyjnym. Jest to mechanizm występujący w SLE, postreptokokowym kłębuszkowym zapaleniu, błoniasto-rozplamowym kłębuszkowym zapaleniu.
3. Uszkodzenie może wynikać z działania granulocytów obojętnochłonnych aktywowanych przeciwciałami swoistymi dla składników cytoplazmy tych komórek (proteinaza 3, mieloperoksydaza, ANCA). Jest to mechanizm widywany głównie w zespole Wegenera i mikroskopowym zapaleniu naczyń, być może także w nefropatii IgA i plamicy Henocha-Schoenleina.
4. Uszkodzenie może wynikać z reakcji komórkowej; taki mechanizm jest najslabiej udokumentowany.

Martwica pętli naczyń doprowadza do przechodzenia w obręb przestrzeni Bowmana składników osocza, mediatorów procesu zapalnego oraz komórek nacieku zapalnego (głównie makrofagów); prowadzi to równolegle do rozplamienia komórek warstwy ściennej torebki Bowmana, a być może także podocytów. Segmentalna martwica i półksiężycy są więc ze sobą ściśle związane i często współistnieją w tym samym materiale biopsyjnym, a nawet w tym samym kłębuszku. Stwierdzenie jednej ze zmian może zależeć od płaszczyzny przekroju lub momentu ewolucji choroby widocznego w materiale morfologicznym. W ciągu dalszej ewolucji choroby w obrębie pętli objętych martwicą oraz w obrębie półksiężycy zachodzi stereotypowy proces organizacji i włóknienia, który stopniowo doprowadza do wytworzenia w miejscu uszkodzenia włóknistej blizny ze wzrostem pomiędzy torebką Bowmana a pętlami kłębuszka.

5.3. Objawy kliniczne

Choroba objawia się najczęściej wystąpieniem zespołu nefrytycznego o nagłym początku, czasem po przebytej infekcji górnych dróg oddechowych. W obrazie klinicznym dominuje oliguria i cechy niewydolności nerek, nato-

miast nadciśnienie i białkomocz są zwykle umiarkowane. Poziom składników dopełniacza bywa prawidłowy.

5.4. Mikroskopia świetlna

W początkowej fazie procesu zmiany są ogniskowe i segmentalne, pętle kapilar nieobjęte martwicą lub zmianami rozplamowymi mogą wyglądać prawidłowo, później zostają zajęte wszystkie lub niemal wszystkie kłębuszki. Kłębuszki zawierające rozległe półksiężyce i zapadnięte pętle naczyniowe mogą być trudne do zidentyfikowania i odróżnienia od zmienionych zapalnie naczyń czy ziarniaków. Barwienia srebrowe lub PAS są w takich przypadkach pomocne. Ogniska martwicy włóknikowatej i komórkowe półksiężyce często widoczne są w tym samym kłębuszku, chociaż mogą być widoczne na różnych przekrojach (ryc. 9.–11.). Czasem jednak pozostają w bliskim kontakcie. Półksiężyce złożone są na ogół z komórek nieco większych niż inne składniki kłębuszka nerkowego, o dość obfitej cytoplazmie. Z czasem w obrębie półksiężycy spada liczba komórek, a odkłada się skolagenizowana tkanka włóknista, by z biegiem czasu utworzyć włóknistą bliznę – półksiężyc włóknisty. Drobniejsze półksiężyce mogą pozostawiać po sobie jedynie zrosty pomiędzy pętlami a torebką Bowmana. Warto zaznaczyć, że stwierdzenie pojedynczych półksiężyców włóknistych nie może być podstawą rozpoznania zejścia zewnątrzwośniczowego kłębuszkowego zapalenia nerek ani nawet glomerulopatii, takie półksiężyce opisywane są bowiem także w innych jednostkach chorobowych, takich jak nefropatia refluksowa, przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie lub cukrzyca. Należy również pamiętać, że jednoznaczne odróżnienie włóknistego półksiężycy od włóknienia okołotorebkowego nie jest łatwe.

5.5. Badanie immunofluorescencyjne

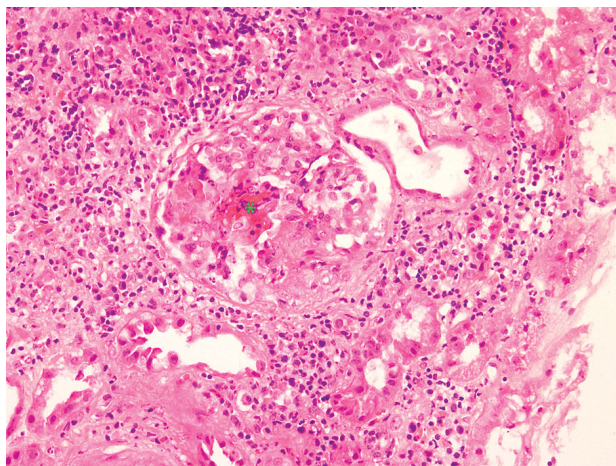
W badaniu immunofluorescencyjnym stwierdza się obecność włóknika w obrębie objętych martwicą pętli i półksiężyców. W obrębie pozostałych pętli naczyniowych najczęściej nie stwierdza się immunoglobulin. Jest to typowe zarówno w wypadkach idiopatycznych, jak i w przebiegu zapaleń drobnych naczyń mediowanych przez ANCA. Odróżnienie przypadków idiopatycznych i choroby systemowej opiera się na danych klinicznych. Stwierdzenie obfitych złogów immunologicznych, ich skład oraz sposób świecenia sugerują, że proces chorobowy wystąpił w przebiegu innej glomerulopatii pierwotnej albo wtórnej.

5.6. Badanie mikroskopowo-elektronowe

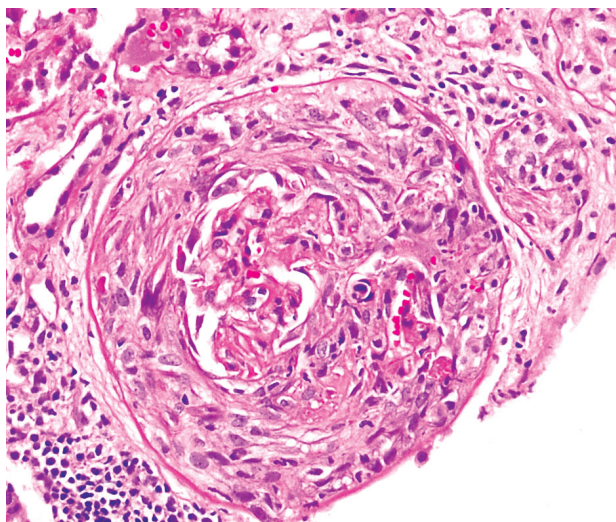
Badanie mikroskopowo-elektronowe najczęściej niewiele wnosi do rozpoznania. Stwierdza się przerwanie ciągłości błony podstawnej kapilary oraz odkładanie włóknika lub elementów morfotycznych w świetle kapilar lub w przestrzeni Bowmana. Stwierdzenie nielicznych złogów elektronowo gęstych nie wyklucza pierwotnego zewnątrzwośniczowego zapalenia, natomiast obfite złogi mogą ujawnić obecność zasadniczego procesu kłębuszkowego.

5.7. Rokowanie

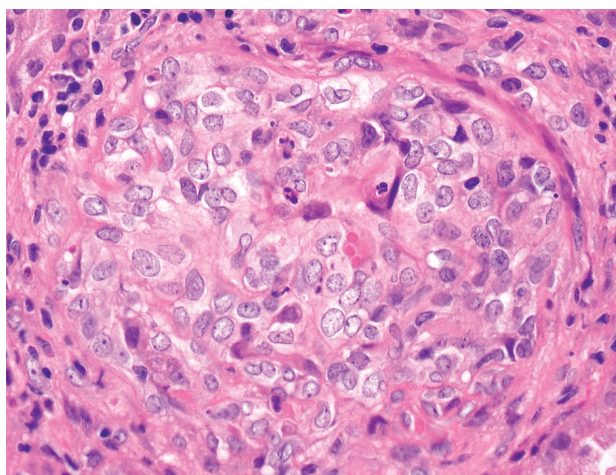
Rokowanie w wypadkach zewnątrzwośniczowego kłębuszkowego zapalenia jest poważne i w znacznej części przypadków choroba doprowadza do niewydolności nerek.



Rycina 9. Widoczne już pod niższym powiększeniem ogniska martwicy włóknikowatej (*). Wokół kłębuszka mieszanokomórkowe nacieki zapalne. Barwienie HE, powiększenie 200×



Rycina 10. Rozległy półksiężyc komórkowy obejmuje cały obwód kłębuszka. Barwienie HE, powiększenie 400×



Rycina 11. Rozległy półksiężyc komórkowy obejmuje cały obwód kłębuszka. Barwienie HE, powiększenie 400×

Okres progresji jest różny i wynosi od kilku tygodni do 2 lat. Do istotnych czynników rokowniczych należą:

- liczba półksiężyców,
- stopień sklerotyzacji kłębuszków,
- zaawansowanie zmian podścieliskowych,
- poziom białkomoczu, obecność nadciśnienia i niedokrwistości.

Przypadki wtórne do innych pierwotnych glomerulopatii rokują lepiej.

Serdecznie dziękuję Panu Doktorowi Wojciechowi Dąbrosiowi za wykonanie zdjęć z mikroskopu elektronowego.

Praca finansowana z grantu MNiSW: N N402 088735.

Piśmiennictwo

1. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1409-1418.
2. Anders D, Agricola B, Sippel M, et al. Basement membrane changes in membranoproliferative glomerulonephritis. II. Characterization of a third type by silver impregnation of ultra thin sections. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977; 376: 1-19.
3. Appel GB, Cook HT, Hageman G, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1392-1403.
4. Bilińska W, Rogowska-Kalisz A, Finke D, et al. Shunt nephritis. *Pol Merkuriusz Lek* 2002; 13: 500-502.
5. Burkholder PM, Marchand A, Krueger RP. Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis. A correlative light, immunofluorescence, and electron microscopic study. *Lab Invest* 1970; 23: 459-479.
6. Caron C, Luneau C, Gervais MH, et al. Shunt glomerulonephritis: clinical and histopathological manifestations. *Can Med Assoc J* 1979; 120: 557-561.
7. Choi HK, Lamprecht P, Niles JL, et al. Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-proteinase 3 antibodies. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 226-231.
8. D'Agati VD, Jennette CJ, Silva FS. Non-neoplastic kidney diseases. *Atlas of nontumor pathology*. King DW, Sobin LH, Stocker JT, Wagner B (eds.). AFIP, Washington DC 2005.
9. Haas M. Incidental healed postinfectious glomerulonephritis: a study of 1012 renal biopsy specimens examined by electron microscopy. *Hum Pathol* 2003; 34: 3-10.
10. Haas M, Racusen LC, Bagnasco SM. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a report of 13 cases with common ultrastructural features. *Hum Pathol* 2008; 39: 1309-1316.
11. Haffner D, Schindera F, Aschoff A, et al. The clinical spectrum of shunt nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1143-1148.
12. Holers VM. The spectrum of complement alternative pathway-mediated diseases. *Immunol Rev* 2008; 223: 300-316.
13. Licht C, Fremeaux-Bacchi V. Hereditary and acquired complement dysregulation in membranoproliferative glomerulonephritis. *Thromb Haemost* 2009; 101: 271-278.
14. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1782-1787.
15. Naicker S, Fabian J, Naidoo S, et al. Infection and glomerulonephritis. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 397-414.
16. Nakopoulou L. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 Suppl 6: 71-73.
17. Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, et al. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 187-195.
18. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 21-32.
19. Nasr SH, Markowitz GS, Whelan JD, et al. IgA-dominant acute poststaphylococcal glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. *Hum Pathol* 2003; 34: 1235-1241.
20. Rodrigues VL, Otoni A, Voietta I, et al. Glomerulonephritis in schistosomiasis mansoni: a time to reappraise. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43: 638-642.
21. Sasatomi Y, Kiyoshi Y, Takabayashi S. A clinical and pathological study on the characteristics and factors influencing the prognosis of crescentic glomerulonephritis using a cluster analysis. *Pathol Int* 1999; 49: 781-785.
22. Strife CF, McEnery PT, McAdams AJ, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with disruption of the glomerular basement membrane. *Clin Nephrol* 1977; 7: 65-72.
23. Walker PD. Dense deposit disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 204-212.
24. Walker PD, Ferrario F, Joh K, et al. Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol* 2007; 20: 605-616.
25. Wen Y, Chen M. Discrimination between postinfectious IgA-dominant glomerulonephritis and idiopathic IgA nephropathy. *Ren Fail* 2010; 32: 572-577.
26. West CD, McAdams AJ. Membranoproliferative glomerulonephritis type III: association of glomerular deposits with circulating nephritic factor-stabilized convertase. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 56-63.
27. Worawichawong S, Girard L, Trpkov K, et al. Immunoglobulin A-dominant postinfectious glomerulonephritis: frequent occurrence in nondiabetic patients with Staphylococcus aureus infection. *Hum Pathol* 2011; 42: 279-284.