

Kapitola 9

Nemoci ledvin, skripta

MUDr. Eva Honsová

eva.honsova@ikem.cz

Základy normální histologie

Ledviny představují v mnoha směrech unikátní strukturu. Významně se podílejí na regulaci objemu tělesných tekutin, solí, regulaci krevního tlaku a v neposlední řadě mají endokrinní funkci. V době narození jsou lidské ledviny nezralé a během dětství dochází k důležitým morfologickým změnám, které představují pokračování prenatálního vývoje. Vytvoření celkového počtu nefronů je dosaženo přibližně mezi 32. – 36. týdnem těhotenství. Další zrání představuje posouvání glomerulů ze subkapsulární oblasti hlouběji do tkáně spolu s prodlužováním nefronů a zvětšováním objemu glomerulů. Se změnou konfigurace glomerulů dochází v raném dětství k vytvoření pedicel podocytů a průběžně ke ztlušťování glomerulárních bazálních membrán. **Strukturální jednotkou ledviny je nefron.** Každý nefron je tvořen jedním glomerulem a tubulárním systémem. V glomerulu se vytváří ultrafiltrát, který je v tubulech upraven a přetvořen na moč. Z praktických důvodů lze v mikroskopickém obraze tkáň ledviny dělit do čtyř hlavních strukturálních kategorií. Na glomeruly, tubuly, intersticiium a cévy. Morfologická diagnostika vyžaduje, aby byl nejprve každý z těchto segmentů detailně analyzován samostatně a poté aby byla provedena celková syntéza pozorovaných změn.

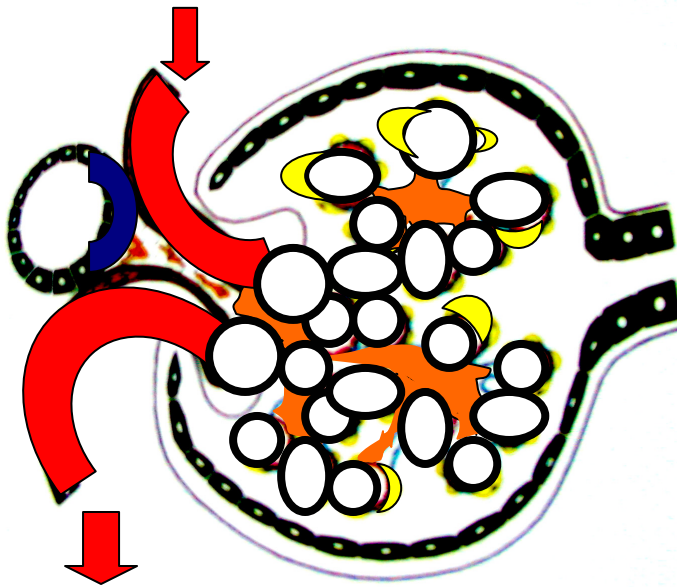
Cévy: Tkáň ledviny má mimořádně bohaté cévní zásobení; i když ledviny představují pouze 0,5% celkové tělesné váhy, proudí jimi přibližně 20% až 25% srdečního výdeje. Kůra ledvin je daleko více vaskularizovaná než dřev a prochází jí 90% celkové renální cirkulace. Cévní zásobení ledviny představuje renální artérie, která se v hilu dělí na přední a zadní větev, z těch odstupují interlobární artérie, dále arteriae arcuatae a interlobulární artérie. Z interlobulárních artérií odstupují aferentní arterioly, které vstupují do hilu glomerulu, kde se rozdělí do 20 – 40 kapilárních klíčků, které tvoří glomerulární trs a zformují eferentní arteriolu odvádějící krev z glomerulu. Eferentní arterioly nefronů z povrchových oblastí ledvinné kůry tvoří bohatou kapilární síť obklopující korové kanálky, zatímco z eferentních arteriol juxtamedulárních glomerulů vznikají vasa recta, které vyživují zevní a vnitřní dřev. **Anatomie renálního cévního zásobení má v praxi několik významných důsledků.** Jedním z nich je, že artérie představují konečný oběh, bez kolaterál a že jakýkoli uzávěr lumina vyústí v infarkt v oblasti, kterou céva zásobuje. Dalším je fakt, že poškození glomerulů jakékoli etiologie má hluboký dopad na tubuly v kůře i ve dřev, protože celé tubulární řečiště je tvořeno z eferentní arterioly. Z toho kromě jiného plyne, že *dřev je velmi citlivá a velmi náchylná k ischemii.* Relativně malá porucha krevního zásobení může mít jako důsledek nekrózu tubulů i intersticia dřev.

Glomerulus: Glomerulus poprvé popsal Malpighi v roce 1666. Bowman o 175 let později objasnil detailní kapilární architekturu glomerulu a kontinuitu močového prostoru s proximálním tubulem. Glomerulární trs vytváří síť glomerulárních kapilár, které se stýkají ve vaskulárním pólu, v hilu glomerulu. Okolní močový prostor obklopuje Bowmanovo pouzdro, naproti hilu je odstup do proximálního tubulu (schéma 1).

Kapilární stěna v glomerulu představuje filtrační bariéru a je tvořena následujícími strukturami:

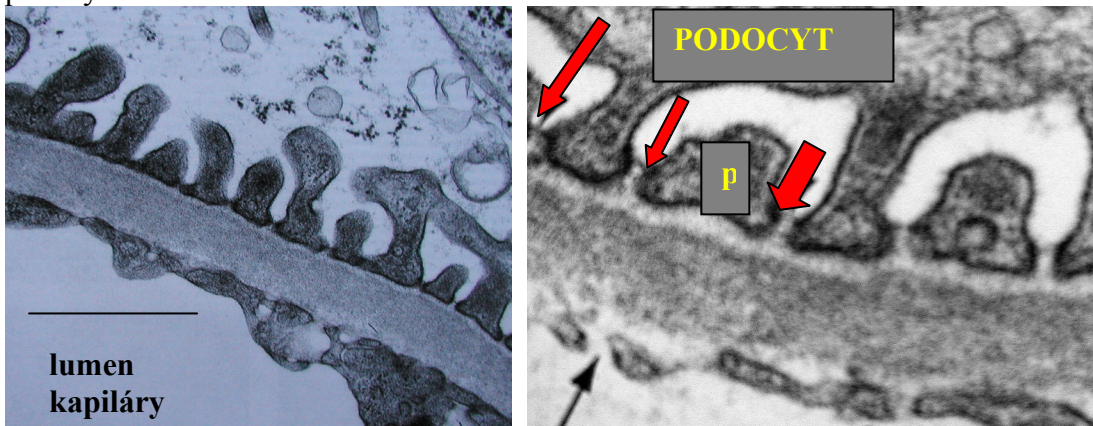
- a) Tenkou vrstvou fenestrováných **endoteliálních buněk.**
- b) **Glomerulární bazální membránou (GBM)**, která je tvořena elektrondenzní centrální vrstvou (lamina densa) a dvěma tenčími periferními vrstvami (lamina rara externa a interna). Hlavní komponentou GBM je kolagen IV.

Schéma 1. normální glomerulus



Červeně hilové arterioly (vas afferens a efferens), mezi hilovými arterioly je úsek tubulu s macula densa (modře). Mesangium (oranžově) tvoří kostru glomerulu. Zevně na kapilární stěnu nasedají podocyty (žlutě). Močový prostor ohraničuje Bowmanovo pouzdro, zevnitř s epitelovou výstelkou.

c) **Viscerálními epiteliálními buňkami (podocyty)**. Podocyty jsou největšími buňkami v glomerulu, kryjí zevní vrstvu glomerulární kapilární stěny. V přímém kontaktu s GBM jsou výběžky podocytů tzv. pedicely (obr. 1). V oblasti mezi pedicelami je vytvořena tzv. filtrační bariéra (nefrin, podocin a další komponenty s návazností k cytoskeletu podocytů). Narušení filtrační bariéry, na které se mohou podílet vrozené nebo získané defekty těchto proteinů, vede k významné proteinurii, která se v morfologii projeví jako tzv. splynutí pedicel podocytů.



Obr. 1. Glomerulární bazální membrána v ELMI, vpravo detail filtrační bariéry (červené šipky). Fenestrace endotelu – černá šipka, p: pedicely podocytů.

Celý glomerulární trs má kostru tvořenou mesangiem. **Mesangium** představuje mesangiální matrix s mesangiálními buňkami. Ve vaskulárním pólu mesangium přesahuje do oblasti tzv. extraglomerulárního mesangia juxtaglomerulárního aparátu. Jde o renin produkující orgán, který je lokalizován v oblasti mezi hilovými arterioly a macula densa distálního tubulu.

Tubuly: tvoří 90% renální kůry. To co je glomerulem „přefiltrováno“, tubuly modifikují sekrecí nebo absorpcí. Hlavní funkcí proximálních tubulů je reabsorbce, protože mohou

absorbovat také různé toxiny, jsou tyto tubuly velmi zranitelné k chemickému poškození. Kromě toho jsou všechny tubuly velmi citlivé k ischemii (viz cévní zásobení).

Intersticiem: V normální kůře ledviny je intersticiem nezřetelné a je představováno hlavně kolabovanými peritubulárními kapilárami. V imunohistochemických studiích bývá odkryto ještě malé množství buněk podobných fibroblastům. Jakékoli zřetelné rozšíření intersticia kůry ledviny je abnormální (představuje edém, fibrózu nebo infiltraci zánětlivými či nádorovými buňkami).

Základní terminologie:

Anurie - významný pokles tvorby moči (<100ml/24hod); je známkou selhání ledvin.

Oligurie - tvorba malého množství moči (<400ml/24hod), které nestačí k vyloučení zplodin.

Polyurie - zvýšené množství moči (>3 litry/24hod); může být výsledkem příjmu velkého množství tekutin (pivo), osmotické diurézy (diabetes mellitus), nadměrné ztráty tekutin (diabetes insipidus) nebo zhoršené koncentrace v tubulech (fáze regenerace u tubulární nekrózy).

Azotemie - zvýšená hladina dusíku močovinou a vzestup sérového kreatininu.

Urémie - kombinace klinických a laboratorních znaků u pacientů se selháním ledvin.

V **laboratoři** dominují nálezy způsobené nedostatečným vylučováním degradačních produktů a minerálů. Jde o azotemii, minerálovou dysbalanci, acidózu, anémii (deficit erythropoetinu) a prodloužení doby srážlivosti (funkční porucha destiček). **Klinické a morfologické příznaky** urémie zahrnují postižení prakticky všech orgánových systémů. V GIT: uremická gastritida a esofagitida, enteritida a tzv. Treitzova kolitida. Pacienty obtěžuje trvalá nevolnost.

V kardiopulmonální oblasti: hypertenze a její komplikace, uremická perikarditida, uremická pneumonie. V neuromuskulárních systémech jde především o encefalopatii (edém mozku), svalovou slabost a periferní neuropatii. Další změny se projevují v kůži: změna barvy a chronická dermatitida se svěděním. Poruchy minerálů se podílejí na vzniku kostní nemoci (renální osteodystrofie, osteomalacie, osteoporóza).

Akutní renální selhání se vyvíjí rychle, většinou během několika dnů (až týdnů). Je charakterizováno oligurií nebo anurií, azotémií a poruchou minerálů. Většinu případů tvoří onemocnění, u kterých při odpovídající terapii dojde k obnovení renální funkce. Část pacientů vyžaduje přechodně dialyzační léčbu. Akutní renální selhání může být **prerenální** (ztráta krve, dehydratace), **renální** (nemoci glomerulů, tubulointersticiální nefritidy, vaskulitidy) nebo **postrenální** (obstrukce močových cest).

Chronické renální selhání (chronická renální insuficience, CHRI) může být mírného či středního stupně, nebo se může jednat o nevratné CHRI (end-stage kidney). Progredující renální selhání se projevuje převážně laboratorně - nárůstem sérového kreatininu, dusíku močovinou a poklesem glomerulární filtrace. Nevratné selhání se projevuje urémií.

Nefrotický syndrom (NS) je stav charakterizovaný těžkou proteinurií a souvisejícími komplikacemi.

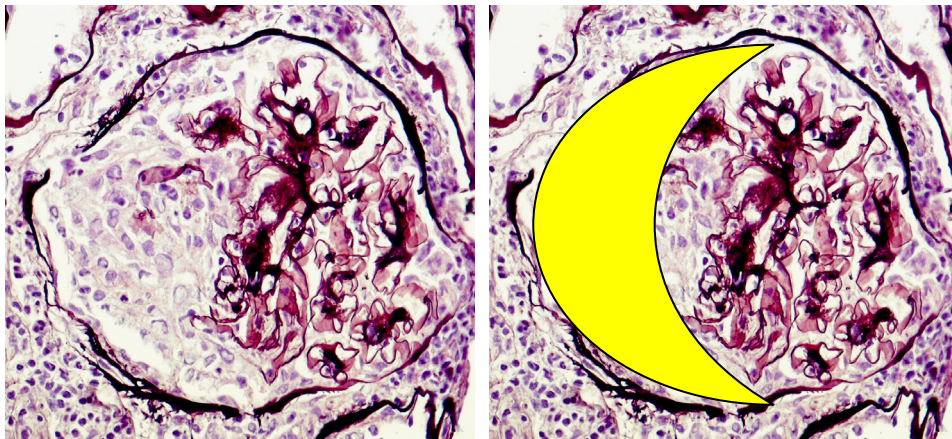
1. masivní proteinurie (více než 3,5g/24 hod. u dospělých)
2. hypoalbuminemie (albumin má malou molekulu a patří mezi proteiny, které jsou ztráceny mezi prvními)
3. generalizované edémy (dolní končetiny a často také v obličeji, v oblasti očních víček)
4. hyperlipidémie a lipidurie

Těžká proteinurie vede ke ztrátám sérového albuminu, které překračují kompenzatorní možnosti zvýšené syntézy v játrech. Albumin je hlavním nositelem koloidního osmotického tlaku, jeho ztráta přispívá ke vzniku edémů. Při těžké proteinurii se ztrácejí také další, hlavně malé molekuly imunoglobulinů, zvl. IgG a proteiny koagulační kaskády. Výsledkem je snížená obranyschopnost proti infekcím a tvorba tromboembolických komplikací.

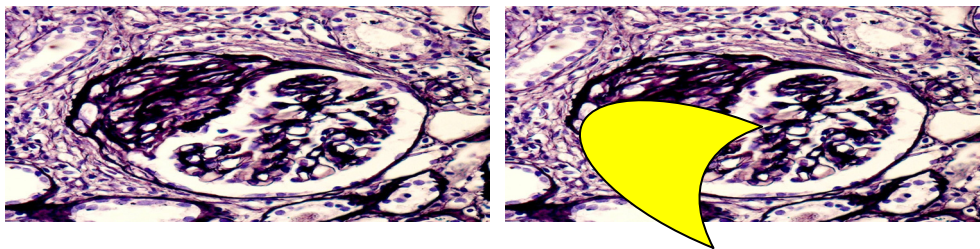
Nefritický syndrom je výsledkem akutního poškození kapilárních kliček glomerulů. V moči se objeví krev a různé množství bílkoviny, stav je doprovázen poklesem renálních funkcí.

1. hematurie (obvykle makroskopická. Barva moči připomíná vodu, ve které bylo opláchnuto maso, až může být hnědá jako coca cola)
2. proteinurie (bývá rozdílná - od mírné po významnou)
3. hypertenze
4. oligurie (snížené množství moči, které nestačí vyloučit dostatečné množství zplodin) vede k následujícím komplikacím:
5. azotemie a minerálová dysbalance

Postižení glomerulů může být *difúzní* (nadpoloviční většina glomerulů), *fokální* (některé glomeruly), *globální* (celý glomerulus), *segmentální* (část glomerulu). Glomeruly při akutním postižení jsou často *hypercelulární* a to buď *intrakapilárně* (tj. mesangiálně a endokapilárně) a nebo *extrakapilárně*. *Extrakapilární proliferace* je tvořena tzv. *srpkami*, což jsou buněčné elementy v normálně prázdném močovém prostoru (obr. 2). Tyto epitelové srpky se během několika týdnů jizví a mění se na fibroepitelové nebo fibrózní.



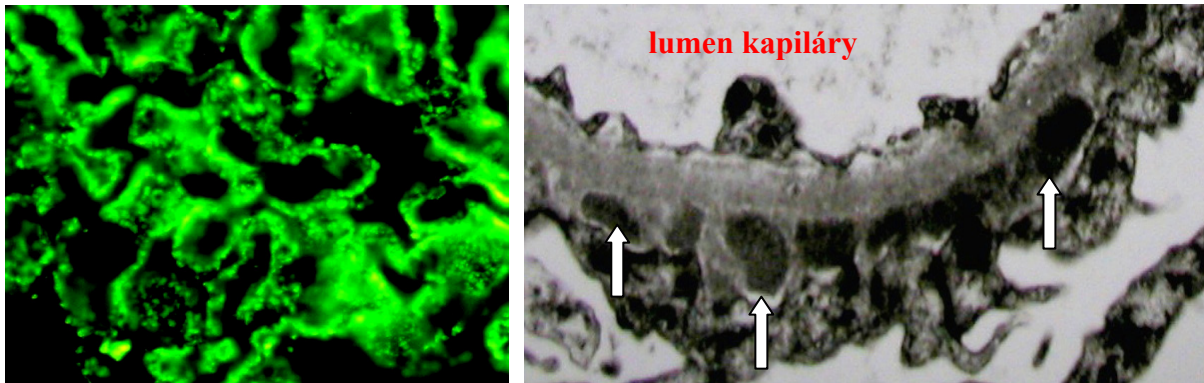
Obr. 2. Extrakapilární proliferace, tj. srpek (epitelový, čerstvý) na levé straně utlačuje glomerulární trs vpravo.



Obr. 3. Extrakapilární proliferace, tj. srpek (fibroepitelový až fibrosní) představuje „jizvu“, následek po předcházejícím epitelovém srpku.

Imunitní komplexy diagnostikované v glomerulech se nazývají depozita (viz nemoci glomerulů). Depozita jsou rozpoznána tj. diagnostikována v imunofluorescenčním vyšetření (např. depozita IgG podél glomerulární bazální membrány). Rozpoznat přesnou lokalizaci depozit umožní ultrastrukturální vyšetření, které nepozná jde-li o depozita IgG nebo např. C3,

ale umožňuje rozeznat, jsou-li depozita uložena subepiteliálně (tj. mezi podocyty a GBM) nebo např. subendoteliálně (tj. mezi endotelem a GBM).



Obr. 4. Depozita (imunokomplexy) vlevo v IF vyšetření, (zelená granula podél GBM). Vpravo v ultrastruktuře (nahoru fenestrovaný endotel a lumen kapiláry, dále GBM a subepiteliální depozita, šipky).

A. VÝVOJOVÁ ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

1. Vrozené anomálie ledvin jsou relativně časté. Podkovovitá ledvina (srostlá obvykle v dolním pólu) a zdvojené vývodné cesty (pánvička a ureter) patří mezi relativně běžně diagnostikované vady. *Oboustranná aplasie ledvin* je vzácná a doprovází ji oligohydroamnion s hypoplasii plic (moč je normálně součástí plodové vody, při jejím nedostatku je plod deformován přímým naléháním na děložní stěnu). Oligohydroamnion omezuje dýchací pohyby plodu nezbytné pro normální vývoj plic a sekundárně vede k dalším malformacím a vytvoření tzv. *facies Potteri* (oploštělý nos, deformované ušní boltce, krátká brada, zvětšená vzdálenost mezi očima). **Renální dysplasie** je jednostranná nebo oboustranná vývojová abnormalita, která je výsledkem chybné diferenciaci a morfogeneze. Parenchym je tvořen okrsky nezralých nefronů, často s cystickými dilatacemi. Glomeruly a tubuly jsou obklopeny nezralým mesenchymem a skupinami heterologních buněk (např. chrupavky). Klinicky se obvykle projevuje jako ložisko a je součástí diferenciální diagnózy nádorů dětského věku. Může být doprovázena obstrukcí a dalšími malformacemi močových cest.

2. Cysty. Obecně vzato, **cysty** se v ledvinách vyskytují velmi často. Představují velmi nesourodou skupinu, která zahrnuje nevýznamné stavy i závažná onemocnění.

Solitární cysty představují vedlejší nález a jejich hlavní význam je v rozlišení od cystické varianty karcinomu ledviny.

Polycystické choroby zahrnují především **autosomálně dominantní polycystózu ledvin (dospělých)**. Jde o nejběžnější vrozené onemocnění ledvin (s incidencí 1:800), které je charakterizováno postupně se zvětšujícími cystami utlačujícími zbývající parenchym ledviny. Ledviny mohou dosáhnout enormní velikosti s váhou přesahující 4kg. Cysty jsou vyplněné tekutinou, které může být čirá, hemorhagická (krváčení do cyst) nebo zkalená (zánětlivé komplikace). *Jde o geneticky heterogenní onemocnění s vysokou penetrací, kde většina rodin má poruchu genu kódujícího polycystin-1. Polycystin je membránový protein účastnící se v procesech interakcí mezi buňkami navzájem a mezi buňkami a matrix, proto má klíčový význam v normálním buněčném růstu a v diferenciaci.* Onemocnění se obvykle projevuje v dospělosti postupnou progresí renálního selhání, nejběžnějšími komplikacemi jsou hypertenze a infekce. Část pacientů má současně cysty v dalších orgánech, především v játrech a 10-30% pacientů má aneurysma mozkových tepen.



Obr. 5. Polycystosa (*autosomálně dominantní polycystózu dospělých*). Typické pokročilé postižení ledvin, které jsou prostoupeny objemnými cystami.

Autosomálně recesivní polycystóza ledvin je vzácné onemocnění *děť*, pravděpodobně geneticky homogenní, s poruchou genu kódujícího fibrocystin. Fibrocystin je membránový protein neznámé funkce. V morfologii je onemocnění charakterizováno mnohočetnými malými cystami v kůře i dřeni ledviny, které dávají tkáni houbovitý vzhled.

Získaná polycystóza ledvin dialyzovaných. Mnohočetné 0,5-2cm velké cysty jsou pravidelně nacházeny v ledvinách v terminálním renálním selhání u pacientů s dlouhodobou dialýzou. Patogeneze vzniku cyst není objasněna, část z nich je pravděpodobně obstrukčních při oxalátech v tubulech nefunkčních ledvin.

B. NEMOCI GLOMERULŮ

Typy a mechanismus glomerulárního poškození

Glomerulonefritidy/glomerulopatie (GN) představují největší část chorob v nefrologii a tvoří jednu z hlavních příčin, které vedou k chronickému renálnímu selhání. Na poškození glomerulů se mohou podílet různorodé faktory. Jejich spektrum je velmi široké - od vaskulárních (hypertenze), přes metabolická onemocnění (diabetes mellitus) a hereditárně vázané choroby (Alportův syndrom, Fabryho choroba) k imunitně podmíněným onemocněním.

1. Imunologicky podmíněné procesy se uplatňují v patogenezi většiny primárních glomerulárních onemocnění. Detailní patofyziologické mechanismy poškození glomerulů nejsou u většiny chorob kompletně známy. Při současné úrovni znalostí víme, že na poškození glomerulů se mohou podílet různé mechanismy, které se navíc vzájemně ovlivňují. Dříve byly v patofyziologii u většiny glomerulárních chorob obviňovány imunokomplexy (komplexy antigenů a odpovídajících protilátek, někdy s účastí složek komplementu). V posledních letech se ukázalo, že mechanismů podílejících se na poškození glomerulů je daleko více a význam imunokomplexů jako příčiny onemocnění poklesl. Přesto imunokomplexový typ postižení tvoří dobře ilustrovaný proces, který se nepochybně na patogenezi některých onemocnění glomerulů podílí. **Imunitní komplexy** se mohou tvořit v periferní cirkulaci (cirkulující imunokomplexy) nebo může být antigen lokalizován v místě poškození, kde také dochází

k navázání protilátek (tvorba in situ komplexů). **Imunitní komplexy diagnostikované v glomerulech se nazývají depozita.** V případě cirkulujících imunokomplexů představuje antigenní determinantu často bakteriální nebo virový antigen. Klasickým prototypem tohoto typu onemocnění je akutní postinfekční GN. V případě in situ tvorby imunokomplexů se v glomerulu neglomerulární antigen usadí např. díky svému náboji nebo je antigenní determinanta normální složkou glomerulu a v patologickém stavu je „odkryta“ a rozpoznána jako antigenní (typickým představitelem tohoto typu onemocnění je anti-GBM GN, viz část 4.1.2).

V posledních letech se ukázalo, že se na poškození glomerulů velkou měrou podílejí různé typy **autoprotilátek** (protilátky proti cytoplasmě neutrofilů – ANCA, protilátky proti endotelu, proti C3b konvertáze atd.). Protilátky mohou také **aktivovat komplement**, což vede v řadě kroků k tvorbě membranolytického komplexu (C5b-9) s přímým poškozením tkáně. Různé druhy poškození mohou stimulovat **glomerulární buňky** uvolněním zánětlivých mediátorů a růstových faktorů. Dále depozita (imunokomplexy) atrahují **cirkulující buňky** (neutrofilů a makrofágy). Neutrofilů se mohou vázat k imunodepozitům např. prostřednictvím Fc receptoru. Po vazbě neutrofilů dojde k uvolnění jejich agresivní cytoplasmatické výbavy s následným tkáňovým poškozením. Podobně další buněčné elementy (makrofágy, T lymfocyty) se mohou účastnit na tkáňovém poškození.

2. Neimunitně podmíněné mechanismy glomerulárního poškození mohou být samostatnou příčinou onemocnění nebo některé z nich nasedají na jakékoli předchozí onemocnění a přispívají k jeho progresi. Hlavním představitelem této kategorie jsou **hemodynamické faktory**. V experimentu je tato problematika dokumentována na modelu tzv. **ablační nefropatie**. Jde o zvířecí model subtotální nefrektomie. Ve zbývající tkáni glomeruly vyvinou kompenzatorní hypertrofii, jeví známky přetížení a s dalším vývojem začnou jejich části kolabovat a sklerotizovat (mají morfologii fokální segmentální glomerulosklerózy a v klinice proteinurii - viz dále). Tím je nastartován začarovaný kruh postižení; zánik dalších glomerulů-nefronů představuje důvod pro kompenzatorní hypertrofii, která vede k další sklerotizaci a úbytku glomerulů. Poškození glomerulů vede k narušení systému renin-angiotensin a ke vzniku renální hypertenze. Pro praxi to znamená, že poškození ledvin jakékoli etiologie, pokud přesáhne kompenzatorní možnosti tkáně, může dále progredovat. A především, že **hypertenze jakékoli etiologie významně akceleruje progresi renálního onemocnění.**

Vedle poškození glomerulů se na progresi renálního selhání významnou měrou podílejí také změny v intersticiu. Tubulointersticiální fibróza přispívá k progresi imunitně i neimunitně podmíněných onemocnění glomerulů. K poškození tubulointersticia vede mnoho faktorů. Mezi hlavní patří ischemie (viz krevní oběh v ledvině), zánětlivá celulizace (zdroj cytokinů, chemokinů a růstových faktorů), které běžně doprovázejí GN a v neposlední řadě i proteinurie (přímé poškození a aktivace tubulárních buněk).

Klasifikace glomerulárních onemocnění

Nemoci glomerulů mohou být klasifikovány různými způsoby. Nejčastější pohled je z **hlediska klinických znaků nebo syndromů** (nefrotický syndrom, izolovaná hematurie, rychle progredující GN apod.). Další z možných dělení je na **glomerulonefritidy primární** (které se vyskytují samostatně, bez známého jiného systémového onemocnění) a **sekundární** (které jsou součástí průběhu jiného onemocnění, např. membranoproliferativní GN při hepatitidě C). Jiný způsob dělení může být podle časového průběhu vývoje onemocnění na **rychle progredující, akutní nebo chronické GN**. Z tohoto základního přehledu vyplývá, že klasifikační schémata glomerulárních onemocnění se mohou v jednotlivých učebnicích velmi lišit. Obvyklá shoda pohledu nepřesahuje rozdělení jednotek na imunitně podmíněné (s depozity) a ostatní (cévní, hereditární, bez depozit). I toto zdánlivě racionální rozdělení přiřadí nepochybně imunitně podmíněné pauciimunní GN (ANCA pozitivní, viz. 4.1) do kategorie

cévních neimunitně podmíněných onemocnění. Jako skoro všechna schémata v medicíně, jsou klasifikační kategorie v nefropatologii občas zmatečné a překrývající se.

Základem všech současných klasifikačních systémů onemocnění glomerulů je morfologie.

Morfologie umožní použitím kombinace imunofluorescence (IF), světelné mikroskopie a ultrastrukturálního vyšetření (ELMI) základní zařazení procesu a posouzení podílu chronických a aktivních změn a tím vytvoří základní předpoklad pro cílenou léčbu.

Pro usnadnění orientace uvádím následující **3 pravidla k lepšímu porozumění glomerulárních onemocnění:**

1. Jeden klinický syndrom může mít různou morfologii. Např. hematurie může být izolovaným příznakem u IgA nefropatie, u Alportova syndromu, membranoproliferativní GN, ale i u časných fází anti-GBM GN.

2. Jedna nemoc může mít velmi různorodou morfologii. Klasickým příkladem je nefritida při SLE, která zahrnuje 6 tříd udávajících typ a rozsah postižení, s podtřídami určujícími podíl aktivity a chronicity onemocnění.

3. Jeden typ morfologie může být součástí mnoha různých nemocí. Např. membranózní glomerulopatie může být primární/idiopatická, ale také může být součástí projevů SLE nebo může být spojována s infekcemi, např. hepatitidou B nebo C, může doprovázet onkologická onemocnění nebo může být indukována léčbou, např. zlatem.

Pro terapii je nejdůležitější samozřejmě diagnóza etiologická, na které se podílí kombinace interpretace morfologie s laboratorními a klinickými nálezy (např. membranoproliferativní GN při hepatitidě C). V klinice se nejčastěji používá syndromologická charakteristika projevů (např. která onemocnění způsobují hematurii, co všechno se může manifestovat jako nefrotický syndrom atd.). Proto v dalším textu uvádíme syndromologický typ kategorizace. Postižení ledvin při nemocech cév je velmi časté a má značný klinický význam, proto je řazeno samostatně. Ledvinné postižení při SLE díky své klinické a morfologické pestrosti je s WHO morfologickou klasifikací také zařazeno samostatně.

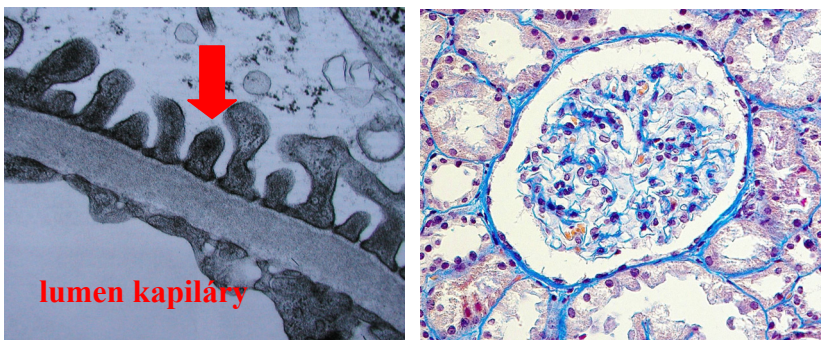
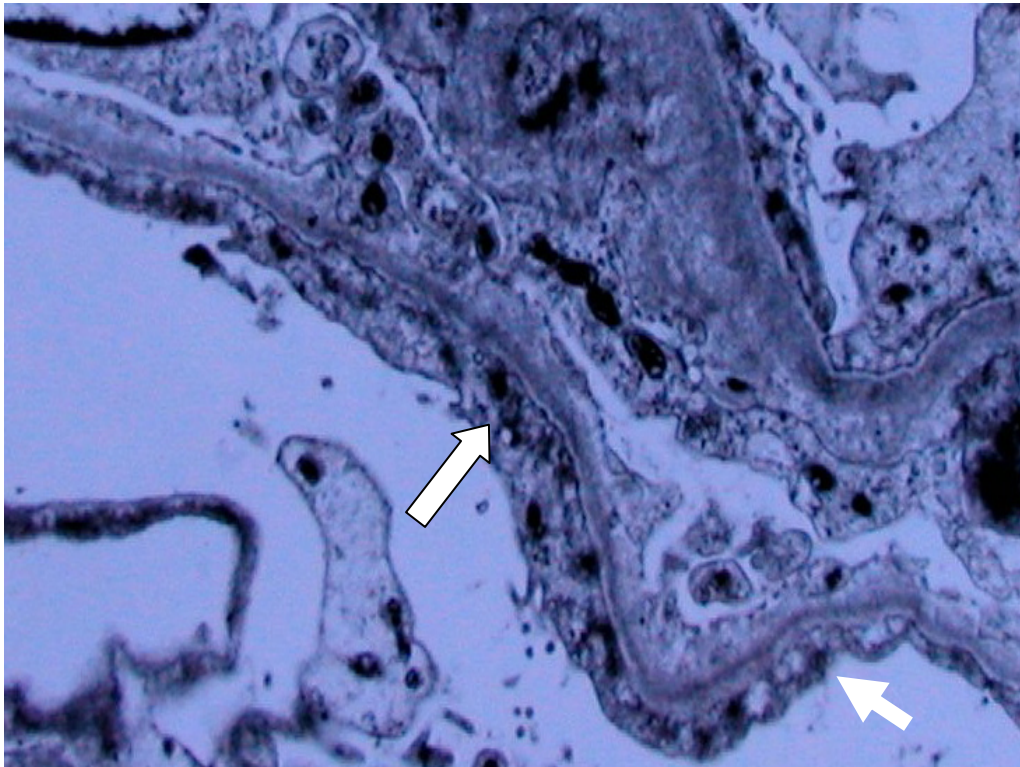
Onemocnění glomerulů se v klinickém obraze může projevit jako:

1. Proteinurie nebo nefrotický syndrom
2. Izolovaná nebo převažující hematurie
3. Kombinace hematurie a proteinurie s různým stupněm ledvinného selhání
4. Postižení glomerulů/ledvin při nemocech cév
5. Postižení ledvin/glomerulů při SLE
6. Chronická GN.

1) Onemocnění ledvin projevující se proteinurií nebo nefrotickým syndromem

1.1. Nemoc minimálních změn, Minimal change nephrotic syndrome

Synonyma: lipoidní nefróza, nil disease, nemoc mírných glomerulárních abnormalit. Představuje **nejčastější příčinu nefrotického syndromu u dětí** (80% případů), obvykle je diagnostikován ve věku 3-4 let. Renální funkce jsou normální. U dospělých jde o onemocnění, které často doprovází užívání nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) nebo lymfoproliferativní choroby. **Klinicky** je onemocnění definováno jako na léčbu steroidy reagující nefrotický syndrom. **Histologicky** glomeruly mají normální morfologii ve světelné mikroskopii, v IF je nález negativní (bez depozit) a v ultrastruktuře je splynutí pedicel podocytů. Morfologická diagnóza je per exclusionem a vyžaduje IF (negativní) a ELMI potvrzení, stejně tak jako odpovídající klinická data.

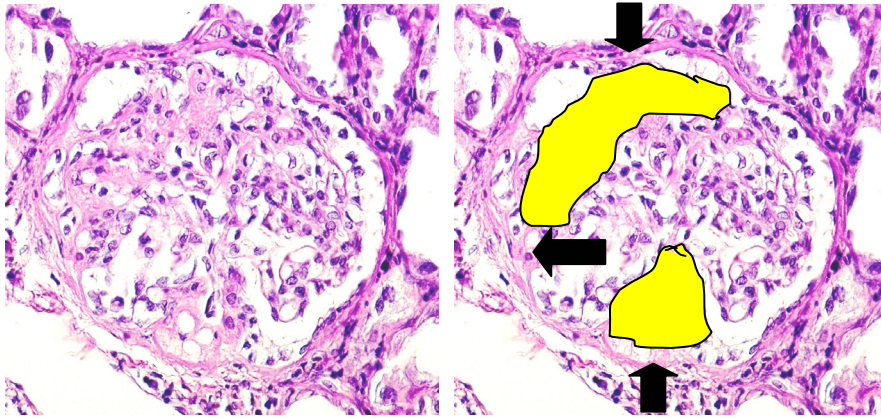


Obr. 4. MCNS nahoře ELMI s difúzní fúzí pedicel podocytů (šipky). Dole pro srovnání normální pedicely podocyty (červená šipka). Morfologie glomerul ve světelné mikroskopii je normální nezánětlivá.

1.2. Fokální segmentální glomeruloskleróza (a hyalinóza) glomerulů (FSGS)

Synonyma: Fokální a segmentální glomeruloskleróza, fokální skleróza s hyalinózou, fokální skleróza. Původně byla FSGS rozpoznána u skupiny dětských pacientů s nefrotickým syndromem (NS), kteří nereagovali na léčbu steroidy a progredovali do renálního selhání. FSGS představuje 7-15% případů NS u dětí a 10-20% u dospělých. **Morfologicky** plně vyvinutá segmentální skleróza postihuje jen úsek glomerulu a je tvořena kolapsem kapilárních klíček s expanzí mesangia. Tato solidifikace je často doprovázena uložením bílkovinného eozinofilního materiálu (tzv. hyalin) v lumen kapiláry. Sklerotický úsek pravidelně vytvoří adhezi k Bowmanovu pouzdru. Postiženy jsou jen úseky některých glomerulů (fokální, segmentální). Postižení glomerulů doprovázejí intersticiální fibróza a tubulární atrofie. Morfologie je nezánětlivá a etiopatogeneze není přesně známá. U části onemocnění půjde pravděpodobně o poruchu filtrační bariéry obdobně jako u nemoci minimálních změn (viz struktura glomerulu), na které se mohou podílet vrozené nebo získané defekty proteinů vytvářejících tyto struktury nebo ovlivňujících jejich funkci (nefrin, podocin atd.). Morfologii FSGS má také nefropatie provázející **intravenózní užívání drog** (heroin). Samostatnou

kapitolou je fakt, že stejnou morfoloii vyvinou všechny pokročilé sklerotizující léze nasedající na nejrůznější neimunitně i imunitně podmíněná onemocnění (*sekundární FSGS*). Jde o obecný patofyziologický proces probíhající při významné redukci glomerulů/nefronů jakékoli etiologie (viz ablační nefropatie).



Obr. 5. FSGS, žlutě sklerotické úseky, šipky ukazují adheze k Bow. pouzdru.

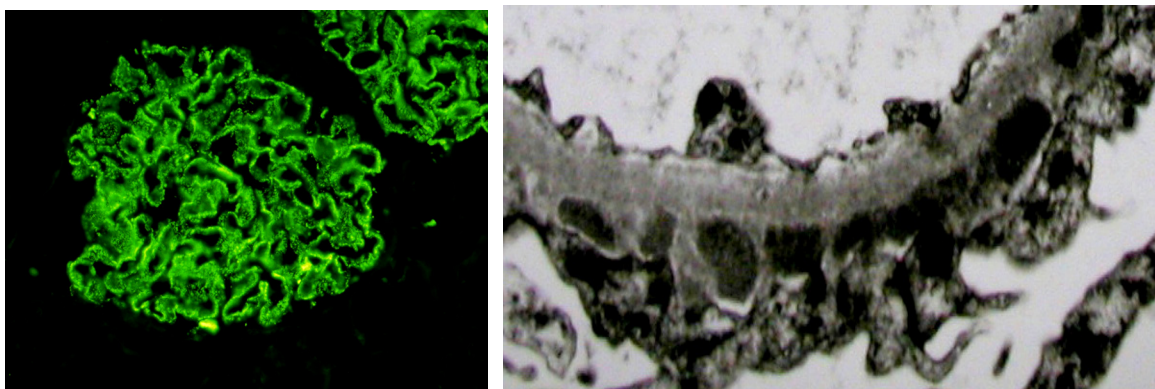
1.3. Membranózní glomerulopatie, MGN

Synonyma: membranózní glomerulonefritida, membranózní nefropatie, epimembranózní nefropatie, difúzní membranózní glomerulonefritida

Podobně jako experimentální Heymannova nefritida (u krysy) i lidská forma onemocnění bude pravděpodobně autoimunní proces s protilátkami proti ledvinným autoantigenům. Z toho vyplývá i **morfologický obraz**, tj. postiženy jsou všechny glomeruly (difúzně) a celé glomeruly (globálně). Všechny glomeruly mají podél GBM granulózní depozita identifikovatelná v IF (IgG a C3) a v ELMI (subepiteliálně, tj. mezi GBM a podocyty). Ve světelné mikroskopii jsou ve vyvinutých stádiích difúzně globálně ztlustělé GBM.

Mesangium vykazuje obvykle jen malé nebo žádné změny, není zánětlivá reakce v glomerulech ani v intersticiu. *Morfologie změn MGN je členěna do 4 stádií. V 1. stádiu jsou patrná pouze drobná plochá depozita subepiteliálně (GBM jsou ještě normální). Ve stádiu 2 jsou typickým znakem výběžky GBM (rozeznatelné v metodách PAS, PASM a nejlépe v ELMI) oddělující depozita. Postupně jsou depozita obklopena výběžky GBM a vytvoří se intramembranózní lokalizace depozit (stádium 3) a výrazné ztlustění GBM. Stádium 4 doprovází sklerotizace glomerulů. Všechna stádía mají fúzi pedicel podocytů.*

MGN představuje běžnou příčinu NS u dospělých. Asi u 20% pacientů je MGN součástí komplikací (*sekundární MGN*) infekčních onemocnění (hepatitidy B nebo C), tumorů (karcinomy, lymfomy), léčby (zlato, D-penicilamin), autoimunních onemocnění (SLE třída V, revmatoidní artritida).



Obr. 6. MGN, vlevo depozita difuzně (všechny glomeruly), globálně (celý glomerulus) granulárně podél GBM (IgG). Vpravo ELMÍ rozezná přesnou lokalitu depozit (mezi GBM a podocyty, stejný obr. jako na str.4)

1.4. Amyloidóza

Amyloidóza je termín pro heterogenní skupinu onemocnění různé etiologie, která jsou charakterizována extracelulárním ukládáním patologické fibrilární formy proteinu (s výrazně zastoupenou strukturou beta skládaného listu), který má stejné tinkční a ultrastrukturální vlastnosti, ale rozdílný chemický původ (viz obecná patologie). V poslední době se má za to, že u všech typů amyloidu hrají velmi důležitou roli genetické faktory (genetické pozadí by mohlo vysvětlit, proč ve skupině pacientů se stejným základním onemocněním, např. myelomem, dochází k amyloidóze jen u některých jedinců). Klinicky významné jsou systémové (generalizované) amyloidózy, které představují **4 hlavní skupiny**:

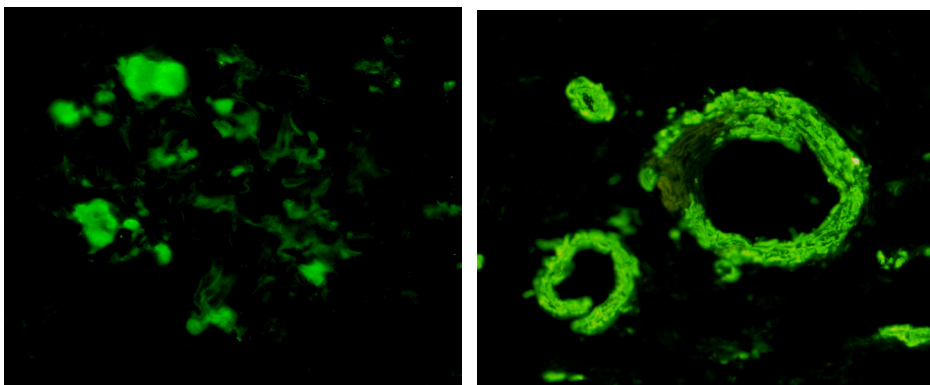
1. *prekursorem je SAA (serum amyloid associated protein) : AA amyloid*, dříve sekundární amyloidóza při chronických zánětlivých onemocněních (např. při revmatoidní artritidě, zánětlivých onemocnění střev -IBD).

2. *prekursorem je produkt plazmatických buněk : AL amyloid*, dříve primární amyloidóza. Amyloidóza při klonálním onemocnění plazmatických buněk (tzv. plasma cell dyscrasias, tj.monoklonální gamapatie, myelom).

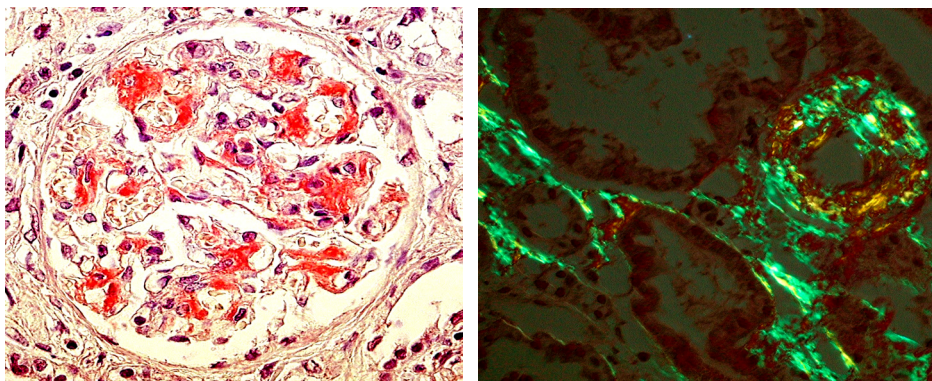
3. *prekursorem je geneticky vázaná porucha bílkoviny (transtyrelin, fibrinogen atd.) : hereditární amyloidózy.*

4. *prekursorem je beta2 mikroglobulin : amyloidóza spojovaná s hemodialýzou.*

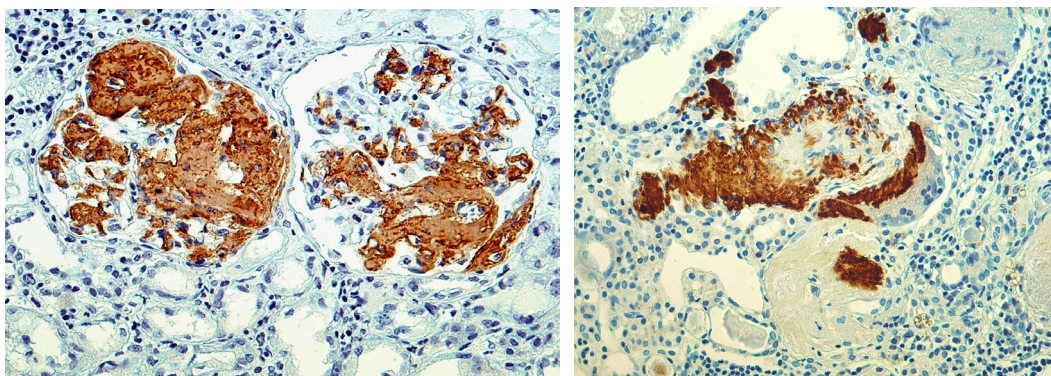
Diagnostický přístup k amyloidóze je multidisciplinární, zahrnuje kombinaci klinických vyšetření, biochemických a genetických analýz a nezbytná zůstává **histologická verifikace amyloidu s určením typu**. Určení typu je důležité, protože jednotlivé amyloidy vyžadují zcela odlišnou léčbu. Základní diagnostické rozlišení systémových amyloidóz spočívá v IF vyšetření (nezbytná je nefixovaná tkáň). Je to v současnosti nejspolehlivější technika umožňující odlišení AL amyloidu. Standardní průkaz amyloidu (bez rozlišení typu) spočívá v pozitivním výsledku barvení Kongo červení a průkazu dvojlomu a dichroismu v polarizovaném světle v takto barvených řezech. Imunohistochemie umožnila detekci na podkladě průkazu molekulárně specifického epitopu a rutinně se používá k verifikaci AA amyloidu, transtyrelinu a některých dalších genetických forem amyloidu.



Obr.7. Imunofluorescenční průkaz amyloidu, vlevo plošné pozitivita v glomerulu. Vpravo totéž ve stěnách cév.



Obr. 8 Amyloidóza ve standardním barvení Kongo červení a zelený dichroismus v polarizovaném světle.



Obr. 9. Imunohistochemický průkaz AA amyloidu (hnědě), vlevo v glomerulech, vpravo v cévách.

V **ELMI** depozita amyloidu mají fibrilární strukturu, jde o nevětvené náhodně orientované fibrily, obvykle 6 – 13 nm silné (pro všechny typy amyloidu stejné). **Identifikace specifického typu amyloidu** u konkrétního pacienta může být velmi komplikovaná, zvl. v případech kdy se v IF a imunohistochemie vyloučí běžné typy AA a AL amyloidu.

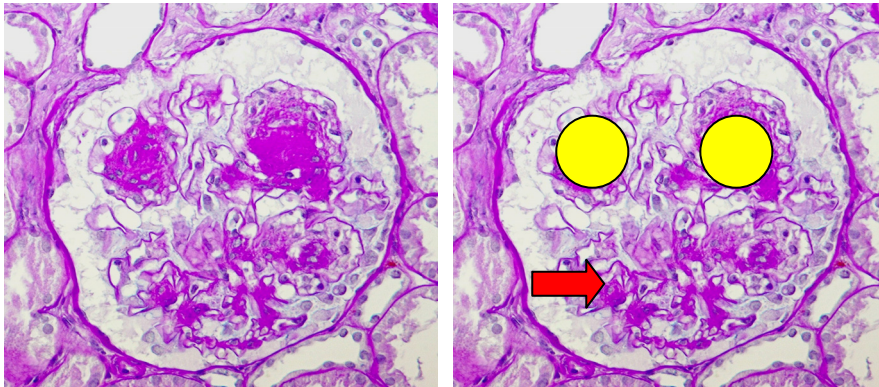
Postižení ledvin je v průběhu všech typů generalizovaných amyloidóz velmi časté. Klinicky se projeví jako proteinurie nebo NS. **Rozložení depozit amyloidu v ledvině** je velmi různorodé. Většinou jsou nejprve identifikována malá depozita v mesangiu glomerulů a subendoteliálně v přilehlých úsecích GBM. Současně bývají postiženy cévy (arterioly i arterie malých kalibrů) a až u pokročilých stavů bývají depozita uložena též v intersticiu. Toto platí jen orientačně, v některých případech dominuje např. cévní postižení s objemnými depozity v cévách všech kalibrů, s depozity ve všech vrstvách cévní stěny a s malým postižením glomerulů. A obráceně můžeme zastihnout významné postižení glomerulů s minimálními depozity v cévách mimo glomeruly.

*Poznámka: Homogenní eozinofilní bezbuněčná depozita v mesangiu (kongo červeň negativní) mohou být součástí projevů jiných onemocnění, nejčastěji pokročilého **diabetu**. Situaci komplikuje fakt, že i diabetik může mít amyloidózu. V cévních stěnách mají obdobnou morfologii v HE insudáty při hypertenzi, diabetu a kryoglobulinémii.*

1.5. DM nefropatie

Vlivem tzv. civilizačních faktorů se DM stává onemocněním charakteru pandemie. WHO odhaduje, že počet diabetiků v období mezi roky 2000 a 2010 stoupne o více než 45% a celkově překročí 200 milionů nemocných. DM je příčinou dramatického vzestupu mortality a podle Haffnerovy studie z roku 1998, statistické přežití diabetiků 1. nebo 2. typu bez anamnézy předchozího kardiálního onemocnění je stejné jako u kardiaků po infarktu

myokardu. V posledních 15 letech z různých studií vyplynulo, že proteinurie je významný prediktor zkráceného přežívání diabetiků. Tato pozorování naznačují, že **klíčové v progresi onemocnění je poškození ledvin**, které představuje závažný rizikový faktor nejenom pro samotné selhání ledvin, ale je také rizikovým faktorem pro rozvoj dalších vaskulárních komplikací. **Proteinurie je znakem diabetické nefropatie a DM zvl. v kombinaci s hypertenzí je nejběžnější příčinou NS u dospělých.** Charakteristické **morfologické znaky** DM nefropatie se vyvíjejí postupně, mezi časné patří zvětšení glomerulů, ztlustění bazální membrány tubulů i glomerulů. Následuje **zmnožení mesangiální matrix**, nejprve difúzní (**difúzní interkapilární glomeruloskleróza**), později s tvorbou **nodulárních formací (tzv. nodulární interkapilární glomeruloskleróza**, Kimmelstiel-Wilson). Obě formy jsou běžně přítomné současně. Typické jsou insudativní léze hilových arteriol. Změny glomerulů jsou podobné jako u jiných lézí provázeny odpovídajícími změnami intersticia.



Obr. 10. Diabetická glomeruloskleróza, kolečka odpovídají nodulární formě (Kimmelstiel-Wilson), šipka označuje difúzní variantu.

*DM nefropatie je nejběžnější onemocnění ledvin a může být komplikována jinými onemocněními. Jakákoli forma glomerulonefritidy může komplikovat DM nefropatii, nejběžnější je MGN, dále IgA GN, postinfekční GN atd. Obecně je nejběžnější komplikací DM nefropatie **hypertenze**. Do morfologie změn při DM nefropatii spadají také afekce dřeně ledvin. Nekrózy papil jsou opakovaně popisovanou komplikací u diabetiků. Zánětlivé komplikace jsou běžné, i když s léčbou ATB význam manifestních pyelonefritid poklesl.*

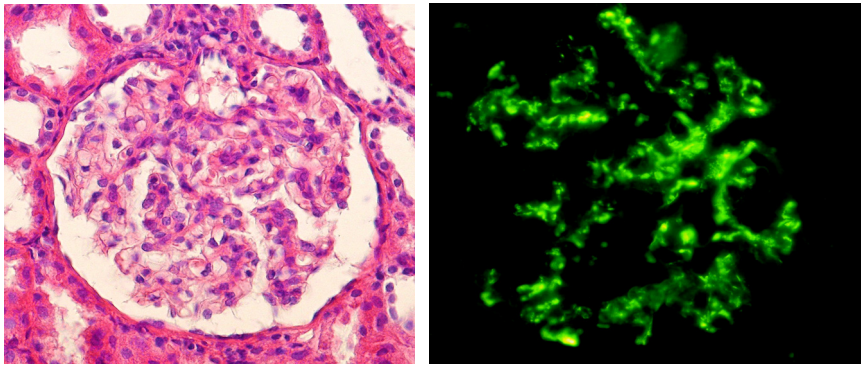
2) Onemocnění ledvin projevující se izolovanou nebo převažující hematurií

Izolovanou nebo dominující hematurií se může projevovat celá řada chorob, jen některé z nich jsou onemocněním glomerulů. Důležitá je diferenciace mezi hematurií původem z renálního parenchymu nebo z močových cest. U pacientů ve vyšším věku, zvl. v případě nově vzniklé makroskopické hematurie, *by měly být vždy vyloučeny nádory* ledvin a močových cest. Až u ¾ těchto pacientů se prokáže tumor, a opačně pouze 5% pacientů s mikroskopickou hematurií trpí malignitou močového traktu.

2.1. IgA nefropatie

Synonyma: Bergerova choroba, IgA-IgG mesangioproliferativní nefropatie
Onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 1968 a dlouho bylo považováno za benigní. Představuje v celosvětovém měřítku nejběžnější primární GN s velkou variabilitou v prevalenci v jednotlivých regionech. V Evropě a tedy i u nás, má 20- 40% pacientů s GN IgA nefropatii. Ještě vyšší výskyt je v Japonsku, na druhé straně je onemocnění téměř

neznámé v Jižní Americe. Současně IgA GN je nejčastější příčinou terminálního renálního selhání ve skupině pacientů s primárním onemocněním glomerulů. ***V morfologii je typickým znakem proliferace mesangia různého stupně a depozita IgA v mesangiu.***



Obr. 11. IgA GN, vlevo zmnožení mesangia s vyšší buněčností. Vpravo granulární pozitivita IgA v IF v mesangiu.

Klinický průběh je velmi variabilní, od pomalu progredujícího onemocnění až po stavy vedoucí rychle k renálnímu selhání. Typickou klinickou manifestací je asymptomatická mikroskopická hematurie nebo epizody makroskopické hematurie, obvykle v návaznosti na běžnou respirační infekci. Pacienti jsou jakéhokoliv věku, nejčastěji přicházejí k diagnóze starší děti a mladí dospělí. *Depozita IgA v mesangiu, obvykle s mírnou formou renálního onemocnění, se vyskytují při různých chronických chorobách jater (IgA je odbouráván v játrech) a při chronických zánětech sliznic GIT i dýchacích cest.*

2.2. Henochova-Schönleinova purpura (HSP)

Synonyma: Anafylaktoidní purpura, purpura rheumatica

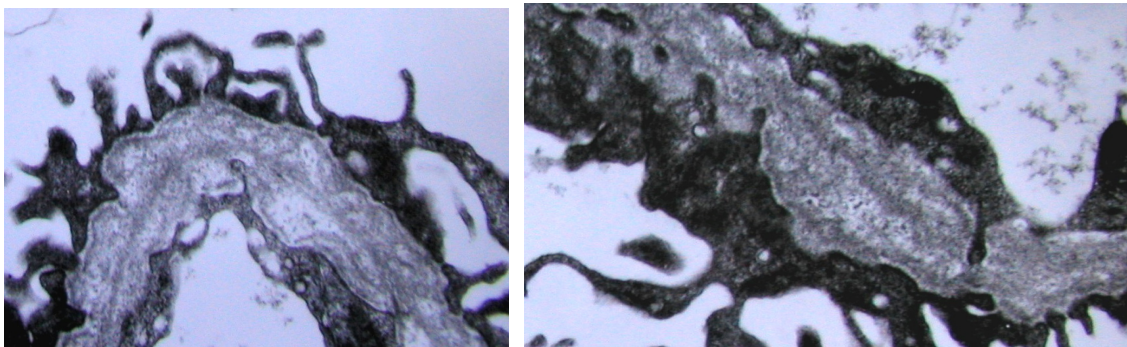
Klinický průběh nemusí vždy zahrnovat poškození ledvin, obvykle předchází kožní vaskulitické projevy, které jsou následovány GIT symptomatologií a doprovázeny artralgiemi nebo artritidami. (Jde o vaskulitidu s dominujícími IgA depozity, která postihuje malé cévy tj. kapiláry, venuly nebo arterioly). ***Morfologický obraz v biopsii ledviny je neodlišitelný od IgA GN.*** V případě ***kožní biopsie*** jsou v diferenciální diagnostice ostatní ***systémové vaskulitidy***. Diagnosticky nezbytné je IF vyšetření a provedení serologie ANCA protilátek. Z morfologie kožní biopsie, bez provedené IF, nejde odlišit HSP od sérové nemoci a od ANCA pozitivních vaskulitid (viz. část 4).

2.3. Alportův syndrom/syndrom tenkých bazálních membrán

Synonyma: Progresivní hereditární nefritida (pro morfologicky plně vyvinutý Alportův syndrom), benigní familiární nefritida, neprogresivní hereditární nefritida (pro morfologii syndromu tenkých bazálních membrán).

V roce 1927 popsal Alport rodinu, kde se vyskytovala hluchota současně s progredující nefropatií, která vedla u mužů několika generací k urémii. Příčina syndromu byla do 70. let 20. století neznámá. Tehdy byla jako ***podstata afekce identifikována mutace genu pro kolagen IV***. Kolagen IV je typický pro struktury bazálních membrán (viz obecná patologie). U ***Alportova syndromu*** s defektem v tvorbě řetězce alfa3, alfa 4 nebo alfa 5 kolagenu IV (nejčastěji mutace COL4A5, kódováno na X chromozómu, 80% případů) se tvoří defektní řetězce, které jsou rychle degradovány. Nedojde k vytvoření tripletu alfa 3,4,5 a ***glomerulární bazální membrána si uchová složení z doby časného embryonálního vývoje***. Takto formované bazální membrány jsou zranitelnější k proteolýze, což je podkladem postupně se

vyvíjejících morfologických změn, charakterizovaných rozvlákněním GBM a kombinací rozšířených a zúžených úseků GBM (obr. 3). Řetězec alfa 5 má dva protoméry, jeden je součástí GBM a druhý je součástí kolagenu Bowmanských pouzder. Poruchy tohoto řetězce (jednoho z monomerů) způsobují méně těžký fenotyp onemocnění. Další různé mutace (COL4A3, COL4A4) mohou mít autosomálně dominantní i autosomálně recesivní přenos onemocnění. Z mnoha možných typů genetických poruch kolagenních řetězců s různou fenotypickou penetrací vyplývá pestrá morfologie syndromů, která je ještě modifikována postupným vývojem postižení a také postupným vývojem morfologických znaků. **Morfologii syndromu tenkých bazálních membrán** (obvykle bez progresu do renálního selhání) mohou mít ženy přenašečky X vázaného Alportova syndromu, stejně jako příslušníci rodin s mutací COL4A3 nebo COL4A4 nebo dalších méně běžných mutací. Tito pacienti mívají mírný klinický průběh (tzv. benigní familiární hematurie). Klasický Alportův syndrom je klinicky charakterizovaný hematurií a postupným rozvojem renálního selhání s progredující proteinurií. U plně vyvinutého Alportova syndromu jsou dalšími přidruženými příznaky poruchy sluchu (vždy získané a oboustranné) a oční abnormality (kolagen IV je součástí struktur oka a vnitřního ucha). **Morfologické změny** jsou závislé na typu onemocnění a současně na věku a pohlaví pacienta. Obecně lze říci, že s věkem přibývá sklerotických segmentů v glomerulech i fibrózy v intersticiu v okolí skupin atrofických tubulů. U většiny pacientů jsou v intersticiu skupiny pěníných makrofágů. V ultrastruktuře se střídají úseky tenkých GBM s rozšířenými úseky s rozvlákněnou lamina densa. Kolagen IV je součástí také bazálních membrán epidermis. Defekt v této lokalizaci nevede ke klinické symptomatologii, ale může být použit v diagnostice (chybění u mužů v klasických případech X vázaného onemocnění). Diagnóza syndromu může být komplikovaná. Nové mutace bez odpovídajícího familiárního postižení se vyskytují u 10-15 % pacientů. Různorodost genetických poruch neumožňuje použití jednoduchého genetického testu (dodnes bylo popsáno více než 300 rozdílných mutací genu COL4A5 u rodin s nejběžnější X vázanou formou Alportova syndromu). V současnosti je jedinou možnou terapií terminálního renálního selhání při Alportově syndromu **transplantace** nebo **hemodialýza**. Výzkum v oblasti molekulární genetiky může v budoucnosti přinést nové možnosti léčby pacientů s Alportovým syndromem. Alportův syndrom je jedním z kandidátů **genové terapie**, např. proto, že závažným způsobem postihuje pouze glomeruly (extrarenální komplikace nejsou život ohrožující a ani nejsou vždy přítomny). Ledvina má navíc dobře separovaný krevní oběh a také tkáňový obrat kolagenu IV je pomalý. Připočteme-li k tomu, že pro onemocnění existuje zvířecí model, je mnoho důvodů domnívat se, že výzkum v této oblasti může v dohledné době přinést prospěch nemalé skupině pacientů.



Obr. 12. Alportův syndrom, rozvláknění GBM se ztenčeními a rozšířenými úseky, místy připomínající věnec buřtů.

3) Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem

Nefritický a nefrotický syndrom jsou historické termíny, pocházející z doby, kdy se předpokládalo, že postižení glomerulů při nefritickém syndromu je zánětlivé a při nefrotickém syndromu nikoli. Termín nefritický syndrom je dnes mnoha autory odmítán a obvykle bývá nahrazován termínem postižení při akutní glomerulonefritidě s různým stupněm renálního selhání. Z morfologického hlediska jde v této skupině většinou o proliferativní GN.

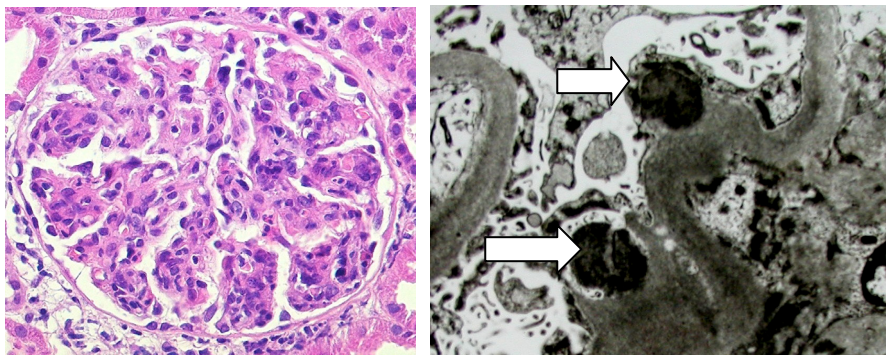
Společným morfologickým rysem je zvýšená buněčnost glomerulů pravidelně spojená s expanzí mesangia a zmenšením prostoru lumen kapilárních klíček trsů. Tento typ tzv.

mesangiální a současně endokapilární proliferace může být doprovázen extrakapilární proliferací tj. tvorbou srpků. Epitelové srpky znamenají floridní aktivní lézi. Se zvyšujícím se stářím se srpky stávají fibroepitelové až fibrózní. Fibrózní srpek je jizva, to znamená ireversibilní poškození. Morfologii proliferativních GN může vyvolat celá řada etiologických agens.

3.1. Akutní difúzní endokapilární proliferativní GN

Synonyma: Akutní proliferativní exsudativní GN, difúzní intrakapilární GN, akutní postinfekční GN, akutní poststreptokoková GN

Představuje skupinu imunokomplexových onemocnění, nejčastěji v souvislosti se streptokokovou infekcí. Obvyklými pacienty jsou děti školního věku; onemocnění následuje 1-4 týdny po streptokokové infekci nasofaryngu nebo 4-6 týdnů po kožní infekci. Pacienti jsou unavení, s edémy periorbitálně, s oligurií nebo anurií a makroskopickou hematurií. Dospělí mají často atypický průběh manifestující se např. významnou hypertenzí nebo naopak skrytý, s renální insuficiencí. U dětí má onemocnění obvykle benigní průběh, u dospělých bývá protrahovaná proteinurie, hypertenze a různý stupeň renálního selhání. **V morfologii** vykazují glomeruly **zvýšenou celularitu v mesangiu i intrakapilárně**. Kapilární kličky mohou být okludované zduřelými endoteliemi a zánětlivými elementy, spolu s proliferujícími buňkami mesangia. V různém rozsahu mohou být přítomny srpky. V IF jsou obvykle depozita IgG a C3 difúzně segmentálně granulárně periferně a často též v mesangiu. V ELMI jsou typickým znakem objemná subepiteliální depozita (tzv. humps), která obvykle vymizí cca po 6 až 8 týdnech od klinického začátku onemocnění. Stejnou morfologii jako poststreptokoková GN (skupina A beta hemolytický streptokok) mají i GN při jiných infekcích, viscerálních abscesech, infekční endokarditidě. Difúzní proliferativní morfologii může mít také GN při SLE.



Obr. 13. Endokapilární proliferativní GN (postinfekční), vlevo proliferace a infiltrace zánětlivými elementy vede k okluzi kapilárních kliček glomerulu a k renálnímu selhání. Vpravo subepiteliální hroudovitá depozita v ELMI (šipky).

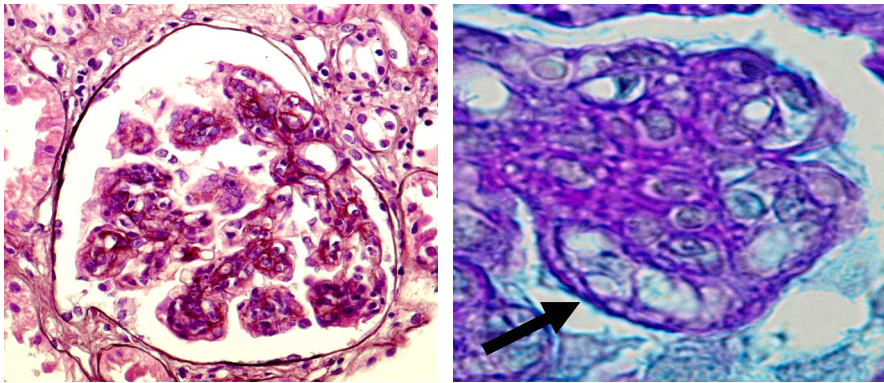
3.2. Membranoproliferativní glomerulonefritida

Synonyma: Difúzní mesangiokapilární GN, lobulární GN, hypokomplementemická GN
Jde o nesourodou skupinu onemocnění, která se rozděluje na typ I, II a III. Typ I a III mají velmi podobnou morfologii. Typ II je vyčleněn pod pojmem **nemoc densních depozit**, která je velmi vzácná (v patogeneze se uplatňují protilátky proti C3b konvertáze).

Membranoproliferativní glomerulonefritida typ I a III

Obvykle jde o onemocnění starších dětí a mladých dospělých s širokou variabilitou klinických příznaků od NS, přes smíšený močový nálezní proteinurie s hematurií, až po akutní ledvinové selhání. **V morfologii** vykazují všechny nebo téměř všechny glomeruly různý stupeň ztlustění GBM v kombinaci s různým stupněm proliferace mesangiálních buněk a zmožením

mesangiální matrix. V IF jsou depozita IgG a C3 v mesangiu a subendoteliálně. **Proliferace mesangia** vede k **zvýraznění lobularity trsů** (lobulární GN).



Obr..14. Membranoproliferativní GN, typické lobulární členění glomerulárního trsu. Vpravo detail dvojkontury GBM (šipka).

Na subendoteliální depozita reaguje tkáň **interpozicí mesangia a formováním vnitřní, druhé bazální membrány**, která depozita obklopuje a tak vytváří **dvojkonturu GBM**. Tato změna přichází s vývojem v čase a bývá fokální. **Morfologie MPGN je nejčastější typ sekundární GN** a může mít rozsáhlé spektrum základních příčin, včetně infekce (hepatitidy B a C, HIV, bakteriální endokarditida, paraziti), SLE, kryoglobulinemie, nádory atd.

3.3. Rychle progredující glomerulonefritidy (RPGN)

Synonyma: Difúzní extrakapilárně proliferující GN, srpkovité GN, nekrotizující a srpkovité GN. Jde o klinicko-patologický syndrom charakterizovaný klinickými známkami GN (hematurie, proteinurie) s rychlým poklesem renální funkce. **Morfologickou charakteristikou jsou epitelové nebo fibroepitelové srpky** ve většině glomerulů. Jako RPGN se projevuje nesourodá skupina onemocnění, kde nejčastěji zastoupené jsou:

- GN v rámci systémových vaskulitid (viz. část 4.1.1.) **ANCA pozitivní GN jsou nejčastější RPGN u dospělých** (ve věku nad 60 let představují až 75 % případů u pacientů s provedenou biopsií).
- Další jednotka, která se typicky manifestuje jako rychle progredující GN je **anti-GBM GN** (viz. část 4.1.2.).
- Morfologii a kliniku rychle progredující GN může vyvinout **jakákoli GN**, např. IgA GN, postinfekční GN, Henochova - Schönleinova purpura, membranoproliferativní GN, GN při SLE apod.
- Velmi malá část pacientů s RPGN nemá v současnosti prokazované protilátky ani jiné ledvinné onemocnění, tzv. **idiopatické srpkovité GN**.

4) Postižení glomerulů/ledvin při nemocech cév

4.1. Systémové vaskulitidy

Vaskulitida znamená zánět cévní stěny. Na první pohled velmi jednoduchá definice představuje v praxi, jak v klinice tak v bioptické diagnostice, nepřehledné množství problémů. Vaskulitidou může být postižena céva jakéhokoli kalibru, jakékoli lokalizace, tj. v každém orgánu, který má cévní zásobení. To předznamenává, že onemocnění má téměř neomezené spektrum klinických projevů a obrazů. **V průběhu systémových vaskulitid jsou velmi často postiženy ledviny**. V ledvinách je velké množství cév různých kalibrů a glomerulus je v podstatě síť kapilár s arterioly v hilu. Také většina navržených patogenetických

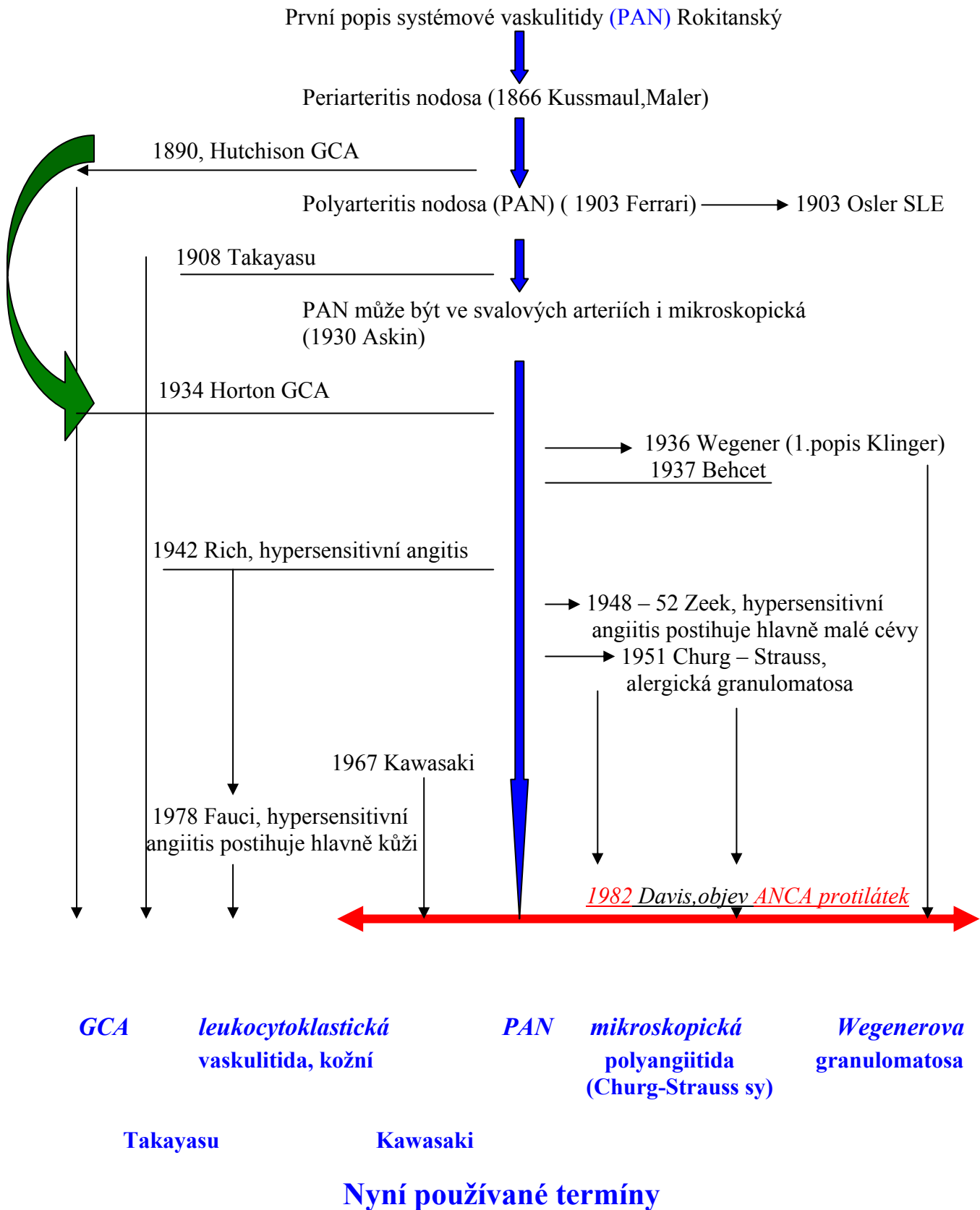
imunitních mechanismů vaskulitid je dobře ilustrována právě na postižení ledvin.

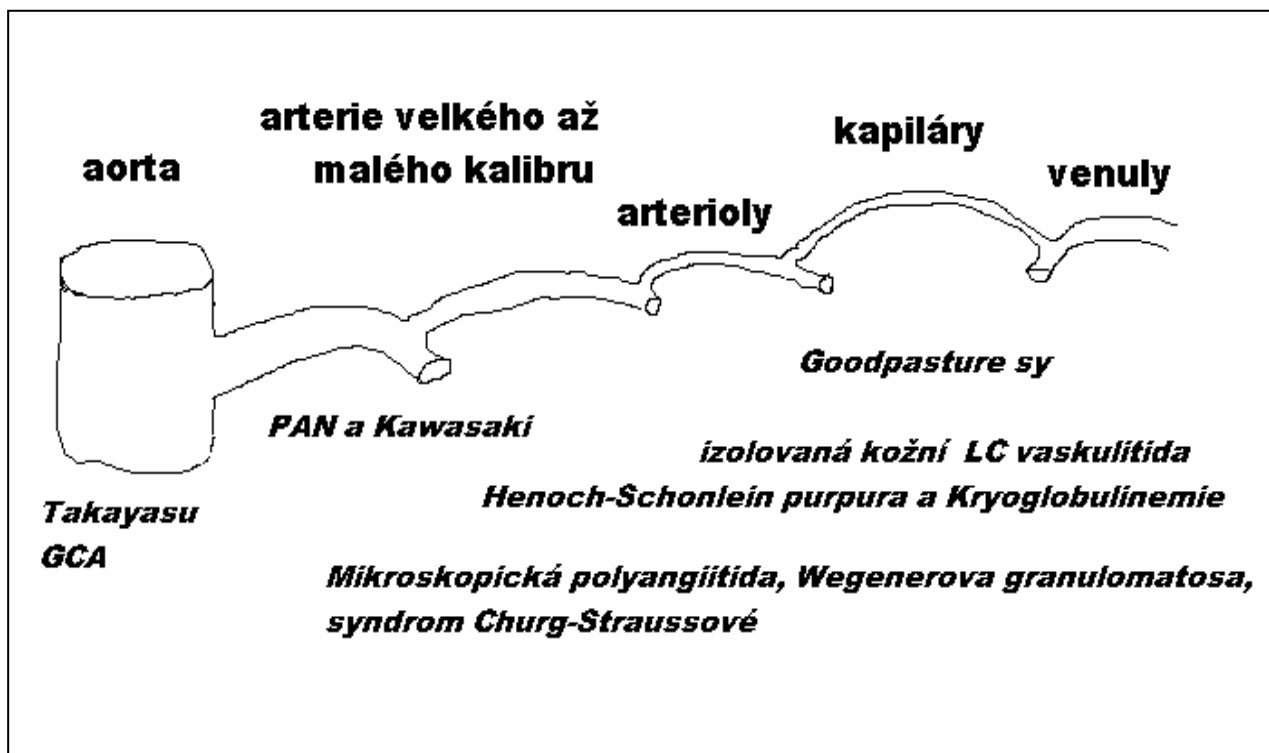
V současnosti jsou rozpoznány (a na chorobách ledvin ilustrovány) tři hlavní **imunitní mechanismy** podílející se na kaskádě změn vedoucích k poškození cévní stěny. Samostatně stojí arteriitidy velkých cév, kde objevy z poslední doby svědčí pro to, že patofyziologicky jde o proces závislý na T-lymfocytech s klíčovou rolí interferonu γ .

- **Vaskulitida způsobená přímo protilátkami.** *Nejlépe známým příkladem je vaskulární poškození protilátkami proti GBM (viz. 4.1.2.). Může jít o izolované poškození glomerulárních kapilár nebo o izolované poškození plicních kapilár. Nebo o současné postižení kapilár v obou výše zmíněných lokalitách se vznikem pulmo-renálního vaskulitického syndromu nazývaného Goodpastureův syndrom.*
- **Vaskulitida způsobená imunitními komplexy.** *Imunitní komplexy lokalizované v cévních stěnách a poškozující cévy byly dlouhou dobu považovány za běžnou příčinu systémových vaskulitid. Ve skutečnosti je ale jen velmi málo zřetelných průkazů tohoto mechanismu, jako příčiny systémových vaskulitid (Henochova- Schönleinova purpura nebo kryoglobulinémie). Vaskulitida s jasným zánětem cévní stěny je velmi raritní u SLE. Cévní poškození u této choroby je mnohem častěji spojováno v morfologii s vaskulopatií (bez zánětu cévní stěny) a v klinice s pozitivitou antifosfolipidových protilátek. Nebo je nalezeno u pacientů, kteří mají současně ANCA pozitivní protilátky.*
- **Vaskulitida spojovaná s protilátkami proti komponentám cytoplazmy neutrofilů (ANCA pozitivní vaskulitida viz 4.1.1.). ANCA protilátky jsou specifické k antigenům granul neutrofilů a lysosomům monocytů. Mohou být detekovány nepřímou imunofluorescencí nebo ELISOU. Při IF vyšetření lze pozorovat dva hlavní vzory: cytoplazmatický (cANCA, který má poměrně vysokou specifitu pro Wegenerovu granulomatózu) a perinukleární (pANCA, vyskytující se v průběhu mikroskopické polyangiitidy). U většiny pacientů mohou být ANCA protilátky využívány ke sledování aktivity onemocnění.**

Klinické symptomy systémových vaskulitid jsou důsledkem kombinace celkových projevů v rámci chronického zánětlivého onemocnění a ložiskových změn vznikajících jako výsledek tkáňové ischemie (nekróza cévní stěny bývá komplikována trombózou, cévní uzávěr vede k ischemii periferie, tj. ve tkáni infarkt, při povrchu ulcerace). **Závažnost vaskulitidy** je dána lokalizací, rozsahem, kalibrem a počtem postižených cév, to vše v souvislosti s věkem a celkovým stavem nemocného. Vaskulitidu může vyvolat mnoho různých příčin (etiologických agens); toto **široké spektrum agens** však má v histologii jen **několik morfologicky stejných obrazů**. Při tom je třeba mít na paměti, že klinicky mohou vypadat naprosto stejně různé typy vaskulitid, které ale vyžadují zcela odlišnou léčbu. Např. pacient s purpurou, nefritidou a abdominální bolestí může mít Henochovu- Schönleinovu purpuru, která má obvykle dobrou prognózu a pacient potřebuje většinou pouze podpůrnou terapii. Stejně tak pacient s purpurou, nefritidou a abdominální bolestí může mít mikroskopickou polyangiitidu, což je závažné, někdy život ohrožující onemocnění, pokud není rychle a vhodně léčeno. **Součástí diagnózy většiny systémových vaskulitid je histologické vyšetření.** Histologická diagnóza závisí na zkušenosti patologa, výběru vyšetřované tkáně, velikosti/ výběru vzorku, postavení v chronologii nemoci v době biopsie a v neposlední řadě na vlivu efektu předchozí terapie. Hlavním problémem je, že tato oblast v různých medicínských oborech má nedostatek standardizovaných diagnostických termínů a definic. To znamená, že **různé názvy jsou používány pro stejné choroby a naopak, že stejná pojmenování jsou používána pro různé choroby.** Z historického pohledu se zachovalo mnoho pojmenování pro stejné jednotky, kdy rozdílné názvy byly navrhovány a různou měrou používány a s přibývajícím znalostmi různě měněny. V posledních letech byla učiněna základní změna v přístupu ke klasifikaci neinfekčních systémových vaskulitid. V současnosti **mezinárodně akceptovaná klasifikace** vzešla z Chapel Hill Consensus Conference a jejím cílem bylo dosáhnout konsensu názvů některých nejčastěji se vyskytujících forem vaskulitid a vytvořit základní definice takto nazvaných vaskulitid. V posledních letech předělala tato klasifikace jen malé změny (viz. kapitola patologie srdce a cév).

Schema 2. Historický vývoj názvů vaskulitid





Schema 3. Kalibr cév postižených při různých formách vaskulitid (překresleno podle Nomenclature of systemic vasculitides, Proposal of international consensus conference Arth Rheum. 1994 Feb,37(2):187-192).

4.1.1. ANCA pozitivní glomerulonefritidy (Wegenerova granulomatóza, mikroskopická polyangiitida)

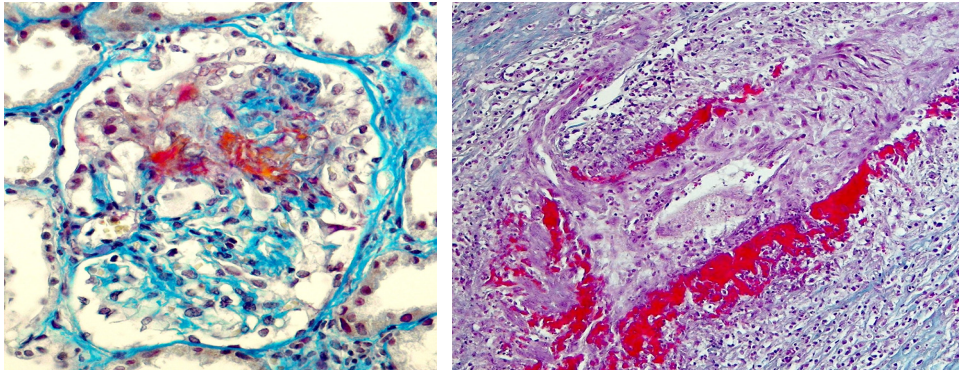
Jde o skupinu onemocnění (systémových vaskulitid) s podobnou morfologií a podobným klinickým obrazem. V současné době v klasifikaci mísíme znaky definovaných klinických a morfologických empirických popisů s objevujícími se znalostmi patogeneze (např. u Wegenerovy granulomatózy: klinické projevy postižení dýchacích cest, s granulomy v biopsii a sérologickým průkazem ANCA protilátek). Dobře definované a plně vyjádřené klinické i morfologické projevy jsou často relativně pozdním znakem (morfologické diagnostické charakteristiky byly definovány v minulosti na základě vyšetření nekropsií). K tomu přistupuje modifikace morfologie podmíněná terapií. To znamená, že někdy zvl. v době časně diagnózy, pacienti přesně definovaná, plně vyvinutá kritéria nesplňují. Zařazení do konkrétního syndromu může být arbitrární a velmi problematické a z hlediska pravděpodobné etiologie nepřínosné. **Navíc klinický průběh i terapie jsou pro všechny jednotky v kategorii ANCA pozitivních vaskulitid obdobné.**

V diferenciální diagnostice v této kategorii je ještě syndrom Churga-Straussové, který má obdobnou morfologii a definitivní zařazení umožní přítomnost periferní eozinofilie a astmatu.

Morfologie postižení ledvin je pro všechny jednotky v této kategorii obdobná. **Typická je nekrotizující GN se srpkami, event. se sklerotizací, v IF bez depozit (pauciimunní).**

Wegenerova granulomatóza (WG) Pacienti mají často nespecifické **příznaky systémového onemocnění** (teploty, artralgie, myalgie, únava atd.). Více než 90% nemocných má **postižení HCD** (sinusitidy, purulentní rinitidy, otitis media). **Plicní symptomy** vyvine cca 45% a **abnormální močový nález** se objeví u více než 80% nemocných. Kožní a oční symptomy jsou též součástí projevů WG. Další skupina pacientů má zcela negativní anamnézu a fulminantní průběh se selháním ledvin nebo život ohrožujícím plicním postižením. V plné míře zde platí,

že u systémových vaskulitid může být postižen jakýkoli orgán, kde jsou cévy. Neléčené onemocnění vykazuje vysokou mortalitu (2leté přežití bylo udáváno kolem 10%). Průměrný věk pacientů je mezi 40-45 lety s širokým věkovým rozmezím. V různých souborech je 10-20% pacientů mladších 25 let a přibližně 25% pacientů starších 65 let.



Obr. 15. Wegenerova granulomatóza, vlevo nekrotizující GN (nekrosa červeně, v okolí se tvoří epitelový srpek). Vpravo velká svalová artérie s fibrinoidní nekrosou stěny (červeně) tj. floridní vaskulitida.

Mikroskopická polyangiitida

Stejně jako u WG, pacienti s mikroskopickou polyangiitidou mohou mít velmi různorodé orgánové postižení. Věkové rozložení i morfologický obraz je u obou skupin obdobné. U mikroskopické polyangiitidy bývají v biopsiích ledvin častěji chronické sklerotizující léze. Rozlišení mezi mikroskopickou polyangiitidou a ostatními formami vaskulitid postihujících malé cévy (Henoch-Schönleinova purpura, kryoglobulinemická vaskulitida, sérová nemoc) je v přítomnosti nebo nepřítomnosti imunodepozit. Mikroskopická polyangiitida má minimální nebo žádná depozita.

Polyarteritis nodosa (klasická PAN) je obecně velmi vzácné onemocnění. Z definice vyplývá, že postihuje artérie středního kalibru, tzn. že její součástí nemůže být nekrotizující GN, která představuje kapilaritidu.

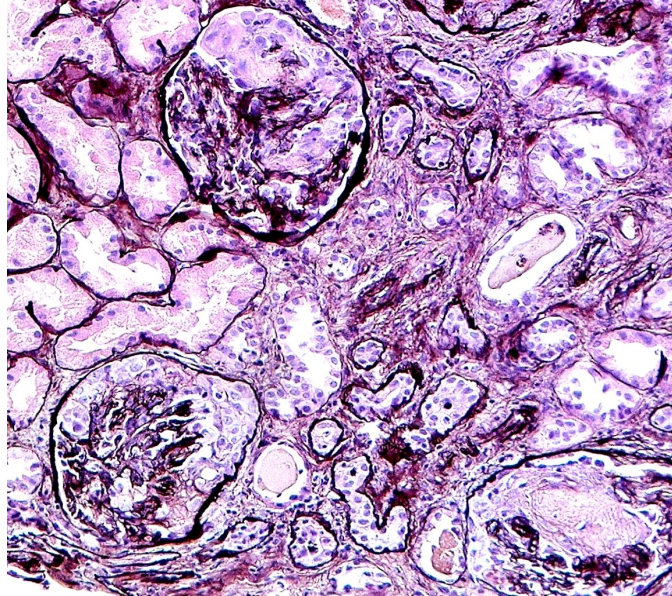
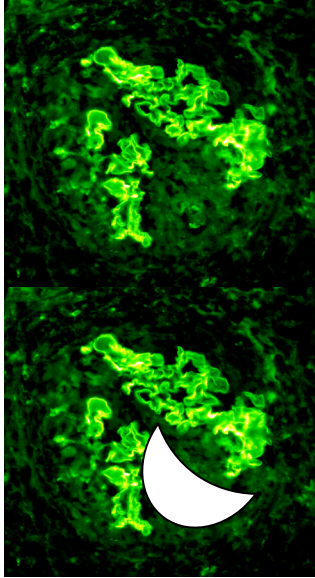
4.1.2. Anti-GBM glomerulonefritida

Jde o autoimunní onemocnění charakterizované přítomností protilátek proti tzv. Goodpastureovu antigenu, který je komponentou bazálních membrán (nekolagenní domény alfa3(IV) kolagenu).

V alfa3(IV)NC1 doméně byly identifikovány dva dominantní epitopy. Oba jsou za normálního stavu skryté a nedostupné pro protilátky. Předpokládá se, že některé faktory z prostředí (kouření) umožní disociaci a odkrytí epitopů, které jsou poté rozpoznány jako antigenní determinanty. Navázání anti-GBM protilátky vede k aktivaci komplementu a systému proteáz, které se podílí na narušení filtrační bariéry a výsledkem jsou ruptury GBM s příslušným morfologickým obrazem.

V morfologii je v IF typická intenzivní difúzní globální lineární pozitivita IgG a C3.

V typických případech je **nekrotizující GN se srpkou** ve většině glomerulů. Je-li součástí projevů onemocnění postižení ledvin a plic, choroba je označována jako Goodpastureův syndrom (pulmorenální syndrom).



Obr. 16. anti-GBM GN. Vlevo lineární pozitivita (IgG) v IF a formující se srpek. Vpravo světelná mikroskopie s glomeruly se srpkou.

4.1.3. Henochova-Schönleinova purpura

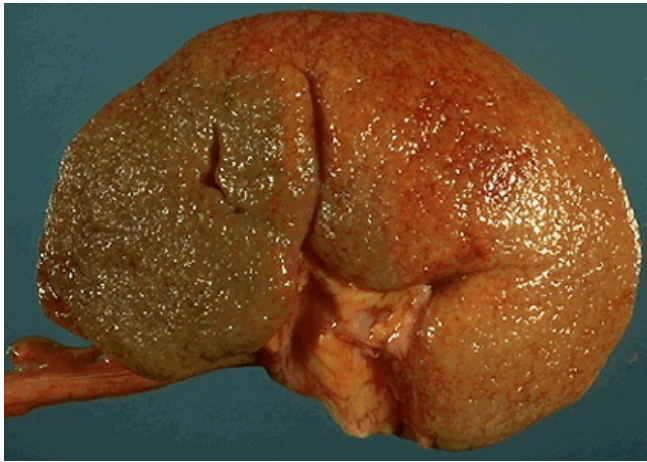
Vzhledem k tomu, že v nefrologické oblasti se onemocnění projevuje nejčastěji hematurií a také vzhledem k morfologii neodlišitelné od IgA nefropatie, je onemocnění zařazeno v oddílu 2. (Glomerulopatie projevující se izolovanou nebo převažující hematurií).

4.1.4. Kryoglobulinémie

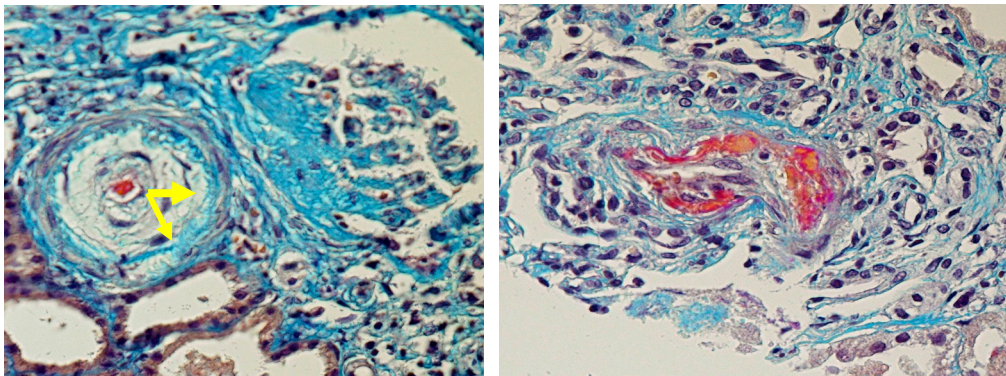
Kryoglobuliny jsou cirkulující imunoglobuliny, které v chladu precipitují a po zahřátí se opět rozpustí. Monoklonální kryoglobulinémie obvykle doprovází lymfoproliferativní onemocnění. Polyklonální smíšená kryoglobulinémie se nejčastěji manifestuje v průběhu chronické hepatitidy C. Kryoglobulinemická vaskulitida je způsobena depozitami kryoglobulinů v cévních stěnách. Postiženy obvykle bývají venuly, kapiláry a arterioly. Nejčastější manifestací je purpura, artralgie a nefritida. Progredující glomerulonefritida (nejčastěji membranoproliferativní GN typ I) je nejvýznamnější příčinou morbidity u pacientů s kryoglobulinémií.

4.2. Postižení ledvin při hypertenzi

V morfologii se tzv. **benigní**, lépe **kompensovaná hypertenze** projevuje vaskulárními změnami, pro které je **typické postižení arterií**, tzv. hyalinními insudáty (arterioloskleróza, hyalinní skleróza). Eozinofilní materiál leží v cévní stěně a podle rozsahu postižení zužuje lumen. **Arterie** mají hypertrofii medie a intimální sklerózu. Následkem zúžení lumen hilových arterií jsou ischemické změny v glomerulech. Jde o kolapsy trsů a následný zánik glomerulů. Zánik glomerulů odpovídají fokální ischemické změny intersticia. Je-li hypertenze dobře kompenzovaná, sama nevede k renálnímu selhání. **Neléčená nebo nedostatečně léčená hypertenze, zvl. v kombinaci s DM je závažnou příčinou chronické renální insuficience.**



Maligní nebo **akcelerovaná hypertenze** má v morfológii dva typy postižení cév. Jedním z nich je edematózní, mukoidní prosáknutí intimy arterií. Druhým je **fibrinoidní nekróza stěn arteriol**, která může být komplikovaná trombózou.



Obr. 17. Maligní hypertenze, vlevo mukoidní prosáknutí intimy (žluté šipky ukazují prostor, kde je v normální cévě lumen). Vpravo fibrinoidní nekróza stěny arterioly (červeně).

Onemocnění může nasedat na dříve existující benigní hypertenzi nebo vzniká náhle a pak jde pravděpodobně o autoimunní onemocnění s protilátkami např. proti komponentám renin-angiotensinového systému. Jde o závažný stav projevující se obvykle encefalopatií s bolestmi hlavy, nauseou nebo zvracením, poruchami vidění a diastolou přesahující 130mm Hg. Syndrom vyžaduje agresivní terapii, protože ohrožuje pacienty na životě (krvácení do mozku, kardiovaskulární komplikace atd.).

4.3. Trombotické mikroangiopatie (Hemolyticko-uremický syndrom - HUS, Trombotická trombocytopenická purpura - TTP)

Jde o skupinu onemocnění, která jsou charakterizovaná tvorbou destičkových trombů v systémové mikrocirkulaci, spolu s poškozením endotelu a erytrocytů. V důsledku spotřebování destiček při koagulačních procesech je stav doprovázen trombocytopenií. V etiologii zůstávají nejasné prvotní příčiny, které navodí agregaci destiček v mikrocirkulaci. Protože během trombogeneze je nadbytek von Willebrantova faktoru (multimery vWF) a prakticky se neúčastní fibrin, jsou výzkumy v této oblasti směřovány k biologii vWF. **Skupina terminologicky zahrnuje HUS a TTP.** V případě **HUS** je znám vztah mezi HUS a **infekcí *Escherichia coli*** (zvl. sérotyp O157:H7) produkující ***Shiga toxin***. Pacienti jsou obvykle děti a onemocnění má prodromální stádium s krvavými průjmy. Druhou část pacientů s HUS představují nemocní bez průjmů. Do této skupiny bývají řazeny případy trombotických mikroangiopatií, které komplikují autoimunní onemocnění (s nejasným vztahem k dalším faktorům ovlivňujícím trombogenezi, např. antifosfolipidové protilátky, genetické faktory ovlivňující trombogenezi atd.). A také pacienti, kteří vyvinou klinicky i morfológicky stejné onemocnění jako komplikaci terapie při použití některých léků (např. mitomycin, cyklosporin). **TTP** je obvykle onemocněním

dospělých, častěji žen. V jeho průběhu převažuje systémová manifestace, zvl. postihující CNS, nad renální symptomatologií.

Morfologie obou afekcí je totožná. Představuje postižení mikrocirkulace (edém intimy, zduření endotelu) s destičkovými tromby a následky tohoto stavu (infarkt za uzávěrem, krvácení). Protože ani v klinice nejsou definovaná přesná diagnostická kritéria, není výjimečné, že u stejného pacienta jde na nefrologii o HUS, na hematologii o TTP a patolog stav charakterizuje jako trombotickou mikroangiopatii.

4.4. Ostatní cévní změny

Infarkt ledviny je běžnou embolickou komplikací při nástěnných nebo chlopenních trombech v levém srdci. V makroskopickém obraze je klínovité ložisko orientované hrotem ke kalichu, různé barvy podle stáří (červená, žlutá, bílá). Histologicky jde o koagulační nekrózu. Drobné infarkty v ledvině vznikají někdy v souvislosti s invazivními výkony na koronárních artériích (zavádění stentů při léčbě IM), kdy dojde k rozbití aterosomových plátů aorty a tyto hmoty jsou embolizovány do ledvin.

Stenóza renální artérie (renovaskulární hypertenze, Goldblattův typ hypertenze).

Onemocnění přichází při stenóze renální artérie jakéhokoli původu (aterosklerotický plát, fibromuskulární dysplazie, útlak z okolí) a vede nejprve k poklesu tlaku v glomerulárních kapilárách. Snahou po kompenzaci je reakce juxtaglomerulárního aparátu s nadprodukcí reninu a vzestupem krevního tlaku, což poškozují i druhostrannou jinak nepostiženou ledvinu.

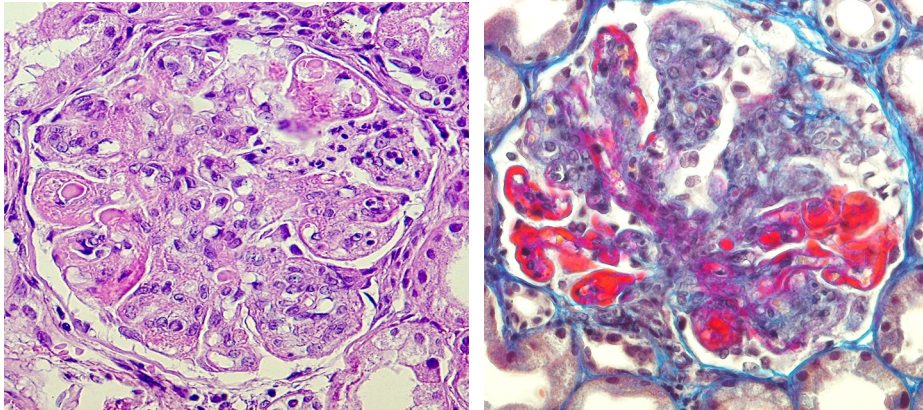
5) Postižení ledvin/glomerulů při SLE

Systémový lupus erythematosus (SLE) je multisystémové autoimunní onemocnění, jehož etiologie a patogeneze není zcela objasněna. Podobně jako jiná autoimunní onemocnění, postihuje především ženy (v poměru 9:1) v produktivním věku (s frekvencí 1:700). Klinická manifestace je velmi variabilní a pro diagnózu byla stanovena laboratorní a klinická kritéria. **V průběhu SLE jsou pravidelně postiženy ledviny** (cca 50% pacientů má postižení ledvin v době diagnózy SLE a více než 80% vyvine ledvinné onemocnění v průběhu SLE). Stejně jako jiné projevy onemocnění, jsou renální projevy SLE vysoce variabilní. Onemocnění ledvin může být také počátečním projevem choroby a může předcházet kompletně vyvinutou symptomatologii SLE o několik měsíců i let. Klinické známky renálního onemocnění (včetně renálních funkcí) nemusí korelovat s morfologickou aktivitou. Postižení může být subklinické; tato diskrepance mezi malým močovým nálezem a závažným morfologickým typem onemocnění přichází zvl. u mladších nemocných. **Postižení ledvin při SLE má velmi pestrou morfologii**, která se liší nejen případ od případu, ale také v průběhu onemocnění u jednoho pacienta. Jednotlivé kategorie v sebe mohou přecházet a měnit se, jak spontánně, tak vlivem terapie. Obecně jde o postižení glomerulů, intersticia a cév, pro které byla formulována speciální WHO klasifikace zahrnující 6 tříd. **Členění do tříd je nezbytné především z terapeutických důvodů, jednotlivé třídy se zásadně liší závažností postižení, terapií i prognózou** V **imunofluorescenci** je pro nefritidu při SLE typická pozitivita všech imunoglobulinů i frakcí komplementu, v různém rozsahu a různé intenzitě.

Světelná mikroskopie: zahrnuje dle WHO klasifikace 6 tříd:

- I. Minimální mesangiální GN cca v 5% biopsií
- II. Mesangioproliferativní GN, ve 20% biopsií
- III. Fokální proliferativní GN, ve 20% biopsií
- IV. Difúzní proliferativní GN asi ve 40% biopsií; při tomto typu postižení jsou někdy masivní subendoteliální depozita rozšiřující vzhled glomerulární bazální membrány, tzv. drátěné klíčky. Jde o výjimečnou situaci, kdy jsou depozita vidět ve světelném mikroskopu.
- V. Membranózní GN představuje asi 15% biopsií.
- VI. Pokročilá sklerotická nefritida, bez reziduální aktivity.

Vedle zařazení do třídy se dále posuzují znaky aktivity a chronicity onemocnění. Nález doplňuje popis postižení intersticia a cév. Mimo ledvin může být postižen prakticky jakýkoli orgán. Klinická prezentace onemocnění má obvykle akutní začátek, často s horečkami, kožními projevy, artralgiemi, SLE nefritidou a serositidami. U části pacientek se onemocnění vyvíjí pomalu a předchází mu jiné autoimunní onemocnění např. revmatoidní artritida.



Obr. 18. Nefritida při SLE, proliferativní GN s enormním množstvím imunokomplexů (depozit, vpravo červeně), které lemují GBM a vytváří tzv. drátěné kličky (wire loops).

6) Chronická GN

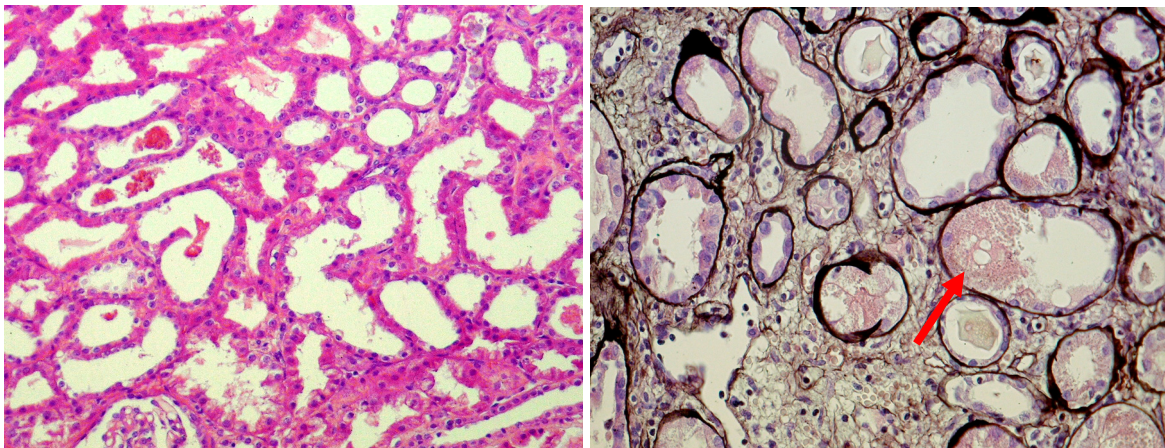
Kromě poststreptokokové ataky GN u dětí, která se obvykle vyléčí bez následků, v podstatě každá GN je charakterem svého průběhu chronické onemocnění, které probíhá v atakách a v různě dlouhých remisích anebo bez remisí pomalu progreduje. Termín chronická GN se ale většinou používá v případech, kdy onemocnění bylo zastiženo až ve fázi významného renálního postižení. Biopsie v tomto období (kdy ledviny jsou obvykle zmenšené a pacient má pravidelně významnou hypertenzi) není indikována, protože nepřinese informaci, která by mohla přispět k terapeutickému ovlivnění stavu a navíc by biopsie byla velmi riziková (krvácení). To znamená, že pod termínem chronická GN jsou zařazeny různé nedagnostikované GN a nepochybně se v této skupině skrývají také jednotky, které dosud neznáme, protože je v současnosti neumíme diagnostikovat.

C. ONEMOCNĚNÍ TUBULŮ A INTERSTICIA

Většina chorob postihuje obě složky najednou, což se mimo jiné odráží v používané terminologii, např. tubulointersticiální nefritida. Orientačně lze hlavní kategorie chorob rozdělit do dvou velkých skupin - na ischemické event. toxické (akutní tubulární nekróza) a zánětlivé (tubulointersticiální nefritida).

Akutní tubulární nekróza (ATN) je časté onemocnění, v jehož patogenezi se uplatňuje ischemie (pokles krevního zásobení jakékoli etiologie) a nebo toxické vlivy (tubulární buňky jsou velmi citlivé k různým toxinům, např. těžkým kovům, lékům, zvl. antibiotikům). ATN představuje 50% všech akutních renálních selhání u hospitalizovaných pacientů; především v souvislosti s předcházejícím komplikovaným chirurgickým výkonem, traumatem nebo cirkulačním kolapsem. Proto se někdy v české odborné literatuře ATN nazývá šokovou ledvinou. V klinice je ATN charakterizovaná poklesem až ztrátou renálních funkcí (*akutní renální selhání*) a v **morfologii** jde o různý stupeň *poškození tubulárních buněk* (od zduření buněk, ztrátu kartáčového lemu až k apoptóze a k nekróze). Poškození tubulárních buněk se v morfologii projeví nejprve oploštěním výstelky tubulů, zánikem jednotlivých buněk až rupturou tubulárních bazálních membrán. Klinický průběh je různý a nezávisí pouze na stavu

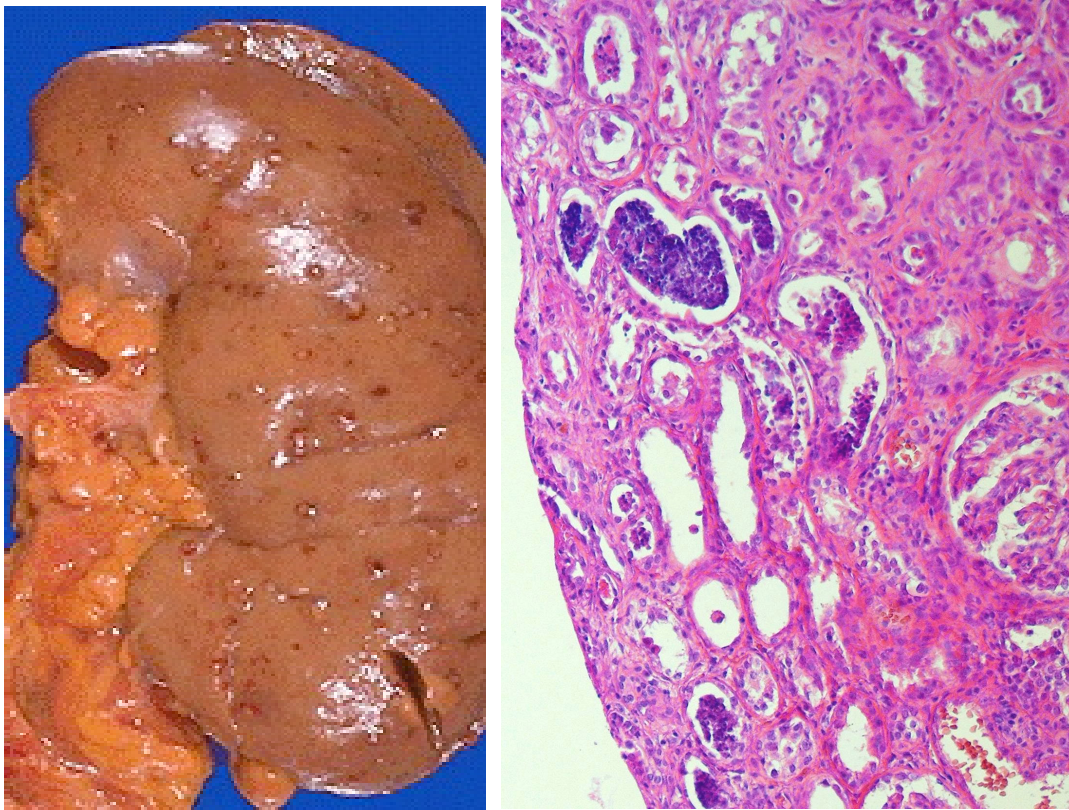
ledvin, ale daleko větší měrou na základním onemocnění a stavu organismu jako celku. Nejsou-li závažné komplikace představuje léčená ATN (část pacientů vyžaduje dialyzační léčbu) benigní onemocnění s obnovením ledvinných funkcí, které probíhá ve 3 fázích. **Iniciální stádium** představuje obvykle dobu, kdy dojde ke snížení prokrvení ledvin (chirurgický výkon, různé důvody šoku s omezením splanchnického prokrvení). Následuje **oligurické stádium** se snížením tvorby moči. Výsledkem je retence soli a vody, vzestup dusíku močoviny, hyperkalemie a metabolická acidóza. S regenerací epitelu tubulů dochází k **polyurickému stádiu**. Regenerující epitel není plně funkční a nedokáže koncentrovat primární moč. Množství nekoncentrované moči přesahuje 3 litry/den a dochází ke ztrátám sodíku, draslíku i vody. Asi polovina pacientů s ATN má klinicky mírné onemocnění a oligurickou fází nevyvine, prezentuje se jen polyurickou fází onemocnění.



Obr. 19. Morfologie ATN, vlevo oploštělá výstelka proximálních tubulů, vpravo detail nekrózy některých tubulárních buněk (šipka) a edém intersticia.

Tubulointerstiální nefritida (TIN) představuje velmi různorodou skupinu onemocnění, pro které je společná zánětlivá reakce v intersticiu a různě rozsáhlé poškození tubulárního epitelu. Etiologie je různorodá - od bakteriální infekce (viz akutní pyelonefritida, tbc), přes toxické reakce na léky (TIN po léčbě antibiotiky), metabolické změny (různá onemocnění s tvorbou krystalů) a také virové infekce (u nás především leptospira, výjimečně hanta viry). **Akutní pyelonefritida** je relativně běžný hnisavý zánět ledvin(y). Více než 80% případů je způsobeno **bakteriální ascendentní infekcí** (gram negativní tyče: Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter a Streptococcus faecalis) a pyelonefritida je komplikací zánětu močových cest. **Hematogenní šíření** je méně časté a může komplikovat infekční endokarditidu (obvykle gram pozitivní bakterie). Postižena může být jedna nebo obě ledviny. Morfologickou charakteristikou je hnisavý zánět ve tkáni, vytvářející různý počet různě velkých abscesů. Při ascendentní infekci odpovídá šíření zánětu průběhu nefronů a postižená tkáň je ve tvaru kužele, špičkou orientovaného do pánvičky. V **makroskopickém obraze** jsou různě velká (od mm po cm) ložiska nažloutlé nebo nazelenalé barvy, tkáň je rozpadlá s vytékajícím hnisem. V **mikroskopickém obraze** se nález neliší od abscesů jiných lokalizací (rozpad tkáně s nahromaděnými polynukleáry). Predispozici ke vzniku pyelonefritidy představuje jakákoli obstrukce (zvětšená prostata, kameny), stejně tak jako zákrok na močových cestách (katetrizace), těhotenství, DM nebo vesikoureterální reflux. Komplikací pyelonefritidy může být **pyonefros**, tj. hromadění hnisu v pánvičce při obstrukci v distálních partiích močových cest. Pokud je hnisání rozsáhlé a provalí se do okolních tkání může vzniknout **perirenální absces**. Ve dřeni ledviny může dojít k **sekvestraci papil** (hnisavá nekróza papil), která komplikuje průběh pyelonefritidy u diabetiků (nehnisavé nekrózy papil jsou součástí projevů analgetické nefropatie). K další morfologické komplikaci dochází při

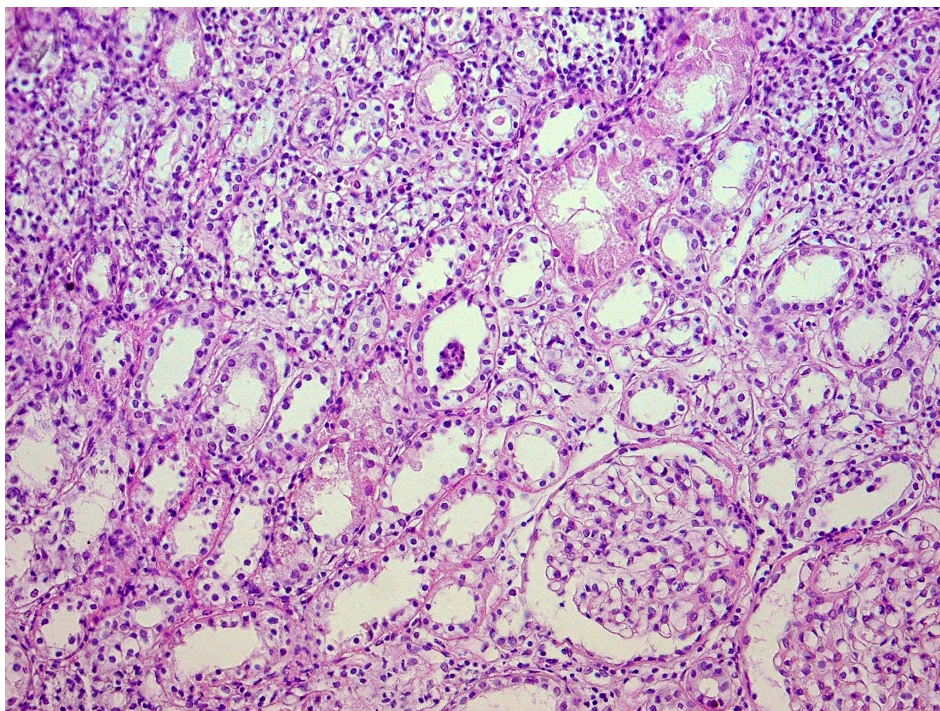
léčbě; s potlačením infekce se abscesy mohou resorbovat za vzniku pozánětlivého pseudoxantomu, tzv. *xantogranulomatózní pyelonefritida*, jejíž největší význam je v tom, že makroskopicky (ložisko žluté barvy) i mikroskopicky (světlé buňky- makrofágy) připomíná karcinom ledviny. Při klasické klinické symptomatologii s odpovídající léčbou má akutní pyelonefritida benigní průběh. Dojde-li k rozsáhlému poškození, jsou pacienti ohroženi sepsí nebo urosepsí.



Obr 20. Na povrchu ledviny prosvítají hnisavá ložiska (abscesy). Vpravo dilatované tubuly vyplněné hnisem (akutní pyelonefritida).

Chronická pyelonefritida je v morfologii charakterizovaná zánětlivou celulizací v intersticiu, atrofií tubulů a jizvením parenchymu ledviny, které vede k deformaci kalichů. V klinice je chronická pyelonefritida komplikací obstrukce močových cest nejrůznější etiologie a nebo je součástí refluxní nefropatie. Poškozeny mohou být různě velké úseky jedné nebo obou ledvin. V pozdějším průběhu je onemocnění pravidelně komplikováno hypertenzí. Hlavním znakem, který odlišuje chronickou pyelonefritidu od těžkého ischemického poškození je deformace kalichů.

Tubolointersticiální nefritida indukovaná léky. S léčbou antibiotiky a NSAID (non steroid antiinflammatory drugs) stále vzrůstá význam tohoto onemocnění, které často vede k akutnímu renálnímu selhání. V morfologii se onemocnění projevuje edémem intersticia a různě intenzivní smíšenou zánětlivou celulizací, často s příměsí eozinofilů. Vynechání příslušného léku a podpurná terapie vede k úpravě renálních funkcí s návratem ke stavu před onemocněním.

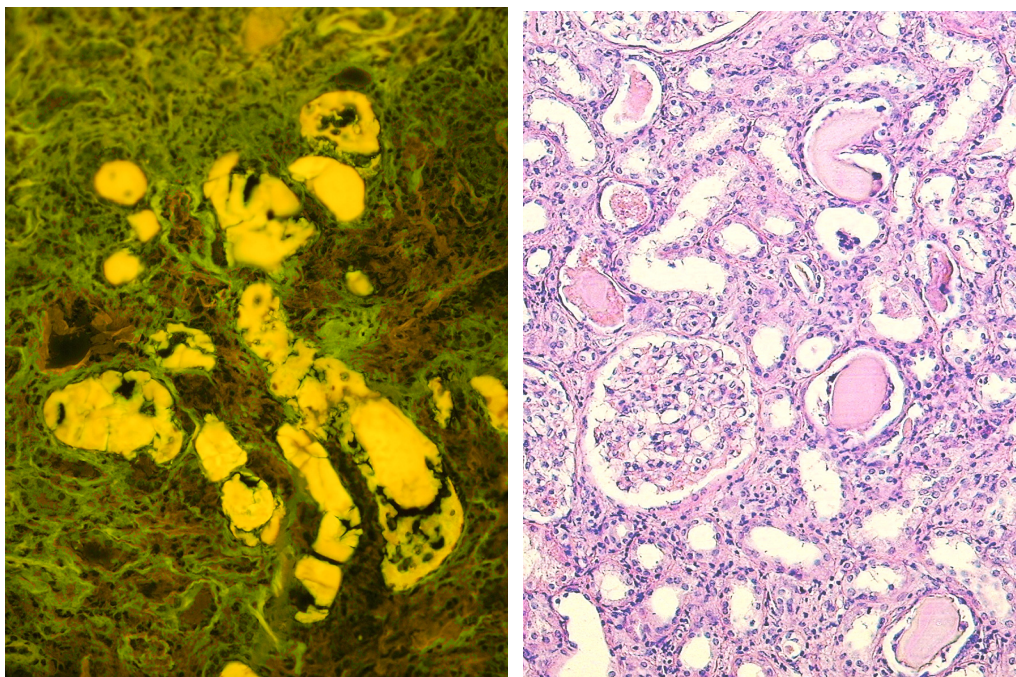


Obr. 21. Zánětlivá celulizace intersticia ledviny s četnými eosinofily v rámci reakce na léčbu Crohnovy choroby.

Analgetická nefropatie je onemocnění popisované u pacientů, kteří brali velké množství analgetik, zvl. acetaminofenu a fenacetinu (fenacetinová nefropatie). V morfologii je charakterizovaná *analgetickou mikroangiopatií* (ztluštění stěn drobných cév submukózně v okolí urotelu kalichů a pánvičky) a především *nekrózami papil*. V dalším vývoji může dojít k sekvestraci nekrotické papily, která se dále chová jako močový kámen a může vést k obstrukci a k hydronefróze. Patogeneze poškození papil není zcela objasněná, předpokládá se přímý toxický vliv v kombinaci s ischemickým poškozením. Komplikací analgetické nefropatie je vyšší výskyt uroteliálního karcinomu vývodných močových cest.

Nefropatie indukovaná „léčivými“ čaji a Balkánská nefropatie. Obě tyto jednotky sdílejí totožnou morfologii a možná i obdobnou etiologii. Dlouho známá Balkánská nefropatie se vyskytuje endemicky v okolí některých řek na Balkáně. V morfologii dominuje difúzní fibróza intersticia. Onemocnění progreduje k renálnímu selhání. Kolem roku 2000 publikoval J. P. Cosyns se spolupracovníky několik prací, které vycházely ze studia nálezů belgických pacientek, které absolvovaly zeštíhľující kůru, jejíž součástí bylo pití „léčivých“ čajů (Chinese herbs). Většina z těchto žen vyvinula během krátké doby (1 až 2 let) progresivní intersticiální fibrózu vedoucí k renálnímu selhání a v dalším průběhu u poloviny z nich byl diagnostikován karcinom močových cest. Morfologie (fibrosa intersticia) v ledvinné tkáni byla naprosto totožná s morfologií u Balkánské nefropatie. V čajích byla identifikována příměs alkaloidu pylotoxinu (*Aristolochia species*), která je nefrotoxická a možná se podílí i na etiologii Balkánské nefropatie.

Postižení ledvin při myelomu je multifaktoriální a zahrnuje tzv. *myelomovou ledvinu*, která je v morfologii charakterizována hutnými bílkovinnými válci v tubulech. Tyto válce jsou tvořeny Bence Jonesovou bílkovinou (lehký řetězec imunoglobulinu), která je pro epitel toxická. Válce často doprovází obrovskobuněčná reakce. V klinice dochází k poklesu renální funkce až k akutnímu renálnímu selhání. Ledviny u myelomu mohou být postiženy také *amyloidózou* (projeví se proteinurií až NS) nebo *ukládáním depozit lehkých řetězců* (light chain deposition disease, projeví se proteinurií). Dále je myelom často doprovázen hyperkalcémií, která vede k *nefrokalcinóze*.



Obr. 22. Postižení ledvin při myelomu, vlevo četné válce s ostrými hranami tvořené B-J bílkovinou. Vpravo válce v HE s obrovskobuněčnou reakcí.

D. PORUCHY ODTOKU MOČI (obstrukce, urolitiasa, hydronefróza)

Obstrukce může být náhlá nebo skrytá, kompletní nebo částečná, jednostranná nebo oboustranná a ve všech etážích močových cest od uretry po pánvičku. K obstrukci může vést překážka uvnitř vývodných cest (nejčastěji kameny močových cest), afekce postihující stěnu močových cest nebo útlak zvenku. Nejčastější příčiny obstrukce jsou následující:

1. kongenitální anomálie (striktury uretry, vesikoureterální reflux)
2. kameny močových cest
3. hypertrofie prostaty
4. nádory (karcinom prostaty, pokročilé malignity děložního čípku nebo dělohy, lymfomy retroperitonea)
5. záněty (prostatitis, uretritis, retroperitoneální fibróza)
6. funkční obstrukce (neurogenní – poruchy míchy s poruchami inervace moč. traktu)
7. ostatní (normální těhotenství, prolaps dělohy, sekvestrovaná papila, koagulum)

Nejběžnější příčinou obstrukce močových cest jsou **ledvinné kameny (urolitiasa)**.

Onemocnění postihuje častěji muže a první klinické projevy (ledvinná kolika) se objevují kolem 30. roku věku. Ledvinné kameny mají různé složení a představují heterogenní skupinu onemocnění, nejčastější jsou kameny tvořené směsicí solí kalcia. Další skupinu pacientů tvoří příslušníci rodin s poruchou metabolismu (cystinurie, primární hyperoxalurie, některé případy hyperurikémie – urátové nefropatie atd.). U většiny pacientů je postižení jednostranné a k tvorbě kamenů dochází převážně v pánvičce. Drobné kameny cestují močovými cestami a způsobují klinické obtíže (ledvinná kolika často s hematurií), u některých pacientů může dojít k tvorbě objemných odlitkových kamenů vyplňujících ledvinnou pánvičku s kalichy.

Pokud je obstrukce náhlá a kompletní nevede k významným morfologickým změnám a projeví se silnou bolestí. Laboratorně, je-li oboustranná, jsou znaky akutní uremie. Pokud je obstrukce neúplná a přerušovaná, glomerulární filtrace zůstává zpočátku zachovaná, filtrovaná moč je zadržovaná nad překážkou a vede k tlakové dilataci močových cest nad překážkou, v závislosti na úrovni blokády a k **hydronefróze**. Hydronefróza je tedy komplikací nekompletní obstrukce močových cest. *Makroskopicky* při hydronefróze úsek močových cest nad překážkou a pánvička postupně dilatují až pánvička vytvoří objemný vak

vyplněný tekutinou. V ledvině dojde k tlakové atrofii, kdy ledvinná tkáň je redukována na několika milimetrovou slupku. V *histologii* je v intersticiu difúzní fibróza a postupně zanikají i glomeruly. Typickou **komplikací hydronefrózy** je zvýšená náchylnost k infekcím s rizikem chronické nebo akutní pyelonefritidy s urosepsí (překážka v odtoku znamená hromadění vylučované tekutiny, což představuje riziko pomnožení bakterií a jejich šíření ascendentní cestou).



Obr. 23. Hydronefróza, enormní dilatace pánvičky a kalichů, tkáň ledviny tvoří jen atrofická slupka (šipky).

E. TRANSPLANTACE LEDVINY

Během posledních několika desetiletí zaznamenaly transplantace solidních orgánů dramatický vzestup. To bylo umožněno především zásadními objevy v transplantační imunologii a v oblasti vývoje nových možností imunosupresivní léčby. Transplantace parenchymatózního orgánu představuje metodu život zachraňující (transplantace srdce, plic a jater) anebo metodu, která nejkompexnějším způsobem nahrazuje nezvratně selhaný autologní orgán (transplantace ledviny, pankreatu). Transplantace ledviny se staly metodou volby při léčbě nezvratného selhání ledvin u nemocných, kteří jsou schopni tento chirurgický výkon podstoupit a u kterých je dále předpoklad dlouhodobé funkce štěpu. V ČR má program transplantace ledvin dlouhou tradici, první transplantace byla provedena v r. 1961 v Hradci Králové, bohužel štěp v krátké době selhal. Další tentokrát příbuzenská transplantace se uskutečnila v IKEM v r. 1963; štěp fungoval 3 roky a zanikl infekcí. V současnosti je v ČR prováděno ročně cca 35 transplantací ledvin/ milion obyvatel; toto číslo řadí naši zemi na přední místo v Evropě. Jinak řečeno, v ČR žije cca 3 000 příjemců s transplantovanou ledvinou. Přibližně 50% štěpů funguje déle než 10 let; nejdéle fungující štěp v IKEM funguje 20 let; transplantace ledviny se dají opakovat (data z registru Transplantcentra IKEM).

Aby byla transplantace úspěšná, musí transplantovaný orgán překonat 4 hlavní překážky:

1. Musí být dobře odebrán (harvesting).

Tato oblast zahrnuje především etické a technické problémy, jejichž ošetření se liší stát od státu. V ČR organizaci transplantací řeší Transplantační zákon. Za výběr vhodných příjemců je odpovědné příslušné transplantační centrum.

2. Musí být dobře uchován (preservation).

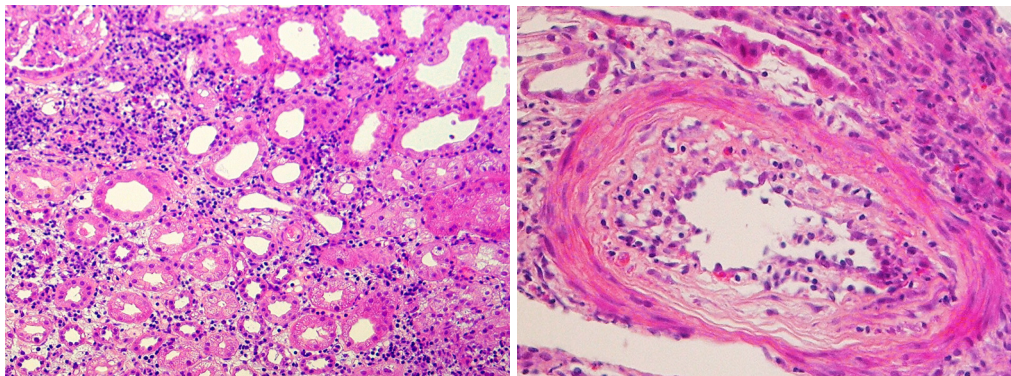
Orgán je obvykle perfundován tekutinou nazvanou Wiskonsinský roztok nebo některým z jeho derivátů a poté je udržován při teplotě 4°C. Ledvina je optimálně transplantovaná v intervalu do 12 hod. od odebrání a akceptovatelná do 24 hod.

3. Musí dojít k obnově cévního průtoku (cévní anastomózy) a v případě ledviny musí být obnovena anastomóza vývodných močových cest.

4. Musí se vyhnout rejekci.

Rejkece závisí na rozpoznání tkáně štěpu jako cizí; na tomto procesu se převážnou měrou podílí hlavní histokompatibilní komplex (major histocompatibility complex, MHC). Tento komplex představuje identifikační povrchové znaky buněk. Všechny buňky nesou jednu nebo obě (ze dvou) skupiny povrchových znaků (třída I nebo II), všechny jsou tvořeny glykoproteiny (viz obecná patologie). Kromě MHC existuje také tzv. vedlejší histokompatibilní komplex (minor histocompatibility complex, mHC). V současnosti představuje asi 80 známých endogenních peptidů, které se mohou navázat na místo pro antigen na MHC molekule a spustit T buněčnou imunitní odpověď. Tato skutečnost vysvětluje nutnost imunopresivní léčby i u příjemců s HLA shodou s dárce (HLA a MHC jsou synonyma). Léčbu nevyžadují pouze transplantace ledviny mezi jednovaječnými dvojčaty.

Hodnocení dysfunkce štěpu spočívá na bioptické diagnóze, tj. bez biopsie nelze rejekci určit ani klasifikovat, ani rozeznat různé kombinace postižení podílející se na dysfunkci štěpu. V morfologii se na rejekčních změnách podílí celulární a humorální složka, spolu s postižením cév. Jednotlivé typy rejekčních reakcí se mohou kombinovat nebo probíhat samostatně. V průběhu *epizody akutní celulární rejekce* se účastní hlavně T lymfocyty (s kooperující složkou B lymfocytů) a stupeň rejekce (tj. poškození tkáně) se hodnotí podle tzv. banffských kritérií (tato kritéria jsou výsledkem dohod vzniklých na pracovním jednání, která se konají každé 2 roky a první z nich se konalo v kanadském Banffu). Mírný stupeň akutní celulární rejekce (ACR) znamená poškození intersticia a tubulů, vysoký stupeň ACR znamená poškození arterií.

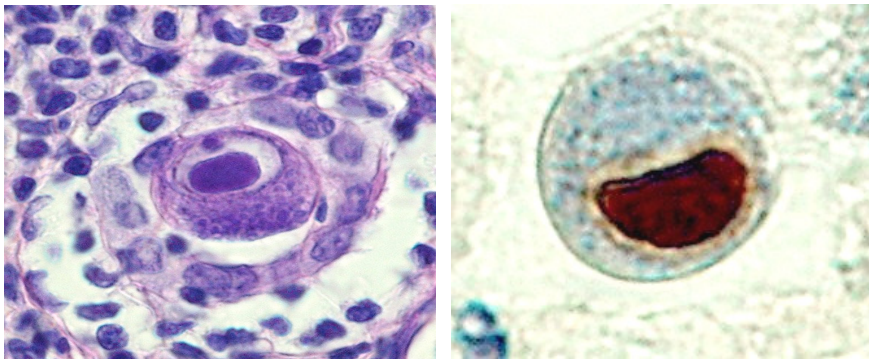


Obr. 24. Akutní celulární rejekce, vlevo grade I s postižením intersticia. Vpravo grade II s postižením svalové artérie (tzv. endotelialitida).

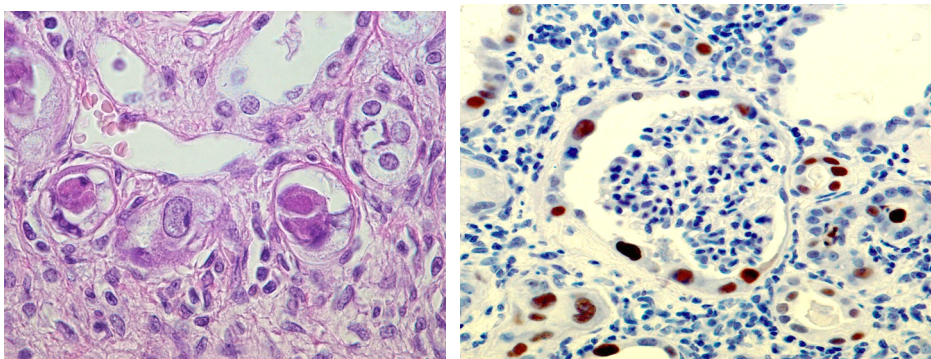
Humorální rejekce (HR) je klasifikována na základě přítomnosti DSA (donor specific antibodies) a na základě průkazu C4d frakce komplementu v peritubulárních kapilárách. C4d je koncový fragment C4 frakce klasické cesty komplementu (která je aktivována protilátkami) a C4d představuje „otisk“ proběhlé protilátkové odpovědi in situ (ve tkáni štěpu). HR může probíhat časně po transplantaci, může ale vzniknout i více než po 10 letech.

V současné klasifikaci nejsou morfologické *znaky chronické rejekce* přesně definované a nerozlišují rejekční, ischemické a jiné příčiny. Popisují pouze intersticiální fibrózu a cévní změny. Z toho plyne, že bez bližší interpretace nemá taková klasifikace pro kliniku a především pro terapeutickou odezvu valný význam.

Štěp může být poškozen nejen rejekcí, ale mnoha dalšími **nerejekčními příčinami**. Např. časně po transplantaci je běžná *ATN* (v souvislosti s chirurgickým výkonem), v dalším období nastupuje možnost *lékové toxicity* zvl. cyklosporinu a tacrolimu. Velký význam mají *virové infekce*; problematika CMV je obdobná jako po jiných orgánových transplantacích. Nejčastější a obtížně léčitelnou virovou infekcí postihující štěp ledviny jsou polyoma virové infekce. Polyoma viry i CMV jsou cytopatické viry (v morfologii s nukleární inkluzí a zánikem infikované buňky) a působí virově indukovanou *ATN* s intersticiální nefritidou (zánětlivá reakce na infekci).



Obr. 20. CMV infekce s typickou morfologií (infikované jádro a perinukleární halo), vpravo imunohistochemický průkaz v detailu.



Obr. 21. Polyoma virová infekce ledvinného štěpu, vlevo jádra s inklusemi podobnými CMV. Vpravo imunohistochemická verifikace.

Nemalý význam má také EBV infekce, která se po transplantaci podílí na vzniku *potransplantační lymfoproliferace*, což vždy představuje závažnou komplikaci. V posledním desetiletí s novými možnostmi imunoprese ubylo epizod akutních rejekcí; s tím současně vzrůstá význam *rekurencí původních onemocnění*. Některé GN rekurují prakticky vždy, např. IgA GN a také DM (pokud pacient nepodstoupil kombinovanou transplantaci ledvina - pankreas). Samozřejmě, že může dojít také ke vzniku *de novo GN*, nejčastěji membranózní GN.

Závěrem lze shrnout, že transplantace nejsou experimentem, ale představují rutinní metodu léčby s velmi dobrými krátkodobými i dlouhodobými výsledky. Transplantace dokáže zabránit rozvoji komplikací, které nelze dostatečně léčit dialýzou. Navíc příjemci transplantovaných ledvin mají lepší kvalitu života než pacienti léčení dialýzou, což bylo opakovaně prokázáno nejen dotazníky, ale i lepší pracovní schopností a u fertálních žen možností otěhotnět.

F. NÁDORY LEDVIN

V ledvinách se vyskytuje mnoho typů benigních i maligních nádorů. Nejběžnějším maligním nádorem ledviny je karcinom, který je onemocněním starších dospělých. Dalším významným

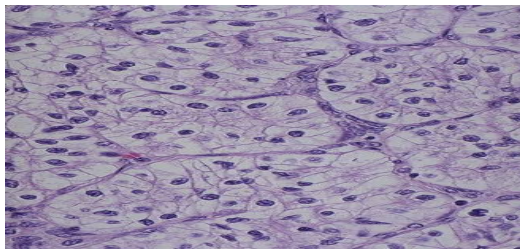
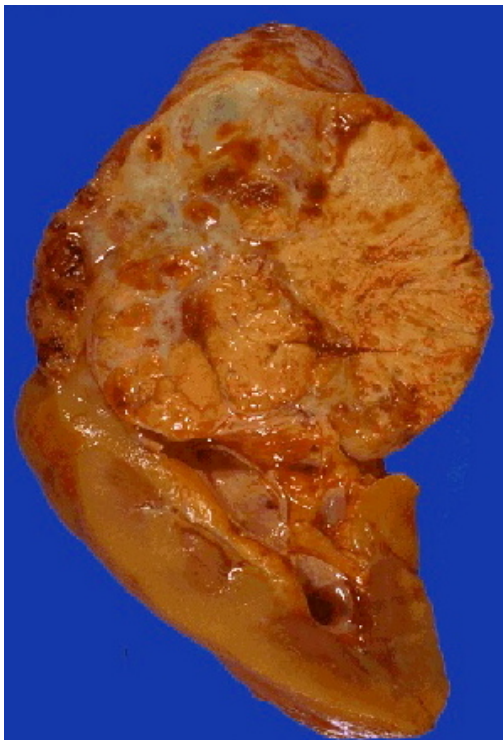
nádorem je nefroblastom (Wilmsův tumor), který představuje maligní nádor dětského věku. Karcinomy pánvičky mají stejnou histologickou strukturu jako nádory močového měchýře a jsou popsány v kapitole dolních močových cest.

Karcinom ledviny postihuje o něco častěji muže než ženy a je onemocněním vyššího věku, většina pacientů je v šesté a v sedmé věkové dekádě. Kouření představuje nejznámější rizikový faktor. Zvýšený výskyt je také u pacientů s chronickým renálním selháním v dialyzačním léčení. Česká republika je mezi rozvinutými zeměmi státem s nejvyšší incidencí renálního karcinomu u mužů i u žen. Mezi rozvojovými zeměmi je na prvním místě Uruguay. Většinu karcinomů ledviny představují sporadické tumory, jen asi 4% nádorů jsou součástí hereditárních syndromů. Studium molekulárně genetických abnormalit u hereditární syndromů přineslo nové poznatky do klasifikace renálních karcinomů. V současnosti se klasifikace renálních karcinomů opírá o korelace genetických a histologických studií a to u sporadických i familiárních forem.

Nejběžnější jsou 3 následující formy charakterizované histologickými a současně i molekulárně genetickými znaky, všechny formy mají familiární a sporadický výskyt:

1. Karcinom ledviny ze světlých (jasných) buněk

Jde o nejběžnější typ, který představuje 70 – 80% všech renálních karcinomů. Stejný typ nádoru se vyskytuje u sporadických i familiárních případů. Von Hippelův - Lindauův syndrom (VHL) je autosomálně dominantní onemocnění charakterizované predispozicí k různým typům tumorů, typický je hemangioblastom mozečku a retiny. Součástí syndromu jsou oboustranné cysty ledvin a 40 - 60% pacientů vyvine světlobuněčnou formu karcinomu ledviny. Pacienti s VHL syndromem mají vrozenou mutaci na chromozomu 3 (tzv. VHL gen na chromozomu 3p 25). Ztráta druhé alely (somatickou mutací) dává vznik karcinomu ledviny. Stejný gen se také účastní při vzniku sporadických forem renálního karcinomu. *V histologii* je v typických případech solidně alveolární uspořádání, místy s vytvářením lumin (napodobuje strukturu kanálků). Nádor má malé množství stromatu, které je silně vaskularizované. Nádorové buňky jsou polygonální a mají velmi světlou (vodojasnou) cytoplasmu (buňky obsahují velké množství glykogenu, který se při zpracování rozpustí). Nádorové buňky jsou ohraničené dobře patrnou buněčnou membránou. Jádra jsou kulatá.



Obr.25. Typická morfolgie karcinomu ledviny, vpravo okrově žluté zbarvení, vlevo světlé buňky se solidně alveolárním uspořádáním.

2. Papilární renální karcinom

Tento typ představuje 10 - 15% všech karcinomů ledviny. Jak název říká, nádor charakterizuje v histologii papilární růst. Tyto nádory jsou často multifokální a oboustranné. Častější jsou u dlouhodobě dialyzovaných pacientů. Molekulárně genetická abnormalita je lokalizována na chromozomu 7q31. Sporadické varianty mají také trisomie chromozomů 16, 17 i dalších chromozomů.

3. Chromofobní renální karcinom

Je nejméně běžným typem (cca 5% karcinomů ledviny). V histologii nádor tvoří skupiny velkých a malých eosinofilních a světlých buněk, které mají dobře zřetelnou buněčnou membránu a difúzně pozitivní průkaz koloidního železa v cytoplasmě buněk. V molekulárně genetickém vyšetření jsou ztráty chromozomů.

Makroskopické charakteristiky jsou obdobné pro všechny výše zmíněné typy karcinomů ledviny. Obvykle jde o dobře ohraničené, často opouzdřené kulovité ložisko okrově žluté barvy. Velikosti od 3 do 15 cm v průměru, lokalizované kdekoliv v kůře ledviny, o něco častěji v horním pólu. Časté jsou sekundární změny v nádoru, zejména krvácení a nekrózy. Velké nádory prorůstají do pouzdra a okolního tuku, v tkáni ledviny mohou prorůstat do pánvičky. Charakteristickým rysem karcinomu ledviny je vrůstání do žil, nádorový trombus může dosáhnout do dolní duté žíly a v některých případech až do pravé srdeční síně. Karcinom ledviny metastazuje především krevní cestou. U pokročilých případů jsou metastázy často v plicích, v kostech a v mozku. Prvním projevem karcinomu ledviny je někdy patologická fraktura při metastáze v kosti. Karcinom ledviny je vedle rakoviny plic a mléčné žlázy třetím nejčastějším zdrojem metastáz v mozku.

V klinickém obraze bývá hematurie, mírná bolest v boku a déle trvající teploty. Karcinom ledviny může produkovat hormonům podobné látky a indukovat paraneoplastické (endokrinní) syndromy (hyperkalcemii, Cushingův syndrom atd.).

Nefroblastom (Wilmsův tumor) je třetím nejčastějším maligním tumorem dětí. Většina případů je diagnostikována mezi 3. a 4. rokem. Wilmsův tumor může mít sporadický výskyt, ale dlouho je známo, že jeho vyšší výskyt je pravidelnou součástí některých syndromů s kongenitálními malformacemi.

Makroskopicky jde většinou o objemný dobře ohraničený nádor nahnědlé až našedlé barvy. Krvácení a nekrózy v nádoru jsou běžné. Asi v 10% případů jsou postiženy obě ledviny.

Mikroskopicky je Wilmsův tumor charakterizovaný strukturami připomínajícími různá stadia nefrogenese. Klasická je v různém poměru zastoupená trifazická kombinace blastemových, stromálních a epitelových buněk. Nejcharakterističtější složkou nádoru jsou nepravidelná ložiska silně buněčné tkáně připomínající embryonální mesenchym. Ložiska jsou oddělena pruhy vaziva embryonálního typu, se svalovými elementy, někdy s okrsky chrupavky a dalších tkání. Přibližně 5% nádorů má v histologii anaplasii s velkými hyperchromními jádry s atypickými mitózami. Difúzní anaplasie zhoršuje prognózu.

V klinickém průběhu se u většiny dětí nádor projeví jako objemná masa, která způsobuje hematurii, bolest břicha a komplikace z tlaku na okolní orgány. Prognóza je velmi dobrá, dvouletého přežití, které znamená vyléčení, je dosaženo ve více než 90% dětí, které podstoupily nefrektomii a chemoterapii.

K ZAPAMATOVÁNÍ:

- *Autosomálně dominantní polycystóza* ledvin představuje **nejběžnější** (1:800) a klinicky nejvýznamnější vývojové onemocnění ledvin.
- *Glomerulonefritidy* jsou **převážně imunitně zprostředkovaná** onemocnění.
- *Bez biopsie* není glomerulární onemocnění diagnostikováno, je odhadnuto.
- *Hypertenze* jakékoli etiologie významně **akceleruje progresi renálního onemocnění**.
- *Ledviny* jsou často postiženy v průběhu různorodých **systémových onemocnění**, např. hypertenze, DM, monoklonální gamapatie event. myelomu, systémové amyloidózy, SLE, systémových vaskulitid, Fabryho choroby atd.
- *ATN je nejběžnější příčina oligurie* nebo anurie v **souvislosti s chirurgickým výkonem**, traumaty nebo cirkulačním kolapsem (**šoková ledvina**).
- *Pyelonefritida je bakteriální infekce ledvin*, která se šíří nejčastěji ascendentní cestou.
- *Kameny močových cest jsou běžným onemocněním*. Důležitými komplikacemi nefrolithiasy jsou **infekce ledvin a obstrukce močových cest**.
- Každé individuum bude rozpoznávat nějaké HLA molekuly jiného individua jako cizí (aloantigenní) a bude proti nim reagovat.
- *Transplantace ledviny* představují rutinní metodu léčby nevratného renálního selhání s **velmi dobrými krátkodobými i dlouhodobými výsledky**.
- *Karcinom ledviny je nejběžnější tumor ledvin dospělých*. Přibližně polovina pacientů má v době diagnózy karcinomu **makroskopickou hematurii**.