

patologia nerek i systemowych chorób tkanki łącznej u dzieci

z uwzględnieniem diagnostyki różnicowej na
podstawie badań biopsyjnych

Krzysztof Okoń, Katedra Patomorfologii UJ CM

białkomocz i zespół nerczycowy u dzieci

| | dzieci | dorośli |
|--------------------------------------|--------|---------|
| glomerulopatia minimalna | 75% | 8% |
| ogniskowe i segmentalne stwardnienie | 10% | 35% |
| błoniasto-rozplemowe kzn | 10% | 10% |
| glomerulopatia błoniasta | 3% | 30% |
| inne | 2% | 17% |

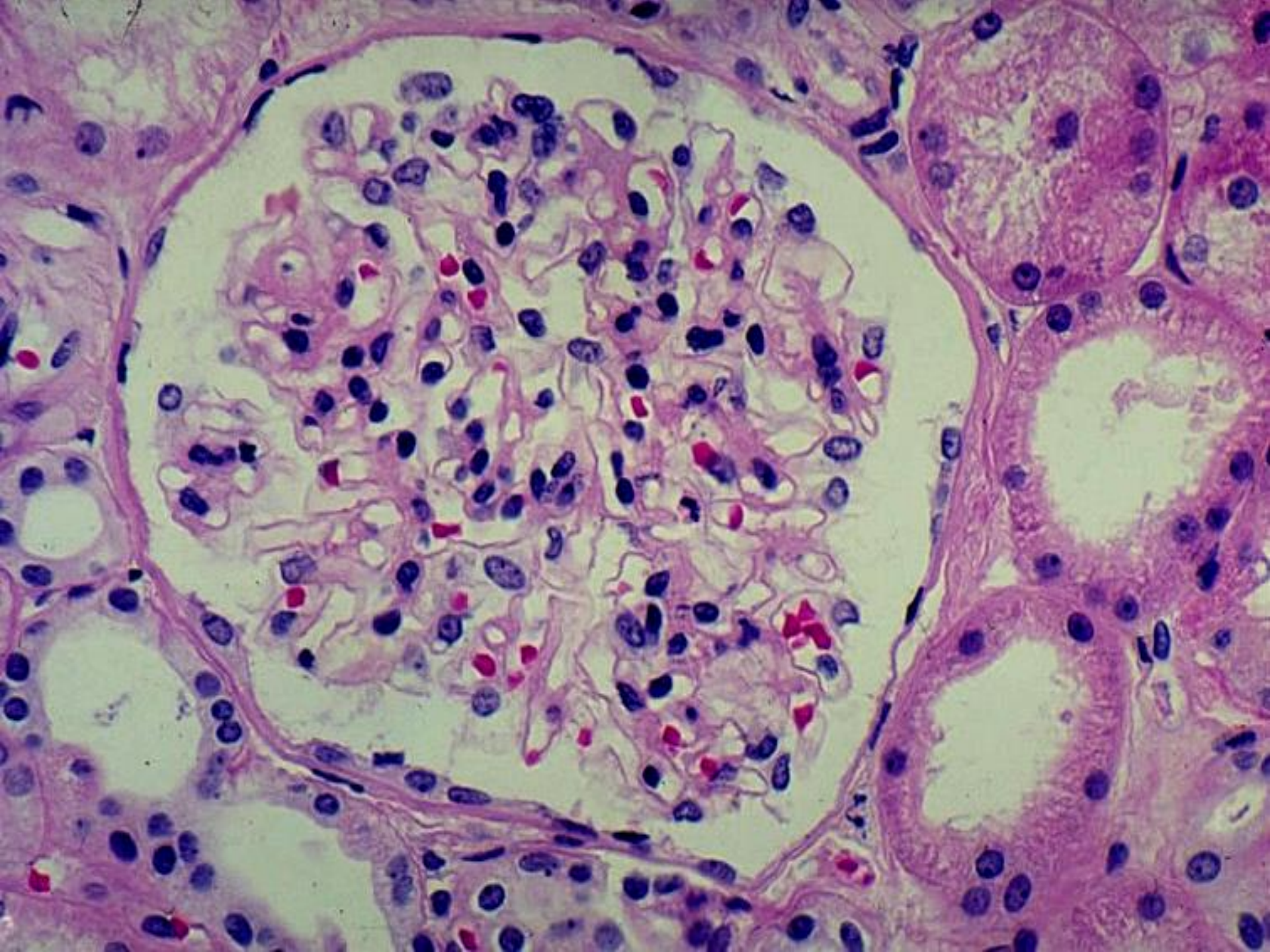
Glomerulopatia minimalna

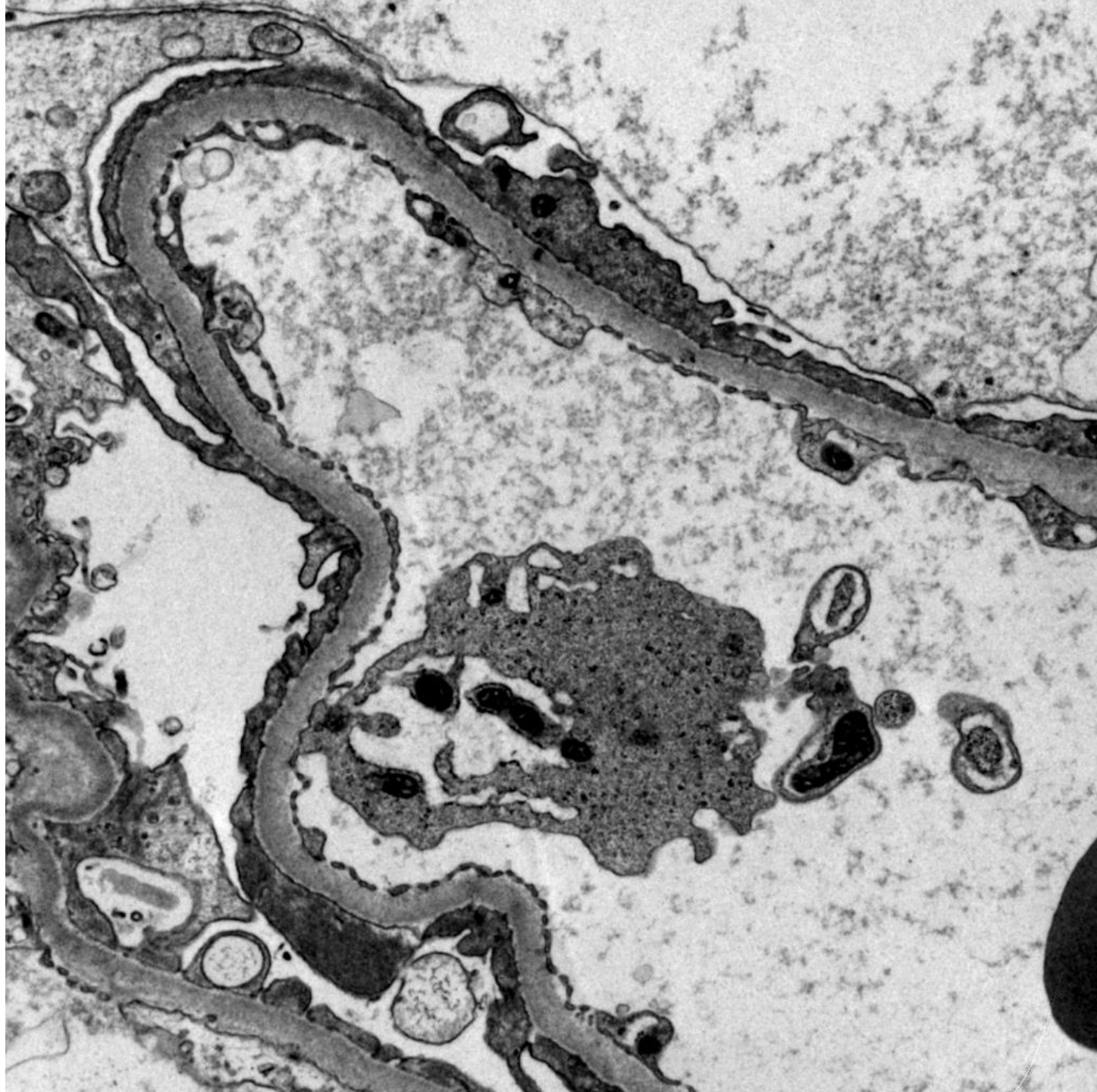
Selektywny białkomocz z zespołem nerczycowym

Dobra reakcja na sterydy

Doskonałe rokowanie odległe

W biopsji brak zmian poza złaniem wypustek stopowatych podocytów





Ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków (FSGS)


Nieselektywny białkomocz z zespołem nerczycowym, nierzadko krwinkomocz

Oporność na sterydy lub sterydozależność

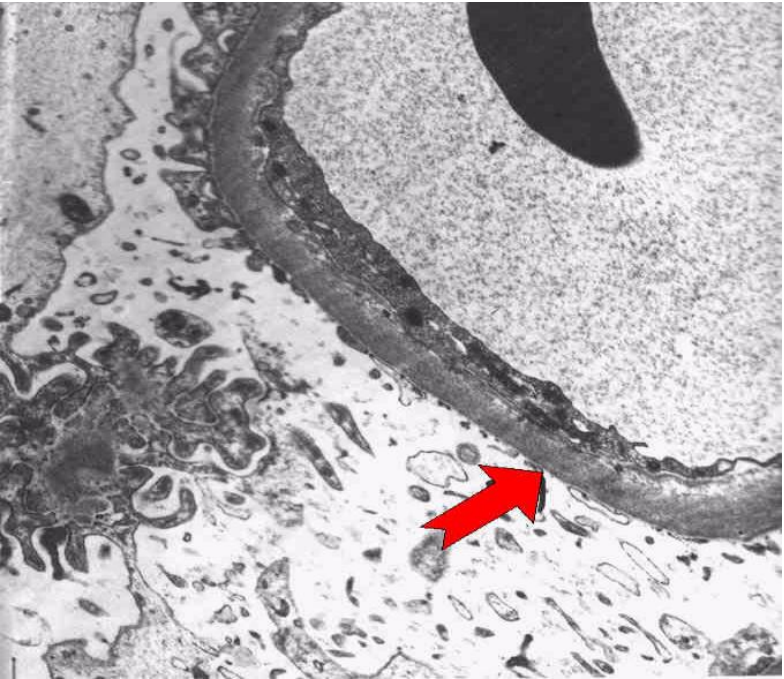
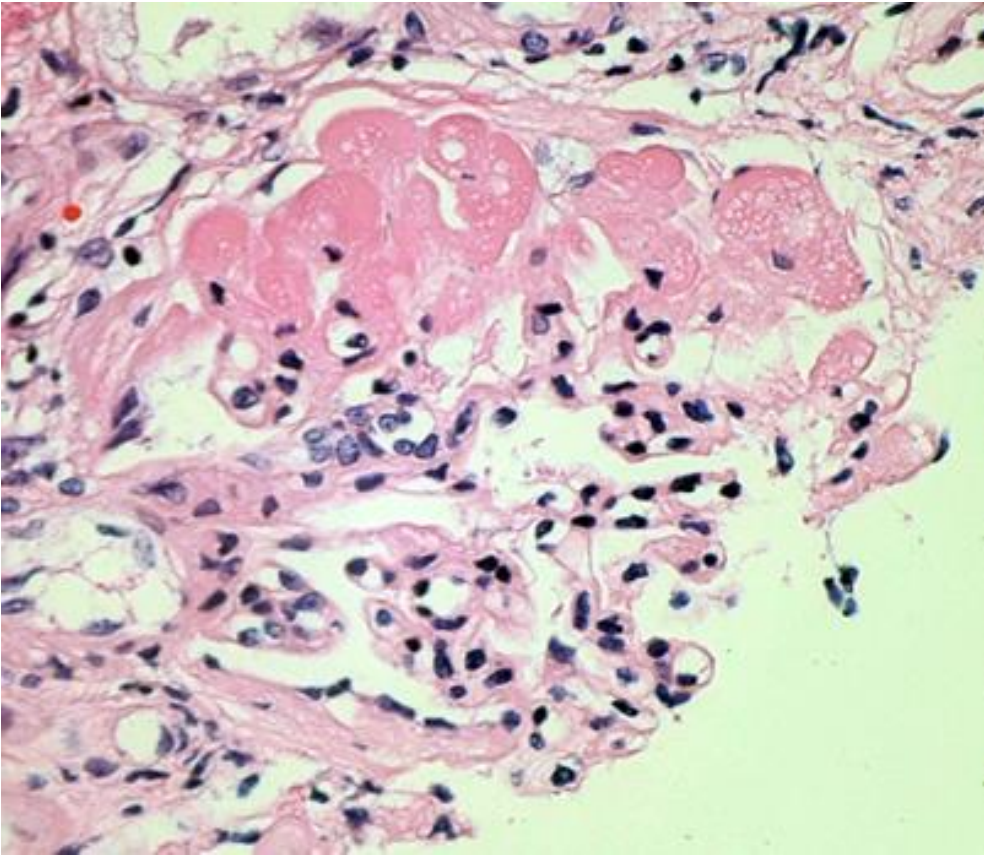
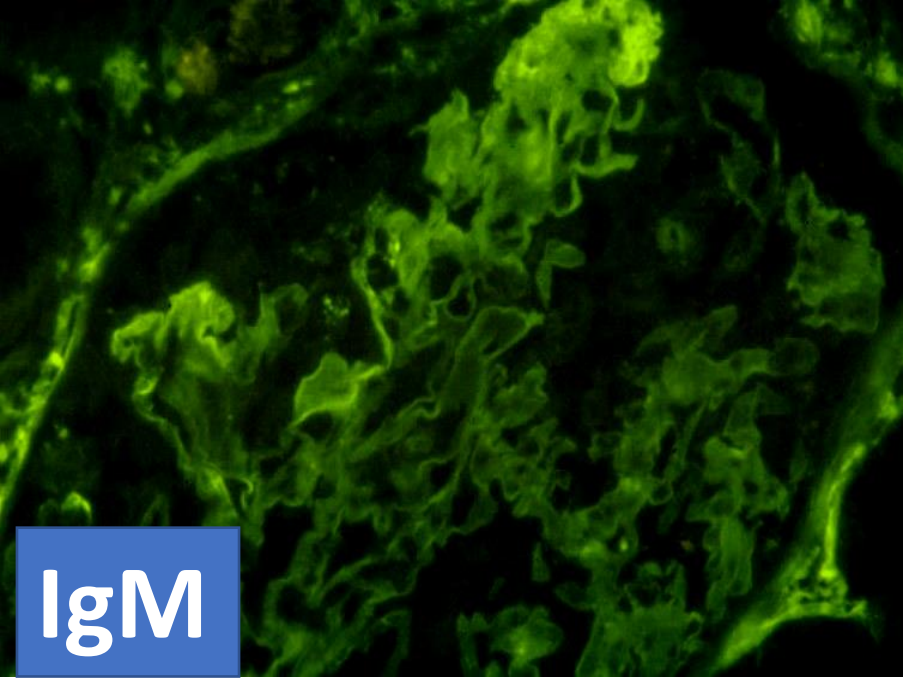
Często rozwój przewlekłej niewydolności nerek

Segmentalna sklerotyzacja kłębuszków

FSGS - podtypy

- NOS  u dzieci głównie to
- perihilar
- glomerular tip lesion
- collapsing (HIVAN)
- cellular
- secondary sclerosis

FSGS

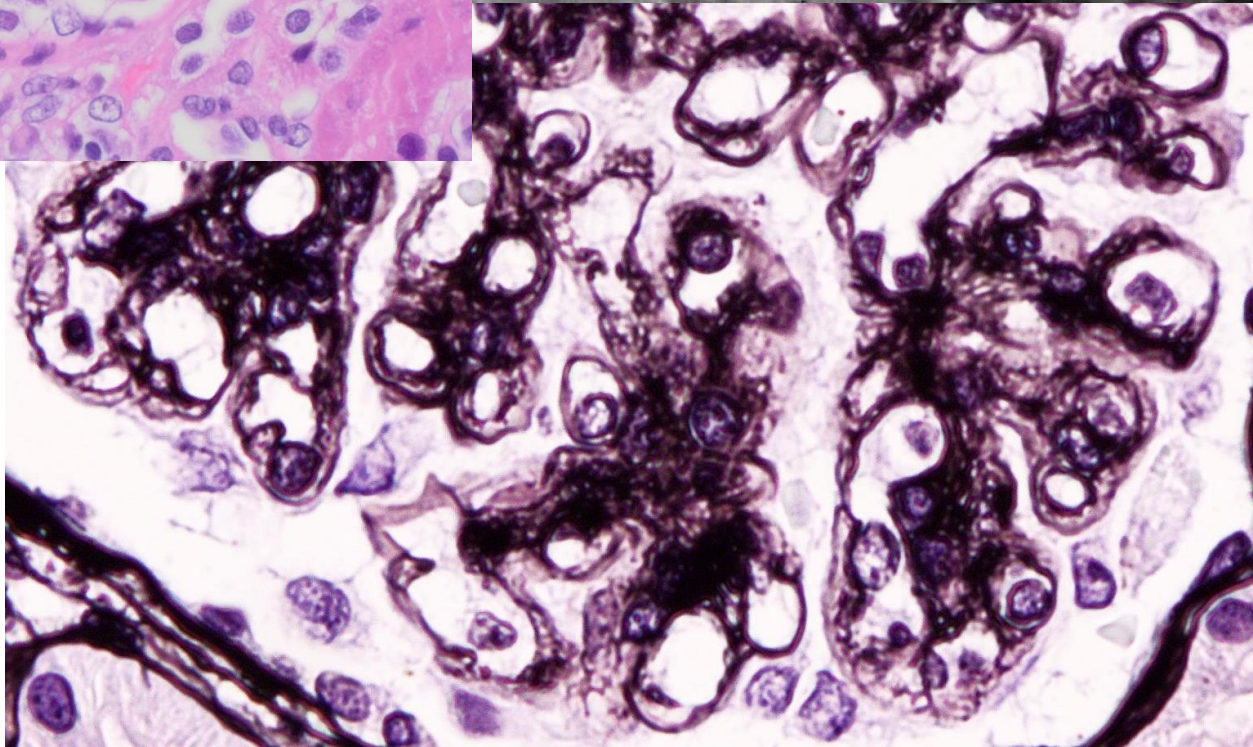
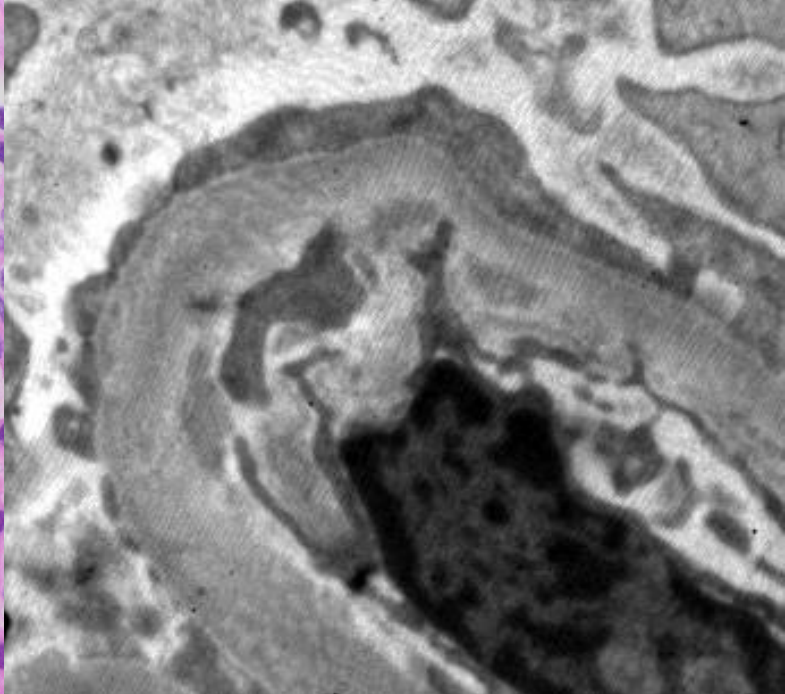
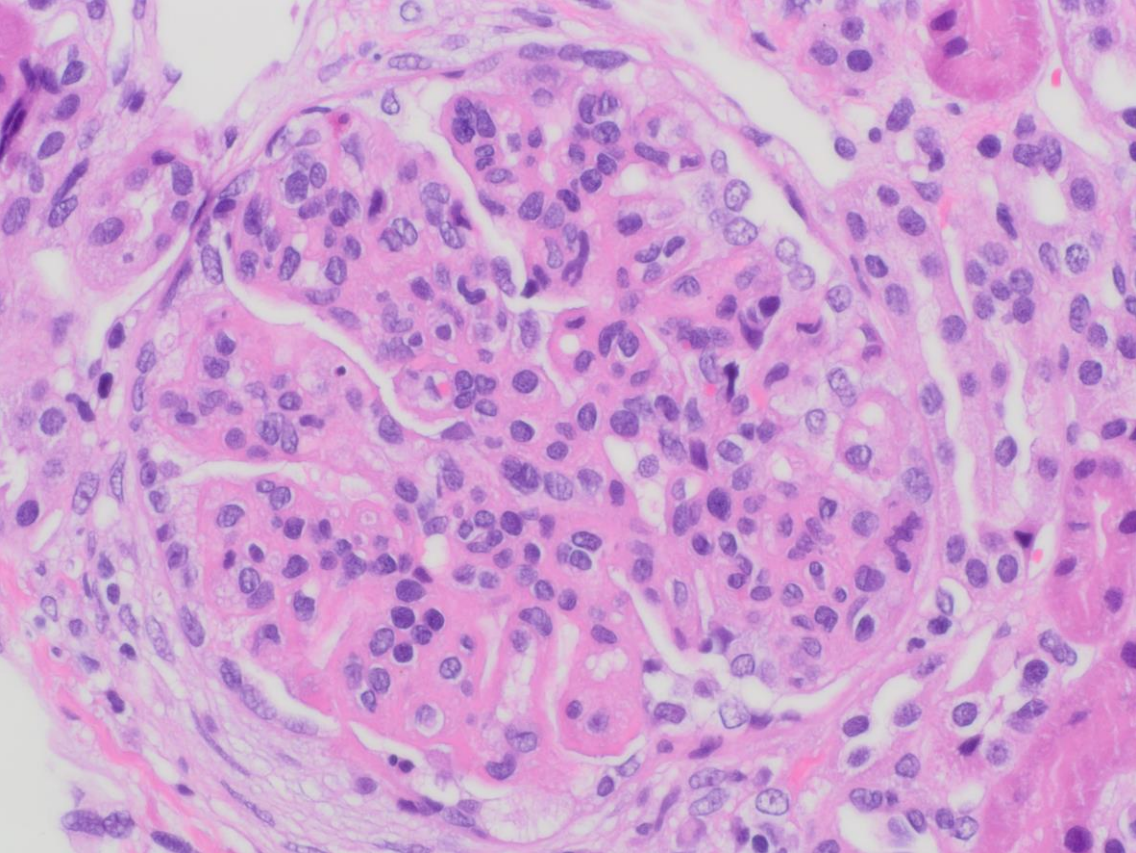


Błoniasto-rozplemowe kzn

najczęściej zespół nerczycowy, także białkomocz +
krwinkomocz, zespół nefrytyczny

rozplem mezangium + pogrubienie i zdwojenie błon
podstawnych + lobulacja

różnicować z toczniem



Immunofluorescencja

- IgG i dopełniacz – błoniasto-rozplemowe kzn typu I/III
- C3c bez Ig – choroba C3c
- dużo różnych Ig + dopełniacz – może być toczeń

Glomerulopatia błoniasta

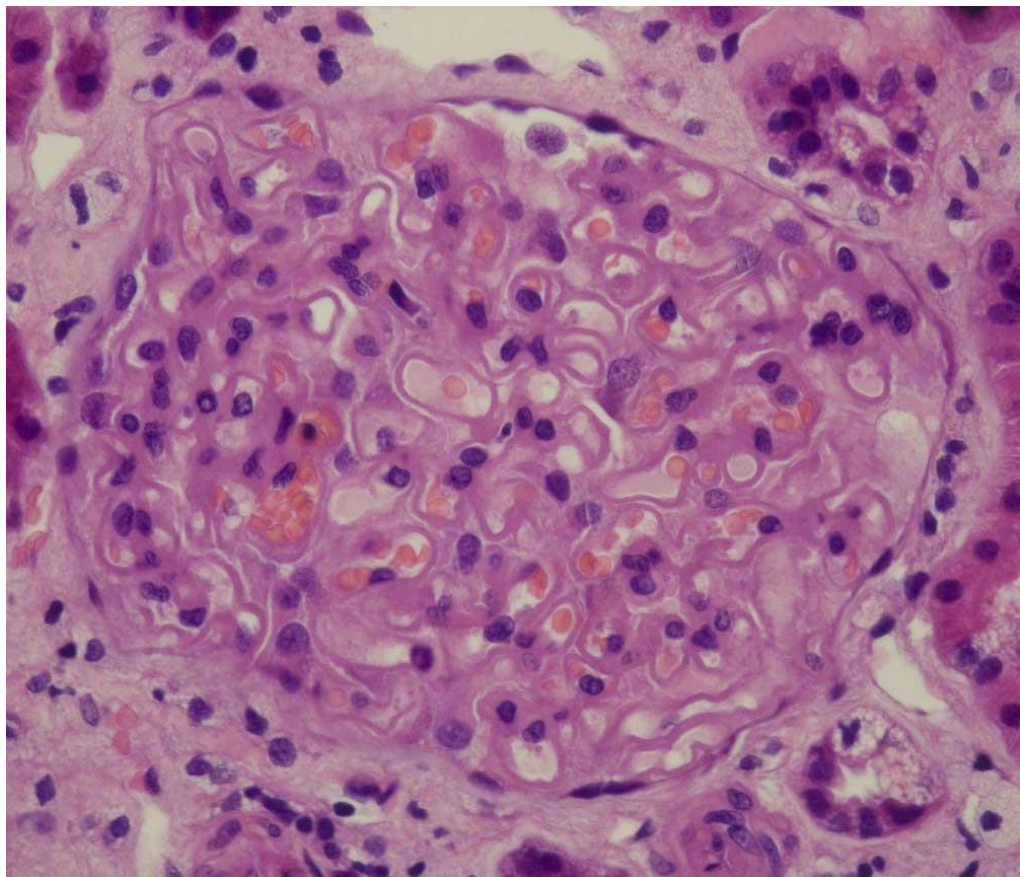
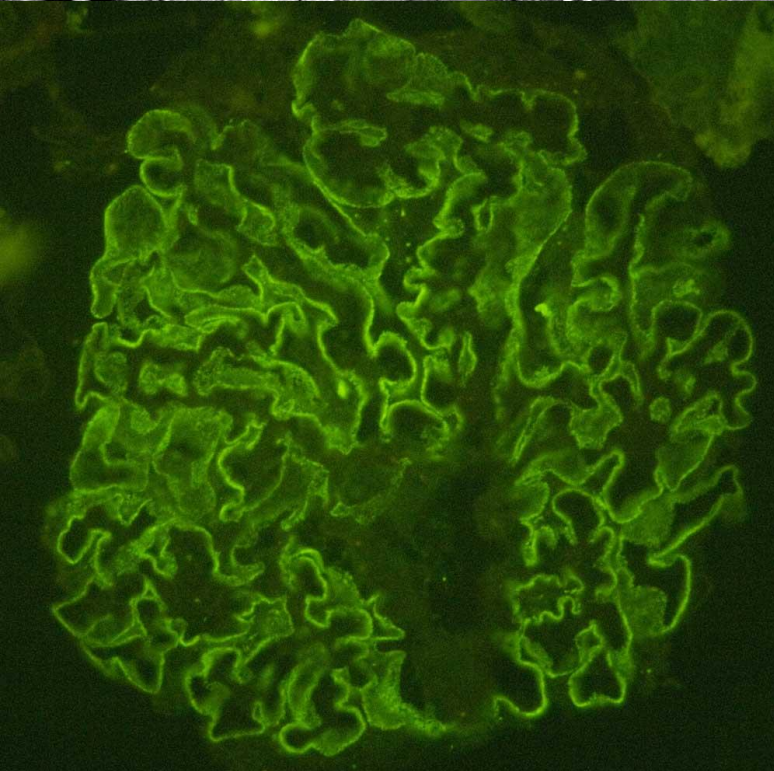
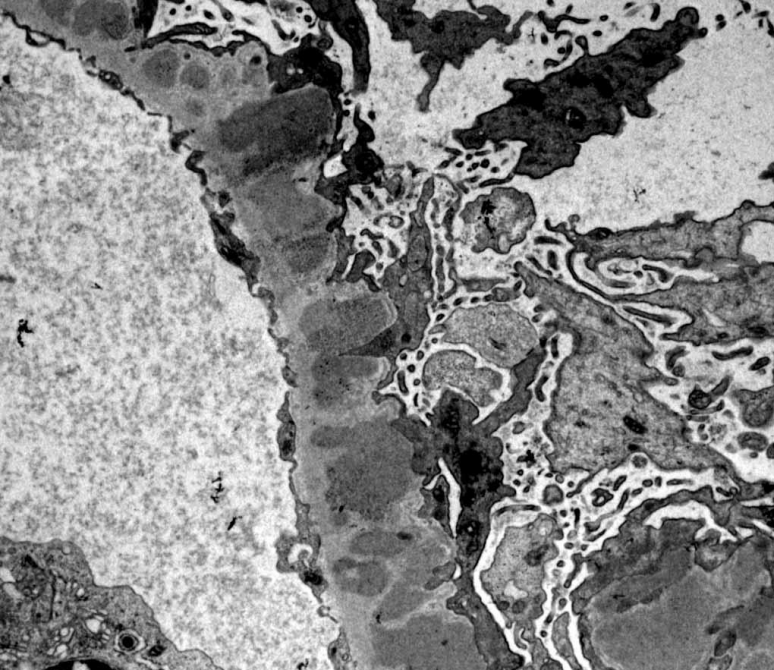
białkomocz, zwykle nerczycowy

kompleksy immunologiczne IgG4 - receptor fosfolipazy A2 (PLA2R) wzdłuż błony podstawnej kapilary

też toczy się klasa V (ANA – nucleoproteina)

¼ progresja do niewydolności nerek

pogrubienie ścian kapilar kłębuszkowych



ważniejsze przyczyny krwiomoczu

- kłębuszkowe choroby nerek
- ostre zapalenie śródmiąższowe i odmiedniczkowe
- skazy krwotoczna
- zakażenia dróg moczowych
- kamica
- wady wrodzone
- urazy
- nowotwory nerki i dróg moczowych

przyczyny izolowanego mikroskopowego krwinkomoczu

częste

- nieokreślone
- choroba cienkich błon
- hiperkalciuria idiopatyczna
- nefropatia IgA
- przeszczep

rzadsze

- zespół Alporta
- postreptokokowe kzn
- urazy
- wysięk
- kamica
- plamica Schoenleina-Henocha

kłębuszkowe choroby nerek prowadzące do krwiomoczu

- nefropatia IgA
- choroba cienkich błon
- zespół Alporta
- pozstreptokokowe kzn
- błoniasto-rozplemowe kzn
- nefropatia toczniowa
- kłębuszkowe zapalenie z półksiężycami („gwałtownie postępujące”)
- plamica Schoenlein-Henocha
- zespół Goodpature’a

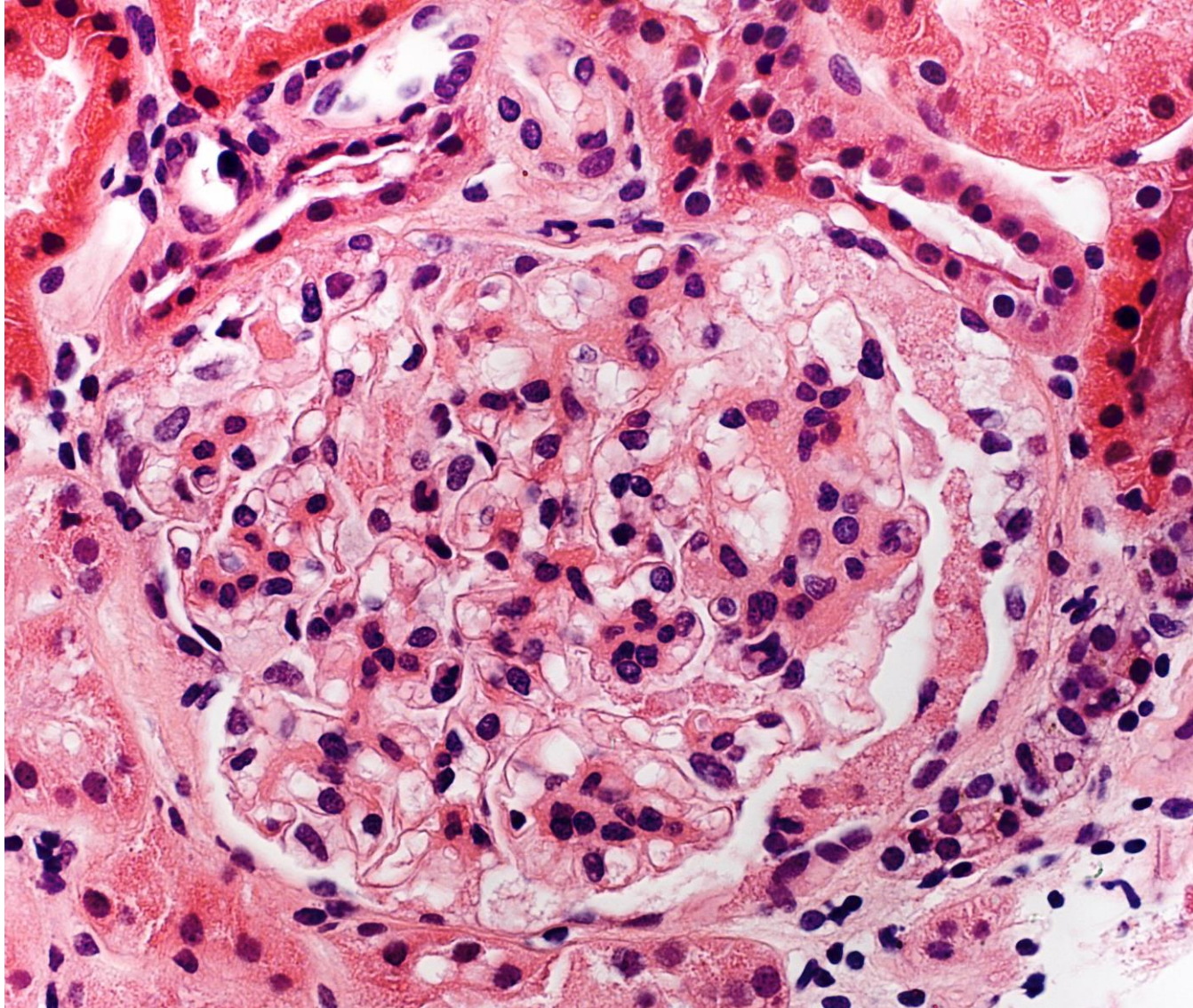
krwinkomocz/krwiomocz - pochodzenie

| nie - kłębuszkowy | | kłębuszkowy |
|--------------------------|------------------------|--------------------|
| prawidłowe | erytrocyty | dysmorficzne |
| nie | wałeczki erytrocytarne | mogą być |
| <0,5g/d | białkomocz | może być >0,5g/d |
| żywo czerwony | kolor moczu | ciemnobrązowy |
| mogą być | skrzepliny w moczu | nie |
| nie | nadciśnienie | może być |
| nie | obrzęki | mogą być |
| raczej nie | wywiad rodzinny | może być dodatni |
| może być (Willms) | guz w brzuchu | nie |

Nefropatia IgA

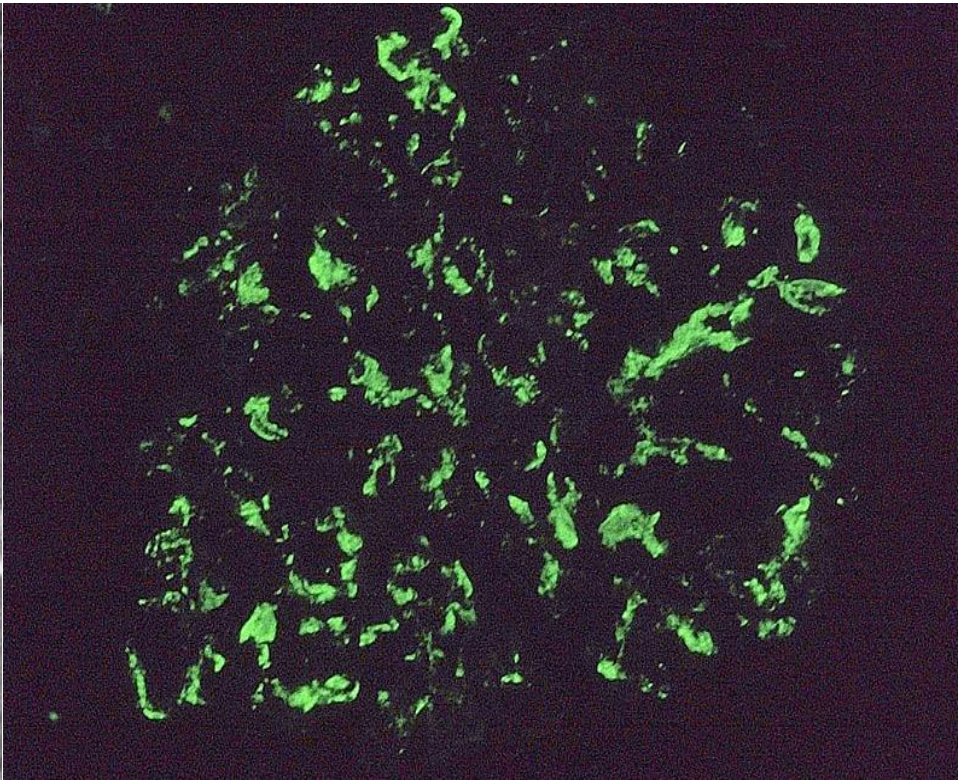
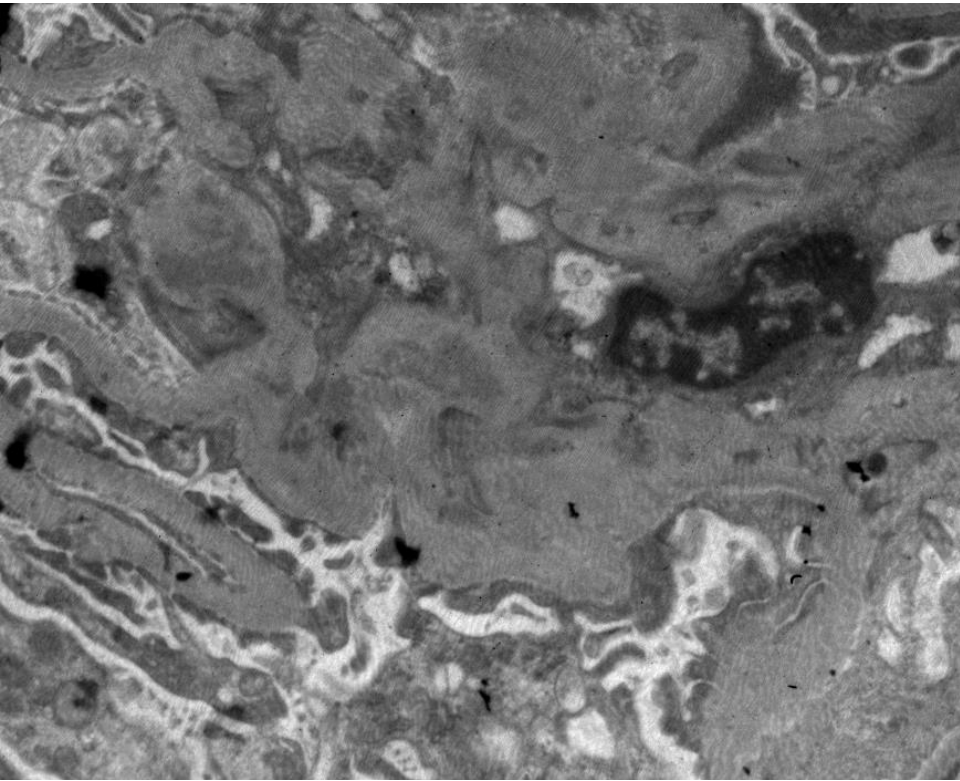
- typowo krwinkomocz nasilający się po infekcjach
- leczenie trudne, długotrwała, powolna progresja do niewydolności nerek
- morfologicznie różne postacie zmian rozplemowych z odkładaniem IgA w mezangium

NigA



Nefropatia IgA

cecha definiująca – mezangialne złogi IgA



Klasyfikacja Oxford

Mesangial hypercellularity

Endocapillary proliferation

Segmental glomerulosclerosis

Tubular atrophy and interstitial fibrosis

Crescents

Różnice pomiędzy NIgA i plamicą Schoenlein-Henocha

| | NIgA | PS-H |
|---|-----------------|-----------|
| kliniczne | | |
| objawy pozanerkowe | nie | tak |
| typowy początek | >15 rż | <15rż |
| zespół nerczycowy lub nefrytyczny | rzadko | często |
| niewydolność nerek | po wielu latach | szybko |
| nadwrażliwość | nie | tak |
| wtórne do innych chorób | ++ | ± |
| morfologiczne / laboratoryjne | | |
| prolifracja mezangium / półksiężyce | ++ / + | +++ / +++ |
| obwodowe złogi IgA, złogi podśródbłonkowe | ± | ++ |
| wzrost stosunku λ / κ | tak | nie |
| odkładanie włókniaka | ± | ++ |

Plamica Schoenlein-Henocha

najczęstsze zapalenie naczyń u dzieci

(6-20 / 100,000)

90% <10 r.ż.

M > K

Plamica Schoenlein-Henocha

European League Against Rheumatism and Paediatric Rheumatology European Society (2006) HSP criteria

Palpable purpura (mandatory criterion)

Usual initial sign

Often involves lower extremities and buttocks

May also involve face, trunk, and arms

And at least 1 of following:

Hematuria &/or proteinuria

40% of pediatric patients develop nephritis within 4-6 weeks after purpura

Renal involvement in adults (50-80%) > children (20-50%)

Diffuse abdominal pain

Gastrointestinal tract bleeding &/or obstruction

Arthritis or acute arthralgia in any joint

Any biopsy with dominant IgA deposition

Plamica Schoenlein-Henocha

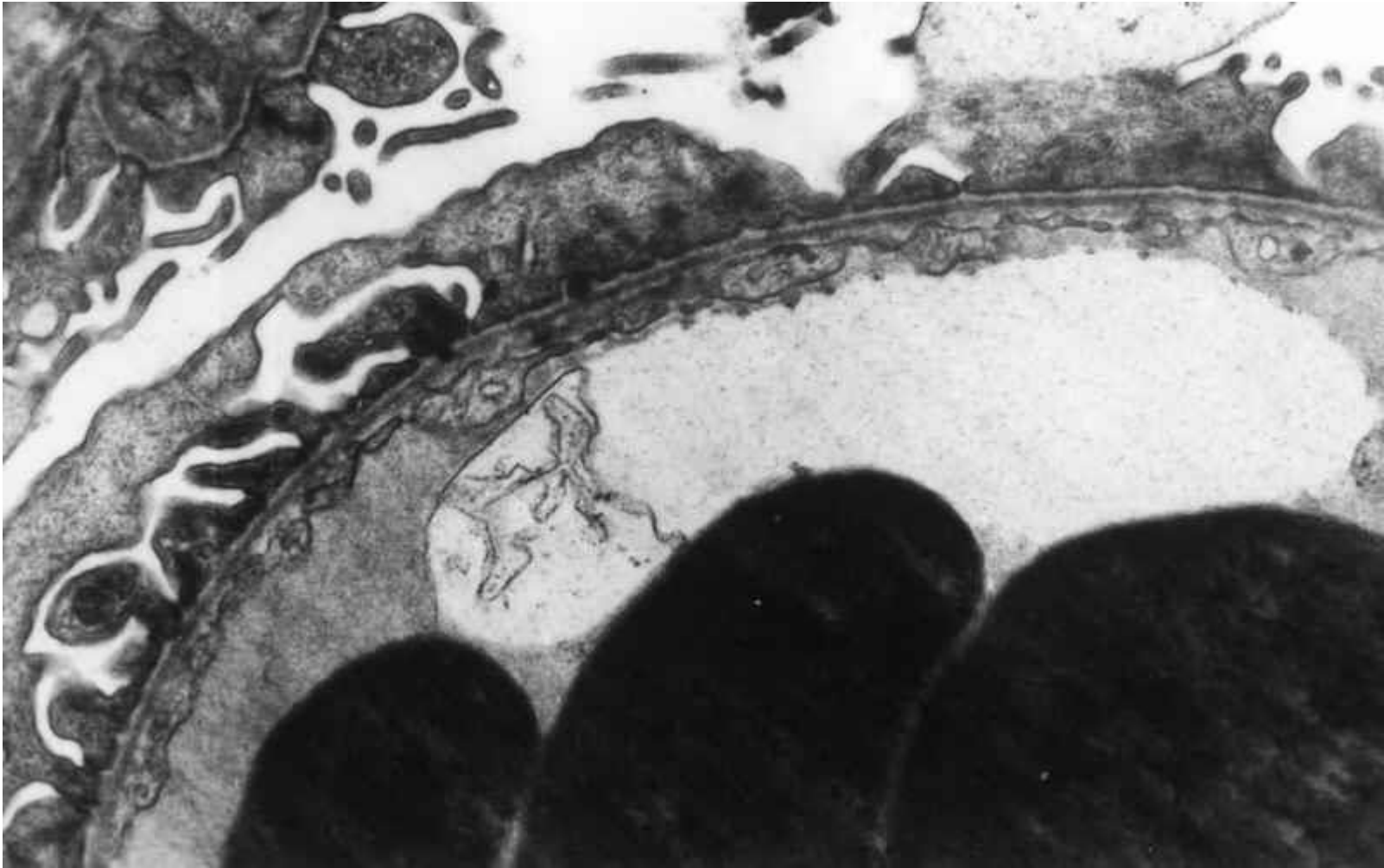
klasyfikacja *International Study of Kidney Disease in Children*

| grupa | ryzyko progresji do PChN |
|---|--------------------------|
| I (zmiany minimalne) | <15% |
| II (mezangialne) | 15% |
| III (zmiany rozplemowe, półksiężycy w <50% kłębuszków) | 15% |
| IV (zmiany rozplemowe, półksiężycy w 50-75% kłębuszków) | 35% |
| V (zmiany rozplemowe, półksiężycy w >75% kłębuszków) | 70% |
| VI (błoniasto-rozplemowe kzn) | ? |

Zespół cienkich błon

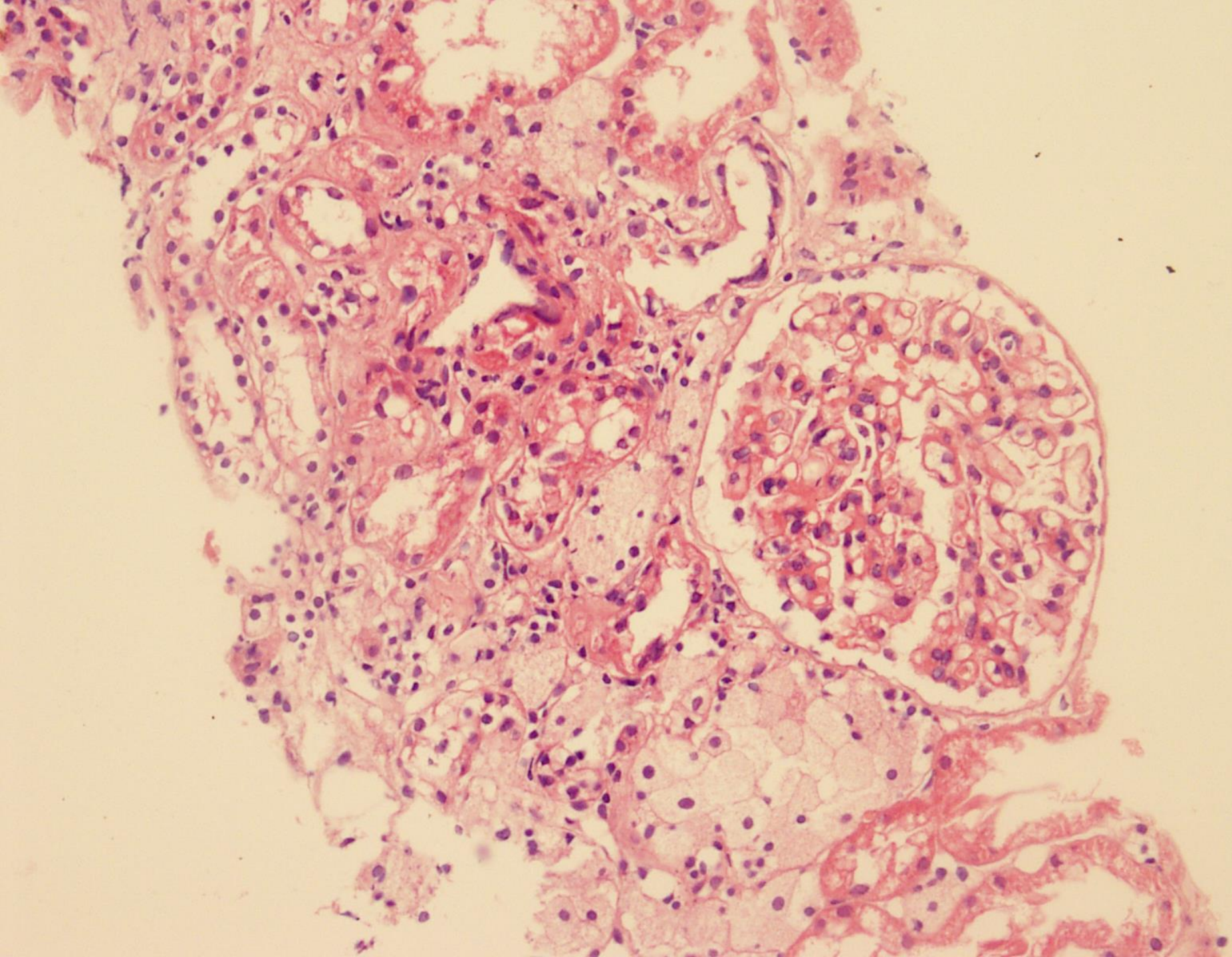
- izolowany krwinkomocz, wykrywany przypadkowo
- rodzinne występowanie (AD – zwykle są inni)
- funkcja nerek zachowana (zwykle)
- błony podstawne <150 - 250nm (norma zależy od wieku)

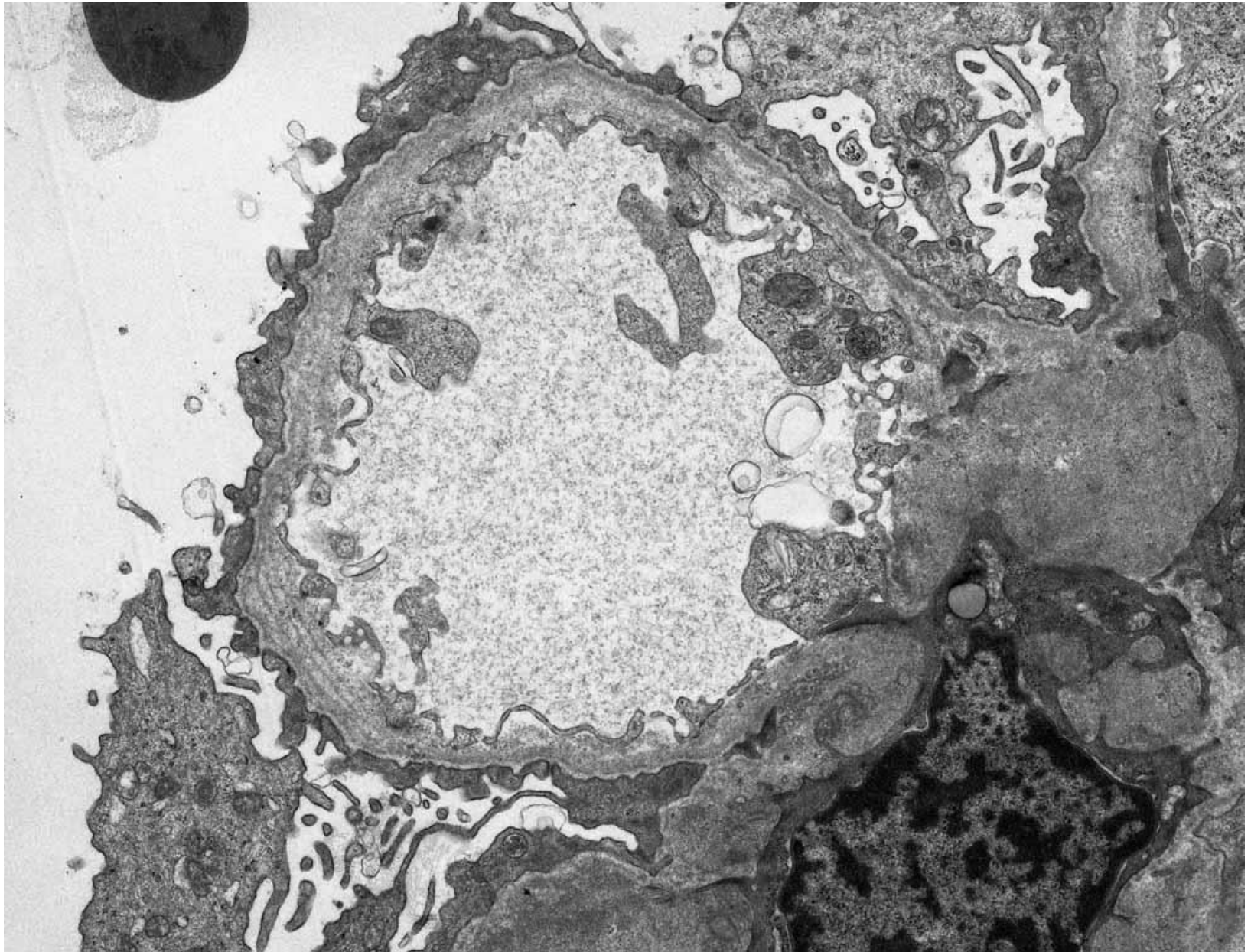
Zespół cienkich błon



Zespół Alporta

- początkowo krwinkomocz, potem += białkomocz
- dziedziczenie sprzężone z płcią, także autosomalne (AR, AD)
- progresja do niewydolności nerek w wieku młodzieńczym
- defekt kolagenu IV uszkadzający błony podstawne:
pogrubienie+ścienienie, rozwarstwienie lamina densa;
obraz w MŚ mało charakterystyczny





Przyczyny ostrej niewydolności nerek

przednerkowa

- wstrząs, hypowolemia, niewydolność krążenia

nerkowa

- zespół hemolityczno-mocznicowy,
- zapalenie naczyń,
- ostre uszkodzenie / martwica kanalików nerkowych,
- zapalenie kłębuszkowe,
- zapalenie śródmiąższowe,

pozanerkowe

- zamknięcie odpływu przez kamień, skrzeplinę

Mikroangiopatie zakrzepowe (ostre)

- zespół hemolityczno-mocznicowy i zespół Moschcowitza
 - klasyczny, rodzinny, idiopatyczny
- twardzina uogólniona
- zespół antyfosfolipidowy
- nadciśnienie złośliwe
- napromienianie
- nadostre odrzucanie przeszczepu
- cyklosporyna, takrolimus, OKT3
- mitomycyna C, bleomycyna, cisplatyna
- AIDS

Mikroangiopatie zakrzepowe (przewlekłe)

- stan po przebytych **zespole hemolityczno-mocznicowym** i zespole Moschcowitza
- zespół antyfosfolipidowy i antykoagulant toczniowy
- twardzina, zespół nakładania
- napromienianie
- przeszczep szpiku
- glomerulopatia przeszczepowa
- dna, hyperhomocysteinemia
- kokaina, amfetamina, efedryna
- różne trombofilie

zespół hemolityczno-mocznicowy i zespół Moschcowitza

- wcześniejsza infekcja E. coli O157:H7, S. dysenteriae
- przypadki rodzinne / idiopatyczne

- niedokrwistość hemolityczna
- trombocytopenia
- niewydolność nerek

- gorączka
- zaburzenia neurologiczne

klasyczny zespół hemolityczno-mocznicowy

Epidemiczny:

**wymioty/biegunka – przerwa – osłabienie/
bladość/ plamica / niewydolność nerek**

Sporadyczny:

**infekcja dróg oddechowych – osłabienie / bladość /
plamica / niewydolność nerek / CSN (od
drażliwości do śpiączki)**

biegunka rzadko

Chłopiec I. 8 podejrzenie HUS

Jeden z wycinków uszkodzony cytolitycznie w stopniu uniemożliwiającym bliższą ocenę; drugi obejmuje korową część nerki i zawiera 18 kłębuszków. W jednym z kłębuszków segmentalny obszar sklerotyzacji, w pozostałych podrysowanie ścian kapilar; w pojedynczych pętlach ściany kapilar podwójnie okonturowane; także umiarkowany wzrost komórkowości mezangium. Podścielisko miejscami nieco poszerzone, z drobnymi obszarami włóknienia.

Immunofluorescencyjnie (wynik z IP) słabo dodatnie segmentalne IgM, śladowe, ogniskowe i segmentalne C1q.

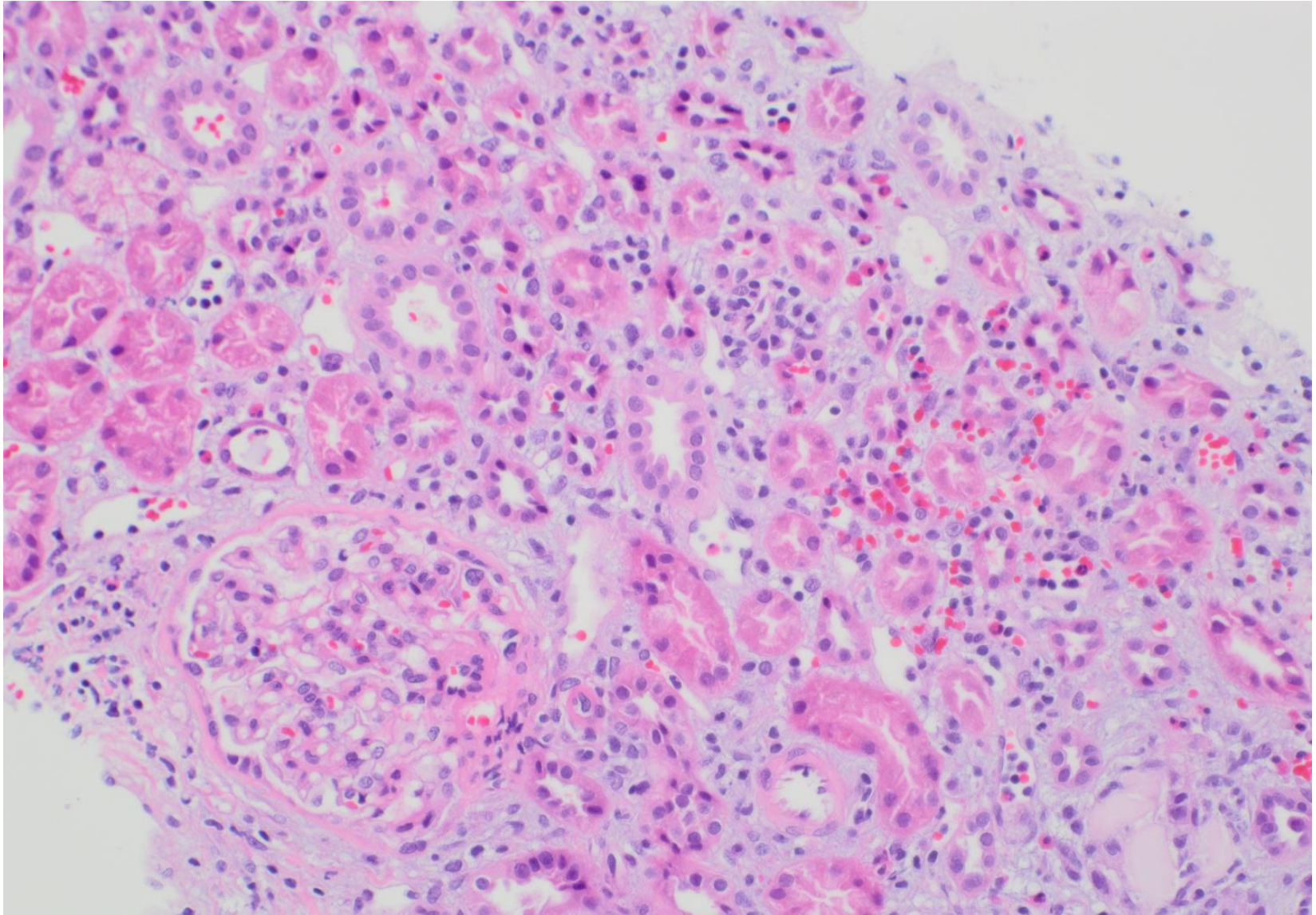
Ultrastrukturalnie obraz niecharakterystyczny.

W całości obraz mało swoistych zmian, które które mogłyby, przy zgodności z cechami klinicznymi, odpowiadać zespołowi hemolityczno-mocznicowemu, jednak nie są dla tej jednostki diagnostyczne.

ostre śródmiąższowe zapalenie nerek

- polekowe !!! wirusowe, kolagenozy
- ostra nn, niewielki białkomocz / krwiomocz
- obrzęk podścieliska, nacieki zapalne, tubulitis

ostre śródmiąższowe zapalenie nerek



Ostra martwica / uszkodzenie kanalików nerkowych (ATN)

- niedokrwienie / czynniki toksyczne
- onn
- poszerzenie i uszkodzenie kanalików nerkowych
- odległe rokowanie dobre

przewlekła niewydolność nerek

| | |
|---------------|-----|
| wady wrodzone | 40% |
|---------------|-----|

| | |
|---------------------|-----|
| choroby kłębuszkowe | 25% |
|---------------------|-----|

| | |
|------------------------|-----|
| dziedziczne nefropatie | 20% |
|------------------------|-----|

| | |
|------------------|-----|
| choroby układowe | 10% |
|------------------|-----|

| | |
|----------|----|
| nieznane | 5% |
|----------|----|

Toczeń rumieniowaty trzewny – główne cechy

- przeciwciała: przeciwjądrowe, anty-dsDNA, anty Sm, fałszywie dodatnia serologia
- zapalenie stawów
- zmiany skórne
- wrażliwość na słońce
- owrzodzenia w jamie ustnej
- anemia, leukopenia, thrombocytopenia
- drgawki, zaburzenie psychiatryczne
- zapalenie opłucne, osierdzia, mięśnia sercowego, wsierdzia
- białkomocz -> z. nerczycowy, wałeczki ziarniste, krwimocz -> z. nefrytyczny, niewydolność nerek

Toczeń – częstość objawów

| | |
|-----------------------------------|---------|
| anemia, leukopenia, trombopenia | 100% |
| zapalenie/ból stawów, bóle mięśni | 80-90% |
| zmiany skórne | 85% |
| gorączka | 55-85% |
| męczliwość | 80-100% |
| utrata wagi ciała | 60% |
| nefropatia | 50-70% |
| neurologiczne | 25-35% |
| zapalenie opłucnej | 45% |
| zapalenie osierdzia | 25% |
| GIT | 20% |
| objaw Raynaud | 15-40% |
| oczne | 5-15% |
| neuropatia obwodowa | 15% |

Table 3. International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification of lupus nephritis

| | |
|-----------------|---|
| Class I | Minimal mesangial lupus nephritis Normal glomeruli by light microscopy, but mesangial immune deposits by immunofluorescence |
| Class II | Mesangial proliferative lupus nephritis Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy with mesangial immune |

Table 4. Abbreviated International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) classification of lupus nephritis (2003)

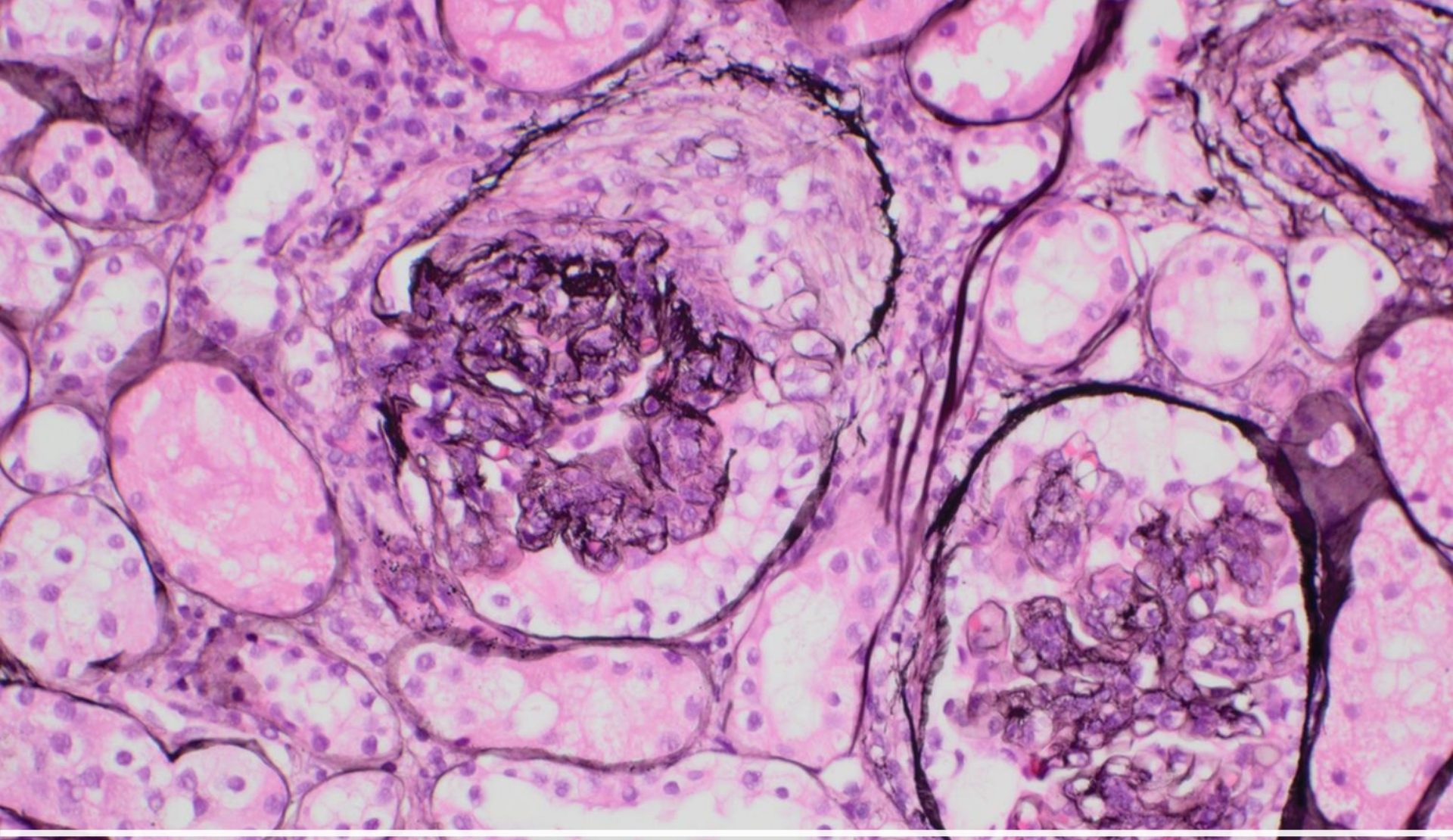
| | |
|------------------|--|
| Class I | Minimal mesangial lupus nephritis |
| Class II | Mesangial proliferative lupus nephritis |
| Class III | Focal lupus nephritis^a |
| Class IV | Diffuse segmental (IV-S) or global (IV-G) lupus nephritis^b |
| Class V | Membranous lupus nephritis^c |
| Class VI | Advanced sclerosing lupus nephritis |

^aGlobal or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations

Class V lupus nephritis may occur in combination with class III or IV in which case both will be diagnosed

Class V lupus nephritis may show advanced sclerosis

| | |
|-----------------|---|
| Class VI | Advanced sclerotic lupus nephritis ≥90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity |
|-----------------|---|

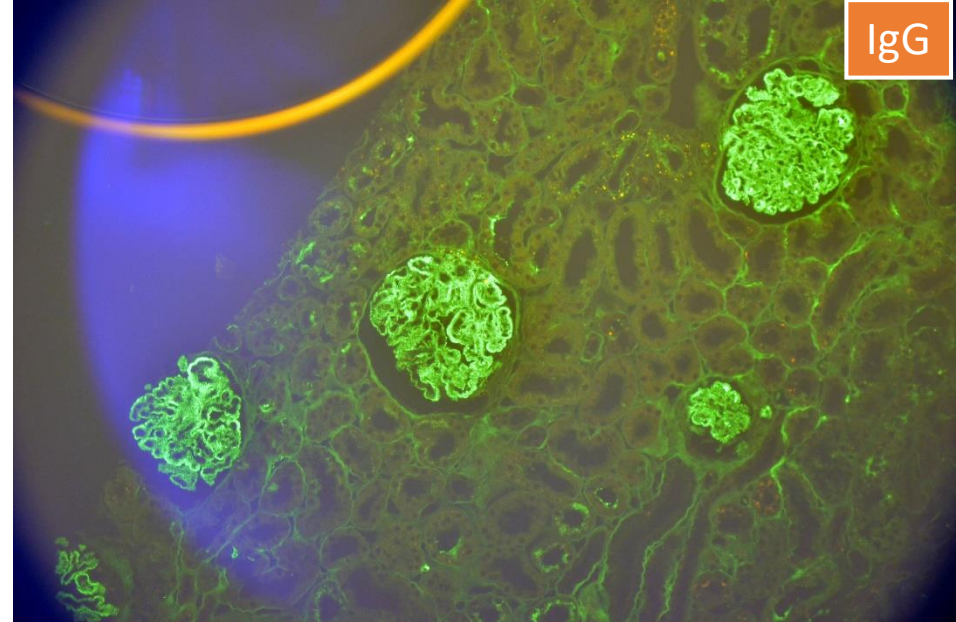
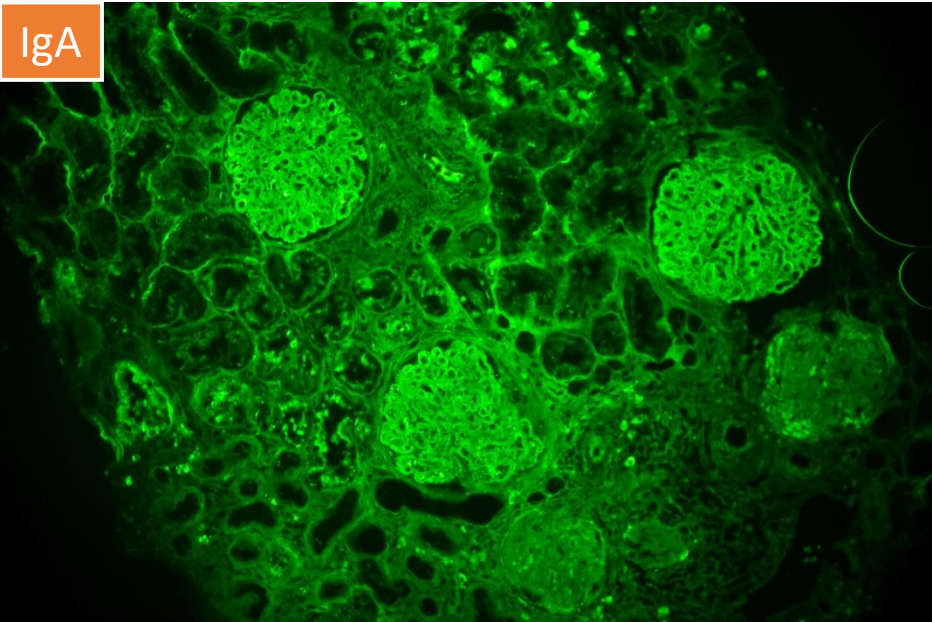


klasa III / IV



klasa III / IV





full house pattern

inne morfologiczne mogące sugerować tło toczniowe:

bardzo duża aktywność zmian

ciała hematoksylinowe

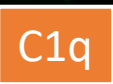
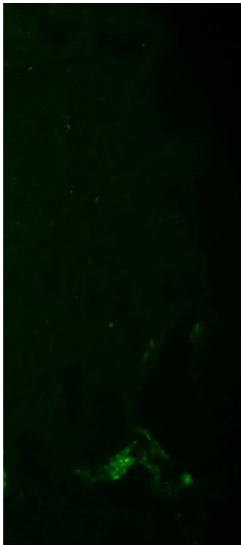
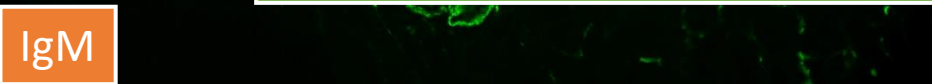
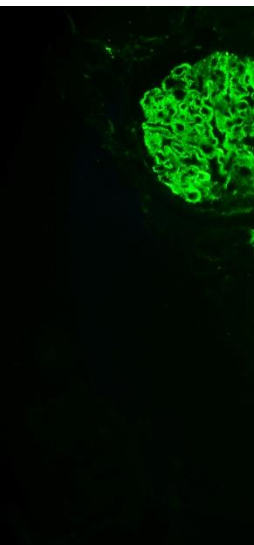
złogi widoczne w MŚ

duże złogi w ME

nietyпова lokalizacja złogów (np. mezangiane w gln błoniastej, torebka Bowmana, kanaliki nerkowy)

„fingerprint deposits”

ciała wirusopodobne



Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD) d. medullary cystic disease/nephronophthisis complex

Klinika:

rodzinna AD

postępująca utrata funkcji

białkomocz najwyżej niewielki

niewielkie zmiany w osadzie

brak wczesnego nadciśnienia

USG: prawidłowa/mała nerka

moczenie nocne/nukturia

Morfologia

włóknienie śródmiąższowe

zanik kanalików

pogrubienie TBM

poszerzenie kanalików

ujemna IF

renal cystic dysplasia

- bardzo częsta jednostronna wada -> guz
- dwustronna -> jak brak nerek
- mięsz nerki zastąpiony przez chaotycznie ułożone, różne tkanki

Autosomalna recesywna wielotorbielowatość nerek

- od urodzenia niedomoga oddechowa, niedomoga nerek, uszkodzenie wątroby