

# Patologie ledvin

Sylva Hotárková

Iva Svobodová

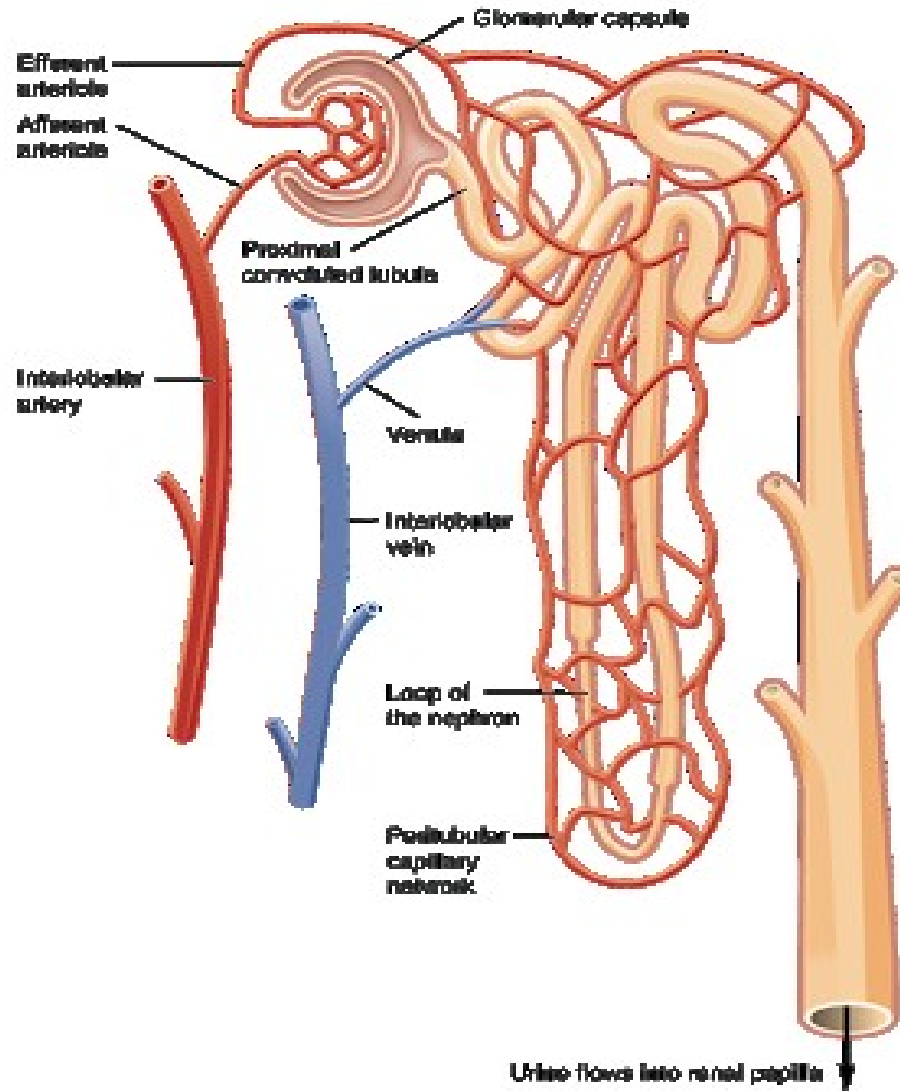
I. PAÚ, FN USA v Brně

# Osnova přednášky

- 1) Vrozené vývojové vady
- 2) Nemoci glomerulů
- 3) Onemocnění tubulů a intersticia
- 4) Poruchy odtoku moči
- 5) Nádory ledvin

# Histologická stavba ledviny

- Glomeruly
- Tubuly
- Intersticium
- Cévy
  - konečný oběh, bez kolaterál
  - tubulární řečiště z eferentní arterioly
  - citlivost dřeně k nedostatku O<sub>2</sub>
- Základní strukturální jednotkou ledviny je nefron



Nefron - schéma

# Vrozené vývojové vady ledvin

- **Ageneze ledvin** (jedno-/ oboustranná)
  - oboustranná neslučitelná se životem
  - incidence 1: 1000 resp. 1:6000, častá asociace s jinými VVV
  - **sekvence Potterové** při bilaterální agenezi v důsledku oligohydramnionu
- **Hypoplázie ledvin**
  - často s kontralaterální nefromegálií
- **Nadpočetná ledvina**
- **Dysplázie ledvin** (jedno-/ oboustranná)
  - vývojová odchylka na základě chybné morfogeneze a diferenciací. Parenchym s ložisky nezralé renální tkáně, metaplastické chrupavky, či dysorganizované tkáně, často s přítomností cyst
  - klinicky: dif.dg. nádory dětského věku



## Sekvence Potterové

**Oligohydramnion** jako základní příčina vzniku

Faciální dysmorfie (plochý obličej, mikrognatie a retrognatie, oploštělý hrot nosu, hypertelorismus, epikantus, dysmorfie ušnic )

Hypoplazie plic, deformity hrudníku, končetin, pedes equinovares.

# Vrozené vývojové vady ledvin

- **Renální fúze**

- **podkovovitá ledvina (ren arcuatus)**

- nejčastější varianta fúze
- obě ledviny jsou srostlé svými dolními póly

- **Cysty a cystóza** 2 hlavní formy :

- **Infantilní polycystóza ledviny (mikrocystóza)**

- autosomálně recesivní choroba
- incidence cca 1:15000, gen 6p21.1 kódující fibrocystin
- v těžké formě smrt brzy po narození pro renální insuficienci
- ledviny jsou zcela nahrazeny mnohotnými cystami do průměru 2mm
- často sekvence Potterové
- asociace s jaterními abnormalitami

# Vrozené vývojové vady ledvin

## – **Adultní polycystóza (makrocystóza)**

- časté kongenitální onemocnění 1:500-1:1000
- autozomálně dominantně dědičné – geneticky heterogenní, většinou na chr. 16
- porucha funkce ledvin až ve 3.- 4. deceniu
- makro: ledviny symetricky zvětšené – až 30 cm a 1 kg, mnohočetné cysty 0,5-50mm postupně se zvětšující



# Polycystická ledvina



# Vrozené vývojové vady ledvin

## – Tuberozní skleróza

- AD onemocnění s determinujícími geny na 9. a 16. chromozomu (mnohočetné benigní tumory mozku, srdce, ledvin...), četnost 1:5800 narozených
- postižení ledvin až u poloviny nemocných:
  - cysty vedoucí k chronické renální insuficienci, angiomyolipomy, hamartomy a vzácně karcinomy

## – Von Hippel - Lindau syndrom

- AD dědičné onemocnění s multiorgánovým postižením (oko, CNS, pankreas, ledviny –tumory benigní i maligní)
- cysty ledvin u 2/3 nemocných, často s vývojem karcinomů

# Vrozené vývojové vady ledvin

## – Solitární cysty ledviny

- vedlejší nález
- většinou získané, výskyt roste s věkem
- etiologie ?
- nutné odlišení od cystického renálního karcinomu
- terapie při symptomech (bolest, hypertenze)

# Vrozené vývojové vady vývodných cest

- **Kongenitální hydronefróza**

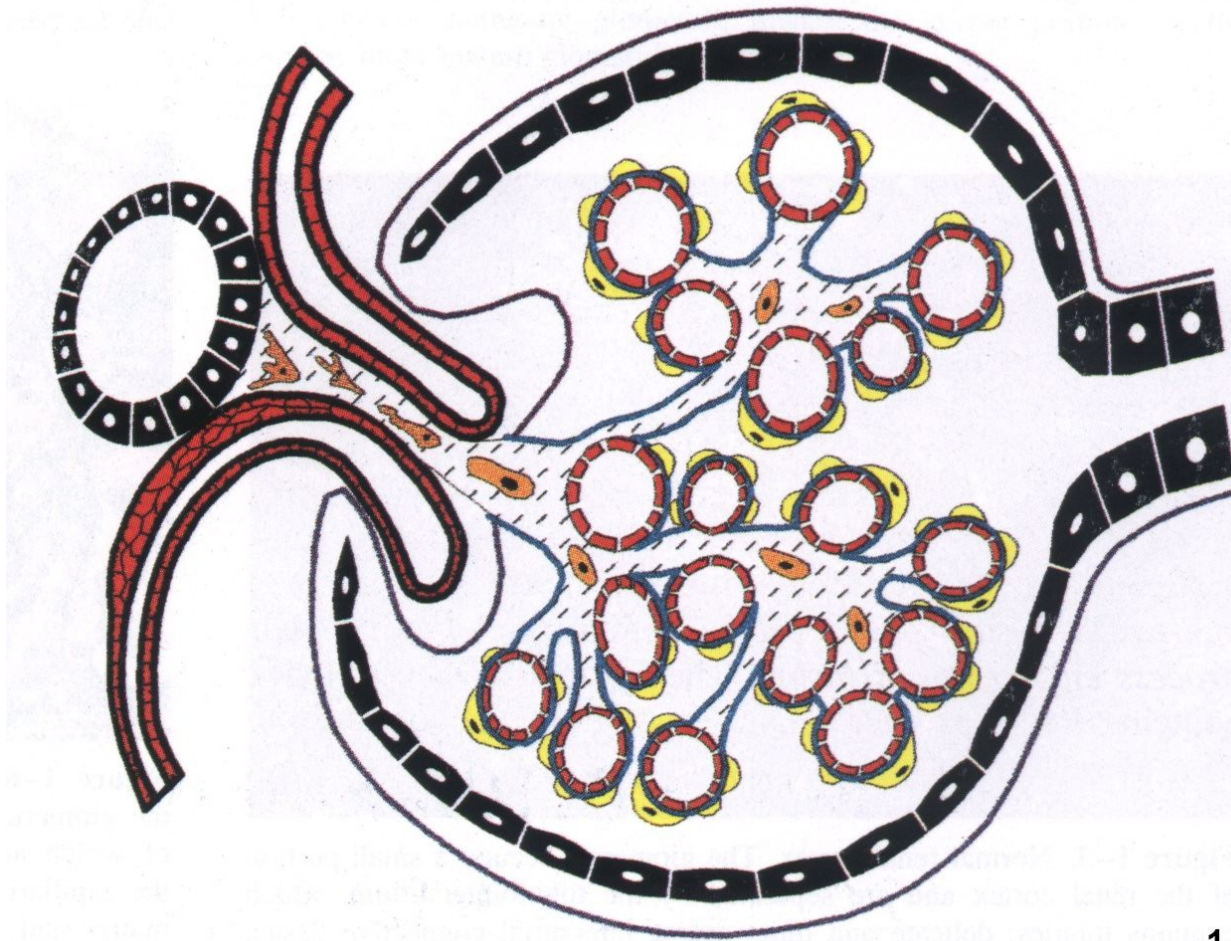
- nejčastěji překážka v obl. pelviureterální junkce v důsledku abnormit větvení cév či svaloviny ureteru
- řešení chirurgické po narození

- **Duplikace ureteru a renální pánvičky**

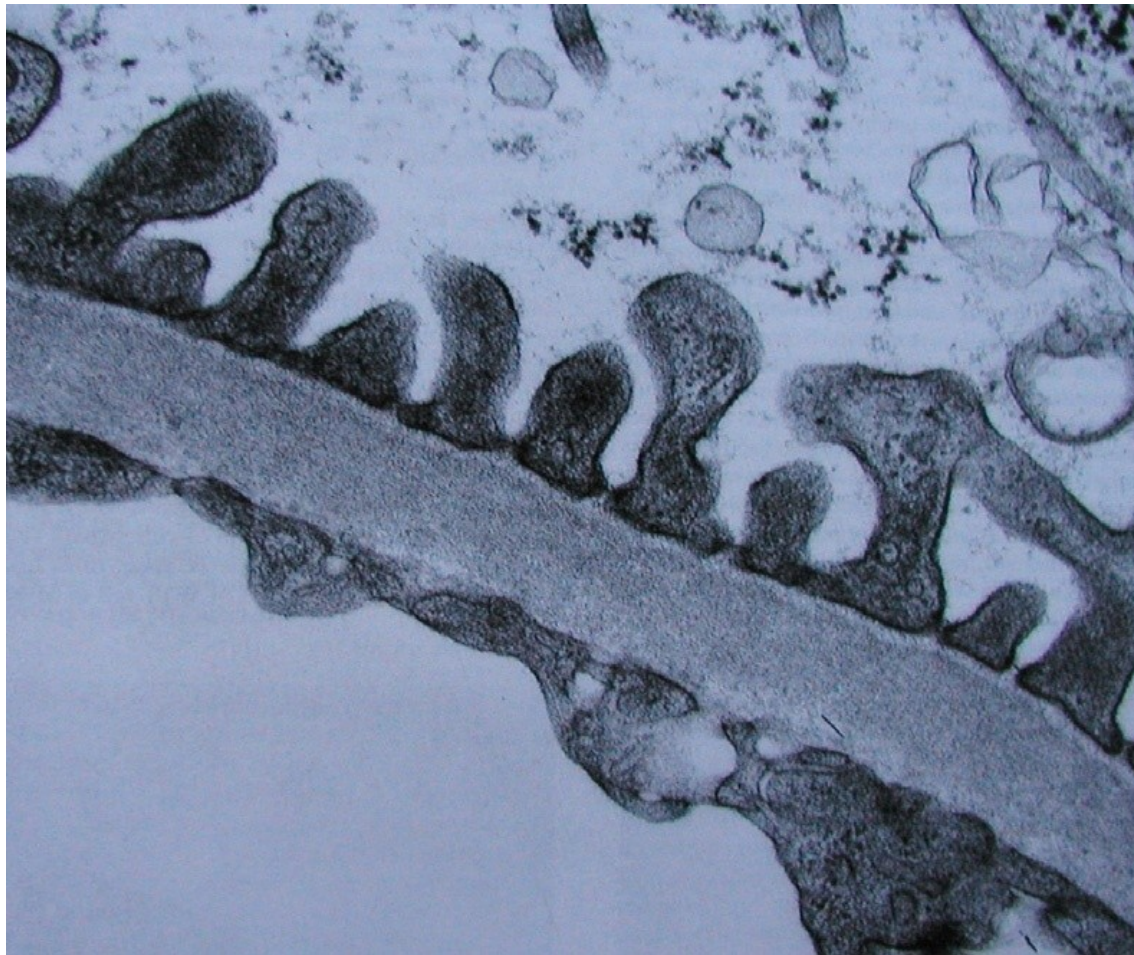
- časté, až u 5% populace
- může být i ektopická inzerce ureterů
- predispozice k ascendentním infekcím

**Nemoci glomerulů**

# Schéma normálního glomerulu



# Filtrační bariéra glomerulu



# Mechanismus glomerulárního poškození

## Imunitně podmíněné poškození

- cirkulující imunokomplexy
- in situ imunokomplexy (proti GBM)
- autoprotilátky (antineutrofilní protilátky)



# Mechanismus glomerulárního poškození

## Neimunitně podmíněné poškození

- hemodynamické faktory
- hypertenze
- ischemie

# Reakce glomerulů na poškození

## **proliferace:**

- zmnožení mesangiálních, endoteliálních, epiteliálních bb.. Epiteliální bb. (podocyty) bývají součástí **srpků** vyplňujících močový prostor

## **exudace:**

- leukocyty a fibrin

## **zesílení kapilární stěny glomerulu:**

- většinou podmíněno ukládáním imunodepozit a reakcí GBM

# Reakce glomerulů na poškození

## sklerotizace:

- eosinofilní masy, které tvoří směs kolabovaných membrán, mesangiální matrix a plazmatické proteiny. PAS a stříbření je silně pozitivní

## hyalinizace:

- ložiska světlolomných hmot obsahující plazmatické bílkoviny a lipidy (PAS silně pozitivní a stříbření negativní)

- Podle množství postižených glomerulů rozlišujeme
  - změny **difúzní**
  - změny **fokální**
  
- Podle rozsahu léze v glomerulu
  - změny **globální**
  - změny **segmentální**

# Klinické projevy onemocnění ledvin

- **Izolovaná proteinurie**

- **Glomerulární**- poškozením filtrační bariery

- Selektivní - bílkoviny s nízkou až střední molekulovou hmotností (albumin)
- Neselektivní - s vysokou molekulovou hmotností (Ig)

- **Tubulární**

- nízkomolekulární bílkoviny (porucha resorbce v tubulech)

- **Izolovaná hematurie**

- Mikroskopická x makroskopická

- Glomerulární (akantocyty) x neglomerulární

# Klinické projevy onemocnění ledvin

## **nefritický syndrom:**

- kontroverzní pojem, nahrazován pojmem:  
„projev akutního poškození glů při akutní GN s  
různým stupněm RI“
- v moči krev a bílkoviny, oligourie, edém,  
hypertenze, azotemie, minerálová dysbalance

## **nefrotický syndrom:**

- těžká proteinurie se ztrátou bílkovin více jak  
3,5g/24hod, hypoalbuminémie, generalizované  
otoky, hyperlipidemie, lipidurie
- Hyperkoagulační stav (ztráta proteinů koagulační  
kaskády, hypoalbuminemie, zvýšená viskozita  
krve)

# Klinické projevy onemocnění ledvin

## **Akutní renální selhání:**

- náhlý pokles tvorby koncentrované moče, oligourie až anurie, vzestup azotémie, minerálová a vodní dysbalance, metabolická acidóza
- většinou při odpovídající tp obnova fce ledvin
- příčiny prerenální - renální - postrenální

## **Chronické renální selhání:**

různý stupeň: mírné až nevratné terminální

- postupný zánik renálních funkcí
- projevy laboratorní: vzestup sérového kreatininu, močoviny a pokles glomerulární filtrace
- Chronická uremie při nevratných změnách
- Nejčastější příčiny: DM, HT, AS

# Uremie

## soubor příznaků u pacientů se selháním ledvin

- **známky laboratorní**

azotemie, minerálová dysbalance, acidóza, anémie, poruchy srážlivosti

- **známky klinické**

GIT: gastritida, enteritida, kolitida → dysregulace IS , malnutrice

KVS: hypertenze, perikarditis, akcelerace AS, pneumonie, pleuritis

NS : encefalopatie, neuropatie

kůže: dermatitis, pruritus

kosti, svaly: renální osteodystrofie, osteomalácie, osteoporóza;  
ztráta svalové hmoty



# Klasifikace glomerulárních onemocnění

- glomerulonefritidy x glomerulopatie
- **primární x sekundární GN**
  - **primární GN** – samostatný výskyt, bez jiného systémového onemocnění
  - **sekundární GN** – jsou součástí jiného onemocnění ( př: metabolického- DM, imunologického: SLE, infekčního: hepatitida C, nádorových onemocnění, vaskulárních: HT, vaskulitidy, dědičných nemocí

# Klinické projevy onemocnění glomerulů

- **Proteinurie nebo nefrotický syndrom**
- **Izolovaná nebo převažující hematurie**
- **Kombinace hematurie a proteinurie s různým stupněm ledvinného selhání**
- **Postižení glomerulů/ledvin při nemocech cév**
- **Postižení ledvin/glomerulů při SLE**
- **Chronická GN**

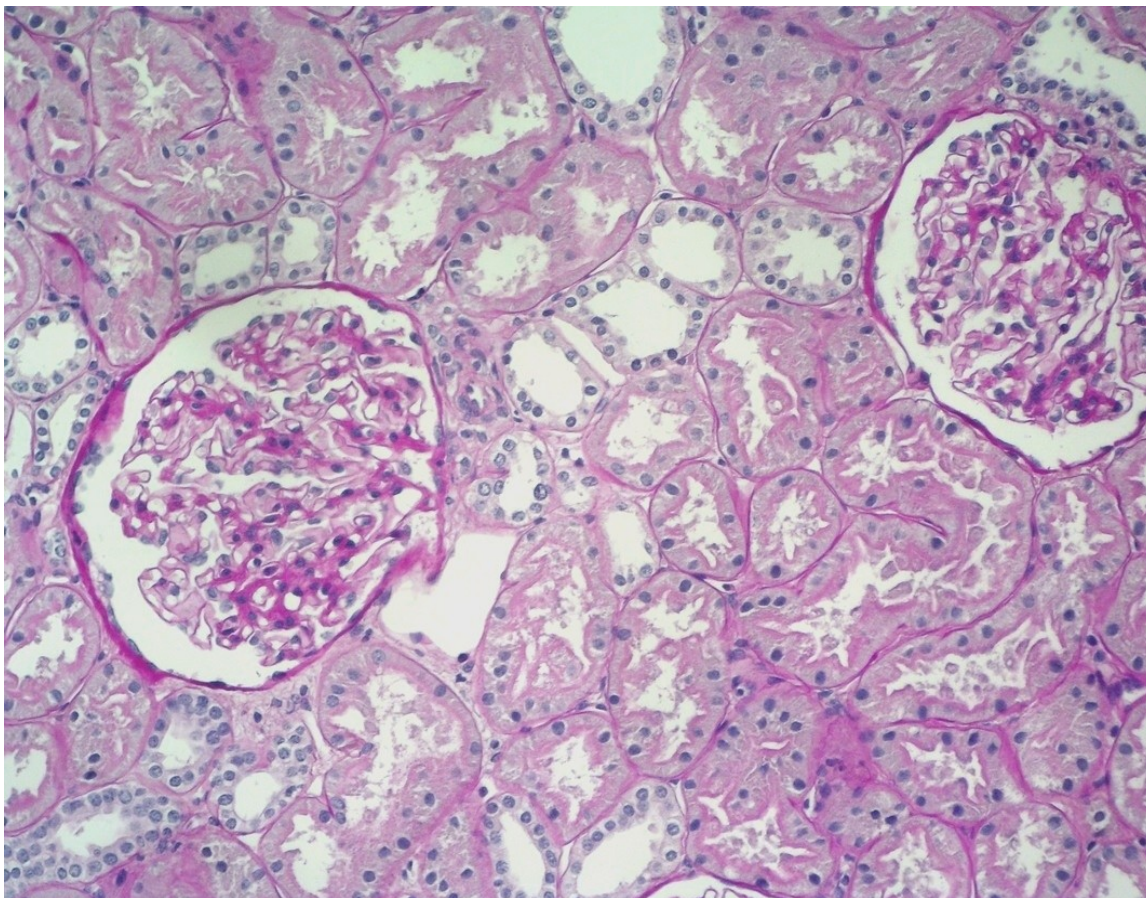
# I. Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

- Minimální glomerulární změny
- Fokálně segmentální glomeruloskleróza
- Membranozní glomerulopatie
- Amyloidóza
- Diabetická nefropatie

Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

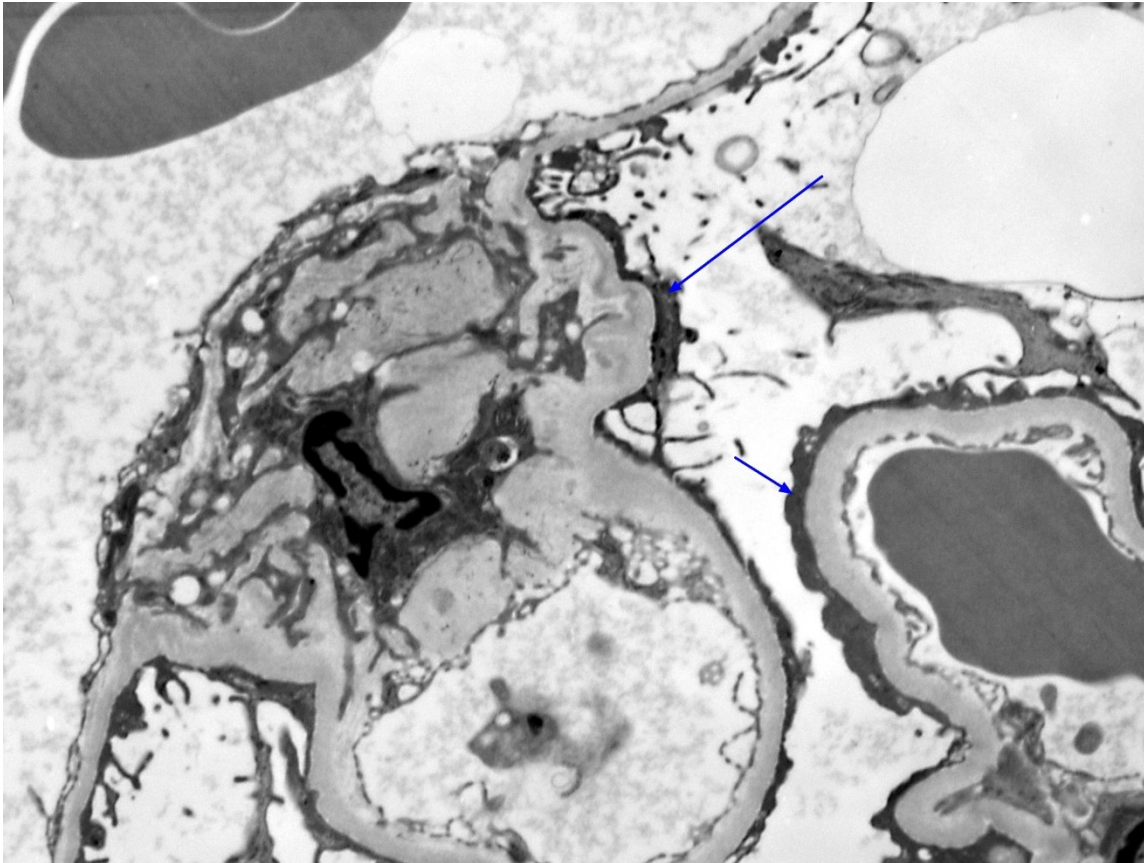
- **Minimální glomerulární změny**
- **onemocnění převážně dětského věku**
- **těžká selektivní proteinurie (albuminurie)**
- **nefrotický syndrom reagující na kortikoidy**
- **renální funkce v normě**
  - ✓ LM: normální morfologie glomerulů
  - ✓ IMF: negativní, bez přítomnosti imunodepozit
  - ✓ EM: difusní pedicelární fúze podocytů

## Minimální glomerulární změny



Glomeruly normální morfologie

## Minimální glomerulární změny (EM)



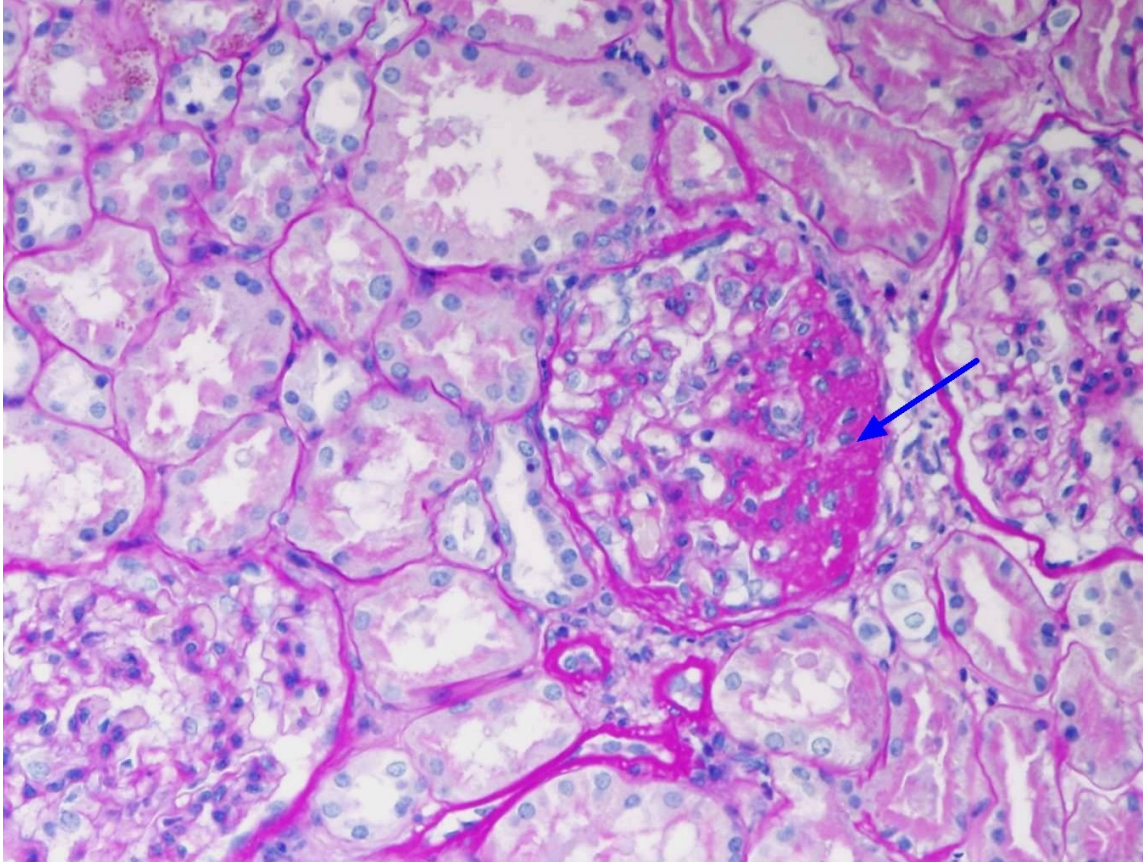
Difusní pedicelární fúze podocytů

Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

## **Fokálně segmentální glomeruloskleróza**

- **onemocnění dětského věku i dospělých**
  - **neselektivní proteinurie až nefrotického typu**
  - **nefrotický syndrom, kortikorezistentní**
  - **postupná progresa k renálnímu selhání**
- 
- ✓ LM: Fokální segmentální sklerotické a hyalinní změny glomerulu
  - ✓ IMF: negativní, bez přítomností imunodepozit
  - ✓ EM: pedicelární fúze podocytů a odtržení podocytů od GBM

# FSGS



Segmentální skleróza kapilárního trsu - kolaps kapilárních kliček a mesangiální expanze

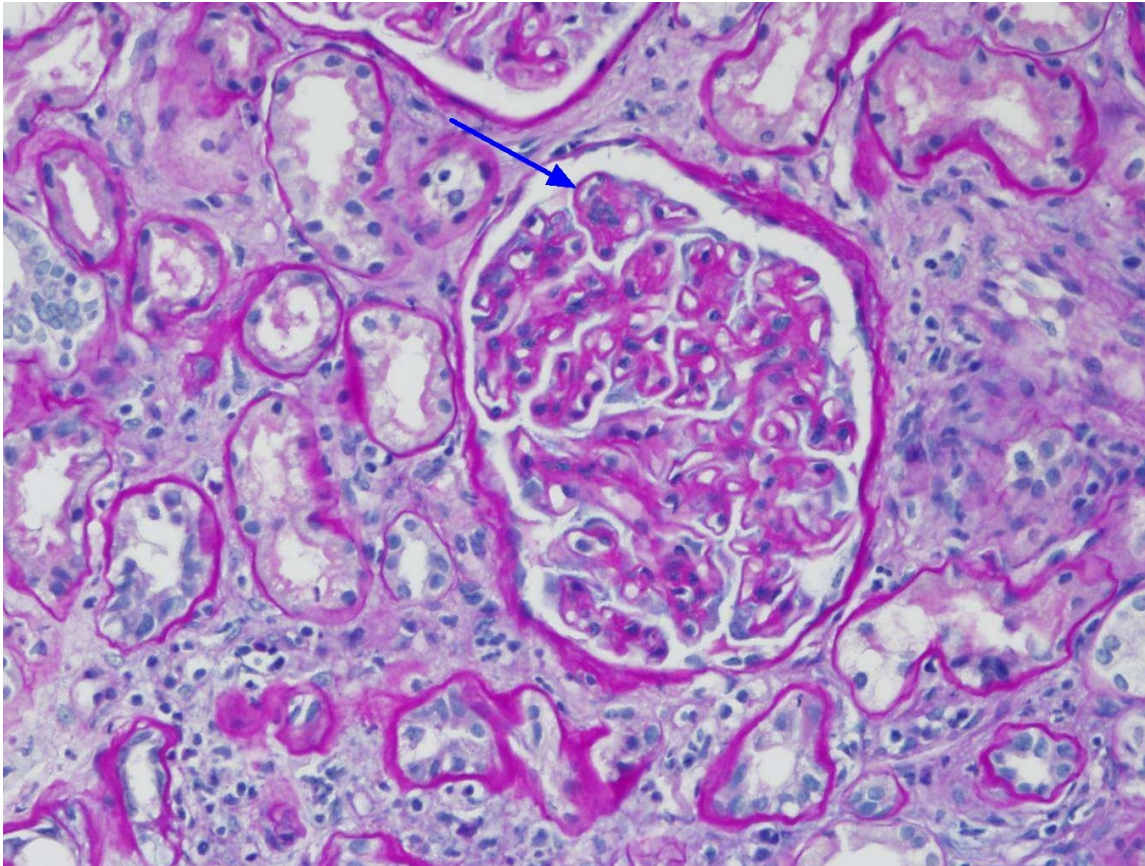


Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

## Membranozní glomerulopatie

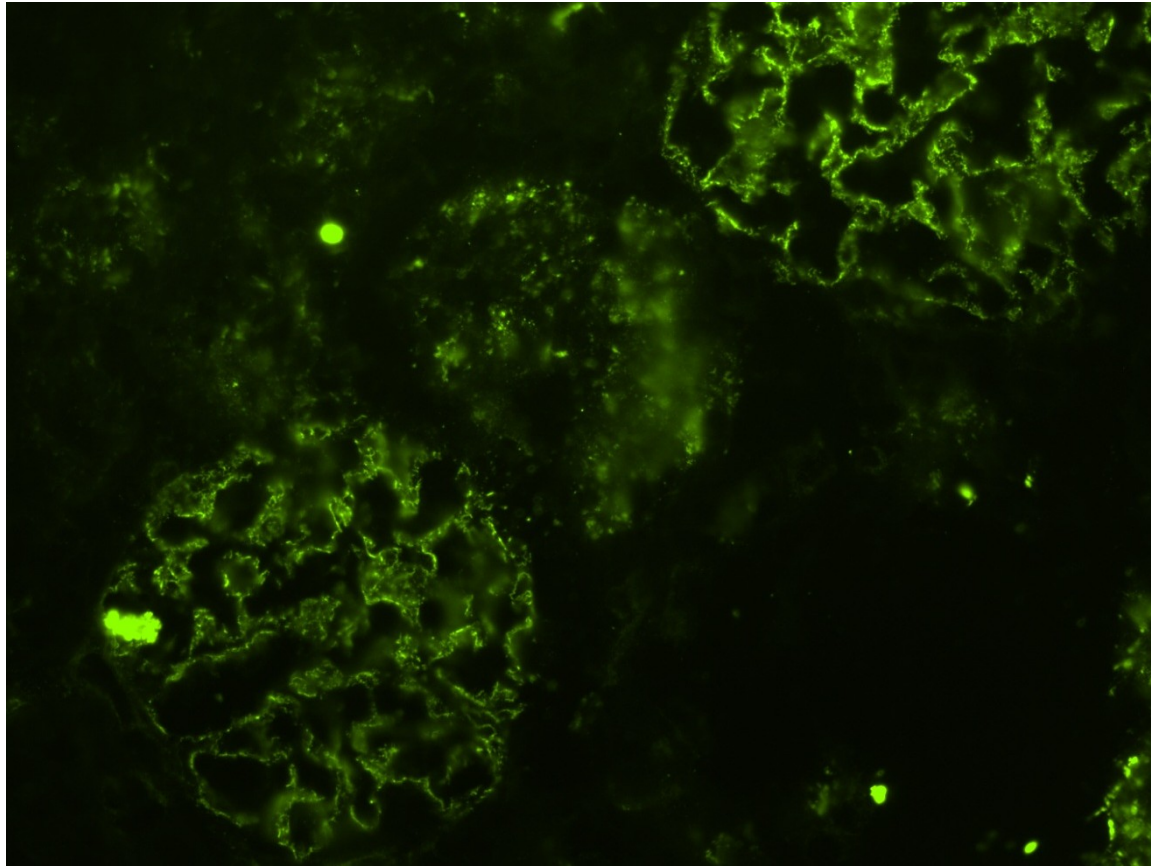
- **imunokomplexové onemocnění převážně u dospělých**
- **proteinurie nefrotického typu, hematurie**
  - ✓ LM: difusní a globální postižení glomerulů, které jsou normocelulární. Uložení imunodepozit „spikes“ na vnější straně glomerulární bazální membrány (GBM), která je v pokročilých stádiích zesílená.
  - ✓ IMF: granulární depozita podél GBM (IgG a C3)
  - ✓ EM: subepiteliální elektrondensní imunodepozita

## Membranózní glomerulopatie



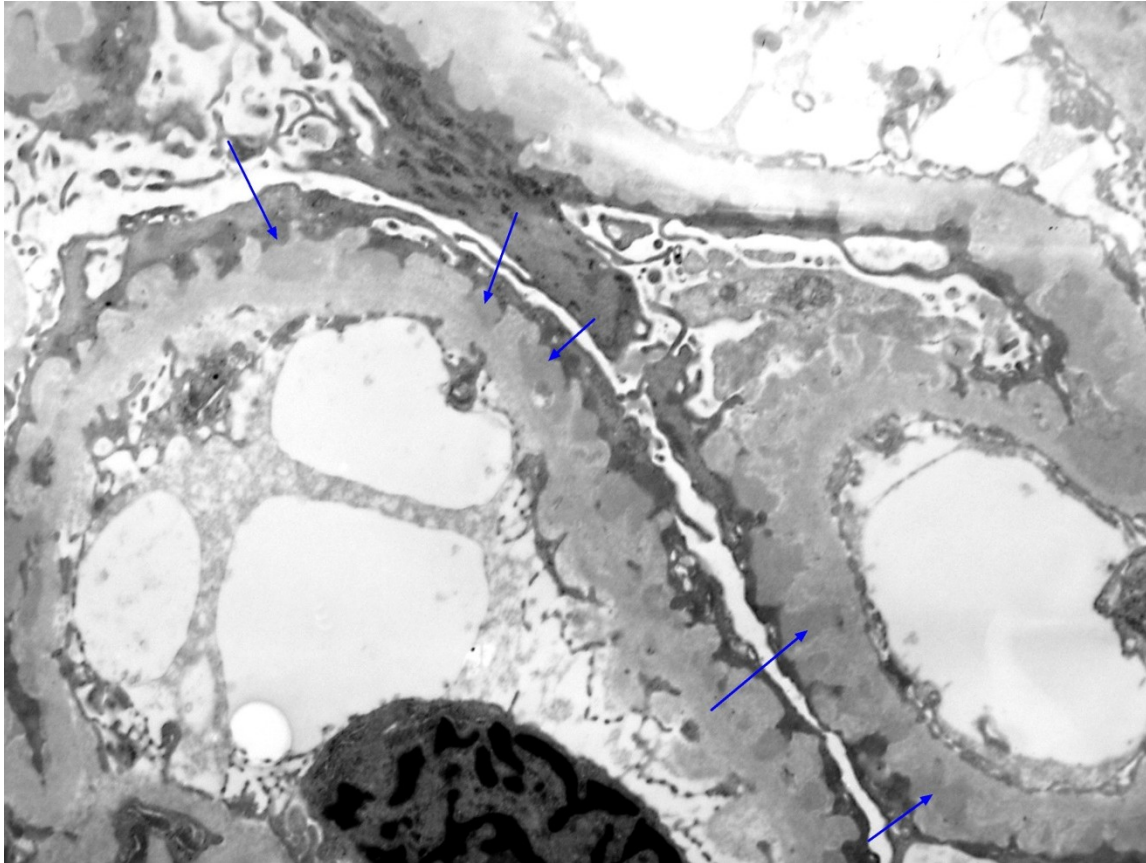
Difusní zesílení glomerulární bazální membrány  
Glomerulus bez zvýšené buněčnosti bez proliferace

## Membranozní glomerulopatie (IMF)



Granulární depozita podél GBM v IgG

## Membranózní glomerulopatie (EM)



Difusní subepiteliální (vně GBM) imunodepozita

Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

- **Amyloidóza**

- extracelulární ukládání patologického fibrilárního proteinu s charakteristickými tinkčními vlastnostmi
- klinicky významné jsou systémové amyloidózy  
4 hlavní skupiny:

Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

- **AA amyloidóza** (prekurzorem SAA protein) při chronických onemocněních (RA, IBD)
- **AL amyloidóza** (prekurzorem produkt plasmatických buněk) při klonálním onemocnění plasmatických buněk
- **hereditární amyloidóza** geneticky vázaná porucha bílkoviny (transthyretin)
- **amyloidóza spojená s hemodialýzou**

Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

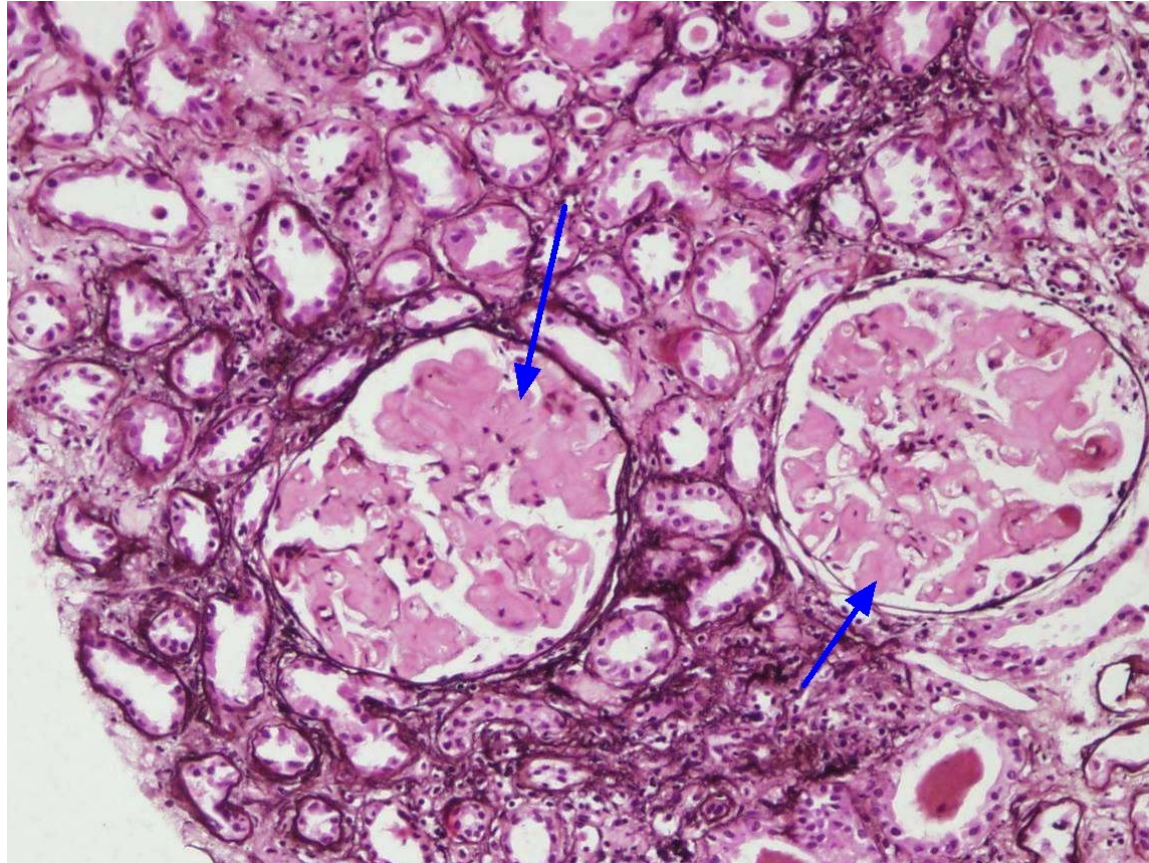
## Amyloidóza

**LM:bezstrukturní eosinofilní hmoty v glomerulech, tubulech, intersticiu a v cévách**

**Pozitivní v barvení Saturnovou červení, Kongo červení a zelený dichroismus při vyšetření polarizovaným světlem**

- IMF: pozitivita AA amyloidu nebo lehkých řetězců
- EM: nevětvené, náhodně orientované fibrily ve.6-13nm

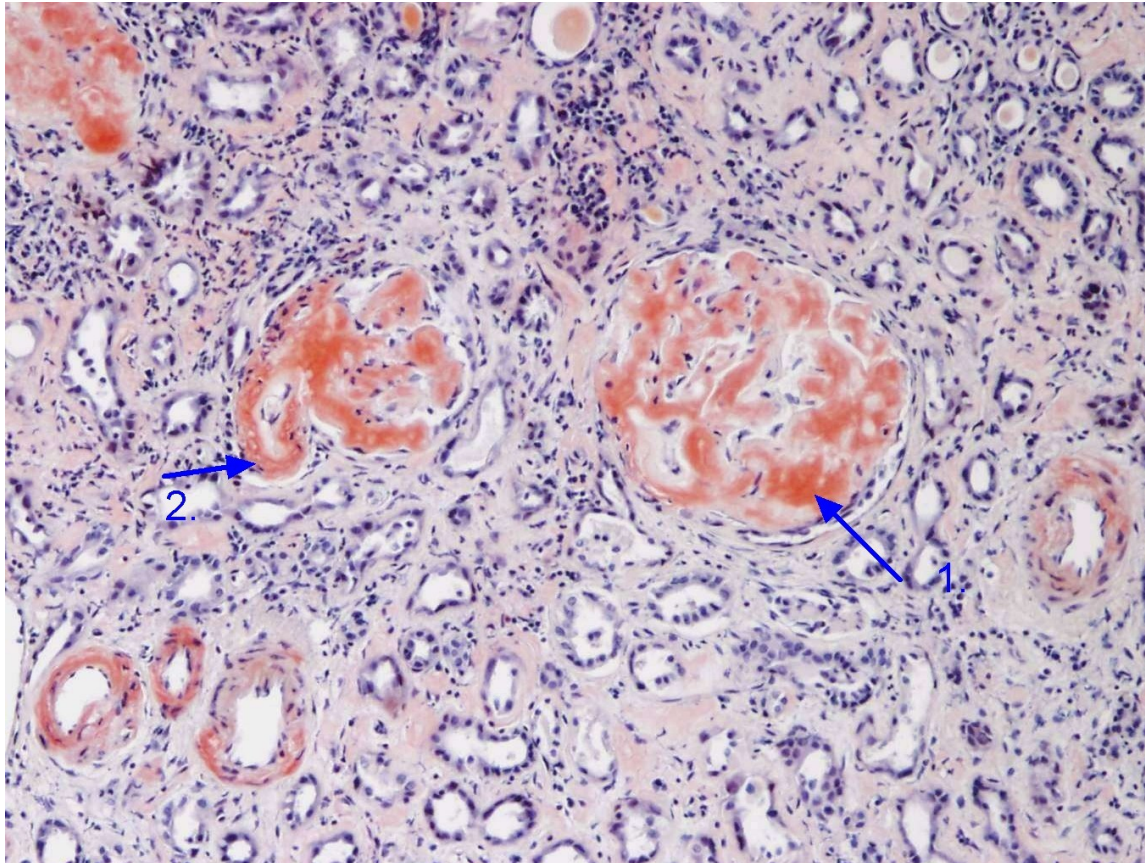
# Amyloidóza



Depozice amyloidu v glomerulu



# Amyloidóza



Kongofilní depozita amyloidu v glomerulech

Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

## **Diabetická glomeruloskleróza**

### **postižení ledvin při diabetické mikroangiopatii**

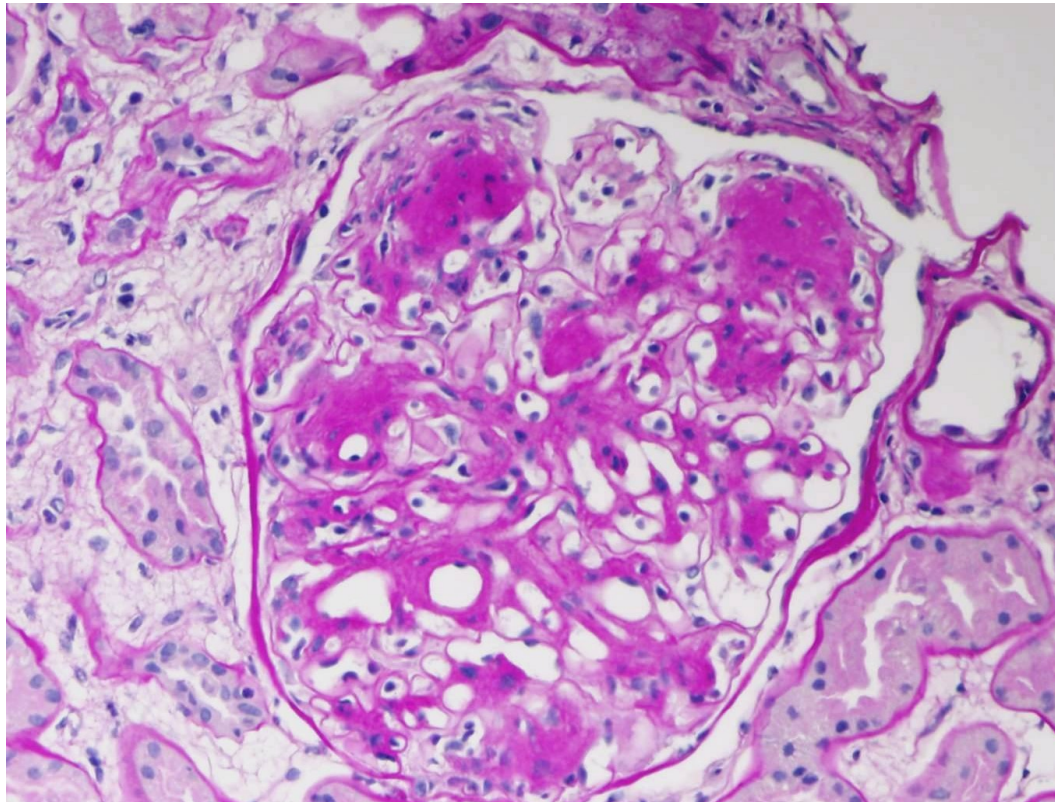
- **LM: zesílení glomerulární basální membrány, rozšíření mesangia PAS pozitivní mesangiální matrix, mírně zvýšená buněčnost, zvětšení glomerulu – tzv. difusní diabetická glomeruloskleróza. Hyalinní insudáty arteriol.**

Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

## Diabetická glomeruloskleróza- pokr.

- **LM: později** uzlovité formace tvořené homogenní eosinofilní hmotou, vytlačující mesangiální bb. na periferii uzlu – tzv. **nodulární diabetická glomeruloskleróza Kimmelstiel-Wilsonova**
- **IMF: bez přítomnosti imunodepozit**
- **EM: zesílení glomerulární bazální membrány**

# Diabetická glomeruloskleróza



Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

## Diabetická nefropatie

soubor lézí vyskytujících se v diabetické ledvině

- postižení glomerulů (viz výše)
- postižení cév (akcelerace aterosklerózy + arteriolosklerózy, hyalinní změny arteriol)
- postižení tubulů (steatóza tubulárních epitelí a glykogenace tubulárního epitelu v Armaniho zóně pars recta proximálního tubulu u neléčených)
- zvýšené riziko pyelonefritidy, papilární nekrózy
- **jedna z hlavních příčin chronického renálního selhání**

## **II. Glomerulopatie projevující se hematurií**

- **IgA nefropatie (Bergerova choroba)**
- **Henochova-Schönleinova purpura**
- **Alportův syndrom/sy tenkých membrán**

Glomerulopatie projevující se hematurií

## **IgA nefropatie (Berger's Disease)**

- **imunokomplexové onem. s vysokou hladinou cirkulujícího IgA**
- **IgA depozice v mesangiu při: onemocnění jater, při chronických zánětech sliznic GIT a dýchacích cest**
- **epizody makroskopické hematurie v návaznosti na respirační infekci**

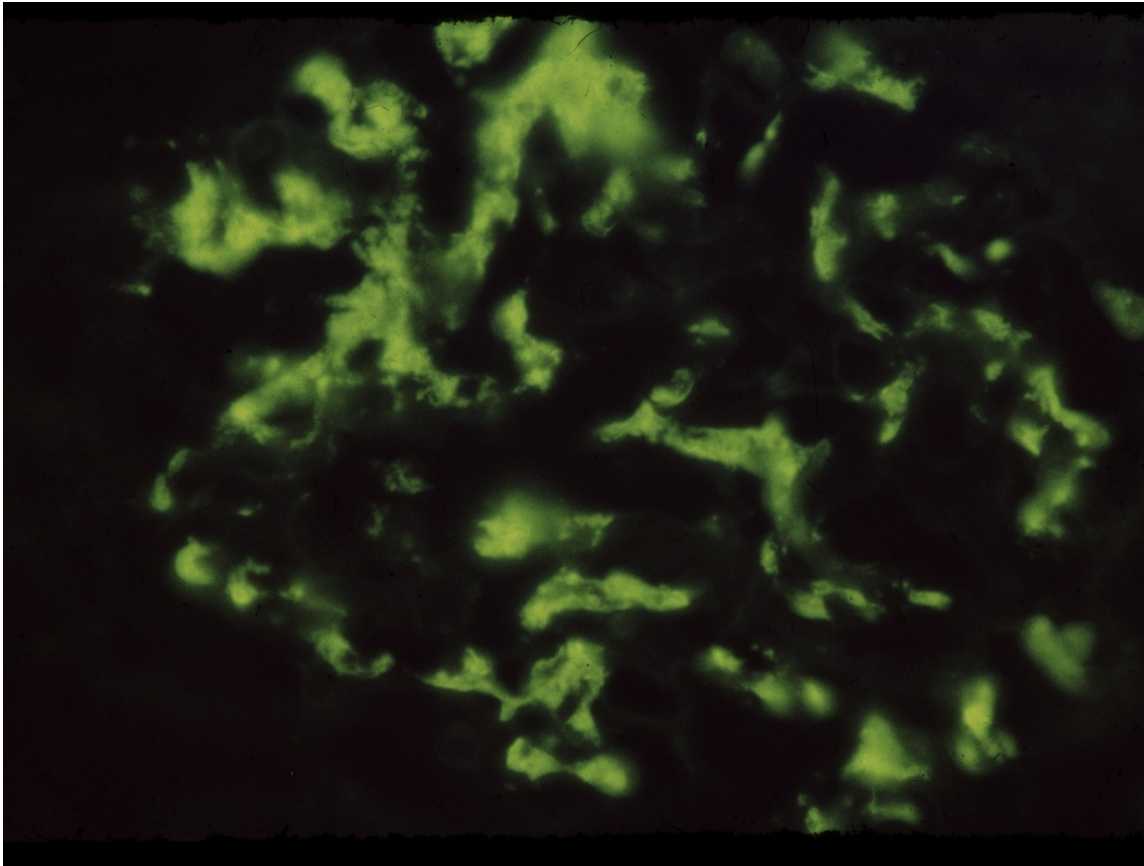
- ✓ LM: mesangiální proliferace
- ✓ IMF: mesangiální granula IgA
- ✓ EM: mesangiální a paramesangiální ID

## **Henochova-Schönleinova (anafylaktoidní) purpura**

- kožní vaskulitické projevy, GIT projevy, artralgie, artritidy
- v ledvině obraz IgA nefropatie



# IgA nefropatie IMF



Mesangiální imunodepozita IgA

Glomerulopatie projevující se hematurií

## Alportův syndrom/syndrom tenkých membrán

geneticky podmíněné onemocnění s dědičností X- vázanou, AD nebo AR

- mutace genu pro kolagen IV, který strukturou bazálních membrán (nejčastěji genu COL4A5 kodovaném na X chromosomu)
- u Alportova sy **postupný rozvoj renálního selhání** (terapie: HD a transplantace)

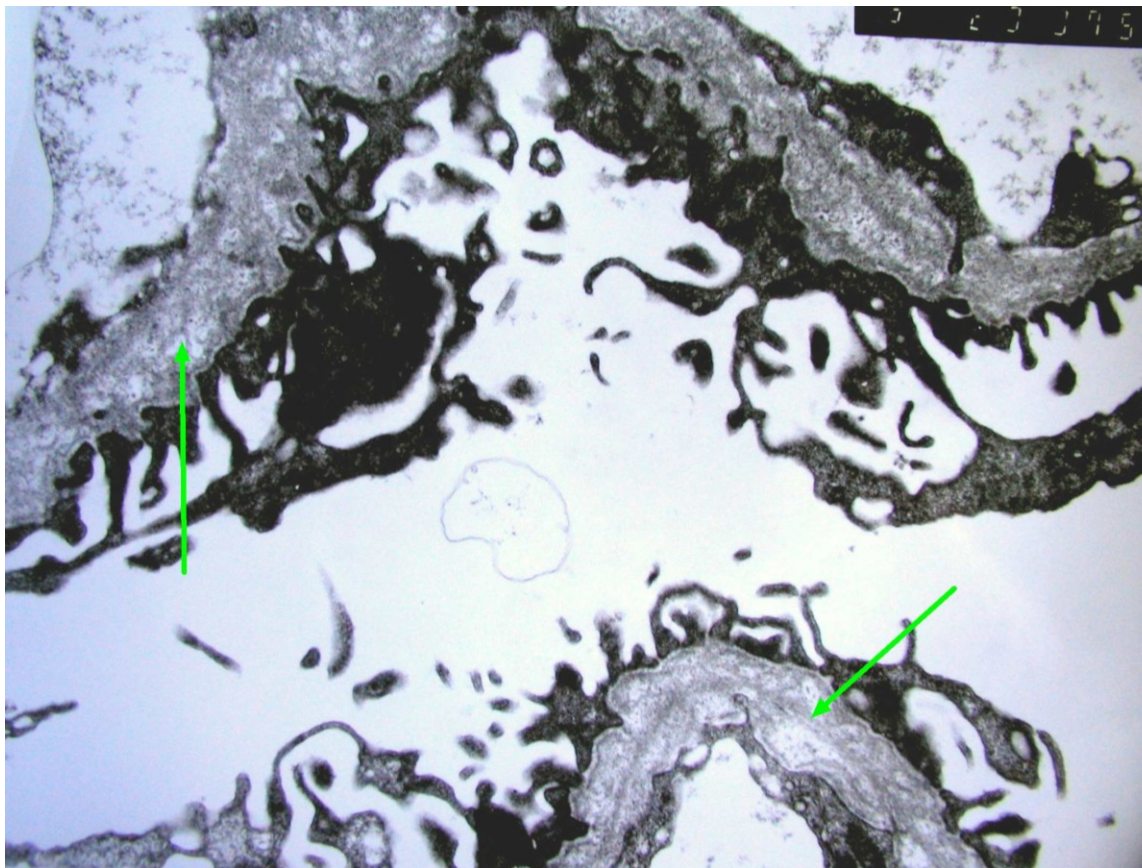
U plně vyvinutého Alportova sy jsou přidružené oboustranné **poruchy sluchu, oční abnormality**

Glomerulopatie projevující se hematurií

## **Syndrom tenkých bazálních membrán**

- mírnější forma X-vázaného Alportova syndromu
- **bez progresu do renálního selhání, mírný klinický průběh (benigní familiární hematurie)**

## Alportův syndrom/ sy tenkých membrán ELMH



Charakteristický obraz lamelace glomerulární bazální membrány při hereditární nefropatii.

# III. Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem

- většinou proliferativní glomerulonefritidy se zvýšenou mesangiální a endokapilární buněčností, často doprovázené tvorbou **srpků**

# **Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem**

=postižení při akutní GN s různým stupněm renálního selhání

- **Akutní difusní endokapilární proliferativní GN**
- **Membranoproliferativní GN**
- **Rychle progredující glomerulonefritidy (RPGN)**

Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem až renálním selháním

## **Akutní difuzní endokapilární proliferativní GN**

- **synonymum: akutní postinfekční, akutní proliferativní, exudativní GN**
- **imunokomplexové onemocnění**

Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem až renálním selháním

## Akutní difuzní endokapilární proliferativní GN- pokračování

- obvykle následkem infekce – **postinfekční glomerulonefritis** ( beta-hemolytický streptokok, stafylokoky, G neg.bakterie, viry, paraziti)
- může **provázet i systémové choroby** – SLE, infekční endokarditidy, nekrotizující arteritidy
- Dříve nejčastěji děti , 1-4 týdny po streptokokové infekci, nyní dospělí a starší po stafylokokové infekci (+DM, alkohol, věk)



Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem až renálním selháním

## **Akutní difuzní endokapilární proliferativní GN- pokračování**

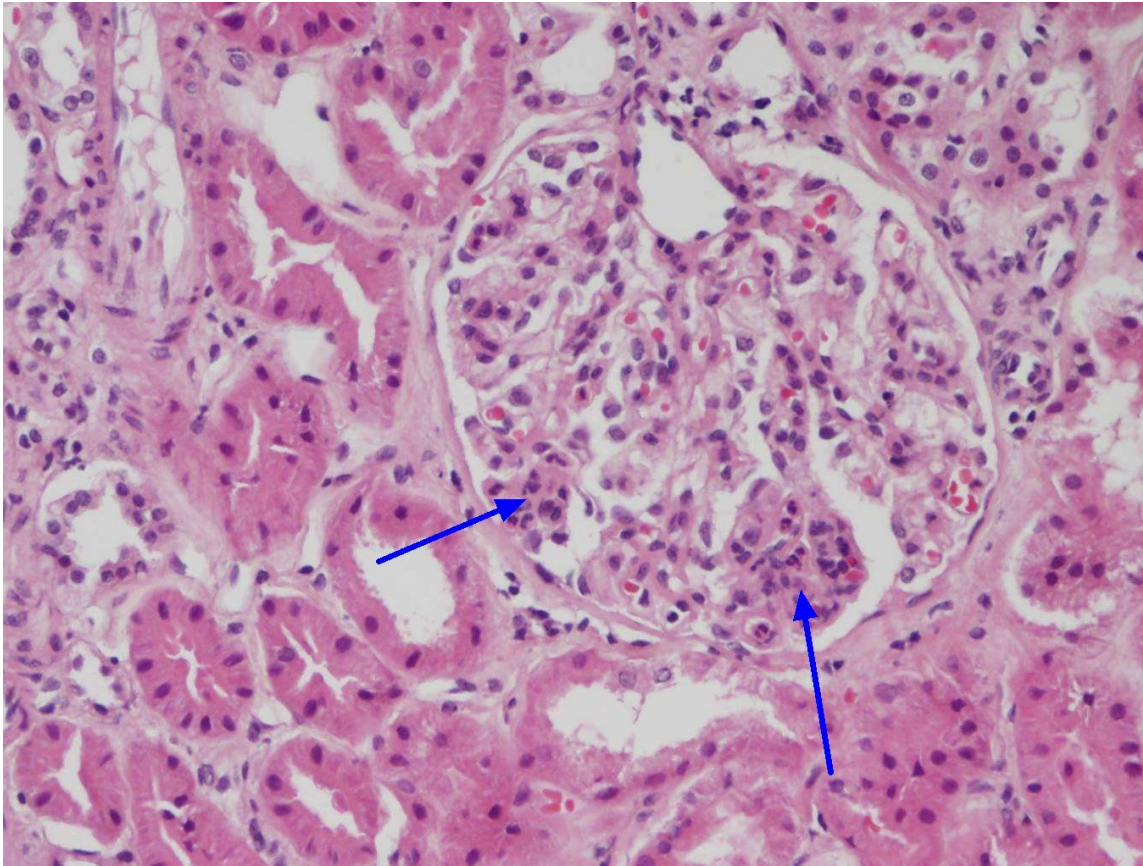
- **příznaky: velmi variabilní - hematurie, proteinurie , hypertenze, otoky, renální insuficience, někdy i inaparentní průběh**
- **v séru zvýšení ASLO a pokles komplementu složek C3, C4**
- **u dětí má onemocnění benigní průběh**
- **dospělí protrahovaný průběh, hypertenze a různý stupeň renálního selhávání**

Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem až renálním selháním

## **Akutní difuzní endokapilární proliferativní GN - pokračování**

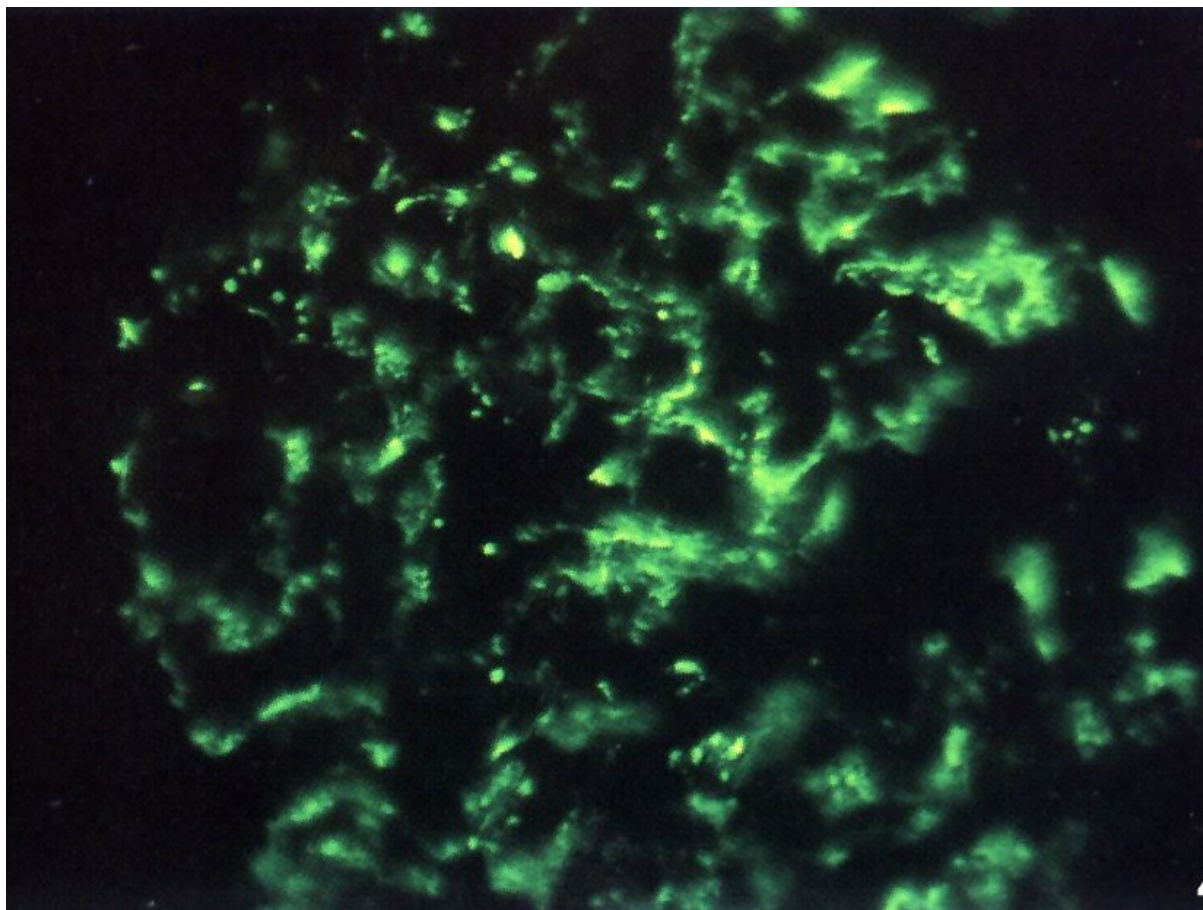
- ✓ **LM : zvýšená endokapilární a mesangialní celularita, zúžení průsvitu kapilár**
- ✓ **IMF: difusně segmentálně granula v kapilárních kličkách, v mesangiu v IgG a C3**
- ✓ **EM: objemná hrudkovitá subepiteliální imunodepozita a ID v mesangiu „humps“**

## Akutní difuzní endokapilární proliferativní GN



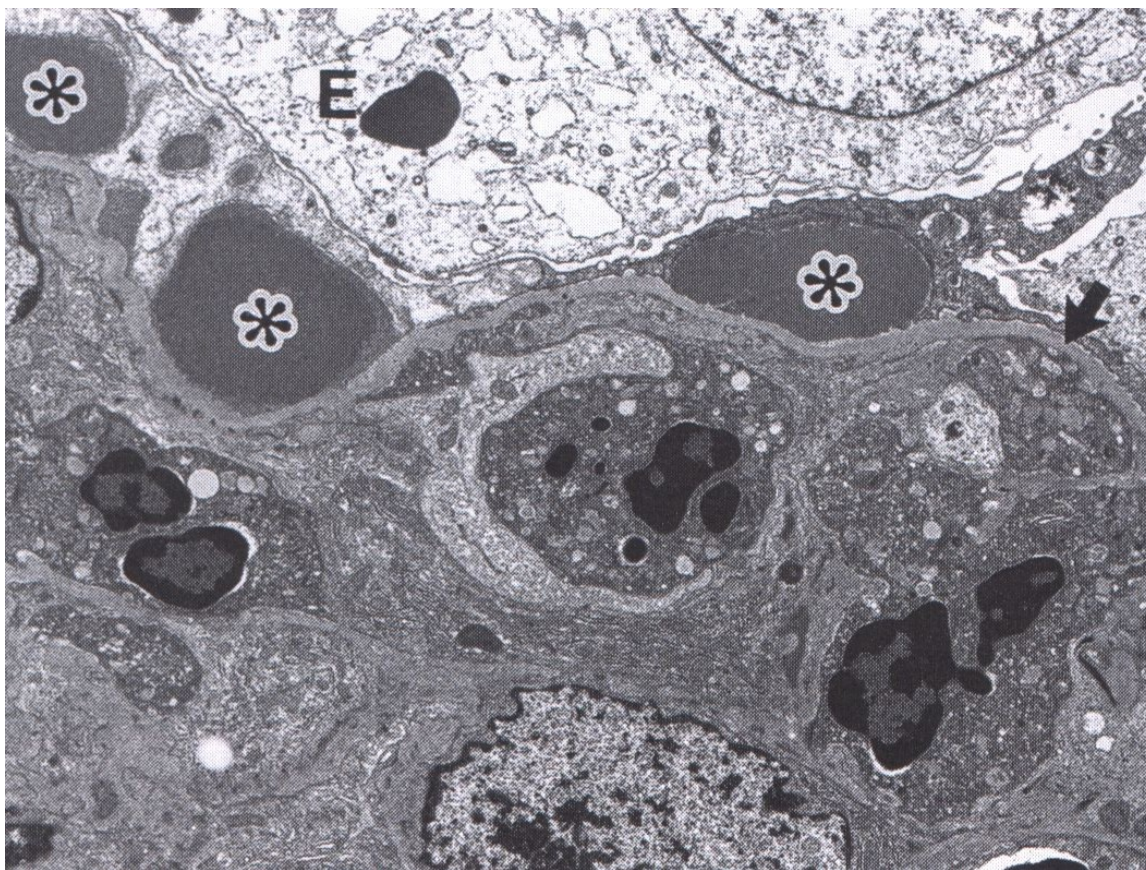
Zvýšená intrakapilární a mesangiální celularita,  
přítomnost PMN

## Akutní difuzní endokapilární proliferativní GN



Granulární depozita na GBM a v mesangiu v IgG

## Akutní difuzní endokapilární proliferativní GN (EM)



Hrudkovitá imunodepozita subepiteliálně

# Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem

## Membranoproliferativní GN

### Nemoci s abnormalitami komplementu

#### 1) imunokomplexové GN

(mladí dospělí, IgG a C3 v IMF)

#### 2) C3 nefropatie ( C3 GN a nemoc denzních depozit)

- ✓ LM obdobná: difusní postižení glomerulů, glomeruly zvětšené, hypercelularita endokapilární i mesangiální, **lobulizace** kapilárního trsu

Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem až renálním selháním

## Membranoproliferativní GN - C3 nefropatie

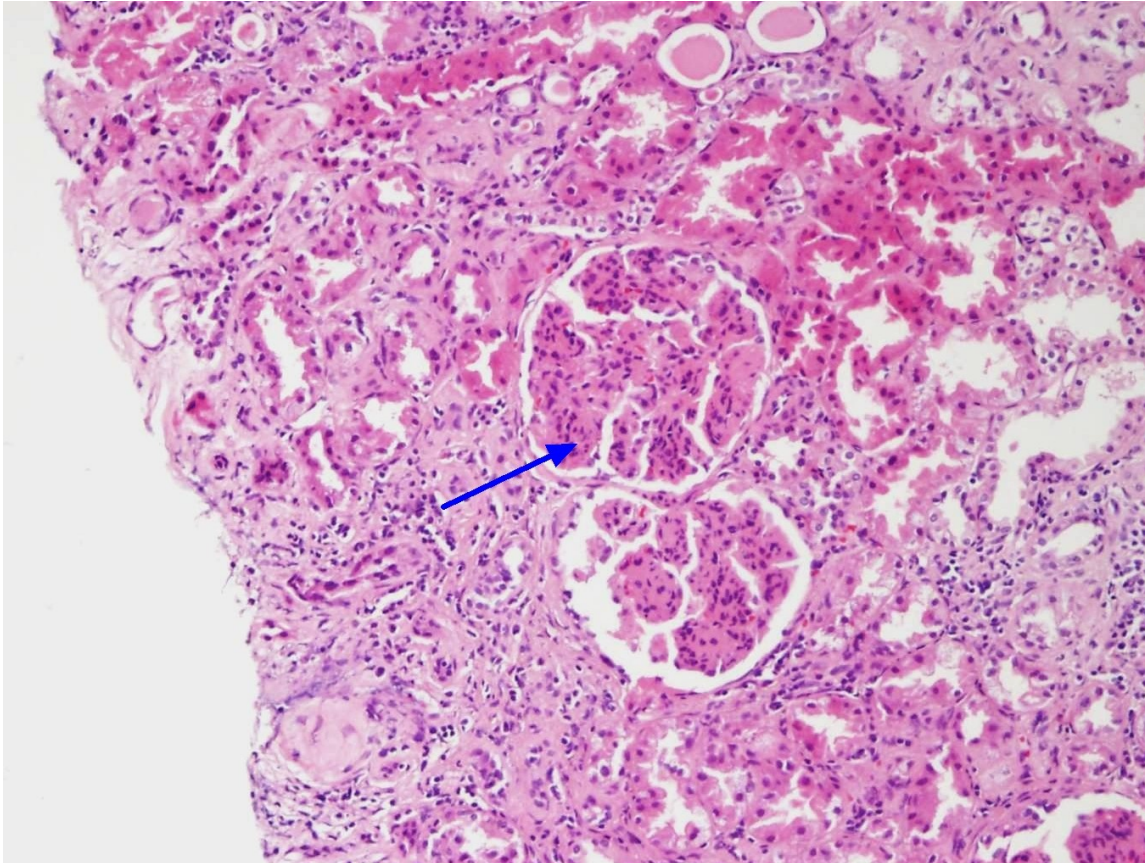
### C3GN

- Onemocnění s dysregulací alternativní a terminální cesty komplementu
- Získané x vrozené
- PI prodlužují poločas rozpadu komponent komplementu a udržují zánětlivou reakci
- Klinika různorodá - asymptomatická až ARI
- Sérum: snížení C3

### Nemoc denzních depozit (DDD)

- 80% pacientů má protilátku **C3 nefritický faktor** reagující s C3 konvertázou, kterou stabilizuje, tím **trvale aktivuje komplement** alternativní cestou
- ✓ EM: Stuhovitá imunodepozita v GBM a v mesangiu

## Membranoproliferavní GN



Lobulizovaný kapilární trs, zvýšená celularita mesangiální i endokapilární



Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem až renálním selháním

## **Rychle progredující GN (RPGN)**

- Onemocnění charakterizované extenzivními srpkovitými formacemi vznikajícími v důsledku destrukce/ ruptury GBM
- **Klinika: hematurie, proteinurie, rychlý pokles renálních funkcí**

# Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem

## Rychle progredující GN (RPGN) pokrač.

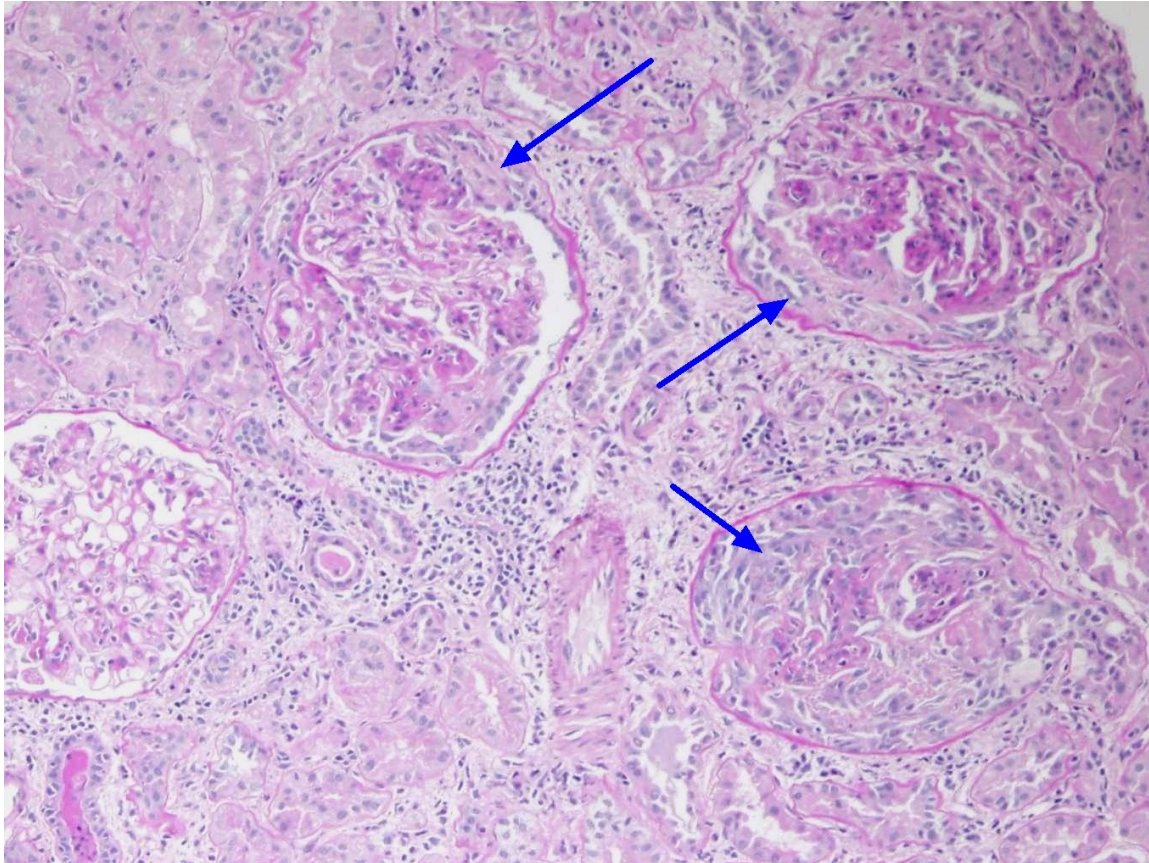
= skupina onemocnění , kde jsou zastoupeny:

⇒ GN v rámci systémových vaskulitid (viz tam)

⇒ Anti-GBM glomerulonefritida

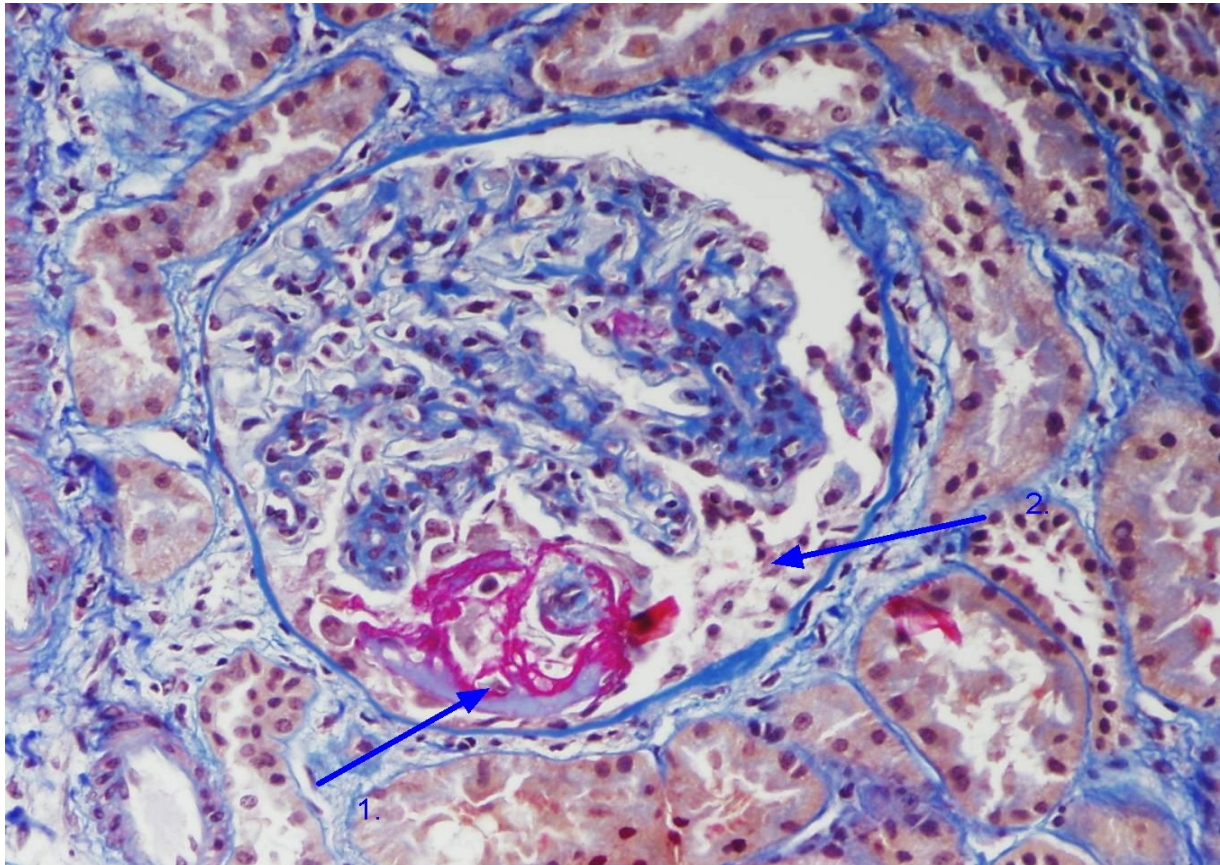
⇒ Jakákoliv GN související s depozicí imunokomplexů v glomerulech (IgA, postinfekční GN, GN při SLE)

# RPGN



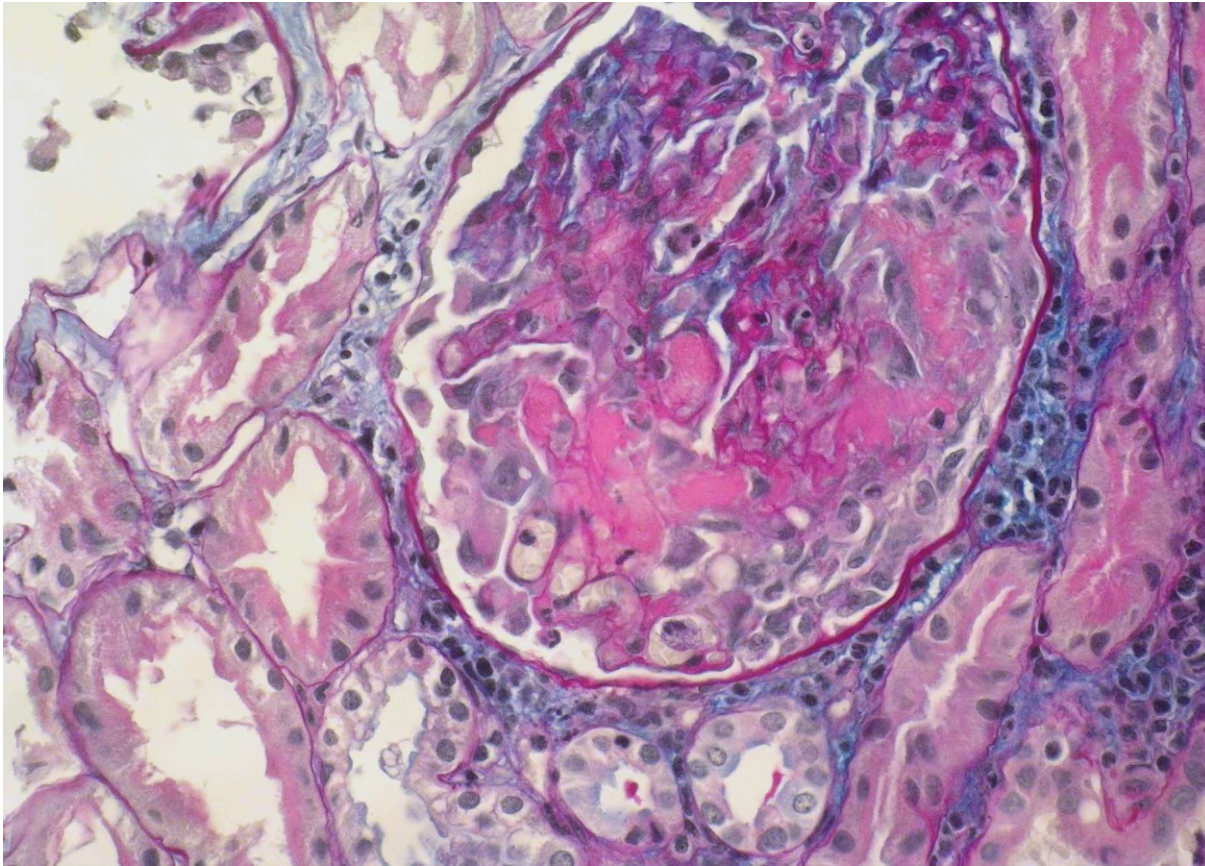
Celulární srpky v oblasti Bowmanova prostoru

# RPGN



1. Fibrin v celulárním srpku
2. Celulární srpek (incipientní)

## RPGN



Fibrinoidní nekróza glomerulárních kapilár

# **IV. Postižení glomerulů ledvin při nemoci cév**

- A. Postižení ledvin při hypertenzi**
- B. Infarkt ledviny**
- C. Stenóza renální arterie**
- D. Trombotické mikroangiopatie**
- E. Systémové vaskulitidy**

# A. Postižení ledvin při hypertenzi

## Odlišné změny:

- **Benigní nefroskleróza= kompenzovaná hypertenze**
- **Maligní nefroskleróza= akcelerovaná hypertenze**

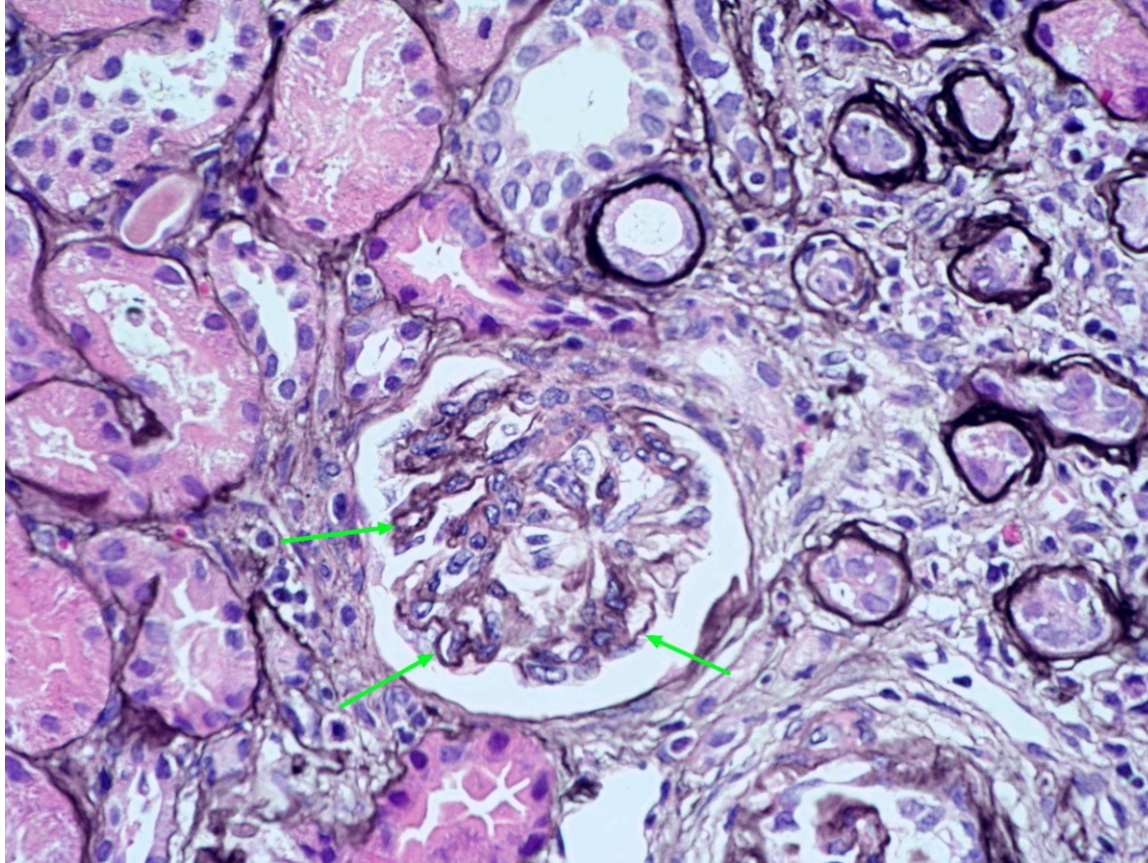
# A. Postižení ledvin při hypertenzi

## Benigní nefroskleróza

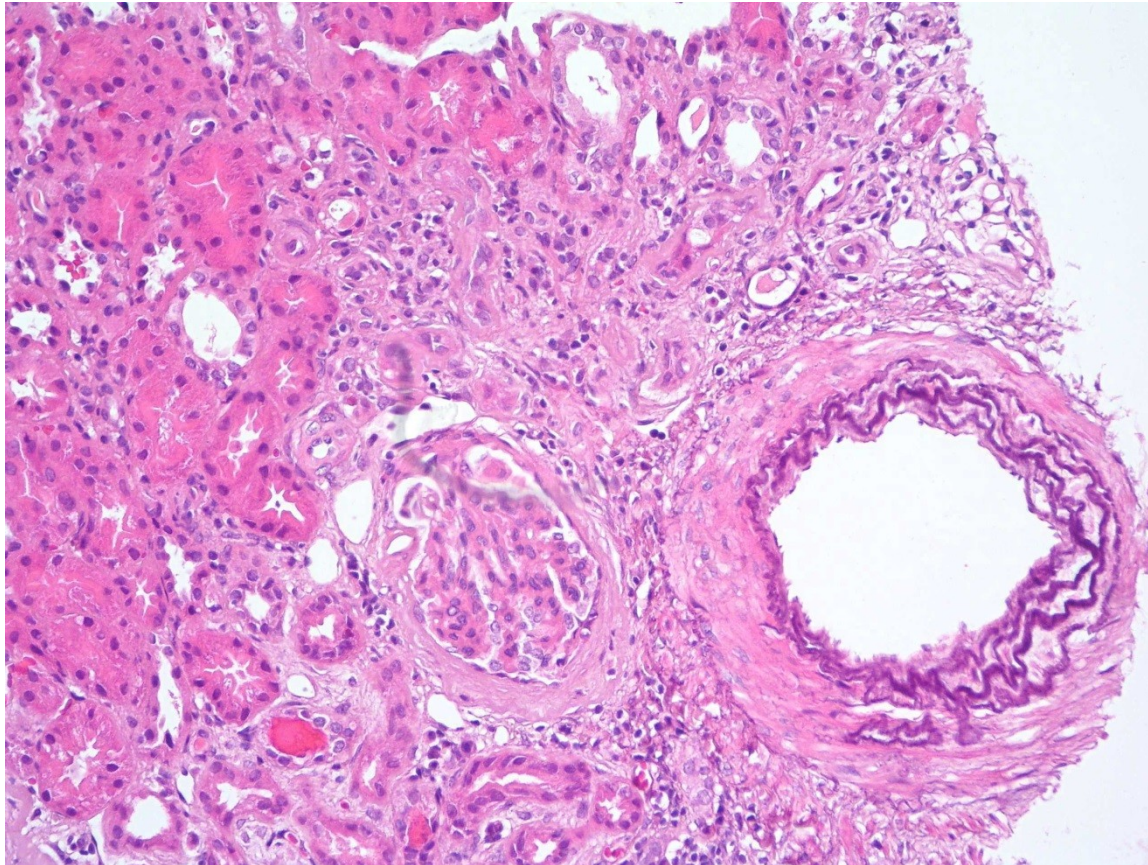
Vzniká při benigní (kompenzované) hypertenzi

- makro : ledviny jsou symetricky zmenšené, **povrch jemně granulovaný**, kůra atrofická tloušťky 2-3mm.
- mikro : **hyalinní insudáty** ve stěně arteriol, **hypertrofie medie a skleroza intimy arterií**, ischemické změny a zánik glomerulů, vaskulární atrofie tubulů, přilehlá intersticiální fibróza.





Ischemické změny glomerulů, „wrinkling“ GBM

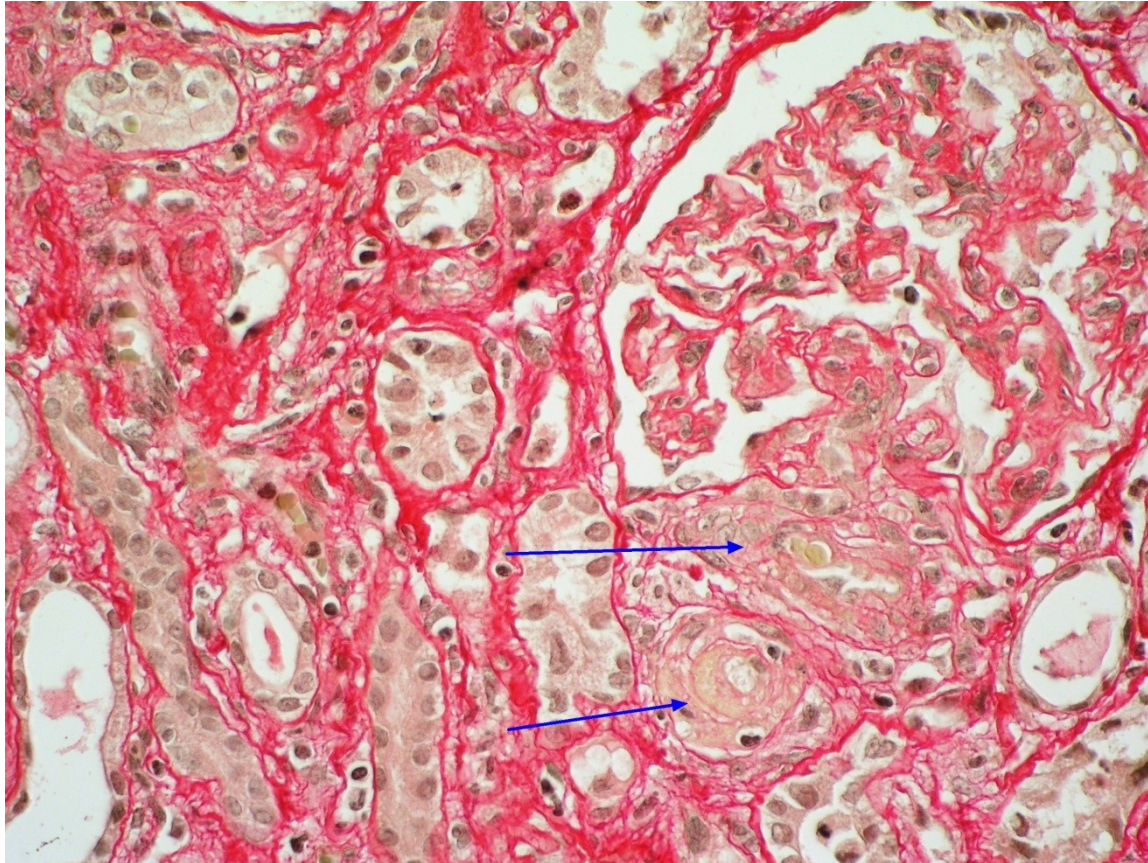


Fibrointimální zesílení stěny arterie

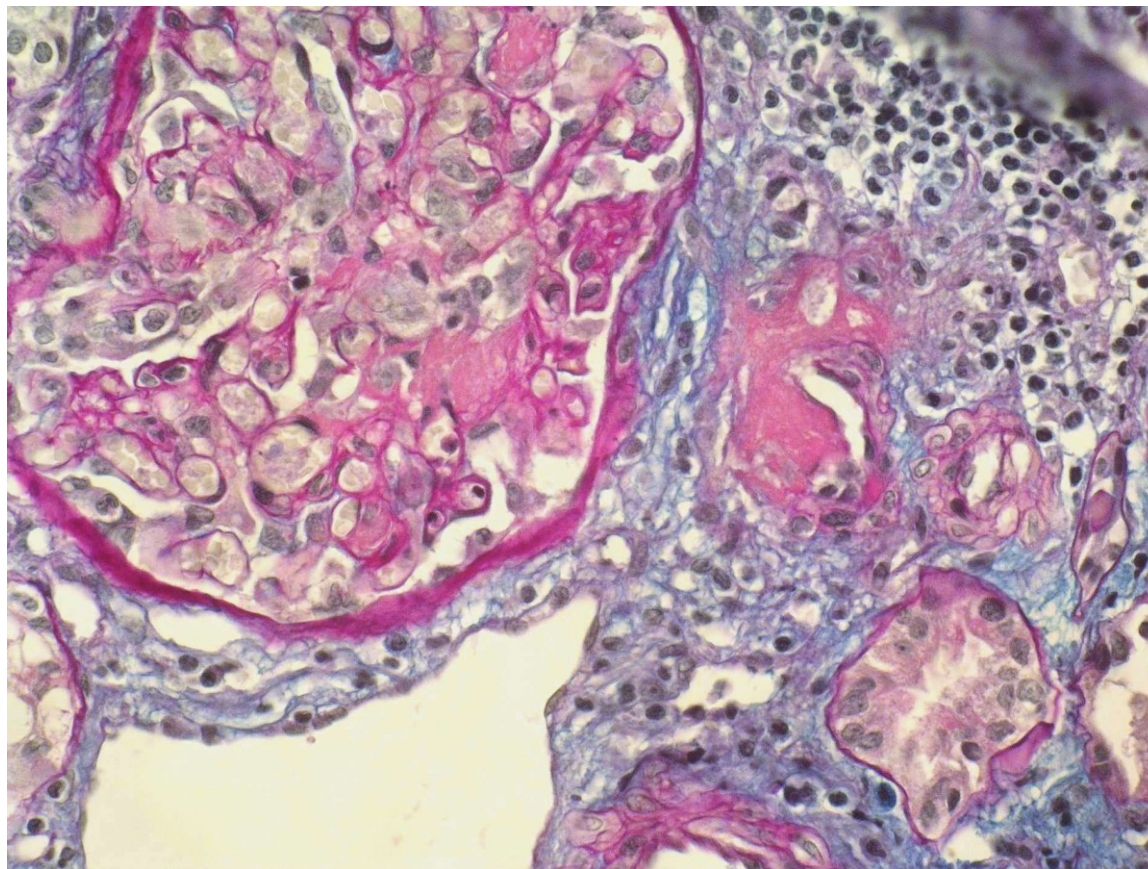
# A. Postižení ledvin při hypertenzi

## Maligní „nefroskleróza“

- vzniká v důsledku akcelerované arteriální hypertenze (diastola nad 130 mm Hg, systola nad 190 mm Hg)
- cca u 5% hypertoniků, ale i bez preexistující systém.HT
- nutná **radikální antihypertenzní terapie**, jinak vysoké riziko selhání ledvin, srdce či krvácení do CNS
- dochází k poškození endotelu
  - makro : ledviny zduřelé, prokrvácené tečky, mohou být infarkty
  - mikro: edematózní, **mukoidní prosáknutí intimy** arterií, **fibrinoidní nekróza** stěny arteriol, mohou být přítomny tromby, gly s ischemickým kolapsem x hemoragickou nekrózou



Výrazné zúžení lumina arteriol, edém endotelu

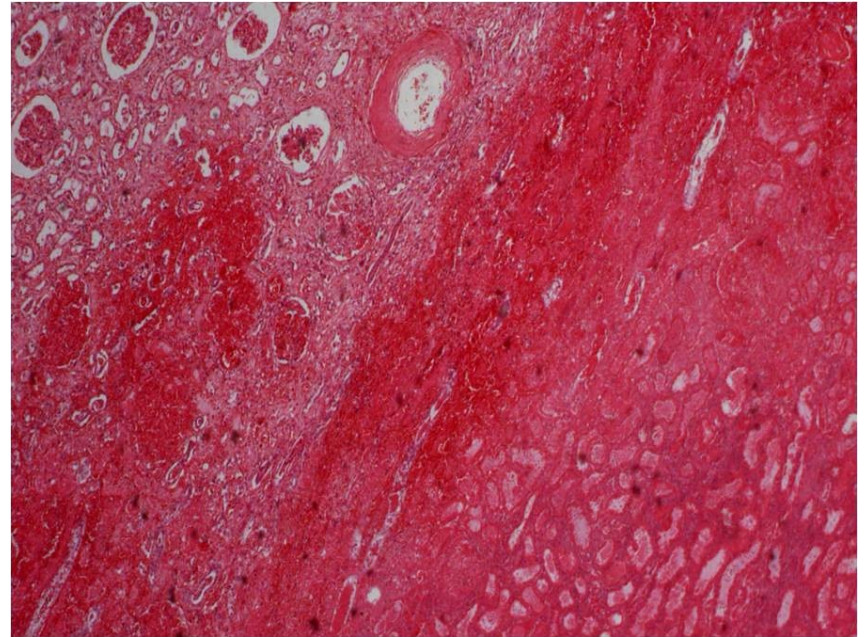


Fibrinoidní nekróza hilové arterioly

## B. Infarkt ledviny

- **Ischemická nekróza následkem uzávěru periferních větví renální arterie**
  - makro: koagulační nekróza klínovitého tvaru
  - mikro: nekróza s hemoragickým lemem

# Infarkt ledviny



# C. Stenóza renální arterie

- **Stenóza renální arterie z jakékoliv příčiny (AS)**  
**renovaskulární typ hypertenze, Goldblattův typ**  
pokles tlaku v aferentních arteriolách vyvolá:
  - pokles filtračního tlaku v glomerulu
  - hyperplazie juxtaglomerulárního aparátu s následnou nadprodukcí reninu
  - vzestup tlaku krve - při delším trvání - vaskulární atrofie
  - Druhostranná ledvina ohrožena hypertenzí!



# D. Trombotické mikroangiopatie

Onemocnění charakterizovaná tvorbou **destičkových trombů** v systémové cirkulaci, konzumpce trombocytů, postižení endotelu a erytrocytů

- mikro: edém intimy, zduření endotelu arterioli, fibrinoidní nekróza stěny arterioli, kapilární fibrinové tromby, **bez zánětu cévní stěny**, ischemický kolaps či hemoragická nekróza glů
- makro: zduření, infarkty, krvácení

# D. Trombotické mikroangiopatie

- **HUS**

*epidemický*: infekce nejč. E. coli produkující verotoxin– průjmy u dětí

*atypický*: příčinou porucha komplementu – u dospělých (získané/ vrozené), vede k ARI

- **TTP**

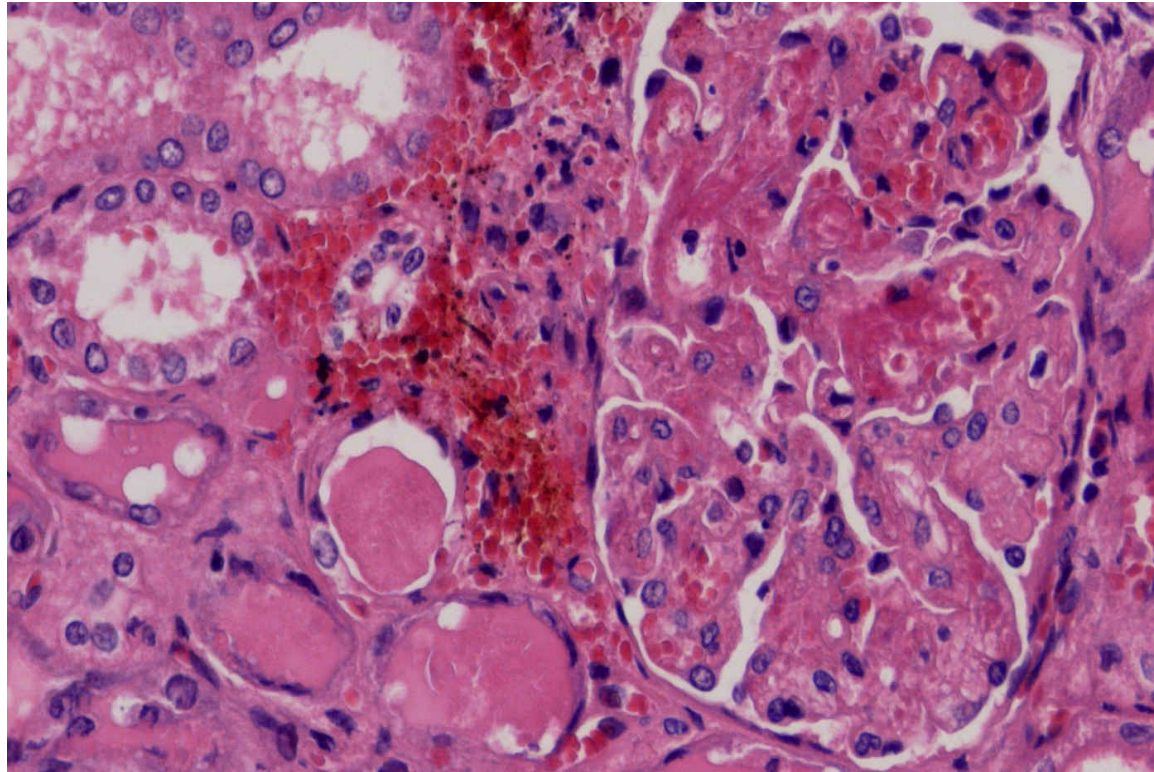
*genetické onemocnění* (enzymopatie)

*získané* (AI, terapie) Většinou ženy, náhlý začátek, dominuje závažné postižení CNS a ev. i srdce. Neléčená – vysoká mortalita.

- **Stavy komplikující těhotenství**

preeklampsie/ eklampsie

- **Při autoimunních onemocněních**



Tromby v luminech glomerulárných kapilár

# E. Systémové vaskulitidy

- **3 hlavní typy:**

a) **Vaskulitida způsobená přímo protilátkami**

b) **Vaskulitida způsobená imunokomplexy**

c) **Vaskulitida s přítomností protilátek proti součástí cytoplasmy neutrofilů (ANCA)**

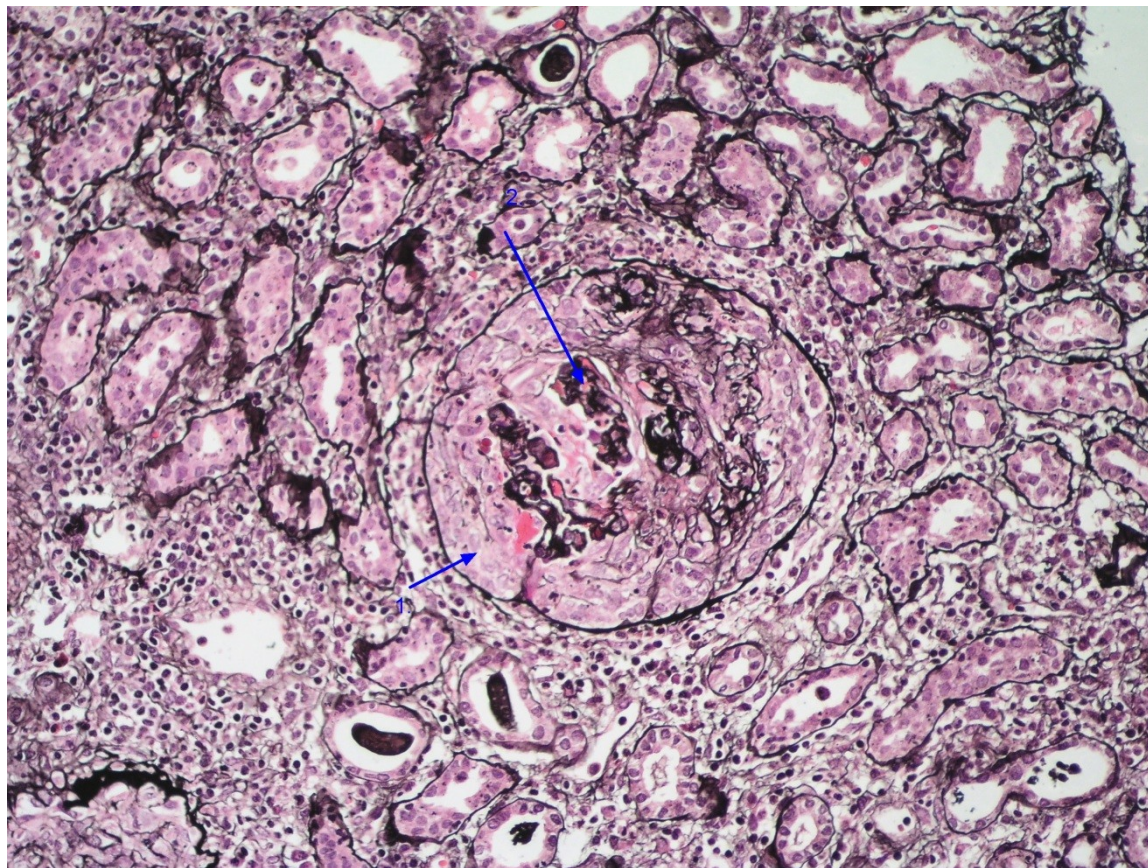
## a) Vaskulitida způsobená přímo protilátkami

### Anti-GBM glomerulonefritida

- přítomnost PL proti tzv. Goodpastureovu antigenu, který je komponentou BM
- vzácné onemocnění
- navázání Anti-GBM protilátky vede k aktivaci komplementu a proteáz a k destrukci GBM
- Při současném postižení ledvin a plic: Goodpastureův syndrom

LM: obraz RPGN

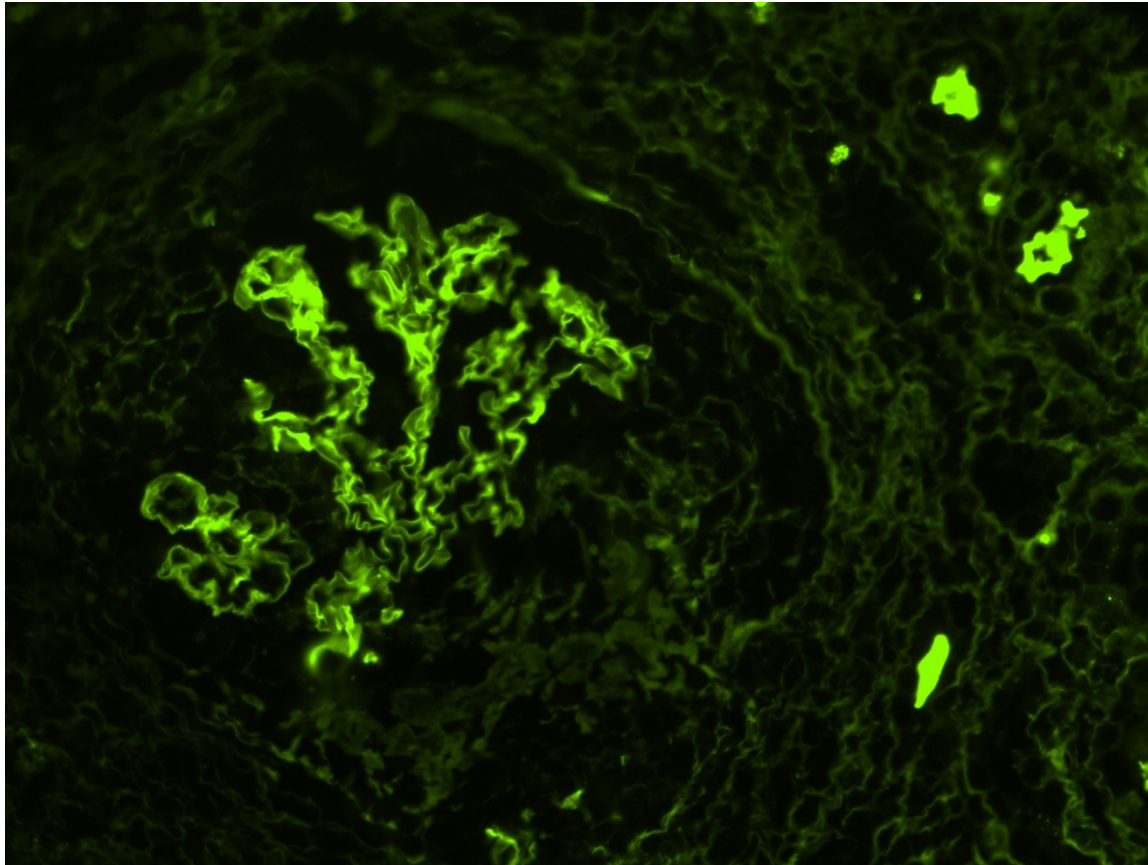
IMF: difusní lineární pozitivita GBM v IgG



Anti GBM GN

1. Celulární okludující srpek

2. Kolabující kapilární trs pod srpkem



Anti GBM GN

Lineární pozitivita IgG v periferii ( na GBM)

## **b) Vaskulitida způsobená imunokomplexy**

### **Henochova-Schönleinova purpura**

**morfologie IgA nefropatie – viz tam**



## **c) Vaskulitida s přítomností protilátek proti součástí cytoplasmy neutrofilů (ANCA)**

**1. Granulomatóza s polyangiitidou (dříve Wegenerova granulomatóza)**

**2. Mikroskopická polyangiitida**

- **morfologie RPGN – nekrotizace a srpky**
- **v IF bez imunodepozit –tzv. pauciimunní**

WG: klinika: nespecifické systémové příznaky: postižení ORL oblasti a plic – až 90%, ledviny, GIT, klouby; vysoká mortalita bez terapie cca 80% do 2 let- tj. horší než u většiny tumorů!!!!

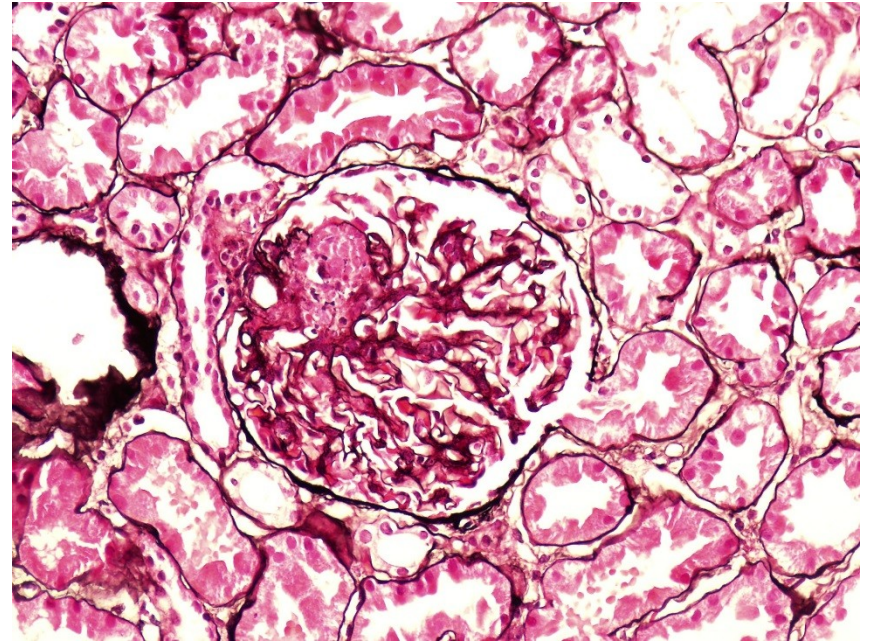
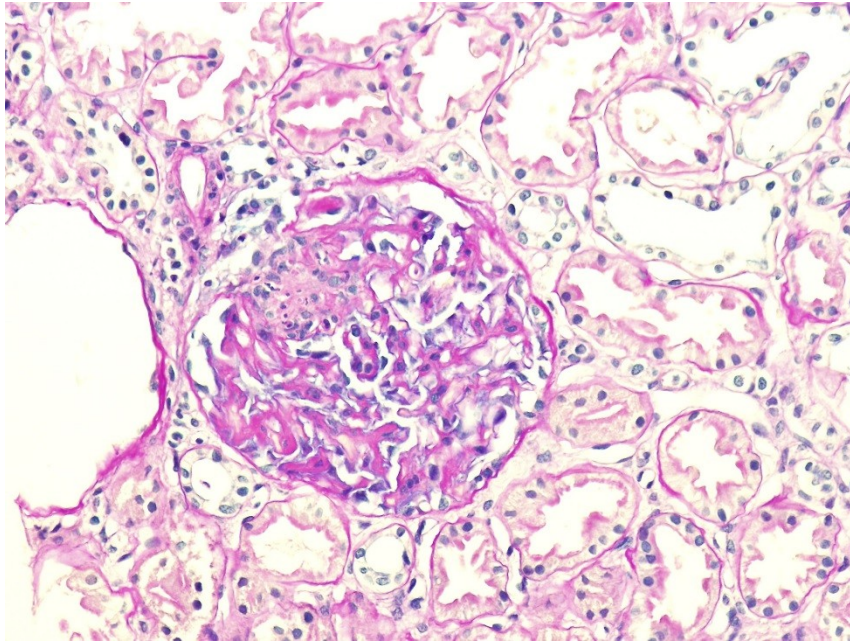
# V. Postižení glomerulů ledvin při SLE

- AI onemocnění výrazně častěji ženy střední věk
- Multiorgánové postižení
- Postižení ledvin v 80% případů
- U mladých často diskrepance mezi močovým nálezem a tíží postižení
- V séru pacientů různé autoprotiátky: ANAs, anti-dsDNA
- IF: celé spektrum, výrazně IgG a C1q

# Postižení glomerulů ledvin při SLE

- Klinika: spektrum postižení ledvin široké, měnící se v průběhu času i vlivem terapie
  - asymptomatická hematurie a proteinurie
  - nefrotický syndrom
  - rychle progredující glomerulonefritidy
- Dle WHO klasifikace 6 tříd, zařazení ovlivňuje terapii i prognózu pacienta
  - *třída I. minimální mezangiální lupus nefritis*
  - *třída II. mesangiálně proliferativní lupus nefritis*
  - *třída III. fokální lupus nefritis*
  - *třída IV. difuzní lupus nefritis*
  - *třída V. membranózní lupus nefritis*
  - *třída VI. pokročilá sklerozující lupus nefritis*

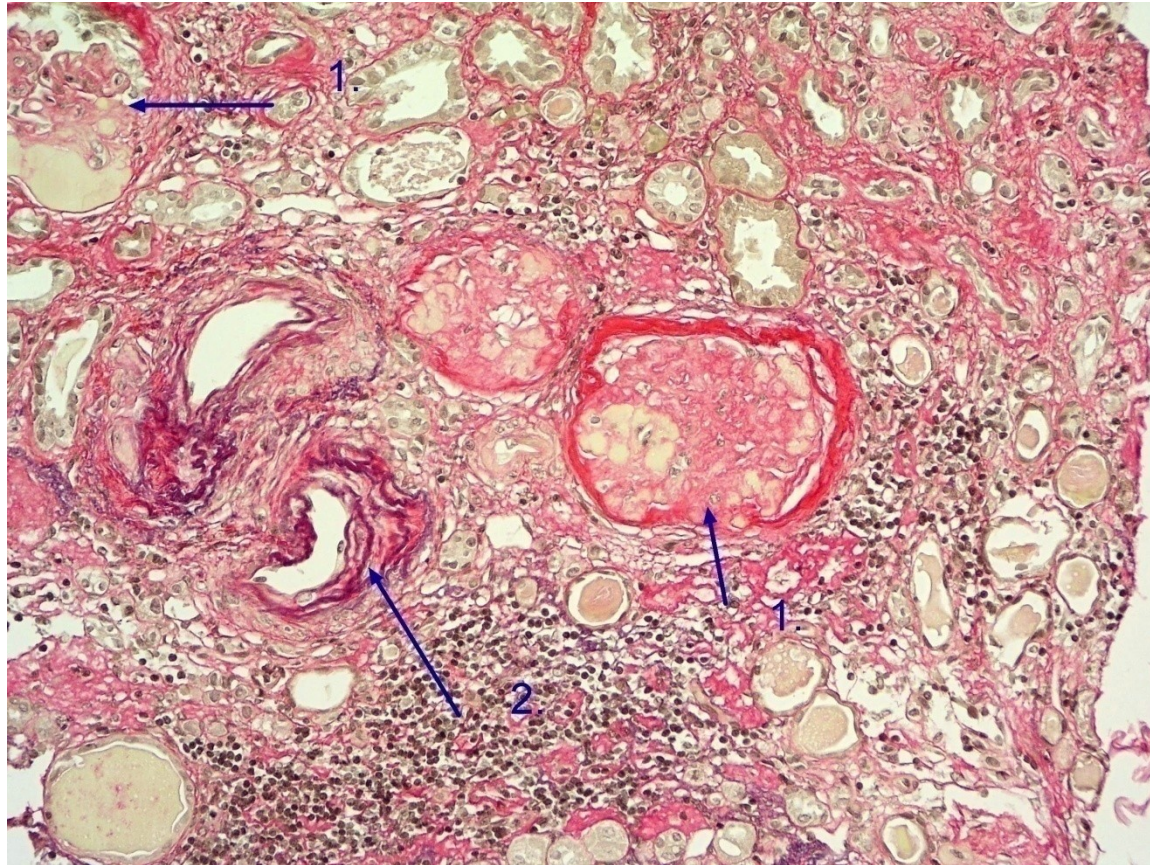
# třída III. fokální lupus nefritis



# VI. Chronická GN

**Onemocnění glomerulů zastižené ve fázi významného renálního postižení, často již nezařaditelné**

- makro: ledviny zmenšené, granulované
- mikro: vysoké procento globálně zaniklých glomerulů, fibróza intersticia, tubulární atrofie, vaskulární změny
- biopsie již není indikována



1. Zaniklé glomeruly
2. Vaskulární změny

# Onemocnění tubulů a intersticia

- **Ischemické a toxické postižení** (akutní tubulární nekróza ATN)
- **Zánětlivé** (tubuloitersticiální nefritida TIN)

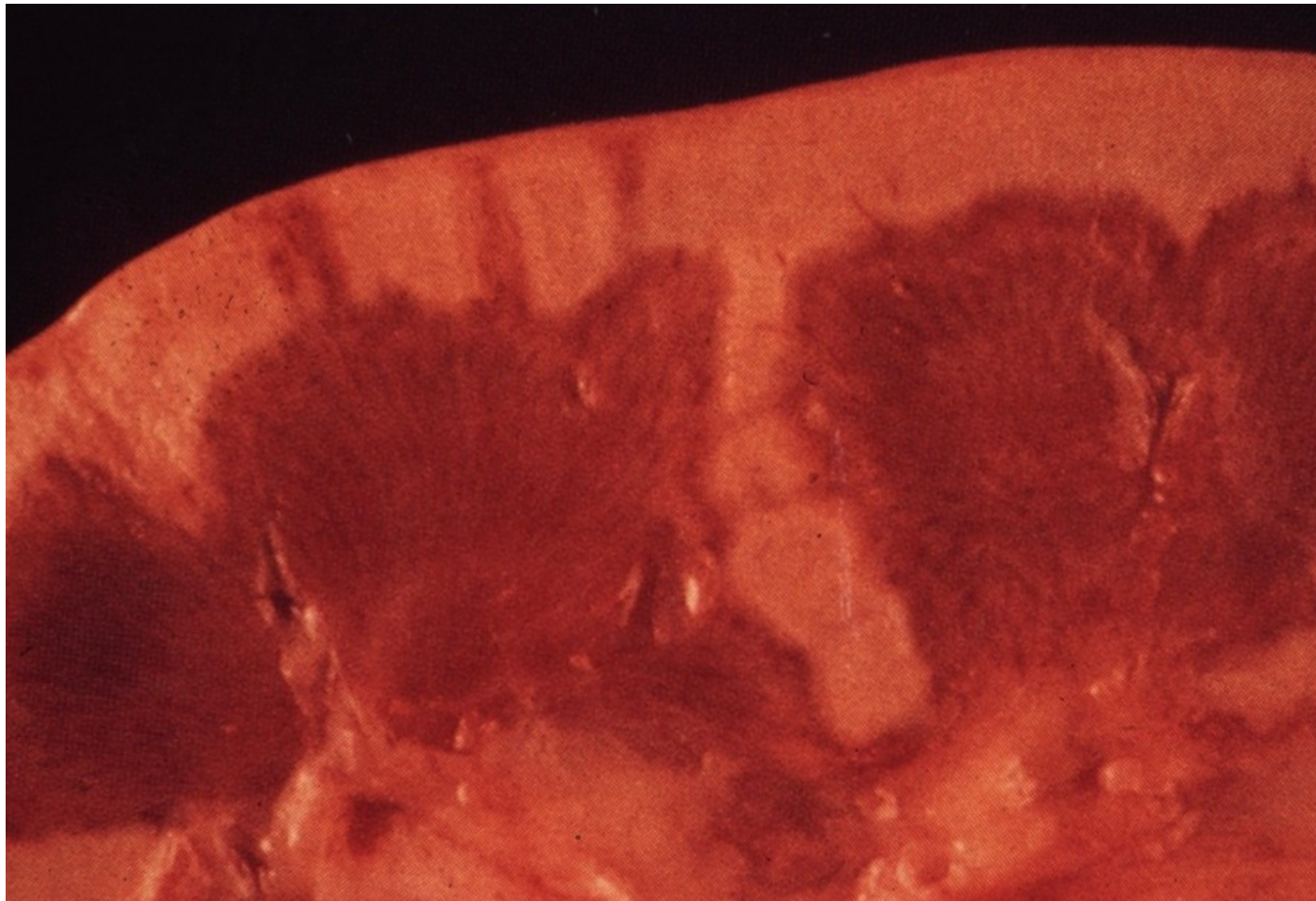
# Onemocnění tubulů a intersticia

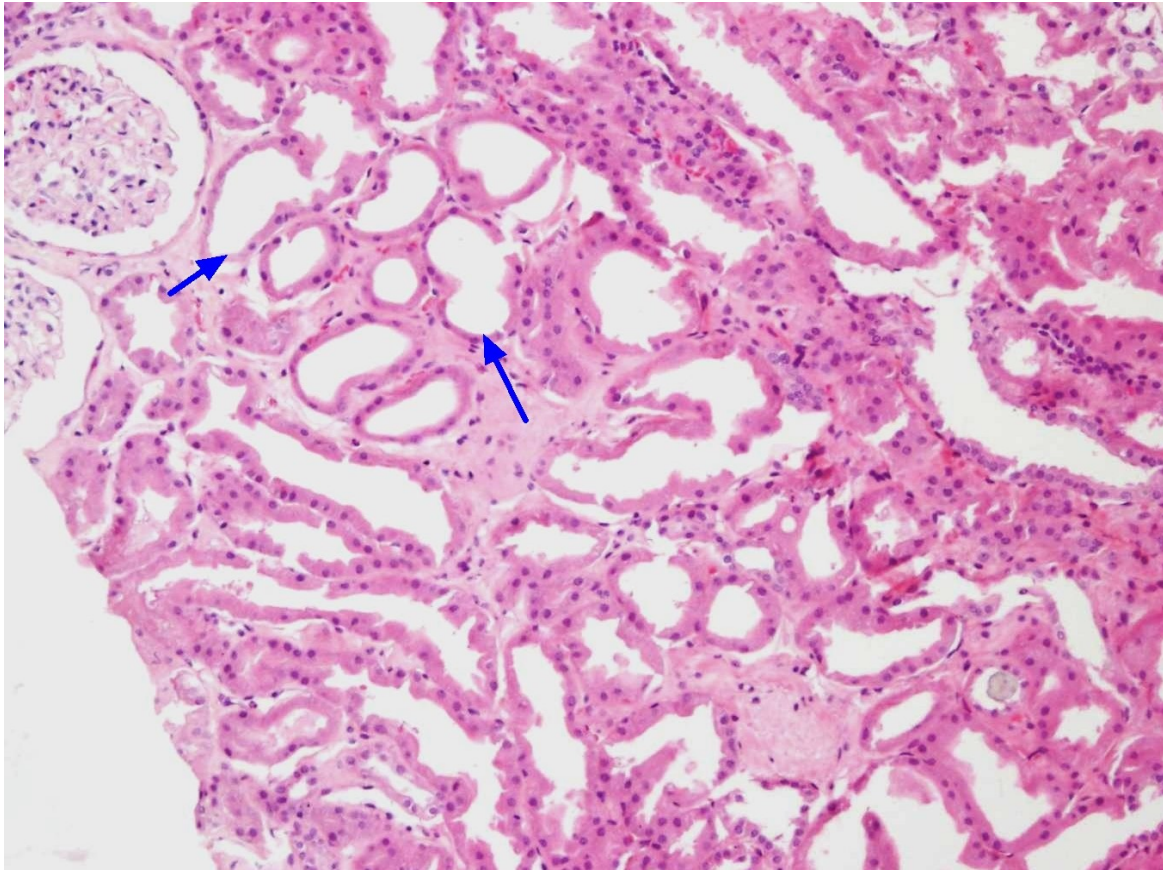
## Akutní tubulární nekróza

- **etiologie: ischemie , toxické vlivy**
- **akutní renální selhání s oligourií až anurií vyžadující hemodialýzu**
  - makro: ledviny zduřelé, nápadně bledá kůra
  - mikro: různý stupeň poškození tubulárních buněk, od ztráty kartáčového lemu po nekrózu
  - stádia: iniciální – oligourické – polyurické



# Akutní tubulární nekróza





Dilatace tubulů, simplifikace epitelu

# Onemocnění tubulů a intersticia

## Tubulointersticiální nefritida

- infekční bakteriální (pyelonefritida), virová
- toxická poléková ( po ATB, analgetika,...)
- metabolické (onemocnění s tvorbou krystalů – urátová či oxalátová nefropatie, nefrokalcinóza)
- z chronické obstrukce
- při neopláziích (mnohočetný myelom)
- imunologické reakce (transplantace, AI onem.)
- ....

mikro: zánětlivá celulizací v intersticiu a různým stupněm poškození tubulárního epitelu

# Onemocnění tubulů a intersticia

## Akutní pyelonefritida

akutní hnisavý zánět ledviny a pánvičky

- **ascendentní cestou (80%)**- bakteriální infekce - např. E. coli
- hematogenní cestou - při septikémii

Horečnaté onemocnění, bolesti v bedrech, dysurie a nucení na moč, v moči četné leukocyty - pyurie

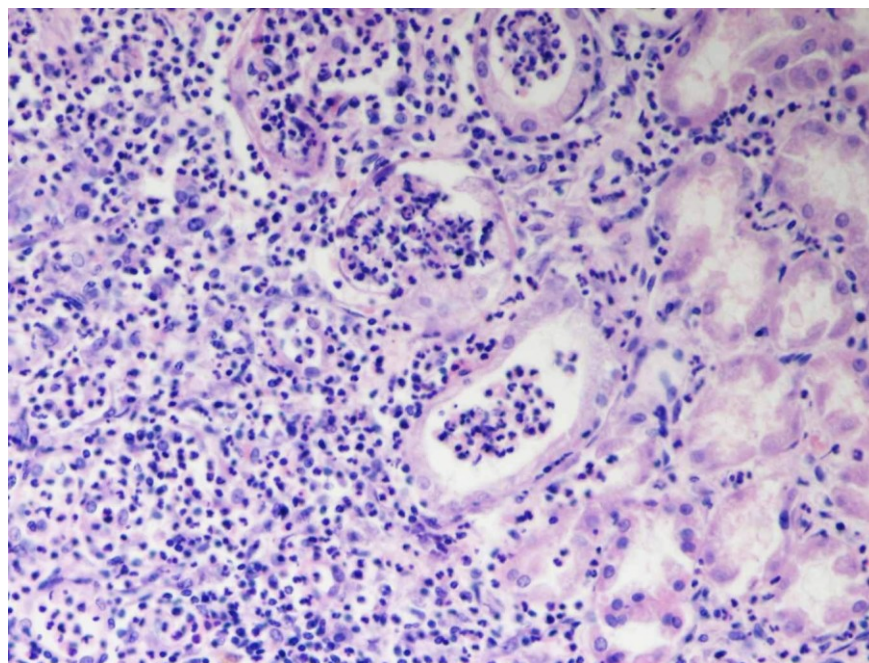
Predispozice: pacienti s obstrukcí vývodných cest, těhotné, DM, po zákrocích, s VUR

## Onemocnění tubulů a intersticia

### **Akutní pyelonefritida pokrač.**

- makro : postižená ledvina je zduřelá, žlutavé abscesy pod pouzdrém.
- pánevka edematózní, červená, někdy pokrytá hnisem, hnisavý zánět se může šířit z ledviny do okolí - paranefritický absces
- mikro: tubuly vyplněny neutrofily

# Akutní pyelonefritis



# Onemocnění tubulů a intersticia

## Chronická pyelonefritida

patří mezi nejčastější příčiny chr. renálního selhání

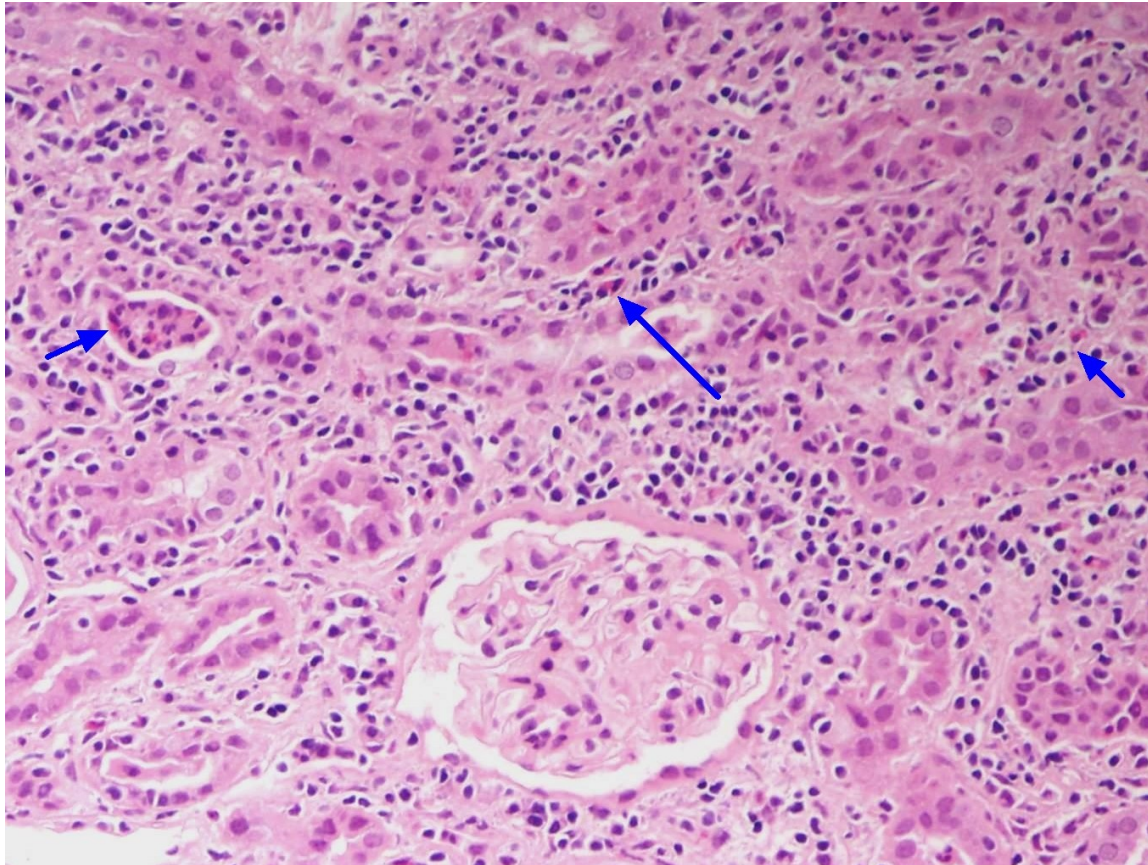
- makro : ledviny nepravidelně svrásťelé, ploché vtažené jizvy, často urolitiáza, parenchym ledviny progresivně atrofuje - „end-stage kidney“
- mikro: fibróza intersticia, atrofie tubulů, hyalinizace glomerulů, dilatace kanálků s válci – vzhled koloidu ve ŠŽ
- predisponující faktory: obstrukce vývodných cest, vezikoureterální reflux

# Onemocnění tubulů a intersticia

## TIN indukovaná léky

- **Antibiotika a NSAID**
  - mikro: edém a smíšený zánětlivý infiltrát intersticia s podílem eosinofilů
  - častá progrese k akutní renální insuficienci
  - reversibilní stav





Zastoupení eosinofilů v zánětlivém infiltrátu

# Onemocnění tubulů a intersticia

## Urátová nefropatie

- **akutní acidurická nefropatie**

- u pac. s leukemií/ lymfomem v důsledku CHT zaniká velké množství nádorových buněk, uvolněná k. močová precipituje ve **sběrných kanálcích** – ak. ren. selhání

- **chronická urátová nefropatie (dna)**

- depozita birefringentních jehlicovitých krystalů v **intersticiu dřeně**
- vznik dnavého tofu : mnohoaderná reakce, mononukleáry, fibróza
- obstrukce tubulů - kortikální atrofie, jizvení
- hypertenzní změny cév

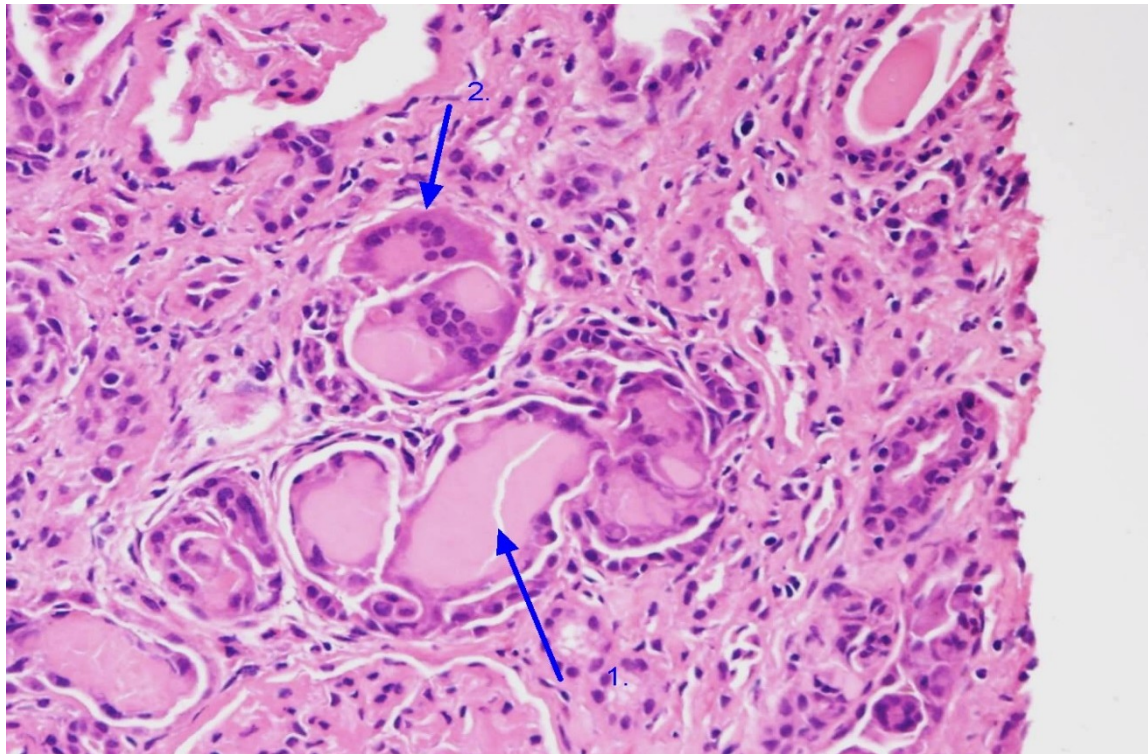
- **nefrolitiáza**

## Onemocnění tubulů a intersticia

### Myelomová nefróza

#### poškození ledviny při mnohotném myelomu

- průchod **lehkých řetězců (BJ bílkovina)** do moče s následným vysrážením v tubulech a toxickým působením na jejich epitel
- válce způsobí **nefrohydrózu** tj. blokádu odtoku moče uvnitř renálního parenchymu a ARI
- poškození výstelky kanálků, přítomnost obrovských mnohojaderných bb.



## Myelomová nefróza

1. Bílkovinné válce
2. Obrovské mnohoaderné buňky

# Poruchy odtoku moče

- **PŘÍČINY OBSTRUKCE**

- VVV

- **urolitiáza** (kalcium oxalátové a kalcium fosfátové, cystinové, urátové konkrementy)

- hyperplázie prostaty

- nádory

- záněty

- neurogení příčiny

- gravidita, sekvestrovaná papila, koagulum

# Poruchy odtoku moče

## Urolitiáza – pokračování

### příznaky:

- renální kolika
- **hydronefróza**
  - důsledek neúplné obstrukce
  - dilatace vývodných cest a atrofie parenchymu
  - predispozice k ascendentním infekcím
- renální selhání - úplná náhlá obstrukce

# **Nádory ledvin**

# WHO histological classification of tumours of the kidney

- Renal cell tumours
- Metanephric tumours
- Nephroblastic tumours
- Mesenchymal tumours
- Mixed mesenchymal and epithelial tumours
- Neuroendocrine tumours
- Haematopoietic and lymphoid tumours
- Germ cell tumours
- Metastatic tumours



# Renal cell tumours

## WHO 2016

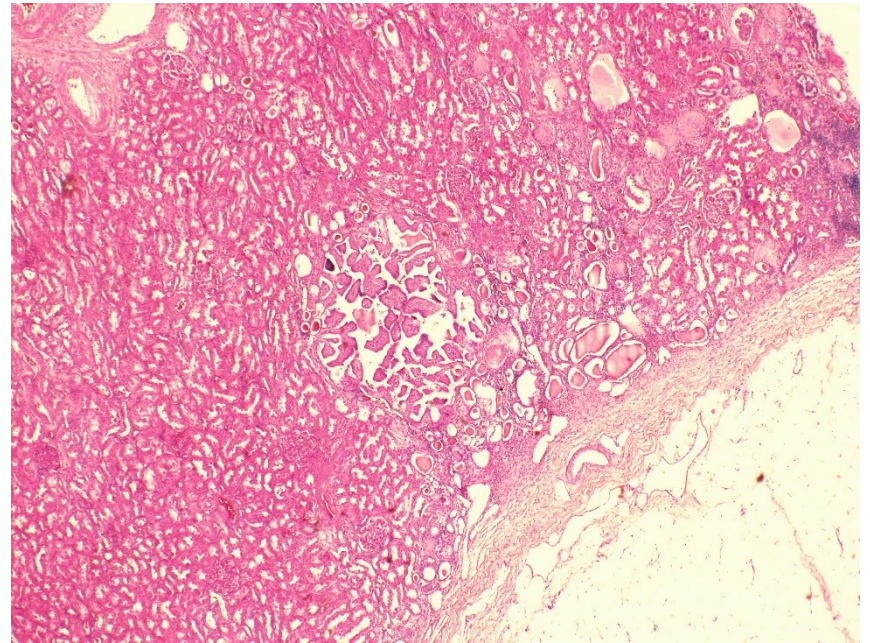
- Clear cell renal cell carcinoma
- Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential
- Papillary renal cell carcinoma
- Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC)-associated renal cell carcinoma
- Chromophobe renal cell carcinoma
- Collecting duct carcinoma
- Renal medullary carcinoma
- MiT Family translocation carcinomas
- Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma
- Mucinous tubular and spindle cell carcinoma
- Tubulocystic renal cell carcinoma
- Acquired cystic disease associated renal cell carcinoma
- Clear cell papillary renal cell carcinoma
- Renal cell carcinoma, unclassified
- Papillary adenoma
- Oncocytoma

# Nádory ledvin

- **BENIGNÍ X MALIGNÍ**
- **BENIGNÍ**
  - epiteliální - papilární adenom
    - onkocytom
  - mezenchymový – angiomyolipom
- **MALIGNÍ**
  - karcinom ledviny
  - nefroblastom

# Papilární adenom

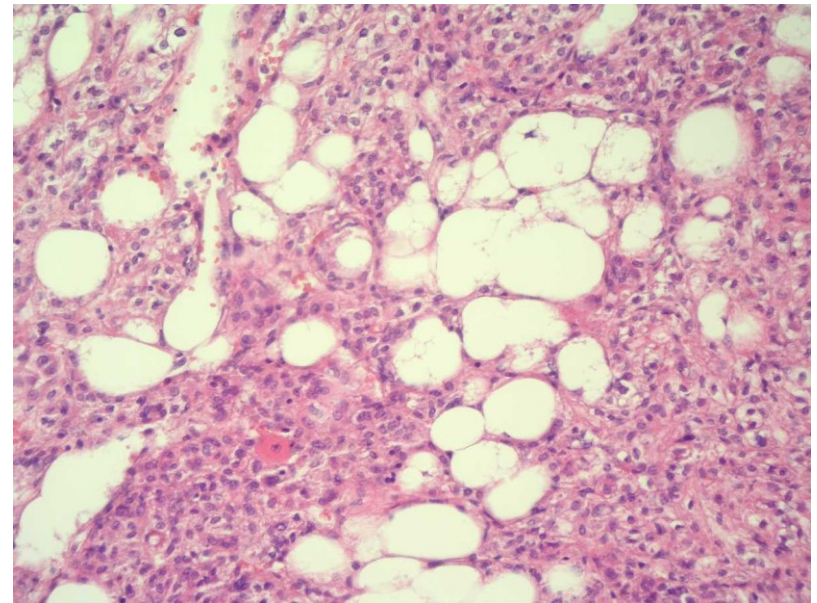
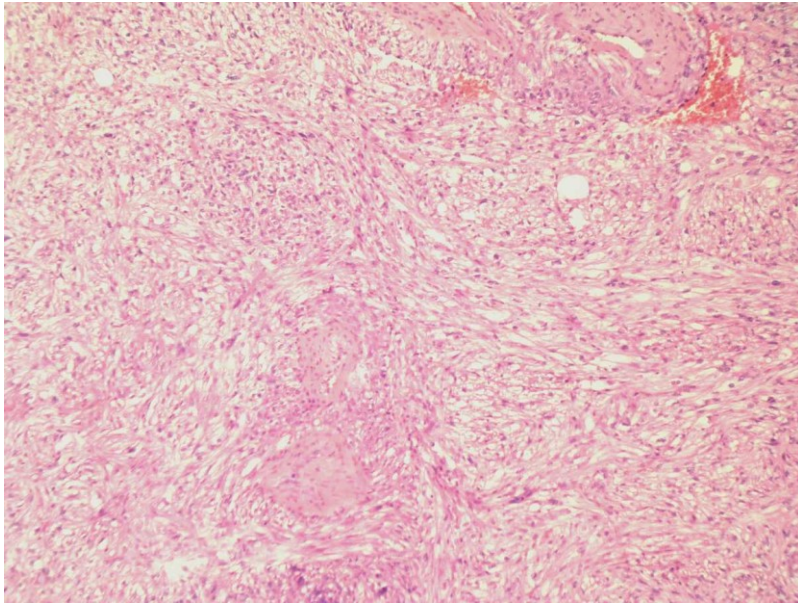
- nejčastější tumor vycházející z epitelu tubulů
- náhodný nález nebo v souvislosti s HD
- dle definice vel. do 15 mm, šedý či žlutý uzlík, bez kapsuly
- histologicky tubulární či papilární architektura



# Angiomyolipom

- mezenchymální tumor tvořený variabilně zastoupenou tukovou tkání, hladkým svalem a abnormálními cévami
- často u pac. s tuberózní sklerózou, ale i sporadicky
- asymptomatický, nebo bolestivost, hematurie, hmatný útvar
- tendence k intravaskulárnímu šíření

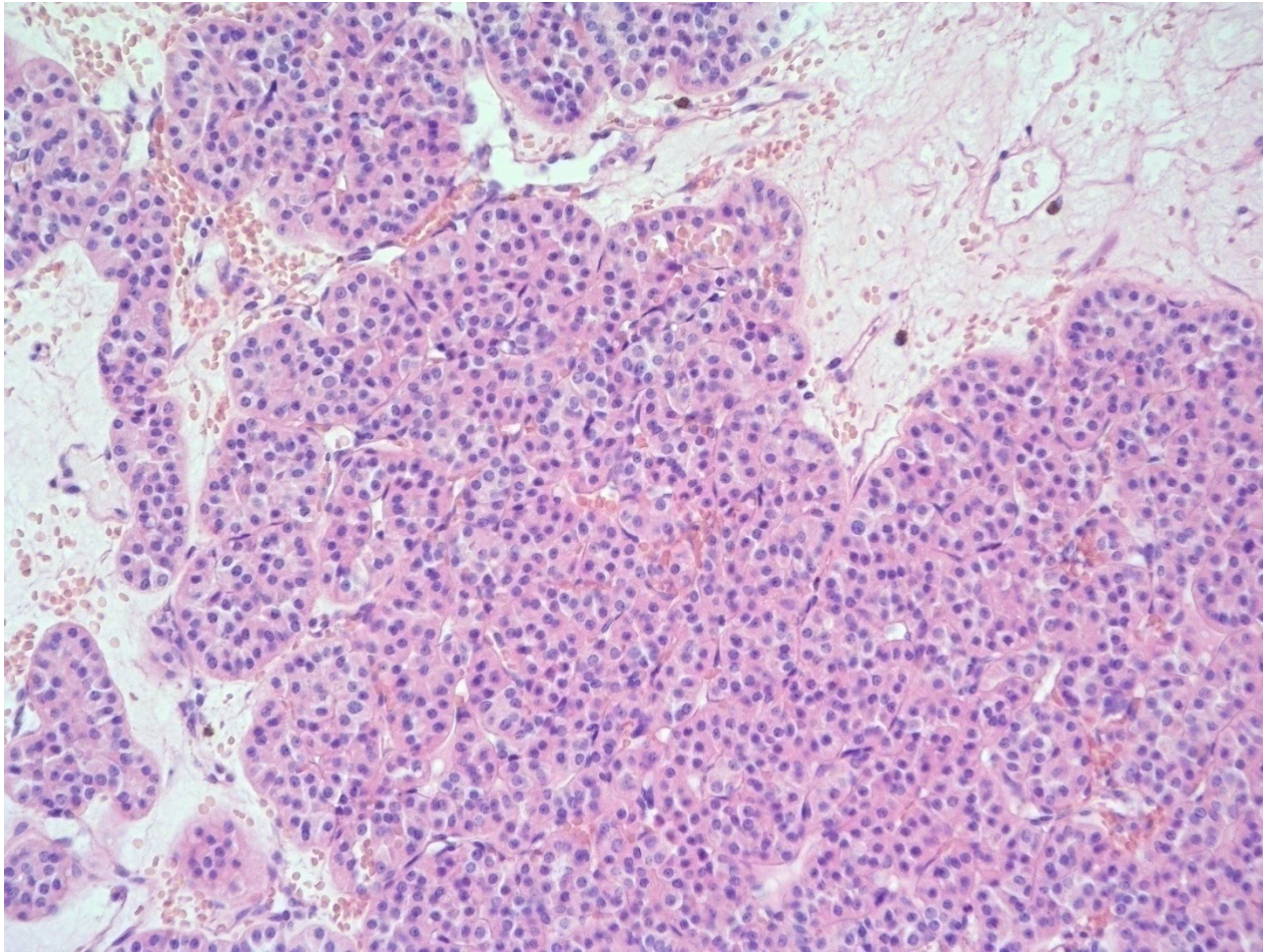
# Angiomyolipom



# Onkocytom

- **epiteliální tumor z bb tubulů, tvořený většími buňkami s eosinofilní granulární cytoplazmou**
- **většinou náhodný nález – asymptomatický**
- **makro: mahagonově hnědý, ohraničený, centrálně jizva**

# Renální onkocytom



# Maligní nádory ledvin

## Karcinom ledviny

### 90% všech maligních tumorů ledvin

- ČR nejvyšší výskyt z vyspělých zemí
- **RF: obezita, kouření, HT**, získaná cystická onemocnění ledvin u HD, sloučeniny arzenu, azbest, organická rozpouštědla, pesticidy...
- Většinou sporadické tumory, 4% součástí hereditárních syndromů (př. VHL)



# Karcinom ledviny – pokračování

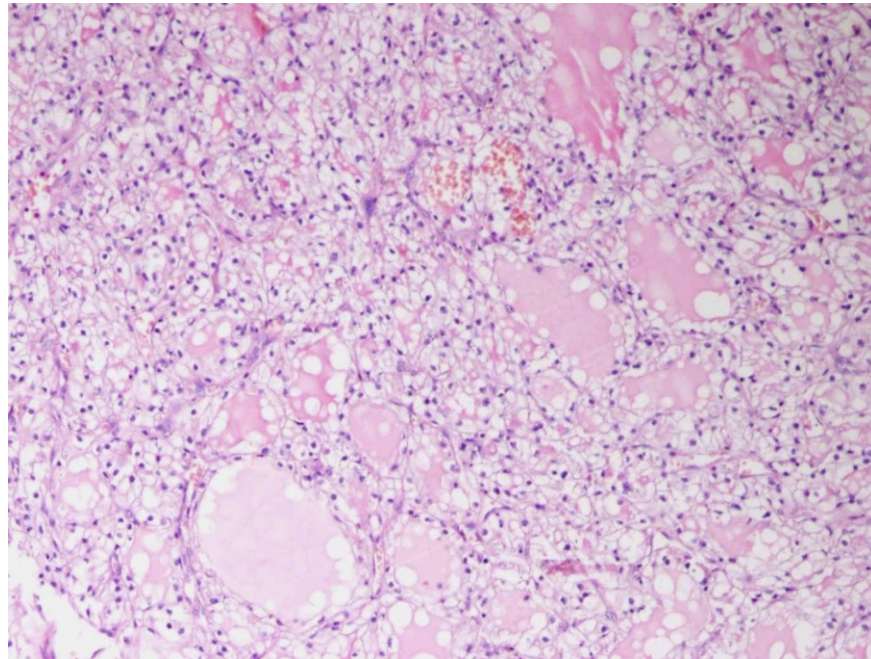
- Většina zjištěna náhodně zobrazovacími metodami
- Příznaky: abdominální masa, hematurie, bolest v bedrech; později subfebrilie, ztráta váhy, anemie, zvýšená sedimentace, ev. paraneoplastické projevy
- Metastázy: hlavně hematogenně (typicky **žilní invaze**) plíce, kosti, mozek
- Nejčastější histologické typy:
  - **karcinom z jasných buněk (světlobuněčný)**
  - **papilární renální karcinom**
  - **chromofóbní renální karcinom**

# Karcinom ledviny z jasných buněk

## – 70-80% všech renálních karcinomů

- makro : dobře ohraničený kulovitý nádor, okrově žluté barvy s ložisky hemoragií, nekróz
- mikro : sestává z **vodojasných buněk** s objemnou jemně granulární plasmou (obsahuje glykogen a lipidy)
- nukleární grade dle ISUP
  - Grade 1: jádérka není vidět
  - Grade 2: jádérka patrná v HPF, eozinofilní
  - Grade 3: jádérka velká, snadno vidět ve 100x zvětšení
  - Grade 4: jádérka obrovská, nebo: výrazný jaderný pleomorfismus, mnohojaderné bb., rhabdoidní či sarkomatoidní diference

# Karcinom ledviny z jasných buněk



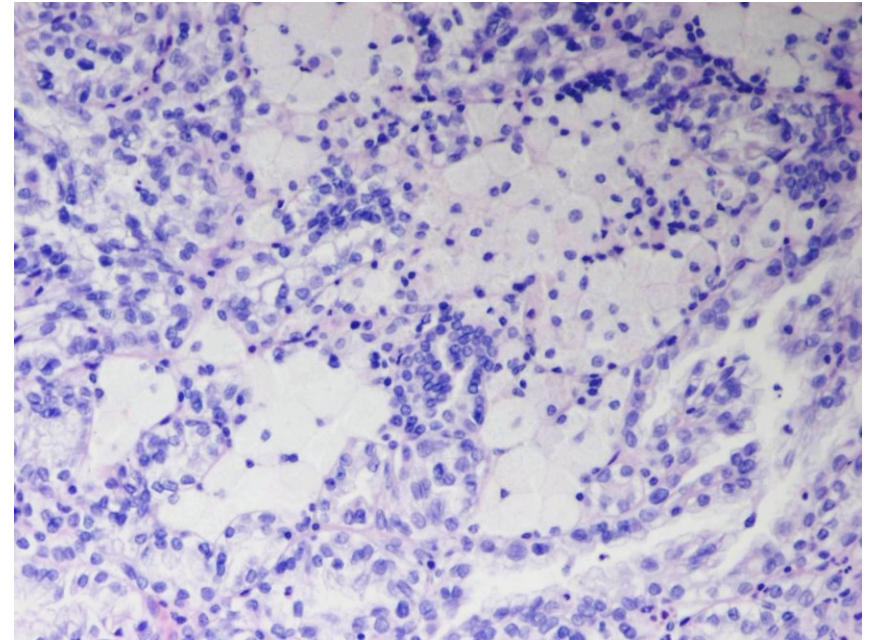
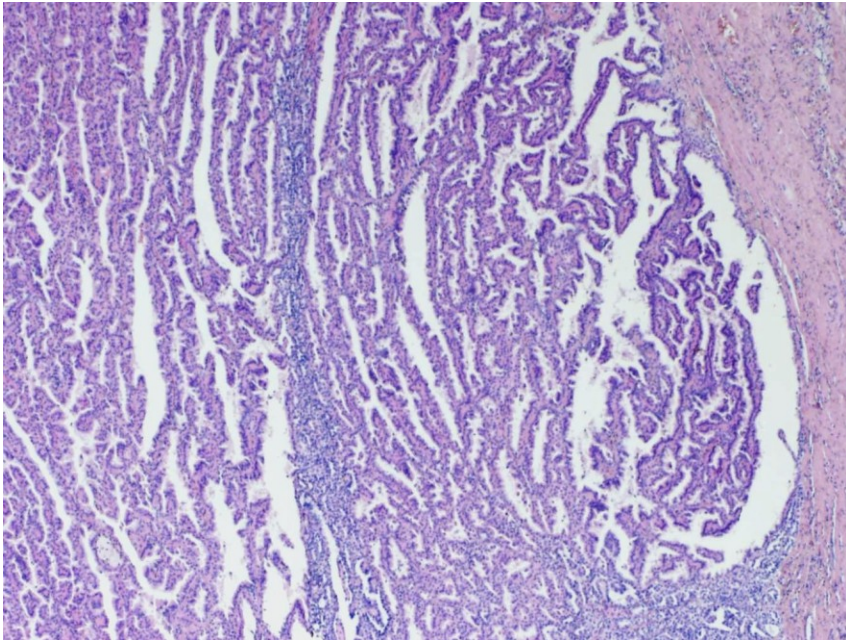
## **Karcinom ledviny z jasných buněk - pokračování**

- **nádor má tendenci vrůstat do pánvičky - hematurie, do renální žíly a dolní duté žíly, do perirenálního tuku**
- **klinicky : dlouho němý, prognóza záleží na stage v době dg., nukleární grade, nekrózy, sarkomatoidní či rabdoidní dif.**
- **nádory menší než 3 cm v průměru bývají prognosticky příznivější**
- **metastazuje i po řadě let, často oblast hlava/krk**

# Papilární renální karcinom

- **15% karcinomů ledviny**
  - makro: dobře ohraničený, s regresivními změnami, často multifokální a oboustranné
  - mikro: maligní epiteliální buňky formované do papil, s pěníými makrofágy ve stromatu
  - typ 1 a 2 dle vzhledu nádorových buněk
  - Typ 1 lepší prognóza než typ 2

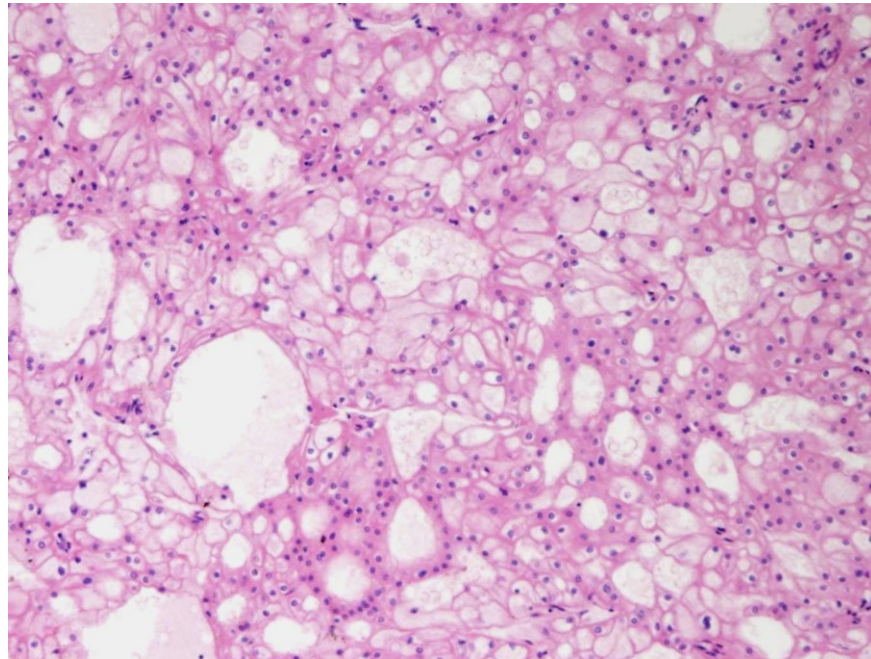
# Papilární renální karcinom



# Chromofobní renální karcinom

- **5% karcinomů**
- **velmi dobrá prognóza 5 let 78-100% pac.**
  - **makro: dobře ohraničený, naznačeně lobulizovaný, hnědavé barvy**
  - **mikro: buňky s jemně eosinofilní granulární cytoplasmou, dobře zřetelnými buněčnými membránami, mozaikovitý pattern, rozinkovitý typ jádra (morfologicky podobný koilocytům), nepoužívá se nukleární grading**

# Chromofobní renální karcinom





# Nefroblastom (Wilmsův tumor)

- Třetí nejčastější maligní **tumor dětského věku**
- Výskyt 1:8000 dětí
- Diagnostikován většinou mezi 3.-4. rokem
- Sporadický výskyt i součást některých syndromů

WAGR syndrom (Wilms tumour, aniridia, genitourinary malformation, mental retardation) delece chr. 11p13 v somatických buňkách zahrnuje WT1 gen; Beckwith-Wiedemann syndrome....

- **Klinika: objemný tumor dobře palpovatelný, způsobující komplikace z tlaku na okolní orgány, hematurie, abdominální bolest, ruptura ledviny**
- **Prognóza: velmi dobrá, terapie kombinovaná: CHT, chirurgie, RT**

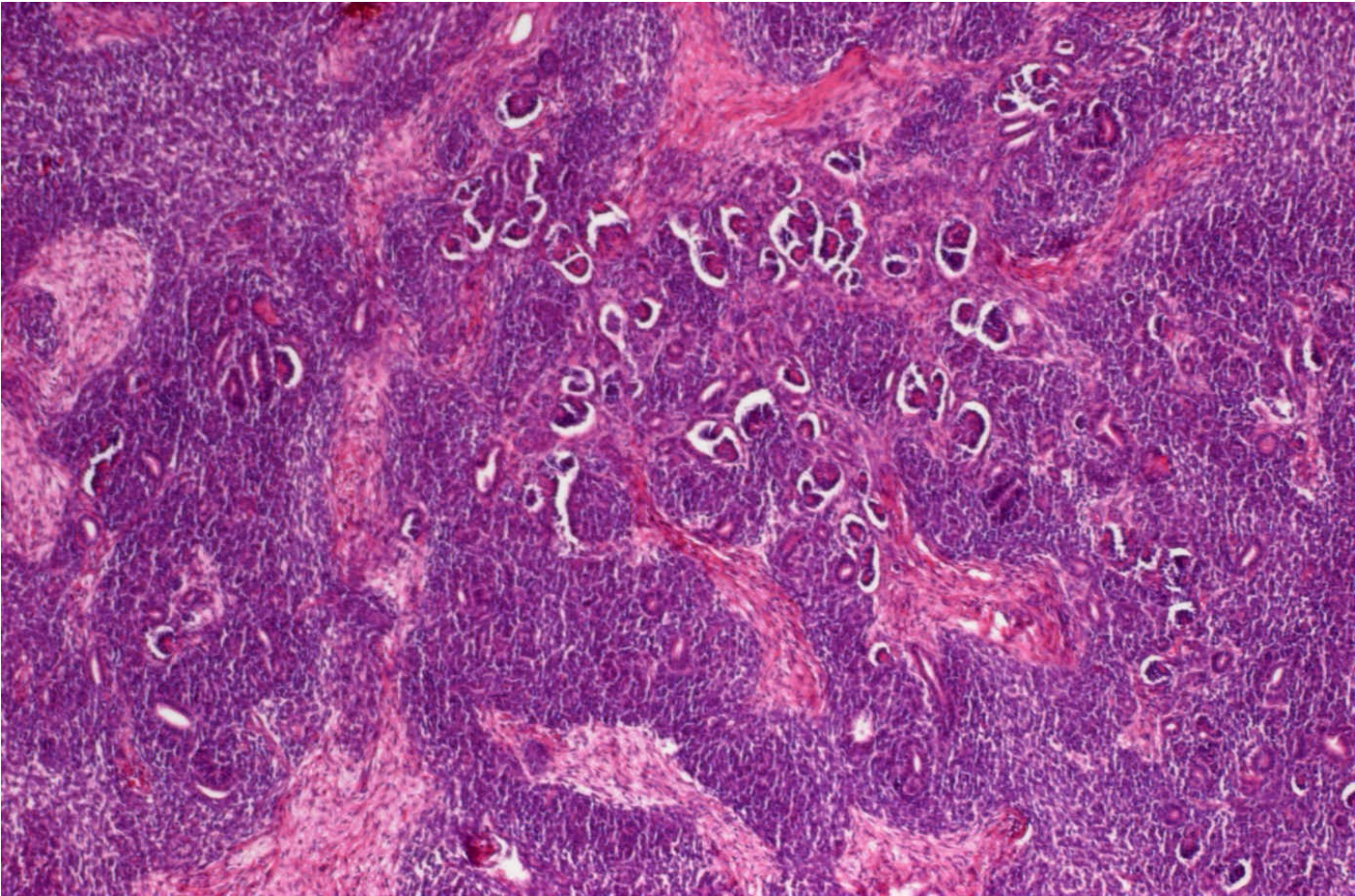
# Nefroblastom (Wilmsův tumor) pokračování

- makro: objemný, dobře ohraničený tumor šedavé barvy, s regresivními změnami
- mikro: struktury připomínající různá stadia nefrogenese
  - **Trifázický tumor: kombinace blastémových, stromálních a epitelových buněk** v různém poměru
    - » primitivní mezodermální tkáň z malých buněk s hyperchromními jádry
    - » epiteliální struktury (tubulární nebo papilární)
    - » stromální složka: kosterní, hladká svalovina, fibroblasty, chrupavka...

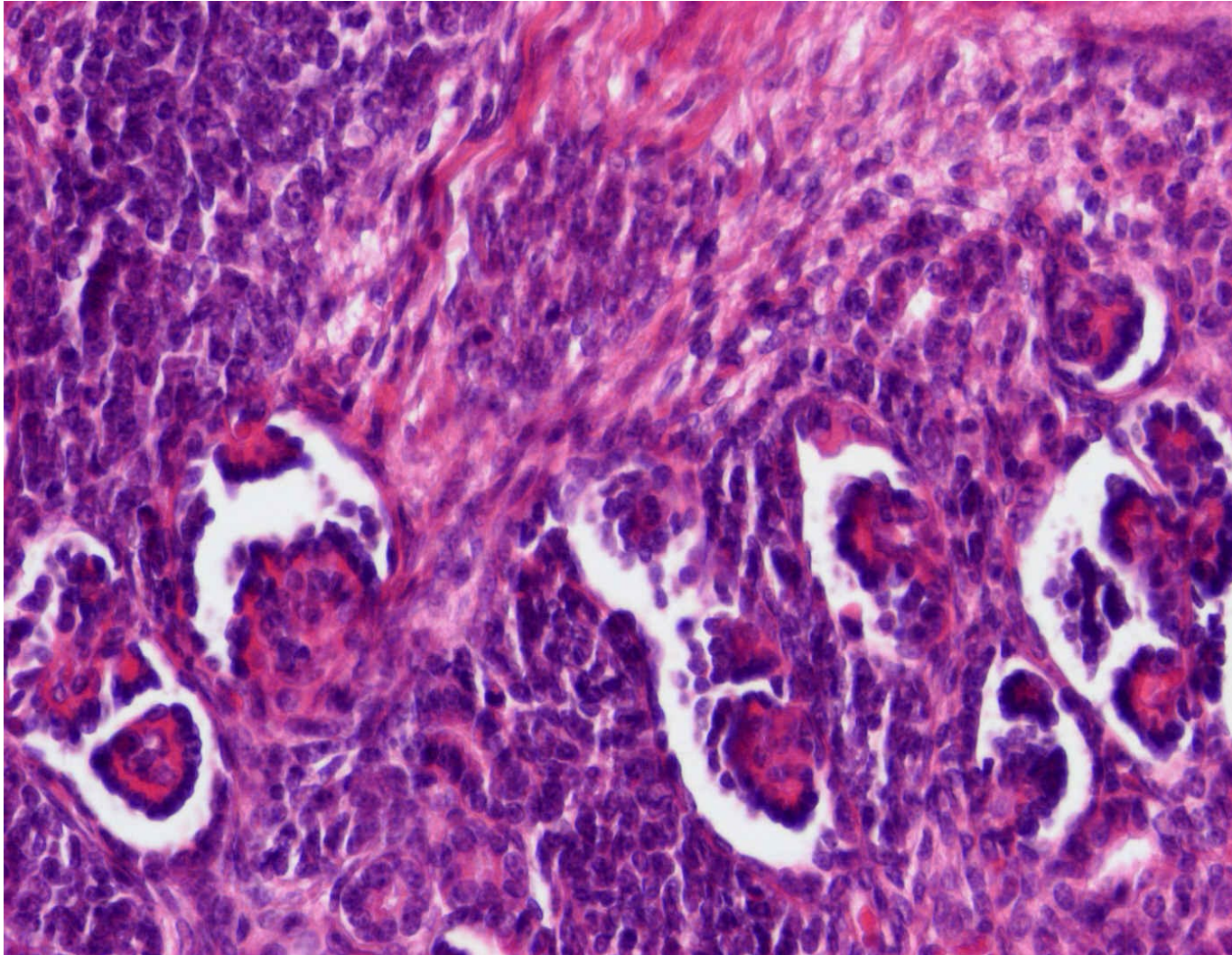
# Wilmsův tumor (nefroblastom)



# Wilmsův tumor (nefroblastom)



# Wilmsův tumor (nefroblastom)





**DĚKUJI ZA POZORNOST!**