

# Patologie ledvin

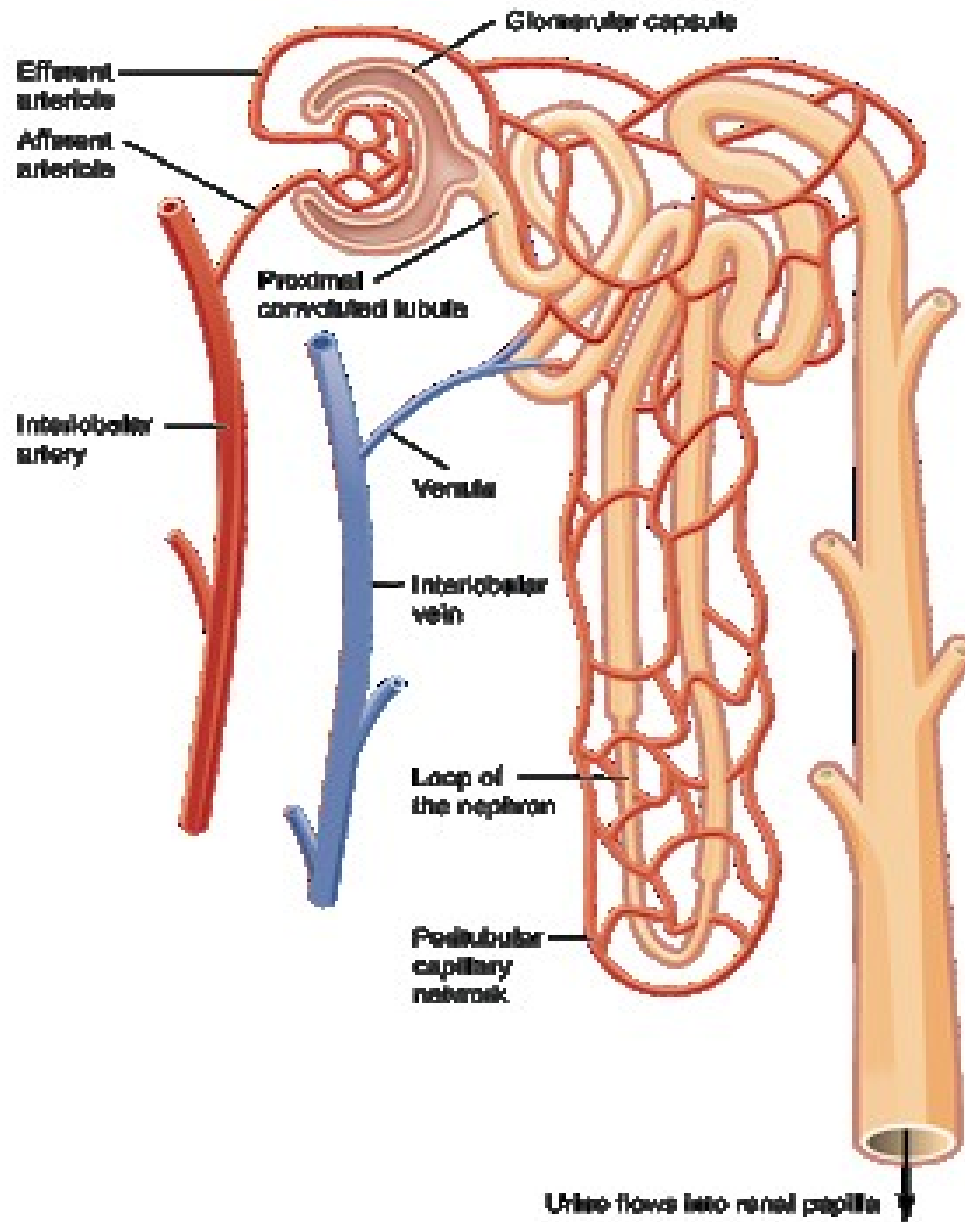
Sylva Hotárková

# 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



# 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**
- **Renální fúze - podkovovitá ledvina**
  - nejčastější varianta fúze
  - obě ledviny jsou srostlé svými dolními póly
- **Infantilní cystóza ledviny (mikrocystóza) AR**
  - ledviny jsou zcela nahrazeny mnohotnými cystami do průměru 2mm
  - často sekvence Potterové
  - asociace s jaterními abnormalitami
- **Adultní cystóza (makrocystóza) AD**
  - časté kongenitální onemocnění
  - porucha funkce ledvin až ve 3.- 4. deceniu
  - makro: ledviny symetricky zvětšené – až 30 cm, mnohočetné cysty 0,5-50mm



## 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.

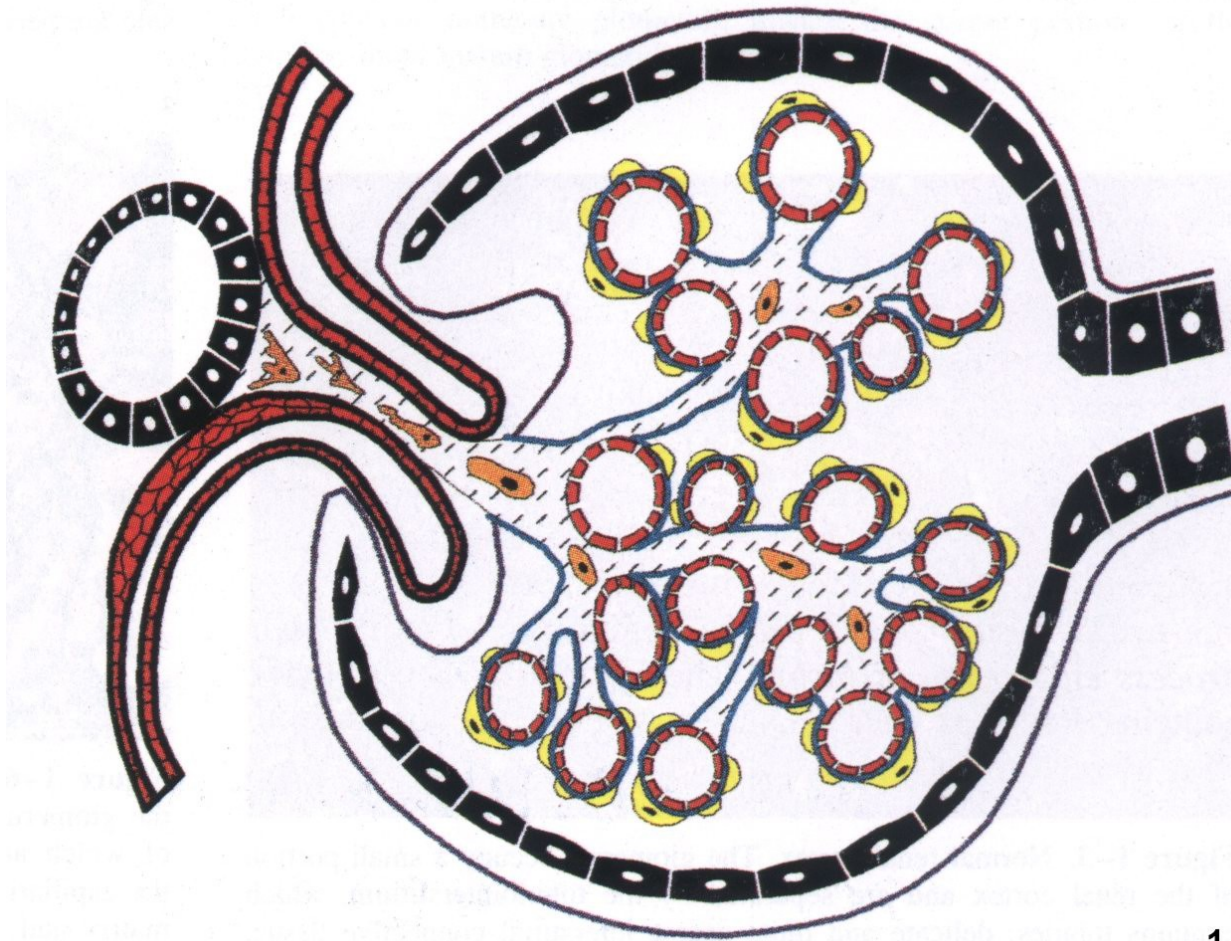
# Polycystická ledvina - adultní cystóza



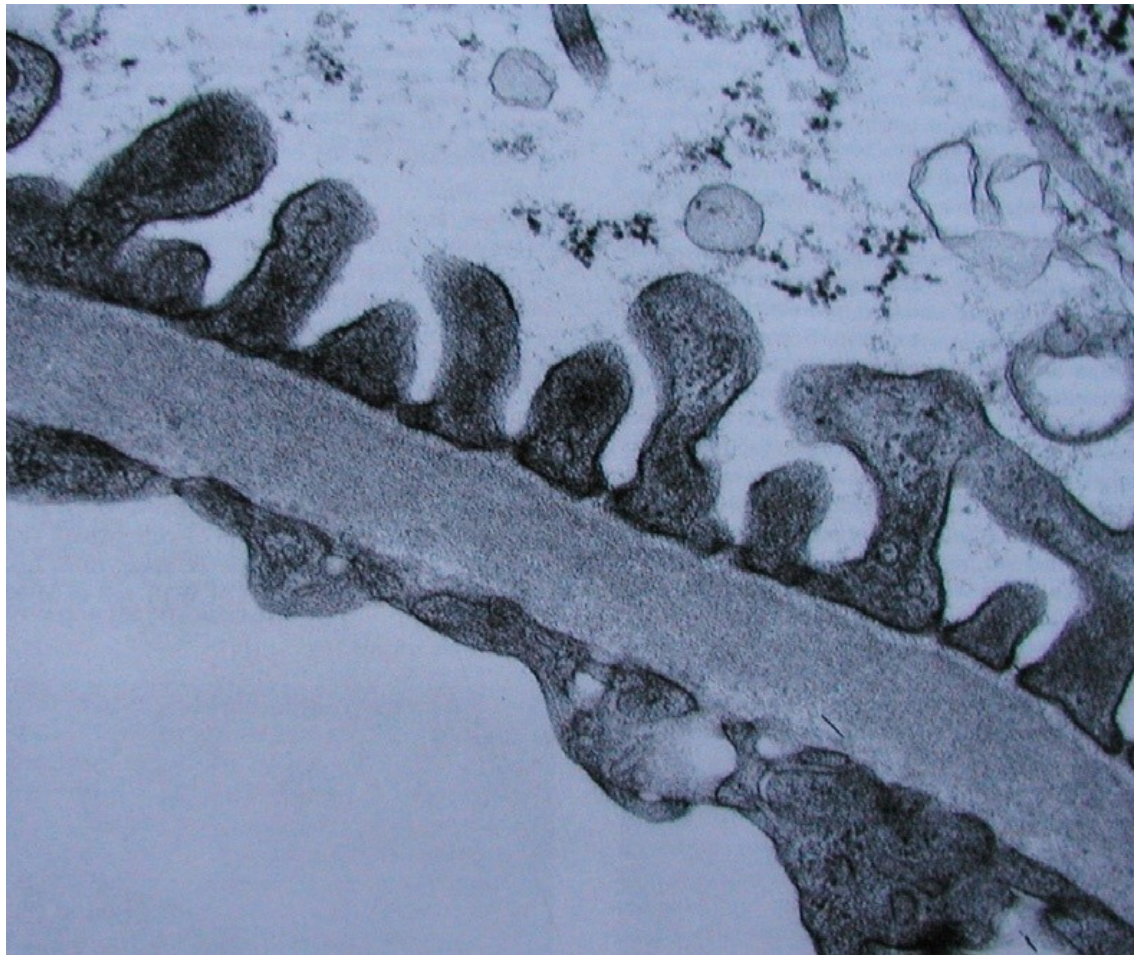
**Nemoci glomerulů**



# Schéma normálního glomerulu



# Filtrační bariéra glomerulu



# Mechanismus glomerulárního poškození

## Imunitně podmíněné poškození

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

## Neimunitně podmíněné poškození

- hypertenze
- ischemie

# Reakce glomerulů na poškození

## **proliferace:**

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

## **exudace:**

leukocyty a fibrin

## **zesílení kapilární stěny glomerulu:**

většinou podmíněno ukládáním imunodepozit a reakcí GBM

## **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)

# 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 glomerulů

## **nefritický syndrom:**

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

## **nefrotický syndrom:**

- těžká proteinurie se ztrátou bílkovin více jak  
3,5g/24hod, hypoalbuminémie, generalizované  
otoky, hyperlipidemie, lipidurie,  
hyperkoagulace

# Klinické projevy onemocnění glomerulů

## 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

KVS: hypertenze, perikarditis, pneumonie, pleuritis

NS : encefalopatie, neuropatie

kůže: dermatitis, pruritus

kosti: renální osteodystrofie, osteomalacie, osteoporóza



# Klasifikace glomerulárních onemocnění

- **primární x sekundární GN**
  - **primární GN** – samostatný výskyt, bez jiného systémového onemocnění
  - **sekundární GN** – jsou součástí jiného onemocnění ( př: DM, SLE, HT, hepatitida C, nádory, genetické choroby)

# Příklady glomerulárních onemocnění v závislosti na klinických projevech

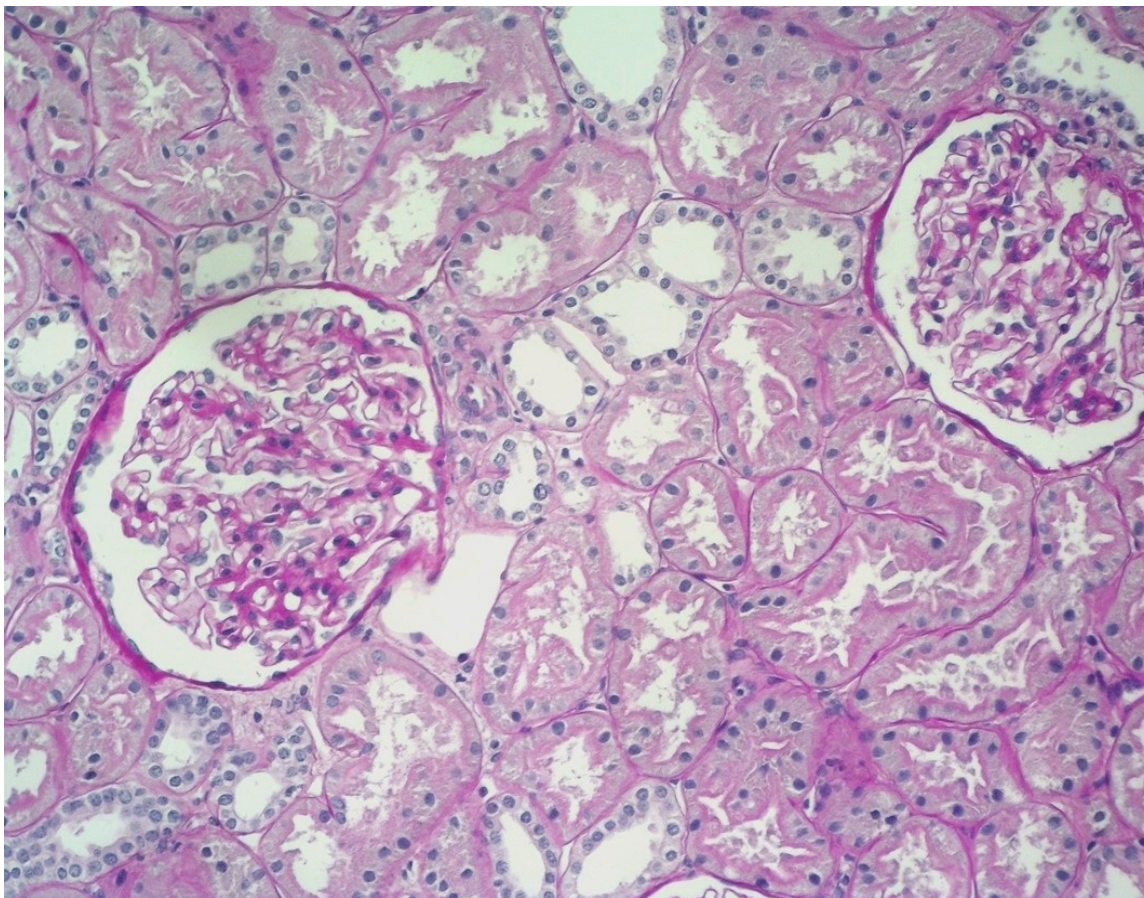
# **Klinické projevy onemocnění glomerulů**

- 1. Proteinurie nebo nefrotický syndrom**
- 2. Izolovaná nebo převažující hematurie**
- 3. Kombinace hematurie a proteinurie, nefritický syndrom, různý stupeň ledvinného selhání**
- 4. Postižení glomerulů/ledvin při nemocech cév**
- 5. Chronická GN**

# I. Glomerulopatie projevující se proteinurií/nefrotickým syndromem

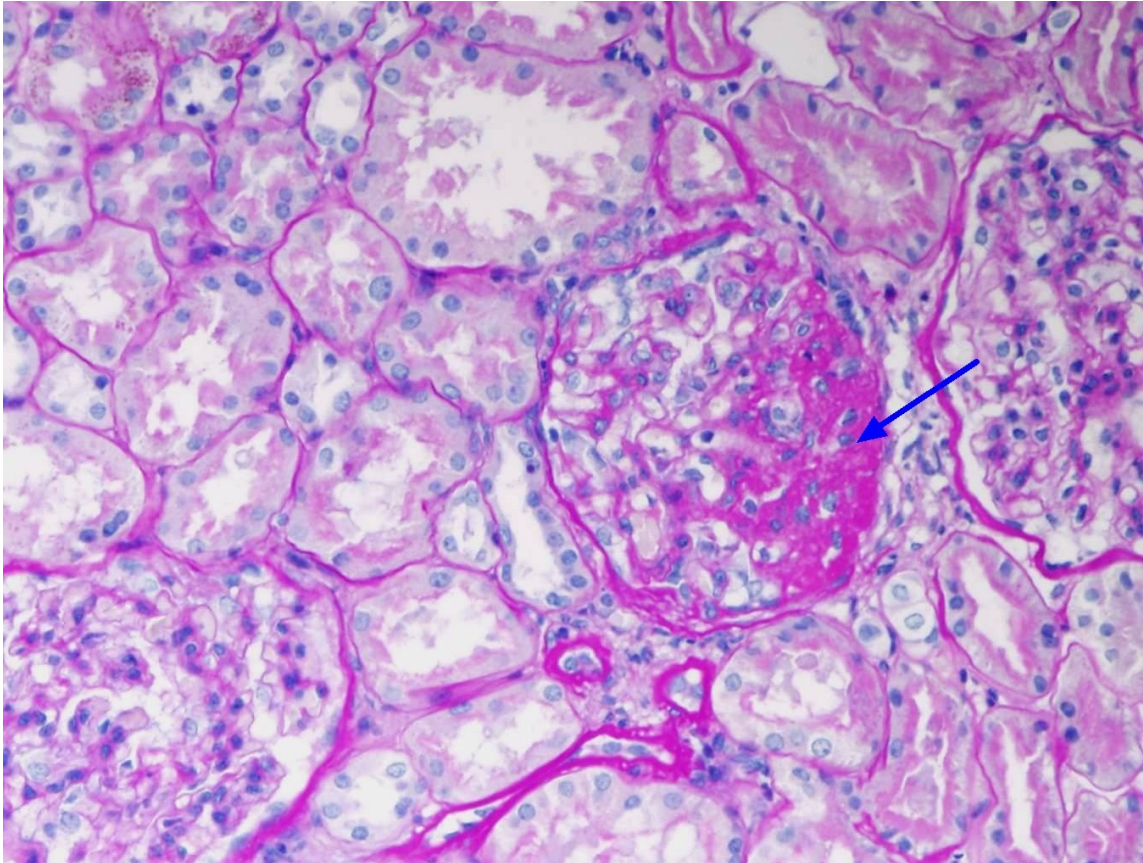
- Minimální glomerulární změny
- Fokálně segmentální glomeruloskleróza
- Membranozní glomerulopatie
- Amyloidóza
- Diabetická nefropatie

## Minimální glomerulární změny



Glomeruly normální morfologie

# FSGS



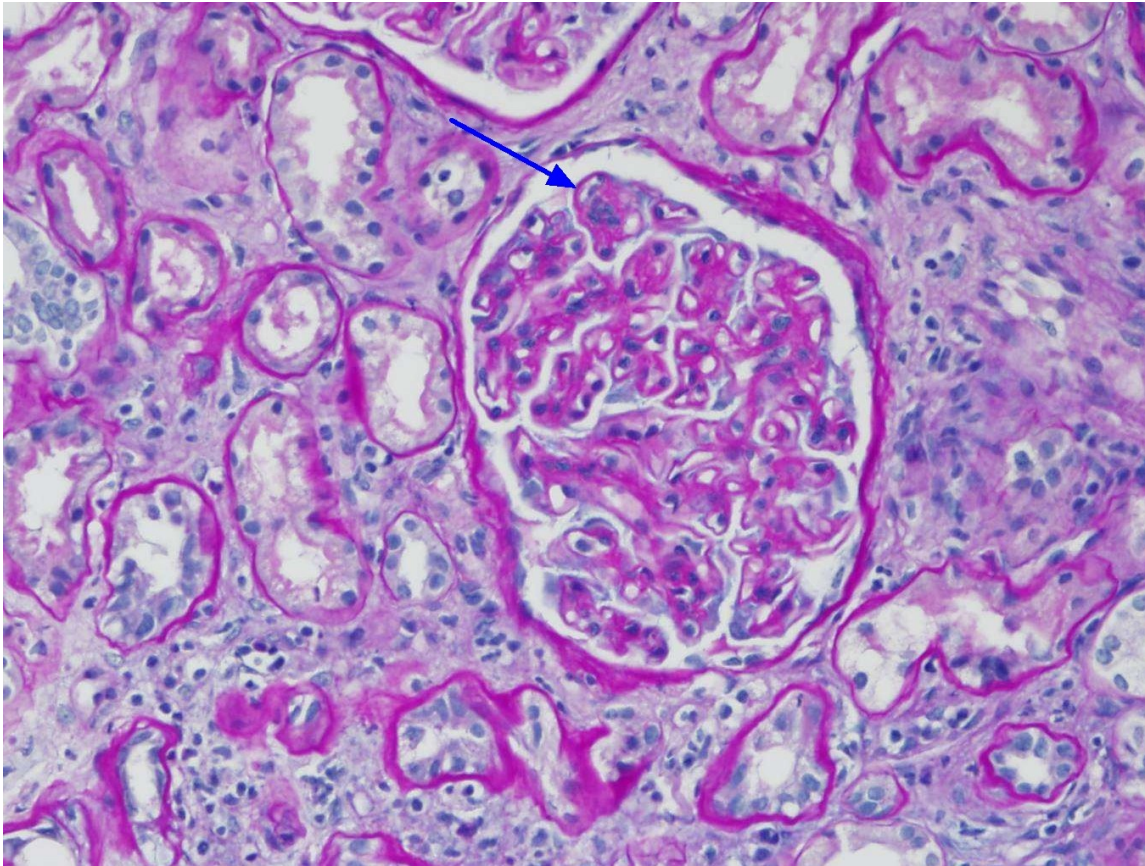
Segmentální skleróza kapilárního trsu - kolaps kapilárních kliček a mesangiální expanze

Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

## Membranozní glomerulopatie

- Onemocnění převážně u dospělých
- Autoimunitní onemocnění (protilátky proti podocyům)
- Častá asociace s infekčními, AI, nádorovými onemocněními - HBV, HCV, RA, SLE...
  - LM: difusní a globální postižení glomerulů, které jsou normocelulární. Uložení imunodepozit 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

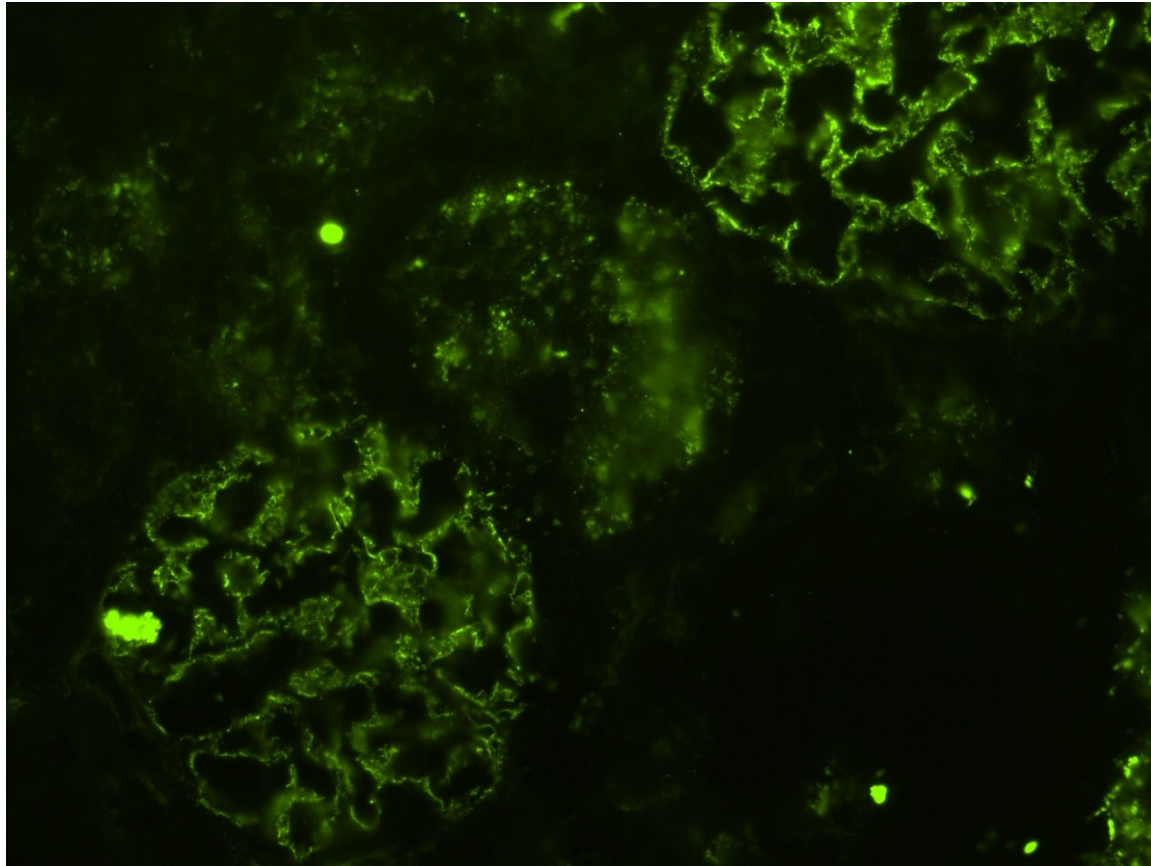
## Membranózní glomerulopatie



Difusní zesílení glomerulární bazální membrány  
Glomerulus bez zvýšené buněčnosti bez proliferace

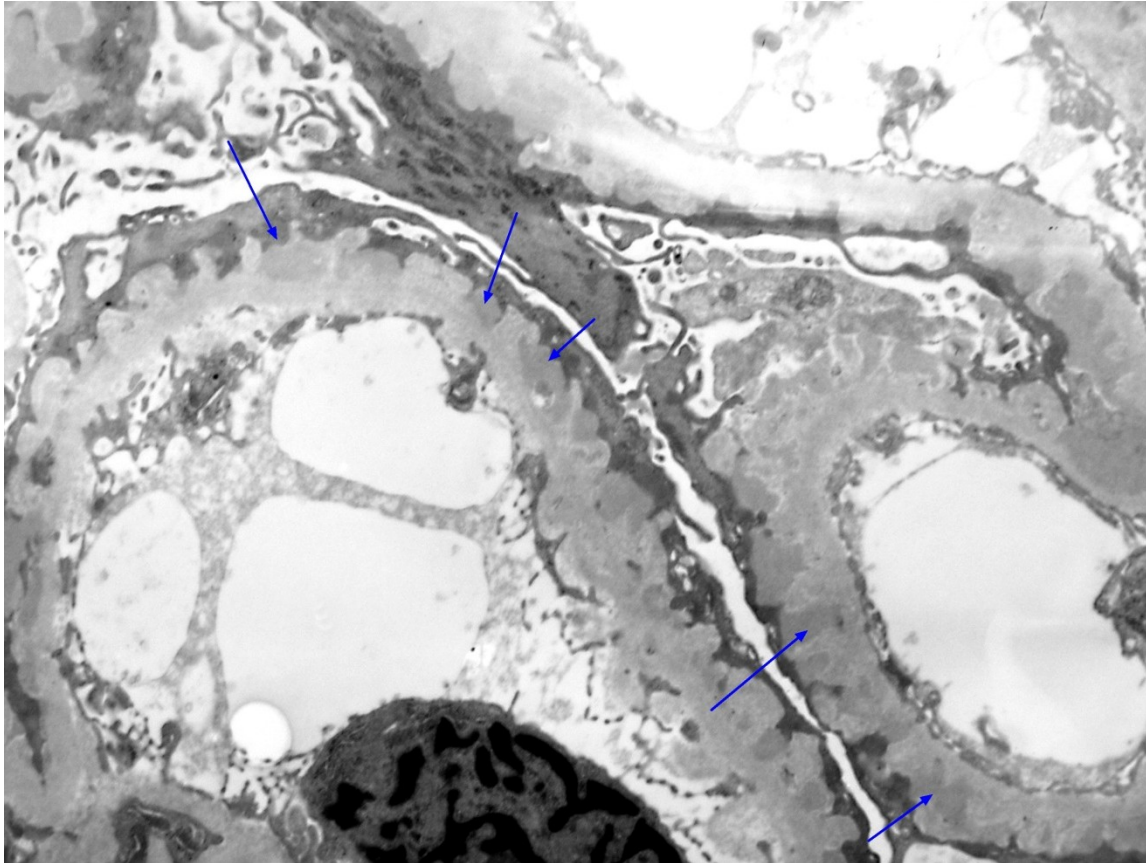


## Membranozní glomerulopatie (IMF)



Granulární depozita podél GBM v IgG

## Membranózní glomerulopatie (EM)



Difusní subepiteliální (vně GBM) imunodepozita

Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

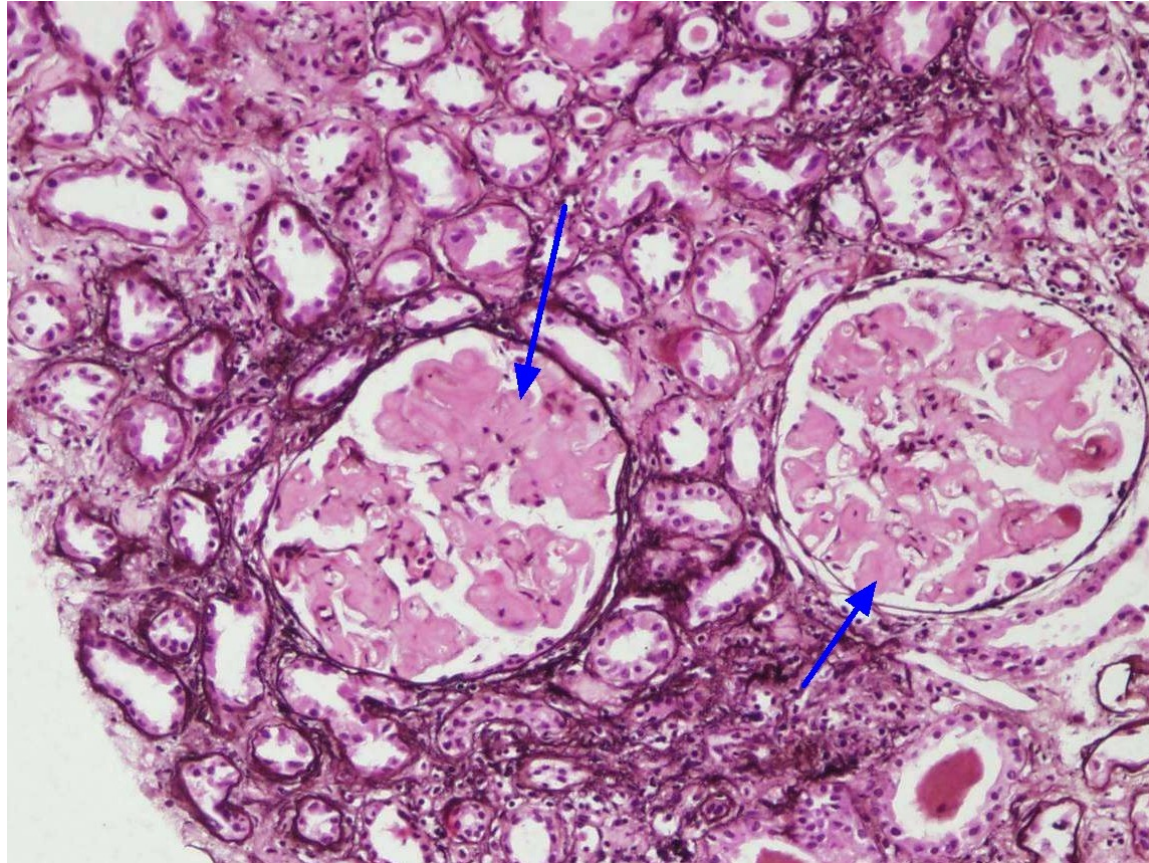
## Amyloidóza

**LM: bezstrukturní eosinofilní hmoty tvořené extracelulárně lokalizovaným patologickým fibrilárním proteinem s charakteristickými tinkčními vlastnostmi v glomerulech, tubulech, intersticiu a v cévách**

**Pozitivní v barvení kongo červení a zelený dichroismus při vyšetření polarizovaným světlem**

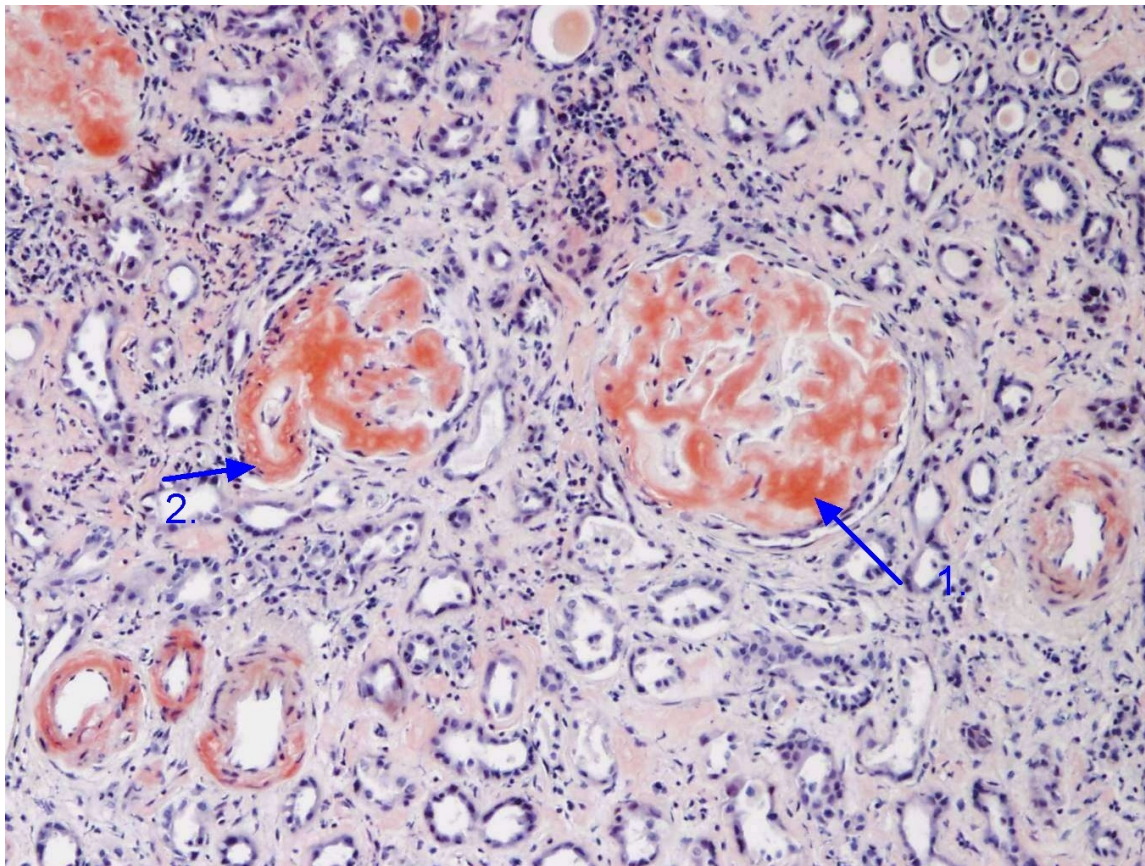
- IMF: pozitivita AA amyloidu nebo lehkých řetězců
- EM: nevětvené, náhodně orientované fibrily ve.6-13nm

# Amyloidóza



Depozice amyloidu v glomerulu

# Amyloidóza



Kongofilní depozita amyloidu v glomerulech

Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

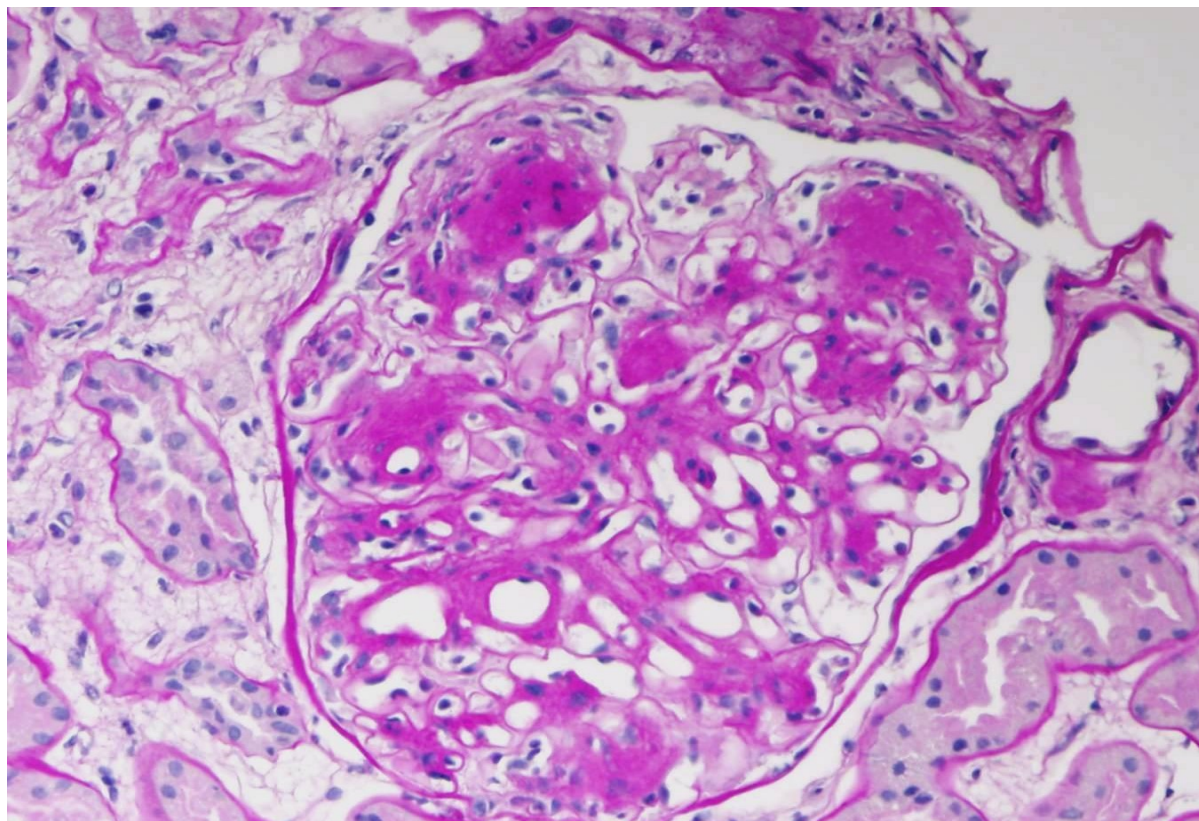
## Diabetická nefropatie

soubor patologických změn vyskytujících se v diabetické ledvině

- postižení glomerulů
- postižení cév (akcelerace aterosklerózy + arteriolosklerózy)
- postižení tubulů (steatóza a glykogenace tubulárních epitelii)
- zvýšené riziko pyelonefritidy, papilární nekrózy

**jedna z hlavních příčin chronického renálního selhání**

## Diabetická glomeruloskleróza



## **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)**

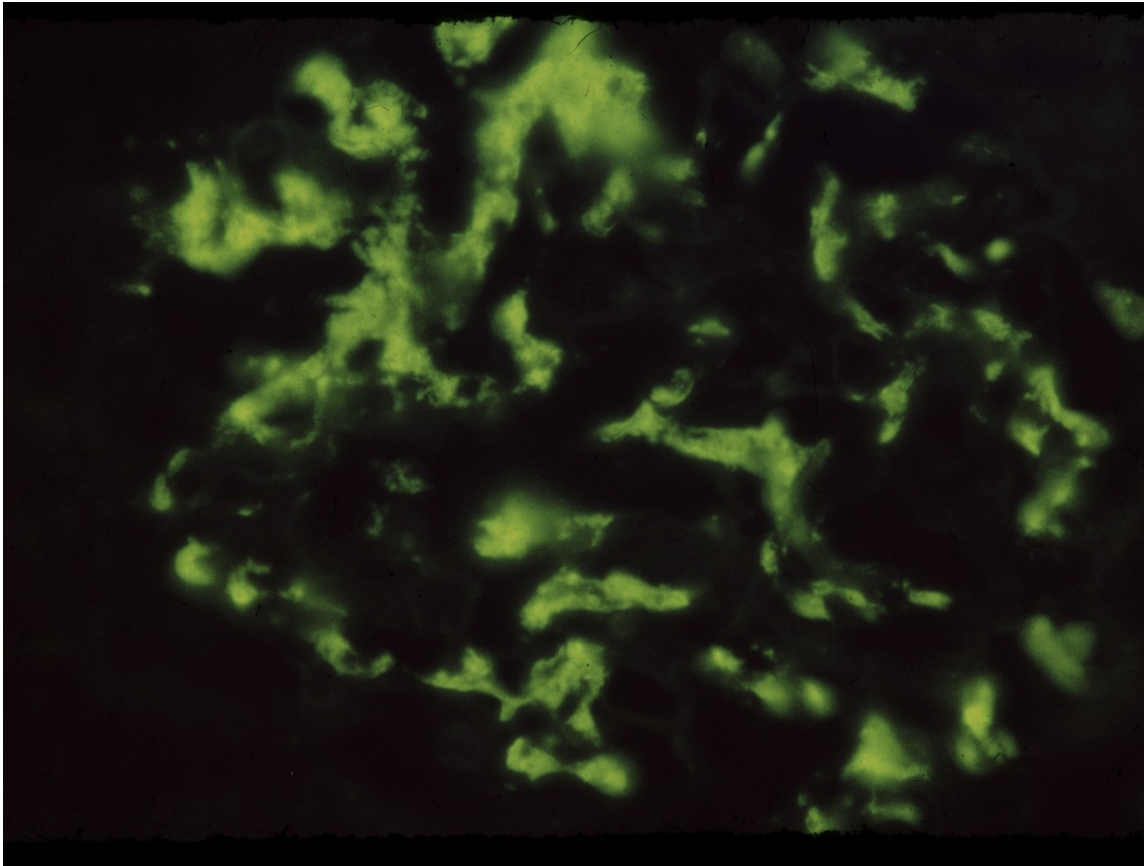
- imunokomplexové / autoimunitní onemocnění s tvorbou protilátek proti molekule IgA
- IK IgA-IgG se deponují v mesangiu, mezangium proliferuje
- epizody makroskopické hematurie v návaznosti na respirační infekci

**častá příčina chronického renálního selhání  
rekurence po transplantaci**

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

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

# IgA nefropatie IMF



Mesangiální imunodepozita IgA

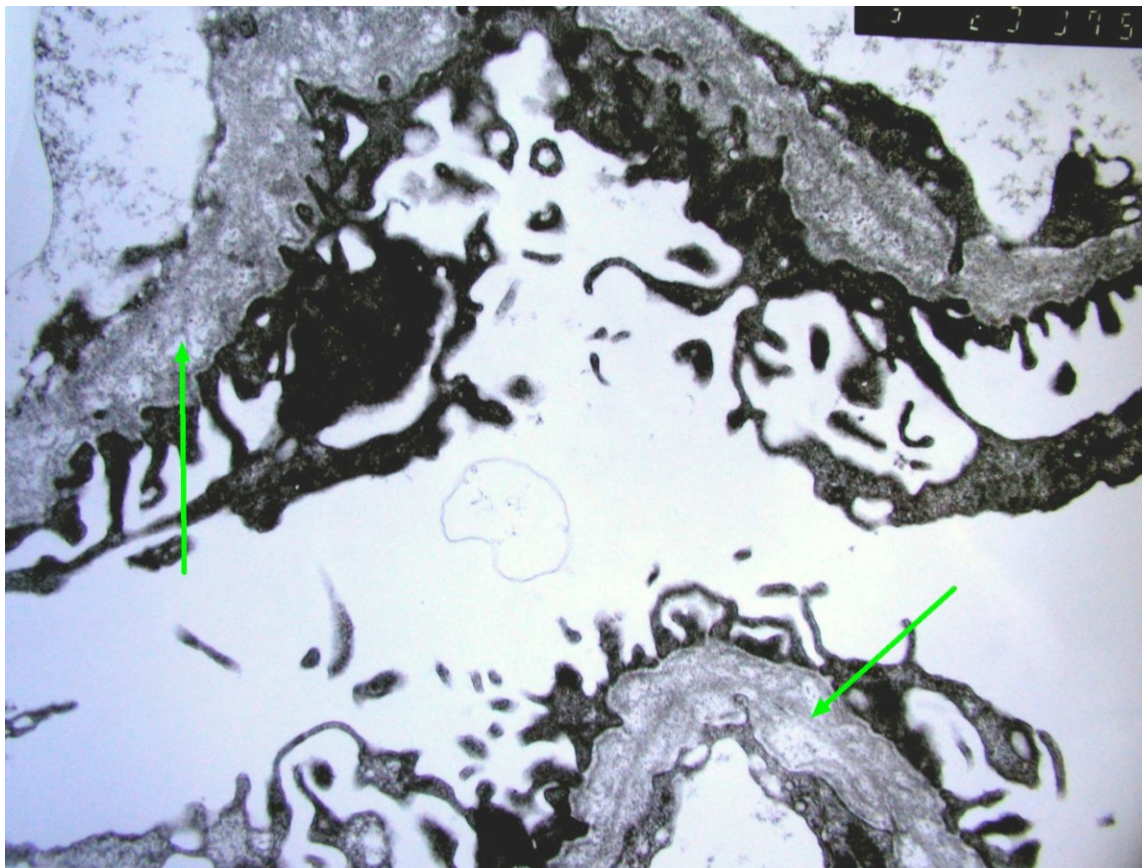
Glomerulopatie projevující se hematurií

## Alportův syndrom/syndrom tenkých membrán

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

- mutace genu pro kolagen IV, který strukturou bazálních membrán
- u Alportova sy **postupný rozvoj renálního selhání** (terapie: HD a transplantace) a přidružené oboustranné **poruchy sluchu, oční abnormality**

## Alportův syndrom/ sy tenkých membrán ELMH

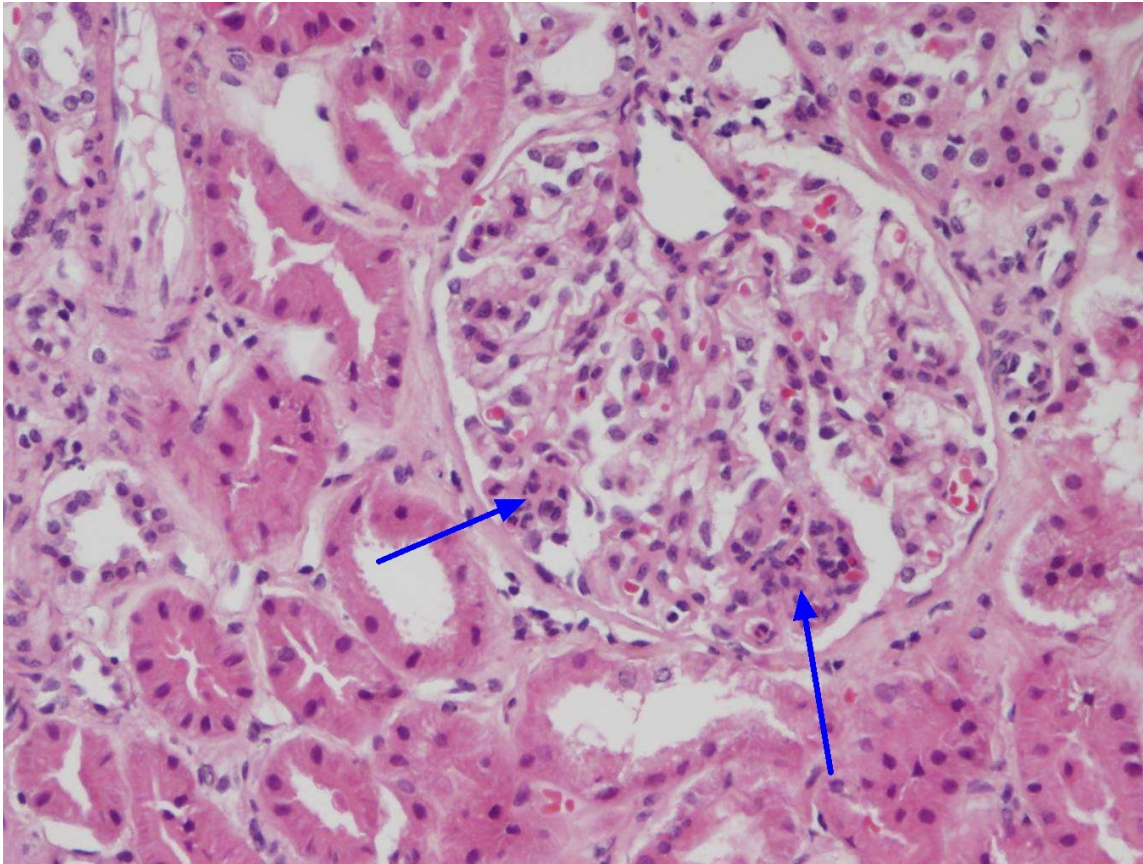


Charakteristický obraz lamelace glomerulární bazální membrány při hereditární nefropatii.

# III. Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem

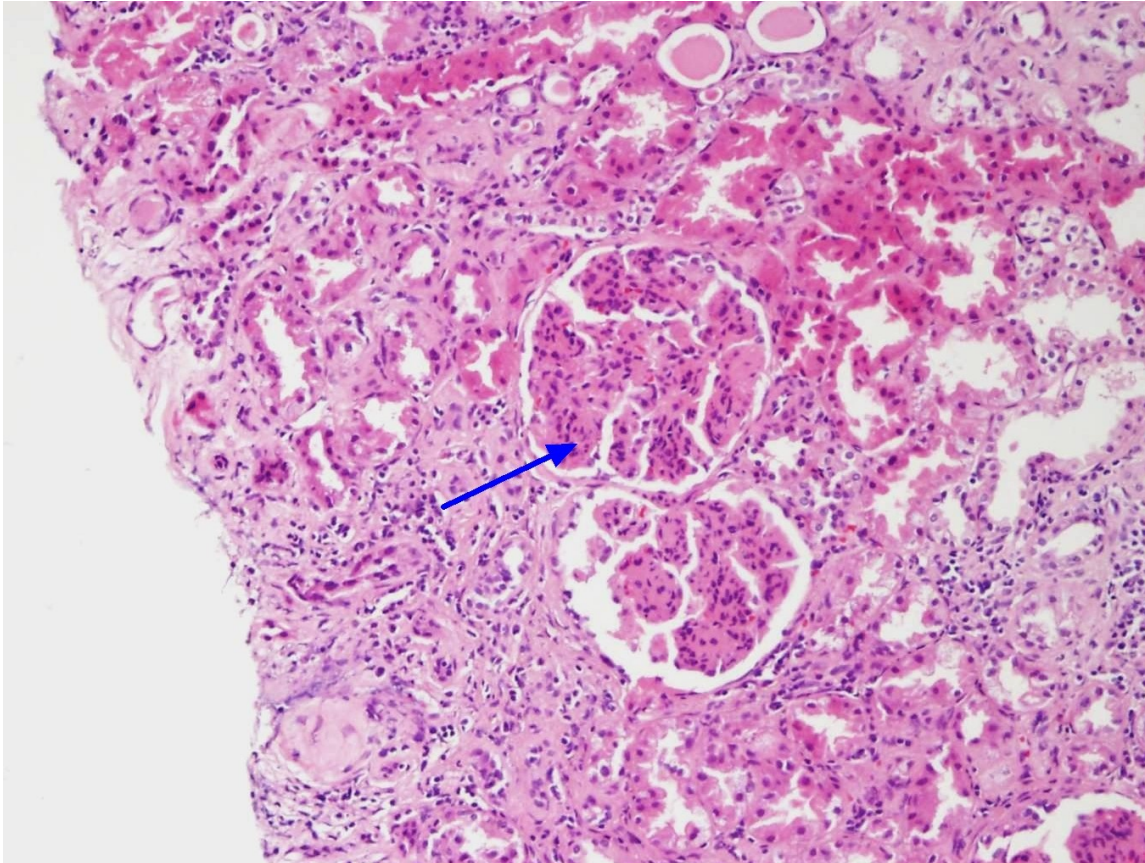
- většinou proliferativní glomerulonefritidy se zvýšenou mesangiální a endokapilární buněčností, často doprovazené tvorbou **srpků**
- **Akutní difusní endokapilární proliferativní GN**
- **Membranoproliferativní GN**
- **Rychle progredující glomerulonefritidy (RPGN)**

## Akutní difuzní endokapilární proliferativní GN



Zvýšená intrakapilární a mesangiální celularita,  
přítomnost PMN

## Membranoproliferavní GN



Lobulizovaný kapilární trs, zvýšená celularita mesangiální i endokapilární

# Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem

## **Rychle progredující GN (RPGN)**

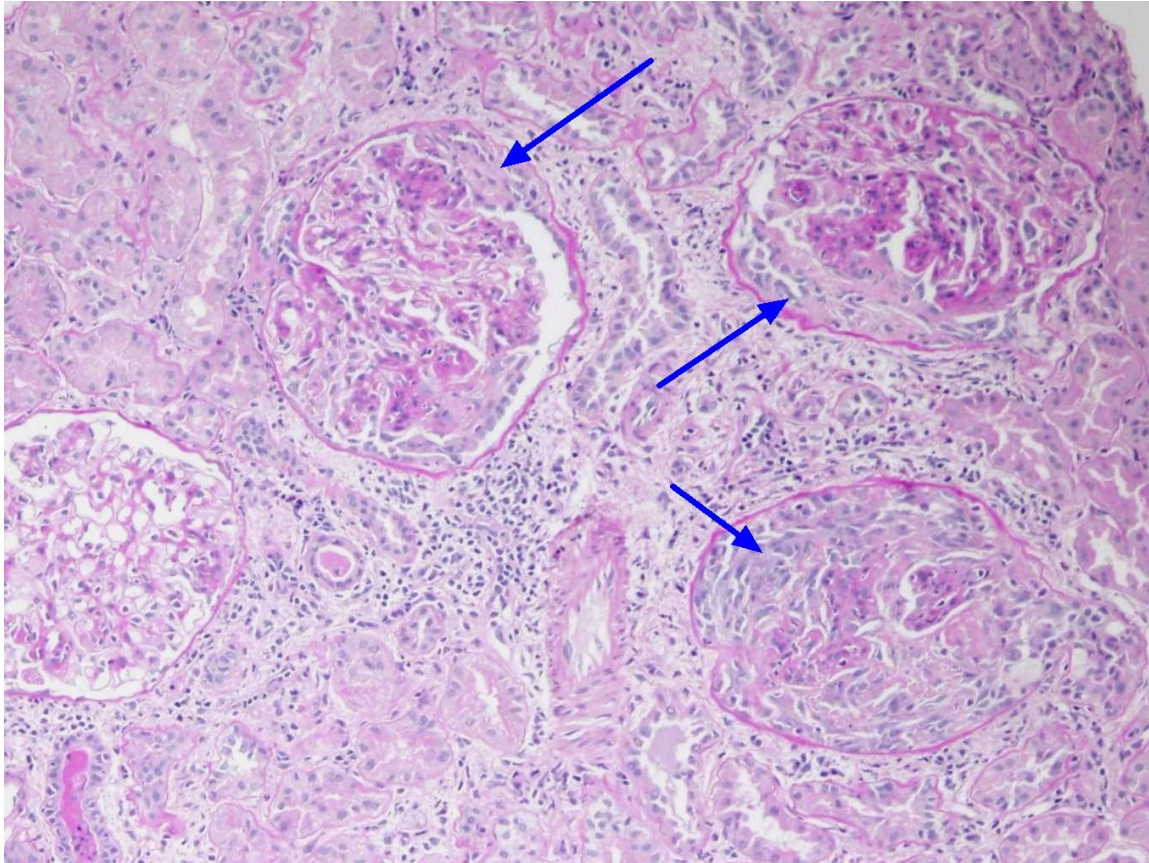
- Onemocnění charakterizované extenzivními srpkovitými formacemi
- **Klinika: hematurie, proteinurie, rychlý pokles renálních funkcí**

### **Příklady:**

- ⇒ **GN v rámci systémových vaskulitid**
- ⇒ **Anti-GBM glomerulonefritida**
- ⇒ **Jakákoliv GN související s depozicí imunokomplexů v glomerulech (IgA, postinfekční GN, GN při SLE)**

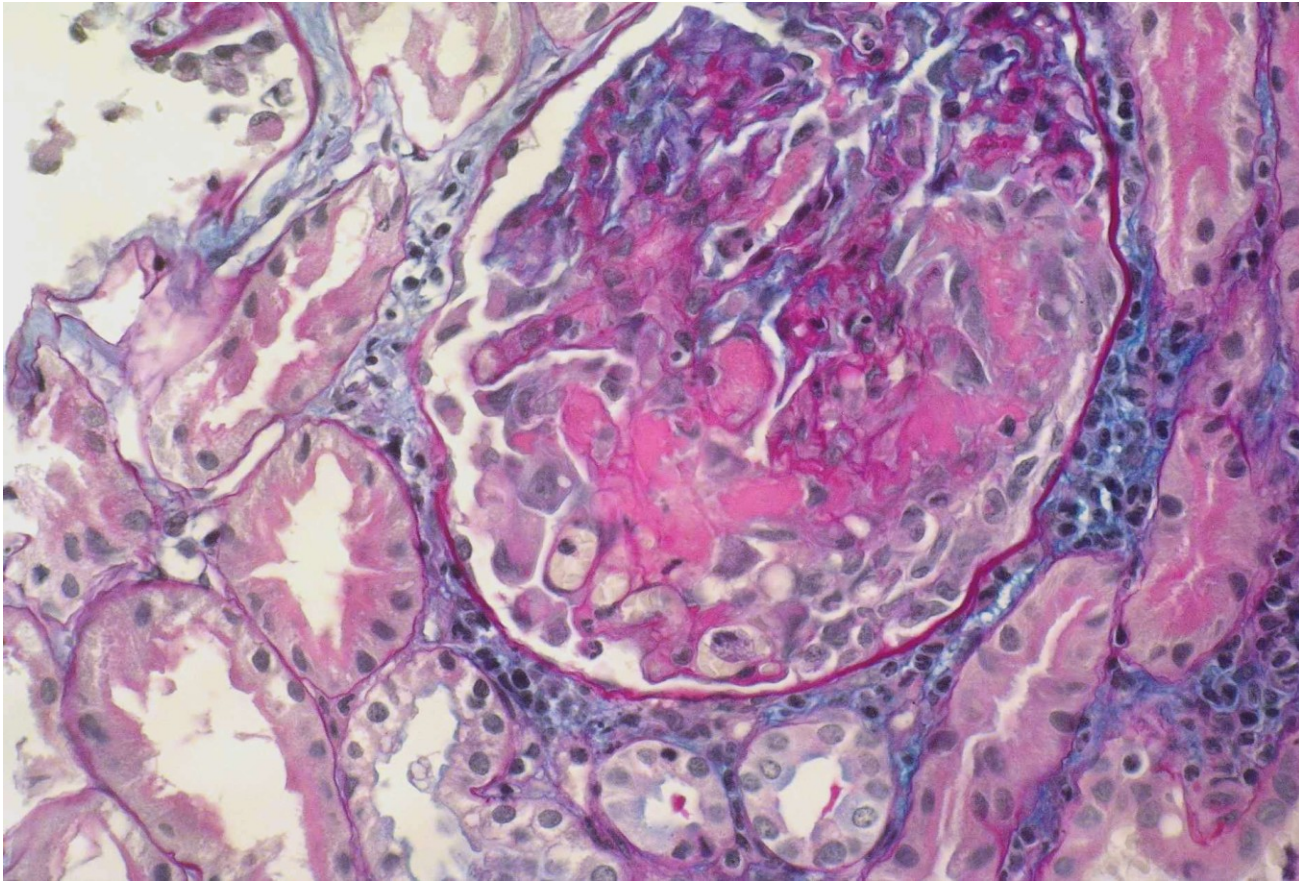


# RPGN



Celulární srpky v oblasti Bowmanova prostoru

## RPGN



Fibrinoidní nekróza glomerulárních kapilár

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

- **Postižení ledvin při hypertenzi**
- **Infarkt ledviny**
- **Stenóza renální arterie**
- **Trombotické mikroangiopatie**
- **Systémové vaskulitidy**

# Postižení ledvin při hypertenzi

## Odlišné změny:

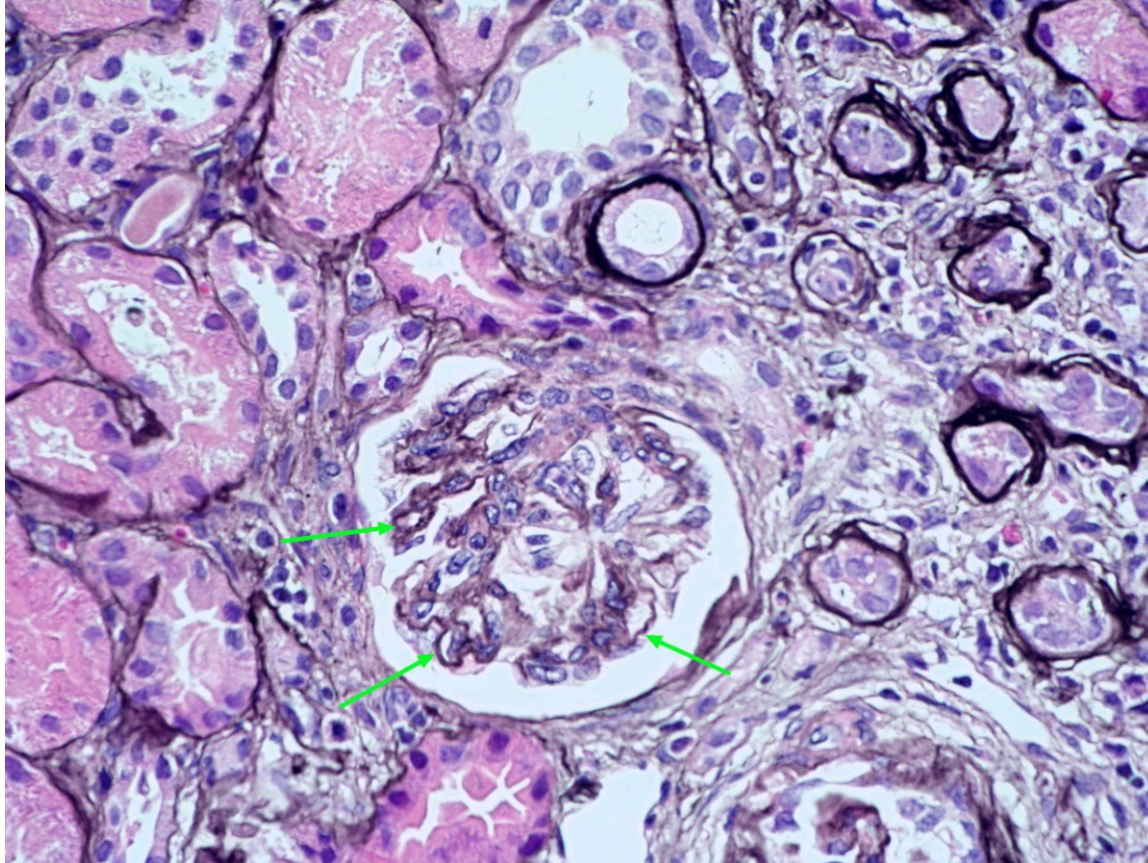
- **Benigní nefroskleróza= kompenzovaná hypertenze**
- **Maligní nefroskleróza= akcelerovaná hypertenze**

# Postižení ledvin při hypertenzi

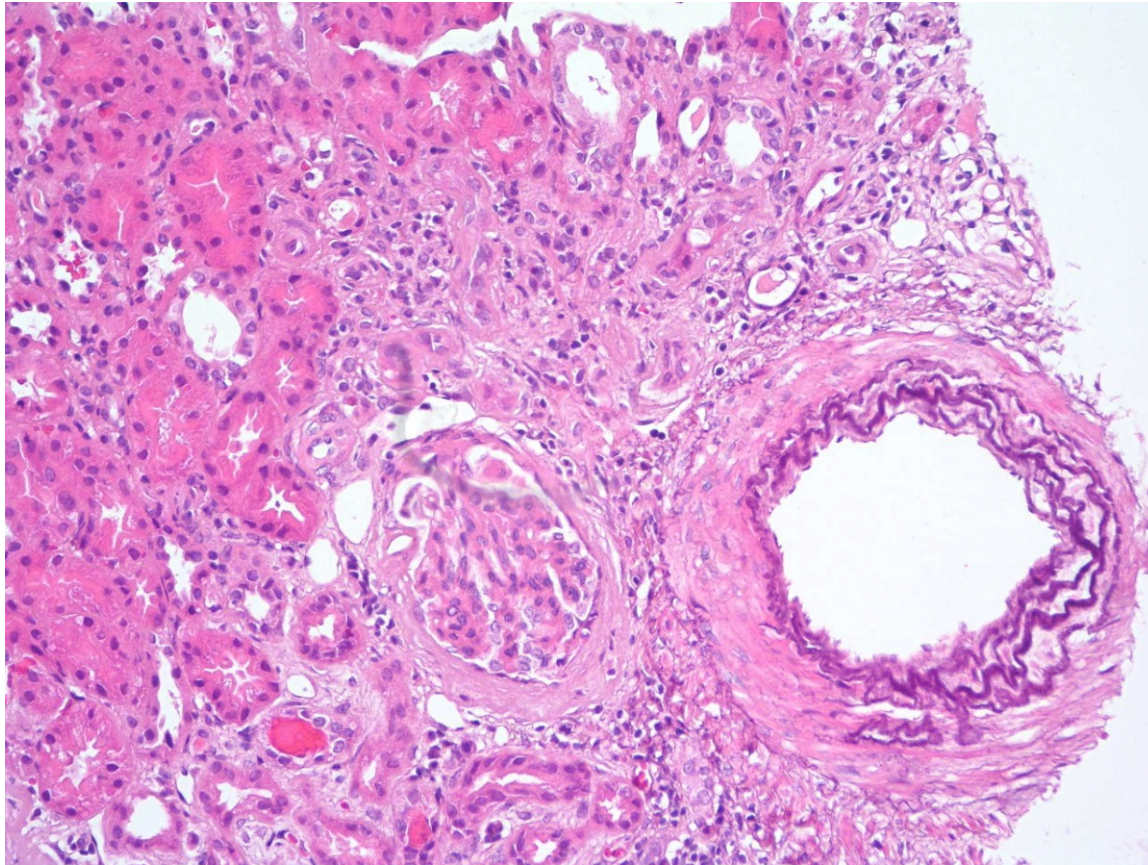
## Benigní nefroskleróza

Vzniká při benigní (kompenzované) hypertenzi

- makro : ledviny jsou symetricky zmenšené, **povrch jemně granulovaný**, kora 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

# Postižení ledvin při hypertenzi

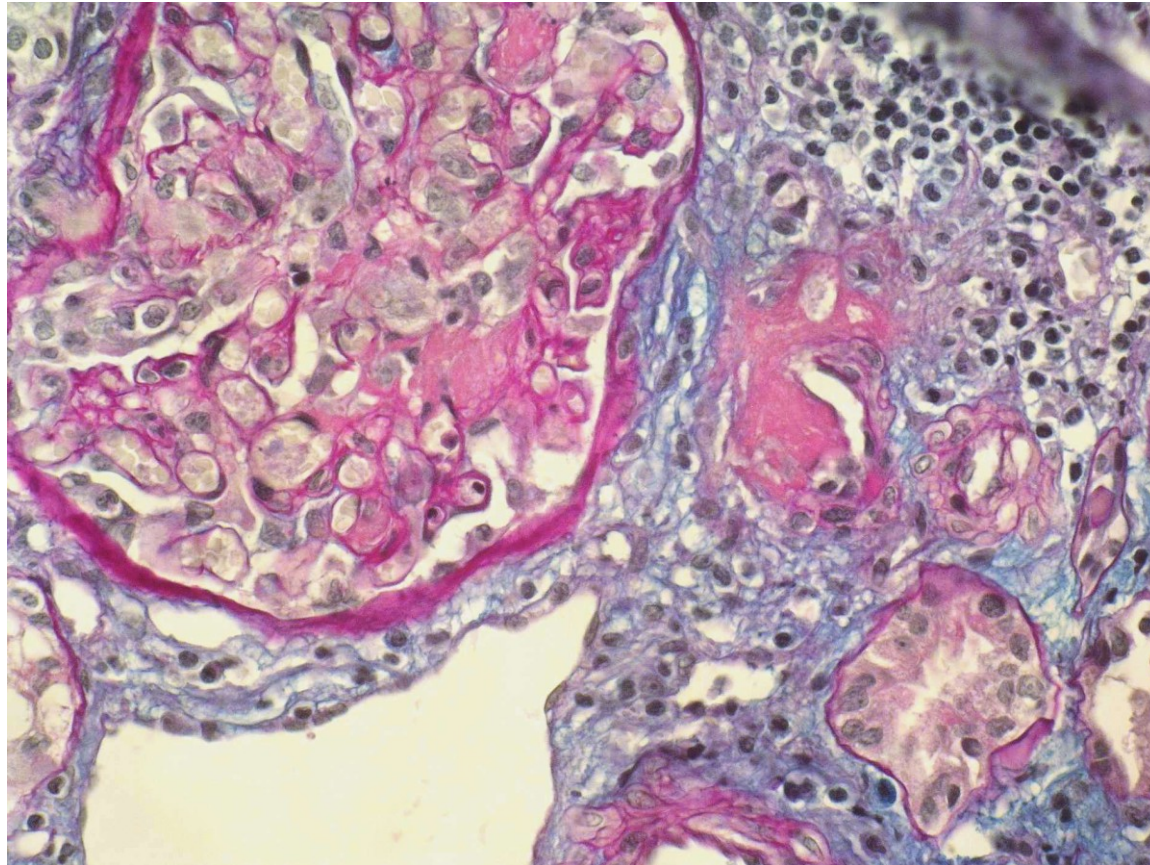
## Maligní nefroskleróza

- vzniká v důsledku akcelerované arteriální hypertenze (diastola nad 130 mm Hg, systola nad 190 mm Hg)
- **nutná radikální antihypertenzní terapie**, jinak vysoké riziko selhání ledvin, srdce či krvácení do CNS
- **dochází k poškození endotelu**
  - makro : ledviny zduřelé, mohou být infarkty
  - mikro: edematózní, **mukoidní prosáknutí intimy** arterií, **fibrinoidní nekróza** stěny arteriol, mohou být přítomny tromby





Výrazné zúžení lumina arteriol, edém endotelu

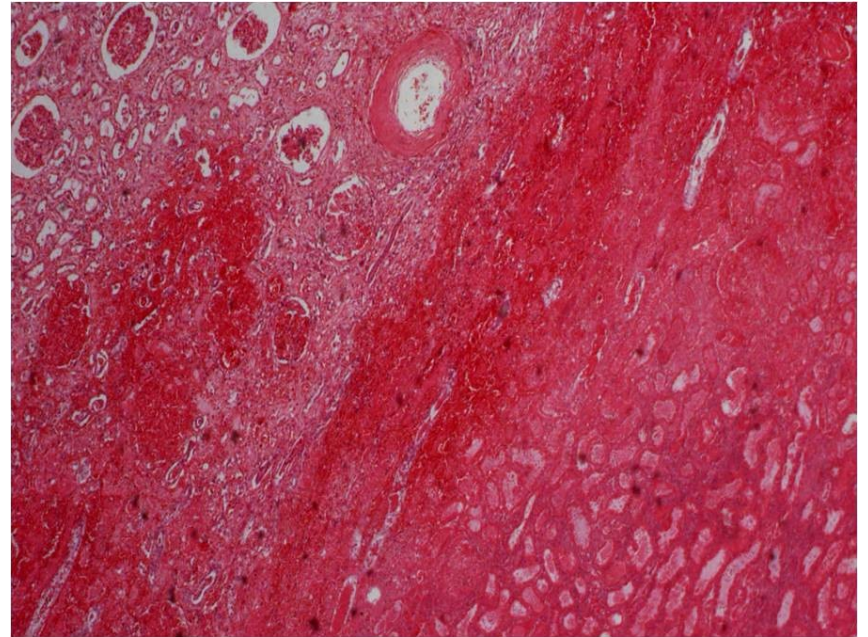


Fibrinoidní nekróza hilové arterioly

# Infarkt ledviny

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

# Infarkt ledviny



# Trombotické mikroangiopatie

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

## **HUS**

*epidemický*: infekce E. coli produkující Shiga toxin – průjmy u dětí

*atypický*: příčinou porucha komplementu – u dospělých, vede k ARI

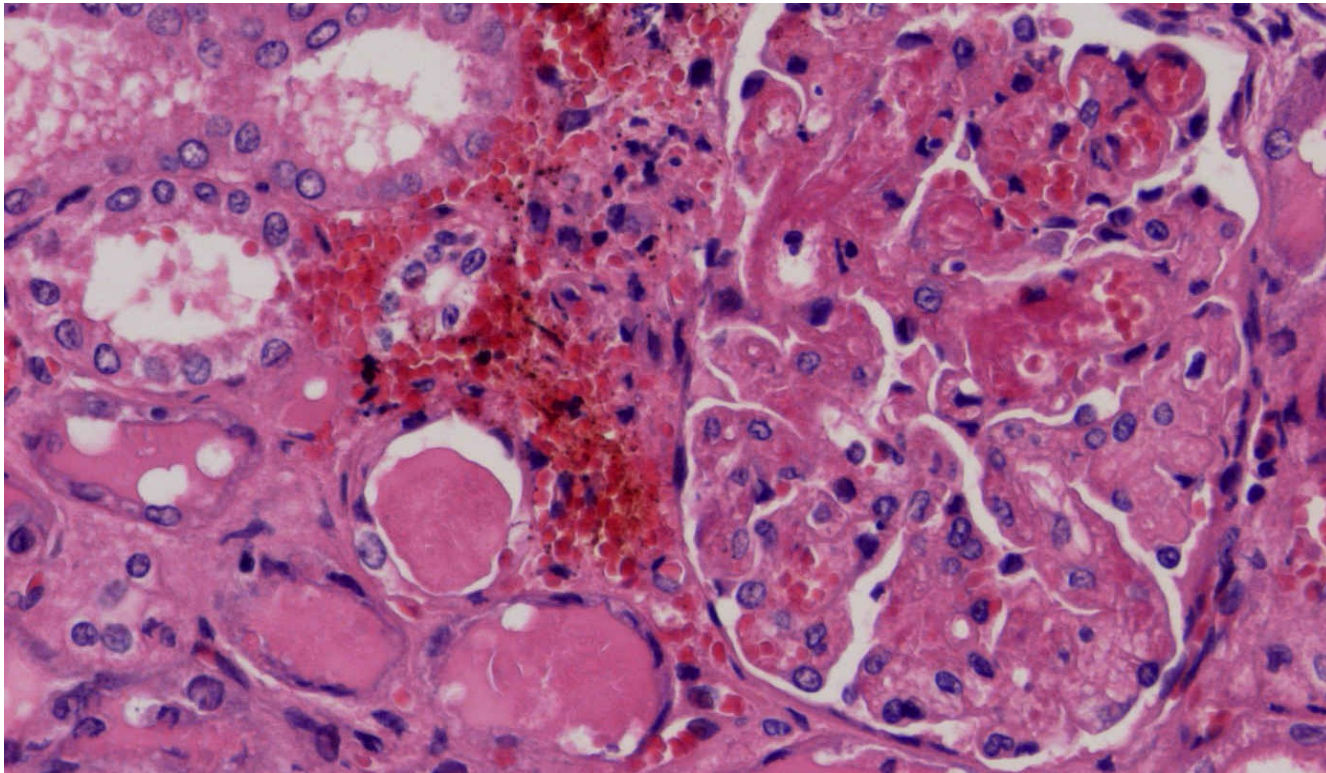
## **TTP**

*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

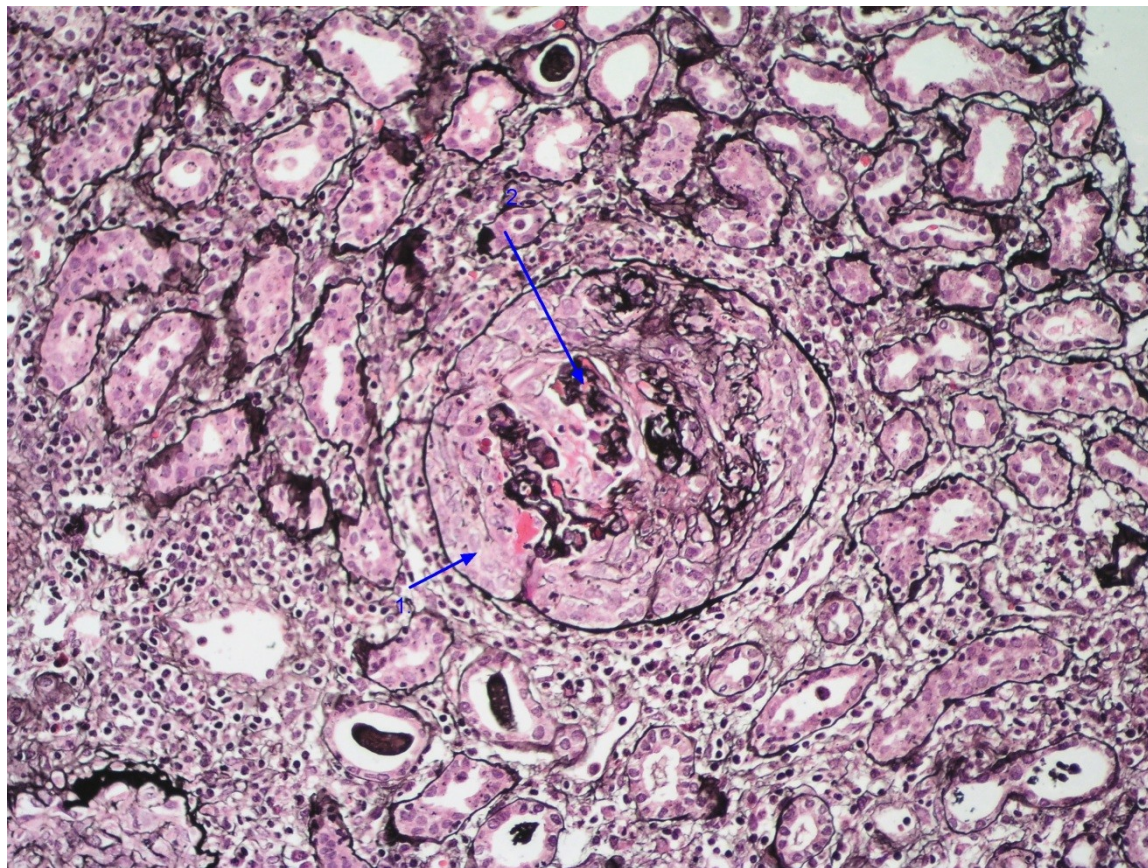


Tromby v luminech glomerulárních kapilár

# Systemové vaskulitidy

- **3 hlavní typy:**

- a) **Vaskulitida způsobená přímo protilátkami (anti GBM GN - RPGN)**
- b) **Vaskulitida způsobená imunokomplexy (H-S purpura - IgA GN)**
- c) **Vaskulitida s přítomností protilátek proti součástí cytoplasmy neutrofilů - ANCA vaskulitidy (granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida) - obraz RPGN**



Anti GBM GN

1. Celulární okludující srpek

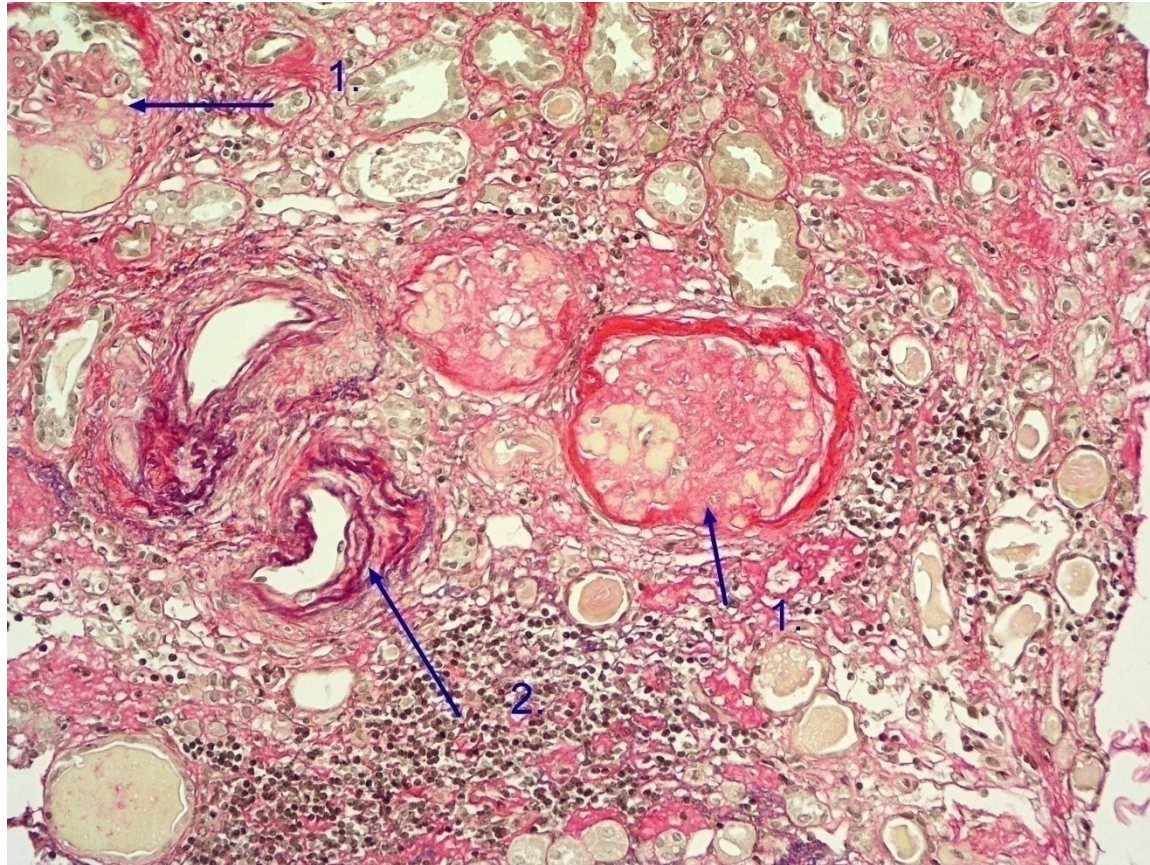
2. Kolabující kapilární trs pod srpkem



# V. 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

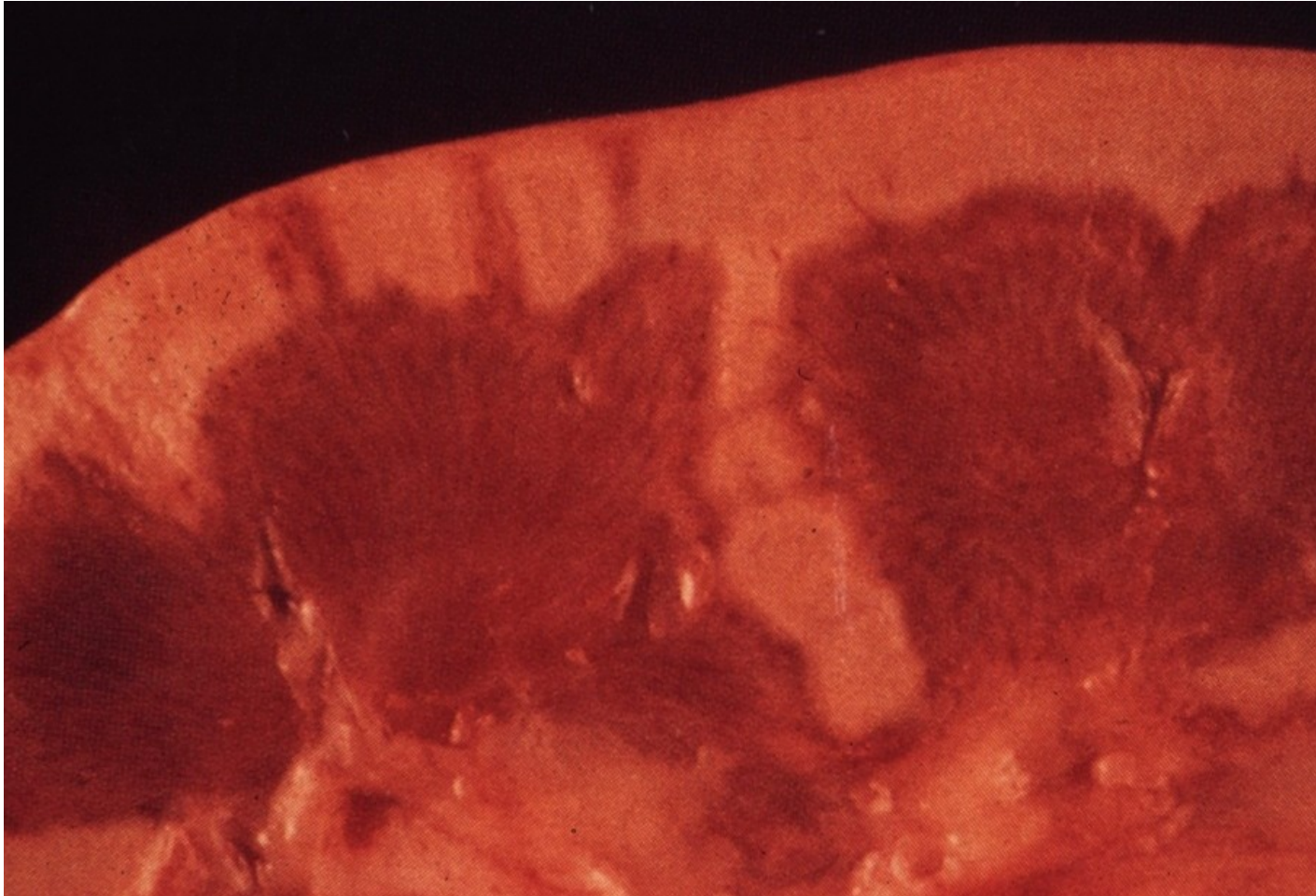
- **Ischemické a toxické postižení** = akutní tubulární nekróza ATN

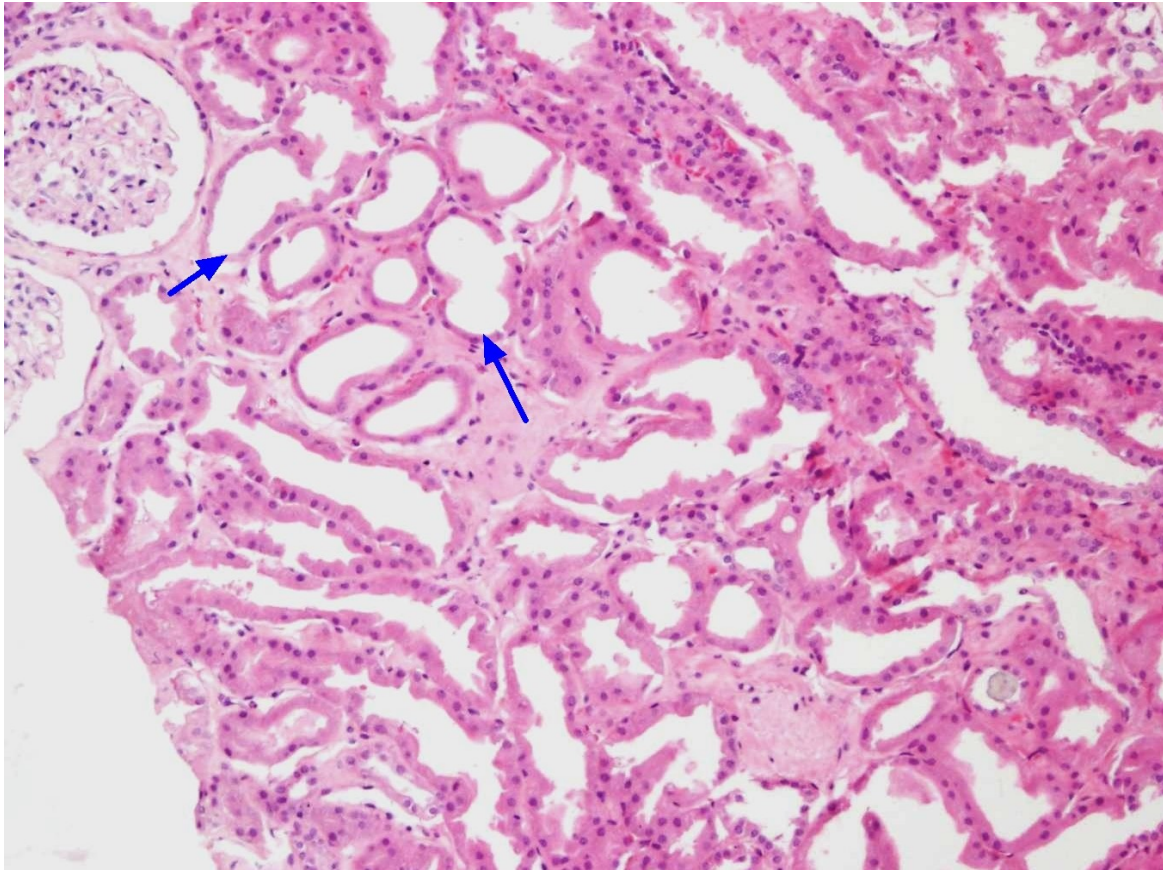
**projev: akutní renální selhání s oligourií až anurií vyžadující hemodialýzu**

- makro: ledviny zduřelé, nápadně bledá kůra
- mikro: různý stupeň poškození tubulárních buněk
- stádia: iniciální – oligourické – polyurické

- **Zánětlivé** (tubuloitersticiální nefritida TIN)

# Akutní tubulární nekróza - šokové změny ledvin





Dilatace tubulů, simplifikace epitelu

## Onemocnění tubulů a intersticia

# Tubulointesticiální nefritida

Mikro: zánětlivá celulizace v intersticiu a různým stupněm poškození tubulárního epitelu

Etiologie:

- infekční (bakterie -včetně TBC, viry
- toxická, indukovaná léky - antibiotika, analgetika - fenacetin - nekróza papil
- z chronické obstrukce
- při neopláziích (mnohočetný myelom)

## Akutní tubulointersticiální nefritida / pyelonefritida

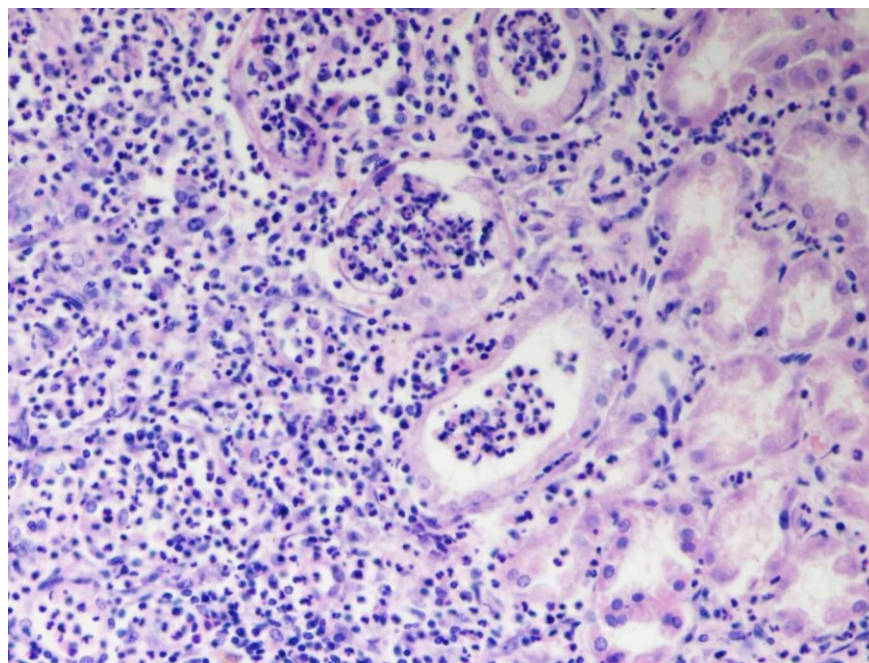
Horečnaté onemocnění, bolesti v bedrech, dysurie a nucení na moč, v moči četné leukocyty - pyurie  
akutní hnisavý zánět ledviny a pánvičky

- **ascendentní cestou** - bakteriální infekce - např. E. coli
- hematogenní cestou - při septikémii

**makro:** ledvina zduřelá, abscesy pod pouzdem.  
Pánvička edematózní, červená, někdy pokrytá hnisem

**mikro:** tubuly vyplněny neutrofily

# Akutní pyelonefritis





# Chronická tubulointersticiální nefritida / pyelonefritida

## patří mezi nejčastější příčiny renálního selhání

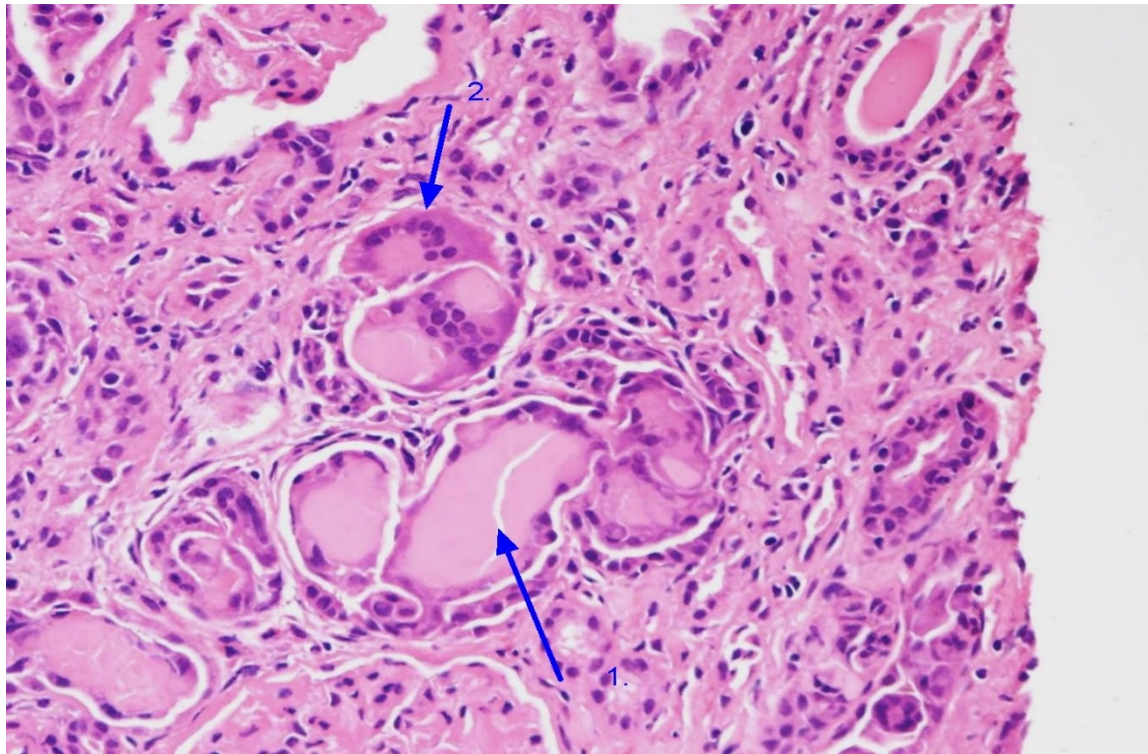
- makro : ledviny nepravidelně svrásťelé, ploché vtažené jizvy, často urolitiáza, parenchym ledviny progresivně atrofuje - „end-stage kidney“
- predisponující faktory: obstrukce vývodných cest, vezikoureterální reflux
- mikro: fibróza intersticia, atrofie tubulů, hyalinizace glomerulů, dilatace kanálků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

# Onemocnění tubulů a intersticia

## Myelomová nefróza

### poškození ledviny při 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.
- poškození výstelky kanálků, přítomnost obrovských mnohojaderných bb.



## Myelomová nefróza

1. Bílkovinné válce
2. Obrovské mnohoaderné buňky

# 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**

# Poruchy odtoku moče

- **PŘÍČINY OBSTRUKCE**

- VVV
- **urolitiáza** (kalcium oxalátové a kalcium fosfátové, cystinové, urátové konkrementy)
- hyperplázie prostaty
- nádory
- záněty
- neurogenní příčiny
- gravidita, sekvestrovaná papila, koagulum

# Poruchy odtoku moče

## Urolitiáza

Konkrementy nejčastěji v pánvičce - nefrolitiáza (odlitkové, písek)

**Příčiny:** koncentrace kamenotvorné látky, změny pH, stáza moči

**Příznaky:**

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

# **Nádory ledvin**

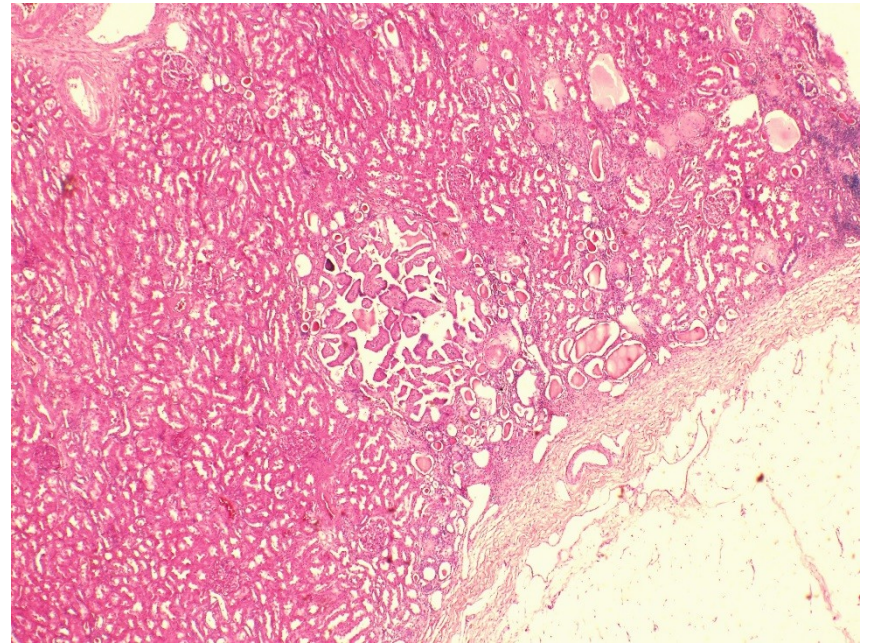
# Nádory ledvin

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



# Papilární adenom

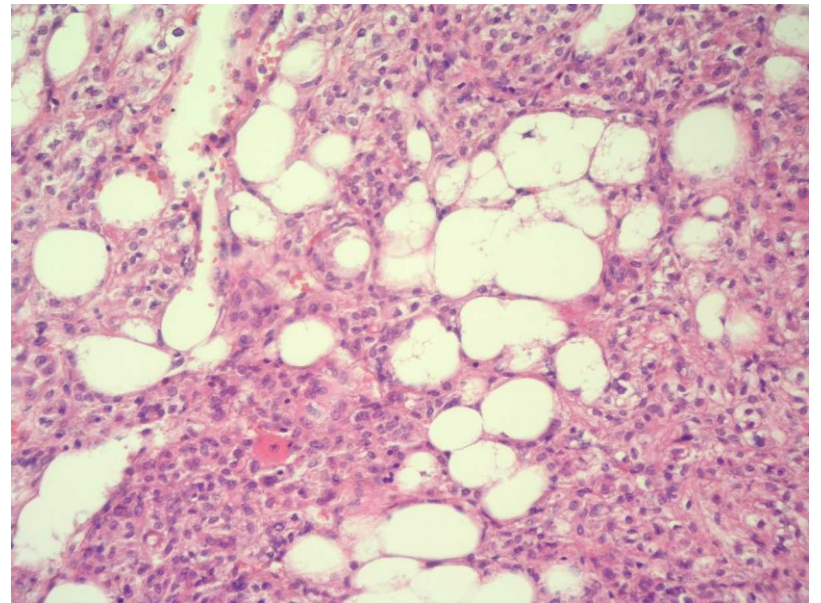
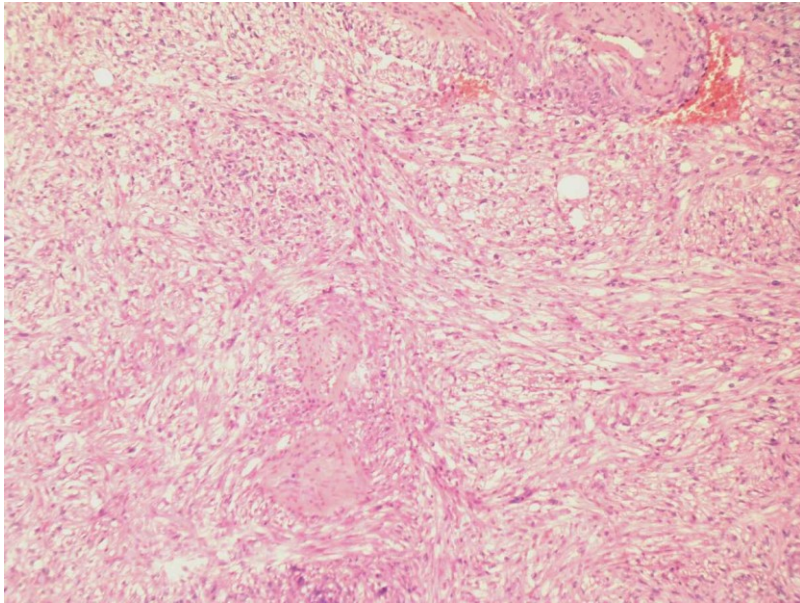
- nejčastější tumor vycházející z epitelu tubulů
- náhodný nález nebo v souvislosti s HD
- dle definice vel. do 15 mm, šedý či žlutý uzlík, bez kapsuly
- histologicky tubulární či papilární architektura



# 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

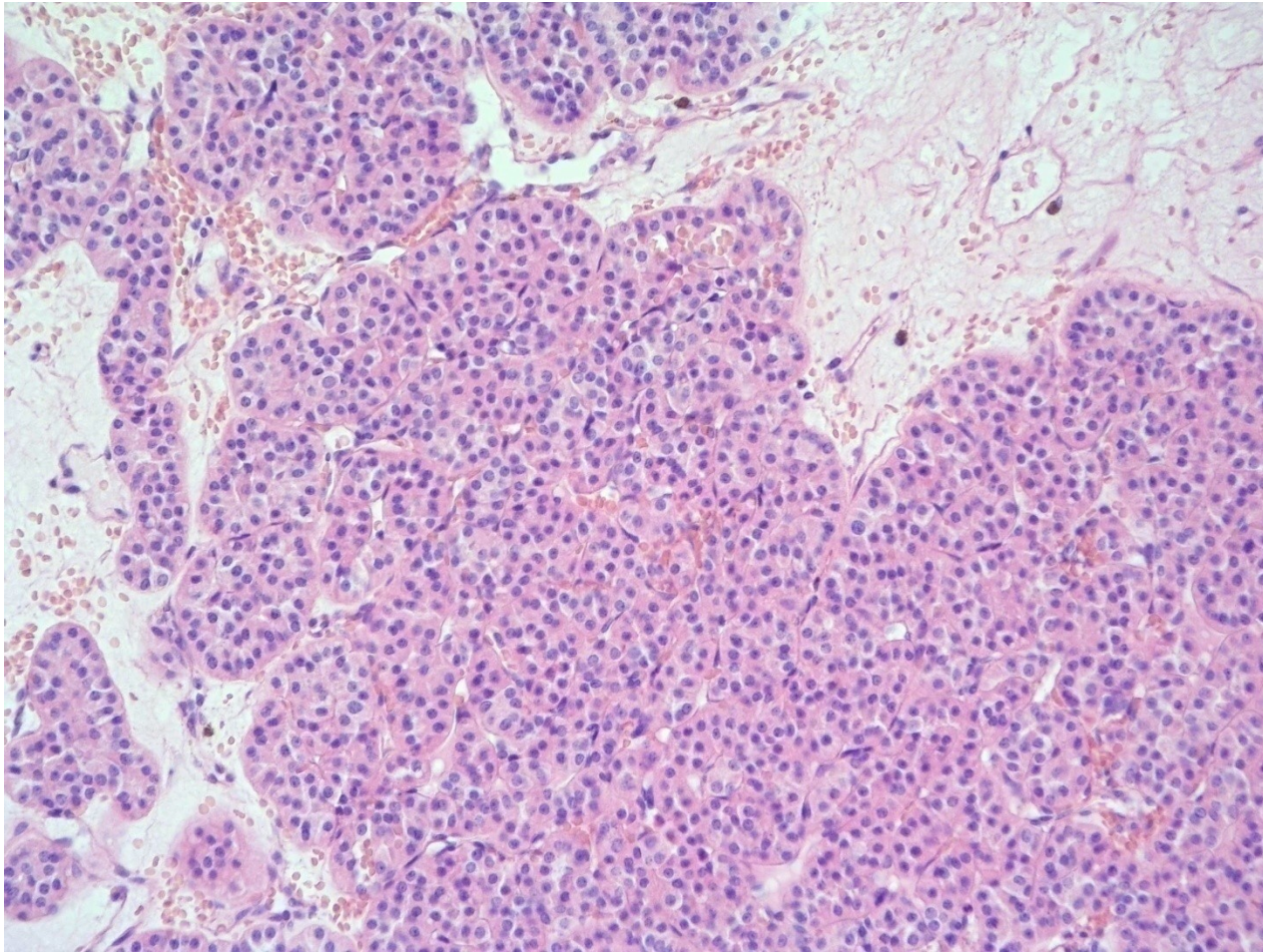
# Angiomyolipom



# 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, BHD...)

# Karcinom ledviny – pokračování

- Většina zjištěna náhodně zobrazovacími metodami
- Příznaky: ze zvýšeného abdominálního tlaku, 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**
  - **papilární renální karcinom**
  - **chromofóbní renální karcinom**

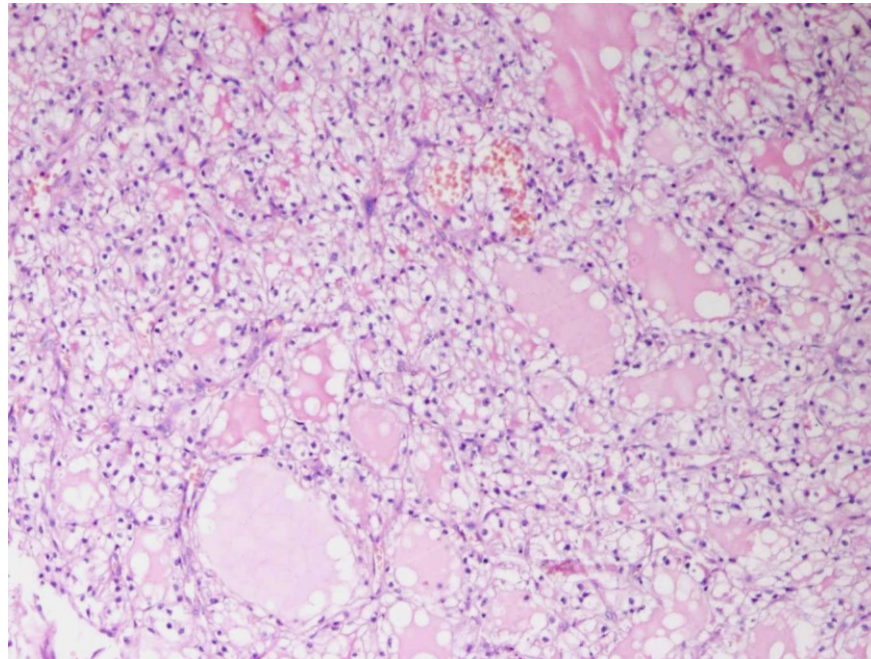
# Karcinom ledviny z jasných buněk

## – 70-80% všech renálních karcinomů

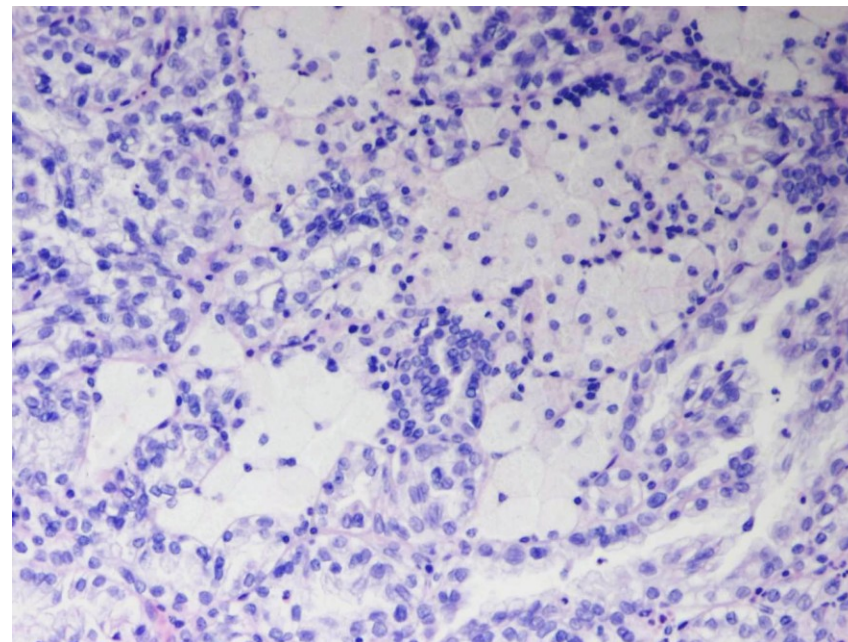
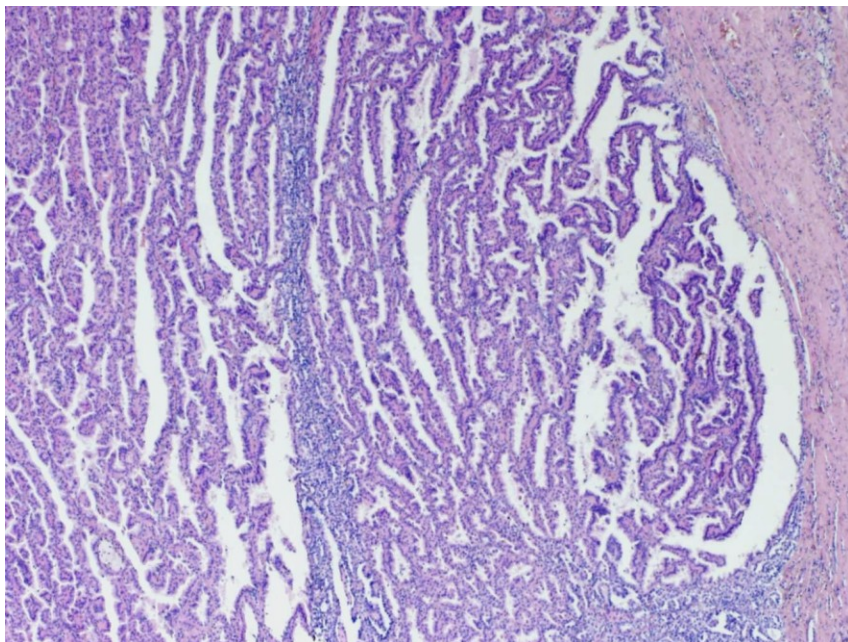
- makro : dobře ohraničený kulovitý nádor, okrově žluté barvy s ložisky hemoragií, nekróz
- mikro : sestává z **vodojasných buněk** s objemnou jemně granulární plasmou (obsahuje glykogen a lipidy)
- nádor má tendenci vrůstat do pánvičky - hematurie, do renální žíly a dolní duté žíly, do perirenálního tuku
- klinicky dlouho němý, nádory menší než 3 cm v průměru bývají prognosticky příznivější



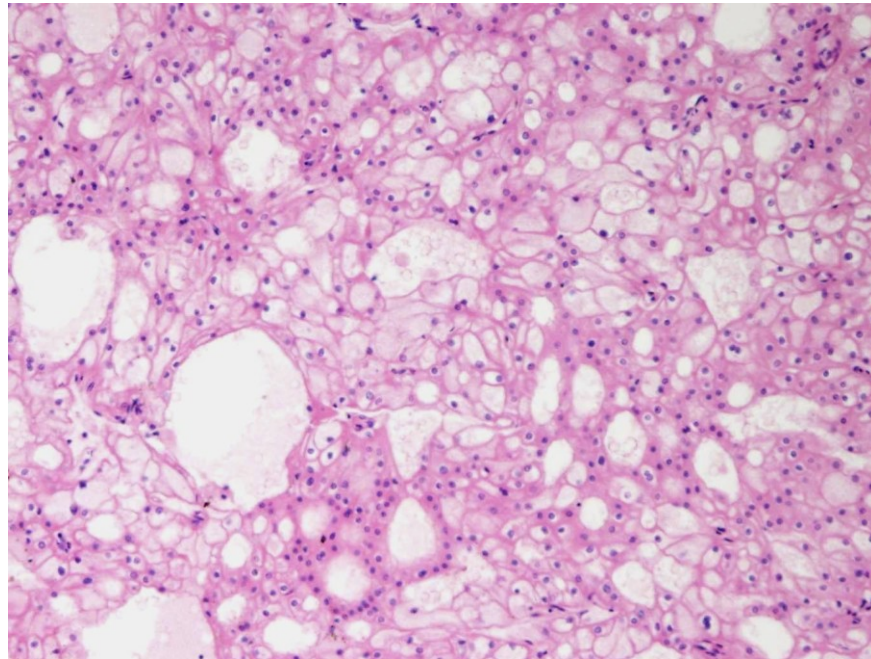
# Karcinom ledviny z jasných buněk



# Papilární renální karcinom



# Chromofobní renální karcinom



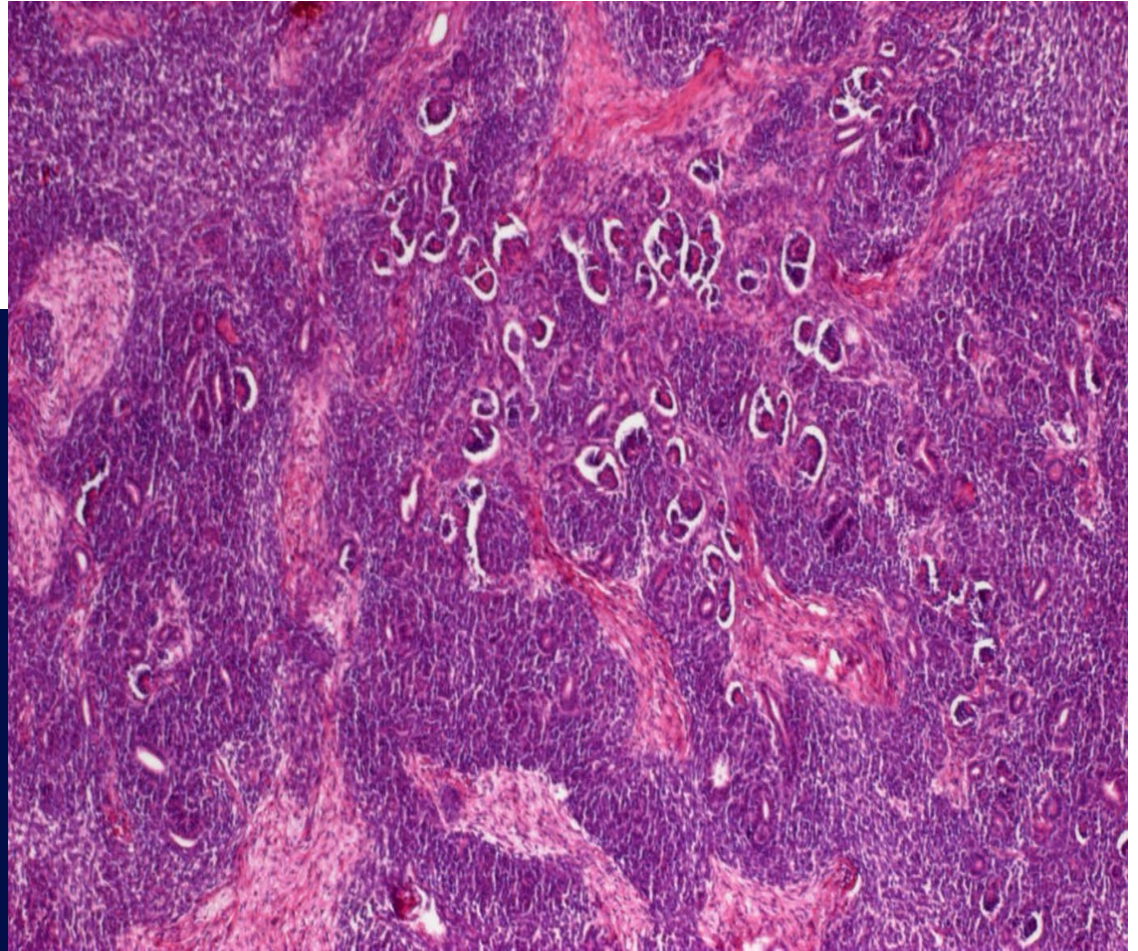
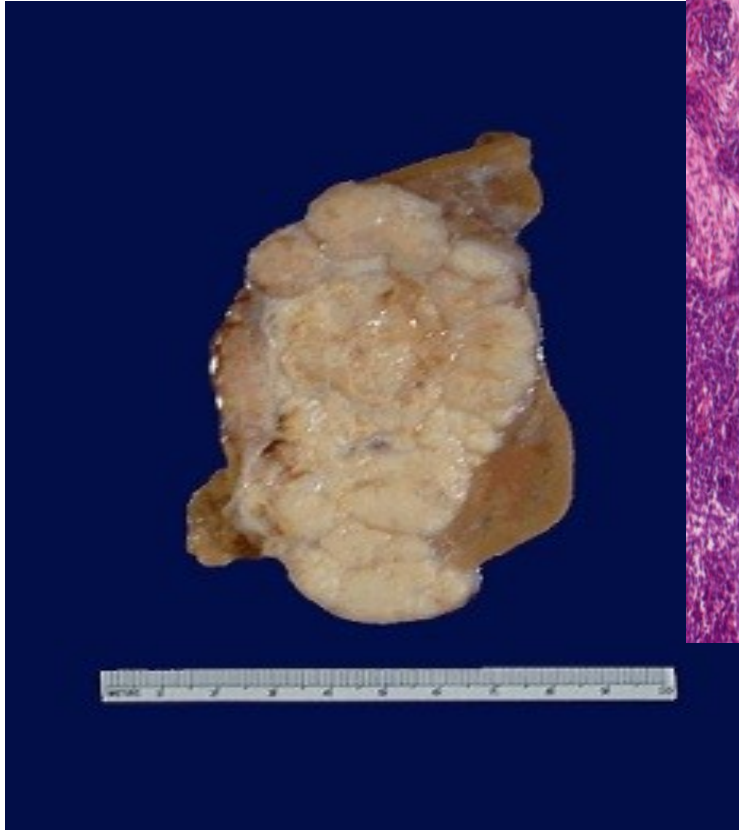
# Nefroblastom (Wilmsův tumor)

- Třetí nejčastější maligní **tumor dětského věku**
- Diagnostikován většinou mezi 3.-4. rokem
- Sporadický výskyt i součást některých genetických syndromů
- Klinika: objemný tumor dobře palpovatelný, způsobující komplikace z tlaku na okolní orgány, hematurie, abdominální bolest, ruptura ledviny
- Prognóza: nyní 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

# Wilmsův tumor (nefroblastom)





**DĚKUJI ZA POZORNOST!**