

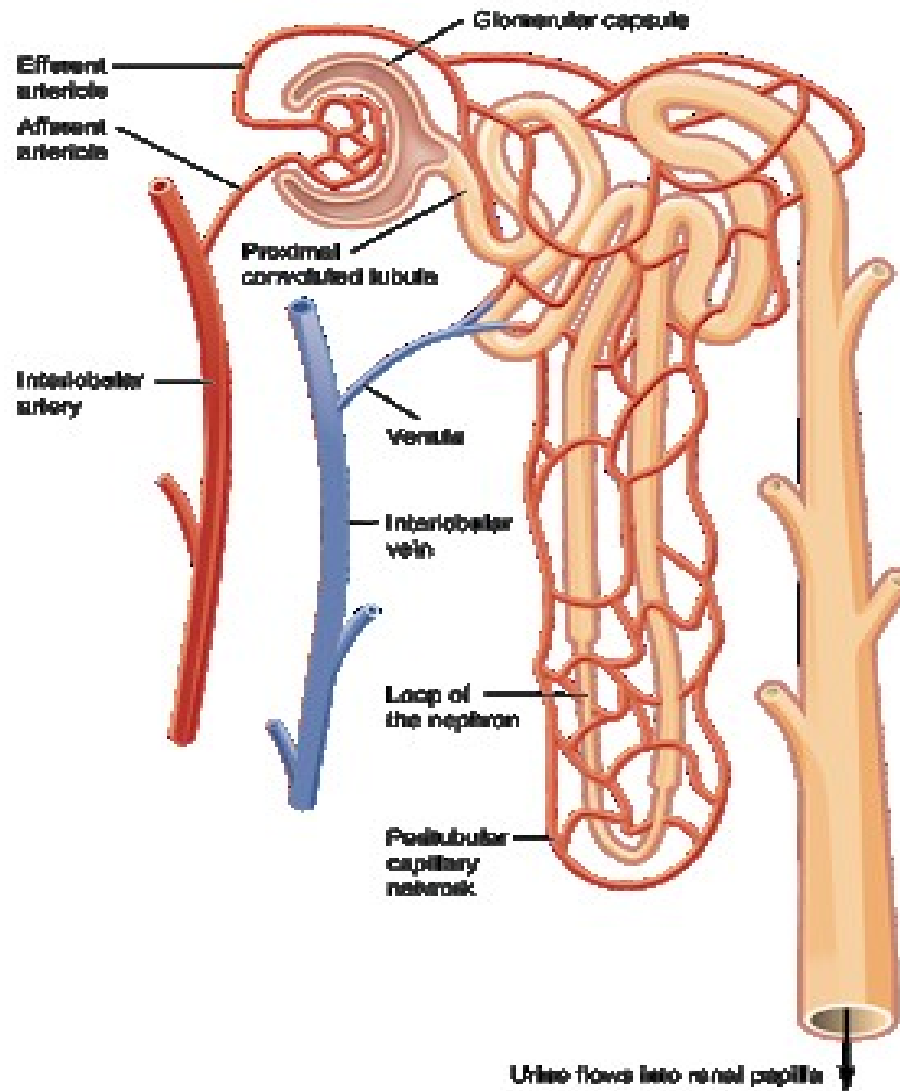
# Patologie ledvin

# 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 1:20000, 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
- často cysty i v jiných orgánech: játra, pankreas..

# 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

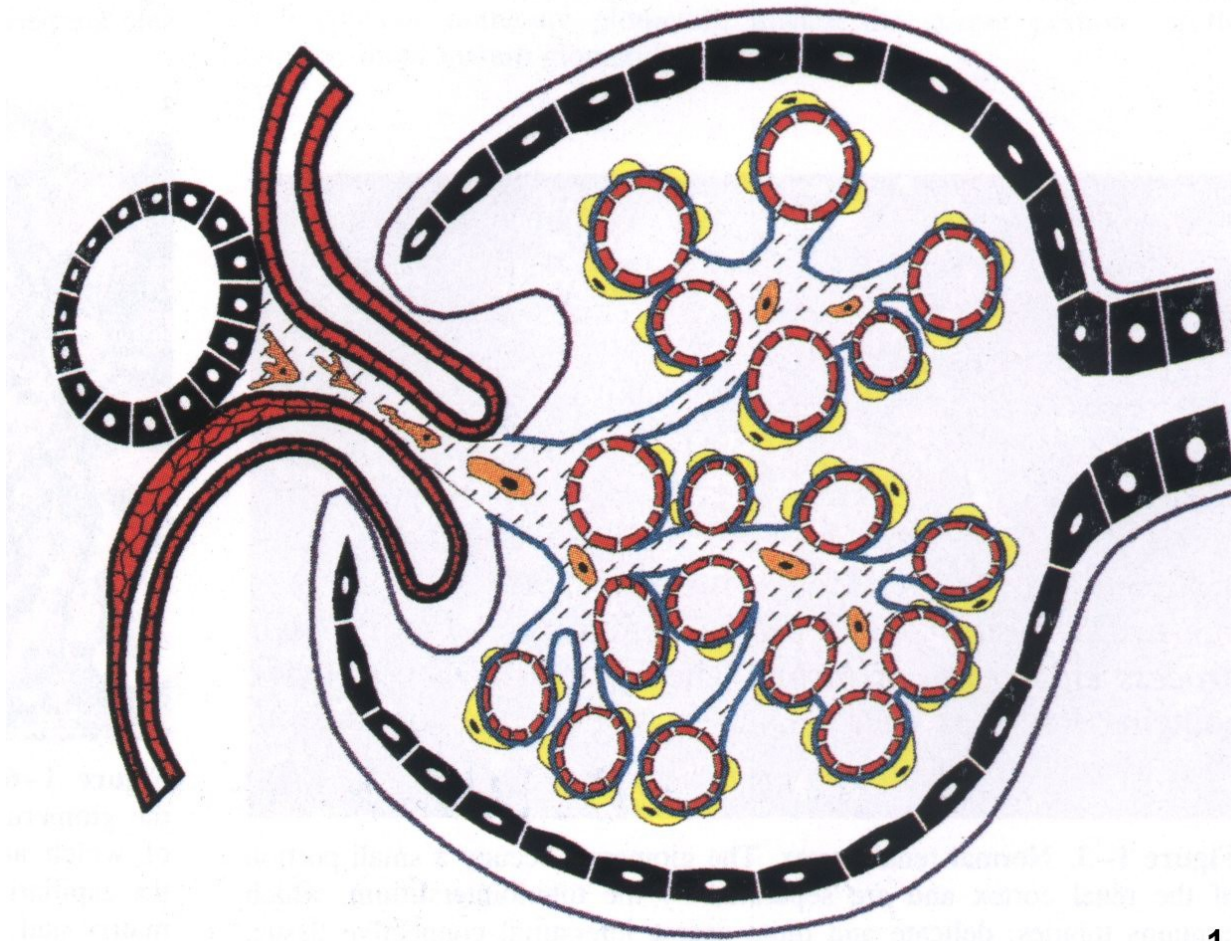
- **Duplikace ureteru a renální pánvičky**

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

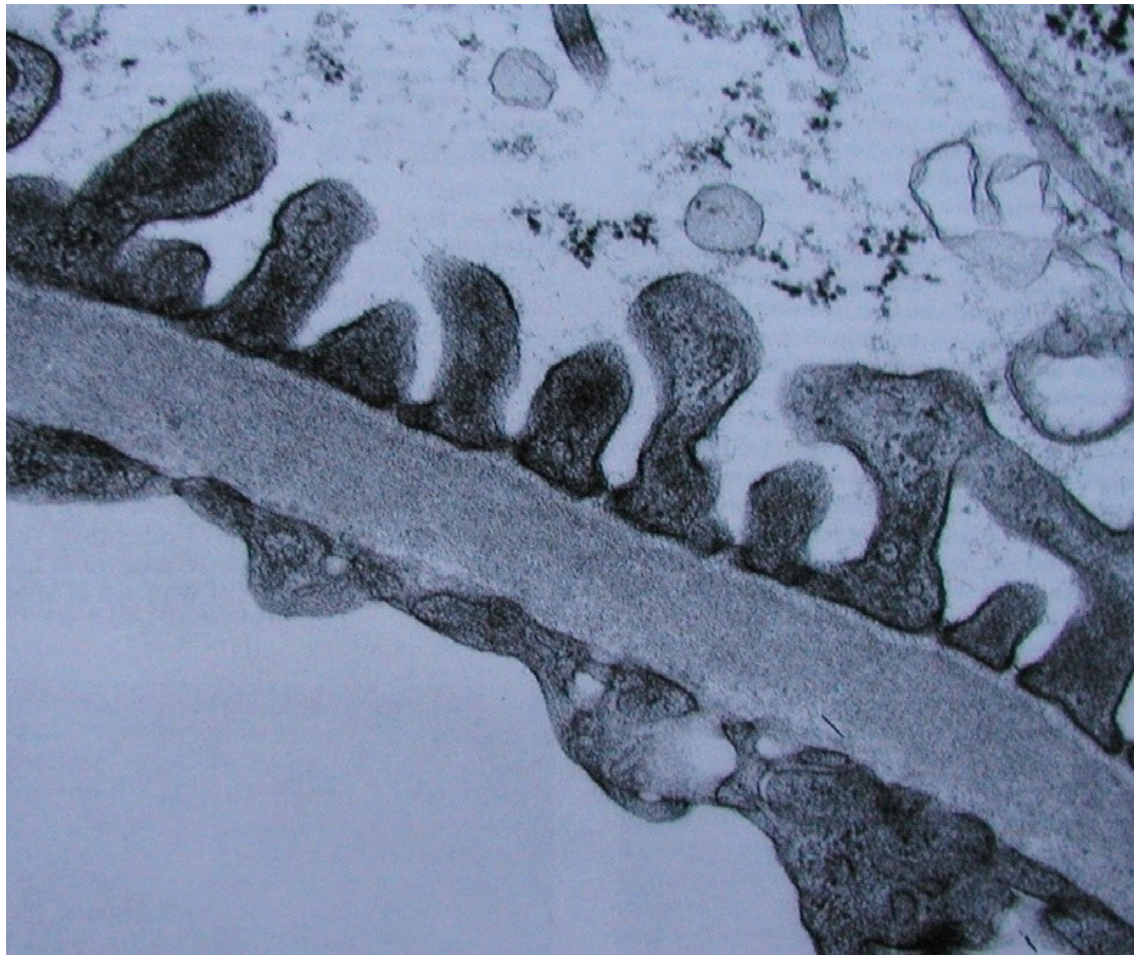


**Nemoci glomerulů**

# Schéma normálního glomerulu



# Filtrační bariéra glomerulu



# Mechanismus glomerulárního poškození

## Imunitně podmíněné poškození

- cirkulující imunokomplexy
- in situ imunokomplexy
- protilátky 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

## **exsudace:**

- 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 – i 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, jde o projev akutního poškození glů při akutní GN s různým stupněm RI
- v moči krev a bílkoviny, oligourie, 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, snížení srážlivosti
- **známky klinické při chronické uremii (uremické toxiny)**

**GIT:** gastritida, enteritida, kolitida > dysregulace IS , malnutrice

**KVS:** hypertenze, perikarditis, zhoršení chlopenních vad, akcelerace AS, snížení kontraktility myokardu, riziko arytmií

**RT:** pneumonie, pleuritis

**NS:** encefalopatie, periferní polyneuropatie

**kůže:** dermatitis, pruritus

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

dále: krvácivost, anemie

# 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

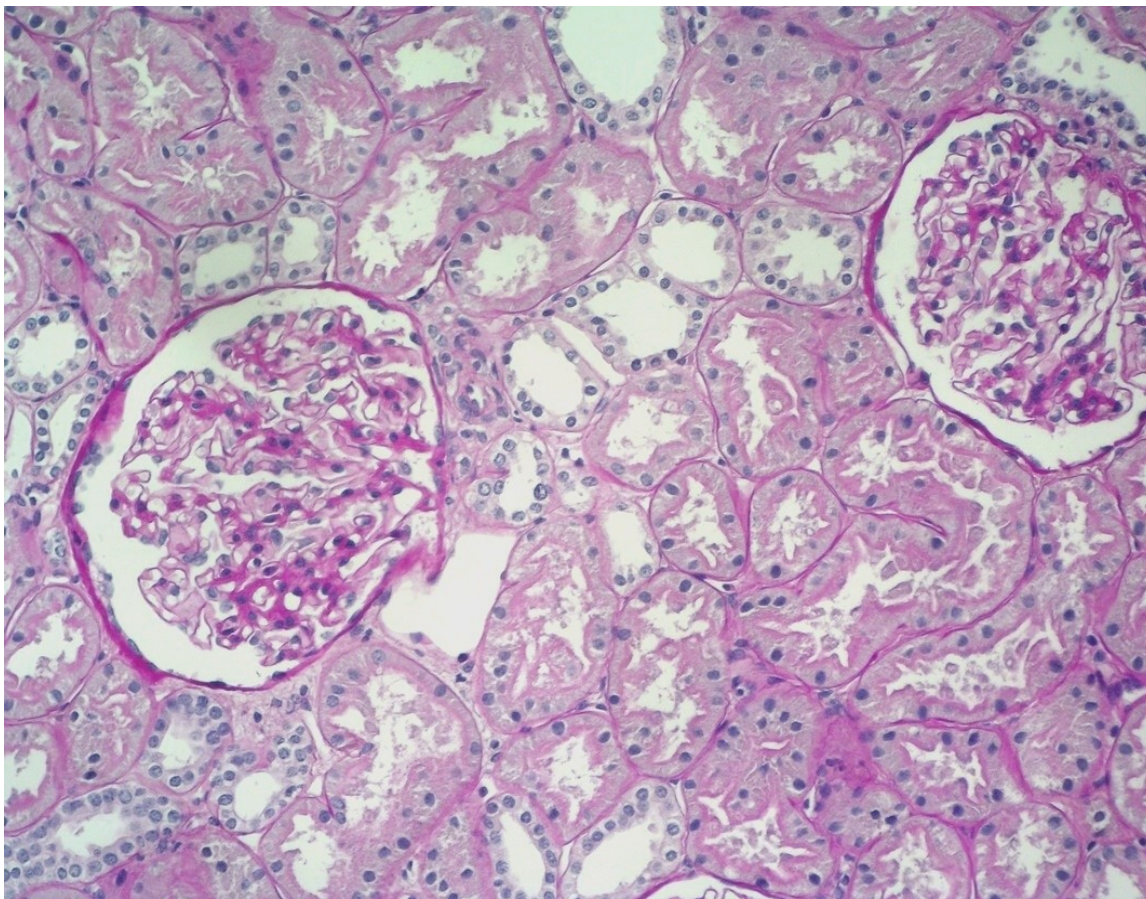
- Minimální glomerulární změny
- Fokálně segmentální glomeruloskleróza
- Membranozní glomerulopatie
- Amyloidóza
- Diabetická nefropatie

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

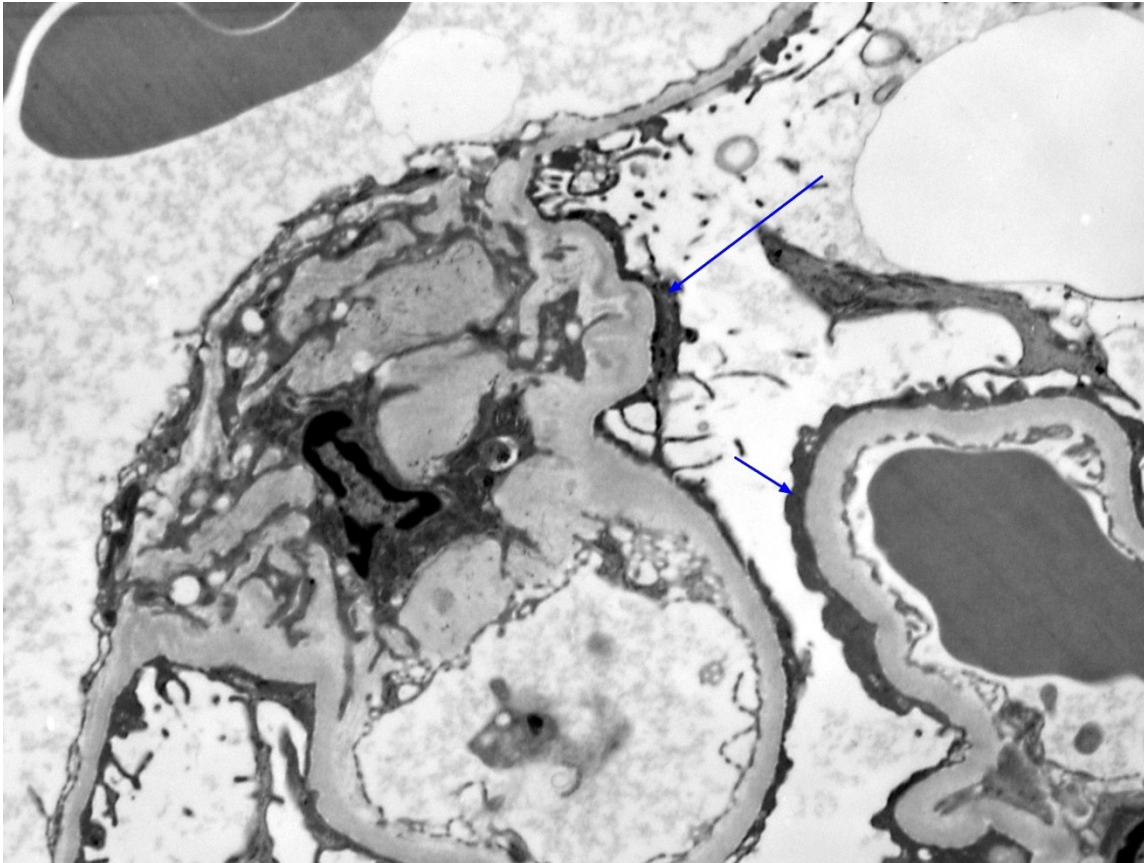


## Minimální glomerulární změny



Glomeruly normální morfologie

## Minimální glomerulární změny (EM)



Difusní pedicelární fúze podocytů

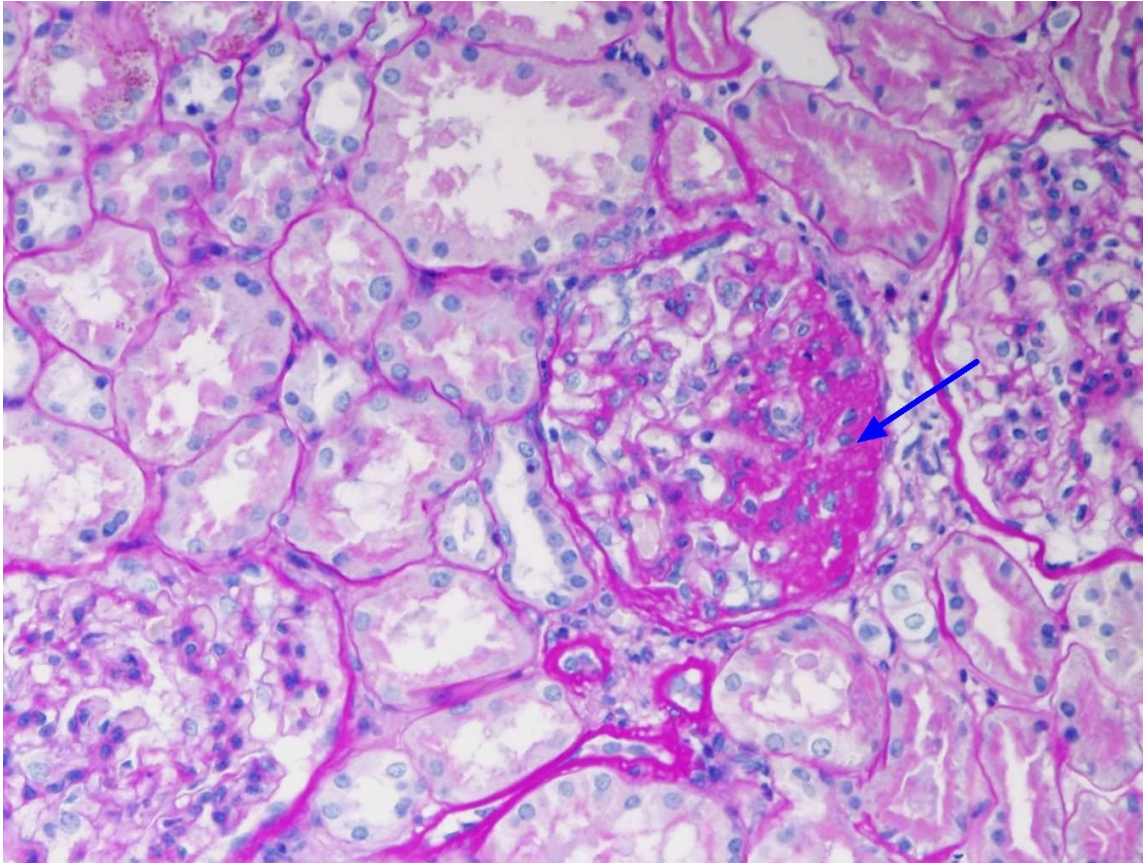
Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

## **Fokálně segmentální glomeruloskleróza**

- **onemocnění dětí i dospělých**
  - **neselektivní PU 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

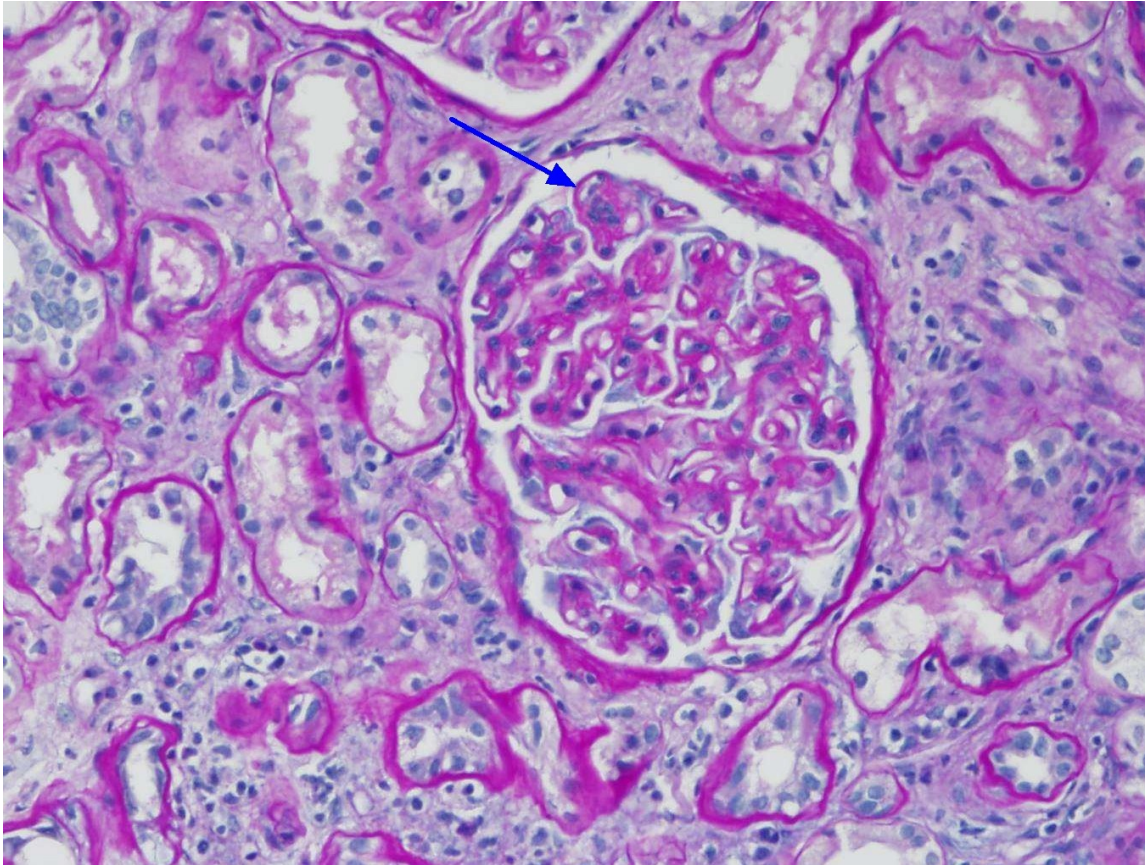
## **Membranozní glomerulopatie**

- **onemocnění převážně dospělých**
- **častá příčina nefrotického syndromu**
- **možný vznik trombózy renální vény**
- **variabilní klinický průběh, 1/3 vede k RI**
- **dřívější klasifikace primární x sekundární  
( při jiných nemocích - karcinomy, infekce,  
SLE)**

## Membranózní glomerulopatie

- **v současnosti primární = autoimunitní,**  
kdy antigenem je receptor pro fosfolipázu  
A2 (PLA2R) v membráně podocytů
- ✓ LM: difuzní 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) difuzně globálně
- ✓ EM: subepiteliální imunodepozita

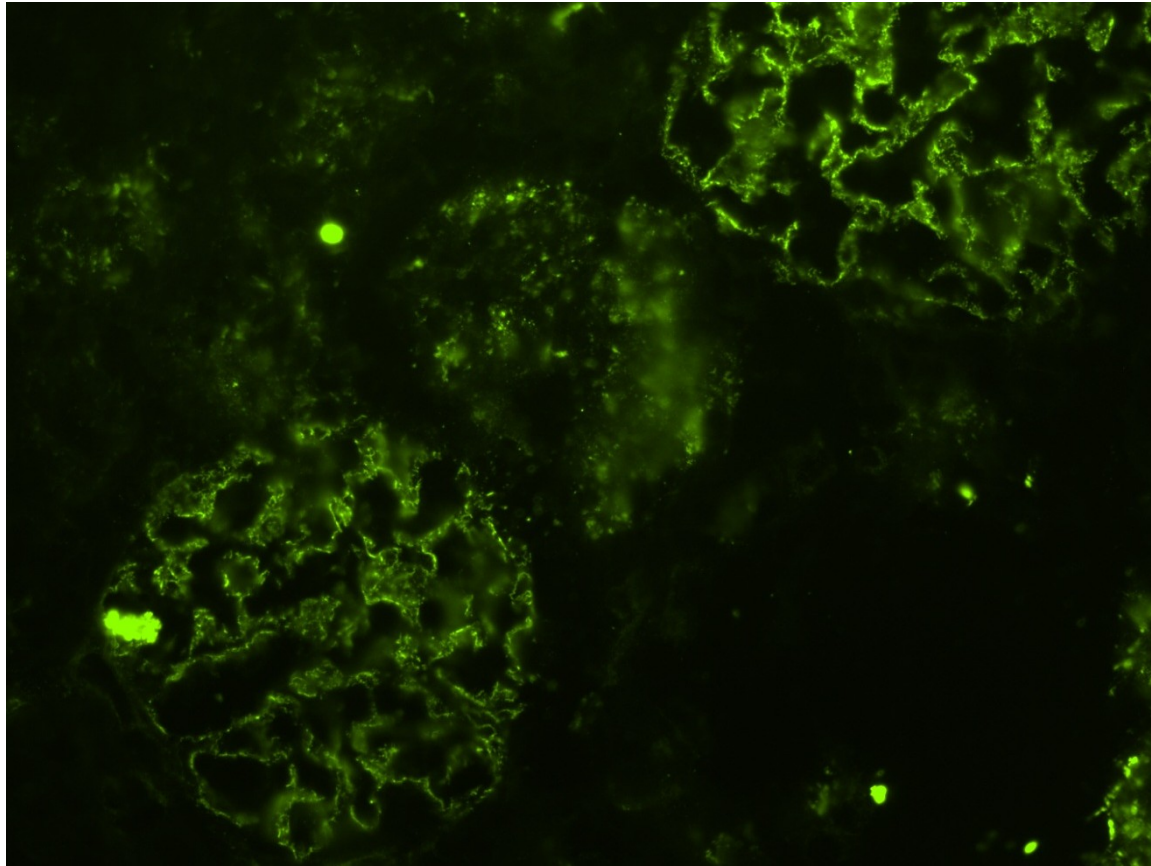
## Membranózní glomerulopatie



Difusní zesílení glomerulární bazální membrány  
Glomerulus bez zvýšené buněčnosti bez proliferace



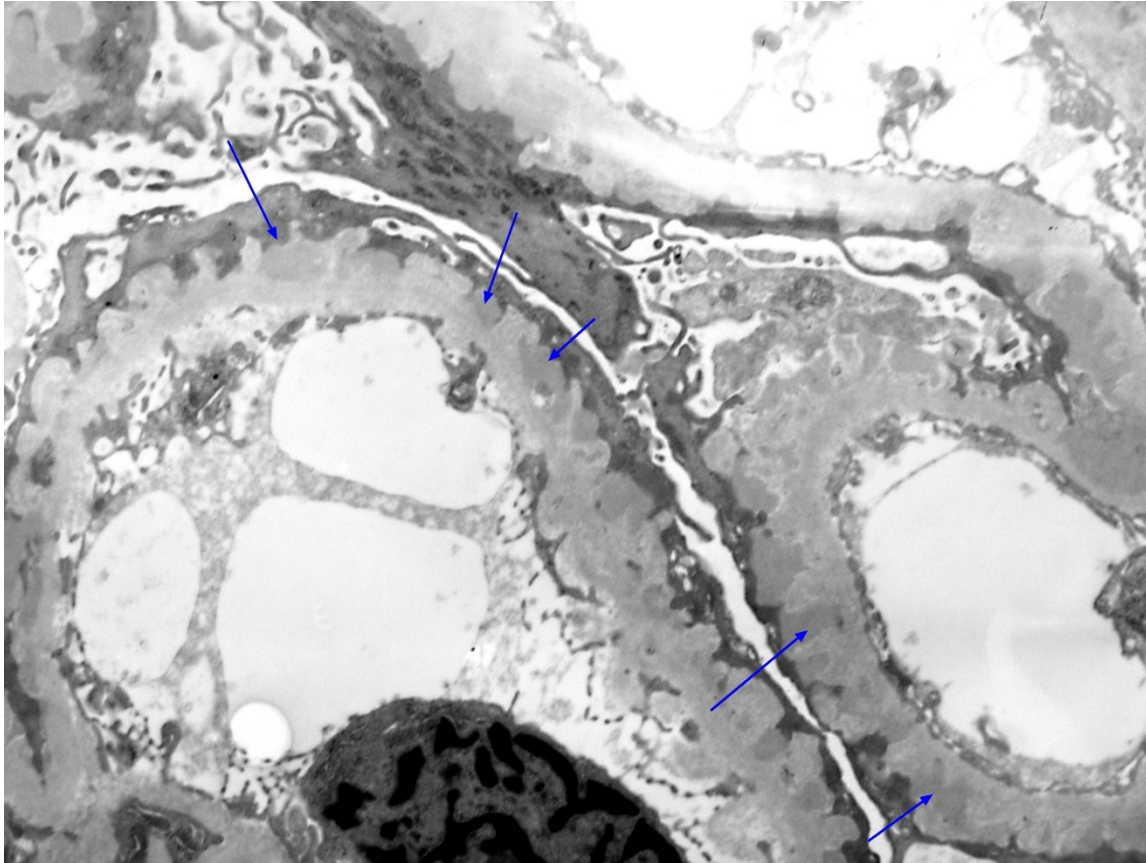
## Membranozní glomerulopatie (IMF)



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 plazmatických buněk) při klonálním onemocnění plazmatických buněk
- **Hereditární amyloidóza** geneticky vázaná porucha bílkoviny (transthyretin)
- **Amyloidóza spojená s hemodialýzou**

Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

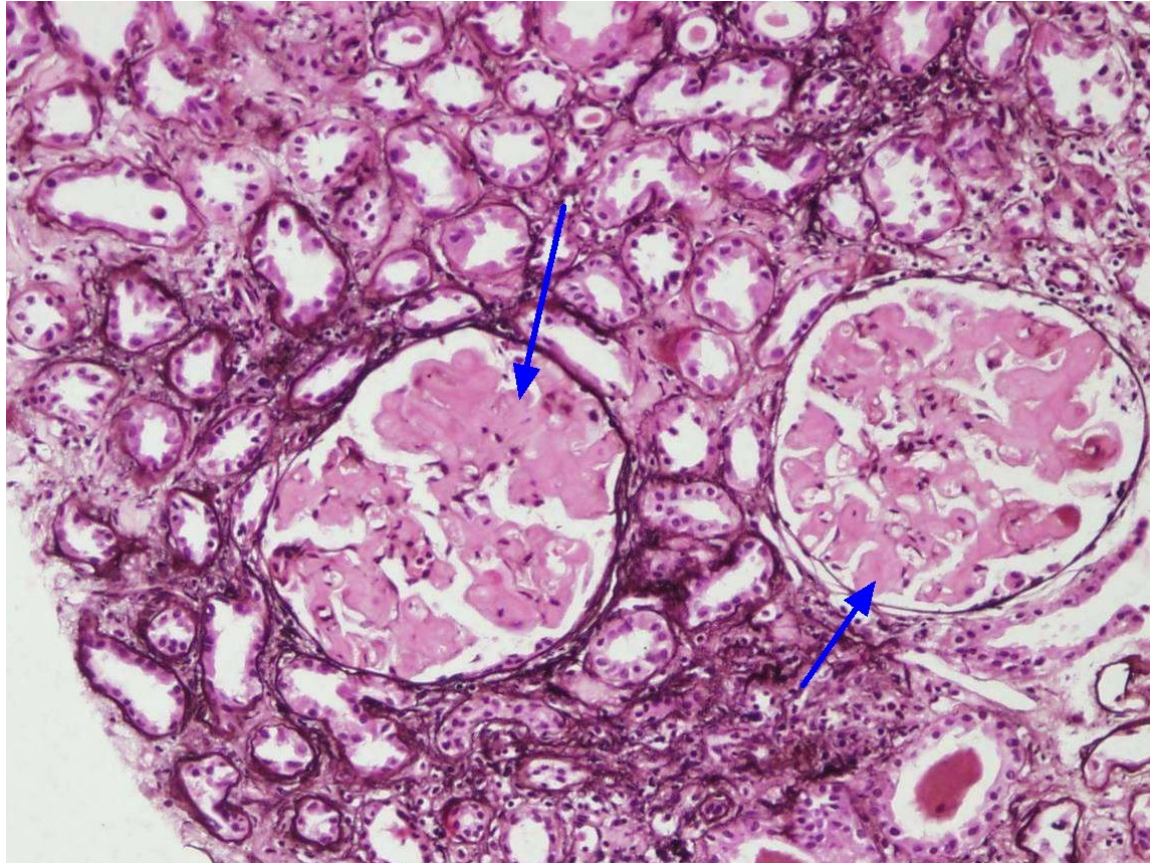
## Amyloidóza

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

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

- IMF: pozitivita AA amyloidu, lehkých řetězců Ig, transthyretinu
- EM: nevětvené, náhodně orientované fibrily vel.6-13nm

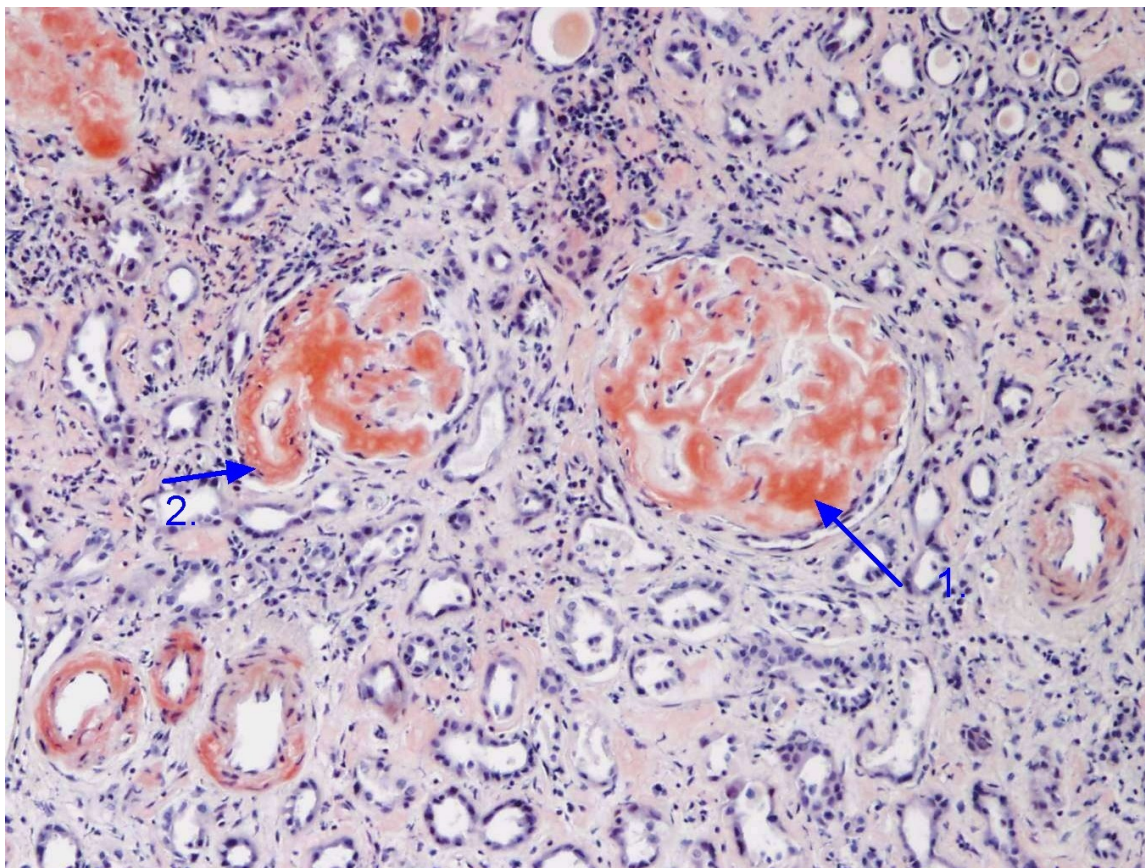
# Amyloidóza



Depozice amyloidu v glomerulu



# Amyloidóza



Kongofilní depozita amyloidu v glomerulech

Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

## Diabetická glomeruloskleróza

postižení ledvin při diabetické mikroangiopatii

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

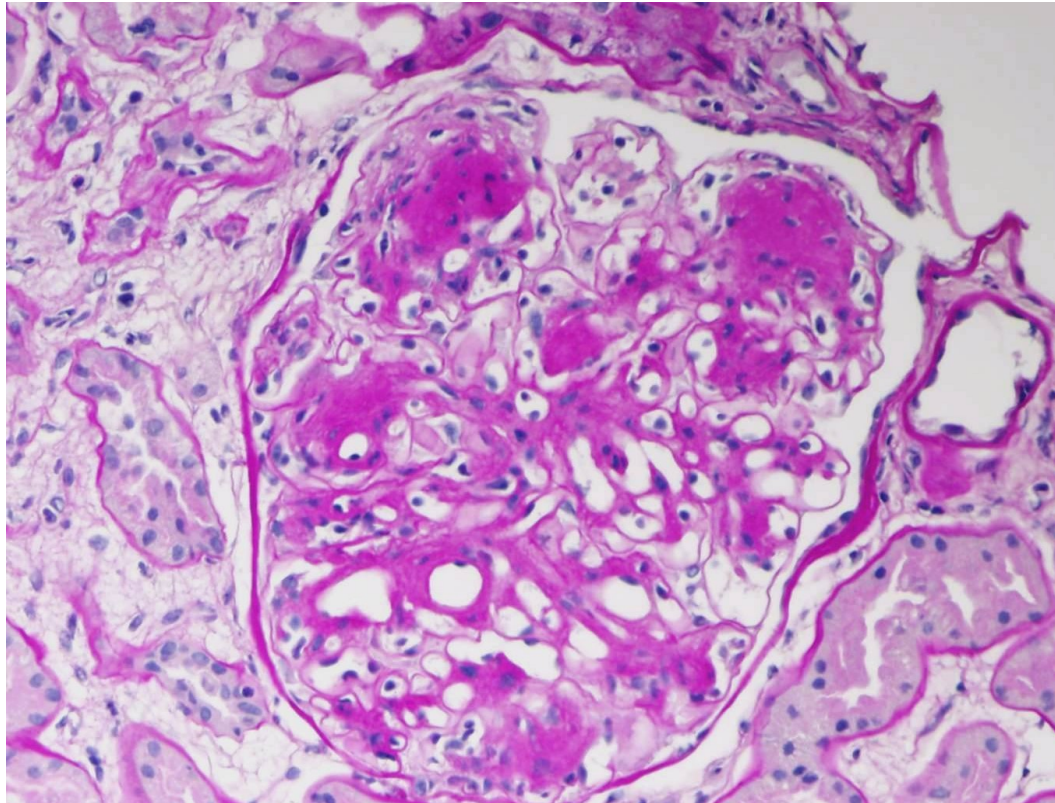
Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

## 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 hematurii

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

- **častá příčina chronického renální selhání**
- **rekurence po transplantaci**
- **imunokomplexové / autoimunitní onemocnění (většinou u osob s genetickou predispozicí chybná glykosylace úseku IgA > vytvoření a navázání protilátek IgA nebo IgG na IgA)**

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

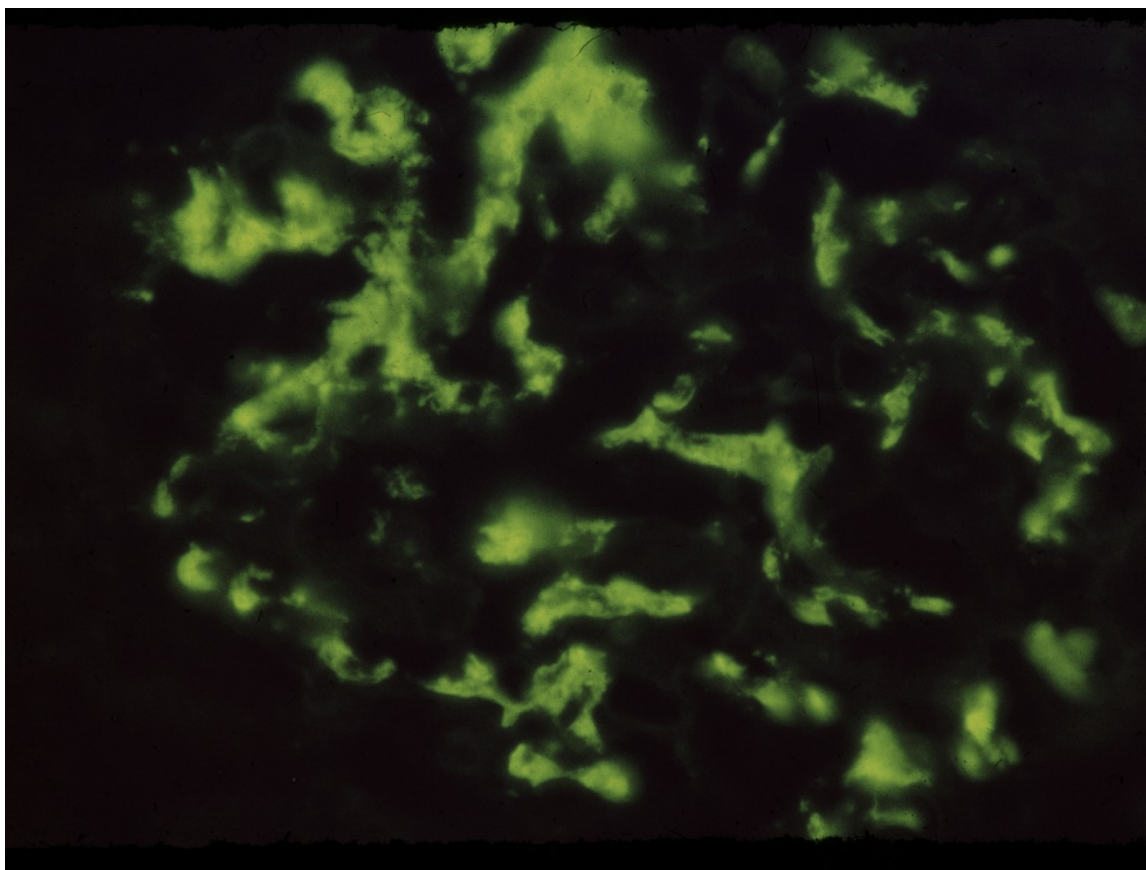
- **IK IgA- IgG se deponují v mesangiu, což způsobuje proliferaci mezangia**
- **epizody makroskopické hematurie v návaznosti na respirační infekci**
  - ✓ **LM: mesangiální proliferace**
  - ✓ **IMF: mesangiální granula IgA**
  - ✓ **EM: mesangiální a paramesangiální ID**

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

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

- **IgA vaskulitida drobných cév**
- **v návaznosti na respirační infekt**
- **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**

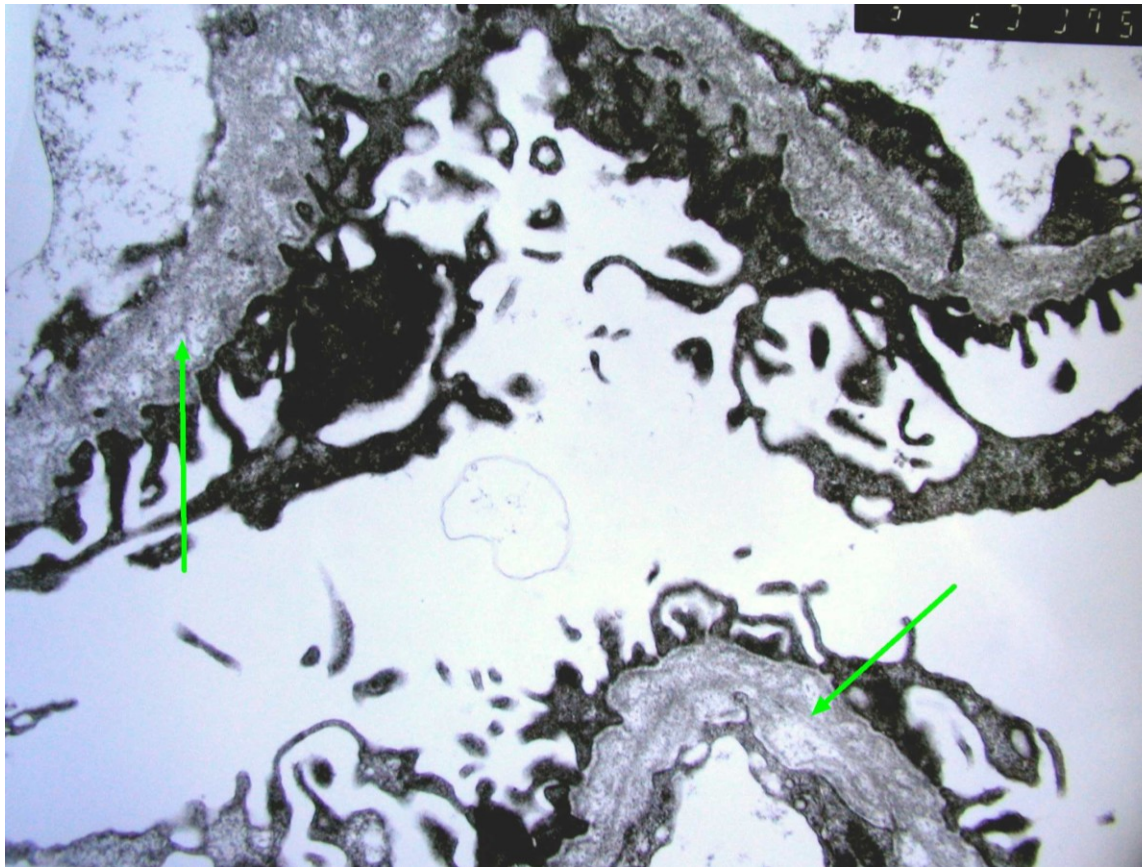


Glomerulopatie projevující se hematurií

## **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 difuzní 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 u dětí, 1-2 týdny po streptokokové infekci, nyní dospělí a starší po stafylokokové infekci ( RF: 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**

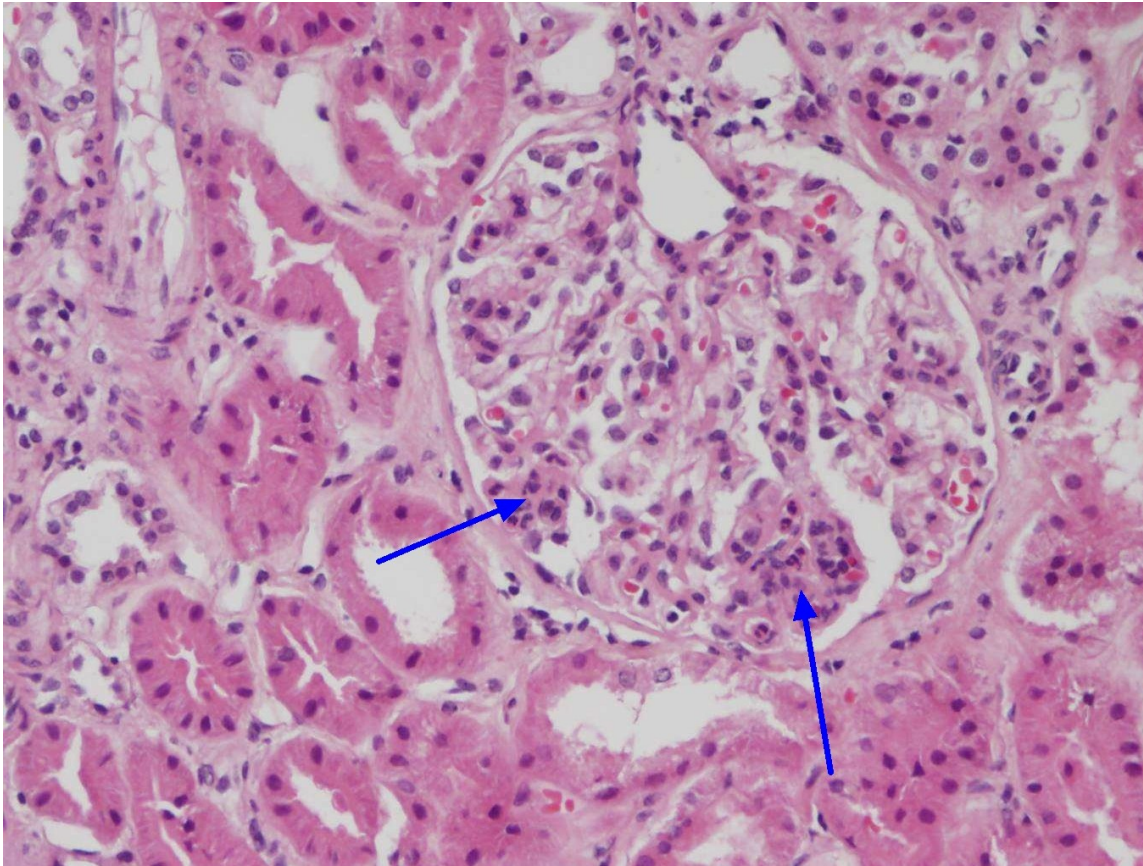
Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem až renálním selháním

## **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“**

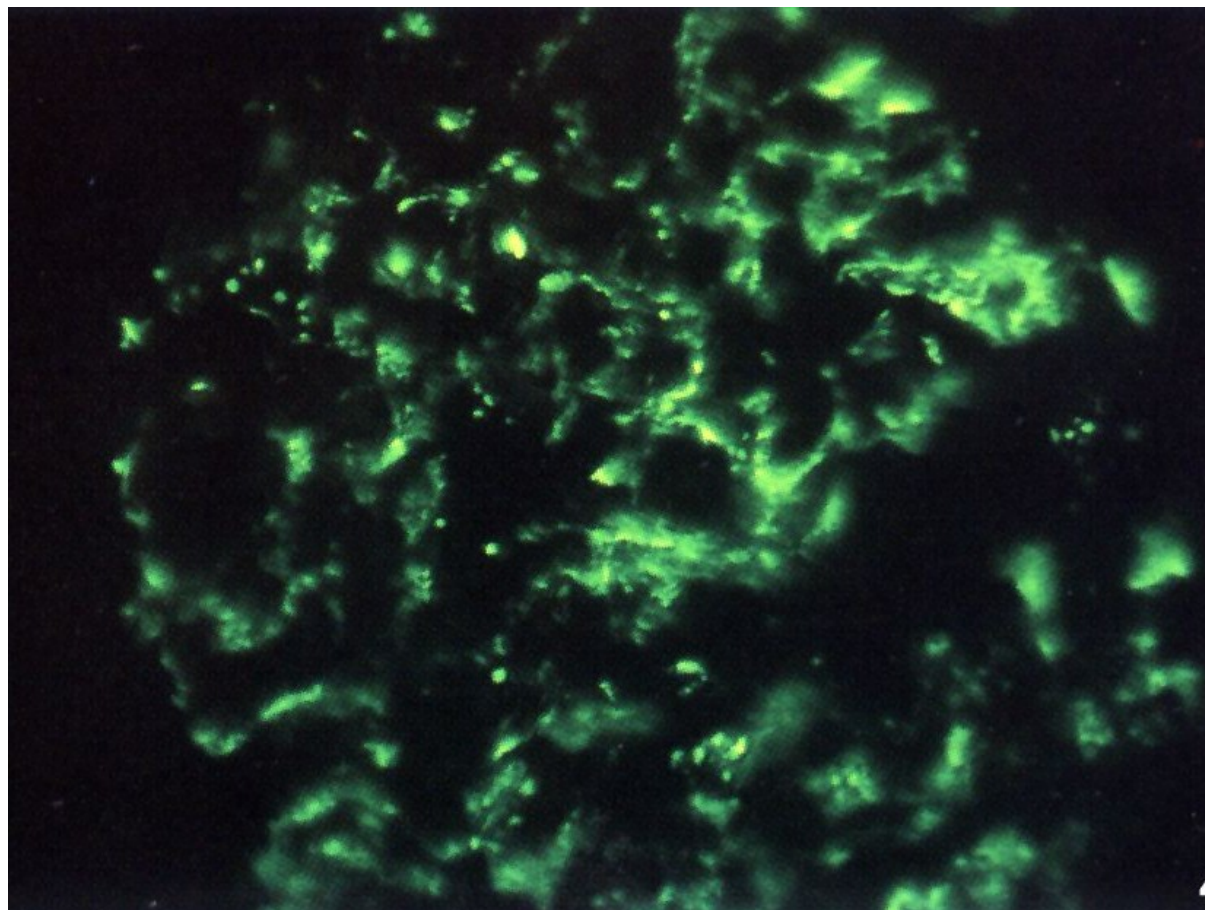


## Akutní difuzní endokapilární proliferativní GN



Zvýšená intrakapilární a mesangiální celularita,  
přítomnost PMN

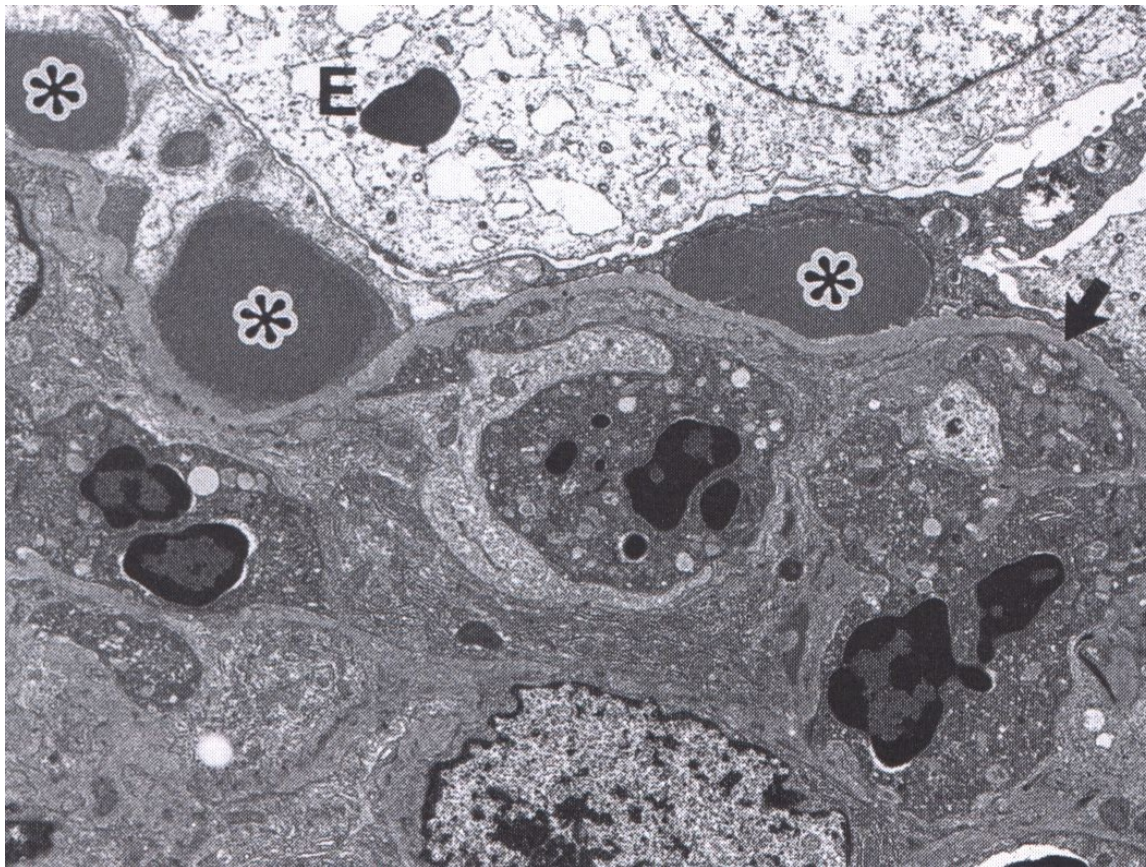
## Akutní difuzní endokapilární proliferativní GN



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

Dříve dělení na skupiny I.-III.

Nyní **skupina nemocí s abnormalitami komplementu**

- dg založena na detekci C3 složky komplementu v biopsii

### 1) imunokomplexové GN

zánětlivé onemocnění s proliferativním obrazem a pozitivitou IgG a C3 v IMF, mladí dospělí

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

- ✓ LM obdobná: difusní postižení glomerulů, glomeruly zvětšené, hypercelularita endokapilární i mesangiální, **lobulizace** kapilárního trsu, **dvojkontury** v barvení PAS a stříbření

Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem až renálním selháním

## **Membranoproliferativní GN - C3 nefropatie**

### **C3GN**

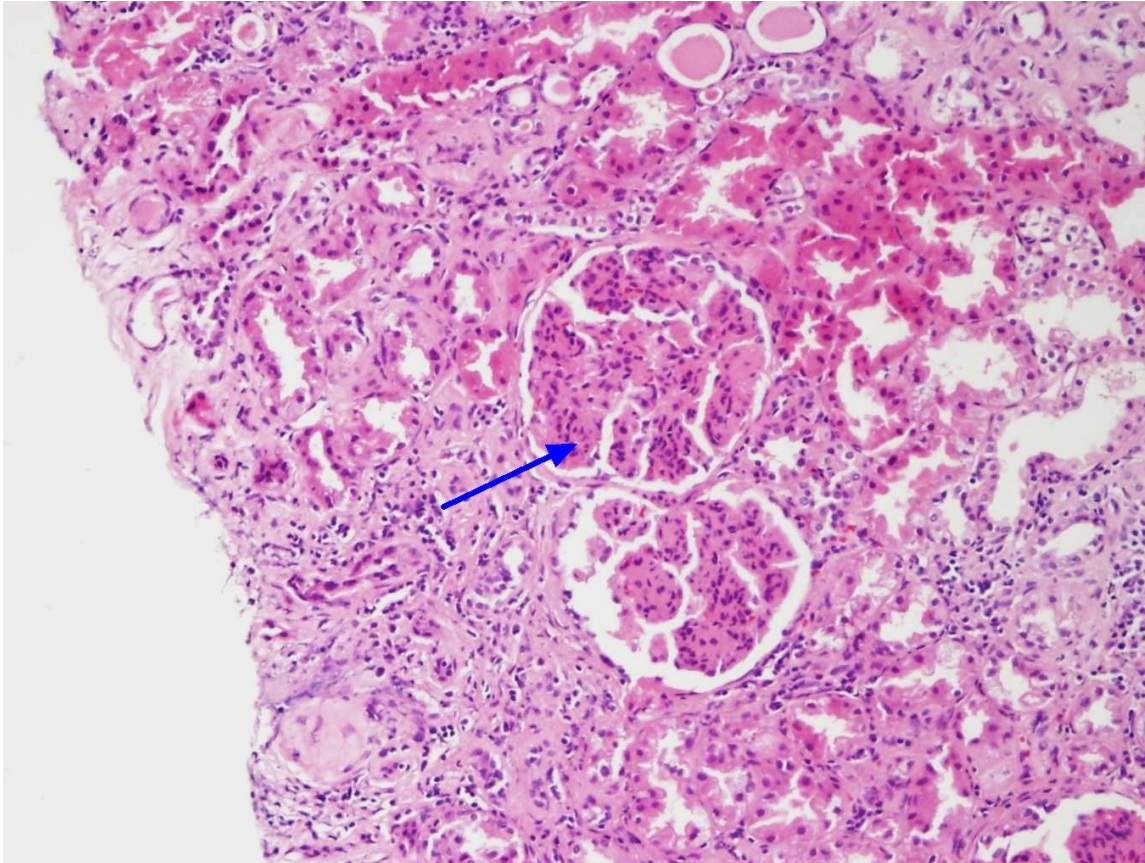
- Onemocnění s dysregulací alternativní a terminální cesty komplementu
- **Získané** x vrozené onemocnění
- různé PI proti součástem komplementu prodlužují poločas rozpadu komponent komplementu a udržují zánětlivou reakci
- Klinika různorodá - asymptomatická až ARI
- Sérum: snížení C3

### **Nemoc denzních depozit (DDD)**

- vzácné onemocnění, depozita C3 uložena intramembranózně



## 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**



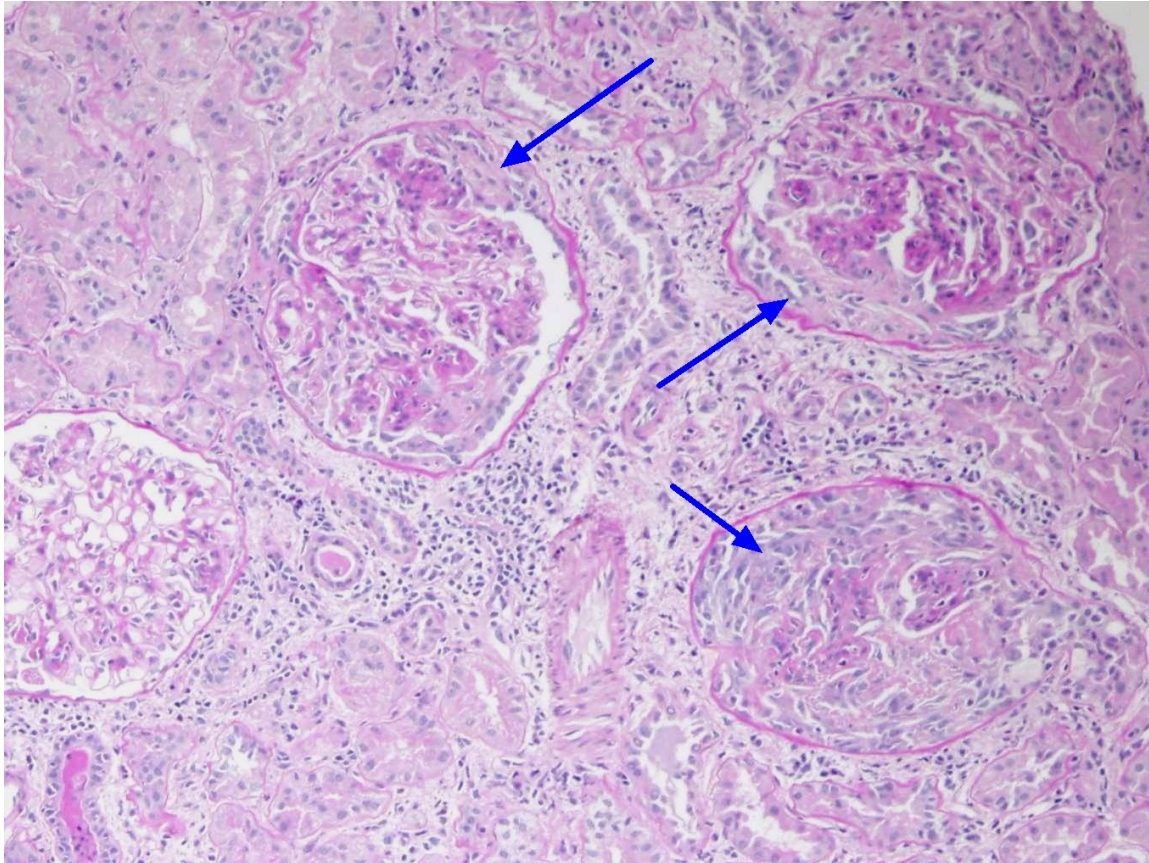
# Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem

## **Rychle progredující GN (RPGN)**

= skupina onemocnění , kde jsou zastoupeny:

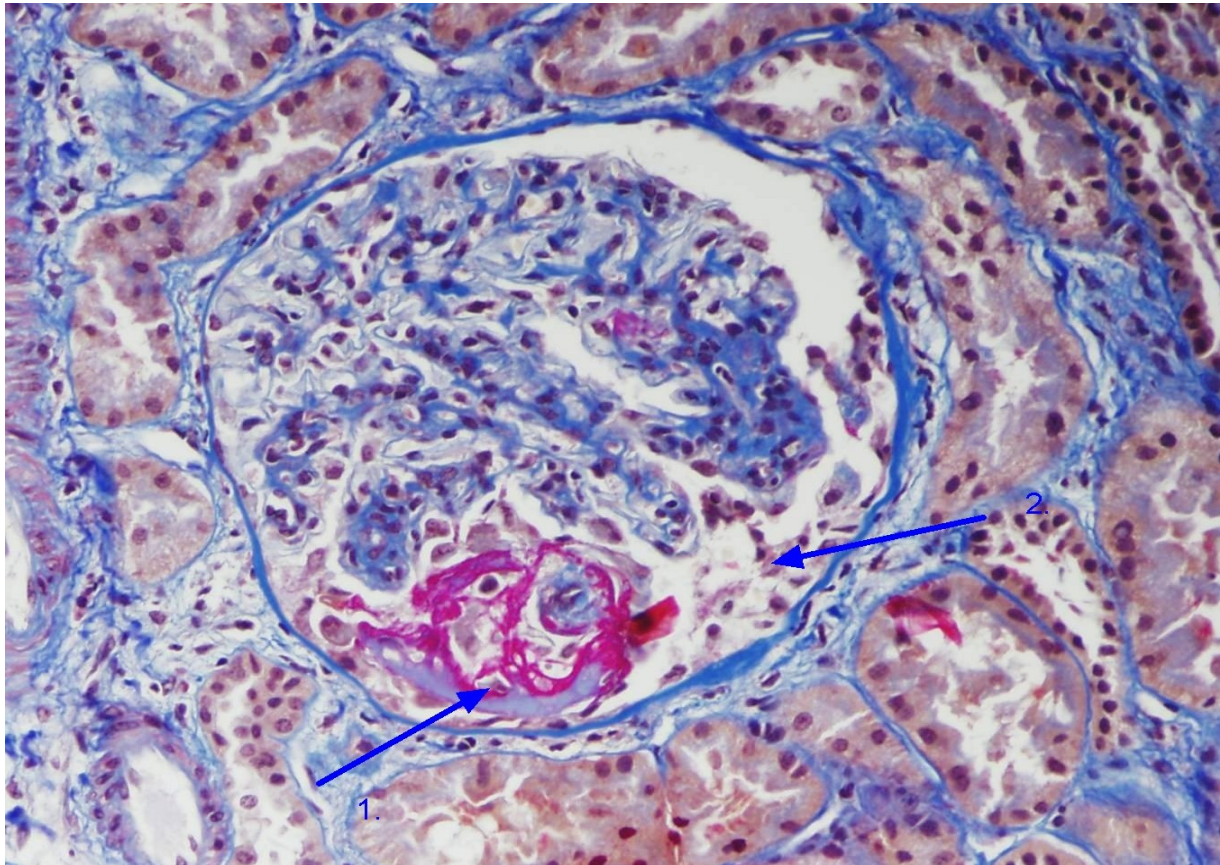
- **GN v rámci systémových vaskulitid** (viz tam)
- **Anti-GBM glomerulonefritida**
- **A také jakákoliv GN související s depozicí imunokomplexů v glomerulech** (IgA, postinfekční GN, GN při SLE)

# RPGN



Celulární srpky v oblasti Bowmanova prostoru

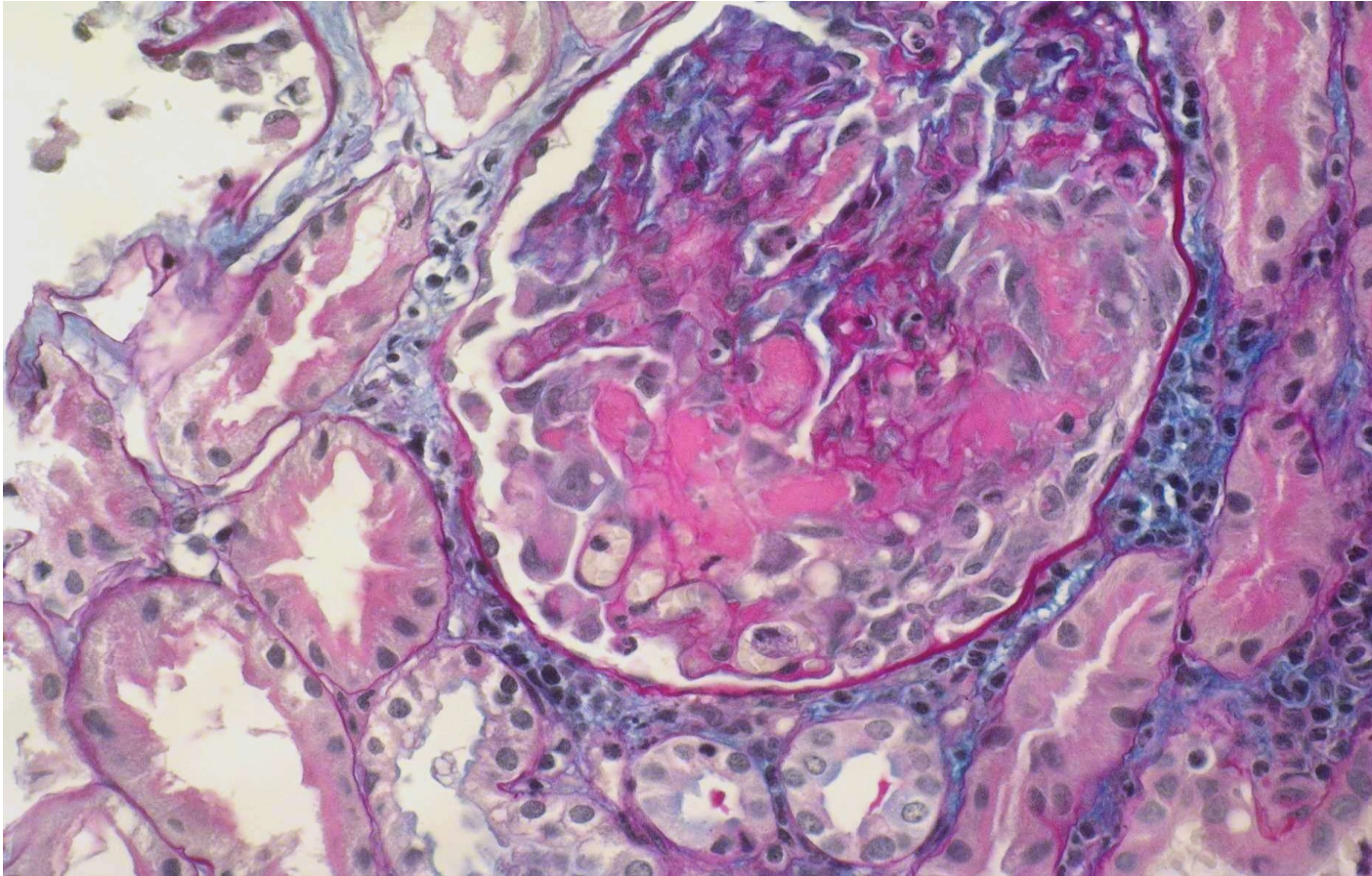
# RPGN



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**

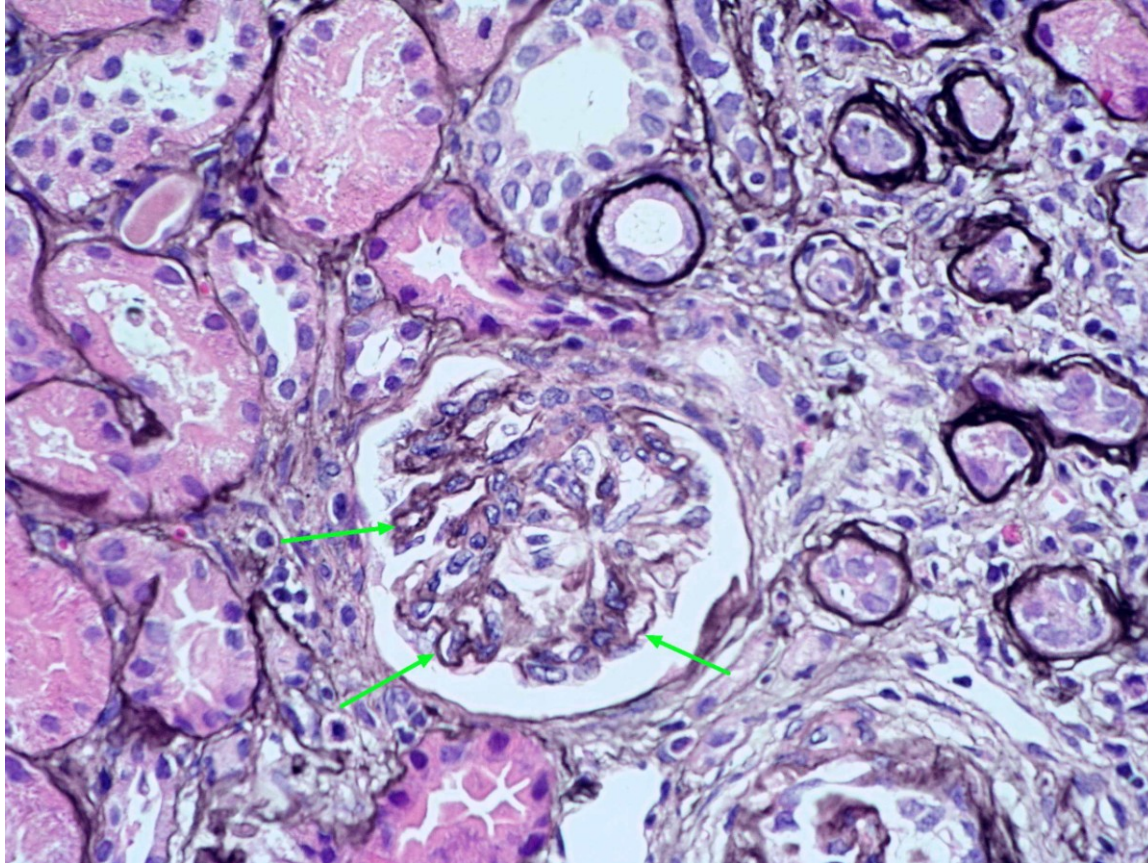
# A. Postižení ledvin při hypertenzi

## Benigní nefroskleróza

Vzniká při benigní (kompenzované) hypertenzi

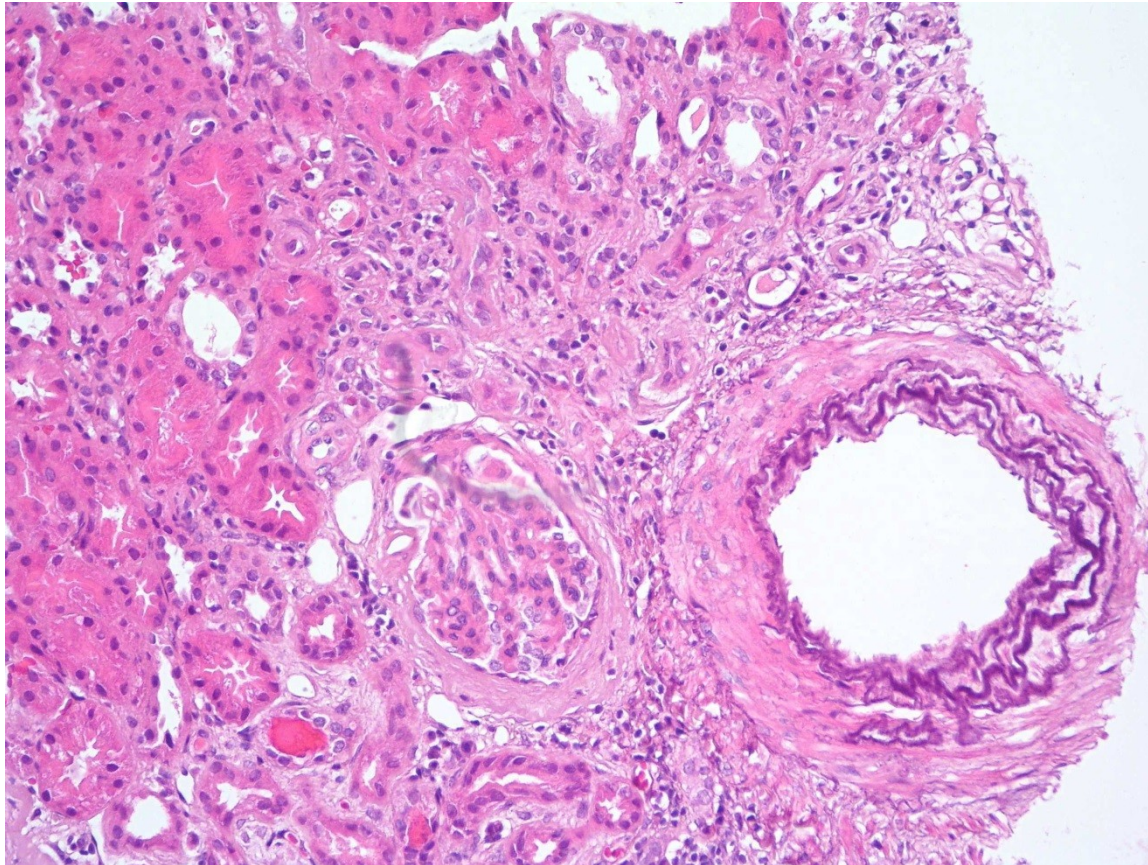
- makro : ledviny jsou symetricky zmenšené, **povrch jemně granulovaný**, kůra atrofická tloušťky 2-3mm.
- mikro : **hyalinní insudáty** ve stěně arteriol, **hypertrofie medie a skleroza intimy arterií**, ischemické změny a zánik glomerulů, vaskulární atrofie tubulů, přilehlá intersticiální fibróza.





Ischemické změny glomerulů, „wrinkling“ GBM



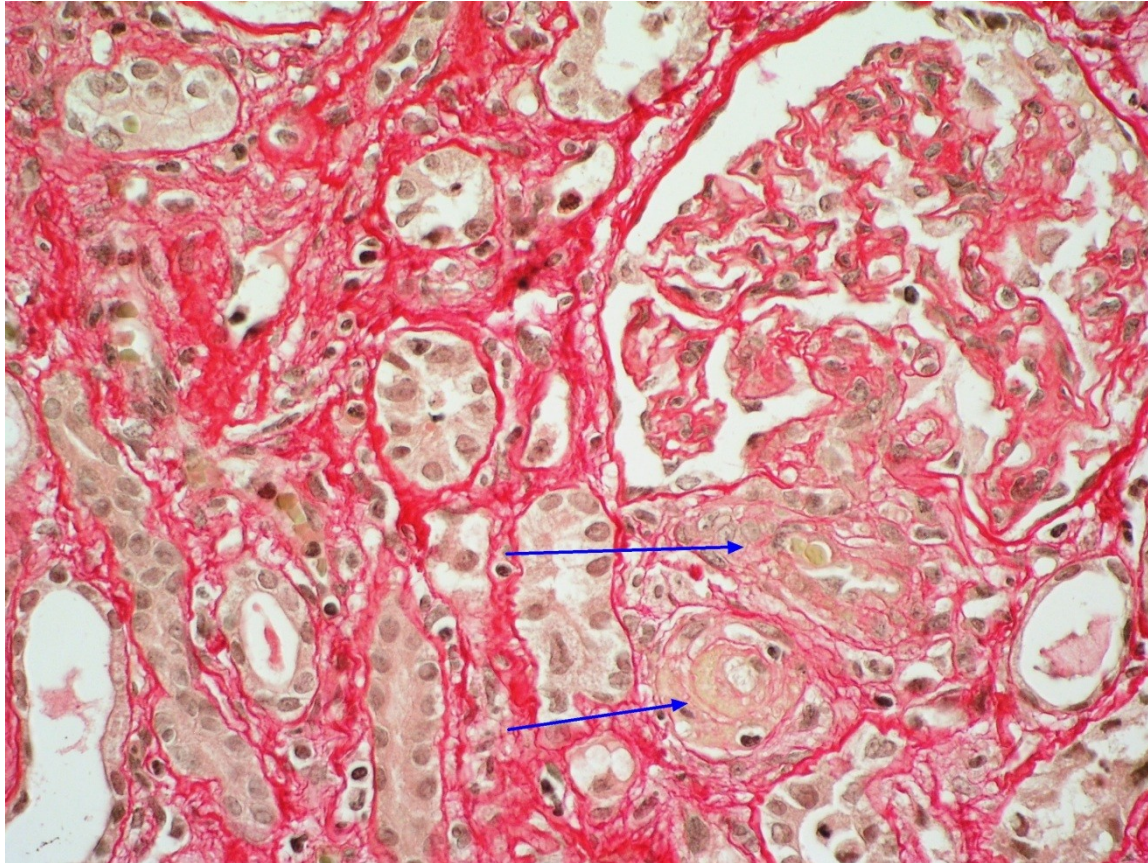


Fibrointimální zesílení stěny arterie

# A. Postižení ledvin při hypertenzi

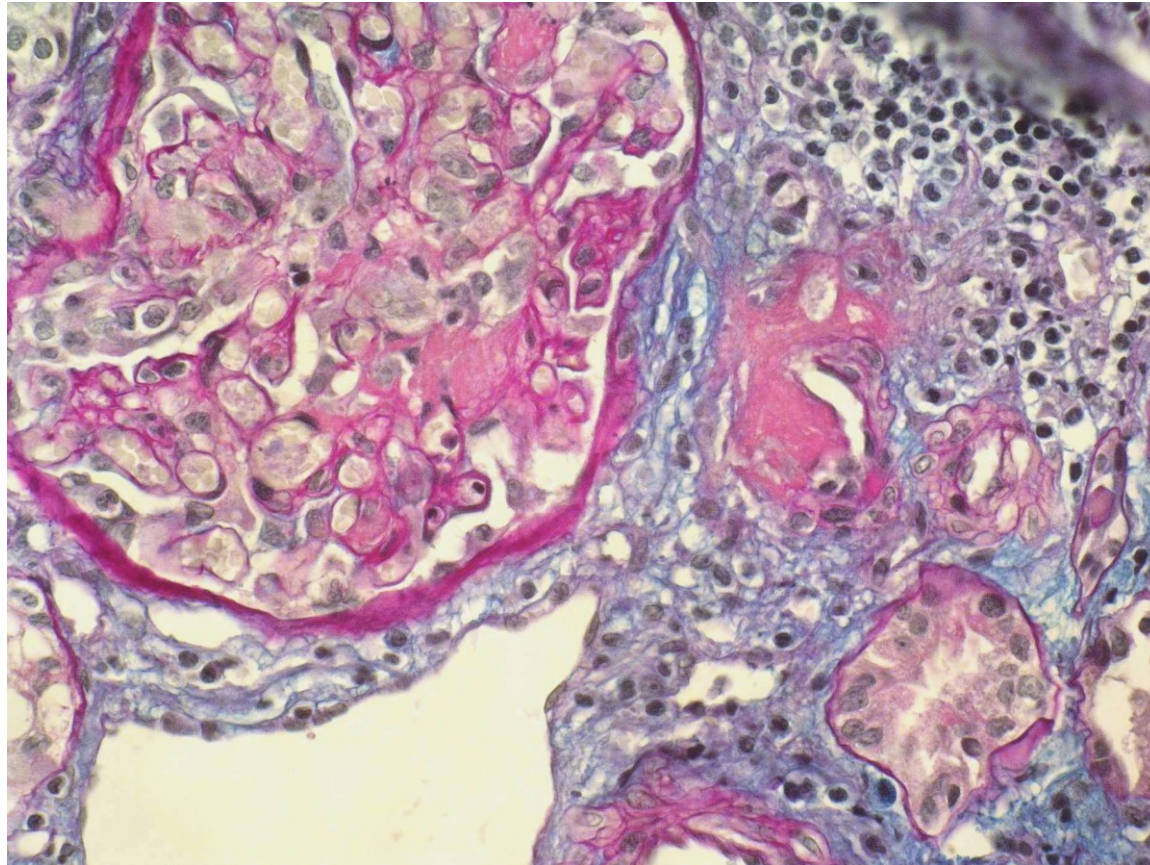
## Maligní „nefroskleróza“

- 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



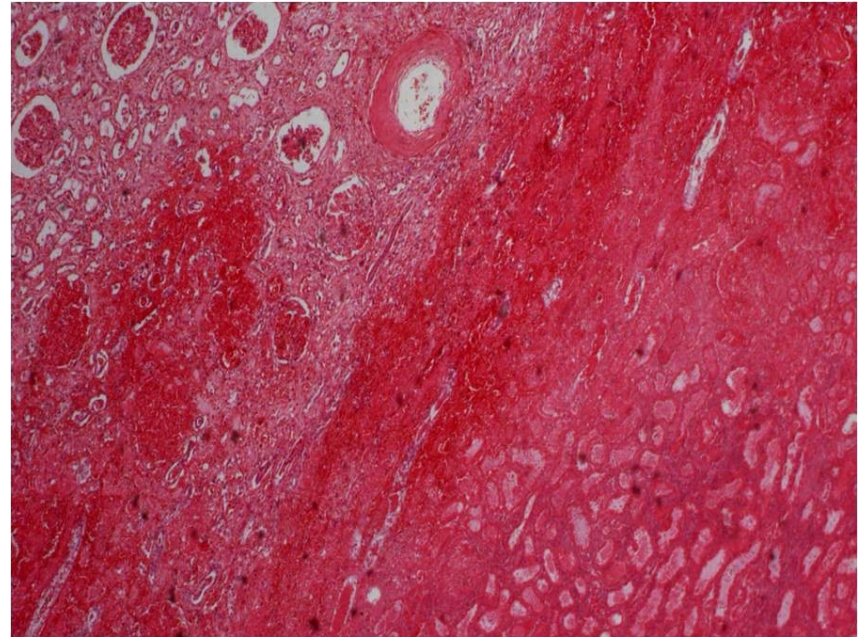


Fibrinoidní nekróza hilové arterioly

## 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 vzniklou hypertenzí!

# D. Trombotické mikroangiopatie

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

- mikro: edém intimy, zduření endotelu arteriol, fibrinoidní nekróza stěny arteriol, 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 , nejvíce receptorů pro verotoxin je v ledvinách > poškození

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

- **TTP**

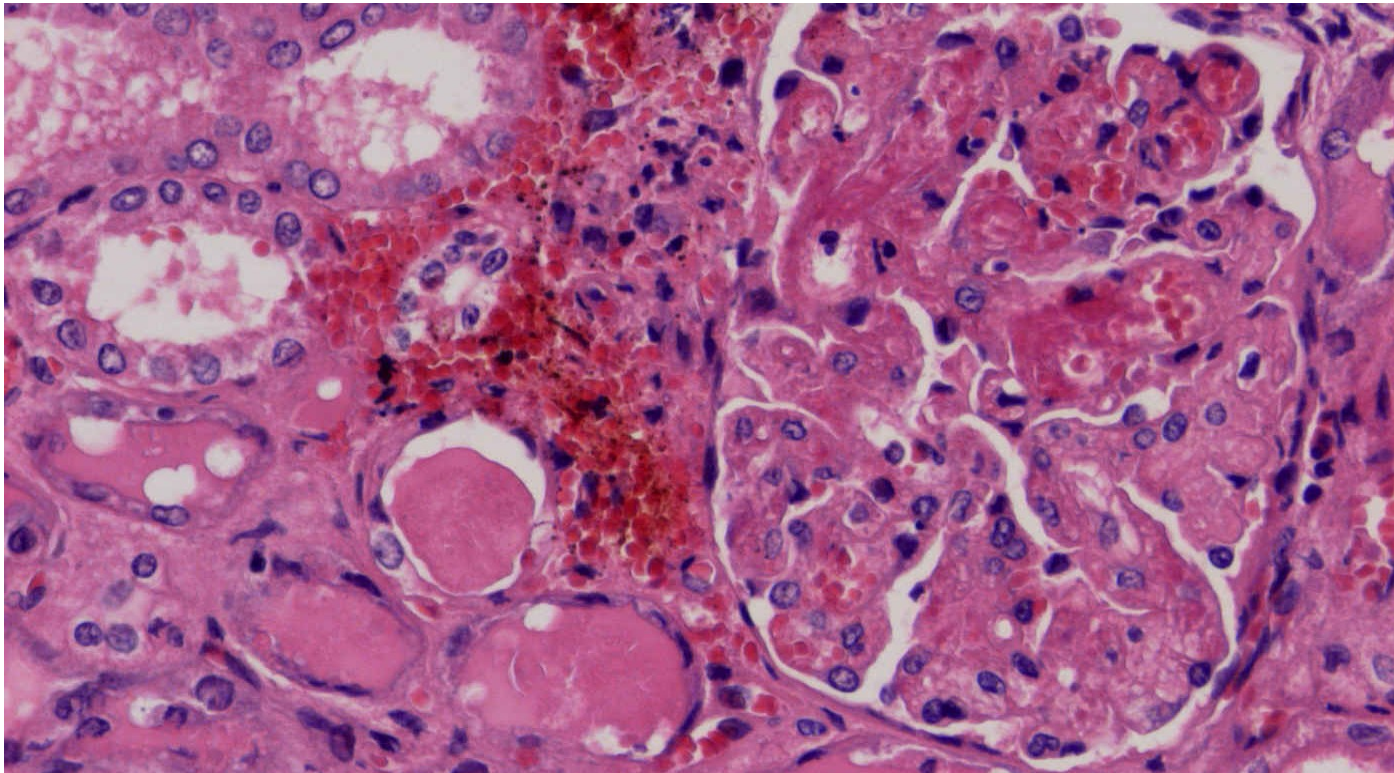
*genetické onemocnění* (enzymopatie)

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

- **Stavy komplikující těhotenství**

preeklampsie/ eklampsie

- **Při autoimunních onemocněních**



Tromby v luminech glomerulárních kapilár

# E. Systémové vaskulitidy

- **3 hlavní typy:**

a) **Vaskulitida způsobená přímo protilátkami**

b) **Vaskulitida způsobená imunokomplexy**

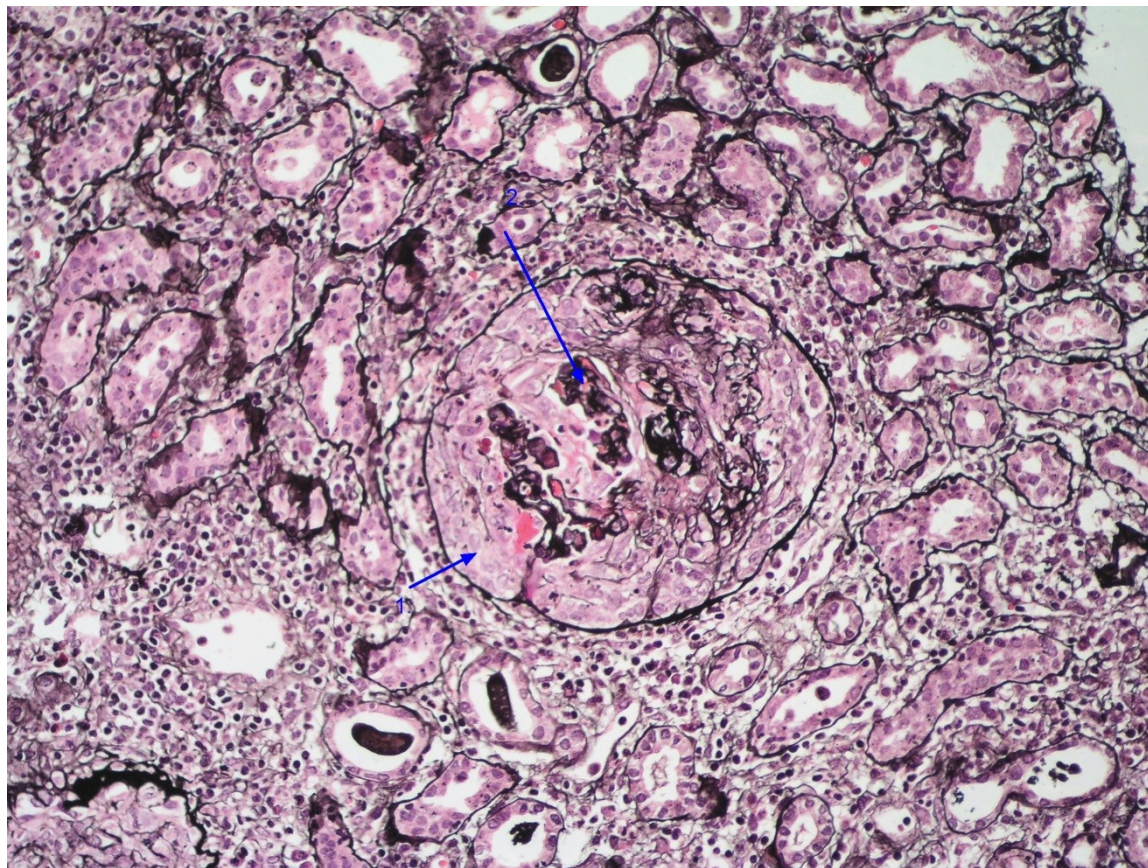
c) **Vaskulitida s přítomností protilátek proti součástí cytoplazmy neutrofilů (ANCA)**

## a) Vaskulitida způsobená přímo protilátkami

### Anti-GBM glomerulonefritida

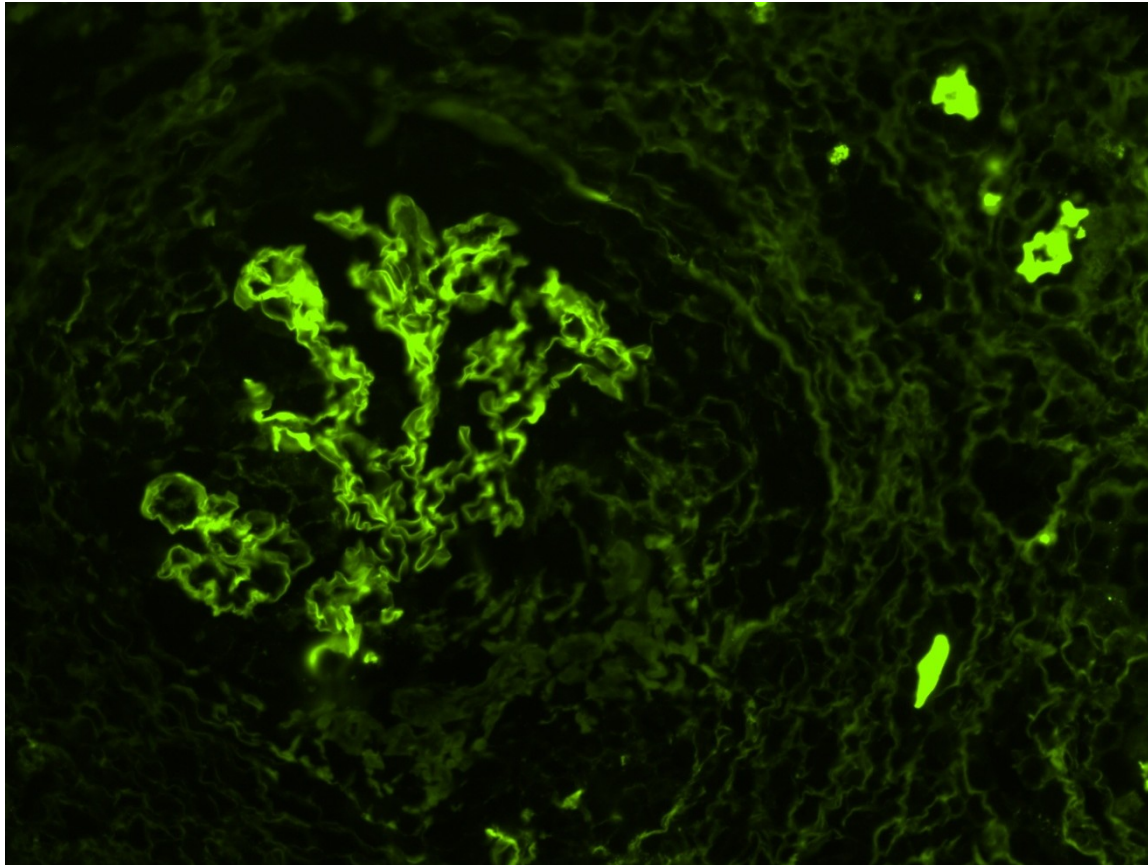
- přítomnost PL proti tzv. Goodpastureovu antigenu (součást kolagenu), který je komponentou BM
  - vzácné onemocnění
  - navázání Anti-GBM protilátky vede k aktivaci komplementu a proteáz a k destrukci GBM
  - Při současném postižení ledvin a plic: Goodpastureův sy
- 
- ✓ LM: obraz RPGN
  - ✓ IMF: difusní 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) c-ANCA**
- 2. Mikroskopická polyangiitida p-ANCA**
- 3. Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (Churg-Straussově syndrom)**
  - morfologie RPGN – nekrotizace a srpky**
  - v IF bez imunodepozit –tzv. pauciimunní**



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

### Granulomatóza s polyangiitidou

- cANCA, vysoce agresivní!
- klinika: nespecifické systémové „chřipkové“ příznaky, hubnutí, postižení ORL oblasti - záněty HCD a plic – až 90%, ledviny- ARI, GIT, klouby
- většina postižených >70 let
- vysoká mortalita bez terapie cca 80% do 2 let- tj. horší než u většiny tumorů!!!!
- LM: fibrinoidní nekróza stěny arteriol a kapilár – nekrotizující GN, formace srpků jako reakce na ruptury GBM

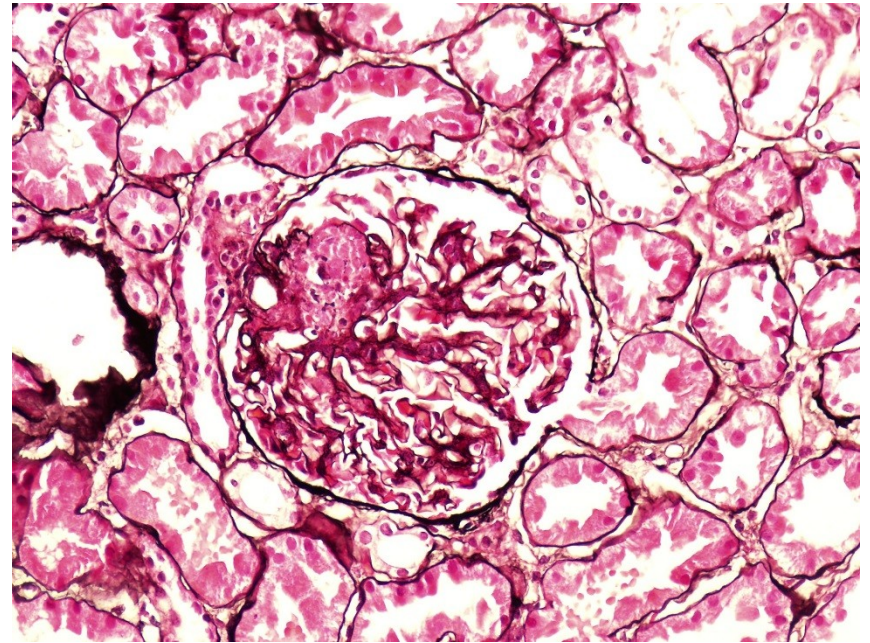
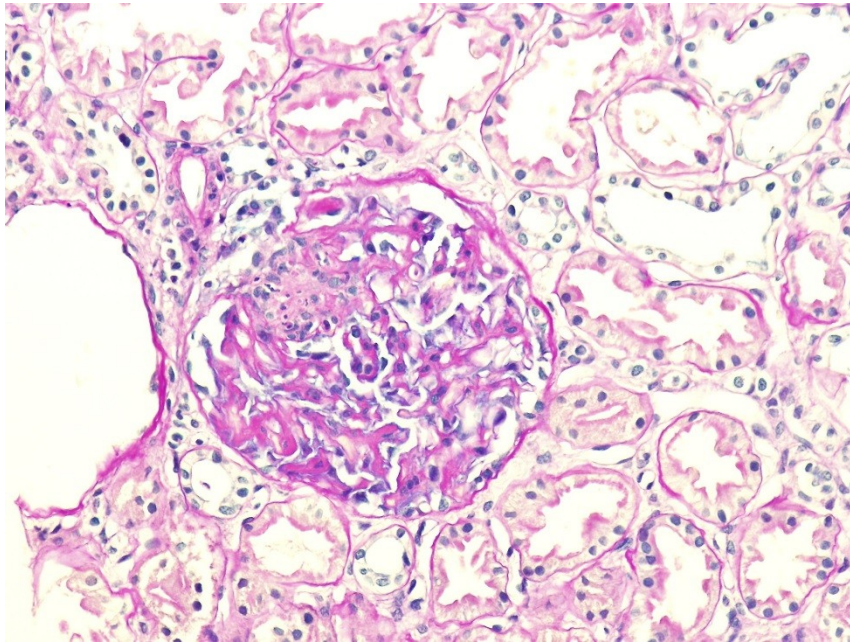
# V. Postižení glomerulů ledvin při SLE

- 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

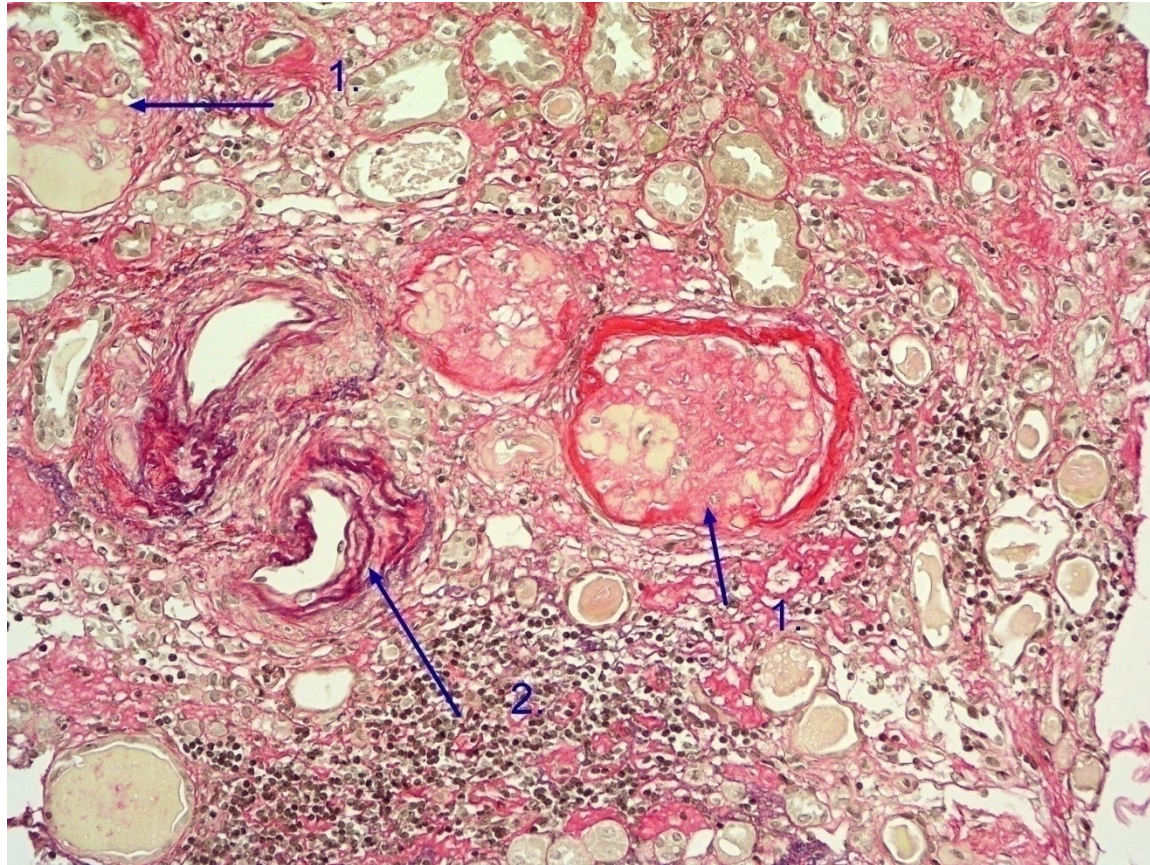


# VI. Chronická GN

**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)

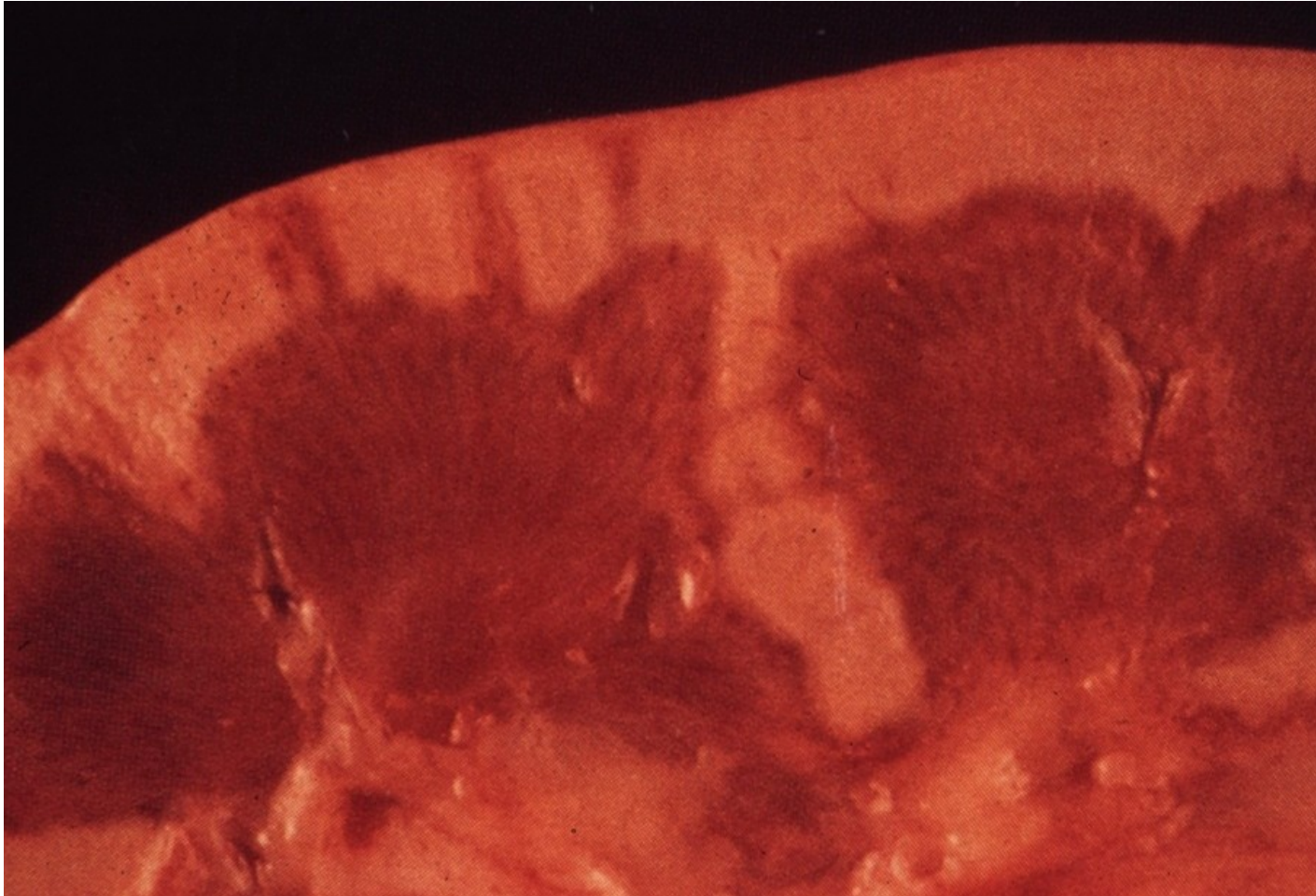


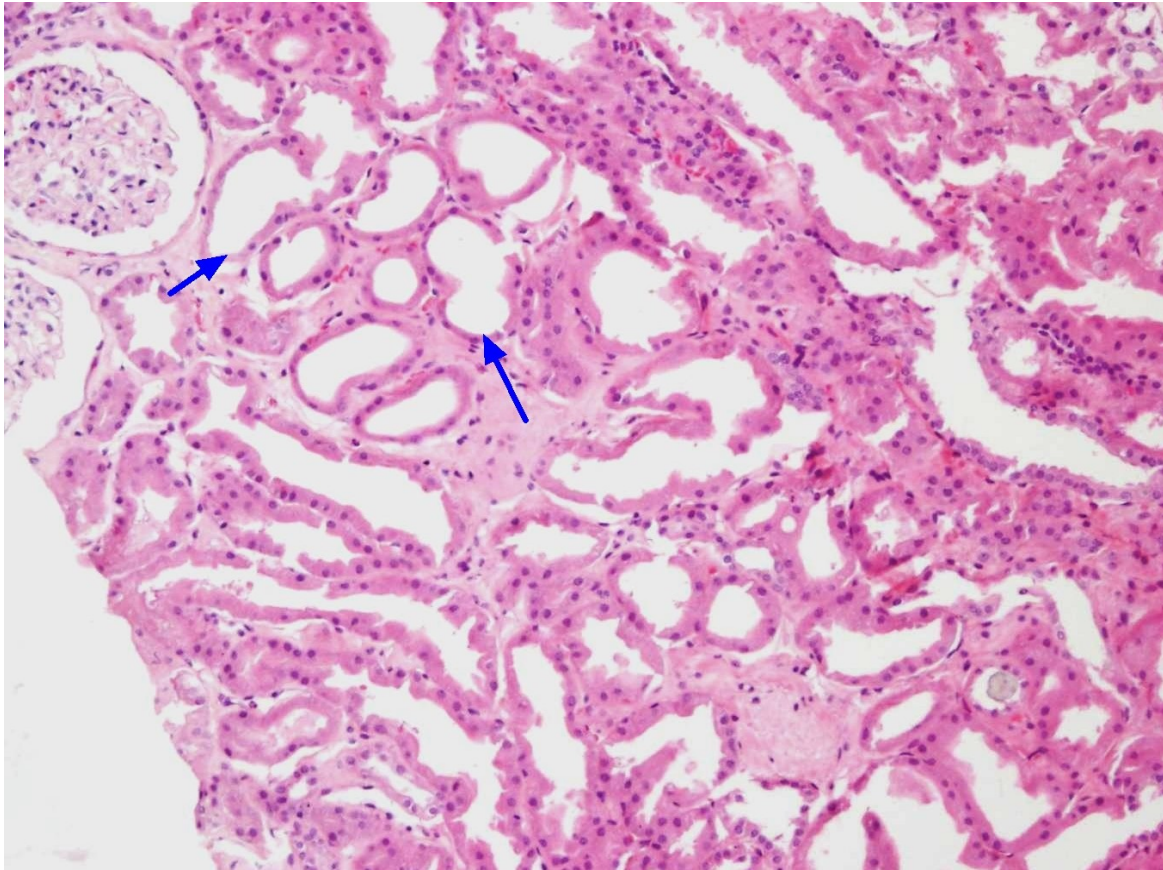
# Onemocnění tubulů a intersticia

## 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; intrarenální obstrukce > ARI
  - 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

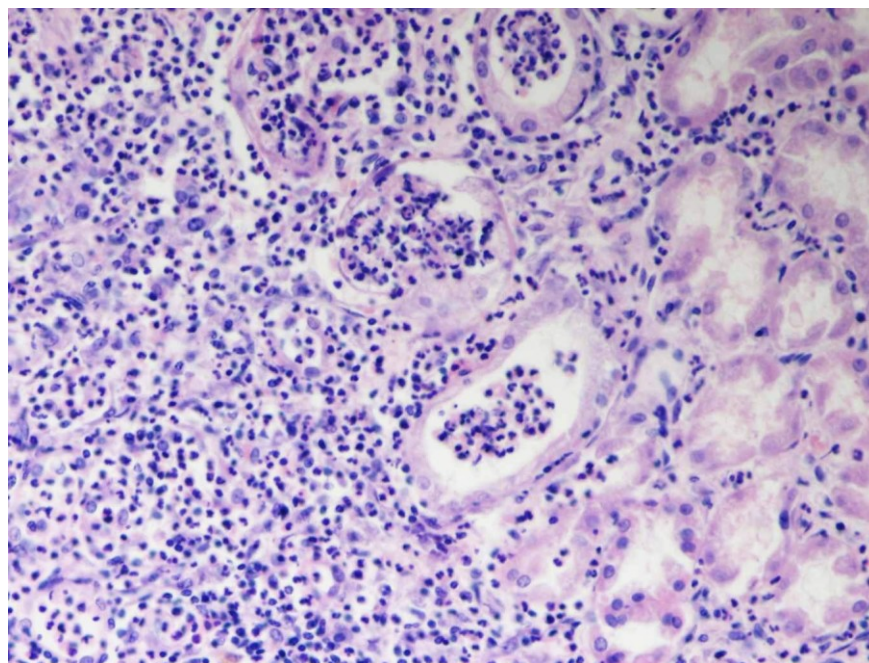
## Onemocnění tubulů a intersticia

### **Akutní pyelonefritida pokrač.**

- makro : postižená ledvina je zduřelá, žlutavé abscesy pod pouzdrém.
- pánvička edematózní, překrvená, 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

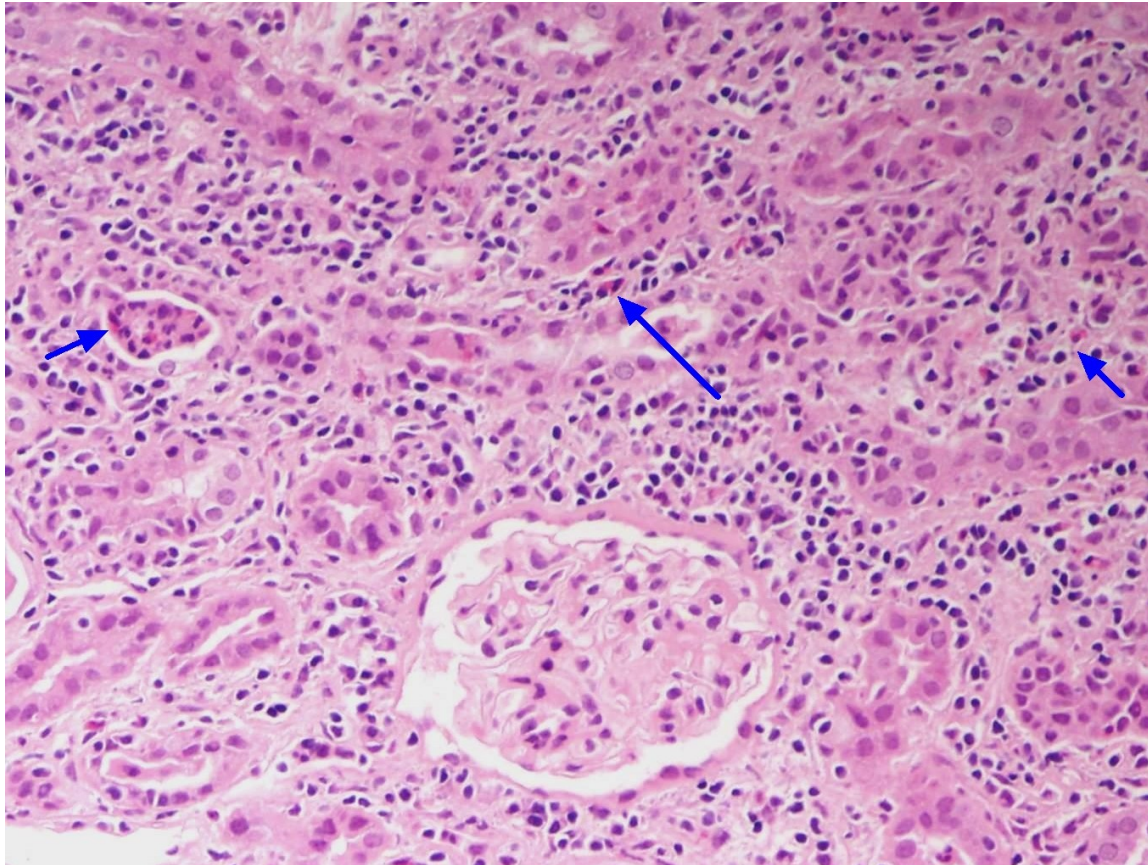
patří mezi nejčastější příčiny chr. renálního selhání

- makro : ledviny nepravidelně svráštělé, ploché vtažené jizvy, často urolitiáza, parenchym ledviny progresivně atrofuje - „end-stage kidney“
- mikro: fibróza intersticia se zánětlivou celulizací, 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
  - progrese do CHRI
- **nefrolitiáza**

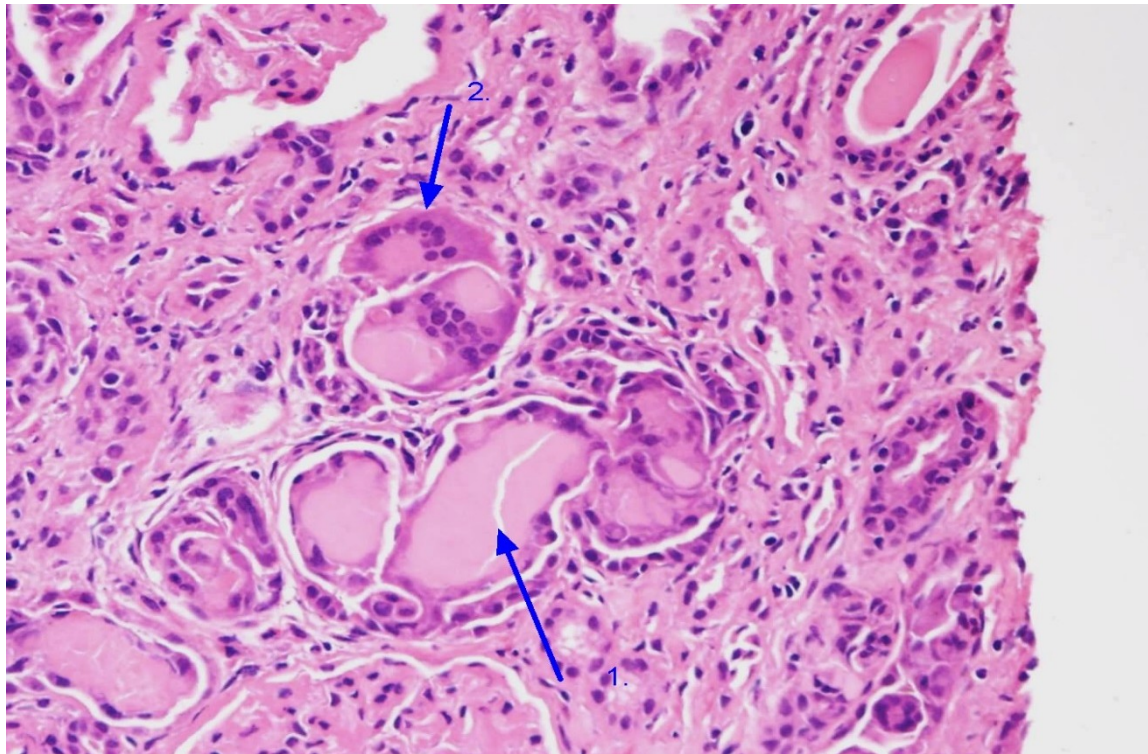
# Onemocnění tubulů a intersticia

## 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
- v časných fázích onemocnění reverzibilní
- poškození výstelky kanálků, přítomnost obrovských mnohojaderných bb.





## Myelomová nefróza

1. Bílkovinné válce
2. Obrovské mnohojaderné 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

# Nádory ledviny WHO 2021

## Renal cell tumours

- **Clear cell renal tumours**
- 8310/3 Clear cell renal cell carcinoma
- 8316/1 Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential
- **Papillary renal tumours**
- 8260/0 Papillary adenoma
- 8260/3 Papillary renal cell carcinoma<sup>†</sup>
- **Oncocytic and chromophobe renal tumours**
- 8290/0 Oncocytoma
- 8317/3 Chromophobe cell renal carcinoma
- Other oncocytic tumours of the kidney
- **Collecting duct tumours**
- 8319/3 Collecting duct carcinoma
- **Other renal tumours**
- 8323/1 Clear cell papillary renal cell tumour<sup>†</sup>
- 8480/3 Mucinous tubular and spindle cell carcinoma
- 8316/3 Tubulocystic renal cell carcinoma
- 8316/3 Acquired cystic disease–associated renal cell carcinoma
- 8311/3 Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma
- 8312/3 Renal cell carcinoma, NOS
- **Molecularly defined renal carcinomas**
- 8311/3 *TFE3*-rearranged renal cell carcinomas
- 8311/3 *TFEB*-altered renal cell carcinomas
- 8311/3 *ELOC* (formerly *TCEB1*)-mutated renal cell carcinoma
- 8311/3 Fumarate hydratase–deficient renal cell carcinoma
- 8311/3 Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome–associated renal cell carcinoma
- 8311/3 Succinate dehydrogenase–deficient renal cell carcinoma
- 8311/3 *ALK*-rearranged renal cell carcinomas
- 8510/3 Medullary carcinoma, NOS
- 8510/3 SMARCB1-deficient medullary-like renal cell carcinoma
- 8510/3 SMARCB1-deficient undifferentiated renal cell carcinoma, NOS
- 8510/3 SMARCB1-deficient dedifferentiated renal cell carcinomas of other specific subtypes

- **Zobrazena jen část – pro ilustraci**

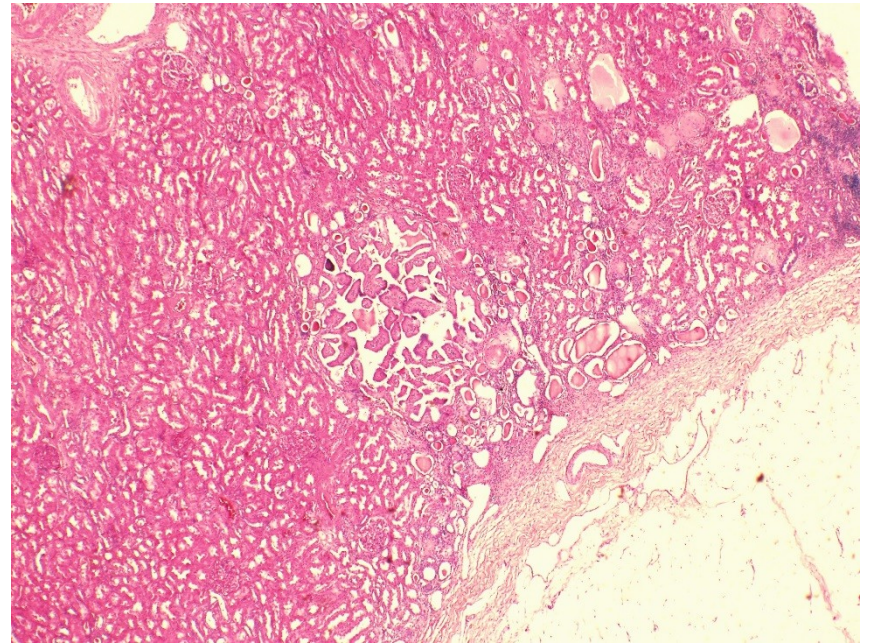


# Nádory ledvin - výběr

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

# Papilární adenom

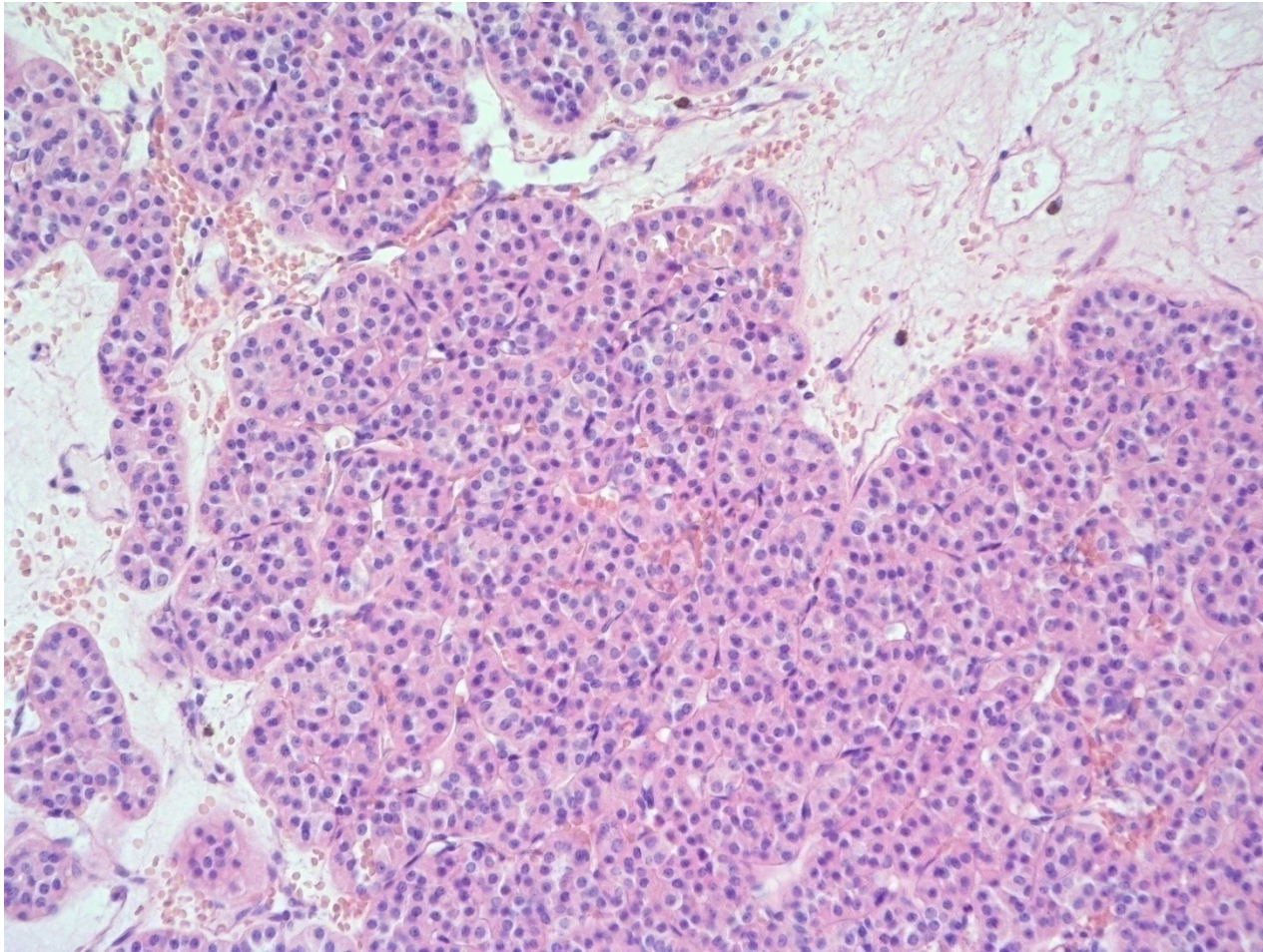
- nejčastější tumor vycházející z epitelu tubulů
- náhodný nález nebo v souvislosti s HD
- dle definice vel. do 15 mm, šedý či žlutý uzlík, bez kapsuly
- histologicky tubulární či papilární architektura



# Onkocytom

- **epiteliální tumor z bb tubulů, tvořený většími buňkami s eosinofilní granulární cytoplazmou**
- **většinou náhodný nález – asymptomatický**
- **M:Ž 2:1, průměr 62 let**
- **makro: mahagonově hnědý, ohraničený, centrálně jizva**
- **může se šířit i do tuku a renální žíly**

# Renální onkocytom

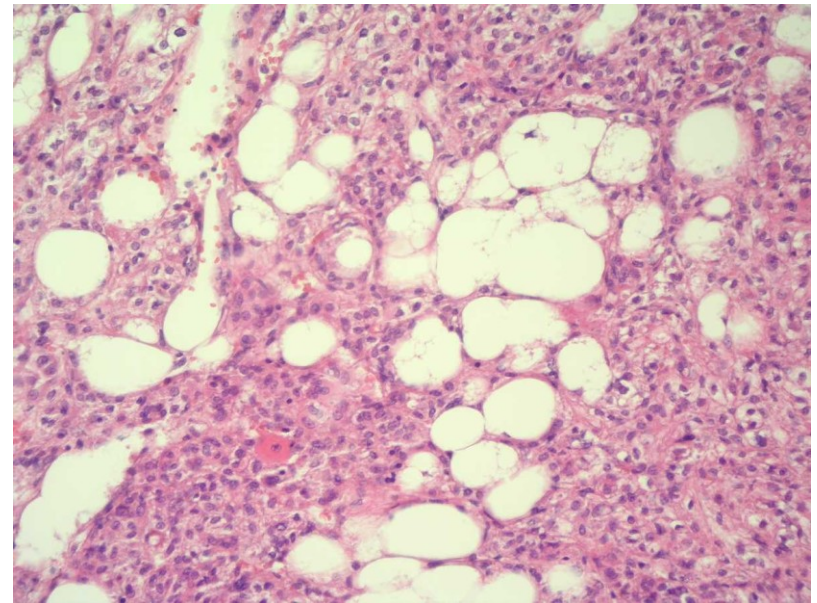
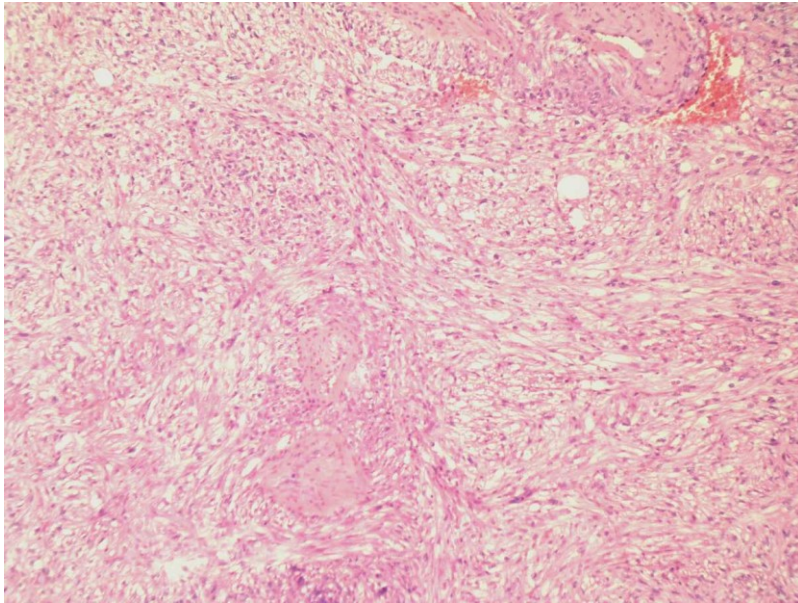


# Angiomyolipom

- 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





# Maligní nádory ledvin

## Karcinom ledviny

**Karcinom z renálních buněk tvoří 2% zhoubných tumorů celosvětově**

**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)

# TNM

- **TX** primární nádor nelze hodnotit
- **T0** bez známek primárního nádoru
- **T1** nádor 7cm nebo méně v největším rozměru, omezena ledvinu
  - T1a nádor 4cm nebo méně
  - T1b nádor >4cm, ale nevětší než 7cm
- **T2** nádor > 7cm, omezen na ledvinu
  - T2a nádor větší než 7cm, ne však více jak 10cm
  - T2b nádor větší než 10cm, omezen na ledvinu
- **T3** nádor se šíří do velkých vén nebo perirenálních tkání, ale ne do stejnostranné nadledviny, ne přes Gerotovu fascii
  - T3a nádor se makroskopicky šíří do v.renalis včetně jejich subsegmentálních větví nebo postihuje perirenální tuk a/nebo tukrenálního sinu, nepřesahuje však Gerotovu fascii
  - T3b nádor se makroskopicky šíří do duté žíly pod bránicí
  - T3c nádor se makroskopicky šíří do duté žíly nad bránicí nepřímo šíří přes Gerotovu fascii (včetně šíření do stejnostranné nadledviny) nebo postihuje stěnu duté žíly
- **T4** nádor se přímo šíří přes Gerotovu fascii (včetně šíření do stejnostranné nadledviny)

# Karcinom ledviny – pokračování

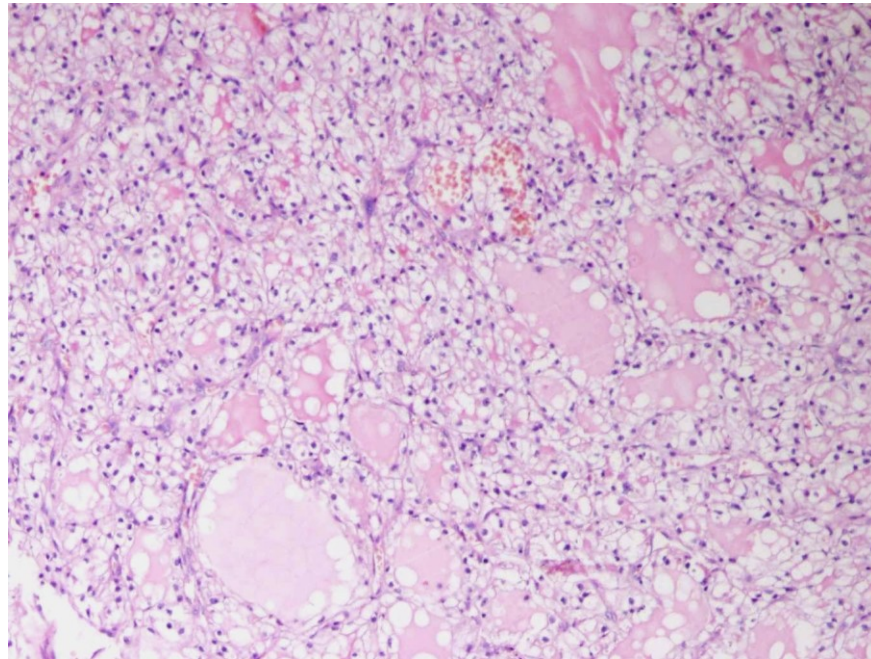
- Většina zjištěna náhodně zobrazovacími metodami
- Příznaky: z útlaku okolních struktur, hematurie, bolest v bedrech; později subfebrilie, ztráta váhy, anemie, zvýšená sedimentace, ev. paraneoplastické projevy
- Metastázy: hlavně hematogenně (typicky **žilní invaze**), plíce, kosti, mozek
- Nejčastější 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 cytoplazmou (obsahuje glykogen a lipidy), vychází z buněk tubulů
- nukleární grade dle ISUP
  - Grade 1: jádérka není vidět
  - Grade 2: jádérka patrná v HPF, eozinofilní
  - Grade 3: jádérka velká, eosinofilní, 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**

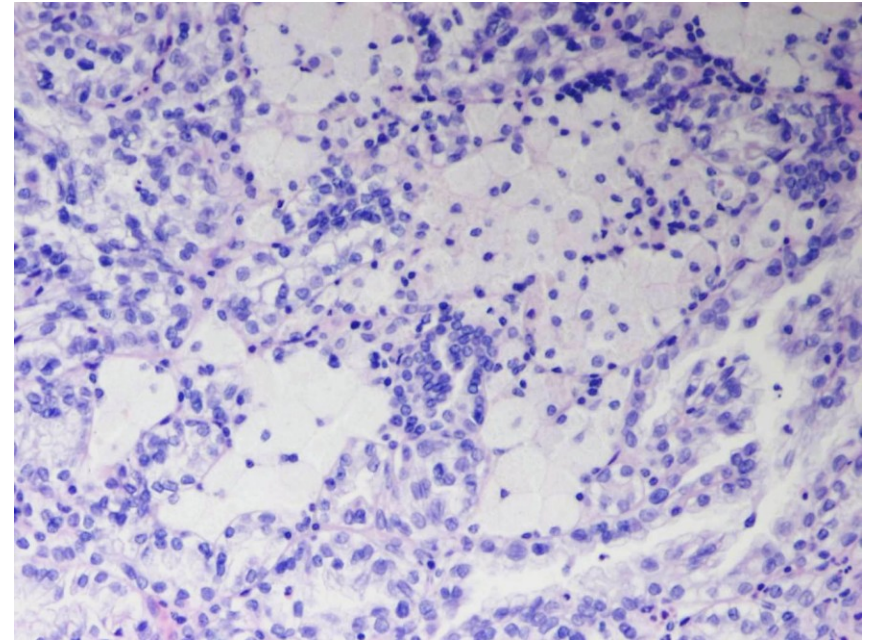
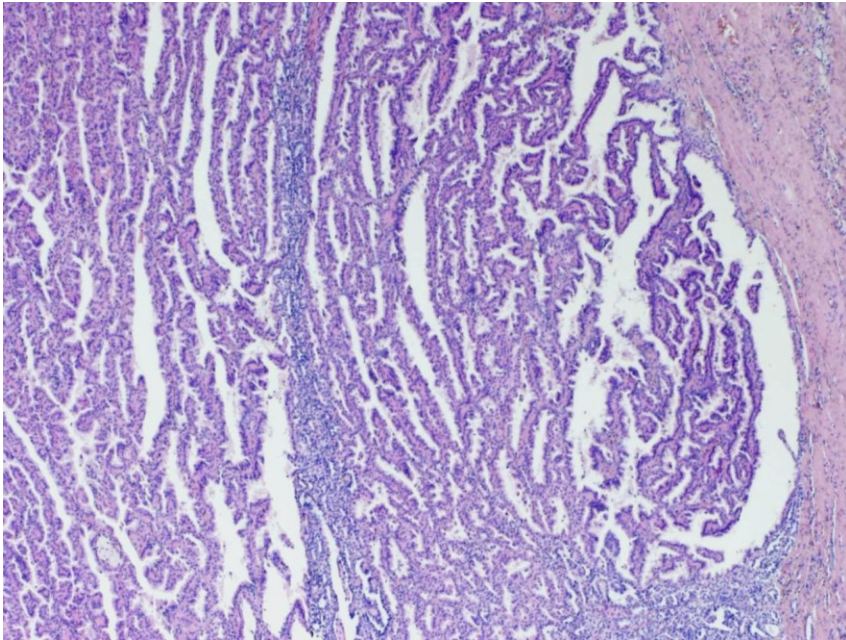
- **nádor má tendenci vrůstat do pánvičky - hematurie, do renální žíly a dolní duté žíly, do perirenálního tuku**
- **klinicky : dlouho němý, prognóza záleží na stage v době dg., nukleární grade, nekrózy, sarkomatoidní či rabdoidní diferenciacce zhoršují prognózu**
- **nádory menší než 3 cm v průměru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



# Papilární renální karcinom

- **15% karcinomů ledviny**
  - makro: dobře ohraničený, s regresivními změnami, často multifokální a oboustranné
  - mikro: maligní epiteliální buňky formované do papil, s pěnitými makrofágy ve stromatu
  - typ 1 a 2 dle vzhledu nádorových buněk – aktuálně dle WHO není doporučeno rozlišovat

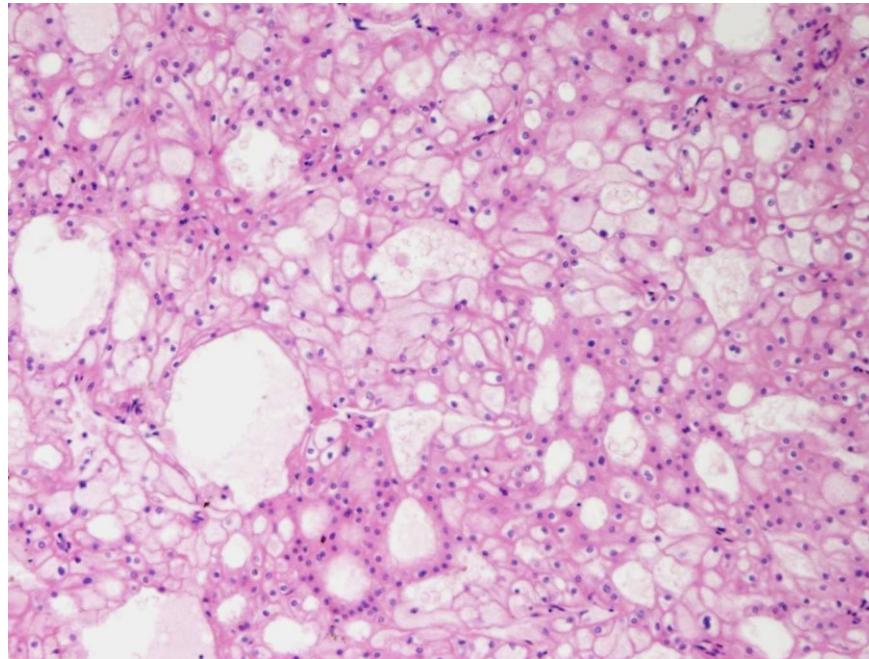
# Papilární renální karcinom



# Chromofobní renální karcinom

- **5% karcinomů**
- sporadicky nebo v rámci B-H-D syndromu
- 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**
- **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**

# Nfroblastom (Wilmsův tumor) pokračování

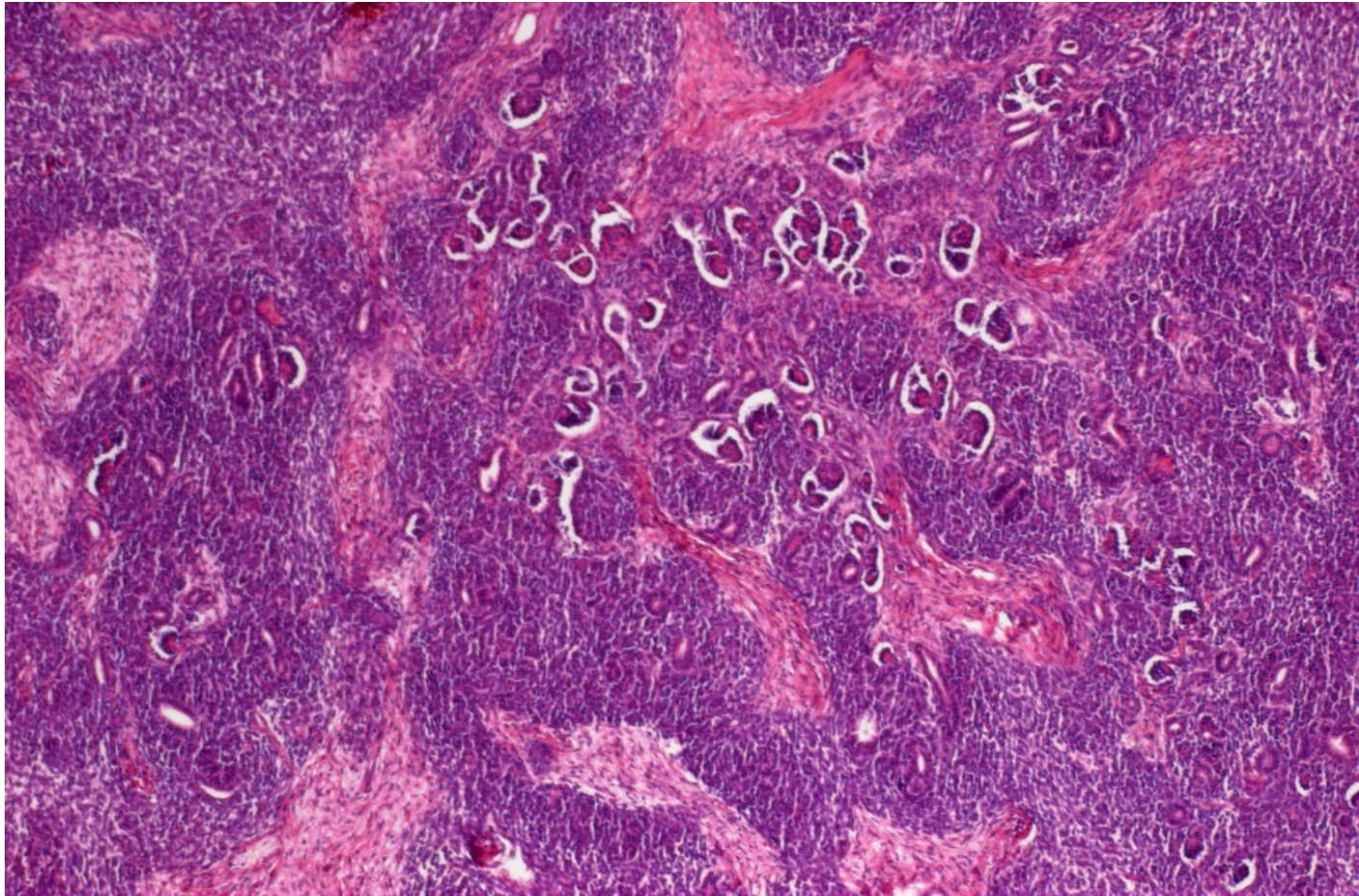
- makro: objemný, dobře ohraničený tumor šedavé barvy, s regresivními změnami
- mikro: struktury připomínající různá stadia nefrogenese
  - **Trifázický tumor: kombinace blastémových, epitelových a stromálních buněk** v různém poměru
    - » primitivní mezodermální tkáň z malých buněk s hyperchromními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



# Wilmsův tumor (nefroblastom)

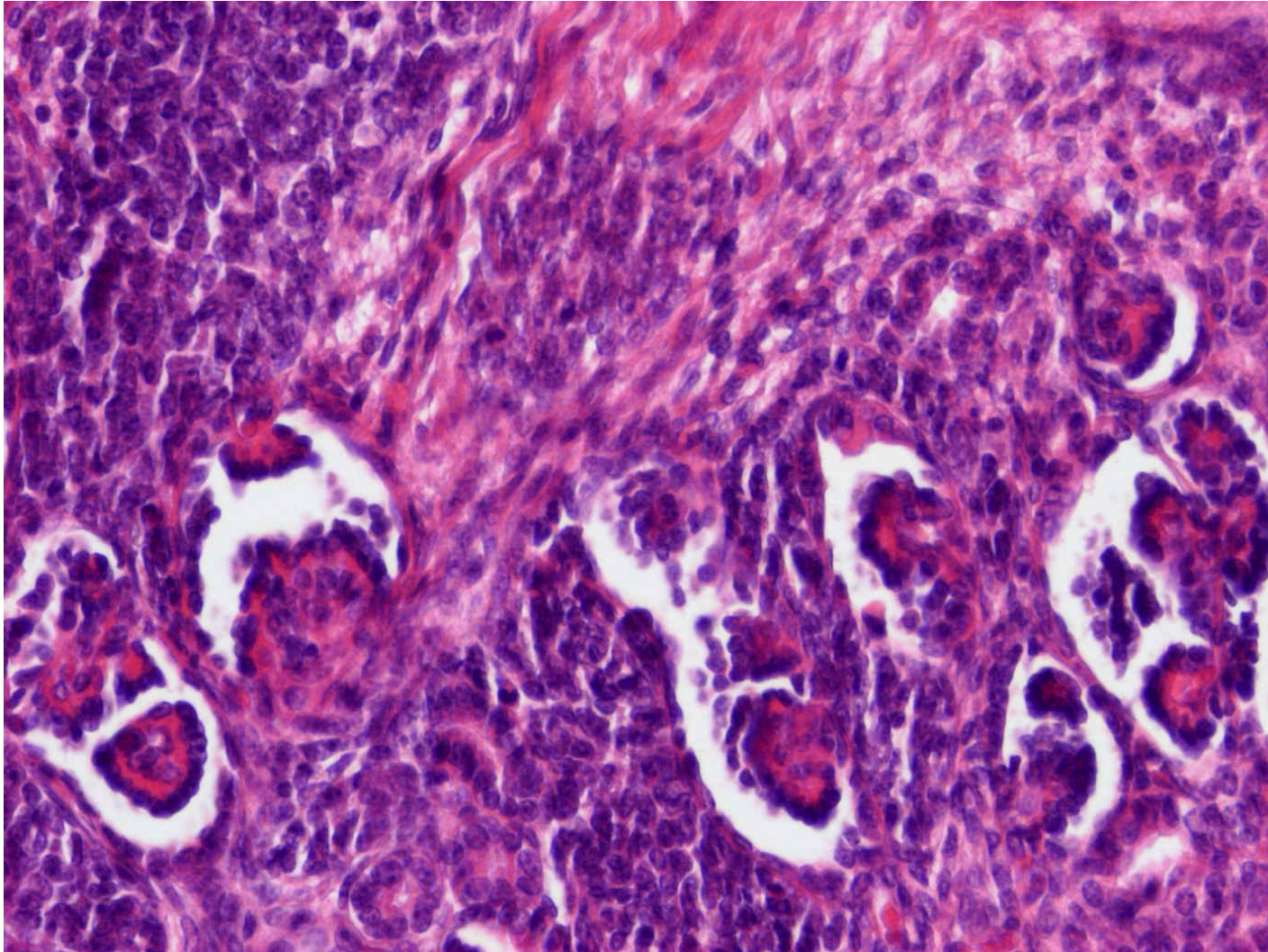


# Wilmsův tumor (nefroblastom)





# Wilmsův tumor (nefroblastom)





**DĚKUJI ZA POZORNOST!**