

Patologie ledvin

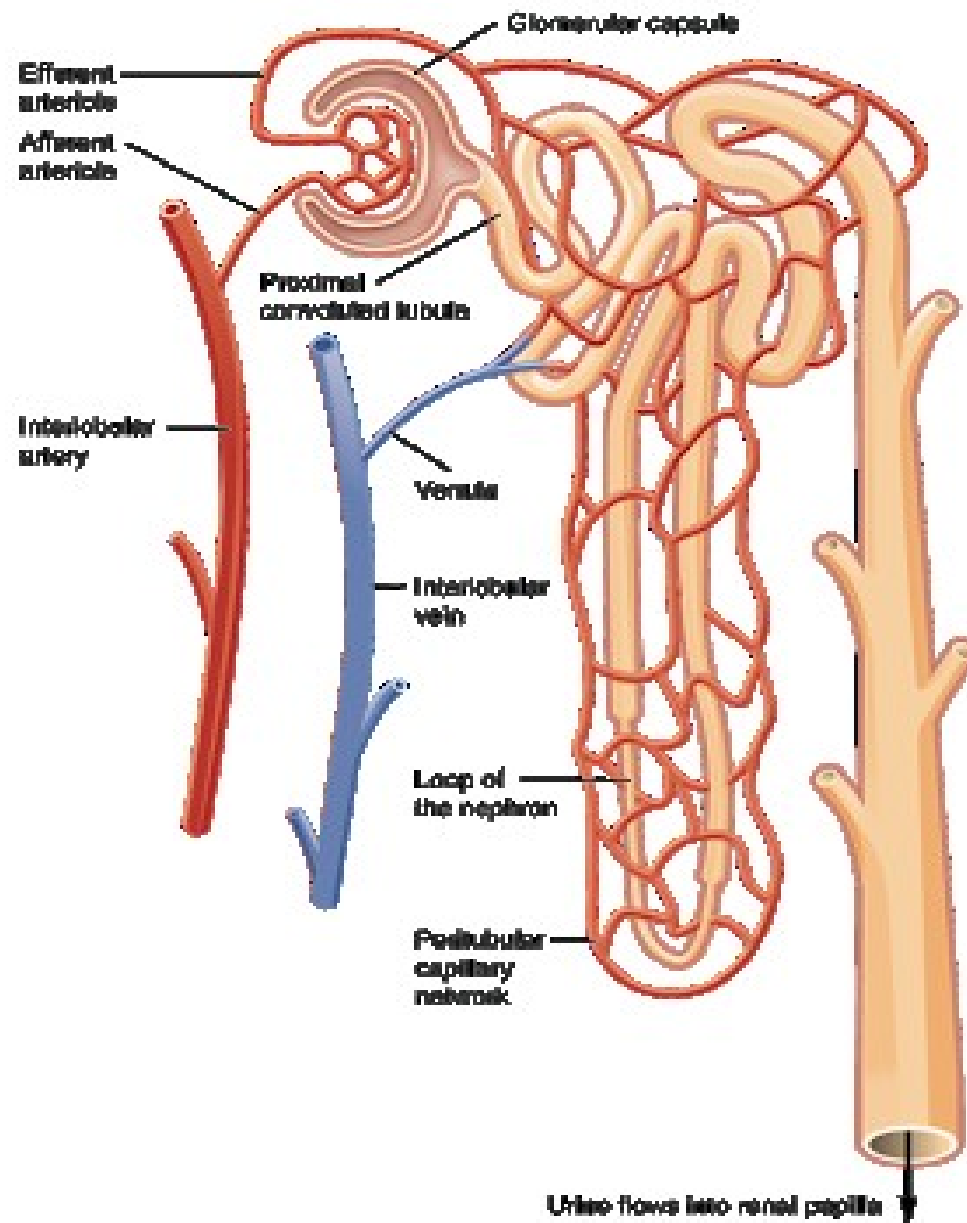
Sylva Hotárková

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
- Intersticiium
- Cévy
 - konečný oběh, bez kolaterál
 - tubulární řečiště z eferentní arterioly
 - citlivost dřeně k nedostatku O₂
- 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
- **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)

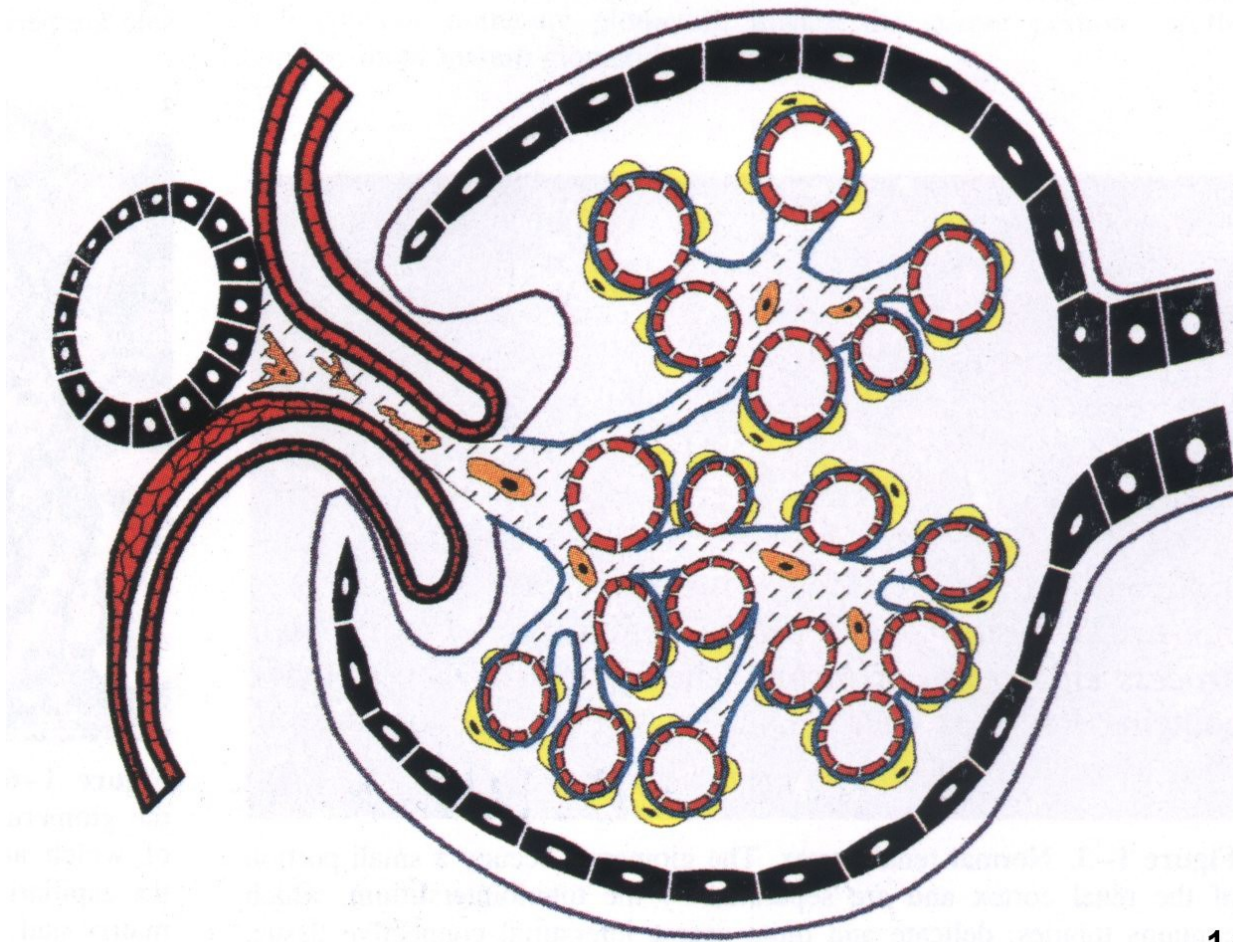
Hypoplazie plic, deformity hrudníku, končetin, pedes equinovares.

Polycystická ledvina - adultní cystóza

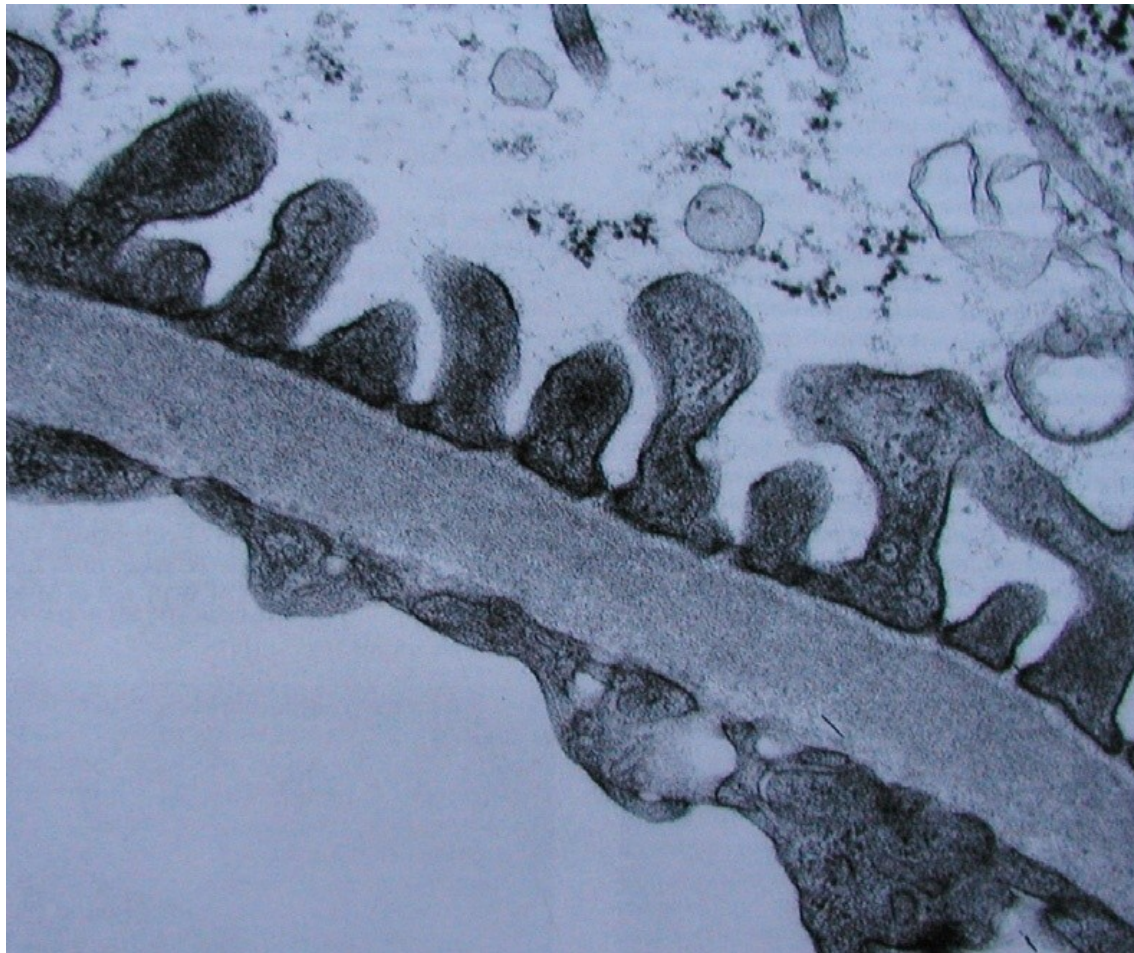


Nemoci glomerulů

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

exsudace:

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

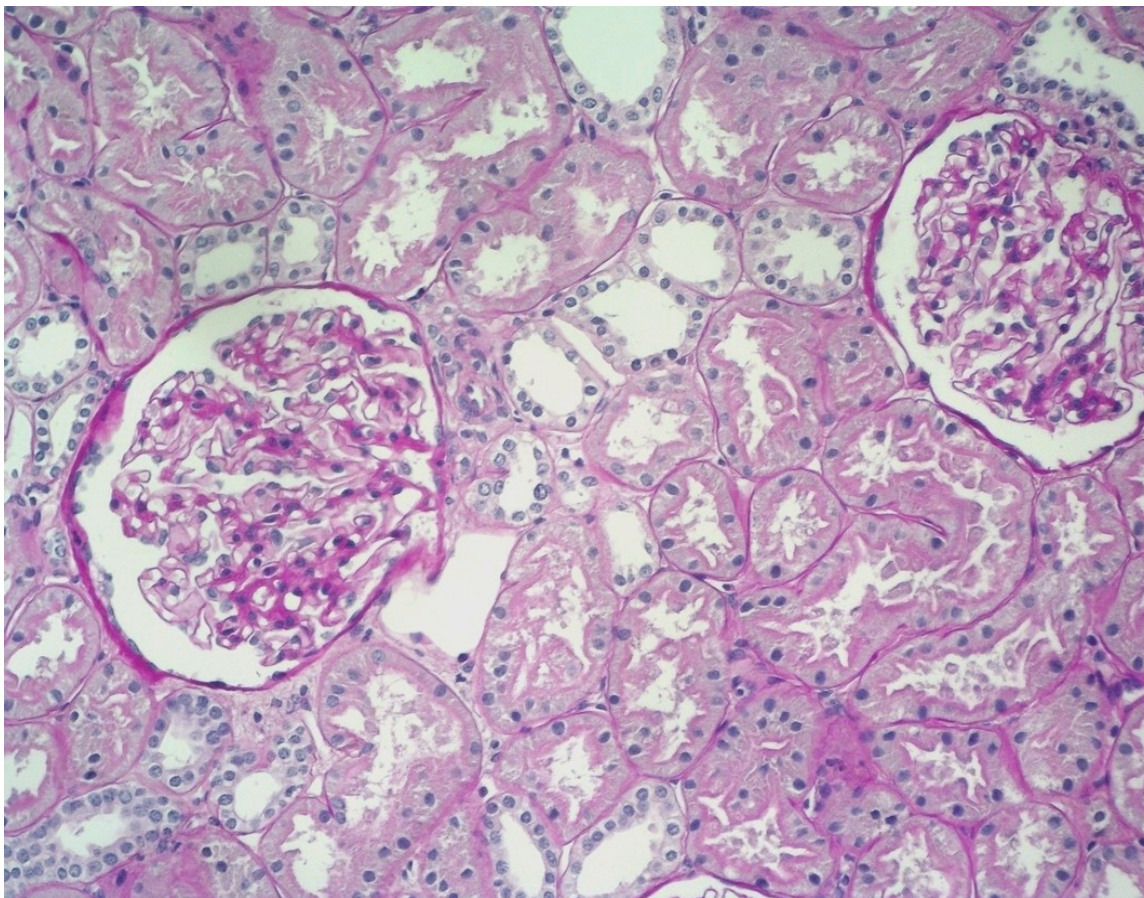
Klinické projevy onemocnění glomerulů

- 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

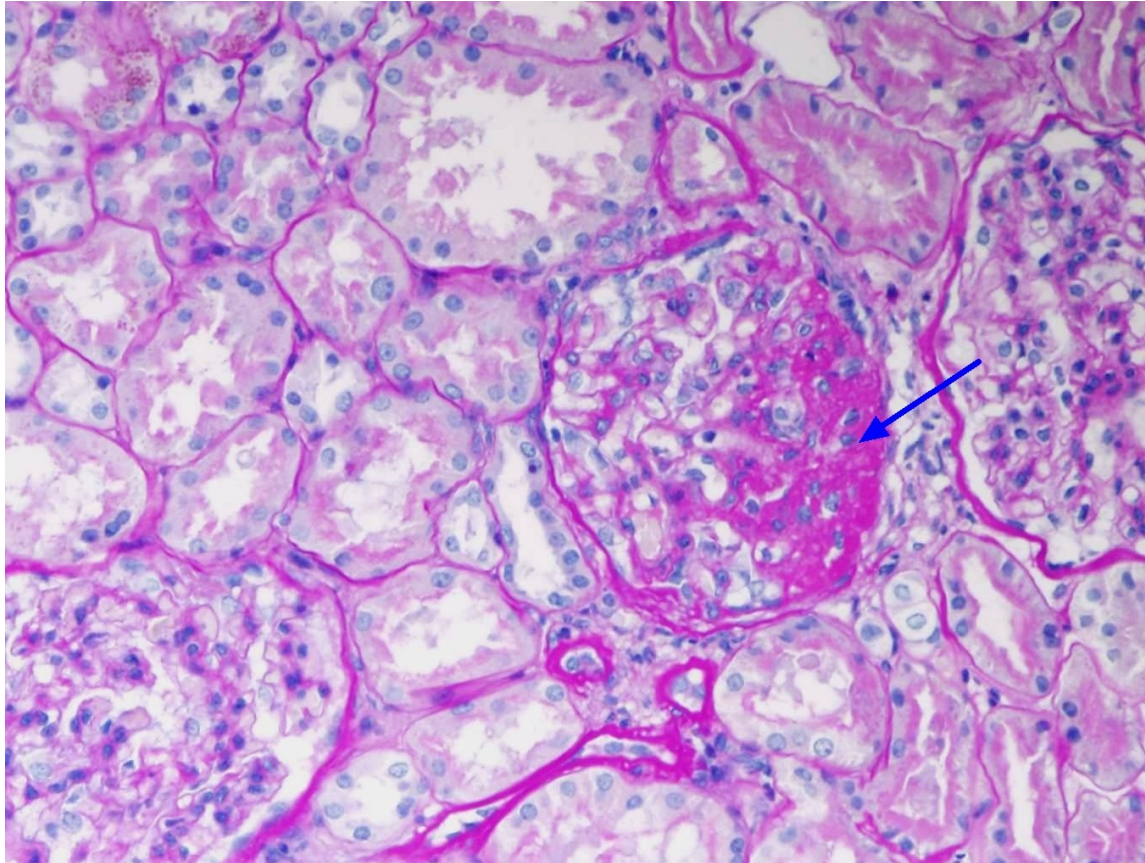
- **Minimální glomerulární změny**
- **Fokálně segmentální glomeruloskleróza**
- **Membranozní glomerulopatie**
- **Amyloidóza**
- **Diabetická nefropatie**

Minimální glomerulární změny



Glomeruly normální morfologie

FSGS



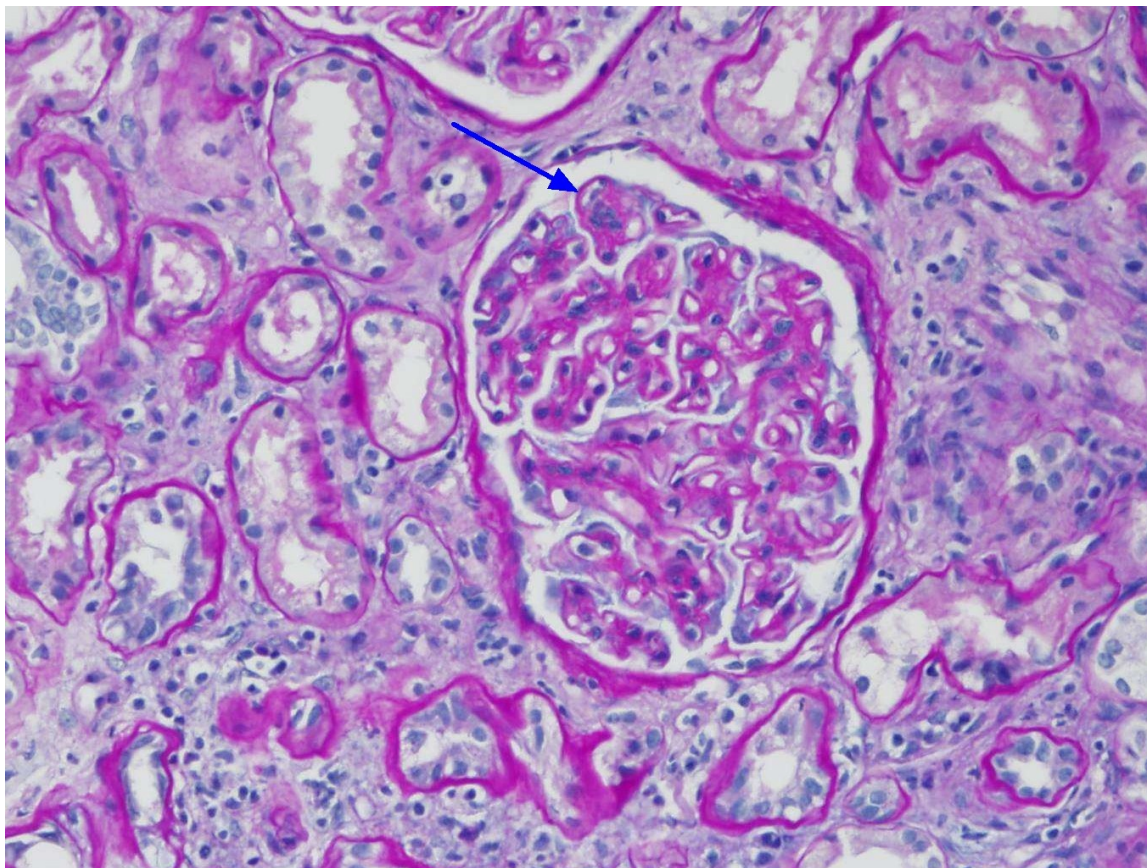
Segmentální skleróza kapilárního trsu - kolaps
kapilárních kliček a mesangiální expanze

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

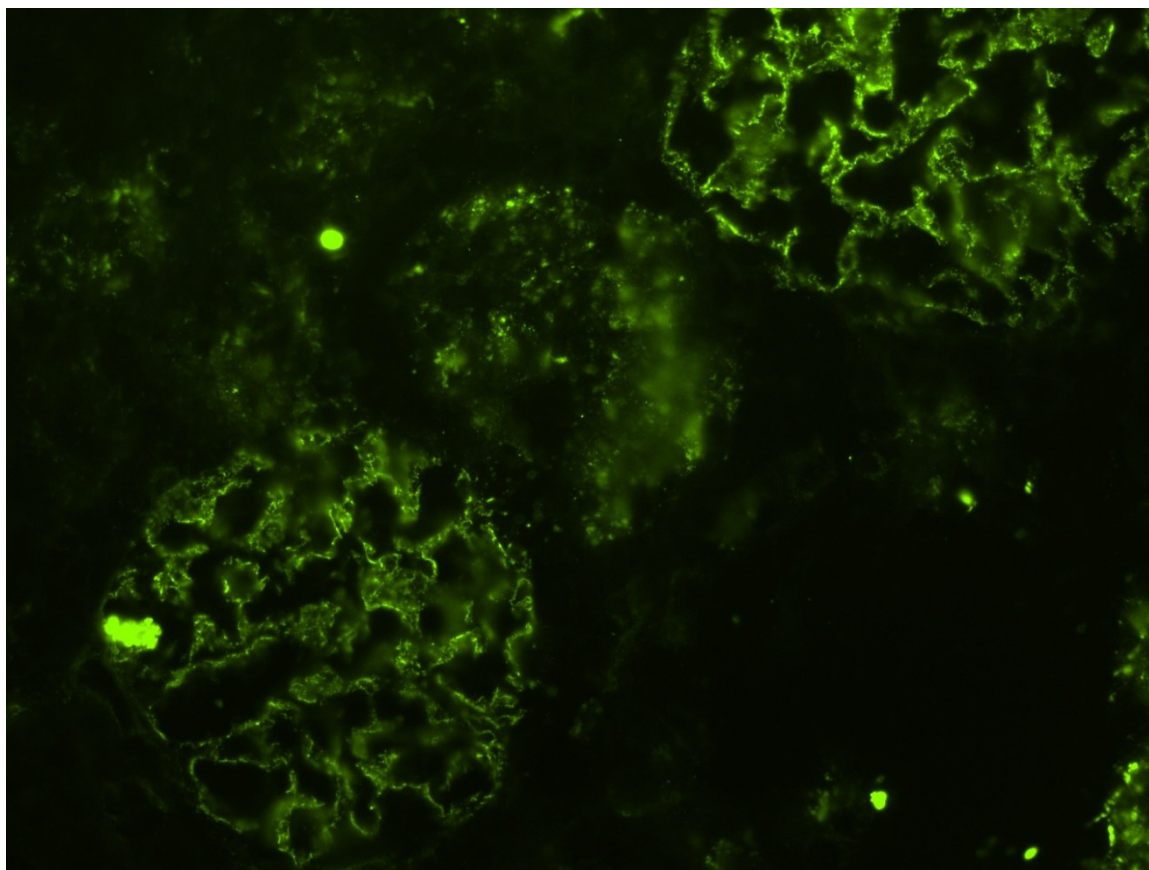
Membranózní glomerulopatie



Difusní zesílení glomerulární bazální membrány

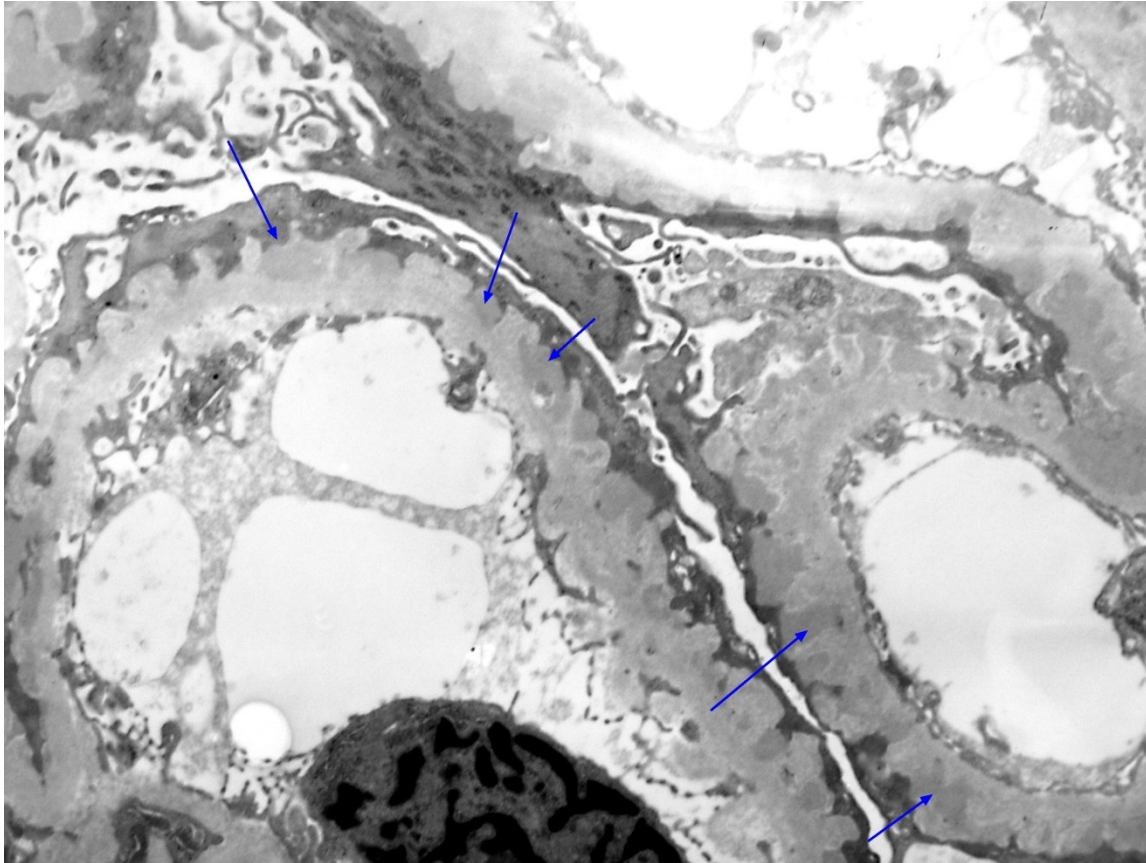
Glomerulus bez zvýšené buněčnosti bez proliferace

Membranozní glomerulopatie (IMF)



Granulární depozita podél GBM v IgG

Membranózní glomerulopatie (EM)



Difusní subepiteliální (vně GBM) imunodepozita

Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

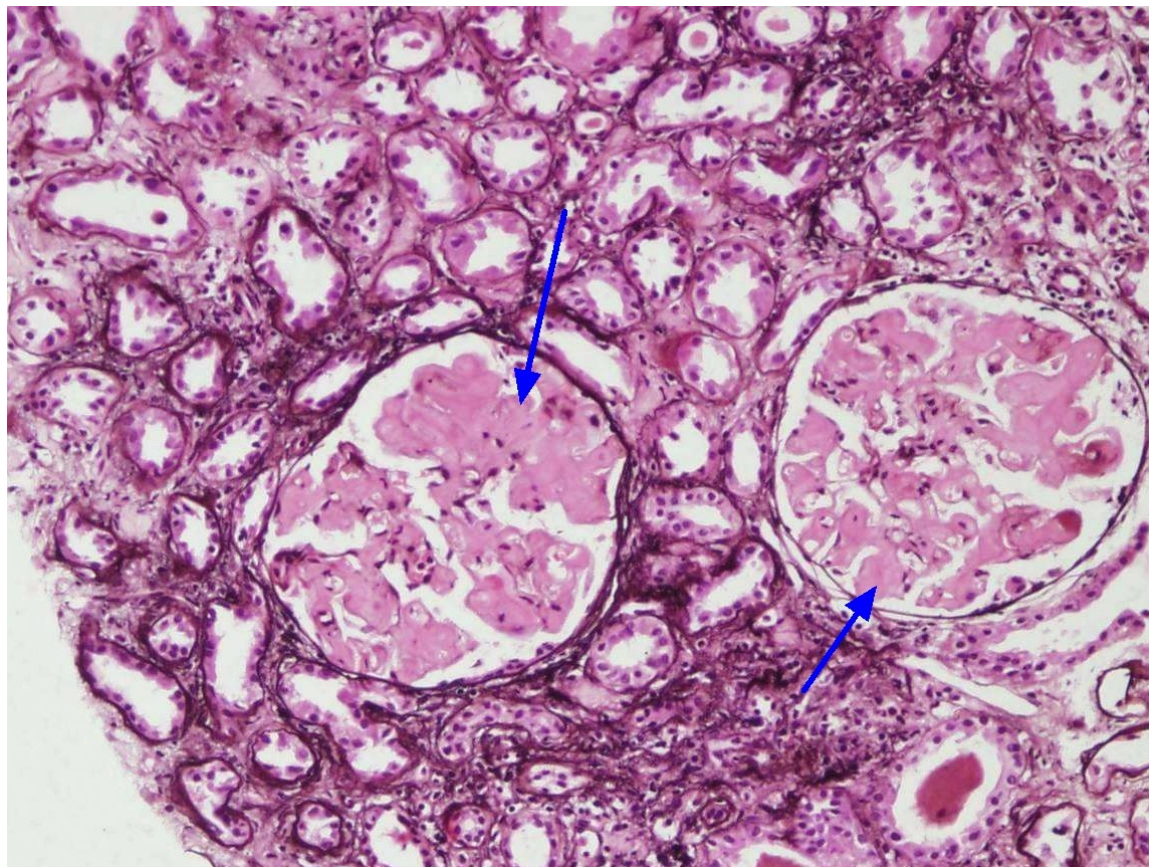
Amyloidóza

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

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

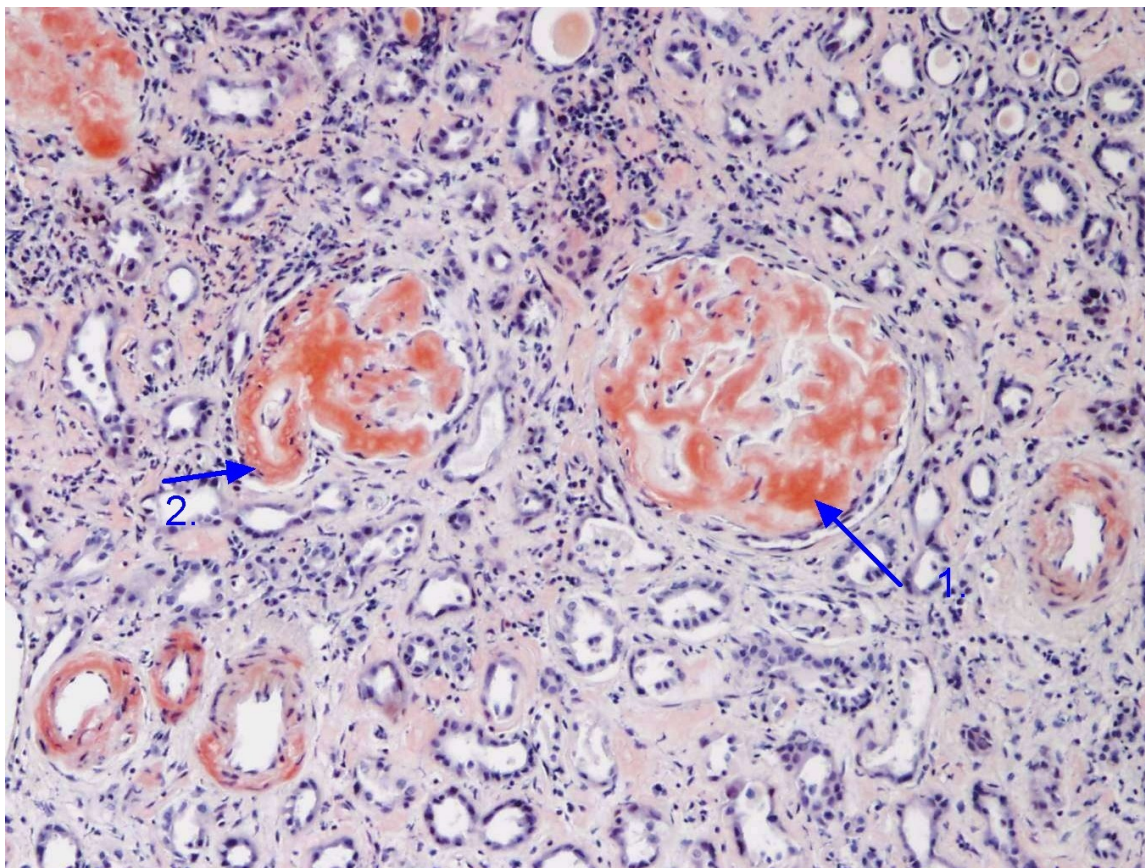
- IMF: pozitivita AA amyloidu nebo lehkých řetězců
- EM: nevětvené, náhodně orientované fibrily ve 6-13nm

Amyloidóza



Depozice amyloidu v glomerulu

Amyloidóza



Kongofilní depozita amyloidu v glomerulech

Glomerulopatie projevující se proteinurií/ NS

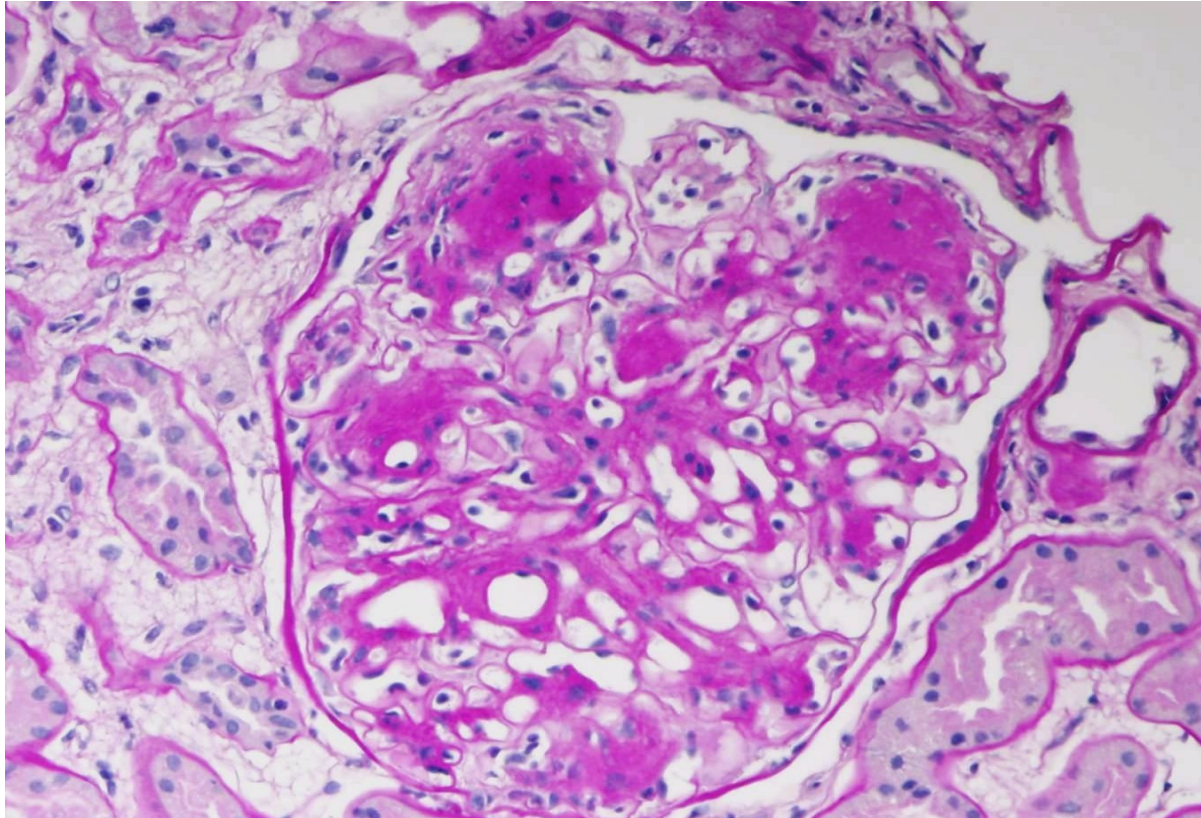
Diabetická nefropatie

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)

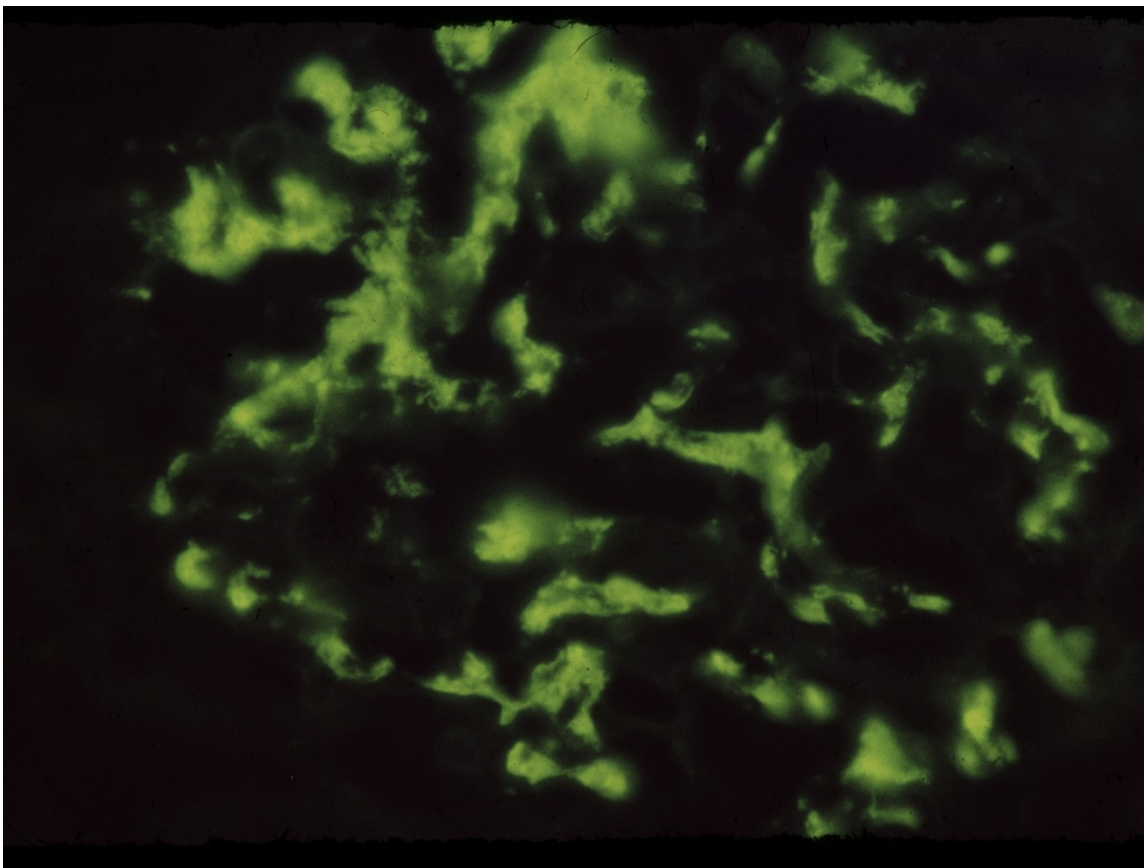
- imunokomplexové / autoimunitní onemocnění s tvorbou protilátek proti molekule IgA
- IK IgA-IgG se deponují v mesangiu, mezangium proliferuje
- epizody makroskopické hematurie v návaznosti na respirační infekty

**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

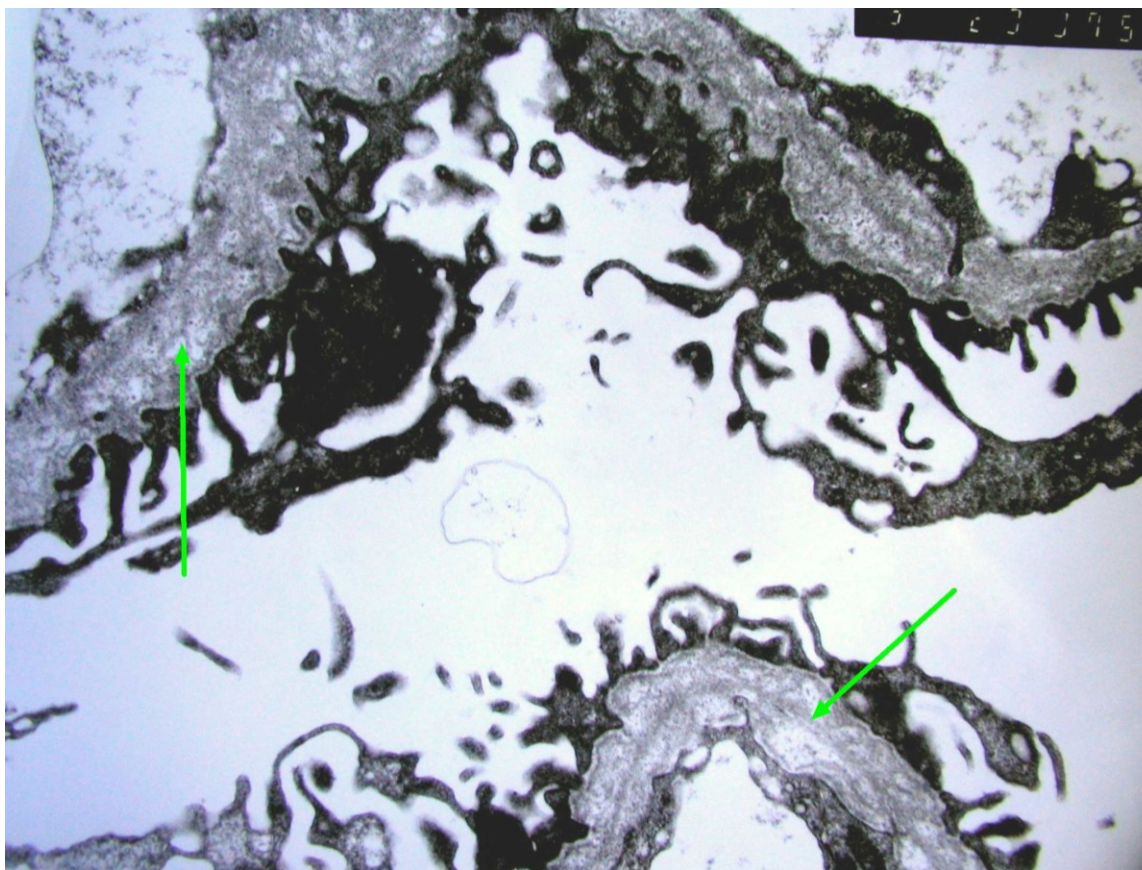
Glomerulopatie projevující se hematurií

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

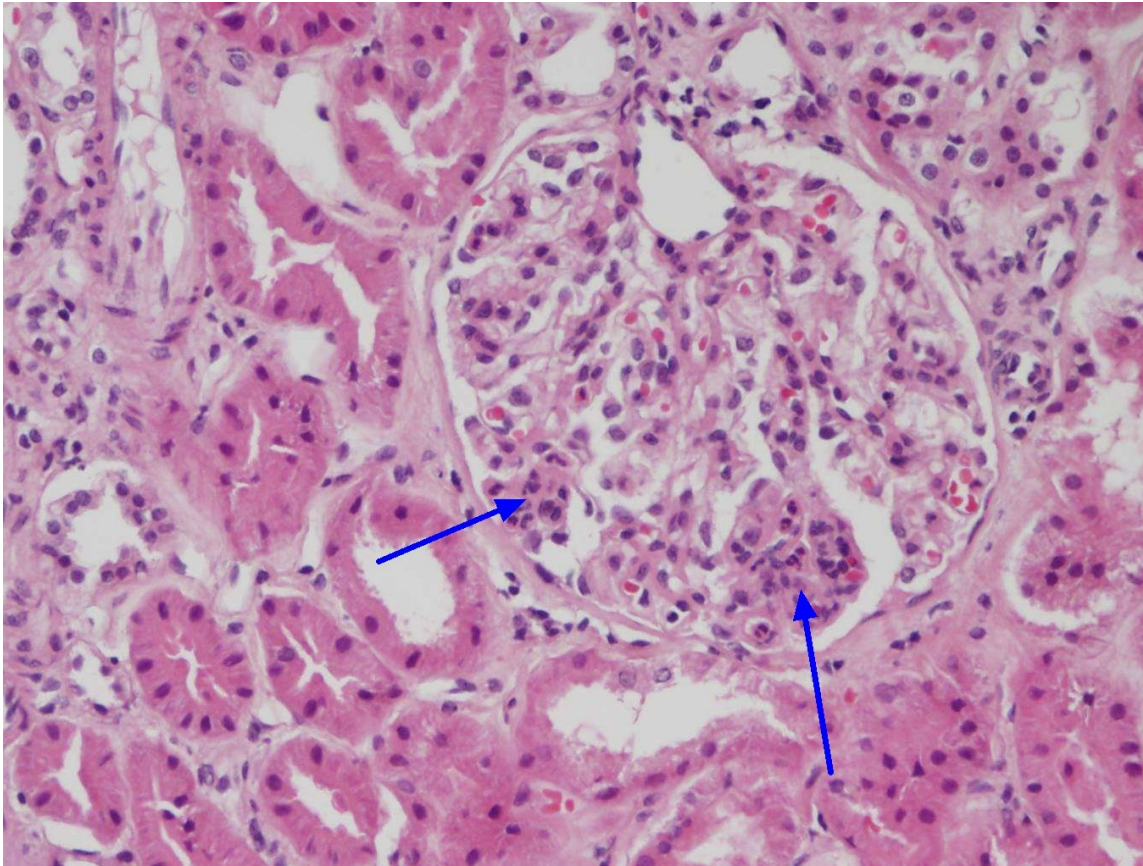


Charakteristický obraz lamelace glomerulární bazální membrány při hereditární nefropatii.

III. Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem

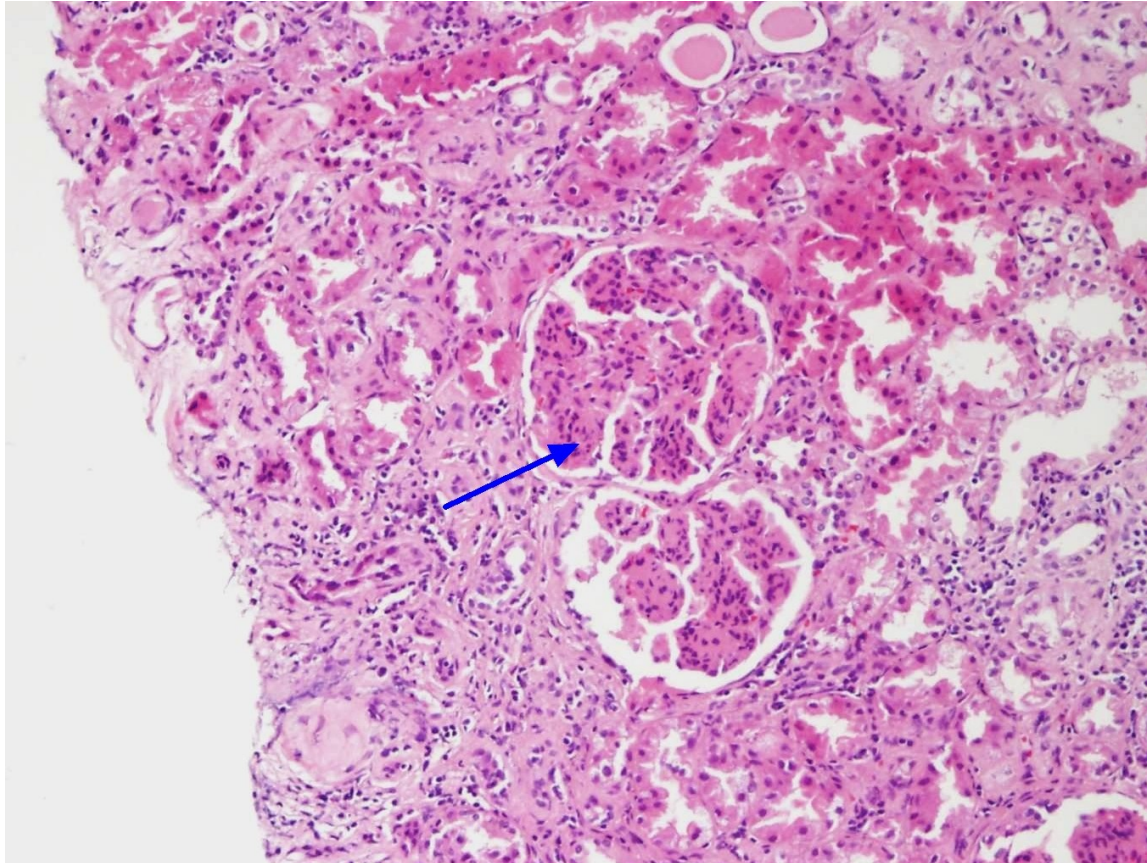
- většinou proliferativní glomerulonefritidy se zvýšenou mesangiální a endokapilární buněčností, často doprovázené tvorbou **srpků**
- **Akutní difusní endokapilární proliferativní GN**
- **Membranoproliferativní GN**
- **Rychle progredující glomerulonefritidy (RPGN)**

Akutní difúzní 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

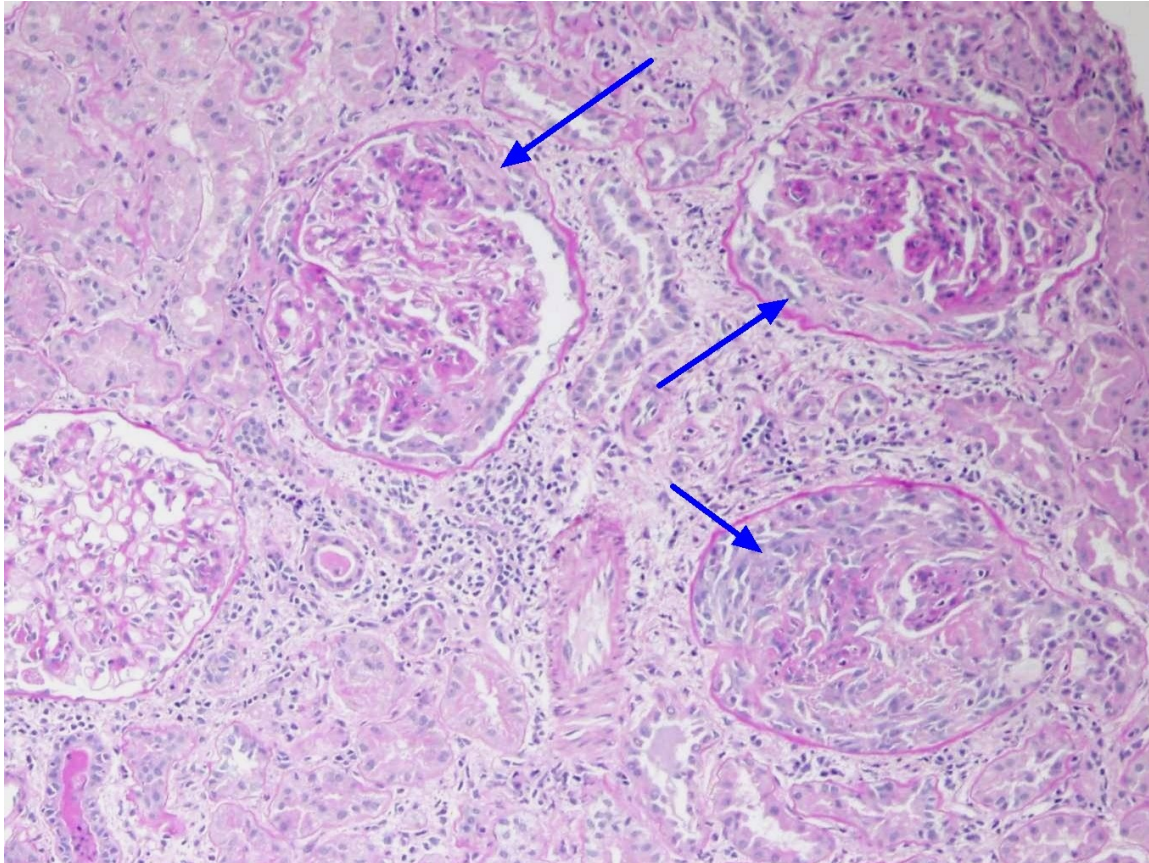
Rychle progredující GN (RPGN)

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

Příklady:

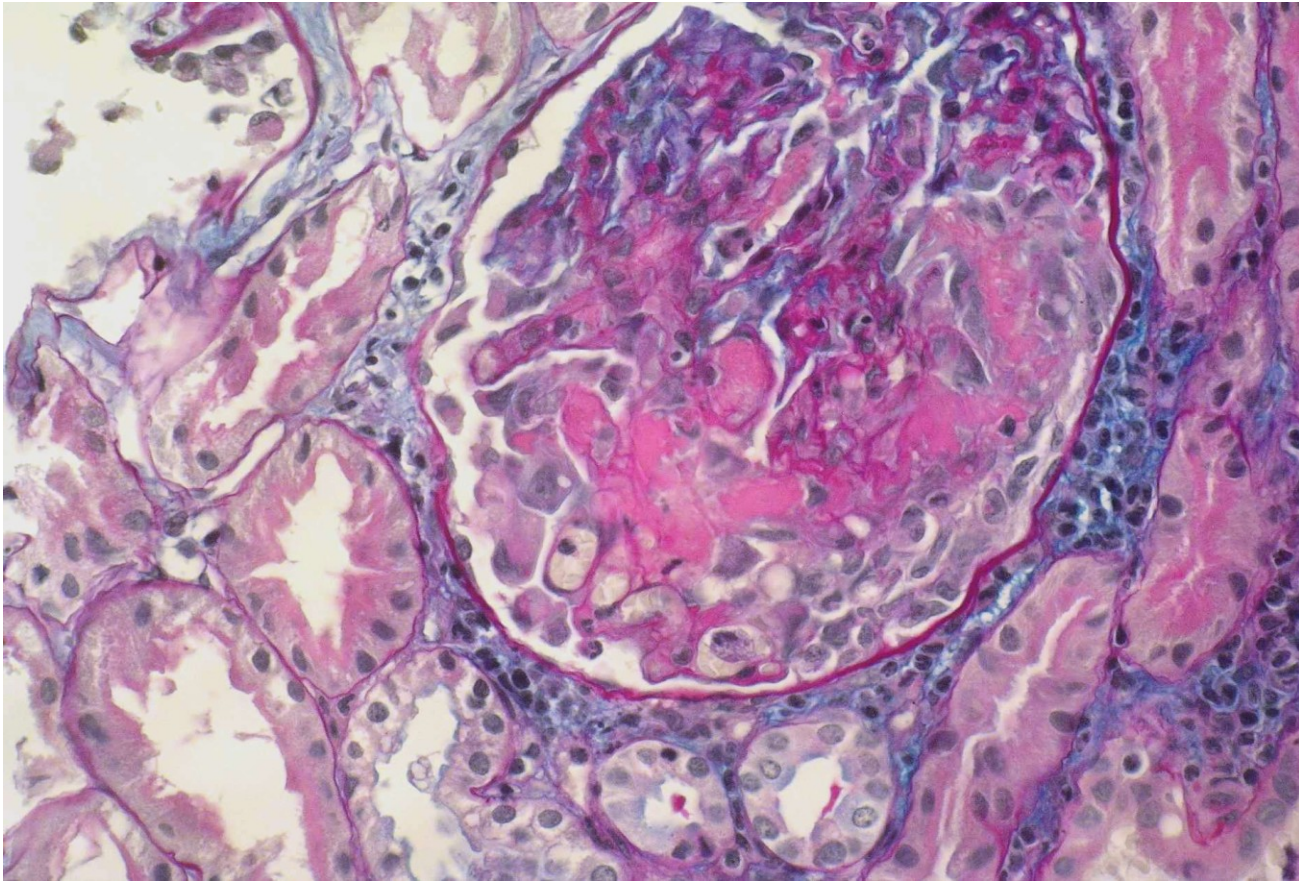
- ⇒ **GN v rámci systémových vaskulitid**
- ⇒ **Anti-GBM glomerulonefritida**
- ⇒ **Jakákoliv GN související s depozicí imunokomplexů v glomerulech** (IgA, postinfekční GN, GN při SLE)

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:

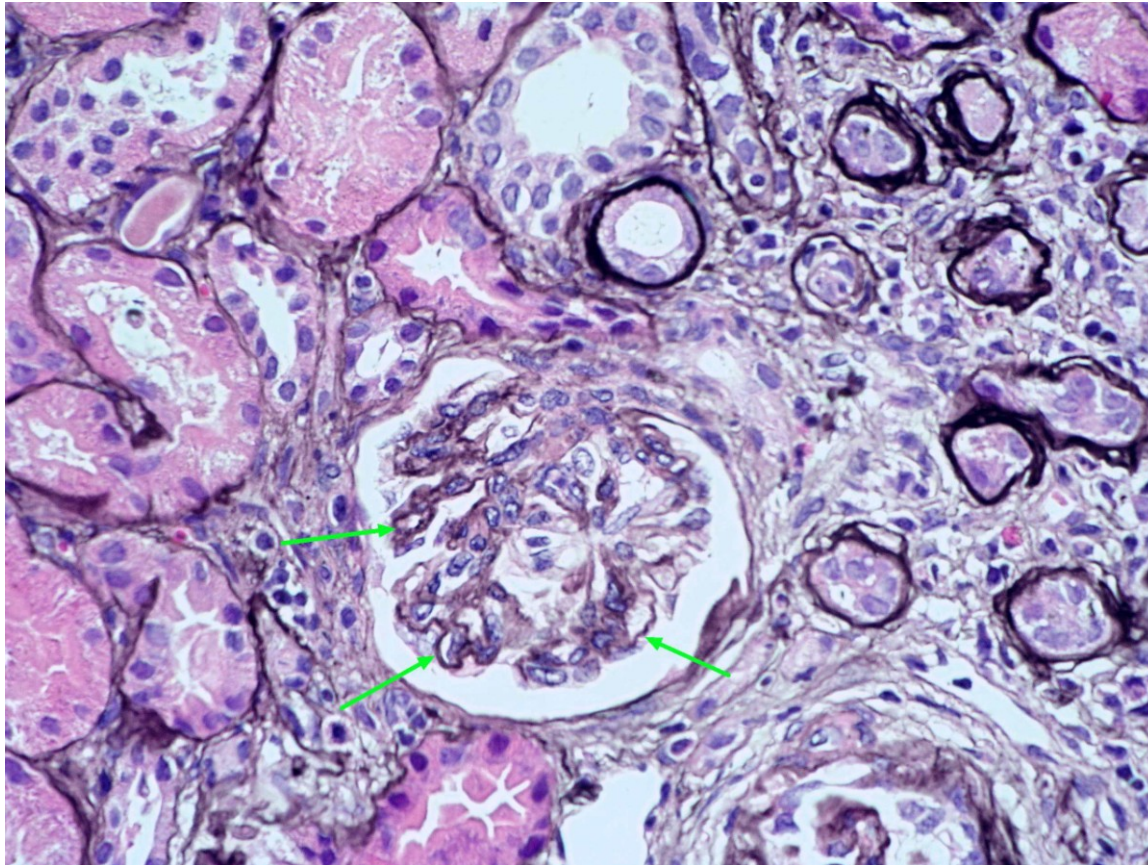
- **Benigní nefroskleróza= kompenzovaná hypertenze**
- **Maligní nefroskleróza= akcelerovaná hypertenze**

Postižení ledvin při hypertenzi

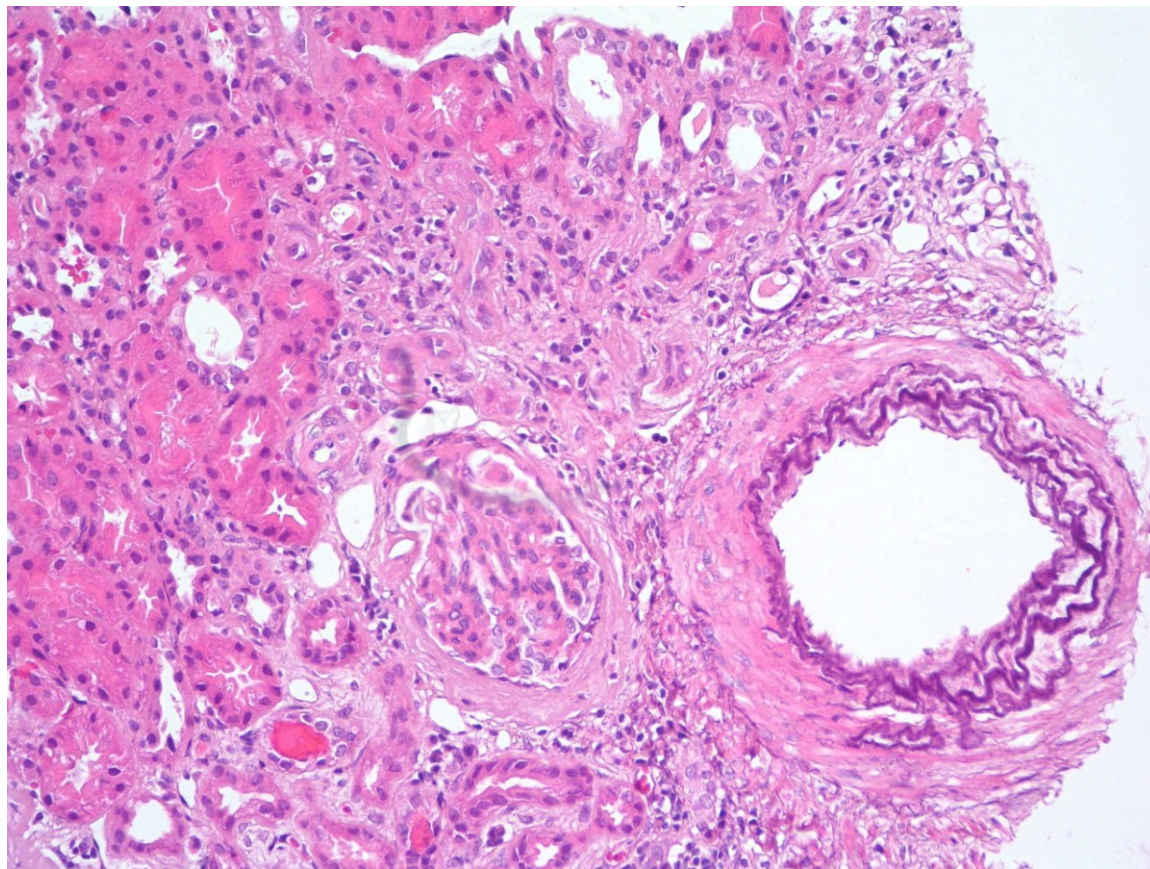
Benigní nefroskleróza

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

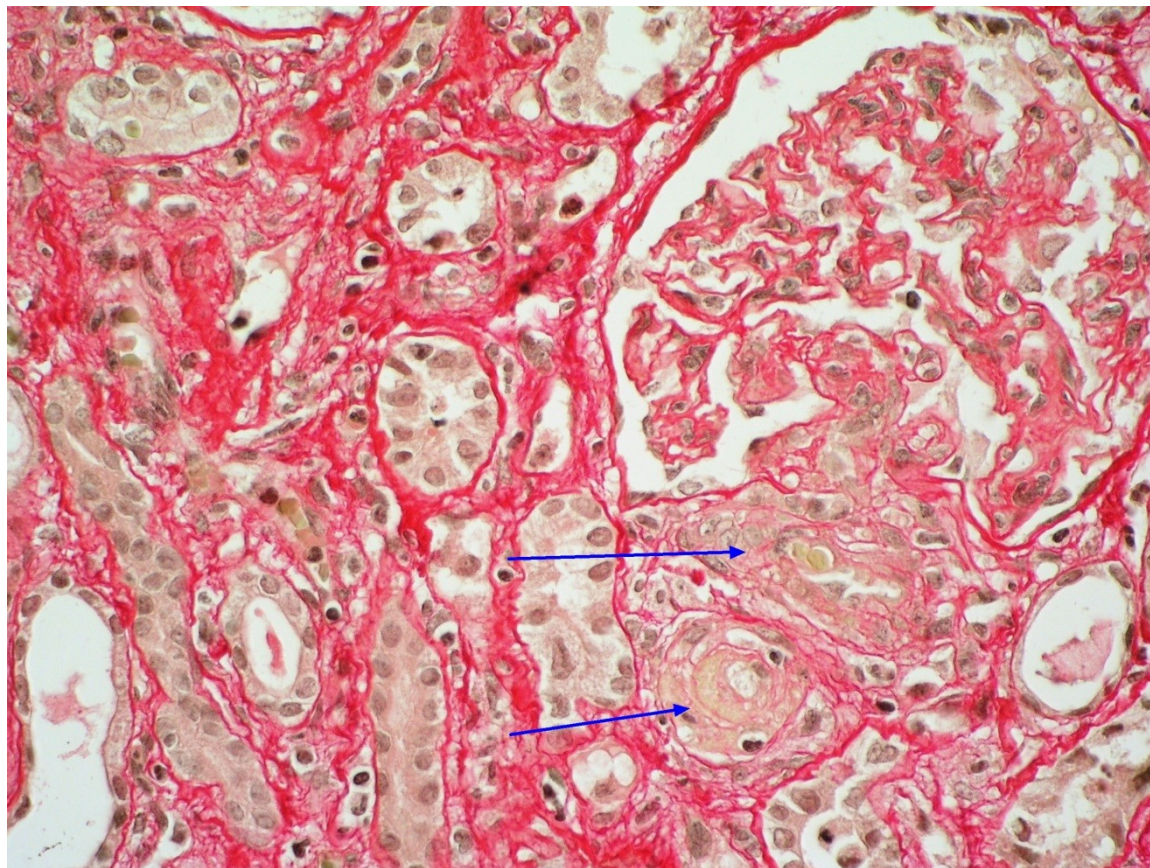


Fibrointimální zesílení stěny arterie

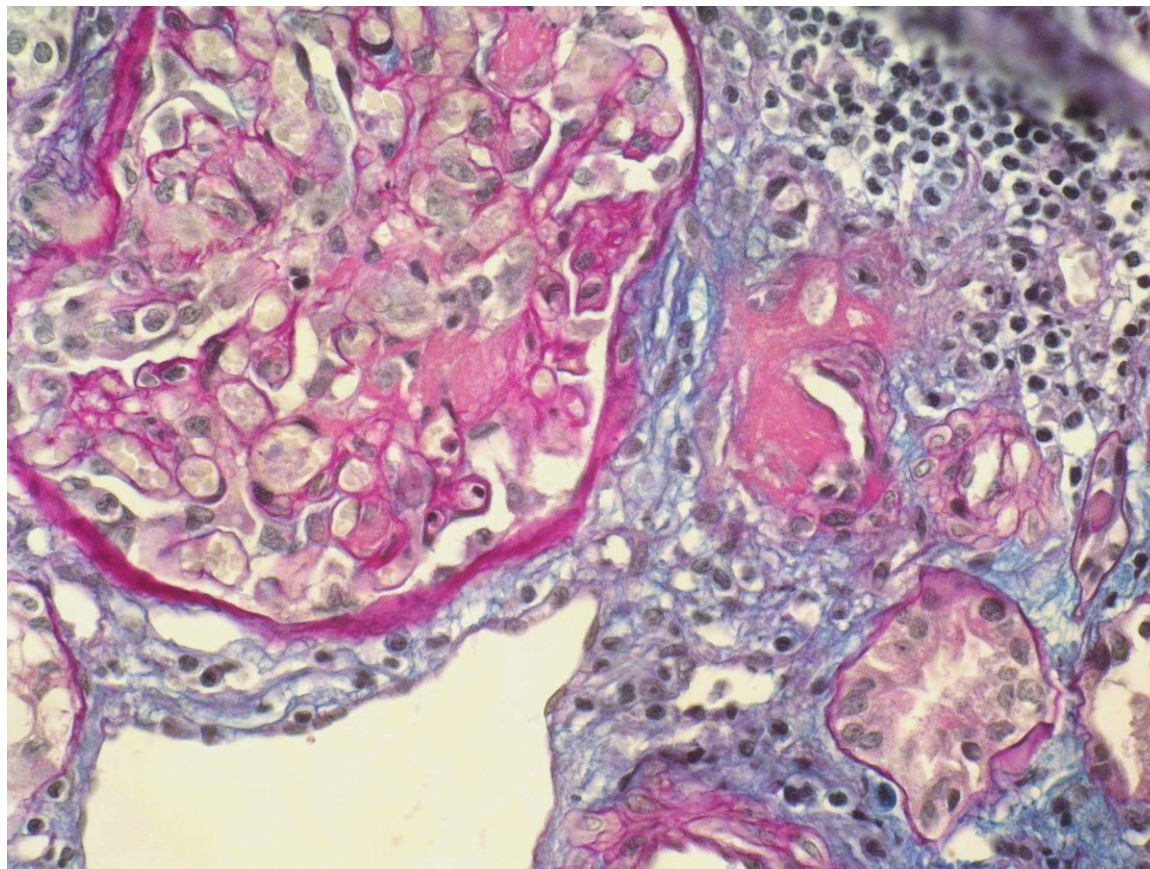
Postižení ledvin při hypertenzi

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

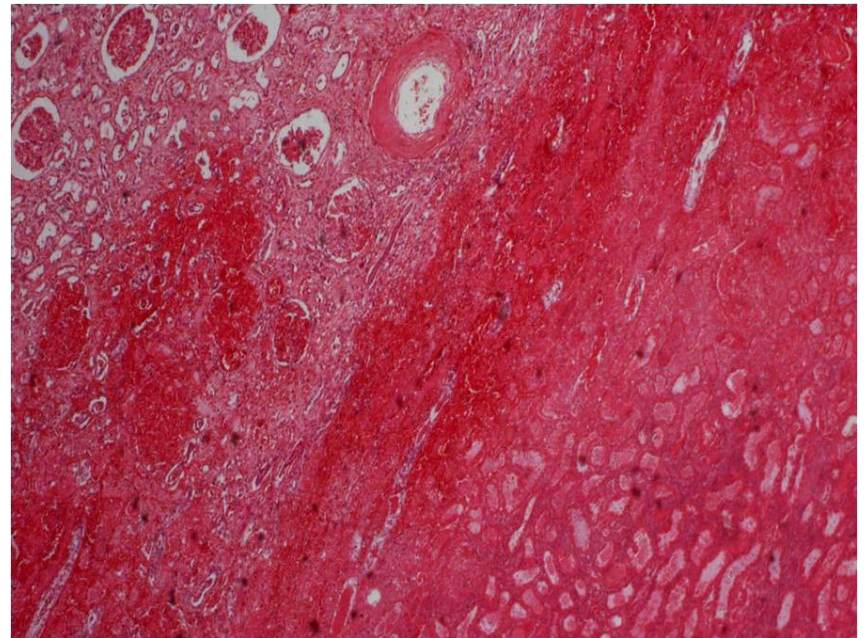


Fibrinoidní nekróza hilové arterioly

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, konsumpce 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

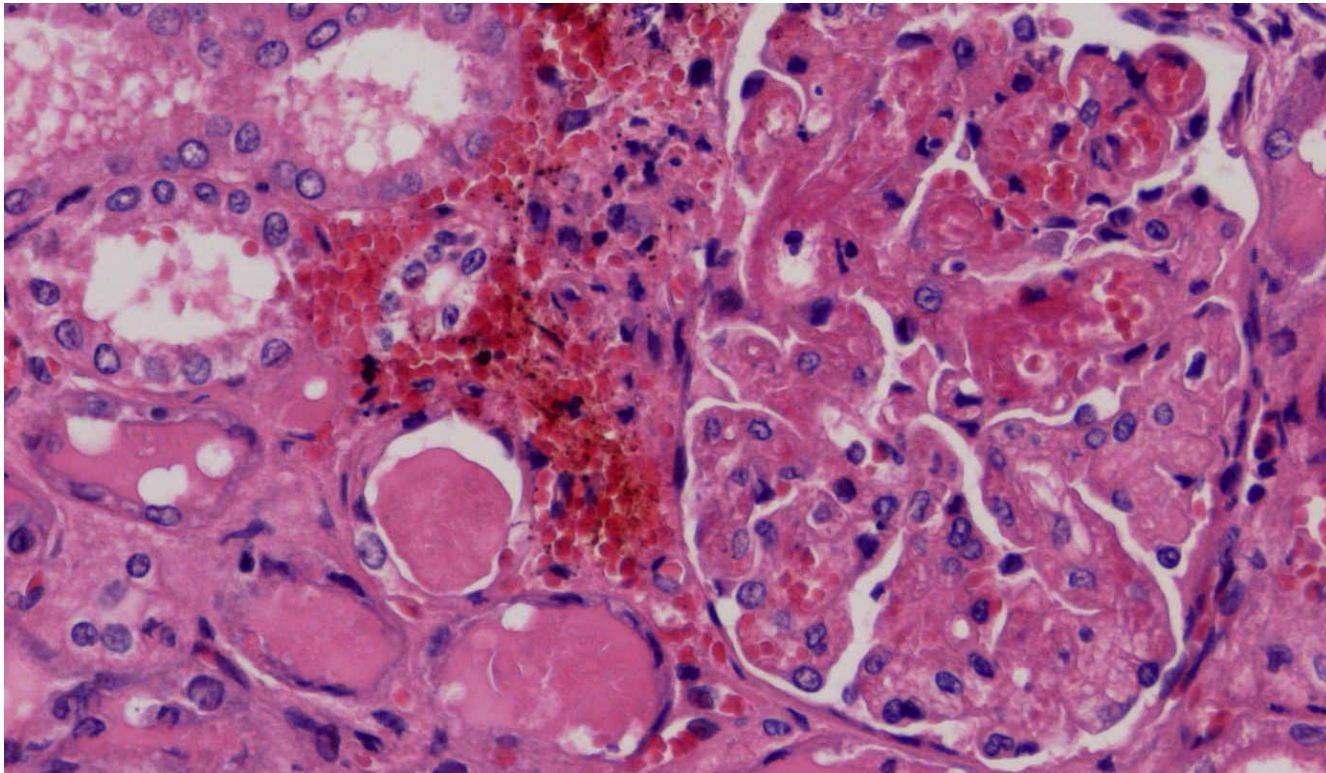
genetické onemocnění (enzymopatie)

získané (AI, terapie). Většinou ženy, náhlý začátek, dominuje závažné postižení CNS a ev. i srdce.

Neléčená – vysoká mortalita.

Stavy komplikující těhotenství

preeklampsie/ eklampsie

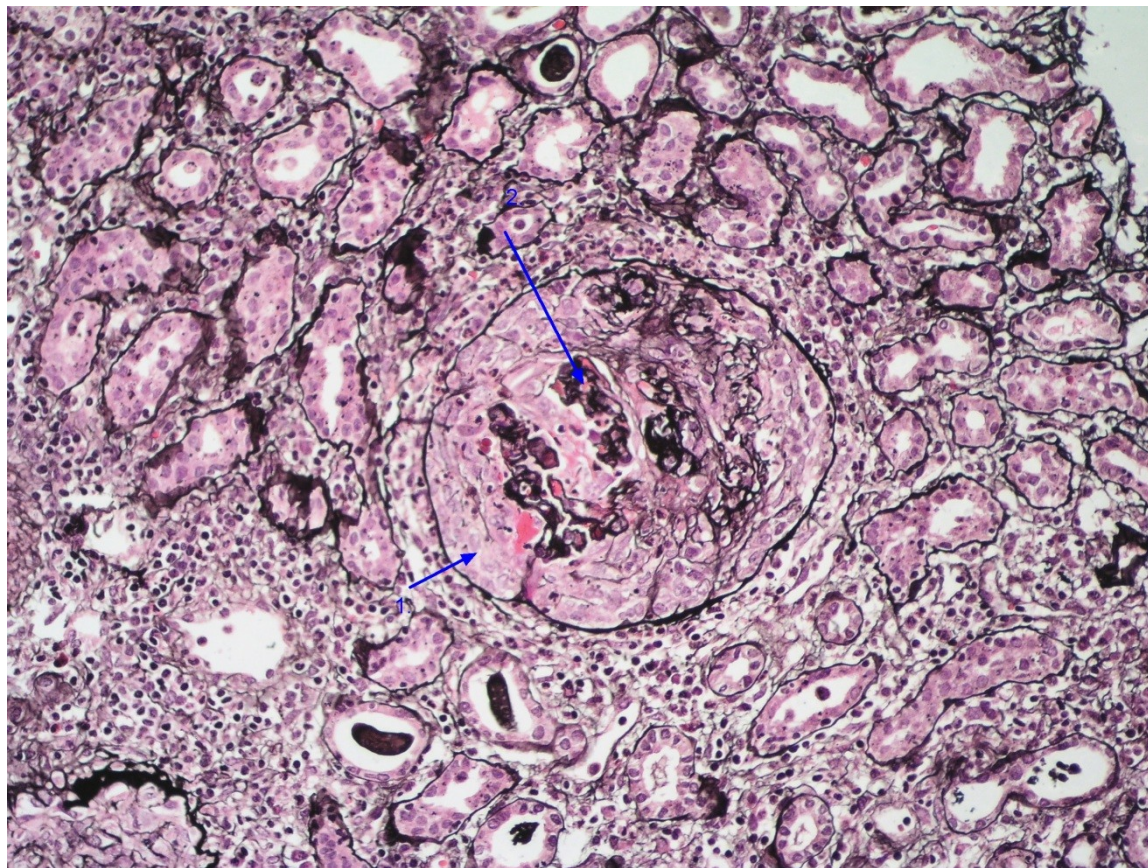


Tromby v luminech glomerulárních kapilár

Systémové 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**



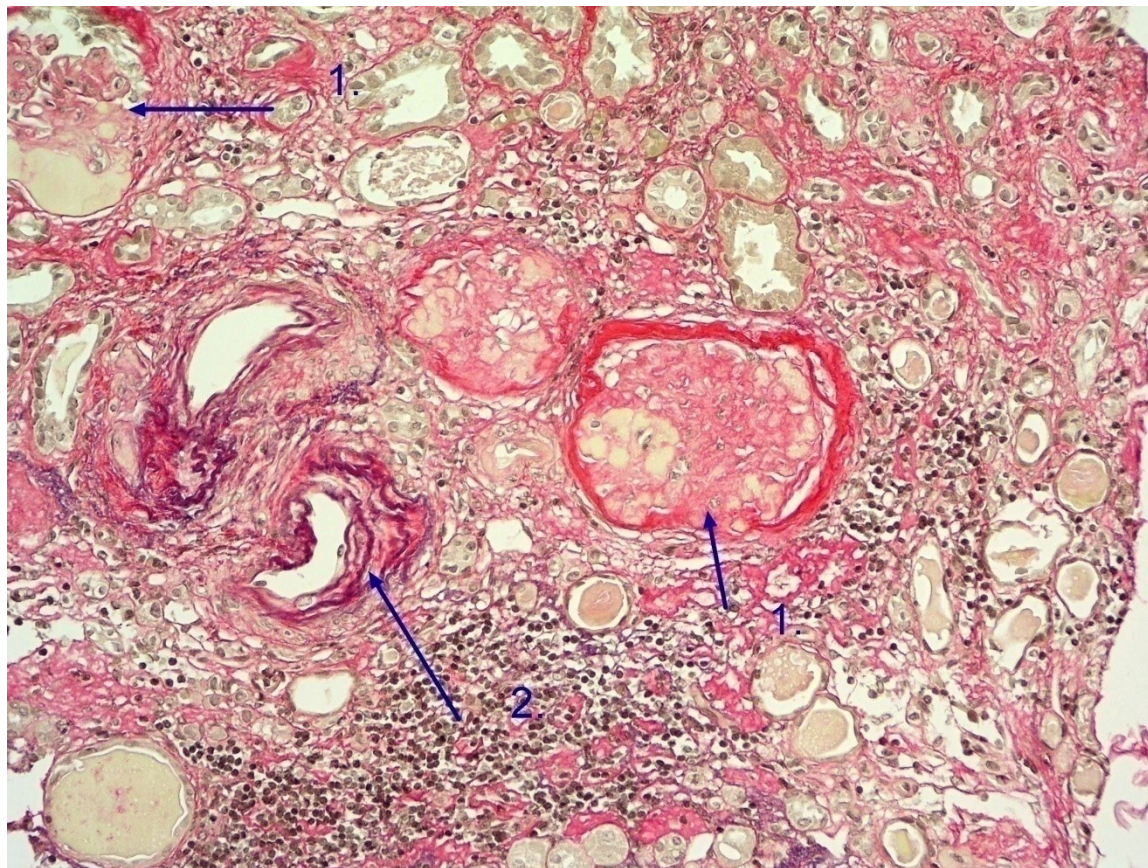
Anti GBM GN

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

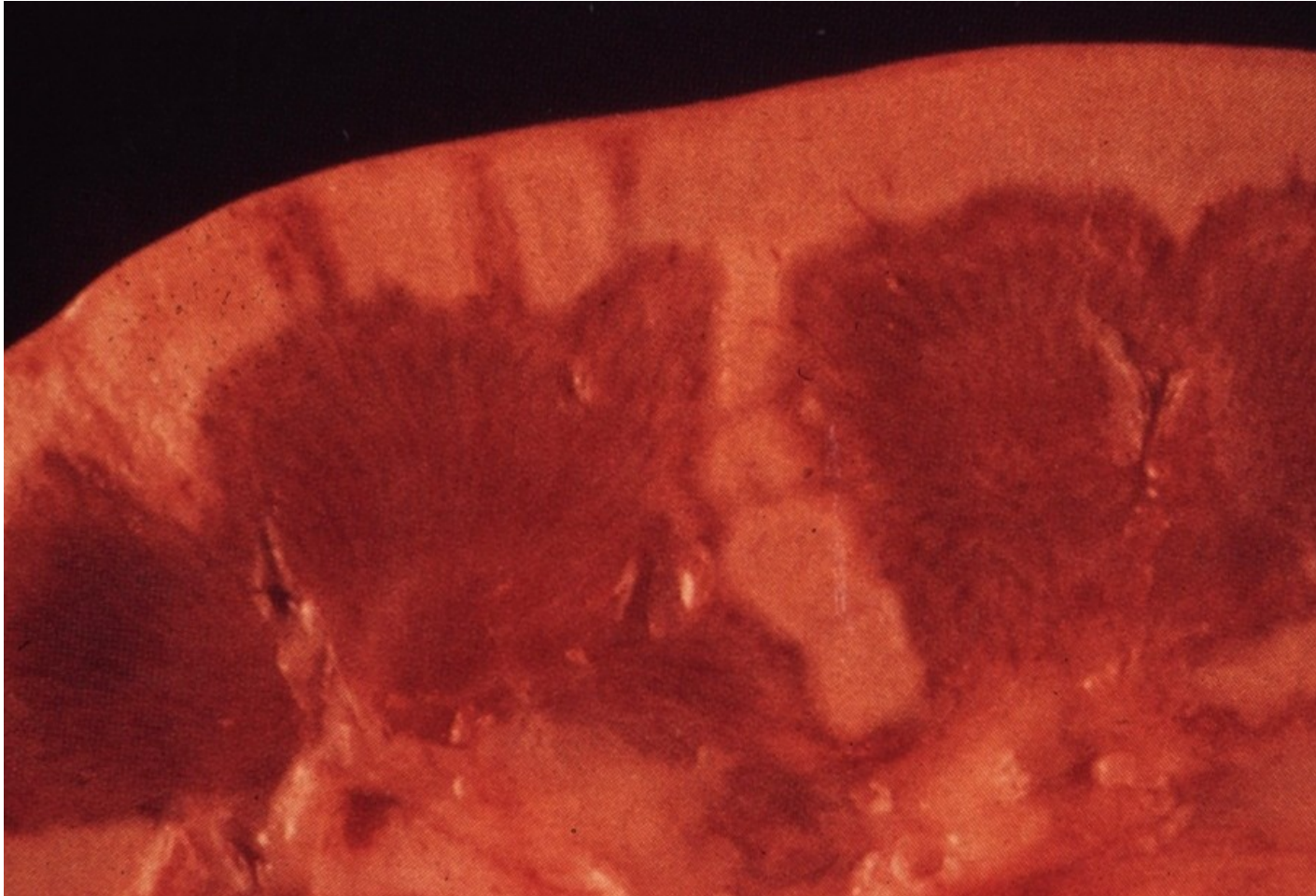
- **Ischemické a toxické postižení** = akutní tubulární nekróza ATN

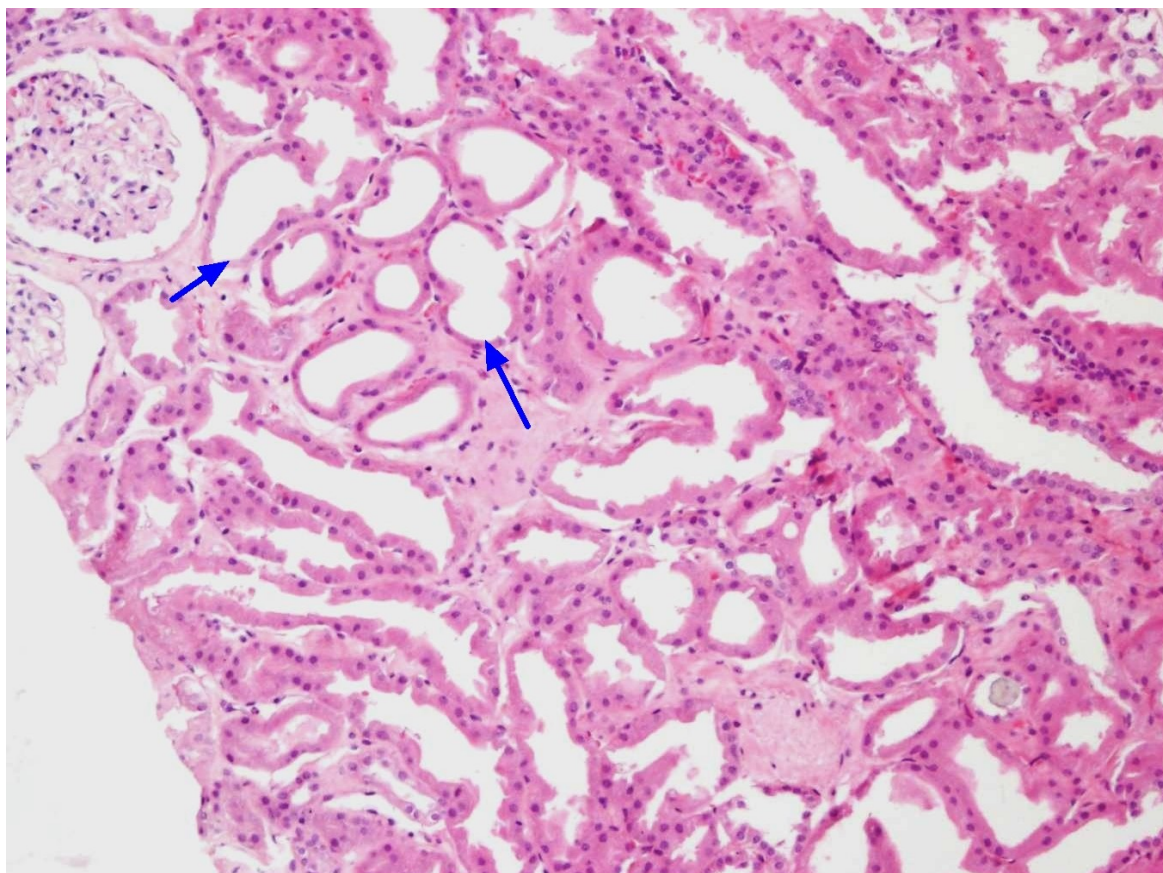
projev: akutní renální selhání s oligourií až anurií vyžadující hemodialýzu

- 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

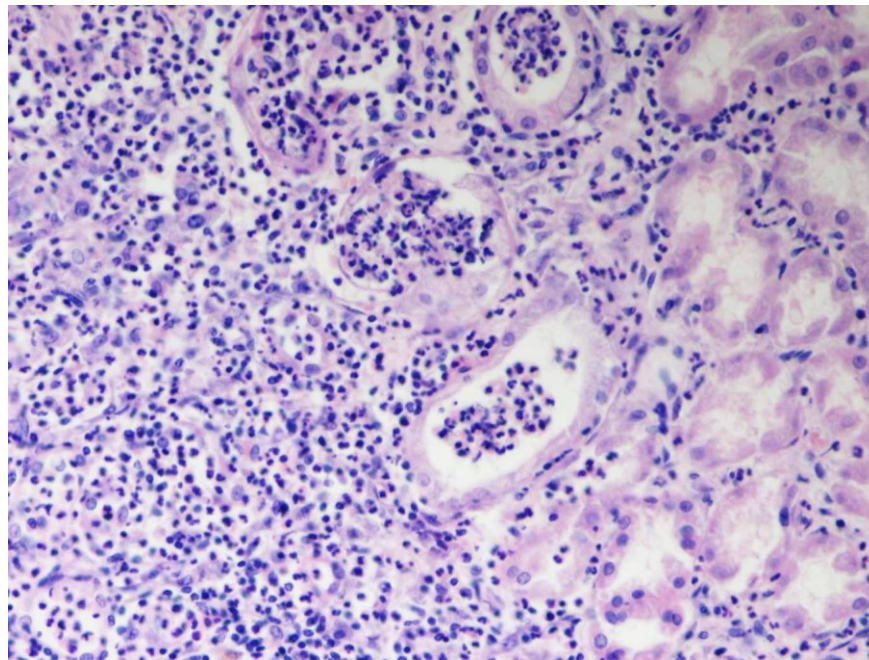
Horečnaté onemocnění, bolesti v bedrech, dysurie a nucení na moč, v moči četné leukocyty - pyurie
akutní hnisavý zánět ledviny a pánvičky

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

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

mikro: tubuly vyplněny neutrofily

Akutní pyelonefritis



Chronická tubulointersticiální nefritida / pyelonefritida

patří mezi nejčastější příčiny renálního selhání

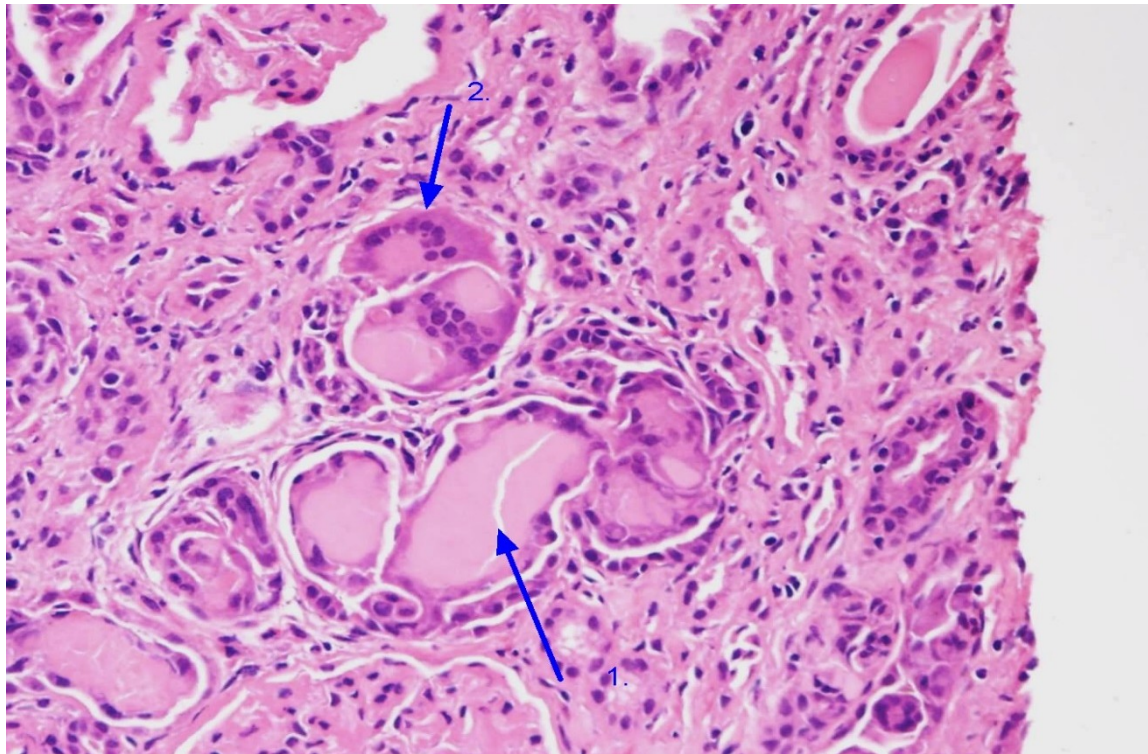
- makro : ledviny nepravidelně svráštělé, ploché vtažené jizvy, často urolitiáza, parenchym ledviny progresivně atrofuje - „end-stage kidney“
- predisponující faktory: obstrukce vývodných cest, vezikoureterální reflux
- mikro: fibróza intersticia, atrofie tubulů, hyalinizace glomerulů, dilatace kanálků 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 mnohоядерné 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

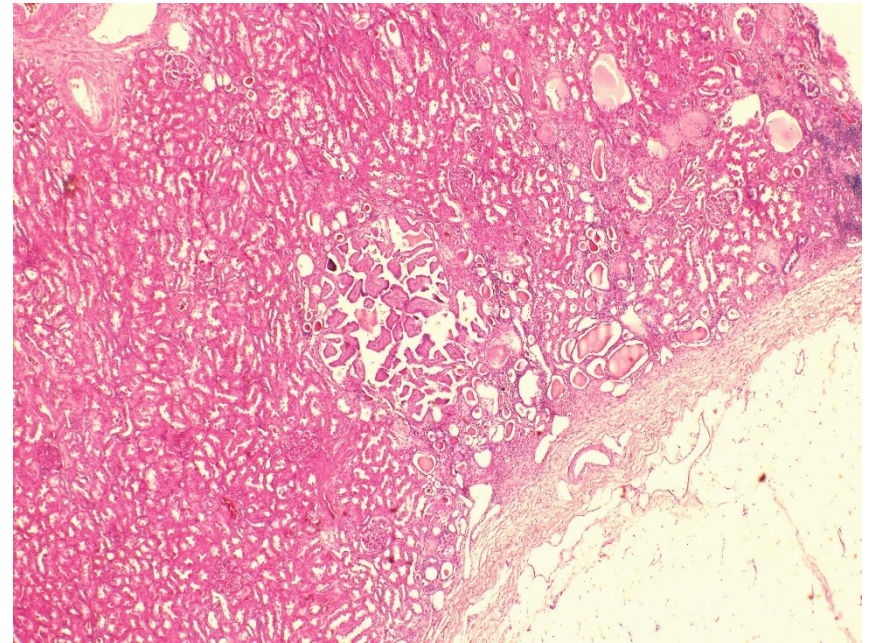
Nádory ledvin

Nádory ledvin

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

Papilární adenom

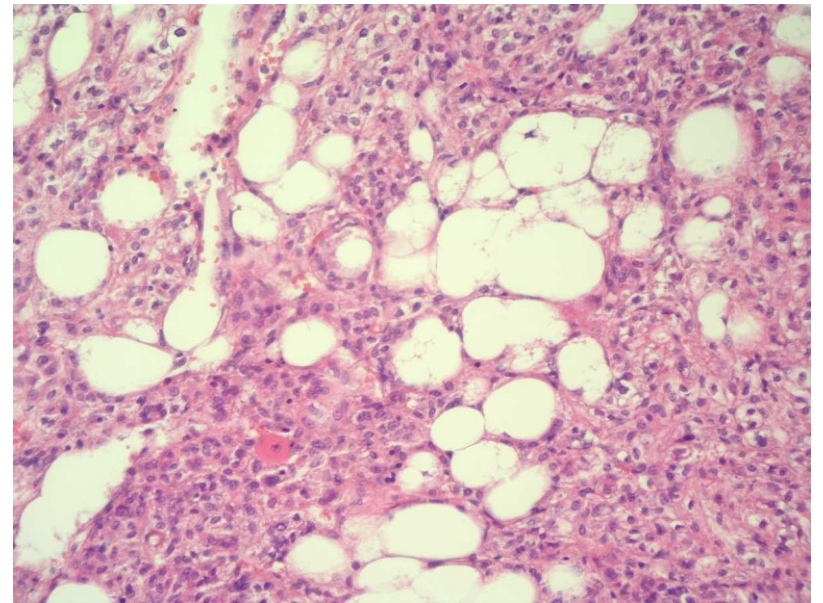
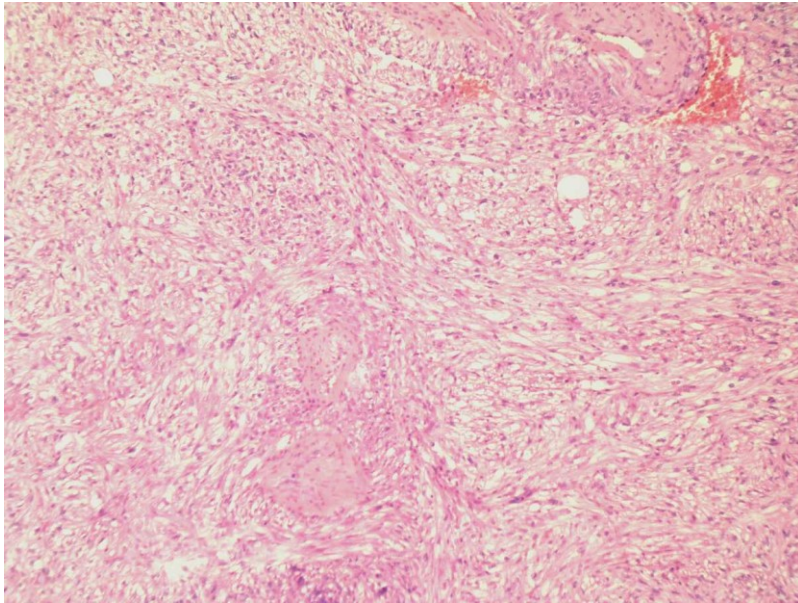
- nejčastější tumor vycházející z epitelu tubulů
- náhodný nález nebo v souvislosti s HD
- dle definice vel. do 15 mm, šedý či žlutý uzlík, bez kapsuly
- histologicky tubulární či papilární architektura



Angiomyolipom

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

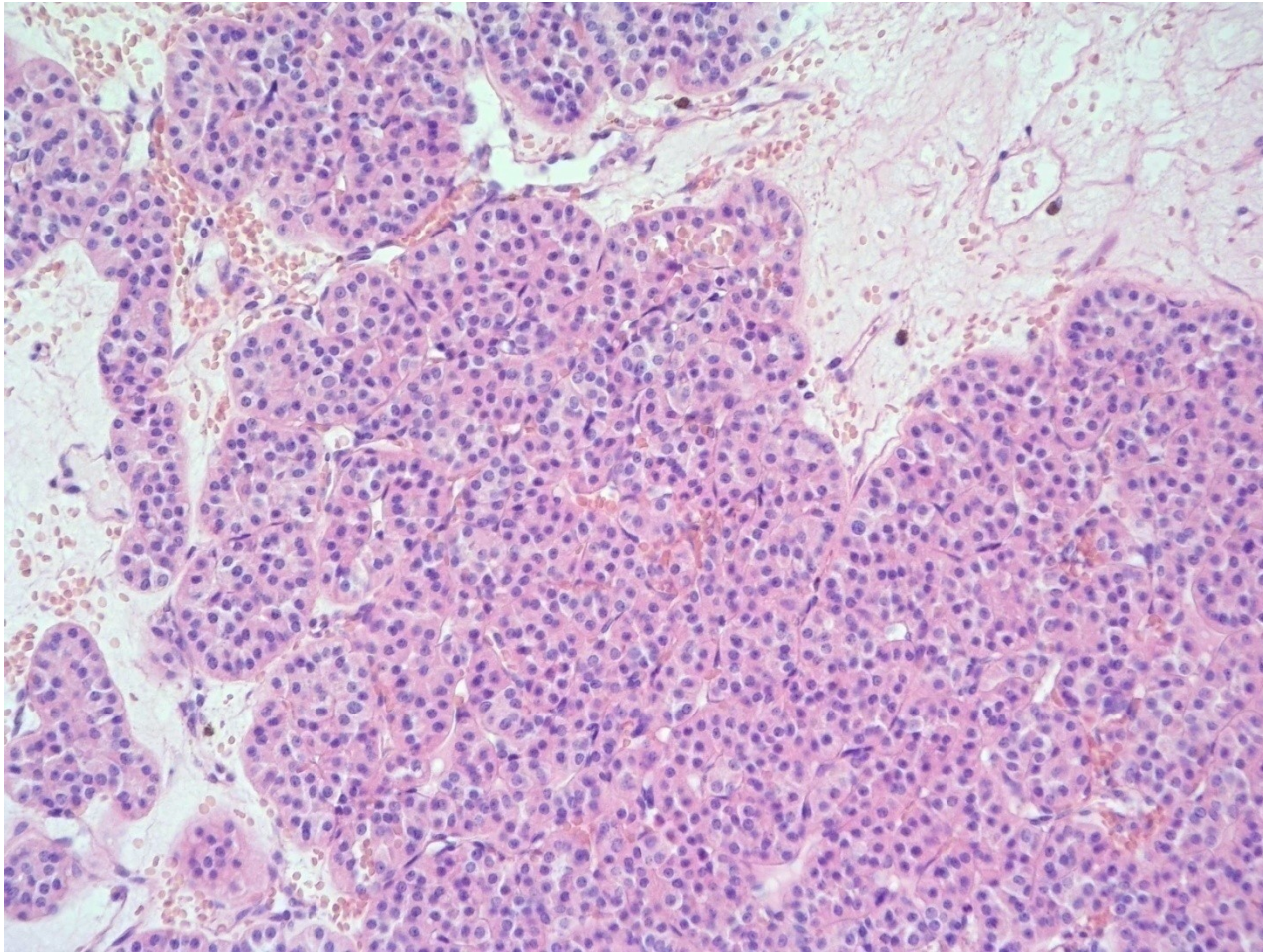
Angiomyolipom



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

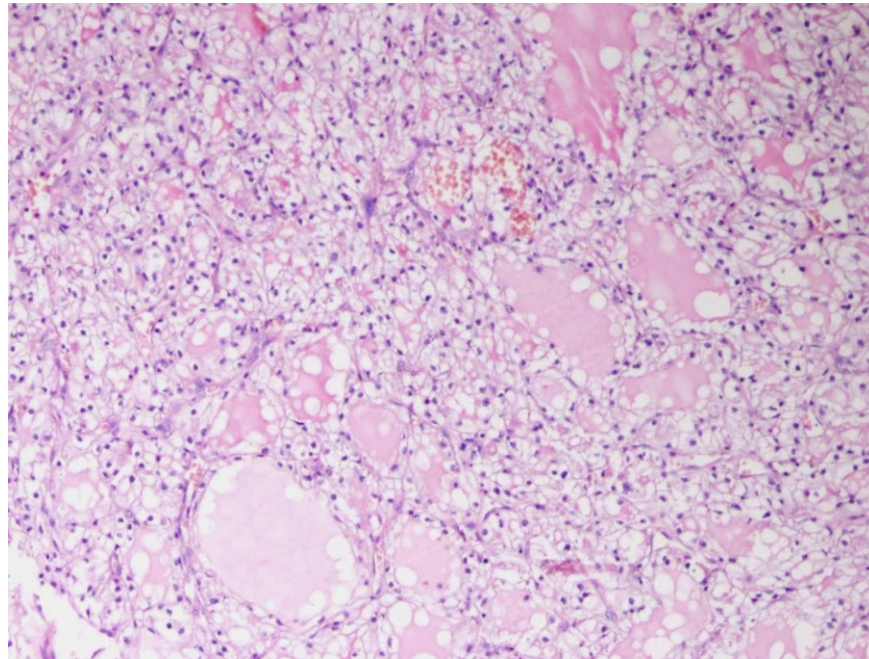
- Většina zjištěna náhodně zobrazovacími metodami
- Příznaky: ze zvýšeného abdominálního tlaku, hematurie, bolest v bedrech; později subfebrilie, ztráta váhy, anemie, zvýšená sedimentace, ev. paraneoplastické projevy
- Metastázy: hlavně hematogenně (typicky **žilní invaze**) plíce, kosti, mozek
- Nejčastější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

Karcinom ledviny z jasných buněk

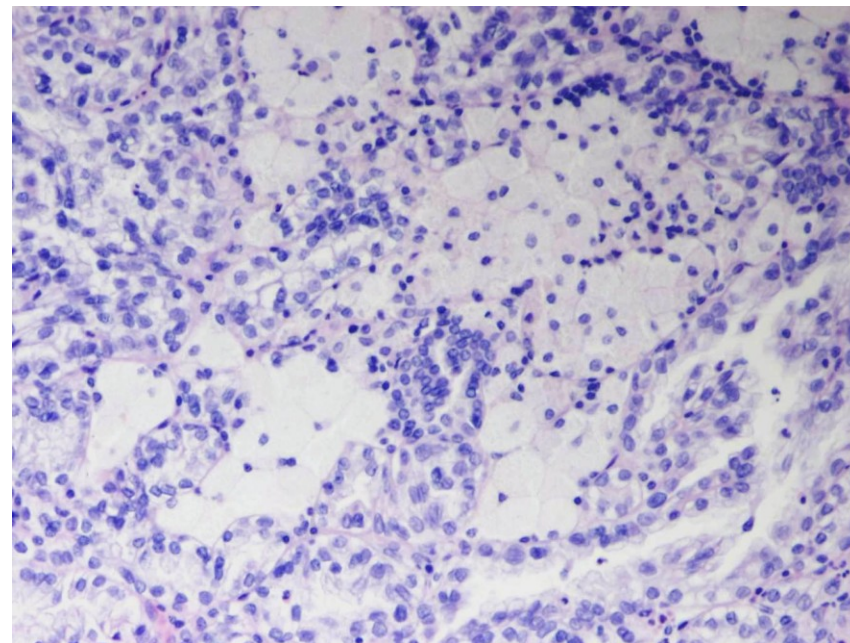
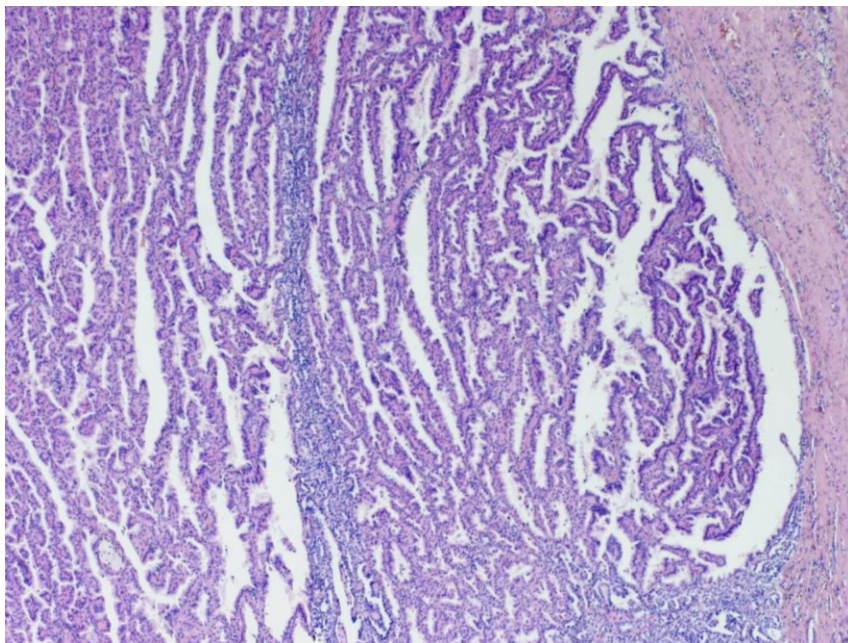
– 70-80% všech renálních karcinomů

- 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

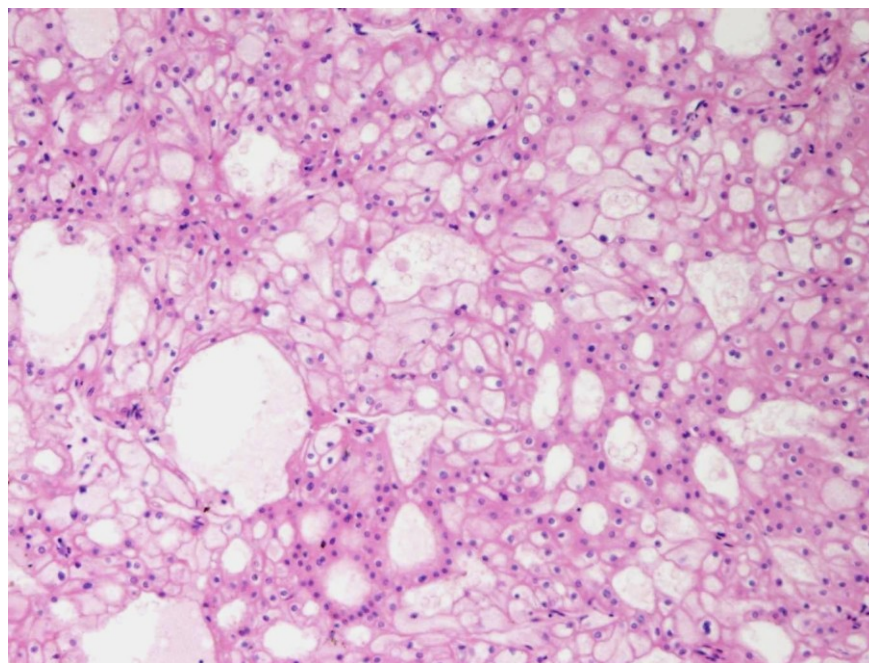
Karcinom ledviny z jasných buněk



Papilární renální karcinom



Chromofobní renální karcinom



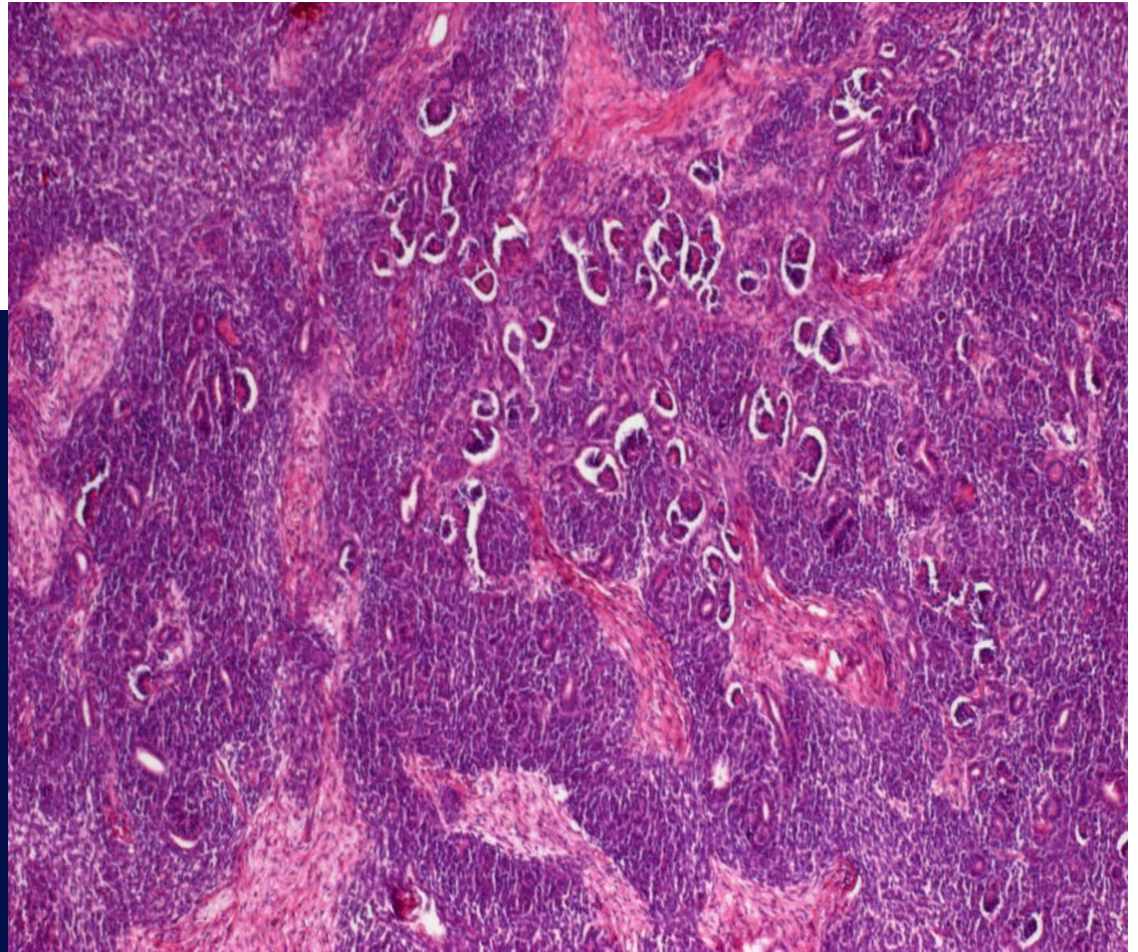
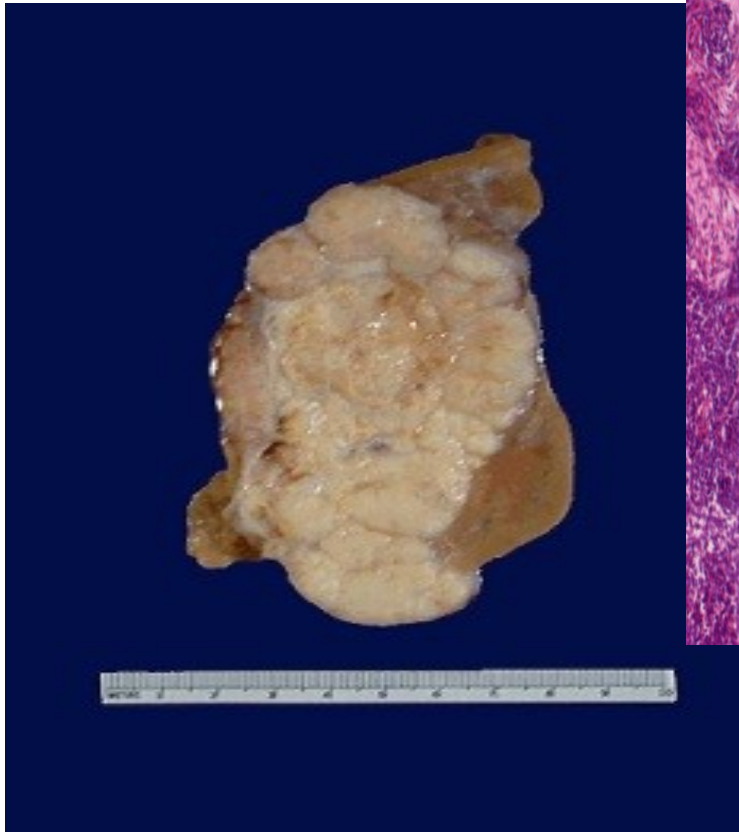
Nefroblastom (Wilmsův tumor)

- 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!