

ZNACZENIE BADANIA IMMUNOMORFOLOGICZNEGO W DIAGNOSTYCE KŁĘBUSZKOWYCH CHOROÓB NEREK

MAŁGORZATA WĄGROWSKA-DANILEWICZ

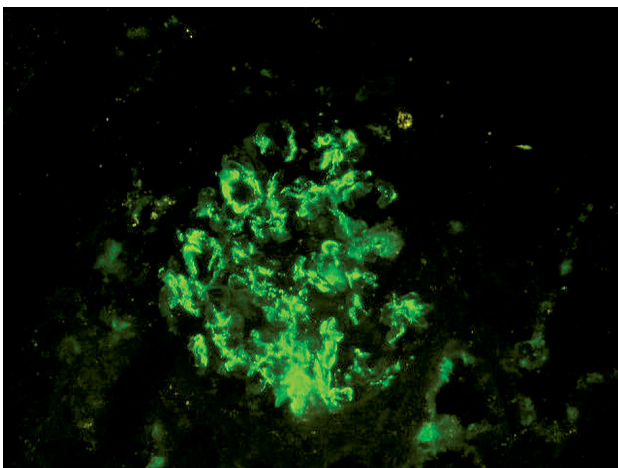
Badanie immunomorfologiczne jest niezbędnym składnikiem histopatologicznej oceny biopunktatu nerki. Ocena immunomorfologiczna dostarcza informacji odnoszących się do patomechanizmu zmian zapalnych, a w konfrontacji z obrazem zmian obserwowanych w mikroskopie świetlnym pozwala sprecyzować rozpoznanie. Wynik badania immunomorfologicznego umożliwia wyodrębnienie trzech kategorii zmian zapalnych w kłębuszkowych zapaleniach nerek. Ziarniste świecenie immunoglobulin i/lub komplementu wskazuje na chorobę spowodowaną odkładaniem się kompleksów immunologicznych (ryc. 1.). Linijne świecenie immunoglobulin wzdłuż kłębuszkowej błony podstawnej jest wykładnikiem kłębuszkowego zapalenia nerek związanego z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko składnikom błony podstawnej (*anti-GBM nephritis*). Brak świecenia lub świecenie śladowe w przypadku zapalenia kłębuszkowego z martwicą i półksiężycami pozwala na stwierdzenie niemej immunologicznie glomerulopatii (*pauci-immune*), najczęściej zależnej od obecności przeciwciał ANCA. Linijne świecenie wzdłuż ścian kapilar obserwuje się dość rzadko. Świecenie ziarniste występuje częściej i może dotyczyć mezangium i/lub ścian włósniczek (ryc. 2.).

Należy przede wszystkim ocenić, czy świecenie immunoglobulin i/lub składników dopełniacza jest specyficzne. Niespecyficzne świecenie wiąże się z obecnością segmentalnego lub globalnego stwardnienia kłębuszków lub martwicą pętli i wtórnym napływem białek z surowicy. Najczęściej w tych przypadkach stwierdza się świecenie IgM i C3.

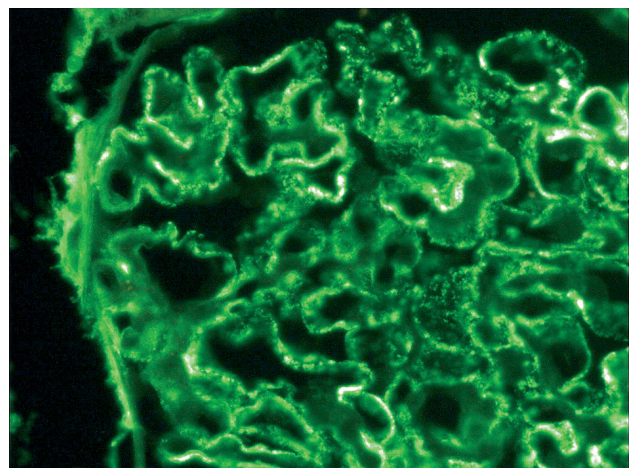
Warto pamiętać, że niespecyficzne linijne świecenie IgG i albumin wzdłuż błon podstawnych jest dość typowe dla cukrzycowej choroby nerek i zależy od gromadzenia białek surowiczych w pogrubiałych błonach podstawnych.

Poza określeniem typu świecenia (ziarniste, linijne) ważne są: klasa immunoglobulin i składowych dopełniacza w złogach, lokalizacja złogów i nasilenie świecenia. Znajomość typowych zmian immunomorfologicznych obserwowanych w kłębuszkowych chorobach nerek i ich konfrontacja z innymi elementami diagnostyki jest niezbędna do sprecyzowania rozpoznania histopatologicznego. Opis typowych immunomorfologicznych zmian w kłębuszkowych chorobach nerek przedstawiono w tabelach I–III.

Immunomorfologiczna ocena biopunktatu ma największą wartość diagnostyczną w: nefropatii IgA, C1q, IgM, amyloidozie, chorobie depozytywnej immunoglobulin monoklonalnych, glomerulopatii fibronektynowej i glomerulopatii kolagenu III. Precyzyjna diagnostyka wymienionych kłębuszkowych chorób nerek nie jest możliwa bez wykonania badania immunomorfologicznego. Wykazanie dominującego świecenia immunoglobulin IgA, C1q, IgM umożliwia rozpoznanie nefropatii IgA (ryc. 3.), C1q i IgM. W chorobie depozytywnej monoklonalnych immunoglobulin decydujące znaczenie ma stwierdzenie restrykcji łańcuchów lekkich κ , łańcuchów lekkich λ lub też łańcuchów ciężkich immunoglobulin. W chorobie depozytywnej lekkich łańcuchów immunoglobulin monoklonalnych najczęściej stwierdza się świecenie łańcuchów κ ,



Rycina 1. Ziarniste świecenie C3 w mezangium i wzdłuż ścian włósniczek. Immunofluorescencja bezpośrednia z poliklonalnym przeciwciałem C3 (FITC), powiększenie 400×



Rycina 2. Drobnodziarniste świecenie IgG wzdłuż ścian włósniczek. Immunofluorescencja bezpośrednia z poliklonalnym przeciwciałem IgG (FITC), powiększenie 400×

Tabela I. Typowe immunomorfologiczne zmiany w ostrym poinfekcyjnym kłębuszkowym zapaleniu nerek, błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniu nerek, chorobie gęstych złożeń, nefropatii IgA, nefropatii IgM, nefropatii C1q i nefropatii błoniastej

KŁĘBUSZKOWA CHOROBA NEREK	TYP ŚWIECENIA, LOKALIZACJA I SKŁAD ZŁOŻÓW
ostre poinfekcyjne śródwołośniczkowe rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek	gruboziarniste świecenie IgG i C3 wzdłuż pętli włośniczkowych; rzadziej świecenie IgM, IgA i C1q i C4; trzy typy zmian: świecenie IgG i C3 wzdłuż pętli i w mezangium, świecenie IgG i C3 w mezangium lub świecenie C3
błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek typu I	ziarniste świecenie C3 wzdłuż obwodowych odcinków pętli włośniczkowych i w mezangium; często również świecenie IgG, IgM, C1q i C4 w tej samej lokalizacji
choroba złożeń gęstych	ziarniste lub pseudoliniarne świecenie C3 wzdłuż ścian włośniczek i w mezangium; świecenie C3 może być też obecne w torebce Bowmana i wzdłuż błon podstawnych cewek
nefropatia IgA	dominujące ziarniste świecenie IgA w mezangium lub ziarniste świecenie IgA o takim samym nasileniu jak C3, IgG lub IgM; świecenie C1q jest rzadko spotykane i sugeruje wtórną postać nefropatii IgA; można również stwierdzić ziarniste świecenie IgA wzdłuż obwodowych fragmentów pętli włośniczkowych
nefropatia IgM	dominujące ziarniste świecenie IgM w mezangium
nefropatia C1q	dominujące ziarniste świecenie C1q w mezangium, słabsze świecenie C3 i immunoglobulin
nefropatia błoniasta	silne regularnie rozmieszczone, drobnoziarniste świecenie IgG i mniej intensywne świecenie C3 wzdłuż pętli włośniczkowych

Tabela II. Typowe immunomorfologiczne zmiany w kłębuszkowym rozplemowym zewnątrzwołośniczkowym zapaleniu nerek i nefropatii toczniowej

KŁĘBUSZKOWA CHOROBA NEREK	TYP ŚWIECENIA, LOKALIZACJA I SKŁAD ZŁOŻÓW
kłębuszkowe rozplemowe zewnątrzwołośniczkowe zapalenie nerek (z półksiężycami)	podtyp I (<i>anti-GBM nephritis</i>) – linijne świecenie IgG i C3 wzdłuż kłębuszkowej błony podstawnej; świecenie fibryny w obszarach martwicy, półksiężycach, torebce Bowmana i w śródmiaższu okołokłębuszkowym podtyp II (choroba kompleksów immunologicznych) – ziarniste złoże złożone z immunoglobulin i składowych dopełniacza zlokalizowane w mezangium, wzdłuż ścian kapilar lub w obu lokalizacjach podtyp III (<i>pauci-immune</i> – niemy immunologicznie) – brak świecenia immunoglobulin składowych dopełniacza lub świecenie bardzo słabe; świecenie fibrynogenu w ogniskach martwicy, półksiężycach komórkowych i obszarach martwicy włóknikowatej w ścianach tętniczek; możliwe niespecyficzne świecenie immunoglobulin i dopełniacza w obszarach martwicy
nefropatia toczniowa	typowe silne świecenie wszystkich Ig i składowych dopełniacza, szczególnie C1q, („ <i>full house</i> ” <i>pattern</i>) klasa I i II – ziarniste świecenie w mezangium klasa III – silne ziarniste świecenie w mezangium i słabsze wzdłuż ścian kapilar klasa IV – silne ziarniste świecenie wzdłuż ścian kapilar i w mezangium klasa V – silne ziarniste świecenie wzdłuż ścian kapilar ziarniste świecenie wzdłuż błon podstawnych cewek, w ścianie tętniczek śródmiaższu, błonie wewnętrznej i środkowej tętnicy oraz w śródmiaższu; w obszarach martwicy widoczne świecenie fibrynogenu

a badanie immunomorfologiczne nie ujawnia łańcuchów lekkich λ . W amyloidzie AL badanie immunomorfologiczne najczęściej ujawnia obecność jedynie łańcuchów lekkich λ . Odczyn z przeciwciałem skierowanym przeciwko amyloidowi AA lub innym białkom prekursorowym amyloidu pozwala na sprecyzowanie rodzaju amyloidozy. Rozpoznanie rzadko spotykanych kłębuszkowych chorób nerek, takich jak glomerulopatia fibronektynowa czy też glomerulopatia kolagenu III, wymaga wykonania odczynów z odpowiednimi przeciwciałami. W diagnostyce różnicowej choroby cienkich błon kłębuszkowych i nefropatii w zespole

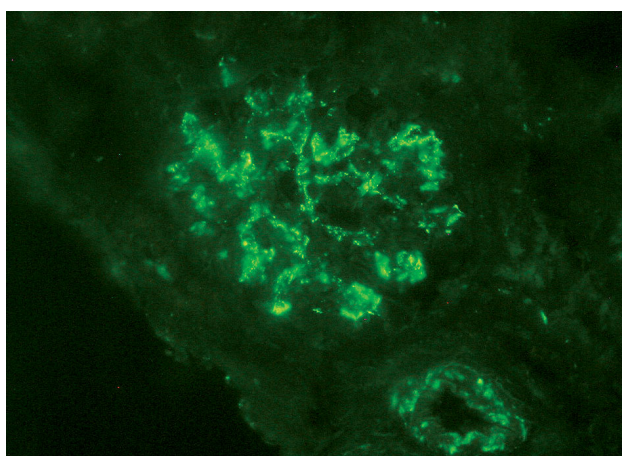
Alporta zalecane jest wykonanie odczynów z przeciwciałami skierowanymi przeciwko łańcuchom α kolagenu IV, ponieważ wynik ultrastrukturalnej oceny kłębuszkowej błony podstawnej nie we wszystkich przypadkach jest jednoznaczny.

Podsumowanie

1. Badanie immunomorfologiczne jest niezbędnym składnikiem histopatologicznej oceny biopunktatu nerki.
2. Ocena immunomorfologiczna dostarcza informacji odnoszących się do patomechanizmu zmian zapalnych.

Tabela III. Typowe immunomorfologiczne zmiany w zmianie minimalnej, ogniskowym i segmentalnym stwardnieniu kłębuszków, chorobie depozytywnej immunoglobulin monoklonalnych, cukrzycowej chorobie nerek, glomerulopatii włóknkowej, glomerulopatii immunotaktoidalnej, glomerulopatii fibronektynowej, nefropatii w zespole Alporta, chorobie cienkich błon kłębuszkowych i glomerulopatii kolagenu III

KŁĘBUSZKOWA CHOROBA NEREK	TYP ŚWIECENIA, LOKALIZACJA I SKŁAD ZŁOGÓW
zmiana minimalna	brak świecenia
ogniskowe/segmentalne stwardnienie kłębuszków	świecenie C3 i IgM w ogniskach stwardnienia
choroba depozytywa immunoglobulin monoklonalnych	restrykcja łańcuchów lekkich κ częstsza niż łańcuchów λ , możliwa restrykcja łańcuchów ciężkich świecenie wzdłuż kłębuszkowych błon podstawnych, błon podstawnych cewek, mezangium, w śródmiaższu i tętniczkach
cukrzycowa choroba nerek	niespecyficzne linijne świecenie IgG, IgM, albumin, C3 wzdłuż ścian kapilar i błonach podstawnych cewek
glomerulopatia włóknkowa	pseudolinijne/ziarniste świecenie IgG, C3, łańcuchów lekkich κ (część) i/lub λ wzdłuż pętli włosniczkowych i w mezangium
glomerulopatia immunotaktoidalna	ziarniste świecenie IgG i C3 w mezangium lub w mezangium i wzdłuż pętli włosniczkowych restrykcja łańcuchów lekkich: częściej wykrywa się łańcuchy κ
glomerulopatia fibronektynowa	złogi fibronektyny w mezangium
nefropatia w zespole Alporta	w większości przypadków brak świecenia immunoglobulin i dopełniacza zalecana ocena immunomorfologiczna łańcuchów $\alpha 3$ (IV) i $\alpha 5$ (IV) w kłębuszkach i błonie podstawnej cewek
choroba cienkich błon kłębuszkowych	zazwyczaj brak świecenia
glomerulopatia kolagenu III	złogi kolagenu III



Rycina 3. Nefropatia IgA. Bardzo silne ziarniste świecenie IgA w mezangium i obszarach paramezangialnych. Immunofluorescencja bezpośrednia z poliklonalnym przeciwciałem IgA (FITC), powiększenie 400×

3. Wynik badania immunomorfologicznego w konfrontacji z obrazem zmian spostrzeganym w mikroskopie świetlnym, elektronowym oraz danymi klinicznymi precyzyjnie rozpoznaje histopatologiczne.
4. Immunomorfologiczna ocena biopunktatu ma decydujące znaczenie w diagnostyce nefropatii IgA, C1q, IgM, chorobie depozytywnej immunoglobulin monoklonalnych, amyloidzie, glomerulopatii fibronektynowej i glomerulopatii kolagenu III.

Praca finansowana z grantu MNiSW: N N402 088735.

Piśmiennictwo

1. Cohen AH. Renal anatomy and basic concepts and methods in renal pathology. W: Fundamentals of renal pathology. Fogo AB, Brujin JA, Cohen AH, et al. (eds.). Springer Science, Business Media, New York 2006; 3-17.
2. Fogo AB. Approach to renal biopsy. Am J Kidney Dis 2003; 42: 826-836.
3. Furness PN. Best Practice No 160. Renal biopsy specimens. J Clin Pathol 2000; 53: 433-438.
4. Jeannette JC, Olson JL, Schwartz MM, et al. Primer on the pathologic diagnosis of renal disease. In: Heptinstall's Pathology of the Kidney. (eds.). Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007; 97-123.
5. Kern WF, Laszik ZG, Nadasdy T, et al. Tissue sampling, preparation, and interpretation. In: Atlas of renal pathology. Kern WF, Laszik Z, Nadasdy T, et al. (eds.). WB Saunders Company, Philadelphia 1999; 12-13.
6. Lajoie G, Silva FG. Approach to the interpretation of renal biopsy. In: Renal biopsy interpretation. Silva FG, D'Agati VD, Nadasdy T (eds.). Churchill Livingstone, Philadelphia 1997; 31-70.
7. Walker PD, Cavallo T, Bonsib SM. Practice guidelines for the renal biopsy. Modern Pathology 2004; 17: 1555-1563.
8. Wągrowska-Danilewicz M, Niemir ZI. Pathomorphological assessment of renal biopsy specimens: principles and directions for clinicians. Pol Merkur Lekarski 2010; 28: 61-65.
9. Wągrowska-Danilewicz M, Zeromski J. Immunofluorescent evaluation of renal biopsy: current point of view. Pol J Pathol 2010; 61: 83-88.
10. Zhou XJ, Laszik Z, Silva FG. Algorithmic approach to the interpretation of renal biopsy. In: Silva's Diagnostic Renal Pathology. Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T, D'Agati VD, Silva FG (eds.). Cambridge University Press, New York 2009; 55-57.