

# RODZAJE MORFOLOGICZNYCH ZMIAN W KLĘBUSZKU

MAŁGORZATA WĄGROWSKA-DANILEWICZ

## 1. Wstęp

Precyzyjne zdefiniowanie morfologicznych zmian w kłębuszkach ma podstawowe znaczenie dla właściwego zrozumienia rozpoznania patomorfologicznego. Przedstawione w niniejszym opracowaniu określenia odnoszą się do dystrybucji zmian w biopunktacie i w obrębie kłębuszka, opisują rodzaje rozplemu komórkowego i charakteryzują strukturalne zmiany kłębuszka obserwowane podczas oceny biopunktatu w mikroskopie świetlnym. Kłębuszkowym chorobom nerek zazwyczaj towarzyszą wtórne zmiany w innych strukturach nerki (cewkach, śródmiąższu i tętniczkach), które również powinny być poddane ocenie.

## 2. Określenia odnoszące się do dystrybucji zmian morfologicznych

Mikroskopowe zmiany mogą zajmować większość kłębuszków w biopunktacie (ponad 50%), określa się je wtedy jako rozlane (*diffusa*), lub też mogą dotyczyć mniej niż 50% kłębuszków, wtedy są to zmiany ogniskowe (*focalis*).

Uszkodzenie może obejmować mniej niż połowę pętli włosniczki w kłębuszku (zmiana segmentalna) (ryc. 1.) lub więcej niż połowę włosniczek w obrębie kłębuszka (zmiana globalna) (ryc. 2.).

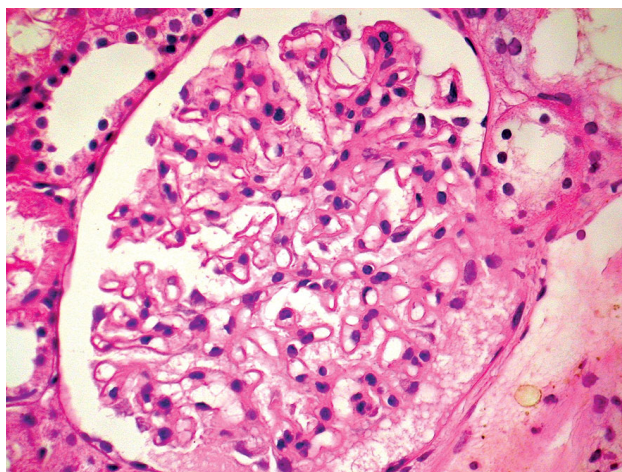
## 3. Określenia odnoszące się do rozplemu komórkowego

Do najczęstszych mikroskopowych zmian obserwowanych w glomerulopatiach należy rozplem komórek w ob-

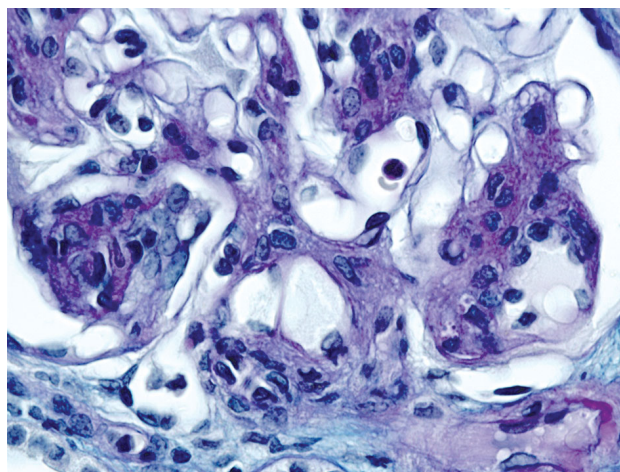
rębie kłębuszków. Wyróżnia się rozplem mezangialny, śród-włosniczkowy, zewnątrz-włosniczkowy („półksiężycy” i zrosty). Zmiany rozplemowe spotykane są w bardzo różnych typach kłębuszkowych chorób nerek, a zatem ograniczenie oceny biopunktatu wyłącznie do mikroskopii świetlnej nie pozwala na precyzyjną diagnostykę rodzaju glomerulopatii.

### 3.1. Rozplem mezangialny

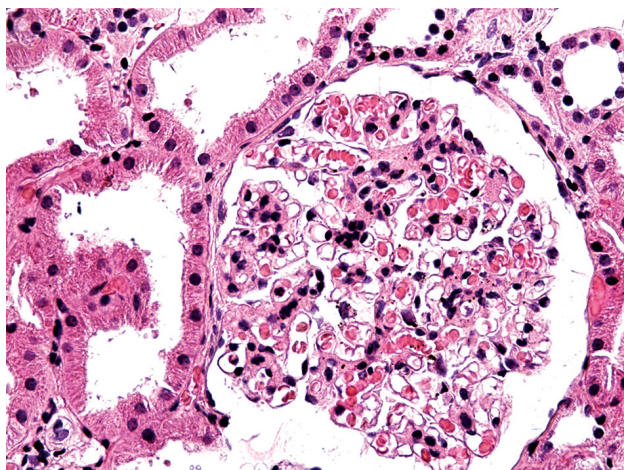
Na rozplem mezangialny (*hyperplasia mesangialis, mesangial hypercellularity*) (ryc. 3.) wskazuje obecność >3 komórek mezangialnych i/lub komórek zapalnych w przestrzeni mezangialnej położonej z dala od bieguna naczyńowego, w skrawkach grubości 2–3 µm. Oczywiście jest, że im grubszy skrawek, tym więcej komórek widocznych w preparacie mikroskopowym, dlatego w pracowniach patomorfologicznych należy przestrzegać właściwej procedury przygotowywania skrawków. W kłębuszku z rozplemem mezangialnym światło włosniczek nie jest zwężone mimo zwiększenia liczby komórek. Rozplem mezangialny jest najczęstszą zmianą obserwowaną w kłębuszkowych chorobach nerek. Proliferację komórek mezangialnych stwierdza się w rozplemowej mezangialnej glomerulopatii, która może być histopatologicznym wariantem nefropatii IgA, nefropatii w zespole Schönleina-Henocha, nefropatii toczniowej (tzw. czysty rozplem mezangialny odpowiadający II klasie nefropatii toczniowej) lub stanowić mikroskopowe zmiany zejściowe po ostrym kłębuszkowym zapaleniu nerek. Rozplem mezangialny w połączeniu z innymi zmianami morfologicznymi jest też obecny w III i IV klasie nefropatii toczniowej i błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym za-



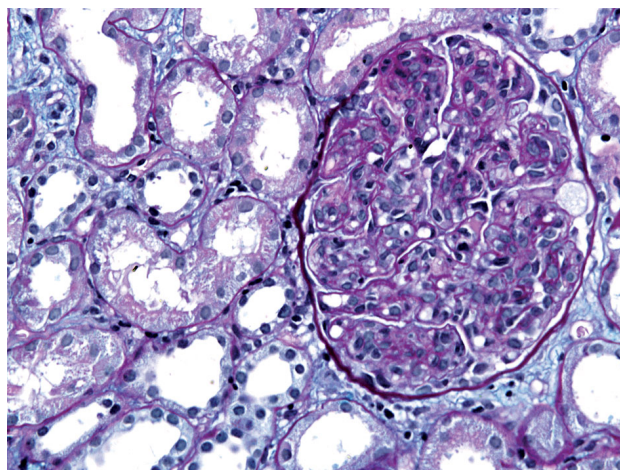
Rycina 1. Zmiany segmentalne w kłębuszku. Mezangialne rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek. Barwienie HE, powiększenie 200×



Rycina 2. Zmiany globalne w kłębuszku. Mezangialne rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek. Odczyn PAS + błękit alczjanu, powiększenie 400×



Rycina 3. Rozplem mezangialny. Nefropatia IgA. Barwienie HE, powiększenie 200×



Rycina 4. Rozplem śródwłośniczkowy. Ostre poinfekcyjne rozplemowe śródwłośniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek. Odczyn PAS + błękit alcjaju, powiększenie 200×

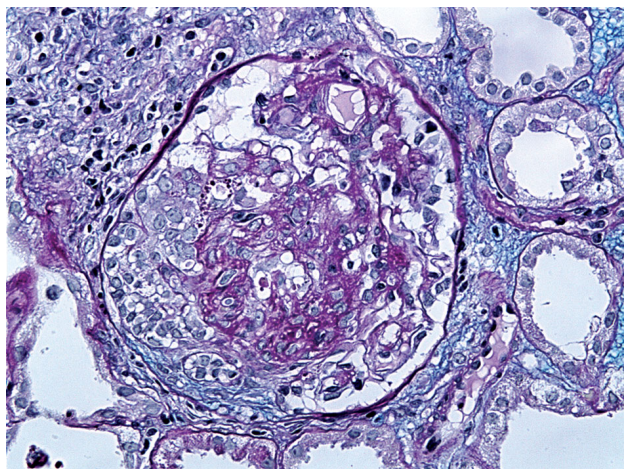
paleniu nerek. Nieznaczny rozplem mezangialny można stwierdzić również w zmianie minimalnej, ogniskowym i segmentalnym stwardnieniu kłębuszków, glomerulopatii błonistej i cukrzycowej chorobie nerek.

### 3.2. Rozplem śródwłośniczkowy

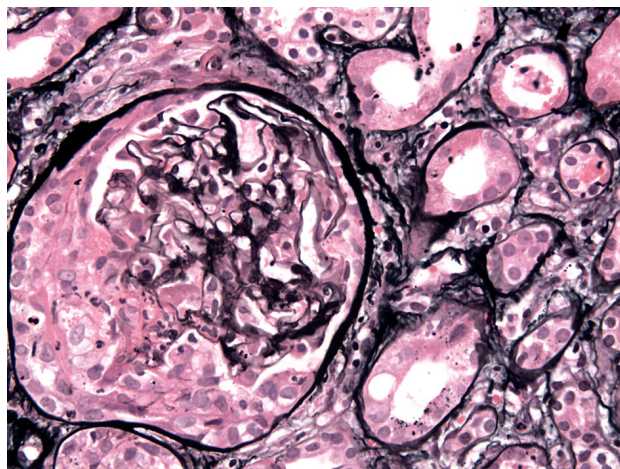
Rozplem śródwłośniczkowy (*hyperplasia endocapillaris, endocapillary hypercellularity*) (ryc. 4.) charakteryzuje zwiększenie liczby komórek w świetle włośniczek spowodowane proliferacją komórek śródbłonka oraz obecnością granulocytów obojętnochłonnych i monocytów lub makrofagów. Rozplem śródwłośniczkowy obejmuje również rozplem komórek mezangialnych. Światło włośniczek kłębuszkowych jest bardzo wąskie, często niewidoczne, komórki śródbłonka znacznie obrzmiały. Rozplem śródwłośniczkowy jest widywany w wielu kłębuszkowych chorobach nerek, ale typowo stwierdzany jest w ostrym rozplemowym poinfekcyjnym kłębuszkowym zapaleniu nerek, błonisto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniu nerek typu I i nefropatii toczeniowej (III i IV klasa).

### 3.3. Rozplem zewnątrzwłośniczkowy

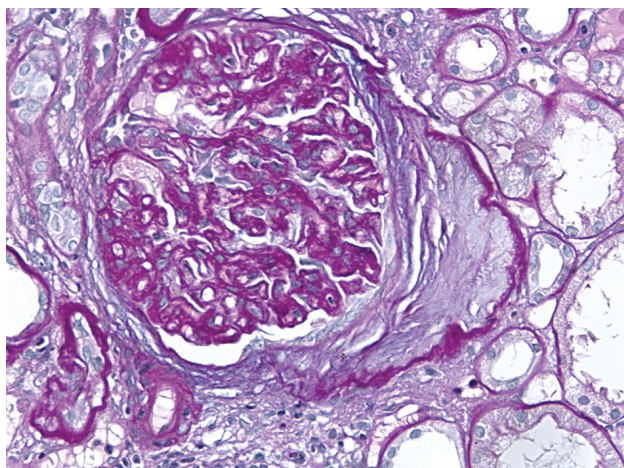
Rozplem zewnątrzwłośniczkowy (*hyperplasia extracapillaris, extracapillary proliferation*) (ryc. 5.) to zwiększenie liczby komórek w przestrzeni Bowmana. Torebka Bowmana w prawidłowym kłębuszku wysłana jest jedną warstwą komórek nabłonka ściennego, a pętle włośniczkowe od zewnątrz pokryte są jedną warstwą komórek nabłonka trzewnego (podocytów). Rozplem zewnątrzwłośniczkowy złożony z więcej niż dwóch warstw komórek, zajmujący ponad 25% obwodu torebki kłębuszka określany jest mianem półksiężycy (*crescent*). Półksiężycy zbudowane są nie tylko z komórek nabłonka, lecz także z monocytów lub makrofagów i często zawierają włóknik. Półksiężycy klasyfikuje się jako komórkowe (ryc. 6.), włóknisto-komórkowe lub włókniste (ryc. 7.), zależnie od przeważającego komponentu strukturalnego. Rozplem komórek obejmujący mniej niż 25% obwodu torebki kłębuszka, złożony z więcej niż dwóch warstw komórek nazywany jest zrostem komórkowym (ryc. 8.). Określenie zrost (*adhesion/synechia*) stosuje się też do wąskiego mostka zbudowanego z tkanki łącznej spaja-



Rycina 5. Rozplem zewnątrzwłośniczkowy. Półksiężyc komórkowy. Rozplemowe kłębuszkowe zewnątrzwłośniczkowe zapalenie nerek. Odczyn PAS + błękit alcjaju, powiększenie 200×



Rycina 6. Rozplem zewnątrzwłośniczkowy. Półksiężyc komórkowy. Rozplemowe kłębuszkowe zewnątrzwłośniczkowe zapalenie nerek. Srebrzenie wg metody Jonesa, powiększenie 200×

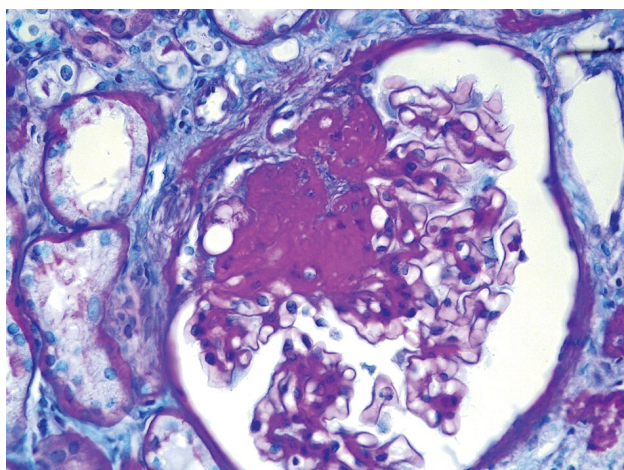


Rycina 7. Rozplem zewnątrzwołniczkowy. Półksiężyc włóknisty. Odczyn PAS + błękit alcjana, powiększenie 200×

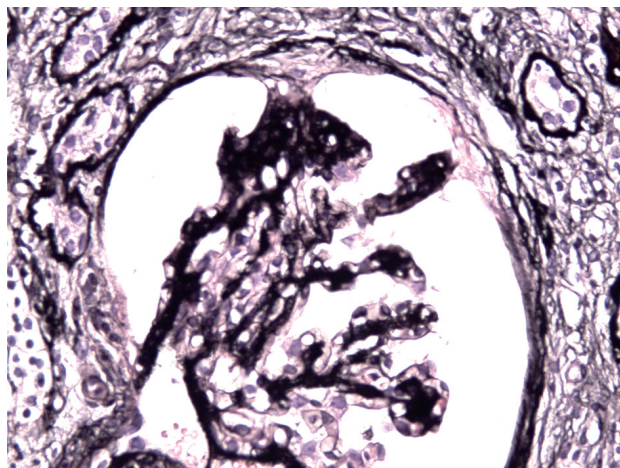
jącego pętle włócniczkowe z torebką Bowmana. Rozpoznanie rozplemowego zewnątrzwołniczkowego kłębuszkowego zapalenia nerek wymaga stwierdzenia półksiężyców w więcej niż 50% kłębuszków. Obecność półksiężyców komórkowych pogarsza rokowanie niezależnie od typu kłębuszkowego zapalenia nerek i świadczy o aktywności procesu chorobowego. Rozplem zewnątrzwołniczkowy stwierdza się w glomerulopatii związanej z zapaleniem drobnych naczyń, zależnej od obecności przeciwciał ANCA oraz w kłębuszkowym zapaleniu nerek spowodowanym autoprzeciwciałami skierowanymi przeciwko składnikom kłębuszkowej błony podstawnej (*anti-GBM nephritis*). Ponadto półksiężyce często są wykrywane w chorobach kompleksów immunologicznych: nefropatii IgA, nefropatii w zespole Schönleina-Henocha, nefropatii toczniowej (IV klasa), ostrym poinfekcyjnym kłębuszkowym zapaleniu nerek i błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniu nerek.

#### 4. Określenia odnoszące się do zmian w strukturze kłębuszka

**Stwardnienie (*sclerosis*)** to zwiększenie ilości kolagenowej macierzy zewnątrzkomórkowej zajmującej mezangium



Rycina 9. Ognisko segmentalnego stwardnienia przy wnęce kłębuszka. Ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków. Odczyn PAS + błękit alcjana, powiększenie 200×



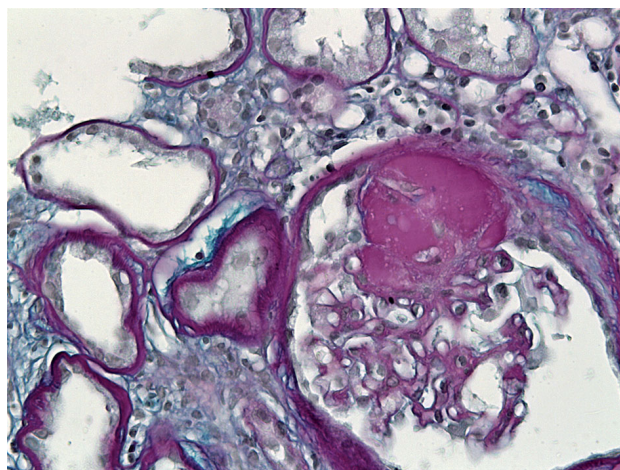
Rycina 8. Zrost komórkowy. Ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków. Srebrzenie wg metody Jonesa, powiększenie 200×

i zwięzającej światło kapilar lub formującej zrosty z torebką Bowmana (ryc. 9.). Segmentalne stwardnienie może być wyrazem procesów naprawczych (bliznowacenia), zmian zapalnych lub martwiczych.

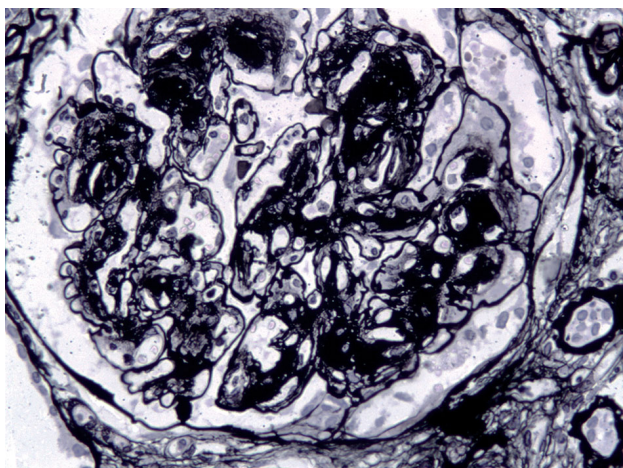
**Szklwienie (*hyalinosis*)** to nagromadzenie bezkomórkowego materiału PAS-dodatniego, niesrebrzącego się w barwieniu wg metody Jonesa. Substancja ta jest zbudowana z białek surowicy, glikoprotein i lipidów. Szklwienie jest typowe dla morfologicznych zmian w ogniskowym i segmentalnym stwardnieniu kłębuszków oraz cukrzycowej chorobie nerek (ryc. 10.).

**Mezangioliza (*mesangiolysis*)** oznacza rozpad, uszkodzenie macierzy mezangialnej najczęściej połączone z tworzeniem mikrotętniaków kapilar kłębuszkowych (ryc. 11.). Zmianę taką dość często obserwuje się w cukrzycowej chorobie nerek i chorobie depozytywnej monoklonalnych immunoglobulin.

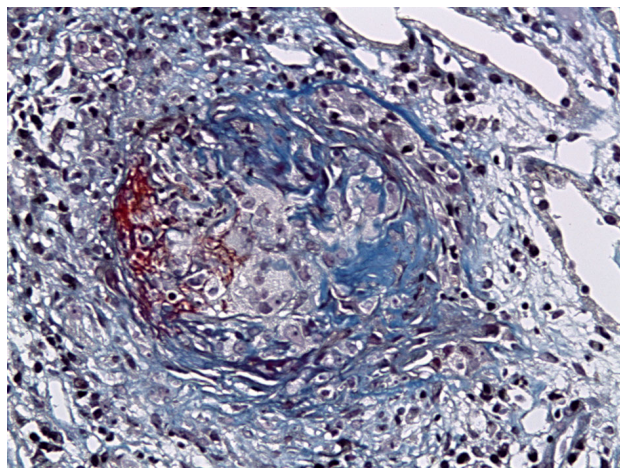
**Martwica włóknikowata (*fibrinoid necrosis*)** to strukturalne uszkodzenie kłębuszka połączone z miejscowymi zmianami komórek, macierzy zewnątrzkomórkowej i błony podstawnej, często zawierające złogi fibryny (ryc. 12.). Do morfologicznych wykładników martwicy należą: przerwanie kłębuszkowej błony podstawnej, złogi włóknika oraz



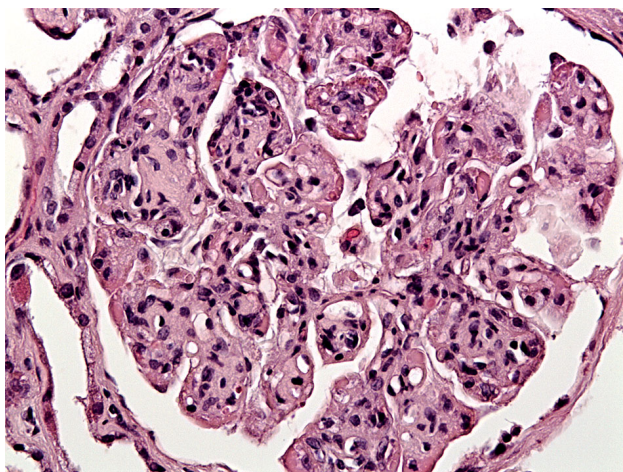
Rycina 10. Segmentalne szklwienie w kłębuszku. Odczyn PAS + błękit alcjana, powiększenie 200×



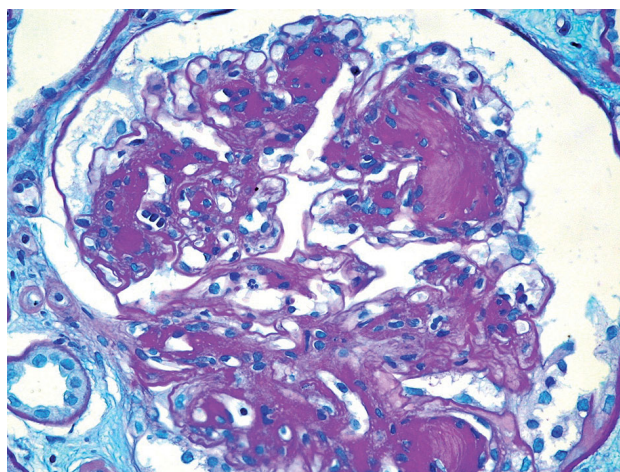
Rycina 11. Mikrotętniaki włosniczek kłębuszkowych. Cukrzycowa choroba nerek. Srebrzenie wg metody Jonesa, powiększenie 200×



Rycina 12. Segmentalna martwica pętli włosniczkowych. Zewnątrzwołniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek ANCA (+). Barwienie wg metody Massona, powiększenie 200×



Rycina 13. Podkreślenie zrazikowej budowy kłębuszka (zmiany lobularne). Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek typu I. Barwienie HE, powiększenie 200×



Rycina 14. Podkreślenie zrazikowej budowy kłębuszka (zmiany lobularne). Cukrzycowa choroba nerek. Odczyn PAS + błękit alcjanu, powiększenie 200×

obecność apoptotycznych, pyknotycznych lub pofragmentowanych jąder komórkowych w obrębie kłębuszków (*karyorrhexis*). Włóknik można ujawnić w barwieniu wg metody trójbarwnej Massona lub w badaniu immunomorfologicznym. Zapalenia kłębuszkowe z martwicą pętli włosniczkowych zazwyczaj stwierdza się w glomerulopatiach związanych z obecnością przeciwciał ANCA oraz w nefropatii toczniowej.

**Zapadnięcie pętli włosniczkowych** (*glomerular capillary collapse*) obejmuje sfaldowanie i pogrubienie błon podstawnych ze znacznym zwężeniem światła kapilar. Najczęściej zmiany te są zależne od niedokrwienia.

**Zmiany lobularne** polegają na znacznym podkreśleniu zrazikowej (lobularnej) architektoniki kłębuszka, najczęściej zależnej od rozplemu śródwołniczkowego lub znacznej ekspansji mezangium (ryc. 13. i 14.). Zmiany takie stwierdza się w idiopatycznej guzkowej glomerulopatii, ostrym rozplemowym poinfekcyjnym kłębuszkowym zapaleniu nerek, błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniu nerek, cukrzycowej chorobie nerek, chorobie depozytywnej immunoglobulin monoklonalnych, glomerulopatii włókninkowej, glomerulopatii immunotaktoidalnej,

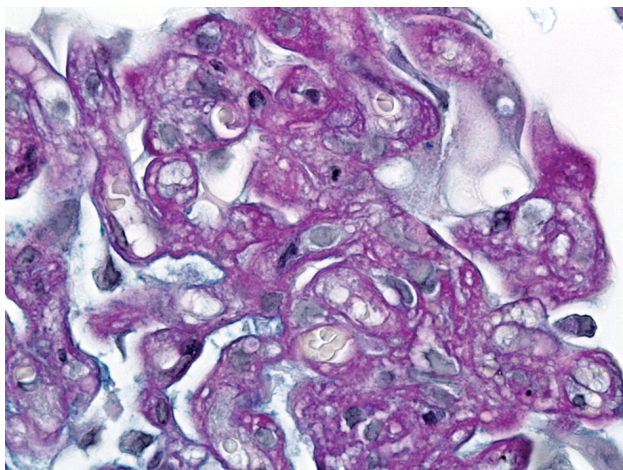
glomerulopatii fibronektywnej i glomerulopatii kolagenu III.

**Zanik kłębuszka** (*glomerular obsolescence*) to całkowite zniszczenie struktury kłębuszka zależne od bliznowacenia.

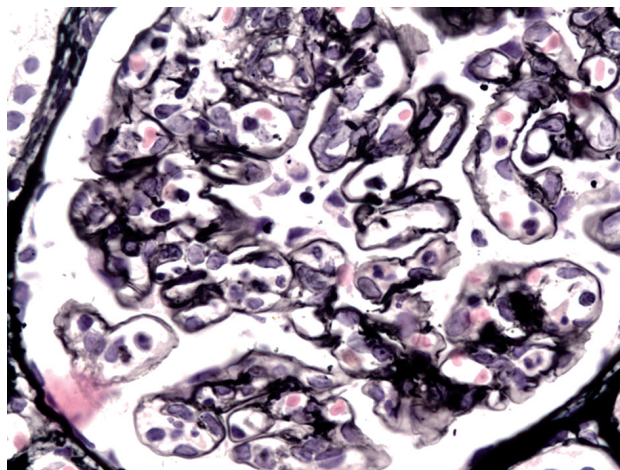
**Interpozycja mezangialna** (*mesangial interposition*) to wnikanie fragmentu komórek mezangialnych i/lub macierzy mezangialnej pomiędzy śródbłonek a kłębuszkową błonę podstawną. W skrawkach barwionych HE stwierdza się odcinkowe pogrubienie ścian włosniczek. W odczynie PAS i srebrzeniu uzyskuje się obraz podwójnego okonturowania kapilar (*tram-tracking/GBM reduplication*) (ryc. 15. i 16.). Zmiana ta jest najbardziej typowa dla błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek typu I. Interpozycja okrężna mezangium może być również widywana w innych glomerulopatiach, ale zazwyczaj ma ona w tych przypadkach charakter ogniskowy i segmentalny.

**Pogrubienie ścian włosniczek** – widoczne w mikroskopie świetlnym pogrubienie ścian włosniczek kłębuszkowych może być związane z:

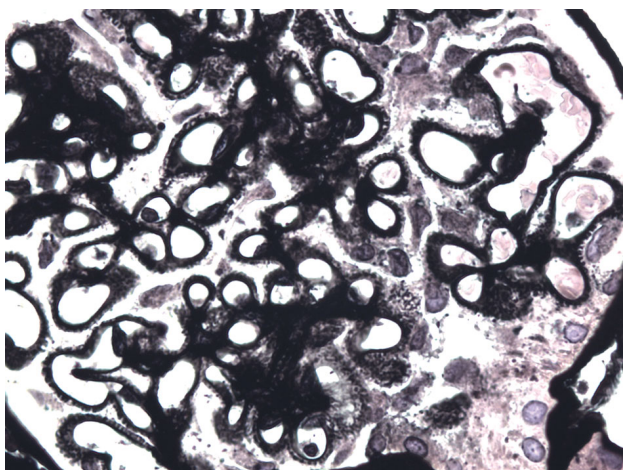
- obecnością złożeń zlokalizowanych pod nabłonkiem lub w obrębie błony podstawnej w glomerulopatii błoniastej (ryc. 17.) i V klasie nefropatii toczniowej,



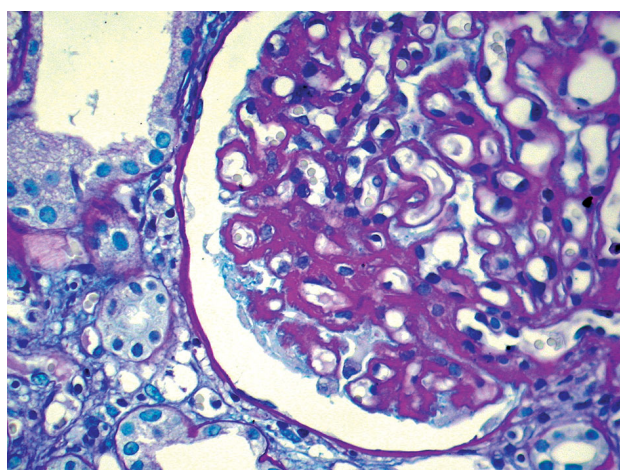
Rycina 15. Podwójne okonturowanie ścian kapilar. Interpozycja mezangialna. Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek typu I. Odczyn PAS + błękit alcjaju, powiększenie 400×



Rycina 16. Podwójne okonturowanie ścian kapilar. Interpozycja mezangialna. Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek typu I. Srebrzenie wg metody Jonesa, powiększenie 400×

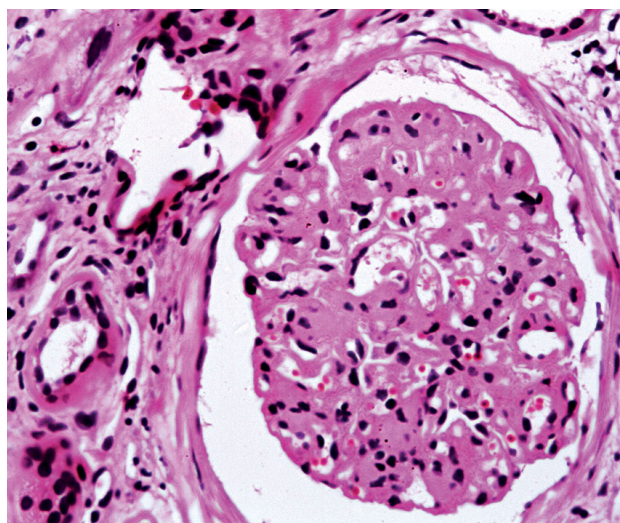


Rycina 17. Pogrubienie ścian kapilar w glomerulopatii błoniastej. Widoczne „kolce”. Srebrzenie wg metody Jonesa, powiększenie 400×



Rycina 18. Nefropatia toczniowa. Pogrubienie ścian kapilar (obraz „pętli drutu”). Odczyn PAS + błękit alcjaju, powiększenie 200×

- obecnością obfitych złogów podśródbłonkowych w IV klasie nefropatii toczniowej – „pętle drutu” (*wire-loops*) (ryc. 18.),
- przyrostem białek macierzy zewnątrzkomórkowej i ich upośledzoną degradacją w cukrzycowej chorobie nerek (ryc. 19.),
- interpozycją okrężną mezangium w błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniu nerek typu I,
- obecnością złogów gęstych niebędących kompleksami immunologicznymi w błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniu nerek typu II (chorobie złogów gęstych, *dense deposit disease*),
- obecnością białka włóknikowego barwiącego się czerwienią Kongo i wykazującego dwójłomność w świetle spolaryzowanym w nefropatii skrobiawiczej,
- obecnością białka włóknikowego Kongo-ujemnego w glomerulopatii włóknikowej,
- obecnością drobnoziarnistych złogów zawierających monoklonalne łańcuchy immunoglobulin w chorobie depozytowej immunoglobulin monoklonalnych,



Rycina 19. Pogrubienie ścian kapilar i przyrost macierzy mezangialnej w cukrzycowej chorobie nerek. Barwienie HE, powiększenie 200×

- poszerzeniem przestrzeni podśródbłonkowej, zawierającej fragmenty płytek krwi w mikroangiopatii zakrzepowej,
- zapadnięciem pętli włókniczkowych w zmianach niedokrwiennych.

## 5. Podsumowanie

1. Precyzyjne zdefiniowanie zmian w kłębuszkach ma podstawowe znaczenie dla zrozumienia rozpoznania patomorfologicznego.
2. Właściwa interpretacja morfologicznych kłębuszkowych zmian stwierdzanych w mikroskopie świetlnym wymaga konfrontacji z wynikiem badania immunomorfologicznego, ultrastrukturalnego i danymi klinicznymi.

*Praca finansowana z grantu MNiSW: N N402 088735.*

## Piśmiennictwo

1. Amman K, Haas CS. What you should know about the work-up of renal biopsy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1157-1161.
2. Cohen AH. Renal anatomy and basic concepts and methods in renal pathology. W: *Fundamentals of renal pathology*. Fogo AB, Bruijn, Cohen AH, Colvin RB, Jennette JC (eds.). Springer, 2006; 8-14.
3. D'Agati VD, Jennette JC, Silva FG. An approach to the pathologic diagnosis of glomerulonephritis. W: *Non-neoplastic kidney disease*. D'Agati VD, Jennette JC, Silva FG (eds.). AFIP, ARP Press, Washington DC 2005; 189-198.
4. Fogo AB. Approach to renal biopsy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 826-836.
5. Fogo AB, Kasgharian M. Glomerular diseases. W: *Diagnostic atlas of renal pathology*. Fogo AB, Kasgharian M (eds.). Elsevier Saunders, 2005; 2-12.
6. Furness PN. Best practice No 160. Renal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 2000; 53: 433-438.
7. Furness PN, Boyd S. Electron microscopy and immunocytochemistry in the assessment of renal biopsy specimens: actual and optimal practice. *J Clin Pathol* 1996; 49: 233-237.
8. Jeannette JC, Olson JL, Schwartz MM, et al. Primer on the pathologic diagnosis of renal disease. W: *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, sixth eds. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007; 97-123.
9. Kern WF, Laszik ZG, Nadasdy T, et al. Tissue sampling, preparation and interpretation. W: *Atlas of renal pathology*. ZG, Nadasdy T, Silva FG, Bane BL, et al. (eds.). WW Saunders Company, Philadelphia 1999; 12-13.
10. Lajoie G, Silva FG. Approach to the interpretation of renal biopsy. W: *Renal biopsy interpretation*. Silva FG, D'Agati VD, Nadasdy T (eds.). Churchill Livingstone, 1997; 31-70.
11. Pullman JM, Ferrario F, Nast CC. Actual practices in nephropathology: a survey and comparison with best practices. *Adv Anat Pathol* 2007; 14: 132-140.
12. Roberts ISD, Furness PN, Cook HT. Beyond diagnosis: stage and grade in inflammatory renal disease. *Curr Diagn Pathol* 2004; 10: 22-35.
13. Thut MP, Uehlinger D, Steiger J, et al. Renal biopsy: standard procedure of modern nephrology. *Ther Umsch* 2002; 59: 110-116.
14. Truong LD, Herrera GA. The evolving revolution of pathology's role in renal medical diseases. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 178-179.
15. Walker PD, Cavallo T, Bonsib SM. Practice guidelines for the renal biopsy. *Modern Pathology* 2004; 17: 1555-1563.
16. Wągrowska-Danilewicz M, Niemir ZI. Pathomorphological assessment of renal biopsy specimens: principles and directions for clinicians *Pol Merkuriusz Lek* 2010; 28: 61-65.
17. Yong JL, Warren BA. A practical approach to the diagnosis of renal disease by biopsy. *Pathology* 1994; 26: 370-396.
18. Zhou XJ, Laszik Z, Silva FG. Algorithmic approach to the interpretation of renal biopsy. W: *Silva's Diagnostic Renal Pathology*. Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T, et al. (eds.). Cambridge University Press, New York 2009; 57-67.