

KŁĘBUSZKOWE CHOROBY NEREK KLINICZNIE PRZEBIEGAJĄCE Z DUŻYM BIAŁKOMOCZEM I/LUB ZESPOŁEM NERCZYCOWYM

MARIAN DANILEWICZ

1. Zmiana minimalna

1.1. Definicja

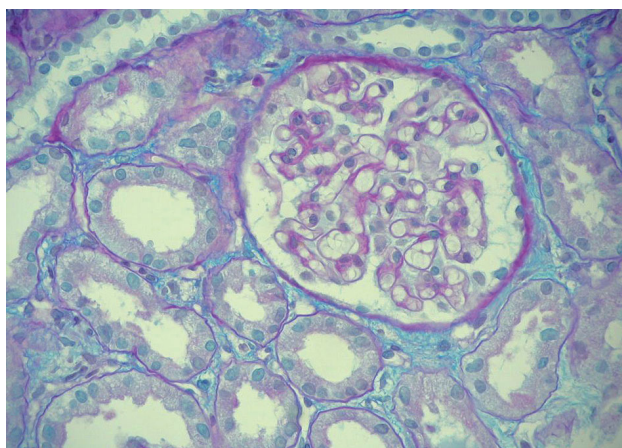
Zmiana minimalna (*minimal change disease* – MCD, *minimal change nephrotic syndrome*, *minimal lesion*, *minimal change glomerulopathy*, *lipoid nephrosis*) jest glomerulopatią przebiegającą z objawami zespołu nerczycowego, charakteryzującą się niewielkimi lub nieuchwytnymi zmianami w mikroskopie świetlnym, brakiem kompleksów immunologicznych w badaniu immunofluorescencyjnym i rozległym spłaszczeniem wyrostków stopowatych podocytów widocznym w mikroskopie elektronowym.

1.2. Objawy kliniczne

Choroba może się ujawnić w każdym wieku, lecz najczęściej chorują dzieci pomiędzy 24. a 36. miesiącem życia. Podstawowym i najczęściej jedynym objawem klinicznym jest zespół nerczycowy. Glomerulopatia ta jest przyczyną 90% przypadków tego zespołu u dzieci, 50% u młodzieży i 25% u osób dorosłych. Większość chorych stanowią mężczyźni. Krwinkomocz towarzyszy zespołowi nerczycowemu w 13–36% przypadków. U pojedynczych pacjentów z MCD stwierdza się nadciśnienie tętnicze i upośledzenie funkcji filtracyjnej nerek.

1.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia MCD jest nieznaną. Dobry efekt leczenia kortykosteroidami może wskazywać na udział czynników im-



Rycina 1. Zmiana minimalna. Kłębuszek nerkowy bez zmian rozplamowych. Odczyn PAS + błękit alcajanu, powiększenie 100×

munologicznych. Zwraca się również uwagę na tzw. czynniki przepuszczalności krążące we krwi, mogące zwiększać przepuszczalność bariery filtracyjnej kłębuszków, jednak ich biochemiczna aktywność do chwili obecnej nie została zdefiniowana. Podkreśla się też rolę nieprawidłowej funkcji limfocytów T u chorych na MCD.

1.4. Mikroskopia świetlna

W mikroskopie świetlnym kłębuszki nie ujawniają zazwyczaj zmian morfologicznych (ryc. 1.). Światła pętli naczyńowych kłębuszków są szerokie, a pola mezangialne nie wykazują obecności zwiększonej liczby komórek. Jedynie w nielicznych przypadkach obserwuje się poszerzenie pól mezangialnych, co zazwyczaj jest związane z przybytkiem macierzy lub komórek mezangium. Ściany włóscinek kłębuszkowych są niepogrubiałe. W komórkach nabłonka cewek często widuje się eozynochłonne kropelki białka. Są one PAS-dodatnie i zazwyczaj czerwone w barwieniu wg metody Massona. Do obrazu MCD nie należą zaniki cewek i włóknienie śródmiąższowe.

1.5. Badanie immunofluorescencyjne

Badanie immunofluorescencyjne w większości przypadków MCD nie ujawnia kompleksów immunologicznych w kłębuszkach. Niekiedy (poniżej 5% MCD u dzieci) wykrywane są w mezangium niewielkie złoże IgG lub IgM, a nawet IgA oraz składniki dopełniacza C3 lub C1q, co ma związek z gorszą prognozą i steroidoopornością. Zaobserwowano, że obecność immunoglobulin w badaniu immunofluorescencyjnym w tych przypadkach nie jest potwierdzana obecnością depozytów w badaniu mikroskopowo-elektronowym.

1.6. Badanie w mikroskopie elektronowym

Badanie w mikroskopie elektronowym ujawnia bardzo charakterystyczne obrazy polegające na utracie lub spłaszczeniu wyrostków stopowatych podocytów (ryc. 2.), co powoduje ścisłe przyleganie tych komórek do błony podstawnej obejmujące zwykle powyżej 75% powierzchni pętli naczyńowych kłębuszka. Podocyty są obrzmiałe, a ich cytoplazma może zawierać wakuole i krople zresorbowanego białka. Na powierzchni podocytów zwróconej do przestrzeni moczowej widoczne są liczne mikrokosmki. Błona podstawna jest zazwyczaj niezmienniona; wyjątkowo obserwuje się jej ogniskowe ścienienia lub pogrubienia oraz podśródbłonkowe poszerzenie *lamina rara interna*. Pola me-

zangialne w zdecydowanej większości przypadków nie wykazują odchyłań od stanu prawidłowego.

1.7. Rozpoznanie różnicowe

Zmiana minimalna wymaga różnicowania z ogniskowym i segmentalnym stwardnieniem kłębuszków nerkowych (*focal segmental glomerulosclerosis* – FSGS). Możliwość FSGS należy brać pod uwagę we wszystkich przypadkach, gdy stwierdza się ogniskowe zmiany cewkowo-śródmiażdżowe (zaniki cewek i rozplętkowanie tkanki łącznej). Prawdopodobieństwo znalezienia ognisk stwardnienia wzrasta wraz z liczbą ocenionych kłębuszków, dlatego wskazane jest w tych przypadkach wykonanie seryjnych skrawków i wykorzystanie do techniki parafinowej materiału pozostałego po badaniu immunofluorescencyjnym.

1.8. Rokowanie

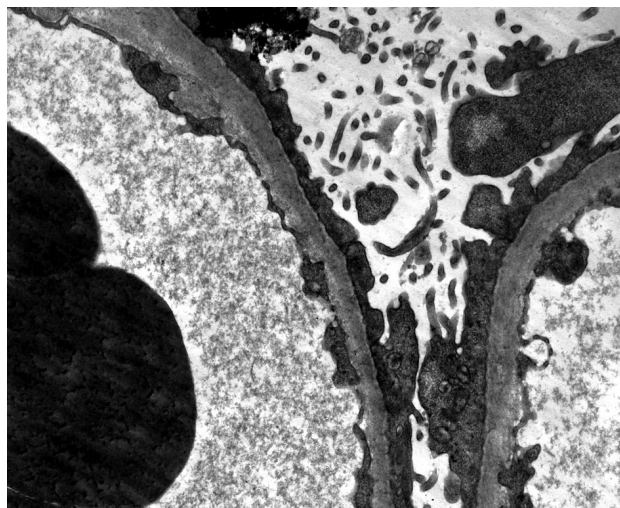
Zarówno w przypadku dzieci, jak i dorosłych rokowanie w MCD jest bardzo dobre. Przed wprowadzeniem leczenia kortykosteroidami u ok. 70% chorych na tę glomerulopatię notowano samoistne remisje. Skłonność MCD do nawrotów jest jednak duża: ok. 50% dzieci i 30% dorosłych ma nawroty w ciągu pierwszego roku trwania choroby.

1.9. Histologiczne warianty zmiany minimalnej

Wariant z rozległym przybytkiem komórek mezangium (*diffuse mesangial hypercellularity* – DMH) obejmuje przypadki, w których w mikroskopie świetlnym w 80% kłębuszków pola mezangialne zawierają więcej niż 4 komórki mezangium w skrawkach o grubości 2–3 mikronów. U pacjentów z DMH częściej niż w MCD zespołowi nerczycowemu towarzyszą krwinkomocz i nadciśnienie tętnicze. Wynik badania immunofluorescencyjnego, podobnie jak w MCD, jest zazwyczaj negatywny, a w badaniu mikroskopowo-elektronowym zwiększona komórkowość mezangium jest mniej wyraźna niż w mikroskopie świetlnym. Można to wytłumaczyć mniejszą grubością skrawka. U pacjentów z DMH częściej stwierdza się steroidooporność, jednak częstość nawrotów nie jest większa niż w przypadkach MCD.

Innym wariantem histologicznym MCD jest IgM nefropatia (*IgM nephropathy*). Obraz w mikroskopie świetlnym nie różni się w tym wariantcie od obrazu klasycznej postaci MCD, jednak badanie immunofluorescencyjne ujawnia w polach mezangialnych świecenie IgM o intensywności równej lub większej 2+. W większości przypadków świeceniu IgM towarzyszy świecenie frakcji C3 dopełniacza. Uważa się, że nie jest to świecenie kompleksów immunologicznych, lecz stanowi ono wynik napływu IgM z surowicy. W połowie przypadków mikroskop elektronowy ujawnia obok zmian typowych dla MCD niewielkie paramezangialne elektronowo gęste złogi. Podobnie jak w DMH u chorych na IgM nefropatię częściej niż w MCD stwierdza się oporność na leczenie kortykosteroidami.

Wariant MCD z ostrą niewydolnością nerek (*minimal change disease with acute renal failure*) jest rzadkim powi-



Rycina 2. Zmiana minimalna. Stopień wyrostków stopowatych i przemiana mikrokosmkowa podocytów. Powiększenie 5000×

kaniem MCD opisywanym u pacjentów dorosłych w wieku powyżej 60 lat, z masywnym zespołem nerczycowym, dużymi obrzękami i nadciśnieniem tętniczym. Kłębuszki w tym wariantcie nie różnią się od obrazów w MCD zarówno w mikroskopie świetlnym, jak i w badaniu immunofluorescencyjnym i mikroskopie elektronowym. Jedyne zmiany w mikroskopie świetlnym i elektronowym dotyczą cewek bliższych. Cewki te u większości chorych mają szerokie światło, nieregularne obrysy, spłaszczone i pozbawiony rąbka szczoteczki nabłonek oraz powiększone jądra komórek nabłonka. Objawy ostrej niewydolności nerek ustępują zazwyczaj w ciągu 5–7 tygodni.

1.10. Wtórne postacie zmiany minimalnej

Zmiana minimalna może być następstwem stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków zawierających lit. Może także towarzyszyć rozrostom nowotworowym, a w szczególności ziarnicy złośliwej, chłoniakom nieziarnicznym i białaczkom. Rzadko MCD stwierdza się po użądleniu owadów, w alergiach pokarmowych, infekcjach wirusem EBV oraz HIV.

2. Ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków

2.1. Definicja

Ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków (*focal segmental glomerulosclerosis* – FSGS, *glomerulosclerosis focalis et segmentalis*) jest heterogenną zmianą związaną z pierwotnym uszkodzeniem podocytów. Zmiany mikroskopowe charakteryzuje ogniskowa i segmentalna sklerotyzacja oraz niekiedy szkliwienie mezangium z obliteracją włósniczek kłębuszkowych.

2.2. Objawy kliniczne

Choroba występuje zarówno u dzieci, jak i dorosłych, częściej u mężczyzn niż u kobiet.

Podstawowym objawem klinicznym jest proteinuria lub zespół nerczycowy. W połowie przypadków FSGS stwierdza się krwinkomocz i nadciśnienie. Upośledzenie funkcji filtracyjnej nerek może towarzyszyć już pierwszemu objawom klinicznym. Należy też pamiętać, że kiedy funkcja nerek jest znacznie upośledzona, proteinuria może być stosunkowo niewielka, ponieważ zachowanie filtracji jest niezbędnym warunkiem ujawnienia białkomoczu. U chorych na idiopatyczne FSGS nie stwierdza się zaburzeń stężenia dopełniacza.

2.3. Etiologia i patogenezą

Etiologia pierwotnej postaci FSGS nie jest do końca poznana. Podobnie jak w MCD bierze się pod uwagę tzw. czynniki przepuszczalności krążące we krwi, mogące zwiększać przepuszczalność bariery filtracyjnej kłębuszków i prowadzić do powstawania ognisk stwardnienia. Podkreśla się także rolę uszkodzenia podocytów w tej glomerulopatii i zaburzenia dotyczące białek związanych z przepłonami filtracyjnymi (nefryny, białka CD2, α -aktyliny 4 oraz podocyny).

2.4. Mikroskopia świetlna

Aby uznać zmiany za ogniskowe, w mikroskopie świetlnym powinny one obejmować nie więcej niż 80% kłębuszków. W początkach choroby w większości przypadków dotyczą one kłębuszków położonych przyrdzeniowo, co utrudnia prawidłowe rozpoznanie.

Ogniska stwardnienia w kłębuszkach obejmują zazwyczaj pojedyncze segmenty i powstają w wyniku zapadnięcia się kapilar kłębuszka, jak również przybytku macierzy mezangium w wyniku nadmiernej produkcji kolagenu typu IV i lamininy. Niekiedy widoczne są również drobne ogniska szkliwienia i komórki piankowate. Ogniskom stwardnienia często towarzyszą zrosty z torebką Bowmana i charakterystyczne ogniskowe zaniki cewek z następowym rozwojem tkanki łącznej. Stwierdzono, że kłębuszki niewykazujące zmian stwardnieniowych są znamienne większe niż w nerkach prawidłowych, co może być wskazówką diagnostyczną.

2.5. Badanie immunofluorescencyjne

W badaniu immunofluorescencyjnym wykrywa się złogi C3 lub IgM w ogniskach stwardnienia, co związane jest z wtórnym napływem białek przez uszkodzoną barierę filtracyjną.

2.6. Badanie mikroskopowo-elektronowe

W idiopatycznej postaci FSGS w badaniu mikroskopowo-elektronowym obserwuje się w ogniskach stwardnienia zapadnięte pętle naczyniowe oraz gromadzenie się macierzy mezangium. W świetle włośniczek kłębuszka i w polach mezangialnych widywane są komórki piankowate. Badanie w mikroskopie elektronowym ujawnia ponadto rozległe spłaszczenie wyrostków stopowatych podocytów, wakuolizację cytoplazmy podocytów i transformację mikroskopową podocytów. Stwierdza się też odwarstwienie podocytów od kłębuszkowej błony podstawnej w obszarach segmentalnej sklerotyzacji lub poza nimi. Należy podkreślić, że pomimo ogniskowego i segmentalnego charakteru zmian stwierdzanych w mikroskopie świetlnym, ultrastrukturalne zmiany podocytów są zawsze rozległe. W obrazie mikroskopowo-elektronowym nie stwierdza się depozytów odpowiadających kompleksom immunologicznym.

2.7. Rozpoznanie różnicowe

Jak wspomniano wyżej, w różnicowaniu FSGS należy w pierwszej kolejności uwzględnić MCD. Bardzo duże znaczenie dla właściwej diagnostyki omawianych zmian ma reprezentatywność ocenianego materiału, a zatem odpowiednia liczba kłębuszków w biopunktacie i obecność kłębuszków strefy kory przyrdzeniowej. Dowiedziono, że prawdopodobieństwo wykrycia zmian ogniskowych zwiększa się, gdy liczba kłębuszków w biopunktacie jest większa niż 20. Jeżeli biopunktat zawiera jedynie 10 kłębuszków, to prawdopodobieństwo przeoczenia zmian ogniskowych wynosi 35%, a przy obecności 20 kłębuszków prawdopodobieństwo błędnej diagnozy zmniejsza się do 12%. Należy podkreślić, że nawet bardzo znaczna liczba kłębuszków w biopunktacie nie uchroni od błędu diagnostycznego, jeżeli nie ocenia się skrawków seryjnych. Ocena tylko jednego skrawka nie pozwala na dokładne określenie rozmieszczenia pól stwardnienia, co ma zasadnicze znaczenie w morfologicznej klasyfikacji FSGS. Biopunktat powinien również zawierać śródmiaższ kory nerki, którego ocena pozwoli na określenie obecności zmian cewko-śródmiaższowych, mających znaczenie w diagnostyce. Obecność pól zaniku cewek i włókienia śródmiaższowego przy braku zmian w kłębuszkach u dziecka z zespołem nerczycowym lub dużym białkomoczem musi nasuwać podejrzenie ogniskowej i segmentalnej sklerotyzacji kłębuszków.

2.8. Rokowanie

Przebieg choroby jest trudny do przewidzenia. U niektórych pacjentów przewlekła niewydolność nerek rozwija się już po 3 latach od chwili pierwszych objawów, u innych zaś dopiero po 20 latach. Uważa się, że dynamika tego procesu zależna jest od nasilenia białkomoczu. Jedynie 25% przypadków FSGS wykazuje wrażliwość na leczenie steroidami nadnerczowymi.

2.9. Histologiczne warianty ogniskowego i segmentalnego stwardnienia kłębuszków

Opisano 5 morfologicznych wariantów FSGS (*Columbia Classification of FSGS*). Rozpoznanie wariantu FSGS nie przesądza o idiopatycznym lub wtórnym charakterze choroby. Wyróżnia się:

1. **Wariant niespecyficzny FSGS (FSGS NOS)** – kryterium diagnostycznym jest stwierdzenie co najmniej w jednym kłębuszku segmentalnego przyrostu macierzy pozakomórkowej zwięzającego światło włośniczek. Wariant ten rozpoznaje się po wykluczeniu pozostałych podtypów morfologicznych FSGS. Stwardnienie może obejmować dowolny segment kłębuszka, a w zmianach sklerotycznych można stwierdzić komórki piankowate. Rozplem mezangialny, powiększenie kłębuszków i szkliwienie tętniczek mogą być obecne.

2. **Wariant przywnękowy FSGS (*peribilar FSGS*)** – kryterium diagnostycznym jest stwierdzenie co najmniej w jednym kłębuszku okołowękowego, tj. zlokalizowanego w pobliżu bieguna naczyniowego (ryc. 3.), szkliwienia ze sklerotyzacją lub bez sklerotyzacji. Więcej niż 50% kłębuszków ze sklerotycznymi segmentalnymi zmianami powinno wykazywać okołowękową lokalizację szkliwie-

nia lub stwardnienia. Niezbędne jest wykluczenie innych wariantów FSGS: wierzchołkowego, komórkowego i z zapadniętymi pętlami włosniczkowymi.

3. **Wariant komórkowy FSGS (*cellular FSGS*)** – kryterium diagnostycznym jest stwierdzenie co najmniej w jednym kłębuszku segmentalnego rozplemu śródwłosniczkowego z obliteracją światła włosniczek, z obecnością lub bez obecności komórek piankowatych oraz z cechami *karyorrhexis*. Rozplem śródwłosniczkowy powinien obejmować co najmniej 25% pętli włosniczkowych. W diagnostyce różnicowej należy badaniem immunofluorescencyjnym i mikroskopowo-elektronowym wykluczyć chorobę kompleksów immunologicznych jako przyczynę rozplemu śródwłosniczkowego.

4. **Wariant wierzchołkowy FSGS (*tip lesion FSGS*)** – kryterium diagnostycznym jest stwierdzenie co najmniej w jednym kłębuszku zmian zajmujących biegun cewkowy kłębuszka (zewnętrznie 25% powierzchni pętli przylegających do cewki proksymalnej). Biegun cewkowy musi być możliwy do identyfikacji w biopunkcie. Zmiany mogą mieć charakter komórkowy lub sklerotyczny. W obszarze zmian wierzchołkowych musi być widoczny zrost pomiędzy pętlami a torebką kłębuszka przy biegunie cewkowym. Konieczne jest wykluczenie wariantu FSGS z zapadniętymi pętlami.

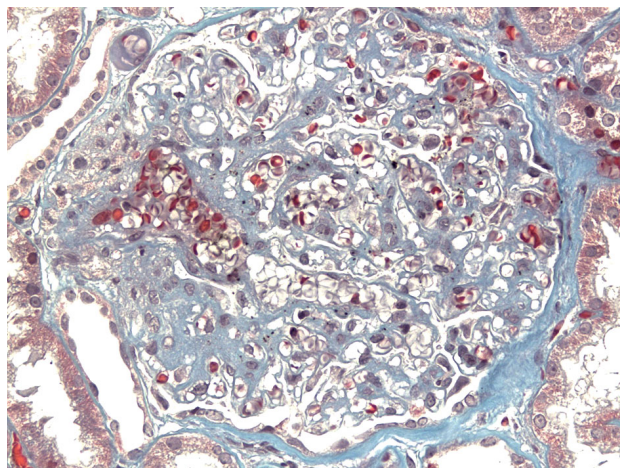
5. **Wariant FSGS z zapadnięciem pętli włosniczkowych (*collapsing FSGS*)** – kryterium diagnostycznym jest stwierdzenie w co najmniej jednym kłębuszku segmentalnego lub globalnego zapadnięcia pętli włosniczkowych, a podocyty muszą wykazywać cechy przerostu i rozrostu. Ta postać FSGS charakteryzuje się złym rokowaniem i szybko doprowadza do schyłkowej niewydolności nerek.

2.10. Wtórne postacie ogniskowego i segmentalnego stwardnienia kłębuszków

Wśród wtórnych postaci FSGS wyodrębnić należy:

- FSGS genetycznie uwarunkowane, zależne od mutacji NPHS, WT-1, α -ACTN-4, β -integriny, tRNA^{Leu} (UR),
- FSGS związane z infekcją wirusem HIV-1, parwowirusem B19,
- FSGS związane z toksycznością heroiny, interferonu α , litu, pamidronatu,
- FSGS zależne od zmian adaptacyjnych, strukturalnych lub czynnościowych:
 - ze zmniejszoną masą nerek: oligomeganefronia, agenezja nerki, dysplazja nerki, nefropatia refluksowa, zejście martwicy kory nerki, chirurgiczne usunięcie fragmentu nerki, przewlekłe uszkodzenie nerki przeszczepionej, wszystkie zaawansowane choroby nerek przebiegające ze zmniejszeniem liczby czynnych nefronów,
 - z początkowo prawidłową masą nerek: nadciśnienie tętnicze, zatory cholesterolowe, otyłość, wrodzone ścinicze wady serca, niedokrwistość sierpowata, u pacjentów otyłych.

Standardy nefropatologiczne nakazują formułowanie rozpoznania mikroskopowego w odniesieniu do etiologicznych czynników powodujących glomerulopatię. Na-



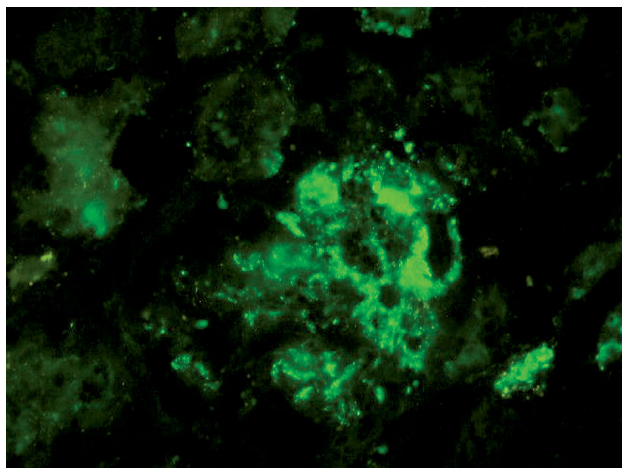
Rycina 3. FSGS. Wariant przywłękowy. Barwienie wg metody Massona, powiększenie 400×

leży zatem rozważyć, czy istnieją odmienności morfologiczne pomiędzy pierwotnymi a wtórnymi postaciami FSGS. Wiadomo, że w FSGS zależnym od infekcji HIV, infekcji parwowirusem, wirusem SV40, w zmianach polekowych (spowodowanych przyjmowaniem pamidronatu, inhibitorów kalcyneuryny) najczęściej stwierdza się wariant FSGS z zapadnięciem pętli włosniczkowych (*collapsing FSGS*), z ciężkim uszkodzeniem podocytów i ich odróżnicowaniem. Sugeruje się, że wtórne postacie FSGS charakteryzuje mniejsza rozległość obszarów ze spłaszczeniem wyrostków stopowatych podocytów. Wiadomo również, że włączenie terapii steroidowej przed wykonaniem biopsji może zmieniać obraz morfologiczny biopunktu, a zatem należy stwierdzić, że kryteria histologiczne w większości przypadków nie pozwalają na różnicową diagnostykę zmian idiopatycznych i wtórnych.

Uważa się, że w FSGS wtórnym do stwardnienia tętniczek nerkowych zmiany sklerotyczne w kłębuszkach zlokalizowane są okołonekowo, w pobliżu bieguna naczyńowego. Ponadto w tych przypadkach badanie mikroskopowe ujawnia nieproporcjonalnie duże zmiany naczyniowe zależne od stwardnienia tętniczek, widoczne są też małe, obkurczone, całkowicie stwardniałe kłębuszki, włóknienie okołokłębuszkowe, sfałdowanie kłębuszkowej błony podstawnej, przejaśnienie *lamina rara interna*, a spłaszczenie wyrostków stopowatych podocytów obejmuje mniejszą powierzchnię niż w pierwotnej postaci FSGS. W diagnostyce różnicowej duże znaczenie ma kliniczny obraz choroby z wywiadem wskazującym na wystąpienie białkomoczu po długotrwałym okresie nadciśnienia tętniczego.

W FSGS zależnym od nefropatii refluksowej typowo stwierdza się znaczne powiększenie kłębuszków, często z włóknieniem okołokłębuszkowym i pogrubieniem torebki Bowmana. W śródmiąższu widoczne jest znaczne włóknienie, nieproporcjonalne do stopnia uszkodzenia kłębuszków.

We wtórnej postaci FSGS spowodowanej infekcją HIV cewki wykazują torbielowate poszerzenie, a kłębuszki ujawniają wariant FSGS z zapadnięciem pętli włosniczkowych. Badaniem ultrastrukturalnym stwierdza się w komórkach śródłonka wtęty tubulo-retikulino-



Rycina 4. Nefropatia C1q. Ziarniste świecenie C1q w obszarach mezangialnych. Powiększenie 200×

3. Nefropatia C1q

3.1. Definicja

Nefropatia C1q opisana przez Jenette i wsp. w 1985 r., uważana niekiedy za wariant idiopatycznej postaci FSGS, jest definiowana jako glomerulopatia przebiegająca z zespołem nerczycowym i dominującymi złogami C1q w lokalizacji paramezangialnej.

3.2. Objawy kliniczne

Zespół nerczycowy lub białkomocz o dużym nasileniu jest dominującą cechą kliniczną, której mogą towarzyszyć objawy upośledzonej funkcji filtracyjnej nerek. Krwinkomocz stwierdza się w 20% przypadków. Chorują głównie młodzi dorośli, częściej kobiety niż mężczyźni.

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia nefropatii C1q nie jest znana. Złogi C1q uważane są przez niektórych autorów za niespecyficzny marker związany z proteinurią.

3.4. Mikroskopia świetlna

Obraz w mikroskopie świetlnym przypomina w większości przypadków FSGS, dlatego – jak wspomniano wyżej – niektórzy autorzy traktują tę glomerulopatię jako wariant FSGS. Należy jednak podkreślić, że w nielicznych przypadkach obraz w mikroskopie świetlnym odpowiada MCD.

3.5. Badanie immunofluorescencyjne

W badaniu immunofluorescencyjnym dominują złogi C1q w regionach paramezangialnych (ryc. 4.) i w licznych przypadkach towarzyszą im złogi IgG, IgM lub C3, natomiast złogi IgA są rzadziej obserwowane.

3.6. Badanie mikroskopowo-elektronowe

W obrazie mikroskopowo-elektronowym elektronowo gęste złogi zlokalizowane są w obszarach paramezangialnych. Rzadko widywane są złogi podśródbłonkowe lub podnabłonkowe.

3.7. Rozpoznanie różnicowe

Rozpoznanie wymaga wykluczenia klinicznego glomerulopatii toczniowej.

3.8. Rokowanie

W nefropatii C1q rokowanie jest podobne jak w idiopatycznej postaci FSGS. Wielu pacjentów jest opornych na leczenie kortykosteroidami i w większości przypadków choroba wiedzie do niewydolności nerek, choć opisywano również całkowite remisje.

4. Glomerulopatia błoniasta

4.1. Definicja

Glomerulopatia błoniasta (*glomerulonephritis membranosa*, *membranous glomerulopathy*, *membranous nephropathy*, *membranous glomerulonephritis* – MGN) jest definiowana jako spektrum zaburzeń dotyczących ściany włóscinek kłębuszkowych, związanych z formowaniem depozytów podnabłonkowych.

Pierwotne postaci MGN stanowią ok. 60–80% przypadków.

4.2. Objawy kliniczne

Schorzenie zazwyczaj dotyczy osób dorosłych w wieku 40–50 lat, częściej mężczyzn niż kobiet. Udział MGN jako przyczyny zespołu nerczycowego u dzieci poniżej 5. roku życia nie przekracza 2%. Podstawowym objawem klinicznym MGN jest zespół nerczycowy, rzadziej nieselektywny izolowany białkomocz o różnym nasileniu. Mikroskopowy krwinkomocz jest objawem częstym, w przeciwieństwie do rzadko widywanego makroskopowego krwiomoczu. Nadciśnienie tętnicze stwierdza się u ok. 50% pacjentów.

4.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia pierwotnej glomerulopatii błonistej u ludzi nie jest poznana, jednak obserwacje doświadczalnego modelu, jakim jest *Heymans's nephritis* u szczurów, wskazują na formowanie się depozytów w przestrzeni podnabłonkowej *in situ*. W modelu tym autoprzeciwciała łączą się z kompleksem gp330/megalina znajdującym się w obrębie wyrostków stopowatych podocytów. Do powstania białkomoczu konieczna jest aktywacja dopełniacza, która w glomerulopatii błonistej odbywa się prawdopodobnie na drodze alternatywnej, gdzie podstawowe znaczenie przypisuje się składowym C5b-9, zwanym kompleksem ataku błonowego. W ostatnich latach w patogenezie idiopatycznej postaci glomerulopatii błonistej u ludzi jako antygen podocytów mogący uczestniczyć w formowaniu depozytów podnabłonkowych *in situ* bierze się pod uwagę neutralną endopeptydazę.

4.4. Mikroskopia świetlna

Badanie w mikroskopie świetlnym ujawnia zmiany rozległe, tzn. obejmujące powyżej 80% kłębuszków, polegające na pogrubieniu ścian włóscinek kłębuszkowych. We wczesnych postaciach choroby pogrubienie może być niewielkie, co utrudnia różnicowanie glomerulopatii błonistej ze zmianami minimalnymi. W pojedynczych przypadkach widywane

jest niewielki przybytek komórek w polach mezangialnych. Zaniki cewek i włóknienie śródmiąższowe nie są zazwyczaj duże, jeżeli jednak zwracają uwagę w biopunkcie nerki, mogą stanowić niekorzystny czynnik prognostyczny. Ehrenreich i Churg wyróżnili na podstawie obrazu w mikroskopie świetlnym i elektronowym 4 stadia glomerulopatii błoniastej. W stadium pierwszym pogrubienie ścian włókniczek kłębuszkowych zazwyczaj nie jest widoczne w mikroskopie świetlnym, jednak światło ich jest wyraźnie poszerzone. W śródmiąższu rzadko widywane są komórki piankowate. W stadium drugim pogrubienie ścian włókniczek kłębuszkowych jest widoczne we wszystkich barwieniach, a srebrzenie wg metody Jonesa ujawnia w powiększeniu immersyjnym kolce na zewnętrznej powierzchni ich błony podstawnej (ryc. 5.). Podocyty są wyraźnie obrzęknięte. W tym stadium mogą być widoczne ogniska zaniku cewek i cechy włóknienia śródmiąższowego. Okres trzeci MGN cechuje bardzo wyraźne pogrubienie ścian kapilar kłębuszkowych i znaczne zwężenie ich światła. Kolce podnabłonkowe są rzadkością, a wygląd ścian kapilar kłębuszkowych w barwieniu wg metody Jonesa porównywany jest z łańcuchem lub szynami kolejowymi (ryc. 6.). W obrębie mezangium widywane są niekiedy ogniska stwardnienia, a w śródmiąższu pola zaniki cewek, przybytek tkanki łącznej i komórki piankowate. W stadium czwartym pogrubienie ścian włókniczek kłębuszkowych jest nadal widoczne, a zmianą dominującą bywają segmentalne ogniska stwardnienia. Kolce podnabłonkowe w tym stadium obserwuje się bardzo rzadko, a zaniki cewek i włóknienie śródmiąższowe mogą być dość rozległe.

4.5. Badanie immunofluorescencyjne

W badaniu immunofluorescencyjnym stwierdza się ziarniste świecenie IgG (ryc. 7.) i C3, a także C4d wzdłuż pętli naczyniowych kłębuszków. Czasami opisywane jest świecenie fragmentów C5b-C9 dopełniacza, zwanych kompleksem ataku błonowego. W zaawansowanych przypadkach choroby świecenie IgG i C3 bywa słabsze i mniej regularne.

4.6. Badanie mikroskopowo-elektronowe

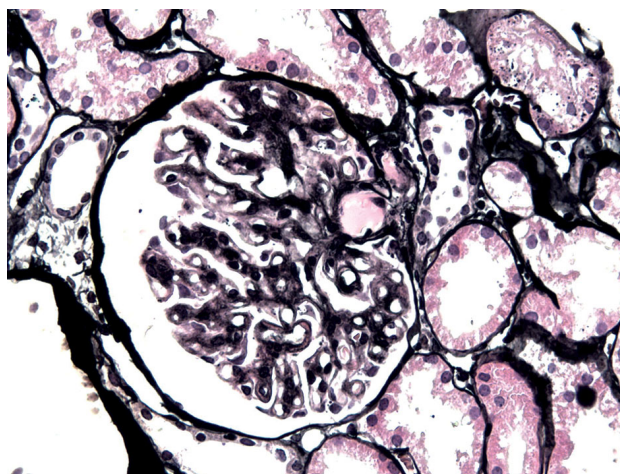
Badania w mikroskopie elektronowym potwierdzają, że zmiany w ścianach kapilar kłębuszków przebiegają w 4 etapach. Okres pierwszy charakteryzuje się obecnością niewielkich, rozproszonych elektronowo gęstych depozytów podnabłonkowych rozmieszczonych nieregularnie wzdłuż pętli naczyniowych. „Kolce” błony podstawnej nie są w tym stadium widoczne. W okresie drugim depozyty są obfite, przedzielone „kolcami” błony podstawnej o gęstości elektronowej blaszki gęstej (*lamina densa*) (ryc. 8.). Wyrostki stopowate podocytów są spłaszczone na dużej powierzchni pętli naczyniowych. W stadium trzecim fragmenty błony podstawnej zamykają się ponad złogami, które zostają inkorporowane do błony podstawnej, znacznie zwiększając jej grubość. Widoczne są również ogniska resorpcji złogów. W okresie czwartym większość depozytów znika, a błona podstawna pozostaje pogrubiała w związku z pogrubieniem blaszki gęstej.

4.7. Rozpoznanie różnicowe

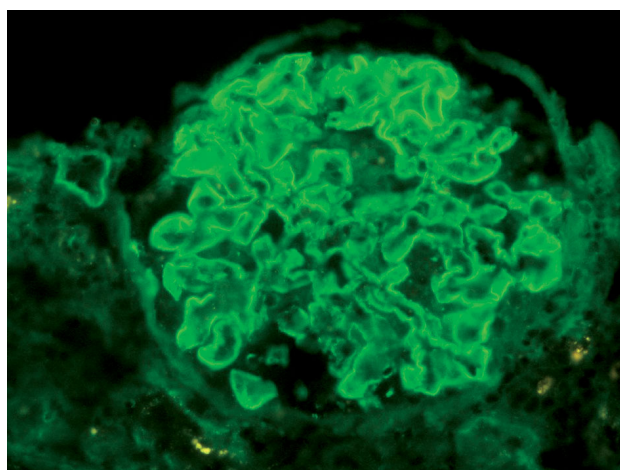
Glomerulopatia błoniasta wymaga niekiedy różnicowania z ostrym poinfekcyjnym rozplemowym zapaleniem kłę-



Rycina 5. Glomerulopatia błoniasta. Kolce podnabłonkowe – drugi okres wg Ehrenreicha i Churga. Srebrzenie wg metody Jonesa, powiększenie 1000×



Rycina 6. Glomerulopatia błoniasta. Równomierne pogrubienie ścian kapilar kłębuszkowych z obrazami „szyn kolejowych” – trzeci okres wg Ehrenreicha i Churga. Srebrzenie wg metody Jonesa, powiększenie 200×



Rycina 7. Glomerulopatia błoniasta. Drobnoziarniste świecenie IgG wzdłuż pętli naczyniowych kłębuszka. Powiększenie 200×

buszkowym nerek, jednak w tej glomerulopatii podnabłonkowe depozyty mają postać garbików i nie wykazują tendencji do wbudowywania się w błonę podstawną z formowaniem „kolców”. Glomerulopatia błoniasta w trzecim stadium może przypominać glomerulopatię błoniasto-rozplemową, szczególnie jeśli zmiany rozplemowe są niewielkie. W rozpo-



Rycina 8. Glomerulopatia błoniasta. Elektronowo gęste złogi pod podocytami. Powiększenie 3000×

znaniu różnicowym w tych przypadkach pomaga znalezienie złogów podśródbłonkowych, typowych dla glomerulopatii błoniasto-rozplamowej. Zejściowe stadium MGN wymaga różnicowania z nefropatią dziedziczną, ze względu na lamellarne struktury błony podstawnej kapilar kłębuszkowych.

4.8. Rokowanie

Rokowanie w MGN jest niepewne. Wśród pacjentów nieleczonych w znacznym odsetku przypadków notowane są samoistne remisje, jednak u 15–20% w ciągu 5 lat rozwija się przewlekła niewydolność nerek.

4.9. Histologiczne warianty glomerulopatii błoniastej

Wyróżnia się trzy główne warianty MGN:

1. **Glomerulopatia błoniasta z półksiężycami** – ten rzadki wariant wyróżnia szybki postęp choroby wiodący do niewydolności nerek. Obrazowi morfologicznemu glomerulopatii błoniastej towarzyszą półksiężyce komórkowe.
2. **Glomerulopatia błoniasta wieku dziecięcego z przeciwciałami przeciw błonie podstawnej cewek** – jest rozpoznawana u dzieci do 5. roku życia, głównie płci męskiej. Klinicznie stwierdzany jest zespół Fanconiego (glikozuria, aminoacyduria, hipofosfatemia oraz kwasica metaboliczna) związany z uszkodzeniem cewek bliższych i białkomocz lub zespół nerczycowy związany ze zmianami w kłębuszkach o charakterze glomerulopatii błoniastej. Autoantygen błony podstawnej cewek bliższych wiodący do powstania przeciwciał i uszkodzenia cewek nie jest znany.
3. **Glomerulopatia błoniasta w nerkach przeszczepionych** – większość przypadków MGN w nerkach przeszczepionych jest chorobą *de novo*, a jedynie 25% stanowią nawroty choroby nerek własnych pacjentów.

4.10. Wtórne postacie glomerulopatii błoniastej

Jako glomerulopatię wtórną MGN najczęściej spotyka się w toczeniu rumieniowatym, w wirusowym zapaleniu wątroby typu B i C, zakrzepicy żyły nerkowej lub jako glomerulopatię polekową u chorych leczonych penicylamina, solami złota albo kaptoprylem. Glomerulopatia błoniasta jest opisywana również jako glomerulopatia paraneopla-

styczna, szczególnie w przypadkach raka płuca, żołądka i gruczołu piersiowego.

5. Wrodzony zespół nerczycowy typu fińskiego

5.1. Definicja

Wrodzony zespół nerczycowy typu fińskiego (*congenital nephrotic syndrome of the Finnish type* – CNF) jest chorobą dziedziczną jako cecha autosomalna recesywna. Zespół nerczycowy pojawia się w ciągu pierwszych 3 miesięcy życia.

5.2. Objawy kliniczne

Ponad połowa przypadków tej nefropatii została rozpoznana w Finlandii, gdzie częstość nosicieli tej choroby oceniana jest na 1 : 200. Wrodzony zespół nerczycowy typu fińskiego może być podejrzewany już w 16.–18. tygodniu ciąży na podstawie zwiększonego stężenia α -fetoproteiny w surowicy matki lub w płynie owodniowym. Poród bywa często przedwczesny, a dzieci rodzą się ze zniekształceniami spowodowanymi prawdopodobnie przez łożysko nieproporcjonalnie duże w stosunku do wielkości płodu. Płód zazwyczaj jest mniejszy, niż wynika z wieku ciąży i w 1/4 przypadków rodzi się z obrzękami. U pozostałych dzieci zespół nerczycowy rozwija się do 3. miesiąca życia. Pojawia się wodobrzusze, które jest przyczyną zaburzeń oddychania w związku z uciskiem na przeponę. Utrata białka z moczem sięga 6 g na dobę, a w miarę rozwoju choroby białkomocz staje się nieselektywny. Często są również: krwinkomocz, aminoacyduria i glikozuria.

5.3. Etiologia i patogenez

Wrodzony zespół nerczycowy typu fińskiego jest spowodowany mutacjami genu (*NPHS1*) zlokalizowanego w chromosomie 29q13.1. Mutacje te powodują zaburzenia produkcji nefryny, podstawowego białka strukturalnego przepon filtracyjnych.

5.4. Mikroskopia świetlna

Najwcześniejszymi zmianami widocznymi w mikroskopie świetlnym są torbielowate rozszerzenia cewek bliższych w okolicy przyrdzeniowej. Wraz z rozwojem choroby powiększają się one i obejmują również korę zewnętrzną. Nabłonek cewek bywa spłaszczony i często zawiera resorpcyjne krople białka oraz lipidów. W zaawansowanych postaciach nefropatii typu fińskiego cewki zanikają, a śródmiąższ włóknieje. Kłębuszki mogą być prawidłowe albo wykazywać niewielkie zmiany w postaci przybytku komórek i macierzy mezangium. Wraz z postępem choroby pojawiają się oznaki segmentalnego stwardnienia i szkliwienia wiodące do globalnego stwardnienia kłębuszków.

5.5. Badanie immunofluorescencyjne

W badaniu immunofluorescencyjnym zazwyczaj nie są widoczne złogi immunoglobulin i składowych dopełniacza, jednak w zaawansowanych postaciach choroby złogi IgM i frakcji C3 dopełniacza bywają stwierdzane w ogniskach stwardnienia.

5.6. Badanie mikroskopowo-elektronowe

Obraz mikroskopowo-elektronowy nie jest charakterystyczny i we wczesnych postaciach choroby najczęściej przypomina obraz MCD, natomiast wraz z rozwojem ognisk stwardnienia jest podobny do obrazu FSGS. U niektórych pacjentów zdarza się rozwarstwienie blaszki gęstej błony podstawnej.

5.7. Rozpoznanie różnicowe

Różnicowanie nefropatii typu fińskiego z rozległym stwardnieniem mezangialnym może być niekiedy trudne. Podstawą różnicowania powinna być częstsza obecność torbielowych rozszerzeń cewek w CNF. W kłębuszkach zwiększona komórkowość mezangium jest bardziej charakterystyczna dla CNF, podczas gdy ogniska stwardnienia bardziej przemawiają za rozległym stwardnieniem mezangialnym.

5.8. Rokowanie

Rokowanie w CNF jest bardzo złe. Większość dzieci umiera w 1. roku życia; u pozostałych schyłkowa niewydolność nerek rozwija się między 4. a 8. rokiem życia.

6. Rozległe stwardnienie mezangialne

6.1. Definicja

Rozległe stwardnienie mezangialne (*diffuse mesangial sclerosis* – DMS, *French-type congenital nephrotic syndrome*) definiowane jest jako nefropatia cechująca się zespołem nerczycowym o dużym nasileniu, ujawniającym się do 9. miesiąca życia. Może mieć charakter sporadyczny lub występować rodzinie.

6.2. Objawy kliniczne

Zespół nerczycowy ujawnia się najczęściej między 3. a 9. miesiącem życia. W pojedynczych przypadkach zespołowi nerczycowemu towarzyszy guz Wilmsa i pseudohermafrodytyzm męski, co określa się mianem zespołu Denysa-Drasha.

6.3. Etiologia i patogenez

U 90% pacjentów z zespołem Denysa-Drasha stwierdza się mutacje genu guza Wilmsa (*WT-1*), jednak u pacjentów z izolowaną postacią DMS wykrywane są one rzadko. W tych przypadkach choroba może być związana z zaburzoną strukturą błony podstawnej pętli naczyniowych kłębuszków w zakresie składu proteoglikanów, ze zmniejszeniem zawartości siarczanu heparanu w wyniku jego zwiększonego wydalania z moczem.

6.4. Mikroskopia świetlna

Charakterystycznym obrazem w mikroskopie świetlnym są ogniska stwardnienia w obrębie mezangium o charakterze rozległym i globalnym, którym niekiedy towarzyszy zwiększona komórkowość mezangium. Czasami w kłębuszkach obserwowane są komórki piankowate. Zmiany kłębuszkowe są najbardziej zaawansowane w zewnętrznym obszarze kory ner-

ki. Cewki są także uszkodzone, o poszerzonym świetle z formowaniem mikrotorbieli i obecnością wałeczków białkowych w świetle. W zaawansowanych postaciach choroby dochodzi do zaniku cewek i włóknienia śródmiąższowego.

6.5. Badanie immunofluorescencyjne

W badaniu immunofluorescencyjnym w większości przypadków nie wykrywa się immunoglobulin i składowych dopełniacza.

6.6. Badanie mikroskopowo-elektronowe

Obraz mikroskopowo-elektronowy najbardziej przypomina zmiany widywane w FSGS.

6.7. Rozpoznanie różnicowe

Rozległe stwardnienie mezangialne wymaga różnicowania z wrodzonym zespołem nerczycowym typu fińskiego. Pojawienie się zespołu nerczycowego w pierwszych 3 miesiącach życia przemawia za rozpoznaniem CNF. Rzadziej DMS wymaga różnicowania z MCD (wariant z rozległym przybytkiem komórek mezangium), ogniskowym i segmentalnym stwardnieniem kłębuszków nerkowych i niektórymi przypadkami glomerulopatii błoniastej.

Praca finansowana z grantu MNiSW: N N402 088735.

Piśmiennictwo

1. Barisoni L, Bruggeman LA, Mundel P, et al. HIV-1 induces renal epithelial dedifferentiation in transgenic model of HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 173-181.
2. Cameron JS. The enigma of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1996; Suppl. 57: S119-S131.
3. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, et al. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001; 59: 1919-1927.
4. Bolton WK, Abdel-Rahman E. Pathogenesis of focal glomerulosclerosis. *Nephron* 2001; 88: 6-13.
5. Corwin HL, Schwartz MM, Lewis EJ. The importance of sample size in the interpretation of renal biopsy. *Am J Nephrol* 1988; 8: 85-89.
6. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin. Nephrol* 2003; 23: 117-134.
7. D'Agati V. The spectrum of focal segmental glomerulosclerosis: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 271-281.
8. D'Agati V. Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis: Lessons from animal models (a play in five acts). *Kidney Int* 2008; 73: 399-406.
9. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 46: 1223-1241.
10. D'Agati V, Fogo AB, Bruijn JA, et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 368-382.
11. D'Agati V, Jennette JC, Silva FG. Non-neoplastic kidney disease. West Kind D (ed.). ARP Press, Maryland 2005; 53-189.
12. Deegens JK, Dijkman HB, Borm GF, et al. Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2008; 74: 1568-1576.
13. Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL, et al. Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 45: 1416-1424.

14. Devarajan P, Spitzer A. Towards a biological characterization of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 625-636.
15. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, et al. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1990; 8: 115-123.
16. Fogo A, Ichikawa I. Focal segmental glomerulosclerosis – a view and review. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 374-391.
17. Furness PN, Stitson RNM, Roberts ISD. Difficult diagnoses in renal pathology. Evidence from EQA schemes. *Curr Diag Pathol* 2007; 13: 1-14.
18. Gbadegesin R, Hinkes BG, Hoskins BE, et al. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1291-1297.
19. Gigante M, Greco P, Defazio V, et al. Congenital nephrotic syndrome of Finnish type: detection of new nephrin mutations and prenatal diagnosis in an Italian family. *Prenat Diagn* 2005; 25: 407-410.
20. Gilbert RD, Turner CL, Gibson J, et al. Mutations in phospholipase C epsilon 1 are not sufficient to cause diffuse mesangial sclerosis. *Kidney Int* 2009; 75: 415-419.
21. Glasscock RJ. Idiopathic membranous nephropathy: getting better by itself. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 551-552.
22. Glasscock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 157-167.
23. Haas M, Yousefzadeh N. Glomerular tip lesion in minimal change nephropathy: a study of autopsies before 1950. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1168-1175.
24. Haas M. Collapsing glomerulopathy: many means to a similar end. *Kidney Int* 2008; 73: 669-671.
25. Howie AJ, Lee SJ, Green NJ, et al. Different clinicopathological types of segmental sclerosing glomerular lesions in adults. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 590-599.
26. Howie AJ, Lee SJ, Sparke J. Pathogenesis of segmental glomerular changes at tubular origin, as in the glomerular tip lesion. *J Pathol* 1995; 177: 191-199.
27. Howie AJ, Agarwal A, Sebire NJ, et al. Glomerular tip changes in childhood minimal change nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1281-1286.
28. Hsu HC, Chen WY, Lin GJ, et al. Clinical and immunopathologic study of mesangial IgM nephropathy: report of 41 cases. *Histopathology* 1984; 8: 435-446.
29. Izzedine H, Brocheriou I, Eymard B, et al. Loss of podocyte dysferlin expression is associated with minimal change nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 143-150.
30. Jennette JC, Falk RJ. Adult minimal change glomerulopathy with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 432-437.
31. Judkins A, Townshend S, Willis F. C1q nephropathy associated with deletion of long arm of chromosome 7. *J Paediatr Child Health* 2010; 46: 364-365.
32. Kaukinen A, Kuusniemi AM, Lautenschlager I, et al. Glomerular endothelium in kidneys with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1224-1232.
33. Kaukinen A, Lautenschlager I, Helin H, et al. Peritubular capillaries are rarefied in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney Int* 2009; 75: 1099-1108.
34. Kaukinen A, Kuusniemi AM, Helin H, et al. Changes in glomerular mesangium in kidneys with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 867-875.
35. Kersnik Levart T, Kenda RB, Avgustin Cavic M. C1q nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1756-1761.
36. Kuusniemi AM, Merenmies J, Lahdenkari AT, et al. Glomerular sclerosis in kidneys with congenital nephrotic syndrome (NPHS1). *Kidney Int* 2006; 70: 1423-1431.
37. Li J, Zhang YM, Qu Z, et al. Low-dose cyclosporine treatment in Chinese nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy: An uncontrolled study with prospective follow-up. *Am J Med Sci* 2010; 339: 532-536.
38. Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB. C1q nephropathy: a variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002; 64: 1232-1240.
39. Murtas C, Bruschi M, Carnevali ML, et al. In vivo characterization of renal auto-antigens involved in human autoimmune diseases: the case of membranous glomerulonephritis. *Proteomics Clin Appl* 2011; 5: 90-97.
40. Myllmaki J, Saha H, Mustonen J. IgM nephropathy: clinical picture and long-term prognosis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 343-350.
41. Neuhaus TJ, Arnold W, Gaspert A, et al. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation in Denys-Drash. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 317-322.
42. Niaudet P, Gubler MC. WT1 and glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1653-1660.
43. Nso Roca AP, Peña Carrión A, Benito Gutiérrez M, et al. Evolutionary study of children with diffuse mesangial sclerosis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1013-1019.
44. Ponticelli C, Passerini P. Can prognostic factors assist therapeutic decisions in idiopathic membranous nephropathy? *J Nephrol* 2010; 23: 156-163.
45. Rossini M, Fogo AB. Interpreting segmental glomerular sclerosis. *Curr Diagnostic Pathology* 2004; 10: 1-10.
46. Schwartz MM, Korbet SM, Rydell J, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults: prognostic value of histologic variants. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 845-852.
47. Shao YN, Chen YC, Jenq CC, et al. Serum immunoglobulin E can predict minimal change disease before renal biopsy. *Am J Med Sci* 2009; 338: 264-267.
48. Skalova S, Podhola M, Geier P, et al. Renal biopsy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Bratisl Lek Listy* 2009; 110: 647-649.
49. Sultan-Bichat N, Vuiblet V, Winckel A, et al. Membranous glomerulonephritis as a paraneoplastic manifestation of melanoma. *Ann Dermatol Venerol* 2011; 138: 46-49.
50. Thomas DB. Focal segmental glomerulosclerosis. A morphologic diagnosis in evolution. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 217-223.
51. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69: 920-926.
52. Uramatsu T, Furusu A, Nishino T, et al. Membranous nephropathy complicating nasopharyngeal carcinoma. *Intern Med* 2010; 49: 585-588.
53. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 445-453.
54. Weber CL, Rose CL, Magil AB. Focal segmental glomerulosclerosis in mild IgA nephropathy: a clinical-pathologic study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 483-488.
55. Yokoyama H, Yoshimoto K, Wada T, et al. Electron-dense deposition patterns and the outcomes of idiopathic membranous nephropathy in Japanese. *Med Electron Microsc* 2002; 35: 81-86.
56. Yoshimoto K, Yokoyama H, Wada T, et al. Pathologic findings of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 148-153.
57. Yoshimoto K, Wada T, Furuichi K, et al. CD68 and MCP-1/CCR2 expression of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2004; 98: c25-34.
58. Zeis PM, Kavazarakis E, Nakopoulou L, et al. Glomerulopathy with mesangial IgM deposits: long-term follow up of 64 children. *Pediatr Int* 2001; 43: 287-292.