

Dušan Ferluga¹, Alenka Vizjak²

Histopatologija in patogeneza glomerulonefritisa

Histopathology and Pathogenesis of Glomerulonephritis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: glomerulonefritis – patologija, mikroskopija fluorescenčna, mikroskopija elektronska

Pretežna večina primarnih glomerulonefritisov nastane kot posledica odlaganja krožečih ali *in situ* nastalih imunskih kompleksov, kar potrdimo z ugotovitvijo zrnčastih glomerulnih imunskih depozitov z imunofluorescenčno mikroskopijo. Njihova sestava in z elektronskim mikroskopom ugotovljena lokalizacija v glomerulih označuje različne oblike imunsko kompleksnih glomerulonefritisov, ki imajo različen potek in napoved. Akutni pofinfekcijski glomerulonefritis je endokapilarni proliferacijski glomerulonefritis z značilnimi subepitelnimi grbastimi depoziti. Najpogostejša oblika primarnega glomerulonefritisa je glomerulonefritis IgA, ki je žariščni (fokalni) ali neenakomerni difuzni mezangijski proliferacijski z mezangijskimi imunskimi depoziti, v katerih prevladuje IgA. Mezangiokapilarni proliferacijski (membranoproliferacijski) glomerulonefritis označujejo dvojni obrisi glomerulne bazalne membrane in subendotelni imunski depoziti. Podobno neugodno napoved ima mezangiokapilarni proliferacijski (membranoproliferacijski) glomerulonefritis z diagnostično značilnimi intramembranskimi gostimi depoziti in še vedno nepojasnjeno etiopatogenezo. Polmesečasti ekstrakapilarni proliferacijski glomerulonefritis je najhujša oblika glomerulonefritisa s hitro napredujočim kliničnim potekom. Nastane kot posledica nekroze glomerulnih kapilarnih zank z eksudacijo fibrina. Lahko predstavlja neugodno različico imunsko kompleksnih proliferacijskih glomerulonefritisov. V 1–2 % nastane zaradi avtoprotiteles proti antigenom glomerulne bazalne membrane in ga označujejo linearni glomerulni imunski depoziti. V 5–7 % je polmesečasti glomerulonefritis imunsko boren in je povezan z antinevtrofilnimi citoplazemskimi protitelesi. Edini imunsko kompleksni glomerulonefritis, ki ne kaže proliferacijske vnetne reakcije, je membranski glomerulonefritis. Zanj so značilni zrnčasti subepitelni imunski depoziti in diagnostične spremembe glomerulne bazalne membrane. Klinično se izraža z nefrotskim sindromom podobno kot drugi dve obliki neproliferacijskih glomerulonefritisov nejasne etiopatogeneze: napovedno večinoma ugodna glomerulopatija z minimalnimi spremembami in zaradi slabe odzivnosti na kortikosteroide neugodna fokalna segmentna glomeruloskleroza. Biopsija ledvic omogoča najbolj natančno in zanesljivo diagnozo glomerulonefritisa, opredelitev njegove patogeneze in podaja kvantitativno oceno obsega ireverzibilnih sklerotičnih sprememb in aktivnih vnetnih sprememb, ki so lahko reverzibilne. Kliniku posreduje pomembne podatke za odločitev o najustreznejšem zdravljenju in napovedi.

¹ Akad. prof. dr. Dušan Ferluga, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

² Viš. znanst. sod. dr. Alenka Vizjak, univ. dipl. biol., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

ABSTRACT

KEY WORDS: glomerulonephritis – pathology, microscopy fluorescence, microscopy electron

The majority of primary glomerulonephritides is mediated by the deposition of circulating or in situ formed immune complexes, which may be confirmed by immunofluorescence finding of glomerular granular immune deposits. Their composition and electron microscopically defined localization identify various forms of immune complex glomerulonephritides with different courses and prognoses. Acute postinfectious glomerulonephritis is endocapillary proliferative glomerulonephritis characterized by subepithelial hump-like deposits. The most frequent form of primary glomerulonephritis is IgA glomerulonephritis, which tends to be focal or irregular diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis with dominant IgA deposits in the mesangium. Mesangiocapillary proliferative (membranoproliferative) glomerulonephritis is characterized by double contours of the glomerular basement membrane and subendothelial immune deposits. Mesangiocapillary proliferative (membranoproliferative) glomerulonephritis with intramembranous dense deposits and still unclear etiopathogenesis has a similarly unfavourable prognosis. Crescentic extracapillary proliferative glomerulonephritis is the most severe form of glomerulonephritis with a rapidly progressive clinical course. Its development is a consequence of glomerular capillary necrosis and fibrin exudation. It may represent an unfavourable variant of immune complex proliferative glomerulonephritides. In 1–2% it is mediated by anti-glomerular basement membrane antibodies and is characterized by linear glomerular immune deposits. In 5–7% of cases, extracapillary crescentic glomerulonephritis is pauci-immune and is associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. Membranous glomerulonephritis is the only immune complex glomerulonephritis which does not involve a proliferative inflammatory reaction. It is characterized by subepithelial immune deposits and diagnostic changes in the glomerular basement membrane. Its clinical presentation is nephrotic syndrome, similarly to two other nonproliferative forms of glomerulonephritis with unclear etiopathogenesis: minimal change glomerulopathy with favourable prognosis in most cases and focal segmental glomerulosclerosis, mostly with unfavourable prognosis due to poor response to corticosteroids. Kidney biopsy enables the most precise and reliable diagnosis of glomerulonephritis and determination of its pathogenesis, and also provides quantitative assessment of irreversible sclerotic lesions and active, potentially reversible inflammatory changes. It also provides important data for clinical decision regarding the most appropriate therapy and the prognosis.

266

UVOD

Glomerulonefritis (GN) je vnetje ledvic, ki se dogaja predvsem ali samo v ledvičnem telescu. Pri tem so lahko prizadeti tudi drugi deli nefrona – zunajglomerulne krvne žile, tubuli in intersticij. Vrsta in stopnja njihove prizadetosti je odvisna od oblike GN in razvojne stopnje bolezni. Klasifikacija GN temelji predvsem na opredelitvi histopatoloških sprememb v ledvičnem telescu, zato je ledvična biopsija ključnega pomena v diagnostiki. Klinično ugotovljena motnja v delovanju ledvic je pogosteje sorazmerna s tubulo-intersticijsko

kot z glomerulno prizadetostjo. Zunajglomerulne spremembe delov nefrona pri GN imajo lahko enako ali drugačno etiopatogenezo kot glomerulne, lahko so le posledica poprejšnje okvare ledvičnega telesa.

Zgradba ledvičnega telesa

Ledvično telesce (lat. *corpusculum renale*, Malpighijevo telesce) sestavlja klobčič kapilar (glomerulus) med dovodno in odvodno arteriolo, ki je povezan z mezangijskimi celicami ter Bowmanovo kapsulo z njenim visceralnim in parietalnim listom. Razdelitev glomerula v štiri ali pet režnjev ni posebno poudarjena.

Glomerulne kapilare

Z notranje strani jih openja izredno tanka plast fenestriranih endotelijskih celic, katerih okenca merijo 70 do 100 nm in jih prekriva tanka prepona. Endotelijske celice, zlasti njihov površinski negativni električni naboj, sestavljajo prvo filtracijsko oviro, sodelujejo pri sintezi in ohranjevanju glomerulne bazalne membrane (GBM) in imajo pomemben anti-trombotični učinek.

Mezangij

Mezangij povezuje glomerulne kapilare med seboj. Mezangijske celice tvorijo bazalni membrani podoben mezangijski matriks, ki jih obdaja. Zaradi svojih razteznostnih lastnosti učinkovito sodelujejo pri uravnavanju glomerulne filtracije. Poleg tega pod vplivom različnih dejavnikov tvorijo in sproščajo nekatere vnetne mediatorje in rastne dejavnike. V mezangiju so tudi celice, ki najverjetneje izhajajo iz kostnega mozga in imajo fagocitne lastnosti, del celic pa ima površinske antigene HLA-DR.

Bowmanova kapsula

Le-ta z visceralnim listom epitela – podociti – z zunanje strani prekriva glomerul. Podociti imajo številne prstaste podaljške – nožice, ki se zajedajo med nožice sosednjih podocitov. Med nožicami so 25 do 60 nm široke špranje, prekrive s tanko prepono. Podociti stvarjajo sestavine GBM in z izrazito negativnim nabojem površinskega glikokaliksa pomenijo zadnjo filtracijsko oviro. Parietalne epiteljske celice Bowmanove kapsule ob žilnem polu prehajajo v visceralni list kapsule, na izločevalnem polu pa so povezane s cilindričnimi celicami proksimalnega tubula.

Glomerulna bazalna membrana

GMB je edina neprekinjena plast glomerulne filtracijske pregrade; ta je sestavljena iz osrednje lamine denze, obdane na obeh površjih z lamino raro. Debelina GBM pri odraslem človeku je okrog 300 nm, s starostjo se povečuje. Poglavitne sestavine GBM so kolagen tipa IV, laminin, fibronektin, entaktin, nidogen in polianionski proteoglikan heparan

sulfat. GBM pomeni selektivno pregrado za filtracijo makromolekul glede na njihovo velikost in električni naboj.

ETIOPATOGENEZA GLOMERULONEFRITISOV

Etiološki dejavniki GN so pogosto nepoznani, v patogenezi poškodbe glomerula in nastanka vnetja pa pri večini GN igrajo ključno vlogo imunski mehanizmi, zlasti protitelesa (1). Pri človeku je še vedno slabo opredeljena vloga celične imunosti pri nastanku GN. Glede na etiopatogenezo GN delimo v 4 skupine:

- Nastanek velike večine GN je povezan z odlaganjem krožečih ali v tkivu nastalih imunskih kompleksov.
- GN redko, 1–2 %, nastane zaradi vezave protiteles proti antigenom GBM (protitelesa anti-GBM).
- Nastanek GN je pri 5–7 % povezan s pozitivnimi antinevtrofilnimi citoplazemskimi protitelesi (ANCA).
- Pri maloštevilnih oblikah GN je etiopatogenetični mehanizem nepojasnen ali neimunске narave.

Odlaganje imunskih kompleksov

Imunski kompleksi se odlagajo v glomerulih kot krožeči imunski kompleksi iz krvotoka ali pa nastanejo v samem tkivu *in situ* (2). Antigeni v krožečih imunskih kompleksih so različni zunanji ali lastni antigeni. Če gre za nastajanje imunskih kompleksov *in situ*, se protitelesa vežejo na lastne glomerulne antigene ali pa na zunanje antigene, ki so se predhodno pritrdili na površino celic ali vgradili v glomerulni zunajcelični matriks. V preteklosti so v patogenezi imunske kompleksne GN poudarjali pomen zunanjih antigenov. V novejših raziskavah pa so na poskusnih modelih različnih oblik GN ugotovili, da patogene imunske komplekse pogosto tvorijo lastni antigeni in proti njim usmerjena protitelesa (1). Ti antigeni so lahko molekule zunajceličnega matriksa ali molekule na površini glomerulnih celic, kot sta podganji glikoprotein gp330 in mišji gp90, navzoča na površini glomerulnih in tubulnih celic in udeležena pri Heymannovem nefritisu, poskusnem

modelu membranskega GN. Pri razumevanju patogeneze GN so te ugotovitve zabrisale ostro mejo med temeljnima imunskima mehanizmoma, to je odlaganjem imunskih kompleksov po III. tipu preobčutljivosti in vezavo protiteles na lastne antigene GBM po II. tipu preobčutljivosti. Mehanizma se v veliki meri prekrivata, pri posameznih bolnikih pa v razvoju poškodbe glomerula lahko sledita drug drugemu ali potekata sočasno.

Za nastanek patogenih imunskih kompleksov je odločilnega pomena neustrezen imunski odziv. Od avidnosti, količine in razreda storjenih protiteles, pa tudi od količine in velikosti antigena sta odvisni velikost in topnost nastalih imunskih kompleksov. Poznano je, da so za ledvico patogeni mali topni imunski kompleksi, ki nastajajo ob prebitku antigena, ter večji, slabše topni, ki nastajajo ob ravnotežju antigena in protitelesa ali ob majhnem prebitku protiteles. Velike netopne imunске komplekse uspešno odstranijo fagocitne celice v organizmu in zato slednji niso škodljivi. Pri odlaganju imunskih kompleksov v glomerulih igra pomembno vlogo tudi električni naboj kompleksa in glomerulne filtracijske pregrade. Molekule s pozitivnim električnim nabojem, kot so DNK, nukleosomi in drugi jedrni proteini kažejo izrazito afiniteto do negativno električno nabite GBM. Negativni električni naboj na GBM tvorijo molekule proteoglikana heparan sulfata, ki ga stvarjajo podociti. Nadalje je pomembna vezava imunskih kompleksov na celične receptorje. V glomerulih so opisani receptorji za komponento komplementa C3b, ki se ob aktivaciji komplementa sprošča in veže na imunске komplekse. Odlaganje imunskih kompleksov v tkivu je lahko tudi posledica zmanjšane zmožnosti za njihovo odstranjevanje. Imunске komplekse odstranjujejo komplement ob svoji aktivaciji in celice mononuklearnega makrofagnega sestava, katerega del so tudi glomerulne mezangijske celice. Pogostejše pojavljanje GN je opisano v povezavi s prirojenimi pomanjkljivostmi komplementa. Zmanjšano sposobnost fagocitiranja imunskih kompleksov navajajo pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom, avtoimunsko sistemsko boleznijo veziva, pri kateri patomorfološke spremembe v ledvici in drugih prizadetih organih nastanejo predvsem zaradi odlaganja

imunskih kompleksov. In končno, na odlaganje imunskih kompleksov v različnih organih vplivajo tudi posebni lokalni hemodinamični dejavniki. Večji krvni pritisk v ledvičnem telescu kot v ostalih kapilarah, povezan z njegovo funkcijo filtriranja krvi, omogoča pasivno prehajanje in odlaganje krožečih imunskih kompleksov in je vzrok, da je prav glomerul najpogostejše mesto odlaganja imunskih kompleksov v človeškem telesu.

Vezava protiteles na antigene glomerulne bazalne membrane

Temelji na avtoimunskega dogajanja s posledičnim nastankom avtoproteles proti antigenom GBM (protiteles anti-GBM). Patogenetsko pomembna protitelesa so usmerjena proti nekolagenskemu delu $\alpha 3$ -verige molekule kolagena IV (3). Epitop je konformacijski kriptotop, kar pomeni, da zaradi svojega položaja v konformacijski zgradbi molekule v fetalnem življenju večinoma ne prihaja v stik z imunskimi celicami in ne izzove tolerance. Domnevajo, da naj bi do nastanka avtoproteles proti GBM prišlo zaradi razkrivanja epitopa ob poškodbi glomerulne ali alveolne bazalne membrane. Bolezen, ki nastane zaradi avtoproteles anti-GBM, je najpogostejše sistemsko in prizadene ledvico in pljuča (Goodpasturov sindrom) ali pa je omejena na ledvico (anti-GBM polmesečasti ekstrakapilarni GN). Alfa 3-veriga kolagena IV je namreč sestavni del bazalnih membran v ledvicah in pljučih, pa tudi v očesni leči, koščnem polžu, možganih in modih, ki pa ne kažejo kliničnih znakov prizadetosti. Poškodbo bazalnih membran, ki privede do nastanka protiteles anti-GBM, najverjetneje izzovejo različni zunanji dejavniki, kot so okužba z mikroorganizmi in nekatere kemijske snovi. V literaturi so opisi, da bolniki z Goodpasturovim sindromom pred pojavom bolezni pogosto prebolevajo virusno okužbo dihal, posamezni bolniki pa so bili izpostavljeni hlapom organskih topil ali pa so prejemali nekatera zdravila, kot npr. D-penicilamin.

V luči novejših ugotovitev, da so lastni antigeni različnih glomerulnih celic in zunajceličnega matriksa tarča protiteles v *in situ* nastalih imunskih kompleksih pri številnih oblikah GN ne le na poskusnih modelih, ampak tudi pri človeku, nekateri avtorji tudi

vezavo protiteles anti-GBM pojmujejo kot *in situ* nastajanje imunskih kompleksov, torej III. tip preobčutljivosti, in ne kot od protiteles odvisen II. tip preobčutljivosti. Oba mehanizma sta si zelo blizu, vendar menimo, da je iz praktičnih diagnostičnih razlogov smiselno razlikovati imunsko kompleksne GN in anti-GBM GN. Imunohistološki vzorec v biopsijskem vzorcu ledvic pri GN, ki nastanejo zaradi odlaganja imunskih kompleksov, tako krožečih kot nastalih *in situ*, je namreč značilno zrnčast, medtem ko vezavo protiteles anti-GBM označuje linearen vzorec vzdolž GBM. To omogoča zanesljivo razlikovanje obeh skupin GN, ki se razlikujeta po kliničnem poteku in zahtevata različno zdravljenje.

Patogeza vnetnega odziva

V patogenezi imunsko kompleksnih GN in anti-GBM GN pri poškodbi tkiva in nastanku vnetja sodelujejo humoralni dejavniki, kot so komplement, citokini, kemokini, adhezivske molekule, rastni dejavniki in koagulacijski sistem, ter celice, kot so trombociti, nevtrofilni granulociti, makrofagi in glomerulne, zlasti mezangijske celice. V novejšem času poleg vloge protiteles poudarjajo pomen celične imunosti, pri čemer naj bi bili udeleženi citotoksični limfociti T, limfociti T-pomagalki in makrofagi ter celice ubijalke.

Za nastanek poškodbe tkiva in vnetja je ključnega pomena aktivacija komplementa. V patogenezi različnih oblik GN naj bi sodelovale tri poti aktivacije komplementa: klasična, alternativna in lektinska. Z alternativno potjo aktivacije komplementa razložimo nastanek nekaterih oblik GN, npr. GN IgA in mezangio-kapilarnega GN z gostimi intramembranskimi depoziti. Pri drugih oblikah glomerulonefritisa je alternativna aktivacija lahko pridružena klasični in poveča učinek komplementa. V poteku kroničnih GN se lahko vzdržuje aktivacija komplementa po alternativni poti, ko imunski kompleksi niso več navzoči.

Končni učinek aktivacije komplementa je nastanek litičnega kompleksa oz. MAC (iz angl. *membrane attack complex*) C5b-9, ki povzroči lizo celic. Poleg tega se ob aktivaciji komplementa sprostijo biološko aktivni peptidi, kot sta opsonina (C3b, C4b), ki pospešujeta fagocitozo, anafilatoksina (C3a, C5a), ki povzročata krče gladkega mišičja, vazodi-

latacijo in sproščanje histamina iz mastocitov, ter kemotaktični dejavnik (C5a), ki pritegne vnetne celice, zlasti nevtrofilne granulocite. Posledica tega je poškodba tkiva in nastanek vnetja.

Novejše raziskave kažejo, da je poleg lize v patogenezi nekaterih oblik GN pomemben tako imenovani sublitični učinek komplemента (1). To pomeni, da MAC C5b-9 ne povzroči lize oz. litične nekroze, ampak škodljivo vpliva na glomerulne mezangijske celice, endotelne celice ali podocyte in jih spodbuja k stvarjanju strupenih presnovkov, kot so proteaze in oksidanti, prostaglandinov in rastnih dejavnikov. Primer GN, pri katerem je sublitični učinek komplemента odločujoč pri nastanku hude prepustnosti glomerulne filtracijske pregrade za beljakovine in značilnih histomorfoloških sprememb v glomerulu, je membranski GN.

Antinevtrofilna citoplazemska protitelesa (ANCA)

ANCA so usmerjena proti različnim antigenom v citoplazmi nevtrofilnih granulocitov in monocitov in imajo ključno vlogo v patogenezi GN v sklopu drobnožilnih vaskulitsov, kot so Wegenerjeva granulomatoza, mikroskopski poliangiitis, Churg-Straussin sindrom in na ledvico omejeni imunsko borni polmesečasti GN (4). Diagnostično in patogenetsko najpomembnejša ANCA-antigena sta mieloperoksidaza (MPO) in proteinaza 3 (PR3), encima v azurofilnih zrnih nevtrofilnih granulocitov in lizosomih monocitov. ANCA specifična za druge antigene, kot so elastaza, katepsin G, lizocim, laktoferin, azurocidin in nekateri drugi antigeni, se pogosteje pojavljajo pri različnih drugih boleznih, med katerimi so okužbe, tumorji, avtoimunske sistemske bolezni veziva, vnetne črevesne bolezni in avtoimunske bolezni jeter.

Patogenetski mehanizem poškodbe tkiva, povzročene z ANCA, ni v celoti pojasnjen. Zdi se, da se dogajanje prične z okužbo in sproščanjem citokinov, predvsem TNF α , ki povzroči izražanje ANCA-antigenov na površini nevtrofilnih granulocitov. Pri genetsko dovzetnih osebkih, ki stvarjajo ANCA, se le-ta vežejo na površinsko izražene ANCA-antigene in posledica tega je aktivacija nevtrofilnih granulocitov. Aktivirani nevtrofilni granulociti se lepijo na

žilno steno ter s sproščanjem encimov in kisikovih presnovkov poškodujejo žilne endotelne celice. Poškodovane in aktivirane endotelne celice stvarjajo prozvetne citokine in kemokine, ki pritegnejo vnetne celice, kot so monociti in limfociti T. Le-te povzročijo dodatno poškodbo tkiva in nastanek vnetja v žilni steni oz. glomerulu. Ugotovljeno je tudi, da se ANCA-antigeni vežejo na električno negativno nabito GBM in endotel žilja in posledična vezava ANCA dodatno prispeva k nastanku vnetja. Pri tem naj bi imela določeno vlogo tudi aktivacija komplemента. Antigeno specifične spominske T-celice po uspešnem zdravljenju ostajajo v organizmu in omogočajo ponovne zagone bolezni.

Z imunohistološko preiskavo pri ANCA-pozitivnem GN, bodisi v sklopu sistemskih vaskulitov ali pa omejenem na ledvico, ugotovimo le zelo pičle, večinoma fokalno segmentne imunske depozite in ga zato poimenujemo imunsko boren ANCA-pozitiven GN.

Drugi patogenetični mehanizmi

Pri posameznih oblikah GN in glomerulopatij je etiopatogenetični mehanizem nepojasnjen ali neimunске narave. Mednje sodijo glomerulopatija z minimalnimi spremembami in fokalna segmentna glomeruloskleroza, membranoproliferacijski GN z gostimi intramembranskimi depoziti, nefritis v sklopu Alportovega sindroma ter diabetična glomeruloskleroza.

HISTOPATOLOŠKE SPREMEMBE LEDVIČNEGA TELESKA PRI VNETJU

Histomorfološke spremembe lahko nastanejo v celotnem glomerulu, v delu glomerula, v vseh glomerulih ali samo v manjšini (tabela 1). Bolezenske spremembe, ki jih je treba ovrednotiti pri opredelitvi GN (5), navaja tabela 2.

Tabela 1. *Razporeditev patomorfoloških sprememb v glomerulu.*

Globalno – v celotnem glomerulu	●
Segmentno – v delu glomerula	◐
Difuzno – prizadeti so vsi ali večina glomerulov	● ● ● ●
Fokalno – prizadeta je manjšina glomerulov	◐ ○ ○ ○

Tabela 2. *Patomorfološke spremembe, ki jih vrednotimo pri glomerulonefritisu.*

- imunski depoziti
- nekroza
- tromboza
- eksudacija
- proliferacija
- segmentna glomerulna skleroza
- globalna glomerulna skleroza
- hialinoza
- fibroza
- glomerulno-kapsulne zrasline

Imunski depoziti

Patološki beljakovinski depoziti so pri GN večinoma imunske narave in jih poimenujemo imunski depoziti. Z imunofluorescenčno preiskavo določimo njihovo sestavo, mesto nahajanja in obliko. Ugotavljamo prisotnost imunoglobulinov IgA, IgG in IgM, lahkkih verig kapa in lambda, komponent komplemента C3, C1q in C4, fibrin/fibrinogena in albumina.

Glede na mesto odlaganja so največkrat glomerulni, redkeje jih najdemo ob tubulni bazalni membrani, v intersticiju ali zunajglomerulnih ledvičnih žilah. Natančno določitev mesta njihovega odlaganja omogočajo le elektronske mikroskopske preiskave. Glomerulni imunski depoziti so lahko mezangijski ali stenski kapilarni. V stenah glomerulnih kapilar so imunski depoziti lahko subendotelijski – med endotelijskimi celicami in GBM, subepitelijski – med GBM in podociti ter intramembranski – znotraj GBM.

Oblika depozitov v imunofluorescenčni preiskavi omogoča opredelitev imunopatogenetičnega mehanizma. Tako drobni ali grobi zrnčasti imunofluorescenčni vzorec govori za odlaganje imunskih kompleksov, linearni vzdolž glomerulne in tubulne bazalne membrane pa za vezavo avtoprotiteles na lastne antigene bazalnih membran. Grudasti depoziti, ki jih običajno najdemo v insudativno ali sklerotično spremenjenih glomerulih in žilah in v njih večinoma dokažemo IgM ter C3 in C1q, govorijo za nespecifično odlaganje imunskih reaktantov v predhodno spremenjenih glomerulih in žilnih stenah in ne navajajo na imunopatogenetični mehanizem kot vzrok za nastanek histopatoloških sprememb.

Nekroza, tromboza

Nekroza večjega ali manjšega števila glomerulnih kapilarnih zank je najhujša oblika okvare glomerula; praviloma ji sledi obilna eksudacija, zlasti fibrina v kapsulni prostor s posledično ekstrakapilarno polmesečasto kapsulno proliferacijo. Malo razsežne nekroze v stenah glomerulnih kapilar je mogoče spoznati le z elektronsko mikroskopsko preiskavo. Enako je mogoče ugotoviti predrtje GBM, ki poleg nekroz najbolj razložijo nastanek hematurije pri GN. Glomerulni kapilarni trombi so lahko fibrinsko-trombocitni ali pa so oborine patoloških serumskih beljakovin, npr. krioglobulinov. Pogosto gre za nepravne trombe, ki nastajajo zaradi izbočenja orjaških stenskih imunskih depozitov v svetlino glomerulnih kapilar.

Eksudacija

Glomerulna vnetna eksudacija zajema sestavine krvne plazme in krvne celice. Eksudat iz sestavin krvne plazme se lahko kopiči v mezangiju, v glomerulnih kapilarnih stenah (insudat) ali v kapsulnem prostoru. Celični glomerulni vnetni odziv obsega patološko povečanje števila vnetnic v svetlinah glomerulnih kapilar in pojav vnetnic v njihovih stenah, mezangiju ali kapsulnem prostoru. Kot glomerulno vnetno eksudacijo največkrat opisujemo patološko povečanje števila nevtrofilnih granulocitov v glomerulu (več kot dva nevtrofilna granulocita na glomerul pri 3 do 4 mikrometre debelih histoloških rezinah). Tradicionalni svetlobni mikroskopski pregled namreč ne omogoča jasne razmejitve med mononuklearno celično eksudacijo in proliferacijo glomerulnih celic. Posebne imunohistokemične preiskave z uporabo zaznamovalcev različnih limfocitov in monocitov kažejo na pomembno soudeležbo teh mononuklearnih celic pri vnetnem odzivu, zlasti v sklopu nekaterih oblik proliferacijskega GN.

Proliferacija

Proliferacijski vnetni odziv zajema proliferacijo glomerulnih celic v ožjem pomenu in ekstrakapilarno kapsulno proliferacijo. Med glomerulnimi celicami kažejo najizrazitejše nagnjenje k proliferaciji mezangijske celice. Njihovo proliferacijo lahko spremlja pospe-

šeno stvarjanje mezangijskega matriksa, ki te celice obdaja. O glomerulni mezangijski proliferaciji govorimo, kadar pomnožene mezangijske celice ostajajo v bolj ali manj razširjenih območjih glomerulnega mezangija (medkapilarno oz. v središčih glomerulnih režnjev). Mezangiokapilarna proliferacija dodatno obsega vrivanje pomnoženih mezangijskih celic in mezangijskega matriksa v steno glomerulnih kapilar, med njihov endotelij in GBM. Tako v histoloških preparatih, prepojenih s srebrom, v zadebeljenih stenah glomerulnih kapilar vidimo na notranji strani argirofilne GBM še eno ali več argirofilnih plasti vrinjenega mezangijskega matriksa, kar pripelje do nastanka dvojnih obrisov oz. diagnostično pomembne ugotovitve podvojevanja GBM. Proliferacija glomerulnih celic, ki bolj ali manj popolno zaprejo svetline glomerulnih kapilar, je endokapilarna.

Ob proliferaciji glomerulnih celic ali brez nje je lahko v ledvičnem telescu navzoča polmesečasta proliferacija epitelijskih celic Bowmanove kapsule, zlasti njenega parietalnega lista. Proliferat kapsulnih epitelijskih celic je lahko različno obilen in izpolnjuje razširjeni kapsulni prostor. Pogosto ima obliko polmeseca, ki stiska neuničeni del glomerula proti hilusu. Na zgodnjih razvojnih stopnjah polmesečaste kapsulne proliferata je pogosto mogoče v njem dokazati bolj ali manj izstopajoč fibrinski in celični eksudat, ki nastane kot posledica hude okvare, največkrat nekroze glomerulnih kapilarnih zank. V kasnejših fazah pa v polmesecu najdemo bazalni membrani podobno snov, vezivne celice in vlakna, ki vdirajo vanj iz okolnega intersticija. Aktivni fazi v razvoju polmeseca sta celični in fibrocelični polmesec, neaktivna kronična brazgotinska posledica pa je fibrozni polmesec.

Skleroza

Napredovanje vnetnih sprememb v glomerulu je običajno povezano z razvojem skleroze, ki je skupaj z glomerulno-kapsulnimi zraščeni ena od morfoloških značilnosti kroničnih oblik GN. Označuje jo pomnožitev mezangijskega matriksa, zadebelitev GBM in največkrat tudi zoženje ali zaraščanje kapilarnih svetlin. Glomerulna skleroza je lahko mezangijska. Če je v središčih glomerulnih režnjev posebno poudarjena, ji pravimo

nodulna glomeruloskleroza (pri diabetični nodulni glomerulni sklerozi ali pri lobulni različici mezangiokapilarnega proliferacijskega GN). Predvsem pri sladkornih bolnikih mezangijsko glomerulno sklerozo spremlja zadebelitev GBM. Segmentna glomerulna skleroza zajema večji ali manjši del glomerula. Nastane s sesedanjem glomerulnih kapilar in izginitjem kapilarnih svetlin, pomnožitvijo mezangijskega matriksa in zadebelitvijo GBM. Globalna glomerulna skleroza zajema celoten glomerul, katerega kapilare se zarastejo, celice večinoma izginejo, sklerotičen glomerul pa vezivno zraste z Bowmanovo kapsulo. Glomerulna hialinoza je prepojitve delov glomerula, predvsem sten glomerulnih kapilar subendotelijsko, z beljakovinskimi in deloma maščobnimi sestavinami krvne plazme (insudacija, plazemska eksudacija). Hialinoza pogosto spremlja glomerulosklerozo. V območju polmesečaste ekstrakapilarne kapsulne proliferacije in segmentne ali globalne glomerulne skleroze je pogosto najti glomerulno-kapsulne zlepkce ali vezivne zrasline (sinehije), ki so ena od značilnosti kroničnih oblik GN.

KLASIFIKACIJA PRIMARNEGA GLOMERULONEFRITISA

Pri določitvi vrste GN so lahko vodilno merilo klinična slika, etiologija, histopatološke značilnosti ali patogeneza. Etiologija je pogosto nepojasnjena in je zato njena uporabnost za klasifikacijo GN zelo omejena.

Osnovna razdelitev, terminološka vprašanja

Pojmi, ki jih uporabljamo pri osnovnih opredelitvah GN, v strokovni literaturi še vedno niso jasno opredeljeni. GN je bolezen, ki je pogosto omejena na ledvice. Takšen GN bi bilo primerno poimenovati samostojni ali izolirani. V strokovni literaturi se zanj večinoma uporablja naziv primarni GN, kar smo bili zato tudi v pričujočem članku prisiljeni upoštevati. Menimo pa, da je izraz v tej zvezi nekoliko sporen, saj ga uporabljajo tudi kot sopomenko za esencialni ali idiopatski GN.

Prizadetost ledvic pri bolnikih s sistemsko avtoimunsko boleznijo veziva sistemskim eritematoznim lupusom po našem mnenju ni primerno poimenovati kot sekundarni GN,

čeprav se takšno poimenovanje pogosto uporablja. Prizadetost ledvic pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom se razvije po enakih patogenetičnih mehanizmi, kot to velja za bolezenske spremembe v večini drugih organov pri tej bolezni. Zato je po našem mnenju lupusni GN značilen sestavni del avtoimunske sistemske bolezni. Pravilneje se nam zdi kot sekundarni GN poimenovati tistega, ki nastane kot posledica neke druge primarne bolezni. Tako lahko različne oblike imunske kompleksnih GN nastanejo kot posledica akutne ali kronične okužbe z različnimi mikroorganizmi. Primer za to je akutni poinfekcijski GN, ki nastane najpogosteje kot zaplet poprejšnje streptokokne angine.

Pri večini GN je etiologija še vedno nepojasnjena. To so zato idiopatske oblike GN. Pri tem pa ni rečeno, da je tudi patogeneza GN nejasna. Poznano je namreč, da je patogeneza večine GN imunska kompleksna, manjši del GN je povezan s protitelesi anti-GBM in ANCA in le pri majhnem delu GN je patogeneza še vedno precej nejasna. Pri patogenetski opredelitvi GN so zlasti imunohistološke in imunoserološke preiskave odlično dopolnilo biopsijskim histomorfološkim preiskavam.

Histopatološke spremembe, ki označujejo različne oblike GN in nevnetnih glomerulnih bolezni, so med najbolj raziskanimi in najbolj opredeljenimi v sodobni patologiji, prvenstveno zahvaljujoč razvoju in uveljavljeni uporabi moderne tehnologije pri analizi ledvičnih biopsij in rebiopsij (tradicionalna in specialna svetlobna mikroskopska analiza s kvantifikacijo, imunohistologija, elektronska mikroskopija). Redne klinično-patološke primerjave in spremljanje naravnega in terapevtsko spremenjenega poteka bolezni so omogočili jasnejšo opredelitev narave različnih oblik glomerulnih bolezni in pomena različnih histopatoloških sprememb. Natančna histopatološka opredelitev narave in intenzivnosti glomerulne ledvične bolezni z ledvično biopsijo je danes za kliničnega zdravnika ključna opora pri končni opredelitvi diagnoze in napovedi bolezni ter izbiri najustreznejšega zdravljenja. Mednarodna usklajevanja uglednih strokovnjakov v svetu pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije so pripeljala do velikega napredka v poenotenem pristopu k histopatološki klasifikaciji primarnih GN in

GN v sklopu sistemskih bolezni (6, 7). V nekoliko prilagojeni obliki uporabljamo priporočeno histopatološko klasifikacijo primarnih GN že vrsto let tudi pri nas.

Histopatološka klasifikacija GN temelji na kvalitativni in kvantitativni ali semikvantitativni oceni prej opisanih histopatoloških sprememb ledvičnega telesa. GN je fokalno, če bolezenske spremembe prizadenejo le manjši del ledvičnih teles. Pri tem je prizadetost pogosto omejena le na posamezne dele glomerula. Če tega v nazivu posebej ne navedemo, pomeni, da je GN difuzen, kar navadno pomeni tudi globalno prizadetost glomerulov. Delitev GN v fokalnega in difuznega temelji predvsem na ugotovitvah svetlobne mikroskopske preiskave, kajti nadrobnejše elektronske mikroskopske in imunohistološke preiskave največkrat pokažejo znake bolezenske prizadetosti tudi v na videz nespremenjenih območjih ledvičnih teles.

Histomorfološko opredelimo vrsto vnetnega odziva ledvičnega telesa navadno že na podlagi tradicionalnih in specialnih svetlobnih mikroskopskih preiskav tkivnih vzorcev ledvice. Primarne GN delimo v dve osnovni skupini, proliferacijske in neproliferacijske (tabela 3). Nadaljnja opredelitev proliferacijskih

oblik GN temelji na določitvi vrste proliferacijskega celičnega odziva in dodatnih histopatoloških ugotovitvah, zlasti dopolnjujočih imunohistoloških in elektronsko mikroskopskih.

Klinični sindromi glomerulonefritsov

Klinično se glomerulonefritisi izražajo s spektrom sindromov glomerulnih ledvičnih bolezni (8), ki so sicer bolj ali manj značilni za skupino proliferacijskih in skupino neproliferacijskih glomerulonefritsov, vendar pa ne dovolj značilni za natančno opredelitev posameznih oblik glomerulonefritisa.

Na enem koncu spektra so klinični sindromi z vodečo eritrociturijo do polno razvitega akutnega nefritičnega sindroma, sindroma kroničnega GN in sindroma hitro napredujočega GN. Histopatološko ozadje teh sindromov so različne oblike proliferacijskega GN, pri katerih neredko ugotovljamo tudi eksudacijsko vnetno reakcijo, nekrozo glomerulnih kapilarnih zank in glomeruloskleroza (9, 10). Izrazit vnetni odziv je povezan s posledičnimi multifokalnimi submikroskopskimi in mikroskopskimi defekti v glomerulni filtra-cijski pregradi, skozi katere lahko iz krvotoka v seč uhajajo eritrociti.

Na drugem koncu spektra so sindromi z vodečo proteinurijo do polno razvitega nefrotskega sindroma (11). Le-ti navadno predstavljajo klinično izražanje neproliferacijskih oblik GN, pri katerih gre za hudo difuzno povečano prepustnost glomerulne filtra-cijske pregrade predvsem za beljakovine, ki je povezana z okvaro podocitov, biokemičnimi in fizikalnimi spremembami GBM ter skleroza glomerulov. Včasih je mogoče, da se ista oblika GN klinično izraža z nefritičnim sindromom, sindromom hitro napredujočega GN ali nefrotskim sindromom. Mogoče je tudi pri nekaterih oblikah GN, da se klinično izražajo sočasno tako s simptomi nefritičnega kot tudi simptomi nefrotskega sindroma.

V tabelah 4 in 5 prikazana delitev GN in glomerulopatij na tiste, ki se prvenstveno klinično izražajo z nefritičnim sindromom, in tiste, pri katerih je klinična slika večinoma nefrotski sindrom, upošteva tudi ugotovitve klinično-laboratorijskih preiskav, po katerih lahko navadno najustrezneje določimo, ali

Tabela 3. Histopatološka klasifikacija glomerulonefritisa (GN) (primarnega, samostojnega/izoliranega).

1 Proliferacijski GN (najpogostejše klinično nefritični sindrom; vodečo eritrociturijo, ledvično odpovedovanje)
1.1 Endokapilarni proliferacijski (in eksudacijski) GN (prototip akutni poinfekcijski GN)
1.2 Mezangijski proliferacijski GN (vključno IgA GN)
1.3 Mezangiokapilarni proliferacijski (membranoproliferacijski) GN
1.3.1 s subendotelnimi depoziti (različica s transmembranskimi depoziti)
1.3.2 z gostimi intramembranskimi depoziti
1.4 Ekstrakapilarni proliferacijski polmesečasti (nekrozantni) GN (difuzni, >50 % polmesecev, klinično rapidno progresiven)
2 Neproliferacijski GN/glomerulopatije (klinično vodečo proteinurijo, praviloma nefrotski sindrom)
2.1 Glomerulopatija z minimalnimi spremembami (nefrotski sindrom z minimalnimi spremembami)
2.2 Fokalna segmentna glomeruloskleroza (primarna/idiopatska)
2.3 Membranski GN
3 Terminalni (difuzni sklerozirajoči) GN
4 Neopredeljeni GN

Tabela 4. Nefritični sindrom (polno ali delno izražen; vodeča eritrociturija, ledvično odpovedovanje: brezsimptomna eritrociturija in/ali proteinurija, akutni nefritični sindrom, hitro napredujoči glomerulonefritis, sindrom kroničnega glomerulonefritisa).

I. Primarni proliferacijski GN (izolirani / samostojni; sekundarni)
• Endokapilarni proliferacijski (in eksudacijski) GN (akutni postinfekcijski GN)
• IgA GN (fokalni ali difuzni, pretežno mezangijski proliferacijski GN)
• Mezangiokapilarni proliferacijski (membranoproliferacijski) GN
• Ekstrakapilarni proliferacijski polmesečasti (nekrozantni) GN
II. GN v sklopu sistemskih imunskih bolezni
• Sistemske avtoimske bolezni veziva (sistemski lupus eritematozus, ...)
• Sistemske vaskulitisi (ANCA pozitivna mikroskopski poliangiitis in Wegenerjeva granulomatoza; anafilaktoidna purpura Henoch-Schönlein, ...)
• Goodpasturov sindrom (anti-GBM)
III. Nevnetne glomerulne bolezni
• Dedne bolezni (Alportov sindrom, benigna familiarna hematurija, Fabryjeva bolezen ...)

je GN primaren, sekundaren ali pa je del sistemske bolezni. Z namenom podat celovitejši pregled tabeli vključujeta poleg primarnih GN tudi GN v sklopu sistemskih imunskih bolezni in nevnetne glomerulne bolezni, kot so presnovne, dedne in druge.

PROLIFERACIJSKI GLOMERULONEFRITISI

Glede na prevladujočo vrsto proliferacije oz. prevladujoč vzorec proliferacijskega vnetnega odziva delimo proliferacijske GN na mezangijske, endokapilarne, mezangiokapilarne in ekstrakapilarne polmesečaste.

Endokapilarni proliferacijski glomerulonefritis (slike 1 A, 2 A-Č)

Bolezen označuje difuzno povečanje in hiper-celularnost glomerula, predvsem zaradi pomnoženih mezangijskih celic v mezangijskem območju in svetlinah glomerulnih kapilar, pa tudi zaradi navzočih vnetnic (slike 2 A-B). Pri povečanju glomerula in hiper-celularnosti sodelujejo tudi nabrekle endoteljske celice, v zgodnjih razvojnih obdobjih pa številni nevtrofilni granulociti, zaradi katerih se za to obliko GN pogosto uporablja poimenovanje endokapilarni proliferacijski in eksudacijski GN. Pri vnetnem odzivu imajo na podlagi novejših spoznanj očitno pomembno vlogo

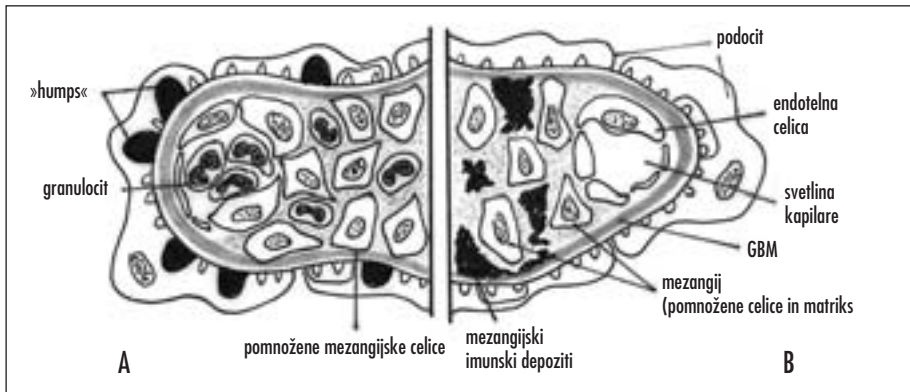
Tabela 5. Nefrotski sindrom (polno ali delno izražen; vodeča proteinurija).

I. Primarni GN (izolirani / samostojni; sekundarni)
• Glomerulopatija z minimalnimi spremembami
• Fokalna segmentna glomeruloskleroza (primarna / idiopatska)
• Membranski GN
• Proliferacijski GN (zlasti membranoproliferacijski GN)
• Kongenitalni nefrotski sindrom
II. GN v sklopu sistemskih imunskih bolezni
• Sistemske avtoimske bolezni veziva (sistemski lupus eritematozus, ...)
III. Nevnetne glomerulne bolezni
• Diabetična nefropatija (diabetična glomeruloskleroza)
• Amiloidoza ledvic, bolezen odlaganja lahkih verig, bolezen odlaganja težkih verig, bolezen odlaganja lahkih in težkih verig
• Preeklamptična nefropatija (nefropatija v sklopu nosečnosti toksemije)

tudi krvni monociti. Številne celice skoraj popolnoma zapirajo svetline glomerulnih kapilar.

Med samostojnimi, primarnimi GN ima navedene histopatološke značilnosti akutni poinfekcijski GN (7). Pri tej obliki lahko elektronsko mikroskopsko dokažemo navzočnost značilnih grbastih depozitov na zunanji strani GBM (slika 2 C). Poleg teh lahko najdemo tudi manjše depozite subendoteljsko, intramembransko in v mezangiju. S tem se sklada tudi imunohistološki izvid, ki pokaže zrnčaste depozite komponente kompleksa C3 predvsem v steni glomerulnih kapilar (vzorec zvezdnatega neba) (slika 2 Č), na zgodnji stopnji bolezni pa tudi IgG ter redko IgM in IgA. Ko gre za umirjanje bolezni na poti v ozdravitev ali za njen prehod v kronično obliko GN, najprej izginejo vnetnice, ponovno se odprejo svetline glomerulnih kapilar, vztraja pa bolj ali manj očitna mezangijska proliferacija z depoziti C3 v mezangiju. Tako je v obdobju umirjanja po prvem mesecu bolezni akutni poinfekcijski GN lahko histomorfološko podoben mezangioproliferacijskemu GN IgA, vendar so med obema zelo očitne imunofluorescenčne mikroskopske razlike.

Razvoj akutnega poinfekcijskega GN so doslej razlagali kot posledico odlaganja malih, dobro topnih imunskih kompleksov, v katerih naj bi bili kot izvir antigena najpomembnejši nefritogeni soji betahemolitičnega streptokoka (postreptokokni GN). Patološki imunski proces

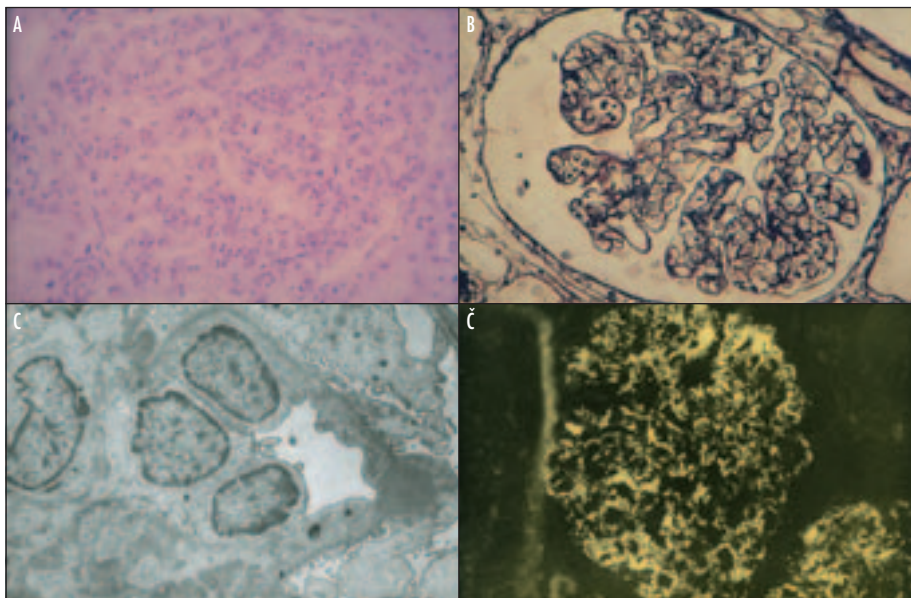


Slika 1. Shematski prikaz A – endokapilarni proliferacijski in eksudacijski glomerulonefritis, B – mezangijski proliferacijski glomerulonefritis.

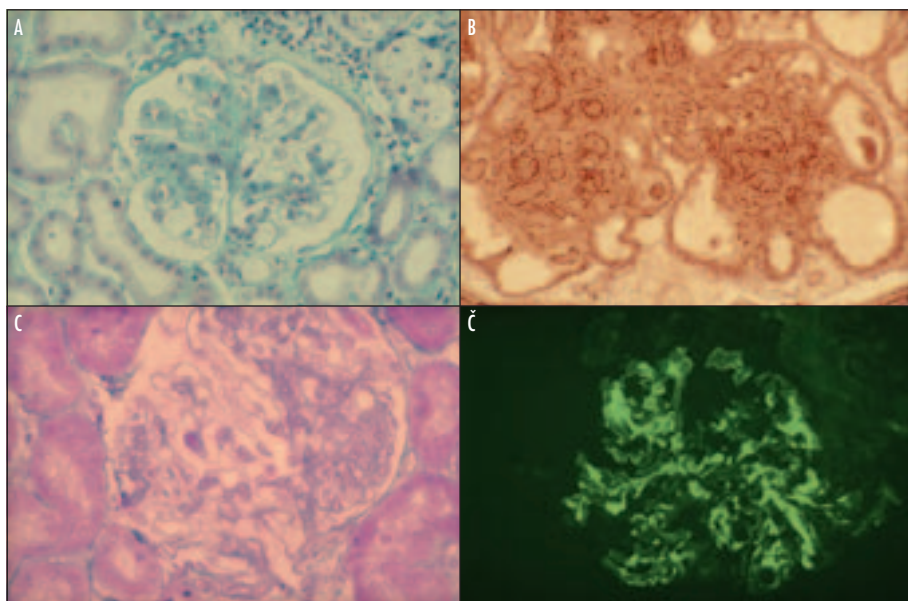
lahko povzročijo tudi okužbe z drugimi bakterijami (stafilokoki, pnevmokoki), z virusi (virusi ošpic, influence, hepatitisa B), z zajedalci (plazmodij malarije), pa tudi nekateri tumorji. Odkritja sodobnih raziskav kažejo, da zunanji antigeni morda le sprožijo poliklonsko aktivacijo limfocitov B s posledičnim nastajanjem protiteles, usmerjenih proti neznanim lastnim antigenom, in z odlaganjem imunskih kompleksov v glomerulu. Spričo uspešnega zdravlje-

nja večine okužb, zlasti streptokoknih angin, je danes vse manj akutnih poststreptokoknih GN in vse več tako klinično kot histopatološko neznanih oblik akutnega poinfekcijskega GN, ki nastanejo kot zaplet po okužbi z bakterijami, odpornimi na antibiotike (12).

Akutni poinfekcijski GN je bolezen, ki jo večina otrok preboli v 2–3 mesecih brez trajnih posledic. Do popolnega izginotja mezangijskih depozitov in pomnoženosti mezangija lahko



Slika 2. Endokapilarni proliferacijski in eksudacijski glomerulonefritis (akutni poststreptokokni). A – povečan hipercelularen glomerul s pomnoženimi glomerulnimi celicami in nevtrofilnimi granulociti, HE, B – pomnožene celice zapirajo svetlino glomerulnih kapilar, srebritev po Jonesu, C – elektronsko mikroskopska slika glomerulne kapilare s pomnoženimi endotelnimi celicami, zoženo svetlino in značilnim grbastim subepitelnim depozitom, Č – zrnčasti glomerulni depoziti C3 s sliko »zvezdnatega neba«, direktna imunofluorescenca.



Slika 3. Mezangijski proliferacijski glomerulonefritis (glomerulonefritis IgA). A – glomerul z neenakomerno mezangijsko proliferacijo in glomerulo-kapsulne zrasline, trikrom po Goldnerju, B – dva glomerulna lobula s pomnožitvijo celic v mezangijskem območju, paltanke rezine, srebrena po Jonesu, C – segmentna endokapilaro-mezangijska proliferacija pri žariščnem glomerulonefritisu IgA, trikrom po Massonu, Č – grobi zrnčasti depoziti IgA v mezangiju, direktna imunofluorescenca.

276

pride šele po več mesecih ali celo več letih. Kronični potek bolezni s sliko mezangijskega proliferacijskega, predvsem pa sklerozirajočega GN je pogostejši pri odraslih, vendar so mnenja o takšnem neugodnem poteku bolezni še vedno neenotna. Neugoden vpliv na potek predstavljajo hujše okvare glomerulnih kapilar s posledičnimi kapsulnimi polmeseči, kar pa je sorazmerno redko.

Svetlobno mikroskopsko sliko endokapilarnega proliferacijskega in eksudacijskega GN z drugačnimi imunohistološkimi in elektronskimi mikroskopskimi značilnostmi lahko včasih vidimo tudi pri nekaterih sistemskih boleznih, npr. pri sistemskem eritematoznem lupusu, anafilaktoidni purpuri Henoch-Schoenlein in krioglobulinemiji.

Mezangijski proliferacijski glomerulonefritis (slike 1 B, 3 A–Č)

Bolezen zaznamuje difuzna enakomerna ali neenakomerna, zmerna, srednja ali huda proliferacija mezangijskih celic v bolj ali manj razširjenem mezangijskem območju (slike 3 A–B). K razširitvi mezangija poleg tega

najpogosteje prispevajo tudi imunski depoziti (slika 3 Č) in pomnožen mezangijski matriks. Če v napredovali stopnji bolezni obilno pomnoženi matriks prevlada nad majhnim številom celic, govorimo o mezangijski sklerozi.

Mezangijska proliferacija je zelo nespecifična oblika odziva glomerula, pogosto ugotovljena pri prizadetosti glomerulov v sklopu sistemskih bolezni, kot so sistemski eritematozni lupus, anafilaktoidna purpura Henoch-Schoenlein in mešana vezivno-tkivna bolezen (7). Pri opredelitvi natančnejše diagnoze so v pomoč imunofluorescenčne mikroskopske preiskave, klinika in imunoserologija. Blago izražena je lahko celo pri neproliferacijskih oblikah GN, ko ob idiopatskem nefrotskem sindromu pogosto dokažemo depozite IgM in C3 v glomerulnem mezangiju. Različno hud mezangijski proliferacijski GN je lahko stopnja v umirjanju akutnega poinfekcijskega GN ali njegov prehod v kronični GN. V teh primerih imunohistološko dokažemo mezangijske depozite C3.

Ko mezangijski GN napreduje, je napredovanje bolezni večinoma počasno, povezano z glomerulo-kapsulnimi zraslinami in sklerozo glomerulov. Do končne odpovedi ledvic

pride običajno šele po 10 ali 20 letih. Napredovanje bolezni je lahko hitrejše, kadar mezangijsko proliferacijo spremljata pomembna polmesečasta ekstrakapilarna kapsulna proliferacija ali povišan arterijski tlak.

Glomerulonefritis IgA (sliki 3 C–Č)

Med samostojnimi GN z najpogosteje zelo neenakomerno izraženo mezangijsko proliferacijo je tudi pri nas, podobno kot v številnih drugih območjih sveta, daleč najpogostejši GN IgA. Zanj je značilen prevladujoči IgA v glomerulnih mezangijskih imunskih depozitih (slika 3 Č). Zanesljivo diagnozo GN IgA je zato mogoče postaviti le z biopsijo ledvic, ki vključuje imunofluoresenčne mikroskopske preiskave.

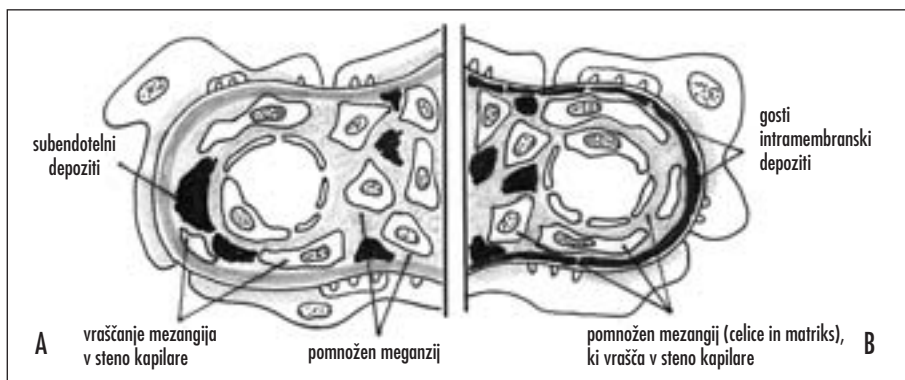
Čprav so značilni in diagnostični mezangijski imunski depoziti pri GN IgA skoraj vedno difuzni in globalni, dokaj enakomerno razporejeni v vseh glomerulih, je mezangijska proliferacija največkrat zelo neenakomerna, pogosto fokalna segmentna (slika 3 C) in različno intenzivna, od odsotne ali neznatne do hude. Med vsemi primarnimi GN je prav GN IgA daleč najpogosteje fokalen s histomorfološkimi spremembami, izraženimi pri manj kot 50 % ledvičnih teles, pogosto le fokalno segmentno (slika 3 C). Pogoste pa so različne oblike fokalnih GN v sklopu sistemskih bolezni.

Etiopatogeneza GN IgA je še vedno nepojasnjena. V glomerulnih mezangijskih depozitih prevladujoč IgA spremlja občasno IgG, redno pa od komponent komplemента samo C3, kar skupaj z ugotovitvijo navzočnosti properdina govori za alternativno pot aktivacije komplemента. Domnevajo, da bi bil IgA1 (serumski IgA) lahko protitelo v imunskih kompleksih, v katerih so antigeni virusi, bakterije ali pa sestavine samega mezangijskega matriksa. Možno pa je tudi, da so glomerulni mezangijski depoziti le polimeriziran IgA1. Novejše raziskave opozarjajo na možne genetske dejavnike. Dokazali so, da je serumski IgA1 pri bolnikih z GN IgA hipogalaktoziliran. Ta sprememba v zgradbi ima za posledico polimerizacijo IgA1. Ugotovljeno je bilo, da transferinski receptor na mezangijskih celicah veže polimeriziran IgA1, ki se tako odlaga v mezangiju. Poleg tega je bil pri bolnikih z GN IgA ugotovljen slabše izražen IgA-receptor na krvnih monocitih s posledičnim pomanjkljivim odstranjevanjem IgA-kompleksov iz krvotoka.

Včasih je veljalo, da je GN IgA kronična bolezen, pri kateri ni popolne ozdravitve, vendar tudi ni napredovanja ali pa je napredovanje izjemno počasno. Kasnejše raziskave so pokazale, da pri eni tretjini bolnikov ledvična bolezen napreduje in pripelje do končne odpovedi delovanja ledvic v 20 letih (13). Hitrost napredovanja je povezana z nekaterimi kliničnimi in histopatološkimi napovednimi kazalci. Tako imunski depoziti pri GN IgA včasih fokalno segmentno segajo tudi v steno glomerulnih kapilar in poleg mezangijske proliferacije ugotovimo fokalno segmentno tudi endokapilarno mezangiokapilarno in/ali polmesečasto proliferacijo in glomerulosklerozo. Tudi v takšnih primerih je GN IgA največkrat fokalen, vendar fokalnost ni opredeljena z nenevarno mezangijsko, ampak predvsem z napovedno neugodnim pojavom polmesecev in glomeruloskleroze. Toliko slabše je, če je odstotek ledvičnih teles s polmeseči ali glomerulosklerozo več kot 50 % in je takšen neugoden GN IgA difuzen. Očitno je, da je GN IgA enotna bolezen le glede na diagnostično značilno sestavo in mesto glomerulnih imunskih depozitov, glede histomorfološke slike in napovedi pa je bolezen heterogena.

Mezangiokapilarni proliferacijski (membranoproliferacijski) glomerulonefritis (slike 4, 5 A–Č, 6 A–Č)

Pomnožene mezangijske celice in matriks pri tej obliki GN niso omejeni le na mezangijsko območje, temveč njihova razširitev prizadene tudi steno glomerularnih kapilar (sliki 5 A, 6 C). Vrivanje mezangijskih celic in matriksa med kapilarni endotelij in GBM (slika 6 B) pripelje do značilnega in za histomorfološko diagnozo ključnega podvajanja GBM (sliki 5 A–B). To je posebej dobro opazno, kadar sta GBM in mezangijski matriks prepojena s srebrom z metodama po Jonesu in PASM-Azan (slika 5 B). Staro ime membranoproliferacijski GN, ki ga mnogi še vedno uporabljajo kot sopomenko, je bilo izbrano zaradi značilnega videza podvojevanja GBM, ki nastane ob proliferacijskem vnetnem odzivu. Ob mezangiokapilarni proliferaciji lahko ugotovimo levkocitno eksudacijo in sorazmerno pogosto hujšo okvaro kapilarnih zank



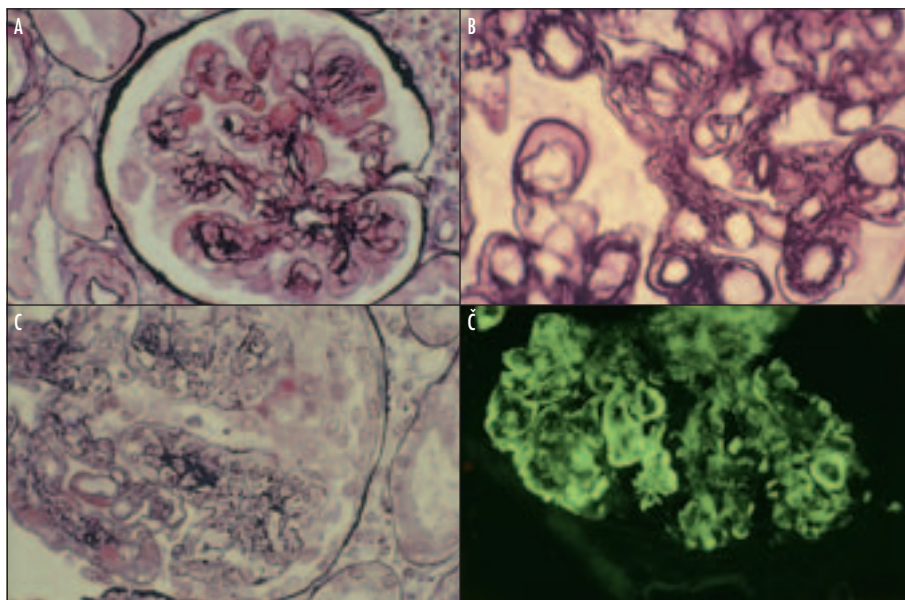
Slika 4. Shematski prikaz A – mezangiokapilaren proliferacijski (membranoproliferacijski) glomerulonefritis s subendoteljskimi depoziti, tip I, B – mezangiokapilaren proliferacijski (membranoproliferacijski) glomerulonefritis s gostimi intramembranskimi depoziti, tip II.

s posledično različno razsežno, napovedno neugodno spremljevalno polmesečasto ekstrakapilarno proliferacijo (slika 5 C) ter glomerulosklerozo. Primeri z izrazito poudarjenimi režnji so opisani kot posebna različica – lobulni mezangiokapilarni GN (slika 5 A). Glede na morfološke in imunohistološke značilnosti ločimo vsaj dve obliki mezangiokapilarnega GN.

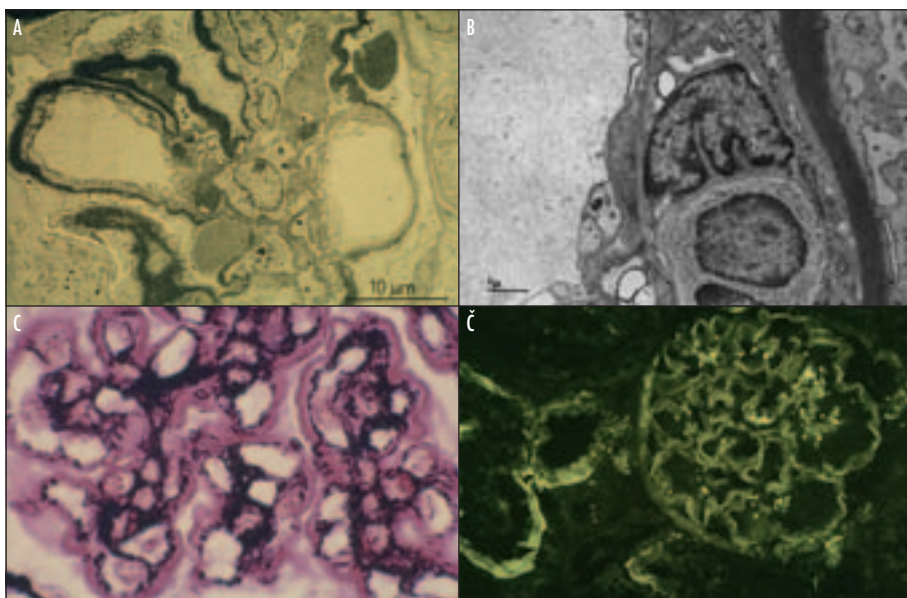
Mezangiokapilarni proliferacijski (membranoproliferacijski) glomerulonefritis s subendoteljskimi depoziti (tip I) (slika 4 A, 5 A–Č)

Ta oblika GN je najverjetneje posledica kroničnega odlaganja razmeroma velikih, slabo topnih imunskih kompleksov na notranji

278



Slika 5. Mezangiokapilarni proliferacijski (membranoproliferacijski) glomerulonefritis s subendoteljskimi depoziti. A – lobulna različica z argirofilnimi sklerotičnimi centri lobulov in rdeče obarvanimi subendoteljskimi depoziti, PASM + Azan, B – značilni dvojni obrisi glomerulne bazalne membrane, v eni zanki viden rožnato obarvan subendoteljski depozit, PASM + Azan, C – značilne dvojne obrise in subendotelne depozite spremlja celični kapsulni polmeseč s sledovi rdeče obarvanega fibrina, PASM + Azan, Č – obilni, kepasti kapilarni stenski depoziti IgG, direktna imunofluorescenca.



Slika 6. Mezangiokapilarni proliferacijski (membranoproliferacijski) glomerulonefritis z gostimi intramembranskimi depoziti. A – diagnostično značilni, neenakomerni, trakasti, elektronsko optično zelo gosti depoziti znotraj glomerulne bazalne membrane in grudasti v mezangijskem matriksu, B – med endotelom in močno zadebeljeno, zgoščeno glomerulno bazalno membrano so vrinjene mezangijske celice in matriks, C – obilni, rdeče obarvani gosti intramembranski depoziti prepajajo glomerulno bazalno membrano, vidno le v trakastih sledovih; na njeni notranji strani vrinjen, črno srebren mezangijski matriks, PASM + Azan, Č – značilni linearni depoziti C3 vzdolž glomerulne bazalne membrane in kepasti v mezangiju, direktna imunofluorescenca.

strani GBM v steni kapilar in v mezangiju. Opisana je kot samostojni GN v zvezi z dolgotrajnimi bakterijskimi (kronična gnojna vnetja, infekcijski endokarditis), virusnimi (hepatitis B) in zajedalskimi okužbami (malaria), krioglobulinemijo, raznimi tumorji. Isti vzorec vnetnega odziva glomerula, polno ali le delno izražen, pa lahko označuje prizadetost ledvic v sklopu nekaterih sistemskih boleznih.

Subendotelijski depoziti so pri tej obliki GN lahko obilni, da jih ne vidimo le pri elektronskem mikroskopskem, temveč že celo pri svetlobnem mikroskopskem pregledu (slike 5 A–B). Imunohistološko najdemo zrnčaste ali celo kepaste imunске depozite v steni glomerulnih kapilar in v mezangiju (slika 5 Č). V njih skoraj vedno dokažemo C3 in dokaj pogosto tudi zgodnje komponente kompleksa, kot je C1q. Od imunoglobulinov sta pogosto navzoča IgG in IgM, redko pa IgA.

Kot različico tipa I nekateri pisci navajajo mezangiokapilarni GN tip III, pri katerem ob mezangijskih in subendotelijskih depozitih

najdemo tudi depozite znotraj in na zunanji strani spremenjene GBM (transmembranski imunski depoziti). Ta oblika je redko primarna oz. samostojna ledvična bolezen. Posebej značilna je za sistemski eritematozni lupus.

Mezangiokapilarni proliferacijski (membranoproliferacijski) glomerulonefritis z gostimi intramembranskimi depoziti (tip II – bolezen gostih depozitov)
(slike 4 B, 6 A–Č)

Kljub delnemu ujemanju v histomorfološkem vzorcu bolezen gostih depozitov nima dosti skupnega z mezangioproliferacijskim GN tipa I. Celo podvajanje GBM je pogosto slabše izraženo ali vsaj slabše vidno, ker se hudo spremenjena GBM slabo srebri (slika 6 C). Srebrni se le v steno kapilare vrinjen mezangijski matriks (sliki 6 B–C). Temeljna značilnost boleznih so zelo obilni in elektronsko mikroskopsko optično izredno gosti depoziti, ki s prekinitvami ali brez njih obsegajo predvsem območje lamine denze GBM (sliki 6 A–B).

Z imunohistološko preiskavo praviloma najdemo samo C3 v trakastih depozitih vzdolž GBM in v pogosto grobih granulih v mezangiju (slika 6 Č). Odsotnost imunoglobulinov govori proti vlogi imunskih kompleksov v etiopatogenezi, ki še ni pojasnjena. Ena od domnev v zvezi s patogenezo je, da gre za intramembransko odlaganje nenormalnega krožečega serumskega glikoproteina. Pomembno vlogo pripisujejo zelo pogosti navzočnosti nefritičnega faktorja (Nf) v serumu bolnikov. Ugotovljeno je bilo, da je Nf protitelo, usmerjeno zoper encim C3 konvertazo alternativne poti aktivacije komplementa. Vežava protitelesa prepreči vezanje inhibicijskega faktorja H in onemogoči zavoro encima. Nenadzorovano cepljenje C3 naj bi vzdrževalo po alternativni poti aktiviran komplement.

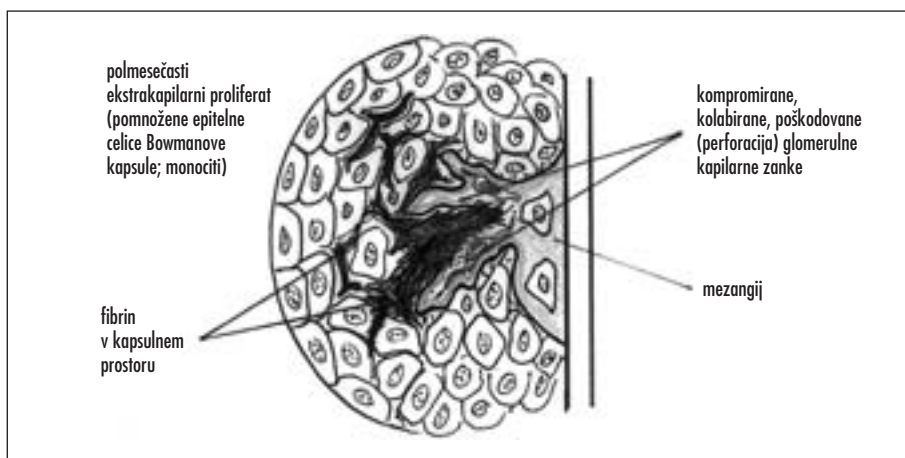
Ne glede na tip mezangiokapilarnega proliferacijskega GN in bistvene razlike v naravi med tipom I s subendotelijskimi in tipom II z gostimi intramembranskimi depoziti je klinični potek podoben, v splošnem slab. Gre za kronično napredujoč GN, ki se med primarnimi proliferacijskimi GN najpogosteje klinično izraža ne le s simptomi nefritičnega sindroma, ampak tudi z nefrotskim sindromom. Membranoproliferacijski GN ima lahko akutni začetek, podoben akutnemu poinfekcijskemu GN. Klinično izboljšanje boleznih opažajo pri 5–20 % bolnikov, vendar je popolna ozdravitev izjemno redka. Končna ledvična odpoved je pogosta, pri več kot 50 % v 10 letih, nastopi pa lahko mnogo prej pri tistih bolni-

kih, pri katerih je bilo v biopsiji ledvic več kot polovica ledvičnih teles s polmeseči (14).

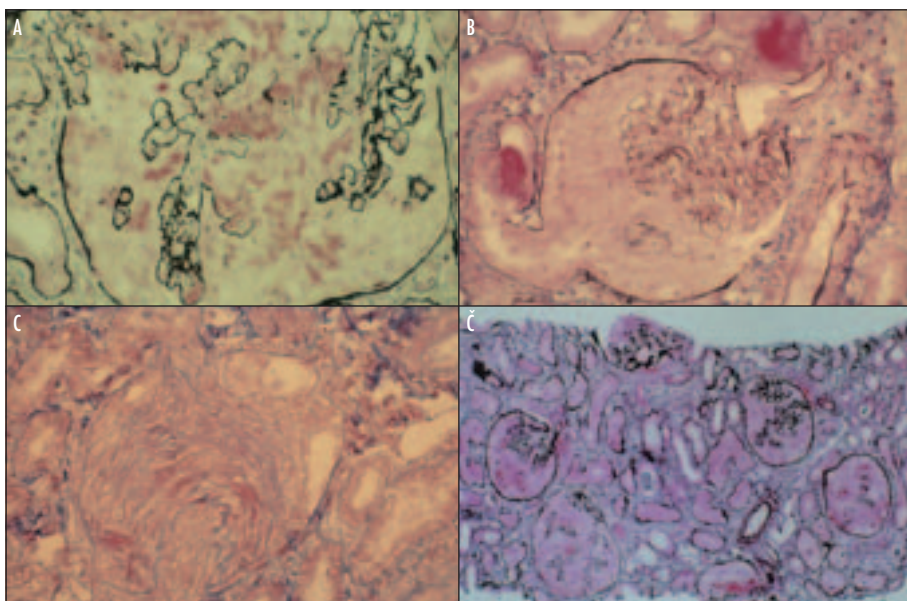
Polmesečasti ekstrakapilarni proliferacijski glomerulonefritis (slike 7, 8 A–C, 9 A–C)

Polmesečasti ekstrakapilarni proliferacijski GN ali krajše polmesečasti GN je glomerulna ledvična bolezen, pri kateri velika večina ledvičnih telesc (več kot 50 %) kaže obilne polmesečaste ekstrakapilarne kapsulne proliferate. Merila za uvrščanje primerov v to etiopatogenetično raznoliko skupino glomerulnih boleznih še vedno niso poenotena; nekateri pisci namreč menijo, da je pogoj za uvrstitev v to skupino prizadetost več kot 80 % ledvičnih telesc (slika 8 Č).

Nastanek polmesecev je v skladu z novejšimi dognanji povezan s poprejšnjo hudo okvaro glomerula, predvsem že s svetlobnim mikroskopom opaznimi nekrozami glomerulnih kapilar (slika 8 A). Posledica tega je eksudacija fibrina (slika 8 A) in drugih sestavin krvi v kapsulni prostor. Proliferacija kapsulnih epitelijskih celic, eksudacija monocitov in kasneje proliferacija veziva naj bi odsevale posebno obliko organizacije fibrinskega eksudata. Svež ekstrakapilarni polmeseček je bogat s celicami (slika 8 B), ki navadno pripadajo predvsem parietalnemu, včasih pa vsaj delno tudi visceralnemu listu Bowmanove ovojnice. Poleg tega lahko med temi celicami najdemo tudi fibrin in nevtrofilne granulo-



Slika 7. Shematski prikaz ekstrakapilarnega polmesečastega proliferacijskega glomerulonefritisa.



Slika 8. Pristni zunajkapilarni polmesečasti proliferacijski glomerulonefritis. A – nekroza z razsežno destrukcijo glomerulnih kapilar kot zgodnja sprememba pri anti-GBM-glomerulonefritisu, PASM + Azan, B – velik celični kapsulni polmesec stiska ostanke glomerula pri ANCA-glomerulonefritisu, PASM + Azan, C – fibrocelični kapsulni polmesec in ostanke kolabiranega skoraj sklerotičnega glomerula, trikrom po Massonu, Č – difuzni nekrotizirajoči polmesečasti anti-GBM-glomerulonefritis z glomerulnimi spremembami iste starosti v sklopu Goodpasturovega sindroma, PASM + Azan.

cite, v zadnjem času pa posebno pozornost raziskovalcev zbujajo navzočnost krvnih monocitov oz. makrofagov. V kasnejšem poteku se med celicami pokaže bazalni membrani podobna snov. Vezivne celice, ki tvorijo vezivna vlakna, vstopajo v polmesečaste kapsulne proliferate iz okolnega intersticija na mestih propada kapsulne bazalne membrane. Tako iz celičnega prek fibroceličnega (slika 8 C) končno nastane fibrozni polmesec. V območju segmentnih nekroz glomerula, opaznih le na zgodnji stopnji bolezni (slika 8 A), se očitno vraščajo celice polmesečastega proliferata, medtem ko se večji deli glomerula zaradi pritiska polmeseca povsem sesedejo (slika 8 B), prenehajo delovati in kmalu sklerozirajo (slika 8 C). Manjši polmesečasti ekstrakapilarni proliferati lahko privedejo le do nastanka glomerulno-kapsulnih zraslin. Veliki polmesečasti proliferati pa navadno v zelo kratkem časovnem obdobju pripeljejo do najhujše stopnje nepopravljive poškodbe – do globalne skleroze ledvičnega telesa.

Polmesečasta ekstrakapilarna kapsulna proliferacija je nespecifičen, napovedno neu-

goden zaplet; do nje lahko načelno pride pri vseh oblikah GN, posebej pogosto pa pri proliferacijskih oblikah primarnega GN in pri GN v sklopu sistemskih bolezni. Če proces zajame veliko večino Malpighijevih teles (slika 8 Č), potem pri večini bolnikov globalna ledvična odpoved nastopi že po nekaj tednih ali mesecih. Zato kliniki upravičeno to obliko imenujejo hitro napredujoči GN.

Polmesečasti GN, ki je v bistvu v zelo zgodnji fazi nekrotizirajoč, je raznorodna skupina bolezni glomerula z različno etiopatogenezo. Delimo ga v tri patogenetsko opredeljene podskupine (15):

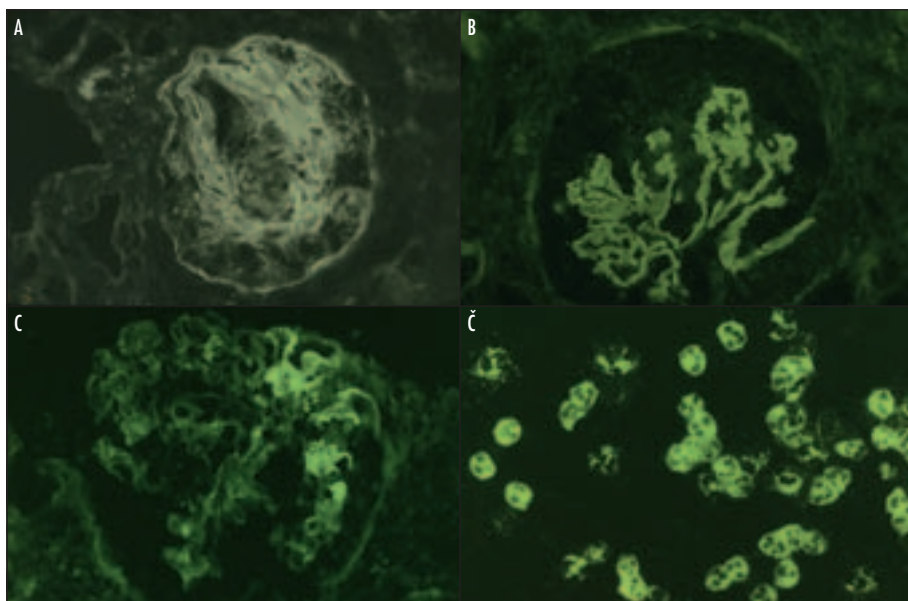
- Primeri z značilnimi vzorci zrnčastih imunskih depozitov (slika 5 Č) in glomerulno proliferacijo so imunsko kompleksni proliferacijski GN, pri katerih polmesečasta ekstrakapilarna proliferacija pri več kot polovici ledvičnih teles pomeni neugoden napovedni znak.
- Primeri tako imenovanega »čistega« – ali bolje – pristinega polmesečastega GN brez glomerulne proliferacije z značilno linearno

depozicijo IgG in C3 vzdolž GBM (slike 8 A, Č, 9 B) nastanejo zaradi vezave protiteles anti-GBM na lastne antigene. Anti-GBM GN je pri pretežni večini bolnikov sestavni del Goodpasturovega pljučno-ledvičnega sindroma. Nekrotizirajoč polmesečast anti-GBM GN zajame v akutnem zagonu bolezni sočasno veliko večino ali vsa ledvična telesa (slika 8 Č). Glomeruli praviloma ne kažejo očitne vnetne proliferacije (sliki 8 A, 8 Č) ali pa gre poleg nekroze kapilarnih zank le za zmerne, najpogosteje segmentne mezangijske proliferacijske in eksudacijske vnetne spremembe.

- Pri primerih pristnega polmesečastega GN, pri katerih so imunski depoziti v glomerulih odsotni ali borni (slika 9 C), njihovo patogenezo večinoma povezujejo z navzočnostjo ANCA (slika 9 Č). Histološke spremembe so pri teh podobne kot pri GN, povzročenem s protitelesi anti-GBM na ravni posameznega ledvičnega telesa. Ker pa bolezen večinoma poteka v ponavljajočih se akutnih zagonih, zajame pogosto

v začetku manjšino ledvičnih telesc, postopoma pa se prvotno fokalni prevesi v difuzni polmesečasti GN s histopatološkimi spremembami različne starosti, tako svežimi celičnimi (slika 8 B), kakor tudi starejšimi fibroceličnimi (slika 8 C) in fibroznimi polmeseci s glomeruloskleroza. Če se ANCA-pozitiven GN pojavi v sklopu sistemskega vaskulitisa, so tudi na zunajglomerulnih krvnih žilah pogosto izražene nekrotizirajoče vnetne spremembe.

Napoved poteka difuznega polmesečastega GN je praviloma slaba, saj gre klinično za hitro napredujoči GN s hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja, ki včasih povzroči odpoved ledvic že v nekaj dneh ali tednih. Izjemno pomembna je zgodnja, natančna in zanesljiva biopsijska diagnoza. Le-ta omogoči takojšnjo uvedbo intenzivnega imunosupresijskega zdravljenja, ki je večinoma učinkovito pri imunsko kompleksnih in ANCA-pozitivnih oblikah polmesečastega GN, znatno manj pa pri anti-GBM GN in Goodpasturovem sindromu (16).



Slika 9. Imunofluorescenčne ugotovitve pri pristnem zunajkapilarnem polmesečastem glomerulonefritisu. A – obilen eksudat fibrina predvsem med stisnjanim glomerulom in kapsulnim polmesecem, B – linearni depoziti IgG vzdolž glomerulne bazalne membrane glomerula, ki ga stiska velik polmesec, C – pičli segmentni depoziti IgG pri imunsko bornem ANCA-glomerulonefritisu, Č – prikaz pozitivnih C-ANCA, usmerjenih proti proteinazi 3 pri Wegenerjevi granulomatozi.

NEPROLIFERACIJSKI GLOMERULONEFRITISI/ GLOMERULOPATIJE

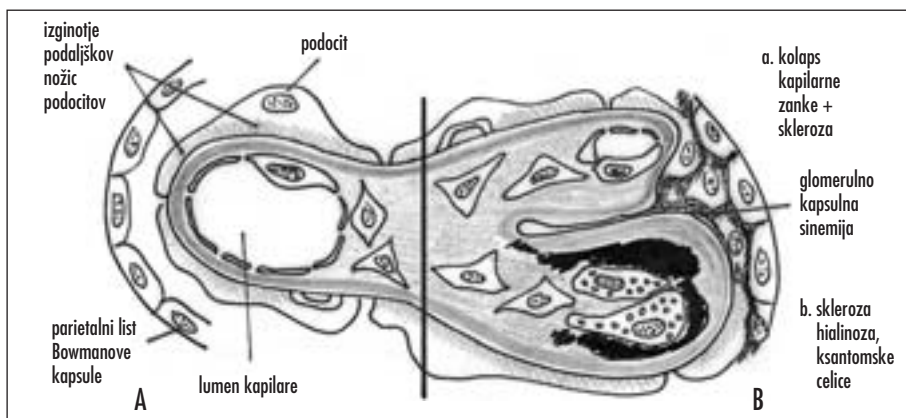
Tri primarne glomerulne bolezni povezuje v skupino klinična simptomatika nefrotskega sindroma, histopatološko pa v večini primerov popolna odsotnost proliferacijskega vnetnega odziva, čeprav je treba priznati, da opredelitev neke skupine z odsotnostjo oz. negativnim predznakom ni najbolj posrečena. Še več, navadno so odsotni tudi drugi običajni histopatološki znaki vnetja. Zato mnogi za te glomerulne ledvične bolezni uporabljajo ime glomerulopatija (gr. *patheia*, iz gr. *pathos* – bolezen), ki je širši, manj natančno opredeljen pojem kot GN. Terminologija v tej skupini glomerulnih bolezni ni usklajena, saj je za vsako od bolezni v rabi več sopomenk. Bolezni v tej skupini kažejo mnoge zelo očitne razlike tako glede histopatološke slike in etiopatogeneze kakor tudi glede kliničnega poteka in napovedi.

Glomerulopatija z minimalnimi spremembami (slike 10 A, 11 A–B)

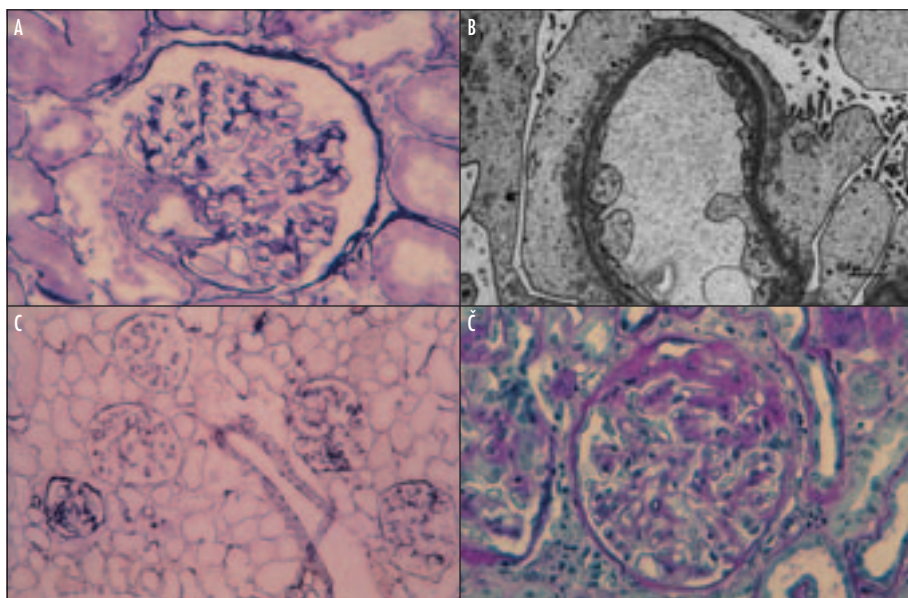
Terminologija še vedno ni enotna in je v rabi več sopomenk: nefrotski sindrom z minimalnimi spremembami, bolezen z minimalnimi spremembami in GN z difuznim izginotjem nožic podocitov. Kljub klinično izraziti bolezenski simptomatiki nefrotskega sindroma s tradicionalnimi svetlobno mikroskopskimi preiskavami ne najdemo nobenih sprememb ali pa so le-te na glomerulih neznatne in neznačilne. Vseeno pa gre za glomerulno led-

vično bolezen, označeno s hudo okvarjeno prepustnostjo glomerulne filtracijske pregrade za beljakovine, ki jo literatura danes največkrat obravnava kot glomerulopatijo ali idiopatski nefrotski sindrom z minimalnimi spremembami, medtem ko starega imena lipidna nefroza ne bi smeli več uporabljati. Le v zelo dobrih svetlobnih mikroskopskih preparatih ali poltankih, en mikrometer debelih eponskih rezinah lahko pri tej bolezni opazimo nabrekle podocite in blago razširitev mezangija, v katerem so lahko minimalno pomnožene celice. Staro ime lipidna nefroza je povezano z napačno domnevo, da je vzrok nefrotskega sindroma maščobna degeneracija epitelija ledvičnih tubulov.

Imunohistološki izvid je večinoma negativen. Pri nekaterih bolnikih v mezangiju dokažemo neznačilne depozite IgM in C3 (IgM-nefropatija), C1q skupaj s C3 in imunoglobulini (C1q-nefropatija) in/ali očitno difuzno mezangijsko proliferacijo. V literaturi še vedno ni dokončne potrditve domneve, da gre za različice bolezni s slabšo odzivnostjo na zdravljenje in slabšo napovedjo. Edina redno prisotna, le elektronsko mikroskopsko očitna sprememba je difuzno izginotje podaljškov nožic podocitov. Verjetno gre samo za nespecifičen odziv na zelo povečano prepustnost glomerula za beljakovine, katere vzrok je najverjetneje treba iskati v motnjah kemičnega sestava in fizikalnih lastnosti GBM zaradi okvare podocitov iz različnih vzrokov. Omenjajo pomanjkanje električno negativno nabitih proteoglikanskih molekul



Slika 10. Shematski prikaz A – glomerulopatije z minimalnimi spremembami, B – fokalne segmentne glomeruloskleroze.



Slika 11. Glomerulopatija z minimalnimi spremembami. A – svetlobno mikroskopsko glomerul brez očitnejših sprememb, PASM + Azan, B – Elektronsko mikroskopsko vidno popolno izginotje nožic podocitov. Fokalna segmentna glomeruloskleroza. C – od petih glomerulov dva s segmentno glomeruloskleroza, eden s skoraj popolno skleroza, dva brez sprememb, srebritev po Jonesu, Č – segmentna glomeruloskleroza in hialinoza z glomerulo-kapsulno zraslino, PAS + svetlo zeleno.

heparan-sulfata, ki jih tvorijo podociti. Eden od vzrokov za spremembo v električnem naboju GBM je kot kaže lahko poškodba podocitov zaradi delovanja limfokinov, ki jih tvorijo in izločajo aktivirani limfociti T. V novejšem času pri bolnikih s prirojenim nefrotskim sindromom, kakor tudi pri nekaterih odraslih bolnikih z idiopatskim nefrotskim sindromom in minimalnimi spremembami ugotavljajo mutacije genov za podocitni beljakovini nefrin in podocin v preponi, ki prekriva filtracijske špranje med nožicami podocitov (17, 18).

Bolezen je daleč najpogostejši vzrok nefrotskega sindroma pri majhnih otrocih do 4. leta starosti, pojavi pa se lahko v vseh starostnih obdobjih. Napoved bolezni je v splošnem dobra, saj se pretežna večina bolnikov ugodno odzove na zdravljenje s kortikosteroidi, pri delu le-teh pa pride do ene ali več ponovitev bolezni. Del bolnikov je steroidno odvisnih. Pri manjšem delu bolnikov ne pride do popolne ozdravitve, saj določena stopnja proteinurije vztraja. Le okrog 5% bolnikov se ne odziva na kortikosteroidno zdravljenje (19). Možno je, da pri teh sčasoma pride do ledvične

odpovedi zaradi razvoja fokalne segmentne glomeruloskleroze.

Fokalna segmentna glomeruloskleroza (slike 10 B, 11 C, Č)

Pri bolezni, za katero se kot sopomenka uporablja naziv idiopatski nefrotski sindrom s fokalno glomeruloskleroza, je že s svetlobnim mikroskopom jasno vidna fokalna segmentna in fokalna globalna skleroza ledvičnih teles. Skleroza glomerulov je sicer sama zase povsem nespecifična sprememba, ker lahko nastane sekundarno zaradi zelo različnih vnetnih in nevnetnih bolezenskih dogajanj v glomerulu. Pomen posebne bolezenske enote pridobi v povezavi s klinično ugotovljenim idiopatskim nefrotskim sindromom. V teh primerih svetlobno mikroskopsko na videz nespremenjeni glomeruli kažejo elektronsko mikroskopsko enako difuzno izginotje podaljškov nožic podocitov kot pri glomerulopatiji z minimalnimi spremembami. Pri posameznih primerih je lahko izražena očitnejša pomnožitev mezangija.

Na začetku bolezni je segmentna skleroza izražena le pri posameznih juktamedularnih glomerulih (notranji del skorje). Kasneje se čedalje bolj razvija globalna skleroza juktamedularnih glomerulov in se glomerulosklerotični proces z napredovanjem bolezni postopno širi proti površini ledvic.

Območje segmentne skleroze, ki zrašča z Bowmanovo kapsulo, se lahko nahaja neposredno ob hilusu glomerula perihilarno, na vrhu glomerula, ali pa mesta glomeruloskleroze ne moremo opredeliti. Poleg tega sta v zadnjem času priznani še dve histopatološki različici bolezni, proliferacijska in kolapsna fokalna segmentna glomeruloskleroza (20). Vse kaže, da so med različicami fokalne segmentne glomeruloskleroze razlike v poteku bolezni.

V mezangiju in subendotelijsko v kapilarah prizadetega območja glomerula pogosto prihaja do odlaganja hialine, včasih vakuolizirane PAS-pozitivne snovi (ob glomerulosklerozi pogosta tudi hialinoza). Poleg tega lahko v prizadetih območjih najdemo skupine penastih celic, v katerih so drobne maščobne kapljice. Elektronske mikroskopske preiskave pokažejo dodatne degenerativne spremembe podocitov; ti se v prizadetih segmentih odlepljajo od GBM in propadajo, nastali prostor nad GBM zapolni večplastna snov, pomešana z ostanke citoplazemskih organelov.

Etiopatogeneza bolezni je še vedno nepojasnjena. Pri razvoju glomerulne skleroze ne gre za imunopatogenetičen mehanizem, saj navzočnost IgM in C3 v prizadetih območjih glomerulov razlagajo kot pasivno odlaganje sestavin krvne plazme v poprej poškodovanih delih glomerula. Dokazi za domnevno vlogo še neopredeljenega prepustnostnega dejavnika izhajajo iz kliničnih opažanj pogoste ponovitve fokalne segmentne glomeruloskleroze na presajeni ledvici. V novejšem času podobno kot pri glomerulopatiji z minimalnimi spremembami tudi pri nekaterih bolnikih s fokalno segmentno glomerulosklerozo ugotavljajo mutacije podocina, beljakovine v preponi filtracijskih rež med podaljški nožic podocitov (21). Nadalje domnevajo, da bi se fokalna glomeruloskleroza lahko razvila pri tistih bolnikih z idiopatskim nefrotskim sindromom z minimalnimi spremembami, ki se ne odzivajo na zdravljenje s kortikosteroidi. Sklerozacija glomerulov bi lahko bila kot posledica dolgo-

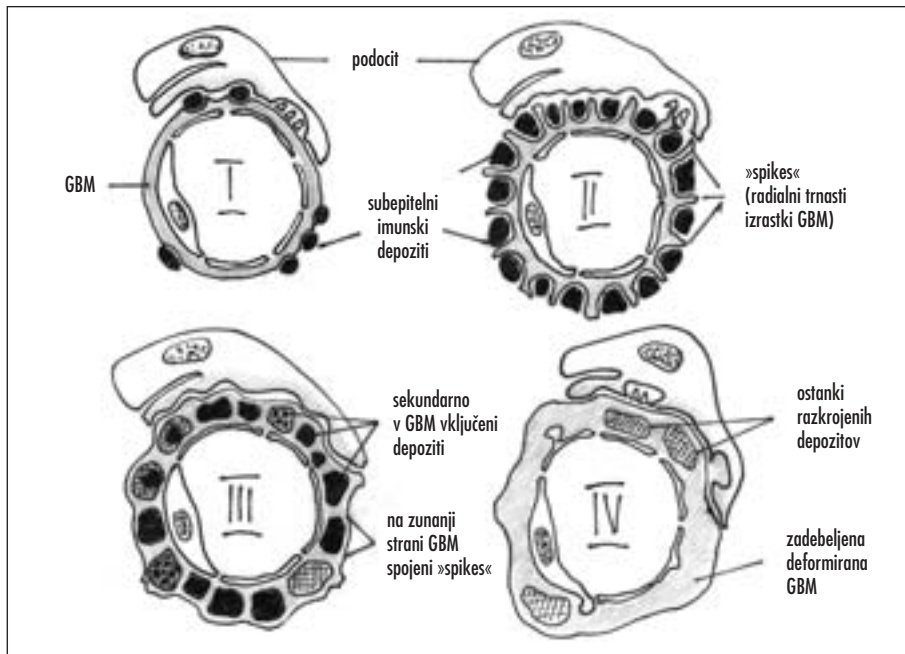
trajne in hude proteinurije le drugotna hiperperfuzijska okvara (22).

Bolniki z idiopatskim nefrotskim sindromom in fokalno segmentno glomeruloskleroza se pogosto slabo odzivajo ali se sploh ne odzivajo na kortikosteroidno zdravljenje in bolezen napreduje pri 40–60% bolnikov do končne ledvične odpovedi v 10 letih (19).

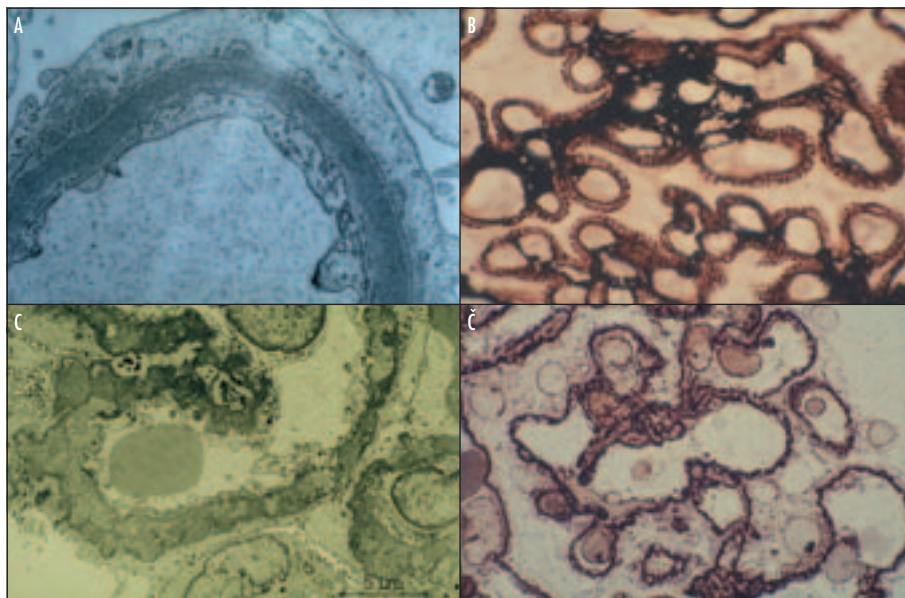
Membranski glomerulonefritis (slike 12, 13 A–C, 14)

Pri tej obliki neproliferacijskega GN, za katero se v literaturi uporabljata sopomenki perimembranski in epimembranski GN, je histomorfološko opazna bolj ali manj očitna zadebelitev stene glomerulnih kapilar; le-ta je posledica odlaganja imunskih kompleksov in odzivnih sprememb GBM. Diagnoza membranskega GN temelji ali na dokazu imunskih depozitov ali na prikazu posebnih sprememb GBM.

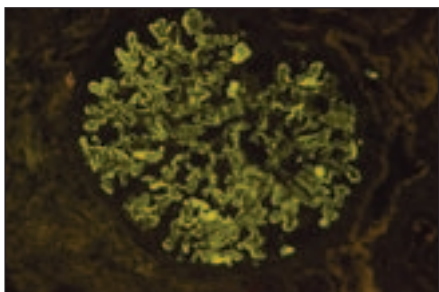
Opisane so štiri stopnje v razvoju membranskega GN (slika 12). V praksi bolezen ne poteka z jasnimi prehajanjem nižje stopnje v višjo, ampak lahko vidimo spremembe različnih razvojnih stopenj sočasno, kar ustreza kliničnemu poteku z izboljšanjem in ponovnimi zagoni. Za zanesljivo diagnozo membranskega GN I. ali IV. razvojne stopnje so nujne imunohistološke in elektronske mikroskopske preiskave. Značilnost prve razvojne stopnje so maloštevilni drobnozrnati depoziti na zunanji strani GBM (slika 13 A). V drugi razvojni stopnji zrnčasti subepitelijski depoziti postajajo večji in difuzno oblagajo GBM. Podociti naprej neprekinjeno, morda celo pospešeno tvorijo in izločajo sestavine GBM; kot posledica tega nastanejo na zunanji strani GBM, med omenjenimi zrnčastimi depoziti, za membranski GN diagnostično značilni trnasti žarkasti izrastki. S prepojitvijo s srebrom lahko že svetlobno mikroskopsko prikažemo te izrastke kot nazobčanost zunanje strani GBM, opisano tudi kot glavnik ali zobnik (slika 13 B). V naslednji razvojni stopnji prihaja do medsebojnega povezovanja argirofilnih trnastih izrastkov GBM, to pa pripelje do drugotnega vključevanja prvotno subepitelijskih depozitov v samo GBM. Tako je zdaj zadebeljena GBM sestavljena iz treh plasti: prvotne GBM, z žarkastimi izrastki predeljenih, navadno vsaj deloma že razpadlih imunskih depozitov,



Slika 12. Shematski prikaz razvojnih stopenj pri membranskem glomerulonefritisu.



Slika 13. Membranski glomerulonefritis. A – začetni, I. razvojna stopnja z elektronsko mikroskopsko vidnimi maloštevilnimi drobnimi subepitelnimi depoziti, B – polno razvit, II. razvojna stopnja z diagnostično značilnimi radiarnimi trnastimi izrastki na zunanji strani glomerulne bazalne membrane, srebritev po Jonesu, C – III. razvojna stopnja z delno razkrojenimi, elektronsko optično svetlimi depoziti, sekundarno vključenimi v zadebeljeno bazalno membrano, Č – IV. razvojna stopnja z neenakomerno zadebeljeno, nehomogeno, nekoliko razoblikovano glomerulno bazalno membrano, poltanke rezine, srebrene po Jonesu.



Slika 14. Membranski glomerulonefritis, II. razvojna stopnja, s številnimi zrnčastimi depoziti IgG vzdolž glomerulne bazalne membrane, direktna imunofluorescenca.

in iz nove zunanje plasti GBM (slika 13 C). Pri prepojitvi s srebrom lahko svetlobno mikroskopsko opazujemo za tretjo razvojno stopnjo značilen pojav tračnic ali ogrlice. V četrti razvojni stopnji je večina imunskih depozitov že razkrojenih, ostaja pa neenakomerno zadebeljena in nehomogena GBM (slika 13 Č).

Pri membranskem GN imunohistološko prikažemo zrnčaste depozite IgG in C3 vzdolž GBM že v prvi razvojni stopnji bolezni, ko so le-ti fokalni segmentni ali pa difuzni, glomeruli pa še ne kažejo očitnih svetlobno mikroskopskih sprememb. Imunski depoziti v drugi razvojni stopnji so praviloma difuzni globalni (slika 14). V primerih, ko so zelo drobni, številni in med seboj povezani, lahko dobimo napačen vtis, da gre za navidezne linearne depozite. V tretji in četrti razvojni stopnji membranskega GN je imunohistološki vzorec pogosto neenakomeren, imunskim depozitom v steni glomerulnih kapilar pa se lahko z razvojem glomeruloskleroze pridruži mezangijski depoziti.

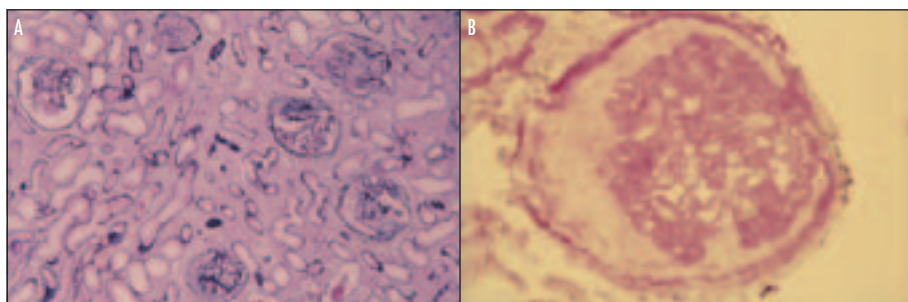
Membranski GN na splošno velja za tipično bolezen, povzročeno z odlaganjem drobnih, dobro topnih imunskih kompleksov na zunanji strani GBM. Dokazali so, da skozi GBM posamično prehajajo antigeni in protitelesa. Antigeni se pritrdijo na podocyte, nanje pa se vežejo protitelesa. Tako imunski kompleksi nastanejo *in situ*, v samem glomerulu. Pri eksperimentalnem Heymannovem nefritisu pri podganah, ki velja za živalski model najbolj podoben človeškemu membranskemu GN, je bilo ugotovljeno, da patogene imunске komplekse sestavljajo lastni antigen – glikoprotein gp330 na površini podocitov in proti njemu usmerjena protitelesa. Lastnih glomerulnih

antigenov v imunskih kompleksih pri samostojnem membranskem GN pri človeku še niso prepoznali. Domnevajo, da pri tej obliki GN subepitelni imunski depoziti ne povzročijo pravega vnetja, ker ob aktivaciji komplementa sproščeni kemotaktični dejavniki na zunanji strani GBM ni v stiku z vnetnimi celicami v krvi. Tako hudo patološko prepuštnost glomerulne filtracijske pregrade za beljakovine, ki ima za posledico razvoj nefrotskega sindroma, kot tudi nastanek značilnih histopatoloških sprememb GBM, pripisujejo sublitičnemu učinku komplementa MAC C5b-9 na podocyte (1).

Pri kakih 70 % bolnikov z membranskim GN ni mogoče ugotoviti, za kateri antigen v imunskih kompleksih gre (idiopatski membranski GN). Pri drugih 30 % bolnikov pa je razvoj membranskega GN povezan s kronično okužbo (virusni hepatitis B, malarija, sifilis), tumorskim procesom (rak na pljučih ali debelim črevesu), sistemsko boleznijo (sistemski eritematozni lupus) ali pa jemanjem zdravil (preparati zlata, D-penicilamin) (7). Pri teh primerih ozdravljena osnovna bolezen in s tem ustavljeni imunopatogenetični mehanizem pripeljeta do izboljšanja in navadno do popolne ozdravitve membranskega GN. To velja posebno v primerih z zgodnjo razvojno stopnjo bolezni, ki jih pogosto ugotavljamo pri membranskem GN povzročenem z zdravili. V nasprotnem primeru pa membranski GN, klinično navadno izražen s sliko nefrotskega sindroma, kaže blago napredujoč potek. Pri napredovanju lahko histomorfološko opazamo mezangijsko, segmentno ali globalno sklerozo glomerulov.

Terminalni in neopredeljivi glomerulonefritis (sliki 15 A–B)

V skupino uvrščamo primere terminalnega difuznega sklerozirajočega GN (sliki 15 A–B), ki pomeni končno stopnjo v razvoju raznih, etiopatogenetično raznolikih napredujočih oblik kroničnega GN. Hude sklerotične spremembe glomerulov pri le-teh pogosto onemogočajo prepoznavanje osnovne bolezni (slika 15 A). Na nerazpoznavnost glomerulne bolezni vplivajo tudi neimunski dejavniki, ki poleg osnovnih, največkrat imunskih dejavnikov sodelujejo pri napredovanju sklerotičnih sprememb.



Slika 15. Terminalni sklerozirajoči glomerulonefritis A – razpršena napredovala glomeruloskleroza s še vidnimi fibroznimi kapsulnimi polmeseci, PASM + Azan, B – globalna glomeruloskleroza zraščena na fibrozno zadebeljeno Bowmanovo ovojnico, PAS.

Med neopredeljive GN spadajo primeri, ki jih na podlagi obravnavanih, splošno sprejetih meril ni mogoče razvrstiti v nobeno od jasno opredeljenih skupin GN.

NEIMUNSKI DEJAVNIKI PRI NAPREDOVANJU GLOMERULONEFRITISA

Napredovanje GN se navadno histomorfološko izraža predvsem kot napredovanje glomeruloskleroze, pogosto s spremljajočo tubulno atrofijo, intersticijsko fibrozo in zunajglomerulno žilno sklerozo. Različne oblike primarnega GN, ki so v pretežni večini imunske bolezni, kažejo nagnjenost k napredovanju in različno hitrost napredovanja bolezni v končno ledvično odpoved.

Napredovanje je povezano z imunsko povzročeni hudimi vnetnimi spremembami in posledičnimi obsežnimi brazgotinami, ki ostanejo trajno, kljub temu da je časovno omejeno patološko imunsko dogajanje izzvenelo, npr. pri anti-GBM GN. Napredovanje GN je lahko odraz imunske povzročene GN, ki poteka v akutnih zagonih, povezanih s ponavljajočo se aktivacijo imunskega dogajanja po začasnih umiritvah bolezni, npr. ANCA-pozitivni polmesečasti GN. Napredovanje, navadno postopno, je lahko povezano s trajno prisotnim imunskim dogajanjem, npr. idiopatski membranski GN.

Poleg imunskih igrajo pri napredovanju GN lahko bolj ali manj pomembno vlogo različni posredni, neimunski dejavniki. Njihov škodljiv učinek je lahko prisoten tudi, ko je aktivno vnetno imunsko dogajanje povsem izzvenelo. Neimunski dejavniki lahko nada-

lje pospešujejo napredovanje GN, ki poteka v zagonih ob ponovnih aktivacijah imunskega dogajanja ali ob trajno aktivnem imunskem dogajanju.

Med neimunskimi dejavniki, ki lahko neugodno vplivajo na napredovanje GN, so izguba nefronov, huda proteinurija, povišan arterijski tlak, hiperlipidemija, prehrana, zdravlila in staranje (22) (tabela 6).

Na živalskih poskusnih modelih kakor tudi pri človeku je dokazano, da znatna izguba nefronov pri hudih oblikah GN pripelje do preobremenitve preostalih še delujočih nefronov, trajno pospešenega pretoka v preostalih glomerulih in trajne hiperfiltracije, kar ima za posledico pospešeno obrabo z razvojem in napredovanjem hiperperfuzijske glomeruloskleroze.

Dolgotrajna huda proteinurija pri GN z nefrotskim sindromom škodljivo deluje na glomerule in pripelje tudi do tubulne okvare. Na poskusnih modelih in pri človeku so tako dokazali ne le hiperperfuzijsko, ampak tudi hiperfiltracijsko glomeruloskleroza ob trajno povečani filtraciji beljakovin preko glomerulne filtracijske pregrade. Zato je smotno z zdravlili zmanjševati proteinurijo celo

Tabela 6. Dejavniki, ki vplivajo na napredovanje glomerulnih bolezni ledvic.

- aktivnost in posledice osnovne bolezni
- izguba nefronov
- proteinurija
- staranje
- sistemska hipertenzija
- hiperlipidemija
- prehrana in zdravlila

pri bolnikih, pri katerih sicer nismo uspešni pri zdravljenju same osnovne bolezni, to je GN.

Povišan arterijski krvni tlak je pogost spremljevalec GN. Povezan je s hiperperfuzijo glomerulov (povečanim pretokom krvi v glomerulih), ki so trajno preobremenjeni in izpostavljeni hemodinamskim poškodbam, ki vodijo v glomerulosklerozo. Razen tega je dokazano, da povišan arterijski krvni tlak neugodno vpliva na razvoj imunsko kompleksnega GN in sproži nastanek in napredovanje glomeruloskleroze. Zato je pri ledvičnih bolnikih zelo pomembno z zdravili skrbno uravnavati vrednosti arterijskega krvnega tlaka.

Ledvične bolezni so pogosto povezane z motnjami presnove lipidov oz. lipoproteinov s posledičnim povišanjem njihovih vrednosti in porušenim razmerjem lipidov v krvi. Poznano je, da sta hiperlipidemija in dislipidemija pomembna dejavnika tveganja pri razvoju ateroskleroze, ki je bolezen aorte in drugih velikih arterij elastičnega tipa. Manj znano je, da je do neke mere podobne spremembe mogoče izzvati na skrajni periferiji v glomerulih, kjer pride do kopičenja maščob in beljakovin krvne plazme – hialinoze in glomeruloskleroze, pa tudi do okvare tubulov zaradi patološkega prehajanja maščob skozi glomerulno filtracijsko pregrado. Zato je smotno pri ledvičnih bolnikih zdraviti tudi hiperlipidemijo in dislipidemijo.

Poznano je, da z naraščajočo starostjo pri ljudeh narašča število sklerotičnih glomerulov. Pri tem opažajo precejšnje razlike med posamezniki. Tako globalna glomeruloskleroza do 40. leta starosti v povprečju ne presega 5 %, pri 80. letih pa je 13–80 %. Vzporedno se povečuje tudi obseg arteriosklerotičnih sprememb, intersticijske fibroze in tubulne atrofije. Takšno fiziološko staranje ledvic je najbrž tudi odraz napredujoče obrabe nefronov zaradi pretoka krvi in filtracije v glomerulih. Podobna spontana starostna dogajanja v ledvici je mogoče bolje spremljati na laboratorijskih podganah.

Na poskusnih živalskih modelih je nadalje dokazano, da je staranje ledvic mogoče pospešiti na različne načine, npr. z neuravnoteženo prehrano, kalorično zelo bogato z maščobami, in kar je posebej zanimivo, tudi s hrano, zelo bogato z beljakovinami. Dokazano je bilo, da z beljakovinami revna prehrana

upočasni pojav proteinurije in razvoj starostnih sprememb v ledvicah podgan, medtem ko jih prehrana z visoko vsebnostjo beljakovin pospeši. Staranje ledvic je bilo mogoče na poskusnih podganah pospešiti tudi z nekaterimi zdravili, kot sta litij in ciklosporin.

ZAKLJUČEK

V zaključku je treba poudariti, da poročilo patologa o rezultatih analize biopsije ledvice, ki je kliniku osnovno vodilo za izbor najustrežnejše oblike zdravljenja in napoved poteka bolezni, ne vsebuje le gole histomorfološke diagnoze, ampak v korelaciji z rezultati dopolnilnih imunohistoloških in elektronsko mikroskopskih preiskav ter klinično-laboratorijskimi ugotovitvami tudi (etio)patogenetsko opredelitev narave bolezni. Še več, za pomembne klinične odločitve je v poročilu patologa nujna čim bolj z vseh vidikov opredeljena diagnoza in poleg tega kvantitativna (v odstotkih) ali vsaj semikvantitativna (od 0 do 3+) ocena aktivnih vnetnih sprememb (imunski depoziti, endokapilarna, mezangiokapilarna in polmesečasta ekstrakapilarna celična in fibrocelična proliferacija, eksudativni vnetni odziv, nekroza), ki jih je mogoče zdraviti, kakor tudi kroničnih skleroznih sprememb (globalna glomeruloskleroza, segmentna glomeruloskleroza, zrasline, fibrozni polmeseči, intersticijska fibroza), ki nastanejo pod vplivom tako imunskih kakor tudi neimunskih dejavnikov, so pa nepovratne in pomembno opredeljujejo napoved poteka bolezni. Navajajo tudi nujnost preprečevanja dodatnega napredovanja skleroze z izločitvijo škodljivih neimunskih dejavnikov.

ZAHVALA

Avtorja se zahvaljujeva viš. znanst. sod. dr. Anastaziji Hvala, univ. dipl. biol., za elektronsko-mikroskopske fotografije, Metki Janc, Branki Grmek, Nataši Štok - Pfajfar in Alenki Jurančič za skrbno izdelane histološke svetlobnomikroskopske, imunofluorescenčne in elektronsko-mikroskopske preparate ter Tomu Brezovarju za kvalitetno izdelavo fotografij in diapozitivov.

LITERATURA

1. Couser WG. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 Suppl: 10-5.
2. Nangaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 183-91.
3. Hellmark T, Segelmark M, Wieslander J. Anti-GBM antibodies in Goodpasture syndrome; anatomy of an epitope. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 646-8.
4. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of the vascular and glomerular damage in ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 Suppl 1: 16-20.
5. Ferluga D, Vizjak A. Patologija in klasifikacija glomerulonefritisa. In: Kocijančič A, Mrevlje F, eds. *Interna medicina*. 2nd ed. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1998. p. 778-89.
6. Churg J, Sobin LH, eds. *Renal Disease. Classification and Atlas of Glomerular Diseases*. New York: Igaku-Shoin; 1982.
7. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ, eds. *Renal Disease. Classification and Atlas of Glomerular Diseases*. 2nd ed. New York: Igaku-Shoin; 1995.
8. Kaplan Pavlovčič S. Klinična predstavitev glomerulnih bolezni. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. 3rd ed. Ljubljana: Založba Littera Picta d. o. o.; 2005. p. 984-95.
9. Jennette JC, Falk RJ. Nephritic syndrome and glomerulonephritis. In: Silva FG, D'Agati VD, Nadasdy T, eds. *Renal Biopsy Interpretation*. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 71-114.
10. Couser WG. Glomerulonephritis. *Lancet* 1999; 353: 1509-15.
11. Schwartz M. Nephrotic syndrome and proteinuria. In: Silva FG, D'Agati VD, Nadasdy T, eds. *Renal Biopsy Interpretation*. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 115-146.
12. Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, et al. Glomerulonephritis associated with MRSA infection: A possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int* 1995; 47: 207-16.
13. Emancipator SN. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein syndrome. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, et al, eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 479-540.
14. Silva FG. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 309-68.
15. Jennette JC. Crescentic glomerulonephritis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, et al, eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 625-656.
16. Kaplan Pavlovčič S. Hitronapredujoči glomerulonefritis. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. 3rd ed. Ljubljana: Založba Littera Picta d. o. o.; 2005. p. 988-91.
17. Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1313-8.
18. Lahdenkari A-T, Kestila M, Holmberg C, et al. Nephric gene (HPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS). *Kidney Int* 2004; 65: 1856-63.
19. Olson JL, Schwartz MM. The nephrotic syndrome; minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, and miscellaneous causes. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, et al, eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 187-258.
20. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kid Dis* 2004; 43: 368-82.
21. Caridi G, Bertelli R, Carrea A, et al. Prevalence, genetics, and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2742-6.
22. Ferluga D, Vizjak A, Zidar N, Luzar B. Morfologija in etiopatogeneza slabšanja ledvične funkcije. V: Bren AF, Kajtna - Koselj M, Kandus A, Kveder R, ured. *Nefrologija* 1996. Zbornik predavanj. Ljubljana: Nefrološka klinika Interne klinike, Klinični center Ljubljana, 1996; 7-27.

Prispelo 15. 9. 2005