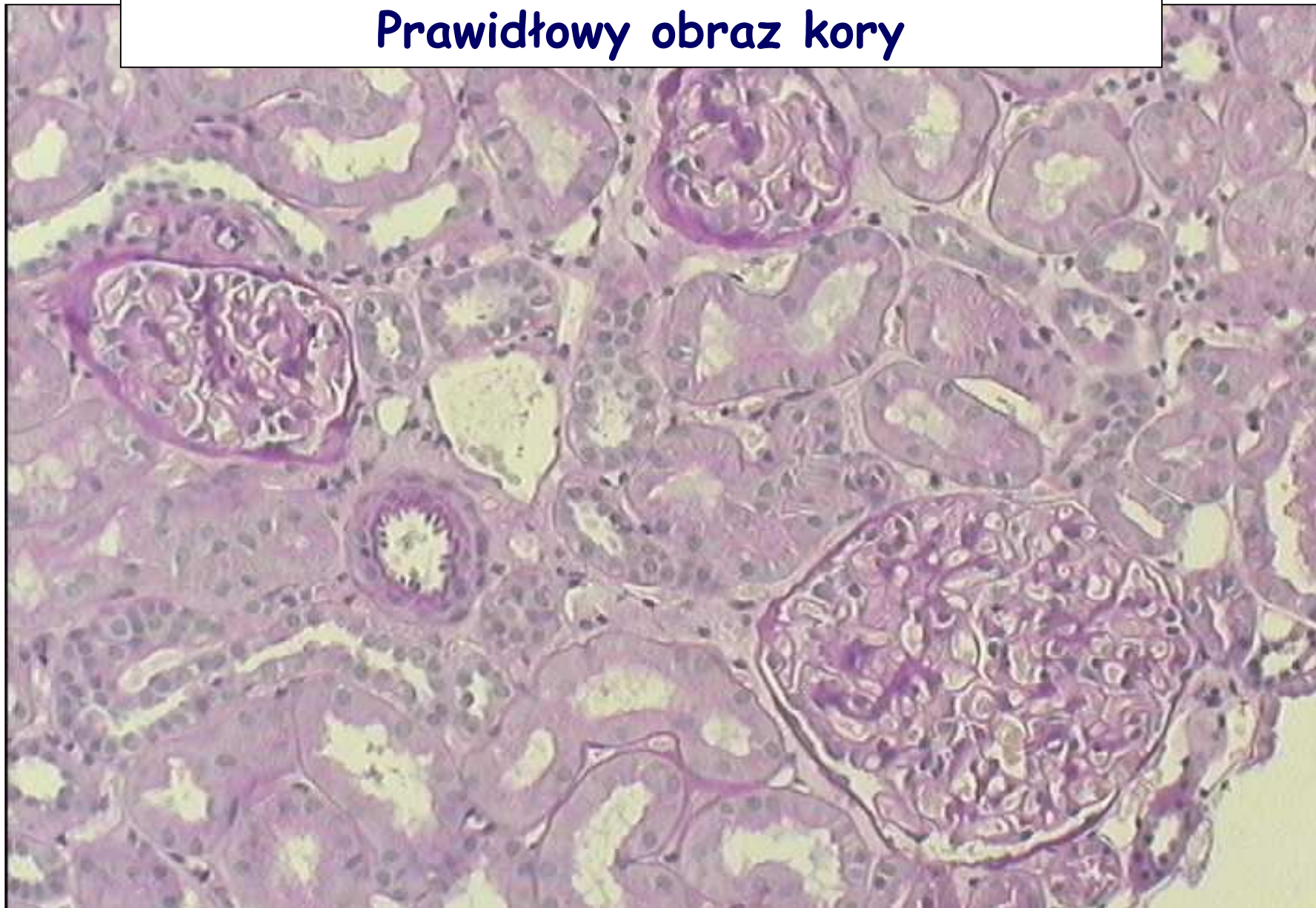


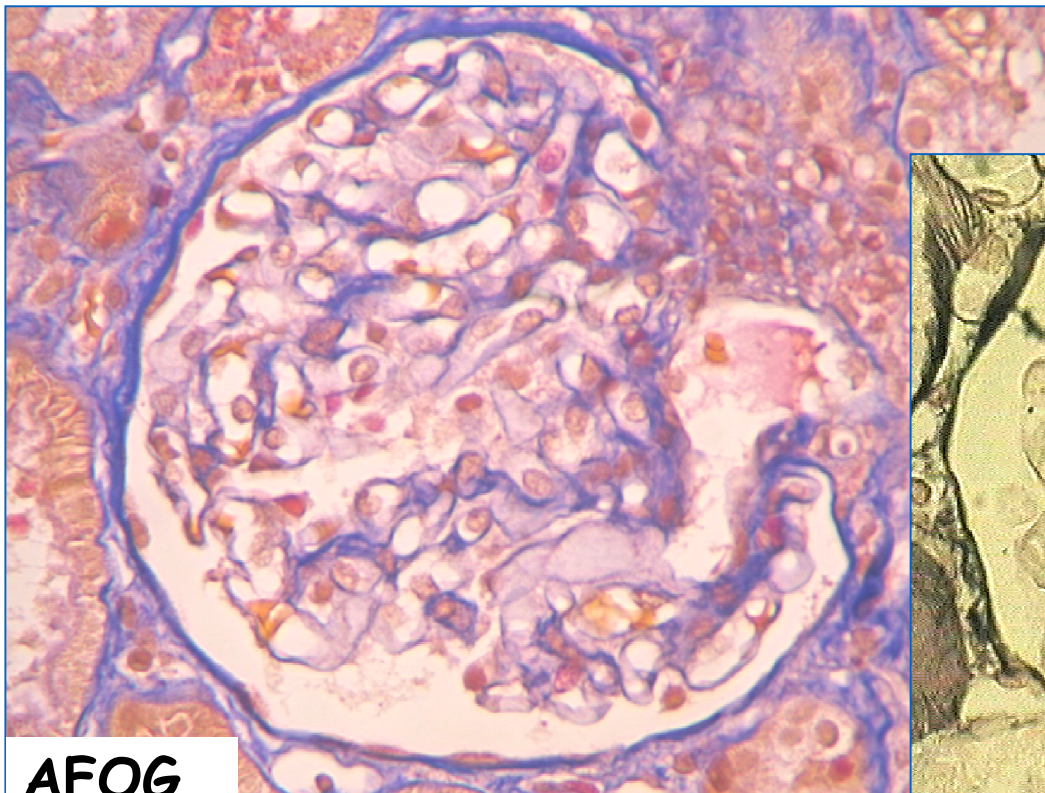
**XVI Konferencja
Polskiego Towarzystwa Nefrologii
Dziecięcej**

**Patomorfologia steroidoopornego zespołu
nerczycowego**

Prawidłowy obraz kory



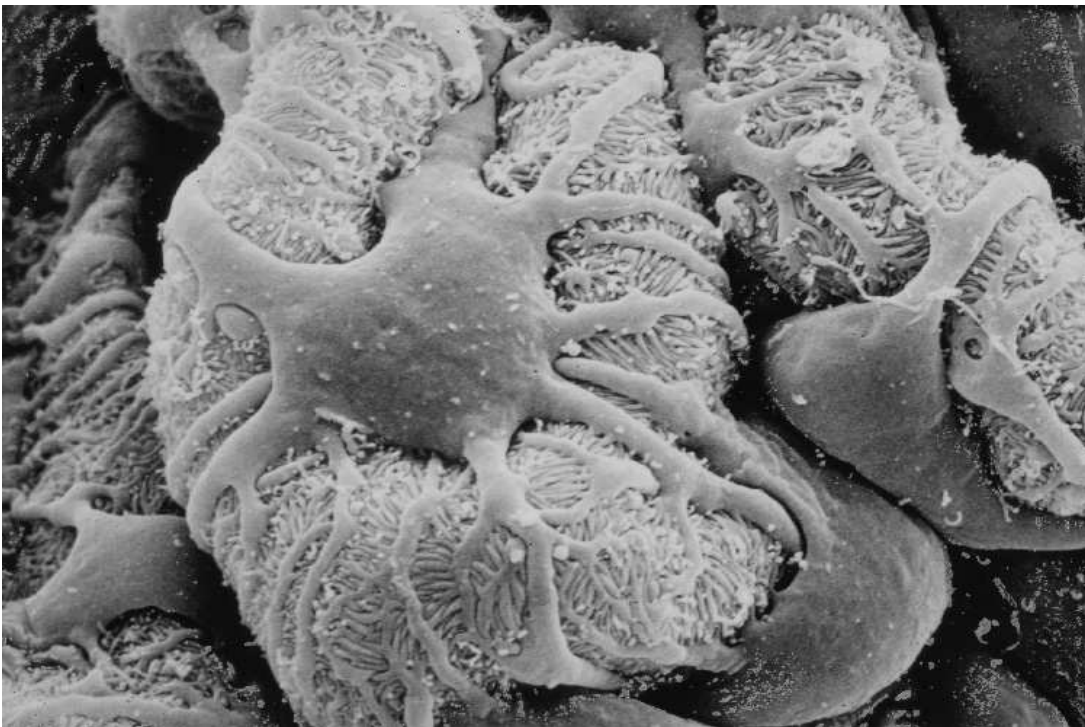
Prawidłowy kłębuszek - obraz w mikroskopii światłej



AFOG

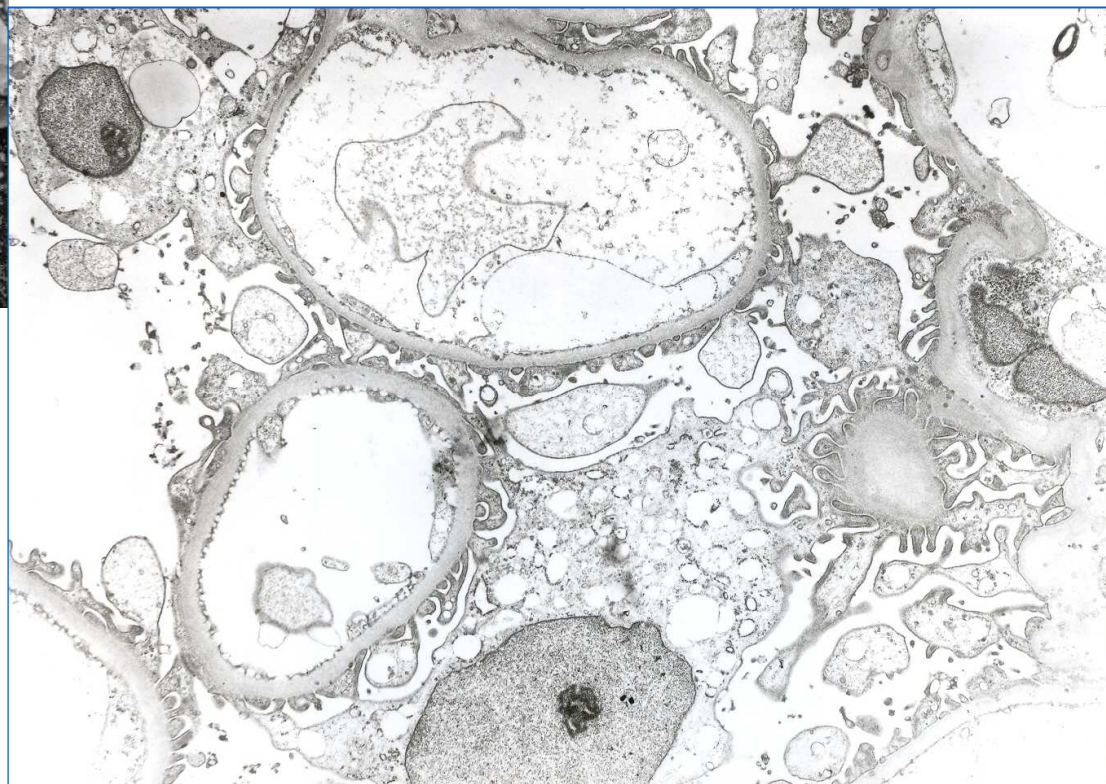


Srebrzenie met. Jonesa



PODOCYT - obraz z mikroskopu skaningowego

Prawidłowe kapilary kłębuszkowe - obraz ultrastrukturalny



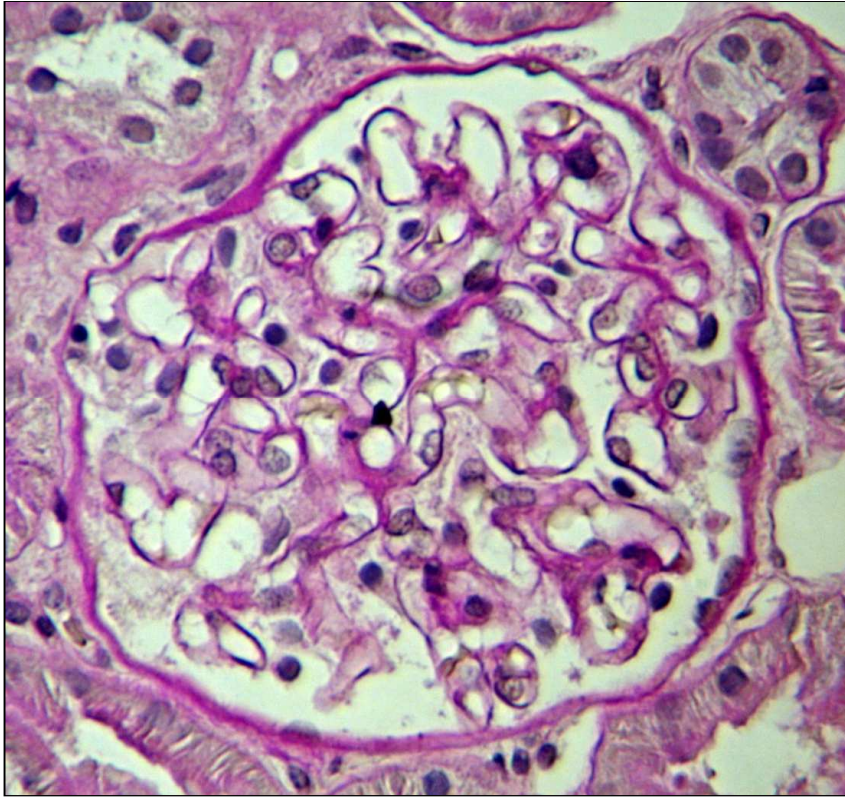
Niezapalne typy uszkodzenia kłębuszków u pacjentów z zespołem nerczycowym (MŚ, IFL)

- Zmiany minimalne
- Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków
- Rozlane twardnienie mezangium (DMS)

ZMIANY MINIMALNE

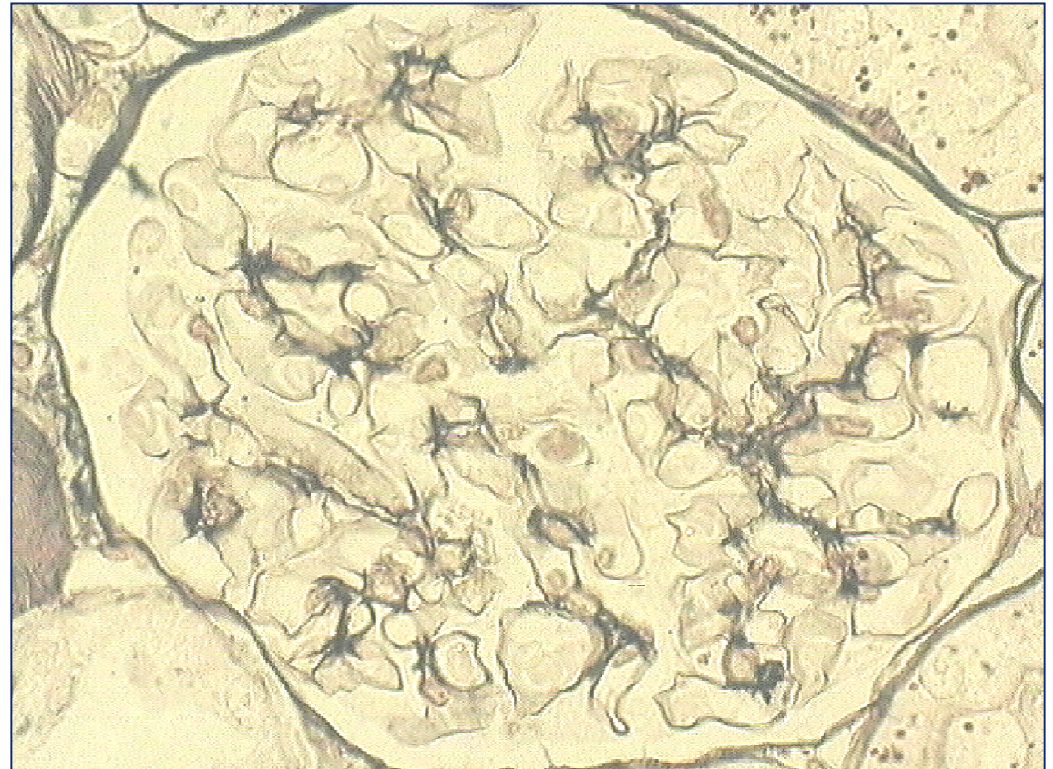
nil (Nothing-In-Light microscopy) disease

- TYP uszkodzenia nie choroba
- Przyczyna około:
 - 90% przypadków zespołu nerczycowego u dzieci < 10 r.ż.
 - 50% przypadków zespołu nerczycowego u dzieci > 10 r.ż.
 - około 15% przypadków u dorosłych.
- MŚ: obraz prawidłowych kłębuszków, lub kłębuszków z mierną akcentacją mezangium
- IFL: bez złogów (ew. miernie obfite złogi IgM)
- ME: rozlane stopienie, skrócenie wypustek podocytarnych
- W niewielkim odsetku przypadków może przebiegać z komponentem ostrej niewydolności nerek

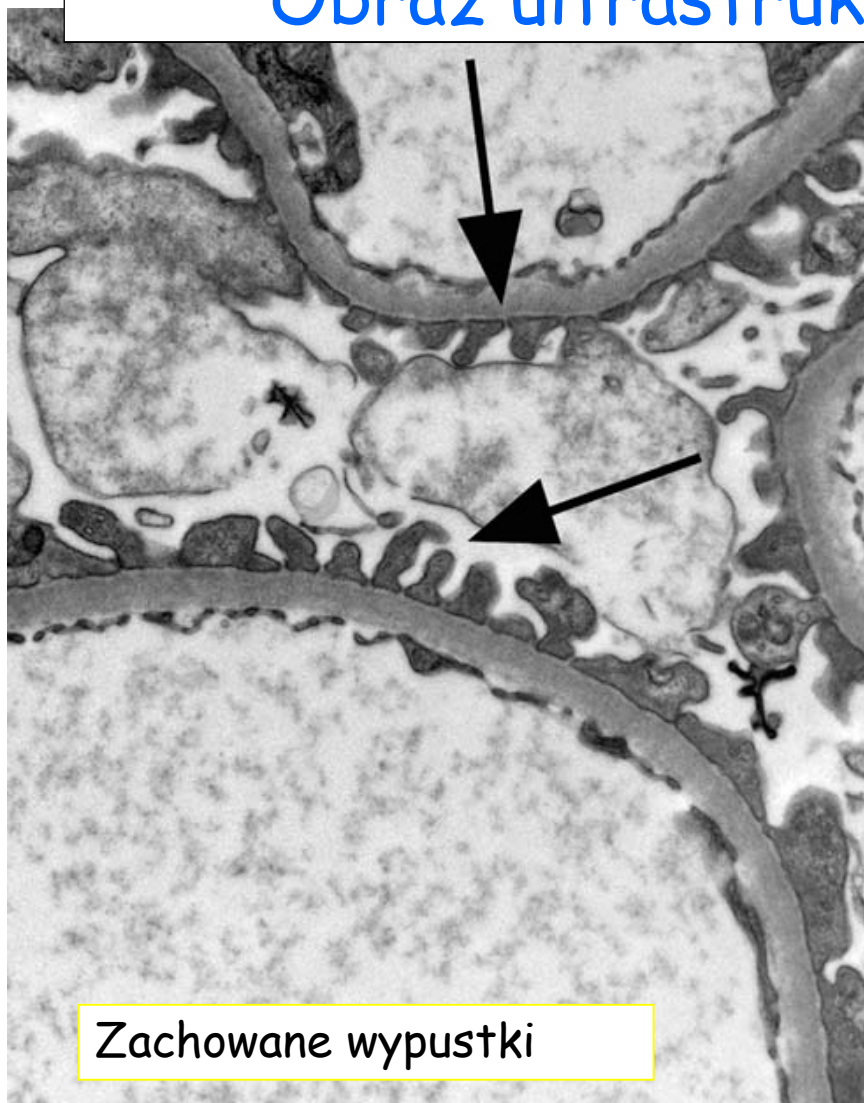


Barwienie PAS

**Srebrzenie metodą
Jonesa**



Obraz ultrastrukturalny w MCD (ME)



MCD vs pierwotne FSGS

Debata: czy MCD i pierwotne FSGS to warianty tej samej choroby

cechy wspólne:

- morfologicznie: rozlane stopienie wypustek podocytarnych w ME, nieobecność złogów kompleksów immunologicznych, głębokie zaburzenia w przepuszczalności bariery filtracyjnej w kłębuszkach
- klinicznie: reakcja na GS (bardziej przewidywalna w MCD)

różnice:

- w MCD: zaburzenie czynności limfocytów, produkcja cytokiny zwiększającej przepuszczalność kapilar (prawdopodobnie IL-13), prawidłowe stężenie krążących receptorów dla urokinazy (suPAR)
- w pierwotnym FSGS: podwyższone stężenie suPAR

ROZPLEM MEZANGIUM, NEFROPATIA IGM, NEFROPATIA C1Q

typy nefropatii mogące, podobnie jak MCD przebiegać pod postacią:

- klinicznie: ostrego zespołu nerczycowego
- morfologicznie: miernego stopnia odchylenia obrazu kłębuszków od stanu prawidłowego

rozplem mezangium, nefropatia IgM, nefropatia C1q: warianty MCD, warianty FSGS?, odrębne patologie?

IDIOPATYCZNE MEZANGIALNO-ROZPLEMOWE KZN

- rozplem mezangium - bardzo częsta, niespecyficzna odpowiedź kłębuszka na uszkodzenie w immunologicznych (IgAN, LN, poinfekcyjne kzn) i nieimmunologicznych (nefropatia cukrzycowa, kompensacyjny przerost kłębuszków)
- **Idiopatyczne mezangialno-rozplemowe kzn:** bez złogów kłębuszkowych lub ze złogami IgM w meznagium Dwa typy klinicznej manifestacji: krwiomocz/krwinkomocz (objaw stały, lub okresowy), lub białkomocz (niekiedy z zespołem nerczycowym)
- Odpowiedź na terapię i rokowanie gorsze niż w MCD: w 10-30% progresja do ESRD, w biopsji ewolucja zmian w kierunku FSGS

NEFROPATIA IGM

- W części przypadków mezangialno-rozplemowego KZN: obfite mezangialne złogi IgM w IFL+ elektronowo-gęste mezangialne złogi w badaniu ME
- rokowanie i odpowiedź na terapię gorsze niż w MCD (odpowiedź na GS w około 50%)
- Obecnie większość argumentów przemawia za koncepcją, że nefropatia IgM nie jest oddzielną jednostką chorobową, złogi IgM są wtórnym zjawiskiem, które może wystąpić zarówno w przebiegu MCD, jak i FSGS.

NEFROPATIA C1Q

- Współistnienie rozplemu mezangium i obfitych złogów C1q w mezangium
- Kryteria rozpoznania:
 - w MŚ: bez zmian, rozplem mezangium, lub FSGS
 - w IFL: obfite złogi C1q
 - niewystępowanie klinicznych cech SLE
- Podtyp FSGS, lub heterogenne uszkodzenie łączące cechy kilku różnych typów glomerulopatii

OGNISKOWE SEGMENTALNE TWARDNIENIE KŁĘBUSZKÓW

Jeden z typów uszkodzenia kłębuszków.

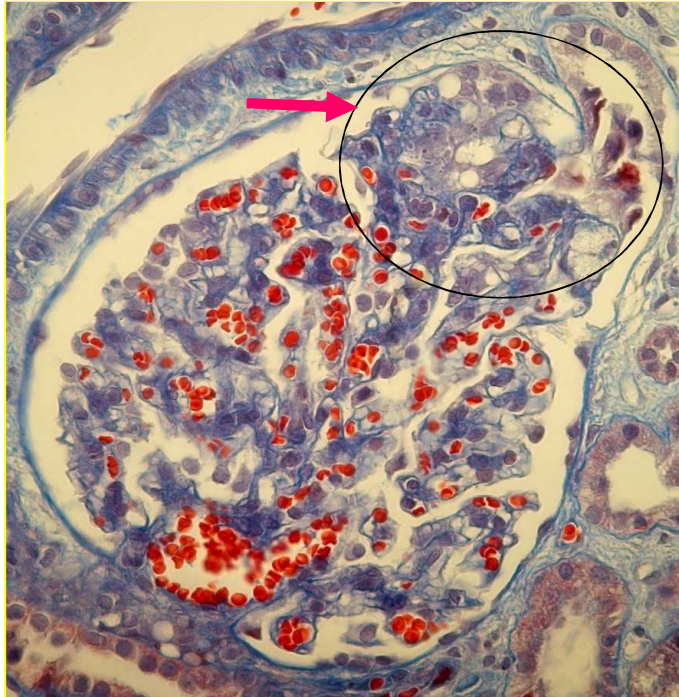
Może być idiopatyczny lub wtórny
(w tym uwarunkowany genetycznie)

MECHANIZM USZKODZENIA PODOCYTÓW I TWARDNIENIA KŁĘBUSZKÓW

białkomocz jest konsekwencją zaburzenia struktury
i czynności podocytów na skutek

- aktywacji $\beta 3$ integryny (suPAR?)
- zmian genetycznych (mutacje WT1, nefryny, podocyny, α -aktyniny-4, CD2AP, TRPC6),
- działania toksyn (pamidronat, heroina),
- składowych dopełniacza i przeciwciał,
- wirusów (HIV, parvovirus),
- cytokin,
- zaburzeń metabolicznych (zespół Fabryego),
- adaptacyjnych zmian strukturalnych wtórnych do utraty czynności i/lub utraty (niedoboru) nefronów (przerost kłębuszków przy braku możliwości dzielenia się podocytów)
- wyraz bliznowacenia kłębuszków w przebiegu innych patologii

FSGS - wczesna faza



Mezangioliza, obecność komórek piankowatych w świetle kapilar, pobudzenie podocytów (przerost, obecność kropli resorpcyjnych w cytoplazmie), zlepienie z torebką Bowmana



IgM – niespecyficzne przepojenie przeciwciałem
twardniejącego obszaru



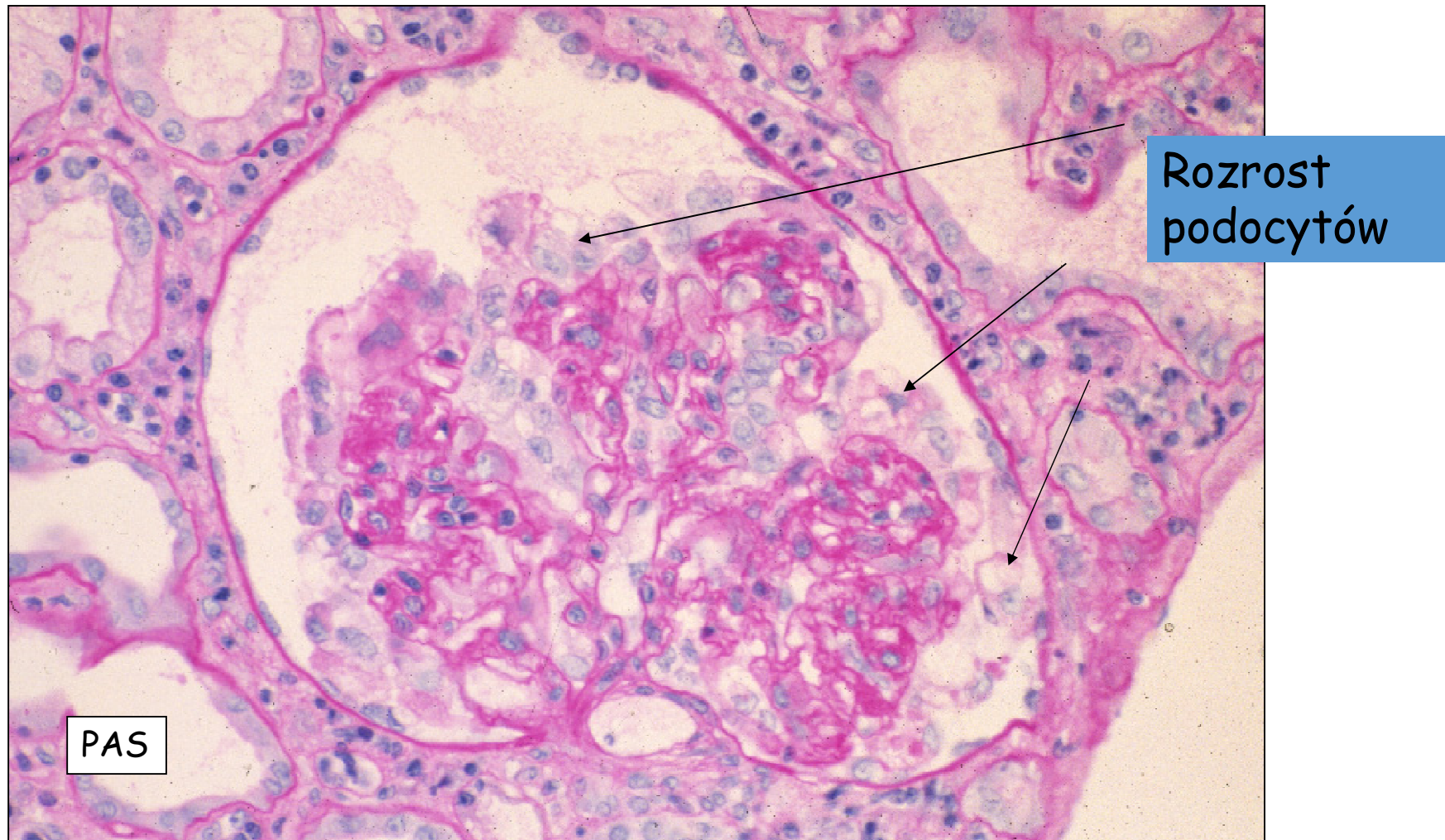
Wczesny drobny obszar szkliwienia pętli w mikroskopie elektronowym, rozlane stopienie wypustek podocytarnych

OGNISKOWE SEGMENTALNE TWARDNIENIE KŁĘBUSZKÓW

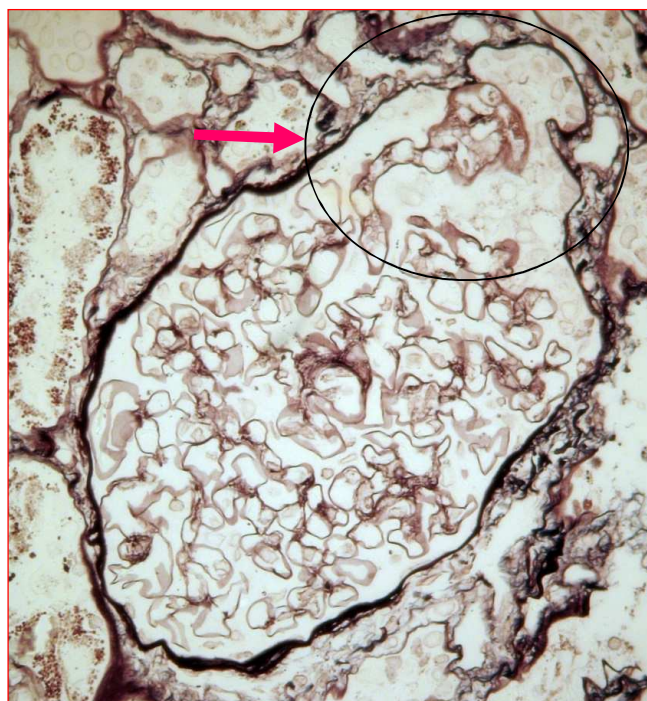
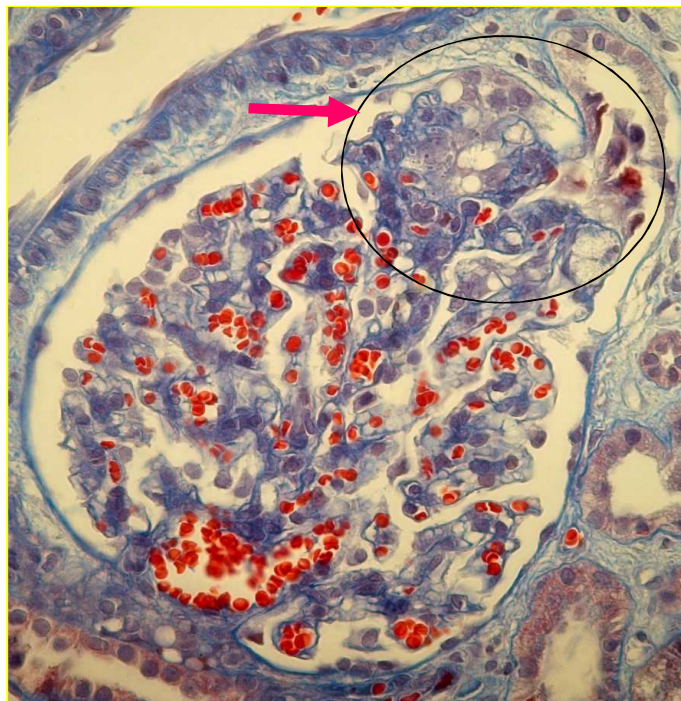
FSGS Morphologic Classification Algorithm				
Variant	Diagnostic Criteria	Exclude	Prognosis	% of 1° FSGS
Collapsing	≥ 1 glomerulus with collapse with segmental or global collapse and podocyte hyperplasia and hypertrophy	None	Poor	8-12%
Tip	≥ 1 segmental lesion in tip domain (outer 25% of tuft next to proximal tubule origin), adhesion is required at tubular lumen or neck	Collapsing variant, perihilar sclerosis	Possibly better prognosis	1-10%
Cellular	≥ 1 glomerulus with segmental or global endocapillary hypercellularity occluding lumina, ± karyorrhexis and foam cells	Collapsing and tip variants	Possibly early-stage lesion	1-3%
Perihilar	≥ 1 glomerulus with perihilar hyalinosis, ± sclerosis	Collapsing, tip, and cellular variants	Might often be a secondary type of FSGS	1-7%
FSGS (NOS)	≥ 1 glomerulus with segmental increase in matrix obliterating capillary lumina	Collapsing, tip, cellular, and perihilar variants	Usual course	68-90%

FSGS Morphologic Features								
Variant	Location	Distribution	Hyaline	Adhesion	PCH	MHC	GM	AH
Collapsing	Anywhere	Segmental or global	-/+	-/+	+++	-/+	-/+	-/+
Tip	Tip domain	Segmental	+/-	+++/-	-	-/+	-/+	-/+
Cellular	Anywhere	Segmental	-/+	-/+	-	-/+	-/+	-/+
Perihilar	Perihilar	Segmental	++/-	+++/-	-	-/+	+++/-	++/-
FSGS (NOS)	Anywhere	Segmental	+/-	++/-	-/+	-/+	+/-	+/-

FSGS - collapsing variant

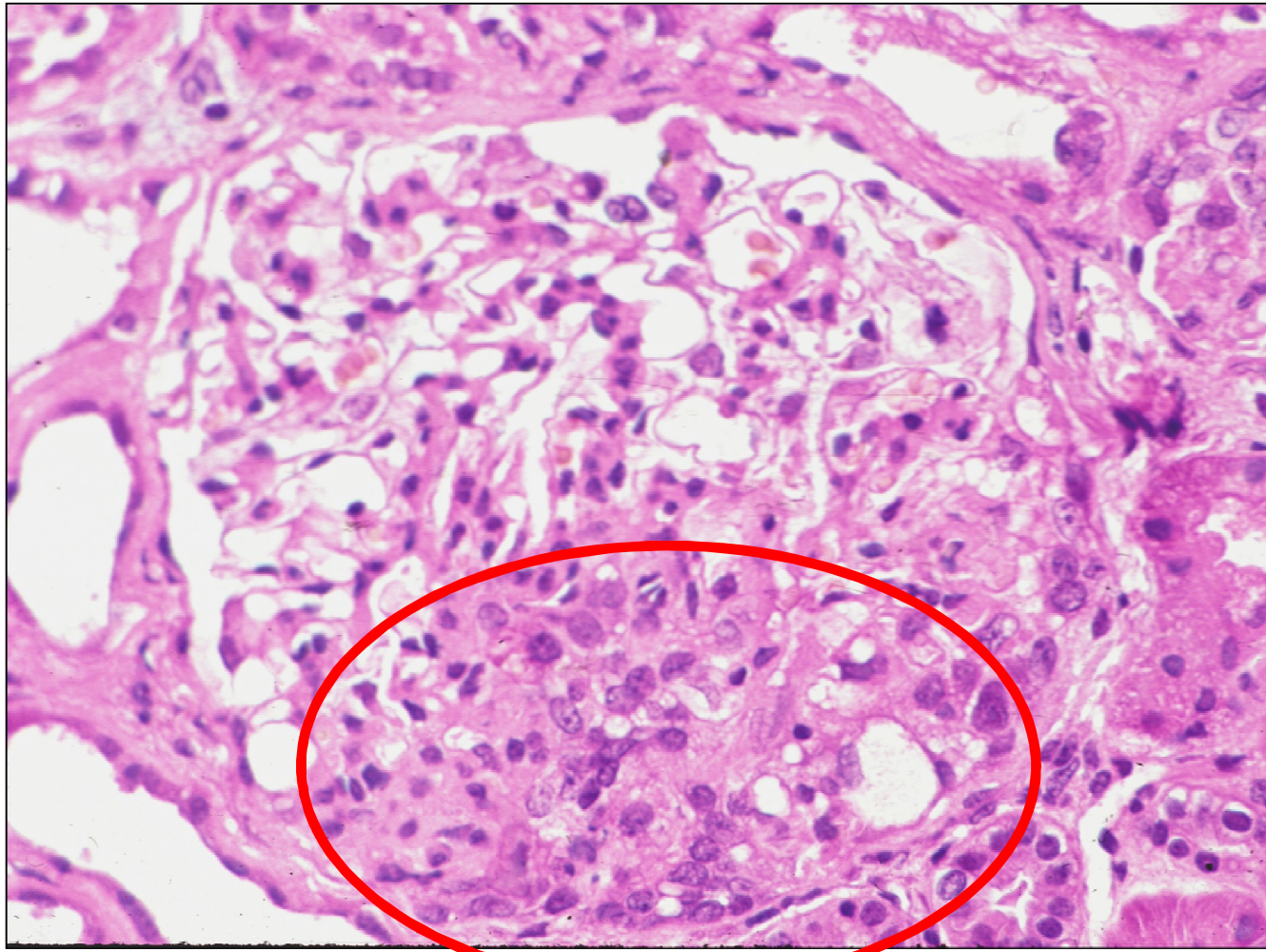


FSGS - tip lesion



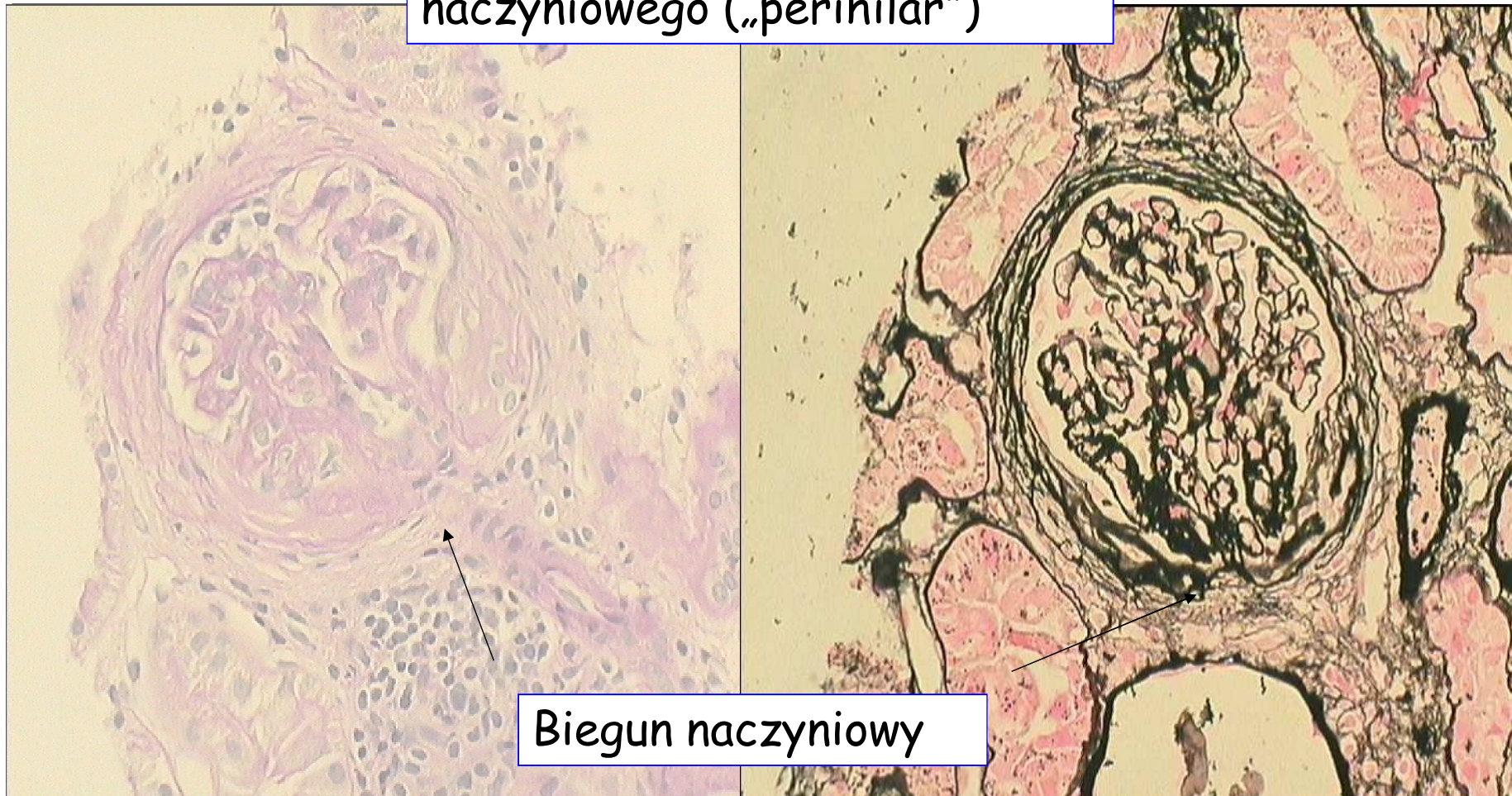
Mezangioliza, obecność komórek piankowatych w świetle kapilar, pobudzenie podocytów (przerost, obecność kropli resorpcyjnych w cytoplazmie), zlepienie z torebką Bowmana

FSGS - wariant komórkowy



FSGS - wariant przywnękowy

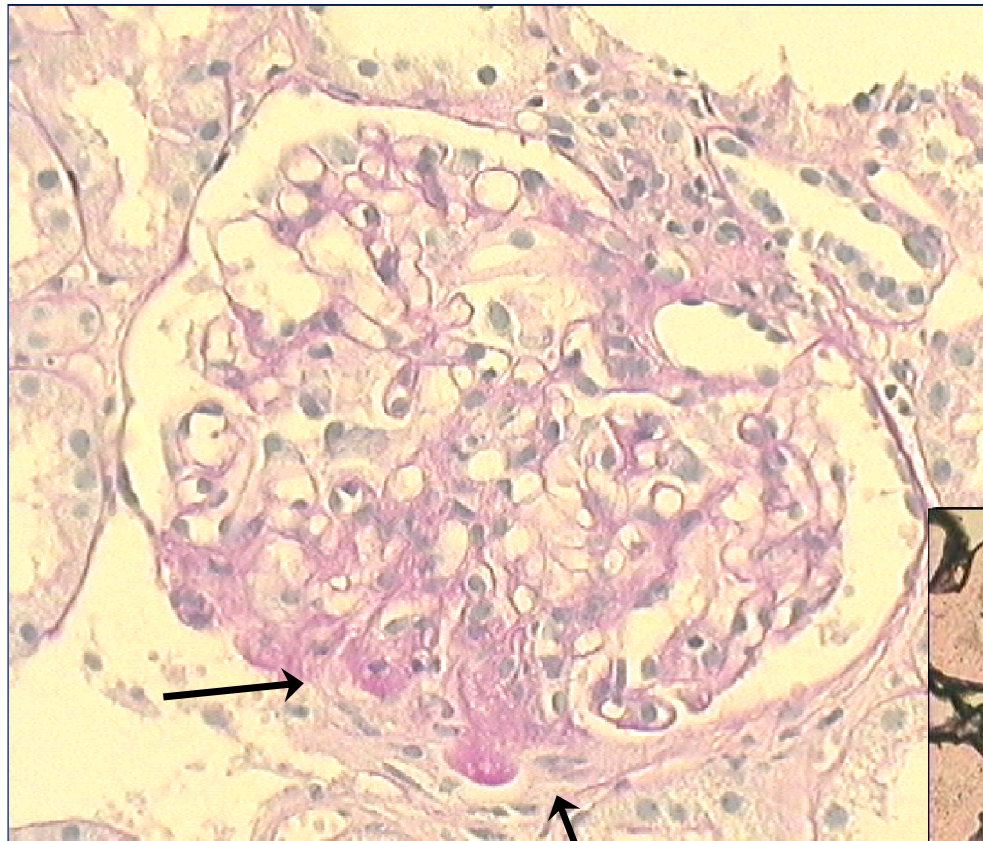
Twardnienie wokół bieguna naczyniowego („perihilar”)



Biegun naczyniowy

FSGS - wariant NOS

Srebrzenie metodą
Jonesa



Barwienie PAS



Etiology of Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS)

Disease	Distinctive Pathology Features	Comments
Primary		
Idiopathic FSGS	75-90% NOS, 8-10% CG, 1-10% TIP, 1-5% perihilar, ~ 1% cellular variant; extensive FPE	Circulating factor, various candidates, none confirmed; recurs in transplants; worst prognosis CG, best TIP; <i>APOL1</i> risk alleles in ~ 70% of recent African ancestry
Genetic Nonsyndromic		
Congenital nephrotic syndrome (Finnish) <i>NPHS1</i>	May have only DMS	7% of familial SRNS; usually congenital nephrotic syndrome, milder cases detected in adulthood (AR)
Podocin deficiency <i>NPHS2</i>	May have diffuse mesangial hypercellularity without FSGS	10% of familial SRNS; childhood or congenital; ~ 7% of sporadic FSGS in children; $\pm$ <i>NPHS1</i> mutations (AR)
Phospholipase C ϵ 1 <i>PLCE1</i>	DMS 18-40%	2% of familial SRNS (AR); not found in sporadic FSGS
Autosomal dominant FSGS <i>INF2</i>	NOS, CG; segmental FPE, jagged foot processes	0.5% of familial SRNS; 12% have Charcot-Marie-Tooth disease (AD)
Familial collapsing FSGS <i>TRPC6</i>	CG	0.5% of familial SRNS (AR); ESRD 21 years or older (AD)
CD2AP deficiency <i>CD2AP</i>	CG; diffuse mesangial IgM	Heterozygote in ~ 3% sporadic SRNS (AR)
α -actinin-4 <i>ACTN4</i>	Podocyte cytoplasmic aggregates	Adult onset, may have hematuria (AD)
Apolipoprotein L1 <i>APOL1</i>	CG	Also FSGS superimposed on other renal diseases (AR)
Dent disease <i>CLCN5</i>	FPE usually < 50%; CaPhos; metachromatic casts	Hypercalciuria, tubular proteinuria, nephrotic range (X); ESRD
Genetic Syndromic		
Frasier and Denys-Drash syndromes <i>WT1</i>	PH, NOS; DMS common (23%) (especially Denys-Drash)	4.8% of familial SRNS; Wilms tumor (Denys-Drash); male pseudohermaphroditism (Frasier); (AD)
Alport syndrome <i>COL4A3</i> , <i>COL4A4</i>	NOS or PH; GBM irregularities but not diagnostic of Alport	Familial FSGS with proteinuria, hematuria (AR); may be no eye or hearing signs
Pierson syndrome <i>LAMB2</i>	DMS 14%	1% of familial SRNS; microcoria (AR)
Schimke immuno-osseous dysplasia <i>SMARCA1</i>	CG, TIP; TUNEL+ podocytes, parietal and tubular epithelium	T-cell deficiency, spondyloepiphyseal dysplasia; 0.9% of familial SRNS (AR)
Nail-patella syndrome <i>LMX1B</i>	Banded collagen in GBM	FSGS can occur without extrarenal signs (AD)
Galloway-Mowat <i>WDR73</i>	CG, CG	Microcephaly (AR)
Fabry disease <i>GLA</i>	CG, NOS; EM lipid inclusions	Late change (X)
CoQ10 deficiency <i>COQ2</i>	CG; dysmorphic mitochondria	0.2% of familial SRNS (AR); treated with oral CoQ10
MELAS syndrome (<i>MTTL1</i>)	NOS; dysmorphic mitochondria	Encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes
Other genes: <i>ADCK4</i> , <i>DGKE</i> , <i>ARHGAP24</i> , <i>ARHGAP24</i> , <i>CFH</i> , <i>COQ6</i> , <i>CUBN</i> , <i>ITGA3</i> , <i>ITGB4</i> , <i>MYO1E</i> , <i>PDSS2</i>	Scant pathology information	Each < 0.5% of familial SRNS

DIAGNOSTIC PATHOLOGY

Kidney Diseases

SECOND EDITION

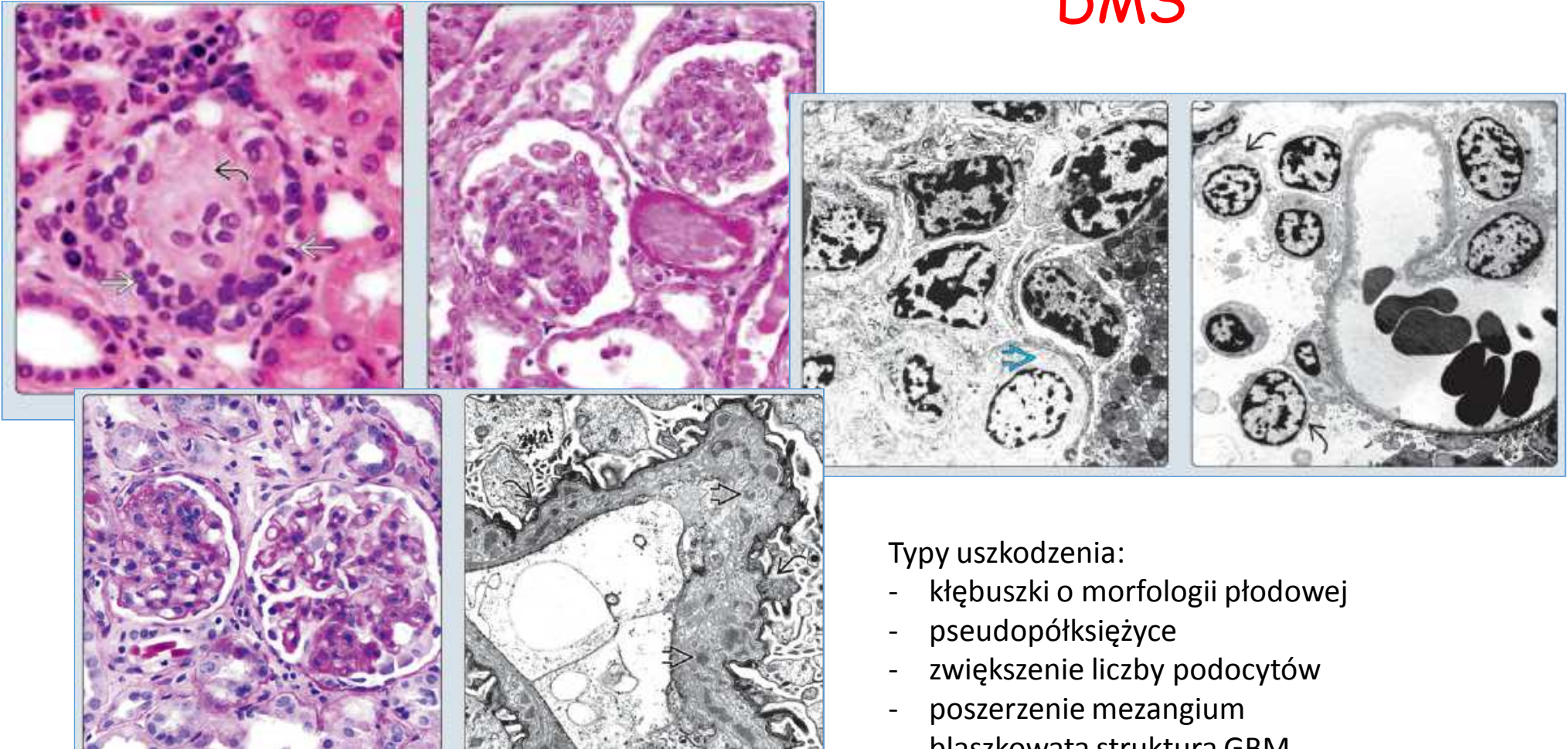
COLVIN | CHANG

FARRIS • KAMBHAM • CORNELL • MEEHAN • LIAPIS
GAUT • BONSI • SESHAN • JAIN • LARSEN

Infection		
HIV	CG histologic variant; TRS common, tubular dilation, infiltrate	<i>APOL 1</i> risk variants (recent African descent)
Parvovirus B19	CG, TRS, tubular dilation, infiltrate	Anemia; weak association
CMV	CG, TIP, abundant TRS	Strong but not conclusive association
HCV	CG	
Tuberculosis	CG, NOS	
Filariasis (<i>Loa loa</i>)	CG; microfilariae in vessels	
Schistosomiasis	CG	Black race a risk factor; persist after schistosomal therapy
Drugs		
Interferon (alpha, beta or gamma)	Abundant endothelial tubuloreticular structures	Treatment for multiple sclerosis, HCV and other diseases; <i>APOL 1</i> risk alleles found in 7/7; improved after discontinuation of drug
Lithium		Progression even with drug withdrawal if Cr > 2.5
Bisphosphonates	CG	Occasionally with a single dose
Calcineurin inhibitors	CG, severe hyaline arteriolopathy	Allografts and native kidneys in recipients of other organs
Sirolimus	NOS, ↓ VEGF expression	Improved after discontinuation of drug
Anthracyclines	CG, NOS	Improved after discontinuation of drug (doxorubicin, daunorubicin)
Immunological Diseases		
SLE	CG	Superimposed on class II or other
MCTD	CG	
Adult Still's disease	CG	
Behçet syndrome	CG	Remission on cyclosporine
Guillain-Barré syndrome		Remission of nephropathy with neuropathy
C1q nephropathy	CG, NOS	<i>APOL 1</i> association
Membranous GN	NOS, PH; ↓ glomerular CD34(+) cells	
Lymphoma/Leukemia		
Mantle cell lymphoma	NOS	Remission with chemotherapy
Multiple myeloma	CG	Partial remission with myeloma treatment
Acute monoblastic leukemia	CG	May be related to chemotherapy or GVHD
Chronic neutrophilic leukemia	Interstitial neutrophil infiltrate	Remission with hydroxyurea/interferon
Natural killer cell leukemia	CG	
Hemophagocytic syndrome	CG; MCD	Rare survival

Lymphoma/Leukemia		
Mantle cell lymphoma	NOS	Remission with chemotherapy
Multiple myeloma	CG	Partial remission with myeloma treatment
Acute monoblastic leukemia	CG	May be related to chemotherapy or GVHD
Chronic neutrophilic leukemia	Interstitial neutrophil infiltrate	Remission with hydroxyurea/interferon
Natural killer cell leukemia	CG	
Hemophagocytic syndrome	CG; MCD	Rare survival
Vascular Diseases		
Diabetes (hyalinosis)	CG	APOL1 risk alleles
Atheroembolism	CG; emboli	
Thrombotic microangiopathy	CG	Anti-VEGF therapy, transplants
Sickle cell disease	CG, NOS, sickle cells in capillaries	
Adaptive (Maladaptive or Post-Adaptive)		
All causes	PH, glomerular hypertrophy, thickened GBM, patchy or little FPE	Usually slow progression
Congenital Deficiency of Nephrons		
Dysplasia/hypoplasia	Cartilage, decreased lobes	
Unilateral renal agenesis	NOS, PH	May be familial
Oligomeganephronia (<i>PAX2</i> , <i>EYA1</i> , <i>SIX5</i> , <i>SIX1</i> , <i>TCF1</i>)	Small kidneys, < 50% normal	Presents in infancy, ESRD later
Prematurity/low birth weight	PH	Birth weight < 1,500 g; FSGS in adolescence or later
Acquired Loss of Nephrons		
Reflux nephropathy	Dilated ureter, hydronephrosis	Associated with hypertension
Any disease that severely reduces nephrons	Pathologic features of underlying disease (e.g., IgA, pyelonephritis)	
Increased Metabolic Demand		
Anabolic steroid abuse	PH, CG	Stabilized off drugs; relapse when resumed
Morbid obesity	PH	BMI ≥ 30; remission after bariatric surgery or treatment of obstructive sleep apnea
Acromegaly	Glomerulomegaly	Remission reported after pituitary surgery
Cyanotic congenital heart disease	PH, NOS	Remission with ACE inhibitor
Diabetes mellitus	GBM thickening	Obesity and <i>APOL1</i> also contribute
Preeclampsia	Endothelial swelling	FSGS, if present, may come first
Glycogen storage disease	NOS	Onset 13-47 years

DMS



Typy uszkodzenia:

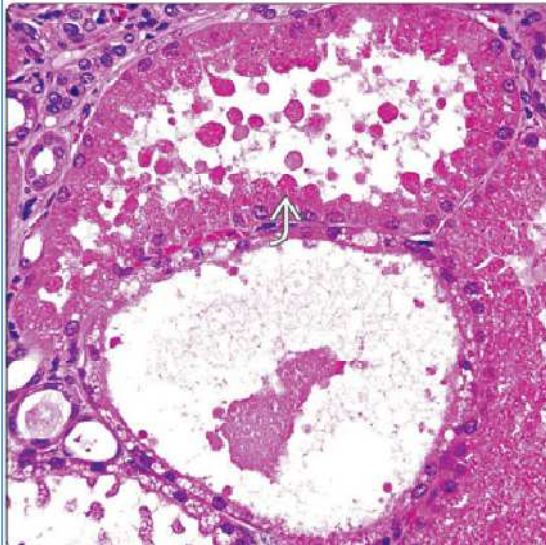
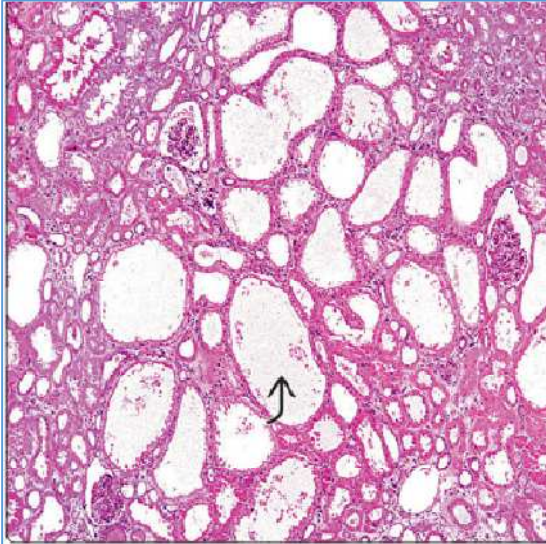
- kłębuszki o morfologii płodowej
- pseudopółksiężycy
- zwiększenie liczby podocytów
- poszerzenie mezangium
- blaszkowata struktura GBM
- FSGS

Congenital Nephrotic Syndrome Pathology, Proteins, and Genes

Pathology	Mode of Inheritance	Protein	Disease/Gene
Minimal change	Autosomal recessive	Nephrin	Finnish/ <i>NPHS1</i>
Minimal change	Autosomal recessive	Lam β 2	Pierson syndrome/ <i>LAMβ2</i>
Diffuse mesangial sclerosis	Autosomal dominant	WT1	DDS/ <i>WT1</i>
Diffuse mesangial sclerosis	Autosomal recessive	Lam β 2	Pierson syndrome/ <i>LAMβ2</i>
Diffuse mesangial sclerosis	Autosomal recessive	Plc ϵ -1	DMS/ <i>PLCE1</i>
Minimal change or FSGS	Autosomal recessive	Podocin	SRNS/ <i>NPHS2</i> mutations

Immunohistochemistry is most helpful when mutations are truncating, resulting in loss of protein expression. FSGS = focal segmental glomerulosclerosis; Lam β 2 = laminin β 2; DMS = diffuse mesangial sclerosis; DDS = Denys-Drash syndrome; Plc ϵ -1 = phospholipase C epsilon 1; SRNS = steroid resistant nephrotic syndrome.

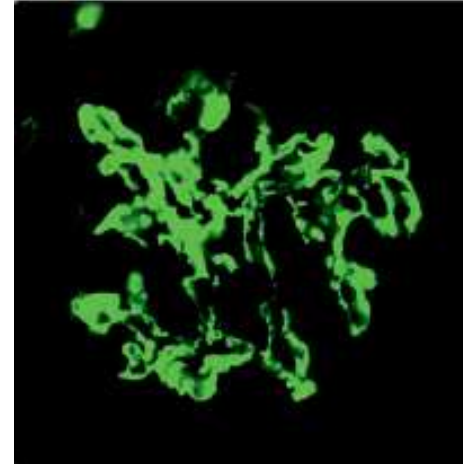
Wrodzony zespół nerczycowy typu fińskiego



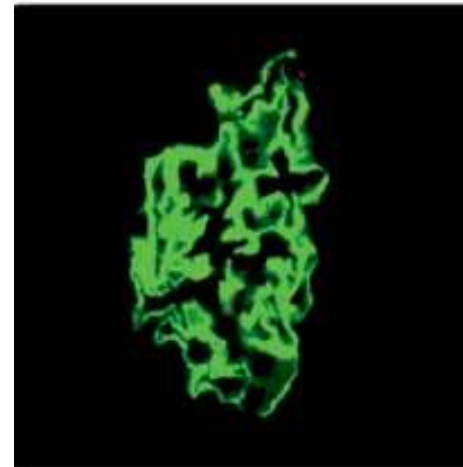
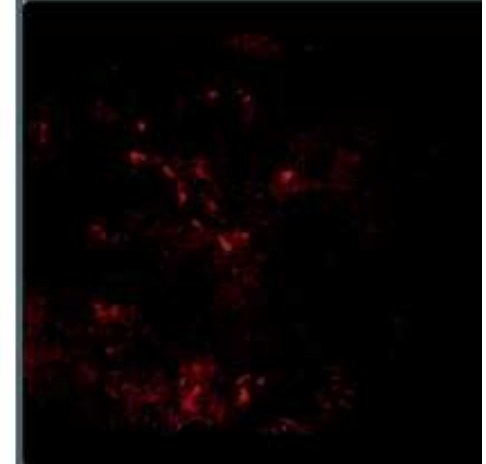
Typy uszkodzenia:

- wyjściowo *minimal change*
- W zaawansowanej fazie: FSGS

Synaptopydyna



nefryna

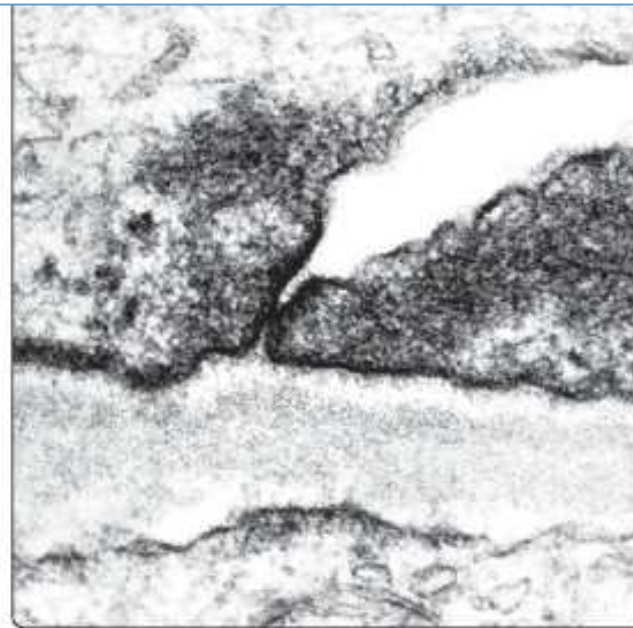


Wrodzony zespół nerczycowy typu fińskiego

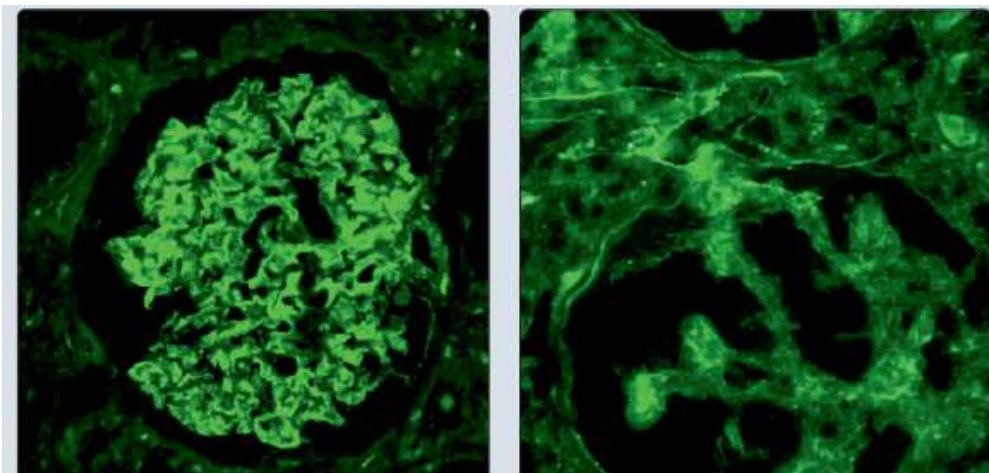
prawidłowa przepona
filtracyjna (slit diaphragm)



Nieobecność przepony
filtracyjnej



Niedobór podocyny



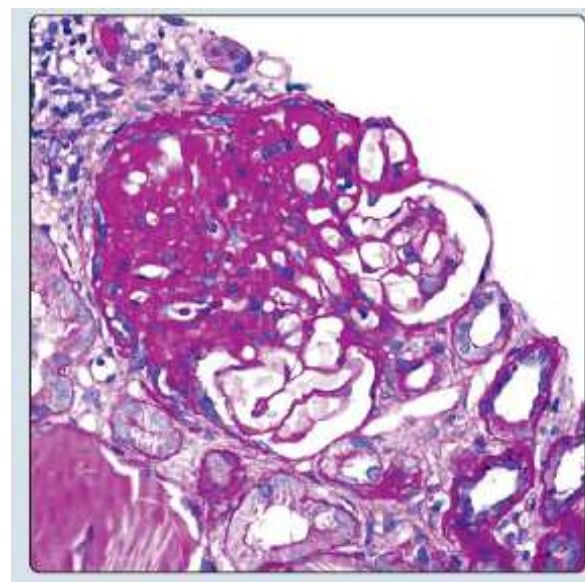
Prawidłowa ekspresja
podocyny

osłabiona ekspresja podocyny

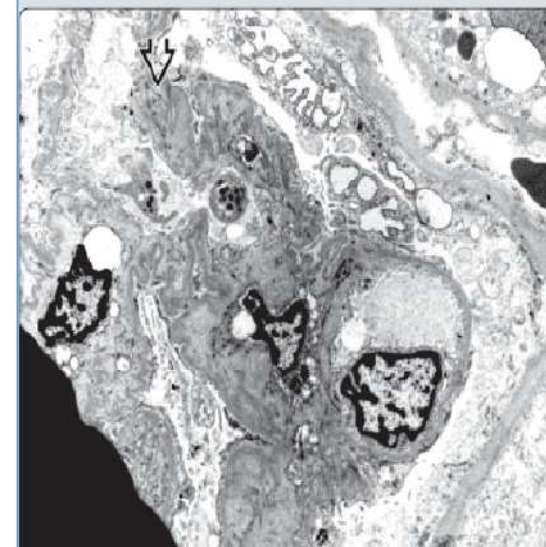
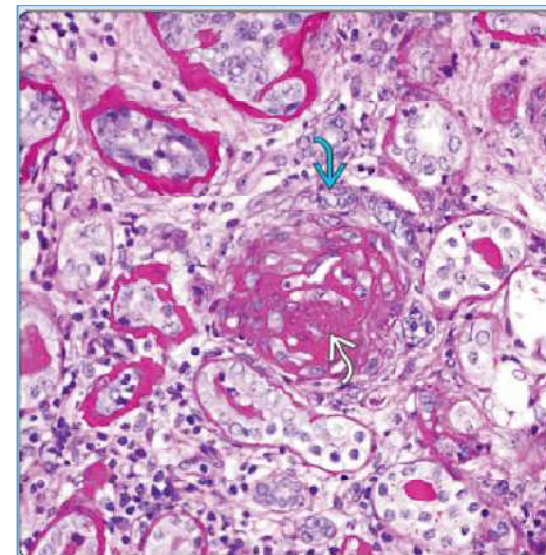
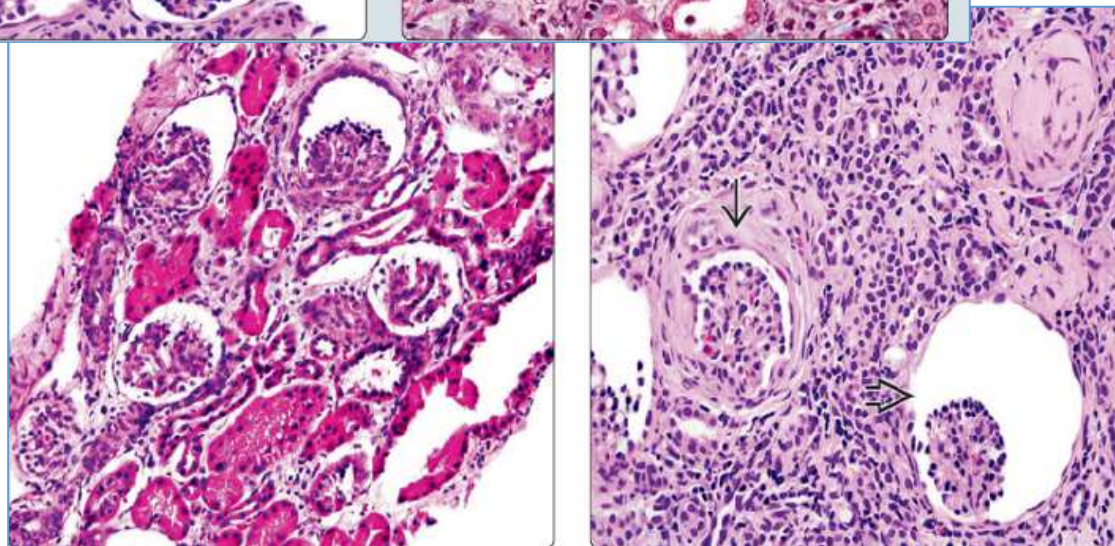
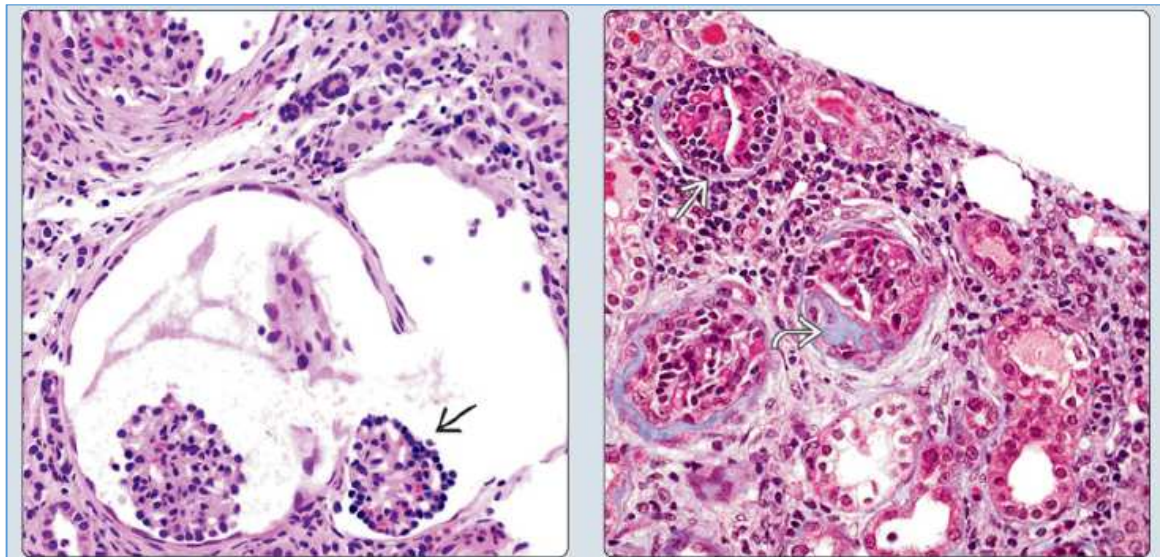
Typy uszkodzenia:

- FSGS
- minimal change
- rozplem mezangium

FSGS (NOS)



Zespół Piersona



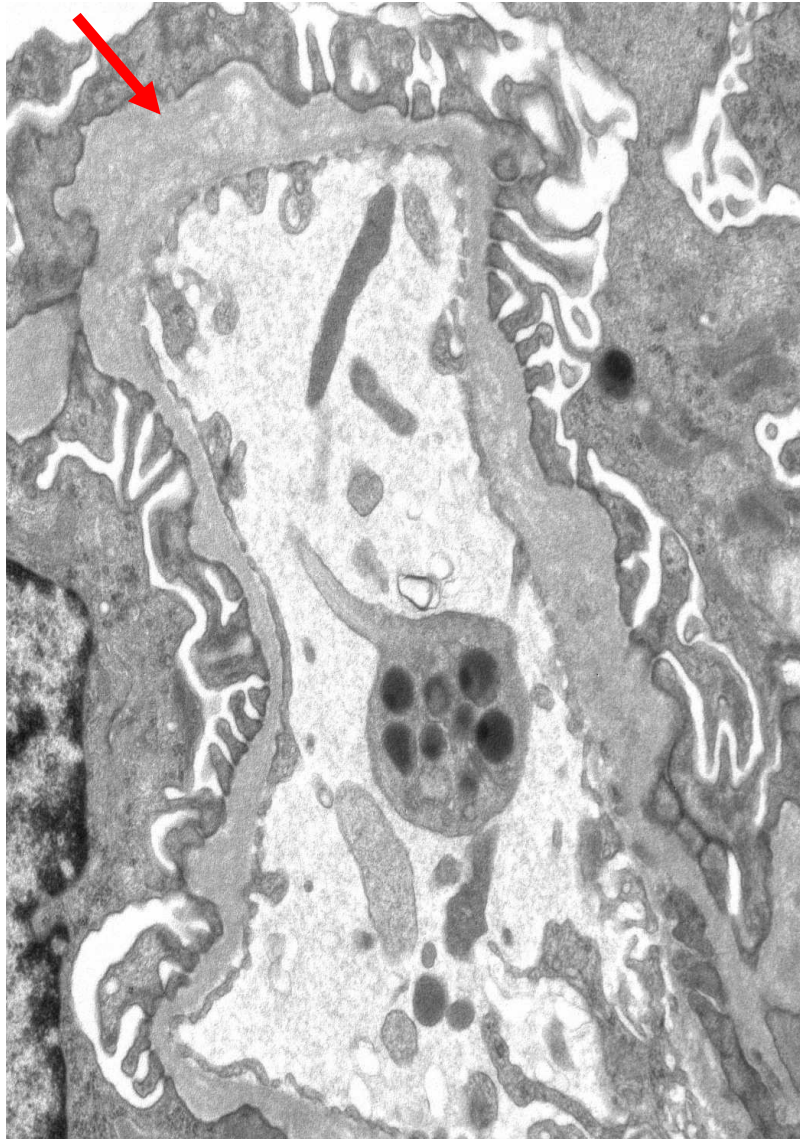
PATOLOGIE BŁON PODSTAWNYCH W KŁĘBUSZKACH

➤ Wrodzone:

- zespół Alporta
- zespół cienkich błon
- niedobór acetylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej (niedobór LCAT)
- zespół paznokciowo-rzepkowy.....

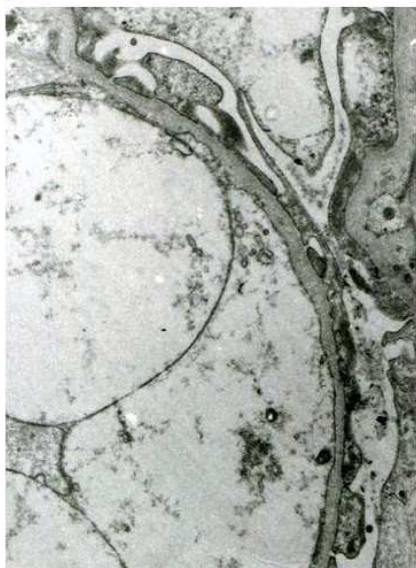
➤ nabyte zaburzenia struktury wtórne do różnych glomerulopatii, przede wszystkim zapalnych

Zespół Alporta

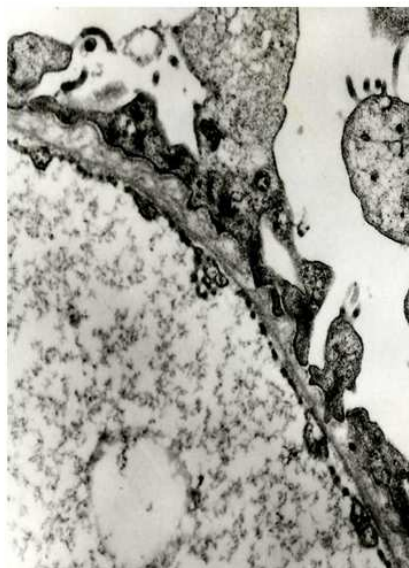


NORMA

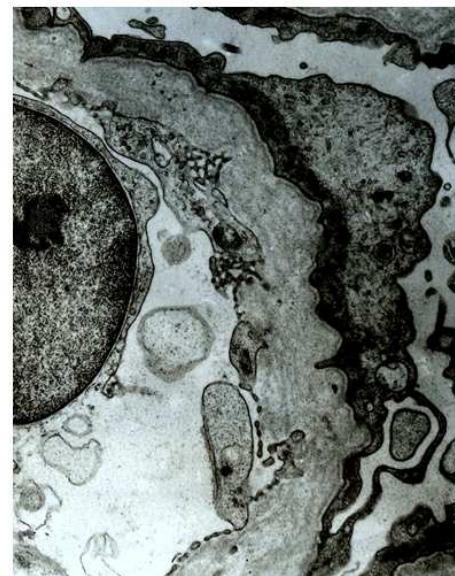




TBMD



Zespół Alporta

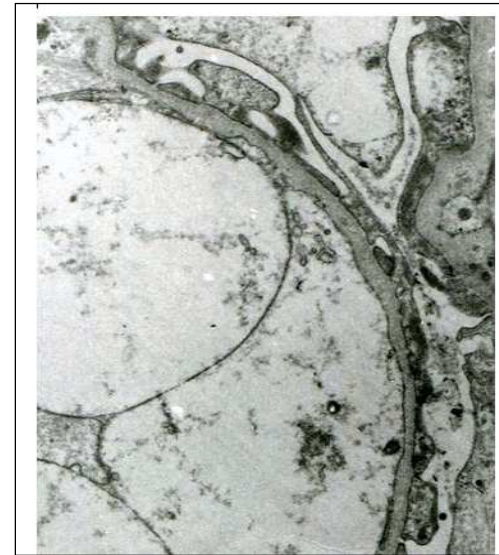
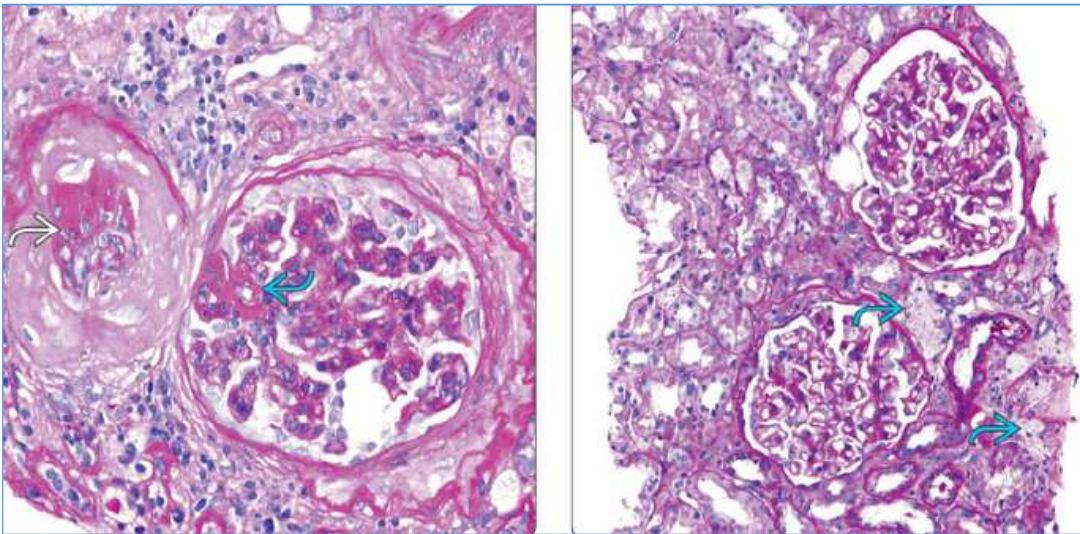


Zespół Alporta

Ale.....

W zespole Alporta dziedziczonym w sposób autosomalny możliwy typ uszkodzenia:

Cienkie błony współistniejące z FSGS



**Ekspresja łańcuchów $\alpha 3(\text{IV})$ i $\alpha 5(\text{IV})$ w badaniu immunohistochemicznym w:
GBM, torebkach Bowmana, błonach podstawnych cewek dystalnych i naskórka**

	łańcuch $\alpha 3(\text{IV})$	łańcuch $\alpha 5(\text{IV})$
zdrowi	GBM (+) CD (+)	GBM (+) TB (+) CD (+) Naskórek (+)
Postać zespołu Alporta dziedziczenie:		
sprężone z chromosomem X, płę męska	GBM (-) CD (-)*	GBM (-) TB (-) CD (-) Naskórek (-)**
sprężone z chromosomem X, płę żeńska	GBM odcinkowo (-) CD odcinkowo (-)	GBM odcinkowo (-) TB (-) CD odcinkowo (-) Naskórek odcinkowo (-)
Autosomalne, recesywne (homozygota)	GBM (-) CD (słabsza ekspresja /-)	GBM (-) CD (-) TB (+) Naskórek (+)
Autosomalne, dominujące	GBM (+/słabsza ekspresja) TB (+) CD (+)	GBM (+/słabsza ekspresja) TB (+) CD (+)

TB: torebka Bowmana, CD: błona podstawna cewek dystalnych

*10% mężczyzn ma prawidłową (ewentualnie osłabioną) ekspresję $\alpha 3(\text{IV})$ w CD

**do 25% mężczyzn ma prawidłową ekspresję $\alpha 5(\text{IV})$ w błonie podstawnej naskórka

KRAĞ RÓŻNICOWY

1. Choroba cienkich błon

- zachowana ekspresja łańcuchów 3 i 5 kolagenu IV w strukturach nerkowych i w naskórku,
- w ME: ogniskowe, rozlane ścieńczenie GBM (kryteria dotyczące grubości błony zależą od płci i wieku)

2. Zespół Epstein, zespół Fechtner

- zachowana ekspresja łańcuchów 3 i 5 kolagenu IV w strukturach nerkowych i w naskórku,
- obraz w ME zbliżony do tego w zespole Alporta

3. zespół Denys-Drash i rozlane twardnienie mezangium (DMS)

- zachowana ekspresja łańcuchów 3 i 5 kolagenu IV w strukturach nerkowych i w naskórku,
- obraz w ME zbliżony do tego w zespole Alporta

4. FSGS nie związane z chorobą kolagenu IV

- zachowana ekspresja łańcuchów 3 i 5 kolagenu IV w strukturach nerkowych i w naskórku,
- obraz w MŚ nie pozwala na odróżnienie twardnienia kłębuszków w przebiegu Zespołu Alporta od FSGS na innym tle,
- najważniejsze w różnicowaniu: obraz ultrastrukturalny i badania genetyczne

5. Odcinkowe rozszczepienia GBM w przebiegu różnych form glomerulopatii zapalnych

- w obrazie ultrastrukturalnym rozszczepienia nie obejmują zwykle całej grubości GBM, nie występują też zwykle uwypuklenia i wypustki, nieregularności błony w rejonie podnabłonkowym,
- zachowana ekspresja łańcuchów 3 i 5 kolagenu IV w strukturach nerkowych i w naskórku

PODSUMOWANIE

Główne typy uszkodzenia w steroidoopornym zespole nerczycowym:

- Zmiany minimalne
- FSGS
- DMS

W badaniu ultrastrukturalnym:

- Częste zaburzenia struktury GBM - niespecyficzne

OBRAZY MIKROSKOPOWE SĄ NIESPECYFICZNE,
WAŻNY ELEMENT DIAGNOSTYKI: IMMUNOHISTOCHEMICZNE OZNACZENIE EKSPRESJI
BIAŁEK STRUKTURALNYCH

KONIECZNA DIAGNOSTYKA GENETYCZNA !!!