

KŁĘBUSZKOWE CHOROBY NEREK KLINICZNIE PRZEBIEGAJĄCE GŁÓWNIEM Z KRWINKOMOCZEM LUB KRWIOMOCZEM

KRZYSZTOF OKOŃ

1. Wstęp

Izolowany krwiomocz lub krwinkomocz należy do częstych objawów nefrologicznych; ocenia się, że może być obecny u 2% populacji ogólnej. W materiale biopsyjnym jest jednak stwierdzany z różną częstością. Wynika to z tego, że nie stanowi uznawanego przez wszystkich nefrologów wskazania do wykonania biopsji. Różna może być też częstość jego występowania w różnych populacjach (ryc. 1.).

2. Nefropatia IgA

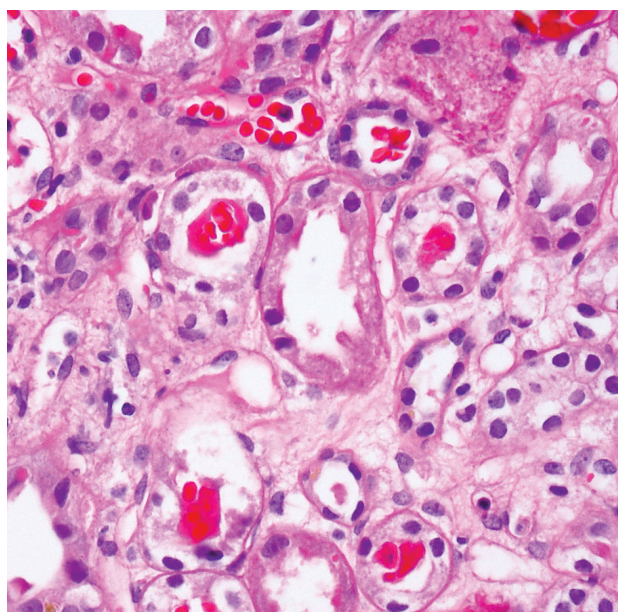
2.1. Definicja

Nefropatia IgA to choroba kłębuszków nerkowych, w której występuje odkładanie immunoglobulin A w obrębie mezangium, z wyłączeniem przypadków związanych z innymi procesami chorobowymi: plamicą Schoenleina-Henocha, toczeniem rumieniowatym układowym i przewlekłymi chorobami wątroby.

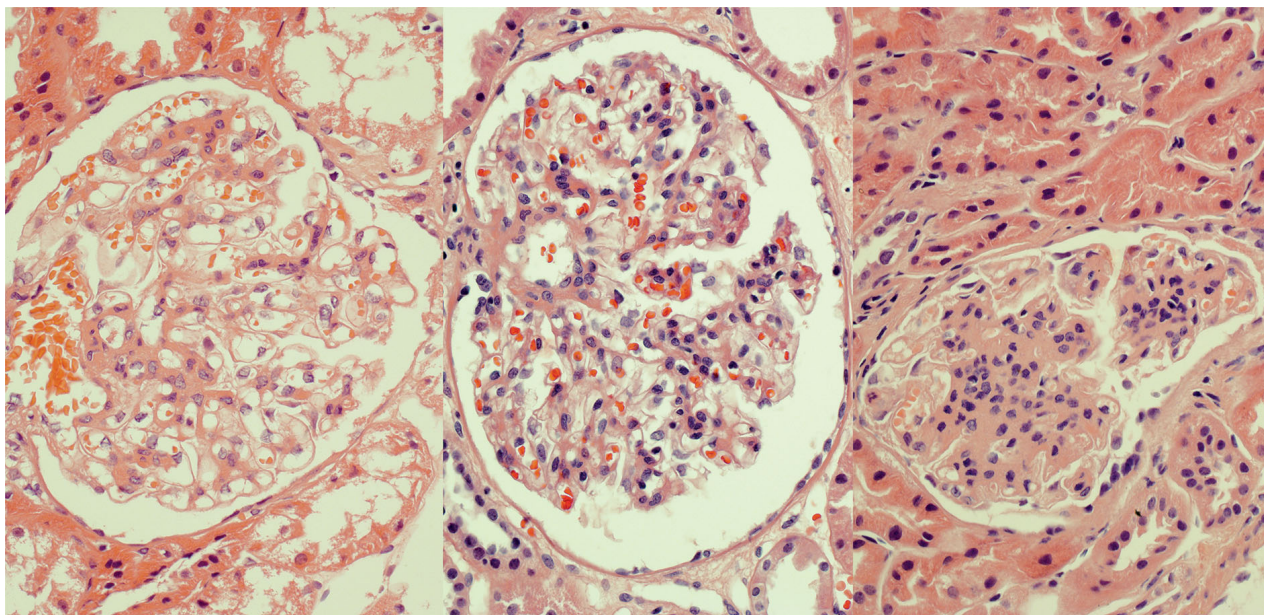
2.2. Etiologia i patogeneza

Przyjmuje się, że jest to najczęstsza postać glomerulopatii, jednak częstość ta jest różna, co może zależeć zarówno od realnych różnic w występowaniu, jak i stosowaniu odmiennych wskazań do biopsji i kryteriów diagnostycznych. W krajach azjatyckich (Japonia) nefropatia IgA stanowi 50% wszystkich chorób kłębuszkowych, w Europie 10–25%, a w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej jedynie kilka procent. W Polsce częstość ta wynosi ok. 15%. Różnice w występowaniu mogą sugerować podłoże dziedziczne, jednak o genetycznym uwarunkowaniu nefropatii IgA wiadomo niewiele. Przyczyna nefropatii IgA pozostaje niecałkowicie poznana, jednak w ostatnich kilkunastu latach zarysował się pewien względnie spójny obraz. Podstawowym defektem jest produkcja nieprawidłowo glikozylowanej, polimerowej immunoglobuliny A1. Takie immunoglobuliny są produkowane także w warunkach prawidłowych, jednak w niewielkich ilościach, i stanowią przeciwciała wydzielane na powierzchni śluzówek; z niejasnych przyczyn w nefropatii IgA plazmocyty produkujące takie przeciwciała nie wywędrowują w obręb MALT i są obecne w znacznej liczbie w obwodowych tkankach limfatycznych. Podłoże genetyczne zmienionej produkcji IgA nie jest znane; wydaje się, że antygen, przeciwko któremu IgA są skierowane, jest rozmaity w różnych przypadkach.

Związek z czynnikami infekcyjnymi wydaje się prawdopodobny (szczególnie ze względu na występowanie objawów po infekcjach dróg oddechowych, a także obserwowany przez część autorów korzystny wpływ usunięcia migdałków), jednak mechanizm takiego związku pozostaje nieznany. Podejrzewa się, że pierwotnym zjawiskiem jest spaczona regulacja glikozylacji IgA. Warto pamiętać, że częstość wykrywania IgA w mezangium jest wyraźnie większa niż klinicznie jawnej nefropatii i w populacjach azjatyckich może sięgać kilkunastu procent. Nie jest jasne, jakie czynniki odróżniają przypadki, w których mezangialna IgA jest jedynie „niewinnym pasażerem na gapę”, od tych, w których pojawia się uszkodzenie kłębuszka. Uważa się, że przynajmniej w części przypadków występuje odczyn humoralny skierowany przeciwko determinantom antygenowym w obrębie patologicznej IgA, wyrażający się produkcją immunoglobulin G. Kompleksy immunologiczne mogą aktywować dopełniacz na drodze klasycznej i alternatywnej, natomiast sama polimerowa IgA aktywuje szlak alternatywny i lektynowy. Immunoglobulina A oddziałuje także bezpośrednio na komórki mezangium poprzez swoiste i częściowo swoiste receptory na powierzchni tych komórek; najważniejszy z tych receptorów to receptor transferyny. Aktywacja komórki mezangialnej prowadzi do jej proliferacji, co wyraża się widocznymi w badaniu mikroskopowym zmianami morfologicznymi.



Rycina 1. Erytrocyty w świetle kanalików: oznaka, iż krwiomocz ma pochodzenie kłębuszkowe. Barwienie HE, powiększenie 400×



Rycina 2. Zmiany rozplemowe i sklerotyzacja o różnym nasileniu w przebiegu nefropatii IgA. Barwienie HE, powiększenie 400×

2.3. Objawy kliniczne

Najbardziej typowo nefropatia IgA objawia się izolowanym krwinkomoczem lub krwiomoczem. Może on być obecny stale, częściej jednak pojawia się okresowo. Najbardziej charakterystyczna prezentacja to wystąpienie izolowanego makroskopowo widocznego krwiomoczu po przebytej infekcji górnych dróg oddechowych. W części przypadków występuje białkomocz lub nadciśnienie. Białkomocz jest zwykle umiarkowany, natomiast stwierdzenie zespołu nerczycowego może sugerować inne rozpoznanie. Czynność nerki w początkowej fazie choroby pozostaje prawidłowa.

2.4. Mikroskopia świetlna

Obraz morfologiczny w mikroskopie świetlnym bywa bardzo rozmaity. W niektórych przypadkach, mimo obecności objawów klinicznych, zbliżony jest do normy. Najbardziej typowe i najczęstsze są zmiany mezangialno-rozplemowe (ryc. 2.). W obrębie mezangium zwiększa się liczba komórek, których morfologia i cechy immunohistochemiczne są identyczne z prawidłowymi komórkami mezangium. Bardzo często rozplem ma charakter ogniskowy i segmentalny i umiarkowane nasilenie. Barwienie trójbarwne Massona lub PAMS może ujawnić obecność fuksynofilnych złogów w obrębie mezangium; są one jednak z reguły nieliczne, drobne i nie można na ich podsta-

wie ustalać rozpoznania. W innych wypadkach zmiany rozplemowe mają charakter równomierny, rozlany. Z czasem stopniowo zmniejsza się liczba komórek, może natomiast postępować odkładanie macierzy pozakomórkowej, prowadzące do sklerotyzacji kłębuszka. Niekiedy w najcięższych przypadkach występują ogniska martwicy włókninowej pętli kapilar, segmentalne nacieki z granulocytów oraz półksiężycy. Zmiany te są na ogół obecne jedynie w nielicznych kłębuszkach. Pozostałością przebytych ognisk martwicy może być segmentalne bliznowacenie, w rzadkich przypadkach imitujące ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków. Zmiany podścieliskowo-kanalikowe zazwyczaj są umiarkowanie nasilone i proporcjonalne do procesu kłębuszkowego. Czasem mogą pojawiać się zmiany niedokrwiennie w postaci ostrego uszkodzenia kanalików, co klinicznie odpowiada epizodom ostrej niewydolności nerek.

Ze względu na wielką różnorodność obrazu morfologicznego, pożądana jest klasyfikacja zmian morfologicznych. Nie ma jednak powszechnej zgody co do systemu takiej klasyfikacji. Bywa stosowany podział glomerulopatii toczniowej wg Światowej Organizacji Zdrowia lub systemu klasyfikacyjne opracowane specjalnie dla nefropatii IgA. Próbą stworzenia podziału uwzględniającego całość informacji diagnostycznych, które można uzyskać z biopsji, była ogłoszona niedawno klasyfikacja Oxford. Jest to jednak podział bardzo skomplikowany, trudny do stosowania w codziennej praktyce histopatologicznej, co więcej o wątpliwym znaczeniu rokowniczym. Z tego względu w polskim rejestrze biopsji nerek stosowany jest podział wg Haasa (tab. I).

Tabela I. Klasyfikacja morfologiczna nefropatii IgA wg Haasa

I	niewielkie, ogniskowe zmiany mezangialne
II	ogniskowa i segmentalna sklerotyzacja
III	ogniskowe zmiany rozplemowe
IV	rozlane zmiany rozplemowe
V	zaawansowane zmiany przewlekłe

2.5. Badanie immunofluorescencyjne

W badaniu immunofluorescencyjnym stwierdza się mezangialne złogi IgA (ryc. 3.). Jest to podstawowa cecha choroby, niezbędna do ustalenia rozpoznania. Mogą być także obecne IgG i C3c. Dodatni odczyn w kierunku IgA na obwodach pętli obserwowany jest w przypadkach o znacznej aktywności.

2.6. Badanie mikroskopowo-elektronowe

W badaniu mikroskopowo-elektronowym w obrębie mezangium widoczne są obfite złogi elektronowo gęste. Złogi te często występują w podśródbłonkowej części mezangium (złogi paramezangialne) (ryc. 4.). W części przypadków bywają obecne złogi podnabłonkowe. Błona podstawna bywa ścięcała, może wykazywać rozszczępienie *lamina densa* lub nawet przerwanie ciągłości. Według części autorów stwierdzenie obfitych złogów mezangialnych przy ujemnych odczynach w kierunku IgA może być podstawą do podejrzenia nefropatii IgA, chociaż nie upoważnia do ustalenia jednoznacznego rozpoznania.

Różnicowanie obejmuje jednostki chorobowe, w których pojawiają się w kłębuszkach nerkowych depozyty immunoglobuliny A. Odróżnienie takich jednostek, jak tocznia czy plamica Schoenleina-Henocha, opiera się na danych klinicznych. W toczniu rumieniowatym układowym z reguły IgA towarzyszą inne immunoglobuliny i fragmenty dopełniacza, szczególnie C1q.

2.7. Rokowanie

Przebieg choroby jest długotrwały i powolny, ale mimo to postępujący i w znacznej części przypadków prowadzi ostatecznie do rozwoju przewlekłej niewydolności nerek. Czynniki sugerującymi niekorzystne rokowanie są białkomocz, szczególnie na poziomie nerczykowym, nadciśnienie tętnicze, duże stężenie kreatyniny, płęć męska oraz zaawansowanie zmian histologicznych. Przebieg w indywidualnym przypadku bywa trudny do przewidzenia, na ogół jest jednak wieloletni i w większości prowadzi do upośledzenia funkcji nerki. Rokowanie w populacji pediatrycznej wydaje się lepsze, z zachowaniem prawidłowej czynności nerek u 75–90% pacjentów.

3. Plamica Schoenleina-Henocha

3.1. Definicja

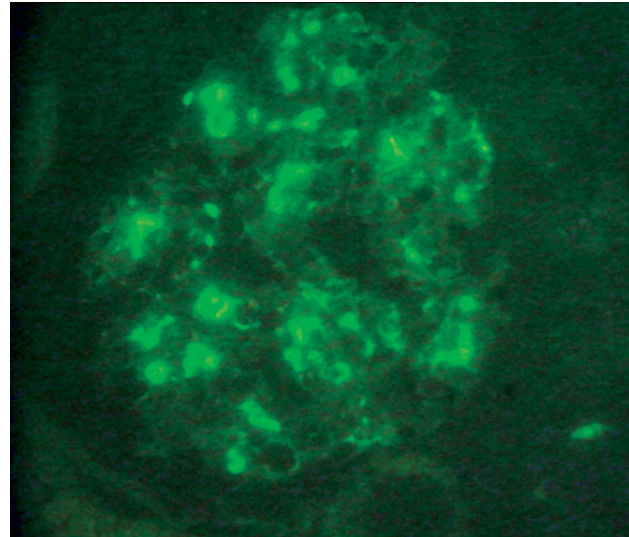
Plamica Schoenleina-Henocha to uogólnione zapalenie drobnych naczyń o typie leukocytoklastycznym z odkładaniem immunoglobuliny A (IgA). Zmiany są zlokalizowane głównie w obrębie skóry, przewodu pokarmowego, stawów oraz nerek.

3.2. Etiologia i patogenezą

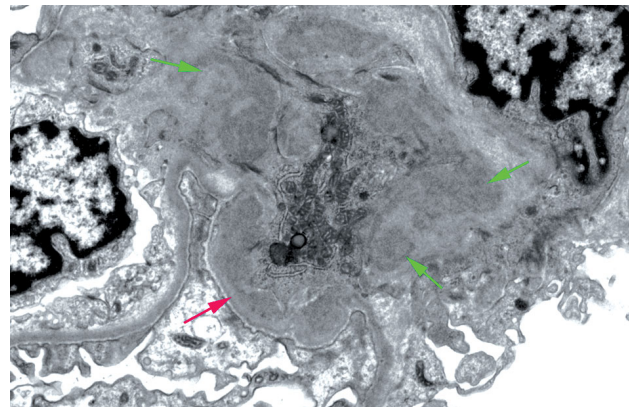
Mechanizm związany z nadmierną produkcją i spaczoną glikozylacją IgA1 wydaje się identyczny jak występujący w chorobie Bergera, jednak kwestia ta jest niewystarczająco udokumentowana. Uważa się, że proces chorobowy jest indukowany przez infekcje: najczęściej paciorkowce hemolizujące (ale także inne bakterie), rzadziej parwovirus B19 lub wirus HSV. Mechanizm indukcji procesu zapalnego przez czynnik zakaźny pozostaje hipotetyczny. W części prac wykazano występowanie autoprzeciwciał klasy IgA, w tym o swoistości ANCA, czynnika reumatoidalnego lub skierowane przeciwko antygenom śródbłków.

3.3. Objawy kliniczne

Choroba dotyczy przede wszystkim dzieci (najczęściej pomiędzy 2. a 6. rokiem życia), ale może pojawiać się w każ-



Rycina 3. Mezangialne złogi IgA. Immunofluorescencja, 400×



Rycina 4. Obfite depozyty mezangialne (zielone strzałki) i paramezangialne (czerwona strzałka). ME 3000×

dym wieku, dwukrotnie częściej u płci męskiej. Objawy kliniczne są rozmaite i zmienne, często pojawiają się po przebytej infekcji dróg oddechowych. Należy do nich wysypka o charakterze plamicy wyczuwalnej dotykiem (*palpable purpura*), zlokalizowana głównie na skórze kończyn dolnych i pośladków. Inne objawy to bóle brzucha, różnego stopnia krwawienie z przewodu pokarmowego, bóle stawowe lub cechy zapalenia stawów. Czasem może pojawić się uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego lub perforacja przewodu pokarmowego. Zmiany nerkowe są obecne u 20–30% dzieci, ale nawet u 80% dorosłych. Jest to najczęściej krwimocz i białkomocz. Objawy upośledzenia czynności nerki występują rzadko.

3.4. Mikroskopia świetlna

Obraz morfologiczny zmian nerkowych nie odbiega od występującego w nefropatii IgA; różnice mają charakter raczej ilościowy niż jakościowy. Przeważają zmiany rozplamowe, wykazujące z reguły większą aktywność niż w chorobie Bergera. W połowie przypadków występuje segmentalna martwica kapilar i półkłęszczyce. Zazwyczaj zmiany te są ogniskowe i obejmują mniej niż 50% kłębuszków. Wyjątkowo może współwystępować leukocytoklastyczne zapalenie drobnych naczyń pozakłębuszkowych, na poziomie

arterioli, analogiczne do zmian skórnych. Wskazane może być wtedy wykluczenie współistnienia innego procesu zapalnego. Podobnie jak w wypadku nefropatii IgA klasyfikacja zmian pozostaje kontrowersyjna, często stosuje się podział nefropatii toczniowej opracowany przez WHO.

Różnicowanie obejmuje przede wszystkim chorobę Bergera, co jest z jednej strony trudne, z drugiej – ze względu na brak wyraźnej granicy pomiędzy obu jednostkami – stanowi po części problem akademicki. Decydujące jest występowanie objawów pozanerkowych. Trzeba zaznaczyć, iż stwierdzenie w wycinku skórnym odkładania IgA w ścianach naczyń bez innych cech zapalenia naczyń nie upoważnia patologa do rozpoznania plamicy Schoenleina-Henocha, ponieważ złogi takie występują u części pacjentów z chorobą Bergera. Obecność objawów systemowych i obraz w mikroskopie świetlnym może nasuwać podejrzenie nefropatii toczniowej; jednak w tych przypadkach obserwuje się obecność rozmaitych immunoglobulin i fragmentów dopełniacza, w szczególności C1q, podczas gdy obecność dominującego IgA w badaniu immunofluorescencyjnym i przeważająco mezangialna lokalizacja złogów przemawiają za rozpoznaniem plamicy Schoenleina-Henocha.

3.5. Rokowanie

U dzieci przebieg choroby jest najczęściej samoograniczający. Częstość występowania przewlekłego uszkodzenia nerki oceniana jest na 2–15%, jednak w wypadkach, gdy wystąpi ostry zespół nefrytyczny lub zespół nerczycowy, przewlekłe uszkodzenie nerki może wystąpić niemal u połowy chorych.

4. Zespół Alporta

4.1. Definicja

Zespół Alporta jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, w której obserwuje się defekty w obrębie błon podstawnych kłębuszków nerkowych, postępujące uszkodzenie nerek i zmiany pozanerkowe w obrębie narządu słuchu i wzroku.

4.2. Etiologia i patogeneza

Zespół Alporta to choroba dziedzicząca się w sposób związany z płcią (85% przypadków), autosomalny recesywny (15% przypadków) lub autosomalny dominujący (rzadki). Defekt dotyczy genów dla łańcuchów $\alpha 5$ (COL4A5, *locus* Xq22.3), $\alpha 3$, $\alpha 4$ (COL4A3 i COL4A4, oba w *locus* 2q36-q37) kolagenu IV. Przypadki pełnoobjawowe związane z defektem genu dla łańcucha $\alpha 5$ są spotykane niemal wyłącznie u płci męskiej, podczas gdy pozostałe postaci występują z podobną częstością u obu płci. U kobiet – nosicielki mutacji COL4A5 – może występować krwinkomocz lub białkomocz. Opisano także występowanie zespołu Alporta u kobiet z defektem inaktywacji chromosomu X. Przy autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia defekt może dotyczyć jednego *locus* (pacjent jest homozygotyczny) bądź dwu różnych *loci* (pacjent jest heterozygotą). Postać autosomalna dominująca związana jest z mutacją powodującą defekt usuwania intronów w obrębie genu

łańcucha $\alpha 3$; nieprawidłowe białko upośledza tworzenie włókien kolagenu IV, co objawia się dominującym typem dziedziczenia.

4.3. Objawy kliniczne

Objawy kliniczne obejmują początkowo krwinkomocz i białkomocz. Objawy nerkowe mogą ujawnić się wcześniej, już w 1. roku życia, w rzadkich przypadkach rozpoznanie ustala się w 3. dekadzie. Rozwój niewydolności nerek jest stopniowy; schyłkowa niewydolność pojawia się między 2. a 5. dekadą życia. Pozanerkowym objawem zespołu Alporta jest głuchota typu nerwowego, dotycząca głównie tonów wysokich; zmiany te mogą być na tyle subtelne, że do potwierdzenia niezbędne jest badanie audiograficzne. W badaniu okulistycznym w części przypadków stwierdza się stożek soczewki (*lenticonus anterior*), idiopatyczne owrzodzenia rogówki i zmiany degeneracyjne siatkówki. Część przypadków związanych z płcią współwystępuje z rozlaną mięśniakowatością.

4.4. Mikroskopia świetlna

Zmiany na poziomie mikroskopu świetlnego są mało charakterystyczne i nie wystarczają do ustalenia rozpoznania. We wczesnej fazie choroby obraz kłębuszków nerkowych bywa całkowicie prawidłowy, w części przypadków widoczne są przetrwałe kłębuszki o budowie płodowej. Kłębuszki takie, zawierające jednolitą warstwę sześciennych podocytów pokrywających od zewnątrz pętle naczyń, w warunkach prawidłowych są widywane w nerkach noworodków. Obecność takich kłębuszków po 6. miesiącu życia jest zjawiskiem patologicznym i może, nawet przy braku innych cech morfologicznych, sugerować, że u pacjenta występuje zespół Alporta. W późniejszym okresie choroby w obrębie kłębuszków pojawiają się segmentalne ogniska sklerotyzacji. W miarę postępu choroby zwiększa się liczba kłębuszków w stanie sklerotyzacji całkowitej. W obrębie podścieliska nerki obserwuje się obecność skupień komórek piankowatych (ryc. 5.); cecha ta nie występuje jednak we wszystkich przypadkach. Może też być obecna w innych postaciach nefropatii przebiegających ze znacznym białkomoczem.

4.5. Badanie immunofluorescencyjne

Wynik badania immunofluorescencyjnego jest ujemny, chociaż w obrębie ognisk sklerotyzacji widywane są pasywnie odkładane złogi immunoglobulin, szczególnie IgM.

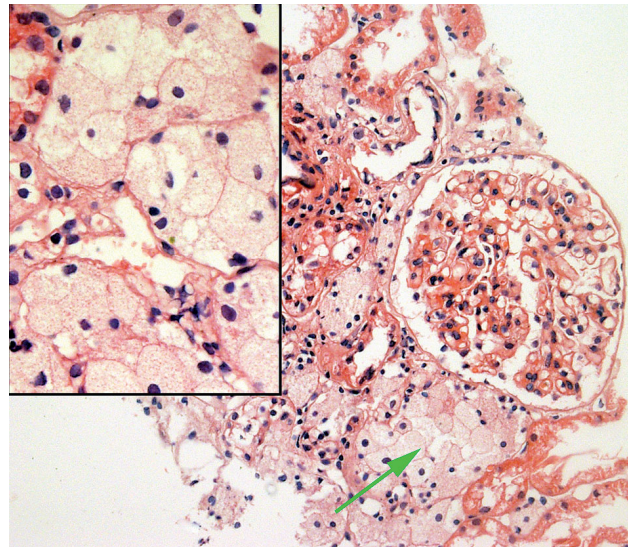
4.6. Badanie elektronowo-mikroskopowe

Badanie elektronowo-mikroskopowe w wypadku podejrzenia zespołu Alporta jest bezwzględnie wskazane. Obok nieswoistych zmian, takich jak początki sklerotyzacji, można w nim stwierdzić charakterystyczne zmiany morfologiczne w obrębie błon podstawnych kłębuszków nerkowych. Błona jest nieregularnej grubości, chociaż zwykle dominują odcinki o zwiększonej grubości i nieregularnym obrysie. We wczesnej fazie procesu chorobowego może dominować ścięczenie błon podstawnych. *Lamina densa* jest zwielokrotniona, rozszczepiona, w postaci kilku gęstych blaszek w obrębie pogrubiałej błony (ryc. 6.). Rozszczepienie

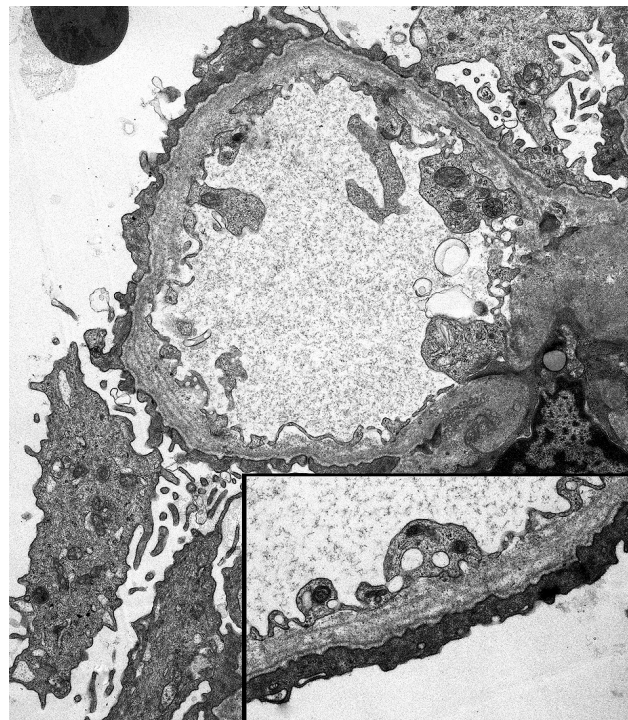
blaszki gęstej nie jest jednak w pełni swoiste, bywa widywane w uszkodzeniu hiperfiltracyjnym lub glomerulopatiach związanych z odkładaniem depozytów (jak glomerulopatia błoniasta, choroba Bergera). Warto także podkreślić, że chociaż opisywane zmiany są wysoce charakterystyczne dla zespołu Alporta, to w części przypadków obraz ultrastrukturalny kłębuszka nerkowego bywa całkowicie prawidłowy. Dlatego histopatolog powinien unikać jednoznacznych stwierdzeń o wykluczeniu tej choroby. Nawet wśród spokrewnionych pacjentów występuje znaczna zmienność obrazu morfologicznego.

4.7. Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka różnicowa zespołu Alporta jest trudna ze względu na wysoce heterogenną prezentację. Uważa się, że heterogenność ta wynika bezpośrednio z podłoża genetycznego choroby. Mutacje występują w kilku spokrewnionych genach, co więcej mogą mieć rozmaity charakter. Poszczególne podłańcuchy kolagenu IV mogą być w ogóle nieprodukowane, być produkowane w formie skróconej, mieć zmieniony skład aminokwasowy. Stąd wielka różnorodność objawów klinicznych i obrazu morfologicznego. Niebezpieczeństwo błędnego rozpoznania histopatologicznego jest szczególnie istotne w wypadkach, gdy brak jest informacji o podłożu rodzinnym. Także w wypadkach dodatniego wywiadu rodzinnego może pojawić się problem różnicowania z innymi rodzinnymi glomerulopatiami. We wczesnej fazie choroby obraz mikroskopowo-elektrowy zespołu Alporta i zespołu cienkich błon bywa identyczny. W późniejszej fazie błona podstawna kapilar kłębuszkowych staje się w zespole Alporta nieregularna, w końcu pojawia się charakterystyczne rozszczepienie. W zespole cienkich błon ścięcenie błon podstawnych jest regularne i uogólnione. Ze względu na ścisły związek genetyczny postawienie wyraźnej granicy pomiędzy oboma jednostkami może być trudne i jedynie obserwacja przebiegu klinicznego może przynieść rozstrzygnięcie. Obecność białkomoczu przemawia za zespołem Alporta, jednak także w przebiegu zespołu cienkich błon stwierdzany bywa niewielki białkomocz. Na zespół Alporta wskazują także objawy pozanerkowe oraz typ dziedziczenia związany z chromosomem X. Tę ostatnią cechę można by jednak wiarygodnie stwierdzić jedynie w dużych, dokładnie przebadanych rodzinach. Co więcej, 5–10% przypadków ma wynikać ze świeżych mutacji. Sprawy nie rozstrzyga jednoznacznie także badanie genetyczne; ocenia się, że u 20% chorych z zespołem Alporta nie udaje się wykazać obecności mutacji. Wydaje się, że bardzo pomocne może być barwienie immunohistochemiczne lub immunofluorescencyjne w kierunku łańcuchów $\alpha 3$, $\alpha 4$ i $\alpha 5$. W stanie prawidłowym i w zespole cienkich błon widoczny jest pasmowaty, ciągły odczyn wzdłuż ścian kapilar; w zespole Alporta stwierdza się utratę tego odczynu; u zdrowych nosicieli mutacji odczyn jest dodatni, ale nieciągły i nie tworzy wyraźnego pasma. Jednakże, tak jak w wypadku innych metod diagnostycznych, opisywane są przypadki dodatniego odczynu w kierunku łańcuchów kolagenu IV. Alternatywą może być ocena obecności łańcucha $\alpha 5$ w biopsji skóry; istnieją jednak przesłanki, iż nawet u połowy pacjentów odczyn może być fałszywie dodatni.



Rycina 5. W obrębie kłębuszka nieswoiste zmiany w postaci niewielkiego, segmentalnego wzrostu ilości macierzy mezangium; obecność komórek piankowatych (strzałka, wstawka) powinna zwrócić uwagę w kierunku możliwości zespołu Alporta. Należy jednak pamiętać, że nie jest to cecha swoista. Barwienie HE, powiększenie 200 \times , wstawka 400 \times



Rycina 6. Błona podstawna kłębuszka nerkowego w przebiegu zespołu Alporta ma nieregularną grubość i wykazuje charakterystyczne rozszczepienie blaszki gęstej. ME, powiększenie 3000 \times

Jak wiadomo, brak oceny lub niestaranna ocena przy użyciu mikroskopu elektronowego uniemożliwia jednoznaczne rozpoznanie chorób kłębuszkowych. Jest to stwierdzenie szczególnie oczywiste w wypadku zespołu Alporta. Zmiany widoczne w mikroskopie świetlnym mogą sugerować ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków i nie nawsuwać podejrzeń innej jednostki chorobowej. Dopiero dokładna analiza wyglądu błony podstawnej pozwala na

ustalenie prawidłowego rozpoznania. Należy pamiętać o rodzinnym występowaniu ogniskowego i segmentalnego stwardnienia kłębuszków.

4.8. Rokowanie

Choroba ma charakter postępujący i prowadzi do rozwoju niewydolności nerek. Rzadka postać autosomalna dominująca może mieć mniejszą tendencję do progresji. Po przeszczepie nerki u 1–2% chorych może rozwinąć się kłębuszkowe zapalenie związane z produkcją przeciwko błonie podstawnej.

5. Zespół cienkich błon

5.1. Definicja

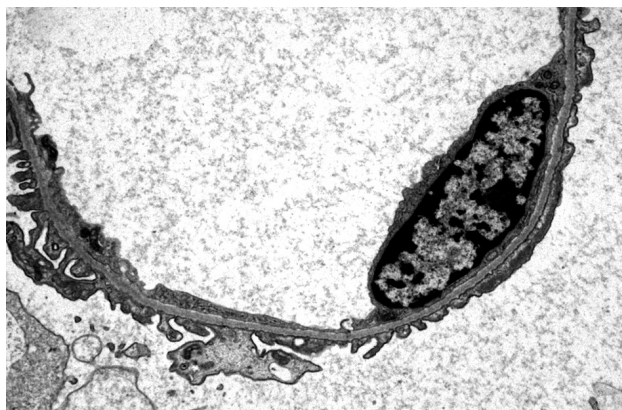
Zespół cienkich błon to występowanie rodzinne krwinkomoczu pochodzenia kłębuszkowego związane z obecnością wyjątkowo cienkich błon podstawnych kapilar kłębuszkowych.

5.2. Etiologia i patogenez

Zespół jest bardzo częsty, może dotyczyć 1% ogólnej populacji; dziedziczy się autosomalnie dominująco (MIM 141200). W 40% przypadków stwierdza się mutacje genów COL4A3 lub COL4A4, a więc tych samych *loci*, których mutacje prowadzą do autosomalnych postaci zespołu Alporta. Pacjenci są jednak heterozygotami. Mutacje są punktowe, dotyczą rejonu kodującego; w przeciwieństwie do tego w zespole Alporta zmiany mogą dotyczyć także promotora genu. W pozostałych przypadkach przyczyna zmian jest niejasna, mutacje nie dotyczą jednak raczej innych genów dla łańcuchów kolagenu IV.

5.3. Objawy kliniczne

Typowym objawem klinicznym jest krwinkomocz mikroskopowy, na ogół wykrywany przypadkowo w czasie rutynowego badania moczu. Zespół rozpoznawany jest zarówno u dzieci, u osób młodych, jak i dorosłych lub starszych; u części pacjentów krwinkomocz ustępuje. U 5–25% pacjentów obserwuje się epizody makroskopowego krwinkomoczu, czasem po infekcji lub wysiłku. W wieku dorosłym



Rycina 7. Cienka, regularna błona podstawna kapilary kłębuszkowej w zespole cienkich błon. ME, powiększenie 3000×

do krwinkomoczu może dołączyć się niewielki białkomocz; wyjątkowo białkomocz jest znaczny.

5.4. Mikroskopia świetlna

Na poziomie mikroskopu świetlnego nie stwierdza się istotnych zmian. W świetle przestrzeni moczowej kłębuszka oraz w świetle kanalików nerkowych mogą być obecne erytrocyty, co dowodzi ich kłębuszkowego pochodzenia.

5.5. Badanie mikroskopowo-elektronowe

W badaniu mikroskopowo-elektronowym zwraca uwagę cienkość błon podstawnych (ryc. 7.). Jednoznaczne rozpoznanie wymaga pomiaru grubości błony podstawnej. Pomiar może być wykonywany dwoma metodami. Tradycyjnie wykonuje się w losowo rozmieszczonych punktach szereg pomiarów w skali logarytmicznej, z których obliczana jest średnia harmoniczna. Przy zastosowaniu tej metody stycznie ścięte odcinki błony podstawnej nie są odrzucane. Wydaje się, że podobnie wiarygodne wyniki można uzyskać, wykonując pomiary w skali liniowej, z wyłączeniem odcinków skrojonych stycznie i z uśrednieniem za pomocą średniej arytmetycznej. Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia w zespole cienkich błon błona podstawna winna być cieńsza niż 250 nm u dorosłych i 180 nm u dzieci poniżej 9. roku życia. Obie metody pomiaru przynoszą wyniki wiarygodne i wartościowe diagnostycznie, nie są jednak równoważne i wymagają odmiennych, ustalonych w danym laboratorium wartości odniesienia.

5.6. Diagnostyka różnicowa

Obraz kliniczny zespołu cienkich błon bywa identyczny z obrazem nefropatii IgA i jednostka ta stanowi główne pole rozpoznania różnicowego. W wypadkach nefropatii IgA z prawidłowym lub zbliżonym do normy obrazem na poziomie mikroskopu świetlnego, rozpoznanie różnicowe opiera się na wynikach immunofluorescencji i mikroskopii elektronowej. Ponieważ zespół cienkich błon jest stosunkowo częsty, szczególnie uważnie trzeba rozpatrywać możliwość jego współwystępowania z innymi jednostkami chorobowymi. Stwierdzenie znamiennego ścięnięcia błon podstawnych nie może skłaniać do odstąpienia od kompleksowej oceny morfologii przypadku. Szczególne znaczenie ma stwierdzenie zespołu cienkich błon u pacjentów cierpiących na toczeń rumieniowaty układowy. W takim wypadku klinicysta nie może polegać na obecności krwinkomoczu jako oznaki aktywnej glomerulopatii toczeniowej. Jak wspomniano powyżej, rozgraniczenie pomiędzy zespołem cienkich błon a zespołem Alporta jest trudne, szczególnie we wczesnej fazie tej ostatniej jednostki chorobowej. Za rozpoznaniem zespołu cienkich błon przemawia brak objawów pozanerkowych. W wypadku biopsji pochodzącej od dziecka trzeba brać pod uwagę fakt, że w wieku rozwojowym grubość błony podstawnej jest niższa niż u osób dorosłych.

5.7. Rokowanie

Tradycyjnie uważa się, że rokowanie jest dobre i że choroba nie upośledza czynności nerki. Wydaje się jednak, że granica pomiędzy zespołem cienkich błon a autosomalną

dominującą formą zespołu Alporta nie jest jednoznacznie zdefiniowana. Opisano występowanie zmian o typie ogniskowego i segmentalnego stwardnienia kłębuszków i progresję do schyłkowej niewydolności nerek u 1/5 członków rodziny pochodzenia greckiego.

Serdecznie dziękuję Panu Doktorowi Wojciechowi Dąbrosiowi za wykonanie zdjęć z mikroskopu elektronowego.

Praca finansowana z grantu MNiSW: N N402 088735.

Piśmiennictwo

1. Barratt J, Smith AC, Molyneux K, et al. Immunopathogenesis of IgAN. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 427-443.
2. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, et al. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 859-864.
3. Diehl MP, Harrington T, Oleginski T. Elderly-onset Henoch-Schönlein purpura: a case series and review of the literature. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 2157-2159.
4. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 829-842.
5. Haas M. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 224-232.
6. Lee SM, Rao VM, Franklin WA, et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol* 1982; 13: 314-322.
7. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 643-650.
8. Rana K, Wang YY, Buzza M, et al. The genetics of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 2005; 25: 163-170.
9. Sanders JT, Wyatt RJ. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 163-170.
10. Tryggvason K, Patrakka J. Thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 813-822.
11. Van Agtmael T, Bruckner-Tuderman L. Basement membranes and human disease. *Cell Tissue Res* 2010; 339: 167-188.
12. Voskarides K, Damianou L, Neocleous V, et al. COL4A3/COL4A4 mutations producing focal segmental glomerulosclerosis and renal failure in thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3004-3016.
13. Wągrowska-Danilewicz M, Haloń A, Okoń K, et al. Spectrum of biopsy-proven renal diseases in adults: a 9-year review of nine regional renal databases in Poland. *Virchows Archiv* 2010; 457: 162.
14. Yang Y, Chuang Y, Wang L, et al. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 179-184.
15. Zhang KW, Tonna S, Wang YY, et al. Do mutations in COL4A1 or COL4A2 cause thin basement membrane nephropathy (TBMN)? *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 645-651.