Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenia nerek

Błoniasto-rozplemowe kzn (membranoproliferative glomerulonephritis – MPGN), inaczej mezangiokapilarne kzn jest rzadką przyczyną przewlekłego zapalenia nerek z depozytami w obrębie mezangium, pogrubieniem błony podstawnej, aktywacją dopełniacza i uszkodzeniem kłębuszków. Obraz kliniczny może być różnorodny – najczęściej zespół nefrytyczny lub/i zespół nerczycowy. W leczeniu, w zależności od zaawansowania choroby stosuje się glikokortykoidy, cyklofosfamid lub inne leki immunosupresyjne.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 71-74)

Membranoproliferative glomerulonephritis

Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), also known as mesangiocapillary GN is an common chronic nephritis caused by deposits in the kidney glomerular mesangium and basement membrane thickening, activating complement and damaging the glomeruli. Clinical features are different – the most frequent is nephritic or/and nephrotic syndrome. MPGN, depending on disease progression, is treatment with prednisone, cyclophosphamide or other immunosuppressive agents.

(NEPROL. DIAL. POL. 2016, 20, 71-74)

Agnieszka PERKOWSKA-PTASIŃSKA[1]*
Kazimierz CIECHANOWSKI[2]

[1]Pracownia Histopatologii Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych. Instytut Transplantologii im. prof. Tadeusza Orłowskiego. Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Dr hab. med. *Agnieszka Perkowska-Ptasińska*

[2]Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik:
Prof. dr hab. med. *Kazimierz Ciechanowski*

Słowa kluczowe:
• błoniasto-rozplemowe kzn
• zespół nefrytyczny
• zespół nerczycowy
• leki immunosupresyjne

Key words:
• membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)
• nephritic syndrome
• nephrotic syndrome
• immunosuppressive agents

**Autor odpowiedzialny za obraz morfologiczny i dokumentację fotograficzną.*

Błoniasto-rozplemowe kzn (membranonoproliferative glomerulonephritis - MPGN), inaczej mezangio-kapilarne kzn swoją nazwę zawdzięcza charakterystycznemu obrazowi widocznemu w mikroskopie świetlnym:

1. rozplem (proliferacja) komórek mezangialnych i śródbłonka oraz ekspansja macierzy mezangium
2. pogrubienie ścian kapilar
3. przemieszczenie mezangium do ściany naczyń, co jest widoczne jako ich podwójne okonturowanie.

Jest to glomerulopatia proliferacyjna, ale ze zmianami w obrębie błony filtracyjnej, zatem obraz kliniczny może przyjmować jedną z następujących form:

• bezobjawowy białkomocz i hematuria – wykryte przypadkowo (23 – 30%)
• zespół nerczycowy (42 – 67%)
• ostry zespół nefrytyczny (16 – 30%)
• nawracający krwiomocz makroskopowy (10 – 20%)
• ostra niewydolność nerek najczęściej w następstwie ostrego zespołu nefrytycznego.

Każda z tych form jest wskazaniem do biopsji nerki, której mikroskopowy obraz jest podstawą nazwy i decyduje o rozpoznaniu. W celu rozpoznania pierwotnego błoniasto-rozplemowego kzn należy wykluczyć:

• Choroby autoimmunologiczne (SLE, rzs, zespół Sjogrena, sklerodermia)
• Przewlekłe infekcje (wzw B, wzw C, infekcyjne zapalenie wsierdzia)
• Mikroangiopatie zakrzepowe
• Choroby z depozytami paraprotein
• Nowotwory

Poza klasyfikacją błoniasto-rozplemowego kzn na podstawie obrazu mikroskopowego, proponuje się klasyfikację opartą o potencjalny mechanizm patogenetyczny:

• MPGN z kompleksami immunologicznymi (20 – 30%)
• MPGN z aktywacją i zużyciem dopełniacza (50 – 80%)
• MPGN o mechanizmie niezależnym od złogów immunoglobulin lub aktywacji dopełniacza (20 – 30%)

Ostatecznie w celu postawienia rozpoznania posługujemy się wynikami biopsji nerki, natomiast w planowaniu terapii bierzemy pod uwagę przebieg kliniczny i obraz biopsji nerki.

Pierwotne błoniasto-rozplemowe kzn

Dwa główne podtypy:
• MPGN typ I
• MPGN typ III

Obraz morfologiczny MPGN typ I

Obraz w mikroskopie świetlnym

*K*łębuszki*:*

Zmiany zwykle o rozlanej, globalnej dystrybucji:

• zwiększenie komórkowości pęczków naczyniowych w rejonie mezangium,
• w świetle kapilar: zwiększenie liczby komórek śródbłonka, różnie liczne komórki zapalne (komórki limfoidalne, monocyty i neutrofile),
• zdwojenie okonturowania kapilar (w części, lub w większości pętli, co zależy od stopnia zaawansowania),

! Uwaga: zdwojenie okonturowania kapilar kłębuszkowych jest związane z syntezą przez komórki śródbłonka nowej błony podstawnej pod wpływem stymulacji jaką stanowi długotrwale utrzymujące się zapalenie w kapilarach.

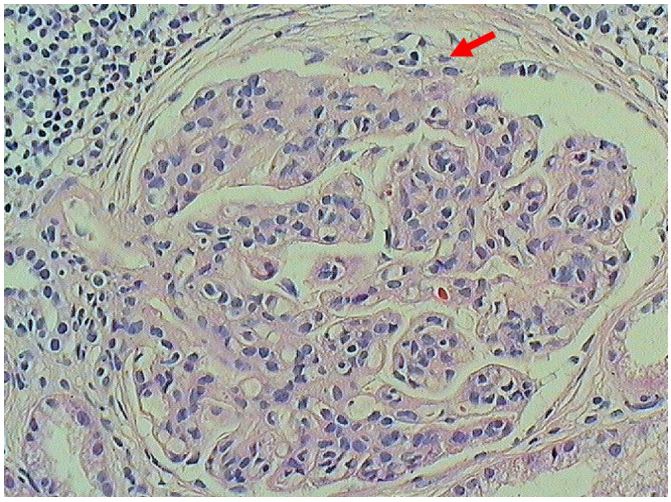
• W około 20% przypadków półksiężyce (najczęściej segmentalne),
• niekiedy szkliste złogi (kompleksy immunologiczne) w świetle niektórych kapilar kłębuszkowych,
• wtórne ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków: zrosty pętli naczyniowej w torebką Bowmana,
• twardnienie guzkowe mezangium.

Śródmiąższ i cewki:

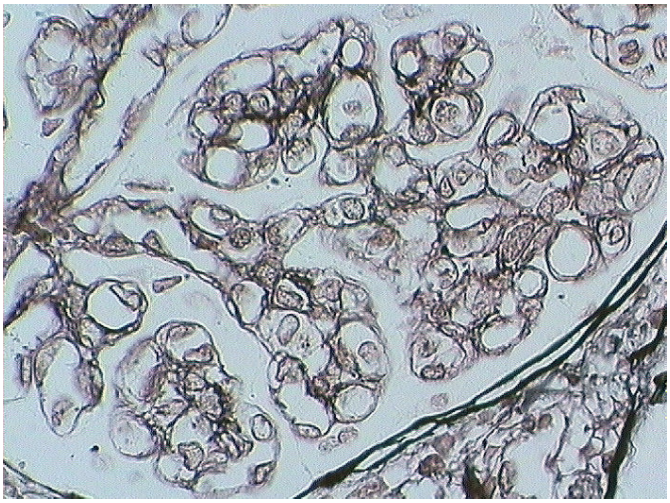
• Zróżnicowane w nasileniu przewlekłe nacieki zapalne z komórek jednojądrowych,

Adres do korespondencji:
Dr hab. med. Agnieszka Perkowska-Ptasińska
Pracownia Histopatologii,
Klinika Medycyny Transplantacyjnej,
Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Nowogrodzka 59; 02-006 Warszawa
Email: aggape@poczta.onet.pl

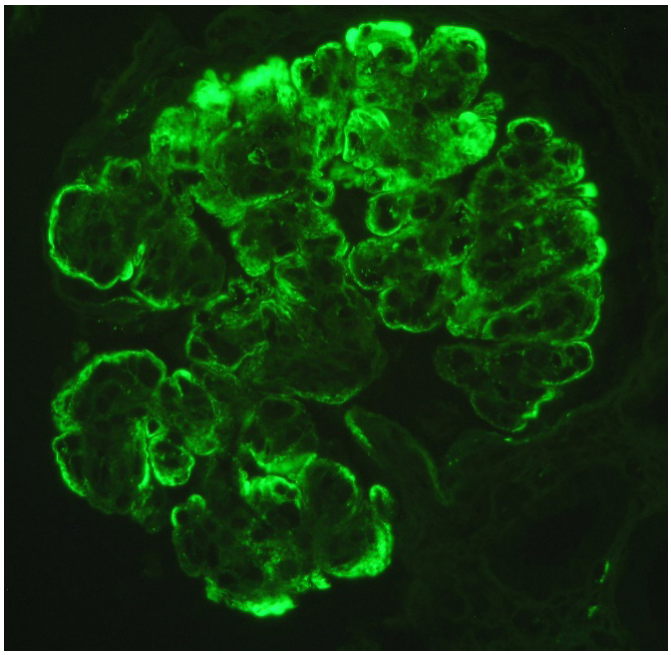
Prof. dr hab. med. Kazimierz Ciechanowski
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego
Uniwersytetu Medycznego
Al. Powstańców Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin
Email: kazcie@pum.edu.pl



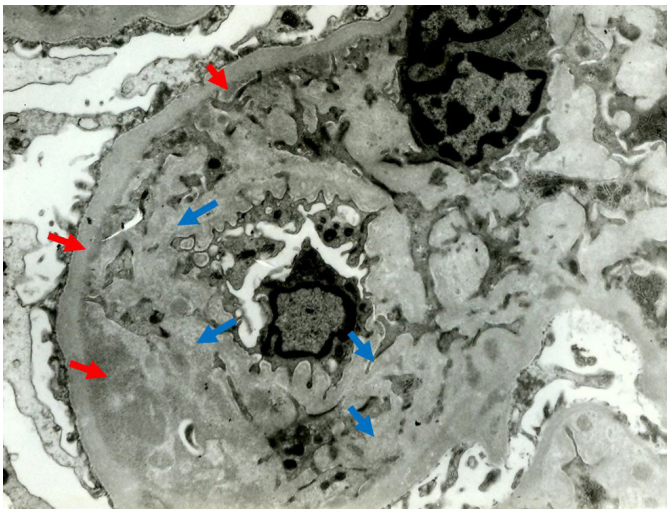
Rycina 1
Zapalenie błoniasto-rozplemowe. Rozlane zwiększenie komórkowości mezangium i kapilar kłębuszkowych. Odcinkowe twardnienie pętli naczyniowej kłębuszka (strzałka). Barwienie HE.
Membrano-proliferative GN. Global increase in mesangial and capillary cellularity. Segmental tuft sclerotisation (arrow). HE staining.



Rycina 2
Zapalenie błoniasto-rozplemowe. Zdwojenie okonturowania większości kapilar kłębuszkowych. Srebrzenie metodą Jonesa.
Membrano-proliferative GN. Global double contouring of glomerular capillaries. Silver staining.



Rycina 3
Błoniasto-rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych. Złogi C3, IgG, lub IgM i lekkich łańcuchów λ,κ zlokalizowane wzdłuż okonturowania, głównie obwodowych kapilar oraz w mezangium. Badanie immunofluorescencyjne.
Membrano-proliferative GN. C3, IgG, IgM and light chains λ,κ deposits localized along peripheral capillary walls and in the mesangium. Immunofluorescence microscopy.



Rycina 4
Błoniasto-rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych, typ I (MPGN typ I). Elektronowogęste bezpostaciowe złogi podśródbłonkowe (czerwona strzałka), złogi te są oddzielone od światła nową błoną podstawną (niebieska strzałka). Badanie w mikroskopii elektronowej.
Membrano-proliferative GN, type I (MPGN type I). Electron-dense amorphous subendothelial deposits (red arrows). New basement membrane (blue arrows) separates these deposits from capillary lumens. Electron microscopy.

• niekiedy komórki piankowate w zrębie,
• zróżnicowane w zaawansowaniu włóknienie zrębu i zanik cewek nerkowych,
• erytrocyty w świetle niektórych cewek.

Zmiany naczyniowe:
• Niespecyficzne

Obraz immunofluorescencyjny
• złogi C3 oraz IgG lub IgM w ścianach kapilar, w mezangium, niekiedy także w świetle niektórych kapilar (intensywność świecenia w preparatach barwionych na obecność C3, IgG lub IgM jest zbliżona)

Obraz ultrastrukturalny
• obfite ziarniste elektronowogęste złogi, głównie w rejonie podśródbłonkowym kapilar kłębuszkowych oraz w mezangium
• zdwojenie GBM z interpozycją komórkową w obszarze między błonami (oryginalną i nowopowstałą)
• przybytek komórek i macierzy mezangialnej
• częściowe stopienie wypustek podocytarnych

Choroba gęstych depozytów (typ II MPGN) zostanie omówiona w innym rozdziale jako podtyp Nefropatii C3

MPGN typ III

Dwa warianty: Burkholdera (IIIB) oraz Strife i Andersa (IIIS/A)

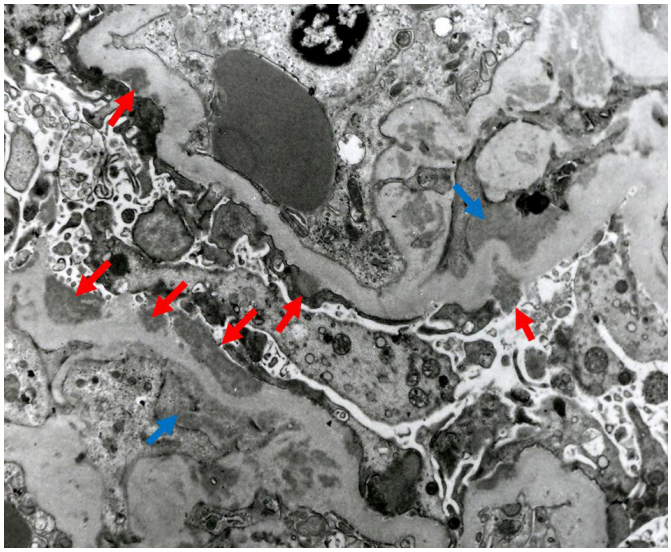
Obraz kłębuszków w mikroskopie świetlnym

Typ IIIB:
• obecność srebrnochłonnych wypustek na zewnętrznej powierzchni błon podstawnych kapilar kłębuszkowych (jak w nefropatii błoniastej)

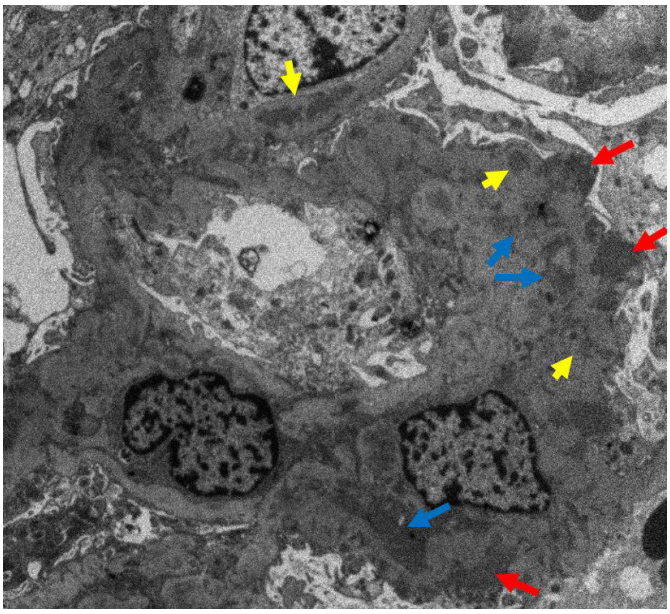
Pozostałe zmiany jak w MPGN typ I:
• rozlany rozplem mezangium,
• zwiększenie komórkowości kapilar,
• zdwojenie (w części segmentów, lub rozlane i globalne) okonturowania kapilar kłębuszkowych

Typ III S/A:
• zmieniona morfologia GBM, najwyraźniej widoczna w preparatach srebrzonych: nieregularność struktury, liczne drobne ubytki w obrębie błony (obraz przyrównywany do dziur wyjedzonych przez mole)
• pozostałe zmiany, jak w MPGN typ I.

Obraz immunofluorescencyjny wariantów IIIB i IIIS/A
• W około 50% przypadków złogi IgG i C3 (ewentualnie dodatkowo mniej intensyw-



Rycina 5
Błoniasto-rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych (MPGN), typ III według Burkholdera. Elektronowogęste bezpostaciowe złogi podśródbłonkowe (niebieska strzałka) i podnabłonkowe (czerwona strzałka). Badanie w mikroskopii elektronowej.
Membrano-proliferative GN, type III according to Burkholder (MPGN type IIIB). Electron--dense amorphous subendothelial (blue arrow) and subepithelial deposits (red arrows). Electron microscopy.



Rycina 6
Błoniasto-rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych (MPGN), typ III według Strife i Andersa. Widoczne elektronowogęste bezpostaciowe złogi podnabłonkowe (czerwona strzałka), wewnątrzbłonowe (żółta strzałka) i podśródbłonkowe (niebieska strzałka), oddzielone od światła nową błoną podstawną. Badanie w mikroskopii elektronowej.
Membrano-proliferative GN, type III according to Strife and Anders (MPGN type III S/A). Electron-dense amorphous subepithelial deposits (red arrows), intramembranous (yellow arrows) deposits and subendothelial (blue arrows) ones, separated from capillary lumen by new basement membrane. Electron microscopy.

ne C1q, IgM, IgA),

• W około 50% przypadków tylko złogi C3, lub znacząca przewaga złogów C3 nad pozostałymi złogami.

!Uwaga: przypadki z izolowanymi złogami C3 oraz te ze znaczącą przewagą złogów C3 powinny być klasyfikowane jako glomerulopatia C3.

Obraz ultrastrukturalny

Typ IIIB:

• złogi podnabłonkowe (jak w błoniastym kzn),

pozostałe elementy obrazu ultrastrukturalnego jak w MPGN typ I

• złogi podśródbłonkowe,

• złogi mezangialne,

Typ III (S/A):

• elektronowogęste złogi wewnątrzbłonowe (wypełniają niekiedy całą grubość GBM),

• złogi podśróbłonkowe,

• złogi mezangialne,

• w około 30% przypadków złogi są także zlokalizowane w obrębie błony podstawnej cewek

• rozplem wewnątrzkapilarny i obecność komórek zapalnych w świetle kapilar kłębuszkowych

• częściowe stopienie wypustek podocytarnych

Krąg różnicowy

1. Glomerulopatia C3

- Różnicowanie niekiedy trudne ze względu na nakładanie się obrazów typowych dla obu tych nefropatii (np. rysunek zmian w mikroskopii świetlnej i badaniu ultrastrukturalnym jak w MPGN (I, IIIB, lub IIIA/S), natomiast obraz IFL typowy dla glomerulopatii C3).

!Uwaga: u około 50% pacjentów z MPGN na tle obecności w kłębuszkach kompleksów immunologicznych występują zaburzenia w aktywności alternatywnej drogi dopełniacza.

2. Krioglobulinowe kzn

Istotne stwierdzenie zorganizowanej struktury (konieczne badanie ultrastrukturalne) złogów szklistych w świetle kapilar kłębuszkowych, kliniczne potwierdzenie obecności krioglobulin w krążeniu

3. Klasa IV nefropatii toczniowej

Charakterystyczny obraz świecenia typu „full-house" w IFL (złogi wszystkich immunoglobulin oraz obu składowych dopełniacza).

Leczenie

Leczenie pierwotnego błoniasto-rozplemowego kzn dzielimy na postępowanie ogólne – dotyczące wszystkich chorych oraz leczenie immunosupresyjne wdrażane u tych, u których występuje co najmniej jedno z poniższych wskazań:

• białkomocz powyżej 3,5 g/d

• cechy aktywnej choroby w kłębuszkach (półksiężyce) lub w śródmiąższu

• upośledzona funkcja nerek przy rozpoznaniu

• postępujący ubytek przesączania kłębuszkowego

W postępowaniu ogólnym zaleca się:

• utrzymywanie ciśnienia tętniczego <130/80 mm Hg, najlepiej przy użyciu inhibitorów ACE lub/i ARB z ewentualnym dodatkiem niedihydropirydynowych blokerów wapnia oraz leków moczopędnych

• kontrolę gospodarki lipidowej

• szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom

Algorytm postępowania terapeutycznego:

• Pacjent z białkomoczem subnerczycowym, bez hipoalbuminemii, z prawidłową kreatyniną i prawidłowym ciśnieniem tętniczym – jedynie inhibitory angiotensyny (ACE-I/ARB).

• Pacjent z zespołem nerczycowym i z kreatyniną <1,5 mg/dl – proponuje się włączyć dodatkowo prednizon. Prednizon powinien być podawany w dawce 1 mg/kg/d (maksymalnie 60 – 80 mg/d) przez 12 – 16 tygodni. Przy dobrej odpowiedzi terapeutycznej należy kontynuować leczenie przez co najmniej 6 – 8 miesięcy w dawkach co drugi dzień. Jeżeli redukcja białkomoczu po 12- 16 tygodniach leczenia jest mniejsza niż o 30% - należy prednizon stopniowo odstawić. U pacjentów bez odpowiedzi na steroidy lub ich nietolerancją należy rozważyć inhibitory kalcyneuryny.

• Pacjent z podwyższoną kreatyninemią z lub bez zespołu nerczycowego i/lub nadciśnieniem tętniczym ale bez półksiężyców w biopsji nerki – proponuje się rozpoczęcie leczenia prednizonem w dawce jak wyżej. Jeżeli nie ma właściwej odpowiedzi lub wrasta kreatyninemia i/lub białkomocz, sugeruje się dodanie cyklofosfamidu w dawce 2 mg/kg/d lub 1,5 mg/kg/d u osób z kreatyninemią >2,5 mg/dl lub w wieku powyżej 60 lat. Leczenie prowadzi się przez 3 – 6 miesięcy. Mniej toksyczną alternatywą dla doustnego cyklofosfamidu u chorych z zespołem nerczycowym i tendencją do ubytku filtracji jest leczenie mykofenolanem mofetylu w dawce do 2 g/dobę (przy dobrej tolerancji) w połączeniu z małą dawka glikokortykosteroidów, prowadzone wstępnie przez okres 6-miesięcy w sposób opisany w rozdziale dotyczącym FSGS. Przy braku odpowiedzi na takie leczenie można rozważyć rytuksymab

• Pacjent z chorobą gwałtownie postępującą (z półksiężycami lub bez) – równoczesne leczenie steroidami i cyklofosfamidem.

Takie są zalecenia z piśmiennictwa. W Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych PUM w Szczecinie każde leczenie prednizonem poprzedzamy wlewami metyloprednizolonu w dawce 500 mg przez 3 dni. Cyklofosfamid podajemy we wlewach dożylnych 500 – 1000 mg raz w miesiącu (6 – 9 podań). Następnie leczenie kontynuujemy do 2 lat podając azatioprynę w dawce 1 – 2 mg/kg/d.

Piśmiennictwo

1. **Diagnostic Pathology**: Kidney Diseases, 2nd Edition, By Robert B Colvin, and Anthony Chang, Elsevier, 2016.
2. **Fervenza FC, Glassock RJ, Forman JP, Sethi S**: Evaluation and treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. UpToDate Wolters Kluwer 2016.
3. Heptinstall's Pathology of the Kidney, 7. Edycja, rozdział 8, Wolters Kluwer 2015.
4. **Kathuria P**: Membranoproliferative glomerulonephritis. Updated: Dec. 02, 2015 Medscape Reference.