

ZMIANY W NERKACH W CHOROBAH METABOLICZNYCH

AGNIESZKA HAŁOŃ

1. Nefropatia cukrzycowa, cukrzycowa choroba nerek

1.1. Definicja i epidemiologia

Nefropatia cukrzycowa to zespół pierwotnie kłębuszkowych zmian czynnościowych i strukturalnych nerek wywołanych bezpośrednio przez cukrzycę. Cukrzyca i wywołane przez nią zaburzenia metaboliczne, określane jako mikrośrodowisko cukrzycowe, wywołują zmiany w zakresie kłębuszków u wszystkich chorych, ale ich przebieg, stopień nasilenia i manifestacja kliniczna są różne w ciągu jej trwania u poszczególnych chorych.

Od 2007 r. dla całokształtu zmian nerkowych w przebiegu cukrzycy przyjęto stosowanie rozpoznania „cukrzycowa choroba nerek” (CChN, *diabetic kidney disease*) jako dobrego określenia szczególnej, często występującej postaci przewlekłej choroby nerek (PChN) wywołanej pierwotnie przez cukrzycę. Stanowi ono rozwinięcie i uściślenie powszechnie używanego pojęcia, jakim jest nefropatia cukrzycowa (*diabetic nephropathy*), która tradycyjnie klinicznie charakteryzuje się występowaniem białkomoczu u chorego na cukrzycę. Rozpoznanie cukrzycowej choroby nerek, które jest pojęciem bardziej precyzyjnym, dodatkowo powinno uwzględniać wczesny marker uszkodzenia nerek w cukrzycy, jakim jest zwiększone wydalanie albumin w moczu oraz zmiany filtracji kłębuszkowej występujące u chorego. Zatem pojęcie to określa często występujące, specyficzne powikłanie cukrzycy, jakim jest pierwotne uszkodzenie nerek w jej przebiegu. Wydaje się jednak, że dla wielu lekarzy nefrologów tradycyjne określenie „nefropatia cukrzycowa” miało również podobne znaczenie i obie te nazwy będą używane równolegle.

W wielu krajach, w tym również niestety w Polsce, nefropatia cukrzycowa stała się najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek. Liczba pacjentów wymagających leczenia nerkozastępczego z powodu CChN zwiększa się lawinowo w ostatnich kilkudziesięciu latach. Wynika to z ogromnego wzrostu liczby chorych na cukrzycę typu 2, co wiąże się z wydłużeniem życia populacji i starzeniem się społeczeństw oraz zmianą stylu życia i odżywiania w krajach zachodnich, a także przejmowaniem „zachodniego” stylu życia w krajach rozwijających się. Szacuje się, że do 2025 r. na świecie będzie chorować na cukrzycę ponad 200 milionów ludzi. W Europie liczbę chorych na cukrzycę ocenia się na blisko 53 miliony, co stanowi ponad 8% dorosłej populacji.

Nefropatia cukrzycowa rozwija się u 35–40% chorych na cukrzycę insulinozależną oraz u 25–30% chorych na cukrzycę niezależną od insuliny. U ok. 60–70% chorych na cukrzycę typu 1 i w zbliżonym odsetku chorych na cukrzycę typu 2 rasy kaukaskiej zmiany morfologiczne w kłębuszkach wykazują wolną progresję i nie doprowadzają do istotnego klinicznie upośledzenia czynności nerek. U tych chorych nefropatia przebiega w dwóch stadiach przedklinicznych wg Mogensena: najwcześniejszego stadium przerostu i hiperfunkcji kłębuszków oraz stadium utajenia (zaczysza). U pozostałych 30–40% chorych dochodzi do wystąpienia nefropatii, najprawdopodobniej na podłożu uwarunkowań genetycznych.

1.2. Etiologia i patogeneza

Nefropatia cukrzycowa jest wynikiem powstającej w długotrwałej cukrzycy uogólnionej mikroangiopatii powodującej defekty metaboliczne i zmiany hemodynamiczne w kłębuszkach nerkowych, co skutkuje wzrostem przepuszczalności naczyń kapilarnych. Występuje w formie narastającej glomerulopatii przejawiającej się białkomoczem, zespołem nerczycowym i później objawami przewlekłej niewydolności nerek. Ryzyko rozwoju nefropatii jest szczególnie duże u osób, u których cukrzyca pojawiła się w dzieciństwie lub wczesnej młodości. Wśród pacjentów starszych przeważają kobiety, wśród młodzieży mężczyźni. Nefropatia cukrzycowa nie dotyczy jednak wszystkich chorych. Do jej rozwoju konieczna jest więc szczególna genetyczna podatność.

W patogenezie nefropatii cukrzycowej biorą udział czynniki metaboliczne, hemodynamiczne i środowiskowe, najważniejsze z nich scharakteryzowano poniżej.

1.2.1. Hiperglikemia

Prowadzi do uszkodzenia struktury DNA komórek śródbłonka, powodując zaburzenia w replikacji i dojrzewaniu tych komórek. Powoduje nagromadzenie w nerkach insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1). Indukuje transkrypcję i wydzielanie przekształcającego czynnika wzrostu (*transforming growth factor β* – TGF- β), czynnika wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor* – FGF), płytkowego czynnika wzrostu (*platelet-derived growth factor* – PDGF), naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor* – EGF), a w późniejszym okresie także czynnika martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor α* – TNF- α). Zwiększenie ich stężeń prowadzi do wzrostu syntezy elementów macierzy pozakomórkowej i zmniejszenia

szczenia stopnia ich degradacji, pogrubienia, remodelingu i zmiany składu błony podstawnej. Pod wpływem dużych stężeń glukozy komórki nabłonkowe, śródbłonkowe i mezangialne wytwarzają więcej kolagenu typu IV i fibronektyny, a mniej proteoglikanów (siarczanu heparanu). Ponadto w nefropatii cukrzycowej spotyka się typowy defekt przepuszczalności warstwy śródbłonkowej bariery filtracyjnej spowodowany upośledzoną funkcją troficzną śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF).

1.2.2. Procesy nieenzymatycznej glikozylacji białek

Zwiększenie stężenia glukozy prowadzi do nieenzymatycznej glikacji białek, a powstałe połączenia, początkowo odwracalne, prowadzą do powstania późnych, końcowych produktów glikacji (*advanced glycation end-products* – AGEs). Proces ten zachodzi wewnątrzkomórkowo i pozakomórkowo i może zmieniać funkcję białek wewnątrzkomórkowych modyfikowanych przez AGEs. Końcowe produkty glikacji – poprzez pobudzenie specyficznego receptora znajdującego się na wielu komórkach zlokalizowanych w kłębuszku nerkowym – mogą nasilać ekspresję czynników profibrotycznych, prowadząc do progresji zmian cukrzycowych. Podobne procesy dotyczą także białek błony podstawnej kłębuszka oraz innych składników mezangium, co prowadzi do zwiększenia liczby mostków dwusiarczkowych pomiędzy nitkami kolagenu, zmieniając strukturę błony podstawnej i macierzy mezangium. Końcowe produkty glikacji są również zdolne do tworzenia wiązań krzyżowych poprzez cząsteczkę kolagenu, co prowadzi do zwiększonego wiązania krążących albumin i IgG poprzez glukozę dołączoną do składowych błony podstawnej włóścików kłębuszka i macierzy mezangium. Z drugiej strony glikacja białek strukturalnych macierzy pozakomórkowej kłębuszka nerkowego jest przyczyną ich utrudnionej degradacji, w wyniku czego dochodzi do ich gromadzenia w macierzy mezangium i błonie podstawnej. Glikacja albumin i zmniejszenie aktywności pozakomórkowej dysmutazy nadtlenkowej na powierzchni przyczynia się do generacji rodnika nadtlenkowego. Nasilony stres oksydacyjny prowadzi do dysfunkcji śródbłonka, aktywacji płytek i w konsekwencji do zaburzeń mikrokrążenia.

1.2.3. Droga przemian polioliowych

Powstający w rdzeniu nerki w reakcji katalizowanej przez reduktazę aldozy metabolit glukozy, sorbitol, ma bezpośrednie działanie toksyczne i uszkadza komórki śródbłonka i mezangium jako „osmolit”, powodując ich obrzęk i całkowite upośledzenie funkcji.

1.2.4. Lipidy krwi

Lipoproteiny mogą kumulować się w mezangium kłębuszka nerkowego, stymulować rozplęć komórek i zwiększać wytwarzanie macierzy mezangium. Gromadzenie LDL powoduje napływ monocytów, które za pośrednictwem IL-1 i IL-6 stymulują proliferację komórek. Ponadto VLDL i LDL mają wyjątkowe powinowactwo do glikoprotein, a łącząc się z nimi, znoszą ich ujemny ładunek elektryczny, co upośledza funkcję błony filtracyjnej kłębuszka dla białek osocza i może przyczynić się do nasilenia białkomoczu.

1.2.5. Zaburzenia w budowie biochemicznej

Glomerulopatia charakteryzuje się pogrubieniem błony podstawnej oraz przybytkiem macierzy mezangium. Szczególnie ilościowo zwiększona jest synteza kolagenu. Natomiast zarówno synteza *de novo* kłębuszkowego siarczanu heparanu, jak i zawartość wszystkich glikozaminoglikanów są zmniejszone. U tych chorych stwierdza się także zmniejszenie ilości kwasu sialowego na powierzchni erytrocytów i hepatocytów. Utrata ujemnego ładunku przez błonę podstawną kłębuszka jest odpowiedzialna za zlanie się wypustek oraz odgrywa kluczową rolę w patogenezie pojawiającej się albuminurii.

1.2.6. Zaburzenia hemodynamiczne

Hiperglikemia poprzez swoje działania wazodylatacyjne (nasilenie tworzenia kalikreiny i rozkurczającego tlenu azotu przy modulującym udziale prostacykliny) zwiększa przepływ przez kłębuszki nerkowe. Jednocześnie, ponieważ rozkurczowi w większym stopniu ulega tętniczka doprowadzająca, wzrasta również ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe, co prowadzi do hiperfiltracji. W kłębuszku nerkowym u chorych na cukrzycę uszkodzone zostają mechanizmy autoregulacji, co czyni go wyjątkowo podatnym na zmiany w systemowym ciśnieniu tętniczym. Zwiększone ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe oraz hiperfiltracja poprzez wzrost syntezy kolagenu, lamininy i fibronektyny prowadzą do odkładania się depozytów pozakomórkowych w kłębuszku, a także do zwiększenia liczby komórek mezangium oraz pogrubienia błony podstawnej poprzez zwiększenie napięcia ich ścian. Uszkodzenie prawidłowej bariery kłębuszkowej powoduje gromadzenie się białek osocza i lipoprotein w mezangium. Efektem tych zmian jest również występowanie i progresja białkomoczu. Hiperperfuzja prowadzi do hipertrofii i hiperplazji, które są ściśle związane ze stwardnieniem kłębuszków nerkowych.

1.3. Obraz kliniczny i historia naturalna cukrzycowej choroby nerek

W naturalnej historii nefropatii cukrzycowej C.E. Mogensen (1983 r.) wyróżnił 5 okresów i choć klasyfikacja ta ma już nieco historyczne znaczenie, nie przystaje bowiem do jasno zdefiniowanych współczesnych stadiów cukrzycowej choroby nerek, stanowi obrazowe i czytelne ujęcie zmian cukrzycowych, które prezentują następujące stadia:

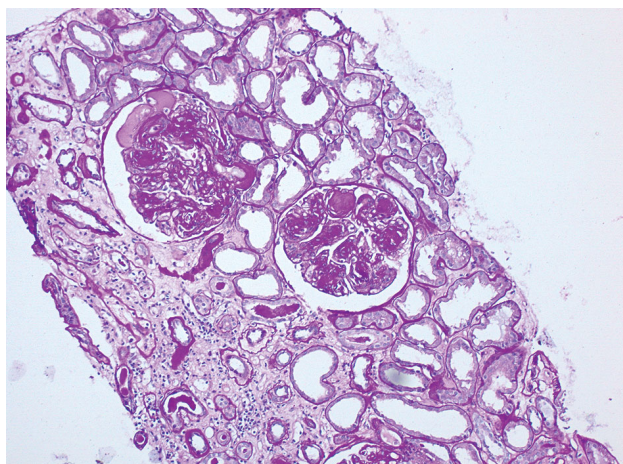
- **I – stadium przerostu i hiperfunkcji kłębuszków (wczesna nadczynność, hiperfiltracja):** rozpoczyna się w chwili rozpoznania cukrzycy, główna zmiana strukturalna to przerost kłębuszków nerkowych, czynnościowa to zwiększona o 20–30% w porównaniu z osobami zdrowymi filtracja kłębuszkowa; może wystąpić przejściowa mikroalbuminuria;
- **II – stadium zacisza, utajenia (rozwój uszkodzeń ultrastrukturalnych i postępujące pogrubienie błony podstawnej włóścików kłębuszka):** bez zmian w ich czynności i bez mikroalbuminurii; przejściowo może wystąpić zwiększone wydalanie albumin z moczem, np. podczas okresów złego wyrównania cukrzycy lub podczas większych wysiłków;

- **III – wczesna (zagrożająca) nefropatia cukrzycowa:** pojawienie się mikroalbuminurii, czyli stale zwiększonego wydalania albumin z moczem (30–300 mg/dobę); filtracja kłębuszkowa jest nadal zwiększona; ciśnienie tętnicze stopniowo wzrasta w zakresie 10–15% powyżej wartości u osób zdrowych;
- **IV – jawna nefropatia cukrzycowa:** filtracja kłębuszkowa w początkowym okresie tego stadium ulega normalizacji, a następnie stopniowo się obniża; często występuje utrwalone nadciśnienie tętnicze; pojawia się białkomocz:
 - okres wczesny – nie ma jeszcze objawów klinicznych uszkodzenia nerek,
 - okres późny – białkomocz powyżej 0,5 g/dobę, klinicznie jawna nefropatia;
- **V – schyłkowa niewydolność nerek.**

Częstość występowania zmian nerkowych różni się u chorych na cukrzycę typu 1 i 2. U chorych z typem 1 wczesna nefropatia cukrzycowa pojawia się po ok. 5 latach od rozpoznania, choć może wystąpić znacznie wcześniej, nawet po roku. Badania morfometryczne wykazały, że już po 2 latach od klinicznego początku choroby stwierdza się jawne pogrubienie błony podstawnej włóścinek kłębuszka, a po 5 latach jej grubość wzrasta już o 30%. W cukrzycy typu 2 u ok. 20% chorych cechy wczesnej nefropatii (stadium III, stała albuminuria) występują już w momencie rozpoznania choroby. Jawna nefropatia cukrzycowa (stadium IV) w cukrzycy typu 1 występuje zwykle po 15–25 latach choroby, a w cukrzycy typu 2 zwykle po 5–15 latach.

Czynniki przyspieszające rozwój nefropatii cukrzycowej to:

- **zła kontrola metaboliczna cukrzycy:** wiele badań klinicznych wykazuje prostą zależność między wysokością glikemii a szybkością postępu nefropatii, normalizacja glikemii za pomocą intensywnej insulinoterapii wyraźnie zwalnia postęp choroby (zmniejszenie albuminurii oraz szybkości spadku przesączania kłębuszkowego);
- **nadciśnienie tętnicze:** nawet subkliniczne lub łagodne nadciśnienie tętnicze jest bardzo istotnym czynnikiem zwiększającym albuminurię, a jego obniżenie do warto-



Rycina 1. Glomerulopatia cukrzycowa. Rozlane i guzkowe stwardnienie międzywłóscinkowe. Ogniskowe włóknienie śródmiąższu z zanikiem cewek. Barwienie PAS

ści prawidłowych zmniejsza, a nawet całkowicie odwraca albuminurię u osób we wczesnym okresie nefropatii;

- **palenie papierosów:** u chorych na cukrzycę typu 1 palących papierosy częstość występowania albuminurii jest zdecydowanie większa niż u niepalących; palenie jest czynnikiem rozwoju i postępu nefropatii niezależnym od stopnia metabolicznej kontroli glikemii i wysokości ciśnienia tętniczego, co więcej, efekt ten zależy od liczby wypalanych papierosów;
- **dieta wysokobiałkowa:** zwiększa ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe, co prowadzi do hiperfiltracji i zwiększonego wydalania albumin; przy obniżonej podaży białka – ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe i GFR obniżają się, zmniejsza się także mikroalbuminuria;
- **niska masa urodzeniowa ciała:** wiąże się ze zmniejszoną liczbą nefronów, które powstają w życiu płodowym; preysponuje to do hiperfiltracji w pojedynczych nefronach i wystąpienia nadciśnienia tętniczego, a u chorych na cukrzycę może przyspieszać wystąpienie nefropatii cukrzycowej i nasilać jej progresję.

1.4. Morfologia nefropatii cukrzycowej

Nefropatia cukrzycowa dotyczy wszystkich czterech kompartmentów tkankowych nerki: kłębuszków, cewek, tkanki śródmiąższowej i naczyń krwionośnych. Najbardziej charakterystyczne zmiany dotyczą kłębuszków i zostały opisane w 1936 r. przez Kimmelstiela i Wilsona jako patognomoniczne dla nefropatii cukrzycowej.

1.4.1. Zmiany w kłębuszkach (glomerulopatia cukrzycowa)

Podstawowym wykładnikiem morfologicznym jest pogrubienie błon podstawnych naczyń kłębuszków – występuje u wszystkich chorych na cukrzycę. Pogrubieniu ulegają także błony podstawne cewek nerkowych.

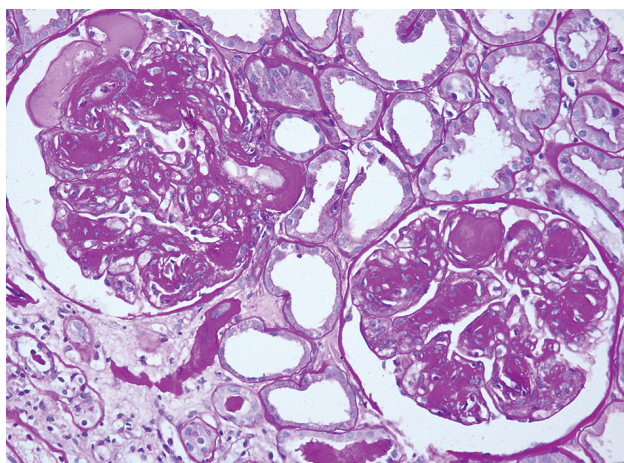
Morfologicznie stwierdza się trzy rodzaje złożonych zmian w kłębuszkach.

A. Zmiana rozlana (rozległa), rozlane stwardnienie międzywłóscinkowe

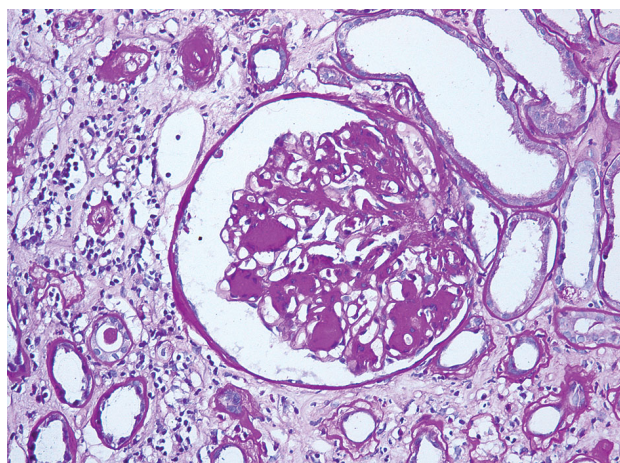
Zmiana rozlana (rozległa), rozlane stwardnienie międzywłóscinkowe (*diffuse diabetic glomerulosclerosis*, *diffuse intercapillary glomerulosclerosis*) polega na równomiernie rozłożonym przybytku macierzy mezangialnej i umiarkowanego stopnia proliferacji komórek mezangium z towarzyszącym wyraźnym pogrubieniem błon podstawnych. Wzdłuż błony podstawnej odkładają się złogi IgG, w obszarze mezangium w mniejszym nasileniu IgG i wyjątkowo rzadko C3 (ryc. 1., 4., 14., 15.).

B. Zmiana ogniskowa, guzkowe stwardnienie międzywłóscinkowe

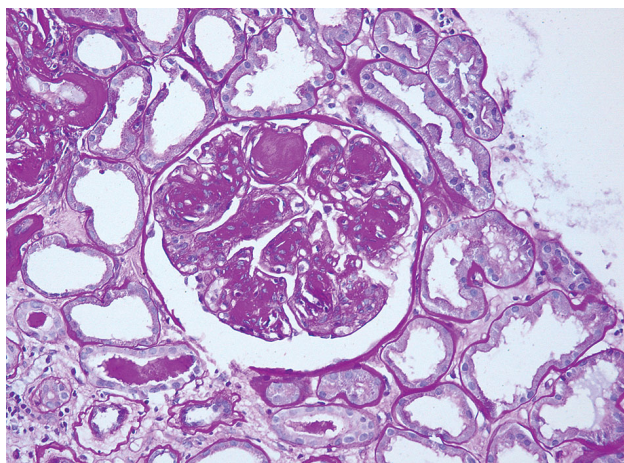
Zmiana ogniskowa, guzkowe stwardnienie międzywłóscinkowe (*nodular diabetic glomerulosclerosis*, *nodular intercapillary glomerularsclerosis*, zespół Kimmelstiela-Wilsona) jest przejawem miejscowego, ogniskowego nasilenia się zmian, ma postać kul (guzków) szklistych zlokalizowanych asymetrycznie w obwodowych częściach pętli naczyńiowych i oddzielonych od przestrzeni moczowej przez ścianę naczynia włosowatego. W skład guzków wchodzi błona podstawna pogrubiała do 420–680 nm, mukopolisacharydy oraz



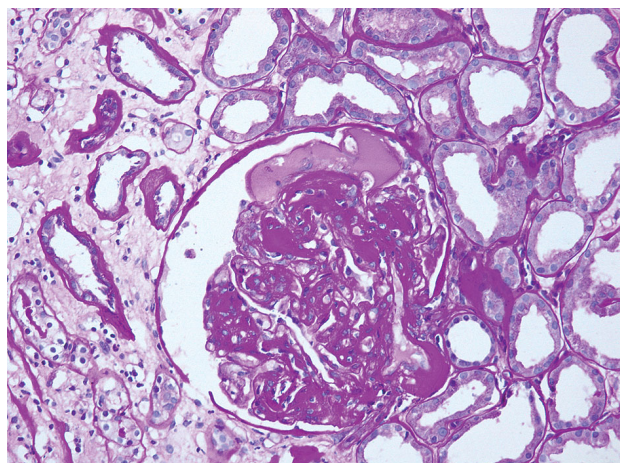
Rycina 2. Glomerulopatia cukrzycowa. Rozlane i guzkowe stwardnienie międzywłośniczkowe z obecnością mikrotętniaków włośniczek kłębuszków. Barwienie PAS



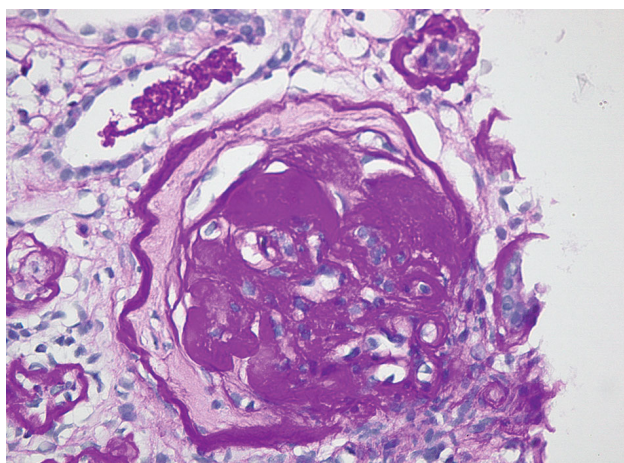
Rycina 3. Glomerulopatia cukrzycowa. Rozpoczynające się zmiany guzkowe i niespecyficzne zmiany zapalno-włóknieniowe śródmiąższu. Barwienie PAS



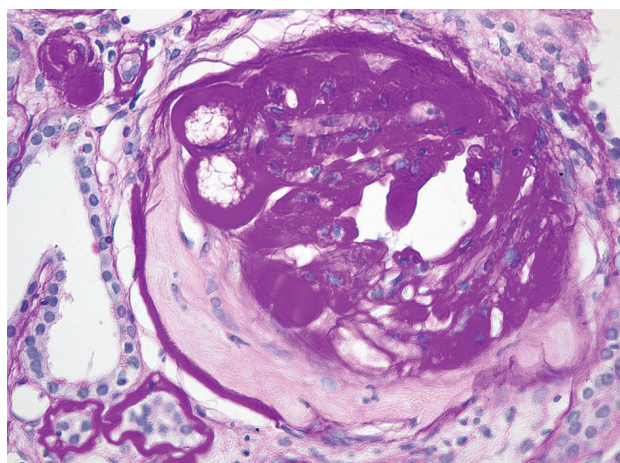
Rycina 4. Zaawansowana glomerulopatia cukrzycowa. Zespół Kimmelstiela-Wilsona. Guzkowe stwardnienie międzywłośniczkowe. Barwienie PAS



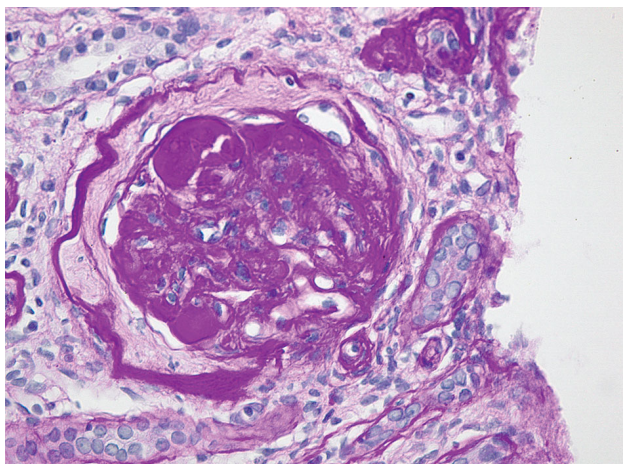
Rycina 5. Zaawansowana glomerulopatia cukrzycowa. Rozlane i guzkowe stwardnienie oraz mikrotętniaki włośniczek kłębuszka. Barwienie PAS



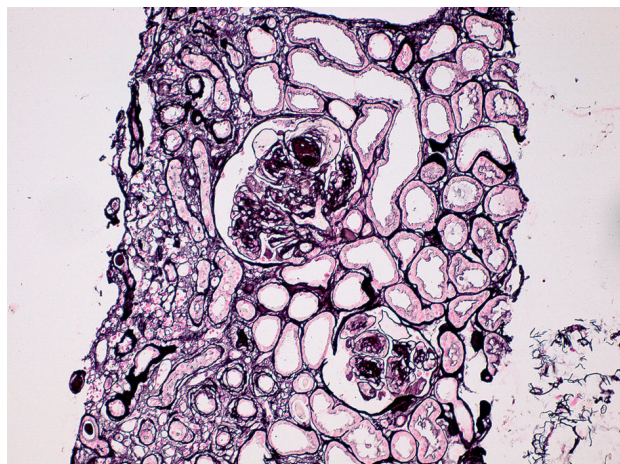
Rycina 6. Zaawansowana glomerulopatia cukrzycowa. Rozlane i guzkowe stwardnienie, guzki (czapeczki) fibrynowe Kossa. Barwienie PAS



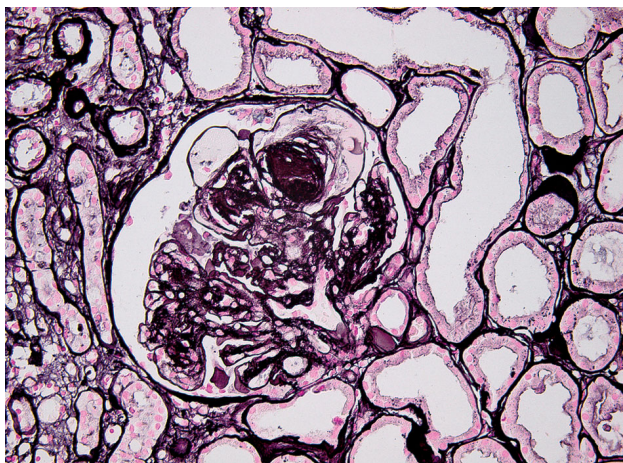
Rycina 7. Zaawansowana glomerulopatia cukrzycowa. Wybitne pogrubienie ścian włośniczek. Barwienie PAS



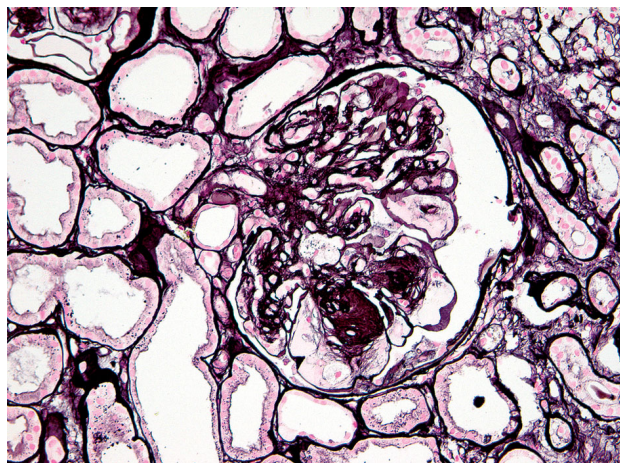
Rycina 8. Zaawansowana glomerulopatia cukrzycowa. Zespół Kimmelstiela-Wilsona. Duże acelularne zlewne guzki. Barwienie PAS



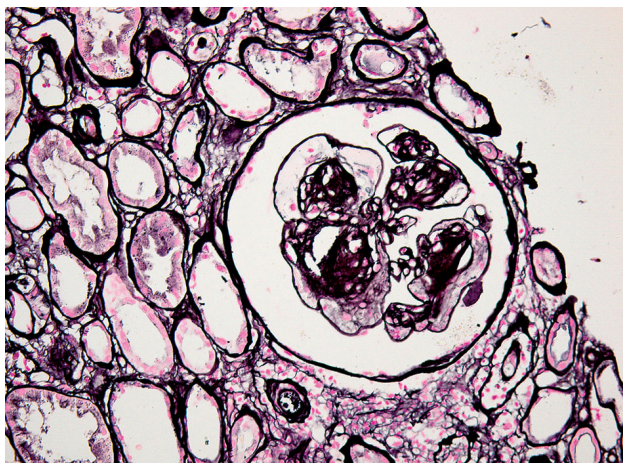
Rycina 9. Zaawansowana glomerulopatia cukrzycowa. Zespół Kimmelstiela-Wilsona. Guzkowe stwardnienie międzywłośniczkowe. Srebrzenie wg metody Jonesa



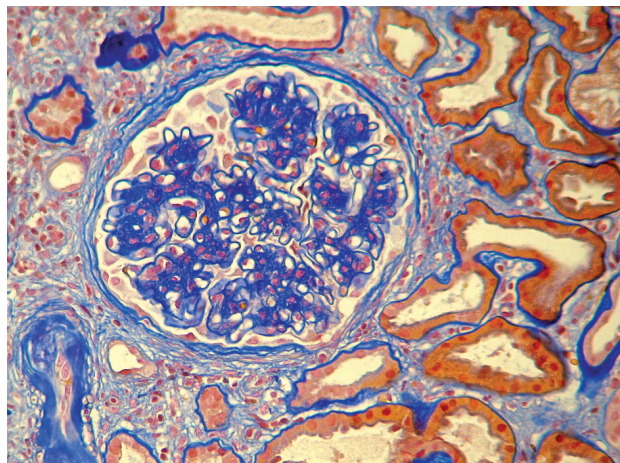
Rycina 10. Zaawansowana glomerulopatia cukrzycowa. Zespół Kimmelstiela-Wilsona. Guzkowe stwardnienie międzywłośniczkowe z obecnością mikrotętniaków na obwodzie guzków. Srebrzenie wg metody Jonesa



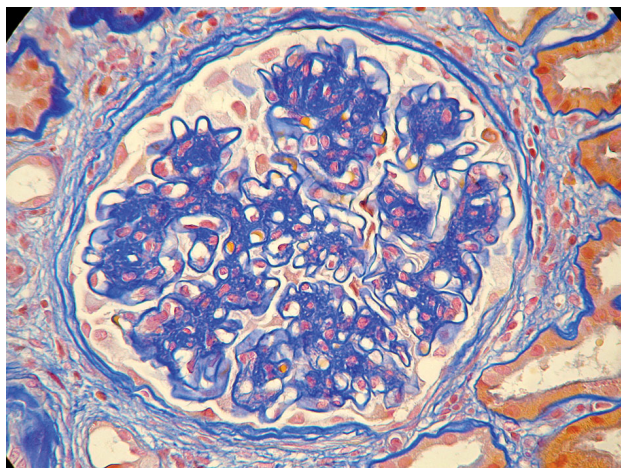
Rycina 11. Zaawansowana glomerulopatia cukrzycowa. Guzkowe stwardnienie i mikrotętniaki włośniczek kłębuszka na obwodzie guzków. Srebrzenie wg metody Jonesa



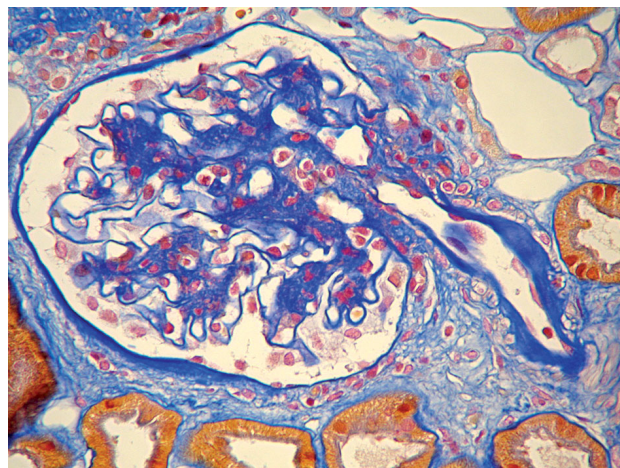
Rycina 12. Zaawansowana glomerulopatia cukrzycowa. Rozlane i guzkowe stwardnienie oraz mikrotętniaki włośniczek kłębuszka. Srebrzenie wg metody Jonesa



Rycina 13. Nefropatia cukrzycowa. Rozlane przybytek macierzy mezangium i stwardnienie. Zmiany śródmiąższowe: włóknienie i zanik cewek. Barwienie AFOG



Rycina 14. Glomerulopatia cukrzycowa. Rozlany („taśmowaty”) przybytek macierzy mezangium z tendencją do segmentalnego szklwienia pętli włosniczek. Barwienie AFOG



Rycina 15. Glomerulopatia cukrzycowa. Rozlane twarżnienie kłębuszka i włóknienie okołokłębuszkowe. Barwienie AFOG

lipidy. Jest ona wydłużona, pofałdowana i łączy się z podobną do niej substancją w obrębie mezangium (substancja błonopodobna) (ryc. 5.–8.).

Świeżo powstałe guzki są PAS-dodatnie, barwią się metodą van Gieson na żółto, guzki starsze na czerwono i są silnie srebrochlonne (ryc. 9.–12.).

Ponieważ cewki są perfundowane przez naczynia pochodzące z tętniczek odprowadzających kłębuszka, w zaawansowanej postaci guzkowej, z czasem powiększające się złogi i guzki uciskają naczynia, prowadząc do niedokrwienia i zaniku kanalików oraz włóknienia śródmiąższu.

Guzki nie są obserwowane w każdym zraziku kłębuszka ani też w każdym kłębuszku, ale w każdym kłębuszku stwierdza się zmiany rozlane. Ten ilościowy aspekt zmian morfologicznych stał się elementem różnicującym w najnowszej klasyfikacji morfologicznej nefropatii cukrzycowej (tab. I).

Guzki sklerotyczne mogą występować wraz z tętniakami ściany naczyń włosowatych kłębuszka i zarazem w odpowiedzi na nie. Powstawanie ektazji światła naczyń i mikrotętniaków, powtarzająca się mezangioliza i następne zapadanie się ściany naczyń prowadzi do formowania się guz-

ków. Takie mikrotętniakowate poszerzenie naczynia widoczne jest zwykle na obwodzie guzka (ryc. 10.–12.).

Zmiana wysiękowa lub wsiękowa (exsudative lesion, insudative lesion)

Zmiany rozległa i guzkowa mogą być wikłane przez zmianę dodatkową, która występuje w dwóch postaciach:

- czapczek fibrynowych (*fibrin caps*, guzki Kossa) – na biegunie pętli naczyniowej pod śródbłonkiem tworzą się charakterystyczne struktury czapczkowate, które powstają w wyniku akumulacji szklatego homogennego acelularnego materiału w wyniku przesiekania („wsiękania”) białek osocza w obręb ściany naczynia; czapczki zawierają włóknik i dużo tłuszczów, są PAS-dodatnie i impregnują się srebrem; zmiana ta jest charakterystyczna, ale nie patognomoniczna dla cukrzycy, może się bowiem zdarzyć czasem w przypadku FSGS, nefropatii toczniowej, zaawansowanego nadciśnienia czy odmiedniczkowego zapalenia nerek;
- kropli torebki (*capsular drop lesion*) – analogiczne struktury pojawiające się pod nabłonkiem torebki kłębuszka i wpuklające się do przestrzeni moczowej.

Tabela I. Klasyfikacja morfologiczna nefropatii cukrzycowej (2010 r.)

KLASA	KATEGORIA MORFOLOGICZNA ZMIAN	KRYTERIA KLASYFIKUJĄCE
I	dyskretnie lub niespecyficzne zmiany w MŚ oraz pogrubienie GBM potwierdzone w ME	izolowane pogrubienie GBM: > 395 nm u kobiet > 430 nm u mężczyzn powyżej 9. roku życia biopsja nie spełnia kryteriów rozpoznania klasy II, III lub IV
IIa	niewielka ekspansja mezangium (<i>mild mesangial expansion</i>)	niewielka ekspansja mezangium w >25% obszaru mezangium biopsja nie spełnia kryteriów rozpoznania klasy III lub IV
IIb	rozległa ekspansja mezangium (<i>severe mesangial expansion</i>)	rozległa ekspansja mezangium w >25% obszaru mezangium biopsja nie spełnia kryteriów rozpoznania klasy III lub IV
III	stwardnienie guzkowe (zespół Kimmelstiela-Wilsona)	przynajmniej jedna zmiana guzkowa spełniająca kryteria zespołu biopsja nie spełnia kryteriów rozpoznania klasy IV
IV	zaawansowane cukrzycowe stwardnienie kłębuszków (<i>advanced diabetic glomerulosclerosis</i>)	globalne stwardnienie >50% kłębuszków w zachowanych kłębuszkach zmiany od klasy I do III

Tabela II. System punktowy klasyfikujący zmiany morfologiczne w nefropatii cukrzycowej

RODZAJ ZMIAN	KRYTERIA	PUNKTACJA
zmiany śródmiąższowe IFTA	bez IFTA	0
	<25%	1
	25% do 50%	2
	>50%	3
zapalenie śródmiąższowe	nieobecne	0
	naciek wyłącznie na obszarze IFTA	1
	naciek poza obszarem IFTA	2
zmiany naczyniowe szkliwienie arterioli	nieobecne	0
	przynajmniej jeden obszar	1
	więcej niż jeden obszar	2
obecność dużych naczyń arterioloskleroza (ocena naczyń najbardziej zmienionego)		tak/nie
	bez pogrubienia błony wewnętrznej	0
	pogrubienie błony wewnętrznej nie przekracza grubości błony środkowej	1
	pogrubienie błony wewnętrznej przekracza grubość błony środkowej	2

IFTA, *interstitial fibrosis, tubular atrophy, włóknienie śródmiąższowe, zanik cewek*

1.4.2. Zmiany w naczyniach

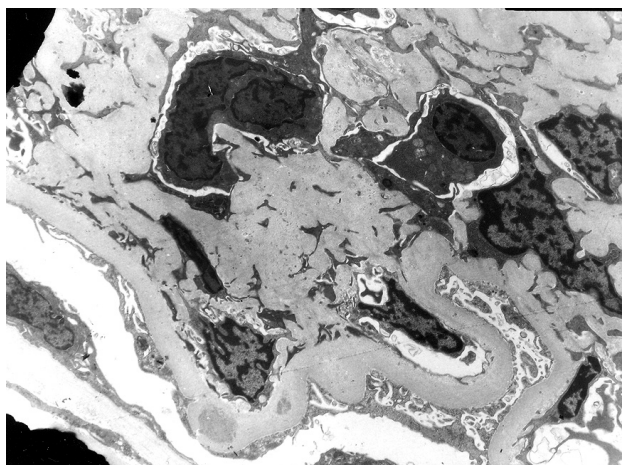
Miażdżyca tętnic i tętniczek nerkowych stanowi część układowego zajęcia naczyń krwionośnych u pacjentów z cukrzycą. Najbardziej charakterystyczną cechą jest szkliste stwardnienie tętniczek (*arteriosclerosis*), które zajmuje nie tylko tętniczki doprowadzające, ale również odprowadzające. Miażdżyca tętniczek odprowadzających jest spotykana niemal wyłącznie u osób z cukrzycą. Ponadto szkliwienie ma nasilenie i zaawansowanie często nieadekwatne do wieku pacjenta, co jest również cechą dyskryminującą tę grupę pacjentów.

1.4.3. Zmiany cewkowo-śródmiąższowe

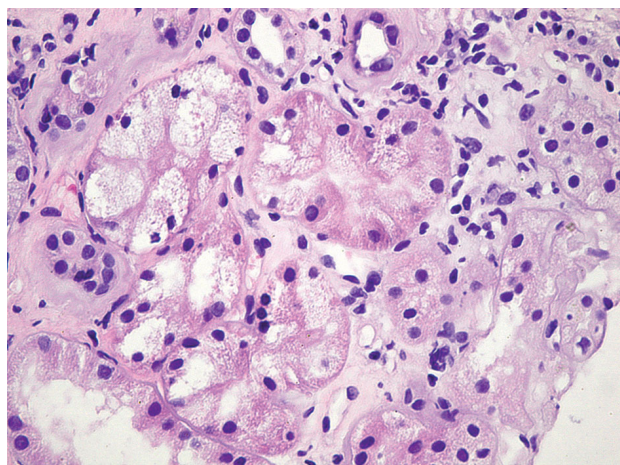
Zmiany cewkowo-śródmiąższowe mają duże znaczenie diagnostyczne i prognostyczne w przebiegu nefropatii cukrzycowej, a ich rosnąca wartość znalazła swoje odzwierciedlenie w najnowszej klasyfikacji morfologicznej nefropatii cukrzycowej (tab. II).

Obejmują następujące spektrum zmian:

- zapalenie odmiedniczkowe nerek – pojawia się często i ma cięższy przebieg niż u chorych bez cukrzycy; może mieć formę ostrą lub przewlekłą; u chorych z postacią ostrą może wystąpić ostra martwica brodawek nerkowych;
- pogrubienie błony podstawnej cewek paralelne do pogrubienia GBM kłębuszków – stopień tego pogrubienia jest zdecydowanie większy u pacjentów z nefropatią cukrzycową niż u osób niechorujących na cukrzycę i z zanikiem cewek oraz zmianami śródmiąższu w przebiegu innych chorób nerek;
- zanik cewek i włóknienie śródmiąższowe – włóknienie jest zwykle proporcjonalne do zmian naczyniowych, rzadziej kłębuszkowych; panuje coraz większa zgodność co do poglądu, że to zmiany śródmiąższowe mogą w sposób kluczowy determinować odległą funkcję nerki (tab. II, ryc. 13.–15.);



Rycina 16. Wykładniki nefropatii cukrzycowej w ME: pogrubienie i zatarcie struktury błony podstawnej, ekspansja macierzy mezangium i częściowe stopienie wypustek stopowatych podocytów



Rycina 17. Nefropatia cukrzycowa. Komórki Armanniego-Ebsteina. Barwienie HE

- pacjenci z niekontrolowanym cukromocem mogą ponownie absorbować glukozę i gromadzić ją w postaci glikogenu w nabłonku kanalików, stąd dla zaawansowanej, długotrwałej cukrzycy, a zwłaszcza zgonów w przebiegu śpiączki cukrzycowej typowe są złogi glikogenu widoczne jako różnej wielkości jasne wakuole w komórkach części prostej kanalików głównych na granicy kory i rdzenia nerki – są to komórki Armanniego-Ebsteina (ryc. 16. i 17.).

1.4.4. Zmiany w mikroskopie fluorescencyjnym i elektronowym

Mikroskop fluorescencyjny:

- niespecyficzne linijne świecenie IgG wzdłuż błony podstawnej włósniczek kłębuszka i błon podstawnych cewek, pozostałe immunoglobuliny bardzo rzadko,
- złogów składowych dopełniacza typowo się nie stwierdza,
- złogi IgG nie reprezentują rzeczywistych depozytów immunologicznych, ale stanowią raczej wyraz nieimmunologicznego przechwycenia i „uwięźnięcia” w obszarze GBM.

Mikroskop elektronowy:

- pojedyncze zmiany są niespecyficzne, ale jako konstelacja cech stanowią obraz typowy dla nefropatii cukrzycowej,
- rozlane pogrubienie błony podstawnej, zwłaszcza w obszarze środkowej blaszki gęstej (*lamina densa*) (ryc. 18.),
- przybytek i ekspansja macierzy mezangium (*mesangial sclerosis*) z uciskiem i „zgnieceniem” komórek mezangium,
- rozlane stopienie wypustek stopowatych podocytów jako wyraz białkomoczu.

1.5. Najnowsza klasyfikacja morfologiczna nefropatii cukrzycowej

Klasyfikacje morfologiczne stanowią uznane i cenne uzupełnienie histopatologii w nefropatii toczniowej, nefropatii IgA czy FSGS. Nie opracowano jednak nigdy zbiorczej, jednolitej klasyfikacji morfologicznej zmian w przebiegu nefropatii cukrzycowej.

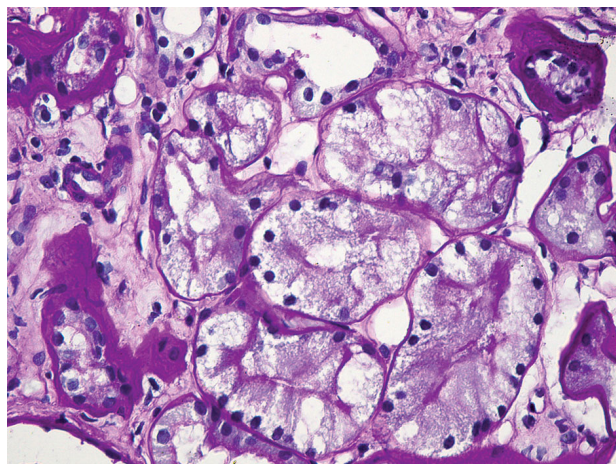
Propozycja nowej klasyfikacji pojawiła się w 2010 r. i stanowi konsensus w ocenie zmian nerkowych w przebiegu cukrzycy typu 1 i 2. Jej założeniem było możliwie szerokie uwzględnienie spektrum zmian morfologicznych, ale jednocześnie realna użyteczność i łatwość zastosowania w codziennej, rutynowej praktyce nefropatologicznej.

W klasyfikacji odrębnie uwzględniono parametry zmian kłębuszkowych, które podzielono na 4 klasy glomerulopatii oraz stopień zmian śródmiąższowych i zajęcia naczyń – te drugie zestawiając w systemie punktowym (tab. I, II).

Wydaje się, że nowa klasyfikacja nosi znamiona przydatności, autorzy potwierdzili jej powtarzalność i może stać się pomocnym narzędziem w diagnostyce nefropatii cukrzycowej. Na ocenę jej znaczenia w prognozowaniu przebiegu nefropatii cukrzycowej trzeba będzie jednak jeszcze poczekać.

1.6. Diagnostyka różnicowa

W preparatach barwionych rutynowo HE zmiany w nefropatii cukrzycowej, zwłaszcza w jej postaci guzkowej, mogą wymagać różnicowania z wieloma jednostkami chorobowymi.



Rycina 18. Nefropatia cukrzycowa. Komórki Armanniego-Ebsteina. Barwienie PAS

Błoniasto-rozplemowe KZN (postać lobularna) – w zapaleniu zmiana dotyczy wszystkich kłębuszków, w stwardnieniu cukrzycowym – wielu, ale nie wszystkich kłębuszków. W zapaleniu zraziki kłębuszka mogą przypominać guzki, ale wszystkie pętle przekształcone są jednakowo, są analogicznej wielkości i widoczny jest dużego stopnia rozplem komórek. W stwardnieniu cukrzycowym guzki są asymetryczne, nierównej wielkości, znajdują się w jednej lub kilku pętlach, ich komórkowość jest niewielka i zachowana wyłącznie na obwodzie guzka. Arteriolskleroza jest zjawiskiem częstym w cukrzycy i rzadkim w zapaleniu.

Amyloidoza – guzki amyloidowe są zazwyczaj całkowicie acelularne, nawet na obwodzie. W przeciwieństwie do guzków cukrzycowych nie są srebrochłonne. Rozstrzygające jest barwienie czerwienią Kongo na obecność amyloidu.

Choroba łańcuchów lekkich w przebiegu dyskracji plazmocytarnych – może prowadzić do powstawania stwardnienia podobnego do guzków cukrzycowych, ale zmiany te są jednakowej wielkości zarówno w obrębie tego samego kłębuszka, jak i w różnych kłębuszkach pacjenta. Guzki cukrzycowe różnią się wielkością i zazwyczaj w jednym kłębku występuje 1 lub zaledwie 2 guzki. Komórkowość guzków w cukrzycy jest mniejsza, ale większa jest ich srebrochłonność.

Rzadsze jednostki chorobowe wymagające różnicowania z postacią rozlaną:

- nefropatia błoniasta,
- glomerulopatia włóknikowa (*fibrillary glomerulonephritis*),
- glomerulopatia immunotaktoidalna (*immunotactoid glomerulonephritis*).

2. Choroba Fabry'ego

2.1. Definicja i patogenezę

Choroba Fabry'ego (Andersona i Fabry'ego, *angiokeratoma corporis diffusum universale*) została opisana w 1898 r. niezależnie przez dwóch dermatologów, Niemca Johanna Fabry'ego i Anglika Williama Andersona, u pacjentów z charakterystycznymi zmianami skórnymi o typie naczynek

rogowaciejących (angiokeratoma) i z białkomoczem. Jest drugą pod względem częstości występowania po chorobie Gauchera wrodzoną wieloukładową chorobą spichrzeniową z grupy sfingolipidoz i charakteryzuje się niedoborem enzymu lizosomalnego α -galaktozydazy A (α -GAL). W wyniku tego defektu dochodzi do postępującej wewnątrzkomórkowej lizosomalnej akumulacji glikosfingolipidów z terminalnymi resztami α -galaktozylowymi, w tym głównie globotriazyloceramidu (Gb3). Zapadalność na tę chorobę szacuje się na ok. 1 przypadek na 117 000 osób rasy białej, najczęściej choruje rasa kaukaska.

Jest schorzeniem dziedzicznym z chromosomem X i wynika z mutacji w genie *GAL* w locus Xq22 kodującym enzym α -galaktozydazę. Chorują głównie mężczyźni, choć uważa się, że do manifestacji klinicznej choroby może dojść nawet u 30% heterozygotycznych kobiet. Dotychczas opisano ok. 300 mutacji we wszystkich 7 eksonach genu. Stopień spadku aktywności enzymu różni się w zależności od mutacji, co decyduje o heterogennej ekspresji fenotypowej schorzenia. Mężczyźni z chorobą Fabry'ego (hemizygoty) przekazują gen wszystkim córkom, nie przekazują go synom, natomiast kobiety nosicielki (heterozygoty) mają 50% szansy na przekazanie nieprawidłowego genu córkom i synom. Stężenie α -GAL w różnych populacjach różni się i jeśli ocenimy je jako procent prawidłowego stężenia α -GAL w osoczu, to wynosi: u pacjentów z klasyczną chorobą Fabry'ego zwykle mniej niż 1%, u heterozygot 0–100%, u pacjentów z postacią kardiologiczną choroby – 1–35%. Objawy uszkodzenia narządów zwykle pojawiają się w wieku 20–30 lat, ale akumulacja Gb3 w tkankach zaczyna się już w chwili urodzenia, a nawet wcześniej i ma charakter stale postępujący.

2.2. Objawy kliniczne

Na podstawowy obraz kliniczny choroby składają się bóle mięśniowo-kostne o natężeniu od słabego do bardzo silnego, zmiany skórne typu angiokeratoma, białkomocz i niewydolność nerek. W naturalnej historii choroby najczęściej pierwszymi objawami, występującymi zwykle w wieku szkolnym, są piekące, napadowe bóle rąk i stóp nasilające się podczas wysiłku fizycznego i stanu gorączkowego, trwające kilka godzin lub nawet dni, oraz zaburzenia wydzielania potu prowadzące do upośledzonej termoregulacji. Akroparestezje te słabną z wiekiem.

Kilka lat później pojawiają się opisane powyżej zmiany skórne, ciemnoczerwone rogowaciejące naczyniaki zlokalizowane głównie w okolicy bioder, ud i krocza, a także objawy ze strony przewodu pokarmowego – bóle brzucha, nudności i biegunki.

Najczęściej chorobę rozpoznaje się w 3. i 4. dekadzie życia, kiedy pojawiają się objawy niewydolności serca, zaburzenia rytmu serca, objawy neurologiczne oraz oczne i dochodzi do zajęcia nerek z postępującym zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej.

Pełne spektrum objawów klinicznych choroby obejmuje:

- parestezje i akroparestezje odczuwane jako stały ból najczęściej w okolicy dłoni lub stóp jako pieczenie, mrowienie, łamanie czy też uczucie stałego dyskomfortu;
- bóle kostno-mięśniowe zlokalizowane w okolicach stawów kończyn górnych i dolnych, wymagające podawania analgetyków (nawet tramadolu i morfiny);

- przełomy Fabry'ego – zwykle odczuwane jako ataki bardzo silnego, rozdzierającego, łamiącego, palącego bólu, początkowo odczuwanego w obrębie dłoni i stóp, a następnie promieniującego do innych części ciała;
- zmiany skórne – naczyniaki rogowaciejące zlokalizowane na skórze podbrzusza, bioder, ud i krocza, tzw. wysypka kąpielówkowa;
- zaburzenia neurologiczne w postaci hipertermii, spadku tolerancji wysokiej i niskiej temperatury otoczenia, zaburzeń wydzielania potu (anhydroza);
- *vertigo*, szumy w uszach, zachwiania równowagi;
- zaćma podtorebkowa;
- dystrofia rogówki zwana *cornea verticillata*;
- nasilające się uszkodzenie słuchu;
- dolegliwości żołądkowo-jelitowe: bóle brzucha, biegunka, wymioty, nudności;
- zaburzenia układu krążenia: przerost mięśnia lewej komory serca (kardiomiopatia), wady zastawki dwudzielnej (niedomykalność), zaburzenia rytmu serca;
- uszkodzenie nerek: białkomocz, zespół nercycowy, przewlekła niewydolność nerek; progresja glomerulopatii sprawia, że przeciętnie po 8–10 latach u chorego rozwija się niewyrównana niewydolność nerek;
- incydenty naczyniowo-mózgowe: udar mózgu, przemijające napady niedokrwienia mózgu; uwaga – objawy neurologiczne mogą prowadzić do błędnego rozpoznania stwardnienia rozsianego.
Za rozpoznaniem choroby Fabry'ego przemawiają:
- rodzinne występowanie choroby,
- typowe zmiany skórne i parestezje,
- przerost mięśnia sercowego,
- zmiany nerkowe z jej charakterystycznym obrazem mikroskopowym w biopsji,
- zmiany oczne.

2.3. Obraz mikroskopowy klasycznej postaci nefropatii w chorobie Fabry'ego

Patomechanizm zmian w nerkach związany jest z akumulacją Gb3 w naczyniach nerkowych i komórkach śródbłonna włóscinek kłębuszkowych oraz w podocytach i komórkach mezangialnych. Pojawiają się wtórne zmiany zapalne, zmniejszenie przepływu krwi, upośledzenie zdolności do zagęszczania moczu i nieodwracalne uszkodzenie nefronu.

Mikroskop świetlny:

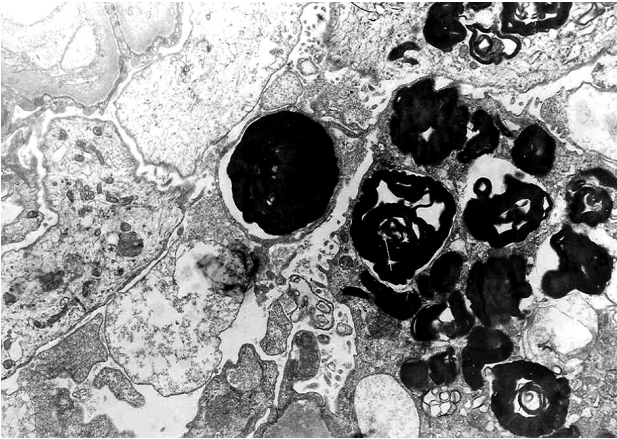
- powiększenie, obrzęk i wakuolizacja komórek nabłonka kłębuszków (podocytów),
- w skrawkach nieutrwalonych widoczne sudanofilne, PAS-dodatnie białkowo-lipidowe wakuole w komórkach nabłonka i śródbłonna kłębuszków, w komórkach mezangialnych, śródbłonna arterioli, nabłonka cewek dystalnych i w śródmiąższowych komórkach piankowatych,
- w toku progresji choroby zmiany kłębuszkowe ewoluują w kierunku FSGS i globalnego stwardnienia kłębuszków.

Mikroskop fluorescencyjny:

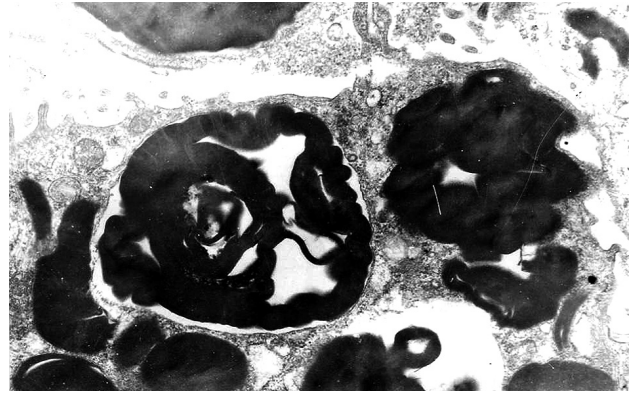
- brak świecenia lub świecenie niespecyficzne.

Mikroskop elektronowy:

- elektronowo gęste osmofilne wtręty określane jako ciała blaszkowate (*lamellated bodies*, *myelin-like bodies*, *myeloid bodies*, *zebra bodies*) w lizosomach wszystkich komórek,



Rycina 19. Choroba Fabry'ego. Osmofilne wtręty typu *myelin-like bodies* (*myeloid*, *zebra bodies*) w obrębie podocytów i komórek śródłonka włósniczek kłębuszka. ME



Rycina 20. Choroba Fabry'ego. Osmofilne wtręty typu *myelin-like bodies* (*myeloid*, *zebra bodies*) w obrębie podocytów kłębuszka. ME

szczególnie obfite w podocytach, komórkach nabłonka cewek dystalnych i w tętniczkach (ryc. 19., 20.).

2.4. Diagnostyka różnicowa, rokowanie i leczenie

2.4.1. Diagnostyka różnicowa

Powiększenie, obrzmienie i wakuolizacja podocytów może występować w innych chorobach spichrzeniowych, takich jak: choroba Gauchera, choroba Hurler, mukopolisacharydoza typu II, choroba Niemann-Picka, Farbera czy fukozidoza, ale w ich przebiegu nie stwierdza się w lizosomach w ME wtrętów *myeloid bodies*.

2.4.2. Rokowanie

Średnia długość życia mężczyzn z chorobą Fabry'ego wynosi ok. 45–50 lat, kobiety z objawową chorobą Fabry'ego żyją średnio 10 lat dłużej niż chorzy mężczyźni. Jednak najważniejszą przyczyną chorobowości i śmiertelności są incydenty sercowo-naczyniowe: ostre – udar mózgu, zawał serca, migotanie komór, oraz przewlekłe – postępująca niewydolność serca.

2.4.3. Leczenie

Leczenie choroby jest przyczynowe, stosuje się substytucję preparatem dożylnym rekombinowanej α -galaktozydazy A, której niedobór jest przyczyną choroby. W Polsce zarejestrowane są dwa preparaty: agalzydaza α (Replagal) i agalzydaza β (Fabrazyme).

Badania kliniczne wykazały, że enzymatyczna terapia substytucyjna jest bezpieczna, zmniejsza liczbę złogów glikosfingolipidów w tkankach, spowalnia postęp choroby i w części przypadków ogranicza objawy. W trakcie leczenia stwierdzono zmniejszenie dolegliwości ze strony kończyn, zahamowanie pogarszania się czynności nerek, cofanie się przerostu mięśnia sercowego oraz ustąpienie objawów ze strony przewodu pokarmowego.

Praca finansowana z grantu MNiSW: N N402 088735, oraz wykonana w ramach projektu pn. „Program rozwoju Akademii Medycznej we Wrocławiu” realizowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego, Program Operacyjny Kapitał Ludzki (Umowa nr UDA-POKL.04.01.01-00-010/08-00).

Piśmiennictwo

1. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine* (Baltimore) 2002; 81: 122-138.
2. Breunig F, Wanner Ch. Update on Fabry disease: kidney involvement, renal progression and enzyme replacement therapy. *J Nephrol* 2008; 21: 32-37.
3. Czekalski S. Nefropatia cukrzycowa czy cukrzycowa choroba nerek? *Forum Nefrol* 2008; 1: 53-56.
4. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 22: 5-30.
5. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (red.). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Wolters Kluwert, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006; 803-853; 1200-1257.
6. Kłębuszkowe choroby nerek. Rutkowski B, Klinger M (red.). *Wydawnictwo Medyczne MAKmed*, Gdańsk 2003.
7. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Counsel* 2008; 17: 79-83.
8. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32 Suppl 2: 64-78.
9. Nakagawa T, Kosugi T, Haneda M, et al. Abnormal angiogenesis in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2009; 58: 1471-1478.
10. Nakagawa T, Segal M, Croker B, et al. A breakthrough in diabetic nephropathy: the role of endothelial dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2775-2777.
11. Okuda S. Renal involvement in Fabry's disease. *Intern Med* 2000; 39: 601-602.
12. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 556-563.
13. *Silva's Diagnostic Renal Pathology*. Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T, D'Agati VD, Silva FG (eds.). Cambridge University Press, New York 2009; 273-310.