

ZMIANY W NERKACH W TOCZNIU RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM I INNYCH CHOROBACH AUTOIMMUNOLOGICZNYCH

AGNIESZKA HAŁOŃ

1. Toczeń rumieniowaty układowy

1.1. Definicja i patogeneza

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) jest ogólnoustrojową chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się utratą tolerancji na własne antygeny i produkcją autoprzeciwciał tworzących kompleksy immunologiczne odkładające się w różnych narządach i wywołujących reakcję zapalną. W rozwoju toczenia biorą udział czynniki genetyczne, środowiskowe i hormonalne. Patogeneza toczenia łączy w sobie zaburzone mechanizmy odpowiadzi immunologicznej wrodzonej i nabytej, a dominującym zaburzeniem jest utrata tolerancji na własne antygeny, która wynika z osłabienia supresyjno-regulatorej funkcji limfocytów T.

Nefropatia toczniowa (*lupus nephritis*, *lupus nephropathy* – LN; toczniowe zapalenie nerek – TZN) należy do częstych powikłań toczenia rumieniowatego układowego. Uważa się, że rozwija się ona u ok. 50–80% chorych z rozpoznaniem tego schorzenia, przy czym we wczesnym okresie objawy kliniczne choroby nerek występują tylko u 25–40% chorych. Jak ma to miejsce w innych chorobach autoimmunologicznych, kobiety chorują częściej niż mężczyźni (wskaźnik zachorowań: 8–13 do 1). Choroba dotyka osoby w każdym przedziale wiekowym, spora grupa pacjentów to osoby nastoletnie, przy czym zachorowania przed okresem dojrzewania i w wieku podeszłym zdarzają się rzadziej. Występowanie objawów nefropatii toczniowej w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego jest w dużej mierze zależne nie tylko od wieku chorych, lecz także pochodzenia etnicznego i czynników genetycznych. Zachorowanie znacznie częściej dotyczy Afroamerykanów i Latynosów niż rasy kaukaskiej, a istotną rolę odgrywiają powiązania z określonymi antygenami zgodności tkankowej (HLA DR3).

1.2. Objawy kliniczne nefropatii toczniowej

Przebieg nefropatii toczniowej może prezentować różnorodny obraz kliniczny, począwszy od niewielkich zmian w moczu (nieznaczny białkomocz z erytrocetrią lub bez niej, co obserwuje się najczęściej), poprzez zespół nerczycowy z dobowym wydalaniem z moczem nawet do kilkunastu gramów białka, a kończąc na rozwoju postępującej niewydolności nerek. Często zespół nerczycowy rozwija się nagle, jako jeden z objawów bardzo aktywnej cho-

roby układowej nawet u tych chorych, u których wcześniej nefropatii nie rozpoznawano. Przypadki gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek obserwuje się stosunkowo rzadko, ale są one obciążone poważnym rokowaniem odnośnie do przywrócenia funkcji nerek. U chorych z nefropatią toczniową, u których pomimo leczenia utrzymuje się białkomocz powyżej 1,0 g na dobę, obserwuje się powolny postęp przewlekłej choroby nerek, co doprowadza po wielu latach do konieczności zastosowania leczenia nerkozastępczego.

Istotne klinicznie jest to, że często do obrazu morfologicznego nefropatii toczniowej mogą dołączać się inne zmiany w nerkach, związane z wieloletnim nadciśnieniem tętniczym, przyjmowaniem leków nefrotoksycznych, otyłością czy cukrzycą.

Częstość występowania objawów klinicznych u chorych jest następująca:

- białkomocz jest objawem dominującym (95–100%),
- zespół nerczycowy (45–60%),
- krwinkomocz (80%),
- wałeczki szkliste (30%),
- wałeczki erytrocytarne (10–15%),
- nadciśnienie tętnicze (20–50%),
- upośledzenie filtracji kłębuszkowej (40–80%),
- schyłkowa niewydolność nerek (10–25%).

1.3. Morfologia głównych zmian kłębuszkowych

Patologia nefropatii toczniowej dotyczy wszystkich składowych miąższu nerki, jednak uznaje się, że o odległym rokowaniu przesądzają przede wszystkim zmiany patologiczne w kłębuszkach nerkowych.

Rodzaj i typ zmian patologicznych obserwowanych w obrębie kłębuszków nerkowych wiąże się w dominującej mierze z miejscem odkładania się lub miejscem powstawania *in situ* kompleksów immunologicznych.

W przebiegu nefropatii toczniowej obserwuje się trzy główne rodzaje zmian kłębuszkowych o różnym nasileniu i postaci oraz o różnej dynamice.

Mezangialne rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN):

- zmiany polegają na rozplemie komórek mezangialnych oraz towarzyszącym przybytku macierzy mezangium różnego stopnia,
- badanie immunopatologiczne: złogi IgG samodzielnie lub z towarzyszeniem IgM i IgA oraz składników dopełniacza C3 i C1q w lokalizacji mezangialnej.

Błoniasto-rozplemowe, wewnątrzwołniczkowe (lub śródwołniczkowe) KZN:

- dochodzi do gromadzenia się złożeń pod śródbłonkiem, co daje obraz tzw. pętli drutu (*wire loops*), oraz w mezangium kłębuszka,
- złoże przyczyniają się do uszkodzenia komórek śródbłonka i prowadzą do ich obrzęku, rozplemu i uwalniania czynników stymulujących rozplem komórek mezangialnych,
- rozplemowi (zazwyczaj znacznego stopnia) komórek mezangialnych towarzyszy przybytek macierzy pozakomórkowej mezangium i jej przemieszczenie (interpozycja),
- kłębuszki cechują się nadmierną komórkowością i zróżnicowanym pogrubieniem GBM, co nadaje im strukturę zrazikową (lobulizacja kłębuszka),
- badanie immunopatologiczne: złoże IgG (głównie IgG1 i IgG3) i składników dopełniacza (C3, C1q, C4) o lokalizacji globalnej: obwodowej (podśródbłonkowo) oraz mezangialnej (tu dodatkowo mogą lokalizować się złoże IgM i IgA),
- aktywacja dopełniacza prowadzi do kolejnych etapów zapalenia, uszkodzenia śródbłonka włóscinek, napływu do kłębuszków monocytów/makrofagów i płytek krwi, wydzielania przez nie mediatorów, enzymów i rodników ponadtlenkowych,
- dochodzi do destrukcji tkanki, powstawania ognisk martwicy, przerwania ciągłości GBM, rozplemu komórek warstwy ściennej torebki Bowmana i formowania się półksiężyców,
- rozplemowi wewnątrzwołniczkowemu mogą towarzyszyć zmiany typowe dla nefropatii błoniastej z występowaniem złożeń podnabłonkowych,
- wszystkie te zmiany mogą mieć charakter segmentalny (gdy obejmują <50% obszaru kłębuszka) lub globalny (gdy obejmują >50% obszaru kłębuszka),
- mogą występować ogniskowo (w <50% kłębuszków w biopsji) lub w sposób rozlany (w >50% kłębuszków w biopsji).

Błoniaste KZN (nefropatia błoniasta):

- charakterystyczna cecha to gromadzenie się złożeń IgG i składników dopełniacza po nabłonkowej stronie błony podstawnej kłębuszka (GBM),
- morfologicznie obserwuje się zróżnicowane pogrubienie błon podstawnych pętli włóscinkowych (w początkowym okresie nefropatii można nie stwierdzać żadnych odchyleń),
- pomiędzy złożami formują się wypustki GBM, które widoczne są jako tzw. kolce, co ujawnia impregnacja solami srebra (srebrzenie metodą Jonesa),

- badanie immunopatologiczne: obwodowe, ziarniste złoże IgG i składników dopełniacza układające się wzdłuż przebiegu GBM,
- złoże podnabłonkowe wiąże się przede wszystkim z uszkodzeniem GBM, jej zwiększoną przepuszczalnością dla białek i częstą manifestacją kliniczną w postaci zespołu nerczycowego,
- jeśli stymulacja antygenowa jest długotrwała, może dochodzić do odczepiania się wypustek stopowatych podocytów od GBM i zrostów z torebką Bowmana, co stanowi wstępną fazę procesu segmentalnej sklerotyzacji kłębuszka.

Szczególną postacią toczniowego KZN jest nieme immunologicznie KZN (*pauci-immune*). U chorych z nefropatią toczniową obserwuje się zmiany patologiczne typowe dla mikroskopowej postaci guzkowego zapalenia tętnic z obecnością lub nie przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA).

Obraz tego typu KZN jest następujący:

- w kłębuszku segmentalna martwica z formowaniem się półksiężyców,
- w obszarach objętych martwicą nie wykrywa się złożeń immunologicznych (stąd „*pauci-immune*”, czyli nieme immunologicznie KZN),
- zmianom nie towarzyszy rozplem wewnątrzwołniczkowy,
- klinicznie: występowanie różnie nasilonego białkomoczu do masywnego zespołu nerczycowego włącznie, obecność krwiomoczu mikroskopowego i szybkie narastanie parametrów niewydolności nerek.

1.4. Klasyfikacje histopatologiczne nefropatii toczniowej

Różnorodny obraz kliniczny nefropatii toczniowej ma swoje odzwierciedlenie w obrazie morfologicznym biopsji nerki. W celu usystematyzowania zmian biopsyjnych, co w konsekwencji ma znaczenie dla rodzaju zastosowanego leczenia, wprowadzono klasyfikację histopatologiczną nefropatii toczniowej opartą na charakterystyce zmian w kłębuszkach.

Pierwsza klasyfikacja nefropatii toczniowej została opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) w 1972 r. i opublikowana w latach 1975 i 1978. Wyróżniono wówczas 5 klas zmian kłębuszkowych z uwzględnieniem obrazu prawidłowych kłębuszków (tab. I).

Tabela I. Pierwsza oryginalna klasyfikacja nefropatii toczniowej wg WHO (1972)

KLASA	DEFINICJA
I	prawidłowe kłębuszki w rutynowym badaniu histologicznym w MŚ, MF, ME
II	zmiany ograniczone do mezangium (czyste zmiany mezangialne): a) prawidłowy obraz kłębuszków w MŚ, złoże mezangialne w MF i ME b) rozplem komórek mezangium z towarzyszącymi złożami w MF i/lub ME
III	ogniskowe segmentalne rozplemowe KZN (zajętych <50% kłębuszków)
IV	rozlane rozplemowe KZN (zajętych >50% kłębuszków)
V	błoniaste KZN

MŚ – mikroskop świetlny, MF – mikroskop immunofluorescencyjny, ME – mikroskop elektronowy

Tabela II. Klasyfikacja nefropatii toczniowej wg WHO (po modyfikacji w 1982 r.)

KLASA	DEFINICJA I CHARAKTERYSTYKA
I prawidłowe kłębuszki	a) obraz prawidłowy w MŚ, bez złogów w MF, ME b) obraz prawidłowy w MŚ, złogi w MF lub ME
II zmiany ograniczone do mezangium kłębuszka (czyste zmiany mezangialne, mezangiopatia)	a) przyrost macierzy i/lub niewielki rozplem KM b) znaczny rozplem KM
III ogniskowe segmentalne KZN z obecnością niewielkich lub znacznych zmian w mezangium	a) z aktywnymi zmianami martwiczymi b) ze zmianami aktywnymi i stwardnieniowymi c) ze zmianami stwardnieniowymi
IV rozlane rozplemowe KZN (nasilony rozplem wewnątrzwołniczkowy i mezangialny z/lub znaczne złogi podśródbłonne)	a) bez zmian segmentalnych b) z aktywnymi zmianami martwiczymi c) zmiany aktywne i stwardnienie kłębuszków d) ze stwardnieniem kłębuszków
V rozlane błoniaste KZN	a) czyste błoniaste KZN b) obecne zmiany klasy II (a lub b) c) obecne zmiany klasy III (a do c) d) obecne zmiany klasy IV (a do d)
VI zaawansowane stwardnienie kłębuszków	

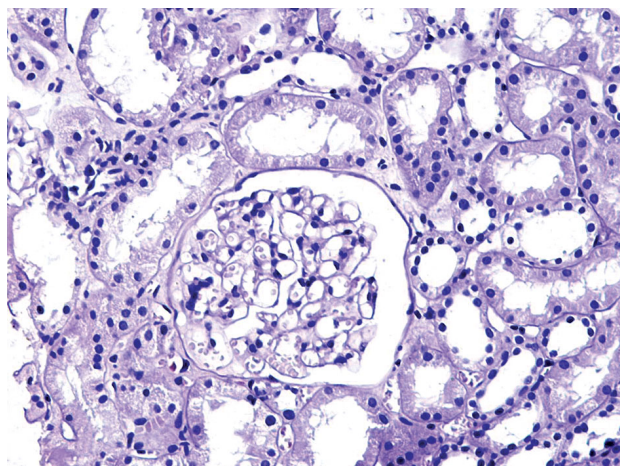
KM – komórki mezangialne

Na przestrzeni lat, wraz z gromadzonymi danymi z badań, poddawano ją kolejnym modyfikacjom w latach 1982 i 1995, ponieważ okazało się, że m.in. prawidłowy obraz kłębuszka w mikroskopie świetlnym (MŚ) może być związany z obecnością złogów immunologicznych oraz że brak w obrębie klas III i IV różnic jakościowych. Zmodyfikowana klasyfikacja została wzbogacona o dodatkową klasę, a dotychczas istniejące poszczególne klasy zostały podzielone na podgrupy jakościowe (tab. II).

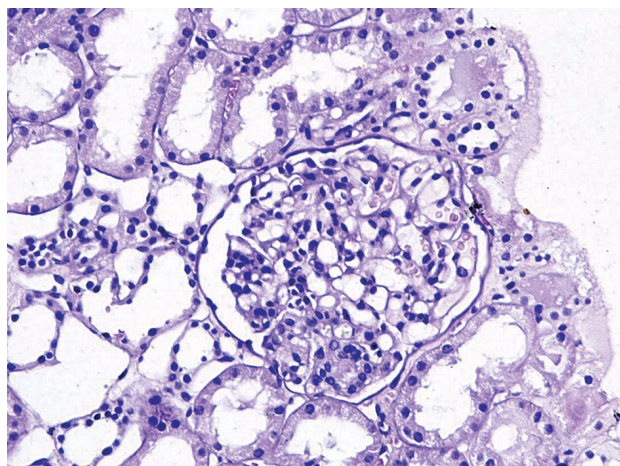
Wieloletnie obserwacje i wyniki kolejnych badań przyczyniły się do następnej modyfikacji klasyfikacji, którą tym razem opracowała w 2003 r., a opublikowała w 2004 r., grupa nefrologów i nefropatologów z *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS). Zaproponowano nową, bardziej szczegółową, rozszerzoną klasyfikację, w której analogicznie do poprzedniej wyróżniono 6 klas zmian (tab. III).

Najnowsza, obowiązująca, zmodyfikowana klasyfikacja z 2004 r. uwzględnia nie tylko typ zmian, lecz także rozległość i zaawansowanie procesu, i obejmuje następujące spektrum zmian:

- klasa I – minimalne zmiany mezangialne, kłębuszek prawidłowy w badaniu w MŚ, obecne złogi mezangialne w mikroskopie fluorescencyjnym (MF) (ryc. 1.);
- klasa II – mezangialne rozplemowe TZN z rozplemem komórek mezangium i przybytkiem macierzy (ryc. 2.);
- klasa III – ogniskowe TZN, którą podzielono na podgrupy o charakterze aktywnym lub nieaktywnym (ryc. 3.–5.);
- klasa IV – rozlane rozplemowe TZN, w której uszczegółowiono podział na zmiany segmentalne i globalne oraz aktywne i przewlekłe, i zestawiono je w różnych kombinacjach (ryc. 6.–18.);
- klasa V – błoniaste TZN, kategorię poszerzono o podgrupę z zaawansowaną sklerotyzacją kłębuszków (ryc. 21. i 22.);



Rycina 1. Prawidłowy kłębuszek nerkowy w MŚ, TZN klasa I. Barwienie HE



Rycina 2. Mezangialne rozplemowe TZN, klasa II. Barwienie HE

Tabela III. Klasyfikacja nefropatii toczniowej wg *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2004*

KLASA	DEFINICJA I CHARAKTERYSTYKA
I minimalne zmiany mezangialne	prawidłowe kłębuszki w MŚ złogi mezangialne w MF
II mezangialne rozplemowe TZN	rozplem KM o różnym nasileniu i/lub ekspansja macierzy mezangialnej w MŚ ze złogami mezangialnymi w MF pojedyncze złogi podnabłonkowe lub podśródbłonkowe w MF i ME, ale nie w MŚ
III ogniskowe TZN	III (A): ogniskowe rozplemowe TZN III (A/C): ogniskowe rozplemowe TZN ze zmianami aktywnymi i stwardnieniowymi III C: ogniskowe TZN ze zmianami stwardnieniowymi (nieaktywne)
IV rozlane TZN	aktywne lub nieaktywne rozlane, segmentalne (S) lub globalne (G), z rozplemem wewnątrz- i/lub zewnątrzwołniczkowym obejmującym > 50% kłębuszków, z rozlanymi złogami podśródbłonkowymi zmiany aktywne: IV-S (A): rozlane rozplemowe segmentalne TZN IV-G (A): rozlane rozplemowe globalne TZN zmiany aktywne i stwardnieniowe: IV-S (A/C): rozlane rozplemowe segmentalne TZN IV-G (A/C): rozlane rozplemowe globalne TZN zmiany nieaktywne: IV-S (C): rozlane segmentalne TZN ze zmianami stwardnieniowymi IV-G (C): rozlane globalne TZN ze zmianami stwardnieniowymi
V błoniaste TZN	globalne lub segmentalne podnabłonkowe złogi immunoglobulin lub podobnej morfologii zmiany w MŚ i MF i/lub ME ze zmianami w mezangium lub bez nich: – z towarzyszącymi zmianami klasy III lub IV – z zaawansowanym stwardnieniem kłębuszków
VI zaawansowane stwardnienie kłębuszków	stwardniałych globalnie >90% kłębuszków

Tabela IV. Indeks aktywności i przewlekłości zmian w TZN

INDEKS AKTYWNOŚCI (IA)	(0–24)
rozplem wewnątrzwołniczkowy	(0–3)
nacieki leukocytarne	(0–3)
podśródbłonkowe złogi szkliste	(0–3)
martwica włóknikowata/ <i>karyorrhexis</i>	(0–3) × 2
półksiężycy komórkowe	(0–3) × 2
zapalenie śródmiąższowe	(0–3)
INDEKS PRZEWLEKŁOŚCI (IP)	(0–12)
stwardnienie kłębuszków	(0–3)
półksiężycy włókniste	(0–3)
zanik cewek	(0–3)
włóknienie śródmiąższowe	(0–3)

(0–3) – stopnie nasilenia i rozległości zmian

- klasa VI – zaawansowane TZN z globalną sklerotyzacją >90% kłębuszków, bez wykładników aktywności procesu chorobowego.

Badania kliniczne przeprowadzane z zastosowaniem klasyfikacji ISN/RPS wykazały jednak duże rozbieżności co do prognostycznej wartości tej klasyfikacji i jej użyteczności klinicznej jako wskaźnika wyboru metod leczenia. Jak na razie nie wydaje się, aby można było w sposób jednoznaczny poszczególnym postaciom morfologicznym nefropatii toczniowej przypisać konkretny obraz kliniczny. Zespół nerczycowy występuje najczęściej w IV klasie wg WHO, ale

może pojawić się również w III klasie wg WHO, V klasie wg WHO, a nawet VI klasie wg WHO. Z licznych obserwacji, badań i danych wynika, że potrzebna jest kolejna modyfikacja klasyfikacji histologicznej TZN. Schorzenie to stanowi nadal trudny i złożony problem diagnostyczny, nie tylko dla patologów, lecz także klinicystów.

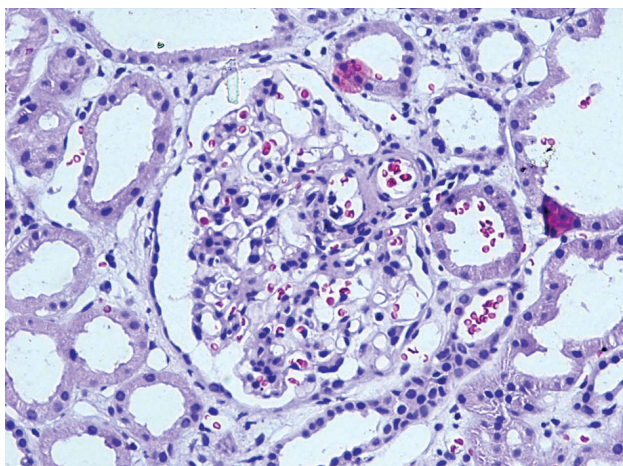
1.5. Histopatologiczne wskaźniki aktywności i przewlekłości procesu chorobowego

W przebiegu nefropatii toczniowej oprócz zmian kłębuszkowych proces zapalny obejmuje również tkankę cewkowo-śródmiąższową. Sporadycznie zdarza się nawet jej izolowane zajęcie bez zmian w kłębuszkach.

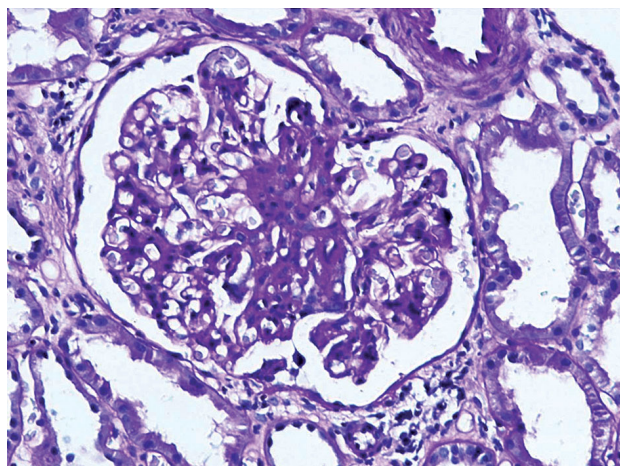
Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia (NIH, Bethesda) jako uzupełnienie klasyfikacji i oceny histopatologicznej zaproponował system punktowy uwzględniający parametry morfologiczne będące wskaźnikami aktywności i przewlekłości procesu. Indeks aktywności IA (od 0 do 24 punktów) i indeks przewlekłości IP (od 0 do 12 punktów) stanowi sumaryczne ujęcie punktów od 0 do 3 przypisywanych poszczególnym wykładnikom histopatologicznym w każdej kategorii. Wskaźniki morfologiczne i system punktowy przedstawiono w tabeli IV.

Korelacje z przebiegiem klinicznym i rokowaniem stwierdzono w odniesieniu do następujących cech morfologicznych:

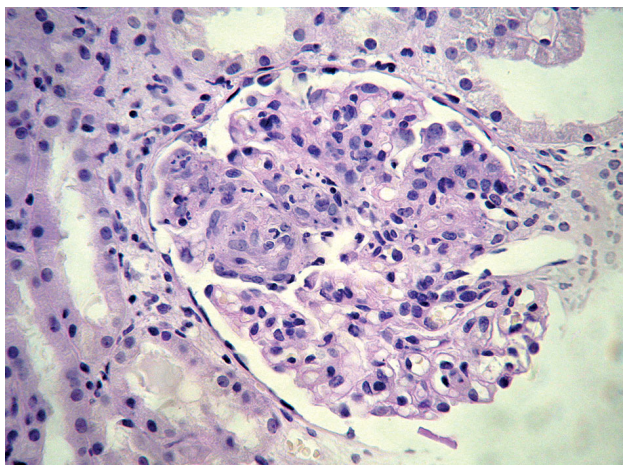
- postaci histopatologiczne TZN (klasa III i IV),
- indeks aktywności IA >7/24,



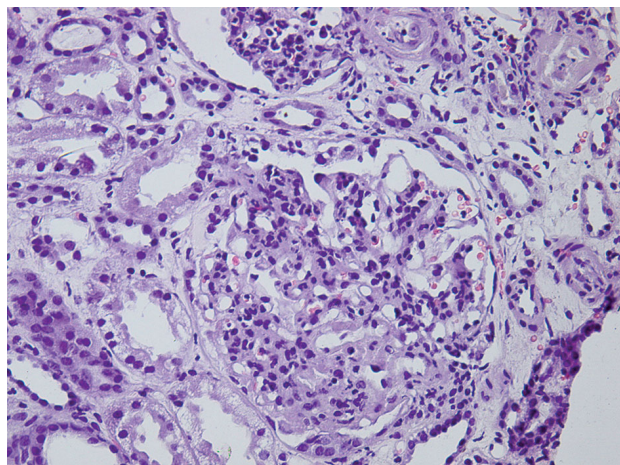
Rycina 3. Ogniskowe segmentalne rozplemowe TZN, klasa III. Barwienie HE



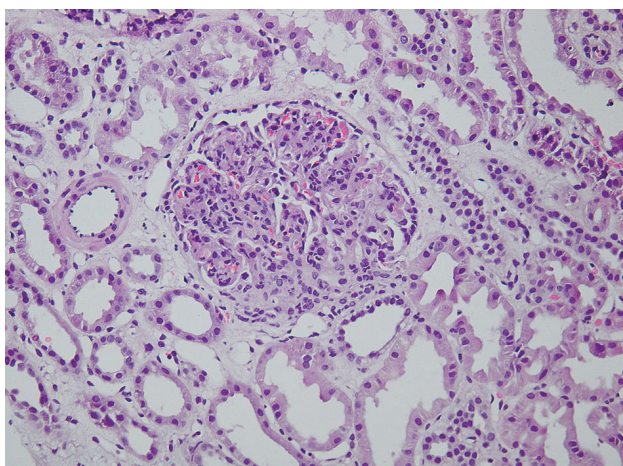
Rycina 4. Ogniskowe segmentalne rozplemowe TZN, klasa III. Barwienie PAS



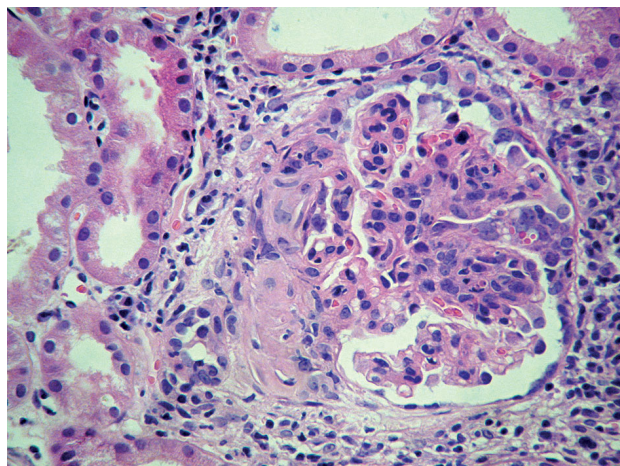
Rycina 5. Ogniskowe segmentalne aktywne rozplemowe TZN, klasa III. Barwienie HE



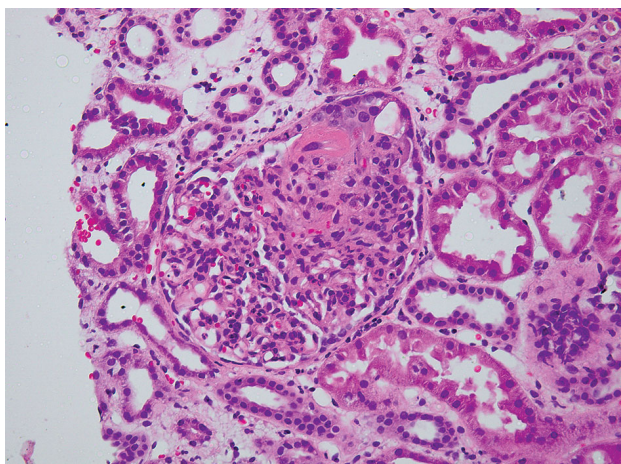
Rycina 6. Rozlane błoniasto-rozplemowe TZN, klasa IV. Barwienie HE



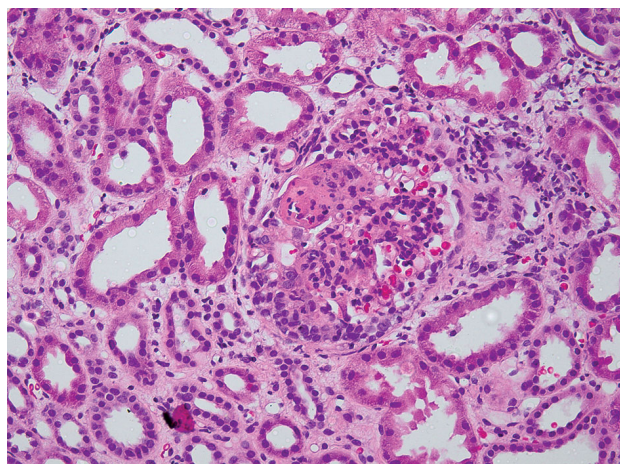
Rycina 7. Rozlane błoniasto-rozplemowe TZN z cechami lobulizacji kłębuszka, klasa IV. Barwienie HE



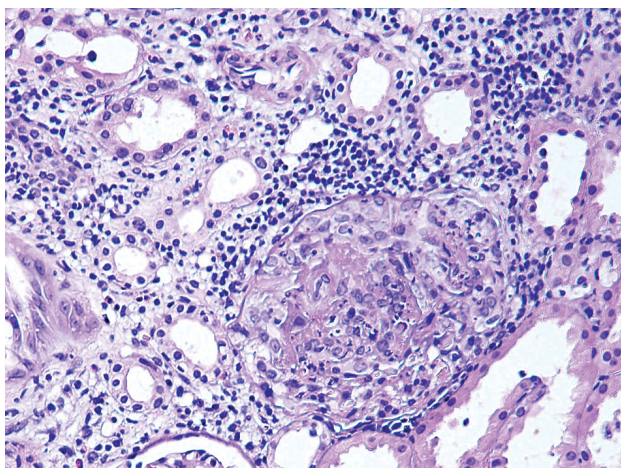
Rycina 8. Rozlane błoniasto-rozplemowe TZN z lobulizacją kłębuszka i rozległymi zrostami pętli włócnikowych z torebką Bowmana, klasa IV. Barwienie HE



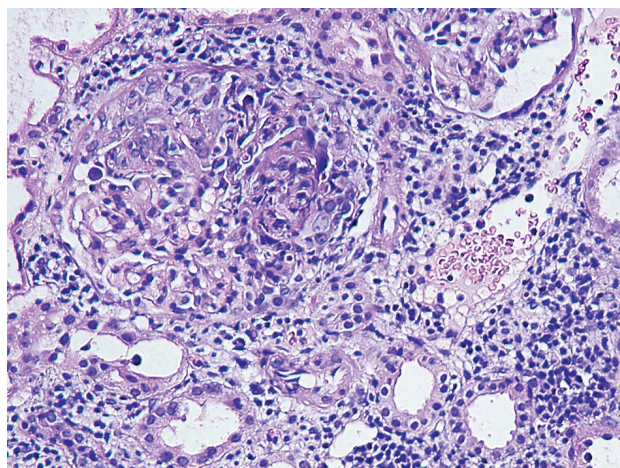
Rycina 9. Rozlane błoniasto-rozplemowe TZN z segmentalną martwicą i rozległymi zrostami pętli włosniczkowych z torebką Bowmana, klasa IV. Barwienie HE



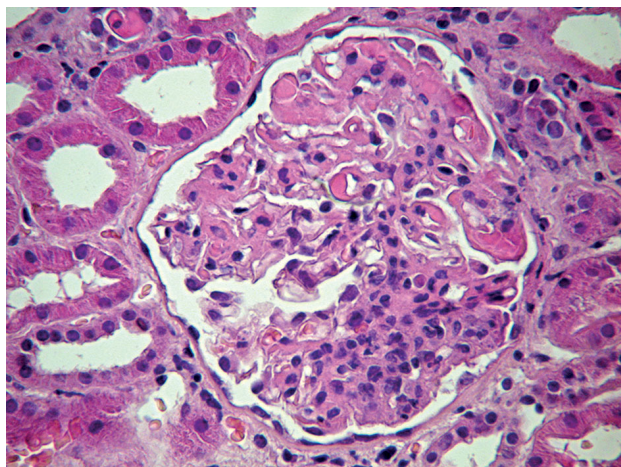
Rycina 10. Rozlane błoniasto-rozplemowe TZN z segmentalną martwicą i rozległymi zrostami pętli włosniczkowych z torebką Bowmana, klasa IV. Barwienie HE



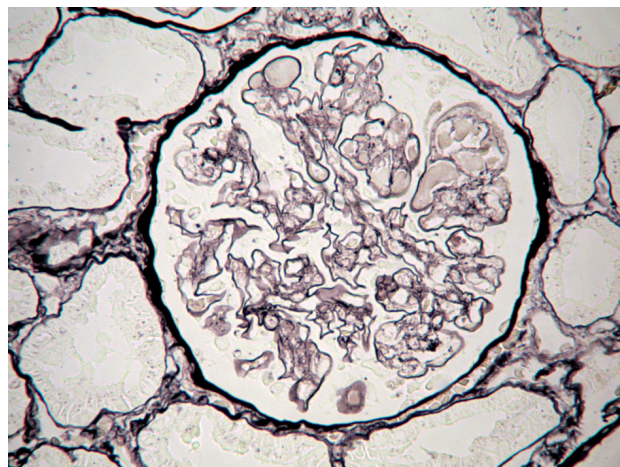
Rycina 11. Błoniasto-rozplemowe TZN z rozległą martwicą kariorektyczną i zatarciem struktury kłębuszka z towarzyszącymi zmianami zapalnymi śródmiąższowymi typu *periglomerulitis*, klasa IV. Barwienie HE



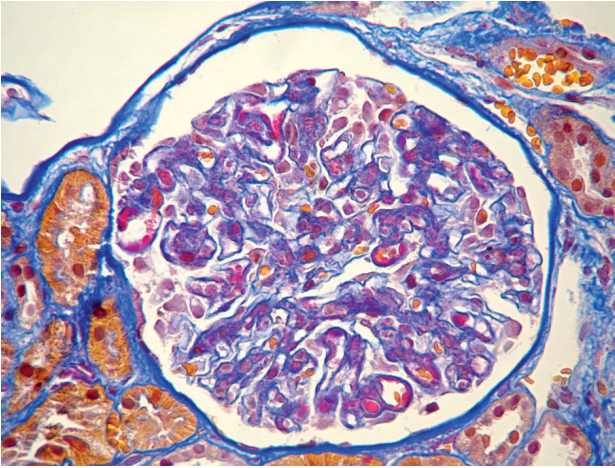
Rycina 12. Błoniasto-rozplemowe TZN z rozległą martwicą kariorektyczną i zatarciem struktury kłębuszka z towarzyszącymi zmianami zapalnymi śródmiąższowymi typu *periglomerulitis* i *tubulitis*, klasa IV. Barwienie HE



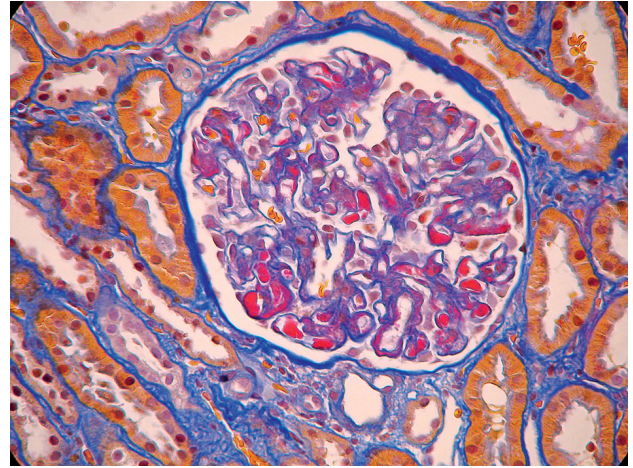
Rycina 13. Błoniasto-rozplemowe TZN z segmentalnym twardnieniem i zakrzepami szklistymi, klasa IV. Barwienie HE



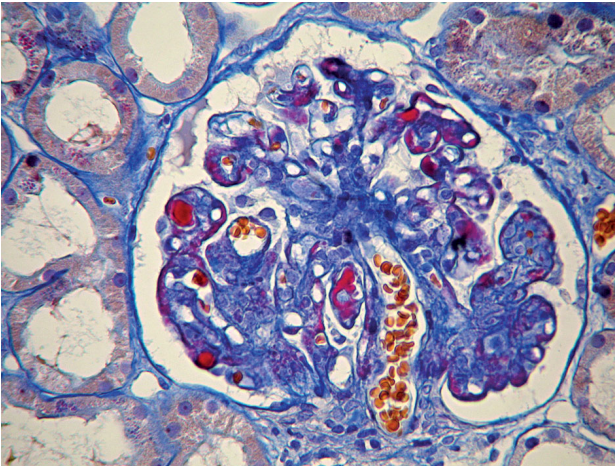
Rycina 14. Błoniasto-rozplemowe TZN z segmentalnym twardnieniem i zakrzepami szklistymi. Klasa IV. Srebrzenie wg metody Jonesa



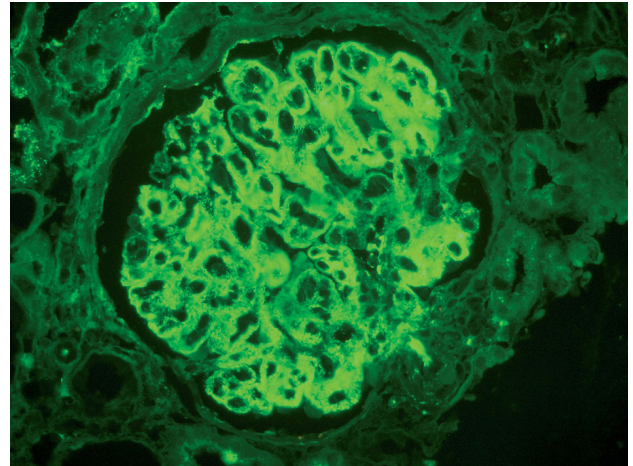
Rycina 15. Toczniove zapalenie nerek, klasa IVG. Globalne zmiany rozplermowe. Segmentalne złogi białkowe w obszarze ścian włósciczk. Barwienie AFOG



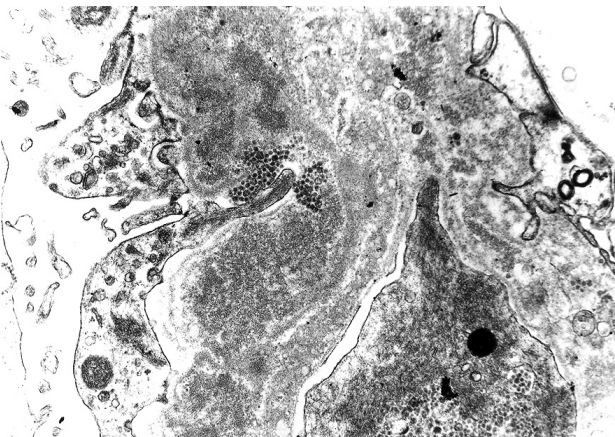
Rycina 16. Toczniove zapalenie nerek, klasa IVG. Globalne zmiany rozplermowe. Złogi białkowe w obszarze ścian włósciczk i zakrzepy szkliste w świetle naczyń. Barwienie AFOG



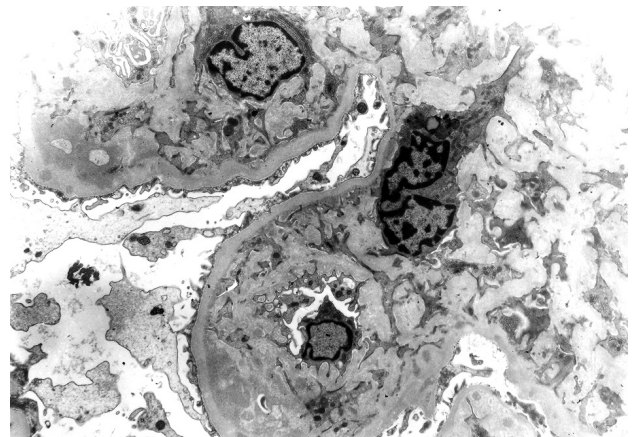
Rycina 17. Toczniove zapalenie nerek, klasa IVG. Globalne zmiany rozplermowe. Złogi białkowe w obszarze ścian włósciczk i zakrzepy szkliste w świetle naczyń. Barwienie AFOG



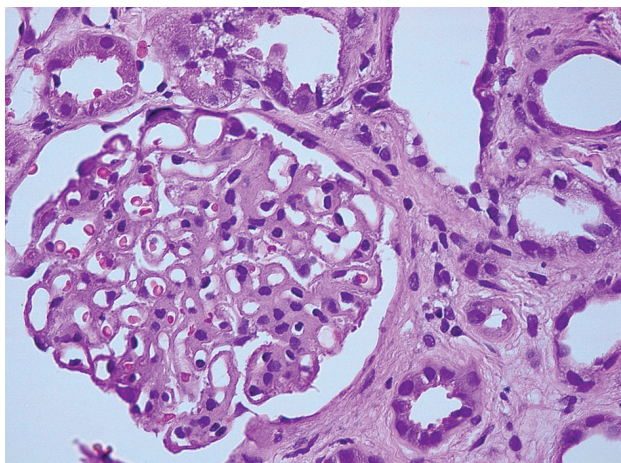
Rycina 18. Toczniove zapalenie nerek, klasa IVG. Rozlane ziarniste złogi IgG w obszarze mezangium i wzdłuż okonturowania ścian włósciczk. Badanie IF



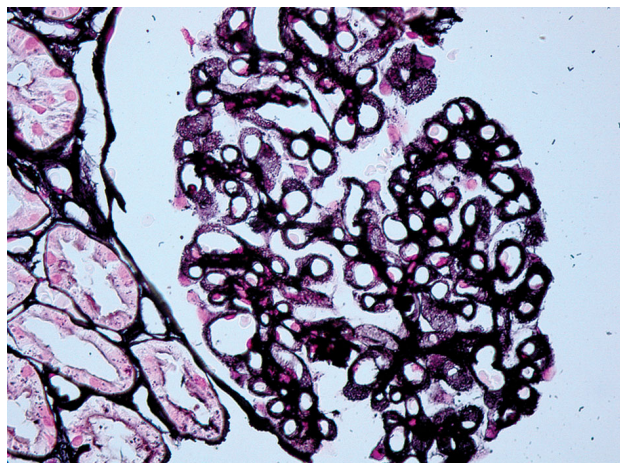
Rycina 19. Toczniove zapalenie nerek, klasa IV. Wtręty tubuloretikularne. ME



Rycina 20. Toczniove zapalenie nerek, klasa III. Elektronowo gęste złogi podśródbłmkowe i zwielokrotnienie błony podstawnej za sprawą przybytku materiału błonopodobnego w ścianie włósciczk. ME



Rycina 21. Toczniove zapalenie nerek, klasa V. Rozlane błoniaste KZN. Barwienie HE



Rycina 22. Toczniove zapalenie nerek, klasa V. Rozlane błoniaste KZN. Srebrzenie wg metody Jonesa

- indeks przewlekłości IP > 3/12,
- obecność półksiężyców i włóknienia tkanki śródmiąższowej,
- zmiany naczyniowe w postaci mikroangiopatii zakrzepowej.

1.6. Cechy nefropatii toczeniowej w badaniu immunopatologicznym i mikroskopii elektronowej

1.6.1. Badanie immunopatologiczne (immunofluorescencyjne)

Nefropatia toczeniowa jest jedną z nielicznych chorób nerek, w której złogi immunologiczne mogą być wykrywane we wszystkich kompartmentach tkankowych: kłębuszkach, cewkach, śródmiąższu i naczyniach.

Wszechobecne i uniwersalne złogi to IgG, w większości przypadków współwystępują złogi IgM, rzadziej IgA. Kiedy stwierdza się obecność (świecenie w MF) wszystkich trzech izotypów Ig (IgG + IgM + IgA) używa się określenia „full house staining”. W intensywności świecenia dominuje IgG. Immunoglobulina A może jakościowo i ilościowo współwystępować, ale rzadko świecenie jest intensywniejsze. Składowe dopełniacza są bardzo częste: C3 w ponad 90% przypadków, C1q w 80% (ryc. 18. i 27.).

1.6.2. Badanie w mikroskopii elektronowej

Dystrybucja złogów widocznych w ME koresponduje z ich rozmieszczeniem obserwowanym w immunofluorescencji:

- elektronowo gęste złogi w obszarze mezangium obserwowane są we wszystkich klasach TZN z wyjątkiem klasy I;
- w klasie III i IV TZN występują złogi podśródbłonkowe i mezangialne, przy czym w klasie III ich dystrybucja jest ogniskowa i segmentalna, a w klasie IV rozlana i globalna, co jest adekwatne do rozlanych wewnątrzwołniczkowych zmian proliferacyjnych (ryc. 20.);
- złogi podnabłonkowe jako dyskretne i skąpe mogą być obserwowane w klasie III, ale regularne i obfite są charakterystyczne dla klasy V;

- w większości przypadków struktura elektronowo gęstych złogów jest ziarnista, niemniej w części przypadków złogi są uorganizowane w zakrzywione formacje mikrotubularne lub fibrylarne o średnicy 10–15 nm i wówczas określane jako „fingerprinting”, „fingerprint” (złogi typu odcisk palca);
- częstym znaleziskiem ultrastrukturalnym jest obecność śródbłonkowych wtrętów tubuloretikularnych (*endothelial tubuloreticular inclusions* – TRIs); są to usieciowane struktury tabularne obejmujące poszerzone cysterny retikulum endoplazmatycznego komórek śródbłonka; obserwuje się je we wszystkich klasach nefropatii toczeniowej niezależnie od aktywności choroby, ale nie są dla niej specyficzne, ponieważ można je stwierdzić także w infekcji wirusem HIV i innych patologich niemających etiologii wirusowej (ryc. 19.).

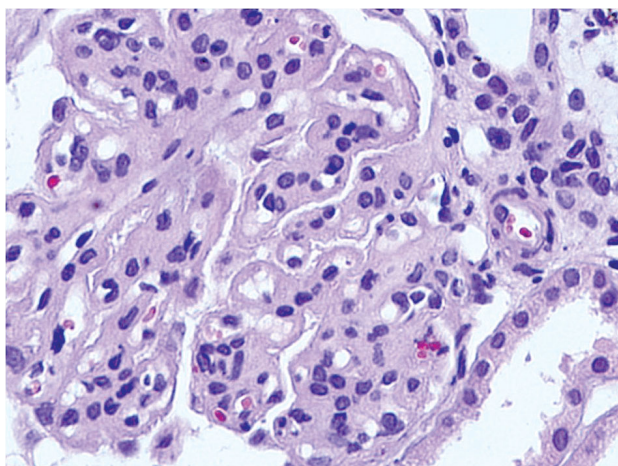
W tabeli V zestawiono lokalizację zmian w poszczególnych klasach TZN na podstawie obrazów z mikroskopii świetlnej, fluorescencyjnej i elektronowej.

2. Reumatoidalne zapalenie stawów

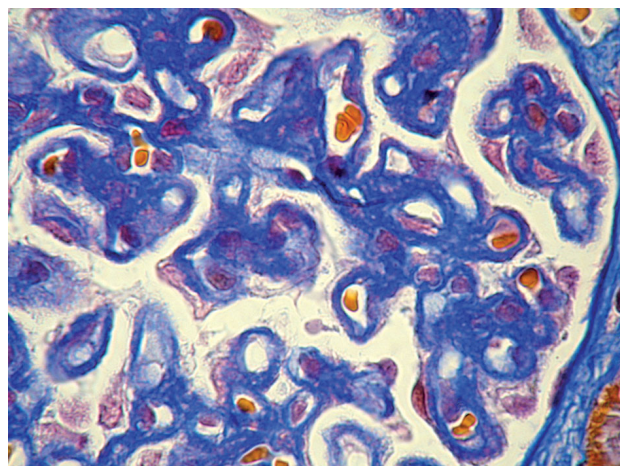
2.1. Definicja i patogenezę

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, *rheumatoid arthritis*) jest przewlekłą, postępującą, zapalną, zależną immunologicznie układową chorobą tkanki łącznej, charakteryzującą się niespecyficznym symetrycznym zapaleniem stawów oraz występowaniem zmian pozastawowych, powikłań narządowych i układowych. Choroba dotyczy ok. 1–5% populacji dorosłych i występuje dwu-, trzykrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Pojawia się w każdym wieku, ale szczyt zachorowań przypada na okres między 25. a 55. rokiem życia. Na RZS choruje w Polsce ok. 400 tys. osób, co roku stwierdza się 8–16 tys. nowych zachorowań, a niepełnosprawność lub kalectwo dotyka większość chorych.

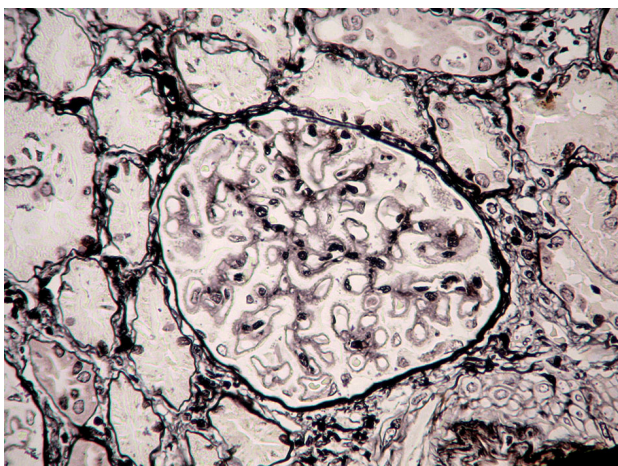
Etiopatogeneza RZS nie jest do końca poznana i czynniki jej rozwoju nie zostały dotychczas jednoznacznie zidentyfikowane. Przez wiele lat przyjmowano atrakcyjną hipotezę o udziale drobnoustrojów w rozwoju RZS, jednak nie dostarczono żadnych dowodów na to, że określony drob-



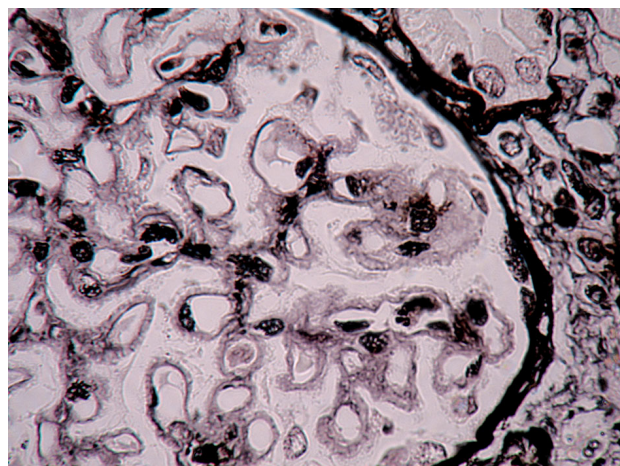
Rycina 23. Toczniove zapalenie nerek, klasa V. Rozlane błoniaste KZN. Barwienie HE



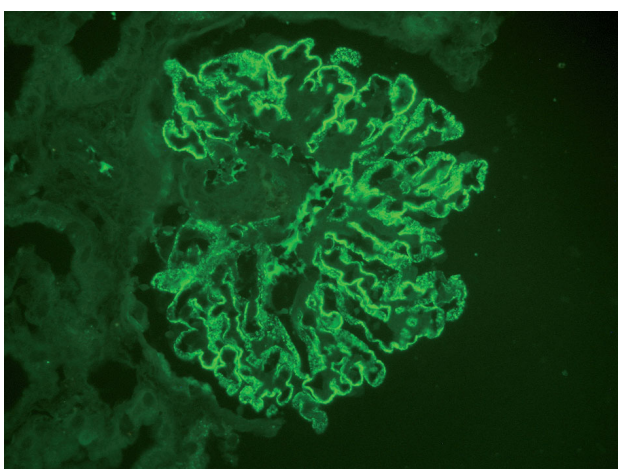
Rycina 24. Toczniove zapalenie nerek, klasa V. Rozlane błoniaste KZN. Barwienie AFOG



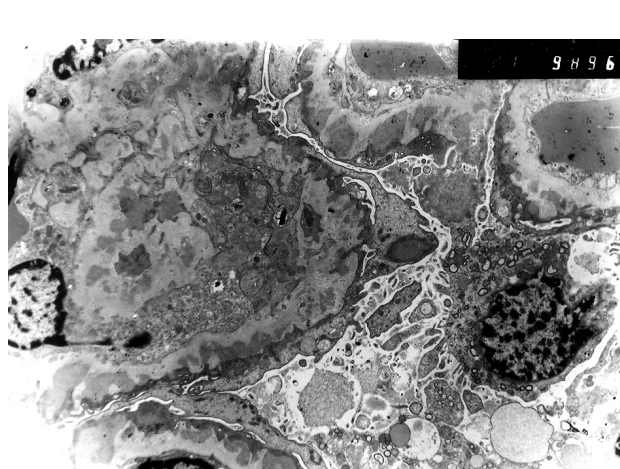
Rycina 25. Toczniove zapalenie nerek, klasa V. Rozlane błoniaste KZN. Srebrzenie wg metody Jonesa



Rycina 26. Toczniove zapalenie nerek, klasa V. Rozlane błoniaste KZN. Srebrzenie wg metody Jonesa



Rycina 27. Toczniove zapalenie nerek, klasa V. Rozlane błoniaste KZN. Obwodowe ziarniste złoży IgG wzdłuż przebiegu GBM włóściczek. Badanie IF



Rycina 28. Toczniove zapalenie nerek, klasa V. Rozlane błoniaste KZN. Elektronowo gęste złoży w części podnabłonkowej błony podstawnej i w błonie podstawnej oraz „stopienie” wypustek stopowatych podocytów. ME

Tabela V. Klasyfikacja nefropatii toczniowej: zestawienie obrazów z MŚ, MF i ME w poszczególnych klasach

KLASA	LOKALIZACJA ZMIAN W MŚ		ŚWIECENIE ZŁOGÓW W MF		LOKALIZACJA ZŁOGÓW W ME		
	MES	PCW	MES	PC	MES	SENDO	SEPI
I	0	0	+	0	+	0	0
II	+	0	+	0	+	0	0
III	+	+	++	+	++	+	+/-
IV	++	++	++	++	++	++	+/-
V	+	++	+	++	+	+/-	++

MES – mesangial; PCW – peripheral capillary wall; SENDO – subendothelial; SEPI – subepithelial

noustrój może być odpowiedzialny za rozwój choroby. Obecnie większość autorów przychyliła się do stanowiska, że RZS jest chorobą autoimmunizacyjną. Chorobie towarzyszą zaburzenia nabytej odpowiedzi immunologicznej, przejawiające się autoreaktywnością limfocytów, akumulacją komórek pamięci, nadczynnością limfocytów B, preferencyjnym różnicowaniem limfocytów Th17 i upośledzeniem czynnościowym limfocytów Treg. Spośród czynników predysponujących do rozwoju RZS najistotniejszą rolę odgrywa czynnik genetyczny, a oprócz niego istotną rolę przypisuje się czynnikom środowiskowym i immunologicznym. Chorobę inicjuje odpowiedź autoimmunizacyjna o różnej swoistości, której najbardziej charakterystycznym elementem jest reaktywność limfocytów T i B na białka cytrulinowane. Rozwój nabytej odpowiedzi jest determinowany przez czynniki genetyczne i środowiskowe.

Głównym czynnikiem genetycznym zwiększającym ryzyko zachorowania na RZS są allele głównego układu zgodności tkankowej HLA-DR1 i HLA-DR4 mające tzw. wspólny epitop (*shared epitope* – SE). Przyjmuje się, że określone antygeny zgodności tkankowej mogą preferencyjnie prezentować autoantygeny limfocytom T i sam proces zapalny rozpoczyna się od interakcji komórek prezentujących antygen (APC) z limfocytami CD4+, prowadząc do ich aktywacji, uwalniania cytokin i komórkowych mediatorów zapalenia i uruchomienia immunologicznej kaskady zapalnej w tkankach. Obecnie uważa się, że geny HLA odpowiadają jedynie częściowo za podatność na RZS, a czynnikami predysponującymi do rozwoju choroby są również geny spoza układu HLA. Do innych istotnych czynników genetycznych zaliczany jest polimorfizm genu *PTPN22* kodującego limfoidalną fosfatazę tyrozynową odgrywającą główną rolę w negatywnej regulacji limfocytów T, polimorfizm genu *PADI4* kodującego enzym *PAD4* odpowiedzialny za potranslacyjną modyfikację białka czy polimorfizm genów kodujących białka biorące udział w signalingu komórkowym STAT4 (białko odpowiedzi na cytokiny prozapalne IL-12, IL-23) oraz TRAF1 (białko negatywnej regulacji sygnałów mediowanych przez receptory TNF).

Do czynników środowiskowych predysponujących do zachorowania na RZS należą:

- czynniki zwiększające cytrulinację białek: palenie tytoniu i zakażenia jamy ustnej wywołane bakteriami powodującymi parodontozę *Porphyromonas gingivalis*;
- czynnik hormonalny – schorzenie częściej występuje u kobiet, ponadto obserwowano zwiększone ryzyko pojawienia

się objawów RZS w okresie poporodowym oraz laktacji, choć istnieją również doniesienia, w których nie zaobserwowano korelacji pomiędzy karmieniem piersią a zapadalnością na RZS; z kolei stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych może mieć działanie ochronne;

- pył krzemowy oraz różnego typu oleje mineralne.

2.2. Objawy kliniczne

Rozpoznanie RZS ustala się głównie na podstawie 7 kryteriów klasyfikacyjnych RZS z 1987 r. wg Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (*American Rheumatism Association* – ARA). Kryteria rozpoznania RZS ograniczają się przede wszystkim do objawów stawowych, określając ich rozmieszczenie, symetryczność czy stwierdzenie procesu zapalnego w określonej liczbie stawów. Z objawów pozastawowych wymienia się w tych kryteriach jedynie występowanie guzków reumatoidalnych. Stwierdzenie 4 lub więcej kryteriów pozwala na rozpoznanie RZS. Oznacza się także przeciwciała przeciwko cyklicznemu peptydowi cytrulinowanemu (anty-CCP), który jest najbardziej swoistym markerem pozwalającym wykryć wczesne RZS i mogącym poprzedzać wystąpienie pierwszych objawów o wiele lat.

U 30% pacjentów z RZS występuje szerokie spektrum objawów pozastawowych:

- uogólnione zapalenie naczyń (*vasculitis*),
- zapalenie mięśnia sercowego,
- zapalenie błon surowiczych: osierdzia i opłucnej,
- zapalenie twardówki i tęczówki,
- suche złuszczone zapalenie spojówek,
- śródmiąższowe włóknienie płuc,
- zespół Felty'ego (współistnienie RZS, neutropenii i splenomegalii),
- wtórny zespół Sjögrena (*secondary Sjögren syndrome* – sSS).

Występowanie objawów pozastawowych dodatkowo zwiększa już podwyższone ryzyko śmiertelności pacjentów z RZS. U chorych z RZS znacznie częściej występują choroby układu krążenia i jest ono niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej, a proces miażdżycowy w tętnicach wieńcowych obejmuje więcej naczyń niż w ogólnej populacji.

2.3. Zmiany w nerkach w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów

Zmiany w nerkach w badaniach autopsyjnych osób zmarłych, które chorowały na RZS, występują w 10–90% przy-

Tabela VI. Etiologia i typy zmian nerkowych w przebiegu RZS

ETIOLOGIA I PODŁOŻE ZMIAN	RODZAJE I TYPY ZMIAN
bezpośrednie powikłania choroby	mezangialne proliferacyjne KZN nefropatia IgA nefropatia błoniasta segmentalne martwicze KZN z/bez półksiężycami z/bez ANCA mikroangiopatia zakrzepowa zapalenie dużych naczyń (<i>large vessel vasculitis</i>)
zmiany związane z przewlekłym stanem zapalnym	amyloidoza typu AA
powikłania stosowanego leczenia	NLPZ – ostra martwica cewek nerkowych – ostre śródmiąższowe zapalenie nerek – KZN typu <i>minimal change</i> leki przeciwbólowe (fenacetyna) – martwica brodawek nerkowych – przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek sole złota – błoniaste KZN – KZN typu <i>minimal change disease</i> (MCD) – ostra martwica cewek penicylamina – błoniaste KZN – mezangialne proliferacyjne KZN – segmentalne martwicze KZN z/bez półksiężycami cyklosporyna – przewlekłe zmiany niedokrwienne

KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

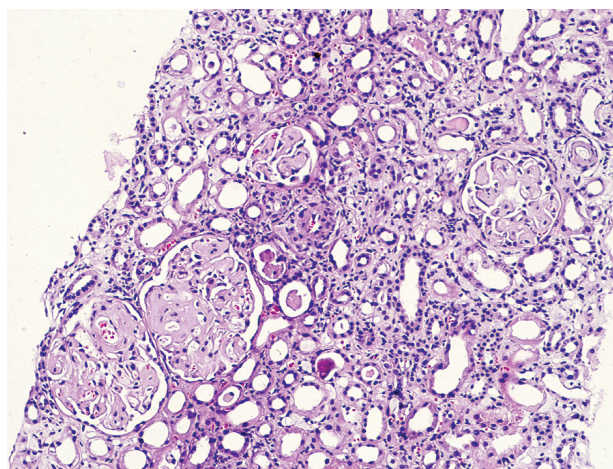
padków. Biopsję nerki wykonuje się u chorych wyjątkowo, zazwyczaj w celu wykluczenia amyloidozy lub potwierdzenia gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek. Zmiany w nerkach nie są jednak rzadkie, ponieważ występują u 50% chorych na RZS, z czego u 25% chorych rozwija się niewydolność nerek. Spektrum zmian w przebiegu RZS przedstawiono w tabeli VI.

2.3.1. Amyloidoza w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną z częstszych przyczyn wtórnej amyloidozy w wielu krajach, w tym w Polsce. Występuje u 5–10% chorych, ale w badaniach autopsyjnych obecność amyloidu stwierdza się u 20–30% chorych. Jest częsta u osób z długo trwającą chorobą – średni czas trwania 13–14 lat – i może zajmować różne narządy, ale to zajęcie nerek zdominowuje obraz kliniczny i przebieg. Istotną rolę w patogenezie amyloidozy przypisuje się białku ostrej fazy (*C-reactive protein* – CRP). Klinicznie przebiega z zespołem nerczycowym, nierzadko ciężkim.

Obraz mikroskopowy:

- typowe złoże amyloidu w obrębie kłębuszków, tkanki śródmiąższowej, błony podstawnej cewek (TBM) i w ścianie naczyń – w różnych kombinacjach lokalizacyjnych i proporcjach stopnia zajęcia (ryc. 29. i 31.),
- barwienie czerwieńią Kongo potwierdzające obecność amyloidu (ryc. 30. i 32.),
- badanie patomorfologiczne (np. immunohistochemiczne) na obecność amyloidu AA wykazuje złoże barwne w odpowiednim kompartmentcie (ryc. 33.–35.),

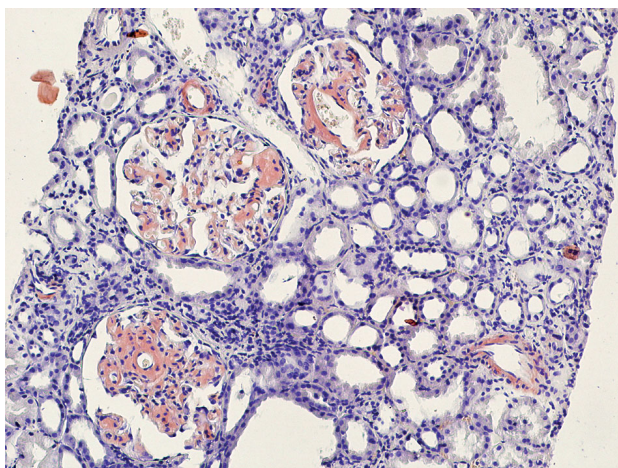


Rycina 29. Amyloidoza w przebiegu RZS. Amorficzne homogenne złoże w mezangium wszystkich kłębuszków i ścianie naczyń. Barwienie HE

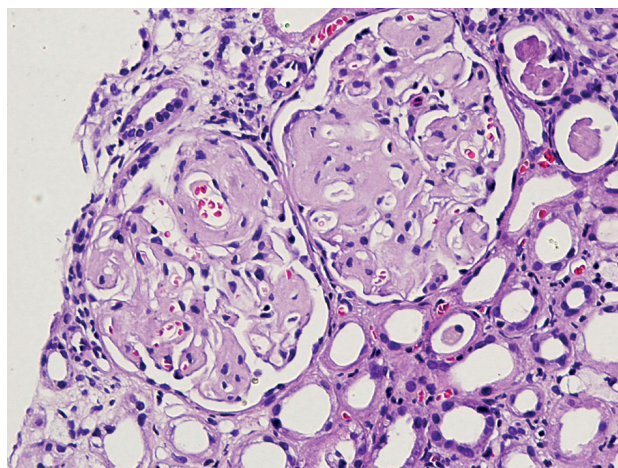
- amyloid może być obecny w tkance śródmiąższowej lub naczyniach bez jego obecności w kłębuszkach (ryc. 36.).

2.3.2. Zmiany kłębuszkowe i cewkowo-śródmiąższowe będące powikłaniem stosowanego leczenia

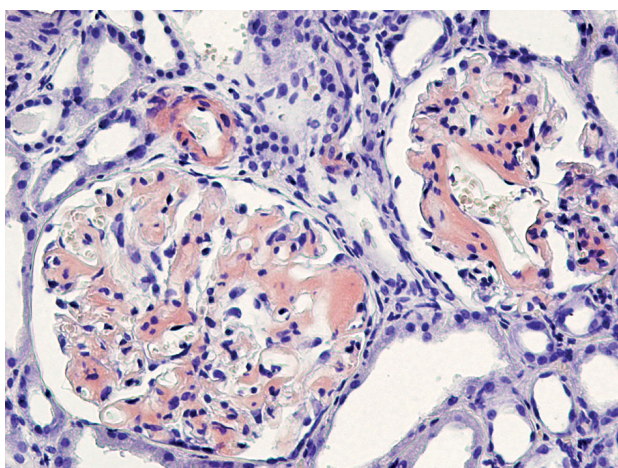
Większość leków stosowanych w terapii RZS jest nefrotoksyczna i wykazuje różną formę, zakres i stopień uszkodzenia zarówno kłębuszków, jak i tkanki cewkowo-śródmiąższowej z naczyniami włącznie. Wszystkie kategorie zmian polekowych zestawiono w tabeli VI.



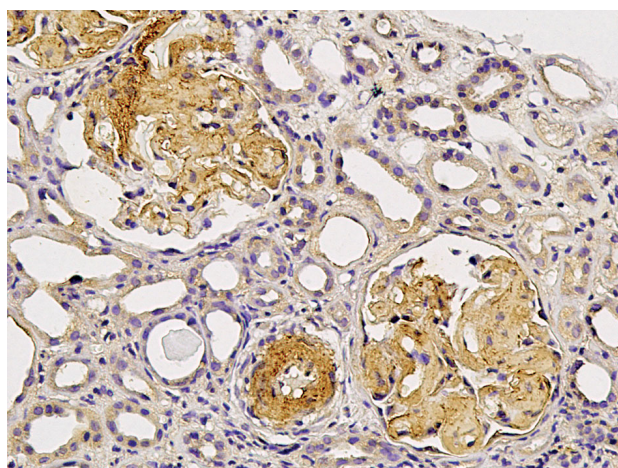
Rycina 30. Amyloidoza w przebiegu RZS. Barwne złoże amyloidu w mezangium kłębuszków, ścianie naczyń i tkance śródmiąższowej. Barwienie czerwieńią Kongo



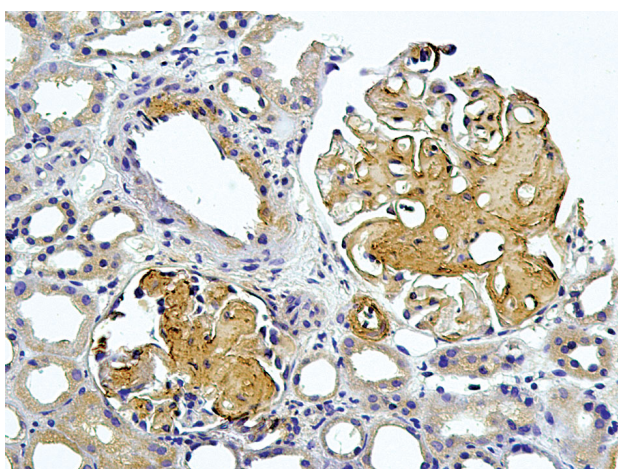
Rycina 31. Amyloidoza w przebiegu RZS. Amorficzne rozległe złoże amyloidu w mezangium kłębuszków. Barwienie HE



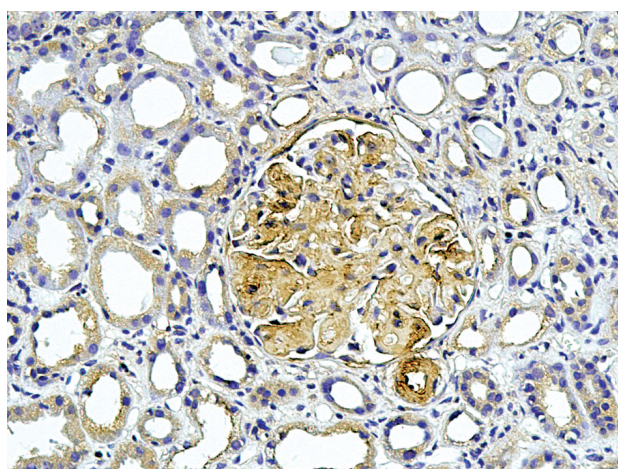
Rycina 32. Amyloidoza w przebiegu RZS. Barwne złoże amyloidu w mezangium kłębuszków i ścianie naczyń. Barwienie czerwieńią Kongo



Rycina 33. Amyloidoza w przebiegu RZS. Złoże amyloidu w mezangium kłębuszków i bardzo obfite w ścianie naczyń. Barwienie immunohistochemiczne z przeciwciałem przeciwko amyloidowi AA



Rycina 34. Amyloidoza w przebiegu RZS. Złoże amyloidu w mezangium kłębuszków i w ścianie naczyń. Barwienie immunohistochemiczne z przeciwciałem przeciwko amyloidowi AA



Rycina 35. Amyloidoza w przebiegu RZS. Rozległe złoże amyloidu w mezangium kłębuszka i w przylegającej do niego tętnicy. Barwienie immunohistochemiczne z przeciwciałem przeciwko amyloidowi AA

Glomerulopatie polekowe mają podłoże immunologiczne i występują nie wcześniej niż po upływie 3 miesięcy leczenia. Najczęstszą postacią morfologiczną (80% przypadków) jest nefropatia błoniasta po penicylaminie i solach złota, ale oba leki są dziś zdecydowanie rzadziej stosowane. Po stosowaniu NLPZ może pojawić się zespół nerczycowy spowodowany zmianą minimalną (*minimal change disease* – MCD).

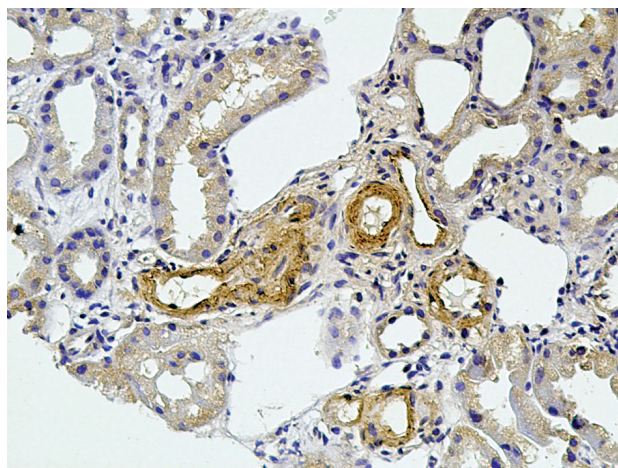
Zmiany po stosowaniu cyklosporyny mają głównie charakter nacyniowy i obraz analogiczny do nefrotoksyczności spotykanej w nerce przeszczepionej, ale zdarzają się rzadziej i mają mniejsze nasilenie z racji mniejszych dawek stosowanych w RZS. Jej działanie może być ograniczone do zaburzeń czynnościowych (*functional toxicity*) wtórnych do wewnątrznerkowego łożyska nacyniowego lub przyjmować formę strukturalną w postaci zmian morfologicznych w cewkach i arterioliach.

Zmiany cewkowo-śródmiąższowe mają charakter przewlekły i mogą przebiegać z tworzeniem guzków reumatoidalnych z centralną martwicą i palisadowato ułożonymi histiocytami nabłonkowatokomórkowymi.

2.3.3. Glomerulopatie w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów

Pierwotne patologie kłębuszkowe w przebiegu RZS są rzadsze od amyloidozy i zmian polekowych. Opisano następujące typy chorób kłębuszkowych (tab. VI):

- **mezangialne rozplermowe KZN** – klinicznie manifestuje się krwimoczem i/lub białkomoczem, zmiany kłębuszkowe mogą być ogniskowe lub rozlane, w badaniu immunopatologicznym w 75% przypadków stwierdza się depozyty IgM, rzadziej IgA i C3, najrzadziej IgG i C1q;
- **nefropatia błoniasta** – manifestuje się dużym białkomoczem lub zespołem nerczycowym, może być powikłaniem leczenia penicylamina lub solami złota, ale może pojawić się u chorych nieleczonych tymi lekami; obraz morfologiczny zmiany w przebiegu RZS jest nie do odróżnienia od glomerulopatii pierwotnej toczącej się przed rozpoznaniem RZS;
- **nefropatia IgA** – klinicznie rozpoznawana u chorych z krwimoczem i niewielkim białkomoczem, kluczowe dla rozpoznania mikroskopowego są proliferacyjne zmiany mezangialne i ziarniste złogi IgA i C3 w badaniu immunopatologicznym; co interesujące, nefropatia IgA może występować także w innych typach zapaleń stawów, m.in. w reaktywnym zapaleniu stawów w przebiegu jersiniozy czy spondyloartropatiach seronegatywnych;
- **segmentalne martwicze KZN** z półksiężycami lub bez nich – charakterystyczne dla RZS o ciężkim przebiegu, z objawami uogólnionego zapalenia naczyń, z zajęciem skóry, osierdzia, przewodu pokarmowego i nerwów obwodowych; obraz mikroskopowy ujawnia obecność zakrzepów i martwicy w kłębuszkach, może przebiegać z obecnością półksiężyców i wówczas przebiega jako RPGN; często w surowicy obecne są przeciwciała p-ANCA; każdy przypadek ostrej niewydolności nerek w przebiegu RZS, choć zazwyczaj podejrzewa się jej przyczynę polekową, należy różnicować z RPGN.



Rycina 36. Amyloidoza w przebiegu RZS. Złogi amyloidu wyłącznie w ścianie naczyń. Barwienie immunohistochemiczne z przeciwciałem przeciwko amyloidowi AA

3. Zespół Sjögrena

3.1. Definicja i patogeneza

Zespół Sjögrena (ZS) jest przewlekłą autoimmunologiczną układową chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się obecnością nacieków limfocytarnych w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego, co prowadzi do ich zaniku i osłabienia funkcji wydzielniczej. Choroba najczęściej zajmuje gruczoły łzowe i ślinowe, rzadziej trzustkę, oskrzela, przewód pokarmowy i pochwę. Jest drugą co do częstości występowania chorobą autoimmunologiczną po RZS i podobnie jak większość kolagenoz zdecydowanie częściej spotykany jest u kobiet (9 : 1). Choroba występuje we wszystkich grupach wiekowych, ale najczęściej chorują osoby w wieku 44–54 lat.

Przyczyna choroby jest nieznaną. Przypuszcza się, że pewną rolę może odgrywać infekcja wirusami EBV, CMV, VZV, HCV i HIV. Stwierdzono związek immunogenetyczny z antygenami zgodności tkankowej DR2, DR3, B8 i DQ.

3.2. Objawy kliniczne

Do typowego obrazu zespołu Sjögrena należą trzy objawy stanowiące zespół suchości (*sicca syndrome*):

- suche zapalenie rogówki i spojówki (*keratoconjunctivitis sicca*) i wysychanie oczu (*xerophthalmia*) jako skutek upośledzenia wydzielania łez,
- suchość błony śluzowej jamy ustnej (*xerostomia*) wskutek uszkodzenia ślinianek,
- nacieki z limfocytów w badaniu histologicznym.

Rzadsze objawy to: suchość i świąd skóry (*xeroderma*), niecharakterystyczne skórne wykwity pokrzywkowate i krwotoczne, suchość sromu, objawy neurologiczne i psychiatryczne. Chorzy z ZS narażeni są na 40-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka z limfocytów B o małej złośliwości podobnego do chłoniaków MALT przewodu pokarmowego (*marginal zone B-cell lymphoma*).

Badania serologiczne:

- przeciwciała przeciwjądrowe ANA – 80%,
- czynnik reumatoidalny (RF) – 75–95%,
- hipergammaglobulinemia – 80%,

- przeciwciała przeciwjądrowe SSA (anty-Ro) – 70%,
- przeciwciała przeciwjądrowe SSB (anty-La) – 60%.
Zespół Sjögrena występuje w dwóch postaciach:
- pierwotny: gdy jest odrębną jednostką chorobową i nie towarzyszą mu inne choroby tkanki łącznej, stanowi 40% przypadków,
- wtórny: gdy towarzyszą mu inne choroby tkanki łącznej; stanowi 60% przypadków, z czego 50% to RZS, 5% to toczeń rumieniowaty układowy i 5% twardzina układowa.

3.3. Morfologia zmian w nerkach

3.3.1. Zmiany cewkowo-śródmiąższowe

Są zdecydowanie częstsze i obejmują następujące spektrum patologii:

- ostre zapalenie cewkowo-śródmiąższowe z defektami cewek przewodzącymi do kwasicy i zaburzeń zagęszczania moczu;
- przewlekłe zapalenie cewkowo-śródmiąższowe – najczęstsza postać zmian, niemal wyłącznie limfocytarne nacieki zapalne z cechami *tubulitis* i następczym włóknieniem śródmiąższu i zanikiem cewek; niekiedy nacieki zapalne mają wybitną gęstość i intensywność, powodują rozległą destrukcję miąższu i określane są mianem pseudochłoniaka;
- zwapnienia śródcewkowe, śródmiąższowe i nefrokalcynoza jako wynik hiperkalcemii i hiperkalciurii;
- reaktywne zmiany w kłębuszkach wtórne do zmian śródmiąższowych.

3.3.2. Glomerulopatie

Kłębuszkowe zapalenia nerek występują w przebiegu ZS rzadko. Zmiany kłębuszkowe manifestujące się białkomoczem i zespołem nerczykowym w większości przypadków mają charakter wtórny do zmian śródmiąższowych albo świadczą o wtórnym ZS i wynikają z nakładania się na ZS tocznia układowego. Pacjent z aktywną glomerulopatią i ZS wymaga zawsze diagnostyki w kierunku zespołu nakładania.

Glomerulopatie w pierwotnym ZS mają charakter kazuistyczny, opisano nieliczne przypadki nefropatii błoniastej, mezangialnego rozplemowego KZN i martwiczego KZN z cechami *vasculitis* i obecnością półksiężyców (tab. VII).

4. Inne choroby autoimmunologiczne

Zmiany w nerkach w przebiegu pozostałych chorób tkanki łącznej są bardzo rzadkie. Przeważają glomerulopatie, pojawiają się zmiany naczyniowe wynikające z nadciśnienia, zmiany cewkowo-śródmiąższowe są rzadsze. Najczęstsze typy zmian kłębuszkowych w tych chorobach zestawiono w tabeli VII.

4.1. Twardzina układowa

Twardzina układowa (*scleroderma, progressive systemic sclerosis*) jest rzadką, przewlekłą postępującą chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się twardnieniem skóry, tkanki podskórnej i narządów wewnętrznych w wyniku nadmiernego gromadzenia i zwyrodnienia substancji pozakomórkowej i następowej nadprodukcji kolagenu. Ponadto wokół małych naczyń tętniczych obecny jest limfocytarne nacieki zapalne i tu dochodzi do włóknienia postępującego od zewnętrznej strony (przydanki naczyń). Kluczowe w diagnostyce jest występowanie przeciwciał przeciw topoizomerazie I DNA (anty-Sc1-70) i przeciw centromerom.

Zmiany nerkowe w przebiegu twardziny

- zmiany naczyniowe: nadciśnienie tętnicze występuje u 50–60% chorych i zmiany nerkowe są analogiczne do zmian w przebiegu nadciśnienia złośliwego: martwica włóknikowata, przerost błony wewnętrznej naczyń, zawały kory; od nadciśnienia złośliwego różni się występowaniem zwłóknienia błony zewnętrznej naczyń;
- zmiany cewkowo-śródmiąższowe o typie przewlekłych zmian polekowych;
- glomerulopatie: bardzo rzadkie, opisano pojedyncze przypadki (tab. VII).

4.2. Mieszana choroba tkanki łącznej

Mieszana choroba tkanki łącznej (zespół Sharpa, mieszana kolagenoza, *mixed connective tissue disease – MCTD*) to choroba układowa będąca zespołem nakładania się objawów tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej, zapalenia wielomięśniowego lub skórno-mięśniowego oraz RZS z jednoczesnym występowaniem w wysokim mianie przeciwciał przeciw jądrowej rybonukleoproteinie U1 (anty-U1 RNP).

Zmiany nerkowe w MCTD:

- dominują glomerulopatie – stanowią 50% zmian nerkowych; najczęstsza jest glomerulopatia błoniasta

Tabela VII. Najczęstsze typy glomerulopatii w chorobach autoimmunologicznych

SCHORZENIE AUTOIMMUNOLOGICZNE	MCD	MEZANGIALNE PROLIFERACYJNE KZN	BŁONIASTE KZN	BŁONIASTO-ROZPLEMOWE KZN Z OBECNOŚCIĄ PÓŁKSIĘŻYCÓW	ZAPALENIE NACZYŃ
zespół Sjögrena	–	+	+	+	+
twardzina układowa	–	–	+	+	+
MCTD	–	+	+	–	–
<i>dermatopolymyositis</i>	+	+	–	–	–

(35–40% chorych) i mezangialne rozplemowe KZN (30% chorych) (tab. VI),

- zmiany naczyniowe występują u 20% chorych i są analogiczne do obserwowanych w twardzinie, z dominacją zmian przewlekłych,
- zmiany cewkowo-śródmiąższowe – 15% przypadków.

4.3. Zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe

Zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe (*dermatopolymyositis*) to schorzenia autoimmunologiczne, w których dochodzi do uszkodzenia mięśni szkieletowych przez nieropny proces zapalny, w którym dominującą cechą morfologiczną jest powstawanie nacieków limfocytarnych. Zapalenie skórno-mięśniowe jest odmianą zapalenia wielomięśniowego, w której do objawów mięśniowych dołączają się zmiany skórne w postaci rumienia, a zmiany dotyczą głównie mięśni obręczy barkowej i biodrowej.

Zmiany nerkowe:

- występują sporadycznie, najrzadziej spośród wszystkich chorób układowych,
- spośród glomerulopatii na uwagę zasługuje niepojawiająca się w przebiegu innych chorób glomerulopatia typu zmian minimalnych (MCD).

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. Appel GB, Silva FG, Pirani CL. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* 1978; 75: 371-410.
2. Churg J, Sobin LH. Lupus nephritis. *Renal Disease. Classification and atlas of glomerular diseases*. Igaku-Shoin, New York 1982; 127-149.
3. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, et al. Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. *Kidney Int* 2005; 68: 2288-2297.
4. Heptinstall's Pathology of the Kidney. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (red.). Wolters Kluwert, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006; 518-612.
5. Imboden JB. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 417-434.
6. Kontny E. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część I – odpowiedź nabyta, uwarunkowania genetyczne i środowiskowe. *Reumatologia* 2011; 49: 47-54.
7. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, et al. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 244-254.
8. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 279-283.
9. Marcińska K, Szczepanik M. Mechanizmy regulacji odpowiedzi immunologicznej w modelu zwierzęcym reumatoidalnego zapalenia stawów u myszy (CIA). *Postepy Hig Med Dosw* 2010; 64: 372-385.
10. Markowitz GS, D'Agati V. Classification of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 220-225.
11. Mazanowska O, Klinger M. Toczniove zapalenie nerek: nowe spojrzenie na patogenezę oraz przesłanki leczenia czynnikami biologicznymi. *Nephrol Dial Pol* 2008; 12: 119-123.
12. Schwartz MM, Korbet SM, Katz RS, et al. Evidence of concurrent immunopathological mechanisms determining the pathology of severe lupus nephritis. *Lupus* 2009; 18: 149-158.
13. Seshan SV, Jennette C. Renal diseases in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 233-248.
14. Silva's Diagnostic Renal Pathology. Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T, D'Agati VD, Silva FG (red.). Cambridge University Press, New York 2009; 229-272.
15. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-250.
16. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521-530.