

Histomorfologija in imunohistologija postinfekcijskega glomerulonefritisa v odvisnosti od trajanja bolezni in vrste okužbe*

Histomorphology and immunohistology of postinfectious glomerulonephritis in relation to the duration of the disease and type of infection*

Dejan Hermann**

Ključne besede
glomerulonefritis – patologija – imunologija
streptokokne infekcije
imunofluorescenčna metoda direktna

Key words
glomerulonephritis – pathology – immunology
streptococcal infections
fluorescent antibody technique direct

Izvleček. Pri bolnikih z akutnim postinfekcijskim glomerulonefritsom ugotavljajo poleg klasične histomorfološke slike endokapilarnega proliferacijskega in eksudacijskega glomerulonefritisa širok spekter histomorfološkega in imunohistološkega izražanja bolezni, ki je lahko posledica stadija bolezni, individualne odzivnosti in/ali razlik v vrsti okužbe. V dosegljivi literaturi so odnosi med histomorfološkimi spremembami in odlagami imunskih reaktantov opisani pomanjkljivo. Cilj raziskave je zato bil natančneje opredeliti le-te, v patogenezi verjetno ključne odnose v odvisnosti od trajanja bolezni in vrste okužbe.

Retrospektivna raziskava je vključevala 113 ledvičnih biopsij 91 moških in 22 žensk, ki so izpolnjevali klinične kriterije za diagnozo akutnega postinfekcijskega glomerulonefritisa. Vzorci ledvičnega tkiva so bili obdelani po standardni svetlobno in imunofluorescenčno mikroskopski tehnologiji. V skladu z uveljavljeno metodologijo v nefropatologiji smo semikvantitativno ocenili stopnjo mezangijske, endokapilarne in mezangio-kapilarne proliferacije, eksudacijske reakcije, tubulo-intersticijskih sprememb in sprememb na žilah ter glomerulnih imunskih odlag. Ekstrakapilarno proliferacijo, globalno in segmentno glomeruloskleroza smo ocenili v odstotkih prizadetih glomerulov. Glede na obliko imunskih odlag smo ugotavljali tri imunofluorescentne vzorce: ogrličast, vzorec zvezdnatega neba in mezangijski.

Abstract. In addition to the classical picture of endocapillary proliferative and exudative glomerulonephritis, patients with acute postinfectious glomerulonephritis may manifest a broad spectrum of various histomorphological and immunohistological changes which may reflect the stage of the disease, their responsiveness to the disease and/or the specific type of infection. The data on the correlation between histomorphological changes and immune deposits are still sparse. The purpose of this study was to evaluate these, most probably key relationships in the pathogenesis related to the duration of the disease and type of infection.

This retrospective study involved 113 kidney biopsies from 91 men and 22 women with the diagnosis of postinfectious glomerulonephritis. The tissue samples were examined by standard light and immunofluorescent microscopy techniques. Mesangial, endocapillary and mesangiocapillary proliferation, exudation, tubulo-interstitial changes, vascular lesions and glomerular immune deposits were evaluated semiquantitatively using the generally recognized nephropathological methods. Extracapillary proliferation and global and segment glomerulosclerosis were evaluated as a percentage of the affected glomeruli. Immune deposits demonstrated the following three immunofluorescent patterns: garland, stary sky and mesangial.

*Objavljeno delo je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado za študente v letu 1997.

**Dejan Hermann, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1105 Ljubljana.

V 54 % primerov je bil kot povzročitelj okužbe, ki je predhodila pojavu glomerulonefritisa, odkrit streptokok, v 6 % stafilokok, v 5 % streptokok in stafilokok, v 35 % pa povzročitelj ni bil dokazan. Potrdili smo, da je za prvi mesec poteka boleznj značilno odlaganje IgG in komponente komplemента C3 z vzorcem zvezdnatega neba v povezavi z glomerulno endokapilarno proliferacijo in eksudacijo. V drugem in tretjem mesecu boleznj je prevladoval vzorec mezangijskega odlaganja C3, pogosto majhne intenzivnosti, v povezavi z mezangijsko proliferacijo. Tubulo-intersticijske spremembe smo ugotovili pri več kot polovici bolnikov v vseh obdobjih poteka, vendar praviloma v majhnem obsegu. Ogrličast vzorec odlaganja imunskih reaktantov smo ugotovili pri 8 (7 %) bolnikov v povezavi z najbolj intenzivno endokapilarno in mezangiokapilarno proliferacijo ter eksudacijo, izključno le v prvih dveh mesecih poteka boleznj. Ekstrakapilarne polmesece smo ugotovili pri 27 (24 %) bolnikov, vendar le žariščno in največ v 38 % ledvičnih telesc, skoraj izključno v prvih dveh mesecih boleznj. Kot nenavadni so izstopali primeri z endokapilarno proliferacijo (4/14), eksudacijsko reakcijo (5/14) in glomerulnimi kapilarnimi stenskimi imunskimi odlagami z vzorcem zvezdnatega neba (5/14) po več kot treh mesecih trajanja glomerulonefritisa. Razen tega intenzivnost vnetnih sprememb v posameznih primerih ni korelirala z vzorcem in intenzivnostjo imunskih odlag.

Naša raziskava je potrdila značilno povezanost med imunofluorescentnim mikroskopskim vzorcem zvezdnatega neba in ogrličastim vzorcem z glomerulno endokapilarno proliferacijo in eksudacijo v prvem in delno v drugem mesecu poteka akutnega postinfekcijskega glomerulonefritisa. Za kasnejši potek boleznj sta značilna mezangijski vzorec odlaganja C3 in mezangijska proliferacija. Odstopanja od teh pravil v naši raziskavi so bržčas posledica individualnih razlik v odzivnosti, saj nam ni uspelo dokazati očitnih razlik glede na vrsto okužbe, ampak le nekoliko pogostejše polmesece in IgA v imunskih odlagah po stafilokokni oz. neopredeljeni okužbi.

Streptococcus was confirmed to be causally related to postinfectious glomerulonephritis in 54% of cases. Staphylococcus was found in 6% of cases and both, streptococcus and staphylococcus in 5%. In 35% of cases no causative agent was demonstrated. IgG and complement component C3 deposits with a starry sky pattern were confirmed to be significantly associated with glomerular endocapillary proliferation and exudation characteristic of the in the first month of the disease course. A mesangial, often less intensive, pattern of C3 deposits associated with mesangial proliferation predominated in the second and third month. A higher percentage of sclerosed glomeruli and increased intensity of vascular lesions during the course of the disease were not statistically significant. In more than half the patients tubulo-interstitial changes were found independently of the duration of glomerulonephritis, but mostly to a limited extent. A garland pattern accompanied by a very intensive endocapillary and mesangiocapillary proliferation and exudation was observed in 8 (7%) patients exclusively in the first two months of the disease. Extracapillary crescents were found in 27 (24%) patients, but they were located only focally and involved a maximum of 38% of glomeruli. They were noticed almost exclusively in the first two months of the disease. There were some unusual samples demonstrating endocapillary proliferation (4/14), exudative reaction (5/14) and glomerular capillary starry sky deposits (5/14), which persisted after three months of the course of glomerulonephritis. In some cases, the intensity of inflammatory changes did not correlate with the pattern and intensity of immune deposits. Our study confirmed a significant association of starry sky and garland pattern with endocapillary proliferation and exudation in the first, and partly, the second month of acute postinfectious glomerulonephritis. The mesangial pattern of the C3 deposits and mesangial proliferation are characteristic of the later phases of the disease. All deviations seem to be attributable to individual differences in responsiveness as we failed to prove the obvious differences depending on the type of infection. Only slightly more frequent extracapillary crescents and IgA were found in immune deposits in patients with glomerulonephritis mediated by staphylococcal and undefined infectious agents.

Uvod

Akutni glomerulonefritis je znan kot posledica nekaterih akutnih okužb že od 19. stoletja, ko so opazili pri bolnikih s škrlatinko v urinu hematurijo in albuminurijo. Vse do leta 1961, ko so pričeli uporabljati za ugotavljanje diagnoze postinfekcijskega glomerulonefritisa (GN) tudi mikroskopske preiskave biopsijskih vzorcev ledvic, so diagnozo postavljali klinično. Poleg svetlobno mikroskopskih preiskav so se v zadnjih treh desetletjih uveljavile še imunofluorescenčne in elektronsko mikroskopske metode. Pri večini bolnikov, obravnavanih v zgodnjih publikacijah je bil postinfekcijski GN posledica okužbe z beta-hemolitičnimi streptokoki skupine A. Morfološka slika je ustrezala sliki endokapilarne proliferacije in eksudativne reakcije. Prognoza bolezni pa je na splošno veljala za dobro, še zlasti pri otrocih (1).

Sčasoma se je pogled na postinfekcijski GN spreminjal. Kot možne povzročitelje so odkrili še druge bakterije, npr. različne skupine streptokokov, stafilokoke, gram-negativne bakterije, intracelularne bakterije, viruse in tudi parazite (1–5). Po mnenju nekaterih avtorjev (1, 6) naj bi danes streptokoka kot glavni etiološki dejavnik zamenjal stafilokok, posebej v primerih GN po septičnem endokarditisu. Na splošno je incidenca postinfekcijskega GN v razvitem svetu v upadanju, predvsem zaradi smoternje uporabe anti-biotičnega zdravljenja.

V klasični klinični sliki postinfekcijskega GN je izražen nefritični sindrom, ki običajno sledi okužbi zgornjih dihal po latentnem intervalu enega do dveh tednov oziroma treh do šestih tednov, če sledi kožni okužbi (2, 7). Včasih latentnega intervala ni, tako da nekateri v teh primerih govorijo o »infekcijskem GN« (1). GN se pojavlja tudi kot posledica septičnega endokarditisa, okužbe ventrikulo-atrijskega spoja (angl. *shunt*), notranjih abscesov, pljučnic (1–3, 8, 9). Redko se pojavlja v poteku postinfekcijskega GN nefritični sindrom (1, 10, 11). Takrat je prognoza neugodna, GN pa se običajno razvije v kronično obliko. Subklinične oblike postinfekcijskega GN naj ne bi bile posebno redke (2, 4), lahko da so celo pogostejše. Makrohaturija ali vsaj mikrohematurija je prevladujoča ugotovitev pri nefritičnem sindromu in je najverjetneje posledica nastanka ultrastrukturnih defektov v glomerulni bazalni membrani (GBM), do katerih prihaja med vnetnimi dogajanjem v ledvičnem telescu (glomerulu). Poleg tega pri bolnikih opažajo še: zmanjšano količino urina (oligurija), zmanjšani klirens endogenega kreatinina, povišane vrednosti dušičnih retentov, hipokomplementemijo in hipertenzijo. Ugotovki so prehodnega značaja (2, 12).

Streptokokni toksini verjetno nimajo pomembne vloge pri neposredni poškodbi glomerula (2). Danes prevladuje mnenje, da je etiopatogeneza poststreptokoknega GN povezana z odlaganjem imunskih kompleksov. Še vedno pa kljub številnim raziskavam ni enotnega mnenja, ali so vzrok za vnetno reakcijo v glomerulu odlage krožečih (serumski bolezni podobno dogajanje) ali v samem tkivu (»in situ«) nastalih imunskih kompleksov (13–17). Nekateri avtorji opisujejo najdbe antiglobulinov (IgG anti-IgG) v glomerulih (14, 15). Navajajo dva možna mehanizma njihovega nastanka:

- streptokokni encim nevraminidaza naj bi spremenil imunoglobulin G (IgG), nato naj bi se tvorila protitelesa proti temu »neoavtoimunogenu«;

- anti-IgG bi lahko nastali proti IgG, ki so vgrajeni v kompleks streptokokni antigen-protelo. Ena od domnev sprožitve akutnega poststreptokoknega GN je tudi, da naj bi imunski kompleksi na bazalnih membranah nastali kot posledica kationskih streptokoknih antigenov, ki se vežejo na električno negativno GBM (»in situ« formacija) (14). Vendar pa je bil dokaz streptokoknih antigenov na bazalni membrani le redko uspešen (14).
- Poškodba tkiva in vnetna reakcija sta torej neposredno povezani z delovanjem imunskih kompleksov. Za njihov razvoj pa je zlasti pomembna aktivacija komplementa tako po klasični kot po alternativni poti (12). V krvi bolnikov s postinfekcijskim GN je C3 komponenta komplementa redno znižana.

Značilna svetlobnomikroskopska slika akutnega postinfekcijskega GN je difuzna in globalna endokapilarna proliferacija z eksudacijo polimorfonuklearnih levkocitov (2, 7, 18). Vendar mnogi opisujejo različne oblike proliferativne reakcije: endokapilarna, mezangijska, mezangiokapilarna in ekstrakapilarna. Endo-ekstrakapilarni GN se danes pogosto pojavlja pri odraslih z oslabilnim imunskim odzivom in starejših (1, 6, 19). Morfološke spremembe se načeloma dobro popravljajo, lahko pa ostajajo, še posebno mezangijska proliferacija, mesece ali celo leta, kliničnemu ozdravljenju navkljub. Hipercelularni videz glomerula dajejo v zgodnjem obdobju (do 8 tednov) predvsem nevtrofilni granulociti, verjetno pa tudi mononuklearne celice, monociti in limfociti (2, 7, 12). V kasnejšem poteku GN pa k hipercelularnemu videzu prispevajo predvsem glomerulo lastne, endotelne in mezangijske celice. Včasih se v glomerulih razvijejo kronične nepopravljive spremembe: glomeruloskleroza, hialinoza, fibroza in glomerulo-kapsulne zarastline (sinehije) (7, 12). Tubuli in intersticij redko kažejo blage žariščne spremembe, enako velja tudi za zunajglomerulne žile.

Grbaste subepitelijske odlage (»humps«), vidne elektronsko mikroskopsko predstavljajo v imunofluorescenčnih preiskavah odlage C3 in IgG. Redko so v glomerulih zasledili odlage imunoglobulina M (IgM), predvsem kadar je v glomerulu prisotna skleroza, in le tu in tam imunoglobulin A (IgA) (2, 7, 18). Sorger in sodelavci so podali opis treh značilnih imunofluorescentnih vzorcev, ki se razlikujejo med seboj po razporeditvi imunskih odlag v glomerulu:

- ogrličast vzorec,
- vzorec zvezdnatega neba in
- mezangijski vzorec (20).

Ogrličast vzorec naj bi spremljala hujša klinična prizadetost, pogosto nefrotski sindrom in nagnjenje k napredovanju v kronično obliko (1, 11, 18). Ni dokazov, da bi bili različni etiološki dejavniki odgovorni za tri različne vzorce.

Namen raziskave je bil opredeliti še vedno pomanjkljivo raziskane odnose med histomorfološkimi spremembami in imunskimi odlagami, ki imajo po vsej verjetnosti ključno vlogo v patogenezi postinfekcijskega glomerulonefritisa. Nadalje smo želeli ugotoviti, kako trajanje bolezni in vrsta okužbe vplivata na pojavnost in intenzivnost histomorfoloških sprememb in na značilnosti odlag imunskih reaktantov.

Postavili smo hipotezo, da je vnetna reakcija v ledvici pri akutnem postinfekcijskem glomerulonefritisu odvisna od vrste in načina odlaganja imunskih kompleksov. Razlike v imunohistološkem in vnetno-reaktivnem vzorcu so lahko posledica stadija v razvoju bolezni, individualne odzivnosti in/ali razlik v vrsti okužbe.

Material in metode dela

Bolniki

V retrospektivno raziskavo je bilo vključenih 113 bolnikov s postinfekcijskim GN, katerih vzorci ledvične biopsije so bili pregledani na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani v letih od 1978 do 1995. Med 113 bolniki jih je bilo 91 (80,5 %) moškega spola in 22 (19,5 %) ženskega. Najmlajši bolnik je imel 3 leta, najstarejši 69, povprečna starost pa je bila 25,8 let.

Biopsije so bile opravljene 7 dni do 23 let po domnevnem akutnem pričetku glomerulonefritisa.

Bolnike smo uvrstili v raziskavo postinfekcijskega GN, če so bili izpolnjeni vsaj trije od naslednjih pogojev (1):

- okužba, ki je predhodila GN, je morala biti dokumentirana s kliničnim dokazom sepse in/ali s prisotnostjo bakterijskega žarišča s pozitivnimi kulturami in/ali z vsaj enim od povišanih titrov (AST, ASH, ASK);
- časovno obdobje med okužbo in kliničnimi znaki bolezni ledvic več kot en dan;
- glomerulne spremembe svetlobnomikroskopsko in imunoflorescenčno niso smele nasprotovati diagnozi postinfekcijskega GN;
- odsotnost kliničnih, humoralnih in/ali histoloških znakov za sistemsko bolezen;
- izključena možnost IgA GN.

Bolnike smo glede na okužbo, ki je predhodila GN, uvrstili v štiri skupine:

- dokazana streptokokna okužba. V tej skupini je bilo 61 bolnikov, pri katerih se je po datek o okužbi navezoval na vsaj enega od povišanih titrov: AST, ASH, ASK, ali pa je bil streptokok izoliran iz brisa oz. hemokulture.
- dokazana stafilokokna okužba. V skupini je bilo 6 bolnikov. Stafilokokna okužba je bila dokazana, kadar je bil ob okužbi izoliran stafilokok iz brisa ali hemokulture.
- dokazana streptokokna in stafilokokna okužba. Skupino je sestavljalo 6 bolnikov, ki so bili v njo uvrščeni, ker sta bila ob okužbi dokazana oba povzročitelja.
- nedokazani povzročitelj. V to skupino smo uvrstili 40 bolnikov, pri katerih povzročitelj ni bil dokazan. Okužbe so bile opisane kot respiratorne ali kot spremembe na koži ali samo kot stanje s povišano temperaturo. V to skupino smo uvrstili tudi primer septičnega endokarditisa, pri katerem povzročitelj ni bil dokazan.

Bolnike smo razvrstili v starostne skupine (10):

- < 15 let – otroci: 31 bolnikov,
- 16–25 let – mladi: 43 bolnikov,
- > 25 – odrasli: 39 bolnikov.

Glede na čas, ki je preteklo od pojava kliničnih znakov glomerulonefritisa do biopsije, smo bolnike razvrstili v štiri intervale:

- < 1 mesec: 61 bolnikov,
- 1–2 meseca: 30 bolnikov,
- 2–3 mesece: 8 bolnikov,
- > 3 mesece: 14 bolnikov.

Metode

Svetlobno mikroskopske preiskave

Za svetlobno mikroskopsko preiskavo je bilo ledvično tkivo fiksirano v Brazil-Bouinovi raztopini, fiksativu, ki vsebuje pikrinsko kislino, nevtralni formalin, absolutni alkohol in koncentrirano očetno kislino. Po vklapljanju v parafin ali paraplast je bilo tkivo narezano na tri do štiri mikronske rezine in obarvano po naslednjih metodah:

- HE (barvanje s hematoksilin-eozinom),
- trikromni barvanji po Massonovi in Goldnerjevi metodi,
- PAS (iz angl. *periodic acid Schiff*),
- prepojitev s srebrom po Jonesovi metodi,
- metoda PASM (iz angl. *periodic acid silver methenamine*) + Azan,
- metoda barvanja po van Giesonu in Weigertu na kolagenska in elastična vlakna,
- barvanje s thioflavinom-T.

V vzorcih ledvičnega tkiva, obdelanih s klasičnimi svetlobno mikroskopskimi metodami, smo ugotavljali patološke spremembe v glomerulih, na zunajglomerulnih žilah in v tubulo-intersticijskem področju. Spremembe smo opisovali kot (12):

- mezangijsko proliferacijo (Mez-prol) – označuje jo bolj ali manj intenzivna pomnožitev mezangijskih celic in matriksa v mezangijskem področju glomerula (slika 5);
- endokapilarno proliferacijo (Endo-prol) – do nje pride, ko pomnožene celice povzročajo zaporo svetline kapilar (slika 1);
- mezangiokapilarno proliferacijo (Mezkap-prol) – gre za vrivanje (interpozicijo) pomnoženih mezangijskih celic in matriksa v steno kapilar med endotelnimi celicami in GBM, kar daje vtis podvojevanja le-te (angl. *double countour*);
- ekstrakapilarno proliferacijo (Ex-prol) celic Bowmanove kapsule in nastanek polmesecev (slika 3);
- eksudacijsko reakcijo (eksud) – eden od znakov floridnosti procesa; pri tem mislimo predvsem na prisotnost patološkega števila nevtrofilnih granulocitov v glomerulih ali kapsulnem prostoru (slika 1);
- glomerulosklerozo (Gskl) (globalna, segmentna) – je ireverzibilna kronična okvara, ki nastane kot posledica množenja fibrilarnega mezangijskega matriksa in/ali kolapsa in zgostitve GBM;
- tubulo-intersticijske (Tu-int) spremembe;
- spremembe na žilah.

Vrednotenje sprememb je bilo semikvantitativno za mezangijsko proliferacijo, endo-kapilarno proliferacijo, mezangiokapilarno proliferacijo, eksudacijsko reakcijo, tubulo-intersticijske spremembe in za spremembe na žilah. Izbrane stopnje so bile naslednje: 0 – brez sprememb, + – zmerne spremembe, ++ – srednje spremembe in +++ – hude spremembe.

Stopnja ekstrakapilarne proliferacije, globalne in segmentne glomeruloskleroze je bila ocenjena v odstotkih glede na število ledvičnih telesc, pri katerih je bila izražena.

Imunofluorescenčne preiskave

Vzorec ledvičnega tkiva za neposredno imunofluorescenčno metodo (21) je bil takoj po odvzemu zamrznjen v tekočem dušiku in shranjen pri -70°C . Zamrznjeno tkivo je bilo rezano v kriostatu in petmikronske rezine so bile inkubirane s protiserumi, označenimi s FITC (fluorokrom izotiocianat). V ledvičnih telescih smo ugotavljali IgA, IgG, IgM, lahke verige kapa in lambda, sestavine komplemента C3, C1q in C4 ter fibrin/fibrinogen. Uporabljali smo komercialno izdelane protiserume firm Hyland, Meloy, Behringer, Sevac in Dako. Preparati so bili pregledani s fluorescenčnim mikroskopom (Opton-fotomikroskop II, Leitz-Ortoplan ali Opton-Axiophot). Pri tem je bil uporabljen specifični FITC interferenčni vzpodbujevalni filter in ustrezni zaščitni filter.

Z imunofluorescenčno metodo smo preučevali obliko, sestavo, mesto odlaganja in intenzivnost imunskih odlag v glomerulih, tubulo-intersticijskem prostoru ter zunajglomerulnih žilah.

Intenzivnost glomerulnih, tubulo-intersticijskih in žilnih imunskih odlag smo ocenjevala semikvantitativno: 0 – brez imunskih odlag, + – zmerne imunske odlage ++ – srednje intenzivne imunske dlage in +++ – obilne imunske odlage.

Glede na vzorec imunskih odlag in njihovo obliko smo bolnike uvrstili v tri skupine (18, 20):

- ogričast vzorec: goste, včasih zlivajoče se odlage imunskih reaktantov so predvsem v steni glomerulnih kapilarnih zank (slika 4);
- vzorec zvezdnatega neba: drobno zrnčaste imunske odlage so razporejene v steni glomerulnih kapilar in v mezangiju, le tu in tam se da opaziti obilne grbaste subepitelne depozite (slika 2);
- mezangijski vzorec: zrnčaste imunske odlage, v katerih običajno prevladuje C3, se nahajajo v mezangiju glomerula (slika 5).

Statistična obdelava

Podatke smo vpisovali v bazo podatkov v računalniškem programu Microsoft Access. Statistično značilnost razlik med prisotnostjo posameznih znakov smo preverjali s Pearsonovim hi-kvadrat testom, primerjavo intenzivnosti sprememb, ocenjenih semikvantitativno ali v odstotkih, s Kruskal-Wallisovim testom, povezanost intenzivnosti imunskih odlag z intenzivnostjo histomorfoloških sprememb, pa s Spearmanovim testom korelacije rangov. Navajali smo vrednosti p in kot statistično značilno ocenili razliko, ki smo jo lahko potrdili z največ 5 % stopnjo prostosti.

Rezultati

Povzročitelji in mesto okužbe

Povzročitelj okužbe je bil dokazan pri 73 (65 %) bolnikih. V 61 (54 %) primerih je šlo za beta-hemolitični streptokok, pri 6 (5 %) stafilokok, pri 6 (5 %) pa sta bila kot povzročitelja okužbe ugotovljena oba. V 40 (35 %) primerih povzročitelj ni bil jasno dokazan. Mesto okužbe je bilo zabeleženo pri 93 (82 %) bolnikih: okužba zgornjih dihal je bila prisotna pri 80 (70 %) bolnikih, kožna okužba pri 10 (9 %), septični endokarditis pri dveh (2 %), od teh je bil eden dokazano streptokokni. En bolnik je imel zobni granulom, pri enem je bil iz hemokulture izoliran staphylococcus aureus, odporen na meticilin. Pri ostalih bolnikih mesto okužbe ni bilo pribeleženo v kliničnemu popisu.

Histomorfološke spremembe

Histomorfološke spremembe v odvisnosti od trajanja glomerulonefritisa

Ugotavljali smo pojavnost in intenzivnost histomorfoloških sprememb glede na časovni interval od pričetka glomerulonefritisa do ledvične biopsije (tabeli 1, 2).

Tabela 1. Pojavnost histomorfoloških spremembe v odvisnosti od trajanja glomerulonefritisa. *Endo-prol* – endokapilarna proliferacija; *Mez-prol* – mezangijska proliferacija; *Ex-prol* – ekstrakapilarna proliferacija; *Mezkap-prol* – mezangiokapilarna proliferacija; *Eksud* – eksudacijska reakcija; *Gskl* – glomeruloskleroza; *Tu-int sprem* – tubulo-intersticijske spremembe.

Histomorfološke spremembe	Število primerov	Trajanje glomerulonefritisa				χ^2 p
		< 1 mes n = 61	1–2 mes n = 30	2–3 mes n = 8	> 3 mes n = 14	
Endo-prol	67	51 (84 %)	10 (33 %)	2 (25 %)	4 (29 %)	< 0,005
Mez-prol	102	51 (84 %)	29 (97 %)	8 (100 %)	14 (100 %)	0,077
Ex-prol	27	20 (33 %)	6 (20 %)	1 (13 %)	0	< 0,05
Mezkap-prol	37	21 (34 %)	10 (33 %)	3 (38 %)	3 (21 %)	0,940
Eksud	72	54 (89 %)	11 (37 %)	2 (25 %)	5 (36 %)	< 0,005
Gskl-globalna	7	2 (3 %)	3 (10 %)	0	2 (14 %)	0,449
Gskl-segmentna	6	2 (3 %)	3 (10 %)	0	1 (7 %)	0,478
Tu-int spremembe	67	36 (59 %)	17 (57 %)	6 (75 %)	8 (57 %)	0,818
Žilne spremembe	18	10 (16 %)	4 (13 %)	0	4 (29 %)	0,341

Iz tabele 1 je razvidno, da je bila endokapilarna proliferacija (slika 1) najpogosteje izražena pri biopsijah, opravljenih znotraj enega meseca (84 %), nato je njena pojavnost upadala. Razlike med posameznimi intervali smo lahko potrdili kot statistično značilne ($p < 0,005$). Znake endokapilarne proliferacije pa smo pri eni četrtini bolnikov ugotavljali celo več kot tri mesece po začetku bolezni. Mezangijska proliferacija (slika 5) je bila v vseh intervalih prisotna v visokem odstotku, v tretjem in četrtem intervalu celo v vseh vzorcih. Ekstrakapilarna polmesečasta proliferacija (slika 3) je s trajanjem GN upadala

in je pri nobenem bolniku nismo ugotovili po treh mesecih od začetka bolezni. Značilnost upadanja pojavnosti ekstrakapilarne proliferacije s časom smo lahko statistično potrdili ($p < 0,05$). Pojavnost mezangiokapilarne proliferacije se s časom ni značilno spremenjala. Eksudacija (slika 1) je bila najpogosteje ugotovljena v prvem intervalu, nato je njena prisotnost upadla. Različna pojavnost glede na interval je bila statistično značilna ($p < 0,005$), vendar smo znake eksudacije ugotovili pri eni tretjini bolnikov po več kot treh mesecih od začetka bolezni. Globalna in segmentna glomeruloskleroza sta se pojavljali redko (7/113), nekoliko pogosteje v kasnejšem obdobju poteka GN. Tubulo-intersticijske spremembe so bile dokaj pogoste (67/113), vendar statistično ni bilo značilnih razlik glede na trajanje GN. Žilne spremembe so se pojavljale pri maloštevilnih bolnikih, nekoliko pogosteje v kasnejšem poteku GN.

Tabela 2. Srednje vrednosti intenzivnosti histomorfoloških sprememb v odvisnosti od trajanja glomerulonefritisa. Endo-prol – endokapilarna proliferacija; Mez-prol – mezangijska proliferacija; Ex-prol – ekstrakapilarna proliferacija; Mezkap-prol – mezangiokapilarna proliferacija; Eksud – eksudacijska reakcija; Gskl – glomeruloskleroza; Tu-int sprem – tubulo-intersticijske spremembe.

Histomorfološke spremembe	Število primerov	Trajanje glomerulonefritisa				Kruskal-Wallis
		< 1 mes n = 61	1–2 mes n = 30	2–3 mes n = 8	> 3 mes n = 14	
Endo-prol	67	1,77	0,50	0,25	0,43	< 0,005
Mez-prol	102	1,80	1,97	1,88	1,57	0,375
Ex-prol	27	4,39	3,03	2,75	0	0,060
Mezkap-prol	37	0,36	0,33	0,38	0,21	0,801
Eksudacija	72	1,56	0,50	0,25	0,50	< 0,005
Gskl-globalna	7	1,38	2,33	2,13	6,50	0,444
Gskl-segmentna	6	0,18	0,55	0	0,21	0,479
Tu-int spremembe	67	0,84	0,77	0,75	0,93	0,977
Žilne spremembe	18	0,23	0,23	0	0,43	0,374

Intenzivnost endokapilarne proliferacije je s trajanjem GN upadala. Razlike med intervali so bile statistično značilne ($p < 0,005$). Mezangijska proliferacija je bila najintenzivnejša in ni kazala značilnih razlik med posameznimi intervali. Intenzivnost ekstrakapilarne proliferacije je s trajanjem GN upadala. Razlike med intervali so bile na meji značilnega ($p = 0,06$). Intenzivnost mezangiokapilarne proliferacije je bila v splošnem borna in se ni bistveno razlikovala med intervali. Eksudacija je bila najintenzivnejša v začetku poteka GN, nato je precej naglo upadla v večini primerov. Razlike med posameznimi intervali so bile statistično značilne ($p < 0,005$). Intenzivnost globalne glomeruloskleroze je z daljšanjem intervala naraščala, vendar razlike med intervali niso bile statistično značilne. Segmentna glomeruloskleroza in spremembe zunajglomerulnih žil so bile borne. Tubulo-intersticijske spremembe so bile v vseh intervalih blizu zmerne intenzivnosti.

Histomorfološke spremembe v odvisnosti od povzročitelja okužbe

Ugotavljali smo pojavnost in intenzivnost histomorfoloških sprememb glede na povzročitelja okužbe (tabela 3, 4). Med skupinami, v katere smo bolnike razvrstili glede na povzročitelja okužbe, ni bilo statistično značilnih razlik v pojavljanju glomerulnih, tubulo-intersticijskih in žilnih histomorfoloških sprememb. Opažali smo le nekoliko pogostejšo in intenzivnejšo ekstrakapilarno proliferacijo pri bolnikih s stafilokokno okužbo.

Tabela 3. Pojavnost histomorfoloških sprememb v odvisnosti od povzročitelja okužbe. *Endo-prol* – endokapilarna proliferacija; *Mez-prol* – mezangijska proliferacija; *Ex-prol* – ekstrakapilarna proliferacija; *Mez-kap-prol* – mezangiokapilarna proliferacija; *Eksud* – eksudacijska reakcija; *Gskl* – glomeruloskleroza; *Tu-int sprem* – tubulo-intersticijske spremembe, *a* – streptokokna okužba, *b* – stafilokokna okužba, *c* – streptokokna in stafilokokna okužba, *d* – nedokazan povzročitelj.

Histomorfološke spremembe	Število primerov	Trajanje glomerulonefritisa				χ^2 p
		a n = 61	b n = 6	c n = 6	d n = 40	
Endo-prol	67	37 (61 %)	3 (50 %)	3 (50 %)	24 (60 %)	0,922
Mez-prol	102	55 (90 %)	6 (100 %)	5 (83 %)	36 (90 %)	0,806
Ex-prol	27	17 (28 %)	3 (50 %)	2 (33 %)	5 (13 %)	0,115
Mez-kap-prol	37	22 (36 %)	2 (33 %)	3 (50 %)	10 (25 %)	0,531
Eksud	72	38 (62 %)	3 (50 %)	3 (50 %)	28 (70 %)	0,634
Gskl-globalna	7	2 (3 %)	1 (17 %)	0	4 (10 %)	0,867
Gskl-segmentna	6	2 (3 %)	0	1 (17 %)	3 (8 %)	0,440
Tu-int spremembe	67	37 (61 %)	4 (67 %)	4 (67 %)	22 (56 %)	0,891
Žilne spremembe	18	8 (13 %)	1 (17 %)	0	9 (24 %)	0,425

Tabela 4. Srednje vrednosti intenzivnosti histomorfoloških sprememb v odvisnosti od povzročitelja okužbe. *Endo-prol* – endokapilarna proliferacija; *Mez-prol* – mezangijska proliferacija; *Ex-prol* – ekstrakapilarna proliferacija; *Mez-kap-prol* – mezangiokapilarna proliferacija; *Eksud* – eksudacijska reakcija; *Gskl* – glomeruloskleroza; *Tu-int sprem* – tubulo-intersticijske spremembe, *a* – streptokokna okužba, *b* – stafilokokna okužba, *c* – streptokokna in stafilokokna okužba, *d* – nedokazan povzročitelj.

Histomorfološke spremembe	Število primerov	Povzročitelj				p Kruskal-Wallis
		a n = 61	b n = 6	c n = 6	d n = 40	
Endo-prol	67	1,18	0,50	1,33	1,20	0,923
Mez-prol	102	1,89	2,33	1,83	1,65	0,808
Ex-prol	27	3,31	9,17	5,67	2,25	0,118
Mez-kap-prol	37	0,38	0,33	0,50	0,25	0,524
Eksud	72	0,98	0,83	1,17	1,18	0,637
Gskl-globalna	7	1,59	3,50	1,17	3,43	0,868
Gskl-segmentna	6	0,20	0	1,0	0,30	0,444
Tu-int spremembe	67	0,87	1,0	1,0	0,70	0,892
Žilne spremembe	18	0,21	0,33	0	3,0	0,429

Imunohistološke spremembe

Značilnosti glomerulnih imunskih odlag

Pri vseh bolnikih smo ugotovili zrnčaste imunске odlage v glomerulih. Ogrličast vzorec je bil izražen pri 8 (7%), vzorec zvezdnatega neba pri 57 (50%) in mezangijski pri 48 (43%) bolnikih. Pri posameznih imunofluorescentnih vzorcih smo ugotavljali sestavo in intenzivnost imunskih odlag (tabeli 5, 6).

Tabela 5. Sestava glomerulnih imunskih odlag v primerjavi z imunofluorescentnimi vzorci.

Imunske odlage	Število primerov	Imunofluorescentni vzorec			χ^2 p
		Ogrličast n = 8	Zvezdnato nebo n = 57	Mezangijski n = 48	
IgA	17	2 (25%)	9 (16%)	6 (13%)	0,641
IgG	46	8 (100%)	26 (46%)	12 (25%)	< 0,005
IgM	38	3 (38%)	20 (35%)	15 (31%)	0,891
C3	113	8 (100%)	57 (100%)	48 (100%)	
C1q	12	2 (25%)	8 (14%)	2 (4%)	0,103
fibrin	21	4 (50%)	14 (25%)	3 (6%)	< 0,005

Iz tabele 5 je razvidno, da so pri ogrličastem vzorcu statistično značilno pogostejše kot pri ostalih dveh vzorcih odlage IgG in fibrin/fibrinogena ($p < 0,005$) in nekoliko pogostejše odlage IgA in C1q. Pri bolnikih z ogrličastim imunofluorescentnim vzorcem smo ugotovili tudi najintenzivnejše odlage IgG, C3 in fibrin/fibrinogena ($p < 0,005$). Najmanj intenzivne so bile odlage imunskih reaktantov pri primerih z mezangijskim vzorcem.

Tabela 6. Srednje vrednosti intenzivnosti glomerulnih imunskih odlag v primerjavi z imunofluorescentnimi vzorci

Imunske odlage	Število primerov	Imunofluorescentni vzorec			Kruskal-Wallis
		Ogrličast n = 8	Zvezdnato nebo n = 57	Mezangijski n = 48	
IgA	17	0,19	0,17	0,10	0,664
IgG	46	1,50	0,63	0,22	< 0,005
IgM	38	0,38	0,42	0,31	0,801
C3	113	2,75	2,63	2,10	< 0,005
C1q	12	0,25	0,18	0,04	0,106
fibrin	21	0,88	0,32	0,08	< 0,005

Glomerulne imunske odlage v odvisnosti od trajanja glomerulonefritisa

Ugotavljali smo sestavo, intenzivnost in vzorec imunskih odlag v odvisnosti od trajanja glomerulonefritisa (tabele 7–9).

Tabela 7. Sestava glomerulnih imunskih odlag v odvisnosti od trajanja glomerulonefritisa

Histomorfološke spremembe	Število primerov	Trajanje glomerulonefritisa				χ^2 p
		< 1 mes n = 61	1–2 mes n = 30	2–3 mes n = 8	> 3 mes n = 14	
IgA	17	7 (12%)	4 (13%)	1 (13%)	5 (36%)	0,145
IgG	46	30 (49%)	11 (37%)	2 (25%)	3 (21%)	0,172
IgM	38	15 (25%)	10 (33%)	4 (50%)	9 (64%)	< 0,05
C3	113	61 (100%)	30 (100%)	8 (100%)	14 (100%)	
C1q	12	9 (15%)	1 (3%)	0	2 (14%)	0,270
fibrin	21	13 (21%)	5 (17%)	0	3 (21%)	0,518

Pojavnost IgA odlag je bila majhna, razen pri bolnikih z več kot tri mesece trajajočim GN, pri katerih je bil IgA ugotovljen v 36 % (5/14). Prisotnost odlag IgG se je s trajanjem bolezni zmanjševala od 49 % na 21 %. Statistično značilno ($p < 0,05$) je bilo naraščanje pojavnosti IgM z daljšanjem intervala.

Tabela 8. Srednje vrednosti intenzivnosti imunskih odlag v odvisnosti od trajanja glomerulonefritisa.

Histomorfološke spremembe	Število primerov	Trajanje glomerulonefritisa				χ^2 p
		< 1 mes n = 61	1–2 mes n = 30	2–3 mes n = 8	> 3 mes n = 14	
IgA	17	0,12	0,15	0,13	0,21	0,250
IgG	46	0,64	0,57	0,25	0,21	0,142
IgM	38	0,31	0,33	0,50	0,64	0,063
C3	113	2,64	2,40	1,63	1,93	< 0,005
C1q	12	0,18	0,03	0	0,14	0,269
fibrin	21	0,31	0,20	0	0,29	0,504

Odlage IgA-reaktantov so bile borne ne glede na časovni interval. IgG je bil najintenzivnejši pri bolnikih, pri katerih je ledvična biopsija bila narejena v prvem in drugem mesecu bolezni, v kasnejšem poteku je bil znatno manj intenziven. Odlage IgM so postale intenzivnejše v daljšem poteku GN, kar je bilo na meji statistično značilnega ($p = 0,063$). Odlage C3 so bile nasproh najintenzivnejše in so se zmanjšale s trajanjem GN ($p < 0,005$).

Tabela 9. Pojavnost imunofluorescentnih vzorcev v odvisnosti od trajanja glomerulonefritisa

Imunofluorescentni vzorec	Število primerov	Trajanje glomerulonefritisa			
		< 1 mes n = 61	1–2 mes n = 30	2–3 mes n = 8	> 3 mes n = 14
Ogrličast vzorec	8	6 (10%)	2 (6%)	0	0
Zvezdno nebo	57	40 (66%)	8 (27%)	4 (50%)	5 (36%)
Mezangijski vzorec	48	15 (24%)	20 (67%)	4 (50%)	9 (64%)

Pri bolnikih, pri katerih je bila biopsija ledvic opravljena na začetku bolezni, sta prevladovala ogrličast vzorec in vzorec zvezdnatega neba, kasneje mezangijski vzorec (tabela 9). Značilnost razlik smo potrdili s hi-kvadrat testom ($p < 0,005$).

Glomerulne imunske odlage v odvisnosti od povzročitelja okužbe

Primerjali smo sestavo, intenzivnost in vzorec glomerulnih imunskih odlag med posamezni skupinami bolnikov, razdeljenih glede na povzročitelja okužba (tabele 10–12).

Tabela 10. Sestava glomerulnih imunskih odlag v odvisnosti od povzročitelja okužbe. a – streptokokna okužba, b – stafilokokna okužba, c – streptokokna + stafilokokna okužba, d – nedokazan povzročitelj.

Imunske odlage	Število primerov	Povzročitelj				p Kruskal-Wallis
		a n = 61	b n = 6	c n = 6	d n = 40	
IgA	17	5 (8%)	1 (17%)	1 (17%)	10 (25%)	0,147
IgG	46	26 (43%)	3 (50%)	2 (33%)	15 (37%)	0,893
IgM	38	18 (30%)	1 (17%)	1 (17%)	18 (45%)	0,228
C3	113	61 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	40 (100%)	
C1q	12	5 (8%)	1 (17%)	0	6 (15%)	0,546
fibrin	21	12 (20%)	0	1 (17%)	8 (20%)	0,686

Tabela 10 prikazuje, da ni bilo statistično značilnih razlik v sestavi glomerulnih imunskih odlag, ko smo primerjali skupine bolnikov, razvrščene glede na povzročitelja okužbe. Očitno je le nekoliko pogostejše pojavljanje IgA v skupinah s stafilokokno okužbo in v skupini z nedokazanim povzročiteljem ter pojavljanje IgM v skupini z nedokazanim povzročiteljem.

Tabela 11. Srednja vrednost intenzivnosti glomerulnih imunskih v odvisnosti od povzročitelja okužbe. a – streptokokna okužba, b – stafilokokna okužba, c – streptokokna in stafilokokna okužba, d – nedokazan povzročitelj.

Imunske odlage	Število primerov	Povzročitelj				p Kruskal-Wallis
		a n = 61	b n = 6	c n = 6	d n = 40	
IgA	17	0,08	0,08	0,33	0,21	0,155
IgG	46	0,59	0,50	0,67	0,45	0,916
IgM	38	0,33	0,33	0,17	0,48	0,309
C3	113	2,48	2,83	2,33	2,28	0,272
C1q	12	0,08	0,33	0	0,18	0,517
fibrin	21	0,25	0	0,33	0,30	0,694

Podobno se tudi intenzivnost posameznih imunskih reaktantov v glomerulnih odlagah ni statistično značilno razlikovala glede na povročitelja okužbe. Ponovno je bil IgA najintenzivnejši v skupinah s stafilokokno okužbo in z nedokazanim povročiteljem.

Tabela 12. Pogostnost glomerulnega imunofluorescentnega vzorca v odvisnosti od povročitelja okužbe. a – streptokokna okužba, b – stafilokokna okužba, c – streptokokna in stafilokokna okužba, d – nedokazan povročitelj.

Imunofluorescentni vzorec	Število primerov	Povročitelj			
		a n = 61	b n = 6	c n = 6	d n = 40
Ogrličast	8	5 (8%)	0	1 (17%)	2 (5%)
Zvezdnato nebo	57	34 (56%)	2 (33%)	4 (66%)	17 (42%)
Mezangijski	48	22 (36%)	4 (67%)	1 (17%)	21 (53%)

Pojavljanja imunofluorescentnih vzorcev nismo mogli povezati s posameznim povročiteljem okužbe ($p = 0,384$).

Primerjava histomorfoloških in imunohistoloških sprememb

Ugotavljali smo pojavljanje in intenzivnost histomorfoloških sprememb v primerjavi z glomerulnimi imunofluorescentnimi vzorci (tabeli 13, 14) ter primerjali intenzivnost histomorfoloških sprememb z intenzivnostjo odlag imunskih reaktantov.

Tabela 13. Pojavnost histomorfoloških sprememb v primerjavi z glomerulnimi imunofluorescentnimi vzorci. Endo-prol – endokapilarna proliferacija; Mez-prol – mezangijska proliferacija; Ex-prol – ekstrakapilarna proliferacija; Mezkap-prol – mezangiokapilarna proliferacija; Eksud – eksudacijska reakcija; Gskl – glomeruloskleroza; Tu-int sprem – tubulo-intersticijske spremembe.

Imunofluorescentni vzorec	Število primerov	Ogrličast n = 8	Imunofluorescentni vzorec		χ^2 p
			Zvezdnato nebo n = 57	Mezangijski n = 48	
Endo-prol	67	7 (88%)	43 (75%)	17 (35%)	< 0,005
Mez-prol	102	6 (75%)	49 (86%)	47 (98%)	0,380
Ex-prol	27	2 (25%)	17 (30%)	8 (17%)	0,288
Mezkap-prol	37	5 (63%)	22 (39%)	10 (21%)	< 0,005
Eksud	72	8 (100%)	48 (84%)	16 (33%)	< 0,005
Gskl-globalna	7	0	3 (5%)	4 (8%)	0,638
Gskl-segmentna	6	0	2 (4%)	4 (8%)	0,440
Tu-int spremembe	67	4 (50%)	38 (67%)	25 (52%)	0,272
Žilne spremembe	18	0	11 (19%)	7 (15%)	0,356

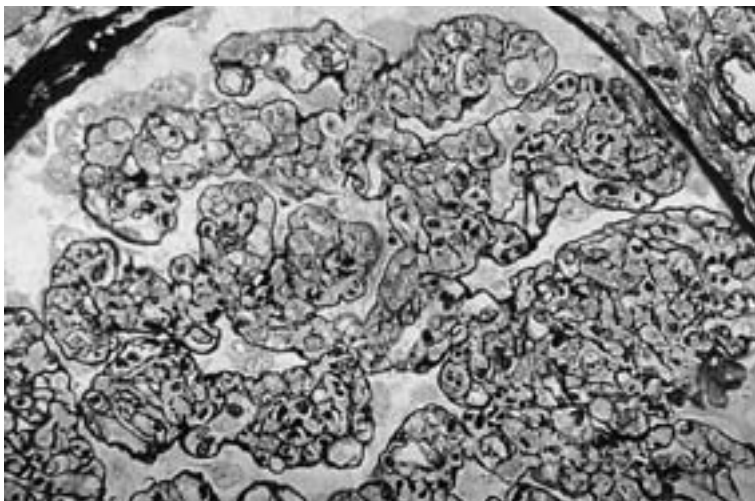
Endokapilarna proliferacija se je najpogosteje pojavljala pri ogrličastem vzorcu imunskih odlag, sledil je vzorec zvezdnatega neba in nato mezangijski vzorec (tabela 13). Razlike so bile statistično značilne ($p < 0,005$). Pojavnost ekstrakapilarne proliferacije pri nobenem od vzorcev ni presegla 30 %. Mezangiokapilarna proliferacija je bila najpogostejša pri ogrličastem vzorcu, redkeje se je pojavila v vzorcu zvezdnatega neba in še redkeje pri mezangijskem vzorcu. Razlike med vzorci so bile statistično značilne ($p < 0,005$). Eksudacija je bila izražena pri vseh primerih z ogrličastim vzorcem, pri vzorcu zvezdnatega neba se je pojavljala v 84 %, pri mezangijskem vzorcu pa v 33 %. Razlike so bile statistično značilne ($p < 0,005$). Pojav globalne in segmentne glomerulne skleroze kot tudi tubulo-intersticijskih in žilnih sprememb ni bil povezan z vzorcem glomerulnih imunskih odlag.

Tabela 14. Srednje vrednosti intenzivnosti histomorfoloških sprememb v primerjavi z glomerulnimi imunofluorescentnimi vzorci. Endo-prol – endokapilarna proliferacija; Mez-prol – mezangijska proliferacija; Ex-prol – ekstrakapilarna proliferacija; Mezkap-prol – mezangiokapilarna proliferacija; Eksud – eksudacijska reakcija; Gskl – glomeruloskleroza; Tu-int spremembe – tubulo-intersticijske spremembe.

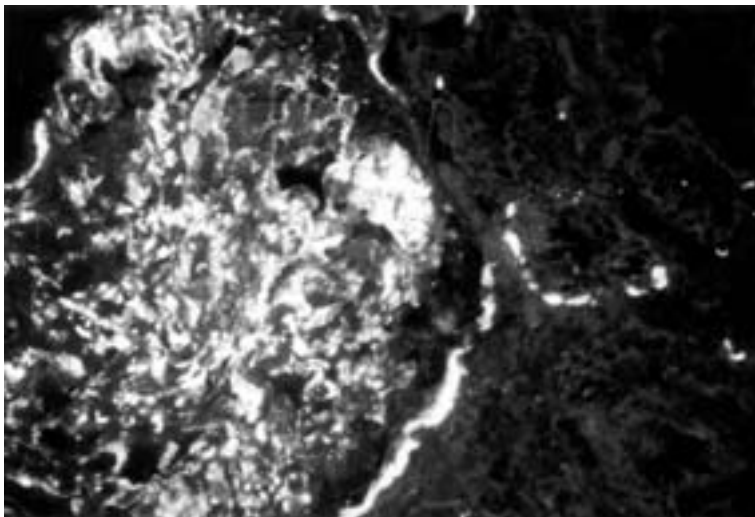
Imunofluorescentni vzorec	Število primerov	Ogrličast n = 8	Imunofluorescentni vzorec		Kruskal-Wallis
			Zvezdnato nebo n = 57	Mezangijski n = 48	
Endo-prol	67	2,25	1,54	0,52	< 0,005
Mez-prol	102	1,75	1,83	1,83	0,887
Ex-prol	27	2,88	4,18	2,50	0,293
Mezkap-prol	37	0,75	0,39	0,20	< 0,05
Eksud	72	2,38	1,32	0,52	< 0,005
Gskl-globalna	7	0,38	1,83	3,23	0,608
Gskl-segmentna	6	0	0,25	0,38	0,458
Tu-int spremembe	67	0,75	0,93	0,70	0,283
Žilne spremembe	18	0	0,28	0,23	0,366

Endokapilarna proliferacija je bila najintenzivnejša pri ogrličastem vzorcu, najmanj pa pri mezangijskem. Razlike v intenzivnostih med vzorci so bile statistično značilne ($p < 0,005$). Intenzivnost mezangijske proliferacije se ni bistveno razlikovala glede na imunofluorescentne vzorce. Razlike v intenzivnostih ekstrakapilarne proliferacije so bile med vzorci opazne, vendar neznačilne. Srednje vrednosti mezangiokapilarne proliferacije in eksudacije so bile statistično značilno najintenzivnejše ob ogrličastem vzorcu ($p < 0,05$ oz. $p < 0,005$). Intenzivnosti tubulo-itersticijskih in žilnih sprememb so se med vzorci razlikovale, vendar ne statistično značilno.

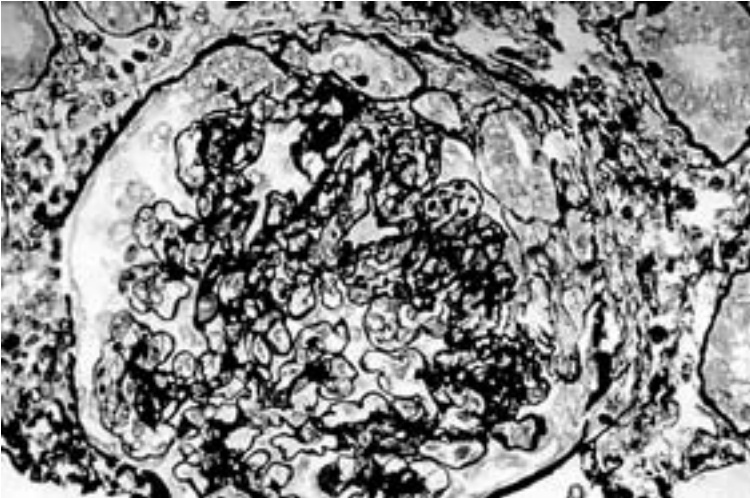
Povezanost intenzivnosti odlag imunskih reaktantov z intenzivnostjo endokapilarne proliferacije, mezangijske proliferacije in eksudacijske reakcije smo preverili s Spearmanovim testom korelacije rangov. Ugotovili smo statistično značilno povezanost odlag Ig-G in C3 z endokapilarno proliferacijo in eksudacijsko reakcijo ($p < 0,05$).



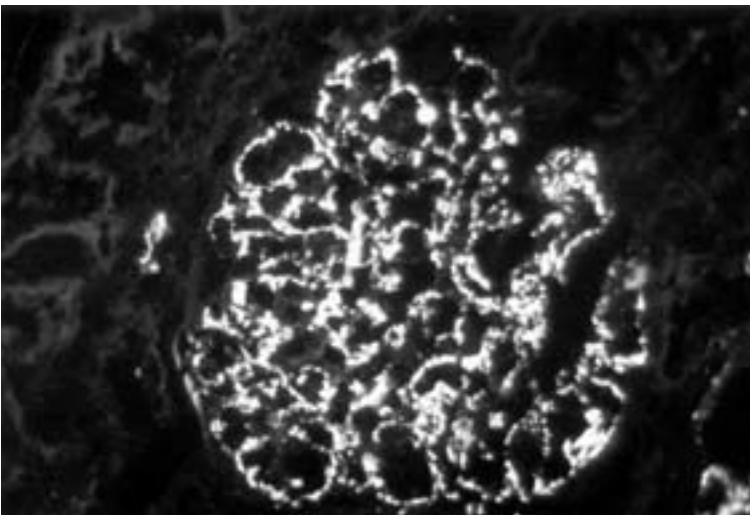
Slika 1. Endokapilarna proliferacija in eksudacijska reakcija v glomerulu. Svetline kapilar zapirajo izrazito pomnožene glomerulne celice in številni nevtrofilni granulociti. PASM + Azan, 740 X.



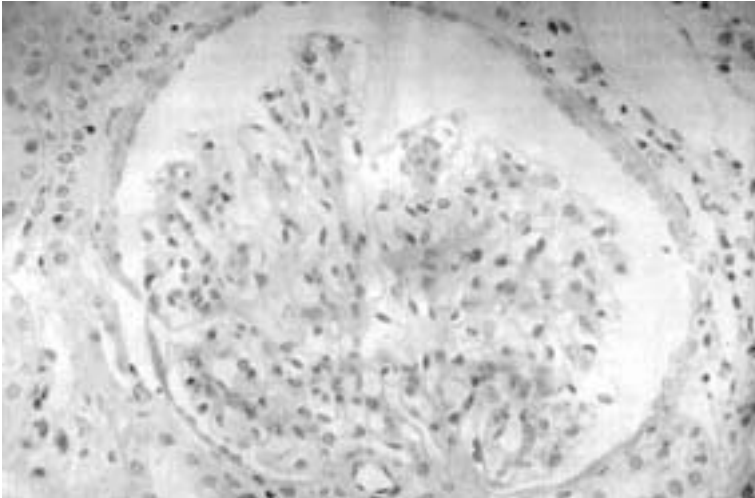
Slika 2. Imunofluorescentni vzorec zvezdnatega neba. Opaziti je zrnčaste odlage C3 v steni glomerulnih kapilar in v mezangiju. Direktna imunofluorescenca, 470 X.



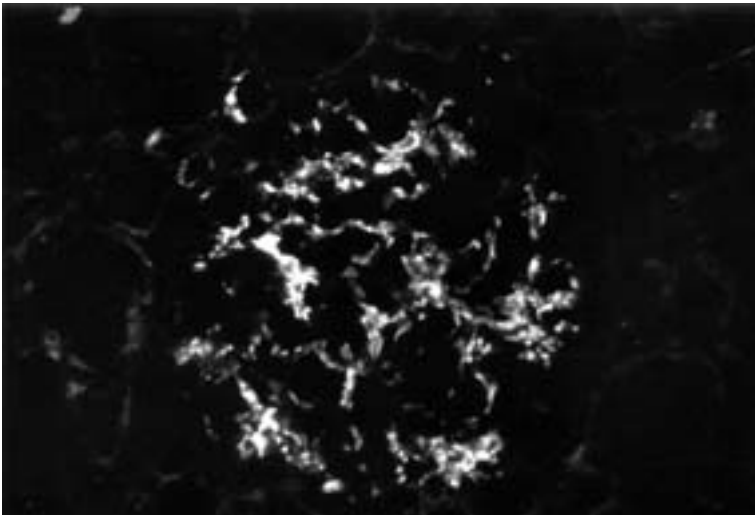
Slika 3. Ekstrakapilarna polmesečasta proliferacija. Nekoliko neenakomerna mezangio-endokapilarna proliferacija in zmerne eksudativne vnetne spremembe v glomerulu, ki je zraščan s srednje velikim ekstrakapilarnim kapsulnim fibro-celularnim polmesečcem. PASM + Azan, 470 X.



Slika 4. Ogrličast imunofluorescentni vzorec. Opazne so zlivajoče se odlage IgG v steni glomerulnih kapilar. Direktna imunofluorescenca, 470 X.



Slika 5. Mezangijska proliferacija v glomerulu. Videti je enakomerno, zmerno pomnožene mezangijske celice in razširjen mezangijski matriks. PAS, 470 X.



Slika 6. Mezangijski imunofluorescentni vzorec. Zmerne zrnčaste odlage C3 v mezangiju glomerula. Direktna imunofluorescenca, 370 X.

Razpravljanje

Bolniki

Med 113 bolniki z akutnim postinfekcijskim glomerulonefritisom, ki smo jih obravnavali v naši retrospektivni raziskavi, so prevladovali moški. Razmerje med moškimi in ženskami je bilo 91 : 22. Literatura poroča o različnih razmerjih, vendar vedno navaja, da prevladujejo moški nad ženskami v razmerju najmanj 2 : 1 (2, 10, 22).

Opazili smo, da za postinfekcijskim glomerulonefritisom pogosteje zbolijo mlajši, stari do 25 let. Starejših od 50 let je bilo 13 bolnikov, od teh so bili le štirje bolniki starejši od 60 let. Naša opažanja se skladajo z navedbami literature (2, 10, 23), da je postinfekcijski GN pogostejši pri mlajših, ter da se ga po petdesetem letu opazi poredkoma (23).

Povzročitelj in mesto okužbe

Splošno znano je, da streptokokna etiologija akutnega postinfekcijskega glomerulonefritisa ne more biti vedno dokazana (10). Literatura poroča o 27–91 % primerov bolnikov z akutnim postinfekcijskim GN, pri katerih je bila streptokokna etiologija z gotovostjo dokazana (7, 10, 24, 25). V naši raziskavi smo ugotovili, da je streptokok vpleten pri 54 % primerov akutnega postinfekcijskega glomerulonefritisa. V 5 % je bil dokazan stafilokok in če tem prištejemo še 5 %, ko sta bila dokazana tako streptokok kot tudi stafilokok, potem se je stafilokok pojavljal v 10 % primerov akutnega postinfekcijskega GN. V 35 % primerov pa povzročitelja nismo mogli ugotoviti. V teh primerih kliniki nekajkrat povzročitelja sploh niso poskušali dokazati, v nekaterih primerih pa je izolacijo bakterijskega povzročitelja verjetno zakrilo predhodno uvedeno antibiotično zdravljenje. Menimo, da je v tej skupini bržčas tudi nekaj nestreptokoknih povzročiteljev akutnega postinfekcijskega GN, kot npr. gram negativne bakterije, virusi, glivice (1–4, 26), ki pa jih kliniki niso posebej dokazovali. Smith in sodelavci so na osnovi sistematične študije prostovoljcev ocenili, da naj bi bili virusi povzročitelji okoli 4 % nestreptokoknih GN pri predhodno zdravih ljudeh (4). Lahko pa, da je incidenca virusnega GN še višja, saj so opazili, da lahko bolniki z virusno okužbo zgornjih dihal razvijejo asimptomatski mezangioproliferacijski GN. Posamezne primere so povezali z okužbami z Epstein-Barrovim virusom, virusom rdečk in enterovirusi. Menijo tudi, da lahko virusna okužba zgornjih dihal sproži glomerulonefritis pri popreje subklinično prizadetih ledvicah zaradi kakšnega drugega vzroka.

Ugotovljamo, da igra streptokok pri nas še vedno pomembno vlogo pri akutnem postinfekcijskem GN, tako kot jo je tudi v preteklosti. Nasprotno našim ugotovitvam Koyama A in sodelavci ter Montseny in sodelavci trdijo, da v razvitih deželah streptokok izpodrivajo drugi okužbeni agensi, predvsem stafilokok (1, 6). Najbolj opazna je ta menjava etiologije pri GN, nastalih po infektivnem endokarditisu (1, 27).

Najpogostejše mesto okužbe v naši raziskavi so bila zgornja dihalna (70 %), sledile so kožne okužbe (9 %), pri posameznih bolnikih je šlo za septični endokarditis ali zobni granulom, pri 18 % bolnikov pa o mestu okužbe ni bilo podatka. Podobna so tudi opažanja v literaturi (1, 2, 28). Nefritis naj bi sledil okužbi zgornjih dihal z latentno dobo enega do dveh tenov, kožni okužbi pa z latenco treh do šestih tednov (2, 7).

Histomorfološke spremembe

Eksudacija kot eden glavnih znakov floridnosti vnetnega dogajanja v glomerulu je bila po pričakovanjih najpogosteje ugotovljena pri biopsijah, opravljenih znotraj enega meseca po akutnem pričetku GN, nato pa je njena pojavnost z daljšanjem trajanja GN statistično značilno padala. Intenzivnost eksudacije nam je pokazala, da je le ta največja v vzorcih, vzetih do enega meseca po akutnem pričetku GN, in da s časom značilno pada, na podlagi česar sklepamo, da gre pri primerih eksudacije, ki se pojavlja po več kot dveh mesecih, le za ostanke v zgodnem obdobju verjetno zelo hude eksudacije ali pa dlje trajajoče floridno vnetno dogajanje. Literatura navaja, da naj bi eksudacijska reakcija praviloma izzvenela v 4–8 tednih, v naši kazuistični skupini pa je kar tretjina bolnikov z biopsijo več kot tri mesece po pričetku GN imela vsaj nekaj znakov glomerulne eksudacije (7).

Tudi pojavnost endokapilarne proliferacije je s trajanjem GN statistično značilno upadala, enako pa tudi njena intenzivnost, ki je bila po dveh mesecih v povprečju že skoraj neznatna. V literaturi so podatki, da je endokapilarno proliferacijo mogoče zaznati leta in celo desetletja po akutnem pričetku GN (7). Nismo dokazali, da bi vrsta okužbe vplivala na pogostnost in intenzivnost endokapilarne proliferacije, ki je pogosto kot odraz aktivnosti vnetja sovpadala s pojavom eksudacije.

Mezangijsko proliferacijo smo ugotavljali najpogosteje, če izvzamemo bolnike, ki so bili biopsijsko obdelani v prvem mecesu poteka ledvične bolezni. Praktično 100%-no pojavljanje v obdobju več kot dva meseca po akutnem pričetku GN kaže na to, da je to sprememba, ki najdlje vztraja v glomerulu. Po podatkih iz literature (2, 7) lahko ta sprememba vztraja še mesece potem, ko so druge spremembe že izginile. Nekateri avtorji predpostavljajo, da je pogosto blaga mezangijska proliferacija nespecifična sprememba, ki ni vzročno povezana z okužbo (2). Seveda pa lahko tudi v neobičajno debelih histoloških rezinah dobimo vtis difuzne mezangijske hipercelularnosti, ki ima lahko za posledico zmotno interpretacijo, da gre za difuzni mezangioproliferativni GN.

Ekstrakapilarna proliferacija je nespecifična reakcija ob zelo hudi poškodbi glomerulnih kapilarnih zank, ki se, sodeč po literaturi (20, 23, 29), pri akutnem postinfekcijskem GN pojavlja zelo redko v več kot 50 % ledvičnih telesc. Razvoj rapidno progresivnega GN iz proliferativnega endokapilarnega GN pa je v literaturi naveden zgolj v izjemno redkih poročilih (19). V naši raziskavi smo ekstrakapilarno proliferacijo zapazili z največjo intenziteto 38 %. Najpogosteje se je pojavljala pri zgodnjih biopsijah, nato pa čedalje manjkrat in je po treh mesecih sploh nismo več opazili. Njena intenziteta je bila največja v prvem mesecu, pri biopsijah v kasnejših obdobjih pa smo jo opazili z nižjo intenziteto, kar je bilo statistično značilno. Znano je (12), da ekstrakapilarna proliferacija lahko vodi sorazmerno naglo v ireverzibilno glomerulosklerozo. V naši skupini bolnikov smo ugotovili le blag porast globalne glomeruloskleroze v povezavi s trajanjem GN, ki pa ni bil statistično značilen. Domnevamo lahko, da je vsaj pri delu sicer hudo okvarjenih glomerulov prišlo v poteku akutnega GN do resorbcije ekstrakapilarnih polmesecev in ozdravitve. Ob sorazmerno redki incidenci in razsežnosti glomerulosklerotičnih sprememb v naši skupini je bilo težko sklepati, ali so te spremembe odraz napredovanja bolezni v kronični

GN ali pa pomenijo le žariščne rezidualne lezije. Pojav in obseg ekstrakapilarne proliferacije v naši skupini ni bil povezan z vrsto okužbe.

Mezangiokapilarno proliferacijo z interpozicijo mezangija v steno glomerulnih kapilar smo sicer ugotovili pri eni tretjini bolnikov, vendar je bila večinoma omejena le na dele kapilarnih zank. Njena pogostnost in razsežnost nista bili odvisni od vrste okužbe. V naši skupini nikoli ni bila niti približno tako razsežna, da bi napovedovala možnost prehoda akutnega postinfekcijskega v kronični difuzni mezangiokapilarni proliferativni GN.

Sklerozo, ireverzibilno okvaro, smo v glomerulih opazili sorazmerno redko in tudi njena razsežnost je bila v celotnem poteku GN skromna.

Tubulo-intersticijske spremembe smo opazili pri več kot polovici vseh naših bolnikov z akutnim postinfekcijskim GN. Največjo pogostnost smo zabeležili med drugim in tretjim mesecem poteka ledvične bolezni, vendar razlike med intervali niso bile statistično značilne. Kljub veliki pogostnosti tubulo-intersticijskih sprememb v naši skupini, je bil njihov pomen za napredovanje bolezni omejen, saj je v večini primerov šlo le za blažji žariščni intersticijski edem, vnetno celično infiltracijo ali fibrozo, tako kot pri postinfekcijskem GN tudi nekateri drugi avtorji (2) omenjajo le blag intersticijski nefritis. Njegova patogeneza ostaja še vedno v veliki meri nepojasnjena. Ni nam uspelo dokazati povezanosti intersticijskega nefritisa s pojavom zunajglomerulnih imunskih odlag, kar pogosto ugotavljamo pri lususnem nefritisu. Pri nekaterih naših primerih je očitno šlo za prehod glomerulnega vnetja v intersticij ob pojavu kapsulnih polmesecev. Intersticijski nefritis lahko sprožijo tudi različna zdravila npr. antibiotiki ali nesteroidni antirevmatiki ali celo diuretiki, kot je furosemid (30). Neredko je tudi v naših primerih bila pred ledvično biopsijo uvedena ena od teh oblik zdravljenja. Nekateri opisujejo pri kronični sepsi »akutno tubulno nekrozo«, ki pa naj bi bil neodvisni zaplet žilne okužbe in septikemije (29). Tubulo-intersticijski nefritis naj bi povzročali predvsem stafilokoki odporni na meticilin. Pri teh okužbah bolniki pogosto razvijajo septikemijo (6).

Zunajglomerulne žilne spremembe so bile redke, večinoma blage in neznailne, ko smo jih primerjali glede na časovni interval, glede na povzročitelja in tudi glede na imunofluorescentni vzorec. Tudi literatura opisuje, da so spremembe na zunajglomerulnih žilah pri akutnem postinfekcijskem GN večinoma borne (2). Lahko, da so spremembe, ki jih opazimo prisotne že od prej, posebej pri starejših bolnikih v smislu arterioskleroze in arterioloskleroze. Kadar v ledvičnem vzorcu najdemo arteritis, je treba izključiti možnost sistemskega vaskulitisa (2).

Imunohistološke spremembe

Za vzorec zvezdnatega neba lahko rečemo, da smo ga značilno najpogosteje opažali v zgodnjem obdobju GN, ko je bila ledvična biopsija napravljena znotraj enega meseca po pričetku klinične simptomatike. Ta vzorec je glede na rezultate naše raziskave osnovna imunohistološka značilnost akutnega postinfekcijskega GN. V kasnejšem poteku bolezni smo ga opažali redkeje. Mezangijski vzorec smo ravno obratno opažali pogosteje pri biopsijah, opravljenih v kasnejšem obdobju. Ogrličast vzorec, ki so ga očitno stvarjale obilne odlage IgG v steni glomerulnih kapilar, smo ugotovili le v obdobju prvih

dveh mesecev poteka akutnega GN. Po naših izkušnjah je razmejitev med ogrličastim vzorcem in vzorcem zvezdnatega neba neredko težavna in zato nezanesljiva. Nekoliko izstopa naša ugotovitev vzorca zvezdnatega neba kar pri 5 bolnikih od 14, pri katerih je bila biopsija opravljena več kot tri mesece po pričetku GN. Zanimivo je, da je bil vsem tem bolnikom skupen nepoznan povzročitelj okužbe. V literaturi navajajo, da naj bi se ogrličast vzorec in vzorec zvezdnatega neba pojavljala predvsem v zgodnjih biopsijah, mezangijski vzorec, ki predstavlja GN v regresiji, pa v kasnejšem poteku GN (2, 20). Šlo naj bi za seljenje sprva v kapilarnih stenah ležečih imunskih odlag v mezangij glomerula, posledica česar naj bi bila tudi sprememba videza imunofluorescentnega vzorca (2, 16). Vendar pa Sorger in sodelavci opisujejo najdbe subepitelnih odlag ogrličastega vzorca v rebiopsijah celo 10 do 12 mesecev po akutnem pričetku GN (18). Lahko da gre za kontinuirano tvorbo odlag, možno pa je tudi, da organizem ni sposoben odstraniti imunskih odlag.

Naši izsledki kažejo, da je bila v glomerulnih imunskih odlagah ne glede na čas trajanja akutnega postinfekcijskega GN redno pozitivna komponenta komplemента C3, od imunoglobulinov pa najpogosteje IgG. Odlage IgG smo ugotovili pri skoraj polovici primerov predvsem v biopsijah, opravljenih znotraj enega meseca, vendar pa tudi pri petini bolnikov z več kot dva meseca trajajočim GN. Nekateri avtorji navajajo, da so odlage IgG našli tudi več kot 6 mesecev po akutnem pričetku GN, prisotne pa so menda lahko tudi še več let (2, 31). V naši raziskavi je bilo ugotovljeno značilno pojavljanje odlag IgG v steni glomerulnih kapilar, ki so kazale imunofluorescentni ogrličast vzorec. Po pogostnosti pojavljanja IgG je sledil vzorec zvezdnatega neba, kjer smo odlage opazili razporejene v stenah kapilar in v mezangiju. V mezangijskem vzorcu je bil IgG pozitiven le redko. Podobna opažanja omenjajo tudi nekateri drugi avtorji, ki pa niso sistematično tako kot v naši študiji sledili sestave posameznih imunofluorescentnih vzorcev (2, 11, 18, 20).

Odlage IgA smo pri naši skupini bolnikov z akutnim GN zasledili, podobno kot navajajo tudi nekateri drugi avtorji, redko in večinoma z borno intenzivnostjo (2, 7, 12, 18, 15, 19). Izvirne so naše ugotovitve, da je bil IgA v nasprotju z odlagami IgG pozitiven predvsem v biopsijah, opravljenih več kot tri mesece po začetku GN in pogosto povezan s stafilokokno ali nedokazano okužbo. Koyama in sodelavci poročajo o bolnikih z nefritisom, povezanim s stafilokokom, odpornim na meticilin (6). Pri le-teh so z imunofluorescenčnimi preiskavami našli odlage IgA, IgG in C3 tako v mezangiju kot v stenah žil, kar je spominjalo na IgA-vezani nefropatiji, kot sta GN IgA in GN v sklopu purpurne Henoch-Schönlein. Po mnenju avtorjev naj bi stafilokokni entrotoksini imeli lastnosti tako imenovanih superantigenov. Posledično naj bi nastali krožeči kompleksi IgA in IgG, odgovorni za razvoj GN in vaskulitisa.

V naši skupini bolnikov smo odlage IgM odkrili pri tretjini bolnikov, značilno pogostejše in intenzivnejše v kasnejšem poteku GN. V literaturi nekateri avtorji navajo, da so odlage IgM prisotne tudi v več kot 50 % biopsij, drugi pa jih ne zaznajo (2, 19, 29). Nekateri jih opisujejo občasno in sicer predvsem v skleroziranih glomerulih (7). V teh glomerulih naj bi prihajalo do insudacije sestavin krvne plazme in zastajanja velikih molekul, kakršna je tudi IgM. Pri naših bolnikih s pozitivnim IgM smo le redko opazili več kot 10 % sklerotičnih glomerulov. Zato za večino ne moremo trditi, da so bile odlage IgM

povezane z glomerulosklerozo. Poudariti pa velja našo ugotovitev, da je bil IgM zlasti pogosto in z večjo intenzivnostjo ugotovljen v skupini bolnikov z nedokazano okužbo in je morda povezan z določenimi antigeni. Nismo ugotovili povezanosti IgM z imunofluorescenčnimi vzorci.

Odlage C3 smo opazili v vseh biopsijskih vzorcih. Njihova intenzivnost, ki je bila značilno največja na začetku GN, je s trajanjem bolezni upadala. Izključno C3 v glomerulnih odlagah smo ugotovili pri skoraj polovici bolnikov. Možne razlage za to so različne. V poteku kroničnega GN obstaja možnost, da se po alternativni poti vzdržuje aktiviran komplementni sistem, ko imunski kompleksi niso več prisotni (12). Druga domneva je, da bi lahko odlage C3 prekrile imunske komplekse, ali pa naj bi C3 – odlage dosegle nivo zaznave, medtem ko bi bili imunski kompleksi premajhne intenzivnosti, da bi jih zaznali (2). Pri stafilokoknem endokarditisu naj bi prišlo do nastanka neimunsko sprožene ga GN zaradi aktivacije komplementa po alternativni poti. Posledica tega naj bi bile glomerulne odlage C3 v odsotnosti imunoglobulinov (32). Izsledki naše raziskave kažejo, da so bile odlage C3 značilno intenzivnejše v ogrličastem vzorcu in vzorcu zvezdnatega neba, manj intenzivne pa v mezangijskem. Takšna opažanja so navedena tudi v literaturi (18, 20).

Prisotnost in intenzivnost odlag fibrin/fibrinogena pri naših primerih nista bili povezani s trajanjem GN. Ugotovili pa smo, da se najpogosteje in najintenzivneje pojavljajo v povezavi z ogrličastim imunofluorescentnim vzorcem. V raziskavah, ki so bile usmerjene v študij natančnega mesta odlag imunskih reaktantov, so fibrin opazili v različnem obsegu in drugačni razporeditvi kot imunoglobuline (33, 34). Našli so jih predvsem med pomnoženimi celicami glomerula, na mestih, kjer so opazili tudi odlaganje streptokoknega antigena. Določeni streptokokni proteini, kot na primer M protein, naj bi imeli posebno afiniteto za vezavo fibrinogena (33, 34).

Primerjava histomorfoloških in imunohistoloških sprememb

Pri primerjanju, kako se glomerulna levkocitna eksudacija povezuje z različnimi imunofluorescentnimi vzorci, smo ugotovili, da je prisotna pri vseh primerih z ogrličastim vzorcem, dveh tretjinah primerov z vzorcem zvezdnatega neba in eni tretjini primerov z mezangijskim vzorcem. Podobna je bila tudi povezanost intenzivnosti eksudacije z vzorci. Naša opažanja se razlikujejo od opažanj Edelstein in sodelavcev, ki navajajo, da se eksudacijska reakcija pojavlja pri ogrličastem vzorcu in pri vzorcu zvezdnatega neba skoraj enako pogosto in da je tudi njena intenzivnost pri obeh vzorcih praktično enaka (22).

Primerjava endokapilarne proliferacije z imunofluorescentnimi vzorci je pokazala, da se ta najpogosteje pojavlja pri ogrličastem vzorcu (88 %), redkeje pri vzorcu zvezdnatega neba (75 %) in najmanjkrat pri mezangijskem vzorcu (35 %). Razlike so bile statistično značilne. Intenzivnost endokapilarne proliferacije je bila značilno največja pri ogrličastem vzorcu, sledil je vzorec zvezdnatega neba in nato mezangijski vzorec. Obenem je šlo večinoma tudi za sovpadanje endokapilarne proliferacije in eksudacije. Rezultati naših opazovanj se tudi glede endokapilarne proliferacije razlikujejo od opažanj Edelsteina in sodelavcev (22).

Z našo retrospektivno, vendar sistematično raziskavo smo na sorazmerno veliki skupini bolnikov potrdili, da je osnovna imunohistološka značilnost akutnega postinfekcijskega GN v prvem mesecu bolezni sovpadanje imunofluorescentnega vzorca zvezdnatega neba z glomerulno endokapilarno proliferacijo in eksudacijo. Za kasnejše faze pa je značilen mezangijski vzorec v povezavi s sliko mezangioproliferativnega GN, ki običajno predstavlja usihanje vnetja in napoveduje ozdravitev, čeprav še ne izključuje možnosti prehoda v kronično obliko bolezni.

Naši rezultati govorijo, da je ogrličast imunofluorescentni vzorec z obilnimi zlivajočimi se glomerulnimi stenskimi kapilarnimi imunskimi odlagami, v katerih prevladujeta IgG in C3, običajno povezan z intenzivnimi, floridnimi glomerulnimi endoproliferativnimi in eksudativnimi vnetnimi spremembami, ki pa še ne pomenijo podaljšanja poteka bolezni in ne napovedujejo razvoja kroničnega GN.

Vztrajanje glomerulnih kapilarnih stenskih imunskih odlag je bilo po naših ugotovitvah običajno povezano z vztrajanjem aktivnih vnetnih sprememb, endokapilarne proliferacije in eksudacije. Niso pa bile redke tudi izjeme v naši preiskovalni skupini. Tako smo v nekaterih primerih ob izrazitih grbastih glomerulnih kapilarnih stenskih imunskih odlagah, ki smo jih videli že svetlobno mikroskopsko, ugotovili v drugem mesecu poteka bolezni le blage vnetno mezangioproliferativne spremembe. Nasprotno smo včasih ob skoraj izključno mezangijskem imunofluorescentnem vzorcu ugotavljali še znake endokapilarne proliferacije in eksudacije. Zdi se, da bi lahko pri tem igrale vlogo slabo opazne, diskretne subendotelijske imunске odlage.

Polmesečasta ekstrakapilarna proliferacija se niti po pogostnosti niti po razsežnosti ni razlikovala, ko smo primerjali med seboj skupine primerov akutnega postinfekcijskega GN z različnimi imunofluorescentnimi vzorci. Domnevamo lahko, da je bil pojav te najhujše stopnje glomerulne vnetne okvare morda povezan s pojavom sicer manj izstopajočih in slabo vidnih subendotelijskih stenskih imunskih odlag, neodvisen pa od velikosti lažje opaznih in značilnih subepitelijskih grbastih imunskih odlag.

Sorger in sodelavci so poročali o 16 primerih ekstrakapilarne proliferacije pri bolnikih z akutnim postinfekcijskim GN, ki pa ni zajela več kot 30 % glomerulov (20). Med 9 primeri z ogrličastim vzorcem je bila polmesečasta ekstarkapilarna proliferacija ugotovljena pri 5. Mi smo ekstrakapilarno proliferacijo opazili pri dveh od 8 primerov z ogrličastim vzorcem. V vseh 27 primerih z izraženo polmesečasto proliferacijo ta nikoli ni presegla 38 % in je le v polovici primerov prizadela več kot 10 % glomerulov. Povsem drugačna pa so bila spoznanja Edelsteina s sodelavci, ki je ekstrakapilarno proliferacijo z več kot 50 % prizadetih glomerulov ugotovil pri 5 primerih z vzorcem zvezdnatega neba (22). Zakaj takšna razhajanja pri opažanjih? Možno je da so opažanja Edelsteina in sodelavcev takšna, ker so obravnavali populacijo bolnikov v Afriki (22). Znano pa je, da je tam ekstrakapilarni GN najpogosteje posledica poststreptokokne okužbe in da ima slabo napoved poteka bolezni (35, 36). Drugi vzrok je lahko tudi ta, da so to populacijo sestavljali večinoma starejši bolniki, za katere pa se ve, da razvijejo težje in prognostično manj ugodne oblike akutnega postinfekcijskega GN (2, 23). Kot smo že predhodno omenili naše izkušnje nadalje govorijo, da razmejitev med vzorcem zvezdnatega neba in

ogrličastim ni vedno povsem nedvoumna in zato obstajajo možnosti razhajanj med avtorji glede razlage imunofluorescenčnih izvidov in histomorfološko – imunohistoloških korelacij.

Mezangiokapilarna proliferacija, običajno omejena in skromna po obsegu, je bila značilno pogosteje povezana ($p < 0,005$) in intenzivneje izražena ($< 0,05$) pri bolnikih z ogrličastim imunofluorescentnim vzorcem. Ve se, da je mezangiokapilarna proliferacija z interpozicijo mezangija običajno povezana s subendoteljskimi imunskimi odlagami, pri ogrličastem vzorcu pa izstopajo predvsem obilne in zlivajoče se subepiteljske odlage (12, 18, 20). Nekateri raziskovalci so ob njih ugotovili tudi sočasne subendoteljske imunske odlage, čeprav bistveno manjše in manj številne (18).

Zaključki

Akutni postinfekcijski glomerulonefritis se pojavlja predvsem pri mlajših. Moški so prizadeti znatno pogosteje kot ženske.

Streptokokna okužba zgornjih dihal pri nas še vedno najpogosteje predhodi postinfekcijskemu GN.

Za zgodnji potek (do dveh mesecev) postinfekcijskega GN sta značilni endokapilarna proliferacija in eksudacijska reakcija. Občasno ju lahko opazimo tudi v kasnejšem obdobju bolezni, celo po več mesecih. Mezangijska proliferacija je sprememba, ki jo v glomerulih opazimo najdlje v poteku postinfekcijskega GN.

Ekstrakapilarna proliferacija, ki ob neugodnem poteku GN lahko vodi v nepopravljivo okvaro ledvic, in glomeruloskleroza se pri postinfekcijskem GN pojavljata redko in v majhnem obsegu.

Pogoste, vendar le blage in žariščne tubulo-intersticijske in redke žilne spremembe niso značilne za posamezen stadij bolezni, kot tudi ne za vrsto povzročitelja.

Glomerulne histomorfološke spremembe niso statistično značilno povezane z vrsto povzročitelja okužbe, čeprav je ob stafilokokni okužbi pogosteje moč opaziti ekstrakapilarno proliferacijo. Verjetno gre za individualne razlike v odzivnosti na okužbo.

Vzorec zvezdnatega neba, za katerega so značilne predvsem odlage C3 v mezangiju in steni glomerulnih kapilar, in redkejši ogrličast vzorec z glomerulnimi kapilarnimi sten-skimi odlagami IgG in C3, sta značilna za zgodnji potek (do dveh mesecev) akutnega postinfekcijskega GN. Kot posebni izstopajo bolniki, ki imajo omenjena imunofluorescentna vzorca izražena še po več kot treh mesecih trajanja GN.

Mezangijski imunofluorescentni vzorec je značilen za kasnejše obdobje (po drugem mesecu) poteka postinfekcijskega GN.

Podobno kot histomorfološke spremembe tudi imunofluorescentni vzorci niso značilno povezani z vrsto povzročitelja okužbe. Opaziti je le pogostejše odlage IgA ob stafilokokni okužbi.

Z ogrličastim vzorcem in vzorcem zvezdnatega neba so značilno povezane floridne glomerulne vnetne spremembe, predvsem endokapilarna proliferacija, eksudacijska reakcija in mezangiokapilarna proliferacija. Mezangijski imunofluorescentni vzorec, ki običajno predstavlja GN v izzvenevanju, največkrat kaže blage histomorfološke spremembe s prevladujočo mezangijsko proliferacijo.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorjema, akademiku profesorju dr. Dušanu Ferlugi in znanstveni sodelavki dr. Alenki Vizjak za neizmerno pomoč, nasvete in spodbude, ki sem jih bil deležen pri delu.

Zahvaljujem se Milanu Števcu z Inštituta za anatomijo Medicinske fakultete za statistično obdelavo podatkov in pomoč pri urejanju besedila.

Literatura

1. Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D and Collard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. *Medicine* 1995; 74 (2): 63–73.
2. Silva FG. Acute postinfectious glomerulonephritis complicating persistent bacterial infection. In: Hepinstall RH, editors. *Pathology Of The Kidney*. Toronto: Little; 1992. p. 297–369.
3. Kubo S, Hiroshige K, Osajima A, Takasugi M, Kuroiwa A. A case of immune complex glomerulonephritis associated with pulmonary cryptococcosis. *Nephron* 1995; 66: 244–5.
4. Smith MC, Cooke JH, Zimmerman DM, Bird JJ, Feaster BL, Morrison RE, and Reimann BEF. Asymptomatic glomerulonephritis after nonstreptococcal upper respiratory infections. *Ann Int Med* 1979; 91: 697–702.
5. Barsoum R, Nabil M, Saady G, Genin C, Saleh E, Francis M, El-Kalioubi A, Iskander I, and El-Garem A. Immunoglobulin-A and the pathogenesis of schistosomal glomerulopathy. *Kidney Int* 1996; 50: 920–8.
6. Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, Yamagata K, Takano K, Nakajima M, Irie F, Goto M, Igarashi M, Iitsuka T, Aoki Y, Sakurai H, Sakurayama N, Fukao K. Glomerulonephritis associated with MRSA infection: A possible role of bacterial suprantigen. *Kidney Int* 1995; 207–16.
7. Zollinger HU, Mihatsch MJ. *Renal Pathology in Biopsy*. Heidelberg: Springer; 1978.
8. Magil AB. Monocytes and glomerulonephritis associated with remote visceral infection. *Clin Nephrol* 1984; 22 (4): 169–75.
9. Wakabayashi Y, Kobayashi Y, Shigematsu H. Shunt Nephritis: Histological dynamics following removal of the shunt. *Nephron* 1985; 40: 111–7.
10. Sorger K, Gessler M, Hübner FK, Köhler H, Obling H, Schulz W, Thoenes GH, Thoenes W. Follow-up studies of three subtypes of acute postinfectious glomerulonephritis ascertained by renal biopsy. *Clin Nephrol* 1987; 27 (3): 111–24.
11. Nand N, Argent NB, Morley AR, Ward MK. Garland pattern post-streptococcal glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 155–7.
12. Ferluga D, Vizjak A. Klasifikacija in etiopatogeneza glomerulonefritisa in glomerulopatij. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za patologijo, 1986.
13. Couser GW. Research opportunities and future directions in glomerular disease. *Sem Nephrol* 1993; 13 (5): 457–71.
14. Rodriguez-Iturbe B, Carr RI, Garcia R, Rabideau D, Rubio I, McIntosh RM. Circulating immune complexes and serum immunoglobulins in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1980; 13 (1): 1–4.

15. McIntosh RM, Garcia R, Rubio L, Rabideau D, Allen JE, Carr RI and Rodriguez-Iturbe B. Evidence for an autologous immune complex pathogenic mechanism in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* 1978; 14: 501–10.
16. Vogt A, Batsford S, Rodriguez-Iturbe B, Garcia R. Cationic antigens in poststreptococcal glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1983; 20 (6): 271–79.
17. Mohammed I, Ansell BM, Holborow EJ, Bryceson ADM. Circulating immune complexes in subacute infective endokarditis and post-streptococcal glomerulonephritis. *J Clin Path* 1977; 30: 308–11.
18. Sorger K, Hübner FK, Köhler H, Obling H, Shulz W, Seybold D, Thoenes GH and Thoenes W. The garland type of acute postinfectious glomerulonephritis: morphological characteristics and follow-up studies. *Clin Nephrol* 1983; 20 (1): 17–26.
19. Modal D, Pik A, Behar M, Eidelmn A, Averburkh Z, Weissgarten J, Gabizon D, Rosenmann E. Biopsy proven evolution of poststreptococcal glomerulonephritis to rapidly progressive glomerulonephritis of postinfectious type. *Clin Nephrol* 1985; 23 (4): 198–202.
20. Sorger K, Gessler M, Hübner EK, Köhler H, Obling H, Shulz W, Thoenes GH, Thoenes W. Subtypes of acute postinfectious glomerulonephritis. Synopsis of clinical and pathological features. *Clin Nephrol* 1982; 27: 111–28.
21. Coons AH, Creech HJ, Jones RN, Berliner E. The demonstration of pneumococcae antigen in tissue by the use of fluorescent antibody. *J Immunol* 1942; 45: 159–70.
22. Edelstein CL, Bates WD. Subtype of acute postinfectious glomerulonephritis: a clinico-pathological correlation. *Clin Nephrol* 1992; 38 (6): 311–7.
23. Melby PC, Music WD, Lugar AM, Khanna R. Poststreptococcal glomerulonephritis in elderly. *Am J Nephrol* 1987; 7: 235–40.
24. Heaf JG, Jorgensen F, Nielsen LP. Treatment and prognosis of extracapillary glomerulonephritis. *Nephron* 1983; 35: 217–24.
25. Lien JW, Mathew TH, Meadows R. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in adults: a long term study. *QJM* 1979; 48: 99–111.
26. Vittulo BB, O'Regn S, de Chadarevian JP, Kaplan BS. Mycoplasma pneumoniae associated with acute glomerulonephritis. *Nephron* 1978; 21: 284–8.
27. Neugarten J, Gallo GR, Baldwin SD. Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Am J Kidney Dis* 1984; 3 (5): 371–8.
28. Kobayashi S, Toshio I, Okada H, Suzuki Y, Ishii M, Othake T, Oda T, Hishida A. Endemic occurrence of glomerulonephritis associated with streptococcal impetigo. *Am J Nephrol* 1995; 15: 356–60.
29. Coleman M, Burnett J, Barrati LJ, Dupont P. Glomerulonephritis associated with chronic bacterial infection of a dacron arterial prosthesis. *Clin Nephrol* 1983; 20 (6): 315–20.
30. Nonnast-Danie B, Ehrlich JHH, Kühn K, Mürge A, Daniel WG. Renal involvement in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1987; Suppl 8: 283–16.
31. Boulton-Jones JM, Sissons JGP, Evans DJ, Peters DK. Renal lesions of subacute infective endokarditis. *Br Med J* 1974; 2: 11–4.
32. Craddock FC, Richards NP, Powell RJ and Morgan AG. Novel C3 nephritic factor activity in the glomerulonephritis of staphylococcal endocarditis, New Series 65. *QJM* 1987; 247: 895–8.
33. McCluskey RS, Vassali P, Gallo G, Baldwin DS. An immunofluorescent study of pathogenic mechanisms in glomerular disease. *N Engl J Med* 1966; 274: 695.
34. Zabriskie JB. The role of streptococci in human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1971; 134 (3): 180–92.
35. Parag KB, Naran AD, Scedat YK, Nathoo BC, Naiku IP, Naiker S. Profile of crescentic glomerulonephritis in Natal-A clinicopathological assessment. *QJM* 1988; 68: 629–36.
36. Zent R, Smith RVZ, Duffield M, Cassidy MJD. Crescentic nephritis at Groote Schuur Hospital, South Afrika – not a benign disease. *Clin Nephrol* 1994; 42 (1): 22–9.