PATHOLOGIE der NIERE II.

dr. Andras Kiss med. habil.
Ph.D., D.Sc.

Semmelweis Universität,
Budapest
II. Institut für Pathologie

den 10. März 2018

Pathologie der Niere

- Nephrotisches Syndrom: Proteinurie, Ödeme, Hyperlipidämie, Lipidurie

- Nephritisches Syndrom: Hämaturie, Odeme, Hypertonie, eingeschrenkte glomeruläre Filtrationsrate

- Rapid-progressiver Verlauf: rascher Verlauf mit Niereninsuffizienz innerhalb von 6 Monaten)

GLOMERULONEPHRITIS

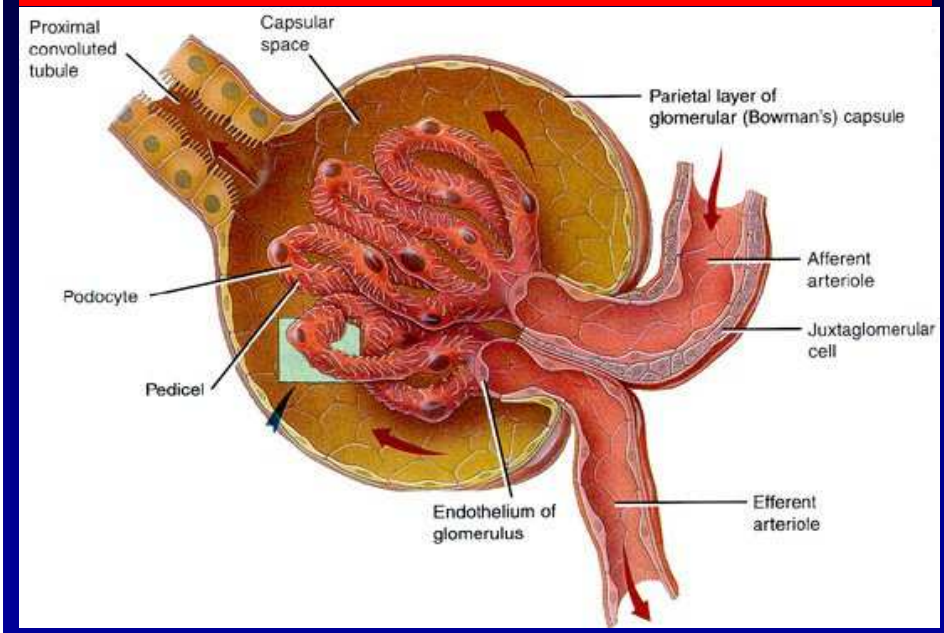
- **Definition: Entzündungen der Glomerula**

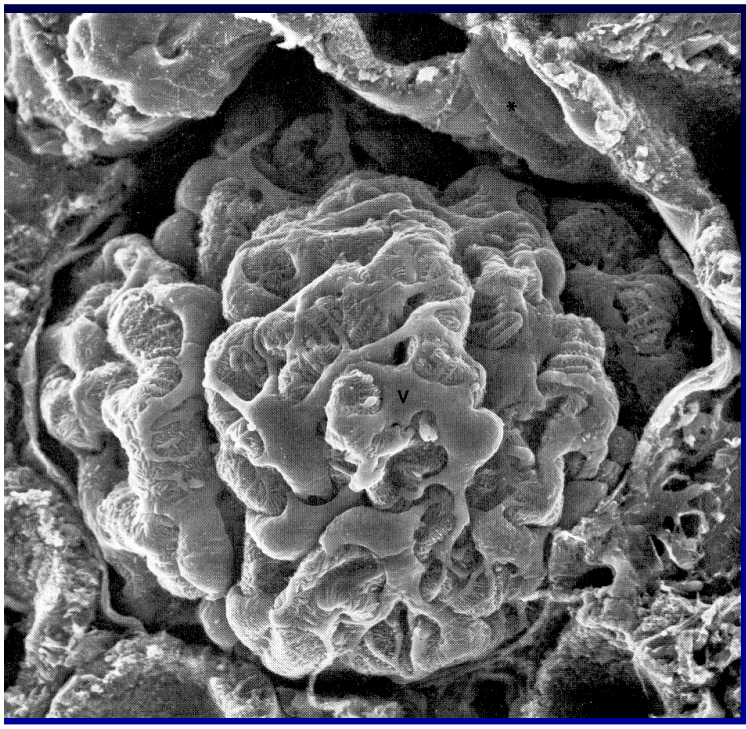
, meist immunologisch bedingt, fast immer beide Nieren sind betroffen !

- **Glomerulonephritiden mit Nephrotischem Syndrom: Proteinurie, Ödeme, Hyperlipidämie, Lipidurie**

♦ **Glomerulonephritiden mit Nephritischem Syndrom: Hämaturie, Ödeme, Hypertonie, eingeschrenkte glomeruläre Filtrationsrate**

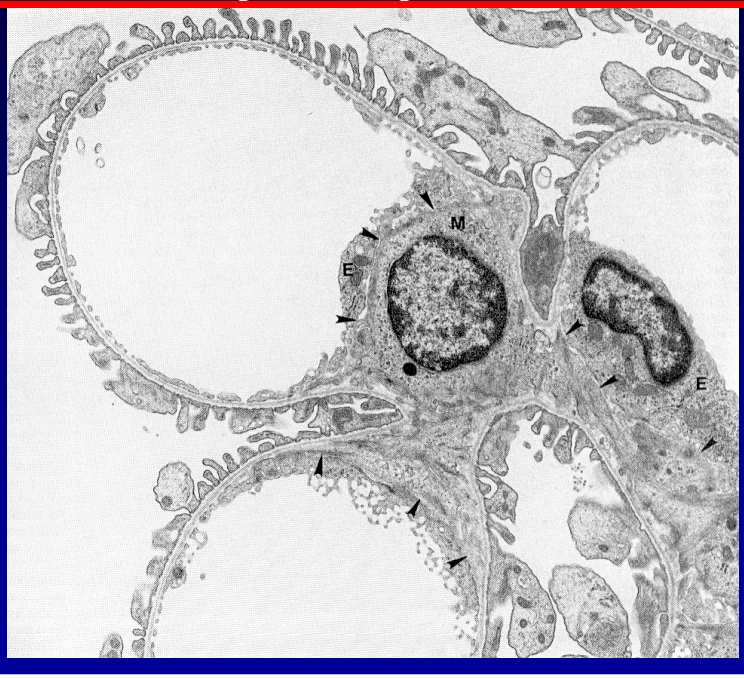
- **Glomerulonephritiden mit rapid-progressivem Verlauf: rascher Verlauf mit Niereninsuffizienz innerhalb von 6 Monaten)**



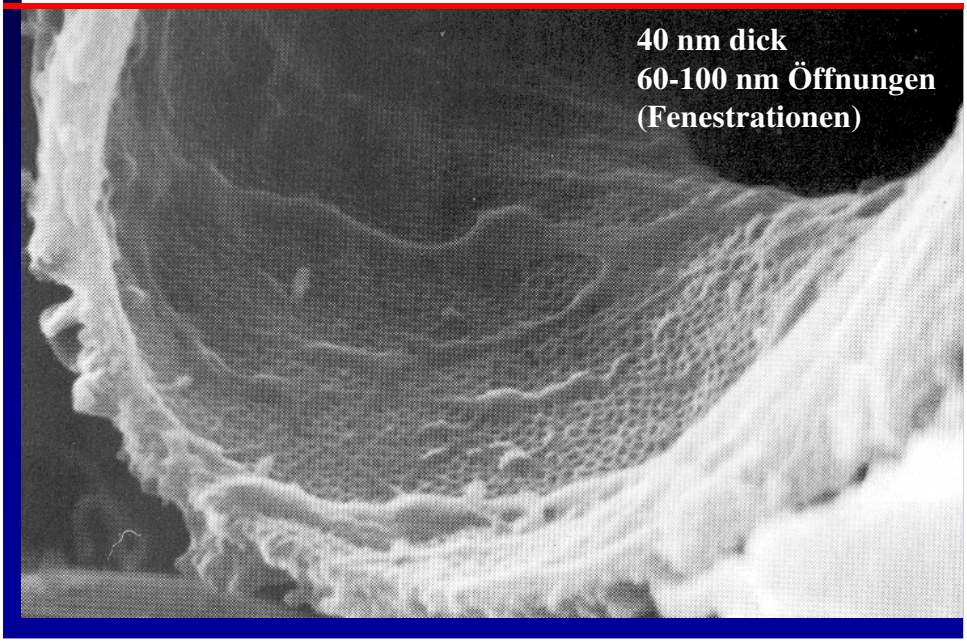


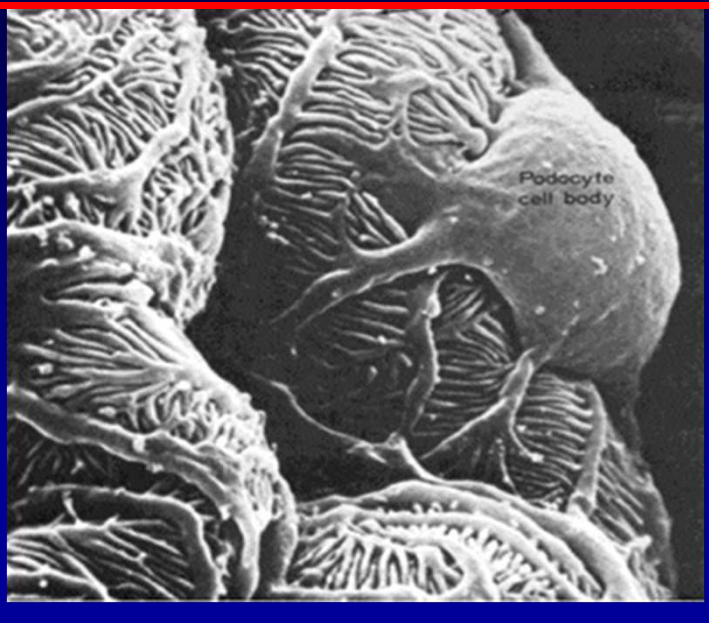
Glomerulus

Mesangial Gebiet und kapilläre loop

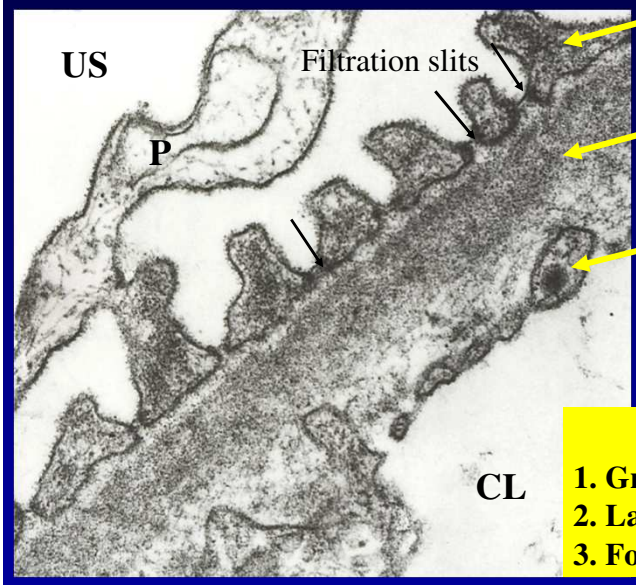


Scanning EM Bild der glomerularen Kapillaren mit prominente Fenestrationen an der endothelialen Zellen)





Glomerulare Filtration Barrier



Glomerulare viszerale epitheliale Zelle

Glomerular Basal-membran (3 Schichten)

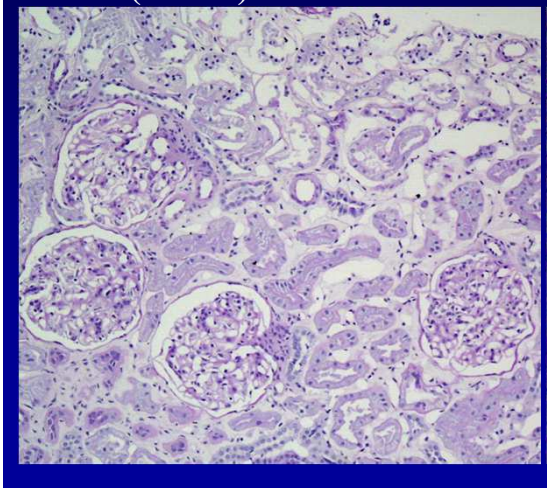
Glomeruläre endotheliale Zelle

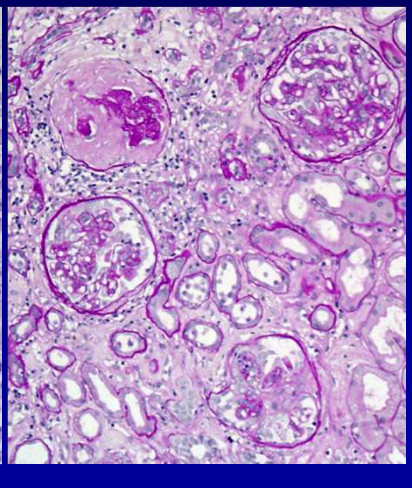
Funktion:
1. **Grösse selektive Barrier**
2. **Ladung selektive Barrier**
3. **Form selektive Barrier**

Wichtige Terminologie

Diffuse: Krankheit
Bezieht sich auf die Mehrheit der (>75%) der Glomeruli

Fokale: <75% der Glomeruli sind involviert

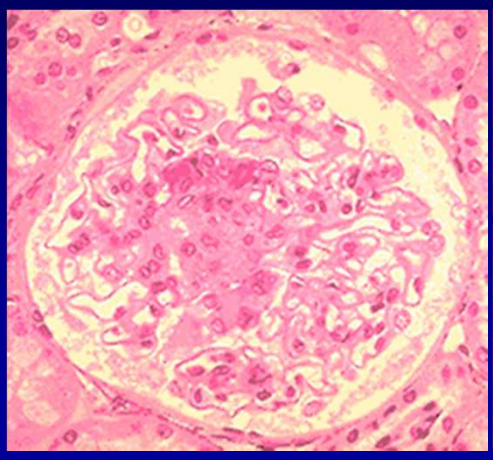


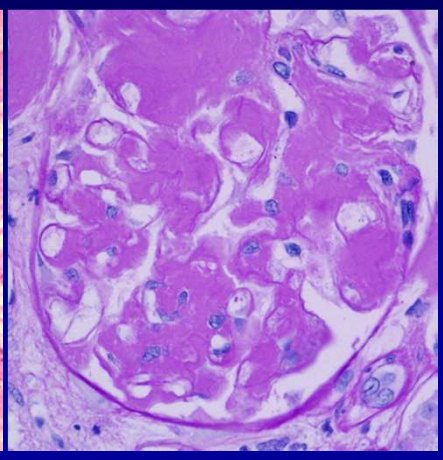


Wichtige Terminologie

Segmental:
Prozess bezieht sich nur auf einen Teil des Glomerulus

Global:
Prozess bezieht sich auf das ganze Glomerulus



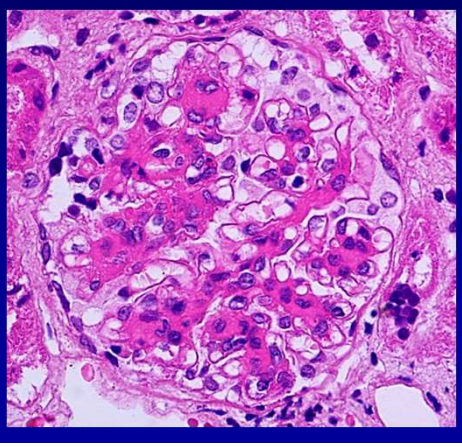


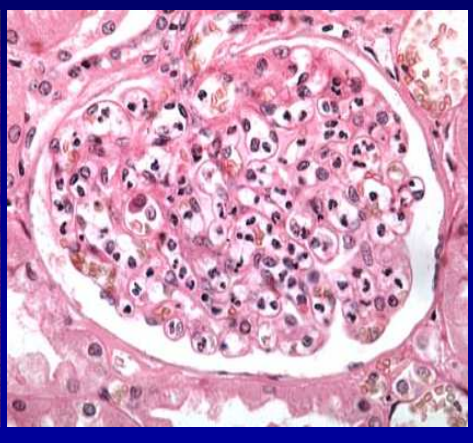
Wichtige Terminologie

Mehrere Zellen in Glomerulus als normal

Proliferativ:
Bedeutet Proliferation/Vermehrung *in loco* der glomerularen Zellen

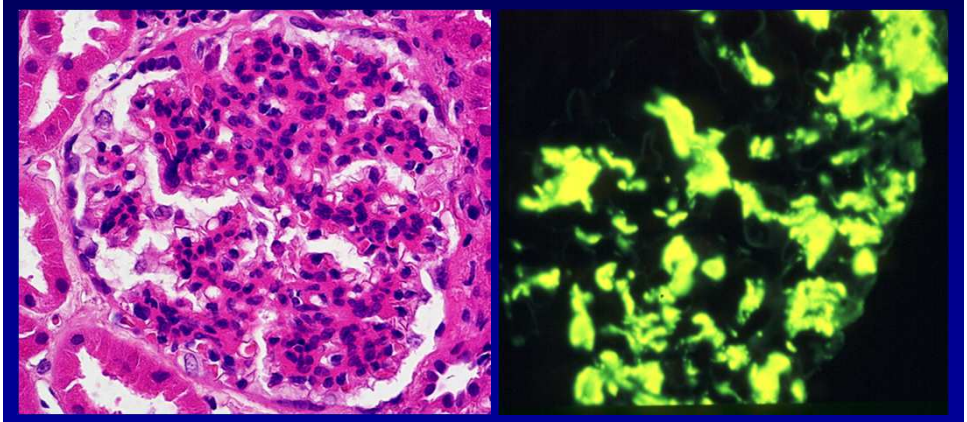
Exsudativ:
Bedeutet Entzündungszellen: Neutrophile und Monozyten





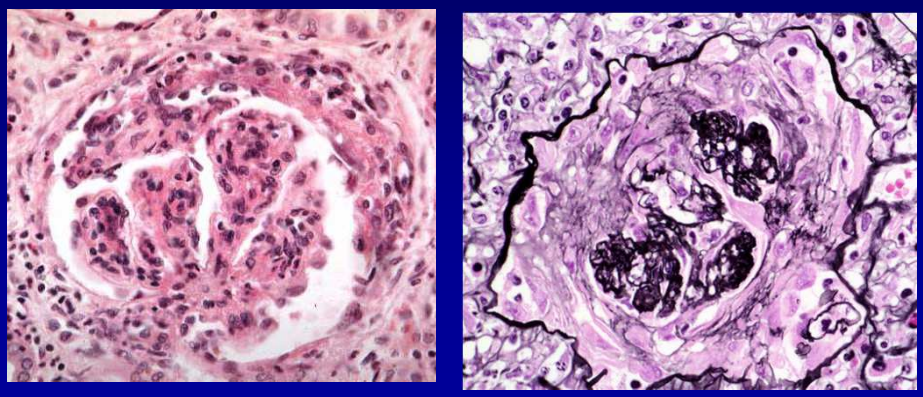
Wichtige Terminologie

Mesangial: Ein Prozess betrifft an der erster Stelle das Mesangium



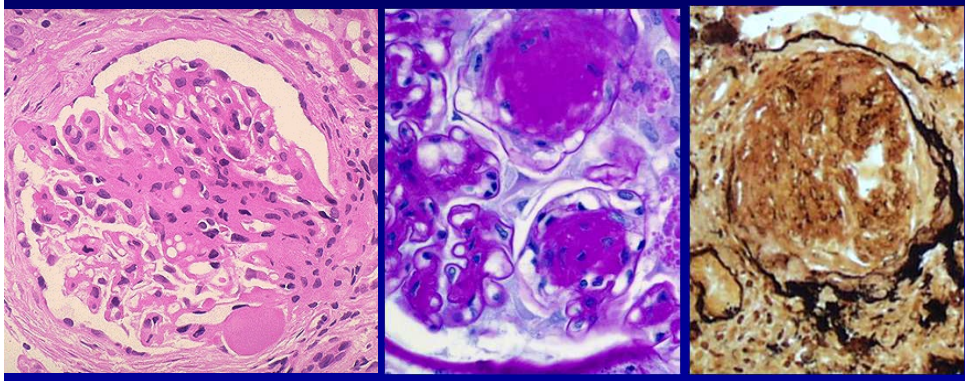
Wichtige Terminologie

Crescent (Halbmond): Eine Lesion gebaut von zellulärer und bindegewebiger Proliferation, die alle Räume der Bowman's Raum ausfüllt.



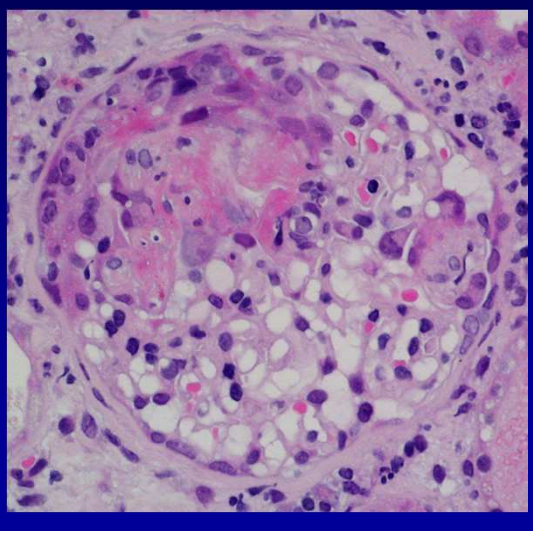
Wichtige Terminologie

Glomerulosklerose: Vernarbung des Glomerulus verursacht von chronischen Prozesse, inklusive vaskuläre Krankheiten.



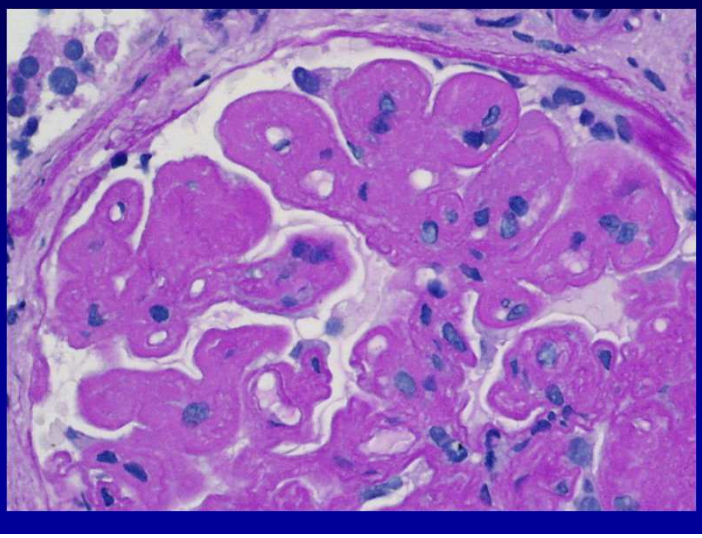
Wichtige Terminologie

Nekrose: Nekrose der Glomerulus verursacht von akuten Prozessen, inklusive vaskulären Krankheiten.



Wichtige Terminologie

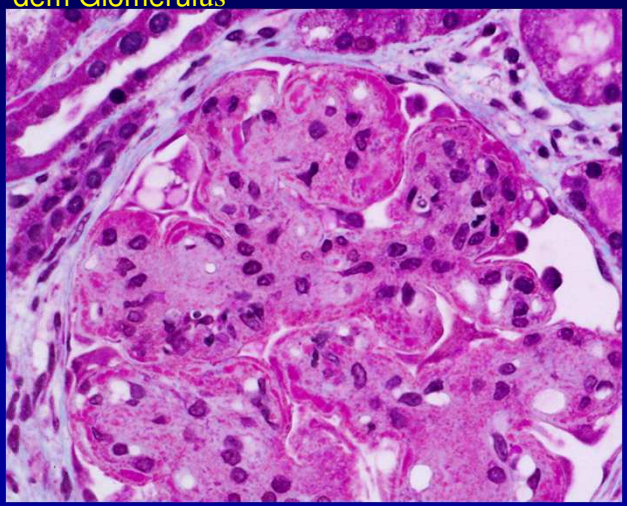
Membranös: Ein Prozess betrifft an erster Stelle das glomeruläre Basalmembran (GBM)



Wichtige Terminologie

Membranoproliferativ:

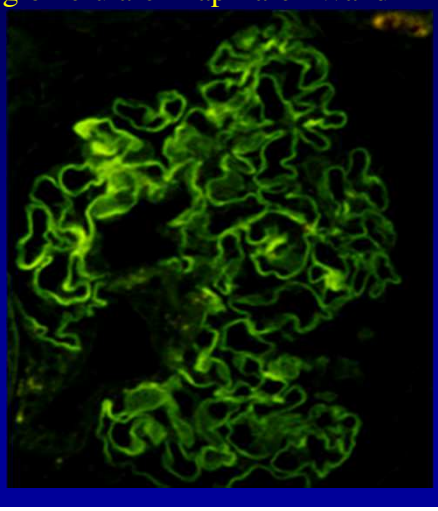
Membranöse Verdickung und zelluläre Proliferation in dem Glomerulus



Wichtige Terminologie

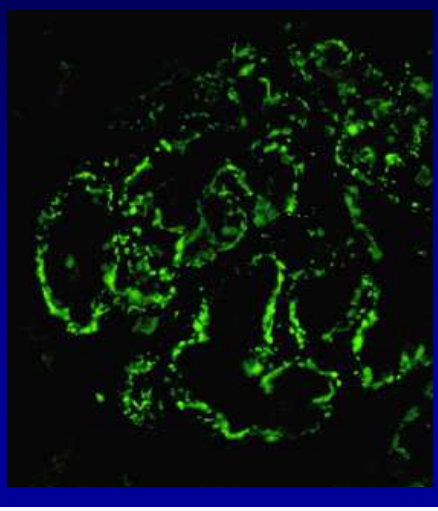
Lineares Muster

Linear IR entlang der glomerularen kapillaren Wand

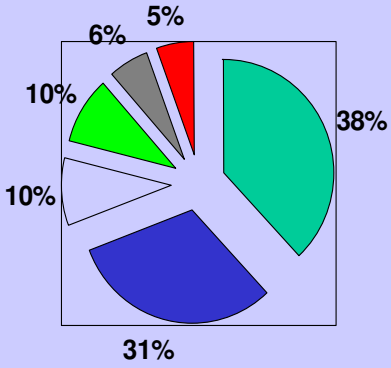


Granuläres Muster

Granulär (IC) IR entlang der GCW oder in dem Mesangium

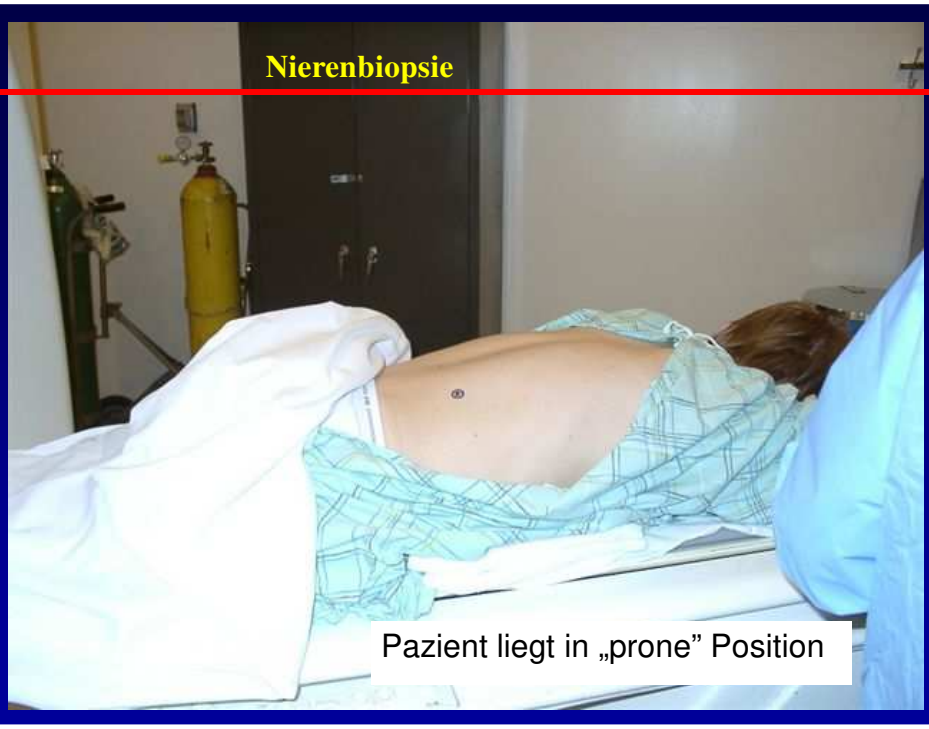


Indikationen für Nierenbiopsie



- Proteinurie
- Proteinurie und Hematurie
- Akute Niereninsuffizienz
- SLE
- CRF
- Hematuria

Nierenbiopsie



Pazient liegt in „prone” Position

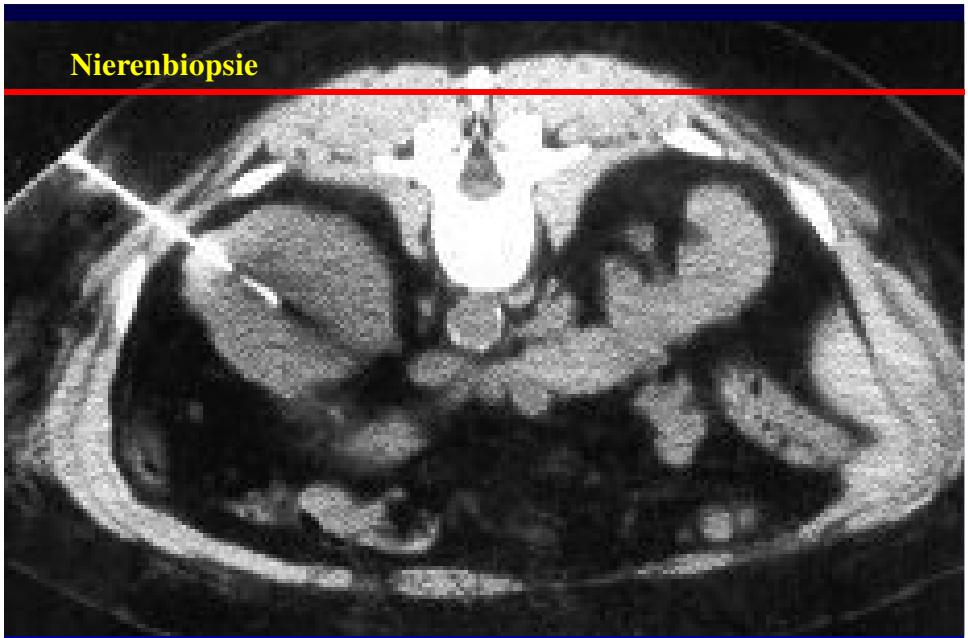
Nierenbiopsie

Die Nadel ist am Platz in der Kapsel der Niere und bewegt sich mit der Respiration

Nierenbiopsie

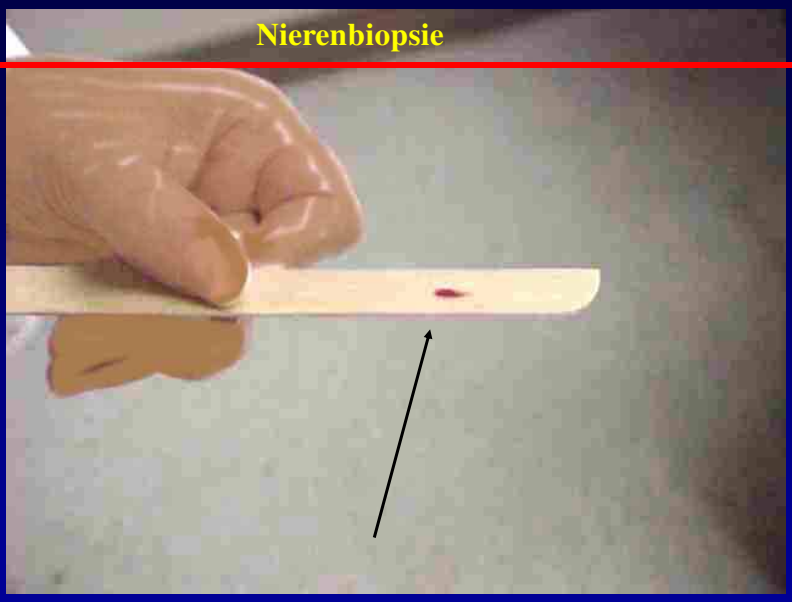
Die Biopsie Nadel ist eingeführt.

Nierenbiopsie



CT Scan zeigt die Position der Biopsie-Nadel in der Niere

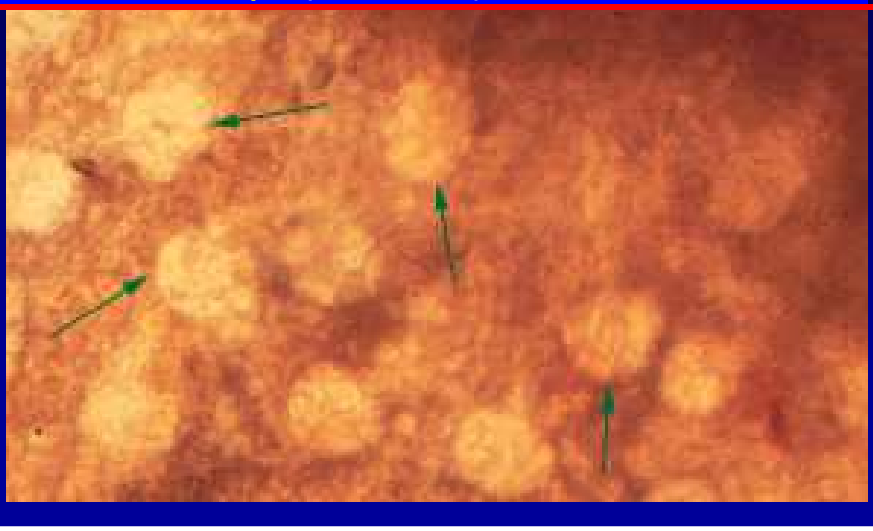
Nierenbiopsie



Bioptat

Nierenbiopsien sollen bei dem Zuschnitt in drei Teilen in der folgenden Reihe der Priorität aufgeteilt werden:

1. **Für Licht-Mikroskopie** (grösster Teil, mehr als >20 Glomeruli)
2. **Immunofluoreszenz** (>5 Glomeruli)
3. **Elektron-Mikroskopie** (>2 Glomeruli)



Klassifikation der glomeruläre Krankheiten

I. **Primäre glomeruläre Krankheiten**

1. Minimal change nephrotisches Syndrom
2. Membranöse Glomerulonephritis
3. Membranoproliferative GN

---

4. Fokale Segmentale Glomerulosclerosis
5. Mesangioproliferative GN
   - IgA Nephritis
   - Henoch-Schönlein Purpura (?)
   - Non-IgA Nephritis
6. Crescent GN
   - Idiopathische RPGN
   - Goodpasture's syndrome
   - ANCA-associated RPGN

GLOMERULONEPHRITIS

• **Glomerulonephritiden mit Nephrotischem Syndrom:**
Proteinurie, Ödeme, Hyperlipidämie, Lipidurie

ABER NICHTentzündliche Glomerulopathien wie Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson und renale Amyloidose verursachen ebenfalls ein nephrotisches Syndrom !!!

Minimal-change-GN (Lipoidnephrose)
Membranöse GN (perimembranöse = epimembranöse GN)
Membranoproliferative GN (mesangiokapilläre GN)

Minimal-change-Glomerulonephritis (2-5 J.)

- **Lipoidnephrose ! T-Zell assoziierte Autoimmunreaktion**

REDUKTION DER PODOZYTENFÜSSCHENZAHL !!!

Elektronmikroskopie !

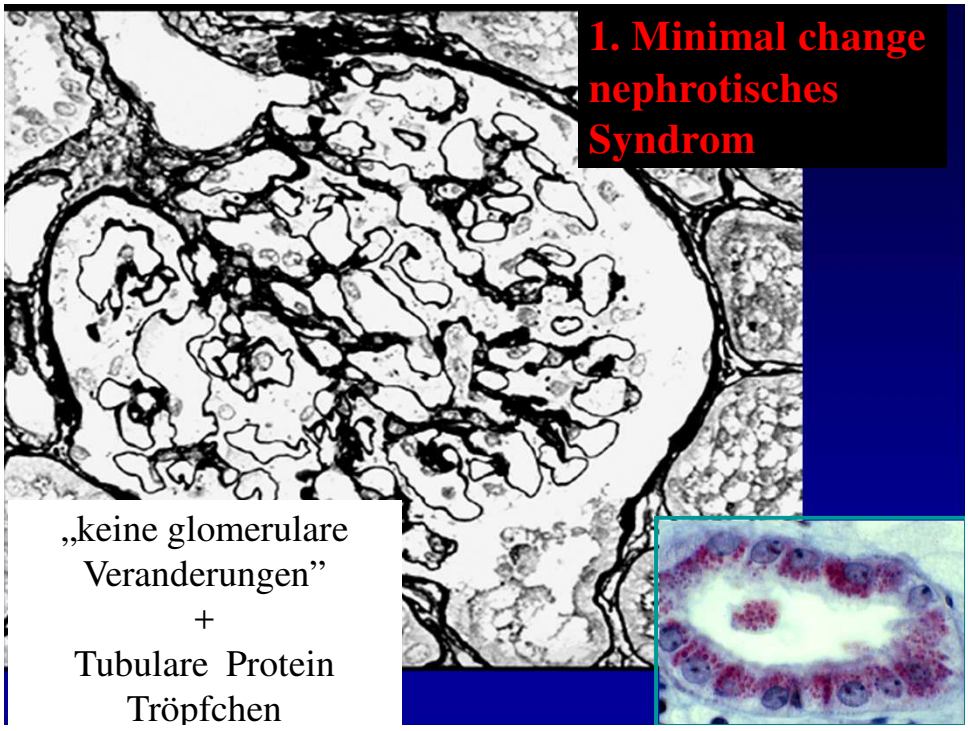
Selektive Proteinurie: Albuminurie

Tubulusepithelzellen: Resoption und Abbau des Albumines ⇒ Überforderung der Epithelzellen: fettvakuolenartige Überladung der Tubulusepithelzellen:

Lipoidnephrose !

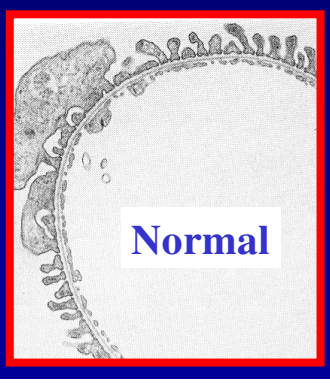
Glomeruli sind lichtmikroskopisch unauffällig oder weisen geringe Mesangiumproliferationen vor: Minimal Change

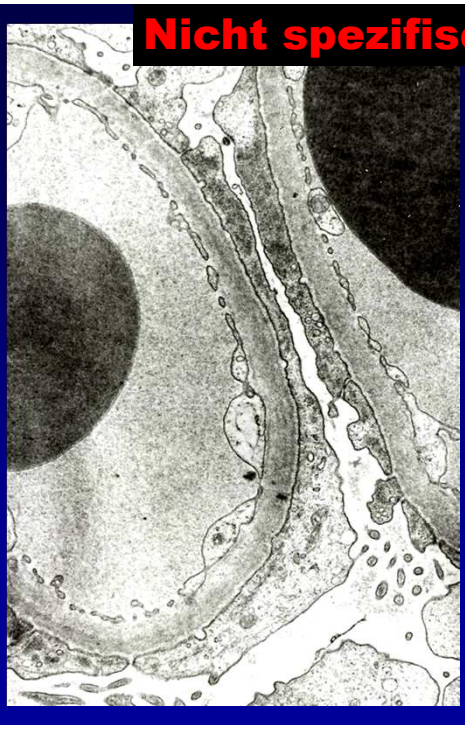
Heilung: spontan o. Glukokortikoide o. bei Rezidiven: Zytostatika



1. Minimal change Nephrotisches Syndrom

Nicht spezifisch !





Membranöse GN (30-40 J.)

- perimembranöse, epimembranöse GN zirkulierende Antigen – Antikörper Komplexen nach Entzündungen (z.B. Hepatitis) o. nach Therapie mit Penicillinamin

Stadium I.: AG-AK Komplexen an der Basalmembranaussenseite - subepithelial, in EM: unter der Podozytenfüsschen

Stadium II.: Frühstadium: zwischen Immunkomplexen reaktive Verdickung der Basalmembran: „spikes"

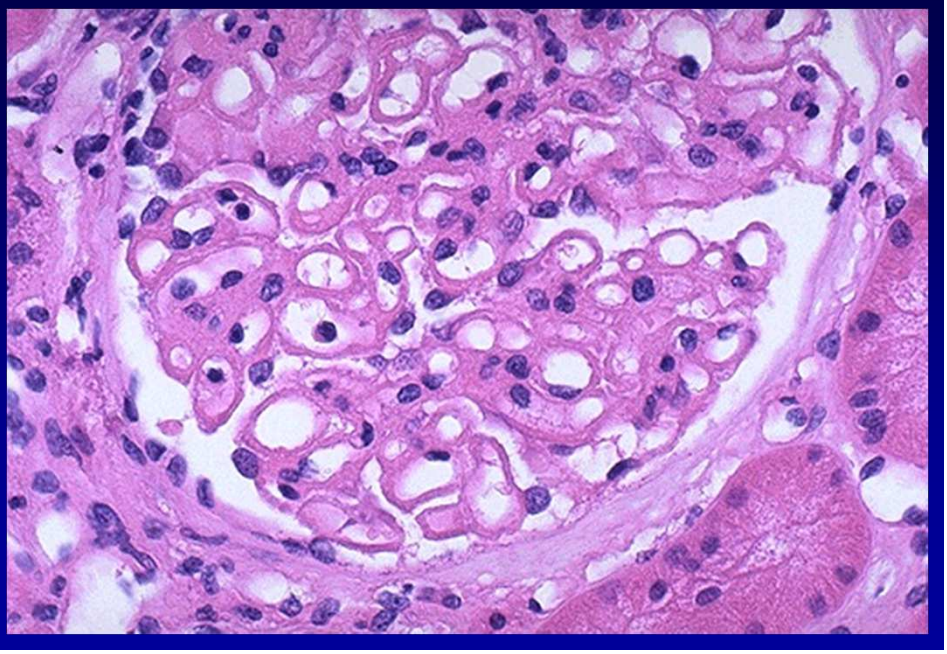
Stadium III.: Spätstadium: Basalmembran wächst die Immunkomplexe herum. BM ist verdickt, PAS positiv und blasig vakuolig aufgelockert in der Lichtmikroskopie.

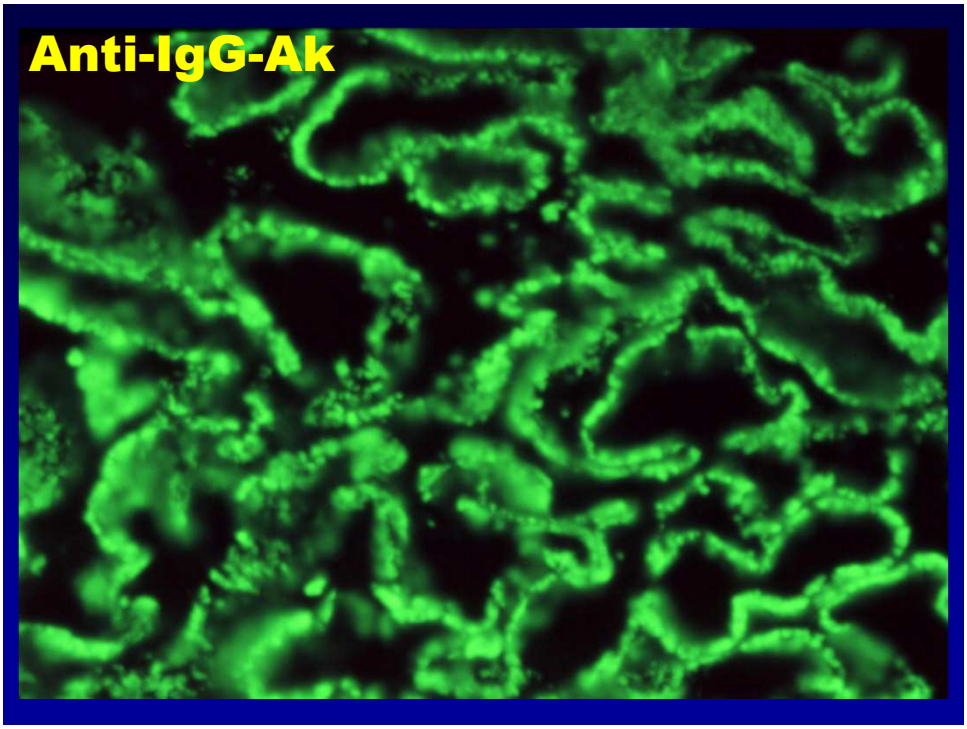
Stadium IV.: AG-AK Komplexen verschwinden im Fall einer Abheilung

Stadium V.: Es kann zur Verödung der Glomerula kommen

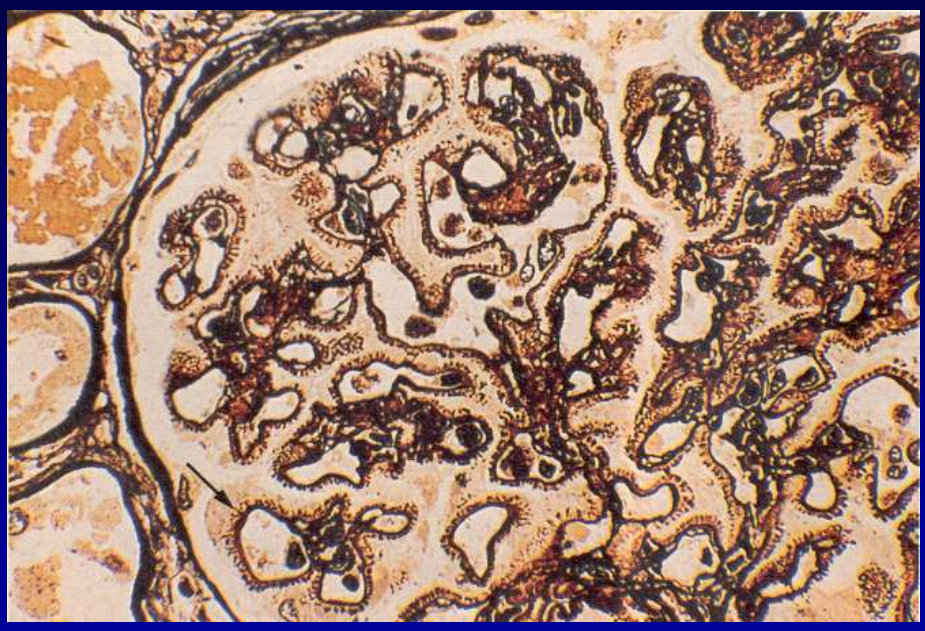
Th: Entzug des toxischen (AG-AK Komlexen) Agenten, Th. sollte möglicherweise bevor Stadium III. angefangen sein.

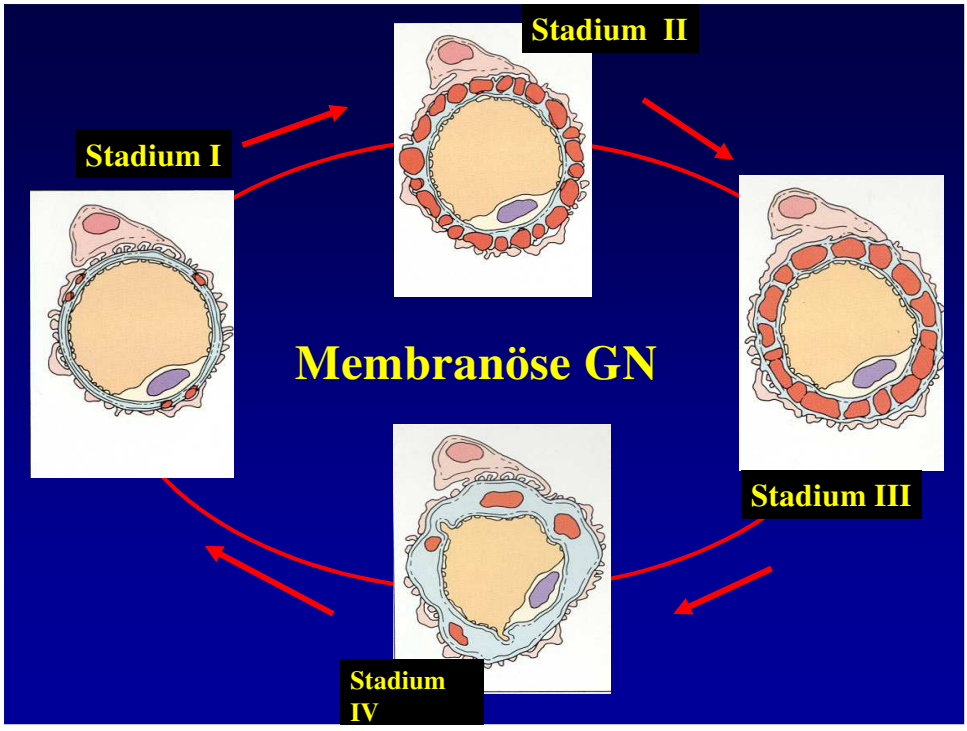
Membranöse Glomerulonephritis



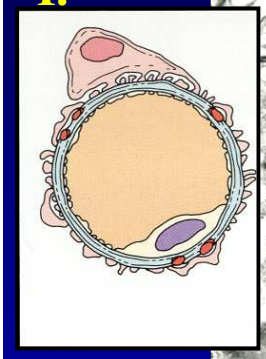


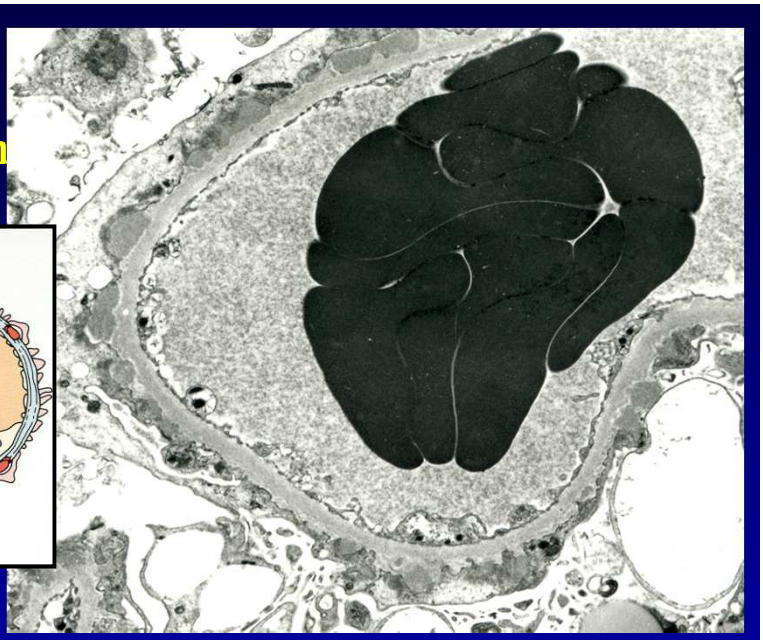
MGN II St. Diffuse spike-Formation, GBM Projektionen





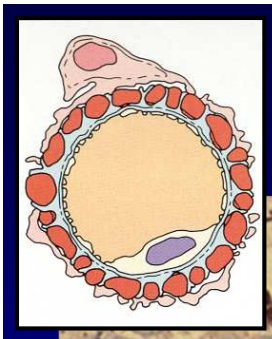
MGN
Stadium I.

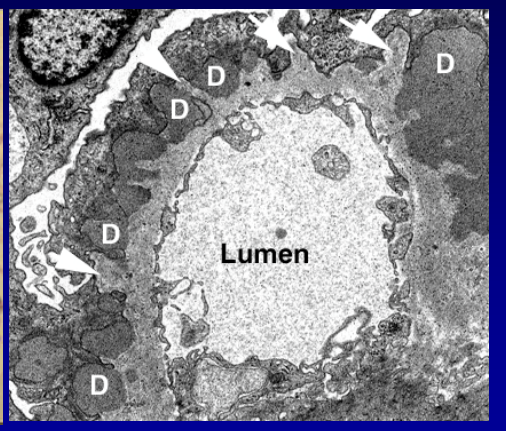




Subepitheliale elektron dense Depositen.

MGN
Stadium II.

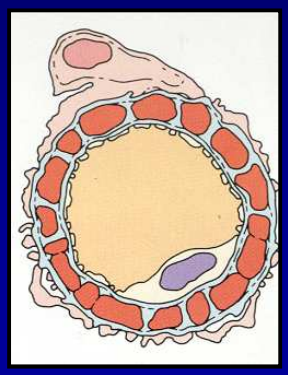


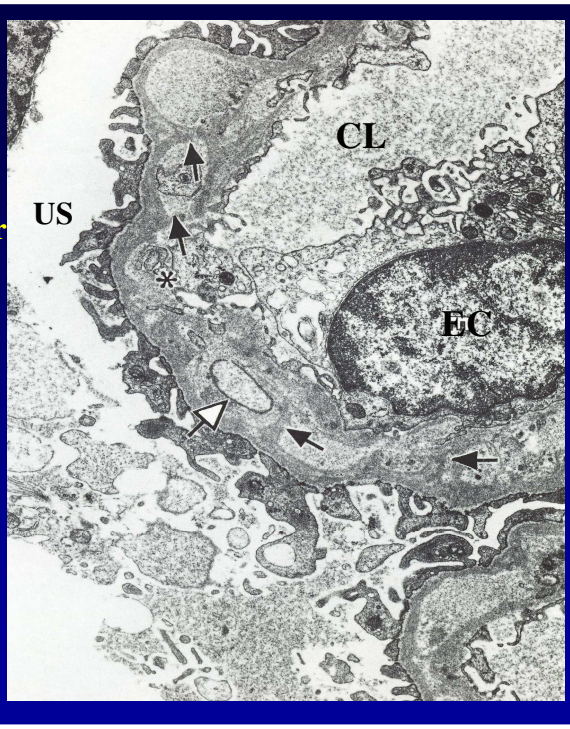


Subepitheliale electron dense Depositen
und GBM spikes

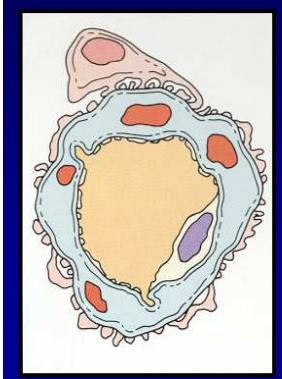
MGN
Stadium III.

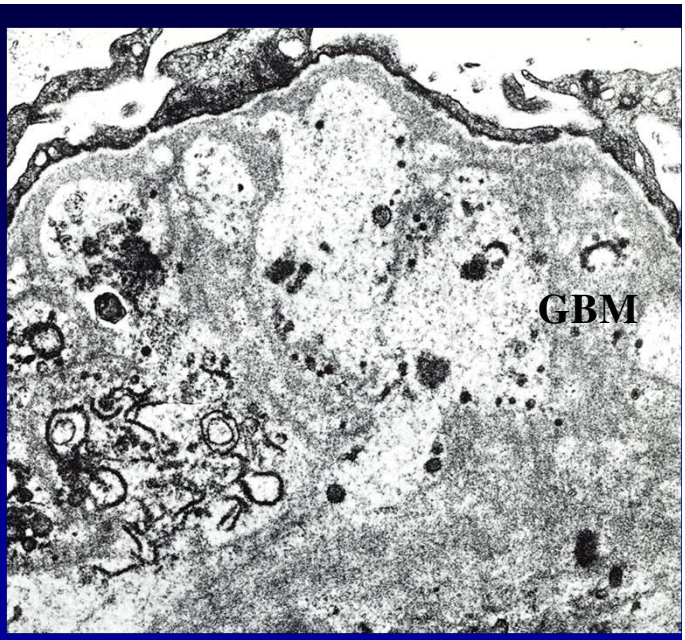
Intramembranöse electron dense und/oder lucent Depositen und neu gebaute GBM





MGN
Stadium IV





Intramembranöse
Elektron luzente Gebiete mit Fragmenten

Membranoproliferative GN (10-15 J.) (mesangiokapilläre GN)

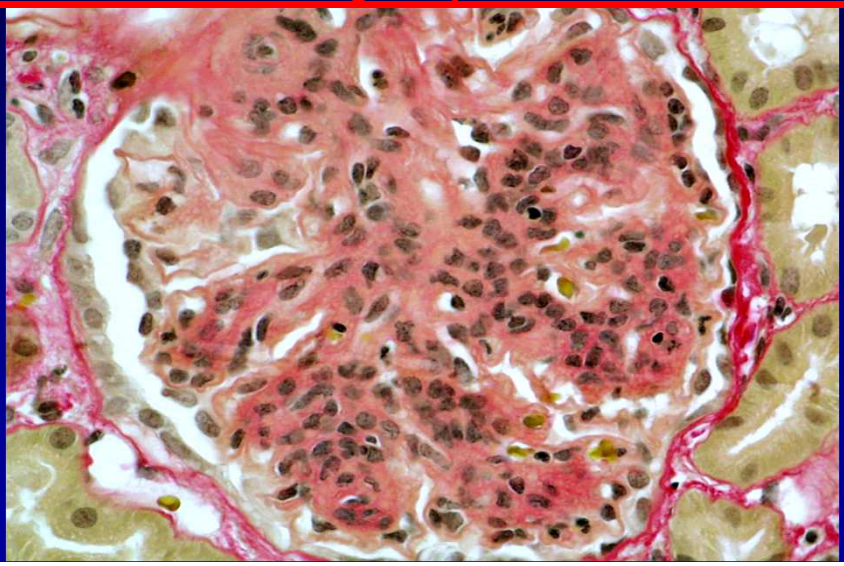
- Typ I.: zirkulierende Immunkomplexen lagern sich subendothelial ab, binden Komplement, + Proliferation der Mesangiumzellen

Typ II.: Autoimmunerkrankung: IgG Antikörper gegen Komplement-C3-Konvertase „nephrotic factor", ständiger Abbau von C3. EM sichtbare – „dense" Deposit – Ablagerungen an der Aussen- und Innenseite der BM + Proliferation der Mesangiumzellen

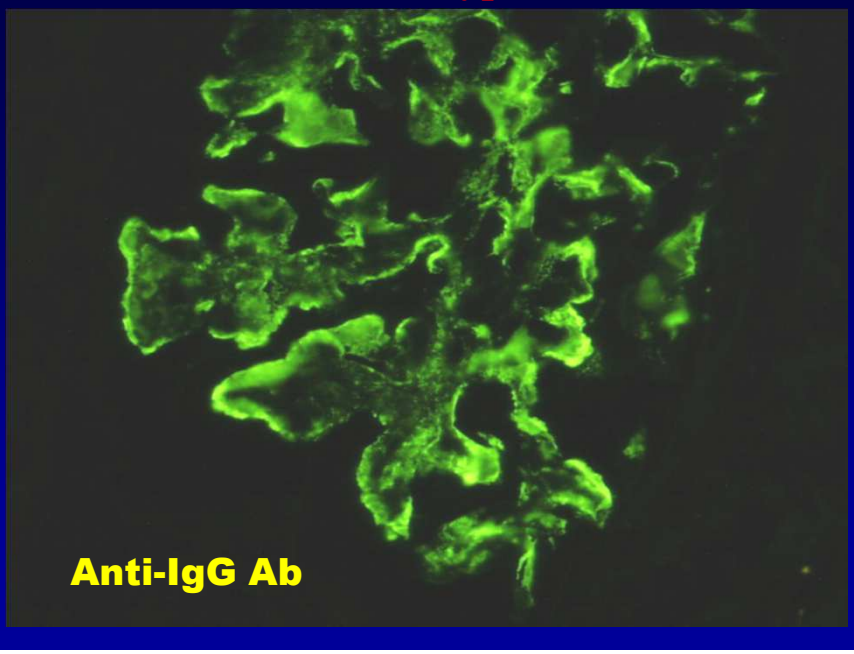
Mesangiumzellproliferationen und Verdickung der Basalmembran. Bei Typ I.: BM lichtmikroskopisch doppelt kontruiert - „ Schinen „ Bei Typ II. : EM dense deposits mit C3 Immunfluoreszenz

Klinik: Proteinurie mit oder ohne Hämaturie, meistens: nephrotisches Syndrom. Steroidtherapie

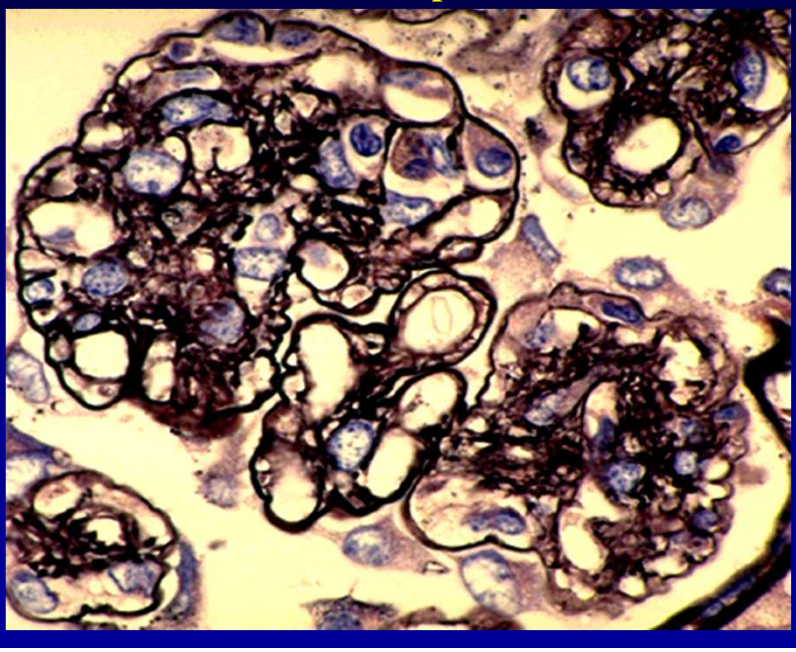
Membranoproliferative (MPGN) oder mesangiokapillare GN



MPGN I. Typ

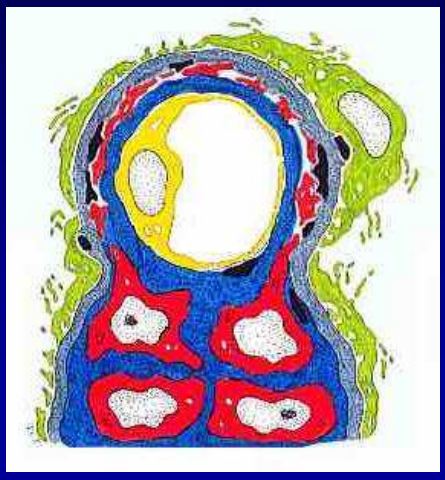


MPGN GBM Duplikation

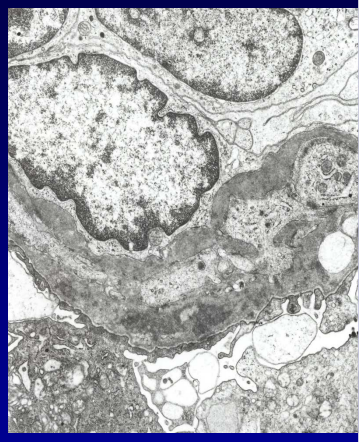


MPGN Typ I.

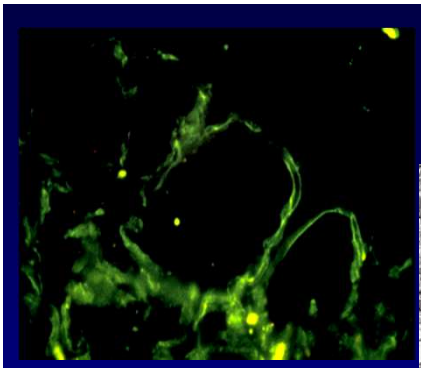
Mesangialisation



MPGN Typ I.



Subendotheliale-, weniger subepithelial e.d. Depositen und Mesangialisation

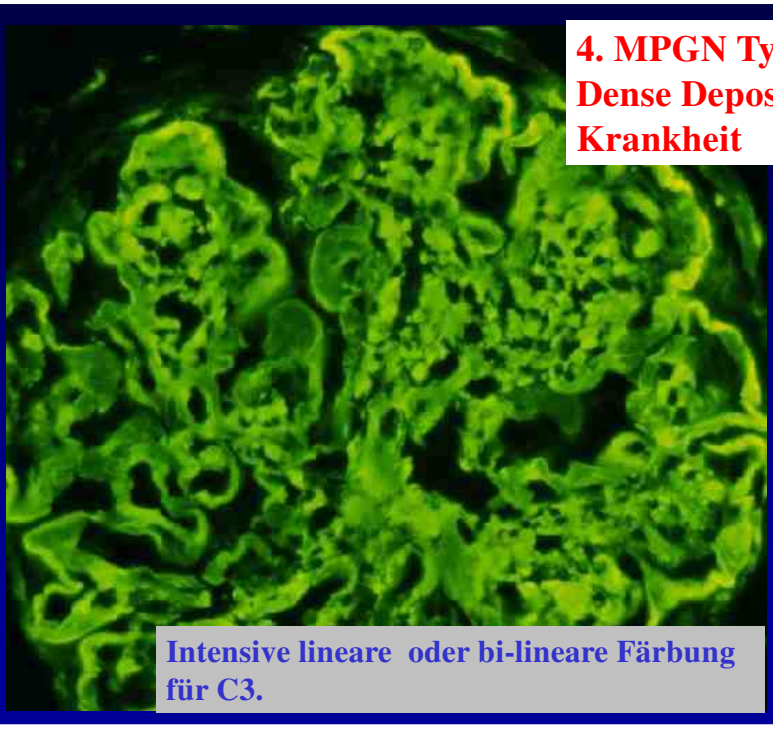


C3+ lineare Muster und
kein IgG !
Band (Schleife)-ähnliche lineare e. Densität entlang der GBM

Schlechte Prognose !

4. MPGN Typ II.

„dense" Deposit Krankheit



4. MPGN Type II.
Dense Deposit Krankheit

Intensive lineare oder bi-lineare Färbung für C3.

GLOMERULONEPHRITIS

• Glomerulonephritiden mit nephritischem Syndrom: Hämaturie, leichte Proteinurie, eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate, Ödeme, evtl. Hypertonie,

I. endokapilläre (o. proliferative) GN

akute **postinfektiöse GN**)

(Poststreptokokken-GN)

II. Mesangioproliferative GN – 50 % aller GN !

I. Poststreptokokken GN (10 J.)

• am häufigsten: nach einer Streptokokkeninfektion

• zirkulierende AG-AK Komplexe lagern sich an die Kapillaraussenwand / (Immunfluoreszenz) – EM

(„ humps „) / und in Mesangium

• aktivation des Komplementsystems : exsudative Phase

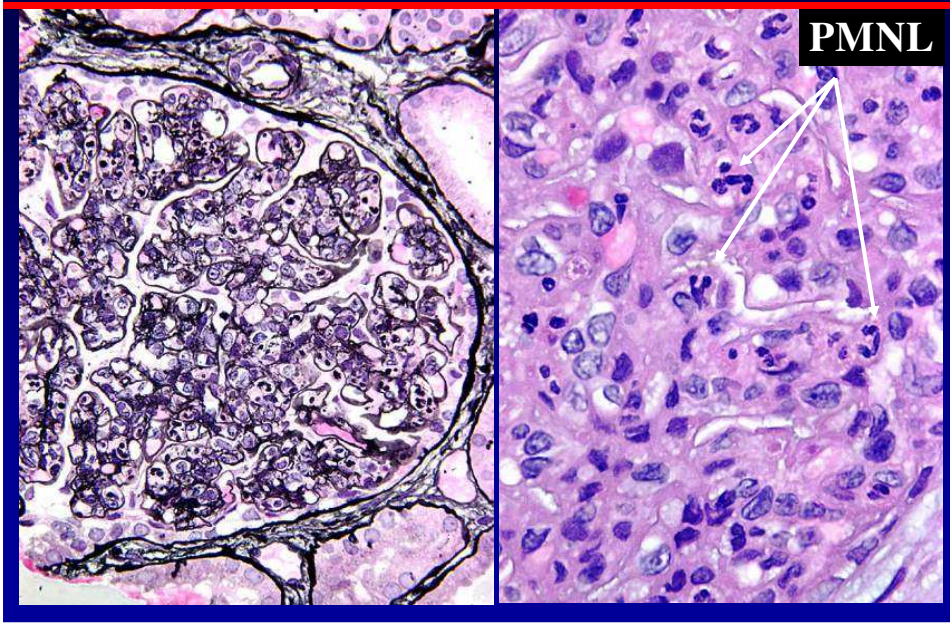
• nachher: Endothel und Mesangiumproliferationen: Folge: Gefässlumen ist stark eingeengt. Übergang in die mesangioproliferative GN ist möglich

TH.: Beseitigung des Infektherdes

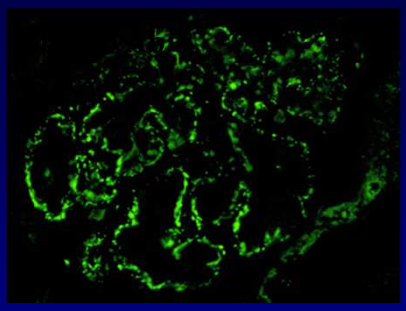
I. Proliferative (postinfektiöse) GN

I. Proliferative (postinfektiöse) GN

CLs sind verschlossen



I. Proliferative (postinfektiöse) GN



Granulare Muster der
IgG und C3
entlang des GBM

subepitheliale „humps" (Höcker)

II. Mesangioproliferative GN

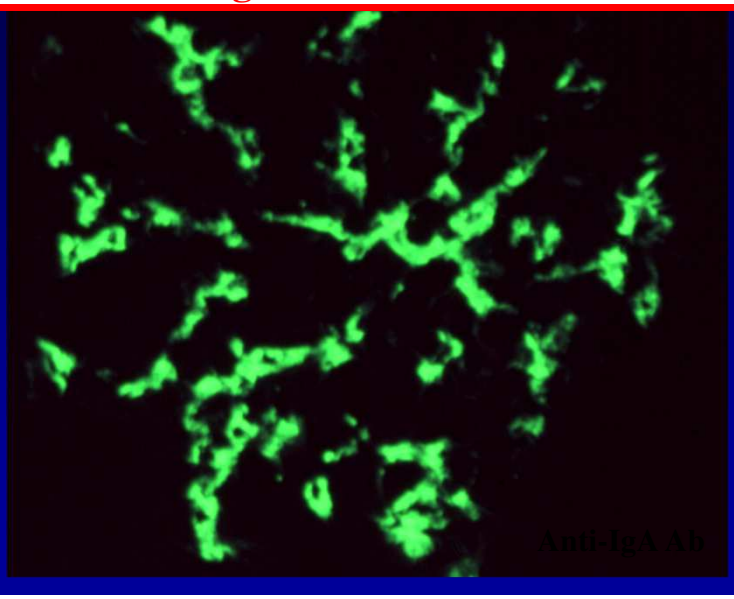
- **am häufigsten vorkommende 50 % aller GN !!!**

Allergische GN - Ig-A-Nephritis – Berger Krkht:
nach Exposition zu Allergenen: z. B. Gluten, postinfektiös: Nasen-Rachen-Raum. Grosse IgA Immunkomplexen, im Mesangiumbereich bei Immunfluoreszenz nachweisbar !

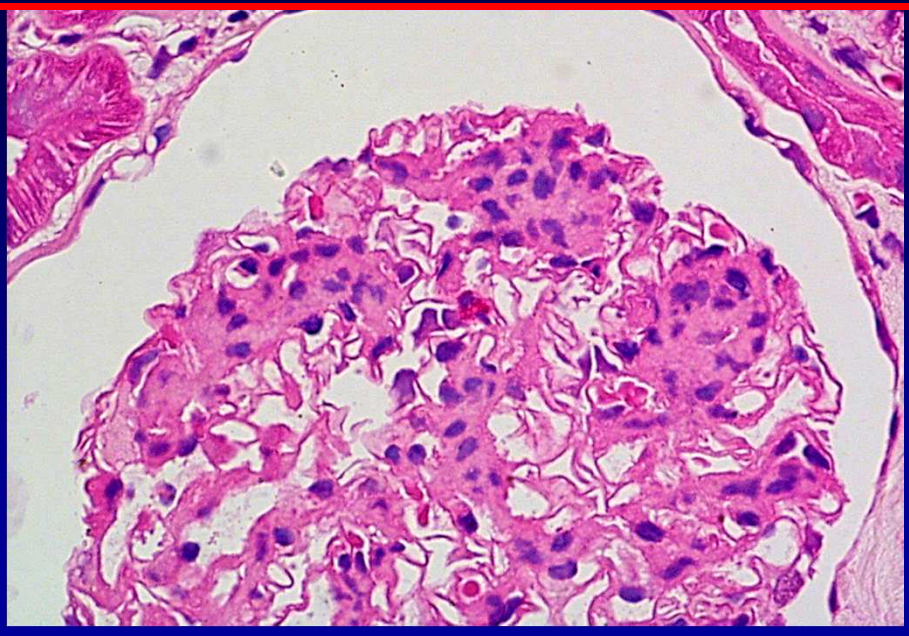
- **sklerosierender Matrixvermehrung und geringe Mesangiumproliferation ! Prognose: gut !**

- **Chronisch-endokapilläre GN : steht Mesangiumzellproliferation im Vordergrund ! + Immunkomplexablagerungen**
- **Klinik: oftmal milde Beschwerden. Kontrolle !**

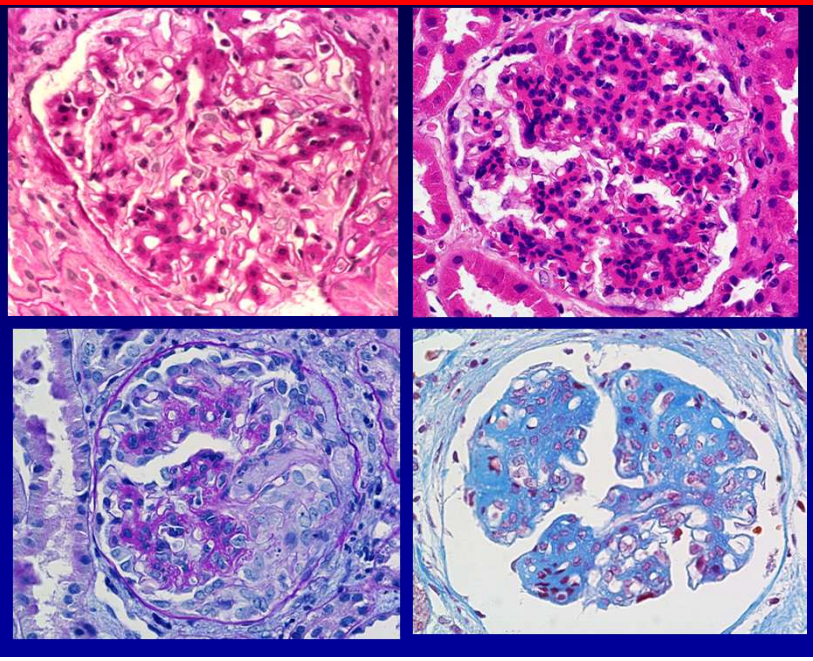
5a. Mesangioproliferative- IgA GN
Berger's Krankheit

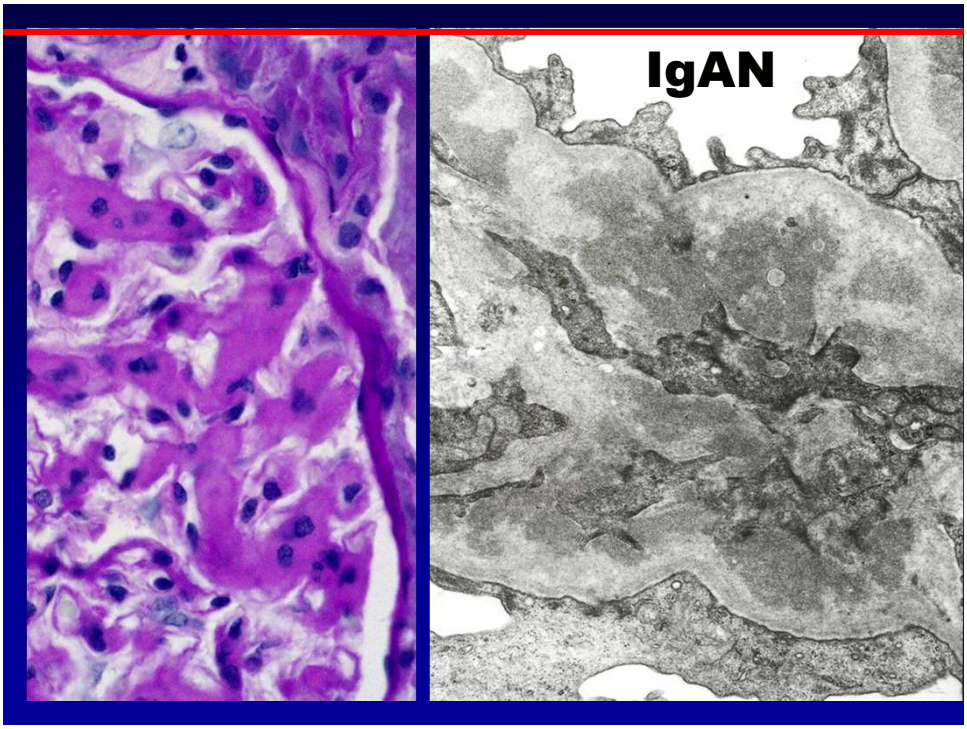


IgA GN



II. Mesangioproliferative- IgA GN





GN mit rapid-progressivem Verlauf

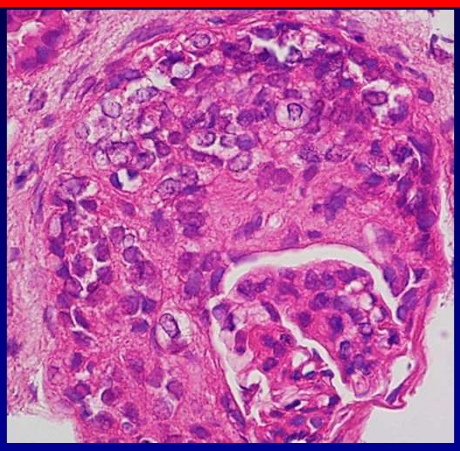
- **Diffuse Halbmond-GN**

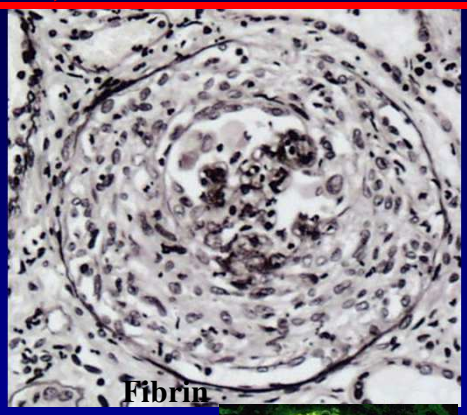
- **Halbmond-GN bei Systemerkankungen**

- **Rapid-progressiver Verlauf: rascher Verlauf mit Niereninsuffizienz innerhalb von 6 Monaten) !!**

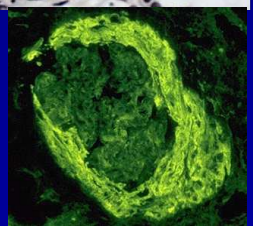
- **Niereninsuffizienz - Urämie: Anreicherung von Harnstoff (Urea) und anderen harnpflichtigen Substanzen im Blut**

Extrakapillare / Crescent (Halbmond) GN





Fibrin



GN mit rapid-progressivem Verlauf

- Diffuse Halbmond-GN

- Austritt von Makrophagen und Fibrin in den Bowman-Kapselraum ! Proliferation der Epitheolidzellen und des Kapselepithels: Eineingung des Bowman-Raumes !
- Histo: diffuse Halbmondbildung !
- Endothel und Mesangiumproliferationen, Granulozyteninfiltrate
- Halmond kann den Harnpol verschliessen: Nierenversagen !
- Klinik: oftmal milde Beschwerden. Kontrolle !

GN mit rapid-progressivem Verlauf

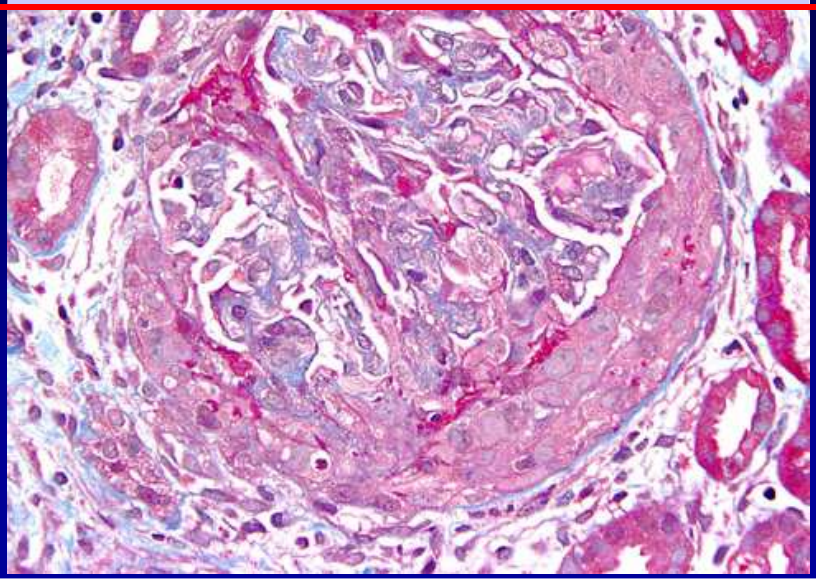
- Diffuse Halbmond-GN

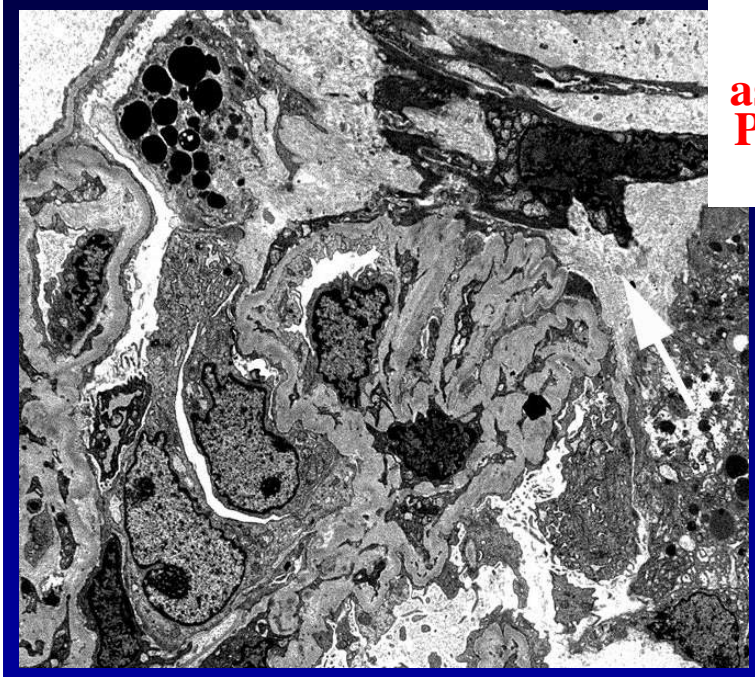
Granuläre Form: zirkulierende Immunkomplexe lagern sich in den glomerulären Basalmembran ab !

- Lineare Form: Antibasalmembran-Autoantikorper lagern sich an

- Komplikation: Ruptur der Bowman-Kapsel: Fibrin und Leukozyten in den periglomerulären Raum: PERIGLOMERULITIS !
- 90 % der Patienten werden in kurzer Zeit dialysepflichtig !

ANCA-associated Pauci-immune complex Rapidly Progressive GN





ANCA-associated Pauci-IC-RPGN

GN mit rapid-progressivem Verlauf

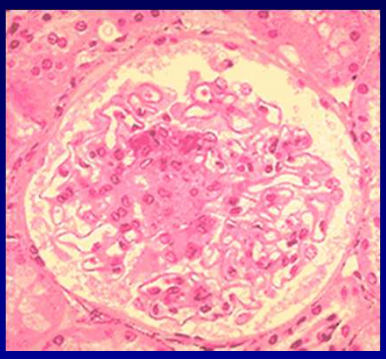
- **Halbmond-GN bei Systemerkrankungen !**

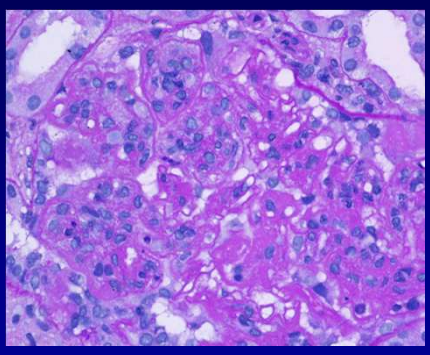
- **Systemischer Lupus Erythematodes: Antikörper gegen Zellkern und Zellmembranantigene – Komplementaktivation- Zytolyse, 70-90 % der Patienten zeigen einen Nierenbefall ! Mesangioproliferative GN, Bildung von Halbmonden: granuläre Form ABER**

Übergang in eine membranoproliferative oder membranöse Form ist möglich !

Lupus Nephropathie, characteristische Läsion:

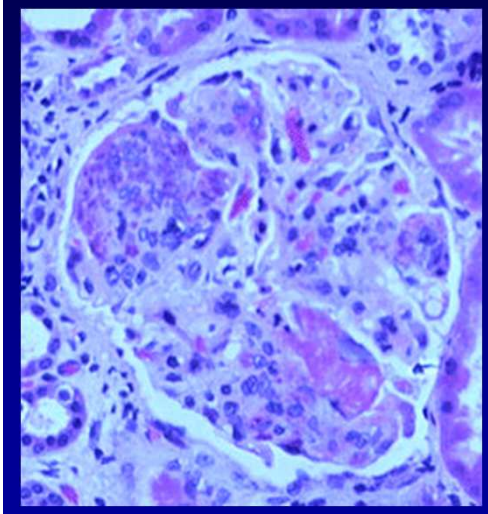
fokal proliferativ oder diffus proliferativ

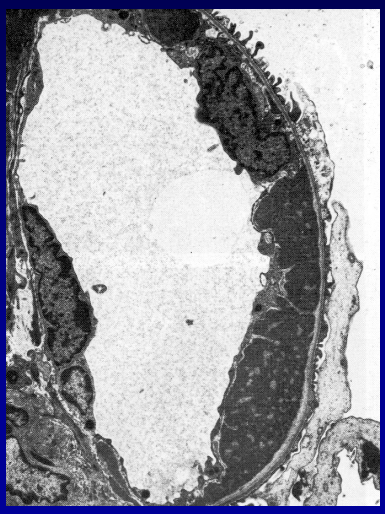




Lupus Nephropathie, charakteristische Läsion:

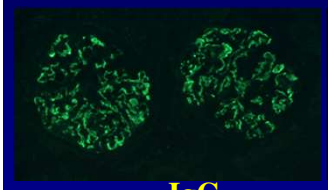
Hyalin Thromben und subendotheliale Depositen



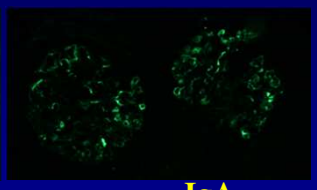


Lupus nephritis, charakteristische Läsionen:

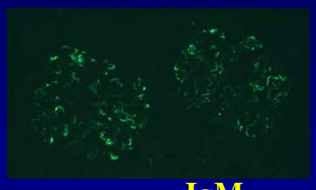
„volles Haus" **intensiv Immunreaktion (IgG, IgM, IgA, C3 and C1q Depositen an verschiedenen und / oder gleichen Lokalisationen**



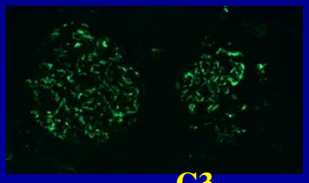
IgG



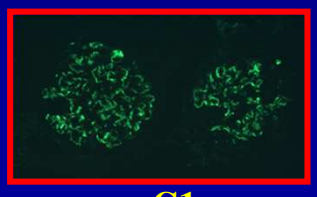
IgA



IgM



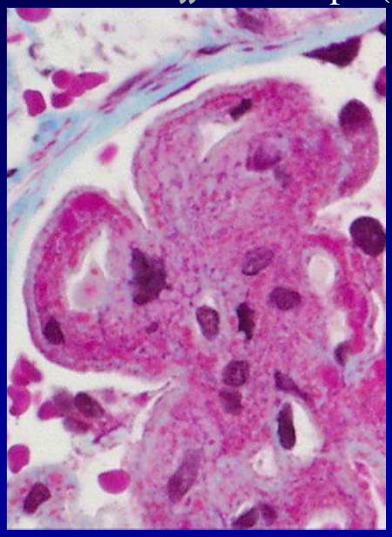
C3

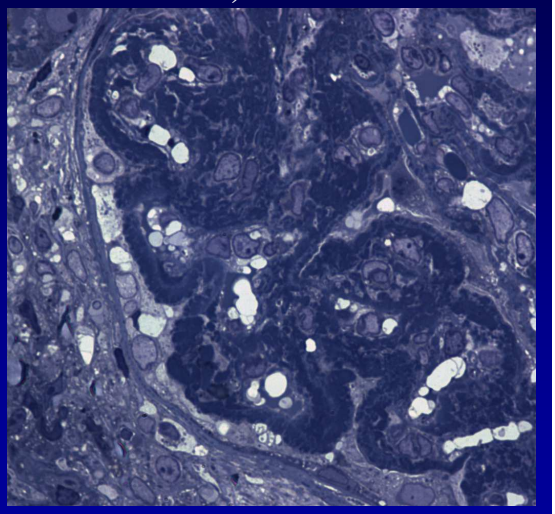


C1q

Lupus Nephropathie, charakteristische Läsion:

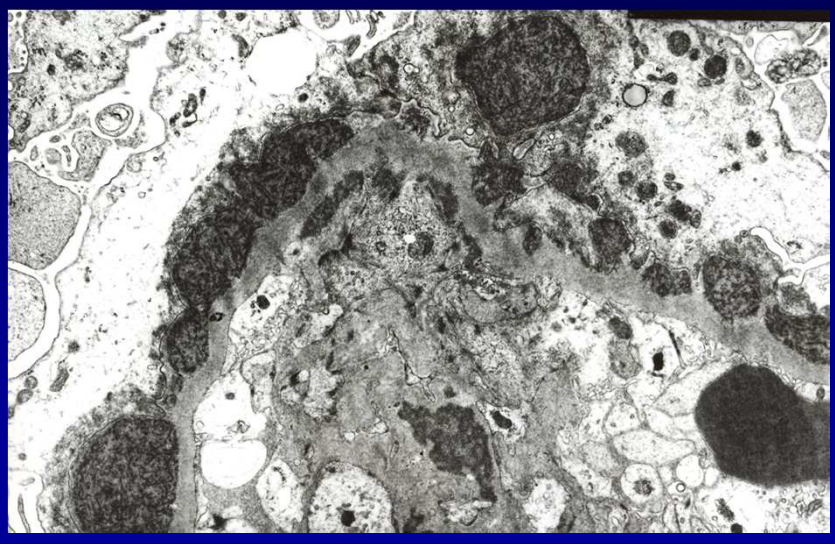
„wire loop" (Draht Schleife) Läsion



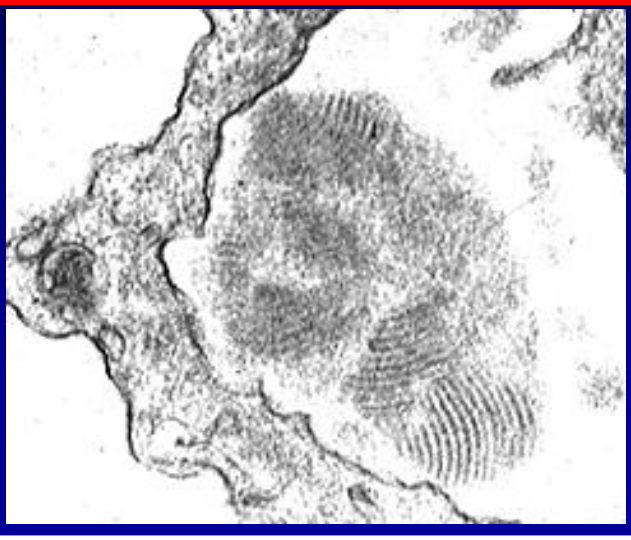


Lupus Nephropathie, charakteristische Läsion:

subepitheliale-, subendotheliale und mesangiale Depositen

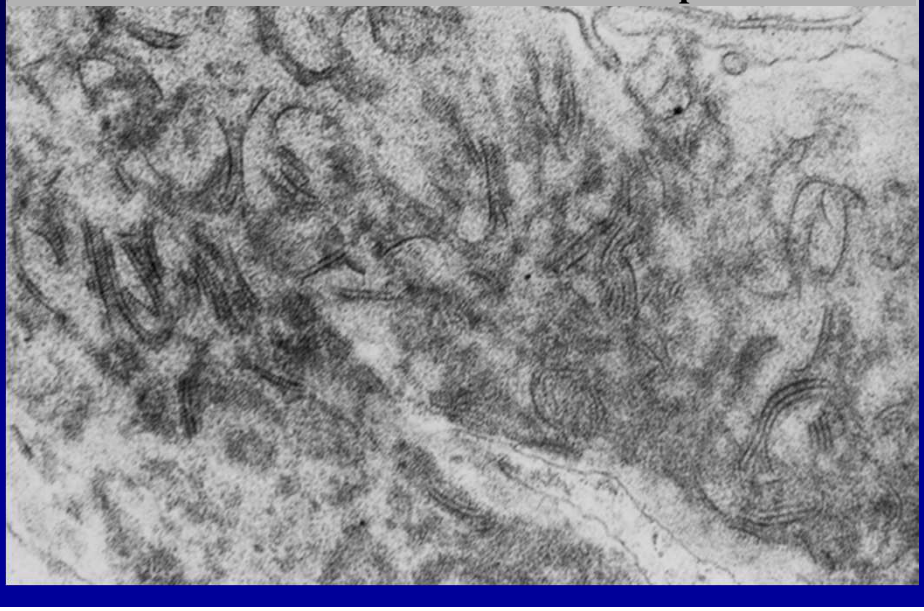


Lupus Nephropathie charakteristische Läsion: Fingerabdruck Depositen



Lupus Nephropathie charakteristische Läsion:

fibrilläre oder tubuloretikuläre Depositen



GN mit rapid-progressivem Verlauf

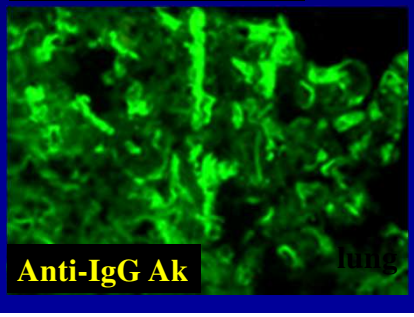
- **Halbmond-GN bei Systemerkrankungen !**

Goodpasture Syndrom: jüngere Männer, Autoantikörper gegen Anteile des Kollagens Typ IV. Der Lungenalveolar- und Glomerulusbasalmembranen . Allergie Typ II. , CO_2 Inhalation, vorangegangener Virusinfektion, Medikamente: Penizillinamin: In der Nieren: Halbmond GN: lineäre Form

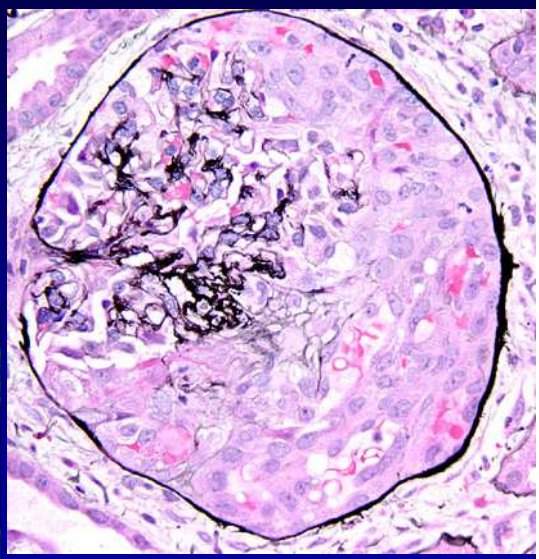
Wegener Granulomatose: granulomatöse Neubildungen im Bereich der Bowman Kapsel, Interstitium Infiltration ist möglich: Herdförmige Periglomerulitis. Verlauf in Schüben, Morphologie: Halbmonde !

Goodpasture Syndrom

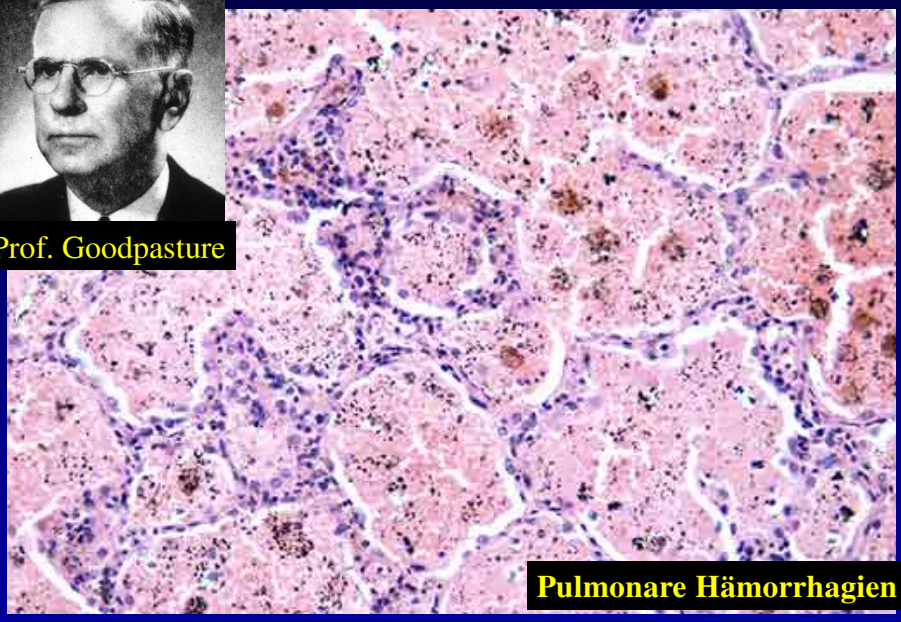
Lineare Muster der IgG Depositen



Anti-IgG Ak



Prof. Goodpasture



Pulmonare Hämorrhagien

GN mit rapid-progressivem Verlauf

- **Halbmond-GN bei Systemerkrankungen !**

Purpura Schönlein-Henoch: häufig bei Kindern nach Infektionen der oberen Atemwege und in Rahmen von Allergien ! Immunreaktion – Allergie Typ III.

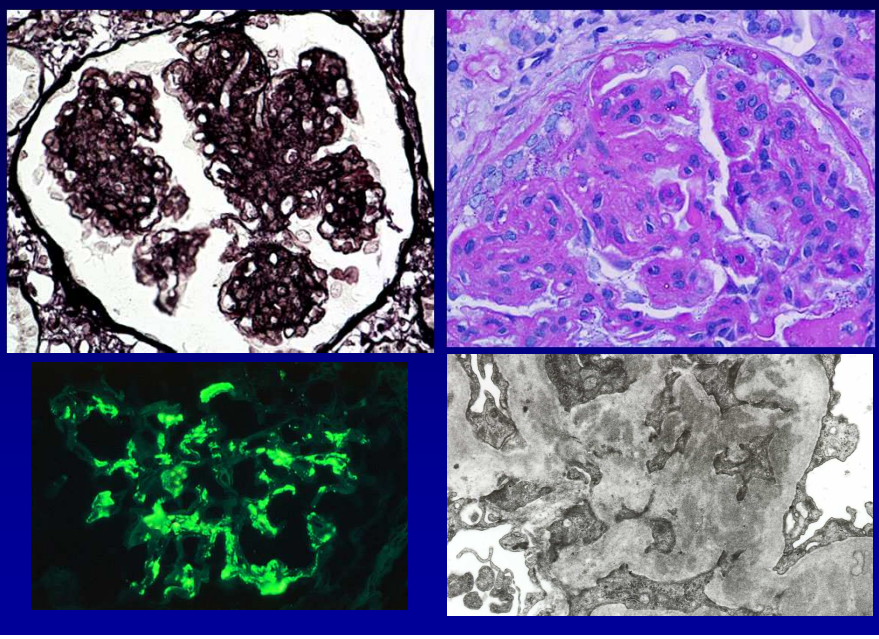
Ablagerung von Immunkomplexen in den kleinen Gefässen der Haut, Gelenken, Nieren

Flohstichartige Blutungen (Petechien), Gelenk- und Bauchschmerzen. Glomerulonephritis

---

Endstadiumniere: „ end stage kidney": narbiger Umbau, , Schrumpfniere: kleiner als 90 g, blasse, granuläre Oberfläche: weisse Granularatrophie !

Henoch-Schönlein Pupura Nephritis



Harnstauung **!!!!!**

⇑⇓

Steinentstehung **!!!!!**

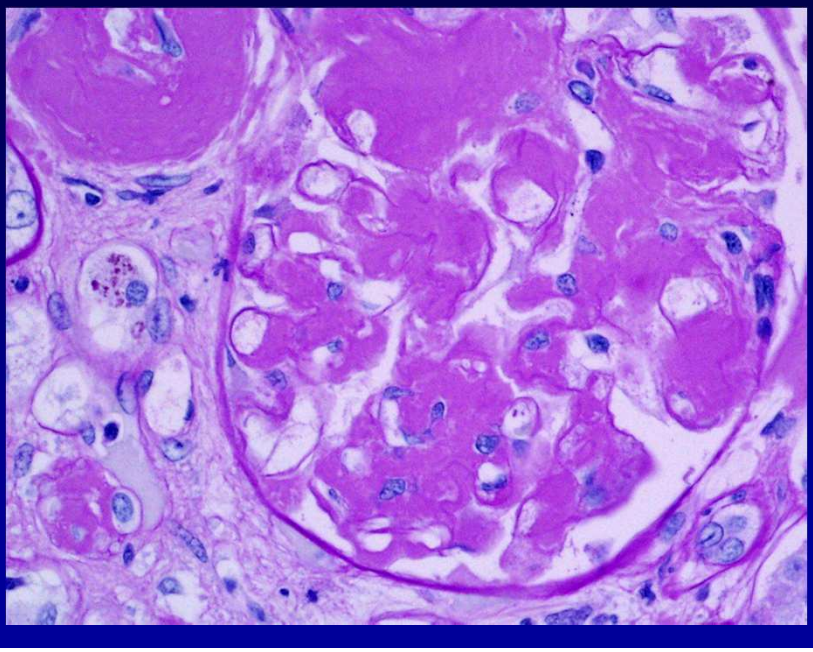
⇑⇓

Entzündungen **!!!!!**

⇑⇓

Strikturen **!!!!!!!!**

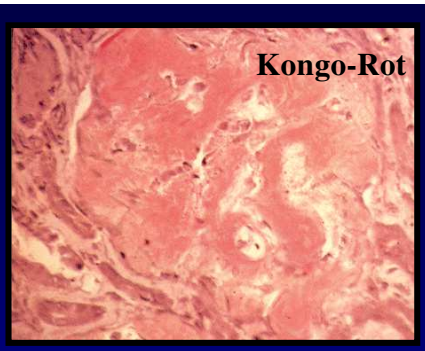
Amyloidose

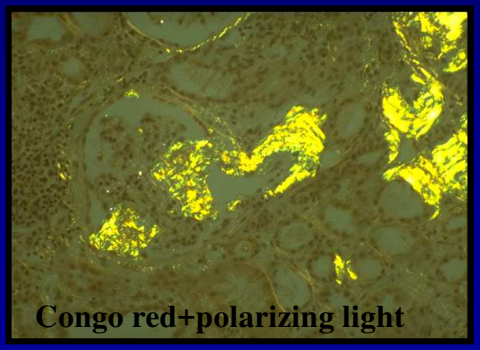


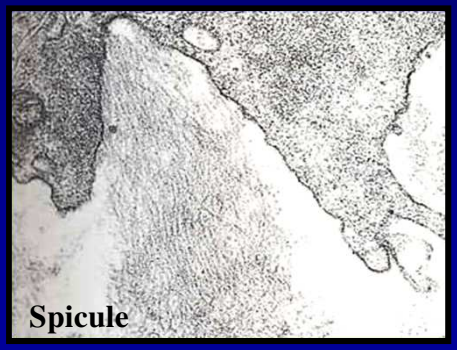
Amyloidose

Klassifikation

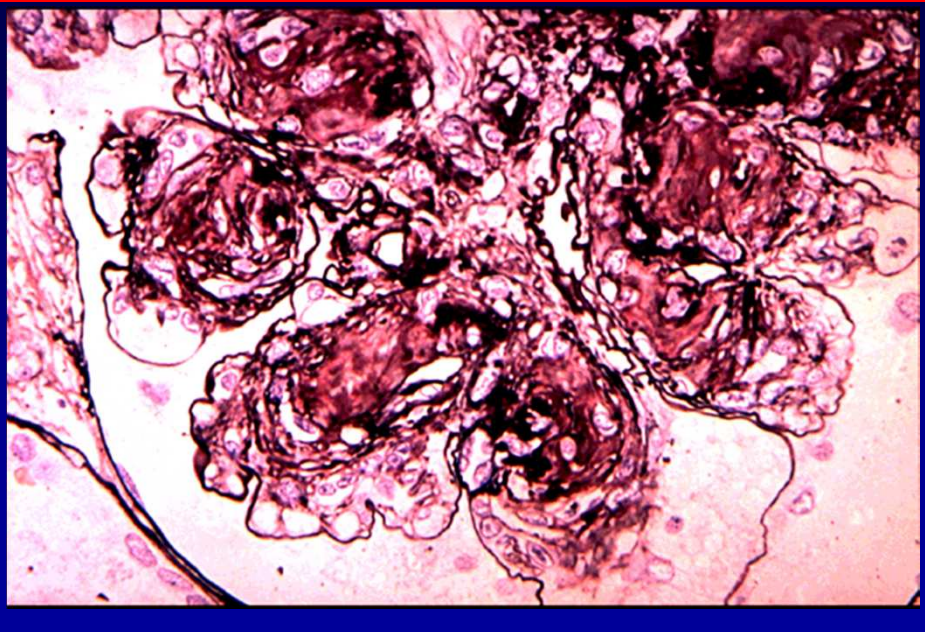
1. **Primäre A**
2. **Sekundäre A**
3. **Lokale A**

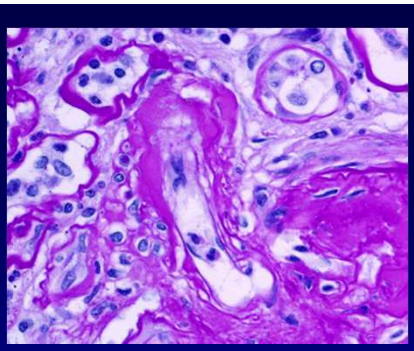






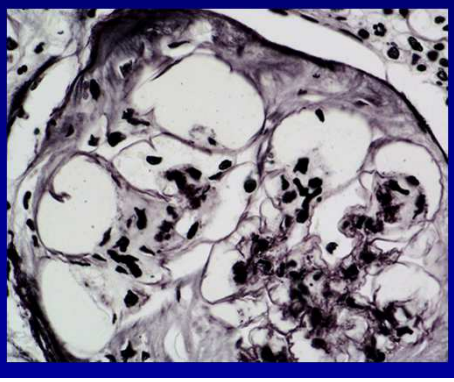
.Diabetes Nephropathie

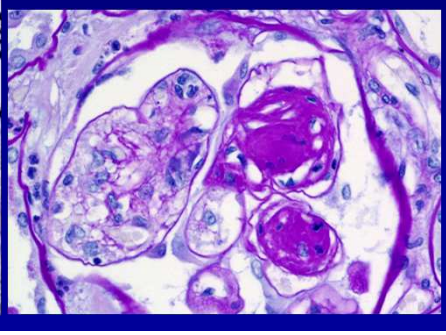




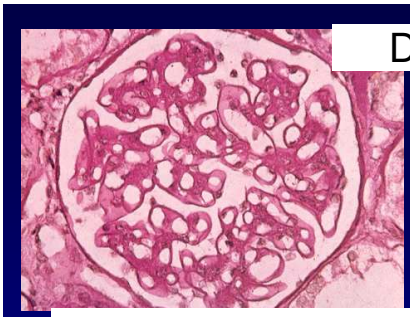
Diabetes Nephropathie

- Arteriolare Hyalinose
- Mesangiale Expansion (Noduli)
- GBM Verdickung
- Mesangiolyse
- Mikroaneurysma Formation
- Lineare IgG Muster entlang dem GBM (keine anti-GBMAk)

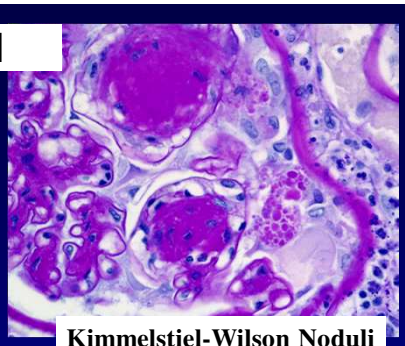




DMN

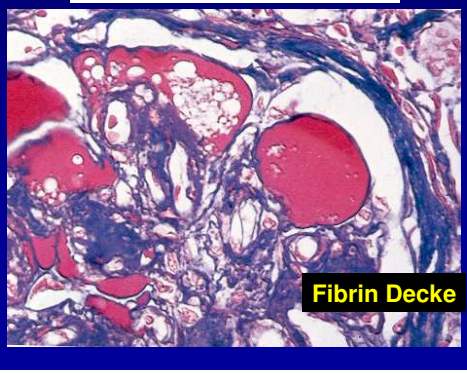


Diffus Typ DM Glomerulopathie



Kimmelstiel-Wilson Noduli

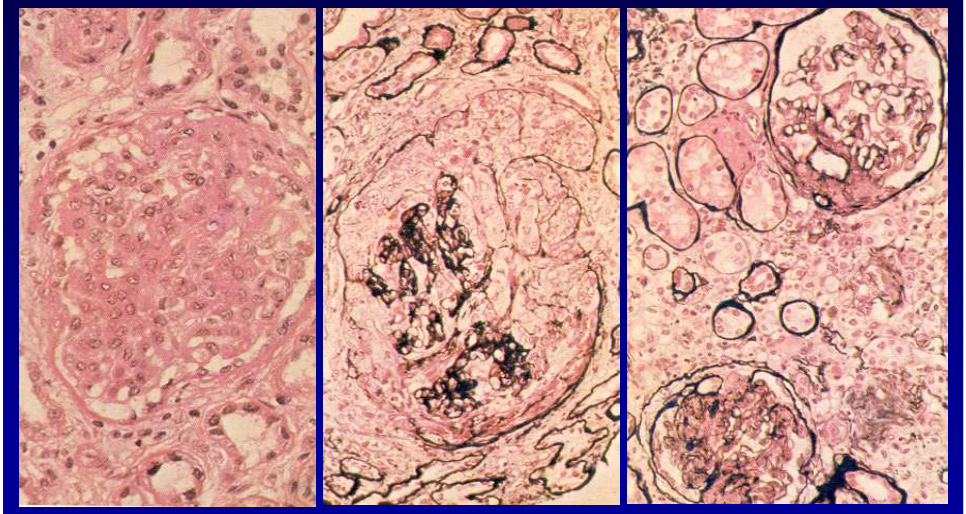
Kapsulärer Tropfen



Fibrin Decke

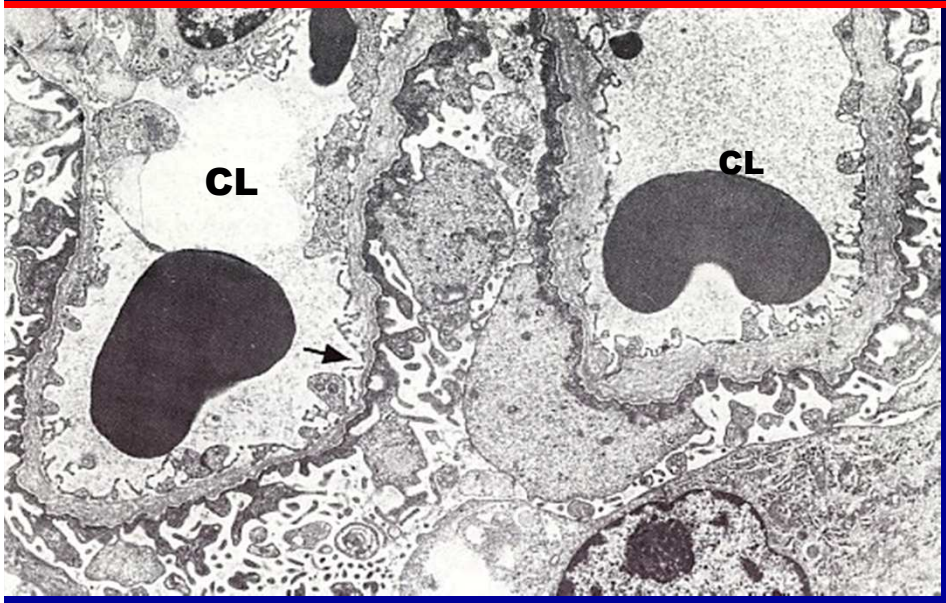
Alport's Syndrom

Keine spezifische glomeruläre Veränderungen mit LM

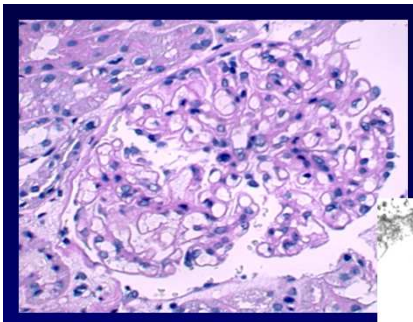


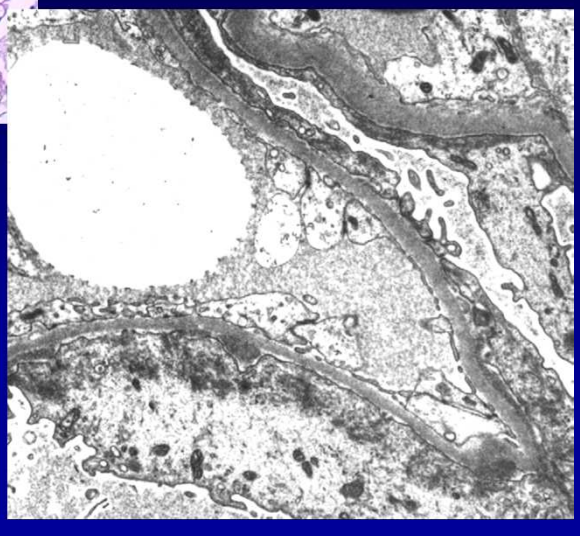
Negativ mit IF

Alport's Syndrom



Spaltung der lamina densa, Fehlen des Goodpasture's Antigen



Dünnes GBM Krankheit

Benigne familiäre Hämaturie