

Unilateralna agenezija bubrega i kronični fibrozirajući nefritis



Unilateral kidney agenesis and chronic fibrosing nephritis (end stage kidney disease)

Šoštarić-Zuckermann, C. I.*, I. Mihoković Buhin, D. Vlahović

Sažetak

Unilateralna agenezija bubrega pojavljuje se relativno rijetko u svih domaćih životinja, pa tako i u pasa. Sama po sebi ova je promjena kompatibilna sa životom i životinja nema nikakve simptome sve dok je drugi bubreg funkcionalan. U ovom je osvrtu s patološkog aspekta prikazan slučaj u psa u kojega je unilateralna agenezija bubrega pridonijela zatajenju bubrega s obzirom na to da je kontralateralni bubreg bio zahvaćen uznapredovalim stadijem fibroze, vjerojatno uzrokovanim primarnim glomerulonefritsom.

56

Ključne riječi: unilateralna agenezija bubrega, nefritis, fibroza bubrega, pas, patologija

Abstract

Unilateral renal agenesis is a relatively rare condition in all domestic animal species, including dogs. By itself, this change is compatible with life, and the affected animal does not experience any symptoms as long as the other kidney is functional. This report describes the pathological aspects of a case of a dog with renal failure due to a combination of conditions: unilateral renal agenesis and severe kidney fibrosis, probably as a sequela of primary glomerulonephritis.

Key words: unilateral renal agenesis, nephritis, renal fibrosis, dog, pathology

Anamneza

Vlasnik je dostavio na razudbu kuju staru osam godina, pasmine zlatni retriever, koja već neko vrijeme slabije jede te je znatnije smršavjela u posljednjih nekoliko mjeseci.

Patoanatomski nalaz prikazan na slikama 1. – 4.

Patohistološki nalaz prikazan na slikama 5. – 8.

Dijagnoza: Unilateralna agenezija (aplazija) bubrega, kronični membranozni proliferativni glomerulitis i tubulointersticijski fibrozni nefritis kontralateralnog bubrega (*end stage kidney disease*, engl.) s posljedničnom uremijom (zatajenje rada bubrega).

Komentar

Iz navedene dijagnoze, kao i iz prikazanih slika, vidljivo je da je životinja uginula od posljedica zatajenja bubrega, a pritom mislimo na samo jedan bubreg. Iako je općenito rijetko da jedinka bilo koje vrste dođe na svijet sa samo jednim bubregom, takvi su slučajevi dobro opisani u većine vrsta životinja i pogotovo ljudi. To se stanje naziva agenezijom ili aplazijom bubrega i takve životinje, ako se radi samo o unilateralnoj ageneziji bubrega, mogu živjeti bez teškoća. Dobro je poznato da je za funkcioniranje organizma zapravo dovoljno tek oko 30 % funkcionalnog kapaciteta bubrežnog tkiva, tako da manjak

Dr. sc. Ivan-CONRADO ŠOŠTARIĆ-ZUCKERMANN, dr. med. vet., Dipl. ECVP, izvanredni profesor, Ivana MIHOKOVIĆ BUHIN, dr. med. vet., asistentica, dr. sc. Dunja VLAHOVIĆ, dr. med. vet., asistentica, Zavod za veterinarsku patologiju Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dopisni autor: isostaric@vef.unizg.hr

jednog bubrega, u slučaju da je preostali bubreg zdrav, nije problem (Breshears i Confer, 2017.). Do agenezije bubrega dolazi zbog grešaka u razvoju pronefrosa, mezonefrosa ili uretralnog pupoljka. Do ovakva ishoda može doći i zbog grešaka metanefričkog blastema – njegova nepostojanja, potpune nereaktivnosti (neodgovaranje na podražaje okolnih stanica) ili njegove potpune degeneracije (Cianciolo i Mohr, 2016.). U nekih pasmina pasa (npr. u bigla, šetlandskog ovčara i dobermana) uočena je porodična sklonost razvoju ovog stanja. Smatra se da renalnu ageneziju uvijek prati uretralna aplazija (što je utvrđeno i u našem slučaju), a nerijetko i apla-

stični reproduktivni organi s iste strane (Fitzgerald, 2013.), što pak nije bio slučaj u našem primjeru. Rekli smo već da je unilateralna renalna agenezija općenito rijetka, pa ipak ona je najčešća renalna kongenitalna malformacija u svinja (Fitzgerald, 2013.), a njezina učestalost u čovjeka i nije tako niska – oko jedan slučaj na 2000 ljudi (Westland i sur., 2013.). Napomenimo da je i u ljudi s ovim stanjem primijećena viša incidencija pridruženih anomalija mokraćno-spolnog sustava, preciznije, 32 % pacijenata imalo je neku dodatnu bubrežnu razvojnu anomaliju, a 31 % pacijenata neku ekstrarenalnu anomaliju (Westland i sur., 2013.).



Slika 1. Abdominalna šupljina. Probavni su organi potisnuti na lijevu stranu lešine. Kaudalno od jetre i ventralno od poprečnih izdanaka lumbalnih kralježaka (strelica), gdje bismo očekivali bubreg, ne uočavamo ga.



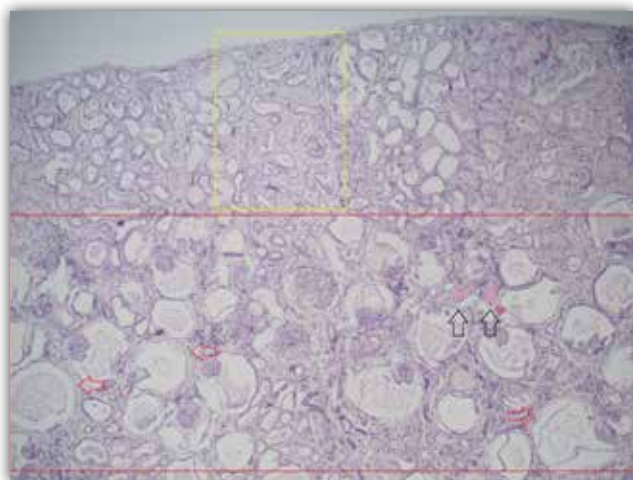
Slika 2. Abdominalna šupljina. Probavni su organi egzenterirani. Vidljiv je lijevi bubreg koji se doima svjetlijim nego što bi trebao biti, dok ga s desne strane ne uočavamo (strelica). Neka vas ne zbuni ubrus koji je umetnut kako bi se uklonila krv i postmortalni transudat.



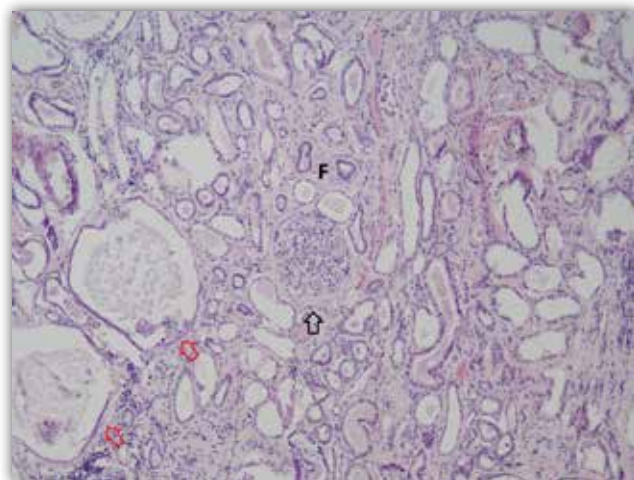
Slika 3. Bubrezi (lijevi). Bubrezi su otprilike normalne veličine za tog psa (mjerio je 86 mm od jednog do drugog pola), no on je svijetlokrem boje (presvijetao) te naglašeno izbrzdane, tj. neravne (sitno granulirane) površine. Konzistencija bubrega bila je tvrdoelastična, a koherencija žilava.



Slika 4. Prsni koš, pleura i interkostalni mišići. Subpleuralno, povrh interkostalnih mišića nalazimo sitna konfluirajuća, bjelkasta, na dodir gruba područja (mineralizacija).



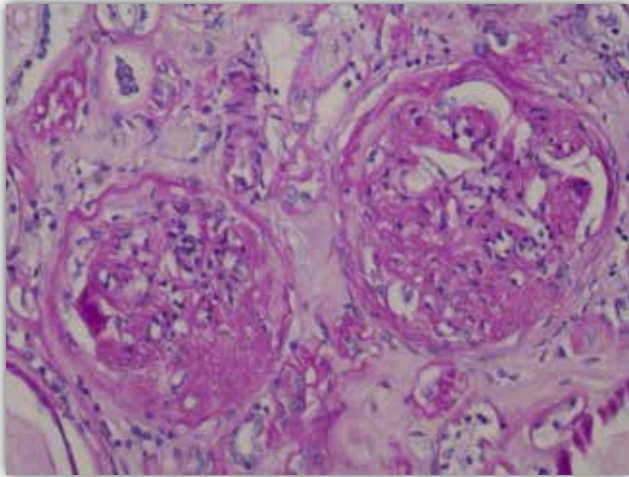
Slika 5. Mikroskopski izgled kore lijevog bubrega. Žutim pravokutnikom obuhvaćeno je područje izražene fibroze intersticija unutar kojeg nalazimo i komprimirane tubule. Crvenim pravokutnikom obuhvaćeno je područje u kojem prevladavaju glomeruli s izraženo proširenim Bowmanovim prostorima i unutar kojih nalazimo flokulirani blijedi eozinofilni proteinski sadržaj. Crvenim su strelicama označeni primjeri unutar kojih se više ne uočavaju glomerularna klupka. Crnim su strelicama označeni tubuli unutar kojih se uočava homogeni ružičasti proteinski materijal (hijalini cilindri). H & E, povećanje 50 x.



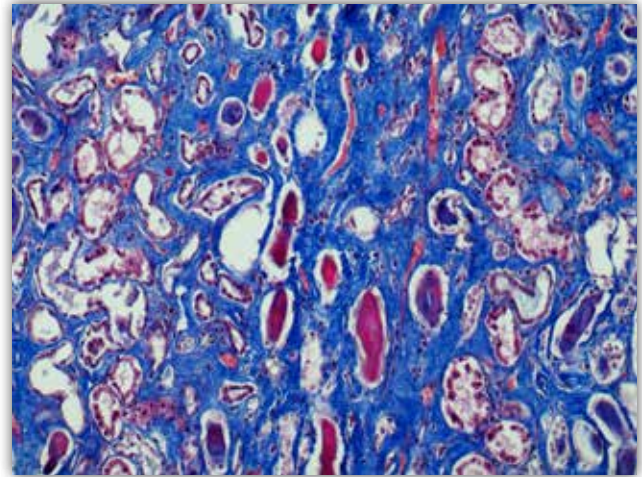
Slika 6. Mikroskopski izgled kore lijevog bubrega. U središtu slike (crna strelica) vidljiv je glomerul čije je klupko hipercelularno, bez vidljivih lumena arteriola (zadebljanih stijenki arteriola), bez vidljiva urinarnog prostora te zadebljane Bowmanove kapsule. Sa strane, kao i na slici 5, vidljiva su bubrežna tjelešca s izrazito proširenim Bowmanovim prostorom (crvene strelice). Intersticijska fibroza difuzno je bila prisutna, a crnim slovom F označeno je područje gdje je ova promjena izrazito naglašena. H & E, povećanje 100 x.

Iako je nedostatak jednog bubrega pridonio uginuću ove životinje, ključna je lezija bila glomerulonefritis s dilatacijom Bowmanova prostora i tubula te s izraženom fibrozom intersticija. Ovakva lezija odgovara onomu što se u anglosaksonskoj literaturi često naziva *end stage kidney*. Predmetna lezija dugo se vremena razvijala i postupno zbog smanjenja broja funkcionalnih glomerula dovela do gubitka bubrežne funkcije. Ni općenito, a ni u našem slučaju nije nimalo jednostavno precizno razlučiti što je ovu konkretnu leziju uzrokovalo. Tomu posebice pridonosi činjenica da su lezije izrazito uznapredovale. Naime s obzirom na to da svi difuzni patološki procesi na bubrežima završavaju kao *end stage kidney*, kao u našem slučaju, teško je dokučiti kako je lezija započela (Robertson, 1986.). No za razumijevanje ove problematike bitno je uvažiti međuovisnost glomerula i tubula. Ukratko, nefron koji čine pripadajući glomerul, proksimalni i distalni tubul jedna je funkcionalna jedinica i oštećenje bilo kojega njegova segmenta neizostavno dovodi do reakcije (oštećenja) preostalog dijela. U našem slučaju nije moguće utvrditi je li do fibroze bubrežnog intersticija došlo zbog primarnog oštećenja (gubitka) tubula ili se pak radilo o primarnom oštećenju glomerula s posljedičnom fibrozom. Naime u potonjem slučaju, kod primarnog glomerulitisa, praktički redovito dolazi do proteinurije što uzrokuje oštećenje i aktivaciju tubu-

larnog epitela, pa tako i otpuštanje upalnih citokina i faktora rasta koji na kraju dovode do intersticijske fibroze (Ciancolo i Mohr, 2016.). Glomerulitisi u pasa najčešće su imunogeno posredovani i do njih dolazi zbog taloženja imunogenih kompleksa, aktivacije komplementa i posljedične kemotaksije neutrofila u stijenku glomerularnih arteriola. Radi se o fenomenu preosjetljivosti tipa III, koji može biti potaknut bilo kojom infekcijom prilikom koje je prisutna perzistentna antigenemija, uz istodobnu nisku patogenost samog uzročnika (Ciancolo i Mohr, 2016.). Ovaj se fenomen u pasa tako nerijetko pojavljuje pri infekciji ili invaziji psećim adenovirusom 1, zatim vrstama *Borrelia burgdorferi*, *Babesia gibsoni*, *Leishmania infantum*, *Dirofilaria immitis* kao i kod piometre. U našem slučaju manji dio glomerula pokazuje morfološke promjene koje odgovaraju membranoznom proliferativnom glomerulonefritisu (MPGN, slike 6 i 7), dok većina glomerula pokazuje promjene koje se nazivaju glomerulocističnom atrofijom. Kod MPGN-a glavne su lezije: hipercelularnost glomerularnog klupka, remodeliranje stijenke glomerularnih kapilara i glomeruloskleroza koja se definira kao povećana količina glomerularnoga ekstracelularnog matriksa koja vodi do gubitka kapilarnog lumena i konsolidacije dijela ili čitavog klupka (Cianciolo i sur., 2018.). U slučaju glomerulocistične atrofije radi se o cistično promijenjenim bubrežnim tjelešcima kod kojih se razvije izrazito proširenje Bowmanovih prostora, uz



Slika 7. Dva glomerula kod kojih je dominantna promjena glomeruloskleroza – povećana količina glomerularnog ekstracelularnog matriksa te odebljanje bazalnih membrana. Ovakve se promjene bolje vide PAS bojenjem koje diferencijalno boji glomerularne bazalne membrane. Na oba glomerula došlo je na više mjesta do srastanja klupka s parijetalnom Bowmanovom membranom (sinehije). PAS bojenje, povećanje 400 x.



Slika 8. Srž bubrega. Vidljivo je izraženo umnoženo vezivno tkivo (plave boje) koje komprimira okolne sabirne kanaliće. Unutar lumena tubula često se uočavaju tamnoružičasti hijalini (proteinski) cilindri. Massonovo trikrom-bojenje, povećanje 100 x.

istodobno skvrčenje (atrofiju) klupka. Takve su promjene dobro vidljive na slikama 5 i 6, a do njih dolazi zbog pritiska na tubule od strane vezivnog tkiva, pri čemu se taj pritisak prenosi proksimalno na početak urinarnog prostora, tj. na Bowmanov prostor. Tubulointersticijski nefritisi jesu upale bubrega koje zahvaćaju primarno tubule i intersticij. U akutnoj fazi obilježava ih oštećenje (nekrozom) tubula i upalni infiltrat u intersticiju. Najrašireniji i najpoznatiji uzročnik ovakvog nefritisa u pasa jesu bakterije iz roda *Leptospira* (Breshears i Confer, 2017.). Kronični tubulointersticijski nefritis obilježava prije svega fibroza intersticija. Predloženi su mehanizmi za razvoj ovakvog oblika nefritisa: (1) fokalni akutni tubulointersticijski nefritis koji prelazi u kronični oblik, (2) razvija se kao sekundarna manifestacija kroničnog glomerulonefritisa ili pak kroničnog pijelonefritisa, ili (3) do njega dolazi nakon imunosno-posredovanog oštećenja renalnih tubula i intersticija (Breshears i Confer, 2017.). Od ova tri mehanizma, s obzirom na visoku učestalost ovakvih promjena u pasa i općenito neproporcionalno nisku incidenciju infekcijama klasičnim uzročnicima akutnog tubulointersticijskog nefritisa, najizglednije je da je najčešći drugonavedeni (2) mehanizam (Breshears i Confer, 2017.). Za pretpostaviti je stoga da je upravo ovaj mehanizam bio dominantan i u našem slučaju. No za detaljniju karakterizaciju etiopatogeneze promjena u ovom slučaju, kao i općenito promjena na bubrezima pasa potrebni su brojni dijagnostički zahvati. Uz analizu

hematoloških i urinarnih kliničkih markera, oni za života životinje podrazumijevaju i brojne zahvate u kojima je nezaobilazno uključen veterinarski patolog: biopsiranje, izradu i analizu uobičajenih (H&E) preparata te paralelno nekoliko histokemijskih bojenja, izradu i analizu preparata za elektronsku mikroskopiju, pretragu na imunofluorescenciju (dokaz imunskih kompleksa) i po potrebi još neke pretrage. Renalna fibroza i kronične promjene na bubregu koje ju prate najčešće su dijagnosticirani patološki proces na bubrezima starijih pasa i mačaka (Breshears i Confer, 2017.). Ovakve promjene makroskopski se lako mogu prepoznati na bubrezima koji su u pravilu smanjeni, neravne površine i kontura, svjetliji, tvrdoelastične konzistencije i žilave koherencije (Ciancolo i Mohr, 2016., Breshears i Confer, 2017.). Sve od navedenog nađeno je i u našem slučaju (slika 3), osim možda smanjenja zapremnine bubrega, no to je vjerojatno stoga što je ovo bio i jedini bubreg pa je za očekivati da je još rano u životu psa hipertrofirao, a s razvojem intersticijske fibroze došao u okvire normalne veličine. Ekstrarenalne lezije uremije, koje su neizostavna posljedica dugotrajnog zatajenja bubrega, bile su vidljive i u našem slučaju, no ovom prilikom nećemo mnogo govoriti o jer je o tome u ovom časopisu pisano relativno nedavno i dosta iscrpno (Huber, 2019.). Obratite pažnju ipak na klasične lezije mineralizacije na subpleuralnom interkostalnom prostoru (slika 4) koje se i opisuju kao najučestalija lezija kod uremije (Ciancolo i Mohr, 2016.). Osim toga ova je životinja bila i vidno anemična, većinom zbog oslabljene eritropoeze uzrokovane nedostatkom eritropoetina.

Literatura

- BRESHEARS i CONFER (2017): The urinary system. U: Pathologic Basis of Veterinary Disease. 6. izdanje, (Zachary J.F., ed.) St. Louis Missouri, Elsevier. 617-681.
- CIANCIOLO, R., C. BROWN, C. MOHR, M. NABITY, J. VAN DER LUGT, S. MCLELAND, L. ARESU, S. BENALI, B. SPANGLER, H. AMERMAN, G. LEES (2018): Atlas of Renal Lesions in Proteinuric Dogs. World Small Animal Veterinary Association Renal Standardization Study Group. The Ohio State University.
- CIANCOLO i MOHR (2016): Urinary system. U: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. 6. izdanje, Vol. 3. (Grant Maxie M., ed.) Philadelphia: Elsevier Saunders. 376-464
- FITZGERALD, S. D. (2013): Renal anomalies. MSD Veterinary Manual. URL: <https://www.msdsvet-manual.com/urinary-system/congenital-and-inherited-anomalies-of-the-urinary-system/renal-anomalies>, pristupljeno 28. listopada 2021.
- HUBER, D. (2019): Uremija povezana s renalnom oksalozom u mačke. Veterinarski vjesnik. 27 (3-4), 64-68.
- ROBERTSON, J. L. (1986): Spontaneous renal diseases in dogs. Toxicol. Pathol. 14 (1), 101-108.
- WESTLAND, R., M. F. SCHREUDER, J. C. F. KET, J. A. E. VAN WIJK (2013): Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. Nephrol. Dial. Transplant. 28 (7), 1844-55.A

*Čestit Božić
te uspješnu i
sretnu Novu godinu
želi Vam
Instruvet*

