

PATOMORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE BIOPTATA BUBREGA DJECE S HEMATURIJOM

GORDANA ĐORĐEVIĆ¹, MIRNA ŠUBAT DEŽULović², SANJA FLAJŠMAN RASPOR², SANJA ŠTIFTER¹, DANICA GALEŠIĆ LJUBANOVIĆ³

Diferencijalna dijagnostika hematurije, pogotovo u pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom je izazov kako za kliničara, tako i za patologa. Hematurija, izolirana ili praćena proteinurijom, čest je poremećaj u svakodnevnoj praksi nefrologa, pa tako i u pedijatrijskoj nefrologiji, a preporuka biopsije bubrega u ovih pacijenata još uvijek je predmet rasprave. Studija našeg Odjela pedijatrijske nefrologije KBC Rijeka uključila je u kliničke indikacije za biopsiju bubrega hematuriju s proteinurijom, izoliranu mikrohaturiju, izoliranu makrohaturiju te hematuriju s pozitivnom obiteljskom anamnezom. U ovom preglednom radu ukratko su prikazane patohistološke karakteristike pojedinih glomerularnih abnormalnosti koje se prezentiraju hematurijom.

Deskriptori: BIOPSIJA BUBREGA, GLOMERULONEFRITIS, HEMATURIJA, IMUNOFLUORESCENTNA MIKROSKOPIJA, NASLJEDNA NEFROPATIJA

Izolirana hematurija je čest poremećaj u svakodnevnoj praksi nefrologa, pa tako i u pedijatrijskoj nefrologiji. Definirana je kao perzistentna asimptomatska mikroskopska hematurija u odsustvu hipertenzije, značajnije proteinurije, renalne insuficijencije, infekcije ili strukturalnih abnormalnosti mokraćnog sustava (1).

Najčešći uzroci izolirane hematurije su IgA nefropatija, Alportov sindrom i nefropatija tankih glomerularnih bazalnih membrana, ali nema definitivnih zaključaka kakva je prava povijest pacijenata s izoliranom hematurijom. Zbog toga je predmet rasprave da li preporučiti biopsiju bubrega u takvih pacijenata. Dok neki nefrolozi ne preporučuju biopsiju neki misle da se biopsijom osigurava sigurnija dijagnoza i prognoza (2, 3). Du-

gotrajnim praćenjem pacijenata kliničar može odrediti najbolji trenutak za biopsiju i optimalnu terapiju.

Nedavne studije su pokazale da je glomerularna makroskopska hematurija združena sa razvojem akutnog popuštanja bubrežne funkcije s predominacijom tubularnog oštećenja i s negativnim utjecajem na dugotrajnu bubrežnu funkciju (4). Praga i suradnici su u svojoj studiji pokazali da je pad bubrežne funkcije tijesno povezan s prisutnošću eritrocitnih cilindara u više od 50% tubularnih lumena i s nalazom tubularne nekroze. Također, pogoršanje bubrežne funkcije je bilo češće kod epizoda makroskopske hematurije. Studija je upozorila na mogućnost da eritrocitni cilindri zajedno s tubularnim oštećenjem mogu imati važnu ulogu u patogenezi bubrežnog zatajenja (5). To su u novije vrijeme potvrdile i studije slovenskih autora koji su analizirali tijek biopsijom dokazanih IgA nefropatija (6). Stoga nefrolog ne smije odustati od pacijenata s izoliranom hematurijom jer pravovremena dijagnoza i dugotrajno praćenje pacijenata može utjecati na poboljšanje prognoze. Biopsija bubrega u tome ima značajnu ulogu pa bi možda bilo korisno proširiti indikacije za tu pretragu kod izolirane hematurije uz sveobuhvatno razmatranje medicinskih

podataka, socijalnog statusa pacijenata i mogućnosti dijagnostike uz korištenje elektronske mikroskopije, a u novije vrijeme i genetske analize (7). Saznanja da glomerularna bolest koja se prezentira izoliranom mikrohaturijom nije tako benignog tijeka kako se prije mislilo još su jedan argument za biopsiju, pogotovo ako se radi o djeci ili adolescentima u kojih se mora uzeti u obzir cjeloživotni rizik od gubitka bubrežne funkcije (8). U brojnim epidemiološkim studijama indikacija za biopsiju pacijenata s perzistentnom mikrohaturijom, izoliranom ili udruženom s proteinurijom, obuhvaća cijeli niz bolesti (Tablica 1) (9, 10).

Studija našeg Odjela pedijatrijske nefrologije KBC Rijeka uključila je u kliničke indikacije za biopsiju bubrega hematuriju s proteinurijom, izoliranu mikrohaturiju, izoliranu makrohaturiju te hematuriju s pozitivnom obiteljskom anamnezom (Tablica 2).

Patohistološke karakteristike pojedinih bolesti koje se prezentiraju hematurijom

IgA nefropatija: Najčešća glomerularna bolest s kliničkom prezentacijom mikro i makrohaturije je IgA nefropatija s incidencijom od 25/10⁶ na godi-

Tablica 1.
Uzroci glomerularne hematurije

IZOLIRANA BUBREŽNA BOLEST	MULTISISTEMNA BOLEST
Postinfektivni GN (Post streptokokni)	Henoch-Schönlein nefritis
IgA nefropatija	Lupus nefritis
Alportov sindrom	Hemolitičko-uremički sindrom
Nefropatija tankih bazalnih membrana	Wegener-ova granulomatoza
Membranoproliferativni GN	Polyarteritis nodosa
Membranska nefropatija	Goodpasture sindrom
Fokalna segmentalna glomeruloskleroza	HIV nefropatija
Morbus Fabry	Glomerulopatija u sklopu srpaste anemije
	Infektivni endokarditis

nu. Godišnja incidencija u američke djece je 0,5/100.000 dok je u Japanu bolest 10 puta češća. Obilježena je odlaganjem imunih kompleksa koji sadrže aberantno glikozilirani IgA1, imunoglobulin koji se pojačano secernira u orofarinksu, posebice za vrijeme infekcije gornjih dišnih putova. Pojava ovakvog galaktoza deficientnog IgA1 nasljedni je poremećaj kod kojega je genski lokus 22q12.2 povezan s povećanom sklonošću nastanka IgA nefropatije. Upleteni putovi u patogenezu IgA nefropatije uključuju obradu i prezentaciju antigena (3 lokusa na kromosomu 6p21 u regiji MHC - regija glavne tkivne podudarnosti), imunološke putove u sluznici (kromosomi 22q12 HORMAD2 lokus, 8p23 α -defensin [DEFA] lokus, i 17p13 TNFSF13 lokus) i aktivaciju alternativnog puta komplementa (kromosom 1q32 komplement faktor H [CFH] locus) (11). Nalaz svjetlosne

mikroskopije je heterogen: mezangijska proliferacija, fokalni segmentalni proliferativni i/ili sklerozirajući GN, polumjeseci ili uznapredovale kronične promjene (glomeruloskleroza, intersticijska fibroza i tubularna atrofija). Stoga je postojala potreba za klasifikacijom histoloških promjena koja bi bila u korelaciji s prognozom bolesti što je donekle postignuto Oxfordskom klasifikacijom koja uzima u obzir pojedine karakteristike svjetlosno-mikroskopskog nalaza tzv. MEST zbroj. Radi se o kvantifikaciji mezangijalne (M) i endokapilarne (E) proliferacije, segmentalne skleroze (S), i tubularne atrofije/intersticijalne fibroze (T) (12).

Sama svjetlosno-mikroskopska slika nije dovoljna za dijagnozu IgA nefropatije. Za to je potrebna imunofluorescentna mikroskopskopija s nalazom dominantnih

ili kodominatnih grubih imunih IgA pozitivnih depozita u mezangiju s takozvanim arborizirajućim crtežom (Slika 1) i nešto rjeđe neravnomjerno uzduž kapilarne membrane. Mogu se naći i depoziti koji sadrže IgG, IgM ili C3 komponentu komplementa sa slabijim intenzitetom reakcije. Potvrdu nalaza imunofluorescence tražimo u elektronskoj mikroskopiji u kojoj se gusti depoziti najčešće vide u mezangiju i paramezangiju.

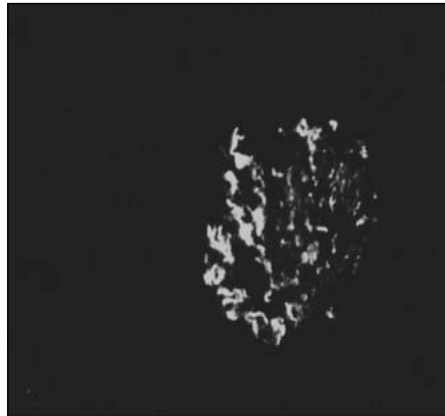
Nasljedne glomerulopatije su uzrokom 30 do 50% izoliranih hematurija

U našem registru nalazimo visok postotak nasljednih nefropatija vezanih uz hematuriju što valja istražiti.

Alportov sindrom (AS) je nasljedna nefropatija koja se očituje hematurijom uzrokovanom progresivnom bubrežnom bolesti i posebnim promjenama na glomerularnoj bazalnoj membrani vidljivim elektronskim mikroskopom. Uz to se u kliničkoj slici nalazi senzorineuralni gubitak sluha i, rjeđe, kornealne abnormalnosti. Epidemiološki gledano AS se javlja kod 1/50.000 novorođene djece ili kod 1/5000 osoba. Uzrokovan je genetskim defektom sinteze osnovnog građevnog materijala glomerularne bazalne membrane, kolagena tipa IV. Na Xq22.3 kromosomu dolazi do mutacije u genu COL4A5 s poremećenim stvaranjem α_5 i α_6 lanaca kod X vezane najčešće nasljedne forme koja se nalazi u 85% svih AS. Poremećaj α_3 i α_4 lanaca nastaje kod autosomno recesivnog AS s mutacijom COL4A3 ili COL4A4 na 2. kromosomu

Tablica 2.
Indikacije za biopsiju Odjela pedijatrijske nefrologije KBC Rijeka i patohistološke dijagnoze

KLINIČKA INDIKACIJA (N°38) 1999-2000 g.	PATOISTOLOŠKA DIJAGNOZA (N°38)			
	GN (17)	ANOMALIJE BAZALNE MEMBRANE (17)	ANOMALIJE BUBREŽNOG PARENHIMA(2)	SISTEMNE BOLESTI (2)
Hematurija/proteinurija (16%)	Mezangioproliferativni GN (16%)	Sy Alport (24%)	Kongenitalni angioedem s mezangioproliferativnim GN (2,6%)	HS purpura (5,2%)
Izolirana mikrohaturija (45%)	IgA (10,5%)	Bolest tankih membrana (10,5%)	Lipoidosis (Fabry) (2,6%)	
Izolirana makrohaturija (10%)	Pauci imuni-brzoprogresivni GN (2,6%)	Dif. Dg. upućuje na nasljednu nefropatiju (10,5%)		
Hematurija s pozitivnom obiteljskom anamnezom (29%)	Postinfektivni GN (16%)			

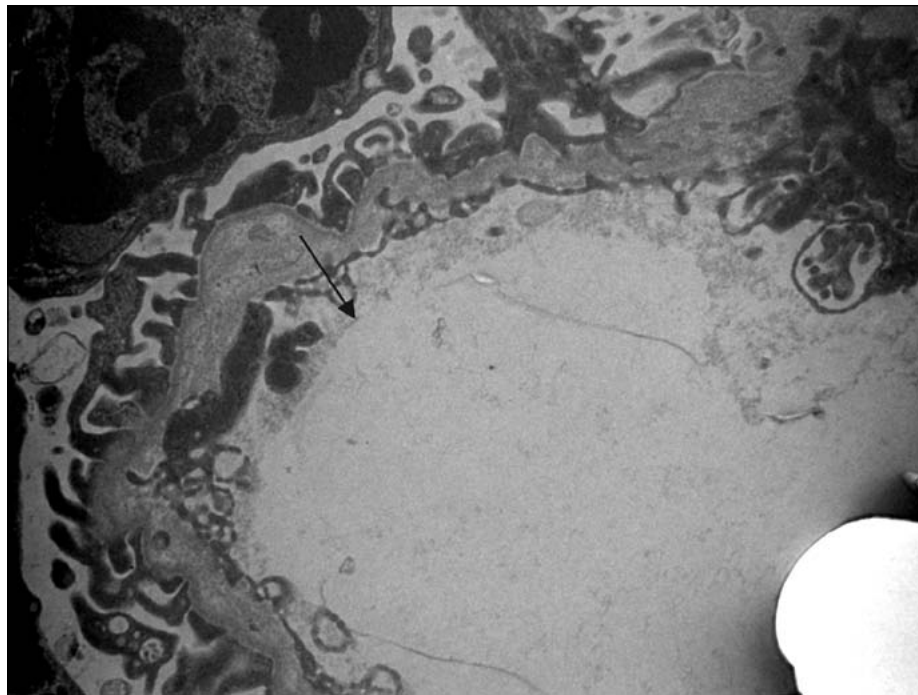


Slika 1.
Imunofluorescenca pokazuje dominantan nalaz IgA depozita u mezangiju (DIF, povećanje 400×, Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci)

(2q36.3) i kod rijetkog autosomno dominantnog AS. U histološkoj slici se u svjetlosnoj mikroskopiji nalazi nespecifičan nalaz. U ranoj fazi se nalazi uredna ili morfologija s minimalnim promjenama s eritrocitnim cilindrima dok se u uznapredovalim fazama bolesti nalazi fokalna segmentalna glomeruloskleroza, atrofija tubula i fibroza intersticija s nakupinama pjenušavih stanica. Imunofluorescenca je također nespecifična - oskudni depo-

ziti IgG, IgM i/ili C3 komponente komplementa. Dijagnoza se, uz odgovarajuću kliničku sliku, postavlja na temelju nalaza elektronske mikroskopije. Slika 2 pokazuje karakteristično lameliranje glomerularne bazalne membrane u vidu tzv. "pletene košare" te varijacije debljine bazalne membrane od izrazito tanke (ispod 100 nm) do zadebljale iznad 800 do 1200 nm. Ovakve varijacije u debljini glomerularne bazalne membrane najčešći su nalaz u AS. U 20% djece s AS jedini nalaz na elektronskoj mikroskopiji su difuzno stanjene glomerularne bazalne membrane što upućuje na to da stanjene glomerularne bazalne membrane nisu povezane samo s bolešću tankih membrana. Dijagnoza AS se potvrđuje imunohistokemijski, primjenom protutijela za lance kolagena te je u 80% pacijenata s X vezanim AS reakcija negativna kod primjene α_3 , α_4 i α_5 . Imunohistokemija je važna pretraga kojom se dokazuje bolest u mlađim dobnim skupinama pacijenata kod kojih klinička i histološka slika nije u potpunosti razvijena.

Defekt kolagena IV s vremenom otežava filtraciju, ostati α_1 i α_2 osjetljiviji su na proteolizu koja je vjerojatno uzrok raslojavanju lamine dense i vodi termi-



Slika 2.
Elektronsko-mikroskopska fotografija Alportova sindroma. Strelica pokazuje lameliranje glomerularne bazalne membrane. (povećanje 7100×, Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci)

nalnoj fazi bubrežnog zatajenja. 80% dječaka u ranim godinama adolescencije postaju kandidati za transplantaciju bubrega (13-15).

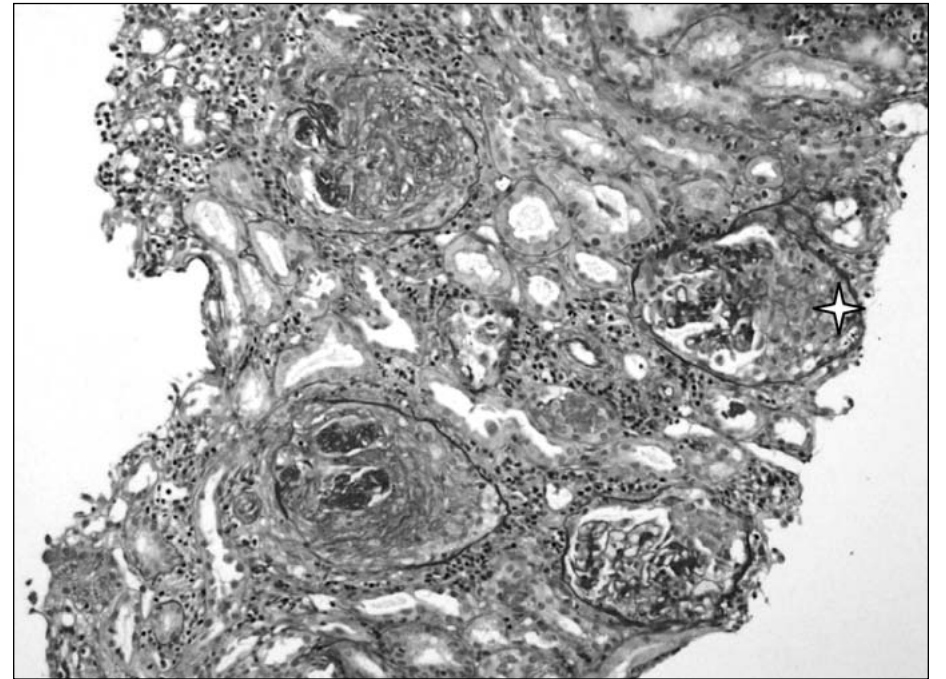
Bolest tankih glomerularnih bazalnih membrana također dijagnosticiramo pomoću elektronskog mikroskopa. Glomerularne bazalne membrane difuzno su tanje od 180 nm, bez abnormalnosti glomerula u svjetlosnoj i imunofluorescentnoj mikroskopiji. U kliničkoj praksi smatralo se da se radi o benignoj obiteljskoj hematuriji koja ima dobru prognozu. Danas se zna da se u jednoj skupini pacijenata može razviti kronična bubrežna bolest i to, pretpostavlja se, u heterozigotnih nosioca COL4A3/COL4A4 mutacije koja predisponira proteinuriju i fokalnu segmentalnu glomeruloskleroza s posljedičnim popuštanjem bubrežne funkcije (16).

Prava prevalencija ovog tipa nefropatije nije dokučiva obzirom da se biopsijom dijagnosticiraju samo oni slučajevi s perzistentnom mikrohematurijom, izoliranom ili kombiniranom s minimalnom proteinurijom u barem 2 navrata u dvije odvojene godine. Svjetlosno-mikroskopski biopsijski uzorci pokazuju gotovo normalnu građu glomerula ili s blagim proširenjem mezangija. U tubulima se mogu vidjeti eritrociti. U 5-25% slučajeva sa starenjem se nalazi fokalna segmentalna glomeruloskleroza i tubularna atrofija. Direktna imunofluorescenca je negativna ili se katkad vidi nespecifično nakupljanje IgM, C3 i rijetko IgG ili IgA segmentalno u mezangiju. Elektronska mikroskopija prepoznaje tipično tanju bazalnu membranu glomerula, ali se nalaz ne može razlikovati od ranog stadija AS. Stoga se dijagnostika oslanja na imunohistokemijsku analizu α lanaca kolagena tipa IV koji su kod bolesti tankih glomerularnih bazalnih membrana usporedivi s normalnim nalazom dok su kod Alportovog sindroma reducirani. Kod bolesti tankih glomerularnih bazalnih membrana, za razliku od AS, tipično se nalazi stanjena bazalna membrana bez posebnih strukturalnih anomalija (17).

Morbus Fabry-Anderson je X-vezana recesivna nasljedna bolest lizozomalnog nakupljanja zbog mutacije na kromosomu Xq22 što dovodi do nedo-

statka alfa-galagtozidaze A i nakupljanja globotriaosylceramida i drugih glikosfingolipida u bubrezima, koži, mozgu, srcu, perifernom živčevlju, oku i krvnim žilama. Bubrežna bolest se manifestira hematurijom i proteinurijom koja često progredira do nefrotskih vrijednosti. Glavne histološke karakteristike u svjetlosnoj mikroskopiji su hipertrofične endotelne stanice i podociti s vakuoliziranim citoplazmom pjenušavog izgleda uz proširenje mezangija. U elektronskoj mikroskopiji se u citoplazmi podocita nalaze dijagnostička inkluziona tjelešca glikolipida ("zebra tjelešca") (18). Na klinici za pedijatriju KBC Rijeka opisan je slučaj 7-godišnjeg dječaka s minimalnom proteinurijom te se biopsijom dokazala karakteristična histološka slika Fabry-Andersonovog sindroma. Kontrolna biopsija bubrega uz enzimsku nadomjesnu terapiju nije pokazala morfoloških znakova progresije bolesti (19).

Postinfektivni glomerulonefritis (IGN). U našem uzorku biopsiranih pacijenata s hematurijom sa ili bez proteinurije ili s nefritičkim sedimentom urina uočavamo nešto veću pojavnost IGN u odnosu na literaturne podatke hrvatskih studija, a pogotovo u odnosu na talijanski registar (20-22). Biopsija bubrega se najviše indicirala zbog ostatne bolesti rezistentne na terapiju ili pak zbog egzacerbacije s akutnijim tijekom. U zadnja 3 desetljeća učinjen je značajan pomak u epidemiologiji, novim uvidima u nefritogene karakteristike streptokoknih antigena kao i razumijevanju same prirode ove bolesti. Bolest je danas rijetka u visoko industrijaliziranim zemljama, ali još uvijek relativno česta u nerazvijenom svijetu s rasponom pojavljivanja od 9,5-28,5 novih slučajeva/100.000 ljudi godišnje (23). Studije su pokazale da pacijenti koji su preboljeli streptokoknu infekciju imaju značajan postotak histoloških abnormalnosti glomerula, pretežno u vidu blage do difuzne mezangijalne proliferacije, što govori u prilog subkliničkom oboljenju koje se prema nekim studijama javlja čak 19 puta češće nego simptomatska bolest (24). U djece IGN ima izvršnu prognozu s kompletnim oporavkom bubrežne funkcije u 95% pacijenata. Biopsija dugoročnije praćenih rezidualnih hematurija sa ili bez proteinurije poka-



Slika 3.
Brzoprogresivni glomerulonefritis s difuznom ekstrakapilarnom proliferacijom i stvaranjem polumjeseca (zvjezdica) (PAS bojenje, povećanje 200×, Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci)

zuje skleroza ili obliteraciju mezangija u različitim stadijima, a prognoza postaje upitna i predmet je rasprava u literaturi (25, 26). Histološke promjene akutnog IGN obuhvaćaju difuznu endokapilarnu proliferaciju sa suženjem lumena kapilara, u djece uglavnom bez stvaranja polumjeseca koji koreliraju s težinom bolesti. Imunofluorescentna mikroskopija pokazuje tipične uzorke depozicije C3 i IgG koji može imati neku od 3 karakteristične slike: 1. depoziti ograničeni na mezangij posebice u aksijalnom dijelu glomerula; 2. na bazalnoj membrani grublji depoziti čine takozvani garland uzorak, ili su 3. neravnomjerno raspoređeni i čine uzorak "zvjezdanog neba". Imuni depoziti nekad se mogu prepoznati u trikromnim bojenjima i u svjetlosnoj mikroskopiji ali se najbolje vide u elektronskoj mikroskopiji i to u subepitelnom području gdje se vide poput "grba" koje se mogu naći i u drugim imunosno posredovanim glomerulonefritisima uključujući lupus nefritis. Uz polumjesece, garland forma imunofluorescence povezuje se s gorom prognozom. Uz streptokokni IGN mogu se javiti brojne infekcije koje interferiraju s osnovnom bolesti i mogu stvoriti probleme kako u dijagnostici tako i u terapiji. Jedan od takvih sluča-

jeva koinfekcije s Epstein-Barr virusom i kliničkom slikom infektivne mononukleoze u 11-godišnjeg dječaka opisan je u našem centru (27).

Brzoprogresivni glomerulonefritis klinički je obilježen gubitkom bubrežne funkcije unutar 3 mjeseca, a patohistološki ekstrakapilarnom proliferacijom sa stvaranjem karakterističnih polumjeseca čiji postotak u biopsijskom materijalu određuje prognozu. S obzirom na etiopatogenezu ova histološka slika se može razviti zbog pojave antitijela na komponente bazalne membrane glomerula (Tip I), zbog odlaganja cirkulirajućih imunih kompleksa i komplementa (Tip II) ili je povezana s pozitivnim ANCA (antineutrofilna citoplazmatska antitijela) (Tip III) (28). U djece, najčešći je tip II, posredovan cirkulirajućim kompleksima, koji uključuje akutni poststreptokokni, IgA, membranoproliferativni i lupusni te Henoch-Schönlein purpura nefritis. Glomerulonefritis povezan s ANCA (pauci imuni GN) je izuzetno rijedak u djece, a čest u odraslih (29). U registru naše pedijatrijske klinike zabilježen je samo 1 slučaj pauci imunog brzoprogresivnog glomerulonefritisa u 12-godišnjeg dječaka s dugotrajnom nekrotizirajućom upalom

sluznice nosa i sinusa i epizodama makro i mikrohematurije te mikrocitnom anemijom. Po prijemu na nefrologiju razvio je akutnu bubrežnu insuficijenciju te je zbog sumnje na brzoprogresivni glomerulonefritis učinjena biopsija koja je morfološki pokazala difuzni proliferativni glomerulonefritis s više od 80% polumjeseca (Slika 3) i oskudnim nalazom imunofluorescence. Pozitivan nalaz cANCA (1:1280) potvrdio je dijagnozu pauci imunog brzoprogresivnog glomerulonefritisa.

Mezangioproliferativni glomerulonefritis

Često se u registrima biopsija kao dijagnoza nalazi mezangioproliferativni glomerulonefritis klinički praćen hematurijom sa ili bez proteinurije. Histološki se radi o morfološkoj slici ekspanzije mezangijalnog matriksa s proliferacijom mezangijalnih stanica. Ovakva slika se može naći u cijelom nizu bolesti od imunoposredovanih IgA nefritisa, razreda II. lupus nefritisa, kod cijeljenja postinfektivnog glomerulonefritisa te celularnih formi bolesti minimalnih promjena, fokalne segmentalne glomeruloskleroze ili membranske nefropatije. Samo ekspanzija mezangijskog matriksa, bez proliferacije stanica, može se naći kod pozicije proteina i drugih cirkulirajućih supstanci kod fibrilarne/imunotaktoidne glomerulopatije, amiloidoze, bolesti lakih i teških lanaca te dijabetesa kada je vodeći simptom proteinurija. Svaki od tih poremećaja ima specifične promjene koje određuju dijagnozu, a mezangijalna proliferacija predstavlja reakciju na oštećenje (30). Morfološka dijagnoza mezangioproliferativnog GN ostala je i u našem registru biopsija u smislu diferencijalne dijagnoze samo u onim slučajevima koji su nam klinički i patohistološki ostali nejasni.

Zaključak: Diferencijalna dijagnostika hematurije, pogotovo u pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom, je izazov kako za kliničara tako i za patologa, naglašava važnost elektronskomikroskopske pretrage, te u današnje doba zahtijeva dodatne sve dostupnije molekularne analize.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

- Tomson C, Porter T. Asymptomatic microscopic or dipstick hematuria in adults: which investigations for which patients? A review of the evidence. BJU Int. 2002; 90 (3): 185-98.
- Shen P, He L, Jiang Y, Wang C, Chen M. Useful indicators for performing renal biopsy in adult patients with isolated micro-scopic haematuria. Int J Clin Pract. 2007; 61: 789-94.
- Koushik R, Garvey C, Manivel JC, Matas AJ, Kasiske BL. Persistent, asymptomatic, microscopic hematuria in prospective kidney donors. Transplantation. 2005; 80: 1425-9.
- Feng CY, Xia YH, Wang WJ et al. Persistent asymptomatic isolated hematuria in children: clinical and histopathological features and prognosis World J Pediatr. 2013; 9 (2): 163-8.
- Praga M, Gutierrez-Millet V, Navas JJ, Ruilope LM, Morales JM, Alcazar JM et al. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. Kidney Int. 1985; 28: 69-74.
- Kveder R, Lindic J, Ales A, Kovac D, Vizjak A, Ferluga D. Acute kidney injury in immunoglobulin A nephropathy: potential role of macroscopic hematuria and acute tubulointerstitial injury. Ther Apher Dial. 2009; 13: 273-7.
- Hoshino Y, Kaga T, Abe Y et al. Renal biopsy findings and clinical indicators of patients with hematuria without overt proteinuria. Clin Exp Nephrol. 2015; 1342-751.
- Feehally J. Investigating Microscopic Haematuria - the Role of Renal Biopsy BANTAO Journal. 2007; 5 (2): 10-3.
- Kashtan CE. Familial hematuria. Pediatr Nephrol. 2009; 24 (10): 1951-8.
- Kincaid-Smith P, Fairley K. The investigation of hematuria. Semin Nephrol. 2005; 25 (3): 127-35.
- Kirylyuk K, Novak J. The genetics and immunobiology of IgA nephropathy. J Clin Invest. 2014; 124 (6): 2325-32.
- A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int. 2009; 76: 534-45.
- Gubler MC. Diagnosis of Alport syndrome without biopsy? Pediatr Nephrol. 2007; 22 (5): 621-5.
- Prakash S, Chung KW, Sinha S et al. Autosomal dominant progressive nephropathy with deafness: linkage to a new locus on chromosome 11q24. J Am Soc Nephrol. 2003; 14 (7): 1794-803.
- Gubler MC, Tealicova F. Alport syndrome and other familial haematurias. U ESPN Hanbook, Lyon: Medcom. 2002; 208-12.
- Deltas K. Thin basement membrane nephropathy: is there genetic predisposition to more

severe disease? Pediatr Nephrol. 2009; 242: 877-9.

- Tryggvason K, Patrakka J. Thin Basement Membrane Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2006; 17: 813-22.
- Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. JAMA. 2000; 284: 2771-5.
- Roganovic J, Barisic I, Jonjic N, Fumic K, Dordevic A. Angiokeratoma in Fabry Disease: Diagnostic but not Treatment Effectiveness Marker. Global J Med Clin Case Reports. 2014; 1 (3): 112.
- Batinić D, Šćukanec-Spoljar M, Milosević D et al. Clinical and histopathological characteristics of biopsy-proven renal diseases in Croatia. Acta Med Croatica. 2007; 61 (4): 361-4.
- Glavina-Durdov M, Šćukanec-Spoljar M, Bazina A, Vukojević K, LjutićD, Saraga M. Epidemiology of renal disease in children in the region of southern Croatia: a 10-year review of regional renal biopsy databases. Int Med J Exp Clin Res. 2007; 13 (4): 172-6.
- Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (Report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children) Nephrol Dial Transplant. 1998; 13: 293-7.
- Rodriguez-Iturbe B, James M. Musser JM. The Current State of Poststreptococcal Glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2008; 9: 1855-64.
- Kanjanabuch T, Kittikowitt W, Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. Nat. Rev. Nephrol. 2009; 5: 259-69.
- Ma Ali ET, TA Babikir AM, El-Assad S, Abdelrahim MB. Prognosis of Acute Post-streptococcal Glomerulonephritis in Sudanese Children. ArabJNephrolTransplant. 2014; 7 (2): 103-7.
- Jennings RB, Earle DP. Post-streptococcal glomerulonephritis: histopathologic and clinical studies of the acute, subsiding acute and early chronic latent phases. J Clin Invest. 1961; 40 (8): 1-1595.
- Subat-Dezulović M, Dessardo NS, Dezulović M, Dessardo S, Hadzisejdić I, Brncić N. Postinfectious glomerulonephritis and Epstein-barr virus co-infection. Coll Antropol. 2010; 34 (2): 229-32.
- Jennette JC. Crescentic glomerulonephritis.In Heptinstall's Pathology of the Kidney, edited by Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG Philadelphia, Lippincott-Raven 1998; (5): 625-56.
- Jennette CJ. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney International. 2003; 63: 1164-77.
- Kern WF, Silva FG, editors. Atlas of renal pathology. Philadelphia: WB Saunders; 1999.

Summary

PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF RENAL BIOPSY IN CHILDREN WITH HEMATURIA

G. Đorđević, M. Šubat Dežulović, S. Flajšman Raspor, S. Štifter, D. Galešić Ljubanović

The differential diagnosis ofhematuria, especially inpatients with a positive family history is a challenge for clinicians and for pathologists. Hematuria, isolated or accompanied by proteinuria is a common disorder in the daily practice of Nephrology, as well as in pediatric nephrology and recommendations of renal biopsy in these patients is still under discussion. Histopathological features of individual glomerular abnormalities that are present with hematuria are summarized in this review with emphasizing the use of EM and molecular diagnostics.

Descriptors: RENAL BIOPSY, GLOMERULONEPHRITIS, HEMATURIA, IMMUNOFLUORESCENCE, HEREDITARY NEPHROPATHY

Primljeno/Received: 15. 3. 2015.

Prihvaćeno/Accepted: 27. 3. 2015.