

IV. MORFOPATOLOGIA APARATULUI RENAL

MORFOPATOLOGIA RINICHIULUI

După segmentele structurale afectate inițial și predominant, se disting: nefropatii glomerulare, nefropatii tubulo-interstițiale și nefropatii vasculare.

NEFROPATIILE GLOMERULARE

În grupul nefropatiilor glomerulare sunt incluse afecțiunile renale în care leziunile predominante sau primare sunt la nivelul glomerulilor, fiind etichetate în general ca glomerulopatii.

În diagnosticul glomerulopatiilor o importanță deosebită o are puncția-biopsie renală (PBR), materialul de biopuncție renală pretându-se unei game largi de investigații morfologice în microscopia optică (MO), microscopia electronică (ME) și imunofluorescență (IF).

Din punct de vedere clinico - biologic, nefropatiile glomerulare se pot manifesta prin:

- **sindrom nefrotic**, care este rezultatul unei permeabilizări glomerulare excesive pentru proteinele plasmatică și se caracterizează prin proteinurie masivă (peste 3,5 g/zi), hipoalbuminemie (sub 3g/100 ml), edeme generalizate, hiperlipemie, lipidurie. Cauzele mai frecvente sunt reprezentate, la copii, de bolile glomerulare primare (90 – 95%); la adulți, bolile glomerulare primare reprezintă cauza sindromului nefrotic în 60% din cazuri, iar bolile glomerulare secundare bolilor sistemice în 40% din cazuri;
- **sindrom nefritic**, care se caracterizează prin hematurie micro- sau macroscopică, proteinurie variabilă (sub 3 g/zi), oligurie cu retenție azotată, HTA și edeme. Apare în glomerulonefrita acută postinfecțioasă, în glomerulonefrita rapid progresivă etc. Trebuie menționat că în unele boli glomerulare se pot asocia manifestări ale celor două sindroame; de exemplu, în glomerulonefrita membrano-proliferativă, proteinuria masivă se poate asocia cu hematuria;
- **hematurie sau proteinurie asimptomatică** sau o combinație a celor două. De obicei, acestea reprezintă manifestarea unor modificări glomerulare ușoare.

Mecanisme patogene în bolile glomerulare

Majoritatea glomerulopatiilor sunt produse prin mecanisme imune. Imunitatea mediată celular și prin anticorpi joacă un rol important în

inducerea modificărilor glomerulare. Sunt incriminate următoarele mecanisme patogenice de producere a leziunilor:

1. formarea de complexe imune *in situ*;
2. complexe imune circulante;
3. autoanticorpii anti-citoplasmă neutrofile (*Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies* - ANCA);
4. activarea căii alterne a complementului;
5. reacții imune mediate celular;
6. alte mecanisme de injurie glomerulară.

Tabel 2. Clasificarea nefropatiilor glomerulare (după Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e):

Boli glomerulare primare
Glomerulonefrita acută postinfecțioasă
Glomerulopatia cu leziuni minime (nefroza lipoidică);
Glomeruloscleroza focală și segmentară
Glomerulopatia membranoasă
Glomerulonefrita membrano-proliferativă
Glomerulopatia prin depozite de IgA
Glomerulonefrita cronică
Glomerulopatii secundare bolilor sistemice
Nefropatia lupică
Nefropatia diabetică
Amiloidoza renală
Glomerulonefritele secundare bolilor limfoproliferative
Sindromul Goodpasture
Poliangeita microscopică
Granulomatoza cu poliangieită (Granulomatoza Wegener)
Purpura Henoch-Schönlein
Glomerulonefrita asociată endocarditei bacteriene
Glomerulonefrita secundară infecțiilor extrarenale (malaria, sifilis, hepatită B, SIDA)
Microangiopatia trombotică
Boli ereditare
Sindromul Alport
Boala Fabry
Mutațiile genelor care codifică proteinele podocitare ce formează diafragma de filtrare

PRINCIPALELE ASPECTE MICROSCOPICE IDENTIFICATE ÎN NEFROPATIILE GLOMERULARE

Aspectele morfologice identificate în materialul de biopunctură renală variază de la boală la boală. Unele dintre aspecte sunt patognomonice pentru anumite afecțiuni, în timp ce altele pot fi identificate în mai multe boli. Vom prezenta în continuare cele mai întâlnite modele (*pattern-uri*) de lezare glomerulară, împreună cu terminologia asociată:

- **proliferare endocapilară** – sporirea numărului de celule localizate pe versantul intern al membranei bazale glomerulare (celule endoteliale, mezangiale, leucocite);
- **proliferare mezangială** – sporirea numărului de celule localizate în mezangiu (minim patru nuclei/segment mezangial periferic);
- **proliferare extracapilară (semilune epiteliale)** – sporirea numărului de celule din spațiul de filtrare (celule epiteliale parietale, cu stratificarea acestora, macrofage și PMNn);
- **scleroză glomerulară** – fibrozarea mezangiului cu expansiunea acestuia, obliterarea anselor capilare adiacente cu posibilitatea dezvoltării de aderențe între ghemul de anse capilare și capsula Bowman (**simfize parieto-capilare**).

În funcție de gradul de afectare a glomerulilor, leziunile glomerulare pot fi:

- **focale** – sunt afectați sub 50% din glomerulii evaluați;
- **difuze** – sunt interesați peste 50% din glomerulii evaluați;
- **segmentare** – leziunile sunt identificate doar în unele dintre segmentele ghemului de anse capilare;
- **globale** – întregul ghem de anse capilare este afectat.

GLOMERULONEFRITA ACUTĂ (glomerulonefrita postinfecțioasă)

Este o boală glomerulară caracterizată clinic prin sindrom nefritic, iar morfologic prin hipercelularitatea difuză a glomerulilor. Este o complicație a unei infecții cu diferiți agenți patogeni (stafilococi, pneumococi, spirochete și virusuri), dar cel mai adesea este urmarea infecției cu streptococ beta-hemolitic de grup A (cel mai frecvent tipurile 12, 4 și 1). Glomerulonefrita acută afectează cu predilecție copiii, dar și adulții tineri, fiind cea mai obișnuită boală renală în copilărie.

Clinic, infecția primară se localizează la nivelul amigdalelor, faringelui sau pielii. Boala debutează brusc, la 1 - 4 săptămâni de la infecția

streptococică, cu febră, alterarea stării generale, greață și sindrom nefritic cu oligurie, hematurie, proteinurie, edeme faciale și HTA moderată.

Patogenie: leziunile glomerulare sunt produse prin complexe imune (circulante sau formate *in situ*). Perioada de latență de 7 – 28 de zile, de la infecția streptococică și până la apariția glomerulonefritei proliferative reprezintă perioada formării anticorpilor anti-streptococi.

Macroscopic, rinichiul este crescut în volum și greutate, turgescenț, edematos, cu suprafața netedă. Pe suprafața de secțiune prezintă puncte gri-roșietice care corespund glomerulilor alterați.

Microscopic se remarcă inflamația tuturor glomerulilor renali, leziunile fiind aproximativ de același tip și intensitate.

Glomerulii sunt hipertrofiați și hipercelulari. Hipercelularitatea este dată de proliferarea și tumefierea celulelor endoteliale și mezangiale și de prezența neutrofilelor și monocitelor în lumenul capilarelor glomerulare (glomerulonefrită proliferativă). Celulele endoteliale tumefiate obliterează pe alocuri lumenul capilare. Proliferarea celulelor mezangiale duce la o exagerare a desenului lobular normal.

În formele severe de boală, apar necroze de anse capilare și tromboze intracapilare. Semilunele epiteliale pot fi prezente, dar sunt sporadice și au un caracter segmentar. Uneori, în spațiul subcapsular poate exista un exsudat plasmatic (glomerulonefrită exsudativă) sau hemoragic (glomerulonefrită hemoragică).

În ME se evidențiază depozite electron-dense, localizate predominant pe versantul extern al MB, denumite "humps"-uri și ocazional în mezangiu. În IF, aceste depozite granulare sunt compuse din IgG și C₃.

Interstițiul renal este edemațiat, cu infiltrat granulocitar neutrofil și monocitar.

Evoluția glomerulonefritei acute poststreptococice:

La copii, circa 90% din cazuri se vindecă spontan sau sub tratament, în 1 - 2 săptămâni. Uneori hematuria microscopică, proteinuria ușoară și modificările histologice mezangiale pot persista săptămâni sau luni. Cca 1% din cazuri dezvoltă oligurie severă, când boala evoluează spre o glomerulonefrită rapid progresivă. În jur de 1 - 2% din cazuri evoluează lent spre o glomerulonefrită cronică, cu sau fără recidivarea sindromului nefritic activ. Proteinuria marcată, persistentă sau recidivantă, denotă o evoluție severă și un prognostic nefavorabil.

La adulți, în formele epidemice prognosticul este bun. În formele sporadice doar 60% din pacienți evoluează către vindecare completă, restul dezvoltând glomerulonefrită rapid progresivă sau glomerulonefrită cronică.

GLOMERULONEFRITA RAPID PROGRESIVĂ (GN cu semilune)

Glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP) reprezintă un sindrom clinico-patologic în care afectarea glomerulară se asociază cu alterarea severă a funcției renale. Indiferent de etiologie, tabloul histologic se caracterizează prin prezența semilunelor epiteliale (glomerulonefrita cu semilune).

Pacienții prezintă o simptomatologie similară celei din GN acută post-infecțioasă, cu sindrom nefritic, cu deosebirea că, în locul unei regresii a simptomatologiei după 1 - 2 săptămâni, boala progresează, apare oligurie severă, anurie, HTA, uremie și decesul pacientului în câteva săptămâni sau luni, prin insuficiență renală.

Patogenie: Glomerulonefrita cu semilune poate apărea în contextul unor boli renale sau extrarenale sau este idiopatică. Mecanismele patogenice incriminate în producerea GNRP sunt cele imunologice, pe baza cărora GNRP se clasifică în 3 tipuri:

1. tipul I - produs prin anticorpi anti-membrana bazală glomerulară (MBG);
2. tipul II - produs prin complexe imune;
3. tipul III – pauciimun.

Tipul I de boală se caracterizează prin prezenta anticorpilor anti-MBG, cu posibilitatea legării acestora și de MB a capilarelor din septurile interalveolare, rezultând hemoragia pulmonară asociată afectării renale (sindrom Goodpasture). În absența afectării pulmonare, GNRP prin anticorpi anti-MBG este etichetată ca idiopatică, tratamentul celor două categorii de leziuni fiind fundamental diferit.

Tipul II de boală reprezintă o complicație a diferitelor boli glomerulare produse prin complexe imune [glomerulonefrita poststreptococică, nefropatia prin depozite de IgA, nefropatia din lupusul eritematos sistemic (LES), purpura Henoch – Schönlein]. În unele cazuri, încadrate ca idiopatice, deși complexe imune sunt prezente, cauza bolii nu poate fi determinată.

În tipul III de boală, cunoscută sub denumirea de GNRP pauciimună, nu se identifică anticorpi anti-MBG și nici depuneri semnificative de complexe imune în IF și în ME. Majoritatea pacienților au ANCA în ser, astfel că unii dintre acestia prezintă și o componentă de vasculită sistemică (poliangeită, granulomatoză cu poliangeită). Alteori, GNRP pauciimună este limitată la rinichi, fiind etichetată ca idiopatică.

Macroscopic, rinichii sunt măriți în volum, edemațiați, palizi, cu suprafața netedă. Pe suprafața de secțiune prezintă puncte gri - roșietice care corespund glomerulilor alterați.

Microscopic, semilunele epiteliale iau naștere prin proliferarea celulelor parietale ale capsulei Bowman, cu formarea unei structuri multistratificate care umple spațiul de filtrare. Acest aspect, descris ca o "glomerulită extracapilară", constituie o leziune caracteristică atunci când interesează minim 45-55% din populația glomerulară. Formarea semilunelor este inițiată de prezența fibrinei și a altor proteine în spațiul de filtrare. Fibrina stimulează migrarea macrofagelor în spațiul de filtrare. Acestea, împreună cu celulele parietale proliferate și cu un număr variabil de granulocite neutrofile formează componenta celulară a unei semilune "acute" sau "celulare". Cu timpul, semilunele epiteliale sunt înlocuite printr-un țesut fibros (semilune fibroase). Semilunele epiteliale pot comprima și deforma ghemul de capilare.

Tabloul *microscopic* al GNRP este completat de prezența **necrozelor segmentare** ale ghemului de capilare (tipul I și III) asociată, în cazul tipului II, cu **proliferare endocapilară** (în GN postinfecțioasă sau în afectarea glomerulară din LES) sau cu **proliferare mezangială** (în nefropatia prin depozite mezangiale de IgA și în afectarea glomerulară din purpura Henoch-Schönlein).

Tubii prezintă diferite grade de atrofie și dilatare compensatorie. Interstițiul este sediul unui edem difuz și al unor zone de fibroză.

GLOMERULOPATIA CU LEZIUNI MINIME (boala cu leziuni minime, nefroza lipoidică)

Este o afecțiune caracterizată clinic prin sindrom nefrotic și morfologic prin pierderea difuză a proceselor podocitare (evidentă în ME) ale celulelor epiteliale din glomeruli, care apar normali în MO (boala cu glomeruli optic normali). Este cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic la copii, având o incidență maximă între 2 și 6 ani. Boala apare uneori în asociere cu o infecție respiratorie sau cu o imunizare profilactică de rutină (vaccinare). Reacțiile alergice (pacienți cu rinită, eczemă precum și după administrarea de AINS, litiu, cefalosporine, ampicilină, rifampicină) pot iniția dezvoltarea sindromului nefrotic în până la 30% din cazurile de boală cu leziuni minime

Etiopatogenia bolii este necunoscută. În ME și IF nu se evidențiază depozite de Ig sau C în glomeruli, fiind exclus astfel un mecanism de producere mediat de complexe imune. Se sugerează rolul unui factor derivat din limfocitele T care ar determina alterarea podocitelor, cu fuziunea proceselor podocitare și creșterea permeabilității membranei filtrante glomerulare.

În *MO*, glomerulii sunt de aspect normal sau cu modificări glomerulare minime - o ușoară sporire a matricei sau a celularității mezangiale.

În *ME*, un aspect caracteristic îl constituie simplificarea arhitecturii podocitului, cu pierderea difuză și uniformă a proceselor podocitare care sunt înlocuite printr-o bandă citoplasmatică.

Modificările epiteliale sunt complet reversibile după corticoterapie.

Celulele tubilor contorți proximali conțin numeroase picături de proteine și lipide, secundar reabsorbției lipoproteinelor pierdute prin creșterea permeabilității glomerulare. Denumirea de nefroză lipoidică se datorează prezenței de lipide în tubii renali și de corpi grăsoși în urină.

Evoluție: peste 90% din copiii cu boală cu leziuni minime răspund favorabil la cure scurte cu doze mari de corticosteroizi. Proteinuria recidivează în 2/3 din cazurile care inițial au răspuns la corticoterapie, cu instalarea corticodependenței în unele cazuri. Sub 5% dintre pacienți dezvoltă insuficiență renală cronică după un interval de aprox. 25 de ani. Adulții au un prognostic bun, cu răspuns la corticoterapie mai lent instalat și cu o rată mai ridicată de recăderi.

GLOMERULOSCLEROZA FOCALĂ ȘI SEGMENTARĂ

Este o leziune caracterizată histologic prin scleroză care interesează numai o parte din populația glomerulară (leziuni focale) și numai anumite segmente sau lobuli dintr-un glomerul (leziuni segmentare).

Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS) apare în următoarele circumstanțe:

- ca boală primară;
- în asocieră cu alte condiții cunoscute: infecția cu virusul HIV, consumul de heroină, siclemie, obezitate morbidă;
- ca un eveniment secundar în alte forme de glomerulonefrită (de ex. GN prin depozite de IgA);
- ca o modificare adaptativă la pierderile nefronale (de ex. nefrectomie, agenezie renală unilaterală, nefropatie de reflux);
- ca forme congenitale sau dobândite de boală, determinate de modificări ale citoscheletului sau ale proteinelor asociate podocitelor.

Clinic, se manifestă prin sindrom nefrotic cu proteinurie neselectivă, hematurie, HTA.

Patogeneza leziunii este incertă. Recent au fost descrise modificări genetice care afectează sinteza proteinelor structurale podocitare (nefrina, podocina). Evenimentul inițial pare să fie reprezentat de injuria podocitară, similară celei din boala cu leziuni minime. Nu se știe dacă GSFS reprezintă

o entitate de sine stătătoare sau o afecțiune înrudită cu boala cu modificări minime

Morfologic se remarcă afectarea doar a unor glomeruli (focală) și la nivelul acestora, doar a unor segmente (segmentară), prin: sporirea matricei mezangiale, obliterarea capilarelor glomerulare, depozite glomerulare de material hialin (hialinoză), prezența de celule spumoase și picături de lipide. În timp, se produce scleroza globală a glomerulilor, atrofie tubulară pronunțată și fibroză interstițială.

În ME se remarcă estomparea proceselor podocitare, mai exprimată în subtipul primar, similar aspectelor din boala cu leziuni minime.

Subtipul histologic	Caracteristici microscopice
Clasic, NOS	Scleroze segmentare dispuse în întregul glomerul
Apical, cu „leziunea vârfului glomerular” („tip lesion”)	Scleroze segmentare la nivelul polului urinar în toți glomerulii afectați
Colabant	Colaps al anselor capilare glomerulare cu hiperplazia podocitelor
Perihilar	Scleroze segmentare și hialinizări la nivelul polului vascular în >50% dintre glomeruli
Celular	Hipercelularitate endocapilară segmentară

Tabel 3. Subtipurile histologice ale GSFS, adaptat după Kumar și Clark, Medicină clinică, ed.10.

Evoluție: răspunsul la corticoterapie este slab, în special la adulți, aproximativ 50% dintre pacienți dezvoltând insuficiență renală după 10 ani de la diagnostic. GSFS are tendința de a recidiva pe rinichiul transplatat, în special la pacienții cu subtipul primar agresiv.

GLOMERULOPATIA MEMBRANOASĂ

Reprezintă o cauză majoră a sindromului nefrotic la adulți. Poate fi **idiopatică** (75% din cazuri, la pacienți care prezintă autoanticorpi de tip IgG4 - PLA2R) sau **secundară** unor tumori maligne (cancere pulmonare, de colon, melanoame), LES sau altor boli autoimune (de ex. tiroidită), expunerii la săruri anorganice (aur, mercur), infecțiilor (hepatita cronică B, sifilis, schistosomiază, malarie), tulburărilor metabolice (DZ), administrării de medicamente (penicilamină, captopril, AINS).

Clinic, nefropatia membranoasă debutează insidios, cu sindrom nefrotic sau cu proteinurie non-nefrotică neselectivă.

Patogenie: boala este produsă prin complexe antigen - anticorp. Se consideră în prezent că majoritatea formelor idiopatice de GN membranoasă sunt produse prin anticorpi care reacționează *in situ* cu antigeni endogeni (receptorul de fosfolipază A2 – PLA2R) sau cu antigeni străini fixate la nivel glomerular (formare de complexe imune *in situ*). În forma secundară a bolii, antigenul specific este de natură endogenă (de ex. ADN, tiroglobulină) sau exogenă.

Macroscopic, rinichiul este mărit în volum, tumefiat și palid. În **MO** toți glomerulii apar ușor măriți în volum, cu o îngroșare regulată și difuză a MBG. În impregnarea argentică se poate observa un contur neregulat al stratului extern al MBG îngroșate, datorită unor depozite neargirofile dispuse pe versantul extern al MBG (constituite din IgG și C₃), situate între expansiunile argirofile ale laminei densa (spiculi – *spikes*), realizând un aspect "striat", caracteristic.

Pe măsură ce boala evoluează, prin îngroșarea marcată a MBG se produce obliterarea lumenelor capilare, scleroza mezangiului și hialinizarea completă a glomerulilor. Tubii sunt atrofiați, iar interstițiul este sediul unei fibroze și al unui infiltrat limfocitar. Rinichiul devine mic și granular, similar rinichiului din glomerulonefrita cronică.

Evoluția bolii este imprevizibilă. În 70 - 90% din cazuri proteinuria este ireversibilă. În 40% din cazuri boala evoluează spre insuficiență renală într-un interval de timp variabil, de la 2 la 20 ani. Boala răspunde favorabil la terapia cu corticoizi și imunosupresoare.

GLOMERULONEFRITA MEMBRANO-PROLIFERATIVĂ (GNMP, glomerulonefrita mezangio-capilară) ȘI GLOMERULOPATIA C3 – BOALA CU DEPOZITE DENSE

GNMP reprezintă o boală glomerulară care asociază îngroșarea MBG cu proliferare celulară.

Clinic, boala apare la toate vârstele, îndeosebi la adulții tineri. Reprezintă cauza a 5 - 10% din cazurile de SN la copii și adulți. Unii pacienți prezintă doar hematurie sau proteinurie non-nefrofică sau o combinație de SN și sinfrom nefritic.

Patogenie: Tipul I de GNMP, cel mai frecvent de altfel (80% din cazuri), este produs prin complexe imune circulante, cu activarea atât a căii directe cât și alterne a complementului. Depozitele de complexe imune se depun, în această variantă, predominant subendotelial și mezangial.

În boala cu depozite dense (Dense Deposits Disease – DDD) predomină activarea căii alterne a complementului, care asociază nivele serice scăzute ale C3. ME demonstrează transformarea *laminei densa* a MBG

într-o structură electron-densă neregulată, prin depunerea C3, de unde și denumirea de "boala cu depozite dense". Inițial a fost încadrată ca tipul II de GNMP, iar la ora actuală DDD face parte, împreună cu glomerulonefritele C3, din noul spectru al glomerulopatiilor C3.

Tipul III de GNMP asociază, în plus față de subtipul I, depozite subepiteliale de complexe imune și spiculi evidenți pe lame colorate prin impregnare argentică (subtipul Burkholder) sau remodelări marcate ale MBG (subtipul Strife și Anders).

Morfologic, în MO, GNMP și DDD prezintă un aspect similar. În stadiile precoce ale bolii, glomerulii sunt măriți, cu accentuarea desenului lobular, prezintă modificări proliferative difuze realizate prin proliferarea endocapilară, și ocazional extracapilară, cu semilune epiteliale. MBG este îngroșată, cu aspect în "dublu contur". Dedublarea, mai evidentă pe colorația PAS și impregnarea argentică, este rezultatul proliferării marcate a celulelor mezangiale, cu insinuarea citoplasmei acestora între MBG și celulele endoteliale. Trecerea către stadiul sclerizant se face prin reducerea numărului de celule mezangiale și prin expansiunea graduală a matricei mezangiale.

O formă histologică de GNMP este **glomerulonefrita lobulară**, caracterizată prin expansiunea marcată a țesutului mezangial care conferă glomerulului un aspect lobular. Modificările afectează toți lobulii dintr-un glomerul, spre deosebire de leziunile nodulare din diabet, care sunt limitate la un număr restrâns de lobuli. În stadiile incipiente, porțiunea centrală a lobulilor apare îngroșată prin sporirea matricei mezangiale și proliferarea celulelor mezangiale (glomerulonefrita lobulară cu hiper celularitate mezangială). Într-un stadiu mai avansat, în porțiunea centrală a lobulilor se găsesc noduli acelulari, de aspect hialin (glomerulonefrita lobulară hialino-acelulară). Unii glomeruli pot fi complet hialinizați, realizând imagini similare celor din stadiul avansat al glomerulonefritei cronice.

Boala are evoluție progresivă. Unii pacienți dezvoltă semilune epiteliale și un tablou histologic de GNRP. În jur de 50% evoluează spre insuficiență renală cronică în aproximativ 10 ani. Există o mare tendință la recurență după transplantul renal, mai ales în cazul DDD.

GLOMERULOPATIA PRIN DEPOZITE DE IgA ȘI PURPURA HENOCH-SCHÖNLEIN

Nefropatia prin depozite de IgA (NIgA) este o boală glomerulară caracterizată prin depozite difuze de IgA la nivel mezangial. Purpura Henoch-Schönlein (PHS), denumită și purpură anafilactoidă sau purpură reumatoidă, asociază nefropatiei următoarele: *leziuni purpurice cutanate*, cu

dispoziție preferențială la nivelul membrelor inferioare și feselor, *artralгии migratorii și hemoragii gastrointestinale*.

Clinic, NIGa este cea mai frecventă nefropatie a adultului în lume, întâlnită de două ori mai frecvent la bărbați. NIGa afectează în principal adolescenții și adulții tineri, în timp ce PHS apare mai ales la copiii mai mici de 10 ani. Pacienții prezintă de obicei hematurie microscopică asimptomatică sau hematurie macroscopică intermitentă, mai rar SN-. În cazuri izolate, pacientul poate prezenta un tablou similar GNRP sau insuficiență renală cronică în stadiu avansat.

Aspectele *microscopice* în NIGa sunt foarte variabile: glomeruli aparent normali, însă cu depozite de IgA identificabile în IF; aspecte predominante de proliferare mezangială, prezența de semilune epiteliale și arii de scleroză focală sau globală. Deși microscopic leziunile din IgA și PHS sunt similare, în PSH leziunile sunt mai severe, cu semilune epiteliale mai frecvent întâlnite.

Progresia NIGa spre boală renală terminală se întâlnește la 5-20% din pacienți, în 20 de ani de evoluție, iar recurența în cazul transplantului poate duce la pierderea grefei în decurs de 5 ani, la 5% dintre pacienți.

NEFROPATIA LUPICĂ

LES este o boală autoimună caracterizată prin dereglarea și hiperactivitatea generalizată a limfocitelor B, cu producere de autoanticorpi îndreptați împotriva unor antigeni nucleari și non-nucleari (ADN, ARN, nucleoproteine, fosfolipide).

Printre determinările viscerale ale LES, rinichiul este interesat în peste 50% din cazuri, reprezentând o cauză majoră a mortalității în această boală. SN și insuficiența renală sunt prezente în mai mult de 70% din cazurile de nefropatie lupică.

Leziunile renale din nefropatia lupică sunt localizate predominant, dar nu exclusiv, la nivelul glomerulilor și reprezintă rezultatul depunerii complexelor imune circulante și/sau formate *in situ* la nivelul mezangiului, subendotelial sau subepitelial, în interstițiu, pereții vaselor interstițiale și în MB tubulară.

OMS recunoaște 6 clase de glomerulonefrită lupică:

- **clasa I** (nefrita lupică cu modificări mezangiale minime) - deși acești pacienți pot prezenta, din punct de vedere clinic - biologic, semne de afectare renală, morfologia glomerulilor este normală;
- **clasa II** (nefrita lupică cu proliferare mezangială) - este prezentă hiper celularitatea pur mezangială și/sau expansiunea matricei mezangiale;

- **clasa III** (nefrita lupică focală) – caracterizată prin proliferarea celulelor mezangiale, endoteliale și epiteliale, prezența neutrofililor și monocitelor; leziunile nu afectează mai mult de 50% din populația glomerulară;
- **clasa IV** (nefrita lupică difuză) - aceleași modificări ca în clasa III, dar afectează peste 50% din numărul glomerulilor;
- **clasa V** (nefrita lupică membranoasă) - în MO și în ME prezintă aspect identic cu al GN membranoase idiopatice;
- **clasa VI** (nefrita lupică cu scleroză avansată) - peste 90% din glomeruli sunt sclerozați complet, fără semne de activitate reziduală.

Tubii sunt atrofiați sau dilatați, unii cu cilindri hialini în lumen. Interstițiul este sediul unei fibroze fine cu infiltrat inflamator cronic. Vasele pot prezenta leziuni inflamatorii și necroze fibrinoide similare celor din poliarterita nodoasă.

NEFROPATIA DIABETICĂ

Termenul de nefropatie diabetică include un conglomerat de leziuni care apar la nivelul rinichiului în evoluția DZ. Modificările renale apar după 12 - 22 ani de evoluție a DZ și afectează 20 - 30% dintre acești pacienți.

Nefropatia diabetică se manifestă *clinic* prin proteinurie discretă, mai rar marcată, până la SN, HTA, fenomene de insuficiență renală cronică, în formele avansate de afectare renală.

Macroscopic, în fazele inițiale, rinichii pot fi simetric crescuți în volum, ulterior aspectul macroscopic fiind foarte variabil, în funcție de asocierile lezionale (HTA, pielonefrită). În stadiile finale, rinichii sunt micșorați în volum, cu suprafața microgranulară, cu retracții cicatriciale adânci și uneori cu aspecte de necroză papilară.

Modificările histopatologice interesează glomerulii, tubii, interstițiul și vasele sanguine. Leziunile de la nivelul glomerulilor sunt rezultatul vasculopatiei diabetice care afectează arterele mici din întregul organism și includ:

1. îngroșarea membranei bazale capilare;
2. glomeruloscleroza difuză;
3. glomeruloscleroza nodulară;
4. leziunile exsudative/insudative

1. Îngroșarea MB capilare apare de obicei la toți diabeticii și face parte din microangiopatia diabetică.

2. Glomeruloscleroza difuză. Leziunile glomerulare difuze nu sunt specifice DZ. Ele se caracterizează prin îngroșarea difuză a MBG și sporirea

matricei mezangiale. Poate fi prezentă o ușoară hiper celularitate mezangială. Aproape toți glomerulii sunt afectați. Îngroșarea MBG se asociază cu creșterea permeabilității capilare, cu formarea de microanevrisme. Expansiunea matricei mezangiale devine mai evidentă după 10 - 20 de ani de evoluție a DZ. Pe măsură ce leziunile difuze progresează, se produce o scleroză difuză a ghemului capilar glomerular.

3. Glomeruloscleroza nodulară se suprapune, de regulă, pe leziuni de glomeruloscleroză difuză și reprezintă forma cea mai tipică a nefropatiei diabetice, descrisă de Kimmelstiel și Wilson în 1936. Se caracterizează prin prezența leziunilor nodulare Kimmelstiel-Wilson care apar mai ales la periferia lobulilor glomerulari. În colorațiile uzuale se prezintă ca niște conglomerate sferice eozinofile, mai mult sau mai puțin omogene, unice sau multiple, de dimensiuni diferite. Nodulii sunt PAS-pozitivi, conținând lipide și fibrină. În impregnarea argentică au o structură argirofilă fibrilară, concentric lamelară. Numărul glomerulilor afectați variază de la caz la caz. Capilarele din vecinătatea formațiunilor nodulare se dilată, cu formare de microanevrisme care se pot rupe, conducând la simfize parieto-capilare și la fibroza spațiului Bowman. Pe măsură ce boala avansează, nodulii cresc în volum, comprimă și obliterează capilarele glomerulare. Glomeruloscleroza nodulară trebuie discriminată de forma lobulară a glomerulonefritei membrano-proliferative și de amiloidoza renală.

4. Leziunile exsudative/insudative:

- leziunea *fibrin cap* este reprezentată de acumularea de material hialin, în lumenul capilarelor glomerulare, adesea aderent de peretele capilar (subendotelial);
- leziunea *capsular drop* este reprezentată de depunerea în spațiul de filtrare a unui material similar celui descris anterior în capsula Bowman;
- arterioscleroza hialină.

Leziunile de glomeruloscleroză și cele insudative vasculare vor conduce la glomeruloscleroză globală cu glomeruli de dimensiuni mari.

Clasa	Modificări glomerulare identificate
I	Îngroșarea difuză a MBG în ME
IIa	Expansiune mezangială ușoară
IIb	Expansiune mezangială severă
III	Glomeruloscleroză nodulară (minim un nodul Kimmelstiel-Wilson)
IV	Glomeruloscleroză diabetică avansată (scleroze globale ce afectează >50% dintre glomeruli)

Tabel 4. Clasificarea leziunilor din nefropatia diabetică, adaptat după Tervaert et al, *Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy*

Leziunile vasculare ale rinichiului în DZ pot fi considerate ca o parte a microangiopatiei diabetice. Arterele intrarenale reprezintă sediul unor leziuni de arterioscleroză și de arteriolo-scleroză hialină, leziuni care interesează atât arteriolele aferente cât și cele eferente.

Leziunile tubulare sunt reprezentate de: picături hialine în epiteliul tubular, atrofii tubulare, îngroșarea MB tubulare și infiltrarea glicogenică a celulelor epiteliale din porțiunea dreaptă a tubilor proximali - leziunea Armanni-Ebstein. Această leziune a fost semnalată în stadii precoce ale nefropatiei diabetice.

Interstițiul este sediul unei fibroze variabile și a unui infiltrat inflamator limfoplasmocitar care simulează o pielonefrită sau o nefrită interstițială cronică.

NEFROPATIA AMILOIDĂ

Amiloidozele cu amiloid AA și AL se complică adesea cu afectarea rinichiului. Aspectele în MO și în ME sunt identice, imunohistochimie (IHC) și spectrometria de masă fiind cele care pot diferenția formele de amiloidoză renală. Amiloidul AA (derivat din proteina amiloidă A serică) crește în procesele inflamatorii, astfel că depozitele de amiloid AA se asociază cu boli inflamatorii cronice (artrită reumatoidă, tuberculoză etc). Amiloidul AL, derivat din lanțurile ușoare de Ig λ sau κ , produse prin proliferarea clonală a limfocitelor B sau a plasmocitelor, se depune în rinichi la bolnavii cu mielom multiplu, macroglobulinemie Waldenstrom sau limfom non-Hodgkin.

Clinic, amiloidoza renală se manifestă prin proteinurie neselectivă, adesea cu sindrom nefrotic, progresând spre fenomene de insuficiență renală cronică.

Macroscopic, rinichiul este normal ca mărime sau ușor mărit în volum, de culoare gri-palidă și are consistență fermă.

Microscopic, principalele modificări structurale observate în stadiile precoce ale bolii apar la nivelul glomerulilor. Leziunile afectează aproape toți glomerulii și variază în intensitate de la un glomerul la altul.

Primele depuneri de amiloid apar la nivelul mezangiului și subendotelial, sub forma unui material extracelular omogen, eozinofil în colorația HE, pozitiv la colorația Roșu de Congo, cu birefrință în lumina polarizată ("măr verde"). Depozitele de amiloid cresc progresiv în volum, antrenând o lărgire a spațiilor intercapilare, cu extindere de-a lungul MB capilare. Unele lumene capilare apar obliterate, altele ectaziate, cu aspect pseudoanevrismal. Cu timpul, întregul ghem capilar glomerular este transformat într-o masă eozinofilă acelulară în care amiloidul tinde să-și piardă caracterele tinctoriale față de coloranții specifici.

În stadiile avansate, tubii proximali prezintă diferite grade de atrofie și frecvenți cilindri hialini endoluminali. MB tubulară este îngroșată prin depunere de amiloid. Arterele intrarenale și arteriolele aferente glomerulare pot prezenta depuneri amiloide în grosimea peretelui. Depozite de amiloid pot fi identificate și la nivelul interstițiului.

GLOMERULONEFRITA CRONICĂ

Glomerulonefrita cronică (GNC) reprezintă stadiul final al diferitelor tipuri de glomerulopatii, în special al GSFS, GNRP, GNMP și al nefropatiei membranoase. În jur de 20% din glomerulonefritele cronice apar fără istoric de boală renală, reprezentând stadiul final al unor forme asimptomatice de glomerulonefrite, necunoscute până la apariția uremiei.

Clinic, boala se dezvoltă insidios, fiind descoperită tardiv, în stadiu de insuficiență renală cronică. Adesea afectarea renală este depistată datorită proteinuriei, HTA (care poate să domine tabloul clinic) sau retenției azotate.

Macroscopic, rinichii sunt simetric micșorați în volum și greutate, de consistență crescută, cu suprafața externă fin granulară (rinichi mic, granular). Capsula este aderentă, iar decapsularea se face cu greutate, cu rupturi ale parenchimului renal. Pe secțiune, corticala este subțiată, fără linie de demarcație față de medulară. Țesutul adipos din jurul calicelor și bazinetului este sporit. Arterele renale apar proeminente, îngroșate.

Microscopic, leziunile rinichiului sunt de un deosebit polimorfism și interesează glomerulii, tubii, vasele și interstițiul. Alături de rari glomeruli cvasinormali sau hipertrofiați compensator se găsesc glomeruli cu leziuni diverse și de intensitate variabilă, ca de exemplu: glomeruli cu scleroză incipientă a capsulei Bowman; glomeruli cu proliferarea celulelor mezangiale și simfize parieto-capilare; glomeruli cu semilune epiteliale și atrofia marcată a ghemului capilar; glomeruli complet sclerozați și hialinizați. Tubii corespunzători glomerulilor alterați sunt dispăruți sau atrofiați, iar cei care aparțin glomerulilor încă funcționali sunt hipertrofiați compensator, uneori cu cilindri hialini în lumen.

Arterele intrarenale mici și medii au pereții îngroșați, sclerozați, hialinizați și lumenul îngustat și deformat.

Interstițiul este expansionat prin fibroză și infiltrat inflamator cronic bogat.

Pe măsură ce modificările tuturor compartimentelor progresează, este dificil de stabilit natura glomerulară, tubulară, vasculară sau interstițială a leziunii primare.

Rinichiul din fazele finale ale dializei de lungă durată prezintă o serie de modificări denumite "**modificări ale dializei**". Aceste modificări includ îngroșarea intimei arteriale prin acumularea de celule musculare netede,

calcificări ale capilarelor glomerulare și ale MB tubulare, depozite extinse de cristale de oxalat de calciu în tubii renali și în interstițiu, dezvoltarea de tumori renale (adenoame, carcinoame).

Bolnavii cu glomerulonefrită cronică prezintă leziuni și la nivelul altor organe: pericardită uremică, hipertrofie ventriculară stângă, gastroenterită uremică, hiperparatiroidism secundar cu nefrocalcinoză și osteodistrofie renală, pneumonie uremică.

Evoluția GNC: în absența dializei sau a transplantului renal, boala evoluează spre deces.

NEFROPATII VASCULARE

Nefropatiile vasculare includ, alături de alte leziuni (vasculite, stenoza de arteră renală etc), modificările renale din HTA.

HTA reprezintă o stare patologică în care tensiunea arterială prezintă valori ridicate o perioadă îndelungată (>140 mmHg presiunea sistolică și >90 mmHg presiunea diastolică).

HTA poate fi **primară** (esențială, idiopatică), mecanismul de producere fiind în principal neurogen sau **secundară** unor afecțiuni endocrine, renale, vasculare etc.

Din punct de vedere evolutiv, HTA poate fi benignă sau malignă.

HTA benignă are o evoluție îndelungată. Leziunile renale nu sunt obligatoriu prezente, iar insuficiența renală lipsește de obicei.

HTA malignă (accelerată) reprezintă o afecțiune severă, care duce la deces în câțiva ani. Se caracterizează prin: presiune diastolică >140 mmHg, modificări vasculare retiniene, edem papilar, alterarea funcției renale. Ca atare, leziunile renale sunt întotdeauna prezente, iar fenomenele de insuficiență renală apar, cel puțin în faza terminală a bolii.

Modificările renale din HTA corespund stadiului benign și malign, realizând nefroangioscleroza benignă și nefroangioscleroza malignă.

NEFROANGIOSCLEROZA BENIGNĂ (NEFROSCLEROZA HIPERTENSIVĂ TIPICĂ)

Leziunile renale sunt cauzate de ischemia produsă prin leziunile vasculare de ATS și arterioscleroză. O formă ușoară de nefroangioscleroză benignă se identifică autopsic la pacienții cu vârsta peste 60 de ani. Severitatea leziunilor renale crește în prezența HTA și a DZ.

Clinic, de regulă nu există anomalii evidente ale funcției renale, ci doar modificări subtile (pierderea capacității de concentrare a urinei sau scăderea ratei de filtrare glomerulară). Un număr redus de pacienți cu HTA benignă dezvoltă insuficiență renală cronică.

Macroscopic, rinichii sunt simetric afectați, mai mici decât în mod normal (cântărind în jur de 110-130 g fiecare), cu suprafața inițial netedă, apoi fin granulară, ca urmare a dispariției unor glomeruli renali și a hipertrofiei tubilor funcționali. Ocazional sunt prezente cicatrici grosolane. Pe secțiune, corticala rinichiului este subțiată.

Microscopic, modificarea primară o constituie îngustarea lumenului arterelor mici și arteriolelor, prin îngroșarea peretelui acestora.

Arterele interlobulare și arcuate prezintă o leziune caracteristică care constă în îngroșarea fibroasă a intimei, dedublarea laminei elastice, hipertrofia mediei, cu îngustarea consecutivă a lumenului. Această leziune, denumită **hiperplazie fibroelastică**, însoțește arteriolohialinoza și crește în intensitate odată cu înaintarea în vârstă și în prezența HTA.

Arterele mici și arteriolele prezintă îngroșarea hialină a întregului perete, de aspect omogen, eozinofil – **arterioscleroză hialină**. Leziunea se extinde de la arteriolele aferente la capilarele glomerulare care apar îngroșate, iar cu timpul se produce hialinizarea întregului ghem capilar.

Modificările glomerulare variază considerabil de la caz la caz. Unii glomeruli apar normali, iar alții prezintă modificări ischemice. Inițial, capilarele glomerulare sunt modificate prin îngroșarea, cudarea și colapsul MBG, apoi se reduce treptat numărul de celule din glomeruli, se depune collagen în spațiul Bowman, apare fibroza periglomerulară și scleroza completă a unor glomeruli.

Tubii corespunzători glomerulilor ischemiați prezintă diferite grade de atrofie, până la completa lor dispariție. În alte zone, tubii apar hipertrofiați compensator. Ariile de glomeruli sclerozați cu tubii corespunzători atrofici tind să se aglomereze în mici focare dispuse subcapsular, adiacent unor focare fără modificări semnificative ale glomerulilor și tubilor, explicând astfel aspectul microgranular al corticalei renale.

Țesutul interstițial prezintă, în zonele cu atrofie tubulară, o fibroză fină și infiltrat inflamator limfoplasmocitar.

Caracterul în focare al leziunilor stă la baza discreției semnelor clinice de afectare renală cu instalarea, foarte rar, a insuficienței renale cronice. De obicei, bolnavii sucombă prin accidente cerebro-vasculare, insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență coronariană.

NEFROANGIOSCLEROZA MALIGNĂ (NEFROPATIA HIPERTENSIVĂ MALIGNĂ)

Este o boală renală care apare în cursul fazei maligne sau accelerate a HTA. Frecvent se supraadaugă unei HTA esențiale benigne (50% dintre pacienți) sau unei boli renale cronice (glomerulonefrită sau nefropatie de reflux). În forma pură afectează tinerii, mai frecvent bărbații de culoare.

Clinic, boala afectează cu predilecție bărbații în jurul vârstei de 40 de ani, care prezintă cefalee, amețeli, grețuri, vărsături, tulburări vizuale (scotoame) sau chiar encefalopatie. Hematuria și proteinuria sunt frecvente, cu deteriorarea progresivă a funcției renale. În jur de 90% din decese sunt cauzate de uremie, restul de 10% fiind determinate de hemoragia cerebrală și de insuficiența cardiacă.

Macroscopic, rinichii au dimensiuni normale sau reduse (în funcție de existența și durata HTA benigne preexistente), suprafața netedă sau fin granulară, cu hemoragii mici, peteșiale consecutive ruperii arteriolelor și capilarelor glomerulare. Uneori se identifică infarcte corticale de dimensiuni reduse.

Microscopic, aspectul cel mai semnificativ îl constituie necroza fibrinoidă și tromboza lumenului arteriolelor aferente glomerulare, leziuni care se extind uneori și la ghemul capilar glomerular. În vecinătatea focarelor de necroză fibrinoidă glomerulară se remarcă un infiltrat de polimorfonucleare neutrofile, proliferarea celulelor endoteliale și a celulelor extracapilare, cu formare de semilune epiteliale. Alături de glomeruli cu leziuni active, proliferativ-necrotice se găsesc glomeruli sclerozizați și glomeruli cu aspect normal sau cu discrete îngroșări ale MBG.

Focarele de necroză fibrinoidă, sub forma materialului granular, eozinofil, pot fi decelate și la nivelul arterelor interlobulare și arcuate. Uneori, în grosimea peretelui arteriolar cu necroză fibrinoidă se găsesc infiltrate de polimorfonucleare și mononucleare, realizând aspectul de **"arteriolită necrotizantă"**. La nivelul arterelor interlobulare și a arteriolelor mari apare o îngroșare a intimei, produsă prin proliferarea concentrică a celulelor musculare netede și sporirea fibrelor de collagen dispuse în straturi concentrice, cu aspect în "foi de ceapă", realizând "arterioloscleroza hiperplazică". Lumenul acestor vase este redus până la obliterare.

Modificările tubulare sunt foarte pronunțate. Țesutul interstițial este sediul unei fibroze fine și a unui infiltrat inflamator cronic și granulocitar dispus adesea subcapsular.

NEFROPATIILE TUBULO-INTERSTIȚIALE

Nefropatiile tubulo-interstițiale reprezintă un grup de boli ale rinichiului în care alterările morfologice și funcționale interesează primar interstițiul și tubii renali, glomerulii fiind cruțați sau afectați tardiv în evoluția bolii. În majoritatea cazurilor de nefropatii tubulo-interstițiale cauzate de infecții este afectat și pelvisul renal, de unde și denumirea de pielonefrite (PN) (*pyelo* – pelvis). Termenul de nefrită interstițială, acută sau cronică, este

rezervat cazurilor de nefropatii tubulo-interstițiale non-bacteriene de etiologie extrem de diversă (Tabel 5).

Tabel 5. Etiologia nefritelor interstițiale acute și cronice.

Nefrite interstițiale acute	Nefrite interstițiale cronice
Induse de medicamente: - alergice - toxice - idiopatice. Mediate imun: - boala anti-membrană bazală tubulară - depozite de complexe imune - mediate de limfocitele T (sarcoidoza, idiopatice). Asociate infecțiilor: - reactive (virale, bacteriene) - directe (infecții virale, cu leptospire, ricketsii, mycobacterii). Ereditare și metabolice: - formare de cristale - mediate de paraproteine - induse de toxine - ereditare. Induse de radiații Idiopatice	Obstrucția* Refluxul* Sindromul Sjögren Medicamente (litiul, antiinflamatoarele nesteroidiene) Nefropatia balcanică Radiațiile Nefronoftizia juvenilă Familiale

* de obicei în asociere cu o componentă infecțioasă
(După Damijanov și Linder, 1996).

PIELONEFRITELE

PN sunt inflamații tubulo-interstițiale cu afectarea concomitentă a structurilor pelo-caliceale.

PN pot avea un caracter acut sau cronic, cu interesarea unuia sau a ambilor rinichi.

Pielonefrita acută (PNA)

Este produsă de infecții bacteriene propagate fie pe cale hematogenă, în cursul unor septicemii sau bacteriemii, fie pe cale ascendentă, având ca punct de plecare o cistită asociată cu reflux vezico-ureteral.

Microorganismele incriminate în producerea pielonefritelor acute sunt: *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Streptococcus faecalis*, stafilococi, fungi etc.

PNA este favorizată de o serie de condiții predispozante:

- obstrucția urinară, congenitală sau dobândită;
- manevrele instrumentare la nivelul tractului urinar (cateterizări);
- refluxul vezico-ureteral;
- sarcina;
- prolapsul uterin;
- leziunile renale preexistente care produc cicatrizări intrarenale și obstrucții;
- DZ care crește susceptibilitatea la infecții și determină disfuncții neurogene ale vezicii urinare;
- imunodepresia și imunodeficiența;
- sexul și vârsta: la femei, după primul an de viață și până la 40 de ani, infecția este mai frecventă în absența obstrucției urinare, în timp ce la bărbații peste 40 de ani infecția este favorizată de obstrucția prin hiperplazie nodulară de prostată/hipertrofie benignă de prostată.

Clinic, boala debutează brusc, adesea cu fenomene de cistită (polakiurie, disurie, micțiuni imperioase), dureri lombare/în flanc, febră, stare generală influențată, alterarea funcției renale în formele severe de boală. Examenul de urină arată bacteriurie, piurie, cilindri leucocitari +/- hematurie, iar urocultura pune în evidență agentul etiologic.

Macroscopic, unul sau ambii rinichi sunt de regulă măriți în volum. În PNA produse pe cale hematogenă este afectată corticala renală la nivelul căreia se decelează microabcese. În cazul infecțiilor ascendente, bazinetul și calicele au mucoasa acoperită cu un exsudat purulent, iar în parenchimul renal apar striuri gălbui înconjugate de brăuri hemoragice, dispuse radier, dinspre bazinet spre corticală. Prin confluarea striurilor se produc abcese în parenchimul renal. În pielonefrita acută produsă prin reflux, leziunile afectează în special polii rinichiului.

Microscopic, în fazele precoce ale bolii, infiltratul granulocitar este limitat la țesutul interstițial. Cu timpul, reacțiile inflamatorii invadează și distrug pereții tubilor, producând abcesele caracteristice. Lumenul tubular reprezintă o cale de extindere a infecției de-a lungul nefronului până în tubii colectori. Rareori glomerulii pot fi sediul unei inflamații invazive prin interesarea capsulei și a anselor capilare glomerulare. Mucoasa pielo-caliceală prezintă semnele unei inflamații acute.

Un aspect caracteristic în PNA îl constituie prezența unor zone de parenchim normal sau cvasinormal între focarele de inflamație tubulo-interstițială.

Complicațiile PNA:

- necroza papilară (papilita necrotizantă), uni sau bilaterală – mai frecventă la diabetici, la pacienții cu obstrucții de tract urinar și în cazul abuzului de analgezice; se prezintă *macroscopic* ca zone slab definite, de culoare albicioasă-gălbuie, în porțiunea apicală sau în cele două treimi distale ale piramidelor renale. *Microscopic* asociază imaginile necrozei ischemice, cu păstrarea siluetelor structurilor locale și un infiltrat leucocitar situat la limita dintre țesutul necrozat și cel viabil;
- pionefroza - apare când exsudatul purulent nu se poate drena și acoperă pelvisul renal, calicele și ureterul;
- abcesele perinefretice iau naștere prin extinderea inflamației supurative, prin capsula renală, în țesutul perirenal.

PNA poate evolua spre vindecare, prin cicatrizare - cicatrici neregulate sub forma unor arii depresionate la nivelul corticalei, având drept corespondent microscopic fibroza interstițială, atrofia tubulară și infiltratul inflamator cronic. Consecutiv procesului de cicatrizare, calicele și pelvisul renal se pot deforma. Dacă se dezvoltă pe fondul obstrucției urinare, DZ sau imunodeficienței, PNA are o evoluție foarte severă, iar dacă se supraadaugă și necroza papilară, boala poate evolua spre insuficiență renală acută. O altă posibilitate evolutivă este cronicizarea, situație în care leucocitele neutrofile sunt înlocuite de celule mononucleare (macrofage, plasmocite, limfocite) și apare fibroza.

Pielonefrita cronică (PNC)

Este o boală renală în care inflamația tubulo-interstițială cronică și cicatrizările renale sunt asociate cu interesarea calicelor și pelvisului renal.

PNC reprezintă o cauză importantă a insuficienței renale cronice și răspunde de un procent de 10 - 20% din cazurile care ajung la dializă sau transplant renal.

Etiopatogenia este controversată. Se admite rolul unei PNA recidivate, cu toate că se cunosc cazuri de PNA fără tendință la cronicizare și cazuri de PNC la bolnavi fără antecedente de PNA.

În dezvoltarea PNC, un rol important revine obstrucției căilor urinare, cu stagnarea urinei și infecție consecutivă (*PNC obstructivă*). Infecția ascendentă, cu punct de plecare o cistită, conduce, în condițiile unui reflux vezico-ureteral congenital, la un reflux intrarenal al urinei infectate, cu producerea PN (*PNC asociată refluxului*).

Clinic, PNC poate evolua silențios sau se manifestă prin simptome de PNA recidivată. În momentul diagnosticului, mulți pacienți prezintă poliurie, nicturie (prin alterarea funcției tubulare), HTA, ușoară proteinurie, piurie +/- bacteriurie, fenomene de insuficiență renală cronică.

Macroscopic, rinichiul este redus în volum, difuz sau segmentar afectat, cu suprafața neregulată, cu granulații mari, inegale, iar bazinetul este îngroșat, cu mucoasa granulară sau atrofică. În cazul PN asociate refluxului, cicatricile largi, contractile afectează polii rinichiului iar calicele sunt dilatate și parenchimul suprajacent atrofiat; restul rinichiului fiind normal sau de aspect ischemic, cu suprafața granulară. În PNC obstructivă, calicele sunt difuz dilatate, cu atrofierea uniformă a parenchimului renal, eventual cu prezența calculilor. Capsula este aderentă și decapsularea se face cu greutate, cu rupturi ale parenchimului renal. În cazul afectării ambilor rinichi, intensitatea modificărilor structurale este inegală.

Microscopic, leziunile inflamatorii au o distribuție multifocală, focarele de inflamație cronică alternând cu zone de parenchim renal normal.

La nivelul acestor focare, leziunile interstițiale din corticală și medulară sunt reprezentate de fibroză difuză și infiltrat inflamator limfoplasmocitar și histiomonocitar, ocazional granulocitar neutrofil și eozinofil (în condițiile unei infecții active), cu dispoziție difuză sau nodulară, uneori cu formare de foliculi limfoizi.

Glomerulii din zonele de inflamație cronică prezintă leziuni secundare: fibroze periglomerulare, scleroza parțială sau completă a ghemului de capilare, modificări secundare HTA.

Tubii sunt atrofiați, dispăruți sau hipertrofiați, dilatați. În lumenul unor tubi dilatați, tapetați de epiteliu aplatizat, se găsesc cilindri hialini ce realizează imagini pseudotiroidiene. Alți tubi conțin în lumen cilindri leucocitari.

Arterele din zonele afectate au lumenul deformat și pereții îngroșați prin scleroză intimală obliterativă sau prin hialinizare, în cazul pacienților hipertensivi.

Infiltratul inflamator cronic și fibroza interesează mucoasa caliceală și bazinetală.

O formă rară de pielonefrită cronică este **pielonefrita xantogranulomatoasă** care apare în infecția urinară cu E. Coli și Proteus, în condițiile obstrucției urinare.

Se caracterizată *macroscopic* prin prezența unor arii sau noduli mari, galben-portocalii ce mimează o tumoră, iar *microscopic* printr-un infiltrat inflamator constituit din macrofage spumoase, plasmocite, limfocite, polimorfonucleare neutrofile și ocazional celule gigante multinucleate.

Pielonefrita tuberculoasă

Tuberculoza renală apare în urma unei infecții tuberculoase diseminată hematogen, cu punct de plecare cel mai frecvent o tuberculoză pulmonară. În alte cazuri, leziunile de tuberculoză metastatică cu localizare genito-urinară (epididim, vezica urinară, trompe) pot constitui sursa unei infecții ascendente, cu afectarea rinichiului.

Tuberculoza renală se manifestă de obicei în viața adultă și poate rămâne sub o formă latentă timp de mai mulți ani.

Principalele forme anatomo-clinice sunt: miliară, nodulară, ulcero-cazeoasă, pionefroza tuberculoasă, rinichiul mastic tuberculos.

Forma miliară apare în cursul unei tuberculoze miliare generalizate. Sunt afectați ambii rinichi care au corticala presărată cu numeroși tuberculi miliari ce pot conflua și formează astfel noduli simpli.

Forma ulcero-cazeoasă debutează cu conglomerate de foliculi tuberculoși localizați la limita dintre corticală și medulară. În anumite condiții (congestie renală, suprasolicitarea funcțională a rinichiului, infecții) leziunile se extind din aproape în aproape, de-a lungul tubilor renali sau prin limfaticile locale, rezultând conglomerate tot mai mari de foliculi tuberculoși cu necroză cazeoasă. Acestea au tendința de a se extinde spre papila renală, de a se cazeifica și ramoli, cu eliminarea cazeumului în bazinet și formarea unei caverne tapetate de material cazeos. Infecția bazinetului se propagă ascendent, prin tubi, în alte zone de parenchim, cu formare de caverne multiple. În leziunile cavitare nedrenate, procesele de lichefiere a maselor de cazeum, prin suprainfecții cu germeni piogeni, produc pionefroză tuberculoasă. În unele situații, cazeumul este reținut în focare ca o masă densă, gălbuie, unsuroasă care a fost asemănată cu chitul, realizând aspectul de rinichi mastic.

Clinic, PNC tuberculoasă se manifestă prin indispoziție, febră/subfebrilități, dureri lombare, disurie, piurie, hematurie și prezența de bacili tuberculoși în urină. La pielografie se observă distrucția unor papile renale. Vindecarea leziunilor de tuberculoză renală se soldează cu cicatrici fibroase retractile și deformante și/sau stenoze ureterale.

NEFROPATIILE TUBULARE

Necroza tubulară acută (NTA)/injuria acută a rinichiului este o cauză majoră a insuficienței renale acute. Clinic, insuficiența renală acută se manifestă prin oligurie severă până la anurie, tulburări electrolitice și de pH care duc la deces. Dacă bolnavul supraviețuiește, diureza reluată este masivă, dar caracterizată printr-o urină slab concentrată. Treptat, funcția renală revine la normal.

NTA poate fi ischemică și toxică (nefrotoxică).

Din punct de vedere patogenic, evenimentele decisive în NTA ischemică și nefrotoxică sunt : 1) injuria tubulară și 2) perturbarea persistentă și severă a fluxului sanguin, cu ofertă diminuată de oxigen și substanțe nutritive către celulele tubulare.

NTA ischemică se întâlnește în stări de șoc, cu prăbușiri ale TA și ischemie renală severă. Apare în: șocul sever postoperator, șocul endotoxinic din infecțiile bacteriene severe, șocul din arsurile cutanate extinse, șocul din avorturi, din hemoragiile retroplacentare și postpartum, șocul din hemoliza masivă prin transfuzii incompatibile (cu hemoglobinurie), șocul din sindromul de strivire (cu mioglobinurie), șocul după operații pe rinichi și ficat (sindrom hepato-renal).

Macroscopic, rinichiul este mărit în volum, edemațiat, palid, tumefiat. Pe secțiune, corticala este palidă, cu sufuziuni hemoragice, iar medulara apare congestionată.

Microscopic, în rinichiul de șoc apar necroze celulare cu distribuție focală în tubii proximali și în porțiunea groasă a ansei Henle, dar nu sunt cruțate nici alte segmente ale tubilor proximali și distali. În ciuda denumirii leziunii care indică moartea celulară, în biopsia renală prelevată de la pacienții cu NTA ischemică, nu se identifică aspecte de necroză extensivă, ci o varietate de leziuni de suferință tubulară: atenuarea sau dispariția marginii în perie a celulelor tubulare, cu dilatarea lumenului, decapitări ale polului apical, vacuolizarea și detașarea celulelor epiteliale tubulare, cu descuamarea lor în lumen. Focarele de necroză pot cuprinde uneori toată grosimea peretelui tubular, fiind deseori asociate cu rupturi ale MB tubulare (tubulorexis). În tubii distali și colectori se găsesc frecvent cilindri proteici hialini (constituiți din proteine plasmatică) și cilindri granulari pigmentari, alcătuiți din hemoglobină și mioglobină.

În interstițiu se remarcă discret edem, număr redus de limfocite, plasmocite și granulocite neutrofile, acumulare de granulocite în vasele drepte din medulară. Dacă bolnavul supraviețuiește, în faza de reluare a diurezei se remarcă aspecte de regenerare a celulelor epiteliale restante: celule aplatizate, cu citoplasmă bazofilă, nuclei hiperchromi, mitoze. Dacă în tubii contorți distali și în tubii colectori fenomenele regenerative sunt foarte intense, apar mase sincitiale (mase citoplasmatică multinucleate). Cu timpul, procesul de regenerare determină o repopulare a tubilor, iar în caz de supraviețuire nu apar leziuni reziduale.

Necroza tubulară acută nefrotoxică este consecința acțiunii directe a toxicelor asupra epitelului tubular. Este produsă de numeroase

medicamente și toxice: antibiotice (gentamicină, cefalosporină), anestezice, substanțe de contrast radiologice, agenți chimioterapici, metale grele (bismut, mercur, uraniu), solvenți organici (tetraclorura de carbon, alcool metilic, etilenglicol), ciuperci, insecticide, venin.

Microscopic apar necroze extinse ale epiteliului tubular. Tubul contort proximal reprezintă segmentul cel mai afectat. Nu se produc rupturi ale MB tubulare, ceea ce ușurează considerabil procesul de regenerare și vindecare. Se menționează o anumită particularitate și selectivitate în localizarea leziunilor la nivelul sistemului tubular, în funcție de substanța toxică în cauză.

În ambele tipuri de necroză tubulară acută glomerulii nu sunt afectați. Uneori se depune material proteic în capsula Bowman sau au loc transformări cuboidale ale epiteliului capsulei Bowman.

REJETUL TRANSPLANTULUI RENAL

Transplantul renal reprezintă tratamentul de elecție pentru cea mai mare parte a bolnavilor cu insuficiență renală. Progresele înregistrate în ultimii ani în terapia imunosupresoare creează condiții de reușită în multe dintre aceste cazuri.

Se consideră că în rinichi există mai multe mecanisme umorale și celulare implicate în rejetul alogrefei. Există două grupe majore de antigeni tisulari care sunt principalii determinanți ai activității imune împotriva rinichiului transplantat:

- incompatibilitatea antigenilor de grup sanguin ABO, prin intermediul anticorpilor circulanți preformați, determină rejetul supraacut;
- incompatibilitatea antigenilor HLA, exprimate de majoritatea membranelor celulare, determină rejetul acut sau cronic.

Rejetul supraacut

Se poate produce la câteva minute după revascularizare și poate fi evident chiar intraoperator, prin cianoza și scăderea turgorului grefei. Activarea complementului atrage neutrofile, ale căror efecte citotoxice determină tumefierea celulelor endoteliale. Acumularea neutrofilelor în capilarele glomerulare reprezintă un semn al ireversibilității procesului. Alterările celulelor endoteliale sunt urmate de formarea de trombi fibrino-trombocitari. Vasospasmul, observat și în arterele mici, contribuie la accentuarea alterărilor.

Rejetul acut

Se produce în primele săptămâni sau luni după transplant și debutează brusc, cu oligurie, azotemie, febră și durere localizată în zona grefei.

Sensibilizarea primitorului la antigenii grefei determină reacții celulare – mediate sau / și anticorp – dependente. Astfel, în cadrul rejetului acut, putem diferenția:

- rejetul celular, mediat predominant de celulele T, care se caracterizează prin edem interstițial, congestie capilară peritubulară și infiltrat inflamator, la început constituit din limfocite T imature, apoi și din limfocite mici, macrofage și plasmocite; infiltratul este inițial focal, concentrat în jurul capilarelor peritubulare, dar ulterior infiltrează tubii, determinând distrucția lor;
- rejetul vascular, determinat de acțiunea anticorpilor asupra endoteliului vascular, se caracterizează prin alterări ale arterelor mici și arteriolelor; într-o primă fază se constată tumefieri și vacuolizări ale celulelor endoteliale, cu acumulare subendotelială de lichid și infiltrat mononuclear; în evoluție se constată acumularea de fibrină și proliferarea evidentă a intimei; trombi asociați acestor leziuni sunt de obicei mici și neocluzivi, dar se pot extinde când lumenul este îngustat; în cazul progresiei leziunilor se constată necroza ischemică a unor anse capilare glomerulare.

Rejetul cronic

Devine evident clinic după o perioadă mai îndelungată (luni, ani), prin apariția progresivă a azotemiei, oliguriei și HTA.

Rejetul cronic implică afectarea vaselor arteriale sau a glomerulilor dar, în majoritatea cazurilor, pot coexista ambele tipuri de alterări. În toate cazurile se observă scleroză interstițială și atrofie tubulară, dar infiltratul inflamator este deseori discret:

- rejetul cronic vascular afectează o mare parte a vaselor arteriale, de la arteriole la artera renală; se observă îngroșarea marcată a intimei prin proliferarea celulelor stromale și depunere de matrice; infiltratul inflamator din peretele vascular este mai puțin intens decât cel din rejetul acut vascular; uneori pot fi observate celule spumoase și fragmentări ale limitantei elastice interne;
- glomerulopatia cronică post – transplant se caracterizează prin necroza ischemică segmentară a capilarelor unor glomeruli izolați; alți glomeruli sunt măriți în volum și prezintă leziuni difuze, cu lărgirea și scleroza mezangiului și îngroșarea spațiului subendotelial; în unele cazuri se observă glomeruloscleroză extinsă și hipocelularitate glomerulară.

Recidivarea bolii renale după transplantul renal

Cele mai frecvente recurențe ale bolii renale în alogrefă se înregistrează pentru glomerulonefrite. Leziunile cel mai des recidivante sunt

boala cu depozite dense și nefropatia diabetică. Recidivele sunt mai puțin frecvente în cazul glomerulosclerozei focale și segmentare și al nefropatiei membranoase. Surprinzător, rareori au fost raportate recurențe ale nefritei lupice.

TUMORILE RENALE

TUMORILE BENIGNE ale rinichiului sunt rare și, cu mici excepții, nu ridică probleme din punct de vedere clinic. Cele mai comune tumori benigne sunt: adenomul, oncocitomul, angiomiolipomul, fibromul, lipomul, hemangiomul, nefromul chistic, nefromul mezoblastic.

Tabel 6. Clasificarea tumorilor renale ale adultului.

Tumori benigne	Tumori maligne
<i>Epiteliale</i>	
- oncocitomul - adenomul papilar	- carcinoame cu celule renale – carcinomul cu celule clare – carcinomul papilar – carcinomul cu celule cromofobe – carcinomul de ducte colectoare – carcinomul tubulo-chistic – carcinomul neclasificat – carcinomul asociat bolii polichistice dobândite – carcinoamele asociate translocațiilor - carcinoame cu punct de plecare uroteliul
<i>Non-epiteliale</i>	
- angiomiolipomul	- leiomiosarcomul
- fibromul medular	- angiosarcomul
- tumora cu celule juxtaglomerulare	- rabdomiosarcomul
- hemangiomul	- osteosarcomul
- lipomul	- sarcomul sinovial
- leiomiomul	- sarcomul Ewing
- limfangiomul	- tumora fibroasă solitară.

Adenomul papilar renal este o tumoră frecvent întâlnită la autopsia pacienților în vârstă (40% din pacienții peste 70 de ani). Se dezvoltă în

corticala renală ca o formațiune bine circumscrisă, gălbuie-gri, cu dimensiuni sub 1,5 cm. *Microscopic* are o arhitectură papilară sau tubulo-papilară, mai rar cu dispunere în cordoane sau plaje a celulelor tumorale.

Oncocitomul renal reprezintă aprox. 5-15% din tumorile renale rezecate. Tumora ia naștere din epiteliul tubilor renali distali și se prezintă *macroscopic* ca o masă tumorală circumscrisă, de dimensiuni variate, brun-cafenie, cu cicatrice centrală stelată în cazul tumorilor mari, iar *microscopic* este alcătuită din celule dispuse în cuiburi și insule. Celulele sunt uniforme, au citoplasmă bogată, eozinofilă, granulară (cu numeroase mitocondrii) și nuclei rotunzi, relativ egali.

Angiomiolipomul, cea mai frecventă tumoră mezenchimală a rinichiului, este o tumoră circumscrisă, dar neîncapsulată, boselată, de culoare galbenă, constituită dintr-un amestec de vase sanguine cu perete gros, fibre musculare netede și țesut adipos. Este asociată cu risc de hemoragie spontană. Se întâlnește frecvent la pacienții cu scleroză tuberoasă, situație în care tumora este de obicei asimptomatică, de dimensiuni reduse, multicentrică și bilaterală.

Fibromul medular (tumora renomedulară cu celule interstițiale) apare ca un nodul mic (sub 1 cm diametru), gri-albicios, localizat în medulară și este compus din celule fuziforme incluse într-o stromă bazofilă laxă.

Tumora cu celule juxtaglomerulare (reninomul) ia naștere din celulele aparatului juxtaglomerular fiind diagnosticată la adulți tineri cu HTA.

Hemangiomul renal se dezvoltă în piramide și se manifestă clinic prin hematurie moderată sau severă. Poate fi asociat cu hemangiomatoza pielii și a altor organe.

Lipomul și leiomiomul sunt tumori cu dezvoltare subcapsulară și intrarenală, fără manifestări clinice evidente. Lipoamele perirenale se dezvoltă din țesutul adipos perirenal și sunt formate din țesut adipos matur.

Nefromul mezoblastic este o tumoră benignă congenitală sau un hamartom depistat în cursul primelor 3 luni de viață. Leziunea are dimensiuni variabile (1-15 cm), este fermă, palidă, cu aspect “în vârtejuri” pe suprafața de secțiune. *Microscopic* este compusă din celule de tip fibroblastic sau miofibroblastic, care se întrepătrund cu elementele parenchimului renal.

TUMORILE MALIGNES ale rinichiului sunt, în marea lor majoritate, de origine epitelială.

Cea mai comună tumoră renală malignă a adultului este carcinomul cu celule renale, iar a copilului, tumora Wilms.

Carcinomul cu celule renale (hipernefromul, adenocarcinomul renal, tumora Grawitz)

Reprezintă 85 - 90% din cancerele renale la adult. Este mai frecvent la bărbați, în decadele 6 - 7 de viață. Datorită culorii galbene și asemănării celulelor tumorale cu celulele clare din corticosuprarenală, s-a considerat inițial că derivă din resturi de suprarenală incluse în rinichi. S-a dovedit însă că tumora ia naștere din epiteliul tubular, fiind deci un adenocarcinom renal cu dezvoltare predominantă la nivelul corticalei renale.

Factorii de risc implicați în dezvoltarea carcinomului cu celule renale sunt: fumatul, obezitatea, HTA, nefropatia prin abuz de analgezice, factorii genetici, expunerea profesională la cadmiu, azbest, boala chistică renală dobândită. O proporție redusă de carcinoame renale sunt familiale și apar în cadrul unor sindroame, ca de exemplu:

- sindromul von Hippel – Lindau (vHL), în care pacienții dezvoltă carcinoame renale multiple bilaterale;
- carcinomul cu celule clare familial;
- carcinomul papilar ereditar, cu tumori papilare multiple, bilaterale.

Clinic, principalul simptom este hematuria macro- sau microscopică. Uneori tumora produce durere în unghiul costo-vertebral și/sau masă tumorală palpabilă la nivelul flancului. În 10% din cazuri bolnavii prezintă sindroame paraneoplazice (febră, policitemie, hipercalcemie, HTA, sindrom Cushing, eozinofilie, reacție leucemoidă, amiloidoză). Până la 1/3 din pacienți au metastaze în momentul diagnosticului.

Macroscopic, tumora, de obicei unică, se poate dezvolta în orice porțiune a rinichiului, mai frecvent la polul superior. Apare ca o masă de dimensiuni variabile (1-15 cm), rotunjită sau lobulată, care proemină pe suprafața rinichiului și este bine demarcată sau invadează țesuturile adiacente. Pe suprafața de secțiune prezintă un aspect solid +/- chistic, o culoare galben-portocalie +/- arii gri-albicioase sau brune, zone hemoragice, necrotice. Dă falsa impresie de încapsulare prin comprimarea țesutului renal învecinat. O caracteristică a tumorii este tendința de invadare a venei renale și, prin producerea unei coloane solide de celule tumorale în acest vas, se extinde în vena cavă inferioară, dând apoi metastaze pulmonare și osoase.

Factori histologici și genetici stau la baza clasificării carcinoamelor cu celule renale în diverse subtipuri tumorale:

- **carcinomul cu celule clare** este cel mai comun subtip; celulele tumorale au citoplasma clară (bogată în lipide și glicogen care se dizolvă în cursul procesării prin includere la parafină) sau eozinofilă, granulară (cantități reduse de lipide și glicogen și numeroase mitocondrii), nuclei mici, rotunzi, cu mitoze rare; există forme cu pleomorfism nuclear marcat și activitate mitotică evidentă; celulele tumorale au o dispoziție tubulară, alveolară,

chistică, în travee și cordoane, separate prin septuri conjunctive subțiri, bogat vascularizate;

- **carcinomul papilar** este adesea multifocal și bilateral și, similar carcinomului cu celule clare, apare în formă sporadică sau familială; *macroscopic* are o culoare gri-brună sau albicioasă (conținut redus de lipide), prezintă arii de necroză, hemoragie, degenerare chistică; *microscopic*, structurile papilare cu ax fibrovascular, în care pot fi decelate celule xantomatoase sau corpi psamomatoși, sunt tapetate de celule cubice sau columnare cu citoplasma bazofilă, eozinofilă sau clară;
- **carcinomul cu celule cromofobe**, o variantă mai rară de carcinom cu celule renale care ia naștere din celulele intercalate ale tubilor colectori, se prezintă *macroscopic* ca o tumoră de culoare bej-brună, iar *microscopic* are ca particularitate caracterul spumos al citoplasmei celulelor tumorale, membrane celulare proeminente, aspectul stafidit al nucleilor, un halou perinuclear de citoplasmă clarefiată;
- **carcinomul de ducte colectoare**, o variantă de carcinom renal agresiv, este constituit din ducte neregulate tapetate de celule marcat atipice;
- **carcinomul sarcomatoid**, în care celulele tumorale imită celulele din sarcoame, reprezintă un model de creștere posibil întâlnit în toate subtipurile descrise anterior.

Cei mai importanți factori de prognostic sunt stadiul tumorii, gradul tumoral și prezența necrozei tumorale. Sistemul Fuhrman, cu 4 grade (1-4), care ia în considerare doar caracteristicile nucleilor (dimensiunea, conturul și prezența nucleolilor proeminenți) este unul dintre sistemele de gradare a carcinoamelor cu celule renale, exceptând carcinomul cu celule cromofobe. Din 2016, OMS/ISUP (Societatea Internațională de Patologie Urologică) a introdus un nou sistem de gradare (gradul nucleolar), tot cu 4 grade, care ia în considerare aspectele nucleolare/nucleare.

Carcinoamele renale au tendința de a metastaza înainte de a determina simptome și semne locale. Cel mai frecvent metastazează în limfonodulii regionali, plămâni, oase, ficat, pleură, suprarenale, cord, creier. În 10 -15% din cazuri apar metastaze contralaterale. Nefrectomia totală sau parțială reprezintă opțiunea terapeutică optimă.

Tumorile renale cu punct de plecare uroteliul pelvisului renal, care constituie sub 10% din tumorile renale primare, sunt reprezentate de papiloame, carcinome uroteliale și mai rar de carcinoame scuamoase sau de alte subtipuri. Clinic, determină hematurie, hidronefroză, durere în flanc.

Aspectele microscopice sunt identice cu cele ale tumorilor omologe cu origine în vezica urinară (vezi tumorile căilor urinare).

Tumora Wilms (nefroblastomul, tumora mixtă renală, adenosarcomul)

Este o tumoră cu grad înalt de malignitate, mai frecventă la grupa de vârstă 2 - 4 ani, reprezentând 30% din tumorile maligne ale copilului. Tumora derivă din resturi nefrogenice și se asociază cu deleția brațului scurt al cromozomului 11.

Macroscopic este o tumoră unilaterală, foarte rar bilaterală, voluminoasă, bine circumscrisă, de obicei cu o pseudocapsulă la periferie. Pe secțiune are aspect pestriț, lobulat, cu arii moi, mixomatoase, zone solide, de culoare gri, alcătuite din țesut cartilaginos hialin și arii de necroză și hemoragie. Tumora invadează frecvent capsula renală, țesutul perirenal și vena renală.

Microscopic are un aspect mixt, mezenchimo – epitelial: arii de blastem renal (celule mici întunecate, cu mitoze frecvente), o componentă epitelială în care se schițează tubi sau glomeruli, stromă mixoidă laxă, cu celule fuziforme de tip fibroblastic +/- arii de țesut cartilaginos, osteoid, adipos, muscular striat. *Anaplazia nucleară* (nuclei mari, hiperchromi, mitoze multipolare) este criteriul care realizează clasificarea în tumori cu histologie favorabilă sau nefavorabilă.

Prognosticul acestei tumori s-a îmbunătățit semnificativ în ultimii ani grație tratamentului multimodal (chirurgie+radioterapie+chimioterapie), cu rate de vindecare de până la 90%.

Sarcoamele renale au ca punct de plecare capsula renală sau țesutul conjunctiv din rinichi și bazinet. Cele mai frecvente tipuri de sarcoame renale la adult sunt: leiomiosarcoamele, angiosarcoamele, rabdomiosarcoamele, și sarcomul Ewing iar la copil sarcomul cu celule clare și tumora rabdoidă.

ANOMALIILE CONGENITALE ALE RINICHIULUI

Anomaliile congenitale ale rinichiului sunt în majoritatea cazurilor consecința unor devieri sau defecte în embriogeneză. Ele sunt foarte frecvente, cele mai multe de importanță minoră, altele însă incompatibile cu viața extrauterină. Multe anomalii pot constitui factori predispozanți pentru boli dobândite ca HTA, PN, calculoza. Dintre anomaliile congenitale ale rinichiului, cele mai importante sunt:

- **Agenezia renală bilaterală**, observată la născuții morți, în cazuri de oligohidramnios, este incompatibilă cu viața. Se asociază cu alte anomalii majore: hipoplazia pulmonară, nas în „cioc de papagal”, bărbie retrasă, pavilioanele urechii implantate jos, mâini în formă de

cazma, anomalii reunite în cadrul sindromului Potter. În agenezie lipsesc ureterele. Embriologic este vorba de absența mugurelui ureteral a cărui creștere induce formarea tubilor derivați din metanefros.

- **Agenezia renală unilaterală** este compatibilă cu viața. Adeseori este asociată cu anomalii congenitale de cord, spina bifida sau cu alte anomalii urogenitale de partea rinichiului lipsă. Unicul rinichi este hipertrofiat compensator. Există riscul ca rinichiul unic să dezvolte tardiv GSFS, prin suprasolicitarea nefronilor.
- **Hipoplazia renală** este întâlnită mai frecvent decât agenezia și poate fi unilaterală sau bilaterală. Rinichiul hipoplazic are un volum sub 50% față de normal, fiind format din maximum 6 lobi, față de 12-14 lobi identificați în rinichii normali. Când hipoplazia este unilaterală, rinichiul contralateral prezintă hipertrofie compensatorie. Hipoplazia renală trebuie diferențiată de rinichiul mic secundar atrofiei sau cicatrizărilor.
- **Rinichiul în potcoavă** este o anomalie care rezultă din fuzionarea rinichilor, cel mai frecvent la polii inferiori, de unde și denumirea de rinichi “în potcoavă”. Istmul care unește cele două porțiuni este format fie din țesut renal, fie din țesut fibros. Bazinetul este într-o poziție anormală, deoarece rotația obișnuită a rinichiului este oprită din cauza fuzionării. Ureterele sunt mai scurte decât normal și pornesc de pe fața anterioară a rinichilor. Pacienții cu astfel de anomalii au un risc mai mare de obstrucție urinară și pielonefrită.
- **Ectopia renală** este o anomalie congenitală uni- sau bilaterală, caracterizată printr-o poziționare anormală a rinichiului (de obicei în pelvis), localizarea acestuia fiind în legătură cu vascularizația anormală.
 - **Ectopia renală simplă** rezultă din imposibilitatea rinichiului de a se "ridica" din pelvis în timpul vieții intrauterine. Fiecare ureter drenează în partea omologă a vezicii urinare.
 - În **ectopia renală încrucișată** ambii rinichi sunt situați de aceeași parte. Anomalia rezultă din tulburarea ascensionării unuia dintre rinichi care trece de partea opusă unde poate rămâne distinct sau fuzionează cu rinichiul pereche. Ureterul rinichiului ectopic se deschide în partea opusă a vezicii urinare.
- **Displazia renală multichistică** este o anomalie de dezvoltare renală asociată frecvent cu alte malformații: agenezie ureterală, atrezie ureterală, stenoză de joncțiune pielo-ureterală, stenoza uretero-vezicală. Poate fi uni sau bilaterală. Se caracterizează histologic prin prezența unor structuri tubulare incomplet diferențiate, înconjurate de

mezenchim primitiv, uneori cu prezența de elemente heterologe (cartilaj). Displazia renală poate fi uni- sau bilaterală, rinichiul afectat putând avea dimensiuni foarte reduse sau mari.

- **Chisturile renale congenitale solitare** sunt rare, de obicei unilaterale, situate mai ales la polul inferior.
- **Boala polichistică unilaterală congenitală** se caracterizează prin înlocuirea parenchimului renal cu chisturi între care mai rămâne puțin parenchim renal.
- **Boala polichistică renală transmisă autozomal-dominant (a adultului)** este o afecțiune renală bilaterală în care parenchimul renal este înlocuit printr-un număr mare de chisturi. O treime din pacienți au, pe lângă modificarea renală, chisturi hepatice, mai rar chisturi splenice sau pancreatice, anevrisme ale arterelor cerebrale, diverticuli colonici. Afectarea renală conduce la insuficiență renală cronică ce impune dializă sau transplant. Boala se manifestă clinic în jurul vârstei de 40 de ani, cu durere în flanc, mase abdominale palpabile, hematurie macroscopică intermitentă, HTA și semne de infecție urinară. Rinichii sunt marcat măriți în volum (cântăresc fiecare până la 4500g), palpabili ca mase abdominale care se extind în pelvis. Au conturul extern distorsionat prin prezența chisturilor de dimensiuni variabile (până la 5cm diametru), pline cu un conținut lichidian clar, tulbure sau hemoragic. Chisturile iau naștere prin dilatarea oricărei porțiuni a nefronului și determină modificări de atrofie ischemică a parenchimului renal restant. La aceste aspecte microscopice se adaugă modificările induse de HTA și infecții.
- **Boala polichistică renală transmisă autozomal-recesiv (a copilăriei)** se caracterizează prin afectare renală bilaterală, cu prezența de chisturi în corticală și medulară, produse prin dilatarea chistică a ductelor colectoare. Majoritatea pacienților afectați decedează în perioada perinatală datorită hipoplaziei pulmonare asociate sau imposibilității de expansiune a plămânilor cauzată de modificările rinichilor. Prin contrast cu boala polichistică transmisă autozomal-dominant, rinichii au un contur extern neted. Chisturile au dimensiuni mici, aspect fuziform, sunt dispuse radier, perpendicular pe capsula renală, conferind rinichiului un aspect buretos.
- În **boala glomerulochistică**, rinichii au dimensiuni mari sau reduse și prezintă, histologic, dilatarea capsulei Bowman într-un număr mare de glomeruli. Ghemul capilar este distorsionat sau imatur.
- **Rinichiul cu medulara buretoasă** prezintă chisturi multiple, de dimensiuni reduse (<5 mm), la nivelul medularei renale.

- **Stenoza de joncțiune pielo-ureterală** este, de obicei, rezultatul unei malformații intrinseci a mușchiului neted din grosimea peretelui tractului urinar de la acest nivel.
- **Agenezia ureterală** este însoțită de absența rinichiului de aceeași parte.
- **Dedublarea ureterală** (duplicitatea ureterală, ureterul bifid), poate fi unilaterală sau bilaterală, parțială, atunci când ureterele se unesc înainte de a se deschide în vezica urinară, respectiv totală, când ureterele se deschid în vezica urinară prin două orificii.

MORFOPATOLOGIA BAZINETULUI, URETERULUI ȘI VEZICII URINARE

Bazinetul, ureterul și vezica urinară sunt adesea afectate în cursul aceleiași boli. Majoritatea modificărilor structurale sunt urmarea unor infecții, prezenței calculilor sau obstrucției căilor urinare.

CISTITELE

Sunt inflamații ale vezicii urinare, similare în ceea ce privește tulburările funcționale pe care le determină, dar diferite ca etiologie, morfologie și evoluție.

În etiologia cistitelor un rol esențial îl deține **infecția**: microbiană (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Stafilococcus*, *chlamydii*, *mycoplasme*), fungică (*Candida albicans*), parazitară (*Schistosoma Haematobium*), virală (adenovirusuri), **ciclofosfamida** și **radiațiile**.

După evoluție și natura leziunilor inflamatorii, se descriu cistite acute și cronice.

Cistitele acute au ca trăsături comune edemul, hiperemia +/- extravazate hematice și infiltratul inflamator cu neutrofile. Leziunile inflamatorii pot afecta numai mucoasa sau întregul perete vezical, îmbrăcând aspecte diferite: cistită hemoragică, supurativă, pseudomembranoasă, gangrenoasă.

Cistitele cronice pot fi produse de infecții urinare cronice, adesea secundare unor infecții ale structurilor adiacente tractului urinar. În alte cazuri sunt urmarea unor cistite acute. În cistitele cronice nespecifice, infiltratul inflamator din lamina propria este dominat de limfocite și plasmocite, este prezentă fibroza corionului și uneori sunt interesate toate straturile peretelui vezical. Cistitele cronice nespecifice îmbracă aspecte morfologice variate: ulcerativă, interstițială, foliculară, eozinofilică, emfizematoasă, calcifiantă. **Cistita interstițială** are o etiologie neelucidată, se prezintă cistosopic ca leziuni peteșiale sau ulcerative ale mucoasei

vezicale, iar *microscopic* se identifică edem, hemoragii în corion, infiltrat inflamator cronic moderat/sever, număr crescut de mastocite. **Cistita foliculară** se caracterizează morfologic prin prezența foliculilor limfoizi cu centri germinativi în corion. **Cistita eozinofilică** determină un aspect edematos, roșietic și uneori pseudotumoral al mucoasei, iar *microscopic* se caracterizează prin inflamație transmurală cu numeroase eozinofile, necroza focală a fibrelor musculare, fibroză. Cistitele granulomatoase sunt reprezentate de cistita tuberculoasă, cistita din infecția cu *Schistosoma Haematobium* și de malacoplazie. **Cistita tuberculoasă** apare ca urmare a afectării mucoasei vezicale de către bacilii din urina infectată provenită din leziuni de tuberculoză renală. Leziuni identice cu cele din cistita tuberculoasă pot apărea secundar instilațiilor cu BCG realizate la pacienți cu carcinoame uroteliale papilare sau in situ.

LITIAZA RENALĂ

Reprezintă formarea de calculi la nivelul aparatului urinar. Calculii urinari se formează prin precipitarea constituenților anorganici ai urinei pe un nucleu de material organic (glicoproteine, celule epiteliale descumate).

Precipitarea substanțelor anorganice este favorizată de o urină hiperconcentrată și suprasaturată, prin secreția excesivă a constituenților acesteia sau aport hidric redus, precum și de infecția urinară.

Calculii pot fi prezenți oriunde la nivelul căilor urinare, cele mai comune localizări fiind calicele, bazinele și vezica urinară.

Tipuri de calculi urinari:

- Calculii de oxalat de calciu sau de oxalat și fosfat de calciu reprezintă 70%-80% din totalul calculilor urinari. Cei de oxalat de calciu sunt duri, închiși la culoare, iar cei de fosfat de calciu sunt moi și palizi.
- Calculii care conțin fosfați amoniac-magnezieni reprezintă 10%-15% din totalul calculilor urinari. În infecțiile cu *Proteus* sau stafilococ are loc descompunerea ureei urinare cu formare de amoniac care alcalinizează urina, favorizând astfel precipitarea sărurilor. Uneori, acești calculi au dimensiuni mari, sunt ramificați și se mulează pe bazine și calice (calculi coraliformi).
- Calculii de acid uric și urați reprezintă 5%-10% din totalul calculilor urinari și se formează la bolnavi cu gută, cu boli cu turnover celular rapid (leucemii) sau la pacienți cu pH urinar acid (pH<5,5). Sunt netezi, duri, gălbui, radiotransparenți.
- Calculii de cistină sunt rari, reprezentând 1 - 2% din calculii urinari și se formează în contextul unui pH urinar acid. Se

întâlnesc la copii cu cistinurie și se formează ca urmare a unui defect genetic în transportul renal al unor aminoacizi, incluzând cistina.

Efectele litiazei urinare:

- calculii mari tind să rămână asimptomatici o lungă perioadă de timp;
- colica renală, prin migrarea calculilor mici;
- ulceratii ale mucoasei, cu hematurie +/- metaplazie scuamoasă;
- obstrucție urinară, cu hidronefroză;
- infecții urinare (cistite, PN).

HIDRONEFROZA

Reprezintă o dilatare a bazinetului și calicelor, prin retenție de urină, cu atrofia fibroasă progresivă a parenchimului renal. Poate fi uni- sau bilaterală și asociată uneori cu dilatarea ureterului (ureterohidronefroză).

Hidronefroza este produsă prin obstrucția, parțială sau totală, a căilor urinare, de cauze congenitale sau dobândite: atrezia de uretră, stricturi uretrale, hipertrofie sau cancer de prostată, tumori și inflamații ale vezicii urinare, calculi renali, stricturi ureterale, anomalii congenitale ale tractului urinar care se însoțesc de stenoze, sarcină, tumori ale uterului și ovarului, fibroză și tumori retroperitoneale. Stricturile porțiunii uretero-bazinetale (stenozele de joncțiune piele-ureterală) pot constitui o cauză a hidronefrozei la copil și adult. În unele cazuri, hidronefroza este urmarea tulburărilor neurogene ale vezicii urinare, consecutive unor afecțiuni ale măduvei spinării.

De cele mai multe ori, obstrucția căilor urinare este graduală, intermitentă sau incompletă. Consecutiv se produce o dilatare marcată a bazinetului și atrofia parenchimului renal. Locul obstrucției la nivelul căilor urinare influențează aspectul hidronefrozei și localizarea (uni- sau bilaterală). Obstrucția ureterală determină o hidronefroză unilaterală. Rinichiul neafectat prezintă diferite grade de hipertrofie compensatorie.

Clinic: durere în obstrucția acută; absența simptomatologiei în obstrucția unilaterală parțială; poliurie și nicturie (dovezi ale incapacității de concentrare a urinii), HTA, în obstrucția parțială bilaterală; oligurie sau anurie în obstrucția bilaterală completă.

Macroscopic, aspectul diferă în funcție de gradul hidronefrozei. În forma extremă, în care rinichiul este marcat mărit în volum (până la 20 de cm lungime), parenchimul renal apare redus la o coajă subțire care tapetează structurile dilatate.

Microscopic, în stadiile incipiente se remarcă dilatarea tubilor, urmată de atrofie și substituția fibroasă a tubilor din corticală, cu crușarea

glomerulilor. În leziunile severe, glomerulii se atrofiază și dispar, tabloul microscopic fiind dominat de fibroză. Poate fi identificat un infiltrat inflamator discret, mai marcat în cazurile complicate cu pielonefrită.

TUMORILE CĂILOR URINARE

Majoritatea tumorilor căilor urinare se dezvoltă din uroteliu (epiteliul de tranziție), localizările cele mai frecvente fiind vezica urinară, bazinetul și ureterul. Clasificarea acestor tumori a constituit obiectul a numeroase controverse deoarece limita dintre tumorile benigne și unele tumori maligne nu este extrem de clar trasată. Clasificarea OMS reunește într-un singur grup toate tumorile care au punct de plecare uroteliul (din vezica urinară, bazinet și ureter) deoarece au o histogeneză comună, iar aspectele histologice și evolutive sunt identice.

Macroscopic, tumorile cu punct de plecare uroteliul (benigne și maligne) pot îmbrăca următoarele modele/tipuri de creștere:

- leziuni papilare cu aspect polipoid, exofitic;
- leziuni non-papilare, reprezentate de creșteri sub forma unor îngroșări în placă a mucoasei sau a unor mase sesile, nodulare +/- ulcerate, fără să formeze structuri papilare bine definite.

Tumorile maligne cu origine în uroteliu pot fi unice sau multiple și se subîmpart în:

- neinvazive
- invazive.

Papilomul urotelial (sub 1% din tumorile uroteliale) reprezintă tumora benignă a uroteliului, localizată cel mai frecvent la nivelul vezicii urinare. Se prezintă, *macroscopic*, ca o formațiune papilară exofitică cu dimensiuni variabile (de regulă între 0,5 cm și 2cm) și consistență scăzută. *Microscopic*, papilomul urotelial este constituit din axe fine fibro-vasculare, tapetate de celule uroteliale aparent normale, dispuse pe 5 - 7 rânduri. Celulele tumorale reproduc arhitectura normală a uroteliului, cu stratul de celule superficiale păstrat. Există și varianta de **papilom invertit**, în care cordoanele și coloanele de celulele uroteliale anastomozate pătrund în corion. Evoluția papiloamelor uroteliale este benignă, cu recidive rare post-rezecție.

Cancerul vezicii urinare este responsabil de cca. 3% din decesele prin cancer. Vârsta medie la diagnostic este de 65 de ani, majoritatea cazurilor fiind diagnosticate la pacienți cu vârste cuprinse între 50 și 80 de ani. Este mai frecvent la bărbați (F/B: 1/3) și în mediul urban. Factorii care cresc riscul apariției cancerului de vezică urinară sunt: fumatul, cistita cronică, consumul de fenacetină, expunerea profesională la 2-naftil-amină

sau benzidină, ciclofosfamida (care produce cistita hemoragică și atipii la nivelul uroteliului), iradierea, infecția cu *Schistosoma haematobium*.

Peste 90% din tumorile tractului urinar inferior sunt **carcinoame uroteliale**, cu predominanța subtipului papilar (70%). Clasificarea ISUP (Societatea Internațională de Patologie Urologică) din 1998, adoptată de OMS în 2004, clasifică tumorile uroteliale maligne papilare în:

- carcinoame uroteliale papilare de grad jos;
- carcinoame uroteliale papilare de grad înalt.

Carcinoamele uroteliale papilare de grad jos/redus sunt tumori papilare exofitice, extrem de rar invazive, care pot recidiva după extirpare. *Microscopic* sunt alcătuite din proiecții papilare lungi, delicate, tapetate de celule uroteliale cu atipie arhitecturală și citologică evidentă, dar redusă. Tumorile din această categorie recidivează și doar rareori devin invazive.

O proporție redusă de tumori vezicale, cu caractere histologice intermediare între papilomul urotelial și carcinomul urotelial papilar de grad redus, sunt etichetate ca **tumori uroteliale papilare cu potențial malign redus**. Tumorile din această categorie au dimensiuni mai mari decât ale papiloamelor, prezintă modificări arhitecturale și citologice mai reduse comparativ cu carcinoamele uroteliale de grad jos/redus, pot recidiva sau progresa spre o tumoră cu grad mai crescut.

Carcinoamele uroteliale papilare de grad înalt/crescut sunt tumori papilare sau solide, uneori de dimensiuni mari, adesea invazive, cu arii de necroză în suprafață. Pleomorfismul nuclear și activitatea mitotică sunt exprimate.

Din perspectiva terapiei, carcinoamele uroteliale se clasifică în carcinoame non-musculo-invazive (Ta – tumoră non-invazivă, cu creștere papilară și T1 – tumoră care invadează doar corionul mucoasei), care beneficiază de rezecție transuretrală, BCG intravezical sau chimioterapie intravezicală) și carcinoame musculo-invazive (> T2), care invadează musculara propria vezicală și sunt tratate prin cistectomie radicală și sau radioterapie/chimioterapie/imunoterapie.

În evoluție, carcinoamele uroteliale invazive se extind în peretele vezicii urinare, invadează prostata, veziculele seminale, ureterul și retroperitoneul, producând comunicări fistuloase cu vaginul sau rectul. Metastazează, pe cale limfatică, în limfonodulii regionali, iar pe cale hematogenă în special în ficat, plămân și oase. Stadiul tumorii (extinderea în peretele vezical/structurile vecine) reprezintă cel mai important factor de prognostic.

Carcinomul urotelial *in situ* este o leziune plană, constituită din celule cu toate caracterele de malignitate, situate strict în grosimea uroteliului, fără depășirea membranei bazale. Este considerat precursorul

carcinomului invaziv. Carcinomul *in situ* este identificat la pacienți cu tumoră vezicală (papilară sau invazivă) în antecedente sau coexistă cu o astfel de tumoră. Peste 50-75% din pacienții cu carcinom *in situ* dezvoltă un carcinom invaziv într-un interval de 5 ani de la diagnostic.

Carcinomul scuamos (epidermoid) pur reprezintă 3%-7% din carcinoamele vezicii urinare și se dezvoltă din focare de metaplasie scuamoasă a uroteliului, adesea în contextul unei schistosomioze sau a iritației/infecției cronice a vezicii urinare. Focarele de diferențiere scuamoasă sunt întâlnite destul de frecvent în carcinoamele uroteliale. Carcinomul scuamos se prezintă ca o tumoră fungoasă sau infiltrativă, de obicei ulcerată. Gradul de diferențiere al tumorii este variabil, de la forme bine diferențiate, cu numeroase perle epiteliale, la forme slab diferențiate, cu celule gigante, fără tendință la keratinizare.

Adenocarcinomul este o formă rară de tumoră vezicală primară (sub 1% din tumorile maligne ale vezicii urinare). Acest subtip tumoral se dezvoltă din resturi de uracă sau pe fondul unor leziuni de cistită glandulară. Majoritatea adenocarcinoamelor sunt invazive în momentul diagnosticului și se asociază cu un prognostic foarte rezervat. O varietate foarte rară de adenocarcinom vezical este carcinomul cu celule în "inel cu pecete".

Carcinomul neuroendocrin de vezică urinară, similar carcinomului pulmonar cu celule mici, apare în formă pură sau în combinație cu carcinomul urotelial. Este o tumoră extrem de agresivă, cu prognostic foarte rezervat.

Sarcoamele vezicii urinare se prezintă ca mase tumorale de dimensiuni mari, care proemină în lumenul vezicii și au un aspect cărnos, culoare gri-albicioasă-rozată, cu arii de hemoragie și necroză. Cea mai comună formă de sarcom al vezicii urinare la adult este leiomiiosarcomul, iar la copii rhabdomyosarcomul. Rhabdomyosarcomul copilului se prezintă uneori ca protruzii polipoide ale mucoasei, similare boabelor de struguri (sarcom botrioid). *Microscopic* are aspectul rhabdomyosarcomului embrionar.

Clinic, toate tumorile vezicii urinare produc hematurie nedureroasă. Ocazional, disuria însoțește hematuria.

Prognosticul tumorilor vezicale depinde de tipul histologic al tumorii, de gradul histologic de diferențiere și de stadiul clinic în momentul diagnosticului. În general, carcinomul urotelial are un prognostic mai bun decât carcinomul scuamos. Toate carcinoamele uroteliale, indiferent de grad, au tendință la recidivă locală. De obicei, tumora recidivată are un grad mai mare de anaplasie.