Vičar P, Weinbergerová B, Krejčí M, et al. Izolovaná infiltrace ledviny suspektními leukemickými buňkami – kazuistika s komplexní diferenciální diagnostikou neobvyklého stavu. Transfuze Hematol Dnes. 2022;28(1):38–45.

Vážená redakce,
s velkým zájmem jsem četl precizně zpracovaný a skvěle morfologicky dokumentovaný popis případu mladé ženy s konečnou diagnózou tubulointersticiální nefritidy, ačkoli bylo přechodně pomýšleno na myeloidní sarkom ledviny [1]. Toto podezření se opíralo o histopatologický imunohistochemický obraz (mj. i o fokálně granulární až slabou pozitivitu znaku CD34 některých buněk v intersticiu bioptického vzorku ledviny). V diskuzi se autoři podrobně věnují dosud popsaným případům extramedulární infiltrace tkání akutní myeloidní leukemií (AML), vč. myeloidního sarkomu ledviny. S ohledem na komplexnost případu a stanovení definitivní diagnózy tubulointersticiální nefritidy se však nabízí i další provokativní otázka: Nemohou být buňky exprimující povrchový znak CD34 součástí lokálně probíhající zánětlivé reakce? Se snahou o odpověď na tuto otázku předkládám následující stručnou rešerši.

Povrchový znak CD34 je typickým znakem hematopoetických prekurzorových buněk o molekulární hmotnosti 105–120 kDa. Mezi jeho funkce patří především zprostředkování buněčné adheze a vazba na CD62L [2]. Znak CD34 je však běžně přítomen i na endotelu krevních i lymfatických cév a společně se znakem CD31 a s povrchově exprimovaným von Willebrandovým faktorem jsou označovány jako znaky panvaskulární. V ledvinné tkáni je znak CD34 nejvíce exprimován v kapilárách fenestrovaného endotelu. Při histologickém hodnocení byla zaznamenána překryvná pozitivita exprimovaných antigenů endoteliálních buněk a prekurzorů hematopoézy [3]. Bylo prokázáno, že tzv. endoteliální progenitorové buňky (*endothelial progenitor cells* – EPCs) pocházející z kostní dřeně pomáhají při obnově funkce renální tkáně po ischemicko-reperfuzním poškození. Tyto buňky jsou v periferní krvi konstantně přítomny v heterogenních subpopulacích, každá z nich má však potenciál vyvinout se ve zralou endoteliální buňku a každá z nich může být rekrutována do místa endoteliálního poškození. Mezi jejich charakteristické znaky v cirkulaci patří CD34, receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor-2 (*vascular endothelial growth factor receptor-2* – VEGFR-2) a v časných stádiích vývoje i marker CD133, případně CD14. Obdobnou funkci mají i EPCs pocházející z endotelu renální arterie (označované tedy jako renal *artery progenitor cells* – RAPCs); tyto buňky rovněž exprimují marker CD34 [4,5]. Za jistých patologických okolností spjatých s progresivní poruchou endotelu (např. ischemie, intersticiální nefritida či glomerulonefritida) mohou tyto buňky facilitovat neoangiogenezi a zmírnit důsledky chorobného stavu. Navíc mohou aktivně migrovat i do alogenního štěpu s cílem usnadnit angiogenezi a opravit endotel – důsledkem je chimerický endotel. Případná role chimerického endotelu při rejekci štěpu nebyla dosud jednoznačně objasněna [5].

V jedné prospektivní studii 16 pacientů indikovaných k alogenní transplantaci kadaverózní ledviny byl počet CD34+ buněk a cirkulujících EPCs před výkonem obdobný při porovnání pacientů, u nichž došlo k úpravě funkce ledvin, tak pacientů s přetrvávajícími známkami renální dysfunkce i v kontrolní skupině. Byl však zaznamenán pokles počtu CD34+ buněk ve skupině pacientů, kteří podstoupili transplantaci ledviny. Pravděpodobnou příčinou je různý stupeň poškození endotelu peritubulárních kapilár [6]. Recentně byla publikována studie histologického hodnocení bioptických vzorků ledviny od pacientů s lupusovou nefritidou. U všech 73 případů byla prokázána exprese znaku CD34 (v naprosté většině případů slabé až středně silné intenzity). Exprese znaku CD34 inverzně korelovala s aktivitou autoimunitního onemocnění. Případná korelace mezi expresí CD34 a tzv. indexem chronicity onemocnění však nebyla statisticky významná a jejich vztah je nyní nejasný [7]. Přítomnost EPCs byla pozorována též u autoimunitní, tzv. Henoch-Schönleinovy, purpury. U mírnějších forem onemocnění byly tyto buňky četnější než u těžšího poškození renálních cév [8].

Morita se svým kolektivem retrospektivně vyhodnocovala míru exprese znaku CD34 u 250 vzorků pacientů s membranózní nefropatií. V případech vyšší akumulace extracelulární matrix zaznamenali sníženou expresi CD34 na endotelu kapilár [9]. Obdobnou práci publikoval již před téměř 20 lety Okon se svým kolektivem u IgA nefropatie a segmentální či fokální glomerulosklerózy: ve 29 vzorcích z celkem 30 hodnocených prokázali disperzní expresi CD34. Naopak v clusterech byl znak CD34 exprimován v případě membranózní, membranoproliferativní a segmentálně-proliferativní glomerulonefritidy a jeho exprese korelovala se zastoupením myofibroblastů a s relativním objemem intersticia jako markerem intenzity zánětu [10]. Mezi hlavní důsledky chronického zánětu ledvinné tkáně patří i renální fibróza. Tento jev je z velké míry zapříčiněn

aktivitou supresorových buněk vycházejících z myeloidní linie (tzv. *myeloid-derived suppressor cells* – MDSCs) díky aktivaci signální dráhy tkáňového růstového faktoru β1 (*tissue growth factor β1* – TGF-β1). Charakteristickými povrchovými znaky MDSCs jsou CD11b+/33+, HLA-DRlow/neg, LIN-. Dalšími povrchovými znaky MDSCs mohou být CD14, CD15, CD124 a CD34. Bylo prokázáno, že MDSCs proliferují po expozici růstovému faktoru pro granulocyty (*granulocyte-colony stimulating Factor* – G-CSF) [11]. Heterogenní a komplexní buněčné infiltráty v renální tkáni obsahují zpravidla celou paletu imunitních buněk, od B- a T-lymfocytů přes MDSCs až po makrofágy a dendritické buňky, které rovněž mohou exprimovat povrchový znak myeloidní linie CD34. Nejčastěji jsou tyto infiltráty disperzní nebo v podobě dezorganizovaných agregátů, vzácně pak v podobě organizovaných struktur obsahujících zárodečné centrum [12].

Z uvedeného přehledu vyplývá komplexnost patofyziologických procesů probíhajících v renální tkáni za různých okolností. K adekvátnímu hodnocení histologických nálezů je tedy vždy nezbytná těsná součinnost patologa a ošetřujícího lékaře.

Literatura

1. Vičar P, Weinbergerová B, Krejčí M, et al. Izolovaná infiltrace ledviny suspektními leukemickými buňkami – kazuistika s komplexní diferenciální diagnostikou neobvyklého stavu. Transfuze Hematol Dnes. 2022;28(1):38–45.
2. Wintrobe's Clinical Hematology. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2019:18.
3. Pusztaszeri MP, Seelentag W, Bosman FT. Immunohistochemikal expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand Factor, and Fli-1 in normal human tissues. J Histochem Cytochem. 2006;54(4):385–395.
4. Wang X, Liu J, Yin W, et al. miR-218 expressed in endothelial progenitor cells contributes to the development and repair of the kidney microvasculature. Am J Pathol. 2020;190(3):642–659.
5. Reinders MEJ, Rabelink TJ, Briscoe DM. Angiogenesis and endothelial cell repair in renal disease and allograft rejection. J Am Soc Nephrol. 2006;17:932–942.
6. Kwon O, Miller S, Li N, et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells and endothelial cells may contribute to endothelial repair in the kidney immediately after ischemia-reperfusion. J Histochem Cytochem. 2010;58(8):687–694.
7. Noroozinia F, Mahmoudzadeh L, Gharalari FH, et al. Relationship between intersticial CD34 positive cells and active phase of lupus nephritis. Eur J Rheumatol. 2018;5(4):254–257.
8. Dang X-Q, He X-J, Chen H-X, et al. Number and function of peripheral blood endothelial progenitor cells in Henoch-Schönlein purpura nephritis children with different degrees of renal vascular lesions. Exp Ther Med. 2013;5:870–874.
9. Morita M, Mii A, Shimizu A, et al. Glomerular endothelial cell injury and focal segmental glomerulosclerosis lesion in idiopathic membranous nephropathy. PLoS ONE 10(4):e0116700.
10. Okon K, Szumera A, Kuzniewski M. Are CD34+ cells found in renal interstitial fibrosis? Am J Nephrol. 2003;23(6):409–414.
11. Gimeno R, Barquinero J. Myeloid-derived suppressor cells (MDSC): another player in the orchestra. Immunologia. 2011;30(2):45–53.
12. Davidson A. What is damaging the kidney in lupus nephritis? Nat Rev Rheumatol. 2016;12(3):143–153.

Čestné prohlášení

Autor příspěvku prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto dopisu redakci není ve střetu zájmů a vznik ani publikace příspěvku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 30. 5. 2022.
Přijato po redakční korektuře dne: 10. 6. 2022.

MUDr. Pavel Polák, Ph.D.
Hematologicko-transfuzní oddělení
U Nemocnice 3066/1
Nemocnice Břeclav
e-mail: kelnaren@nembv.cz