

โรคโกลเมอรูลัส

ไพศาล ปาริชาติกานนท์ พ.บ.*

ทวี เลหาพันธ์ พ.บ.*

โรคโกลเมอรูลัสหมายถึงโรคที่มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นที่โกลเมอรูลัสของไต พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุสำคัญอย่างหนึ่งของภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure)

การตอบสนองของโกลเมอรูลัสต่อภัยอันตราย (injury) ต่างชนิดกันอาจเหมือนกัน โรคโกลเมอรูลัสหลายชนิดจึงมีพยาธิสภาพที่ตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์คล้ายคลึงกัน ในทำนองเดียวกันโรคโกลเมอรูลัสที่มีลักษณะทางคลินิกเหมือนกัน อาจมีพยาธิสภาพต่างกัน ดังนั้นการวินิจฉัยโรคโกลเมอรูลัสจึงต้องอาศัยทั้งลักษณะทางคลินิกและการตรวจพยาธิสภาพของเนื้อไต

ชนิดและอุบัติการณ์ของโรคโกลเมอรูลัส

โรคโกลเมอรูลัสอาจแบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ ได้ ดังนี้คือ

1. โรคโกลเมอรูลัสชนิดปฐมภูมิ (primary glomerular diseases) คือโรคซึ่งมีพยาธิสภาพเริ่มแรกเกิดที่ไตก่อน

2. โรคโกลเมอรูลัสชนิดทุติยภูมิ (secondary glomerular diseases) คือพยาธิสภาพของไตซึ่งเกิดจากโรคที่มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นกับอวัยวะหลายระบบ (systemic diseases)

มีข้อควรสังเกตว่าชื่อที่ใช้เรียกโรคในกลุ่มนี้มีหลายอย่าง เช่น คำว่า *glomerulonephritis* และ *nephritis* หมายถึงโรคโกลเมอรูลัสที่มีพยาธิสภาพของการอักเสบ ส่วนคำว่า *glomerulopathy* และ *nephropathy* หมายถึง

ถึงโรคโกลเมอรูลัสที่ไม่มีพยาธิสภาพของการอักเสบ แต่บางครั้งก็ใช้คำต่าง ๆ เหล่านี้ในความหมายที่เหมือนกัน

ตารางที่ 1. แสดงอุบัติการณ์ของโรคโกลเมอรูลัสชนิดต่าง ๆ จากข้อมูลการตรวจเนื้อไตของผู้ป่วยที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราช พึ่งสังเกตว่าอุบัติการณ์ของโรคบางอย่างนั้นต่ำกว่าความเป็นจริง เพราะไม่มีความจำเป็นที่จะต้องตรวจเนื้อไต เช่น ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีอาการทางไต เป็นต้น

โรคโกลเมอรูลัสชนิดปฐมภูมิ

ต่อไปนี้จะกล่าวถึงพยาธิสภาพของโรคโกลเมอรูลัสชนิดปฐมภูมิที่สำคัญโดยสังเขป

Minimal change

Light microscopy โดยปกติถ้านับจำนวนเซลล์ของโกลเมอรูลัสที่อยู่ในแต่ละ peripheral mesangial region จะพบว่าไม่เกิน 3 ตัว¹ โกลเมอรูลัสในโรค minimal change เมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ ส่วนใหญ่จะไม่พบการเพิ่มของเซลล์ หรืออาจพบเพิ่มเพียงเล็กน้อย glomerular capillary wall มีความหนาอยู่ในเกณฑ์ปกติ (รูปที่ 1A) ไม่ค่อยพบ global sclerosis นอกจากผู้ที่มีอายุเกิน 40 ปีอาจพบได้บ้างแต่มักน้อยกว่า 10% ของจำนวนโกลเมอรูลัสที่ตรวจ² นอกจากนี้มีการเปลี่ยนแปลงของ tubulo-interstitium น้อยมาก ถ้าพบมีการเปลี่ยนแปลงชัดเจนจะต้องนึกถึงพยาธิสภาพอย่างอื่น เช่น Focal glomerulosclerosis³

*ภาควิชาพยาธิวิทยา, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพมหานคร 10700.

ตารางที่ 1. อุบัติการณ์ของโรคโกลเมอรูลัสชนิดต่าง ๆ ที่พบในโรงพยาบาลศิริราชจากการตรวจเนื้อไต 1,002 ราย

โรคโกลเมอรูลัส	จำนวน	
	รวม	ร้อยละ
ชนิดปฐมภูมิ		
Minimal change	1	0.1
IgM nephropathy	497	63.0
Focal and segmental glomerulosclerosis	11	1.4
Membranous glomerulonephritis	71	9.0
Diffuse endocapillary proliferative glomerulonephritis	88	11.2
Mesangiocapillary glomerulonephritis type 1	6	0.8
Diffuse crescentic glomerulonephritis	6	0.8
IgA nephropathy	64	8.1
Unclassified glomerulonephritis	32	4.1
รวม	789	100.0
ชนิดทุติยภูมิ		
Lupus nephritis	176	82.7
Nephritis in Henoch-Schonlein purpura	22	10.3
Glomerular lesions in diabetes mellitus	9	4.2
Alport's syndrome	6	2.8
รวม	213	100.0

Electron microscopy glomerular visceral epithelium มี fusion ของ foot processes (รูปที่ 1B) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับปริมาณของ proteinuria⁴ ไม่พบ electron dense deposit (EDD)

Immunohistochemistry ไม่พบ immunoglobulin หรือ complement component ใด ๆ

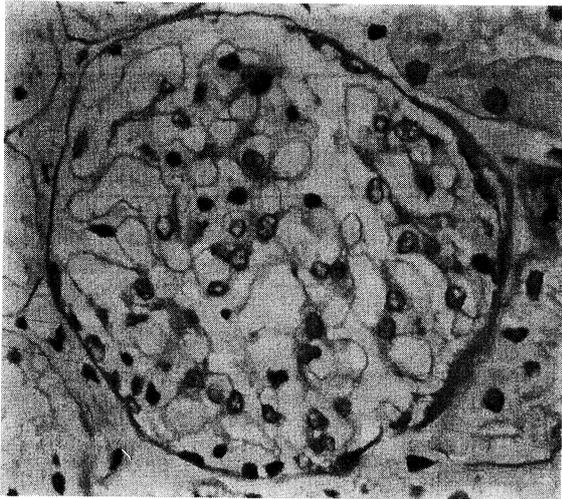
ในการตรวจเนื้อไตที่โรงพยาบาลศิริราช ได้ใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยอย่างเคร่งครัดดังกล่าวข้างต้น พบว่ามีอุบัติการณ์ของ minimal change น้อยมาก (ตารางที่ 1) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย

steroid และมีการพยากรณ์โรคดี

IgM nephropathy

Cohen⁵ และ Bhasin⁶ ได้บรรยายพยาธิสภาพและลักษณะคลินิกของ IgM nephropathy ในปี ค.ศ. 1978 หลังจากนั้นผู้ศึกษาและรายงานโรคนี้มากขึ้น⁷⁻⁹

Light microscopy บางรายอาจไม่พบการเปลี่ยนแปลงอะไรเลย แต่ส่วนใหญ่พบการเพิ่มจำนวนของ mesangial cell เล็กน้อย (รูปที่ 2A) จากการศึกษาเนื้อไตของผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพ IgM nephropathy ที่



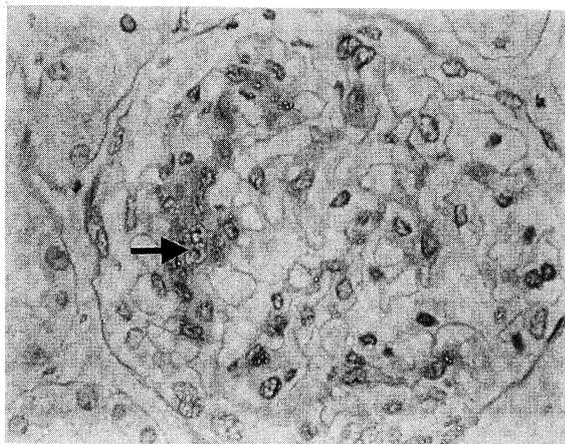
รูปที่ 1A. แสดง glomerulus ที่มีลักษณะปกติ เซลล์ไม่เพิ่ม capillary wall ไม่หนา (PAS x 400)



รูปที่ 1B. แสดง obliteration ของ epithelial foot proces (FP) และ microvilli (MV) ใน urinary space (U) จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน. BM = basement membrane, L = lumen หลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส, P = podocyte (X 6160)

โรงพยาบาลศิริราชพบว่าประมาณ 1/3 ของผู้ป่วยอาจพบพยาธิสภาพอื่นเพิ่มเติม (additional feature) แบบ focal และ segmental ด้วย ได้แก่ endocapillary cell swelling (รูปที่ 2B), epithelial cell swelling (รูปที่ 2C)

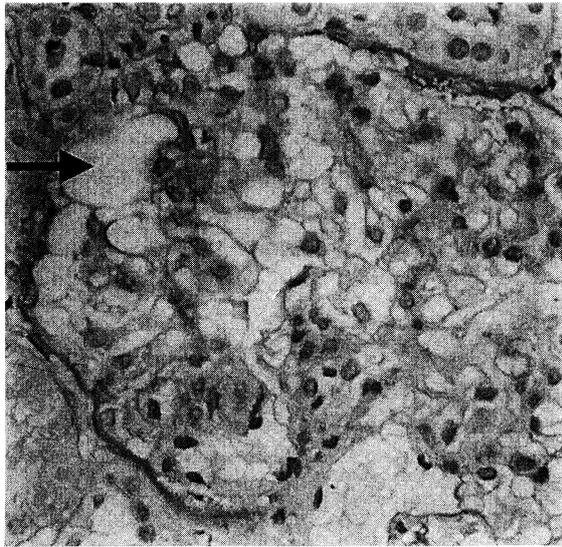
และ segmental sclerosis (รูปที่ 2D) อาจพบพยาธิสภาพเพิ่มเติมเหล่านี้ได้อย่างหนึ่งหรือหลายอย่างร่วมกัน



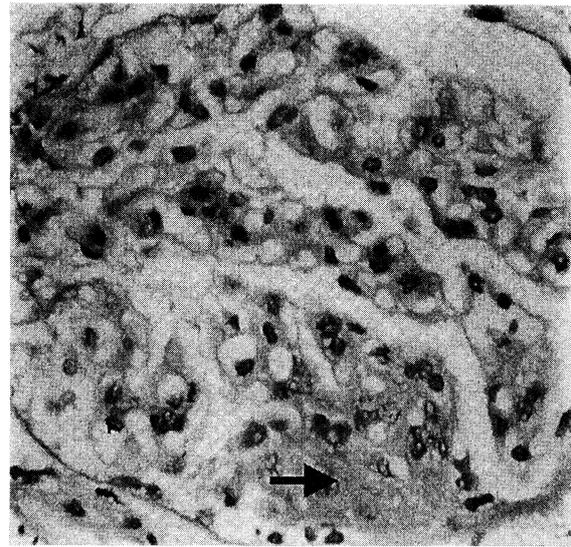
รูปที่ 2A. แสดงโกลเมอรูลัสที่มีจำนวน mesangial cell เพิ่มขึ้นเล็กน้อยในบาง segment (arrow) (PAS X 400)



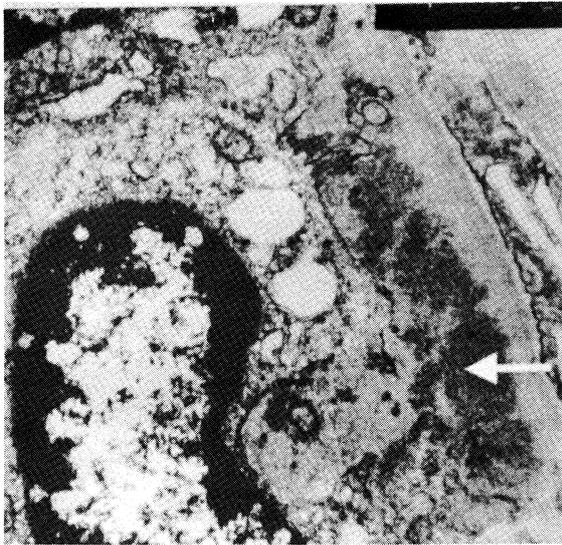
รูปที่ 2B. แสดงการหดตัวของ segment หนึ่ง (arrow) เนื่องจากมีการบวมของ endocapillary cell (PAS X 400)



รูปที่ 2C. แสดงการรวมของ epithelial cells (arrow) (PAS X 400)



รูปที่ 2D. แสดงโกลเมอรูลัสที่มี segmental sclerosis (arrow) (PAS X 400)



รูปที่ 3. แสดง electron dense deposit (EDD) ใน mesangium (arrow) (x 22,000)

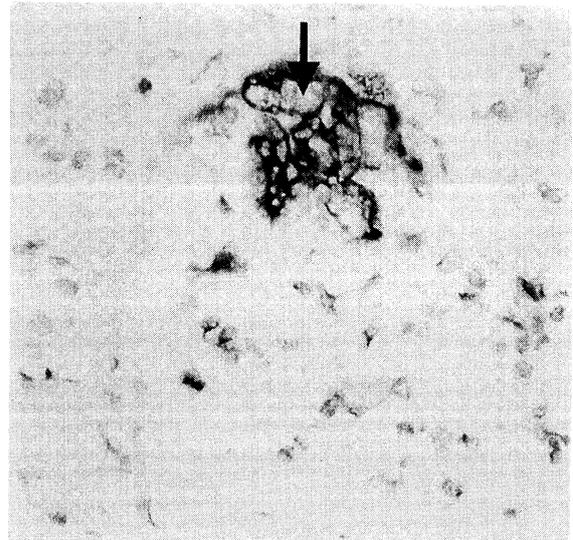
Electron microscopy โดยทั่วไปมักพบ EDD ใน mesangium โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณ paramesangium. (รูปที่ 3)

Immunohistochemistry ไม่ว่าจะพยาธิสภาพที่พบใน light microscopy จะเป็นอย่างไร เมื่อตรวจทาง immunohistochemistry จะพบ IgM ใน mesangium ทุกโกลเมอรูลัส (รูปที่ 4A) อาจพบ IgG และ IgA ได้บ้าง แต่มีความเข้มข้นน้อยกว่า ส่วนใหญ่จะพบ C₃ และ/หรือ C₄ ด้วยเสมอ บริเวณที่มีพยาธิสภาพเพิ่มเติม (additional feature) ดังกล่าวข้างต้น จะพบ IgM และ C₃ ในปริมาณมากกว่าบริเวณ mesangium ทั่วไป (รูปที่ 4B)

IgM nephropathy เป็นโรคโกลเมอรูลัสปฐมภูมิที่พบบ่อยที่สุดจากการตรวจเนื้อไตที่โรงพยาบาลศิริราช (ตารางที่ 1) และโดยทั่วไปมักพบว่ามีลักษณะทางคลินิกและการดำเนินโรคไม่แตกต่างจาก minimal change ยกเว้นรายที่มีพยาธิสภาพเพิ่มเติม มักตรวจพบว่ามี hematuria, hypertension และ renal insufficiency และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย steroid.



รูปที่ 4A. การตรวจด้วยวิธี immunofluorescence พบ immune complex (arrow) ในบริเวณ mesangium ของทุก glomerulus (IgM X 400)



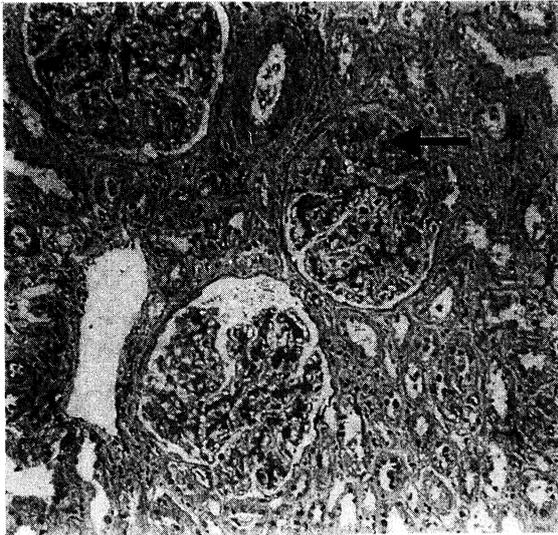
รูปที่ 4B. แสดง non-specific staining ของ IgM ใน sclerotic segment (arrow) (IgM x 400)

จากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น IgM nephropathy จากภาควิชาพยาธิวิทยา โรงพยาบาลศิริราช ในปี พ.ศ. 2526 -2529; 498 ราย³² พบว่า 25.9%, 64.1% และ 10% ไม่มี mesangial cell proliferation, มี segmental proliferation และ diffuse proliferation ตามลำดับ ซึ่งลักษณะดังกล่าวไม่พบมีความสัมพันธ์กับการดำเนินของโรค Additional features พบได้ 34.9% กลุ่มนี้มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง, ระดับ serum creatinine, triglyceride สูงและ serum albumin ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่พบ additional features นอกจากนี้กลุ่มที่พบ additional features จะพบภาวะความดันโลหิตสูงเมื่อแรกเริ่ม, significant hematuria และ steroid dependent and resistance มากกว่ากลุ่มที่ไม่พบ additional features อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

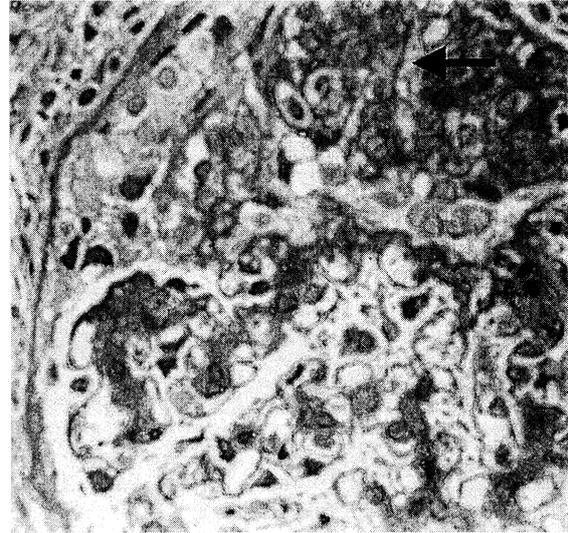
Focal and segmental glomerulosclerosis (FGS)

Light microscopy ในระยะแรกมักพบพยาธิสภาพ segmental sclerosis เพียงบางโกลเมอรูลัส โดยเฉพาะอย่างยิ่งในตำแหน่ง corticomedullary junction (juxtamedullary glomeruli) มักพบที่บริเวณ vascular pole (ตรง hilum ใกล้ ๆ กับ afferent arteriole) บริเวณที่มี sclerosis จะมี collapse ของ capillary lumen ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ mesangial matrix บริเวณดังกล่าวจะติดสี PAS และ silver (รูปที่ 5A, 5B).

นอกจากนั้น ยังอาจพบพยาธิสภาพที่เรียกว่า glomerular tip lesion ซึ่งหมายถึงพยาธิสภาพที่พบ intracapillary foam cell และ vacuolization ของ glomerular epithelium ที่อยู่ใกล้เคียงบริเวณทางออก



รูปที่ 5A. แสดง glomerulus 2 ลูก มีลักษณะปกติ ส่วนอีกลูกแสดงลักษณะ segmental sclerosis (arrow) (Masson x 100)



รูปที่ 5B. แสดง segmental sclerosis ในโกลเมอรูลัส (arrow) (Masson's trichrome, X 400)

ไปสู่ proximal tubule¹⁰⁻¹¹ และมักมี adhesion กับ Bowman's capsule

ในการตรวจเนื้อไตมักพบการเปลี่ยนแปลงของ tubulointerstitium ได้บ่อยและจะสัมพันธ์กับปริมาณของพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นกับโกลเมอรูลัสและ renal impairment¹²

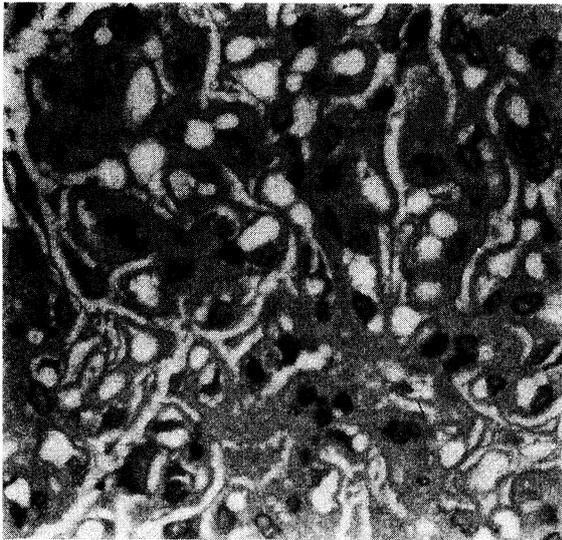
Electron microscopy ในบริเวณที่มี sclerosis มักพบ subendothelial EDD ขนาดใหญ่ รวมทั้งใน mesangium ด้วย การเปลี่ยนแปลงของโกลเมอรูลัสในบริเวณอื่นที่สำคัญคือ diffuse fusion ของ epithelial foot process

Immunohistochemistry พบ IgM และ C₃ เฉพาะบริเวณ sclerosis เท่านั้น เชื่อว่าเป็น non-specific trapping ส่วนบริเวณ non-sclerotic segment จะไม่พบ immunoglobulin หรือ complement component เลย

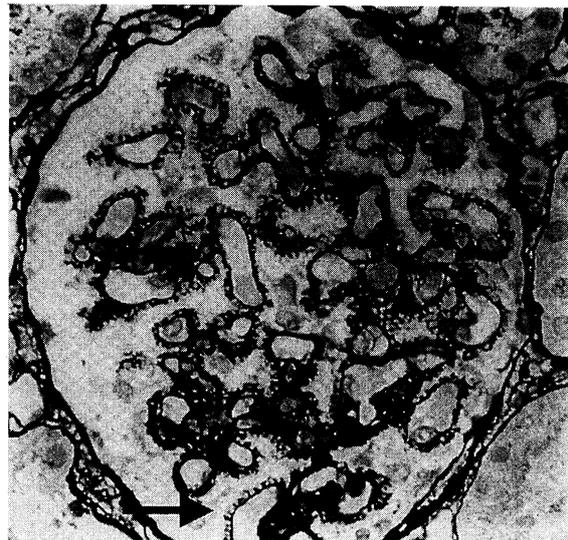
ในการตรวจเนื้อไตที่โรงพยาบาลศิริราช ได้ใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยอย่างเคร่งครัดดังกล่าวข้างต้น พบอุบัติการณ์ของ focal and segmental glomerulosclerosis น้อยมากเช่นเดียวกับ minimal change (ตารางที่ 1) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมี heavy proteinuria และไม่คอยตอบสนองต่อการรักษาด้วย steroid ส่วนพวกที่มีพยาธิสภาพแบบ glomerular tip lesion มักตอบสนองต่อการรักษาด้วย steroid ค่อนข้างดีเมื่อเทียบกับ focal and segmental glomerulosclerosis ทั่ว ๆ ไป¹⁰⁻¹¹

Membranous glomerulonephritis

Light microscopy มักพบว่าโกลเมอรูลัสมีขนาดใหญ่ขึ้น แต่ไม่แสดงลักษณะ lobulation capillary wall มีความหนาเพิ่มขึ้นโดยทั่วไป (รูปที่ 6A) เมื่อย้อมสี Masson's trichrome จะพบ immune complex ติดสี fuchsinophilic อยู่ทางด้านนอกของ capillary wall และ



รูปที่ 6A. แสดง glomerulus ซึ่งมี capillary wall หนาโดยทั่ว ๆ ไป. (PAS x 400)



รูปที่ 6B. แสดง basement membrane ของหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัสเหมือนที่แปรงมากมาย (PASM X 400)

เมื่อย้อมสี Periodic silver methenamine พบว่ามีส่วนของ capillary wall ยื่นออกไประหว่าง immune complex ทำให้เกิดลักษณะที่เรียกว่า spike (รูปที่ 6B) มักไม่ค่อยมีการเปลี่ยนแปลงใน tubulointerstitium.

Electron microscopy การเปลี่ยนแปลงที่พบอาจแบ่งออกได้เป็น 4 ระยะ¹³ คือ

ระยะที่ 1 พบ subepithelial EDD ขนาดเล็ก ๆ ในระยะนี้เมื่อตรวจดูด้วย light microscopy จะพบว่า capillary wall ยังมีความหนาปกติ

ระยะที่ 2 เริ่มมี projection ของ lamina densa เห็นเป็น spike ได้ชัดเจน (รูปที่ 6C)

ระยะที่ 3 ส่วนปลายของ spike จะเริ่มเปลี่ยนเป็น lamina-like zone EDD ตืดสีจางลง (lucent change) และมีลักษณะเป็น deposit ในตำแหน่ง intramembranous และ subendothelial เชื่อว่าเป็นลักษณะของ repair¹⁴

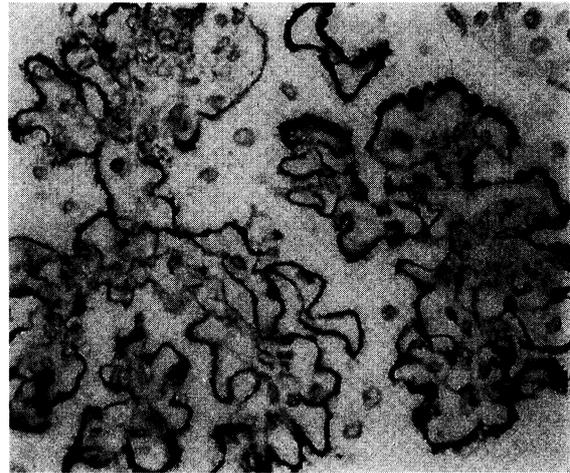
ระยะที่ 4 glomerular basement membrane มีความหนามากขึ้น และความหนาไม่สม่ำเสมอ

Immunohistochemistry พบมี granular staining ของ IgG และ C₃ ตาม glomerular capillary wall (รูปที่ 6D) อาจพบ IgM และ C₄ ได้ ซึ่งมักพบที่บริเวณ mesangium.

Proteinuria มีความสัมพันธ์กับปริมาณของ EDD และ foot process fusion¹⁵ แต่ไม่สัมพันธ์กับความหนาของ glomerular basement membrane อาจพบ membranous glomerulonephritis ร่วมกับภาวะต่าง ๆ ที่สำคัญคือ systemic lupus erythematosus, hepatitis B, syphilis และมะเร็งบางชนิด ดังนั้น ก่อนที่จะสรุปว่าเป็น idiopathic membranous glomerulonephritis หรือ primary glomerular disease ต้องตรวจหาว่าไม่มีภาวะต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้นก่อน



รูปที่ 6C. แสดง EDD (arrow) จำนวนมากอยู่ตาม subepithelium ของ basement membrane ของโกลเมอรูลัส. (X 3,740)



รูปที่ 6D. การตรวจด้วยวิธี immunoperoxidase พบ immune complex ขนาดเล็กมากมายอยู่ตามผนัง หลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส. (IgG X 400)

จากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากภาควิชาพยาธิวิทยา โรงพยาบาลศิริราช ในปี 2526-2536 ว่าเป็น Idiopathic membranous nephropathy 115 ราย³³ พบว่าอาการนำเป็น nephrotic syndrome 47%, nephrotic-nephritic syndrome 31% ที่เหลือมาด้วย asymptomatic hematuria/proteinuria จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบว่า ส่วนใหญ่เป็น stage 2 และ 3 (62.5 และ 34.6% ตามลำดับ) ปัจจุบันที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคคือ ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะระดับ creatinine ในเลือด (> 2.0 mg/dl), จำนวน segmental sclerosis และ tubulointerstitial damage ผู้ป่วย 23.5% มี complete remission, 54% มี persistent proteinuria และ 22.3% มี deterioration of renal function.

Postinfectious glomerulonephritis (Diffuse endocapillary proliferative glomerulonephritis)

เป็นพยาธิสภาพที่เกิดขึ้น 1-2 สัปดาห์หลังจากมีการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนจาก group A streptococci type 12 หรือการติดเชื้อที่ผิวหนังจาก type 42 และ 2

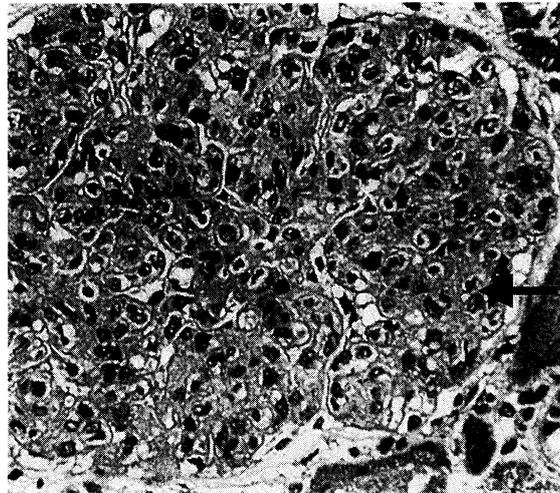
Light microscopy ทุกโกลเมอรูลัสมีพยาธิสภาพของการอักเสบ คือ มีการเพิ่มจำนวนของ mesangial cell และ endothelial cell ร่วมกับ inflammatory cell infiltration ซึ่งส่วนใหญ่เป็น neutrophil และ monocyte อาจพบ eosinophil ได้บ้าง การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ทำให้ glomerular capillary lumen ตีบแคบลง (รูปที่ 7A) capillary wall มีความหนาปกติ อาจพบ crescent ได้จำนวนต่าง ๆ กัน อาจพบ tubular atrophy และ interstitial fibrosis และ interstitial infiltration ได้ และสัมพันธ์กับจำนวน crescent

Electron microscopy พบ subepithelial EDD ขนาดใหญ่ได้มากในระยะแรก เรียกว่า "hump" (รูปที่ 7B)

แต่จะพบได้น้อยลงหลังจาก 6 สัปดาห์ไปแล้ว

Immunohistochemistry ระยะ 2 สัปดาห์แรก พบ granular staining ของ IgG และ C₃ ตาม glomerular capillary wall (รูปที่ 7C) ระยะต่อไปมักพบแต่ C₃

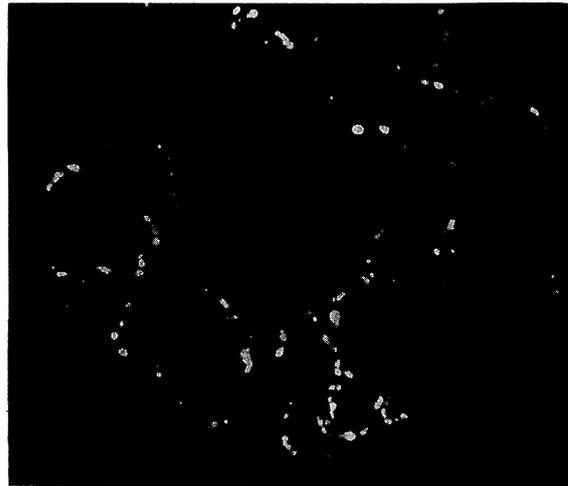
Sorger¹⁶ แบ่งลักษณะที่พบใน immunohistochemistry เป็น 3 แบบคือ starry sky, mesangial และ garland-pattern ซึ่ง garland pattern มักมี delay resolving ถ้ามี crecent จะพบ fibrinogen ในบริเวณดังกล่าว



รูปที่ 7A. แสดง diffuse endocapillary proliferation ของโกลเมอรูลัส, มีการเพิ่มของเซลล์ประกอบด้วย mesangial cell และเม็ดเลือดขาวชนิด monocyte และ neutrophile (arrow), ทำให้ lumen ของหลอดเลือดฝอย อุดตัน. (H&E X 400)



รูปที่ 7B. แสดง immune complex เมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน, พบเป็นบริเวณทึบขนาดใหญ่ (arrow) อยู่ที่ตำแหน่ง subepithelium. (X 15,400)



รูปที่ 7C. การตรวจด้วยวิธี immunofluorescence พบ immune complex ขนาดเล็กและใหญ่จำนวนมากตามผนังหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส. (IgG X 400)

Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)

ชนิด Idiopathic แบ่งออกเป็น 3 ชนิด ตามกลไกการเกิดโรค ดังนี้

Type I พยาธิสภาพเกิดจากการกระตุ้น classic complement pathway อาจพบ C₃ nephritic factor (IgG antiglobulin) ได้บ้าง

Type II พยาธิสภาพเกิดจากการกระตุ้น alternate pathway จะพบ C₃ nephritic factor ในผู้ป่วยส่วนใหญ่

Type III ไม่ค่อยพบ C₃ nephritic factor

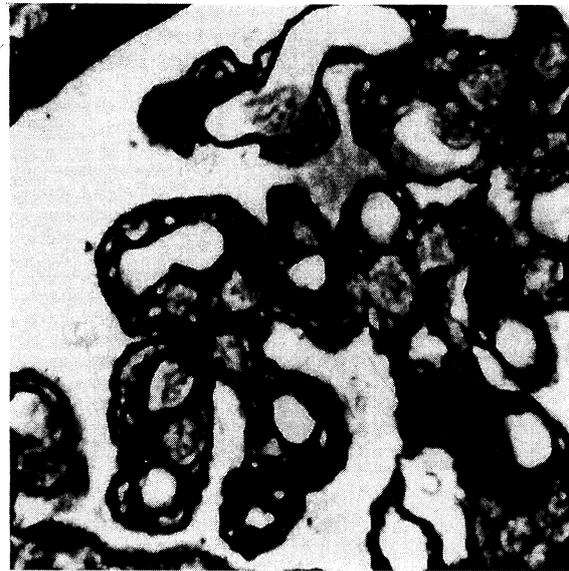
ชนิด Secondary อาจพบร่วมกับโรคต่างๆ เช่น systemic immune complex diseases โดยเฉพาะอย่างยิ่ง SLE, chronic liver disease

Type I MPGN

Light microscopy มีการเพิ่มของ mesangial cell และ matrix ทำให้เห็นโกลเมอรูลัสมีลักษณะเป็น lobule glomerular capillary wall มีความหนาเพิ่มขึ้น มากจาก mesangial interposition (รูปที่ 8A) ซึ่งเมื่อย้อมด้วยสี Periodic acid Schiff หรือ Periodic acid silver methenamine จะเห็นว่า glomerular basement membrane เป็นเส้นคู่ เรียกว่า splitting หรือ duplication หรือ double contour basement membrane (รูปที่ 8B) อาจพบ immune complex deposit ใน subendothelium และใน mesangium พบการเปลี่ยนแปลงที่ tubulointerstitium น้อย พบ crescent ได้ไม่บ่อย ถ้ามีจำนวนมากการพยากรณ์โรคจะเลว



รูปที่ 8A. แสดงโกลเมอรูลัสที่มีการเพิ่มของ mesangial cell และ matrix ทำให้เห็น mesangium ใหญ่ขึ้น และ basement membrane ของโกลเมอรูลัสมีการเปลี่ยนแปลงแบบ double contour (arrow). (PAS X 400)



รูปที่ 8B. แสดง double contour ของ capillary wall (PASM x 400)

Electron microscopy พบ basement membrane ใหม่ร่วมกับ mesangial interposition และ ประมาณ 50% จะพบ EDD ขนาดต่าง ๆ ส่วนใหญ่อยู่ใน subendothelium, (รูปที่ 8C) อาจพบ subepithelium และ intramembranous deposit ได้บ้าง EDD ที่พบในบริเวณ mesangium ส่วนใหญ่มีขนาดเล็ก mesangial matrix ที่เพิ่มมากขึ้นจะมีลักษณะเป็น nodule.

Immunohistochemistry ส่วนใหญ่พบ diffuse fine หรือ coarse granular staining ของ IgG และ C₃ ตาม peripheral capillary wall และ mesangium พบ

C₄ และ C_{1q} ได้ประมาณ 50 % แสดงว่าถูกกระตุ้นด้วย classic pathway

Type II MPGN

ชนิดนี้เมื่อตรวจด้วย electron microscopy จะพบ dense intramembranous deposits ตาม glomerular basement membrane, (รูปที่ 8D) tubular basement membrane และ basement membrane ของ Bowman's Capsule เชื่อว่าเป็นผลจาก biochemical modification ของ glycoprotein ใน normal basement membrane¹⁷⁻¹⁸



รูปที่ 8C. แสดง subendothelial EDD ขนาดใหญ่ (*) และ mesangial interposition (←→) (X 6,160)



รูปที่ 8D. ภาพถ่ายการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ อิเล็กตรอน แสดงการหนาตัวของ lamina densa เป็นแถบดำไม่สม่ำเสมอ (X 9,240)

Type III MPGN

มีลักษณะทาง light microscopy คล้ายกับ type I และ II แต่มีลักษณะทาง electron microscopy แตกต่างไป เช่น อาจพบ subepithelial EDD มากมาย ร่วมกับ spikes¹⁹ หรืออาจพบมีลักษณะของ type I ร่วมกับ type II และมี glomerular basement membrane ขาดเป็นช่วง ๆ²⁰

Diffuse crescentic glomerulonephritis

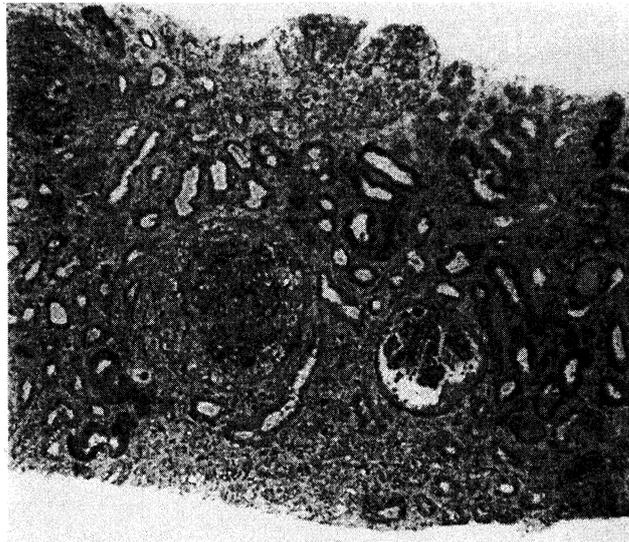
เป็นภาวะที่มี crescent เกิดขึ้นมากกว่า 80% ของจำนวนโกลเมอรูลัสทั้งหมด (รูปที่ 9A) มีสาเหตุดังนี้

1. ชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic)
2. พบร่วมกับ systemic disease เช่น SLE, Goodpasture's syndrome, Henoch-Schonlein purpura และ vasculitis ต่าง ๆ เช่น polyarteritis nodosa, Wegener's granulomatosis เป็นต้น

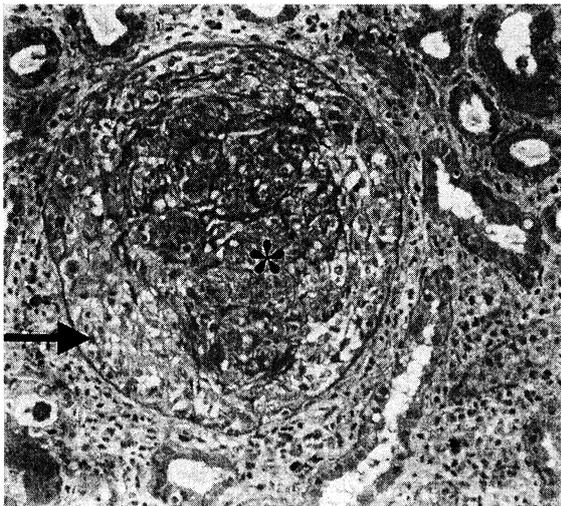
3. พบร่วมกับ primary glomerular diseases บางอย่างที่พบบ่อยคือ diffuse endocapillary proliferative glomerulonephritis และ membranoproliferative glomerulonephritis

Idiopathic diffuse crescentic GN

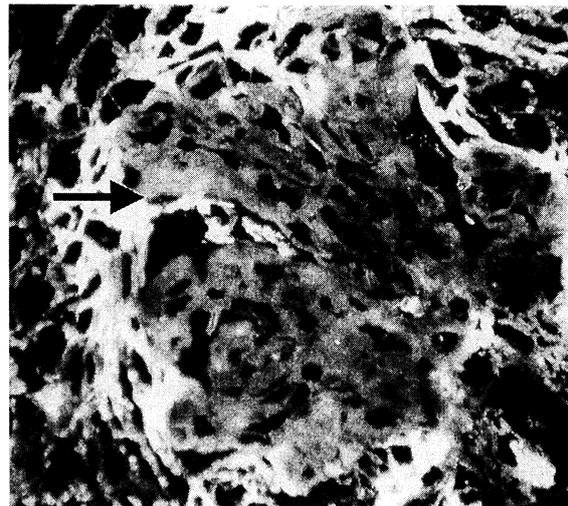
Light microscopy crescent ที่พบในระยะแรกจะเป็น cellular crescent (รูปที่ 9B) ซึ่งเกิดจากมีการฉีกขาดของ capillary wall ทำให้มี fibrin รั่วเข้าสู่ Bowman's space มีการเพิ่มจำนวนของ parietal epithelium รวมทั้ง monocytic และ neutrophilic infiltration 1-2 สัปดาห์ต่อมาจะมี basement membrane matrix และ collagen fibers เกิดขึ้นทำให้เห็นเป็น fibrocellular crescent ซึ่งต่อไปจะเปลี่ยนเป็น fibrous crescent glomerular tuft มักถูกเบียดจน collapse อาจพบ fibrin และ nertrophil ใน capillary loops



รูปที่ 9A. แสดง crescent ใน glomerulus ทุกลูก (PAS x 100)



รูปที่ 9B. แสดง cellular crescent (arrow) ใน urinary space ของโกลเมอรูลัสเบียดตันกลุ่ม หลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส (asterisk). (PAS X 200)



รูปที่ 9C. การตรวจด้วยวิธี immunofluorescence พบ fibrin ในบริเวณ crescent (arrow). (Antifibrinogen X 400)

Electron microscopy การเปลี่ยนแปลงส่วนใหญ่เช่นเดียวกับที่พบใน light microscopy ไม่พบ EDD
Immunohistochemistry บริเวณ crescent จะพบ fibrinogen ได้ (รูปที่ 9C)

ในกรณีที่เกิดจาก systemic diseases หรือ primary glomerular diseases ก็จะมีการเปลี่ยนแปลง ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของโรคนั้น ๆ

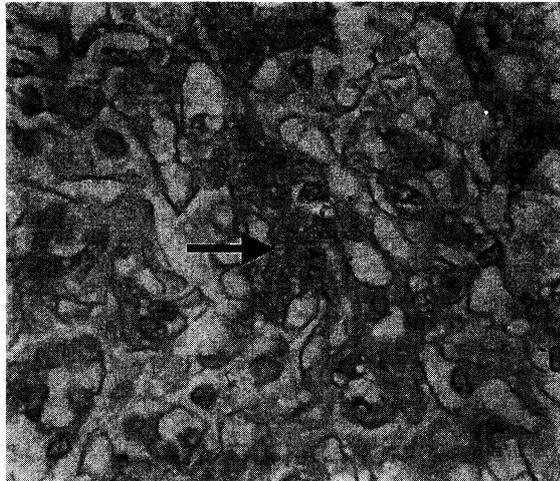
จากการศึกษาผู้ป่วยซึ่งได้รับการวินิจฉัยจากภาควิชาพยาธิวิทยา โรงพยาบาลศิริราชว่าเป็น Crescentic glomerulonephritis และมี crescent มากกว่า 25% ในปี 2530-2538³⁴ พบมีผู้ป่วย 137 ราย (11% ของ renal biopsy) ในกลุ่มที่สามารถติดตามผลการรักษาได้ 69 ราย พบว่าเกิดจาก SLE, IgA nephropathy, Idiopathic, MPGN, Postinfectious GN และ Pauci-immune GN 51, 6, 5, 4, 2 และ 1 รายตามลำดับ

IgA nephropathy

Light microscopy อาจไม่พบความผิดปกติ (9%) หรือมี mesangial proliferation (68%) (รูปที่ 10A) หรือ segmental sclerosis (23%)²¹ อาจพบ crescent ได้ประมาณ 1/3 ของผู้ป่วย²² Tubulointerstitial damage มักมีความรุนแรงสัมพันธ์กับการทำลายของโกลเมอรูลัส เส้นเลือดมักมีลักษณะ arteriosclerosis และ C₃ deposit ซึ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของพยาธิสภาพและอาการทางคลินิก²³

Electron microscopy พบ EDD ขนาดต่างๆ กันใน mesangium โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณ paramesangium อาจพบที่บริเวณ subendothelial, intramembranous และ subepithelial ได้บ้างประมาณ 10%

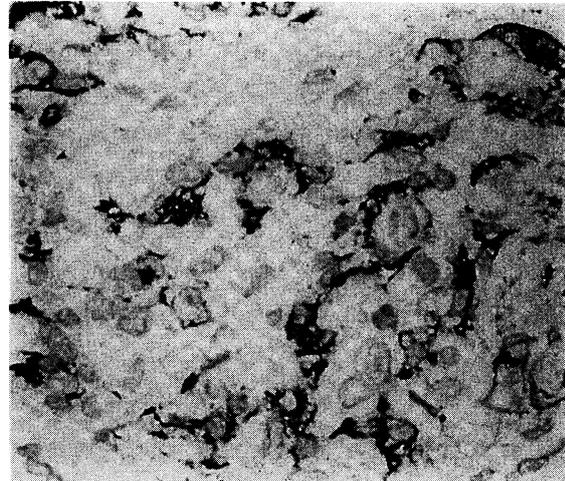
Immunohistochemistry IgA เป็น immunoglobulin ที่พบในปริมาณมากที่สุด ใน mesangium (รูปที่ 10B) พบ IgG ร่วมด้วยประมาณ 50 % และอาจพบ IgM ได้บ้าง ส่วนใหญ่จะมี C₃ ด้วย²⁴ จากการศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราชในปีค.ศ.1988 ในผู้ป่วย 39 รายพบ



รูปที่ 10A. แสดงการเพิ่มจำนวนของ mesangial cell และ mesangial matrix ทำให้เห็น mesangium กว้างขึ้น (arrow). (PAS X 400)

จากการศึกษาผู้ป่วย IgA nephropathy 39 ราย ซึ่งได้รับการวินิจฉัยจากภาควิชาพยาธิวิทยา โรงพยาบาลศิริราช ในปี 2526-2528²⁵ พบว่ามีโรค IgA nephropathy 8% ของ Primary glomerular disease อาการนำพบมี macroscopic hematuria, nephrotic syndrome, microscopic hematuria และ asymptomatic hematuria 38.5, 25.5, 18 และ 5% ตามลำดับ ความดันโลหิตสูงพบได้ 13% Renal insufficiency มีความสัมพันธ์กับ microscopic hematuria, ความดันโลหิตสูง และ total sclerosis.

IgA ทุกราย ส่วนใหญ่มี IgG, IgM, C₃ และ fibrinogen ด้วยแต่ความเข้มข้นน้อยกว่า IgA มาก และมี C₄ เล็กน้อย ใน 14 ราย ผู้ป่วย 13 รายพบ IgA ตาม glomerular capillary wall ด้วย²⁵ ซึ่งมักจะมีการดำเนินของโรครุนแรง



รูปที่ 10B. การตรวจด้วยวิธี immunoperoxidase พบ immune complex ในบริเวณ mesangium. (IgA X 400)

จากการศึกษาผู้ป่วย IgA nephropathy ซึ่งได้รับการวินิจฉัยจากภาควิชาพยาธิวิทยา โรงพยาบาลศิริราชในปี 2526-38 จำนวน 141 ราย³⁵ พบว่า ในช่วงของการติดตามการดำเนินโรค 0.13 – 192 เดือน ผู้ป่วย 17% มี renal function deterioration ซึ่ง 26% เกิด end stage renal disease ภายใน 1 เดือน – 12 ปี ผู้ป่วย 57% ยังคงมีหน้าที่ของไตปกติ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ poor renal outcome ได้แก่ initial proteinuria > 1 gm./day, serum creatinine > 1.5 mg./dl, ความดันโลหิตสูง, glomerular sclerosis และ tubulointerstitial damage.

โรคโกลเมอรูลัสชนิดทุติยภูมิ

Lupus nephritis

ปัจจุบันนิยมให้การวินิจฉัยพยาธิสภาพตาม classification ของ World Health Organization²⁶ โดยอาศัยพยาธิสภาพที่โกลเมอรูลัสเป็นสำคัญ แบ่งได้เป็น 6 class คือ

Class I Normal glomerulus ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของโกลเมอรูลัสโดยการตรวจทาง light microscopy อาจจะมีพบ immune complex จากการตรวจด้วยวิธี immunohistochemistry หรือ electron microscopy หรือไม่ก็ได้

Class II Mesangial proliferation การเปลี่ยนแปลงสำคัญอยู่ที่ mesangium แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อยคือ

Class II a ไม่พบ mesangial cell เพิ่มชัดเจน แต่สามารถตรวจพบ immune complex ด้วยวิธี immunohistochemistry หรือ electron microscopy ใน mesangium

Class II b มี mesangial cell และ matrix เพิ่มขึ้น

ทั้ง class II a และ b ไม่พบ immune complex ในบริเวณ capillary wall ส่วนประกอบอื่น ได้แก่ tubule, interstitium และหลอดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ

Class III Focal and segmental proliferative and/or necrotizing glomerulonephritis พยาธิสภาพโดยทั่วไปเหมือน Class I หรือ II แต่บางโกลเมอรูลัสจะมีบาง segment มีเซลล์เพิ่มจำนวนขึ้นรวมทั้ง inflammatory cell ทำให้ lumen ของหลอดเลือดฝอยในโกลเมอรูลัสอุดตัน อาจพบ necrosis และ sclerosis กระจายเป็นหย่อม ๆ พบ immune complex ในบริเวณที่พยาธิสภาพเป็นแบบ segmental และในบริเวณอื่นของ glomerulus ด้วย การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวพบใน

โกลเมอรูลัสไม่เกิน 50% ของจำนวนโกลเมอรูลัสทั้งหมด ถ้าเกินก็จะจัดอยู่ใน class IV มี interstitial fibrosis และ tubular atrophy ได้บ้าง

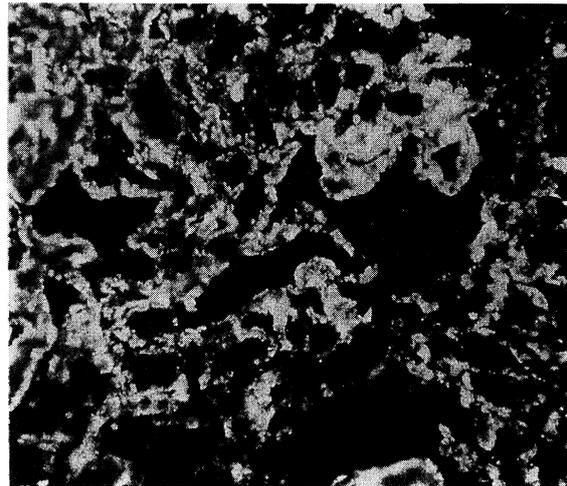
Class IV Diffuse proliferative and necrotizing glomerulonephritis โกลเมอรูลัสมีเซลล์เพิ่มมากขึ้น ได้แก่ mesangial cell, endothelial cell และเม็ดเลือดขาว ทำให้ glomerular capillary lumen ส่วนใหญ่อุดตันผนังหลอดเลือดฝอยของโกลเมอรูลัสหนาขึ้น หากหนา มากมักเรียก "wire-loop" (รูปที่ 11A) อาจพบหย่อม necrosis หรือ hyaline thrombus หรือ hematoxyphile body ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของ lupus nephritis ในรายที่มีพยาธิสภาพรุนแรงอาจเกิด crescent ได้มากกว่า class อื่น เมื่อตรวจด้วยวิธี immunohistochemistry พบ immune complex ใน mesangium และตาม glomerular capillary wall (รูปที่ 11B) Electron microscopy พบ EDD มากมายในบริเวณ mesangium, subepithelium, subendothelium และใน glomerular basement membrane (รูปที่ 11C, 11D) พบ interstitial fibrosis และ tubular atrophy ได้บ่อยและรุนแรงกว่า class อื่น บางครั้งอาจจัดพยาธิสภาพของ class นี้ที่มีลักษณะเหมือน membranoproliferative หรือ mesangiocapillary glomerulonephritis ออกไปต่างหาก

เนื่องจากการแบ่งระหว่าง class III และ IV ดังได้กล่าวแล้ว อาจมีการคาบเกี่ยวกันได้ และลักษณะทางคลินิกมักจะสัมพันธ์กับจำนวนโกลเมอรูลัสที่มีพยาธิสภาพ จึงอาจจัดพวกที่มี proliferative charge ให้เป็น class IV ทั้งหมด โดยระบุความรุนแรงเป็น mild, moderate และ severe degree²⁶ ส่วน class III ใช้เฉพาะรายที่มี focal segmental necrotizing lesion เท่านั้น

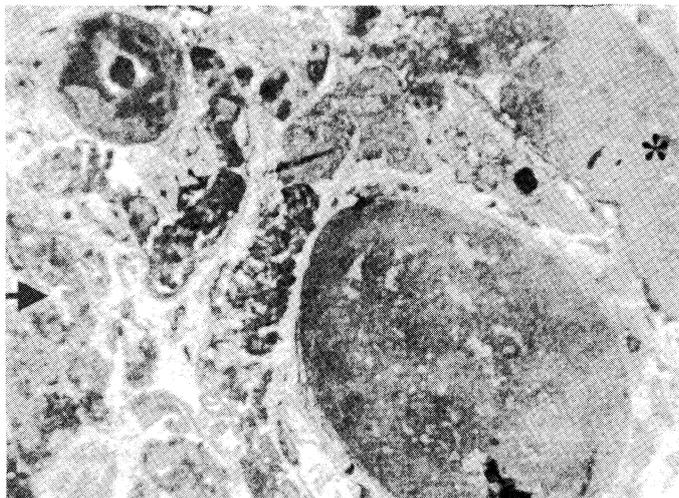
Class V Membranous glomerulonephritis Glomerular capillary wall หนาขึ้น เนื่องจากมี immune complex สะสมที่ subepithelium และมีการเปลี่ยนแปลงของ basement membrane แบบ spike มักพบ



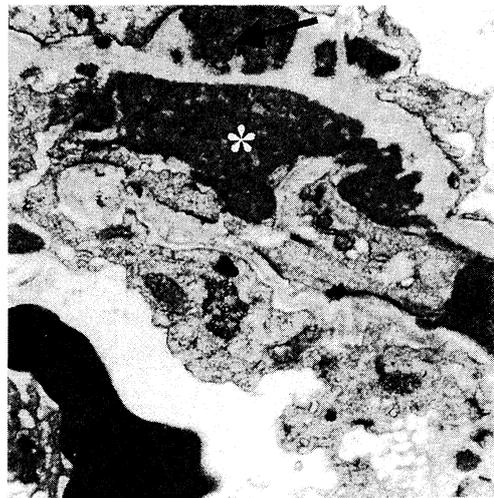
รูปที่ 11A. แสดงโกลเมอรูลัสที่มีการเพิ่มจำนวน mesangial cell และ mesangial matrix พบ hyaline thrombus (asterisk) ผันงหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัสหนาขึ้นโดยทั่วไป บางแห่งมีลักษณะ "wire-loop" (arrow). (H&E X 400)



รูปที่ 11B. การตรวจด้วยวิธี immunofluorescence พบการติดสีของ IgG (4⁺) ใน mesangium และตาม capillary wall. (IgG x 400)



รูปที่ 11C. แสดง "wire-loop" จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบบริเวณที่บวมของ EDD ขนาดใหญ่จำนวนมากที่ตำแหน่ง subendothelium (asterisk) และใน mesangium (arrow) (X6,160)



รูปที่ 11D. ภาพถ่ายการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน แสดง EDD ในบริเวณ subendothelium (asterisk) and subepithelium (arrow). (X 15,400)

immune complex ในบริเวณ mesangium ด้วย Electron microscopy พบ EDD อยู่ใน subepithelium เป็นส่วนใหญ่ อาจพบการเปลี่ยนแปลงใน tubulo-interstitium ได้บ้าง

Class VI Advanced sclerosing glomerulonephritis เป็นพยาธิสภาพในระยะท้ายของโรคโกลเมอรูลัสเกือบทั้งหมดมี sclerosis

รายงานจากต่างประเทศพบ class IV ประมาณ 20-40%²⁷⁻²⁹ จากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากภาควิชาพยาธิวิทยา โรงพยาบาลศิริราช ในปี 2524-2526 พบว่ามี class IV 58.6% รองลงมาคือ class II, V, และ III ตามลำดับ (17.9, 12.9, 9.9%)³⁰ พยาธิสภาพของ lupus nephritis นี้ อาจเปลี่ยนแปลง (transformation) จากชนิดหนึ่งเป็นอีกชนิดหนึ่งได้ พบได้ประมาณ 10%³⁰ ผู้ป่วยบาง

ตารางที่ 2. พยาธิสภาพที่พบใน lupus nephritis เพื่อการพยากรณ์โรค³¹

Activity Index	Chronicity Index
ความผิดปกติของ glomerulus	
1. Cellular proliferation	1. Glomerular sclerosis
2. Fibrinoid necrosis, karyorrhexis	2. Fibrous crescents
3. Cellular crescents	
4. Hyaline thrombi, wire loops	
5. Leukocyte infiltration	
ความผิดปกติของ tubule และ Interstitium	
1. Mononuclear leucocyte infiltration	1. Interstitial fibrosis
	2. Tubular atrophy

รายอาจมีพยาธิสภาพมากกว่า 1 class เรียกว่า mixed form เช่น มีพยาธิสภาพ class III หรือ IV รวมกับชนิด V มักพบในรายที่เป็นค่อนข้างรุนแรง

Immune complex ที่พบใน lupus nephritis ประกอบด้วย ส่วนประกอบต่าง ๆ ของ complement, fibrinogen และ immunoglobulin หลาย class สามารถตรวจพบใน renal tissue ได้เกือบทุกตัวในความเข้มข้นสูง เรียกลักษณะนี้ว่า Fullhouse staining.

Austin และคณะ³¹ ได้รายงานวิธีพยากรณ์ว่าโรคที่เป็นรุนแรงหรือไม่ โดยดูพยาธิสภาพของไต ดังแสดงในตารางที่ 2

จากการศึกษาผู้ป่วย 162 ราย ที่โรงพยาบาลศิริราชในปี พ.ศ. 2524 - 2526 พบว่า sclerotic glomeruli, tubular atrophy และ interstitial mononuclear cell infiltration มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี³⁰

Nephritis in Henoch-Schonlein Purpura (Anaphylactoid Purpura)

Henoch-Schonlein purpura พบพยาธิสภาพที่ไตได้น้อยกว่า 50 % ของผู้ป่วย²⁶

Light microscopy พบการเปลี่ยนแปลงได้หลายแบบ แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

1. Mesangial proliferation อาจมีการเปลี่ยนแปลงเพียงการเพิ่มของเซลล์เล็กน้อยจนถึง diffuse endocapillary proliferation อาจพบมี mesangial interposition ได้

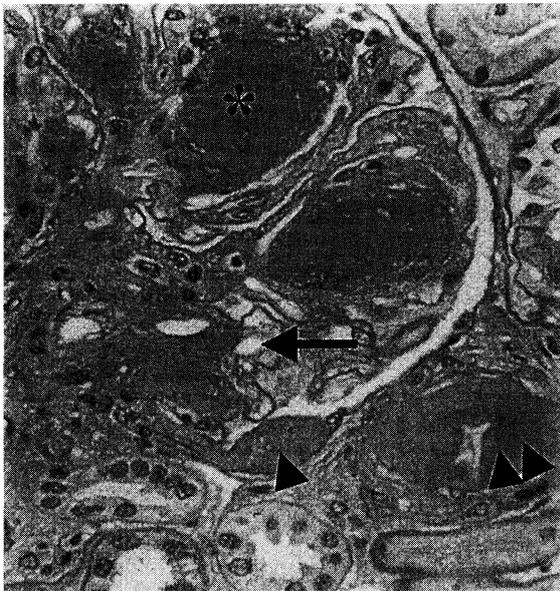
2. Focal thrombosis and necrosis พบ crescent ได้ค่อนข้างบ่อย

Electron microscopy พบ EDD ในบริเวณ mesangium อาจพบในบริเวณ subendothelium และ subepithelium ได้บ้าง

Immunohistochemistry พบ IgA และ C₃ ในบริเวณ mesangium ส่วน fibrinogen พบได้ใน mesangium, capillary lumen และใน crescent

Diabetic glomerulosclerosis

Light microscopy ระยะแรก glomerulus มีขนาดใหญ่ขึ้น mesangium จะมี matrix มากขึ้นเรียกว่า diffuse form glomerular capillary wall หนาขึ้นโดยทั่วไป ระยะต่อมา mesangial matrix เพิ่มมากขึ้นจนมีลักษณะเป็น nodule เรียกว่า nodular form (รูปที่ 12A) อาจพบ hyaline exudate ที่ Bowman's capsule เรียกว่า capsular drop หรือที่ capillary wall เรียกว่า fibrin cap หลอดเลือด arteriole มี hyaline arteriosclerosis capillary lumen มักมี aneurysmal dilatation มักพบว่า tubular basement membrane หนาขึ้นโดยทั่วไป



รูปที่ 12A. แสดงโกลเมอรูลัสที่มีการเพิ่มของ mesangial matrix มากจนเป็น nodule (asterisk), นอกจากนี้พบว่าหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัสโป่งพองออกเป็น microaneurysm (arrow) พบ capsular drop (arrowhead) และ hyaline arteriosclerosis (double arrowhead) ด้วย. (PAS X 400)



รูปที่ 12B. ภาพถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน แสดงให้เห็น mesangial nodule และ glomerular basement membrane หนากว่าปกติมาก (X 3,080)

Electron microscopy glomerular basement membrane มักหนาขึ้น 5-10 เท่า และมีการเพิ่ม mesangial matrix มากมาย (รูปที่ 12 B)

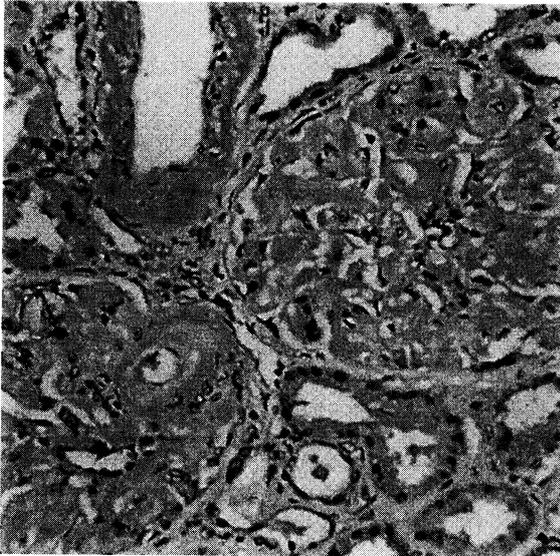
Immunohistochemistry พบ linear staining ของ IgG และ fibrinogen ที่ glomerular capillary wall และ tubular basement membrane.

Amyloidosis

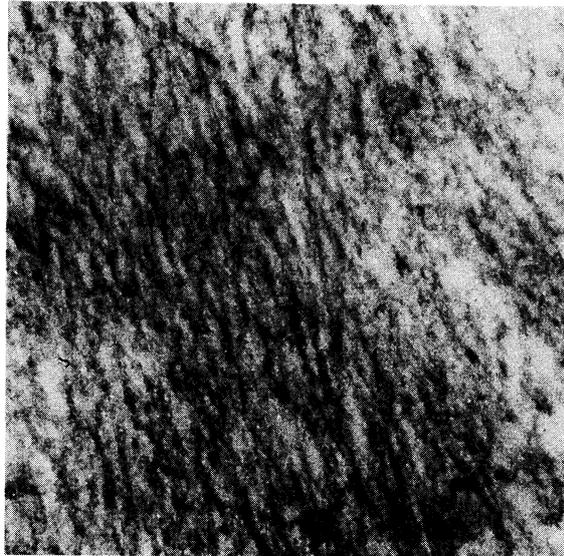
Light microscopy glomerulus มีสาร amyloid ซึ่งส่วนใหญ่เป็น AA หรือ AL amyloid ไปสะสมที่ capillary wall, mesangium, interstitium และผนัง

หลอดเลือด ทำให้ mesangium มีขนาดกว้างขึ้น และ capillary wall หนาขึ้น (รูปที่ 13A) สาร amyloid จะติดสี congo red ดูด้วย polarized light มีลักษณะ apple green birefringence การแยกชนิด AA หรือ AL amyloid อาจทำได้โดยการย่อยด้วย potassium permanganate ซึ่งจะก่อให้เกิดลักษณะ congophilia ของ AA amyloid ลดน้อยลง

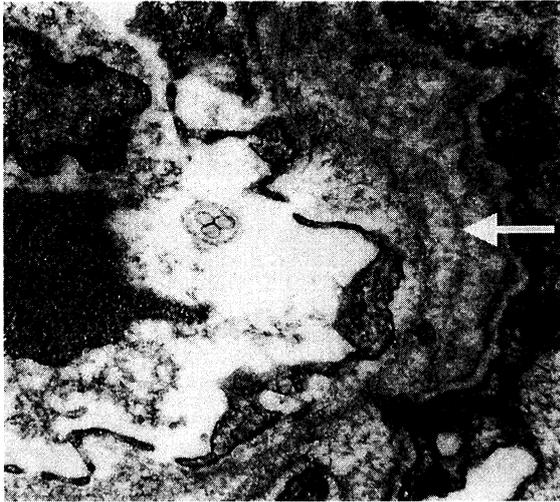
Electron microscopy ตรวจพบ amyloid fibrils ซึ่งเป็น non-branching, twisted fibrils กว้าง 8-12 nanometer. (รูปที่ 13B)



รูปที่ 13A. แสดง glomerulus และ arterioles ซึ่งมีสาร amyloid ไปสะสม ทำให้มีการหนาตัวขึ้นอย่างมาก (Congo red x 200)



รูปที่ 13B. ภาพถ่ายการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแสดง amyloid fibrils มีความกว้าง 8-12 nanometer (X 154,000)



รูปที่ 14. ภาพถ่ายภาพการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแสดง glomerular basement membrane ซึ่งมีความหนาไม่สม่ำเสมอ และ lamellation of lamina densa (arrow). (X 30,800)

Immunohistochemistry AL amyloid จะติดสี single light chain isotype ซึ่งมักเป็น lambda ส่วน AA amyloid ไม่แสดงการติดจำเพาะใด

Alport syndrome

Light microscopy ระยะแรกไม่พบสิ่งผิดปกติต่อไป mesangium จะเพิ่มขึ้นจนเกิด glomerular sclerosis อาจพบ interstitial foam cells

Electron microscopy glomerular basement membrane มีความหนาไม่สม่ำเสมอ lamina densa เกิด fragmentation and lamellation (รูปที่ 14)

Immunohistochemistry ไม่พบการติดจำเพาะของ immunoglobulins หรือ complements.

จากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากภาควิชาพยาธิวิทยา โรงพยาบาลศิริราช ในปี พ.ศ. 2528 - 2536³⁶ พบมีผู้ป่วย 18 ราย จาก 11 ครอบครัว เป็นเพศชาย 11 คน, หญิง 7 คน 94% มาด้วยปัสสาวะเป็นเลือด, บวมและมีโปรตีนในปัสสาวะเกิน 1 gm./day, ระดับ serum creatinine ตอนแรกเกิน 2 mg./dl. พบในเพศชาย 3 ราย และเพศหญิง 2 ราย

เอกสารอ้างอิง

1. Churg J, Sobin LH, eds. Renal disease : classification and atlas of glomerular disease. Tokyo, Igaku-Shoin, 1974: 29.
2. Kaplan C, Pasternack B, Shah H, Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. Am J Pathol 1975; **80**: 227-234.
3. Childs WJ, Doak PB, Herdson PB. Lipoid nephrosis and focal glomerulosclerosis. Pathology 1978; **10**: 113-129.
4. Powell HR. Relationship between proteinuria and epithelial cell changes in minimal lesion glomerulopathy. Nephron 1976; **16**: 310-317.
5. Cohen AH, Border WA, Glassok RJ. Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. Lab Invest 1978; **38**: 610-619.
6. Bhasin HK, Abuelo JG, Nayak R, Es pasza AR. Mesangial proliferative glomerulonephritis. Lab Invest 1978; **39**: 21-29.
7. Tejani A, Nicastrì AD. Mesangial IgM nephropathy. Nephron 1983; **35**: 1-5.
8. Pardo V, Riesgo I, Zillernelo G, Strauss J. The clinical significance of mesangial IgM deposits and mesangial hypercellularity in minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1984; **3**(4): 264-269.
9. Aubert J, Humair L, Chatelanat F, de Torrente A. IgM-associate mesangial proliferative glomerulonephritis and focal and segmental hyalinosis with nephrotic syndrome. Am J Nephrol 1985; **5**(6): 445-449.
10. Howie AJ, Brewer DB. The glomerular tip lesion : a previously undescribed type of segmental glomerular abnormality. J Pathol 1984; **142**(3): 205-220.
11. Howie AJ, Brewer DB. Further studies on the glomerular tip lesion : Early and late stages and life table analysis. J Pathol 1985; **147**: 245-255.

12. Newman WJ, Tisher CC, McCoy RC, et al. Focal glomerular sclerosis : contrasting clinical patterns in children and adults. *Medicine* 1976; **55**: 67-87.
13. Ehrenreich T, Churg J. Pathology of membranous nephropathy. *Pathol Ann* 1968; **3**: 145-186.
14. Tomroth T, Skrifvars B. The development and resolution of glomerular basement membrane changes associated with subepithelial immune deposits. *Am J Pathol* 1975; **79**: 219-236.
15. Tornroth T, Tallqvist G, Pasternack A, Linder E. Nonprogressive histologically mild membranous glomerulonephritis appearing in all evolutionary phases as histological "early" membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1978; **14**: 511-521.
16. Sorker K, Gessler U, Hubner FK, et al. Subtypes of postinfectious glomerulonephritis : synopsis of clinical and pathological features. *Clin Nephrol* 1982; **17**: 114-128.
17. Jenis EH, Sandler P, Hill GS, Knieser MR, Jensen GE, Roskes SD. Glomerulonephritis with basement membrane dense deposits. *Arch Pathol* 1974; **97**: 84-91.
18. Galle P, Mahieu P : Electron dense alteration of kidney basement membranes. A renal lesion specific of a systemic disease. *Am J Med* 1975; **58**: 749-764.
19. Burkholder PM, Marchand A, Krueper RP. Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis. A correlative light, immunofluorescence, and electron microscopic study. *Lab Invest* 1970; **23**: 459-479.
20. Anders D, Agricola B, Sippel M, Thoenes W. Basement membrane changes in membranoproliferative glomerulonephritis. II Characterization of a third type by silver impregnation of ultrathin sections. *Virchows Arch* 1977; **376**: 1-19.
21. Emancipator SM, Gallo GR, Lamm ME : IgA nephropathy : perspectives on pathogenesis and classification. *Clin Nephrol* 1985; **24**: 161-179.
22. Levy M, Gonzales-Burchard G, Broyer M, et al. Berger's disease in children. Natural history and outcome. *Medicine* 1985; **64**: 157-180.
23. Mutsonen J, Pasternack A, Helin H, Nikkila M. Clinicopathologic correlations in a series of 143 patients with IgA glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1985; **5**: 150-157.
24. Emancipator SN, Gallo GR, Lamm ME. IgA nephropathy : perspectives on pathogenesis and classification. *Clin Nephrol* 1985; **24**: 161-179.
25. Nimmannit S, Laohapand T, Parichatikanond P, Ongajyooth L, Chirawong P, Niwarangkur S. Idiopathic IgA nephropathy in Thailand. *Int Med* 1988; **4**: 85-89.
26. Churg J, Sobin LH. Renal disease: classification and atlas of glomerular diseases. Tokyo : Igaku-Shoin, 1982: 127-149.
27. Tateno S, Kobayashi Y, Shigenmatsu H, Hiki Y. Study of lupus nephritis : its classification and the significance of subendothelial deposits. *Q J Med* 1983: 311-331.
28. Appel GB, Silva FG, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Renal involvement in systemic lupus erythematosus : a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* 1978; **57**: 371-410.
29. Mery JP, Morel-Maroger L, Boelaert J, Pichet G. Clinical and anatomical evaluation of diffuse and focal glomerulonephritis in the course of systemic lupus erythematosus. *J Urol Nephrol* 1973; **79**: 321-332.
30. Parichatikanond P, Francis ND, Malasit P, et al. Lupus nephritis : clinicopathological study of 162 cases in Thailand. *J Clin Pathol* 1986; **39**: 160-166.
31. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM. Prognostic factors in lupus nephritis : contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; **75**: 383-394.
32. สุมาลี นิมนานิตย์, สุชาย ศรีทิพย์วรรณ. บรรณาธิการ. ปรีทัศน์โรคไต. สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน 2539: 25-43.
33. สุมาลี นิมนานิตย์, สุชาย ศรีทิพย์วรรณ. บรรณาธิการ. ปรีทัศน์โรคไต. สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน 2539: 21-24.
34. สุมาลี นิมนานิตย์, สุชาย ศรีทิพย์วรรณ. บรรณาธิการ. ปรีทัศน์โรคไต. สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน 2539: 76.
35. อัญชลี เทียมสิงห์. IgA nephropathy : Clinicopathological correlation and renal outcome. วิทยานิพนธ์ตามหลักสูตรเพื่อวุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์โรคไต ของแพทยสภา ประจำปี 2540.
36. สุมาลี นิมนานิตย์, สุชาย ศรีทิพย์วรรณ. บรรณาธิการ. ปรีทัศน์โรคไต. สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน 2539: 121-123.