

Luka Pušnik¹, Nika Kojc²

Histopatološke značilnosti lupusnega nefritisa

Histopathological Changes in Lupus Nephritis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: lupusni nefritis, klasifikacija, histopatologija, nefropatologija

Ledvična prizadetost je najpomembnejši vzrok obolevnosti ter umrljivosti v sklopu sistemskega eritematoznega lupusa in je posledica odlaganja imunskih kompleksov v različne predele ledvičnega tkiva in imunskega odziva nanje. V glomerulih se imunski kompleksi najpogosteje odlagajo v mezangijski, subendotelni ter subepitelni prostor. Lokalizacija imunskih depozitov je povezana s klinično sliko, nekaterimi drugimi histološkimi značilnostmi (npr. prisotnost in obseg glomerulnih polmesecev), pa tudi z zdravljenjem ter z dolgoročno napovedjo izida bolezni. Ledvična biopsija je edina zanesljiva metoda, s katero lahko postavimo diagnozo lupusnega nefritisa in opredelimo obseg aktivnih in kroničnih sprememb v ledvici. Ker je zdravljenje sistemskega eritematoznega lupusa v veliki meri odvisno od prizadetosti ledvic, je potrebno nenehno posodabljanje in izboljševanje klasifikacije lupusnega nefritisa. Od leta 2018 je priporočena preglednejša klasifikacija lupusnega nefritisa z natančnimi definicijami posameznih histoloških sprememb, kar omogoča boljšo skladnost med različnimi ocenjevalci. V preglednem članku povzemamo histopatološke značilnosti posameznih razredov lupusnega nefritisa po najnovejših klasifikacijah v njihovi odvisnosti od klinične slike, predstavljamo napovedne dejavnike posameznih histoloških sprememb, pomen indeksa aktivnosti in kroničnosti ter diferencialno diagnostične bolezni, ki lahko prikrijejo in otežijo diagnozo lupusnega nefritisa.

ABSTRACT

KEY WORDS: lupus nephritis, classification, histopathology, nephropathology

Renal impairment is the most important cause of morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. It is the result of immune complex deposition in different areas of renal tissue and the activation of a immune response. The most common deposits are found in the mesangial, subendothelial and subepithelial spaces. The localization of deposits is associated with clinical presentation. Some histological features, such as the presence and extent of glomerular crescents, are associated with the long-term prognosis of the disease and its treatment response. Renal biopsy enables the precise determination of active and chronic lesions in lupus nephritis, which is important for appropriate treatment strategy. Therefore, in 2018, an international nephropathology working group proposed a modification of the valid classification system with improved clarity of definitions

¹ Luka Pušnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; luka.pusnik7@gmail.com

² Doc. dr. Nika Kojc, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; nika.kojc@mf.uni-lj.si

to improve the assessment of histologic patterns and its reproducibility. In the review article, we summarize the pathohistological characteristics of individual classes of lupus nephritis in their dependence on the clinical picture. We focus on the prognostic factors of individual histological images, the importance of the activity and chronicity indexes, and differential diagnostic patterns of injury that may obscure and complicate the diagnosis of lupus nephritis.

UVOD

Sistemski lupus eritematosus (SLE) je kronična avtoimunska bolezen, ki prizadene številne organske sisteme (1). Prizadetost ledvic je prisotna pri več kot polovici bolnikov in spada med najpomembnejše dejavnike obolevnosti in umrljivosti bolnikov s SLE (2, 3). Običajno se prizadetost ledvic pojavi zgodaj v poteku bolezni, najpogosteje v 6–36 mesecih od postavitve diagnoze SLE, lahko

pa je prisotna že ob postavitvi diagnoze SLE (4, 5). Klinični znaki ledvične prizadetosti so v začetku bolezni pogosto odsotni, zato spremembe odkrijemo šele s pregledom urina. V urinu skoraj vedno zasledimo proteinurijo, ki lahko preseže nefrotski prag, in glomerulno hematurijo z dismorfnimi eritrociti in/ali eritrocitnimi cilindri. Bolezen se lahko pokaže z različnimi sindromi glomerulnih bolezni (tabela 1), najpogosteje kot

Tabela 1. Klinični sindromi glomerulnih bolezni (10–12).

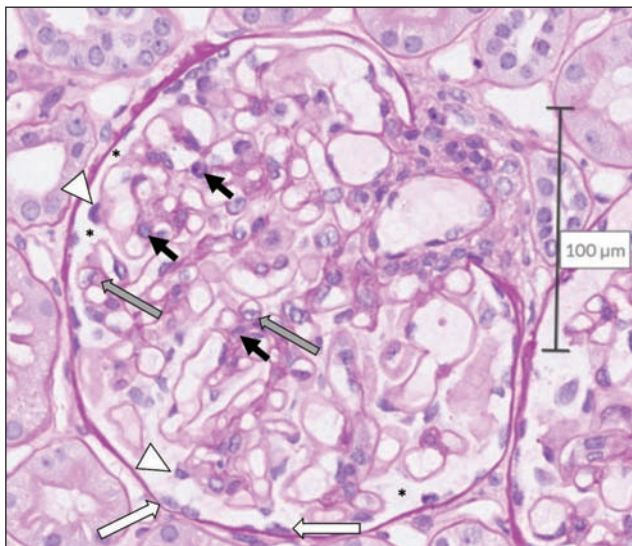
Klinični sindrom	Značilnosti
Brezsimptomne spremembe v urinu	proteinurija med 0,15–3,0 g na dan mikroskopska hematurija z dismorfnimi eritrociti v urinu
Makrohaturija	nekajdnevno neboleče izločanje rdečrjavega urina lahko je povezana s sistemsko okužbo
Nefrotski sindrom	huda proteinurija, večja od 3,5 g na dan hipoalbuminemija z otekljami hiperholesterolemija in lipidurija
Akutni nefritični sindrom	nenadno poslabšanje ledvične funkcije proteinurija pod nefrotskim pragom oligourija in otekline povišan krvni tlak
Hitro napredujoči glomerulonefritis	napredujoče slabšanje ledvične funkcije v obdobju nekaj dni ali tednov proteinurija pod nefrotskim pragom hematurija z eritrocitnimi cilindri običajno normalen krvni tlak lahko so prisotni sistemski znaki: povišana telesna temperatura, hujšanje, purpura, bolečine v sklepih
Kronični glomerulonefritis	počasno, napredujoče in nepovratno slabšanje ledvične funkcije z ultrazvočno vidnimi spremembami ledvičnega tkiva zvišan krvni tlak zmerna do huda proteinurija z makrohaturijo kronična anemija, sekundarni hiperparatiroidizem, metabola acidoza

akutni nefritični sindrom ali redkeje sindrom hitro napredujočega glomerulonefritisa (1, 5, 6). Potek bolezni je pogosto nepredvidljiv in pri 10–30 % bolnikov napreduje do končne ledvične odpovedi, ki potrebuje nadomestno zdravljenje s hemodializo ali presaditev ledvice (5–7). Osrednji vzroki za prizadetost ledvic so odlaganje imunskih kompleksov znotraj različnih predelov glomerulov in aktivacija komplementa ter celic imunskega sistema, kar povzroči glomerulno poškodbo. Svetlobna mikroskopija ne zadošča za natančno opredelitev lupusnega nefritisa (LN), zato osnovni histološki pregled ledvic vključuje tudi imunofluorescenčno ter elektronsko mikroskopijo, občasno pa je treba poseči po dodatnih imunohistokemičnih barvanjih (8, 9).

HISTOLOŠKA ZGRADBA LEDVIČNEGA TELESCA

Osnovna gradbena enota ledvice je nefron, ki je sestavljen iz ledvičnih cevk in ledvičnega telesca – glomerula (slika 1). Slednja se nahajajo le v ledvični skorji in so grajena iz klobčičev kapilar, ki jih obdaja Bowmanova kapsula, sestavljena iz zunanega lista enoskladnega ploščatega epitelijskega in notranjega

ga (visceralnega) lista podocitov, ki z zunanje strani obdajajo kapilarni klobčič (13). Klobčič glomerulnih kapilar predstavlja veliko površino, preko katere poteka glomerulna filtracija (GF). Fenestriran endotelij glomerulnih kapilar ima pore premera 70–100 nm, hkrati pa je obdan z negativno nabitim glikokaliksom, kar onemogoča prehod velikih molekul npr. imunoglobulinov (Ig) in imunskih kompleksov, ki imajo pomembno vlogo pri patogenezi ledvičnih bolezni. Filtracijsko pregrado poleg endotelija kapilar sestavljajo tudi podociti s svojimi nožicami ter glomerulna bazalna membrana (8, 14). Predel med endotelijem in bazalno membrano se imenuje subendotelni prostor, predel med bazalno membrano in podocitom pa subepitelni prostor (15). Osrednje podporne celice glomerula so v osrednjem predelu kapilarnega klobčiča in predstavljajo 30–40 % vseh celic ter se imenujejo mezangijske celice. Zaradi vsebnosti aktina in miozina imajo sposobnosti krčenja in tako vplivajo na GF. Mezangijske celice so sposobne fagocitirati imunske komplekse iz obtoka ter nadzorovati tvorbo in razgradnjo mezangijskega matriksa (14, 16).



Slika 1. Histološka zgradba normalnega glomerula (barvanje s periodovo kislino in Schiffovim reagentom (angl. *periodic acid Schiff*, PAS)). Podociti (konice belih puščic) z zunanje (subepitelne) strani obdajajo glomerulne kapilare. Na notranji (subendotelni) strani so endotelne celice (sivi puščici). Med podociti in enoskladnim ploščatim epitelijem zunanega lista Bowmanove kapsule (beli puščici) je Bowmanov prostor (zvezdice). V mezangiju so mezangijske celice (črne puščice).

KLASIFIKACIJA LUPUSNEGA NEFRITISA

Perkutana ledvična biopsija je zlati standard diagnoze LN, saj omogoča opredelitev aktivnih in kroničnih sprememb, kar je pomembno za zdravljenje in napoved bolezni (3, 6). Številne raziskave opozarjajo na velik pomen biopsije tudi pri brezsimptomnih bolnikih, saj so občasno ledvice prizadete tudi pri bolnikih brez kliničnih znakov bolezni, kar terja čimprejše specifično zdravljenje (3, 4, 17). Po najnovejših priporočilih EULAR (European League Against Rheumatism) je biopsijo treba narediti v primeru proteinurije, večje od 500 mg dnevno, glomerulne hematurije, nepojasnenega padca GF ali povečanega razmerja med beljakovinami in kreatininom v urinu (18-20). Biopsija je priporočena zgodaj v poteku bolezni, saj lahko dolg interval med postavitvijo diagnoze in začetkom zdravljenja ledvične bolezni poslabša ledvično delovanje. Glede na klinično prakso ob uspešni omilitvi kliničnih znakov in ugodnih laboratorijskih izvidih po prvi biopsiji ponovna biopsija pogosto dalj časa ni potrebna (3, 6). Standardni protokoli za ponovno biopsijo niso opredeljeni, po mednarodnih priporočilih pa se jo izvede ob nenadnem poslabšanju ledvičnega delovanja, neodzivnosti na zdravljenje ali ob vztrajajoči proteinuriji ali hematuriji (6, 21).

Za patološko opredelitev LN je trenutno najpogosteje uporabljena klasifikacija Mednarodnega združenja za nefrologijo (International Society of Nephrology, ISN) in Združenja za nefropatologijo (Renal Pathology Society, RPS) iz leta 2003 z najnovejšimi posodobitvami iz leta 2018 (8, 22). Klasifikacija opredeljuje šest razredov (I–VI), ki se med seboj ne izključujejo. Uvrstitev v posamezni razred je odvisna od vzorca glomerulne okvare (mezangioproliferacijski vzorec, endokapilarna hiperceličnost, zunajkapilarni polmeseci, prisotnost fibrinoidne nekroze, nevtrofilcev

in/ali kariorekse v glomerulih, membranski glomerulonefritis), od števila oz. deleža prizadetih glomerulov in od razsežnosti sprememb v glomerulih (segmentna, globalna) (18, 19). Kadar je prizadeta manj kot polovica glomerulnih kapilar, to imenujemo segmentna prizadetost, v primeru, da je prizadeta več kot polovica kapilar glomerula, gre za globalno prizadetost. Ta razdelitev je bila pomembna za razlikovanje med podrazredi difuznega LN, saj je razlikovala med difuznim LN s segmentnimi oz. globalnimi spremembami (20).

Zaradi kompleksnosti semikvantitativnih ocen in številnih parametrov, ki so bili vključeni v klasifikacijo, so bile ocene pogosto subjektivne in slabše ponovljive. Zato je od leta 2018 priporočena prenovljena klasifikacija z natančnimi definicijami posameznih histoloških sprememb, ki je preglednejša in omogoča boljše ponovljivost med ocenjevalci, hkrati pa so podana tudi natančna priporočila za oceno indeksa aktivnosti in kroničnosti. Posodobljena klasifikacija je poenostavljena, saj je izpustila oceno razsežnosti sprememb v glomerulih (segmentna, globalna) in uvrstitev v posamezne podrazrede (tabela 2) (22). Že pred začetkom uporabe ISN/RPS-klasifikacije je bil uveden semikvantitativni sistem točkovanja, ki ga imenujemo indeks aktivnosti in indeks kroničnosti in razlikuje med aktivno in kronično poškodbo ledvice, kar je v pomoč kliniku pri izbiri ustreznega zdravljenja (tabela 3). Aktivne in kronične spremembe ločeno ocenimo s številkami od 0 do 3, pri čemer ocena 0 predstavlja odsotnost procesa, ocena 1 prizadetost do 25 %, ocena 2 prizadetost med 25–50 % in ocena 3 prizadetost, večjo kot 50 % vseh glomerulov oz. tubulov (8). Visoka stopnja indeksa aktivnosti (> 7) ali kroničnosti (> 4) v vzorcu, ki mora vsebovati vsaj 10 glomerulov, nakazuje na slabšo napoved bolezni (8, 23).

Tabela 2. Prenovljena in izvorna klasifikacija lopusnega nefritisa ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) (22). LN – lopusni nefritis, S – segmentne spremembe A – aktivne spremembe, G – globalne spremembe, A/C – aktivne in kronične spremembe, C – kronične spremembe

Razred	Prenovljena klasifikacija iz leta 2018	Podrazred po izvorni klasifikaciji iz leta 2003
I	Minimalni mezangijski LN	
II	Mezangioproliferacijski LN	
III	Žariščni LN	
IV	Difuzni LN	IV-S (A) IV-G (A) IV-S (A/C) IV-G (A/C) IV-S (C) IV-G (C)
V	Membranski LN	
VI	Sklerozirajoči LN	

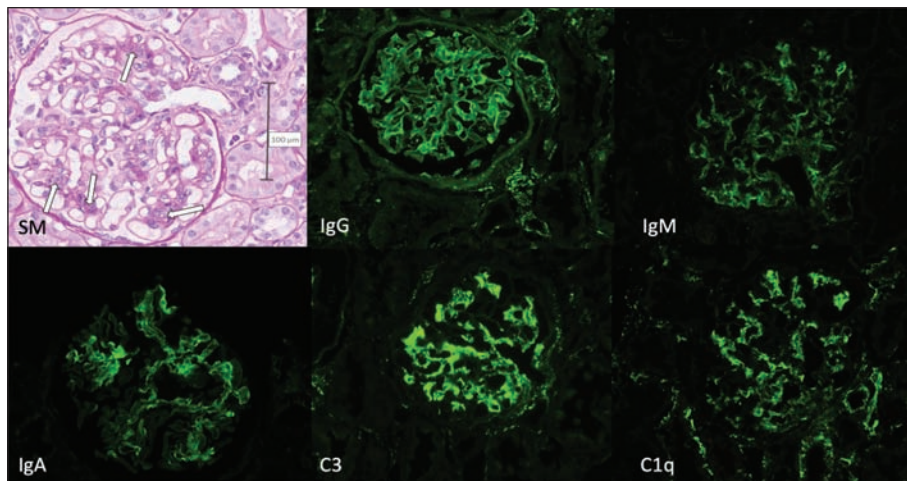
Tabela 3. Kriteriji za indeks aktivnosti in indeks kroničnosti pri lopusnem nefritisu (8, 22).

Indeks aktivnosti	Indeks kroničnosti
Endokapilarna hiperceličnost	Glomerulna skleroza
Fibrinoidna nekroza	Fibrozni polmeseci
Celični ali fibrocelični polmeseci	Intersticijska fibroza
Hialini trombi ali fenomen žičnate zanke	Atrofija tubulov (zadebeljena tubulna bazalna membrana)
Prisotnost nevtrofilcev ali kariorekse	
Prisotnost mononuklearnih vnetnih celic v intersticiju	

Minimalni mezangijski in mezangioproliferacijski lopusni nefritis (I, II)

Ob histološkem pregledu ledvičnega tkiva bolnika s SLE redko vidimo LN z minimalnimi mezangijskimi spremembami, saj so klinični simptomi, zaradi katerih bi pomislili na ledvično prizadetost, običajno odsotni (3). V svetlobno mikroskopskih preiskavah običajno ni vidnih nobenih sprememb v glomerulu, značilne spremembe pa so vidne s pomočjo imunofluorescenčnega mikroskopa, ki prikaže difuzno in globalno razporejene depozite imunoglobulinov v mezangiju, le redko pa tudi v steni glomerulnih kapilar (24). Običajno prevladujejo IgG, prisotni so pa tudi depoziti IgA, IgM, komponente kompleksa C3

in C1q, kar imenujemo pester vzorec odlaganja (angl. *full house*) (slika 2). Spremembe pri mezangioproliferacijskem LN lahko zaznamo že s svetlobno mikroskopijo, saj opazimo hipercelične glomerule zaradi zvečanega števila mezangijskih celic in celičnega matriksa, kar imenujemo mezangijska proliferacija. Slednja je po klasifikaciji ISN/RPS definirana kot povečano število (4 ali več) mezangijskih celic v mezangijskem prostoru na histološki rezini, katere debelina ne presega 3 µm (22, 25). Imunofluorescenčna in elektronska mikroskopska slika mezangioproliferacijskega LN je podobna kot pri minimalnem mezangijskem LN, pogosteje so poleg mezangijskih depozitov prisotni tudi segmentni depoziti v steni glomerulnih kapilar (15, 24).



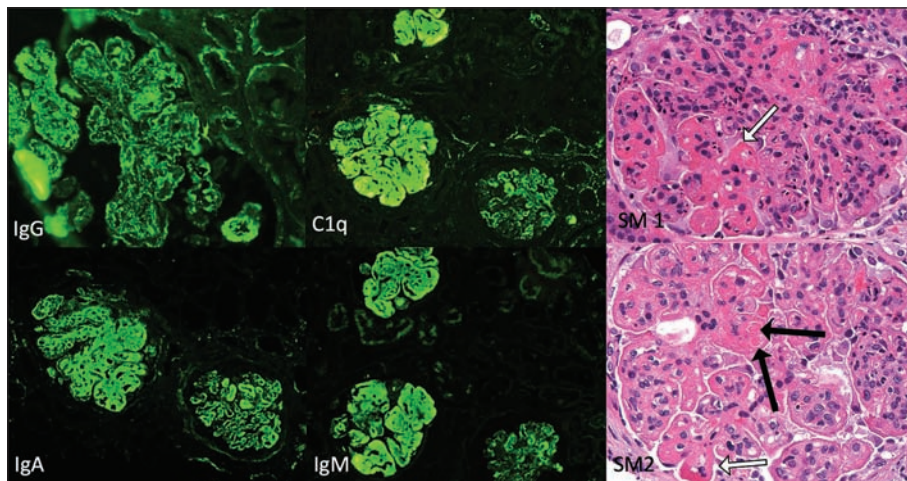
Slika 2. Mezangioproliferacijski lupusni nefritis. Slika s svetlobnim mikroskopom (SM), barvana s perjodovo kislino in Schiffovim reagentom (angl. *periodic acid Schiff*, PAS) in imunofluorescenčni prikaz. Na SM so vidne pomnožene mezangijske celice (bele puščice) in razširjen mezangijski matriks. Na imunofluorescenčnih slikah so pretežno v mezangiju prikazani depoziti imunoglobulini (Ig) G, IgM, IgA in komponente komplekta C3 in C1q, kar imenujemo pester vzorec odlaganja.

S pomočjo elektronske mikroskopije lahko natančno zaznamo lokacijo depozitov, ki so pretežno v mezangiju, lahko pa tudi subepitelno ali subendotelno. Pri približno 1 % bolnikov z mezangijsko obliko LN je mogoče zaznati zlivanje podocitnih nožic, kar imenujemo lupusna podocitopatija (26). Gre za posebno histološko sliko, za katero je poleg mezangijske proliferacije in odlaganja depozitov značilno difuzno zlitje nožic podocitov, podobno kot pri idiopatskem nefrotskem sindromu z minimalnimi spremembami, kar se klinično kaže z nefrotskim sindromom. Včasih je bila bolezen klasificirana kot SLE s pojavom idiopatskega glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change disease*, MCD), danes pa vemo, da je lahko pridružena različnim razredom LN (26, 27).

Žariščni in difuzni lupusni nefritis (III, IV)

Spremembe pri žariščnem in difuznem LN so podobne. Razreda se razlikujeta le v obsegu prizadetosti glomerulov. Pri žariščnem LN je prizadetih manj kot polovica vseh glo-

merulov, prisotnih v ledvični biopsiji, medtem ko je pri difuznem LN prizadeta več kot polovica vseh glomerulov (28). Svetlobna mikroskopija prikaže segmentno ali globalno endokapilarno hiperceličnost, ki je posledica nabreklih endotelijskih celic, povečanega števila mezangijskih celic in levkocitov, kar daje vtis zaprtja lumna glomerulnih kapilar. Pri hujših oblikah LN svetlobno mikroskopsko vidimo intenzivne subendotelne depozite, ki prepajajo steno glomerulne kapilare, kar imenujemo fenomen žičnate zanke (angl. *wire loop*) (slika 3) (28, 29). Njihova najdba nakazuje na aktivne spremembe, vendar nekatere raziskave kažejo, da ne vpliva na napoved bolezni (29). Glomerule z endokapilarno hiperceličnostjo, ekstrakapilarnim polmesečem, fenomenom žičnate zanke, hialinimi trombi ali nekrozo uvrščamo med prizadete glomerule, kar upoštevamo pri indeksu aktivnosti, medtem ko izolirana mezangijska proliferacija ne vpliva na indeks aktivnosti. Kronična prizadetost se kaže s prisotnostjo fibroznih polmesecev, segmentne skleroze ali sinehij (povezav med glomerulnim



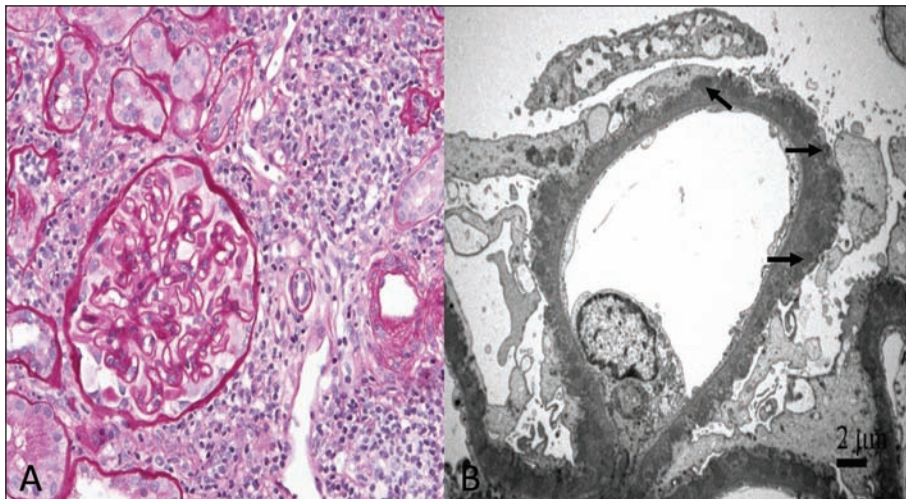
Slika 3. Difuzni lupusni nefritis (imunofluorescenčni prikaz ter slike s svetlobnim mikroskopom (SM), barvani s hematoksilinom in eozinom). Imunofluorescenčne slike prikazujejo depozite imunoglobulinov (IgG, IgA, IgM) ter komponento komplementa C1q. SM prikazuje glomerula z obilnimi depoziti imunskih kompleksov subendotelno, kar imenujemo fenomen žičnate zanke (beli puščiči). V lumnu kapilar so vidni glomerulni kapilarni psevdotrombi (črni puščiči).

kapilarnim klobčičem in Bowmanovo kapsulo) ter s kroničnimi tubulointersticijskimi spremembami (28, 30). Imunofluorescenčno pri obeh razredih zaznamo pester vzorec odlaganja IgA, IgG, IgM in komponent komplementa v glomerulih, običajno pa tudi depozite IgG v stenah žil ter v tubulni bazalni membrani (28–30). Elektronsko mikroskopsko so poleg mezangijskih, subendotelnih in subepitelnih depozitov v endotelijskih celicah glomerulov in peritubulnih kapilar prisotne tudi tubuloretikularne inkluzije premera 20–30 nm, ki so navzroč zaradi visoke koncentracije interferonov alfa (31).

Membranski lupusni nefritis (V)

Osrednja značilnost membranskega LN so imunski kompleksi pretežno v steni glomerulnih kapilar, kar se svetlobno mikroskopsko kaže kot zadebeljena stena glomerulnih kapilar (slika 4A). Tudi imunofluorescenčno so prisotni pestri imunski depoziti v steni glomerulnih kapilar, elektronsko mikroskopsko pa vidimo subepitelne depozite (slika 4B) (3). Občasno so

lahko prisotni mezangijski in segmentni subendotelni depoziti, vendar ti niso specifični za membranski razred LN. Subepitelni prostor je z glomerulno bazalno membrano ločen od lumna kapilar in vnetih celic imunskega sistema, zato ne pride do glomerulne vnetne reakcije, temveč do zlitja nožic podocitov, kar se klinično kaže kot proteinurija oz. nefrotski sindrom. Razred membranskega LN je lahko pridružen tudi mezangioproliferacijskemu, žariščnemu ali difuznemu LN; v tem primeru je klinična slika podobna kot pri omenjenih, vendar z izrazitejšo proteinurijo in slabšo napovedjo (15, 32). Ločevanje membranskega LN od membranske nefropatije, ki ima podobno histološko in klinično sliko, je lahko težavno. Pri membranski nefropatiji ni pestrih depozitov, niti zunajglomerulnih žilnih depozitov IgG, ki so praviloma prisotni pri LN. Na drugi strani so pri 70 % bolnikov z membransko nefropatijo prisotna cirkulirajoča protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2, ki jih pri LN ne zaznamo (33).



Slika 4. Membranski lupusni nefritis. Del A prikazuje svetlobno mikroskopsko sliko zadebeljene bazalne membrane kapilar zaradi subepitelnih depozitov (barvanje s perjodovo kislino in Schiffovim reagentom (angl. *periodic acid Schiff*, PAS). Del B prikazuje elektronsko mikroskopsko sliko z obilnimi depoziti med bazalno membrano in podocitom (črne puščice).

Sklerozirajoči lupusni nefritis (VI)

Za sklerozirajočo obliko LN je značilna glomeruloskleroza, ki obsega več kot 90 % vseh zajetih glomerulov. Vzrok zanjo mora biti SLE, hkrati pa v glomerulu ne smejo biti prisotni drugi aktivni vnetni procesi (3). Histološko vedno vidimo tudi razrast vezi-va v intersticijskem prostoru, arteriosklerozo žilja, atrofijo tubulov in mononukleocelični vnetni infiltrat v intersticiju. Napredovana oblika lahko nastane iz žariščnega, difuznega ali membranskega LN, vendar je brez vzorcev iz prejšnjih biopsij nemogoče določiti predhodni razred LN (3, 15). Pri bolnikih s histološko sliko sklerozirajočega LN se ledvična funkcija slabša do stopnje, ko potrebujejo nadomestno zdravljenje s hemodializo, peritonealno dializo ali presaditev ledvice (6, 18). K sreči je velika večina LN diagnosticirana in uspešno zdravljena pred razvojem sklerozirajočega LN, zato je v biopsiji zelo redek.

KLINIČNO PATOLOŠKE KORELACIJE

Cilj dobrega kliničnega vodenja SLE je zgodnje odkrivanje in zdravljenje aktivnih

vnetnih sprememb v ledvičnem tkivu ter preprečevanje ponovitev bolezni (34). Doseganje dobrega odziva na zdravljenje je bistvenega pomena za dolgoročno ohranjanje ledvičnega delovanja (3).

Histološke spremembe znotraj posameznih razredov LN značilno odražajo klinično sliko, saj so simptomi odvisni predvsem od mesta odlaganja depozitov (28). Z biopsijo potrjen minimalni mezangijski nefritis (I) predstavlja manj kot 2 % biopsijskih primerov LN, saj so spremembe minimalne, klinični znaki pa posledično blagi ali povsem odsotni in posledično kriteriji za ledvično biopsijo še niso izpolnjeni (6, 24, 26). Mezangijski depoziti vodijo do mezangijske hiperceličnosti zaradi aktivacije imunskega sistema, kar se običajno pokaže kot mikroskopska hematurija z nizko vrednostjo beljakovin v urinu. Mezangijski obliki LN (I, II), ki sta skupaj prisotni v 20 % biopsijskih vzorcev, imata običajno blago klinično sliko in tudi najboljšo dolgoročno napoved (24, 6).

Pri žariščnem LN (III) so poleg mezangijskih prisotni tudi stenski depoziti, ki se

odlagajo v subendotelni in/ali v subepitelni prostor, kar ima različne posledice: subendotelni depoziti, ki so med fenestriranim endotelijem in glomerulno bazalno membrano, so v stiku z vnetnicami in s komplementom v lumnu glomerulnih kapilar, zato povzročajo aktivacijo komplementa in dotok vnetnic, kar vodi v endokapilarno hiperceličnost, prisotnost nevtrofilcev in/ali nekrozo. Po drugi strani subepitelni depoziti, ki so z membrano ločeni od komplementa, primarno povzročijo zlitje nožic podocitov. Subendotelni depoziti so značilni za žariščni in difuzni LN (razred III in IV), kar se klinično kaže s hematurijo, levkociturijo in cilindri v urinu (3, 29). Žariščni in difuzni obliki LN (III, IV) z obilnimi subendotelnimi depoziti imata zato slabšo dolgoročno napoved, ki se z zakasnitvijo zdravljenja še poslabša (6, 28, 35). Žariščno obliko LN najdemo pri 20–35 % biopsijskih vzorcev bolnikov s SLE, difuzno pa 30–60 % biopsijskih vzorcev (28).

Pri membranski obliki LN (V) se depoziti nahajajo pretežno subepitelno in so z glomerulno bazalno membrano ločeni od lumna glomerulnih kapilar, zato ne pride do aktivacije komplementa in vnetic v lumnu glomerulnih kapilar in posledično ni glomerulne proliferacije. Vendar subepitelni depoziti poškodujejo podocite, kar se odraža z difuznim zlitjem nožic podocitov in se klinično kaže z nefrotsko proteinurijo ali celo z nefrotskim sindromom brez pomembne eritrociturije. Depoziti povzročijo tudi spremembo strukture bazalne membrane, kar dodatno vpliva na glomerulno filtracijsko sposobnost in ima dolgoročno slabo napoved (3, 6, 13). Membranski LN lahko najdemo kot izoliran vzorec, lahko pa je pridružen drugim razredom LN in je prisoten pri približno 20 % biopsijskih vzorcev bolnikov s SLE (36). Zaradi nefrotskega sindroma in drugih strukturnih sprememb v glomerulih so bolniki izpostavljeni mnogim zapletom, zato ima membranski LN slabšo napoved, še posebno, če se pro-

teinurija ne zmanjša (6, 15). Sklerozirajočo obliko LN (VI) v biopsijskem vzorcu opazimo zelo redko, saj običajno ni indikacije za opravljanje ponovne biopsije kronično spremenjene ledvice bolnika s SLE (3, 29).

Raziskave so pokazale, da so glomerulne in tubulne histološke spremembe v posameznih razredih LN povezane s kliničnimi značilnostmi ter dolgoročno napovedjo bolezni. Ugotovljeno je bilo, da so posamezni histološki vzorci, kot je npr. prisotnost polmesecev v glomerulu, povezani s hujšim potekom bolezni, vključno s hitrejšim slabšanjem ledvičnega delovanja, večjo stopnjo proteinurije in eritrociturije ter slabšim odzivom na zdravljenje (23). Tudi številni preostali parametri, ki jih zajema indeks aktivnosti in kroničnosti, vplivajo na zdravljenje bolezni in nakazujejo dolgoročno napoved (37). Številne raziskave potrjujejo klinično uporabnost klasifikacije ISN/RPS, ki glede na prisotnost in razširjenost histoloških sprememb, kot so endokapilarna hiperceličnost, fibrinoidna nekroza in ekstrakapilarni polmeseči, omogočajo najustreznejšo izbiro zdravljenja (2, 34). Zanimariti ne smemo tudi zunajglomerulnih sprememb. Hsieh in sodelavci so pokazali, da je tubulointersticijsko vnetje zelo pomemben vzrok brazgotinjenja ledvičnega tkiva in negativen napovedni dejavnik napredovanja ledvične bolezni, hkrati pa je neodvisen od sočasnih sprememb v glomerulu (38). Občasno so zraven klasičnih vzorcev prisotne tudi druge spremembe, kot so številni celični polmeseči hialini in/ali fibrinski trombi. Kadar gre za prisotnost polmesecev v več kot polovici glomerulov, je treba pomisliti na možnost sovpadajočega vaskulitisa/glomerulonefritisa, povzročene s citoplazemskim antinevtrofilnimi protitelesi (angl. *antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA). Pri hialinih glomerulnih trombih lahko gre za krioglobulinemični glomerulonefritis, pri fibrinskih trombih pa za nacepljen sekundarni antifosfolipidni sindrom, ki predstavlja

življenje ogrožajoče stanje in ga je treba nemudoma prepoznati in zdraviti. Izključiti moramo tudi trombotično mikroangiopatijo, tubulointersticijske bolezni zaradi zdravih ali hipertenzivno nefrosklerozo (6, 8, 33). Vse ostale nespecifične spremembe lahko otežijo diagnozo LN, posebej pri bolnikih, ki še nimajo postavljene diagnoze SLE – takšnih bolnikov je do 6 % (39). Pestri glomerulni depoziti in zlasti intenzivna prisotnost komponente komplemента C1q v glomerulih, prisotnost zunajglomerulnih depozitov, tubuloretikularne inkluzije v endotelnih celicah in kombinacija subendotelnih in subepitelnih depozitov so v pomoč pri postavitvi suma na LN pri bolnikih, ki še nimajo postavljene diagnoze SLE (33).

Čeprav velja, da je ledvična biopsija zlati standard diagnoze LN, je histološka ocena vzorca zelo subjektivna in je odvisna od usposobljenosti in izkušenj patologa (7, 23, 26). Ugotovili so, da imajo ocene nekaterih histoloških sprememb med razli-

čnimi patologi izredno nizko skladnost. Glavni cilj prenovljene klasifikacije je zato natančno definirati posamezne histološke spremembe, ki so pomembne za razvrstitev v določeni razred LN in oceno aktivnih ter kroničnih sprememb, kar omogoči boljše ponovljivost med ocenjevalci.

ZAKLJUČEK

Dolgoročna napoved ledvičnega delovanja pri lupusnem nefritisu je nepredvidljiva. Ledvična biopsija ostaja zlati standard v diagnostiki LN, saj omogoča razvrstitev v ustrezni razred LN ter poda oceno aktivnih in kroničnih histoloških sprememb, na podlagi česar se klinični zdravnik odloča o zdravljenju SLE. Zaradi številnih povezav med histološkimi spremembami, klinično sliko ter dolgoročno napovedjo je nujno nenehno posodabljanje in validacija obstoječe klasifikacije LN, saj opredelitev ledvične prizadetosti pri bolniku s SLE vpliva na zdravljenje in napoved bolezni.

LITERATURA

1. Jaryal A, Vikrant S. Current status of lupus nephritis. *Indian J Med Res.* 2017; 145 (2): 167–78.
2. Almaani S, Meara A, Rovin HB. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12 (5): 825–35.
3. Moroni G, Depetri F, Ponticelli C. Lupus nephritis: When and how often to biopsy and what does it mean? *J Autoimmun.* 2016; 74: 27–40.
4. Mahmood SN, Mukhtar KN, Deen S, et al. Renal biopsy: A much needed tool in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Pakistan J Med Sci.* 2016; 32 (1): 70–4.
5. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, et al. Update on lupus nephritis: Core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76 (2): 265–81.
6. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, et al. Lupus nephritis: Clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59 (5): 39–51.
7. Dasari S, Chakraborty A, Truong L, et al. A systematic review of interpathologist agreement in histologic classification of lupus nephritis. *Kidney Int Reports.* 2019; 4 (10): 1420–5.
8. Anders HJ, Saxena R, Zhao M hui, et al. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Prim.* 2020; 6 (1): 7.
9. Agarwal S, Dinda A, Sethi S. Basics of kidney biopsy: A nephrologist's perspective. *Indian J Nephrol.* 2013; 23 (4): 243.
10. Orr P, Shank BC, Hickson S, et al. Clinical management of glomerular diseases. *Nurs Clin North Am.* 2018; 53 (4): 551–67.
11. Madaio MP, Harrington JT. The diagnosis of glomerular diseases. *Arch Intern Med.* 2001; 161 (1): 25.
12. Kveder D. Prepoznavanje in zdravljenje najpogostejših glomerulnih bolezni. In: Lindič J, Kovač D, Kveder D, eds. *Bolezni ledvic. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo;* 2014. p. 203.
13. Madrazo-Ibarra A, Vaitla P. Histology, nephron. *Treasure Island (FL): StatPearls [internet].* 2020 [citirano 2021 Jan 15]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554411/>
14. Murray I, Paolini AM. Kidney and glomerulus. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [internet].* 2020 [citirano 2021 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554544/>
15. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004; 65 (2): 521–30.
16. Scindia YM, Deshmukh US, Bagavant H. Mesangial pathology in glomerular disease: Targets for therapeutic intervention. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010; 62 (14): 1337–43.
17. Cristopher-Stine L, Siedner M, Lin J, et al. Findings of renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *Acta Reumatol Port.* 2010; 35 (3): 399–400.
18. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (2): 195–205.
19. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71 (11): 1771–82.
20. Haring CM, Rietveld A, Van den Brand J, et al. Segmental and global subclasses of class IV lupus nephritis have similar renal outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23 (1): 149–54.
21. Schwartz MM, Lan S, Bernstein J, et al. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 1993; 21 (4): 374–7.
22. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: Clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018; 93 (4): 789–96.
23. Chen S, Tang Z, Zhang Y, et al. Significance of histological crescent formation in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Am J Nephrol.* 2013; 38 (6): 445–52.
24. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, et al. AJKD Atlas of renal pathology: Minimal mesangial and mesangial proliferative lupus nephritis (ISN/RPS Class I and II). *Am J Kidney Dis.* 2017; 70 (2): e7–8.
25. Haas M, Seshan SV, Barisoni L, et al. Consensus definitions for glomerular lesions by light and electron microscopy: recommendations from a working group of the Renal Pathology Society. *Kidney Int.* 2020;98(5):1120-1134.
26. Hu W, Chen Y, Wang S, et al. Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopeny. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11 (4): 585–92.
27. Chen D, Hu W. Lupus podocytopeny: A distinct entity of lupus nephritis. *J Nephrol.* 2018; 31 (5): 629–34.

28. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, et al. AJKD atlas of renal pathology: Focal and diffuse lupus nephritis (ISN/RPS Class III and IV). *Am J Kidney Dis.* 2017; 70 (2): e9–11.
29. Suzuki T, Matsumura R, Kitamura H, et al. Rapid and complete remission of class IV lupus nephritis with massive wire loop lesions. *Case Reports Nephrol Dial.* 2018; 8 (1): 56–61.
30. Sada K-E, Makino H. Usefulness of ISN/RPS classification of lupus nephritis. *J Korean Med Sci.* 2009; 24 (1): 57.
31. Kfoury H. Tubulo-reticular inclusions in lupus nephritis: Are they relevant? *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2014; 25 (3): 539.
32. Almaani S, Parikh S V. Membranous lupus nephritis: A Clinical Review. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019; 26 (5): 393–403.
33. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, et al. Sensitivity and specificity of pathologic findings to diagnose lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14 (11): 1605–15.
34. Chan TM, Yung S, Yap DYH. A review of advances in the understanding of lupus nephritis pathogenesis as a basis for emerging therapies. *F1000Research.* 2020; 9: 905.
35. Musa R, Brent LH, Qurie A. Lupus nephritis. Treasure Island (FL): StatPearls [internet]. 2020 [citirano 2021 Feb 15]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499817/>
36. Austin HA, Illei GG. Membranous lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14(1):65-71.
37. Kiremitci S, Ensari A. Classifying lupus nephritis: An Ongoing Story. *Sci World J.* 2014; 2014: 1–10.
38. Hsieh C, Chang A, Brandt D, et al. Tubulointerstitial inflammation and scarring predict outcome in lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63 (6): 865–74.
39. Du Le Huong T, Papo T, Beaufils H, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 1999; 78 (3): 148–66.

Prispelo 24. 5. 2021