

Patologická klasifikace diabetické nefropatie

Cohen Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:556–563.

Pro řadu primárních (IgA nefropatie či fokálně segmentální glomeruloskleróza) či sekundárních (lupusová nefritida) glomerulopatií existuje histopatologická klasifikace, která je obecně akceptována odbornou komunitou a která vyhovuje též každodenní klinické praxi k hodnocení rozsahu renálního poškození danou chorobou. Je proto poněkud překvapivé, že pro diabetickou nefropatii (DN) taková klasifikace dosud neexistuje.

Autoři uvedeného článku, experti v nefropatologii s mezinárodní reputací, předložili novou klasifikaci DN, podpořenou Výzkumným výborem Společnosti pro nefropatologii (Research Committee of the Renal Pathology Society), která byla vytvořena jako konsensuální klasifikace kombinující nález nefropatie u diabetu 1. i 2. typu. K tomuto způsobu zpracování se rozhodli vzhledem k překrývání nálezů jak histologických, tak klinických u obou typů diabetu. Klasifikace se snaží rozlišit léze různého stupně pokročilosti, které by se daly jednoduše používat v mezinárodním měřítku v klinické praxi. Vyznačuje se jistou uniformitou s cílem univerzálního přístupu k popisu lézí s různým prognostickým významem.

Podmínkou k úspěšnému zhodnocení nálezu je vyšetření dostatečně kvalitního vzorku tkáně ledviny, který odpovídá doporučeným standardům pro hodnocení renální biopsie (RB), tj. obvykle obsahující alespoň 10 glomerulů (Solez et al., 2008). Vzorek se ve světelné mikroskopii vyšetřuje v barvení hematoxylinem-eosinem, PAS (periodic acid-Schiff), Massonovým trichromem a stříbřením (periodic acid methenamine silver). Při imunofluorescenčním vyšetření se používají protilátky proti IgA, IgG, IgM, C3, C1q a lehkým řetězcům kappa a lambda. Předpokládá se též obligatorní vyšetření vzorku elektronovou mikroskopií. V principu je však nutné vždy pomýšlet na možnost přítomnosti jakékoli jiné současně přítomné glomerulopatie a podle toho event. modifikovat vyšetření vlastního vzorku tkáně.

Klasifikace je založena na odděleném hodnocení glomerulárních, tubulointerstickálních a vaskulárních změn.

Autoři vytvořili čtyři základní třídy glomerulární patologie u diabetické nefropatie, jejichž základní kritéria jsou popsána v tabulce 1. Jako základní kritérium pro posuzování pokročilosti DN je hodnocen stupeň mesangiální expanze, resp. přítomnost a tíže glomerulosklerózy, a šířka, resp. ztlustění glomerulární bazální membrány (GBM). Expanze buněčných elementů a extrace-

lulární matrix je základním patologickým nálezem u DM 1. i 2. typu, který vede k patologické přestavbě glomerulárních kapilár s výslednou redukcí kapilárního filtračního povrchu. Pro stupeň mesangiální expanze použili autoři jednoduchou definici, kdy je rozšíření mezibuněčného prostoru definováno jako přesahující dvě jádra mesangiálních buněk v nejméně dvou glomerulárních lobulech. Pokud jde o ztlustění GBM, je dobře známa přímá úměra stupně ztlustění GBM k délce trvání DN, i když ztlustění může být přítomno již u normoalbuminurických pacientů (Drummond, Mauer, 2002). Ztlustění GBM bylo dokonce popsáno jako „prediabetická“ léze. Jako hranice ztlustění GBM byl definován rozměr normální tloušťky GBM plus dvě standardní odchylky, jak nedávno doporučil Haas (Haas, 2009).

Další součástí klasifikace je hodnocení tíže tubulointerstickálních změn a vaskulárních lézí. Interstickální fibróza a tubulární atrofie je procentuálně skórována (do 25 %, 25–50 %, nad 50 % celkové plochy interstickia a tubulů), podobně jako při jiných patologických klasifikacích. Součástí je i hodnocení stupně infiltrace interstickia mononukleárními buňkami, T-lymfocyty a makrofágy. Pokud jde o vaskulární léze, je skórována arteriolární hyalinóza a rozsah případných arteriosklerotických změn.

Autoři klasifikují i některé další glomerulární léze, např. insudativní léze kapilár, Bowmanova pouzdra („drop lesions“) či struktur proximálního kanálku, nebo abnormality v oblasti glomerulo-tubulární junctce s fokálními adhezemi („tip lesions“), nebo konečně i přítomnost atrofických tubulů („atubular glomeruli“).

Velkou pozornost autoři věnovali reprodukcibilitě hodnocení při srovnání mezi několika nezávislými patology. Dosáhli poměrně dobrého souhlasu – koeficient 0,84.

Pro usnadnění hodnocení biopsického nálezu a zařazení do klasifikační třídy autoři vypracovali diagnostický postup („flow chart“), který je zobrazen na obrázku 1.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

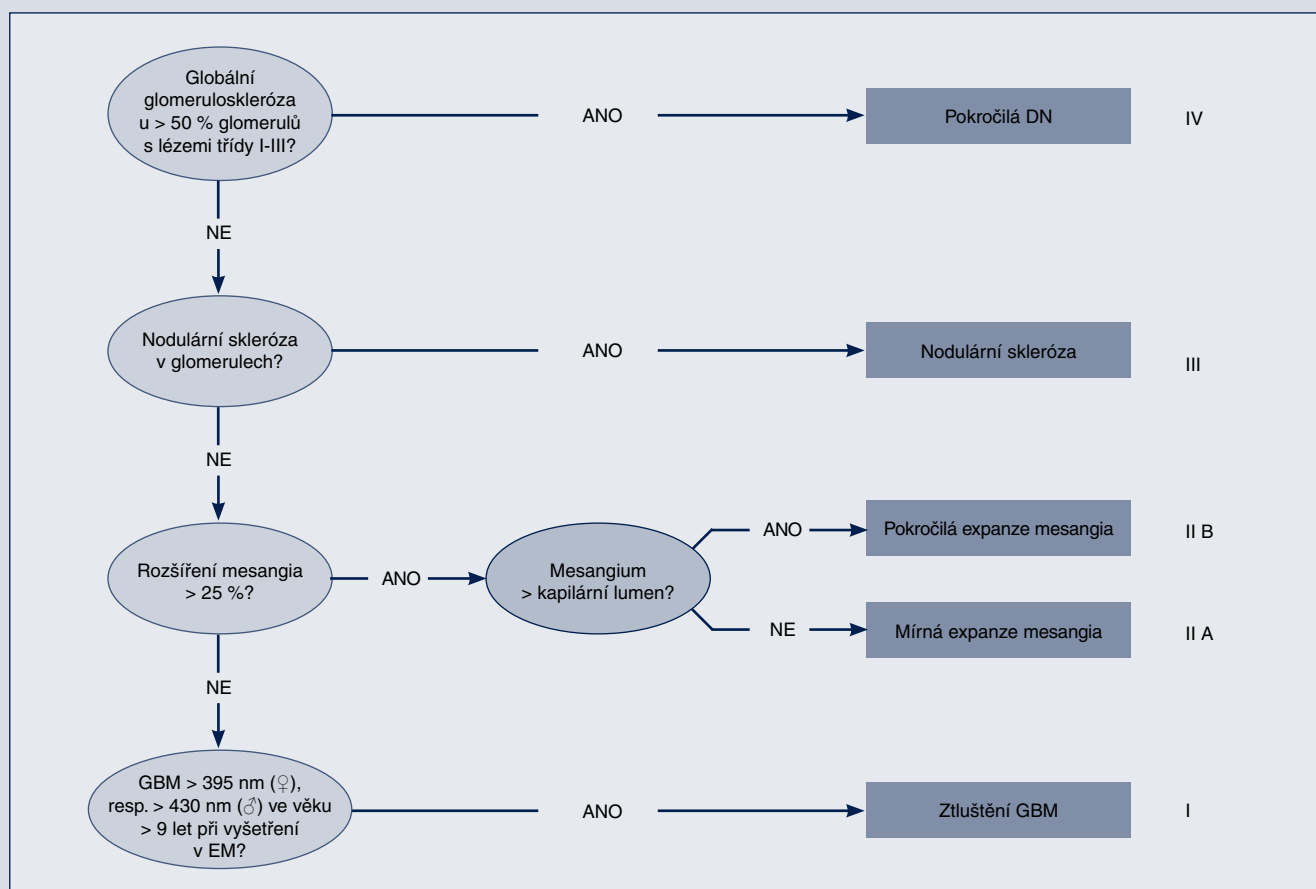
Diabetická nefropatie (DN) představuje v průmyslově rozvinutém světě nejčastější příčinu chronického selhání ledvin a její incidence i prevalence mezi pacienty s diabetes mellitus (DM) má trvale zvyšující se charakter. Diagnostika DN je založena především na typickém klinicko-laboratorním obraze a indikace k provedení biopsie ledvin u diabetika z důvodu ověření diagnózy či tíže poškození nepatří mezi typické. Stručně lze shrnout, že pokud je diabetik indikován k renální biopsii, je to především z důvodu podezření na jinou primární nefropatii. Je třeba mít na zřeteli, že v České republice diabetici tvoří takřka 10 % z dospělých pacientů podrobujících se renální biopsii (Rychlík, 2008).

Každá histologicko-patologická klasifikace kterékoli klinické jednotky, která je obecně akceptována odbornou komunitou, vede k lepší komunikaci mezi nefropatologií a klinickými pracovníky, poskytuje logistický podklad a strukturu pro prognostické a intervenční studie a obecně vede ke zlepšení péče o nemocné a zvýšení efektivity léčby. Pokud jde o patologickou klasifikaci DN, po dlouhou dobu se renální histopatologie opírala o autoptické nálezy. První pokus o klinickou korelaci histologických nálezů z biopsií ledvin provedených u diabetiků publikoval v roce 1959 Gellman a spol. Navrhl sice systematické hodnocení změn glomerulárních, tubulárních, arteriolárních a interstickálních, ale toto hodnocení bylo pro rutinní užívání značně nepraktické. Pozdější pokusy se soustředily na kategorizaci změn pozorovaných u pacientů s DM 2. typu. Gambará a spol. (1993) a Fioretto a spol. (1996) zhodnotili rozdíl mezi typickým a atypickým nálezem

Tab. 1 Glomerulární klasifikace diabetické nefropatie

Třída	Popis	Kritéria
I	Mírné či nespecifické změny v LM a potvrzené ztlustění GBM v EM	RB nespĺňuje žádná kritéria pro zařazení do vyšší třídy GBM > 395 nm u žen, resp. > 430 nm u mužů (> 9 let)
IIa	Mírné rozšíření mesangia	RB nespĺňuje žádná kritéria pro zařazení do třídy III či IV Mírné rozšíření mesangia >25 % zachyceného mesangia
IIb	Výrazné rozšíření mesangia	RB nespĺňuje žádná kritéria pro zařazení do třídy III či IV Výrazné rozšíření mesangia > 25 % zachyceného mesangia
III	Nodulární skleróza (Kimmelstiel-Wilson)	RB nespĺňuje žádná kritéria pro zařazení do třídy IV Minimálně jedna typická léze typu KSW
IV	Pokročilá diabetická glomeruloskleróza	Globální skleróza glomerulů u > 50 % glomerulů Léze ze tříd I-III.

LM – světelná mikroskopie, EM – elektronová mikroskopie, GBM – glomerulární bazální membrána, RB – renální biopsie



Obr. 1 Diagnostický postup při histologické klasifikaci diabetické nefropatie

u DN a taktéž klasifikovali nálezy jiných glomerulopatií superponovaných na diabetickou nefropatii. Ačkoli tato schémata byla užitečná k výzkumnému popisu renálních biopsií, pro klinické použití byla rovněž nepraktická.

Autoři nově navržené klasifikace DN vycházeli z hodnocení glomerulárních změn se separátním hodnocením tubulointerstiálních a vaskulárních změn, nicméně větší váhu přikládají hodnocení glomerulárních změn, protože ty lze relativně lehce rozpoznat a klasifikovat, a navíc lépe odrážejí progresi DN. Vyhodou je i to, že klasifikace byla vypracována jak pro diabetiky 1. typu, tak diabetiky 2. typu. Konečně, je možné ji aplikovat i v případě hodnocení změn na podkladě DN a další přidružené superponované glomerulopatie. Nezbyvá, než vyčkat, jaký ohlas bude mít navržená klasifikace mezi nefropatology, ale i mezi

klinickými nefrology. Je jisté, že validace klasifikace bude vyžadovat uspořádání nových prospektivních studií s jasně definovanými klinickými sledovanými ukazateli.

Literatura

Drummond K, Mauer M. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: II. Early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1580–1587.
 Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;39:1569–1576.
 Gellman DD, Pirani CL, Soothill JF, et al. Diabetic nephropathy: a clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine (Baltimore)* 1959;38:321–367.
 Gambará V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1458–1466.
 Haas M. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis. *Arch PatholLab Med* 2009;133:224–232.
 Rychlík I. Epidemiologie diabetické nefropatie. *Vnitř Lék* 2008;54:488–493.
 Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions. *Am J Transplan* 2008;8:753–760.