

Oxfordská klasifikace – krok ke sjednocení diagnostiky a zlepšení odhadu prognózy IgA nefropatie

Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al., and Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534–545.

IgA nefropatie (IgAN) představuje celosvětově nejčastější primární glomerulonefritidu (GN), a tak není divu, že se jí věnuje větší pozornost než jiným GN. I přes tento fakt stále neexistuje obecná shoda ohledně patologické a klinické klasifikace tohoto onemocnění. Z literatury jsou známa data ukazující, že proteinurie, hypertenze a snížená glomerulární filtrace jsou významnými rizikovými faktory progresu onemocnění, zatímco snížení proteinurie během léčby je důležitým faktorem zpomalujícím progresi. Řada dosud používaných patologických klasifikací IgAN byla založena pouze na názorech jednotlivců, patologické nálezy nebyly korelovány s laboratorními výsledky a značně tím byla limitována možnost odhadu prognózy onemocnění. Tato nejednotná klasifikace také znemožňovala organizaci větších studií u IgAN.

Proto se sešla skupina významných nefrologů a patoložů, aby formovala jednotnou klasifikaci zahrnující důležité patologické rysy IgAN, které jsou zároveň i nejdůležitějšími prediktory progresu onemocnění. Cílem bylo i odhalit některé specifické rysy v renálních biopsiích (RB), které by napomohly v predikci odpovědi na imunosupresivní léčbu a odhadu rychlosti progresu

se onemocnění (což by usnadnilo i zařazování nemocných do studií).

Klasifikace byla vytvořena na základě retrospektivního hodnocení vzorků od 265 dospělých a dětí s IgAN, kteří byli sledováni v průměru pět let. Asi 30 % z celkového počtu vzorků bylo od dětských pacientů. Zastoupeny byly všechny rasy. Celkem se studii zúčastnilo osm zemí ze čtyř kontinentů. Vzorky RB od všech nemocných byly nezávisle hodnoceny několika patologi, aniž by tito znali klinická a laboratorní data od nemocných.

Vstupní data na začátku sledování: medián věku 30 let, žen bylo 28 %. Střední arteriální tlak byl 98 ± 17 mm Hg, 31 % nemocných užívalo antihypertenziva, přičemž 20 % z celkového počtu pacientů bylo léčeno látkami ovlivňujícími systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) – inhibitory ACE či sartany. Stadia chronických onemocnění ledvin 1, 2 a 3 se vyskytovala v 36, 38 a 26 %, resp. průměrná hodnota proteinurie byla 1,7 g/den (0,5–17,5), anamnézu makroskopické hematurie mělo 34 % nemocných.

Na konci sledování (medián 5 let; 12–268 měsíců) byly některé sledované parametry následující: blokátor RAAS bylo léčeno 74 % nemocných, 50% pokles v GF se vyskytl u 22 % pacientů, přičemž průměrný pokles GF byl $-3,5 \pm 8,4$ ml/min/rok. Konečné stadium renálního selhání vyvinulo během sledování 13 % nemocných. Proteinurie poklesla na 1,1 g/den. Imunosupresi bylo léčeno 29 % pacientů.

V renálních biopsiích bylo průměrně zastiženo 18 glomerulů (8–24). Endokapilární proliferace byla nalezena u 42 % nemocných, srpky u 45 %. Medián počtu takto postižených glomerulů u jednotlivých nemocných pak byl 12 % v případě endokapilární proliferace a 9 % v případě srpků. Nekróza kapilárního trsu byla zastižena jen u šesti pacientů, zatímco zdvojení bazální membrány glomerulů ve 30 případech. Většina nemocných neměla žádné větší změny na arteriích, což mohlo být do značné míry dáno nízkým věkem pacientů.

Vstupně se hodnotila následující kritéria: mesangiální hypercelularita, segmentální glomeruloskleróza či adheze, endokapilární hypercelularita, celulární nebo fibrocelulární srpky, tubulární atrofie/intersticiální fibróza a cévní postižení. Při posuzování, které ze sledovaných parametrů měly zásadní vliv na výslednou renální funkci (definováno jako vzestup kreatininu, přežívání bez ESRD nebo pokles GF o ≥ 50 oproti vstupním hodnotám), bylo prokázáno, že to jsou: mesangiální hypercelularita se skóre $> 0,5$ (M1), přítomnost segmentální glomerulosklerózy (S1) a přítomnost tubulární atrofie/intersticiální fibrózy (přičemž HR u 26–50% fibrózy bylo 5, zatímco u $> 50\%$ fibrózy bylo HR 8). Všechny tyto tři parametry také velmi těsně korelovaly s vývojem proteinurie u nemocných v průběhu sledování.

Tabulka Definice patologických lézí užívaných v klasifikaci IgA nefropatie

Typ poškození	Definice	Skóre
Mesangiální hypercelularita	< 4 mesangiální buňky/plochu mesangia = 0 4–5 mesangiálních buněk/plochu mesangia = 1 6–7 mesangiálních buněk/plochu mesangia = 2 > 8 mesangiálních buněk/plochu mesangia = 3 (Skóre se kalkuluje jako průměrné skóre ze všech glomerulů)	M0 $\leq 0,5$ M1 $> 0,5$
Segmentální glomeruloskleróza	Jákýkoli počet glomerulů postižených segmentální sklerotizací či přítomnost adheze	S0 – nepřítomna S1 – přítomna
Endokapilární hypercelularita	Zvýšený počet buněk v glomerulárním kapilárním lumen způsobující jeho zúžení	E0 – nepřítomna E1 – přítomna
Tubulární atrofie/ intersticiální fibróza	% kůry postižené tubulární atrofií nebo intersticiální fibrózou	T0 – 0–25 % T1 – 26–50 % T2 – > 50 %

Sledování vlivu podávané léčby na progresi renálních parametrů v závislosti na histologických změnách bylo uzavřeno s tím, že podávání blokátorů RAAS neovlivňovalo v žádném ohledu vývoj histologických lézí, a tudíž ani jejich vliv na pokles funkce. V případě podávání imunosupresivní léčby se ukázalo, že významně snižuje pokles glomerulární filtrace (GF) u nemocných s endokapilární hypercelularitou ($-2,6 \pm 5,1$ ml/min/rok u léčených vs. $-5,4 \pm 11,1$ ml/min/rok u neléčených, $p = 0,02$), zatímco jiné léze (včetně extrakapilární proliferace) nebyly imunosupresí ovlivněny.

Při vyhodnocování mnohorozměrové analýzy a hledání rizikových faktorů spojených s progresí IgAN se ukázalo, že je nutné jednotlivé rizikové faktory hodnotit samostatně a určit si diskriminační hodnotu pro odhad rizika. Řada výše sledovaných parametrů byla vztažena ke klinickým datům nemocných a posouzen jejich vliv na progresi. Výsledný konsensus obsahuje výčet parametrů, které by měly být sledovány spolu s jednoduchým skórovacím systémem, který je uveden v tabulce. Kromě parametrů uvedených v tabulce by závěr RB měl ještě obsahovat celkový počet glomerulů s endokapilární hypercelularitou, endokapilární proliferací, globální a segmentální glomerulosklerózou. Pro možnost takového stanovení je nutné vyšetřit vzorek nejen světelnou mikroskopií a imunofluorescencí, ale také elektronovým mikroskopem. Tak například IgAN s mesangiózní proliferací, segmentální sklerotizací a tubulární atrofií/intersticiální fibrózou v 40 % se bude označovat jako M1 E0 S1 T1.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Cílem komentované práce bylo odhalit patologické rysy v renálních biopsiích u IgAN, které by nezávisle na laboratorních výsledcích byly prediktorem prognózy renální funkce u těchto nemocných. Dosud užívané klasifikace se soustředily pouze na histologické změny, anebo naopak zohledňovaly výsledky laboratorních testů a klinických veličin (D'Amigo, 2004; Lee, 1982; Haas, 1997; Wakai, 2006).

Vytvoření tohoto skórovacího systému předcházelo vyšetřování všech vzorků několika zkušenými patology. Histologické změny, které byly hodnoceny patologi nekonzistentně a vykazovaly špatnou reprodukovatelnost mezi patologi, byly z histologické klasifikace vyřazeny (např. procento normálních glomerulů a glomerulů s adhezemi, zdvojení glomerulárních bazálních membrán, intersticiální zánět v nefibrotické části kůry). Velká diference byla mezi patologi například v posouzení, zda jde o segmentální sklerotizaci či o adhezi k Bowmanovu pouzdru. Z těchto důvodů byly tyto dvě léze spojeny do jednoho klasifikačního kritéria. Podrobným vyhodnocováním histologických nálezů z předcházející studie se zabývá následující článek v *Kidney International* (Roberts, 2009), který dopodrobna hodnotí jednotlivé sledované veličiny a srovnává je s klinicko-laboratorními nálezy. Patologové vyplňovali u každé renální biopsie speciálně připravený dotazník a hodnotili jednotlivé léze podle podrobně definovaných kritérií (celkem sledováno 25 možných lézí). Ty veličiny, které vykazovaly pozitivní korelaci se změnou renálních parametrů v průběhu sledování, se pak staly základními kritérii pro vytvoření klasifikace IgAN (viz tabulku). Do hodnocení byly zařazeny RB, které obsahovaly minimálně osm hodnotitelných glomerulů. Byla snaha posoudit i vliv velikosti RB na celkové skóre. Ukázalo se, že není rozdíl mezi vzorky s počtem glomerulů 8–12 či 13–17 (zde byl rozsah postižení jednotlivými lézemi stejný). Ve vzorcích RB s více než 18 glomeruly byl zaznamenán větší výskyt středně

těžké mesangiózní a mírně až středně těžké endokapilární hypercelularity (nález nejspíše souvisí s tím, že čím více glomerulů zastihneme, tím větší je pravděpodobnost jejich postižení, jelikož léze mohou mít fokální charakter).

Překvapivý z našeho pohledu může být fakt, že do výsledné klasifikace nebyly zahrnuty léze typu celulárních srpků či nekrotizace, které jsou obecně považovány za významné rizikové faktory progresu IgAN. Důvodem nezařazení nekrotizace byla skutečnost, že se vyskytovaly velmi zřídka (jen u šesti pacientů). Pokud jde o přítomnost srpků, byla celkově zaznamenána až u 45 % nemocných. U jednotlivých pacientů bylo však při biopsii nalezeno jen 9 % glomerulů postižených srpkami, což je příliš malé množství z hlediska ovlivnění celkové prognózy. Zařazení této léze do výsledné klasifikace by bylo opodstatněné tehdy, kdyby soubor obsahoval více rychle progredujících forem onemocnění a výskyt srpků při biopsii byl vyšší než 10 %.

Nesporný význam této klasifikace tkví v tom, že na jejím základě lze odhadnout celkovou prognózu onemocnění a i odpovět na léčbu, aniž by obojí bylo závislé na klinicko-laboratorních údajích. Důležitý je také fakt, že tato klasifikace (na rozdíl od předcházejících) zohlednila i věk a etnikum nemocných.

Literatura

- D'Amigo. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004;24:179–196.
- Hass M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997;29:829–842.
- Lee SM, Rao VM, Franklin WA, et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol* 1982;13:314–322.
- Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S, et al., and Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009;76:546–556.
- Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *NDT* 2006;21:2800–2808.