

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

## Túl a diagnózison – a vesebiopszia értéke a klinikai gyakorlatban két glomerularis betegség példáján keresztül

DOBI Deján

Semmelweis Egyetem, II. Számú Patológiai Intézet, Nefropatológiai Munkacsoport

**ÖSSZEFOGLALÁS** – Az összefoglalóban utalunk azokra a közleményekre, amelyek megalapozták a vesebiopszia mint diagnosztikus eljárás helyét a nefrológiában, röviden áttekintjük a lupus nephritis és az IgA glomerulonephritis patomechanizmusát, valamint részletesen bemutatjuk a két betegség korábbi és jelenleg elfogadott klasszifikációs rendszereit és ez utóbbiak klinikai értékét.

**Kulcsszavak:** vesebiopszia, IgA glomerulonephritis, lupus nephritis, vesepatológia, szövettani pontrendszerek

Beyond the diagnosis – the value of renal biopsy in clinical practice through the example of two glomerular diseases

Dobi D

**Summary** – In this review, the publications that established the value of renal biopsy in nephrology are referenced, the pathomechanism of lupus nephritis (LN) and IgA glomerulonephritis (IgAGN) is briefly summarized, and a detailed account is given on the previous and currently accepted classification systems of LN and IgAGN and on the prognostic relevance of these systems.

**Keywords:** renal biopsy, IgA glomerulonephritis, lupus nephritis, renal pathology, histology score systems

## Bevezetés

A vesebiopszián alapuló nefrológiai diagnózis klinikai értékét több, prospektív vizsgálat is kimutatta az 1980-as és 1990-es években. A kérdést az elsők között vizsgáló Richards és munkatársai saját, hároméves gyakorlatukat (276 biopsziás mintát) áttekintve azt találták, hogy a szövettani lelet megváltoztatta a betegmenedzsmenetet a nephroticus proteinuriában szenvedő betegek 86%-ában, az akut veseelégtelenséggel diagnosztizáltak 71%-ában, a krónikus veseelégtelenséget mutatók 45%-ában, a haematuriával és proteinuriával jelentkező betegek 32%-ában, a nem nephroticus proteinuria miatt biopszián át- esők 12%-ában és a tiszta haematurias esetek 3%-ában (1). További szerzők hasonló adatokat közöltek (2–4). Ezekre az eredményekre építve a legtöbb centrumban jól meghatározott, bár nem teljesen egységes a biopsziás indikáció köre: nephroticus proteinuria, rapidan progrediáló vesefunkció-romlás és nephritis, prae- vagy postrenalis okkal egyértelműen nem magyarázható akut veseelégtelenség, illetve haematuria mellett jelentkező progresszív vesefunkció-romlás és/vagy proteinuria.

Az elmúlt két évtizedben a nefropatológia egyik fejlődési iránya azoknak az elemi szövettani elváltozásoknak a szemikvantitatív leírása volt, amelyek az adott diagnózison belül prognosztikus vagy prediktív kategóriákat határozhatnak meg. Ezek

klinikai validációja az elmúlt években zajlott, illetve jelenleg is zajlik. Az alábbiakban ennek a fejlődési iránynak a natív nefropatológiában elért eredményeit tekintjük át két igen változatos klinikai megjelenést mutató glomerularis betegségben. Célunk, hogy bemutassuk azt, hogy a szövettani diagnózison túl, milyen gyakorlati jelentőséggel bíró további morfológiai paraméterek forrása lehet a biopsziás szövethenger.

## Lupus nephritis (LN)

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) több szervrendszert érintő autoimmun betegség. Genetikailag fogékony egyéneknél környezeti tényezők hatására a centrális és perifériás immunreguláció zavara lép fel, amelynek következtében autotantitestek termelődnek a DNS, sejtmagi komponensek, valamint sejtmembrán-foszfolipidek ellen. A keringő autoantitestek és antigének immunkomplexeket (IC) hoznak létre, amelyek részben a vesében rakódnak le. Az autoimmunitás olyan antigének ellen is kifejlődik, amelyek a vesébe implantálódtak, vagy natívan ott fordulnak elő, így *in situ* IC-képződés is zajlik. A keletkező IC-k antitest/Fc-receptor-dependens celluláris citotoxicitás, valamint komplementmediált mechanizmus révén szövetkárosodást idéznek elő.

**Levelező szerző:**

Dr. Dobi Deján,  
Semmelweis Egyetem,  
II. Számú Patológiai Intézet,  
Nefropatológiai Munkacsoport;  
1091 Budapest, Üllői út. 93.

E-mail:

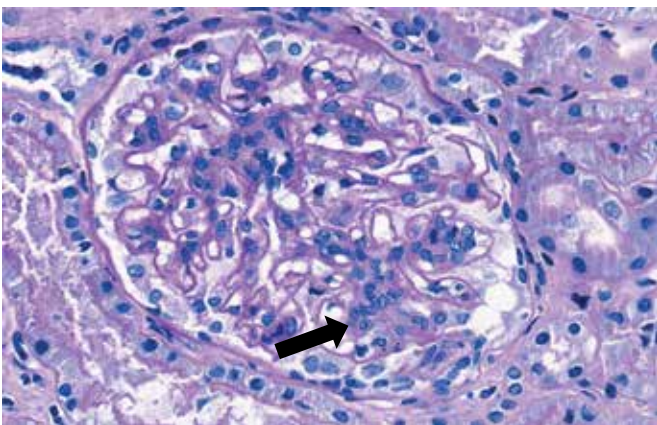
dobi.dejan@med.semmelweis-univ.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.024>

Hypertonia és Nephrologia  
2021;25(5):221-6.

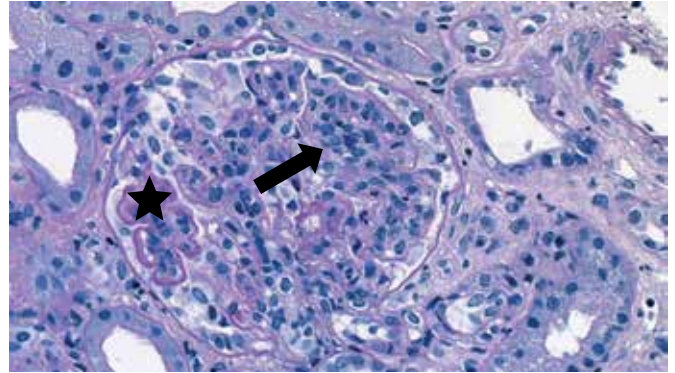
A vesében jelentkező glomerularis eltéréseket három csoportba soroljuk: mesangialis, endothelialis, valamint epithelialis károsodás. A mesangialis mintázatban (1. ábra) mesangialis mátrixakkumuláció és hipercellularitás jelentkezik, a mesangiumban deponálódó immunkomplexek hatására. Az endothelialis mintázat kialakulásának feltétele az immunkomplexek subendothelialis lerakódása, ennek következtében a fent leírt effektor mechanizmusok hatására a glomerularis kapillárisokban gyulladós sejtek halmozódnak fel, az endothelsejtek megduzzadnak. A folyamatban a mesangialis sejtek is részt vesznek (mesangialis sejtinterpositio). Mindezek hatására a kapilláris kacs lumenében a sejt elemek száma megnő, endokapilláris hipercellularitás alakul ki (2. ábra). Mivel a mesangium és a subendothelialis tér folytonos, ezért az endothelialis mintázat általában a mesangialis mintázattal együtt fordul elő, annak talaján jön létre. A folyamathoz társulhat a kapilláris kacs necrosis, amely fibrinkiválással és sejtmagtörmelék megjelenésével (karyorrhexis) jár (3. ábra). A glomerularis bazális membrán folytonosságának megszakadása miatt a plazma a vizeleti térbe jut, amelynek hatására reaktív parietalis epithelialis sejtekből, valamint gyulladós sejtekből álló extrakapilláris sejtűsség jön létre (félholdképződés) (4. ábra). Az endothelialis mintázatban az aktív gyulladós jelenségeket követően krónikus károsodás fejlődik ki: a glomerularis kapilláris kacs megkettőződése, szegmentális hegesedés, valamint – ha sejtű félhold is kialakult – annak szklerotikus átépülése történik. A folyamatot a glomerulus globális hegesedése zárja le (5. ábra). Az epithelialis mintázatban az immunkomplexek subepithelialisan rakódnak le, ezért a citotoxikus hatás a podocytaokban jelentkezik, a folyamat – amennyiben izoláltan és nem subendothelialis IC-lerakódásához kapcsolódva jelentkezik – nem jár exudatív komponenssel. Megjegyezzük, hogy podocytakárosodás (diffúz lábnyúlványfúzió) kialakulhat subepithelialis IC-depozíció nélkül is, ekkor úgynevezett lupus podocytopathiáról beszélünk.

**1. ábra.** Mesangialis hipercellularitás (legkifejezettebb a nyíllal jelölt mesangialis areában). PAS-reakció, 40-szeres nagyítás

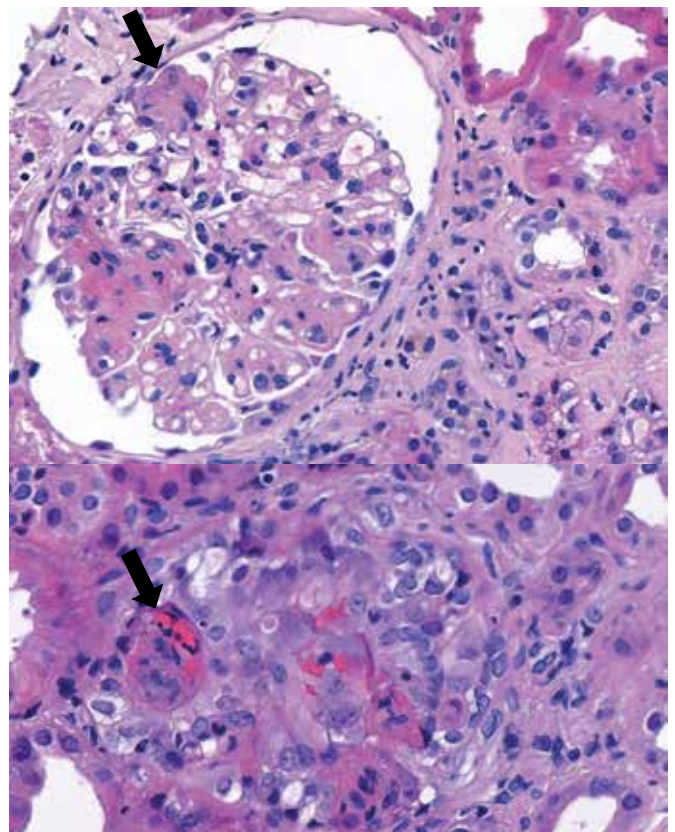


Az LN morfológiai jellemzésére már az 1970-es években osztályozási rendszert dolgozott ki az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization – WHO). Napjainkban a Nemzetközi

**2. ábra.** Endokapilláris hipercellularitás (legkifejezettebb a nyíllal jelölt területen) és subendothelialis, úgynevezett „wire-loop” IC-depozitumok (csillag). PAS-reakció, 20-szoros nagyítás



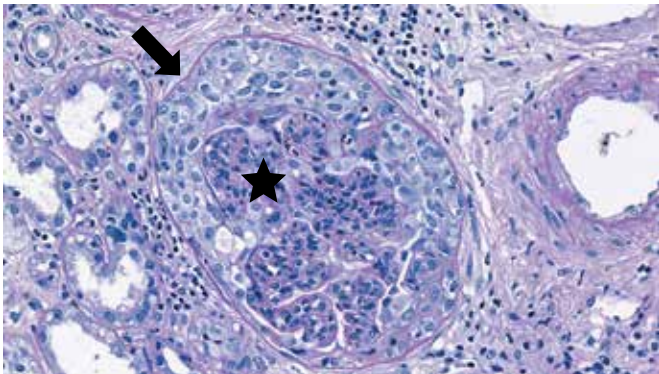
**3. ábra.** Karyorrhexis (A panel, nyíl) és karyorrhexis, valamint fibrinoid necrosis kombinációja (B panel, nyíl). HE festés, 40-szeres és 63-szoros nagyítás



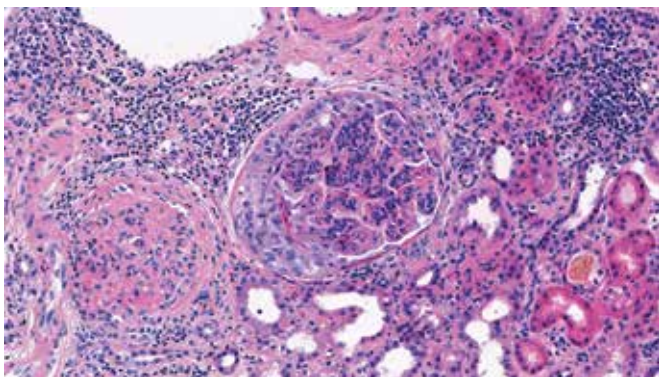
Nefrológiai Társaság/Veseepatológiai Társaság (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society – ISN/RPS) osztályozását használjuk (5). Az I-es és II-es osztályba a tisztán mesangialis eltéréseket mutató eseteket soroljuk (I-es osztály: mesangialis IC-lerakódás, mesangialis hipercellularitás nélkül, II-es osztály: mesangialis IC-lerakódás és mesangialis hipercellularitás); a III-as osztályban az endothelialis mintázathoz kapcsolható aktív (A) és/vagy krónikus (C) eltérések a vizsgált glomerulusok kevesebb



**4. ábra.** Extra- és endokapillárissejt-dússág (nyíl és csillag), PAS-reakció, 20-szoros nagyítás



**5. ábra.** Globális hegesevést mutató glomerulus (bal oldal) és endo-, valamint extrakapillárissejt-dússágot mutató glomerulus (jobb oldal). HE festés, 20-szoros nagyítás



mint 50%-ában vannak jelen – fokális LN áll fenn. A IV-es osztályban az endothelialis mintázat eltérései a glomerulusok több mint 50%-át érintik, továbbá az A és C laesiók elkülönítése mellett ebben az osztályban a vesepatológus értékeli, hogy az elváltozások az egyes glomerulusok egészére (globális mintázat) vagy a glomerularis keresztmetszet kevesebb mint 50%-ára terjednek ki (szegmentális mintázat). Az V-ös osztály az epithelialis mintázatot jelenti (membranosus lupus nephritis), amely elő-

**1. táblázat.** Hiramatsu és munkatársainak tanulmányában ismertetett lupusnephritis-kohorsz ISN/RPS alosztályok szerinti megoszlása

Lupus nephritis osztály	Betegek (%)
I.	0
II.	13
III.	17
IV-S	15
IV-G	45
V.	10
VI.	0

fordulhat izoláltan vagy a III-as és IV-es osztállyal együtt. Az előrehaladt globális glomerulosclerosis (>90%) mutató eseteket soroljuk a VI-os osztályba. Az ajánlás szerint a vascularis és a tubulointerstitialis károsodást a diagnózisban külön kell jelezni.

Az ISN/RPS diagnosztikus osztályok prognosztikus értékét több tanulmány is vizsgálta. *Hiramatsu* és munkatársai 92 beteget vizsgáltak egy retrospektív tanulmányban több mint ötéves medián utánkövetéssel (6). A betegek ISN/RPS osztályozás szerinti megoszlását az 1. táblázatban mutatjuk be. Az utánkövetési időszakban a II-es és V-ös osztályokban a vese-funkció egyetlen betegnél sem csökkent 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alá, a III-as osztályban pedig egy betegnél alakult ki krónikus vesebetegség (chronic kidney disease – CKD) 4-es stádiuma. Ezzel szemben a IV-es osztály rosszabb prognózist mutatott az utánkövetési időszak végén, a betegek 15%-ánál végstádiumú vesebetegség alakult ki (CKD 5-ös stádiuma). A IV-es osztály rossz prognózisa elsősorban a globális alosztály krónikus eltéréseire volt visszavezethető: a IV-G A osztályú betegek az immunosuppresszív terápiára általában jól reagáltak, szemben a IV-G A/C betegekkkel, akiknél a proteinuria perzisztált és 50%-ukban CKD 5-ös stádium alakult ki. *Hwang* és munkatársai 31 III-as és 12 IV-es osztályú beteget vizsgáltak a terápiás válaszkészség szempontjából (7). A III-as osztályú betegek 52%-a egy éven belül komplett remissziót ért el, ez az arány a IV-es osztályba tartozó betegeknél csupán 25%-nak bizonyult (p=0,032). *Nived* és munkatársai 45 beteget vizsgáltak, végpontként az Amerikai Reumatológiai Társaság nefrológiai remissziós kritériumait választották (8). Amennyiben az ISN/RPS osztályokat kiegészítették a biopsziás mintában megfigyelhető tubulointerstitialis elváltozásokkal (interstitialis gyulladás és tubulusatrophia/interstitialis fibrosis jelenléte vagy hiánya), úgy a remissziós ráta és a patológiai változók között igazolható volt statisztikai kapcsolat.

Az ISN/RPS klasszifikáció fontos eleme a IV-es osztály szegmentális és globális alosztályokra osztása volt (9). Ennek alapját *Najafi* és munkatársainak prospektív tanulmánya adta, amelynek során 24 IV-S és 35 IV-G osztályú beteget vizsgáltak (10). A két morfológiai csoport klinikai és szerológiai paramétere nem különböztek egymástól. Szövetani szempontból a IV-S osztályban az endokapilláris sejt-dússág több glomerulust érintett, a fibrinoid necrosis gyakrabban fordult elő. Ezzel szemben a IV-G csoportban többször fordult elő úgynevezett drótkacsaesio és intrakapilláris „hialinthrombus”, amely magasabb IC-terhelést feltételez. A két csoport hasonló immunosuppresszív terápiát kapott (prednizolon, ciklofoszfamid és néhány esetben plazmaferézis). Az ötéves összesített remissziós ráta a IV-S csoportban 48% volt szemben a IV-G csoport 73%-os értékével (p <0,05). A 10 éves vesetúlélés a IV-S csoportban 52% volt a IV-G csoportban 75% (p <0,05). Mindezek alapján a szerzők felvetették annak lehetőségét, hogy a IV-S és IV-G mintázat egymástól nem csupán kvantitatív szempontból térnek el, hanem (részben) más patomechanizmussal magyarázható manifesztációi az LN-nek. A IV-S osztály kialakulásának hátterében felmerült ANCA, endothellelles vagy antikardiopilin-antitestek társszerepe is, azonban ezek módszeres vizsgálatára nem került sor. Tekintettel a fenti utánkövetési eredményekre, a szerzők IV-S csoport agresszívebb kezelésének megfontolását ajánlották. Az elmúlt 20 évben több tanulmány is validálni próbálta a fenti koncepciót, sikertelenül. *Haring* és munkatársainak

## 2. táblázat. A lupus nephritisben használt módosított NIH aktivitási és kronicitási indexek

Módosított NIH aktivitási index (maximum 24 pont)	0	1	2	3
Endokapilláris hipercellularitás	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában	a glomerulusok 25-50%-ában	a glomerulusok >50%-ában
Glomerularis neutrophil granulocyták/karyorrhexis	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában	a glomerulusok 25-50%-ában	a glomerulusok >50%-ában
Hialinthrombus/„wire-loop-laesio”	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában	a glomerulusok 25-50%-ában	a glomerulusok >50%-ában
Fibrinoid necrosis (kétszeres szorzó)	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában	a glomerulusok 25-50%-ában	a glomerulusok >50%-ában
Celluláris/fibrocelluláris félhold (kétszeres szorzó)	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában	a glomerulusok 25-50%-ában	a glomerulusok >50%-ában
Interstitialis gyulladás	nincs jelen	a kéregállományi interstitium <25%-ában	a kéregállományi interstitium 25-50%-ában	a kéregállományi interstitium >50%-ában
Módosított NIH kronicitási index (maximum 12 pont)	0	1	2	3
Glomerularis szklerózis	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában	a glomerulusok 25-50%-ában	a glomerulusok >50%-ában
Fibroticus félhold	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában	a glomerulusok 25-50%-ában	a glomerulusok >50%-ában
Interstitialis fibrosis	nincs jelen	a kéregállományi interstitium <25%-ában	a kéregállományi interstitium 25-50%-ában	a kéregállományi interstitium >50%-ában
Tubularis atrophia	nincs jelen	a kéregállományi interstitium <25%-ában	a kéregállományi interstitium 25-50%-ában	a kéregállományi interstitium >50%-ában

metaanalízise nyolc tanulmányt vizsgált, statisztikai elemzésük szerint a IV-S csoport végstádiumú vesebetegség kialakulása számolt esélyhányadosa nem volt magasabb a IV-G csoportnál (11). Mindezek alapján az ISN/RPS klasszifikáció 2018-as revíziója nem ajánlja a IV-S és IV-G csoportok megkülönböztetését a diagnózis szintjén, azonban továbbra is javasolja a laesiók szegmentális és globális jellegének rögzítését a patológiai lelet leírásában (12).

A 2018-as revízió (12) emellett a diagnózisba emelte a National Institutes of Health (NIH) aktivitási és kronicitási indexek (AI és CI) módosított változatát (2. táblázat), felváltva az A, A/C és C index jelöléseket. A pontrendszer első változata 1984-ben született, segítségével szemikvantitatív módon rögzíthető a glomerulusokban, illetve a tubulointerstitiumban létrejött krónikus és aktív károsodások mértéke. Klinikai validációt nem használtak kifejlesztése közben, azonban az elmúlt évek klinikopatológiai vizsgálatai bizonyították a pontrendszer vagy egyes szöveti elváltozások súlyosságát leíró paraméterek prognosztikus értékét. Ezek közül kiemeljük *Rijnink* és munkatársainak tanulmányát, amelyben a vese relapsusfüggetlen prognosztikus tényezőjeként azonosították a fibrinoid necrosis jelenlétét és kiterjedtségét, valamint a végstádiumú vesebetegség esetében a fibrinoid necrosis mellett a fibroticus félholdak arányát, illetve a 25%-ot meghaladó interstitialis fibrosist/tubulusatrophiát (13). A modell klinikai paramétereit is tartalmazott. *Umeda* és munkatársai a CI vesetűlésre gyakorolt szignifikáns hatását igazolták 129, III/IV±V-ös osztályba tartozó betegen (14). Hasonlóképpen, *Tao* és munkatársai a CI mellett a fibroticus félholdak és az interstitialis fibrosis/tubulusatrophia kompozit vesefunkció végpontra gyakorolt szignifikáns hatását figyelték meg (15).

## IgA-nephropathia (IgAN)

Az IgAN az egyik leggyakoribb primer glomerularis betegség. Elsőként *Berger* és *Hingalis* írta le 1968-ban (16). Hasonlóan az LN-hez, IC-lerakódással járó kórkép. Az immunkomplex antigén komponense olyan IgA<sub>1</sub>-családba tartozó antitest, amelynek galaktozilációja különböző szerzett vagy örökletes okok miatt zavart szenved. Ennek következtében az antitest úgynevezett „hinge” régiójának galaktoziláltsága csökken, a fehérjestruktúra ezen szakasza kitétté válik az immunrendszernek – epitópként funkcionál –, amely ellen IgA vagy IgG alosztályba tartozó autoantitestek termelődnek. A keringő, IC-ben kötött IgA<sub>1</sub>-et a máj nem képes kiszűrni, így az IgA<sub>1</sub>-tartalmú IC-k a vese glomerularis kapilláris hálózatában, elsősorban a mesangiumban deponálódnak fibronektinhez, IV-es típusú kollagénhez, mesangialis sejtfelszíni receptorokhoz (integrin, transzferrin) kötődve. A lerakódott IC-k a mesangiumsejtekben PDGF és TGF- $\beta$  receptorhoz kapcsolódó jelátviteli pályákat indukálnak, emellett komplementaktivációt váltanak ki (a mannózkötő lektinútvonalon keresztül).

A glomerularis eltérések mintázata, hasonlóan az LN-hez, széles spektrumot fed le a fénymikroszkóposan eltérés nélküli glomerulusokkal rendelkező biopsziás mintáktól a változó mértékű mesangiopathiás laesiókon át (mátrixakumuláció és mesangialis sejtdússág) egészen a kifejezett endothelialis károsodást és extrakapillárissejtdússágot mutató esetekig. Ez utóbbi mintázat annak ellenére fordul elő nemritkán IgAN-ban, hogy subendothelialis IC-lerakódás csak elvétve igazolható IF-reakcióval, vagy elektronmikroszkópos vizsgálattal. Epithelialis glomerularis károsodás izolált IgAN-ban nem fordul elő.

Az IgAN esetében is több osztályozási rendszert használtak korábban. Lee és munkatársai a Henoch–Schönlein-purpurára/IgA-vasculitise kidolgozott klasszifikációt adaptálták IgAN-ra (17). Ezt fejlesztette tovább Haas (18), felhasználva a lupus nephritis WHO-klasszifikációjánál alkalmazott alapelveket: öt IgAN-osztályt állított fel, a mesangialis sejtproliferáció mértéke, a glomerulosclerosis kiterjedtsége, valamint az endo- és extrakapillárissejt-dússág súlyossága alapján (18). Az I-es osztályban minimális mesangialissejt-dússág van jelen, a II-es osztályban ehhez szegmentális sclerosis társul, a III-as osztályban a glomerulusok kevesebb mint 50%-ában mesangialis hipercellularitás±endokapillárissejt-dússág±extrakapillárissejt-dússág áll fenn, a IV-es osztályban ez a glomerulusok több mint 50%-ában látható, amíg az V-ös osztályban a globálisan heges glomerulusok aránya és/vagy az interstitialis fibrosis/tubulusatrophia >40%. 109 beteg vizsgálata alapján az alosztályok és a vesetúlélés között szignifikáns kapcsolat mutatkozott: az I-es és II-es osztályba tartozók mutatták a legjobb túlélést, amelyet a III-as, illetve a IV/V-ös osztály követett (18).

2009-ben több centrum nefrológusaiból és nefropatológusaiból álló nemzetközi konzorcium – az Oxford-csoport, vezető patológus Ian Roberts – egy retrospektív vizsgálatban 265 beteg (206 felnőtt, 59 gyermek) biopsziás mintái alapján azonosította a klinikai relevanciával bíró elemi szöveti eltéréseket (19).

A bevásztott betegek vesefunkciója 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fölött volt, míg a biopszia idején mutatott proteinúriájuk mértéke meghaladta a 0,5 g/napot. Ez a két kritérium lehetővé tette, hogy azokat az eseteket vizsgálják, akiknél a betegség nem annyira előrehaladt, hogy a krónikus károsodás dominálja a klinikai-szöveti képet, ugyanakkor fokozott rizikóval rendelkeznek a betegség progressziójára. A betegeket az antihipertenzív terápia, illetve az esetleges immunszuppresszió jellegére tekintet nélkül bevásztották a tanulmányba. Az utánkövetési idő legalább 12 hónap volt, átlagosan 69 hónapnak adódott. Klinikai végpontként vizsgálták az eGFR-csökkenés ütemét, valamint a végstádiumú vesebetegség (VSVB) kialakulását/legalább 50%-os vesefunkció-csökkenést a biopszia idején mérthez képest.

Egyváltozós modellben a glomerulusok több mint 50%-ában azonosítható mesangialis hipercellularitás (M). A szegmentális glomerulosclerosis (S), valamint az interstitialis fibrosis/tubulusatrophia (T) szignifikáns összefüggést mutatott mind a két klinikai végponttal. A tanulmány erőssége,

hogy a morfológiai paramétereket nemcsak önmagukban, hanem többváltozós modell részeként klinikai paraméterekkel (proteinuria mértéke, vérnyomás, vesefunkció) együtt is vizsgálták. Sőt a proteinuria mértékét és a vérnyomást nemcsak a biopszia időpontjában, hanem longitudinálisan is rögzítették, és a morfológiai változókkal együtt modellezték hatásukat a fenti végpontokra. Ezen modellek alapján az eGFR-csökkenés ütemével szignifikáns asszociációt mutat a szegmentális sclerosis, valamint az interstitialis fibrosis/tubulusatrophia, emellett a végstádiumú vesebetegség bekövetkezésének esélyét szignifikánsan növeli a mesangialis hipercellularitás, valamint az interstitialis fibrosis/tubulusatrophia, függetlenül a biopszia idején, valamint longitudinálisan megfigyelt klinikai változóktól.

Az endo- és extrakapilláris sejt-dússág sem az eGFR-csökkenés ütemével, sem a kombinált VSVB végponttal nem mutatott statisztikai összefüggést a teljes populációban. A szerzők ennek hátterében fölvetik a lehetőségét annak, hogy mivel mind a két eltérés statisztikailag magasabb arányban társult a biopsziát követő immunszuppresszív terápiával, ez a modell szempontjából zavaró tényezőnek bizonyulhatott. Emellett a súlyos – ezért a félholdképződés klinikai relevanciáját leginkább bizonyítani képes – eseteket a vesefunkcióra vonatkozó bevásztási kritériumok miatt a szerzők kizárták a tanulmányból. Kiemeljük, hogy alcsoport-analízis során az eGFR-csökkenés üteme a biopszia után immunszuppresszív terápia nélkül kezelt betegek közül szignifikánsan gyorsabb volt azok között, akiknél a biopszia endokapillárissejt-dússágot mutatott (-5,4±11,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/év vs. -2,6±5,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/év, p=0,02).

A celluláris félholdak kérdését több tanulmány is vizsgálta az Oxford study megjelenését követően. Katafuchi és munkatársai 286, az Oxford bevásztási kritériumokat nem teljesítő beteg alapján pozitív, szignifikáns összefüggést igazoltak a celluláris félholdak jelenléte és a végstádiumú vesebetegség kialakulásának esélye között (20). Eredményeiket további, olyan közlemények is megerősítették, amelyekben a bevásztási kritériumok megengedték az alacsony vesefunkciót (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) mutató betegek bevonását is (21, 22). Ezt követően az Oxford munkacsoport összesen 3096 beteget felölelő retrospektív metaanalízist végzett. Eredményeik azt mutatták, hogy a biopsziát követő immunszuppresszióban nem részesülő betegek közül azoknál, akiknek biopsziás mintájában jelen van celluláris félhold a glomerulusok kevesebb

### 3. táblázat. Az IgAN-ban használt MEST-C pontrendszer

	0	1	2
Mesangialis hipercellularitás (M) (egy mesangialis areában > mint 3 sejt)	a glomerulusok <50%-ában	a glomerulusok ≥50%-ában	
Endokapilláris hipercellularitás (E) (kapilláris kacs elzáródás intraluminalis sejtdússág miatt)	nincs jelen	legalább egy glomerulusban jelen van	
Szegmentális sclerosis (S) (a kapilláris kacs bizonyos részét, de nem egészét involváló hegesedés – az adhézió kivételével – podocyta károsodással vagy a nélkül)	nincs jelen	legalább egy glomerulusban jelen van	
Interstitialis fibrosis/tubulusatrophia	a kéregállomány <25%-át érinti	a kéregállomány <25%-át érinti	a kéregállomány >50%-át érinti
Celluláris félhold (C)	nincs jelen	a glomerulusok <25%-ában van jelen	a glomerulusok >25%-ában van jelen



mint 25%-ában, magasabb az esélye VSVB kialakulásának azokhoz képest, akik félholdképződéssel nem társuló IgAN-ban szenvednek. Emellett azok a betegek, akiknek szövettani mintájában több mint 25% a celluláris félholdak aránya, a posztbiopsziás immunszuppresszióra tekintet nélkül számíthatnak rosszabb kimenetelre (23). Ezek az eredmények mellett szóltak, hogy a celluláris félholdak prognosztikus értékének hiánya az eredeti Oxford kohorszban szelekciós torzításra vezethetőek vissza.

Mindezek alapján alakult ki a napjainkban használatos Oxford IgAN szövettani klasszifikáció, amelyet a vizsgált elváltozások kezdőbetűiből képzett betűszóval MEST-C score-nak neveznek (3. táblázat). A klasszifikációs rendszert az elmúlt 10 évben a fenti tanulmányok mellett számos multicentrikus vizsgálat validálta (24–26), amely nagyszámú, különböző etnicitású és korú beteget fedett le, így megállapításai érvényesnek tekinthetők a teljes IgAN-spektrumra, amíg az Oxfordmunkacsoport által kialakított interaktív, több központot lefedő, nefrológusok és nefropatológusok szoros kooperációjára építő munkafolyamat modellértékűvé vált.

## Összefoglalás

Cikkünkben az LN és az IgAN példáján keresztül szemléltettük, hogy a biopsziás diagnózis mint a betegség prognózisát és a kezelést alapvetően meghatározó paraméter mellett a szövettani lelet milyen további klinikai relevanciával rendelkező információkat hordoz. Az elemi szöveti elváltozások kiterjedtségének/súlyosságának szemikvantitatív értékelése hozzájárul a patológiai diagnosztika standardizálásához, és segíti a terápiás válasz, valamint klinikai kimenetel egységes szempontok szerinti értékelését, amely különösen nagy jelentőséggel bír a megfigyeléses, valamint prospektív klinikai vizsgálatokban. A pontrendszerek jövőbeni fejlődési irányával kapcsolatban fontosnak tartjuk a digitális patológiai megoldások és gépitánulás-alapú algoritmusok eljövételét, amely az inter- és intraobserver variabilitás további javulását, valamint a folyamat humán operátor által felügyelt automatizálását hozhatja el. Emellett a génexpressziós vizsgálatok betekintést adhatnak a szöveti elváltozások hátterében álló biológiai folyamatokba, ami alapján új terápiás célpontok azonosíthatók.

## Irodalom

1. Richards NT, Darby S, et al. Knowledge of renal histology alters patient management in over 40% of cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1255.
2. Cohen AH, Nast CC, Adler SG, Kopple JD. Clinical utility of kidney biopsies in the diagnosis and management of renal disease. *Am J Nephrol* 1989;9:309. <https://doi.org/10.1159/000167986>
3. Turner MW, Hutchinson TA, Barré PE, Prichard S, Jothy S. A prospective study on the impact of the renal biopsy in clinical management. *Clin Nephrol* 1986;26(5):217-21.
4. Kitterer D, Gürzing K, et al. Diagnostic impact of percutaneous renal biopsy. *Clin Nephrol* 2015;84:311. <https://doi.org/10.5414/CN108591>
5. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 200;65:521-30.
6. Hiramatsu N, Kuroiwa T, et al. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:702-7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken019>
7. Hwang J, Kim HJ, Oh JM et al. Outcome of reclassification of World Health Organization (WHO) class III under International Society of Nephrology-Renal Pathology Society (ISN-RPS) classification: retrospective observational study. *Rheumatol Int* 2012;32:1877-84. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1887-x>
8. Nived O, Hallengren CS, et al. An observational study of outcome in SLE patients with biopsy-verified glomerulonephritis between 1986 and 2004 in a defined area of southern Sweden: the clinical utility of the ACR renal response criteria and predictors for renal outcome. *Scand J Rheumatol* 2013;42:383-9. <https://doi.org/10.3109/03009742.2013.799224>
9. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007;71:491-5. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002118>
10. Najafi CC, Korbet SM, et al. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;59:2156-63. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00730.x>
11. Haring CM, Rietveld A, van den Brand JA, et al. Segmental and global subclasses of class IV lupus nephritis have similar renal outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:149-54. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011060558>
12. 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;93:789-96. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.023>
13. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:734-43. <https://doi.org/10.2215/CJN.10601016>
14. Umeda R, Ogata S, Hara S, et al. Comparison of the 2018 and 2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification in terms of renal prognosis in patients of lupus nephritis: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2020;22:260. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02358-x>
15. Tao J, Wang H, Yu XJ, et al. A Validation of the 2018 Revision of International Society of Nephrology/Renal Pathology Society Classification for Lupus Nephritis: A Cohort Study from China. *Am J Nephrol* 2020;51:483-92. <https://doi.org/10.1159/000507213>
16. Berger J, Hingalis N. Les depots intercapillaires IgA-IgG *J Urol Nephrol* 1968;74:694-5.
17. Lee SM, Rao VM, Franklin WA, et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol* 1982;13:314-22. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(82\)80221-9](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(82)80221-9)
18. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997;29:829-42. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(97\)90456-X](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90456-X)
19. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: Cattaran D, Coppo R, Cook T et al. The Oxford Classification of IgA nephropathy: Rationale, clinicopathological correlations and classification. *Kidney Int* 2009;76:534-45.
20. Katafuchi R, et al. Validation study of oxford classification of IgA nephropathy: The significance of extracapillary proliferation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2806-13. <https://doi.org/10.2215/CJN.02890311>
21. Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:715-22. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr339>
22. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, et al. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:783-92. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-2061-0>
23. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:691-701. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016040433>
24. Zeng CH, Le W, Ni Z, et al. A multicenter application and evaluation of the Oxford Classification of IgA Nephropathy in adult Chinese patients. *Am J Kidney Dis* 2012;60:812-20. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.06.011>
25. Coppo R, Troyanov S, Bellur SS, et al., VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014;86:828-36. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.63>
26. Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan. *PLoS One* 2014;9:e91756. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091756>