



ANCA İLİŞKİLİ
GLOMERÜLONEFRİTLERDE
KLASİFİKASYONRDE KLASİFİKASYON
Mehtat Ünlü
Dokuz Eylül Üniversitesi Patoloji AD

Kresentik GN;

- Anti-GBM
- Immunkompleks GN
- Pösi-immun GN

Stilmant MM, Bolton WK, Sturgill BC, Schmitt GW, Couse WG. Crescentic glomerulonephritis without immune deposits: clinicopathologic features. *Kidney Int.* **1979 Feb;15(2):184-95.**

- idiyopatik kresentik GN/primer kresentik GN
- “Pauci-immune” GN

Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? Br Med J (Clin Res Ed). **1982 Aug 28-Sep 4;285(6342):606.**

Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Engl J Med. **1988 Jun 23;318(25):1651-7.**

- Sistemik vaskülit eşlik etsin ya da etmesin PIGN'de serumda, Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği

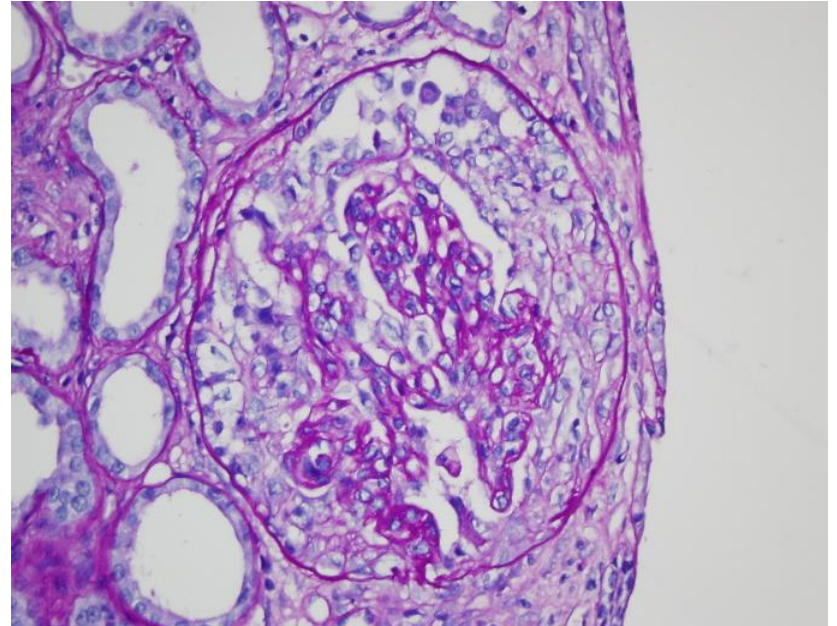
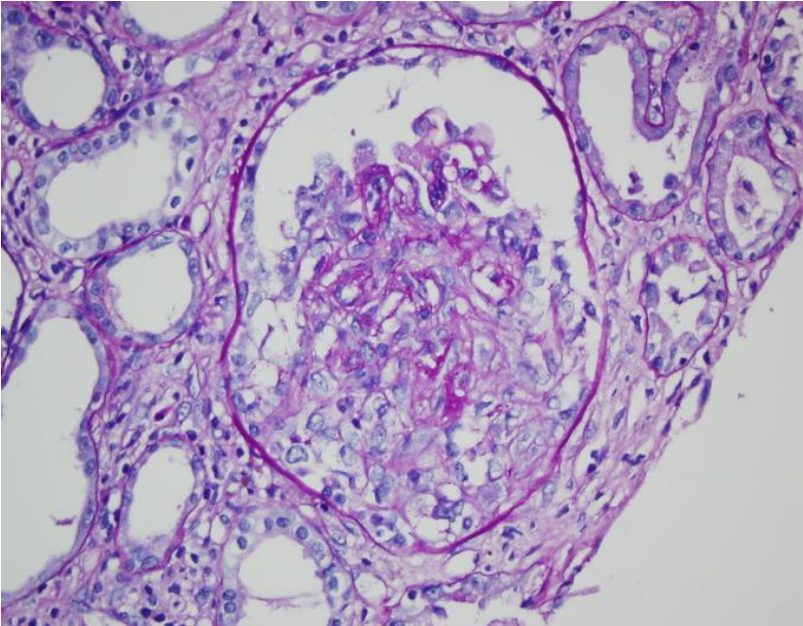
Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)

- Nötrofillerin sitoplazmasında ve monositlerin lizozomlarında lokalize bir antikordur.
- Perinükleer=P-ANCA, sitoplazmik=C-ANCA
- Enzim immunessey yöntemi ile antijen özgüllüğü daha net olarak belirlenir ve C-ANCA'da spesifiklik en sık proteinaz 3 (PRO-ANCA), P-ANCA için ise en sık spesifite myeloperoksidaz (MPO-ANCA) için saptanır.
- ANCA'nın myeloperoksidazı antijen gibi kabul ederek ona karşı direk etkiyle vaskülite yol açtığı, deneysel çalışmalarda da ANCA-IgG'nin, nötrofillerden, endotel hücreleri için sitotoksik faktörler salgılanmasını tetikleyerek vaskülit ve GN gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir.

- Mikroskopik polianjitis (%90)
- Wegener Granülomatozu (%80)
- Churg-Strauss sendromu(%50)
- “Renal limited” disease

EKSTRAKAPİLLER PROLİFERASYON

- Şiddetli endokapiller zedelenme sonucu glomerül bazal membranı (GBM) ın rüptürü
- Lezyon alanında endotel hücreleri, epitel hücreleri, histiyositler ve PNL'ler lerden oluşan hücresel proliferasyon
- Bazen lezyonlara nekroz eşlik edebilir.



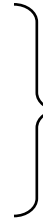
- Heptinstall's 1992, Kidney Disease'de, kresentik GN'ler, histopatolojik olarak; sellüler
fibrosellüler
fibröz
- O yıllarda bazı yazarlar kresentik glomerül oranı %30 üstü bazı yazarlar ise %50 üstü olan olguları "kresentik GN" olarak kabul edilmektedir.

Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE, Hermans J, Noël LH, Waldherr R, Ferrario F, van der Woude FJ, Bruijn JA. The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter- and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant.* **1996 ;11(10):1989-95**

- Hollanda, Almanya, Fransa, İtalya (4 deneyimli renal patolog)
- 20 sistemik vaskülitli renal biyopsi
- Serum Kreatinin (Bx ve 1. yıl)

Kantitatif

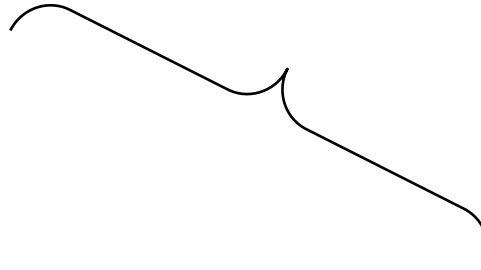
- Normal glomerül sayısı
- EKP içeren glomerül sayısı
- Sklerotik glomerül sayısı



Gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum "iyi"

İkili (var/yok)

- Mezangiyal proliferasyon,
- Mezangiyal matriks artışı
- Kapiller loop infiltrasyonu,
- GBM kalınlaşması
- İnterstisiyel alanda;
ödem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibrozis
- Tübüllerde;
kast varlığı, nekroz, atrofi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu
- Arterlerde;
hyalinozis, nekrozis, duvarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, trombozis



uyum "zayıf"

Bajema IM, Hagen EC, Hermans J, Noël LH, Waldherr R, Ferrario F, Van Der Woude FJ, Bruijn JA. Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int.* **1999 Nov;56(5):1751-8.**

- 157 ANCA-ilişkili sistemik vakülit
- Böbrek fonksiyon takibi: Serum kreatinin (Bx esnasında ve 1.yıl)
- Fibrinoid nekroz
- Sellüler/fibröz, segmental/sirkumferensiyal
- Skleroz varlığı (fokal, segmental, global)
- Granülomatöz reaksiyon,
- Periglomerüler infiltrasyon (non-granülomatöz, Bowman kapsül yıkımı var/yok)
- Her bir parametre için elde ettikleri glomerül sayılarını, nonsklerotik glomerül sayısına oranlayarak sonuçları 3 grupta toplamışlardır (0=0%, 1=<50% ve 2=>%50).

- Böbrek fonksiyonunda prediktif değeri en yüksek parametre (hem biyopsi sırasında hem de takipte) normal glomerül sayısı
- Akut tübüler nekroz dışındaki akut lezyonlar ile (EKP oranı, sellüler EKP oranı, fibrinoid nekroz oranı gibi) prezentasyon esnasındaki böbrek fonksiyonu arasında ilişki saptanmamış !!!
- Difüz interstisiyel infiltrasyon , tübüler nekroz ve tübüler atrofi renal survi ile ilişkili
- Renal histopatoloji ile ANCA sonuçları arasında ilişki yok.

Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, Jayne DR, Rasmussen N, Bruijn JA, Hagen EC; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: A prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients *Kidney Int.* **2002 Nov;62(5):1732-42.**

- Böbrek tutulumu orta şiddette olan 96 sistemik vaskülit (Kreatinin < 500 µmol/l).
- Böbrek fonksiyon göstergesi: GFR
- Takip 18. ay

GFR-18 için en iyi prediktif gösterge, GFR-0
Aktif lezyonlar (EKP oranı, fibrinoid nekroz içeren
glomerül sayısı) da GFR-0 ile ilişkili !!!
Sirkumferensiyel EKP oranı ile GFR-0 ilişkili

de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Noël LH, Ferrario F, Waldherr R, Hagen EC, Bruijn JA, Bajema IM. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. J Am Soc Nephrol. **2006**;17(8):2264-74.

- Böbrek tutulumu şiddetli (kreatinin>500µmol/l olan) 100 sistemik vaskülit
- Böbrek fonksiyon göstergesi: GFR, Diyaliz, Ölüm
- Takip 12 ay

- Yaş; GFR-0 ve GFR-12 için prediktif
- Normal glomerül oranı ve tübüler atrofi GFR-12 için prediktif
- Fibröz kresent oranı, prezentasyonda diyaliz ihtiyacı için prediktif

de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Noël LH, Ferrario F, Waldherr R, Bruijn JA, Bajema IM, Hagen EC, Pusey CD; EUVAS. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(7):2189-97

- Diyaliz-bağımlı 69 ANCA-ilişkili vaskülit
- Diyaliz, diyalizden çıkış, ölüm

- Glomerüloskleroz ve arteriyoskleroz, 1. yıl diyaliz-bağımlılığı ile ilişkili
- Lojistik regresyonda tübüler atrofi ve normal glomerül oranı, tedaviye yanıtı öngörmede önemli

European Vasculitis Study Group

EUVAS

Glomerüllerde(Kantitatif)

- Fibrinoid nekroz
- EKP (Segmental= <50 BB, Sirkumferensiyel= >50 BB) (Fibrosellüler, Sellüler)
- Perigloemrüler infiltrat ve/veya granülomatöz reaksiyon içeren EKP
- Glomerüler Skleroz (Lokal= <20 , Segmental= $20-80$, Global= >80)
- Skleroze glomerül sayısı

Glomerüllerde(ikili)

- Mesangiyal proliferasyon (Lezyonsuz glomerülde)
- Mesangiyal matriks artışı
- MN/granüler hücre infiltrasyonu (5>hücre ve 50 'den fazla lezyonlu glomerülde)
- GBM kalınlaşması (Kalınlaşma <50 glomerül=+, >50 glomerül=++)

Tübülointerstisiyel (semikantitatif)

- Ödem
- İnflamatuvar hücre infiltrasyonu; Fokal (+=hafif, +=Şiddetli), Difüz(+=hafif, +=Şiddetli)
- İnfiltratif hücre tipi: Baskın hücre tipi hafif belirgin=+, Şiddetli belirgin=++)
- Fibrozis (-, +=fokal, ++Difüz)
- -nterstisiyel granülom (Perivasküler, periglomerüler, peritübüler)

Tübüller(Semi-kantitatif)

- Kast yapıları (-, Nadir=+, Çok sayıda=++)
- Nekroz(-/+)
- Atrofi(-, fokal=+, Yaygın=++)
- İntraepitelyal infiltrasyon(-/+)

Arteriyel (ikili);

- Slerozis(-/+)
- Nekroz(-/+)
- İnfiltratif hücre tipi
- Damar duvarında skarlaşma(-/+)
- Tromboz(-/+)

Arteriyol(ikili);

- Hyalinozis
- Nekrozis
- Damar duvar infiltrasyonu
- İnfiltratif hücre tipi
- Damar duvarında skarlaşma(-/+)
- Tromboz(-/+)

Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. Nephrol Dial Transplant. **2001 May;16(5):953-60.**

Norveç

- 94 WG
- Takip: 42 ay
- Böbrek fonksiyon takibi :Serum kreatinin
- Bajemaya benzer bir sınıflama
- 1999 Bajema çalışmasından; farklı olarak, Aktif lezyonlar ile (EKP sayısı, nekroz içeren glomerül sayısı, akut tübüler zedelenme) ile başlangıç kreatinin değerleri arasında kuvvetli ilişki saptanmış
- 1999 Bajema ile uyumlu olarak; da normal glomerül oranı en kuvvetli prognostik veri olarak bildirilmiştir.

Neumann I, Kain R, Regele H, Soleiman A, Kandutsch S, Meisl FT. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant **2005; 20: 96-104.**

Avusturya

- Tanıda diyaliz gerektiren 95
- 1983'teki LUPUS nefriti için tanımlanan aktivite ve kronisite kriterlerini ve kresentik nefrit skorlarını modifiye ederek kullanmışlar
- Oluşturdukları histolojik değerlendirme kriterleri öncekiler ile oldukça benzer EKP'leri; %50 kresent ve %100 kresent olarak almışlar

- Tanıda diyaliz gerektiren olgularda, aktivite-kronisite indeksi diyaliz gerektirmeyenlere göre belirgin yüksek
- Tanıda kronik değişiklikleri düşük olanlarda belirgin renal recovery
- Normal glomerül sayısı diyaliz bağımlıda düşük olarak saptanmıştır
- Tüm organlarda tutulumu bulunanlarda böbrek fonksiyonlarında geri dönüş oranı daha yüksek

Shigematsu H, Yamaguchi N, Koyama A. Glomerulointerstitial Events in Rapidly Progressive Nephritic Syndrome, with Special Reference to Histologic Grade and Stage on the Renal Lesions Clin Exp Nephrol **1998;2:330-338**

- Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, Yumura W, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi M, Koyama A, Usui J, Hashimoto H, Ozaki S, Tomino Y, Yamagata K. Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol. 2008 Aug;12(4):277-91.

Japonya

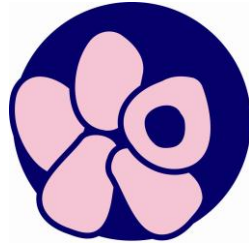
Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, Neuman I, Noël LH, Pusey CD, Waldherr R, Bruijn JA, Bajema IM. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol **2010**; **21**: 1628-36

- Önerilen son klasifikasyon
- **Lezyonları değil biyopsileri sınıflıyor !!!**
- 100 ANCA ilişkili GN
- Renal fonksiyon göstergesi: GFR
- 1 yıl takip

- **Fokal** (normal glomerül oranı %50'nin üstünde olanlar)
- **Kresentik** (sellüler kresent oranı %50'den fazla olanlar)
- **Mikst** (normal glomerül sayısı, kresentik glomerül sayısı ve global sklerotik glomerül sayısı %50'in altında kalan biyopsiler)
- **Sklerotik** (global sklerotik glomerül oranı %50'nin üstünde olan biyopsiler)

- Normal glomerül: (hafif iskemik bulgular içerebilir, hafif kollaps, Bowman kapsülünde fokal “splitting” ve fokal kıvrımlanma)
- Segmental kresent: EKP Bowman boşluğunun %50’den azını tutuyor
- Sirkumferensiyal kresent: EKP Bowman’s kapsülünün %50’den fazlasını tutuyor
- Fibröz kresent: %90’ından fazlası ekstrasellüler matriks
- Global glomerüloskleroz: Taftın %80’inden fazlası sklerotik
- Tübülointerstisiyel ve vasküler değerlendirme için de Bajema 96’yı kullanılmış.

- Yaş, bazal GFR, tedavi ve önerilen klasifikasyonu değerlendirdikleri lineer regresyon analizi sonucu, bazal GFR ve klasifikasyon kuvvetli bağımsız prediktifler olarak saptanmıştır.
- Aynı parametreleri Cox regresyon analizinde değerlendirdiklerinde; kresentik grupta olanlarda ESRD riski, sklerotik grupta olanlara göre daha düşük.



- Hasta sayısı: 141
- Katılımcı merkez: 9
- Katılımcı patolog: 14

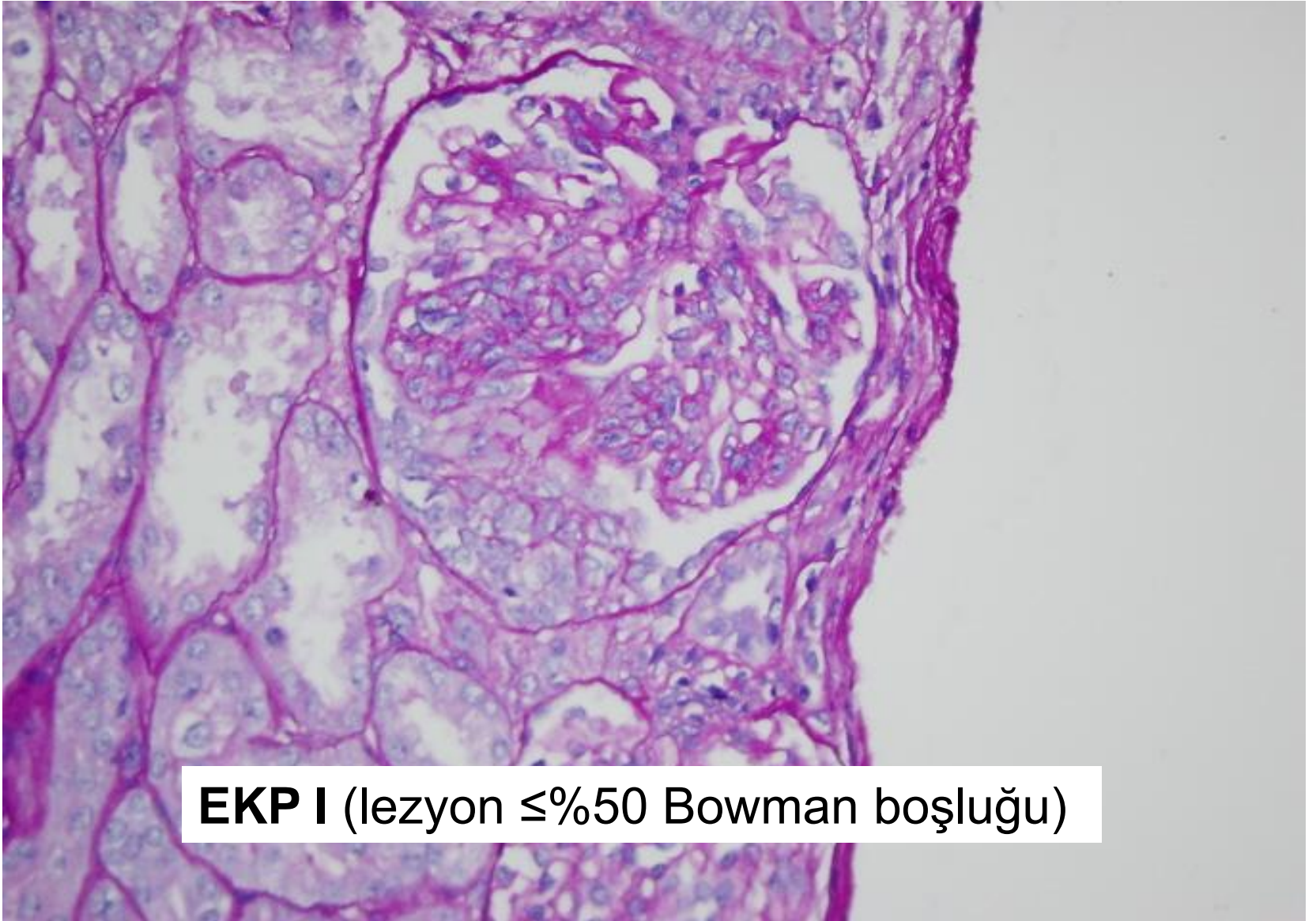
EKP I (lezyon \leq %50 Bowman boşluğu)

EKP II (lezyon \geq %50 Bowman boşluğu)

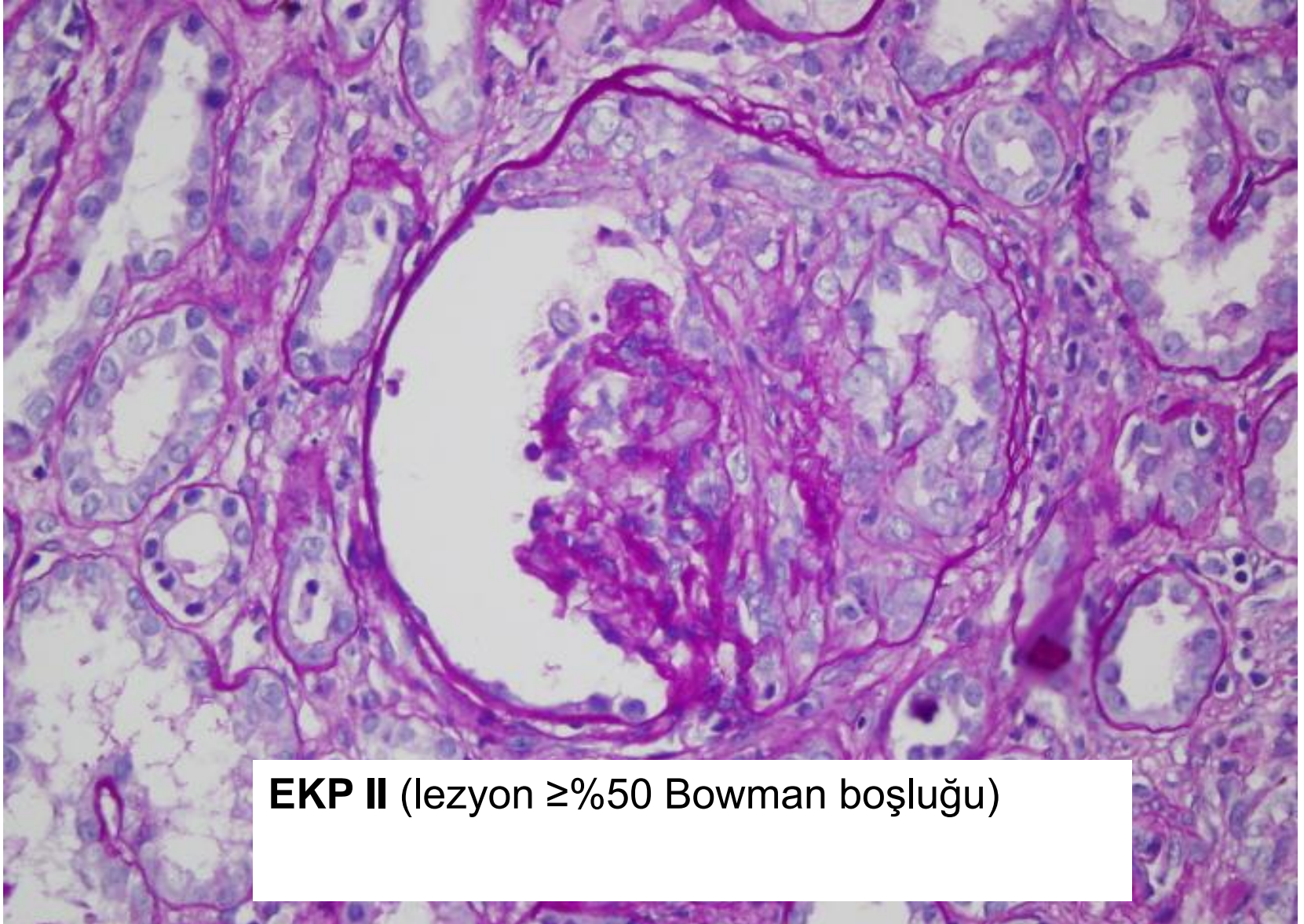
EKP III (Dolunay; lezyon = %100 Bowman boşluğu)

Gözlemciler arası uyum “iyi” (w Kappa: 0.66)

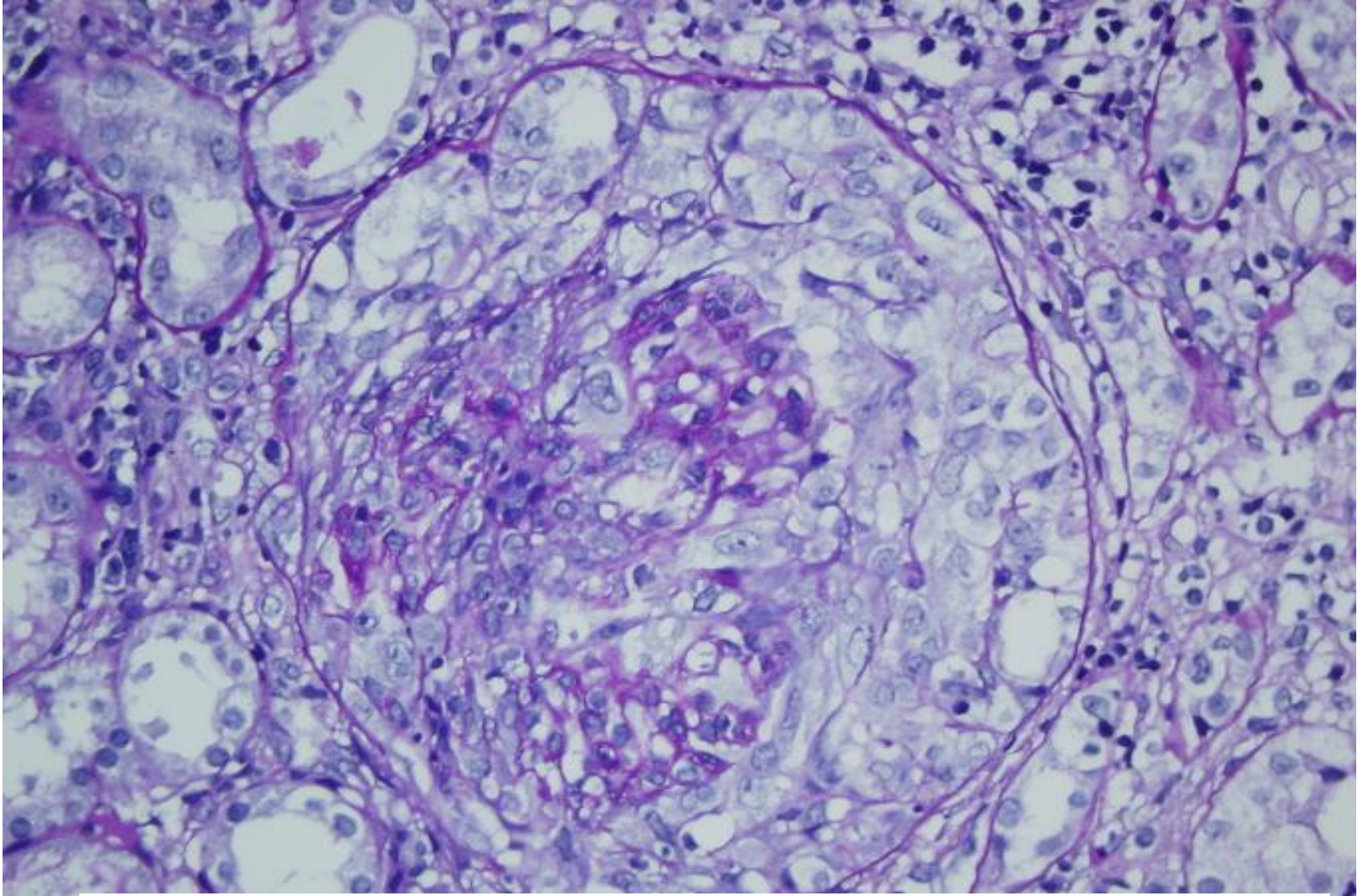
VIRCHOWS ARCHIV 2011:459 Supplement: 1:264.



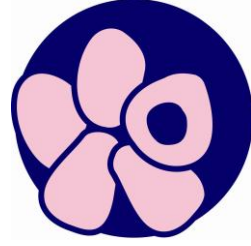
EKP I (lezyon \leq %50 Bowman boşluğu)



EKP II (lezyon \geq %50 Bowman boşluğu)



EKP III (Dolunay; lezyon = %100 Bowman boşluğu)



- **Dolunay Grubu (DG):** EKP III oranı %50'in üstünde olan olgular
- Takip süresi: En az 90 gün
- Böbrek fonksiyon takibi: Serum kreatinin (mg/dl) (Bx esnasında, 1. yıl), Diyaliz, Ölüm
- Tüm olgular son sınıflama önerisine göre de skorlandı (Berden ve ark)




	DG (+) (48 olgu)	DG (-) (93 olgu)
Yaş	53,18±13,0	46,97±17,66
EKP içeren glomerül oranı	% 78±20	% 60±28
Diyaliz gereksinimi	% 39,3	% 24,0
Biyopsi sırasındaki kreatinin	4,85±2,81	3,67±2,89
Granülom formasyonu	%56,3	%7.5
Tübüler atrofi /1/2/3	4/21/16/7	7/44/38/4
Berden 1/2/3/4	4/29/10/5	27/40/19/7

- Lojistik regresyon analizinde diyaliz gereksinim açısından; hafif interstisiyel enflamasyon 1.45 kat, orta interstisiyel enflamasyon 4.85 kat riski arttırıyor, global sklerotik glomerül oranında da risk her %10'luk artış için 20 kat artıyor
- Cox regresyon analizinde de orta şiddette tübüler atrofi 5 kat, Dolunay grubunda olmak da 2.6 kat risk arttırıyor

Dolunay (EKP III), morfolojik olarak kolay tanınabilen bir lezyon olup gözlemciler arası uyum iyidir. EKP III oranı %50'nin üzerinde olan "Dolunay grubu" olarak tanımladığımız olgularda, diyaliz gereksinimi artmaktadır. Bu nedenle patoloji raporlarında dolunay olan glomerül sayısının belirtilmesi yararlı bir prognostik veri olacaktır.



- 
- Bajema'nın standardizasyon sağlamak amaçlı skorlama sistemi aslında tüm nefrolojik böbrek biyopsilerinde değerlendirilmesi gereken parametreleri içermektedir.
 - 2011'de Bajema tarafından da önerilmekle birlikte (Bajema IM, Clin exp Imm, 164;14-16) , henüz Türk Nefropatoloji Çalışma grubunun çalışması dışında değerlendirildiği yayın bulunmamaktadır.
 - 2010 Berden sınıflaması biyopsileri sınıflamakta olup pratikte kullanımı kolay ve yararlı görünmektedir.
 - EKP III oranının belirtilmesi yararlı olacaktır.