



LUPUS NEFRİTİ SINIFLAMASI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dr. Saba KİREMİTÇİ

21. Ulusal Patoloji Kongresi, İzmir 2011

Sistemik Lupus Eritematozus

Renal Tutulum

- ❑ Otoimmün hastalık – immün kompleks birikimi
- ❑ Sık renal tutulum – mortalite / morbidite ile ilişkili
- ❑ *Renal biyopsi* (protokol bx / çoklu bxler)
 - ❑ Teşhis
 - ❑ Hasta takibi – prognostik bilgi
 - ❑ Tedavi protokolü belirlenmesi
- ❖ Geniş spektrumda renal patolojik bulgular
 - ❑ Glomerüler / tubülo-intersitisyel / vasküler kompartman
 - ❑ Proliferatif / nonproliferatif / inflamatuvar / sklerozan
- ❖ İmmün komplekslerin glomerüllerde depolanması
→ **İMMÜN KOMPLEKS ARACILI GLOMERÜL HASARI**

Lupus Nefriti Patogenez

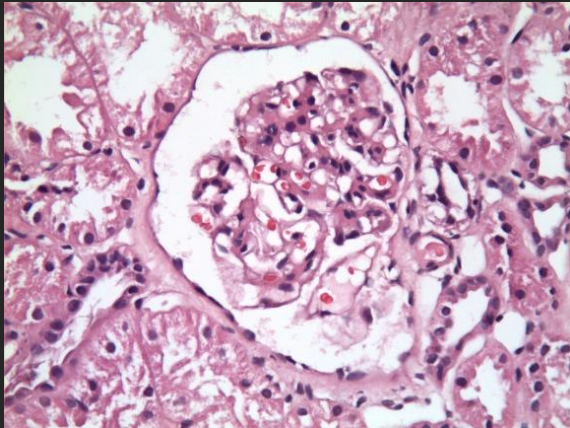
“Lupus Nefriti”



immün kompleks aracılı renal hasar ve sekeli
Glomerüler hasar esas !

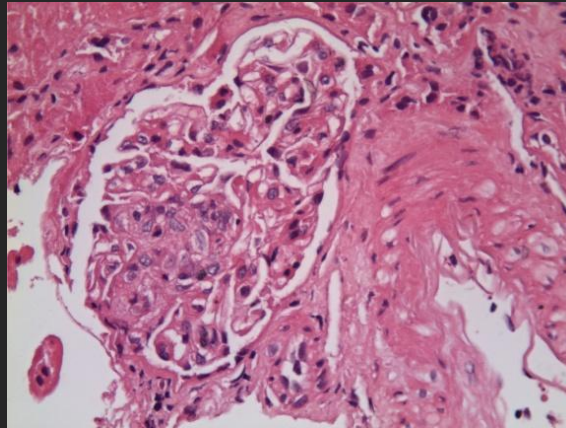
Glomerüler Hasar Paternleri

Mezangial patern



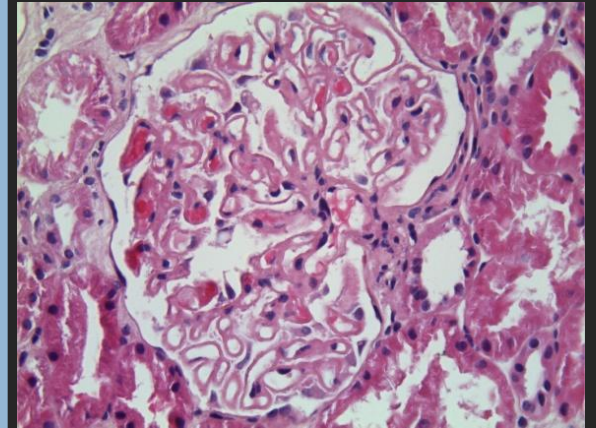
Mezangial İK

Endotelyal patern



Subendotelyal İK

Epitelyal patern



Subepitelyal İK

Lupus Nefriti Klasifikasyonu

Tarihçe

- ❑ **1974 Orijinal WHO Klasifikasyonu**
(ilk resmi LN klasifikasyon)

**Klasifikasyonlar
farklı glomerüler hasar paternleri
ve prognostik parametrelere
göre tasarlanmış !**

- ❑ **2003 ISN/RPS LN Klasifikasyonu**
(International Society of Nephrology / Renal Pathology Society)

1974 Orjinal WHO Klasifikasyonu

Klas I: Normal Glomerül

IM, İFM ve EM normal

Klas II: Saf Mezangial Hastalık

İFM/EM: mezangial depozitler

a. normoselüler mezangium

b. mezangial hiperselülarite

Klas III: Fokal Proliferatif Glomerülonefrit (<%50)

Klas IV: Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit (≥%50)

Klas V: Membranöz Glomerülonefrit

1974 Orjinal WHO Klasifikasyonu

Klas I: Normal Glomerül
IM, İFM ve EM normal

Proliferatif klaslar arasında
niteliksel bir fark tanımlanmadı

Klas III: **Fokal Proliferatif Glomerülonefrit** (<%50)

Klas IV: **Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit** (≥%50)

Klas V: Membranöz Glomerülonefrit

1982 Modifiye WHO Klasifikasyonu

Klas I: Normal Glomerül

- a. IM, İFM, EM: glomerüller normal (“Nil”)
- b. IM: normal, İFM/ EM: mezangial depozitler

Klas II: Saf Mezangial Değişiklikler (Mezangiopati)

- a. Mezangial genişleme ± hafif mezangial selülarite
- b. Orta şiddette mezangial hiperselülarite

Klas III: Fokal Segmental Glomerülonefrit

- a. Aktif nekrotizan lezyonlar
- b. Aktif ve sklerozan lezyonlar
- c. Sklerozan lezyonlar

Klas IV: Diffüz Glomerülonefrit

- a. Segmental lezyon yok
- b. Aktif nekrotizan lezyonlar
- c. Aktif ve sklerozan lezyonlar
- d. Sklerozan lezyonlar

Klas V: Membranöz Glomerülonefrit

- a. Saf Membranöz Glomerülonefrit
- b. + Klas II lezyonlar
- c. + Klas III lezyonlar
- d. + Klas IV lezyonlar

Klas VI: İleri Sklerozan Glomerülonefrit

1982 Modifiye WHO Klasifikasyonu

Klas I: Normal Glomerül

- a. IM, İFM, EM: glomerüller normal (“Nil”)
- b. IM: normal, İFM/ EM: mezangial depozitler

Klas II: Saf Mezangial Değişiklikler (Mezangiopati)

- a. Mezangial genişleme ± hafif mezangial selülarite
- b. Orta şiddette mezangial hiperselülarite

Klas III: Fokal Segmental Glomerülonefrit *

- a. Aktif nekrotizan lezyonlar
- b. Aktif ve sklerozan lezyonlar
- c. Sklerozan lezyonlar

Klas IV: Diffüz Glomerülonefrit

- a. Segmental lezyon yok
- b. Aktif nekrotizan lezyonlar
- c. Aktif ve sklerozan lezyonlar
- d. Sklerozan lezyonlar

Klas V: Membranöz Glomerülonefrit

- a. Saf Membranöz Glomerülonefrit
- b. + Klas II lezyonlar
- c. + Klas III lezyonlar
- d. + Klas IV lezyonlar

Klas VI: İleri Sklerozan Glomerülonefrit

1982 Modifiye WHO Klasifikasyonu

Klas I: Normal Glomerül

- a. IM, İFM, EM: glomerüller normal (“Nil”)
- b. IM: normal, İFM/ EM: mezangial depozitler

Klas II: Saf Mezangial Değişiklikler (Mezangiopati)

- a. Mezangial genişleme ± hafif mezangial selülarite
- b. Orta şiddette mezangial hiperselülarite

Klas III: Fokal Segmental Glomerülonefrit *

- a. Aktif nekrotizan lezyonlar
- b. Aktif ve sklerozan lezyonlar
- c. Sklerozan lezyonlar

Klas IV: Diffüz Glomerülonefrit

- a. Segmental lezyon yok
- b. Aktif nekrotizan lezyonlar
- c. Aktif ve sklerozan lezyonlar
- d. Sklerozan lezyonlar

Klas V: Membranöz Glomerülonefrit

- a. Saf Membranöz Glomerülonefrit
- b. + Klas II lezyonlar
- c. + Klas III lezyonlar
- d. + Klas IV lezyonlar

Klas VI: İleri Sklerozan Glomerülonefrit

1982 Modifiye WHO Klasifikasyonu

Klas I: Normal Glomerül

- a.IM, İFM, EM: glomerüller normal (“Nil”)
- b.IM: normal, İFM/ EM: mezangial depozitler

Klas II: Saf Mezangial Değişiklikler (Mezangiopati)

- a.Mezangial genişleme ± hafif mezangial selülarite
- b.Orta şiddette mezangial hiperselülarite

Klas III: Fokal Segmental Glomerülonefrit *

- a.Aktif nekrotizan lezyonlar
- b.Aktif ve sklerozan lezyonlar
- c.Sklerozan lezyonlar

Klas IV: Diffüz Glomerülonefrit

- a.Segmental lezyon yok
- b.Aktif nekrotizan lezyonlar
- c.Aktif ve sklerozan lezyonlar
- d.Sklerozan lezyonlar

Klas V: Membranöz Glomerülonefrit

- a.Saf Membranöz Glomerülonefrit
- b.+ Klas II lezyonlar
- c.+ Klas III lezyonlar
- d.+ Klas IV lezyonlar

Klas VI: İleri Sklerozan Glomerülonefrit

1982 Modifiye WHO Klasifikasyonu

Klas I: Normal Glomerül

- a. IM, İFM, EM: glomerüller normal (“Nil”)
- b. IM: normal, İFM/ EM: mezangial depozitler

Klas II: Saf Mezangial Değişiklikler (Mezangiopati)

- a. Mezangial genişleme ± hafif mezangial selülarite
- b. Orta şiddette mezangial hiperselülarite

Klas III: Fokal Segmental Glomerülonefrit *

- a. Aktif nekrotizan lezyonlar
- b. Aktif ve sklerozan lezyonlar
- c. Sklerozan lezyonlar

Klas IV: Diffüz Glomerülonefrit

- a. Segmental lezyon yok
- b. Aktif nekrotizan lezyonlar
- c. Aktif ve sklerozan lezyonlar
- d. Sklerozan lezyonlar

Klas V: Membranöz Glomerülonefrit

- a. Saf Membranöz Glomerülonefrit
- b. + Klas II lezyonlar
- c. + Klas III lezyonlar
- d. + Klas IV lezyonlar

Klas VI: İleri Sklerozan Glomerülonefrit

1982 Modifiye WHO Klasifikasyonu

Klas I: Normal Glomerül

- a. IM, İFM, EM: glomerüller normal ("Nil")
- b. IM: normal, İFM/ EM: mezangial depozitler

Klas II: Saf Mezangial Değişiklikler (Mezangiopati)

- a. Mezangial genişleme ± hafif mezangial selülarite
- b. Orta ağırlıklı mezangial hiper-selülarite

Subkategoriler ve mikst grupların fazlalığı
klinisyen – patolog iletişimini zorlaştırmış
klasifikasyonun
uygulanabilirliği - tekrarlanabilirliğini
güçleştirmiştir !

Klas V: Membranöz Glomerülonefrit

- a. Saf Membranöz Glomerülonefrit
- b. + Klas II lezyonlar
- c. + Klas III lezyonlar
- d. + Klas IV lezyonlar

Klas VI: İleri Sklerozan Glomerülonefrit

1995 Revize WHO Klasifikasyonu

Klas I: Normal Glomerül

- a. IM, İFM, EM: glomerüller normal ("Nil")
- b. IM: normal, İFM/ EM: mezangial depozitler

Klas II: Saf Mezangial Değişiklikler (Mezangiopati)

- a. Mezangial genişleme ± hafif mezangial selülarite
- b. Orta şiddette mezangial hiperselülarite

Klas III: Fokal Segmental Glomerülonefrit *

- a. Aktif nekrotizan lezyonlar
- b. Aktif ve sklerozan lezyonlar
- c. Sklerozan lezyonlar

Segmental Fibrinoid Nekroz

Şiddetli Segmental GN
(Klas III >%50)

Klas III tanımlayıcı lezyonu !
Patogenetik farklılık (!)

Kötü prognoz
Klas IV'e katılmalı !

1995 Revize WHO Klasifikasyonu

Klas I: Normal Glomerül

- a.IM, İFM, EM: glomerüller normal ("Nil")
- b.IM: normal, İFM/ EM: mezangial depozitler

Klas II: Saf Mezangial Değişiklikler (Mezangiopati)

- a.Mezangial genişleme ± hafif mezangial selülarite
- b.Orta şiddette mezangial hiperselülarite

Klas III: Fokal Segmental Glomerülonefrit *

- a.Aktif

**Membranöz lezyon + proliferatif lezyon
subendotelyal depozit**



Klas IV olarak sınıflanmalı !

Klas V: **Membranöz Glomerülonefrit**

- a.Saf Membranöz Glomerülonefrit
- b.+ Klas II lezyonlar

Klas VI: İleri Sklerozan Glomerülonefrit

WHO klasifikasyonları - klinik uyumsuzluklar (!)

Non-immünkompleks aracılı patogenetik mekanizmalar (!)

Tübulo-interstisyel ve vasküler lezyonların önemi (?)

- ◆ Eski klasifikasyon şemalarının biriktirdiği klinikopatolojik ve patogenetik deneyimlerin uyumunu sağlamak
 - ◆ Tutarsızlık ve belirsizlikleri elimine etmek
 - ◆ Tanımlamaları standardize etmek
- ◆ Uniform bir raporlama sistemi oluşturmak



2003 ISN / RPS Lupus Nefriti Klasifikasyonu

Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited.

Kidney Int 2004; 65: 521-530

J Am Soc Nephrol 2004; 15: 241-250

2003 ISN / RPS Klasifikasyonu

Klas I: Minimal Mezangial Lupus Nefriti

IM: glomerüller normal,
İFM: mezangial immün depozitler

Klas II: Mezangial Proliferatif Lupus Nefriti

Mezangial hiperselülarite ± mezangial matriks artışı + mezangial immün depozitler

Klas III: Fokal Lupus Nefriti

Klas III (A) Aktif lezyonlar: Fokal Proliferatif LN
Klas III (A/C) Aktif ve kronik lezyonlar: Fokal Proliferatif ve Sklerozan LN
Klas III (C) Skarlı kronik inaktif lezyonlar: Fokal Sklerozan LN

Klas IV: Diffüz Lupus Nefriti

Etkilenen glomerüllerin \geq %50'sinde segmental lezyon: IV-S
Etkilenen glomerüllerin \geq %50'sinde global lezyon: IV-G
Klas IV-S (A) Aktif lezyonlar: Diffüz Segmental Proliferatif LN
Klas IV-G (A) Aktif lezyonlar: Diffüz Global Proliferatif LN
Klas IV-S (A/C) Aktif ve kronik lezyonlar: Diffüz Segmental Proliferatif ve Sklerozan LN
Klas IV-S (C) Skarlı kronik inaktif lezyonlar: Diffüz Segmental Sklerozan LN
Klas IV-G (C) Skarlı kronik inaktif lezyonlar: Diffüz Global Sklerozan LN

Klas V: Membranöz Lupus Nefriti

Global veya segmental subepitelyal immün depozitler ± mezangial değişiklikler

Klas VI: İleri Sklerozan Lupus Nefriti

\geq %90 glomerülde global skleroz (rezidüel aktivite yok)

2003 ISN / RPS Klasifikasyonu

Terminoloji

Tanımlamalar Işık Mikroskopi ve IFM bulgularına adapte edildi

Diffüz

Fokal

Segmental

Global

Mezangial hiperselülarite

Endokapiller proliferasyon

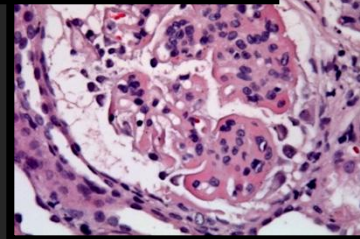
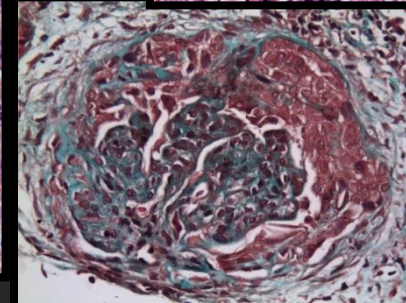
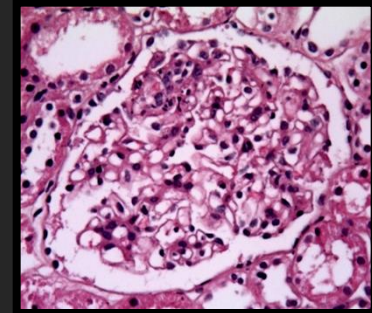
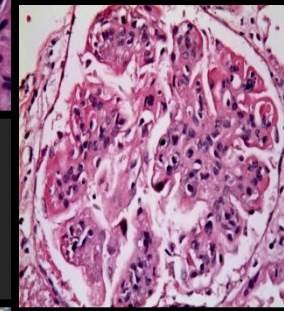
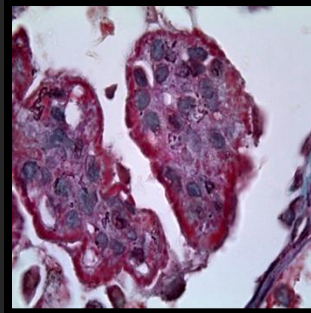
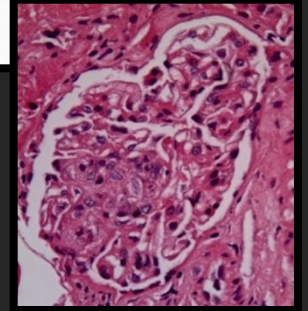
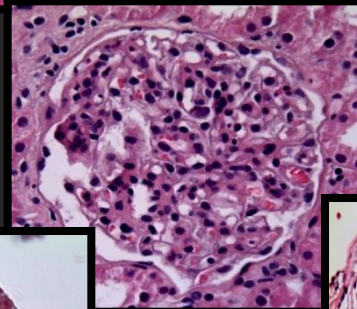
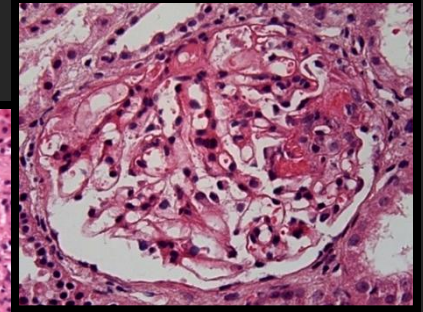
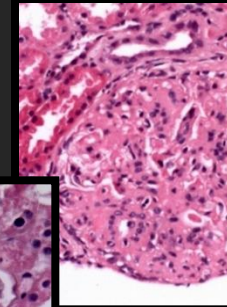
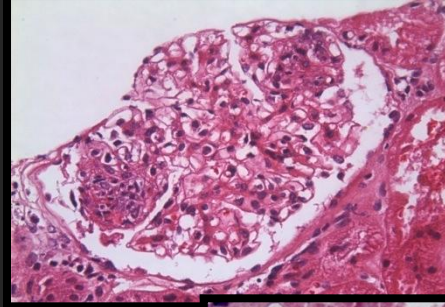
**Ekstrakapiller proliferasyon
(selüler kresent)**

Karyoreksis

Nekroz

Hyalin trombi

Etkilenen glomerül oranı



Klas I – Minimal Mezangial LN

Normal biyopsi kategorisi \emptyset

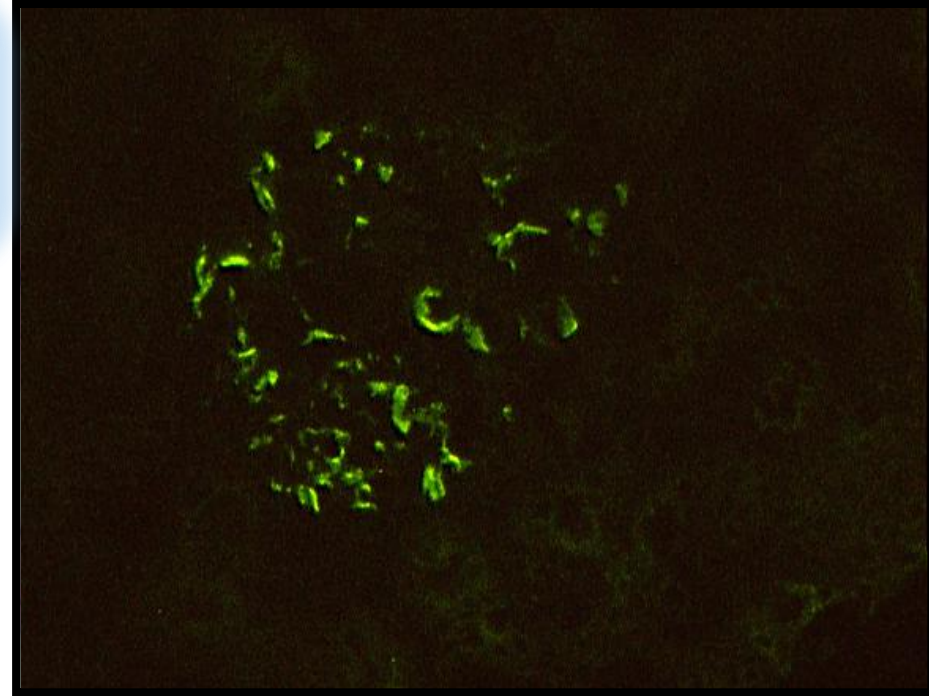
LN'nin en hafif formu



IM: Normal glomerüller

IFM: Mezangial immün depozitler

Klinik / Lab : Renal semptom (\pm)



Klas II – Mezangial LN

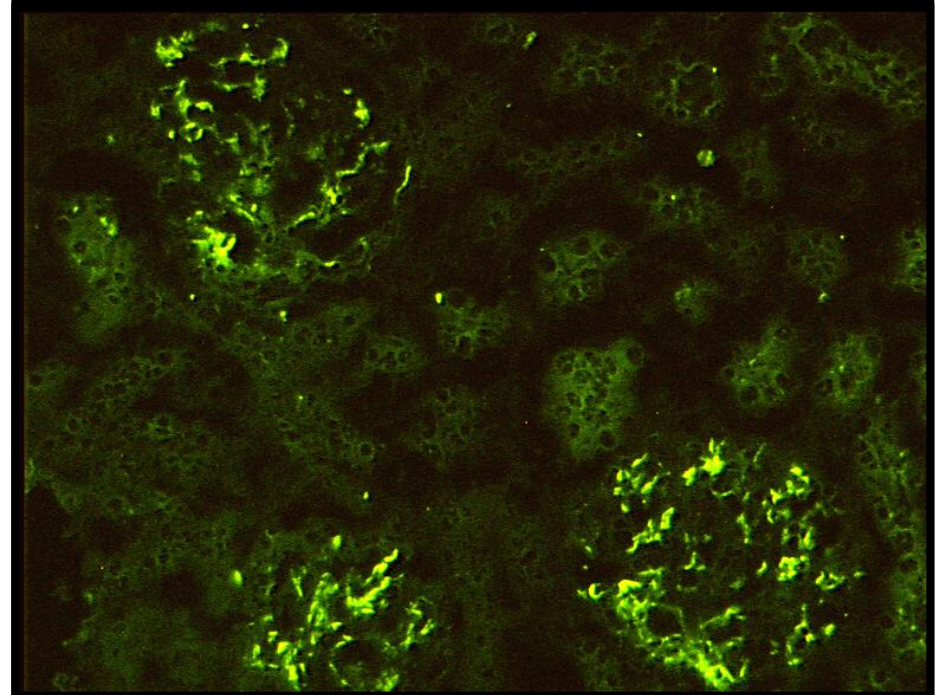
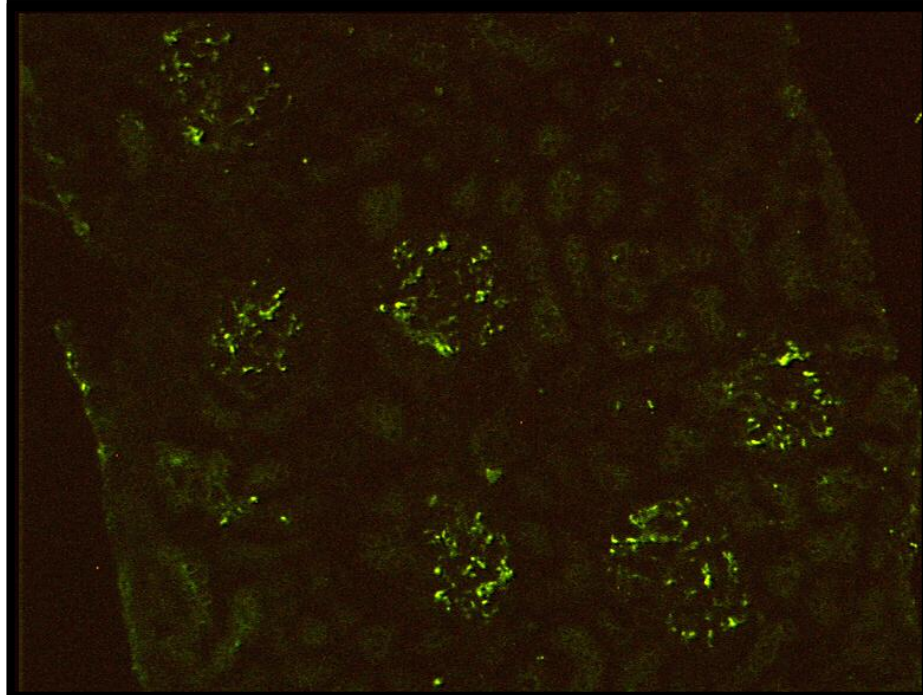
IM: Mezangial proliferasyon (herhangi bir şiddet)

fokal / diffüz, segmental / global

IFM: Mezangial immün depozitler

❖ **EM:** şiddetli mezangial proliferasyon α endokapiller proliferasyon

Klinik / Lab : Asemptomatik proteinüri / hematüri , normal renal fonksiyon



Klas II – Mezangial LN

Sadece IFM / EM'de
seyrek küçük subepitelyal / subendotelyal depozit
varsa ?

1. Fokal proliferatif LN (klas III) yetersiz örneklemesi ?
2. Klas III veya klas IV'e transformasyon ?

Öneri:

Tanı: Klas II LN
Yorum: Klas III / Klas IV'e ilerleme olasılığı
Uygun takip

Klas III / Klas IV LN - Ortak Özellikler

Aktif Lezyonlar

Endokapiller hiperselülarite
(±lökosit infiltrasyonu)

Karyoreksis

Fibrinoid nekroz

Glomerüler Bazal Membran rüptürü

Kresent

(selüler / fibroselüler)

Wire loop

Hyalin trombüs

Kronik Lezyonlar

Glomerüler skleroz (segmental / global)

Fibröz yapışıklıklar

Fibröz kresentler

2003 ISN / RPS Klasifikasyonu

Klas III / Klas IV LN - Ortak Özellikler

Klaslar net kriterler ile ayrıldı

Glomerüllerin $<50\%$ 'sinde lezyon → **Klas III - Fokal LN**

Glomerüllerin $\geq 50\%$ 'sinde lezyon → **Klas IV - Diffüz LN**

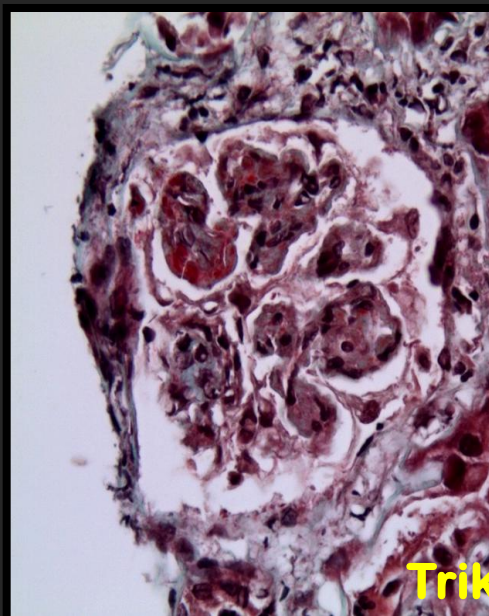
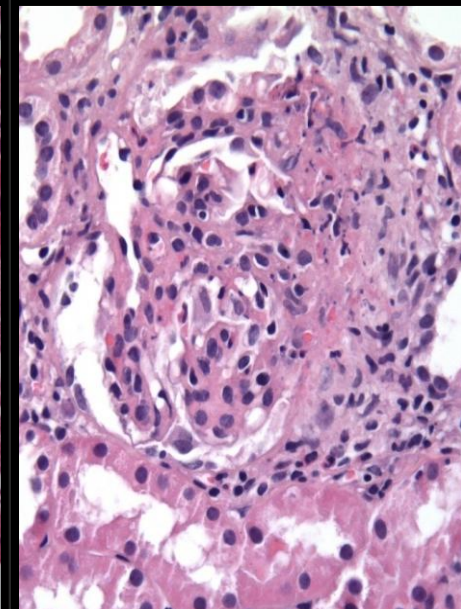
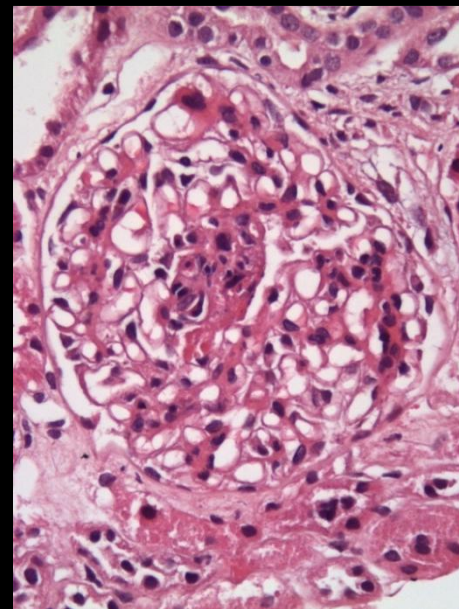
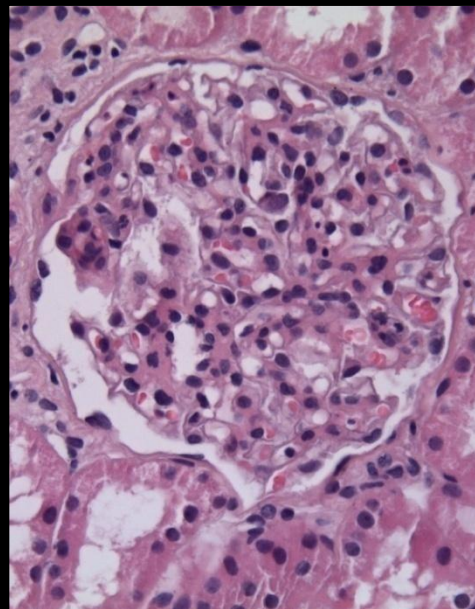
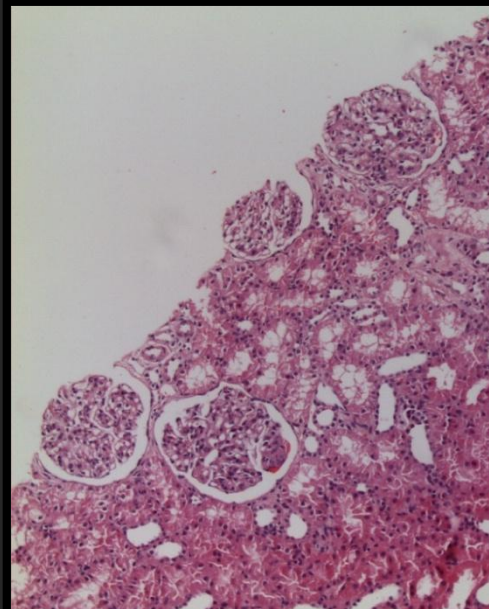
Lezyonlu glomerüllere sklerotik olanlar da dahil edildi

İsimlendirmede “proliferatif” terimi \emptyset

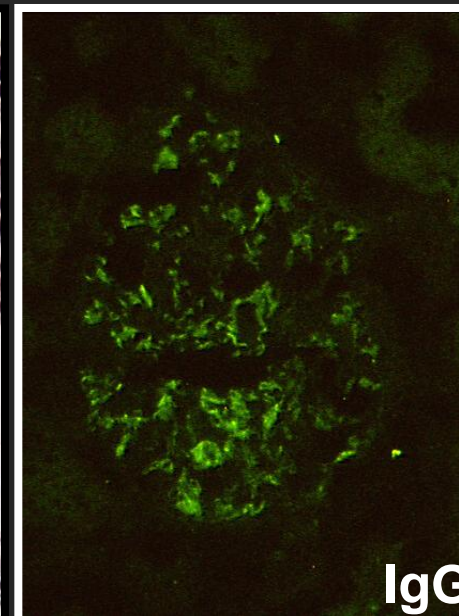
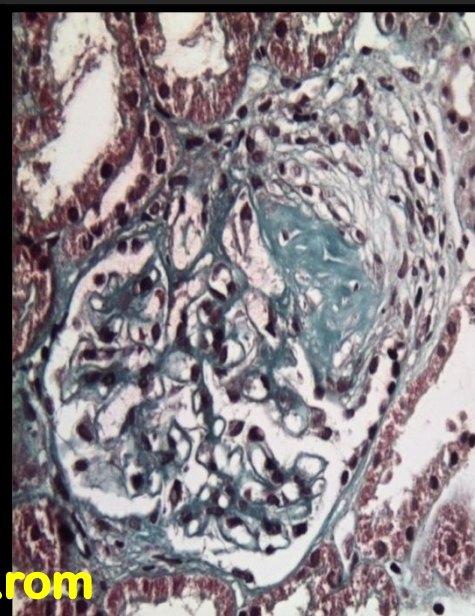
Aktivite ve kronisite: Aktif : “A” / Kronik : “C”

Kompleman \downarrow , nefritik tablo, hafif-orta renal yetmezlik
kötü prognoz

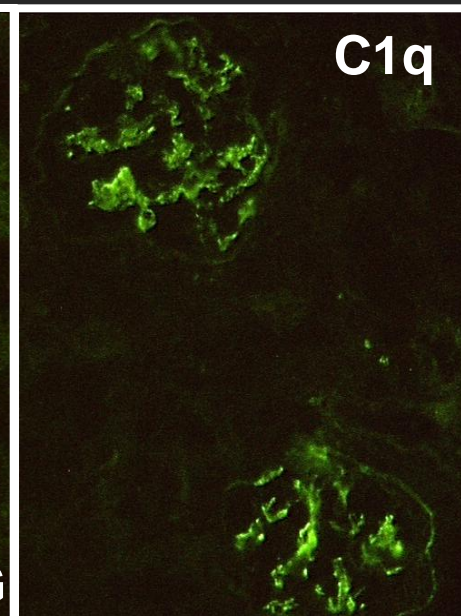
2003 ISN / RPS Klasifikasyonu – **Klas III**



Trikrom



IgG



C1q

2003 ISN / RPS Klasifikasyonu – **KLAS IV**

KLAS IV-S

Hasarlı glomerüllerin $\geq\%50$ 'sinde
segmental lezyon

KLAS IV-G

Hasarlı glomerüllerin $\geq\%50$ 'sinde
global lezyon

Prognoz çalışmaları:

Segmental endokapiller
proliferasyon \uparrow

Fibrinoid nekroz \uparrow

Yavaş remisyon

Survival \downarrow



İMMÜN KOMPLEKS YÜKÜ (\downarrow)

* Endokapiller proliferasyon /
subendotelyal depoziit \emptyset (\downarrow)
segmental fibrinoid nekrozlar
ANCA (+/-)



Subendotelyal depoziit \uparrow

Hyalin depoziit \uparrow

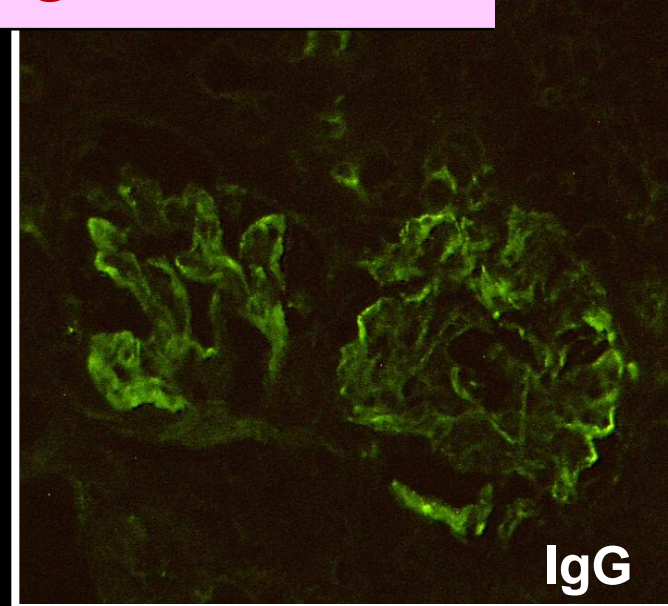
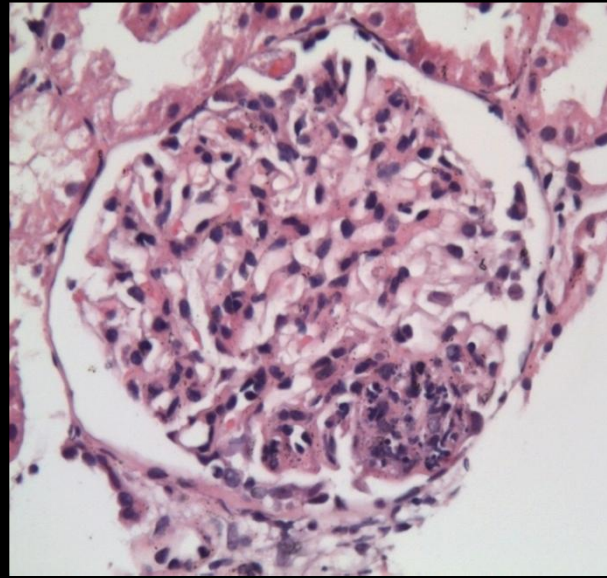
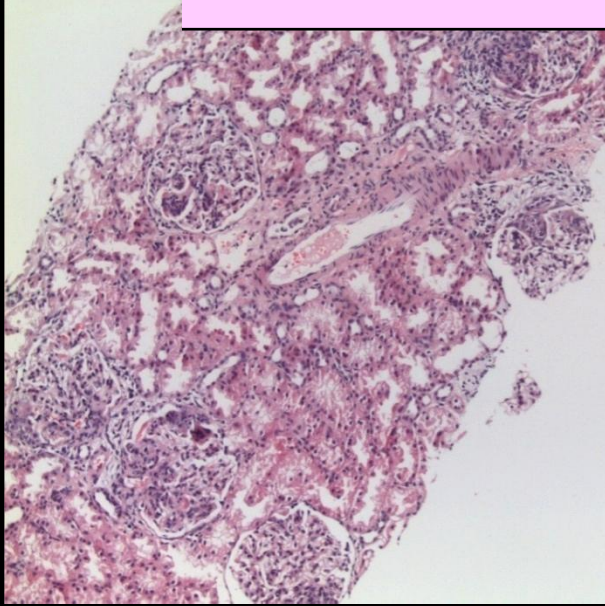


**YOĞUN
İMMÜN KOMPLEKS YÜKÜ**



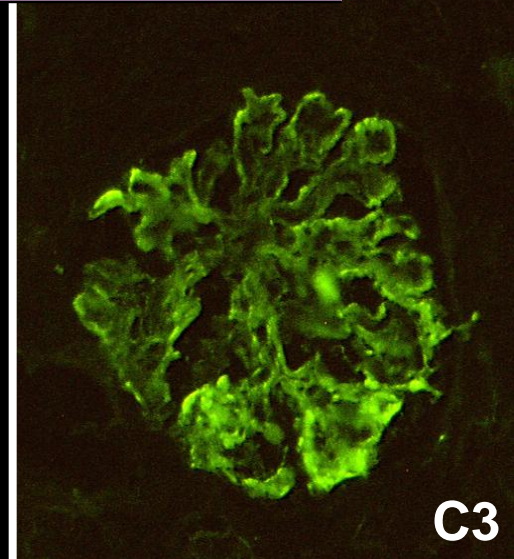
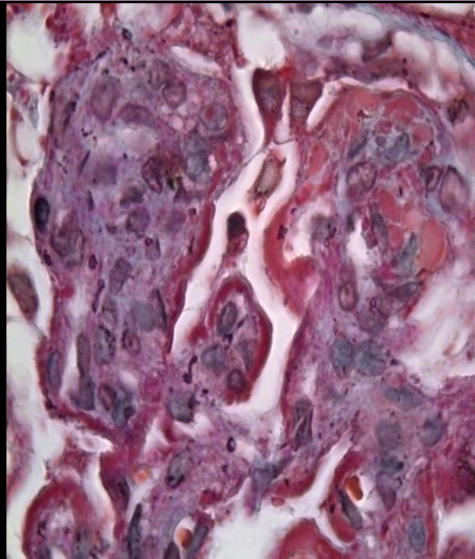
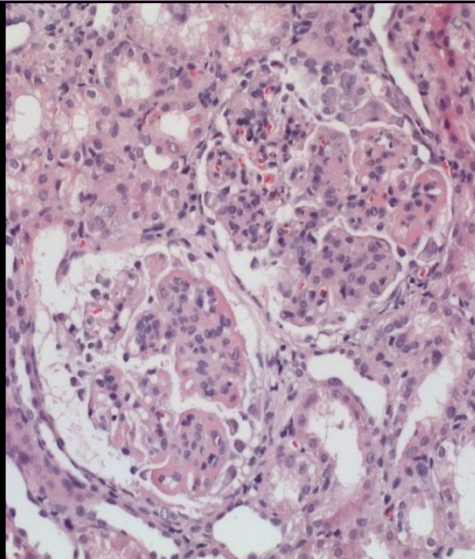
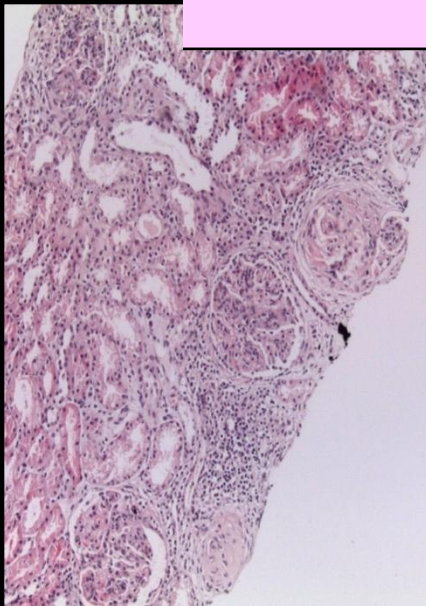
**PATOGENEZ
FARKI ?**

2003 ISN / RPS - Klas IV-S



IgG

2003 ISN / RPS - Klas IV-G



C3

Klas V – Membranöz LN

Membranöz LN tanımı netleştirildi



IM'de glomerüllerde diffüz
bazal membranın >%50'de segmental / global
SUBEPİTELYAL immün depozitler
(Mezangial proliferasyon \pm)

(IFM: GBM ve mezangiumda diffüz ve global kaba/ince granüler immün depozitler)

WHO Klas V subkategorileri elimine edildi

membranöz LN + proliferatif LN

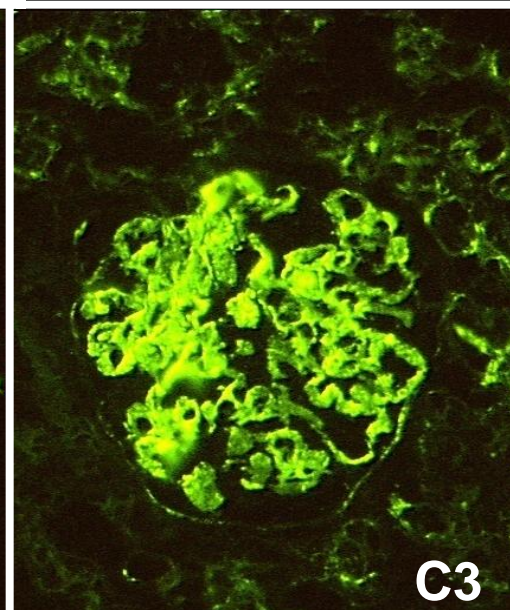
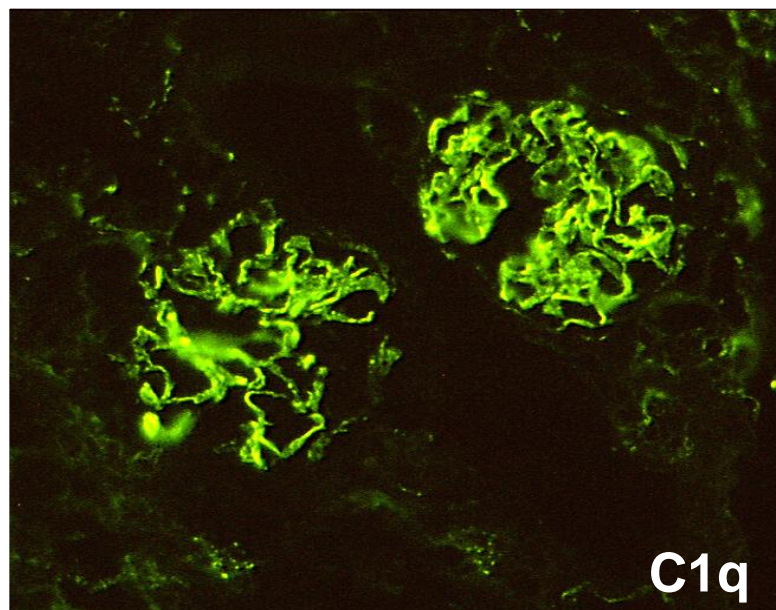
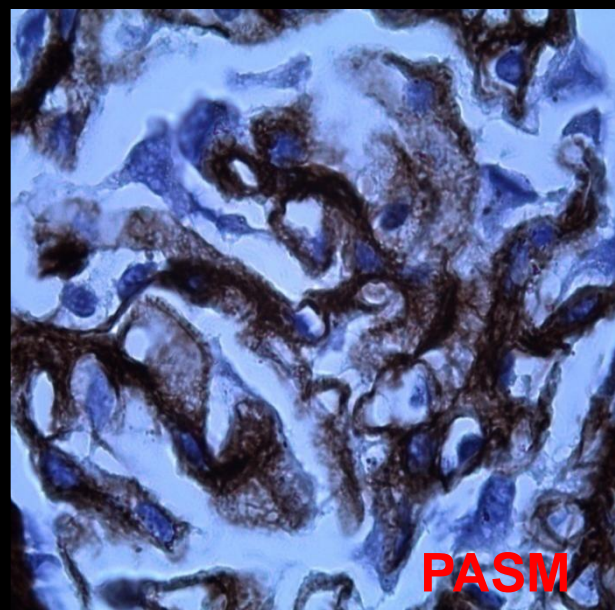
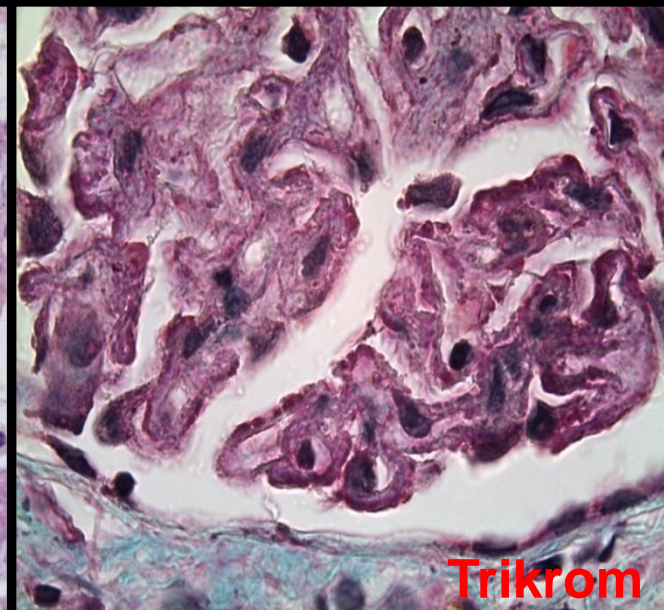
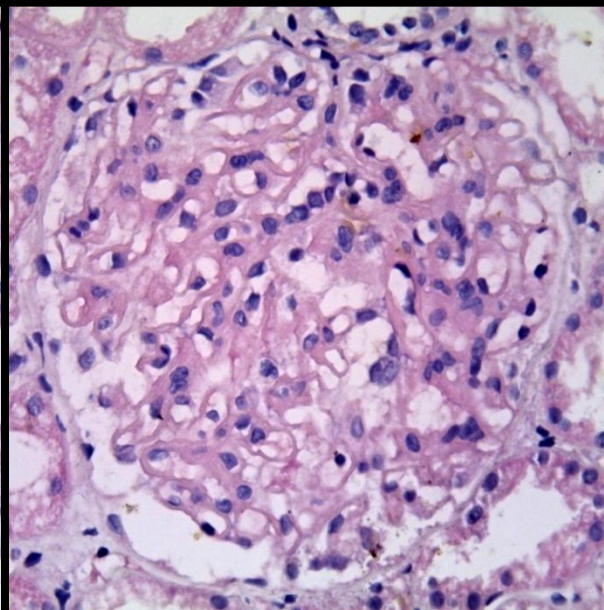
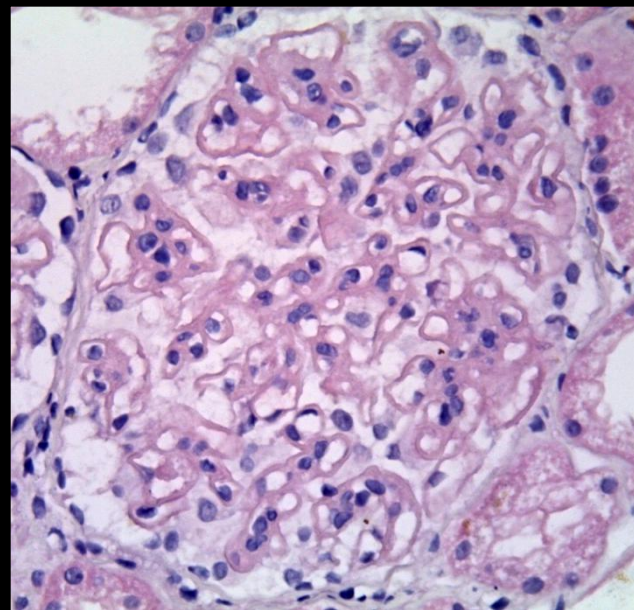


Kombine Tanı (Klas III + Klas V)
proliferatif lezyonun önemi / klinik korelasyon !

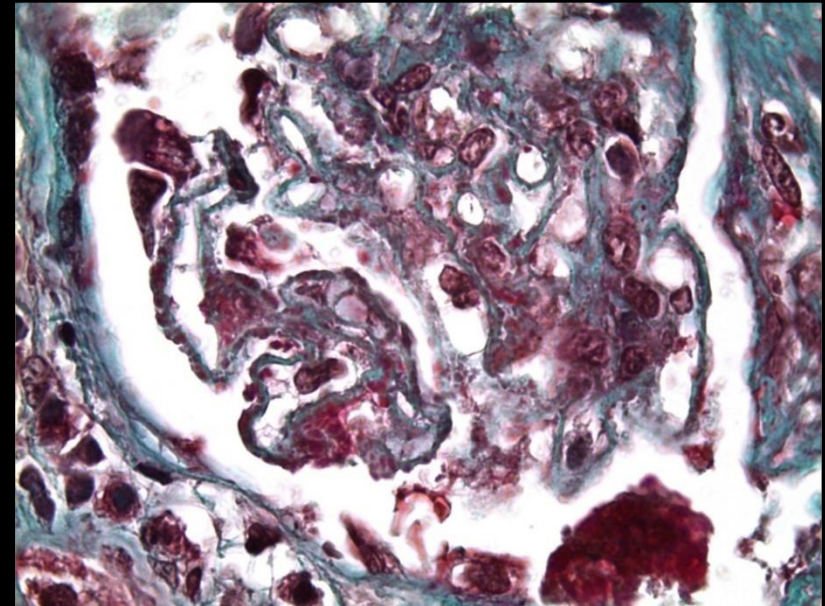
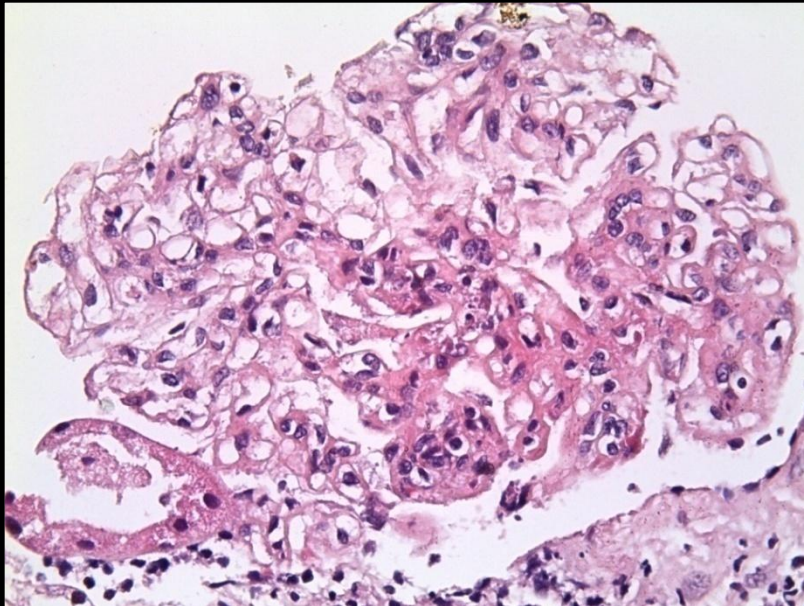
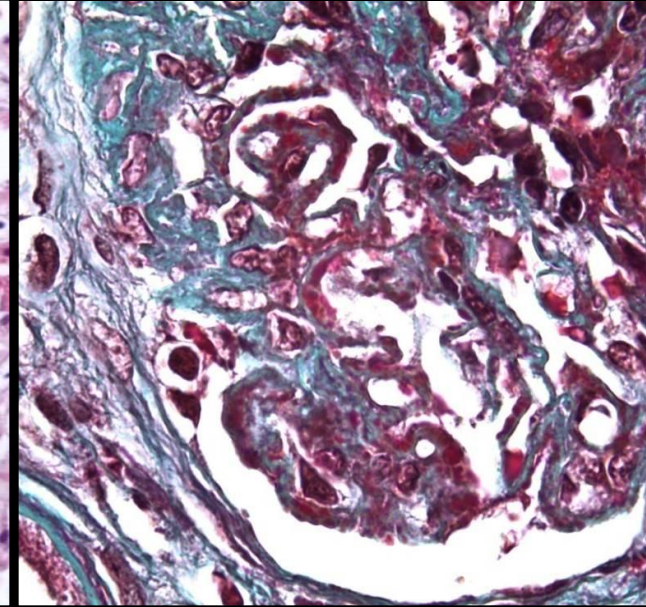
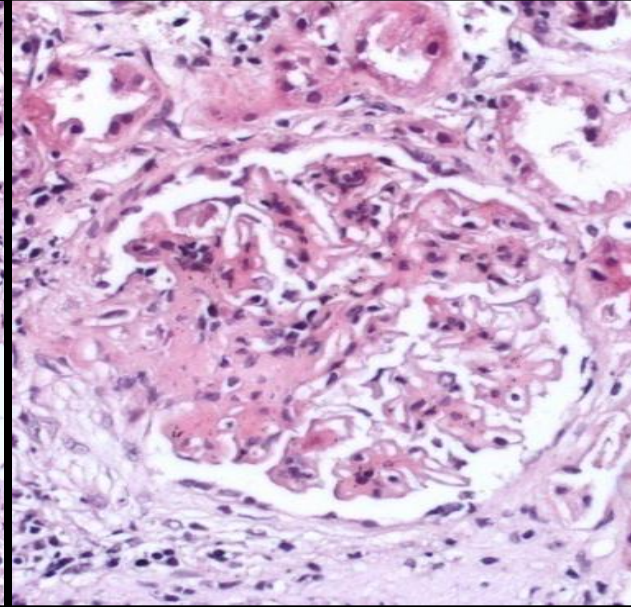
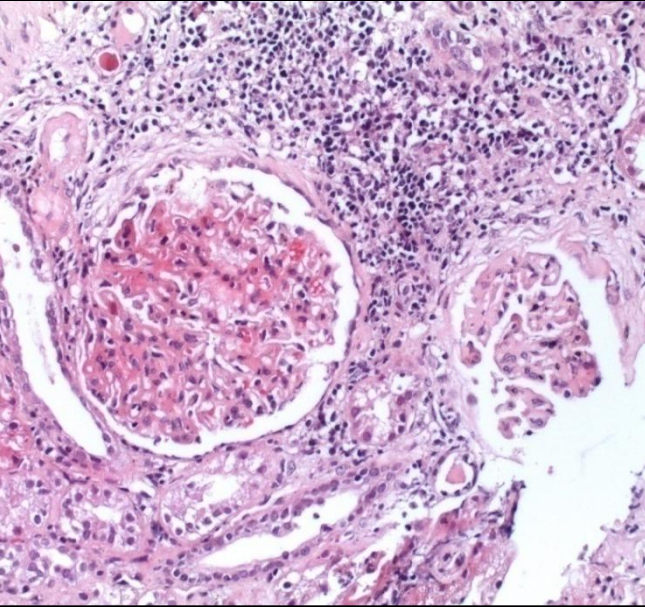
Kriter:

**Glomerüllerin >%50'de yumağın >%50'sini kaplayan
subepitelyal depozitler**

2003 ISN / RPS Klasifikasyonu – **Klas V**



Kombine Tanı (Klas IV + V)



Klas VI – İleri Sklerozan LN

Klas VI tanımlaması netleştirildi



LN olduğu bilinen olguda
glomerüllerin $\geq 90\%$ 'ında global skleroz !
Aktif glomerüler hastalık bulgusu \emptyset

Lupus nefriti geç dönemi !

Tedavi edilebilir lezyon yok (klinik korelasyon!)

(Relapslar sonrası progresif kronik tubülointersitisyel skar
global glomerüloskleroz ve vasküler skleroz)

Hangi klas'tan progresyon (?)

2003 ISN / RPS Klasifikasyonu

Non-immün Aracılı GN Formları

1. Podositopatiler
 - Minimal Değişiklik Hastalığı
 - Kollapsing FSGS
2. Amiloidoz
3. IgM Nefropati
4. İnce Bazal Membran Hastalığı
5. Hipertansif Nefroskleroz

✓ Kapiller duvarda immün depozit \emptyset ,
✓ Nefrotik sendrom ile prezentasyon
→ Lupus Podositopati
(Patogenetik bağımlılık – T hücre disfonksiyonu)

Vasküler Lezyonlar

1. Asemptomatik - unkomplike vasküler immün depozitler
2. Lupus vaskülopatisi
3. Trombotik mikroanjyopati (akut / kronik)
*EM (subendotelyal elektron lucent genişleme)
4. Nekrotizan vaskülit

- Proliferatif klaslar ↑
- ESRD riski ↑

2003 ISN / RPS Klasifikasyonu

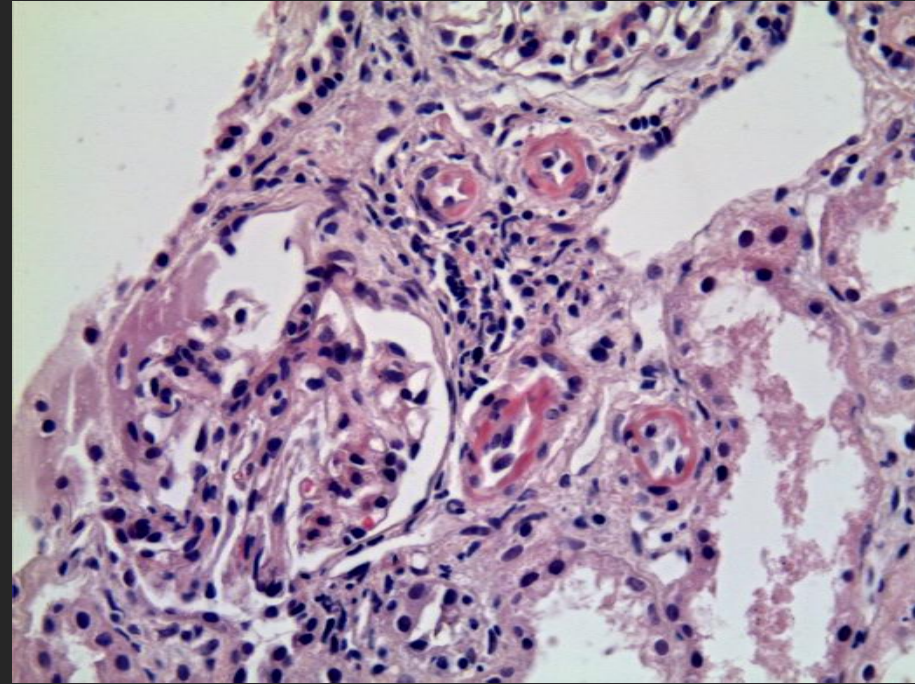
Non-immün Aracılı GN Formları

1. Podositopatiler
 - ▣ Minimal Değişiklik Hastalığı
 - ▣ Kollapsing FSGS
2. Amiloidoz
3. IgM Nefropati
4. İnce Bazal Membran Hastalığı
5. Hipertansif Nefroskleroz

- ✓ Kapiller duvarda immün depozit \emptyset ,
- ✓ Nefrotik sendrom ile prezentasyon
- ➔ Lupus Podositopati
(Patogenetik bağımlılık – T hücre disfonksiyonu)

Vasküler Lezyonlar

1. Asemptomatik - unkomplike vasküler immün depozitler
2. **Lupus vaskülopatisi**



Raporlama

□ Detaylı Mikroskopik Tarif:

- IM bulguları (nicelik/nitelik)
- IFM / EM bulgular

□ Tanı:

- Klas? (birden fazla klas olabilir – Kombine tanı)
- Şiddetli aktif lezyonlu glomerül (fibrinoid nekroz / kresent) %
- Aktif ve kronik lezyonlu glomerül %
- Tubüler atrofi, intersitisyel fibrozis derecesi
- İntersitisyel inflamasyon ve vasküler hastalık
- Non-immün aracılı glomerülonefrit formları

Avantajlar

“Normal biyopsi” kategorisi ve

klirik

Dünyanın her yerinde
uniform bir raporlama sistemi sağlandı

Yeni çalışmalar için uygun çerçeve sağlandı
(hasta takibi / medikal literatür)

- Sık tekrarlayan %50 kriteri
- Aktivite – kronisite kodlaması

Patolog–Klinisyen
iletişim ↑

Prognoz ve tedaviyi
yönlendirebilecek detaylar içermesi

Medikal literatüre
katkı

Zayıf Yönleri - Sorular

Aktivite ve kronisite tayini için ne kadar aktif ve kronik lezyon gerekli?

◆ ◆ Agresif tedavi α yüksek aktivite

İntersitisyel inflamasyon, fibrozis, tubüler atrofi derecelendirilmemiş !

◆ ◆ Aktivite ve kronisite indeksi kullanımına ihtiyaç devam ediyor

Klas III ve Klas IV'de subendotelyal depozitlerin önemi (!)

Vaka

IM: endokapiller proliferasyon ve subendotelyal depozit \emptyset

IFM/EM: dikkat çeken ölçüde subendotelyal depozit (+)

Tanı:

Eğer subendotelyal depozitler; glomerüllerin $<50\%$: Klas III
glomerüllerin $\geq 50\%$: Klas IV

◆ ◆ Subendotelyal depozitler proliferatif paternden bağımsız aktif klas III / klas IV tanımlayıcı lezyonu !

Zayıf Yönleri - Sorular

Klas IV-S ve IV-G subkategorileri, WHO'nun Klas III>%50 ve Klas IV kategorilerine paralel oluşturulmuş (????)

◆ ◆ WHO klasifikasyonundaki önemli klinik ve patogenetik farklılıklar ISN/RPS'ye göre klasifiye edince kayboluyor !

Schwartz ve ark, 2008

Teşekkürler ...