

---

*16ος Κύκλος Μαθημάτων: Συννοσηρότητες στα ρευματικά νοσήματα - Ιστολογικές βλάβες οργάνων-στόχων*

## **Ιστολογικές βλάβες οργάνων-στόχων: Νεφροί**

---

Λιάπης Γιώργος

Παθολογοανατόμος, Επιμελητής Α΄

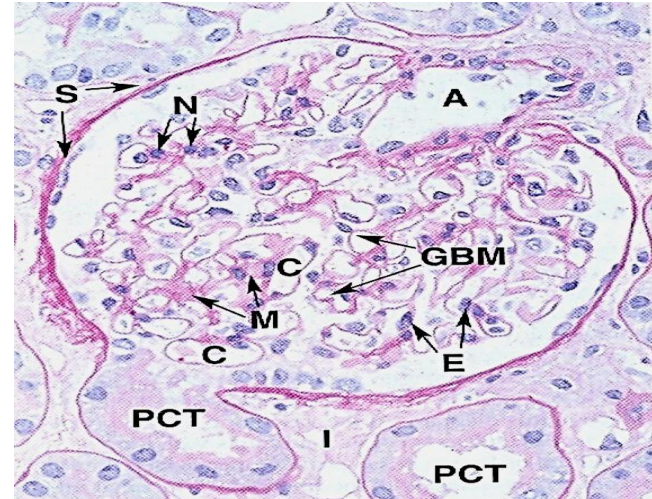
Α΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής

Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ,

Λαϊκό Νοσοκομείο

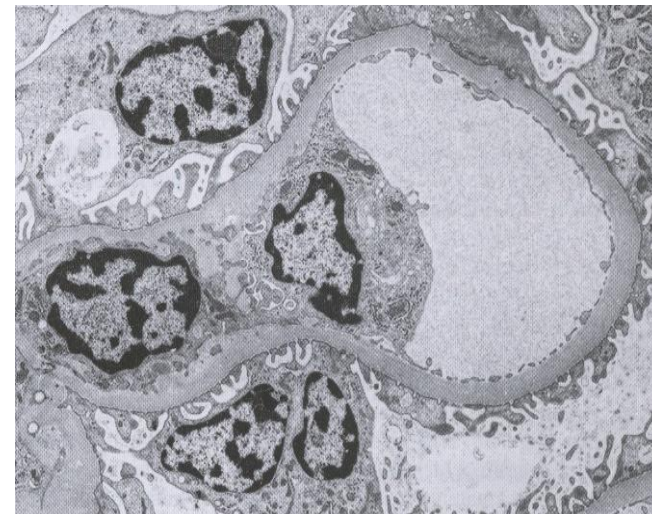
# Σπείραμα - Ιστολογία

- Σφαιρική ή ελλειψοειδής άθροιση από τριχοειδή, υποστηριζόμενα από τη μεσαγγείο ουσία.

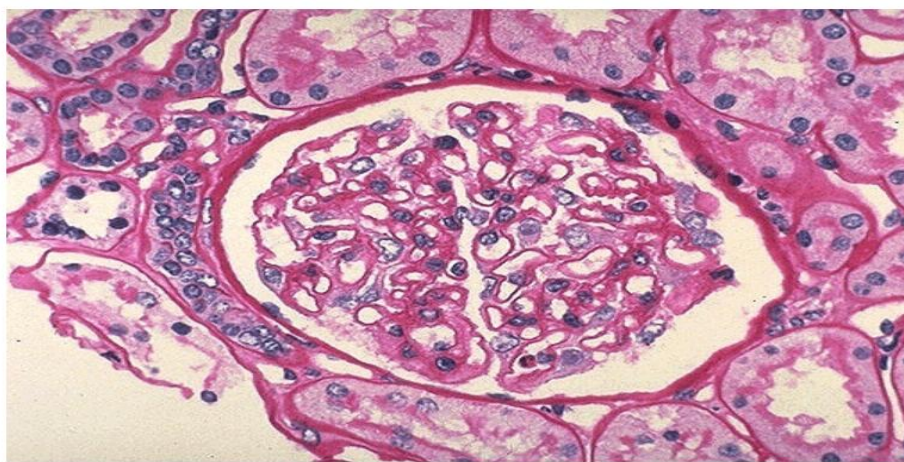


Είδη κυττάρων:

- Μεσαγγειακά
- Ενδοθηλιακά
- Ποδοκύτταρα
- Κύτταρα τοιχωματικού πετάλου κάψας Bowman.

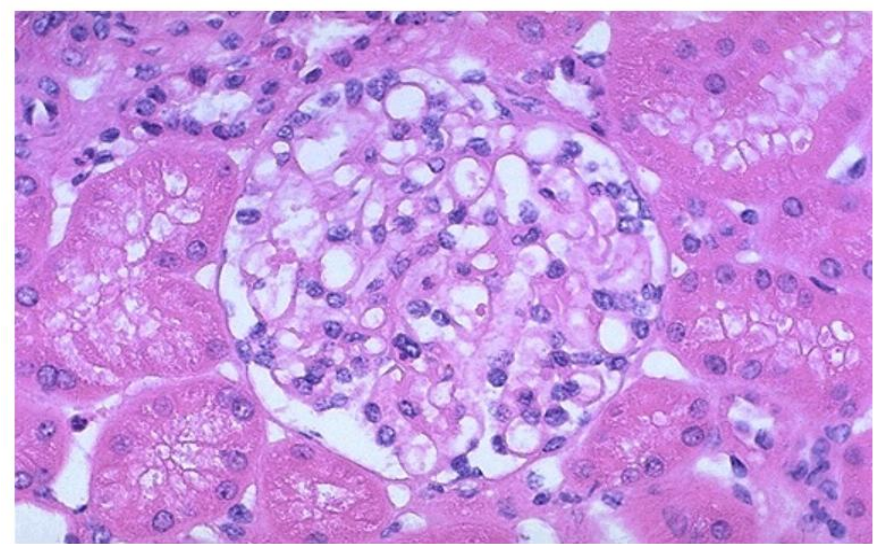




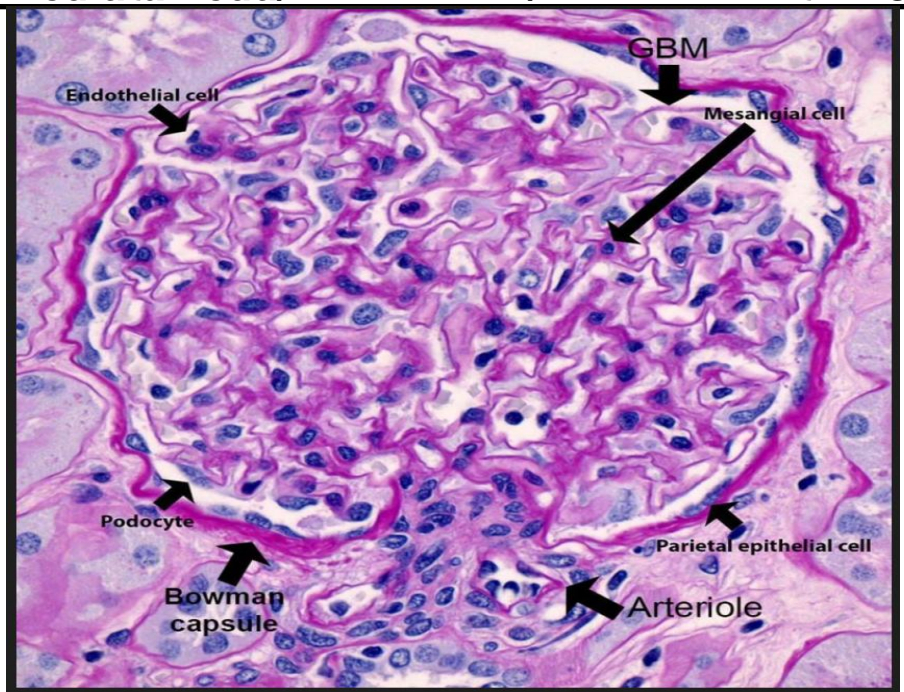
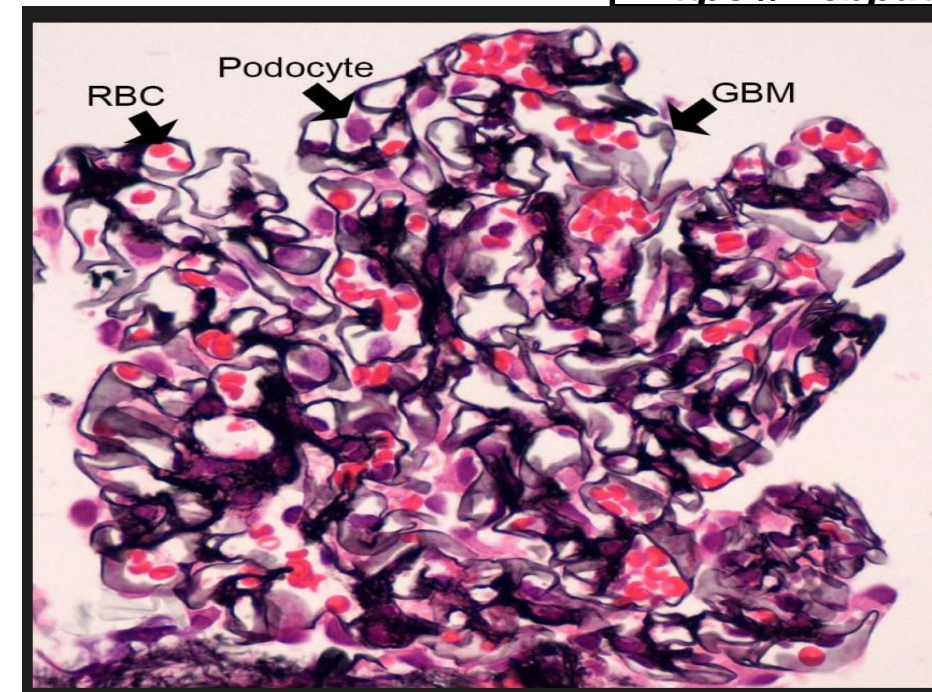


This normal glomerulus is stained with PAS to highlight basement membranes of glomerular capillary loops and tubular epithelium. The capillary loops of this normal glomerulus are well-defined and thin. The **endothelial cells** are seen in capillary loops. The **mesangial regions** are of normal size. **Podocytes** are present and forming the visceral epithelial surface. **Bowman's space** is seen along with **parietal epithelial cells**.

<https://webpath.med.utah.edu/RENAHTML/RENALIDX.html#8>



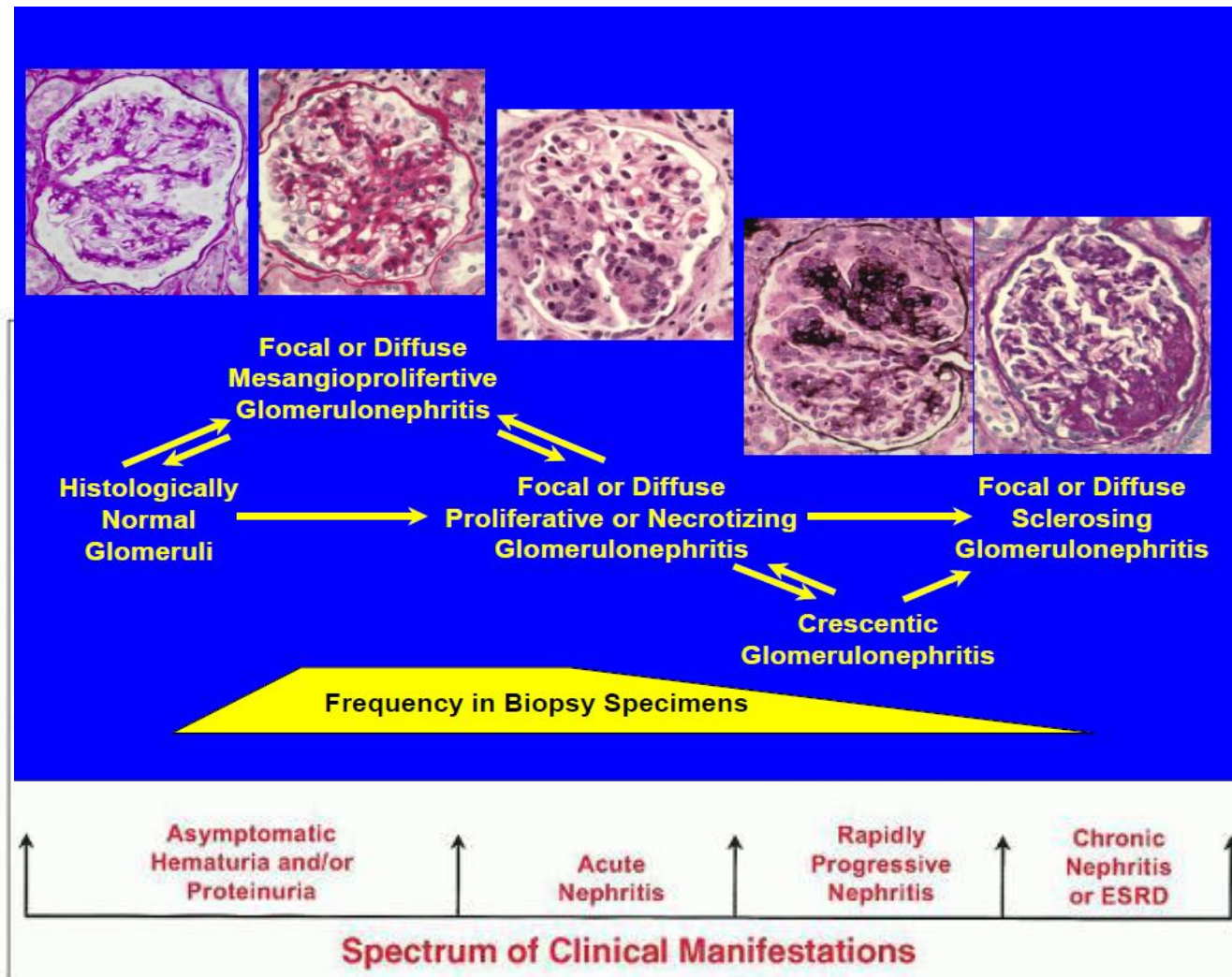
This is a normal glomerulus by light microscopy. The glomerular capillary loops are thin and delicate. Endothelial and mesangial cells are normal in number. The surrounding tubules are normal. Life is



<https://www.renalfellow.org/2019/01/04/kidney-biopsy-of-the-month-what-is-normal/>



# Αντιστοιχία κλινικών ευρημάτων με ιστολογική εικόνα

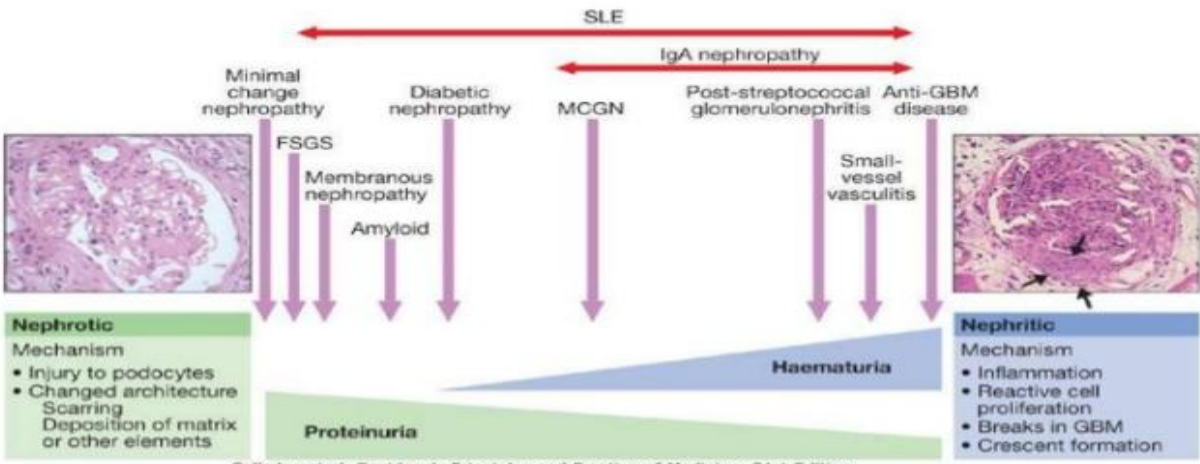




# Ρόλος της βιοψίας - «Νεφρίτιδα του ΣΕΛ»

- Γνωστό ιστορικό ΣΕΛ στις περισσότερες περιπτώσεις.
    - καθορισμός τύπου και βαθμού βαρύτητας - σε ορισμένες περιπτώσεις, ασυμφωνία ανάμεσα σε ιστολογική & κλινική εικόνα-Κλινικά «σιωπηλή» ν.
    - καταγραφή ενεργότητας και χρονιότητας της νόσου.
  - Ενίοτε όμως, η βιοψία θέτει τη διάγνωση σε κλινική αμφιβολία,
    - είτε της νόσου (τάξη V, Μεμβρανώδης, συχνά αρνητικός ανοσολογικός έλεγχος, 35% αρνητικά ANA, ενίοτε πρώτο σύμπτωμα της νόσου).
    - είτε της προσβολής του οργάνου (τάξη II ή III, συνήθως υπάρχει ιστορικό ΣΕΛ, αλλά με αμφίβολη κλινικά τη νεφρική συμμετοχή).
  - Επαναληπτικές βιοψίες, «μετατροπή» τάξης.
  - Παρακολούθηση, ανταπόκριση στη θεραπεία, πρόγνωση.
  - Ενίοτε, έντονη κλινική υπόνοια, αλλά ΔΕΝ είναι «νεφρίτιδα του ΣΕΛ»!!
-

# Differential diagnosis of glomerular diseases



Colledge et al: Davidson's Principles and Practice of Medicine, 21st Edition  
 Copyright © 2010 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Ltd. All rights reserved.

Class I	Class II	Class III	Class IV	Class V

Jennette JC, UNC



# Χαρακτηριστικά/διαγνωστικά ιστολογικά ν. ΣΕΛ

## ■ Full house pattern.

## ■ Έντονη χρώση στο C1q.

## ■ Εξωσπειραματικές εναποθέσεις.

## ■ Σύγχρονες υπενδοθηλιακές και υποεπιθηλιακές εναποθέσεις.

## ■ Σωληνοδικτυωτά έγκλειστα στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

## ■ Παρουσία 2 από τα 5 χαρακτηριστικά, ευαισθησία 92% & ειδικ. 89%.

### “Full house” pattern.

- IgG
- IgA
- IgM
- C3
- C1q
- κ
- λ

## Sensitivity and Specificity of Pathologic Findings to Diagnose Lupus Nephritis

Satoru Kudose<sup>1</sup>,<sup>1</sup> Dominick Santoriello,<sup>1</sup> Andrew S. Bomback,<sup>2</sup> M. Barry Stokes,<sup>1</sup> Vivette D. D'Agati,<sup>1</sup> and Glen S. Markowitz<sup>1</sup>

### Abstract

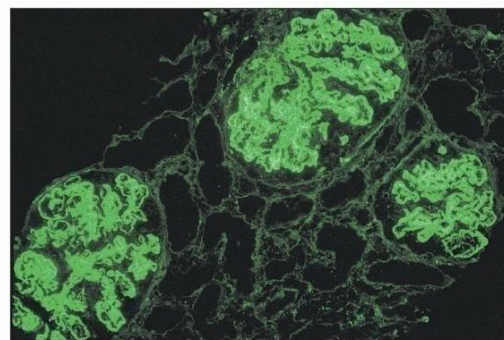
**Background and objectives** In 2012, the Systemic Lupus International Collaborating Clinics proposed that lupus nephritis, in the presence of positive ANA or anti-dsDNA antibody, is sufficient to diagnose SLE. However, this “stand-alone” kidney biopsy criterion is problematic because the ISN/RPS classification does not specifically define lupus nephritis. We investigated the combination of pathologic features with optimal sensitivity and specificity for the diagnosis of lupus nephritis.

**Design, setting, participants, & measurements** Three hundred consecutive biopsies with lupus nephritis and 560 contemporaneous biopsies with nonlupus glomerulopathies were compared. Lupus nephritis was diagnosed if there was a clinical diagnosis of SLE and kidney biopsy revealed findings compatible with lupus nephritis. The control group consisted of consecutive biopsies showing diverse glomerulopathies from patients without SLE, including IgA nephropathy, membranous glomerulopathy, pauci-immune glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis (excluding C3 GN), and infection-related glomerulonephritis. Sensitivity and specificity of individual pathologic features and combinations of features were computed.

**Results** Five characteristic features of lupus nephritis were identified: “full-house” staining by immunofluorescence, intense C1q staining, extraglomerular deposits, combined subendothelial and subepithelial deposits, and endothelial tubuloreticular inclusions, each with sensitivity ranging from 0.68 to 0.80 and specificity from 0.8 to 0.96. The presence of at least two, three, or four of the five criteria had a sensitivity of 0.92, 0.8, and 0.66 for the diagnosis of lupus nephritis, and a specificity of 0.89, 0.95, and 0.98.

**Conclusions** In conclusion, combinations of pathologic features can distinguish lupus nephritis from nonlupus glomerulopathies with high specificity and varying sensitivity. Even with stringent criteria, however, rare examples of nonlupus glomerulopathies may exhibit characteristic features of lupus nephritis.

CJASN 14: 1605–1615, 2019. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.0157/0219>





# Ιστολογική Κατάταξη

SPECIAL FEATURE

J Am Soc Nephrol 15: 241-250, 2004

## The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited

JAN J. WEENING,\* VIVETTE D. D'AGATI,<sup>†</sup> MELVIN M. SCHWARTZ,<sup>‡</sup> SURYA V. SESHAN,<sup>§</sup> CHARLES E. ALPERS,<sup>||</sup> GERALD B. APPEL,<sup>¶</sup> JAMES E. BALOW,<sup>#</sup> JAN A. BRUIJN,\*\* TERENCE COOK,<sup>††</sup> FRANCO FERRARIO,<sup>‡‡</sup> AGNES B. FOGO,<sup>§§</sup> ELLEN M. GINZLER,<sup>|||</sup> LEE HEBERT,<sup>™</sup> GARY HILL,<sup>###</sup> PRUE HILL,<sup>\*\*\*</sup> J. CHARLES JENNETTE,<sup>†††</sup> NORELLA C. KONG,<sup>+++</sup> PHILIPPE LESAVRE,<sup>§§§</sup> MICHAEL LOCKSHIN,<sup>§</sup> LAI-MENG LOOI,<sup>||||</sup> HIROFUMI MAKINO,<sup>™™</sup> LUIZ A. MOURA,<sup>####</sup> and MICHIO NAGATA,<sup>\*\*\*\*</sup> ON BEHALF OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY and RENAL PATHOLOGY SOCIETY WORKING GROUP ON THE CLASSIFICATION OF LUPUS NEPHRITIS

Table 3. International Society of Nephrology/Renal Pathology Society Classification of Lupus Nephritis (LN)<sup>†</sup>

Class I	Minimal mesangial LN Normal glomeruli by light microscopy (LM), but mesangial immune deposits by immunofluorescence microscopy (IF).
Class II	Mesangial proliferative LN Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by LM, with mesangial immune deposits. There may be a few isolated subepithelial or subendothelial deposits visible by IF or electron microscopy (EM), but not by LM.
Class III	Focal LN* Active or inactive focal, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis (GN) involving <50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. III (A): Active lesions: focal proliferative LN III (A/C): Active and chronic lesions: focal proliferative and sclerosing LN III (C): Chronic inactive lesions with glomerular scars: focal sclerosing LN
Class IV	Diffuse LN* Active or inactive diffuse, segmental or global endo- or extracapillary GN involving ≥50% of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class is divided into diffuse segmental (IV-S) LN when ≥50% of the involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G) LN when ≥50% of the involved glomeruli have global lesions. Segmental is defined as a glomerular lesion that involves less than half of the glomerular tuft. This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation. IV-S (A): Active lesions: diffuse segmental proliferative LN IV-G (A): Active lesions: diffuse global proliferative LN IV-S (A/C): Active and chronic lesions: diffuse segmental proliferative and sclerosing LN IV-G (A/C): Active and chronic lesions: diffuse global proliferative and sclerosing LN IV-S (C): chronic inactive lesions with scars: diffuse segmental sclerosing LN IV-G (C): chronic inactive lesions with scars: diffuse global sclerosing LN * Indicate the proportion of glomeruli with active and with sclerotic lesions * Indicate the proportion of glomeruli with fibrinoid necrosis and/or cellular crescents * Indicate and grade (mild, moderate, severe) tubular atrophy, interstitial inflammation and fibrosis, severity of arteriosclerosis or other vascular lesions
Class V	Membranous LN Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by LM and by IF or EM, with or without mesangial alterations Class V LN may occur in combination with class III or IV in which case both will be diagnosed; may show advanced sclerosis
Class VI	Advanced sclerotic LN ≥90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity

■ Κατάταξη της WHO (Buffalo, NY, 1974, Geneva, 1975).

■ Τροποποιημένη κατάταξη της WHO (Paris, 1980, ISKDC, Churg and Sobin, 1982).

■ Τροποποιημένη κατάταξη της WHO (Churg, 1995).

■ Κατάταξη κατά ISN/RPS, 2003.

■ Αναθεώρηση/Προτάσεις 2018 (nephropathology working group Leiden, Netherlands 2016).



# Συχνότητα των ευρημάτων

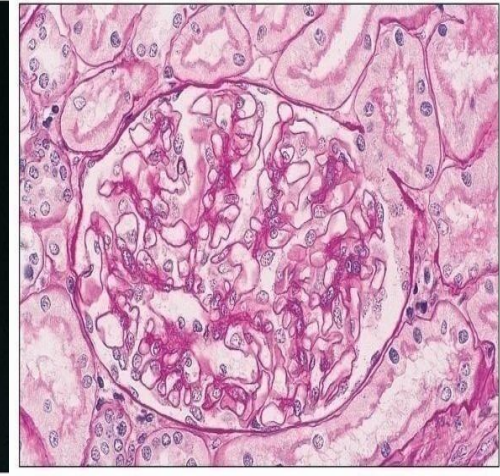
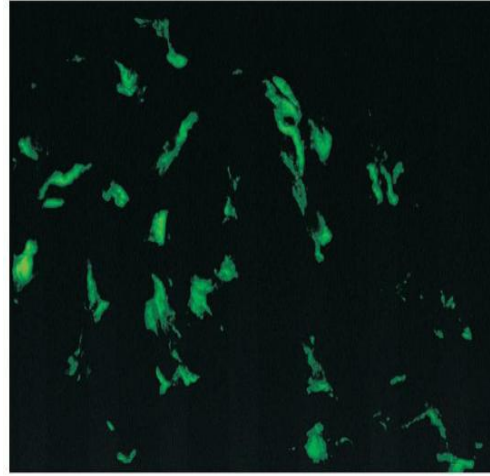
TABLE 14.7 Frequencies of histologic patterns of lupus nephritis (ISN/RPS classification)

Study	Number of patients	Histologic type (%)							
		Class I	Class II	Class III	Class IV	Class IV-S	Class IV-G	Class V	Class VI
Markowitz (234)	640	< 1%	7.8%	23.7%	53.1%	—	—	15%	< 1%
Kojo (221)	99	3%	13%	9%	66%	20%	46%	8%	1%
Yokoyama (215)	60	15%	17%	13%	38%	10%	28%	17%	—
Seshan (193)	541	1%	10%	20%	37%	16%	21%	29%	3%

- Σπάνιες οι τάξεις I και II.
- Ορισμένες τάξης I και II, στην πραγματικότητα δεν είναι νεφρίτιδες ΣΕΛ, ενώ κάποιες άλλες ήταν υποεκτιμημένες τάξης III νεφρίτιδες.
- Συχνά, η τάξη II προκύπτει μετά από επαναληπτική βιοψία και θεραπεία νεφρίτιδας άλλης τάξης, III, IV ή και V.

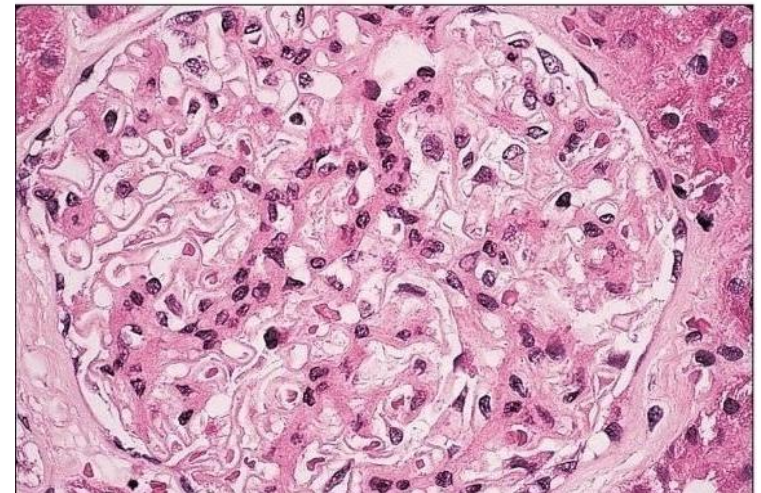
# Τάξη I

- Κλινικά αμφίβολη η προσβολή των νεφρών από ΣΕΛ.
- Μικροσκοπική αιματουρία, ήπια λευκωματουρία, φυσιολογική νεφρική λειτουργία.
- **Φυσιολογικά σπειράματα.**
- Εναποθέσεις στον ΑΦ.



# Τάξη II

- Ήπια αιματουρία ή λευκωματουρία. (φυσιολ. νεφρ. λειτουργία, ή ήπια επιδείνωση νεφρ. λειτουργίας < 15%).
- **Μεσαγγειακή υπερπλασία.**
- Εναποθέσεις στον ανοσοφθορισμό.





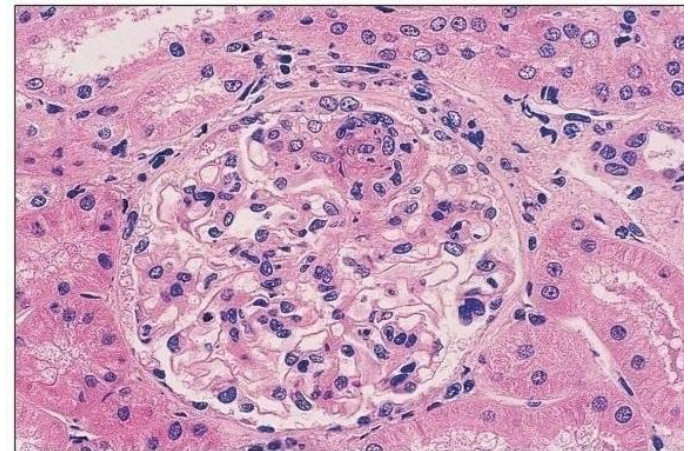
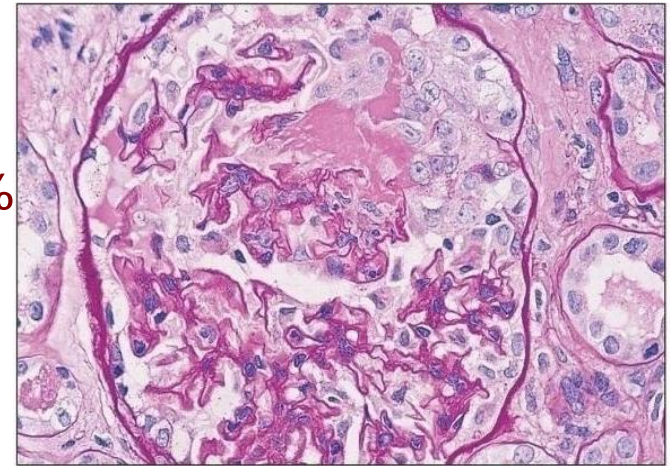
# Τάξη III (εστιακή νεφρίτιδα)

## ■ Ετερογενής κλινική εικόνα.

- Ενεργό ίζημα ούρων ~ 50%.
- 25-50% λευκωματουρία (νεφρωσικό ~33%).
- Επιδείνωση νεφρ. Λειτουργίας, 10-25%
- Υπέρταση ~ 1/3.
- Ελαττωμένο συμπλήρωμα, anti-dsDNA >50%

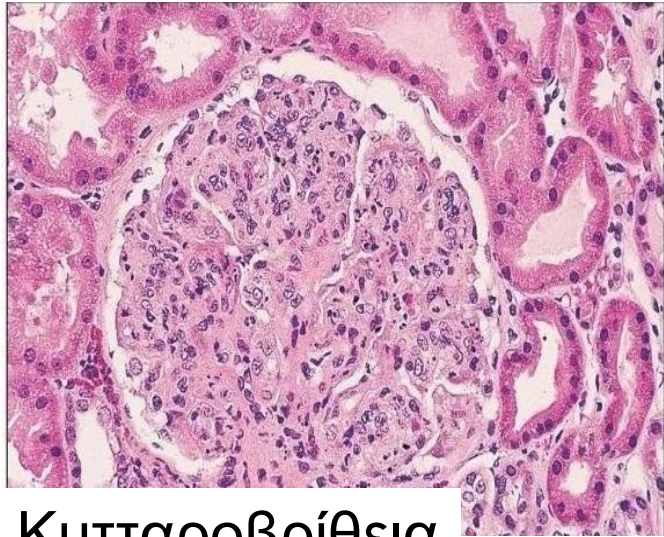
## ■ Προσβολή < 50% σπειραμάτων.

- Ενεργός (A).
- Ενεργός/χρόνια (A/C).
- Χρόνια (C).
- Πρόταση: score ενεργότητας/χρονιότητας αντί για A/C.

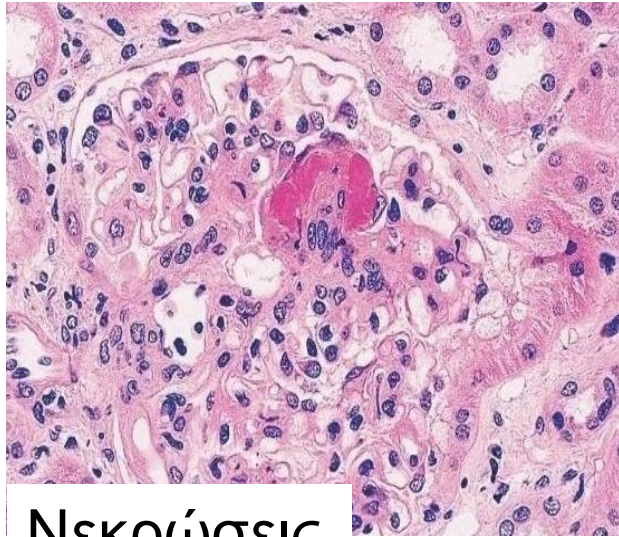




# Τάξη IV (διάχυτη νεφρίτιδα)



Κυτταροβρίθεια

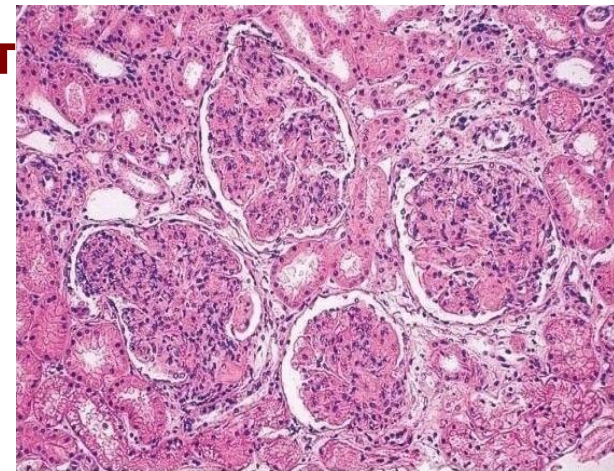


Νεκρώσεις



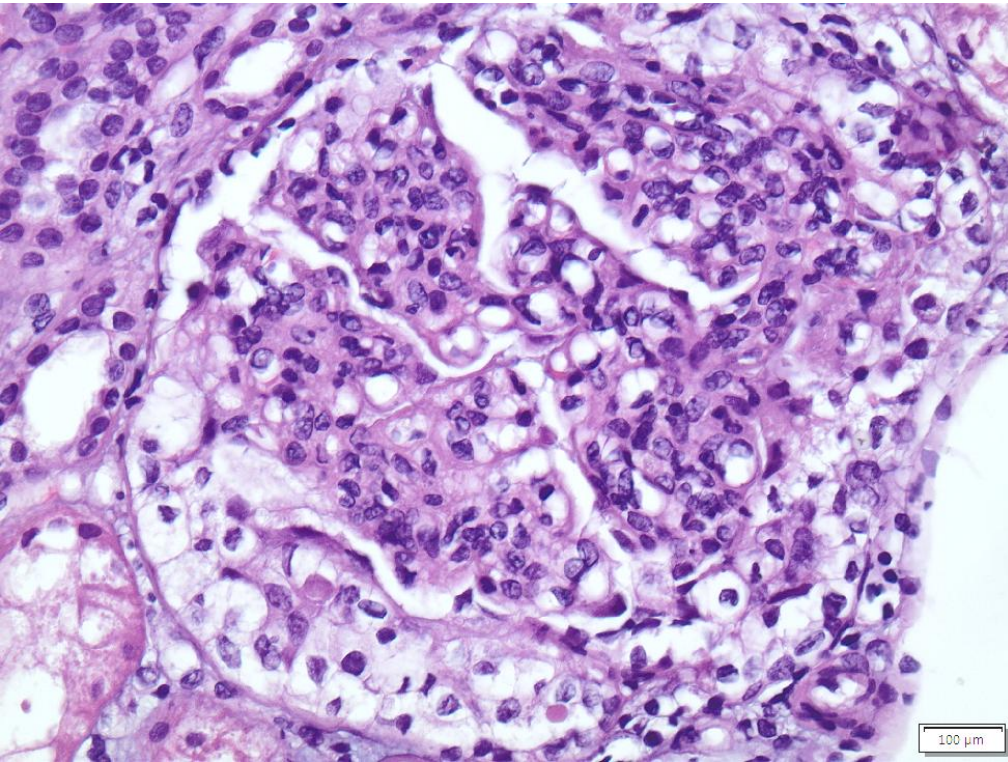
Υπενδοθηλιακές εν.

- **Θορυβώδης κλινικά & ιστολογικά,  $\geq 50\%$  σπ**
- Πρόταση: όχι διαχωρισμός σε G, S.
- Πρόταση: όχι διαχωρισμός σε A/C και αντικατάσταση από το τροποποιημένο NIH (activity/chronicity).



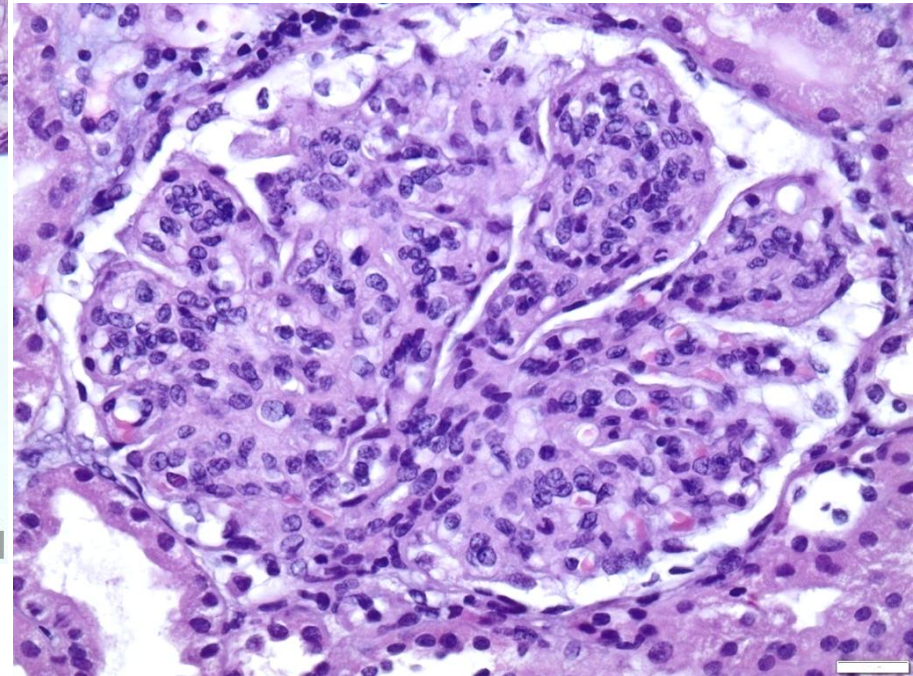


Περιστατικό από το Αττικό Νοσοκομείο.  
Νέα γυναίκα, με επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας, λεύκωμα 4  
g/24h, αιματουρία, θετικός ανοσολογικός έλεγχος.



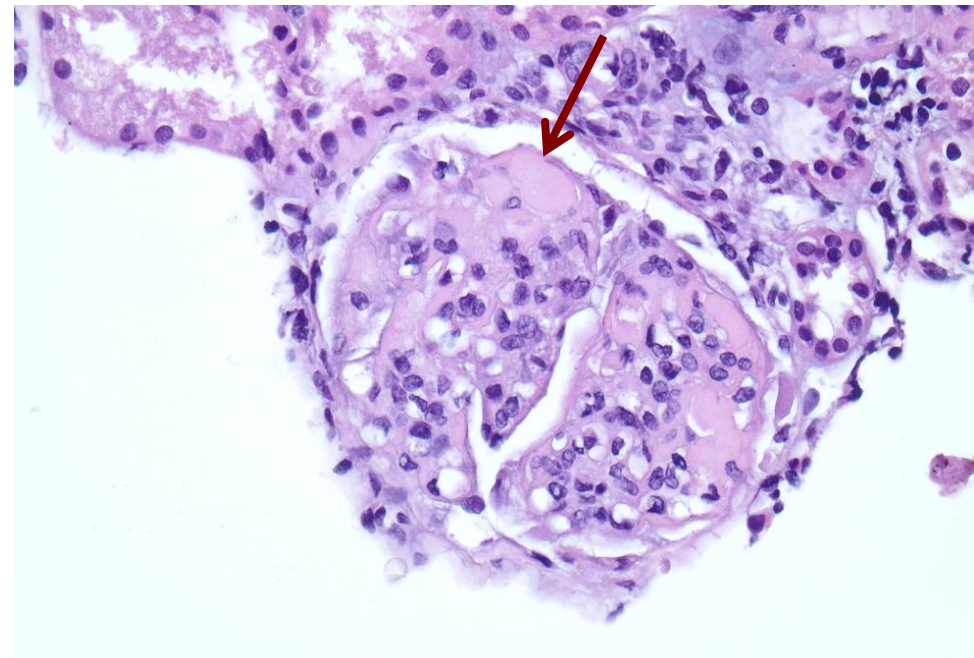
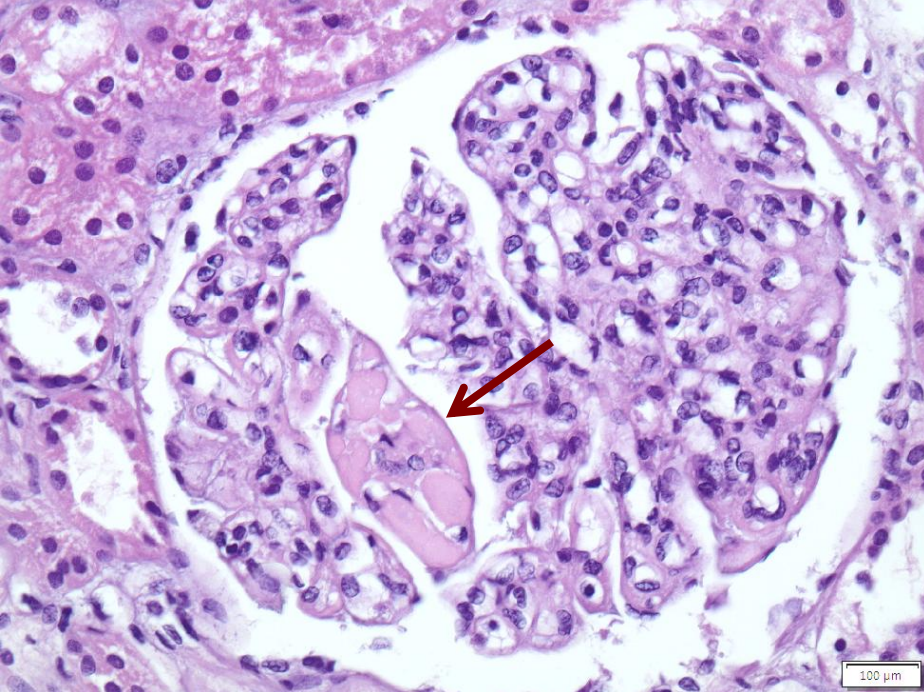
Μηνοειδής σχηματισμός σε ΣΕΛ

Προσωπικό αρχείο



Μεμβρανοϋπερπλαστικό πρότυπο

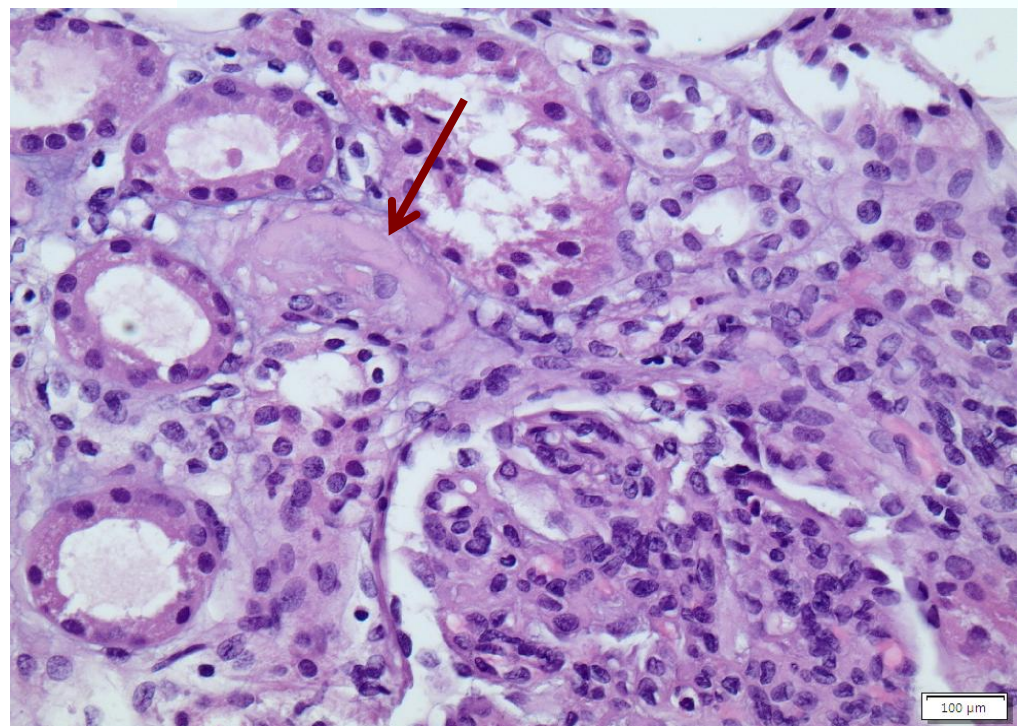




Θρόμβοι «υαλίνης»  
(«hyaline» thrombi)

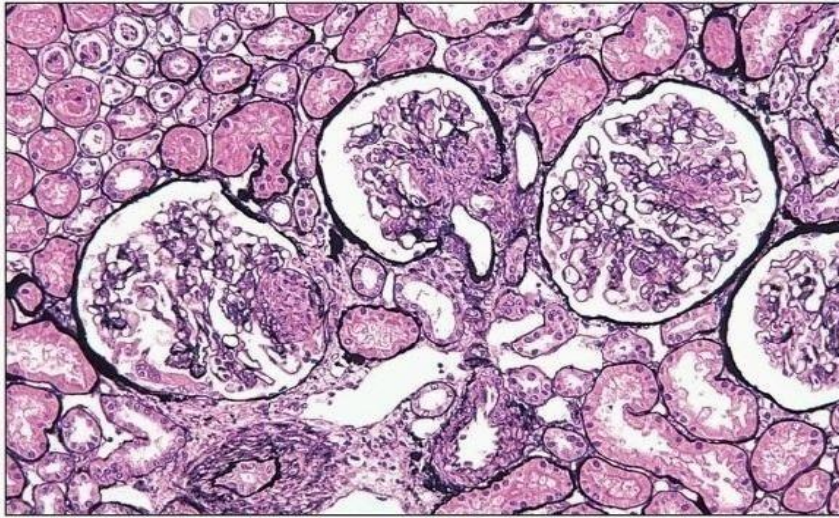
Αγγειοπάθεια ΣΕΛ  
(lupus vasculopathy)

Προσωπικό αρχείο





# Τάξη IV-S (διάχυτη τμηματική νεφρίτιδα, παλαιά κατάταξη προτείνεται η εγκατάλειψη του όρου «τμηματική» και IV-S)



American Journal of Kidney Diseases  
Volume 13, Issue 4, April 1989, Pages 273-283



## Clinical Outcome of Three Discrete Histologic Patterns of Injury in Severe Lupus Glomerulonephritis

*Kid*

Melvin M. Schwartz MD, Shu-ping Lan MA, MPH, Stephen M. Bonsib MD, Gordon N. Gephardt MD, Hari M. Sharma MD, The Lupus Nephritis Collaborative Study Group.<sup>1</sup>

Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: Clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis

GARY S. HILL, MICHEL DELAHOUSSE, DOMINIQUE NOCHY, and JEAN BARIÉTY

Hôpital Européen Georges Pompidou, and INSERM Unité 652, Paris, France; and Hôpital Foch, Suresnes, France

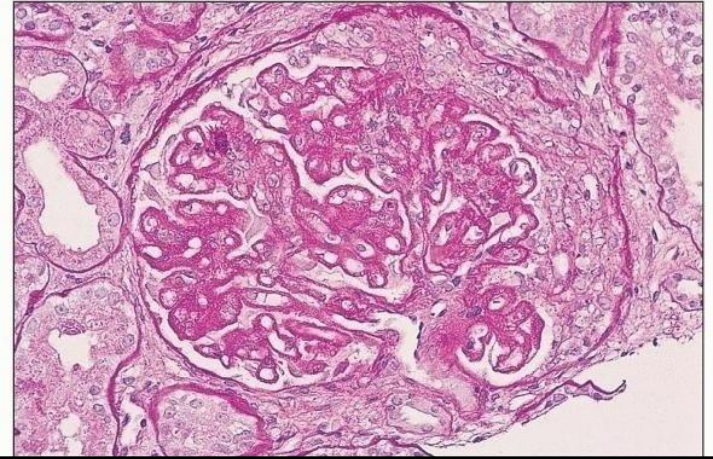
## New Subcategories of Class IV Lupus Nephritis: Are There Clinical, Histologic, and Outcome Differences?

Bharati Mittal, MD, Shelley Hurwitz, PhD, Helmut Renke, MD, and Ajay K. Singh, MD

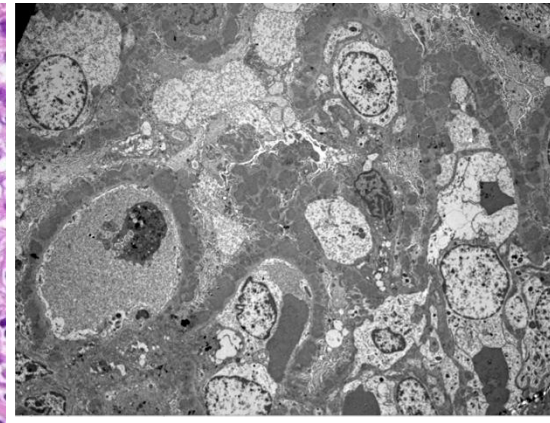
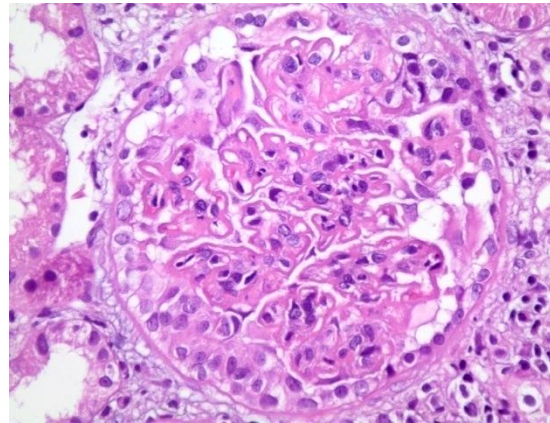
- Από το group του Σικάγο, συχνά «αγγειϊτιδικού» τύπου εικόνα, με **νεκρώσεις & μηνοειδείς**, αλλά μικρότερη υπερπλασία & λίγες εναποθέσεις.
- Παθογένεια & πρόγνωση, υπό διερεύνηση.
- Πρόβλημα, η κατάταξη στην ίδια κατηγορία νεφριτίδων, με διάχυτη ήπια τμηματική υπερπλασία, & άλλη πρόγνωση, ή γνήσιων αγγειϊτιδίων.
- Σε ορισμένες μελέτες, δεν βρέθηκε διαφορά στην πρόγνωση από IVG.
- Σημαντική όμως η αναγνώριση **«αγγειϊτιδικής» εικόνας στον ΣΕΛ.**

# Μικτή τάξη (III+V ή IV+V)

- Άλλοτε από **μετατροπή τάξης** (μεμβρανώδης σε μεμβρανώδη και υπερπλαστική) και άλλοτε ως **πρώτη παρουσίαση**.
- Σημαντική η αναγνώριση **ενδοτριχοειδικής κυτταροβρίθειας** σε μία κατά τα άλλα μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια (III και V).
- Περιστατικό από το Λαϊκό Ν.
- Νεαρός άνδρας από τη Κεντρική Αφρική, λευκωματουρία 5g/24h, αιματουρία, ανοσολογικός +.



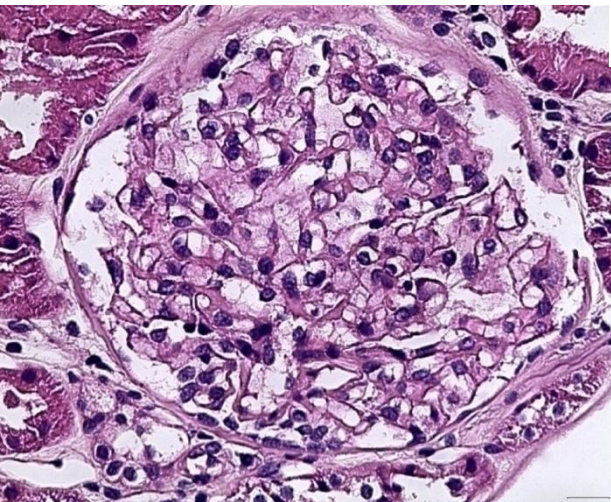
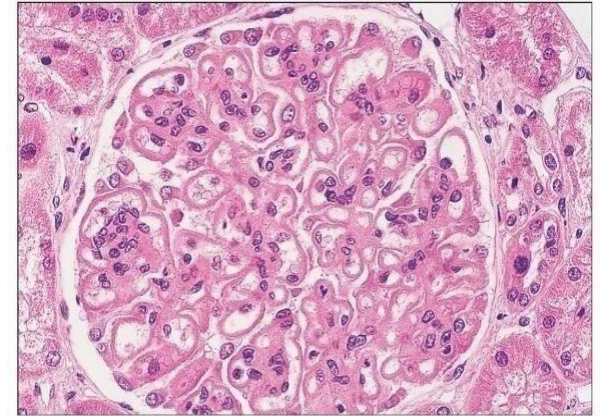
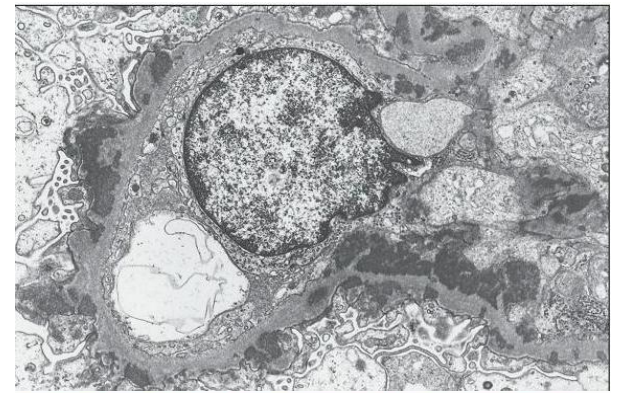
Υπερπλαστική ΣΝ + μεμβρανώδης



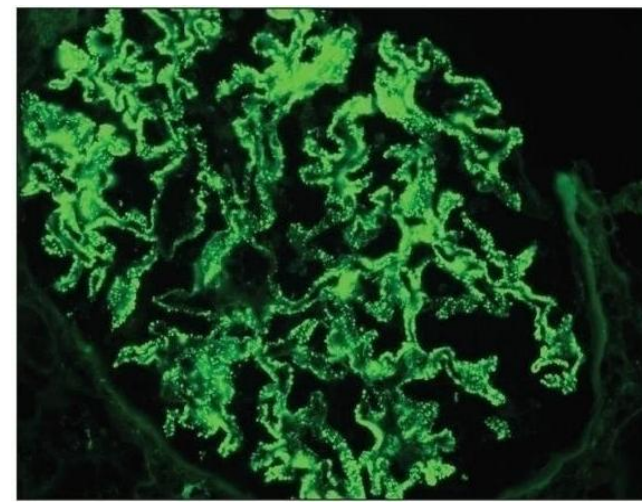


# Τάξη V (Μεμβρανώδης)

- Συχνά αρνητικός ανοσολογικός έλεγχος, ή πρώτο σύμπτωμα της νόσου.
- Μπορεί να υπάρχει και μεσαγγειακή υπερπλασία.
- Λευκωματουρία, ή νεφρωσικό σύν.
- Περιστατικό από Αττικό Νοσοκομείο
- Νέα γυναίκα, με λευκωματουρία 3g/24h, ANA1/160



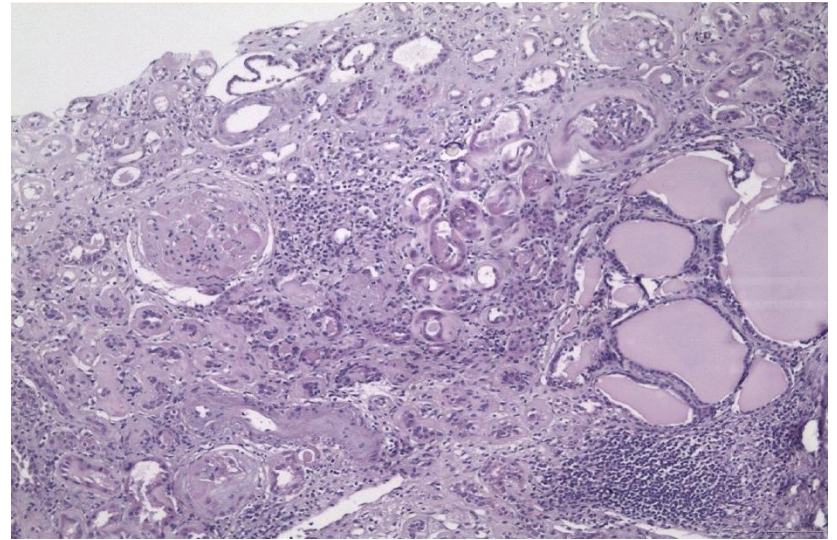
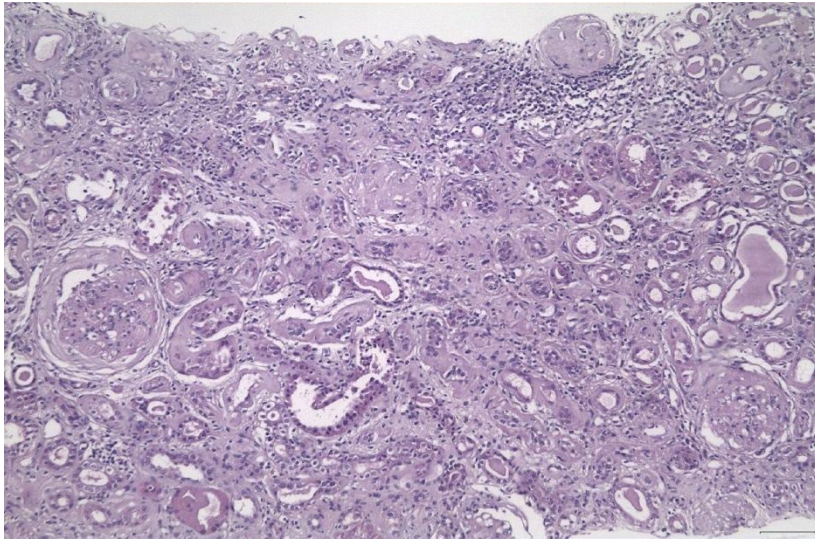
Προσωπικό αρχείο





## Τάξη VI

- Περιστατικό από το Λαϊκό Νοσοκομείο. Άνδρας 50 ετών, γνωστή νεφρίτιδα ΣΕΛ (μικτή νεφρίτιδα IV και V) υπό αγωγή, σοβαρή υποτροπή λευκωματουρίας, επιδείνωση Cr, Cr:5,9mg/dl.



- 1% των βιοψιών ΣΕΛ.
- Σοβαρή νεφ. ανεπάρκεια, ποικίλη λευκωματουρία, ανενεργό ίζημα, ΑΥ
- Ο ανοσολογικός έλεγχος μπορεί να είναι αρνητικός -burnt out lupus neph
- Δεν χρησιμεύουν πλέον τα ανοσοκατασταλτικά.

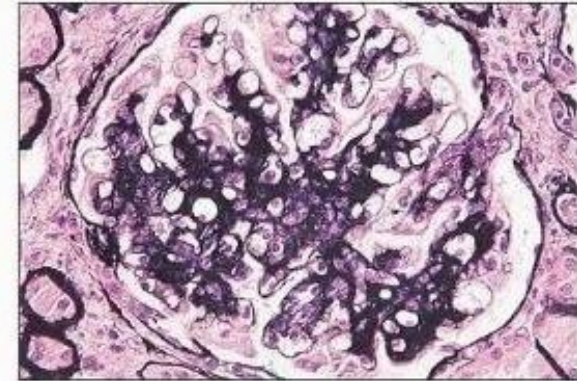
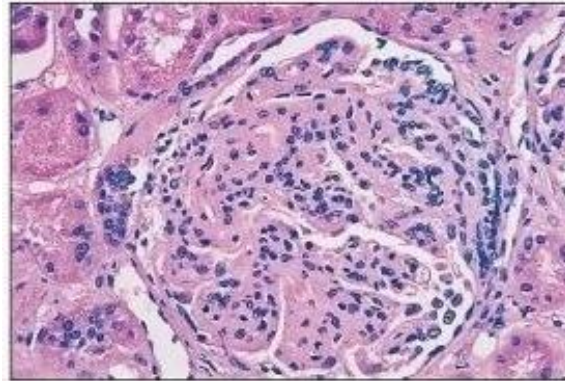


# Μετατροπή τάξεων

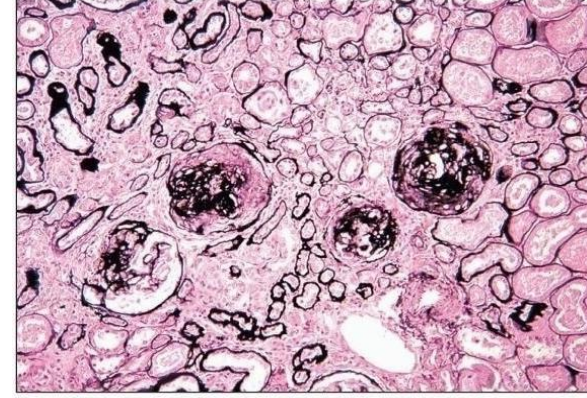
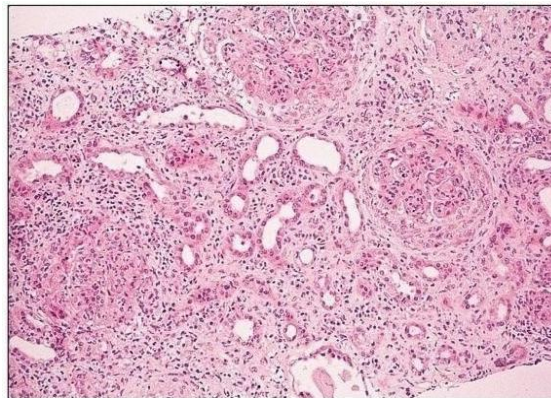
Clinical impact of repeat renal biopsies in patients with lupus nephritis: Renal biopsy is essential especially later in the course of the disease

Smaragdi Marinaki<sup>1</sup>, Eleni Kapsia<sup>1</sup>, George Liapis<sup>2</sup>, Hariklia Gakiopoulou<sup>2</sup>, Chrysanthi Skalioti<sup>1</sup>, Kyriaki Kolovou<sup>1</sup>, John Boletis<sup>1</sup>

- 13% φαινόμενο μετατροπής τάξης.
- Αυτόματα (στοιχείο της νόσου).
- Μετά θεραπεία.
- IV → II επιτυχής ανταπόκριση (έχει περιγραφεί και V)
- Συχνά III → IV



Μετά θεραπεία

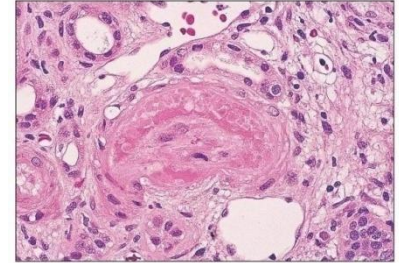


# Ποικιλία αγγειακών αλλοιώσεων

- Αρτηριοσκλήρυνση και αρτηριολοϋαλίνωση

- Μη «επιπλεγμένες» εναποθέσεις στα αγγεία

- Μη φλεγμονώδης νεκρωτική αγγειοπάθεια (lupus vasculopathy)

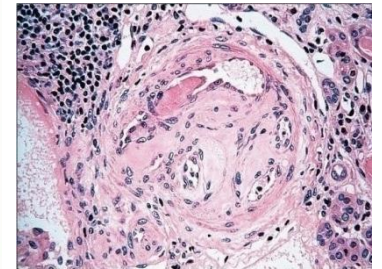
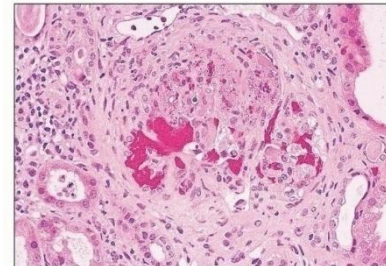


- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

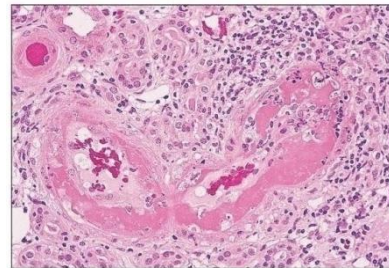
- Σχετιζόμενη με HUS/TTP

- Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

- Σχετιζόμενη με σκληρόδερμα/μικτή νόσο του κολλαγόνου



- Νεκρωτική αγγειίτιδα (τύπου PAN)





## EDITORIAL

# Kidney disease in lupus is not always 'lupus nephritis'

Hans-Joachim Anders\*<sup>1</sup> and Jan J Weening<sup>2,3</sup>

See related research by Song *et al.*, <http://arthritis-research.com/content/15/1/R12>

- Έως 1-5% του συνόλου των βιοψιών.
- Ποδοκυττοπάθεια του ΣΕΛ (νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων, ρικνωτική παραλλαγή της FSGS κλπ). **~1% του ΣΕΛ.**
- Άλλες νόσοι
  - Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
  - Διάμεση νεφρίτιδα
  - ΟΣΒ
  - Κρυοσφαιριναιμία
  - Αμυλοείδωση
  - Υπερτασική ή διαβητική νεφροπάθεια

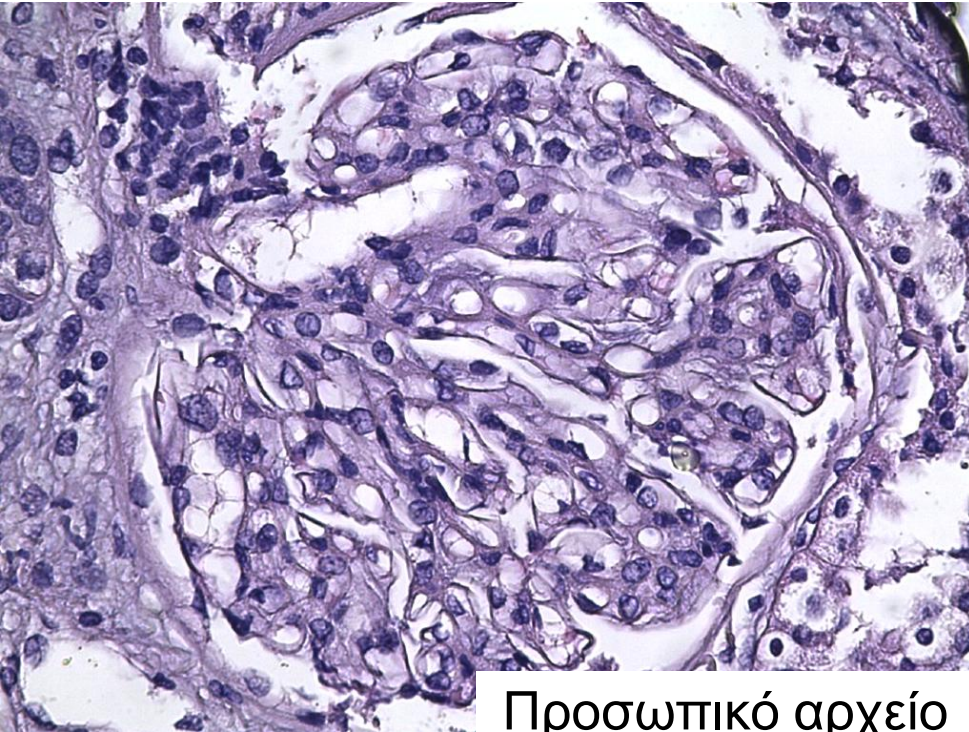
**Table 1. Types of kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus**

---

Immune complex glomerulonephritis ('lupus nephritis')
Immune complex tubulointerstitial nephritis
Minimal change nephrotic syndrome
Thrombotic microangiopathy
Infectious ascending tubulointerstitial disease
Opportunistic renal infections
Renal drug-induced toxicity
Renal injury due to concomitant disease (for example, hypertension and diabetes mellitus)
Amyloidosis

---

- Περιστατικό από Λαϊκό Νοσοκομείο.
- Γυναίκα 34 ετών, με λεύκωμα ούρων 6 g/24h, χωρίς ενεργό ίζημα ούρων και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ANA 1/160.



Προσωπικό αρχείο

Φυσιολογικό σπείραμα

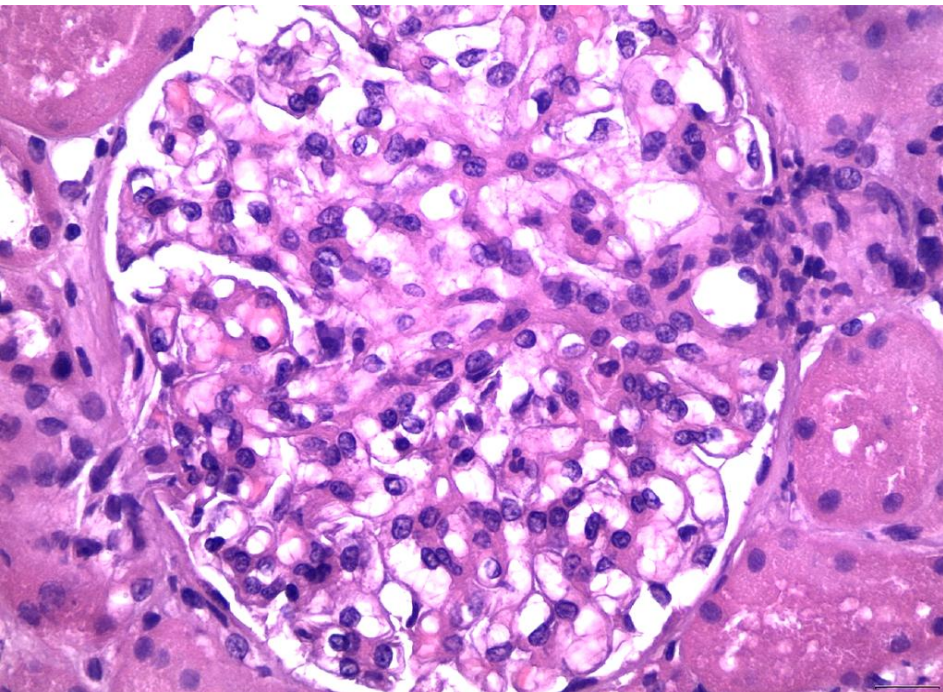


Προσωπικό αρχείο

Σύντηξη & εξάλειψη ποδοειδών προσεκ.  
**Νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων**

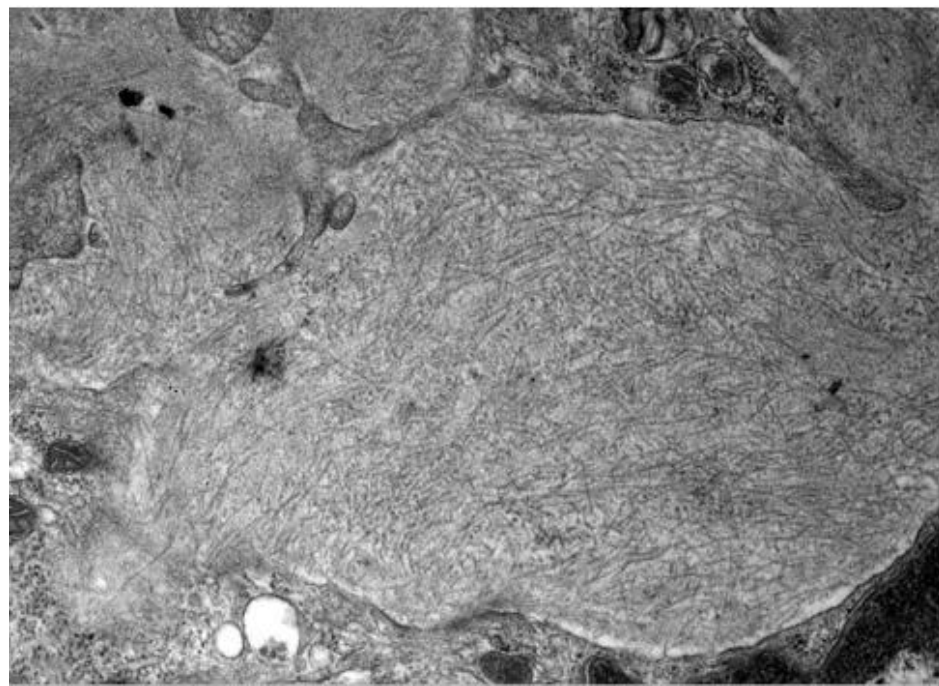


- Περίπτωση νέας γυναίκας με θετικό ανοσολογικό έλεγχο και ήπια λευκωματουρία (από Ασκληπιείο Νοσοκομείο).



Ινιδιακή ΣΝ

Προσωπικό αρχείο



# Παγίδες για τον κλινικό ιατρό

- Χαμηλό συμπλήρωμα: όχι πάντα ΣΕΛ (C3 ΣΝ κλπ).
- ANA, πόσο υψηλά; όχι πάντα ΣΕΛ (οριακά ANA, ήπια μικροσκοπική αιματουρία & λευκωματουρία, IgA? Υπάρχουν και πρωτοπαθείς ΣΝ!!)
- Συστηματική προσβολή και άλλων οργάνων στόχων, όχι πάντα ΣΕΛ, αγγειίτιδες, anti-GBM disease κλπ. Προσοχή στον επαγόμενο από φάρμακα ΣΕΛ (Drug-Induced Lupus)
- Αναντιστοιχία κλινικής και ιστολογικής εικόνας (ήπια / θορυβώδης).
- Λευκωματουρία: Υπερπλασία? Χρονιότητα? Μεμβρανώδης?
- Μικροσκοπική αιματουρία (II ή υπερπλαστική III?)
- Μετατροπή τάξεως.
- Ανάγκη βιοψίας.



Ιστολογικά ευρήματα (& ανοσοφθορισμός) εγείρουν υπόνοια ΣΕΛ, χωρίς θετικό ανοσολογικό έλεγχο

Ιστολογικά υπόνοια ΣΕΛ + («υπερδιάγνωση»), Κλινικά -

SLE (3,6). In fact, the ISN/RPS classification states that “it is important to realize that the kidney biopsy findings, per se, cannot be used to establish a diagnosis of SLE” (3,6). This conundrum creates the need to

- C1q με έντονη έκφραση (ΔΔ).
  - Μεμβρανοϋπερπλαστική ΣΝ, C1q νεφροπάθεια, δευτεροπαθής μεμβρανώδης
- IgG επικρατούσα (ΔΔ) - Ινιδιακή ΣΝ
- C3 επικρατούσα έκφραση (ΔΔ) - C3 ΣΝ.
- “Full house pattern” (ΔΔ)- “Non lupus full house nephropathy”
  - Μεμβρανοϋπερπλαστική ΣΝ, IgA νεφροπάθεια, C1q νεφροπάθεια
  - Δευτεροπαθής μεμβρανώδης
  - Κρυσφαιριναιμική ΣΝ
  - ΣΝ σχετιζόμενη με ενδοκαρδίτιδα
  - «Lupus – like» σύνδρομο
- ❖ **Εξαίρεση:** Μεμβρανοϋπερπλαστική ΣΝ, κυρίως στα παιδιά, μεμβρανώδης σε νέες γυναίκες με έκφραση C1q. Παρακολούθηση!!

Θετικός ανοσολογικός έλεγχος για ΣΕΛ με παρουσία κλινικών ευρημάτων, αλλά παράδοξος ή αρνητικός ΛΦ ή ιστολογία  
Ιστολογικά υπόνοια ΣΕΛ – («υποδιάγνωση»), Κλινικά +

Απουσία “full house” ή απουσία έντονης υπερπλασίας λόγω σκληρύνσεων:

- Μετά από θεραπεία/φάρμακα και σε χρόνιες αλλοιώσεις.  
(εξασθενούν η έκφραση και η ένταση των ανοσοσφαιρινών/ συμπληρώματος στην εξέταση του ανοσοφθορισμού - αδυναμία ιστολογικής διάγνωσης ΣΕΛ).
- Ποδοκυττοπάθεια ΣΕΛ (νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων), θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (λίγες εναποθέσεις, IF+/-, απουσία υπερπλασίας).
- Σε κάποιες περιπτώσεις (πχ.αρχή της νόσου), απουσία “full house”.
- IgA επικρατούσα ή συνεπικρατούσα (δεν αποκλείει τον ΣΕΛ).
- IgM επικρατούσα.
- Συμπλήρωμα με επικρατούσα έκφραση (ίσως χειρότερη πρόγνωση).



# Αναθεώρηση

## The Revisited Classification of GN in SLE at 10 Years: Time to Re-Evaluate Histopathologic Lesions

Suzanne Wilhelmus,\* Charles E. Alpers,<sup>†</sup> H. Terence Cook,<sup>‡</sup> Franco Ferrario,<sup>§</sup> Agnes B. Fogo,<sup>||</sup> Mark Haas,<sup>¶</sup> Kensuke Joh,<sup>\*\*</sup> Laure-Hélène Noël,<sup>††</sup> Surya V. Seshan,<sup>\*\*</sup> Jan A. Bruijn,\* and Ingeborg M. Bajema\*

\*Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; <sup>†</sup>Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington; <sup>‡</sup>Department of Medicine, Centre for Complement and Inflammation Research, Imperial College London, London, United Kingdom; <sup>§</sup>Nephropathology Center, San Gerardo Hospital, Monza, Italy; <sup>||</sup>Department of Pathology, Microbiology and Immunology, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee; <sup>¶</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, California; <sup>\*\*</sup>Department of Pathology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan; <sup>††</sup>Department of Pathology, Necker Hospital, French National Institutes of Health and Medical Research, Paris, France; and <sup>‡‡</sup>Department of Pathology, Weill Cornell Medical College, New York, New York

www.kidney-international.org

meeting report

## 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



Ingeborg M. Bajema<sup>1</sup>, Suzanne Wilhelmus<sup>1</sup>, Charles E. Alpers<sup>2</sup>, Jan A. Bruijn<sup>1</sup>, Robert B. Colvin<sup>3</sup>, H. Terence Cook<sup>4</sup>, Vivette D. D'Agati<sup>5</sup>, Franco Ferrario<sup>6</sup>, Mark Haas<sup>7</sup>, J. Charles Jennette<sup>8</sup>, Kensuke Joh<sup>9</sup>, Cynthia C. Nast<sup>7</sup>, Laure-Hélène Noël<sup>10</sup>, Emilie C. Rijnink<sup>1</sup>, Ian S.D. Roberts<sup>11</sup>, Surya V. Seshan<sup>12</sup>, Sanjeev Sethi<sup>13</sup> and Agnes B. Fogo<sup>14</sup>

meeting report

IM Bajema et al.: Revision of lupus nephritis classification

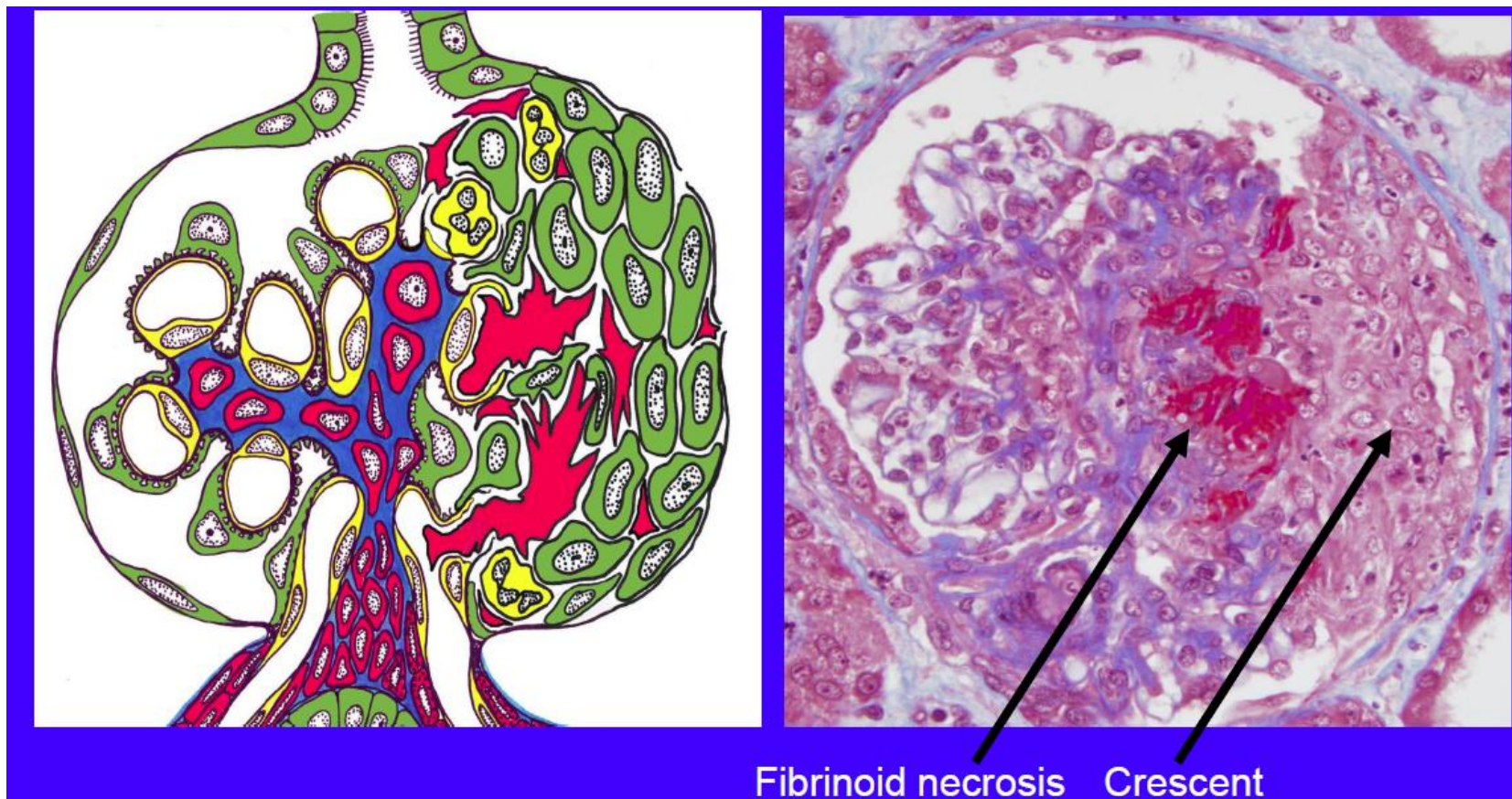
Table 2 | Proposed modified NIH lupus nephritis activity and chronicity scoring system

Modified NIH activity index	Definition	Score
Endocapillary hypercellularity	Endocapillary hypercellularity in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Neutrophils/karyorrhexis	Neutrophils and/or karyorrhexis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Fibrinoid necrosis	Fibrinoid necrosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	(0–3) × 2
Hyaline deposits	Wire loop lesions and/or hyaline thrombi in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Cellular/fibrocellular crescents	Cellular and/or fibrocellular crescents in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	(0–3) × 2
Interstitial inflammation	Interstitial leukocytes in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) in the cortex	0–3
<b>Total</b>		<b>0–24</b>
Modified NIH chronicity index	Definition	Score
Total glomerulosclerosis score	Global and/or segmental sclerosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Fibrous crescents	Fibrous crescents in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Tubular atrophy	Tubular atrophy in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of the cortical tubules	0–3
Interstitial fibrosis	Interstitial fibrosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) in the cortex	0–3
<b>Total</b>		<b>0–12</b>

NIH, National Institutes of Health.

- Υπερπλασία ?? (ο όρος να αποφεύγεται για τις τάξεις III και IV). Φαίνεται, ότι **φλεγμονώδη κύτταρα στα σπειραματικά τριχοειδή & ανοσοσυμπλεγματα**, είναι πιο σημαντικά από την υπερπλασία των κυττάρων νεφρού.
- Αντικατάσταση του όρου «υπερπλασία», από την «ενδοτριχοειδική κυτταροβρίθεια» στις τάξεις III και IV.
- Εξάλειψη όρων G, S, A, C.
- Μικρές αλλαγές στο score ενεργότητας και χρονιότητας (κυρίως για ινιδοειδή νέκρωση).

# ANCA σχετιζόμενη αγγειίτιδα





# Αγγειίτιδα

**Είναι η φλεγμονή του τοιχώματος των αγγείων.**

- Αγγειίτιδες από λοιμώδεις παράγοντες (συφιλιδική αορτήτιδα, μύκητες κλπ).
- Αγγειίτιδες, όπου δεν ενέχονται άμεσα λοιμώδεις παράγοντες (ωστόσο μπορεί να εμπλέκονται έμμεσα, πχ. κρουσφαιριναιμία από ηπατίτιδα C).

Δεν είναι η περιαγγειακή φλεγμονώδης διήθηση.

Δεν είναι η διαπίδυση των λευκοκυττάρων από τα μετατριχοειδικά φλεβίδια χωρίς καταστροφή του τοιχώματος.

Δεν είναι η χρόνια φλεγμονή–λεμφοκύτταρα σε αρτηριοσκλήρυνση

Schonlein 1837 αρθαλγία και πορφύρα

Rokitanski 1852: "Arterial disease"

### Nosology of ANCA- Associated Vasculitis

"Periarteritis nodosa"

Kussmaul & Maier, 1866

Wegener, 1939

Churg & Strauss, 1951

1<sup>η</sup> Συστηματική ταξινόμηση από Zeek 1952, άφησε όμως εκτός Wegener, Takayasu.

Zeek, 1952

Godman & Churg, 1954

Chapel Hill Nomenclature, 1994

PAN

MPA

CSS

WG

ANCA-Associated Vasculitis

"sure of having discovered something new"

One year later a paper from Australia described a syndrome of febrile systemic illness with myalgias, arthralgias, microscopic hematuria, and a serum antibody reacting with neutrophil cytoplasm antigens.

Οι πρώτοι που αναγνώρισαν ότι οι αγγειίτιδες μικρών αγγείων διαφέρουν από την οζώδη πολυαρθρίτιδα.

**Fig. 2.** Predominant distribution of vascular involvement by the categories of vasculitis that are defined in the Chapel Hill Nomenclature System (see Table 2) (modified from reference 13 with permission).



# Χρονολογική σειρά της ανακάλυψης αγγειϊδων (μικρού και μέσου μεγέθους αγγείων).

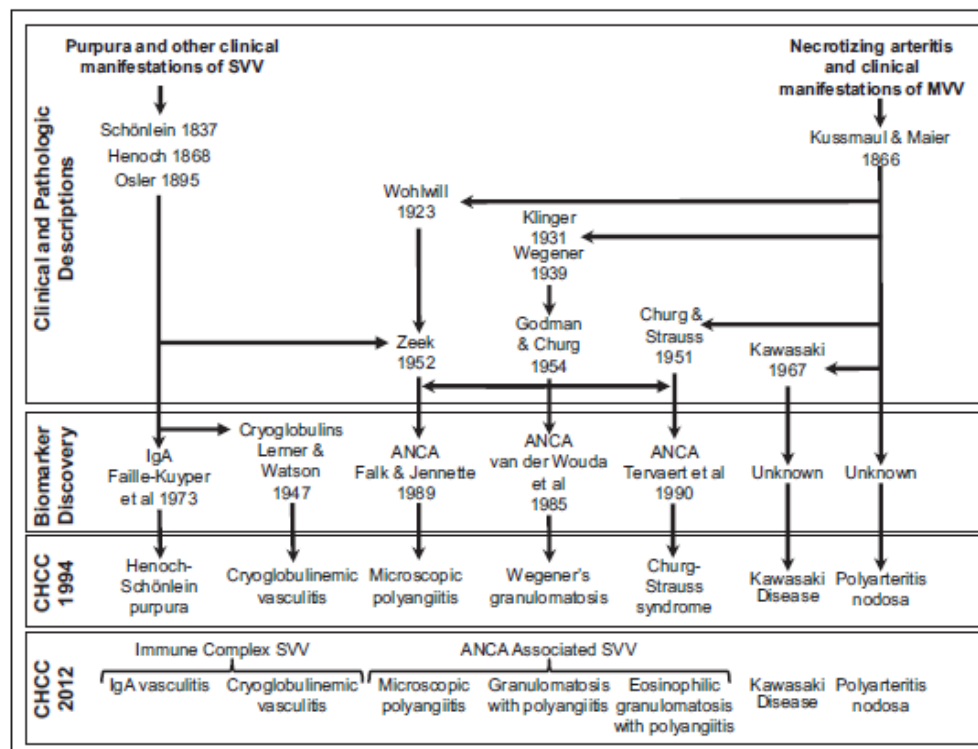


FIGURE 1

Historical evolution of the nomenclature of necrotizing systemic vasculitis. The upper panel lists investigators who made seminal contributions to the description of specific clinical and pathologic patterns of vasculitis. The middle panel notes the discovery of biomarkers that demonstrate different pathogenetic categories of vasculitis. The bottom two panels provide the diagnostic terms (names) proposed by the 1994 and 2012 Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitides (CHCC). Note that the 2012 version has fewer eponyms and more reference to pathogenic pathways

# Ονοματολογία

- Κατάταξη με βάση το ονοματεπώνυμο εκείνου που την περιέγραψε...

Μειονέκτημα:



Απουσία πληροφορίας, αλλά και ίσως μειωτικό για τους συμμετέχοντες

- Κατάταξη με βάση την αιτιολογία...

Μειονέκτημα:



Άγνωστη παθογένεια.

- Κατάταξη με βάση το μέγεθος του αγγείου που προσβάλλεται...

Μειονέκτημα:

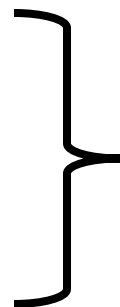


Δεν παρέχονται διαγνωστικά κριτήρια, λόγω επικαλύψεων.

...Με βάση το μέγεθος των προσβεβλημένων αγγείων, αλλά με

## □ Ενσωμάτωση δεδομένων:

- αιτιολογία,
- παθογένεια,
- ιστολογία,
- επιδημιολογικά δεδομένα,
- κλινικές εκδηλώσεις.



**Εξειδίκευση  
ΟΝΤΟΤΗΤΩΝ**

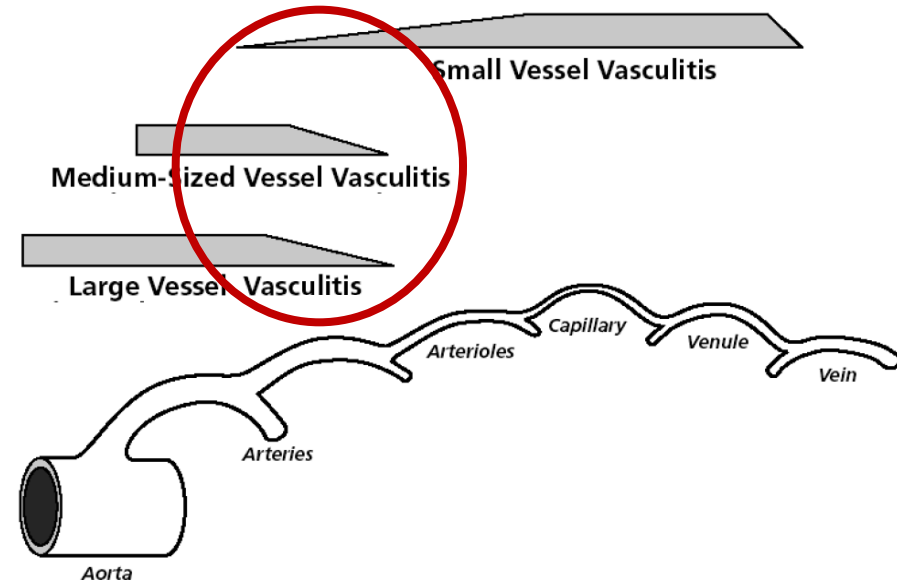
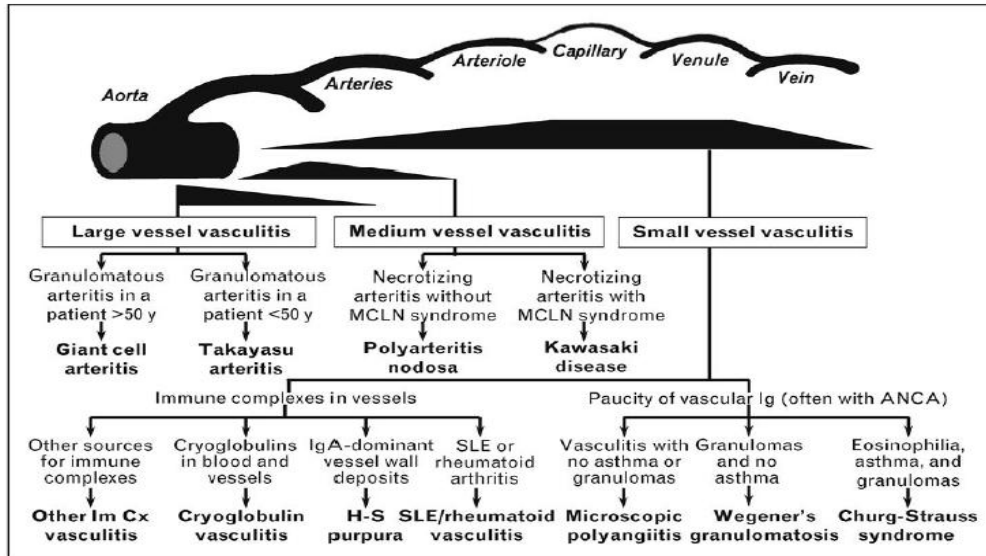


## NOMENCLATURE OF SYSTEMIC VASCULITIDES

Proposal of an International Consensus Conference

J. CHARLES JENNETTE, RONALD J. FALK, KONRAD ANDRASSY, PAUL A. BACON,  
JACOB CHURCH, WOLFGANG L. GROSS, E. CHRISTIAAN HAGEN, GARY S. HOFFMAN,  
GENE G. HUNDER, CEES G. M. KALLENBERG, ROBERT T. McCLUSKEY, R. ALBERTO SINICO,  
ANDREW J. REES, LEENDERT A. VAN ES, RÜDIGER WALDHERR, and ALLAN WILK

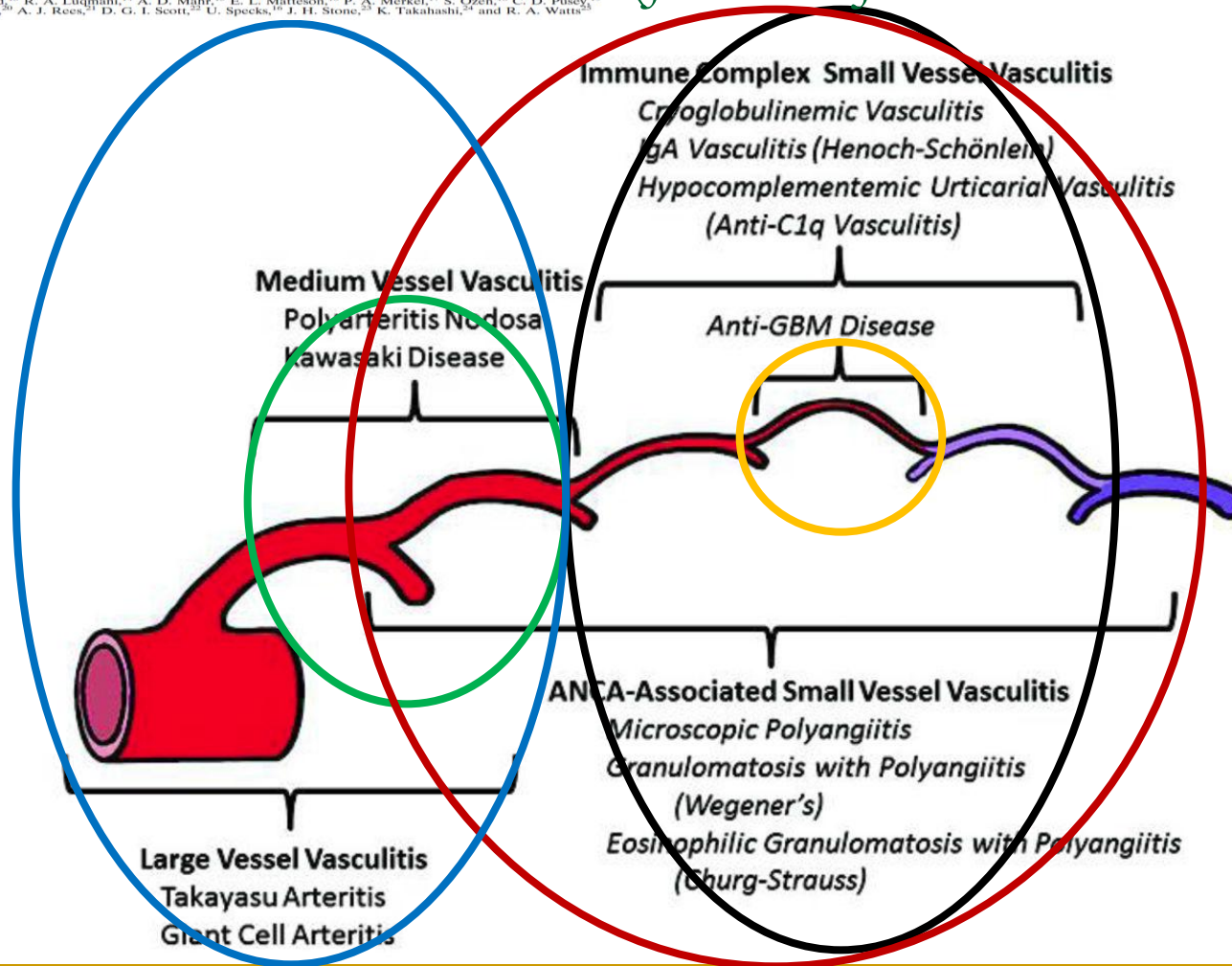
Chapel Hill Consensus Conference.  
Jennette JC et al Arthritis &  
Rheumatism 1994;37(2)



- ❑ Παραδοχές: Μέσου, ή και μεγάλου μεγέθους αγγείων, αγγειίτιδες, μπορούν να προσβάλλουν μικρότερα αγγεία (όχι όμως σπειράματα).
- ❑ Μικρού μεγέθους αγγείων, αγγειίτιδες μπορούν να προσβάλλουν μέσου μεγέθους αγγεία.

## Αλληλεπικάλυψη

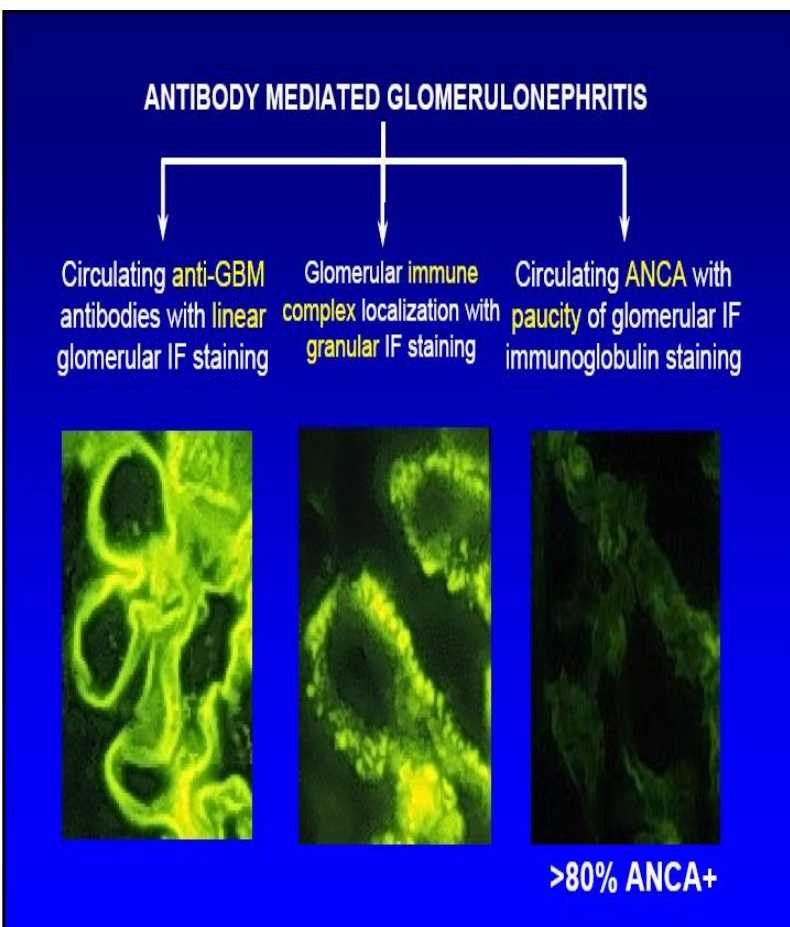
# 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference (Jennette JC et al Arthritis & Rheum)



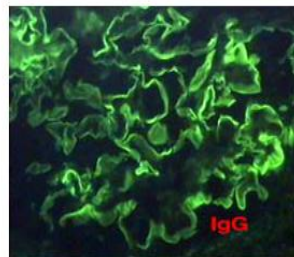


# Κατάταξη των νόσων με βάση τις εναποθέσεις

- ✓ Ο ανοσοφθορισμός είναι συνήθως αρνητικός ή ασθενώς θετικός
- ✓ Το όριο είναι  $\leq 2+$



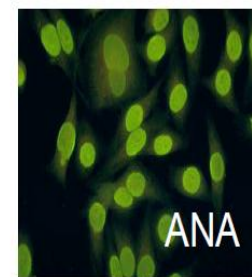
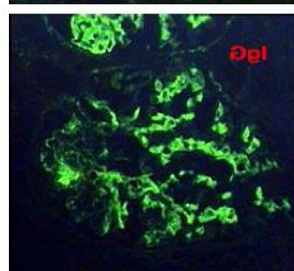
Type I



Anti-GBM antibodies

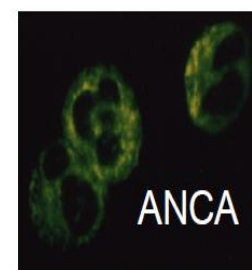
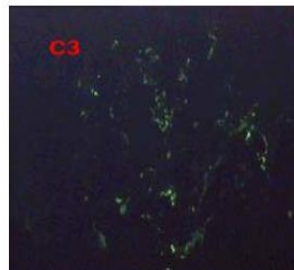
Anti-GBM disease

Type II



SLE  
Cryoglobulin  
HSP

Type III



Vasculitis  
'pauci-immune'

Όσο αυξάνει η ένταση του ανοσοφθορισμού και η ανεύρεση εναποθέσεων στο ΗΜ, τόσο μειώνεται η πιθανότητα της ANCA αγγειίτιδας.

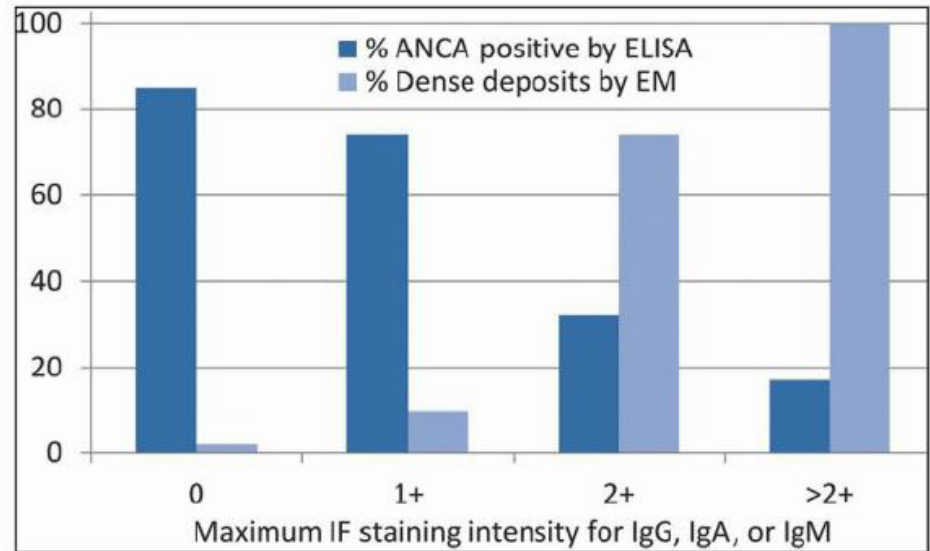
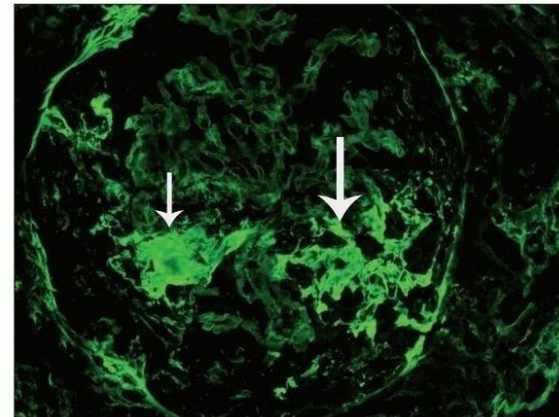


FIGURE 16.20 Graph showing the relationship between the likelihood of a positive ANCA serology and identification of immune complex-type electron-dense deposits by electron microscopy on the y-axis as a function of the amount of staining for immunoglobulin on the x-axis. The data are derived from 213 patients with crescentic glomerulonephritis ( $\geq 50\%$  glomerular crescents) evaluated in the University of North Carolina Nephropathology Laboratory. Patients with anti-GBM disease and lupus nephritis were excluded from the study.

**Αρνητικός ανοσοφθορισμός,** στο Ινωδογόνο μπορεί να αναδεικνύεται η ινιδοειδής νέκρωση.



Heptinstall's pathology of the kidney



**Prevalences of Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, Wegener's Granulomatosis, and Churg-Strauss Syndrome in a French Urban Multiethnic Population in 2000: A Capture-Recapture Estimate**

ALFRED MAHR,<sup>1</sup> LOÏC GUILLEVIN,<sup>2</sup> MARC POISSONNET,<sup>3</sup> AND SÉGOLÈNE AYMÉ<sup>4</sup>

- Συχνότερη πρωτοπαθής αγγειίτιδα μικρών αγγείων, ~60-70 έτη.
- Μικρή υπεροχή αρρένων.
- Σπάνια νόσος (Ευρώπη: 25/1,000,000 MPA, 24/1,000,000 GPA, 11/1,000,000 EGPA έναντι 31/1,000,000 PAN).
- **MPA συχνότερη σε νότια Ευρώπη και Ασία** (πιθανώς γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες).
- **GPA συχνότερη σε βορειοευρωπαίους** και Αυστραλία.
- Προσβάλλει φλεβίδια, τριχοειδή και αρτηριόλια, αλλά μπορεί να προσβάλλει και **μέσου μεγέθους αρτηρίες**.
- Παρόμοια ιστολογική εικόνα υποτύπων, επιμέρους μικρές διαφορές.

# Συχνότερη αιτία μηνοειδικής ΣΝ

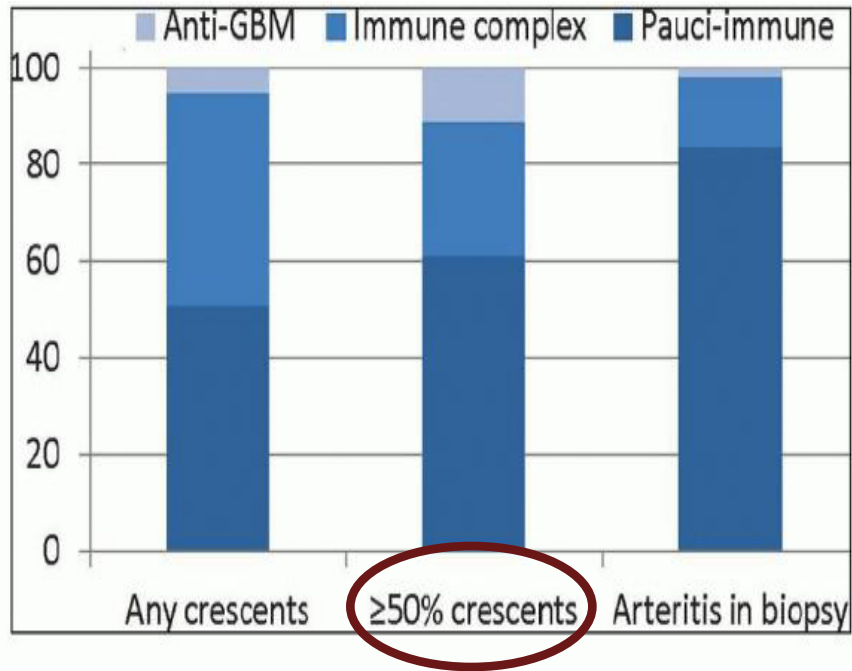


FIGURE 16.1 Frequency of immunopathologic categories of glomerulonephritis in native kidney biopsies evaluated by immunofluorescence microscopy in the University of North Carolina Nephropathology Laboratory. Data are derived from 540 patients with any crescents, 195 patients with  $\geq 50\%$  crescents, and 37 patients with arteritis in the biopsy (137). The anti-GBM patient with arteritis was ANCA positive.

Heptinstall's pathology of the kidney

# Ηλικιακή κατανομή

1684 Clinical Journal of the American Society of Nephrology

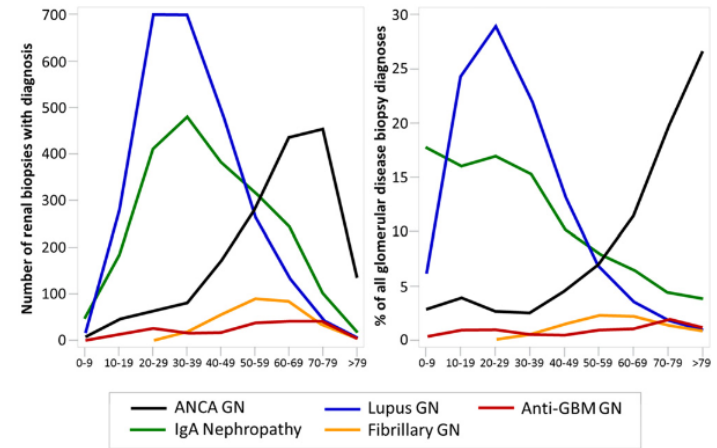


Figure 3. | These data are derived from 21,374 patients with any form of glomerular disease identified in renal biopsy specimens evaluated by the University of North Carolina Nephropathology Laboratory from 1986 to 2015. Only a subset of the most common glomerular disease categories that cause GN are shown on these graphs (modified from reference 13, with permission). Anti-GBM GN, anti-glomerular basement membrane GN.

Clin J Am Soc Nephrol 12: 1680–1691, 2017

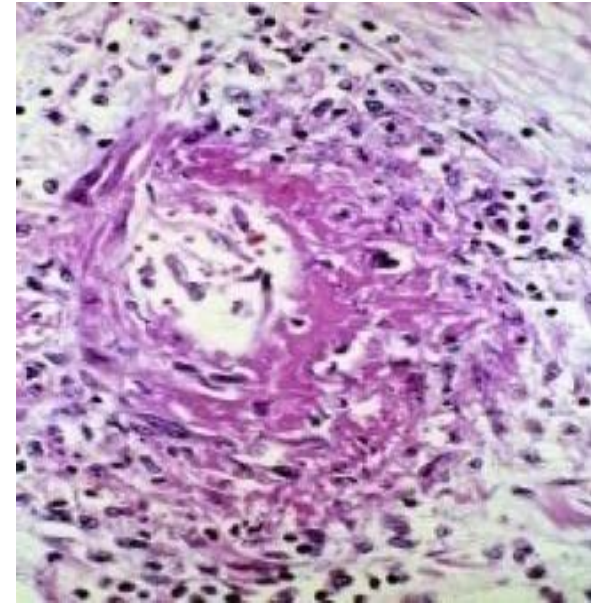
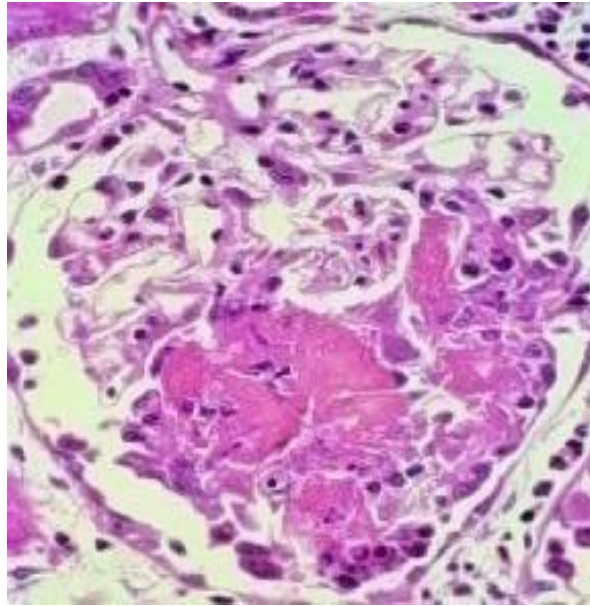
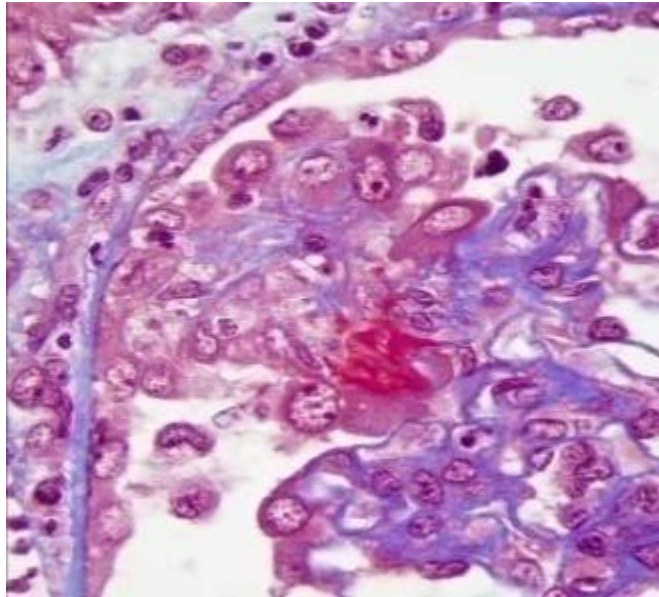


# ANCA αγγειίτιδα (ANCA associated vasculitis)

- Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα GPA (Wegener's).
- Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA).
- Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Churg-Strauss)
- Αυτοπεριοριζόμενη στο νεφρό αγγειίτιδα (renal limited).

	Proteinase 3 (PR3/c-Anca)	Myeloperoxidase (MPO/p-ANCA)	Negative
Wegener's granulomatosis	75%	20%	5%
Microscopic polyangiitis	40%	50%	10%
Churg-Strauss syndrome	10%	60%	30%
— Pauci-immune glomerulonephritis	20%	70%	10%

# Νεκρωτική ανοσοπενική αγγειίτιδα (ANCA)

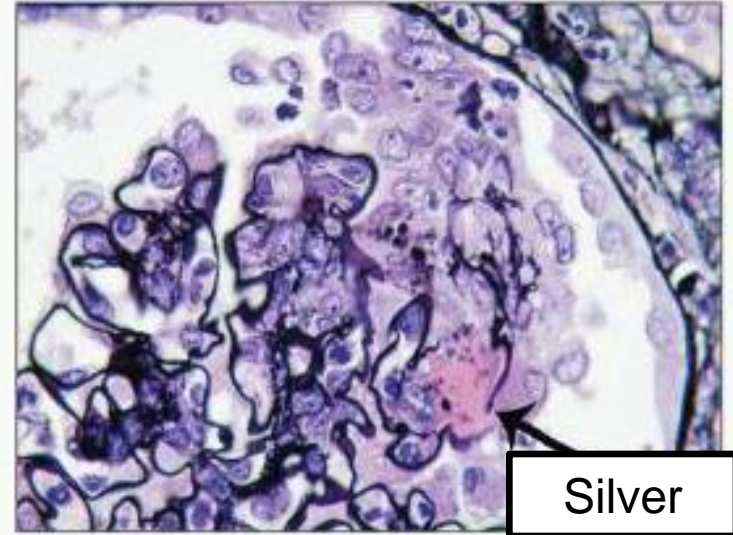
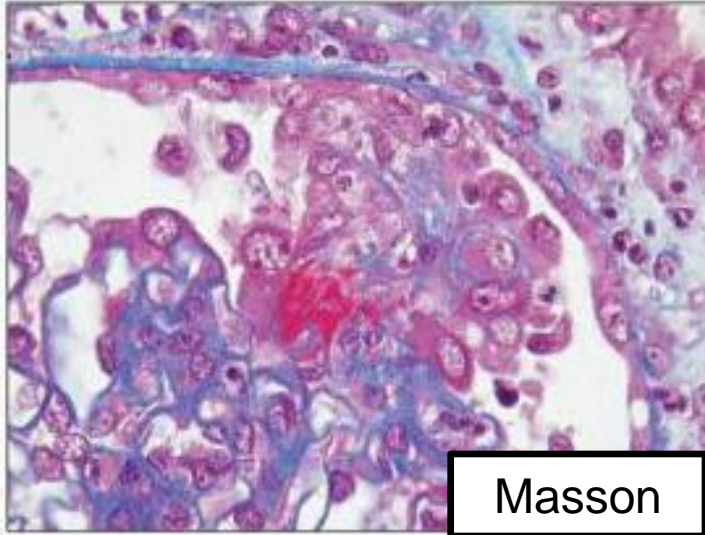


Αξιοσημείωτη η **απουσία** μεσαγγειακής ή ενδοτριχοειδικής υπερπλασίας & ανοσοσυμπλεγμάτων.

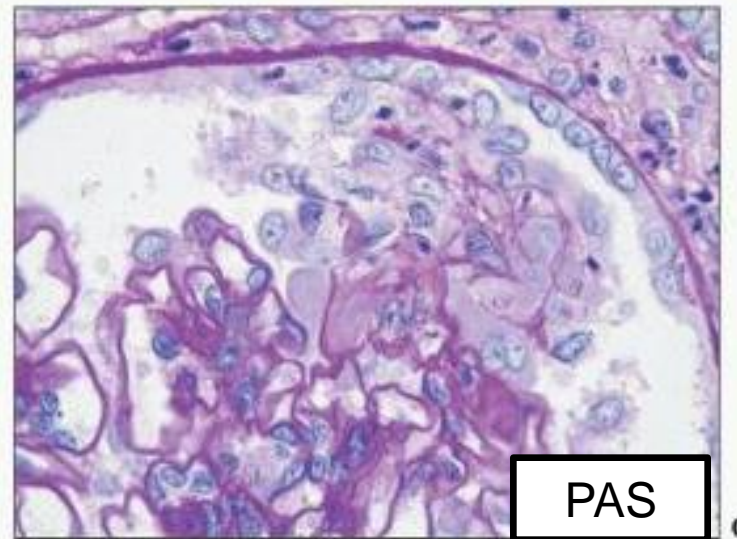
Τα σπειράματα είναι φυσιολογικά μακριά από τις νεκρώσεις/μηνοειδείς.

«Μηνοειδική ΣΝ»: >50% σπειραμάτων με μηνοειδείς σχηματισμούς.

«ΣΝ με μηνοειδείς σχηματισμούς»: <50% μηνοειδείς.

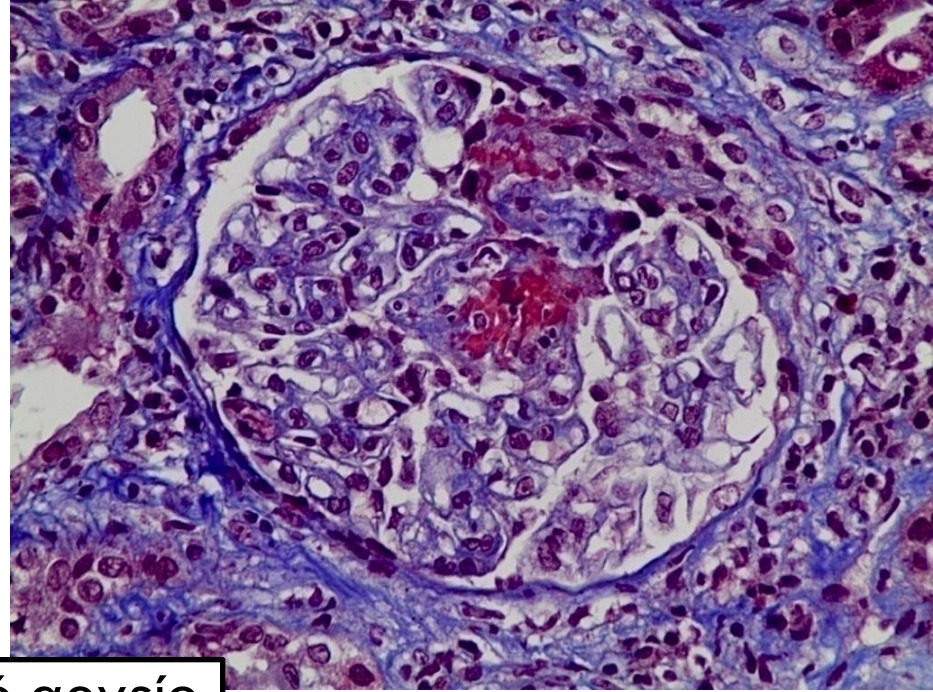
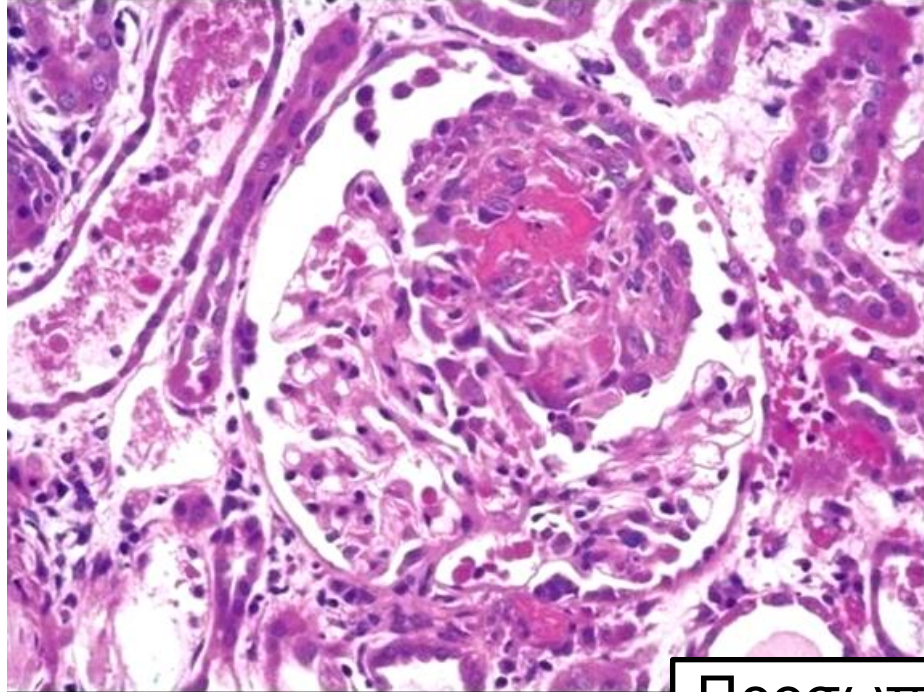


Ιστοχημικές  
χρώσεις, PAS,  
Masson, Silver.

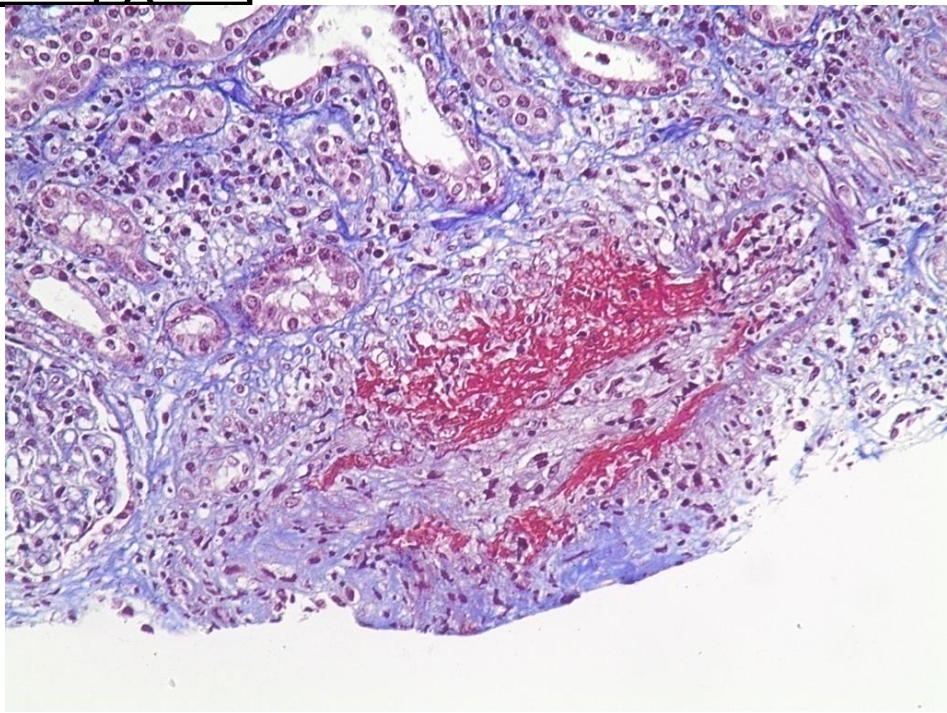
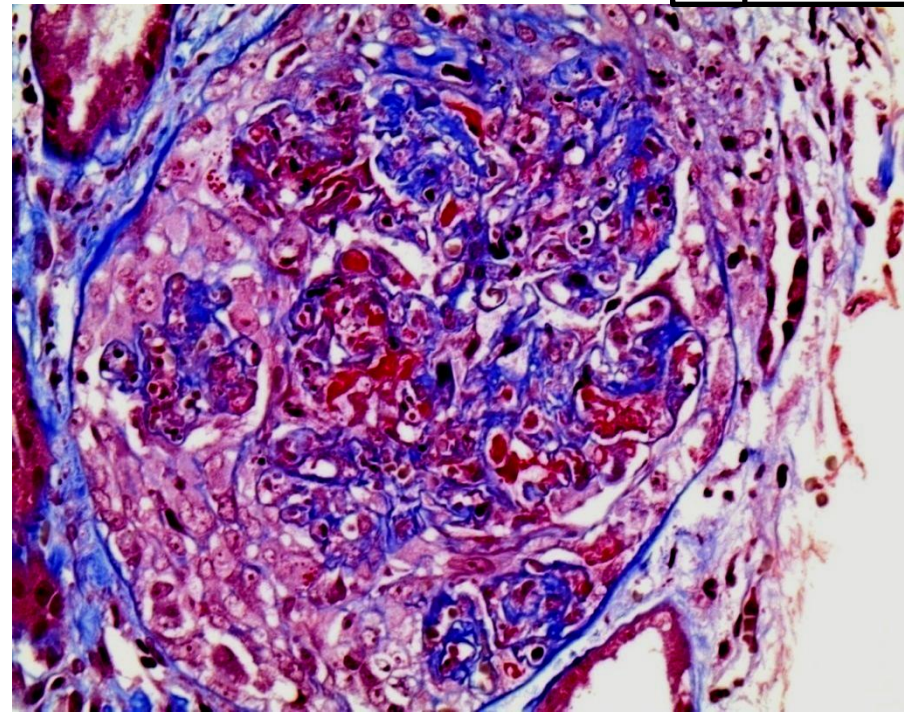


Heptinstall's pathology of the kidney

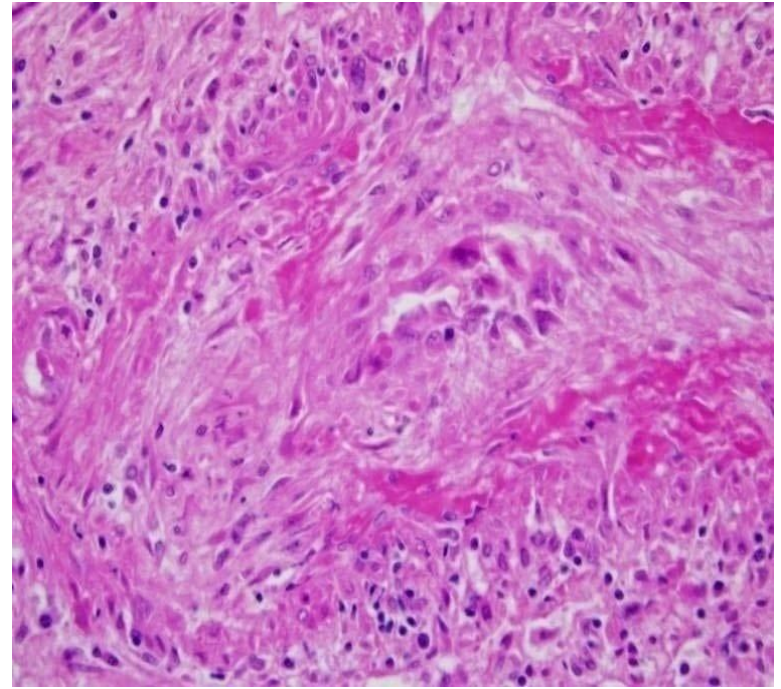
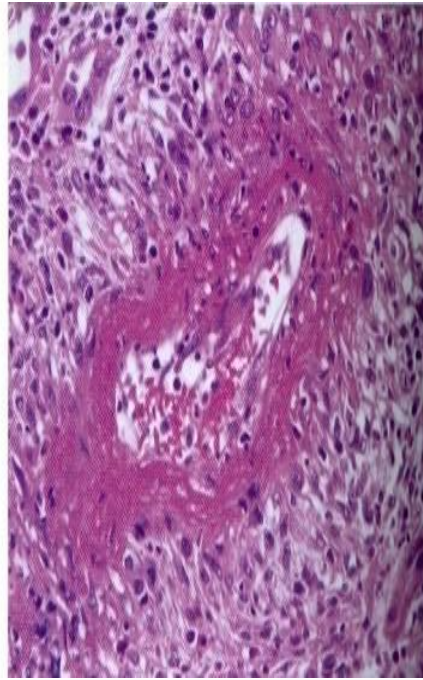
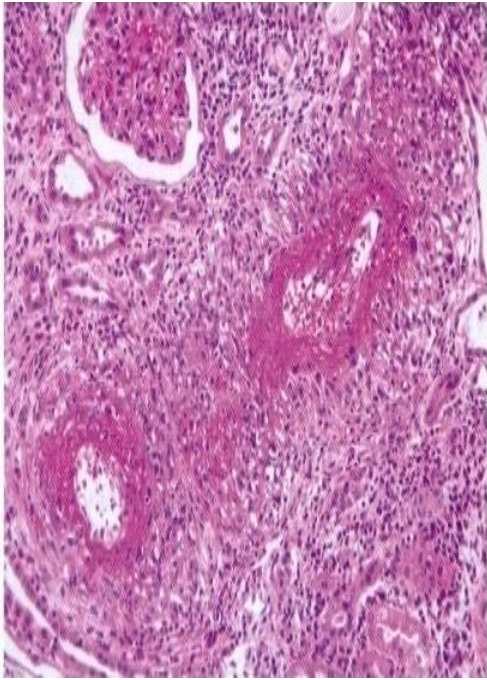




Προσωπικό αρχείο





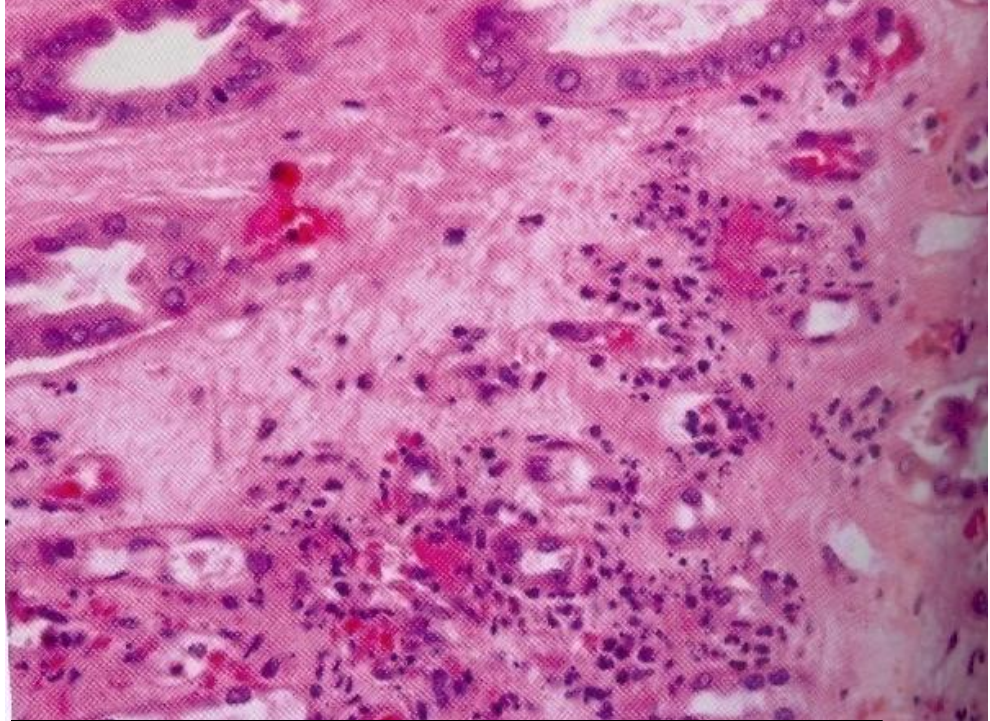


ANCA νεκρωτική αγγειίτιδα, με προσβολή μεσολοβίδας αρτηρίας

«Σκληρυντική» αγγειίτιδα, με υπόλειμμα ινιδοειδούς νέκρωσης

➤ Πιθανώς να υπάρχει υποεκτίμηση της συχνότητας της προσβολής αγγείων στη νεφρική βιοψία (Jennette 13%, Savage 19%, Vizjak 23%).

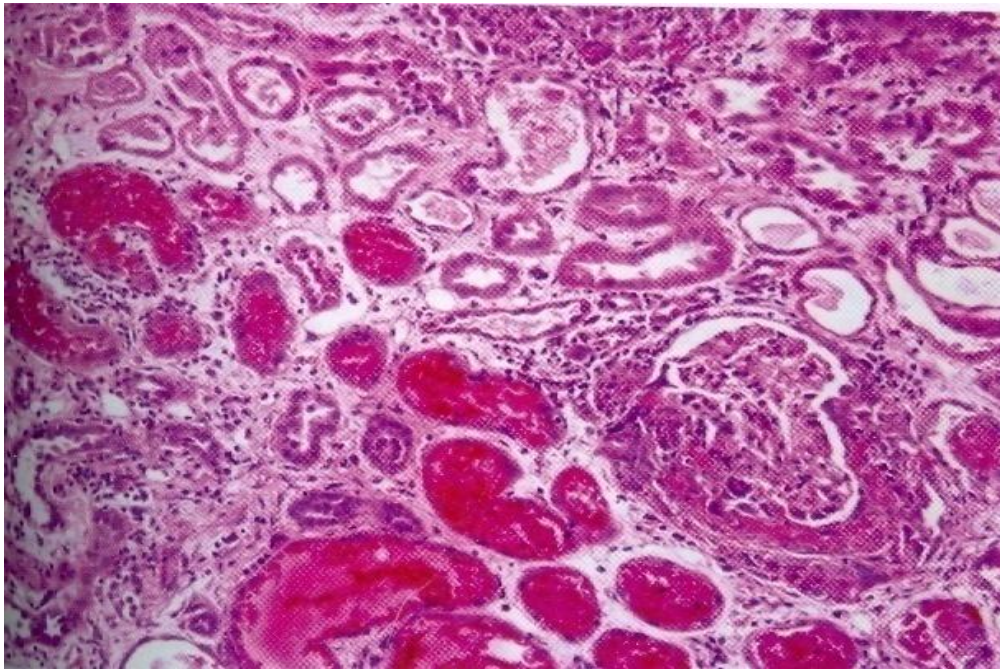




«Έμμεσα» στοιχεία αγγειίτιδας,  
βοηθητικά σε μικρή βιοψία

Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα  
μυελώδους μοίρας  
(medullary angiitis)

Ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι





# Η φύση της νόσου

- ✓ Σπειράματα με μηνοειδείς σχημ. και νεκρώσεις, γειτνιάζουν με τελείως φυσιολογικά σπειράματα, αλλά και στο ίδιο σπείραμα, μπορεί τμήμα του να είναι φυσιολογικό & το υπόλοιπο κατεστραμμένο.
- ✓ Οι αλλοιώσεις μπορεί να είναι εστιακές, αναγκαία τα βαθύτερα επίπεδα στη βιοψία.
- ✓ Η φλεγμονή εντονότερη, πέριξ των προσβεβλημένων σπειραμάτων.

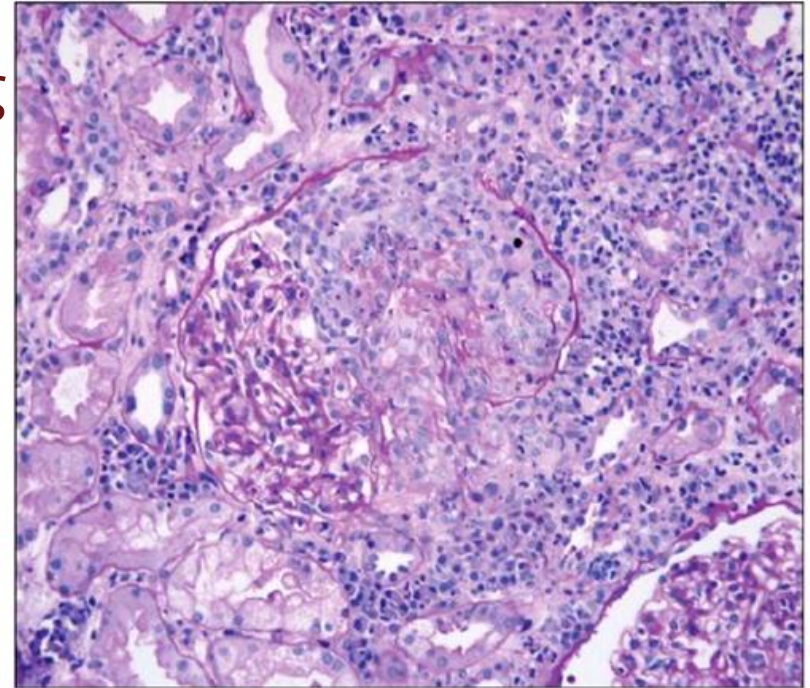
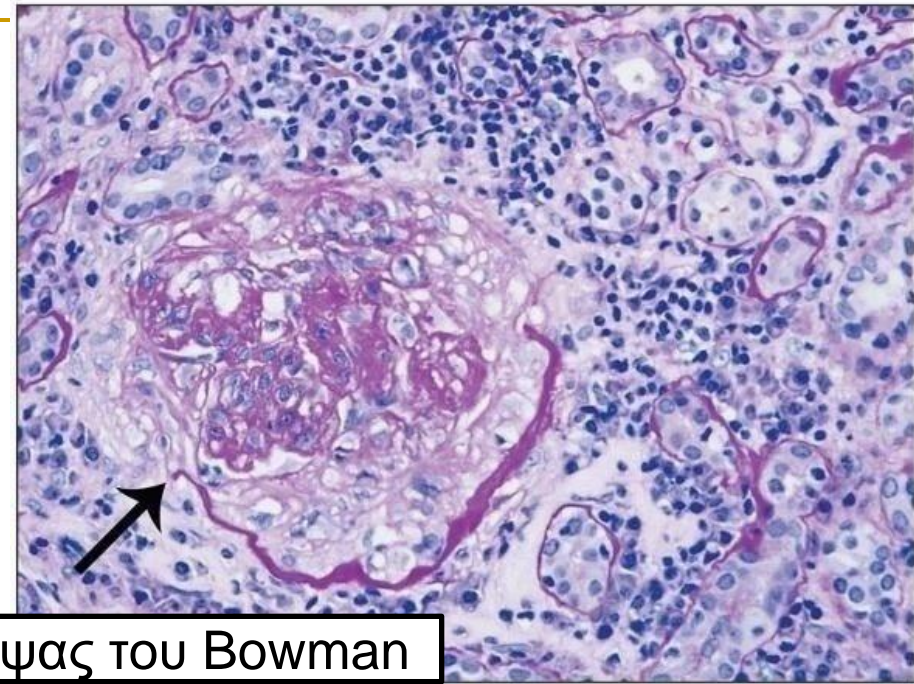
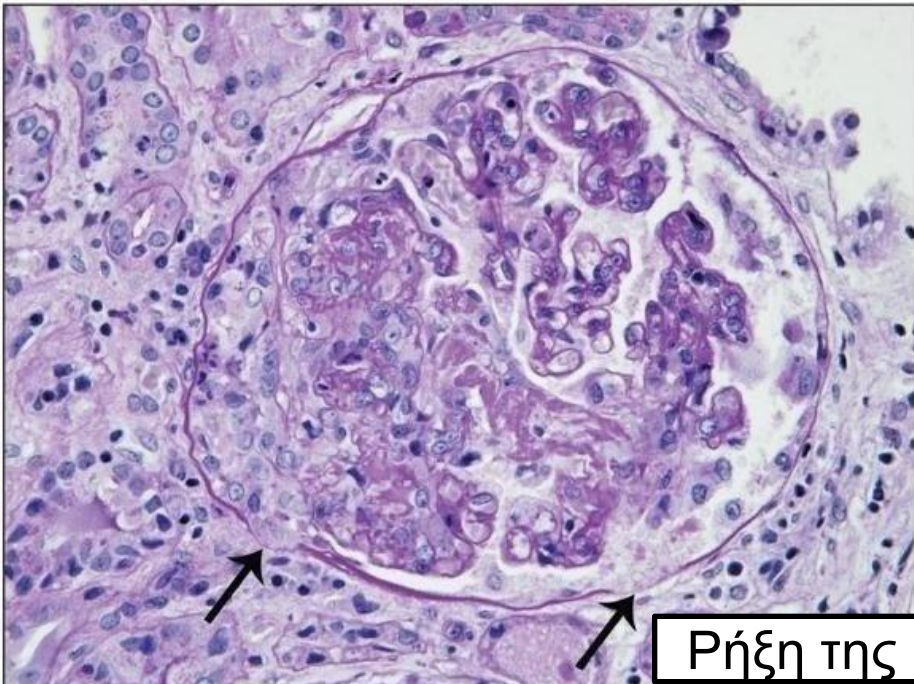


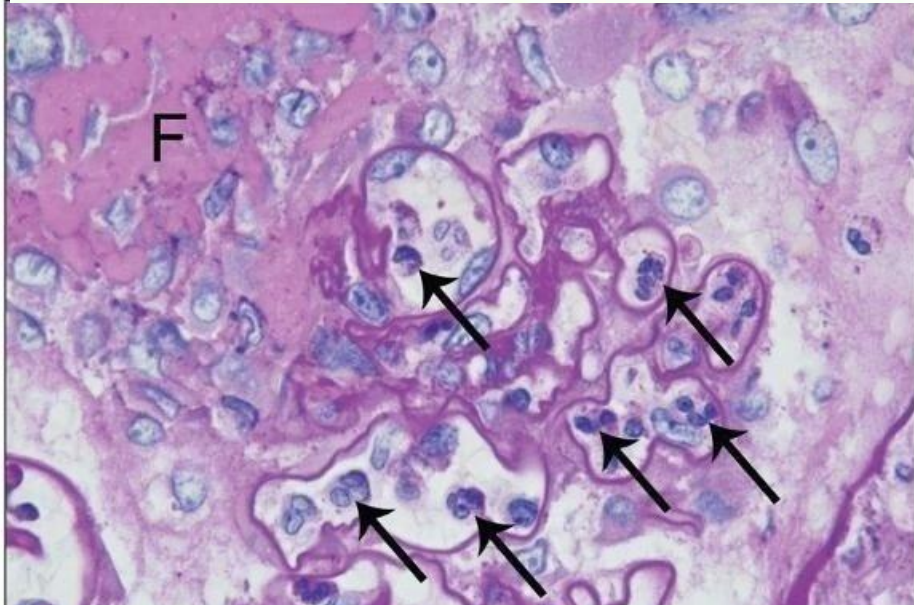
FIGURE 16.18 Glomerulus affected by pauci-immune crescentic glomerulonephritis with a portion of the tuft on the left having no significant histologic changes, whereas the portion on the right has extensive necrosis with an associated cellular crescent and disruption of the Bowman capsule. Also note that the tubulointerstitial tissue adjacent to the intact portion of the tuft on the left has only minimal inflammation, whereas the tubulointerstitial tissue adjacent to the inflamed portion of the tuft and the ruptured Bowman capsule is intensely inflamed. (PAS stain.)





Ρήξη της κάψας του Bowman

✓ Σε αντίθεση με τη νεφρίτιδα ΣΕΛ, τα φλεγμονώδη κύτταρα **περιορίζονται μόνο σε περιοχές πλησίον ινιδοειδούς νέκρωσης.**



Φλεγμονώδη κύτταρα στα σπειράματα



# Εξέλιξη της νόσου, σύγκριση με ορισμούς ΣΕΛ

Cellular crescent: >10% cellular components

Fibrous crescent: >90% extracellular matrix

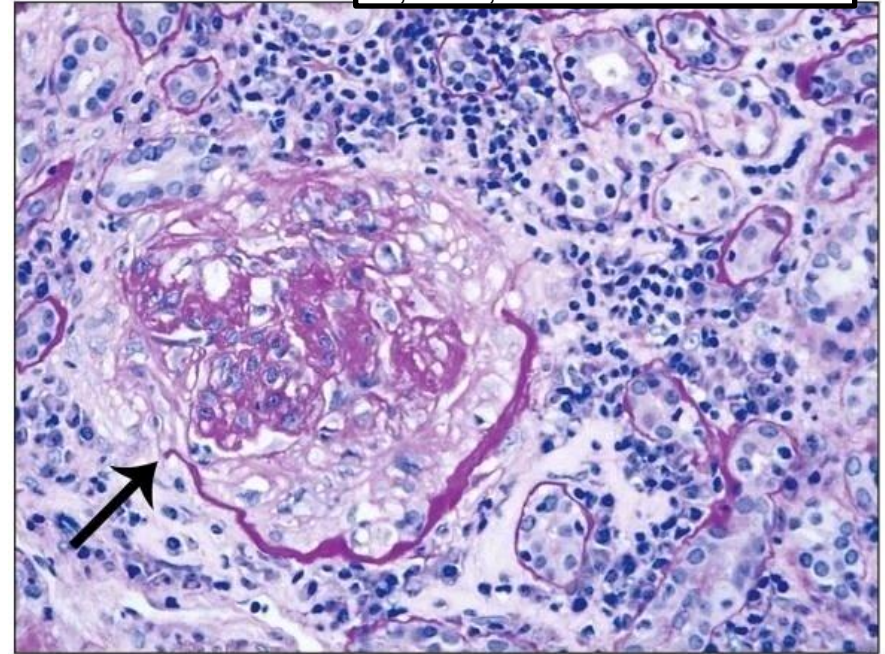
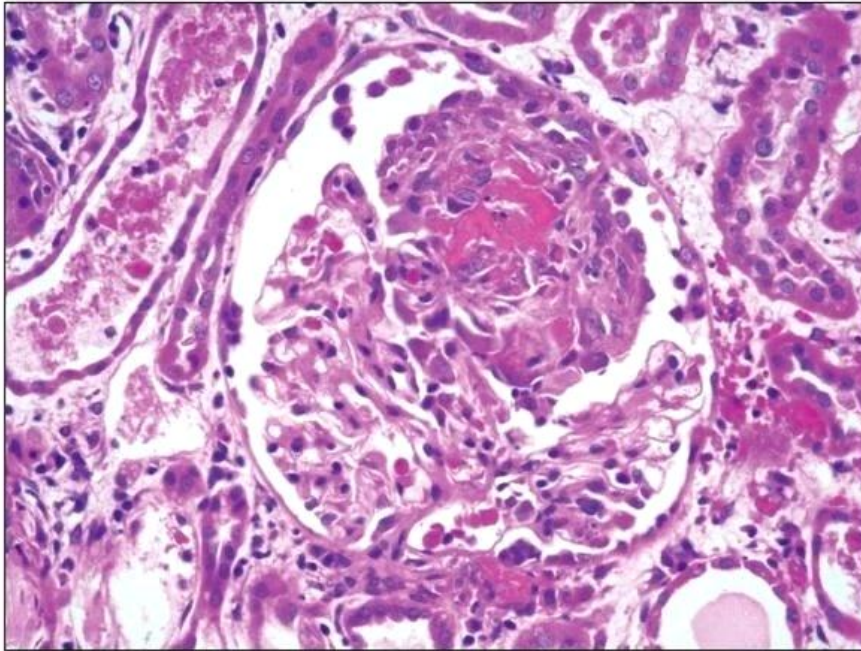
J Am Soc Nephrol 21: 1628–1636, 2010, Berden classification

Cellular crescent: more than 75% cells and fibrin and less than 25% fibrous matrix (C)

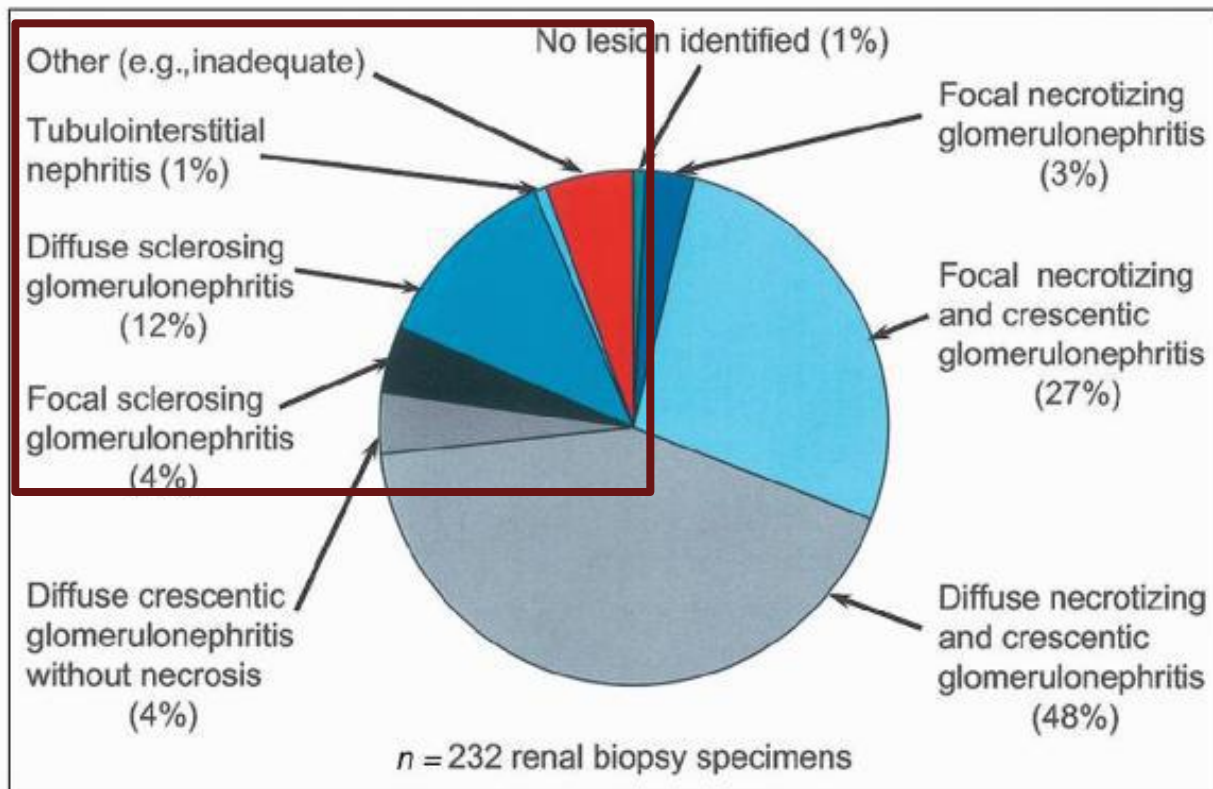
Fibrous crescent: more than 75% fibrous matrix and less than 25% cells and fibrin (D)

Fibrocellular crescent: 25-75% cells and fibrin and the remainder fibrous matrix (E)

Kidney Int. Apr;93(4):789-796, 2018, Bahema revision SLE



Σε τελικό στάδιο, οι νεκρώσεις απουσιάζουν και οι κυτταρικοί μηνοειδείς σχηματισμοί μετατρέπονται σε ινοκυτταρικούς και σε ινώδεις με αποτέλεσμα την απώλεια σπειραμάτων & τη σπειραματοσκλήρυνση.



- Σε χρόνια φάση η διάγνωση είναι δύσκολη ή αδύνατη:
  - πρότυπο «σκληρυντικής ΣΝ»
  - ομοιάζουσα με χρόνια “FSGS”.
- Αγγείιτιδες σε χρόνια φάση έχουν διαγνωσθεί ως «FSGS».



# Συχνότερα κλινικά ερωτήματα

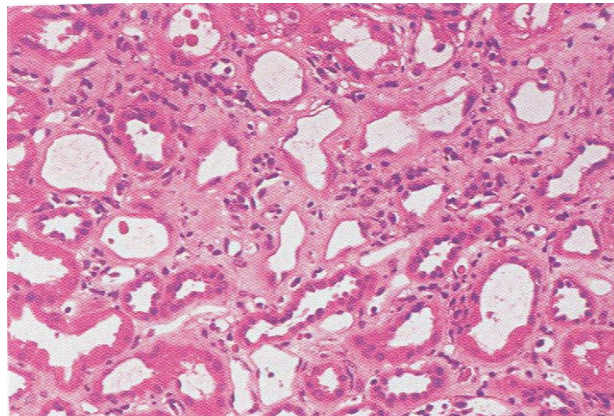
## ■ Διάγνωση:

- Επιβεβαίωση.
- Ανατροπή (ασθενώς p-ANCA+ & IgA στη βιοψία, ή το αντίθετο, νεκρώσεις που κλινικά δεν αναμένονται).

■ Να δοθεί θεραπεία; (νεκρώσεις vs σκλ).

■ Θα βγει ο ασθενής από την αιμοκάθαρση; Να διακοπεί η θεραπεία;

■ Η ΟΣΒ υποδηλώνει «μη ολοκληρωτική» βλάβη.



*Kidney International, Vol. 61 (2002), pp. 80-89*

CELL BIOLOGY – IMMUNOLOGY – PATHOLOGY

Renal histology in ANCA-associated vasculitis: Differences between diagnostic and serologic subgroups

HERBERT A. HAUER, INGEBORG M. BAJEMA, HANS C. VAN HOUWELINGEN, FRANCO FERRARIO, LAURE-HELENE NOEL, RÜDIGER WALDHERR, DAVID R.W. JAYNE, NIELS RASMUSSEN, JAN A. BRUIN, and E. CHRISTIAAN HAGEN, on behalf of the EUROPEAN VASCULITIS STUDY GROUP (EUVAS)<sup>1</sup>

**Χρονιότητα πιο συχνά στην MPA, οι βλάβες ετερογενείς χρονικά, σε αντίθεση με GPA.**

Table 4. Main glomerular lesions in MPA, RLV

Lesions	MPA (N=80)		RLV (N=19)		WG (N=73)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Normal glomeruli	21	22	27	25	40	34
Fibrinoid necrosis	21	25	21	26	23	26
Crescents <sup>a</sup>	47	28	49	33	42	32
Cellular crescents	45	28	55	27	45	29
Fibrous crescents	7	10	3	6	4	9
Glomerulosclerosis	30	29	23	25	16	23
Periglomerular infiltrates	10	16	16	20	9	12
Granulomatous reaction	4	13	2	6	2	8

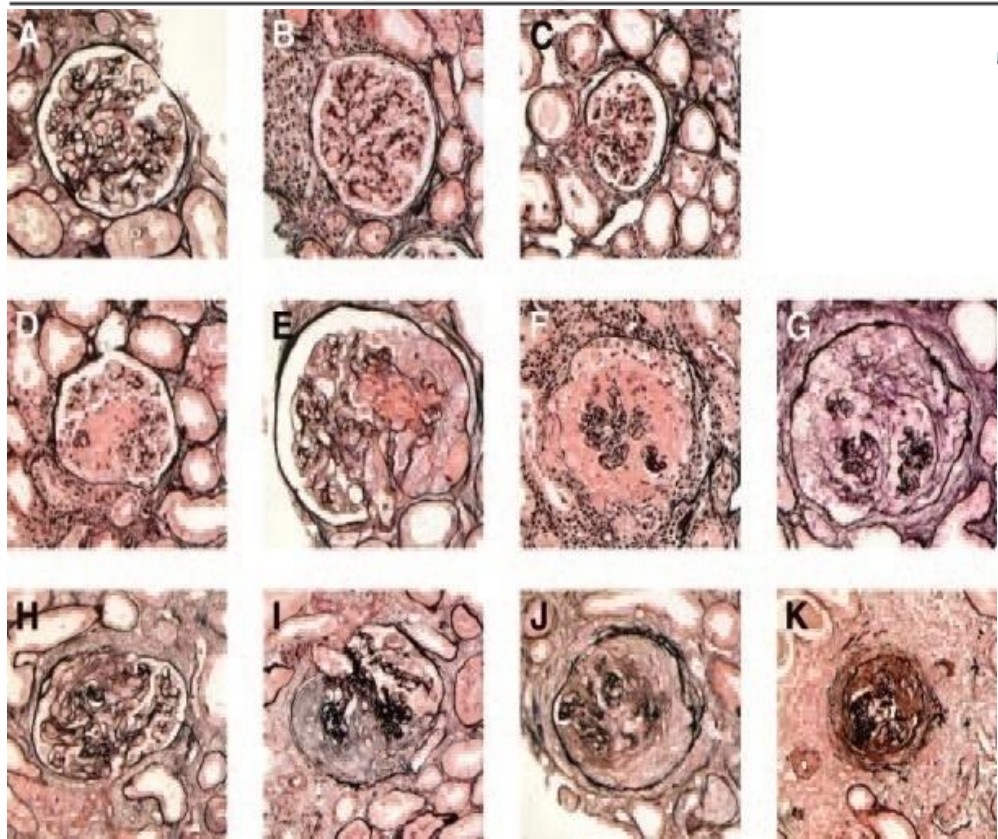
<sup>a</sup>The mean percentage of cellular crescents and fibrous crescents together is usually different from were not scored if crescents were absent

## Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis

Annelies E. Berden,\* Franco Ferrario,<sup>†</sup> E. Christiaan Hagen,<sup>‡</sup> David R. Jayne,<sup>§</sup> J. Charles Jennette,<sup>||</sup> Kensuke Joh,<sup>¶</sup> Irmgard Neumann,\*\* Laure-Hélène Noël,<sup>††</sup> Charles D. Pusey,<sup>‡‡</sup> Rüdiger Waldherr,<sup>§§</sup> Jan A. Bruijn,\* and Ingeborg M. Bajema\*

**Table 2.** Classification schema for ANCA-associated glomerulonephritis

Class	Inclusion Criteria <sup>a</sup>
Focal	≥50% normal glomeruli
Crescentic	≥50% glomeruli with cellular crescents
Mixed	<50% normal, <50% crescentic, <50% globally sclerotic glomeruli
Sclerotic	≥50% globally sclerotic glomeruli



## ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis

Luis F. Quintana<sup>1,2</sup>, Nuria S. Peréz<sup>2</sup>, Erika De Sousa<sup>1</sup>, Lida M. Rodas<sup>2</sup>, Meryl H. Griffiths<sup>3</sup>, Manel Solé<sup>4</sup> and David Jayne<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Cambridge, Vasculitis and Lupus Clinic, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK, <sup>2</sup>Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>3</sup>Department of Histopathology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK and <sup>4</sup>Department of Pathology, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

**Table 3.** ANCA serotype frequency among glomerular lesion categories

Histological subgrouping	ANCA type	
	PR3	MPO
Focal, <i>n</i> (%) <sup>^</sup>	17 (33)	13 (18)
Crescentic, <i>n</i> (%) <sup>^</sup>	14 (28)	16 (21)
Mixed, <i>n</i> (%) <sup>*</sup>	18 (35)	32 (44)
Sclerotic, <i>n</i> (%) <sup>*</sup>	2 (4)	12 (16)

<sup>^</sup>P = 0.05.

<sup>\*</sup>There were differences in the frequency of mixed and sclerotic classes between MPO and PR3-ANCA patients (P < 0.05).

- Σε δεύτερη μελέτη, ανακοίνωσαν παρόμοια πρόγνωση για μικτή και μηννοειδική. Ίσως ευθύνεται η ετερογένεια της μικτής.



## Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis



see commentary on page 1045

Silke R. Brix<sup>1</sup>, Mercedes Noriega<sup>2</sup>, Pierre Tennstedt<sup>3</sup>, Eik Vettorazzi<sup>4</sup>, Martin Busch<sup>5</sup>, Martin Nitschke<sup>6</sup>, Wolfram J. Jabs<sup>7</sup>, Fedai Özcan<sup>8</sup>, Ralph Wendt<sup>9</sup>, Martin Hausberg<sup>10</sup>, Lorenz Sellin<sup>11</sup>, Ulf Panzer<sup>1</sup>, Tobias B. Huber<sup>1</sup>, Rüdiger Waldherr<sup>12</sup>, Helmut Hopfer<sup>13</sup>, Rolf A.K. Stahl<sup>1</sup> and Thorsten Wiech<sup>2</sup>

■ Όταν η e-GFR είναι χαμηλή (<15ml/min/1,73m<sup>2</sup>), προγνωστική αξία έχει μόνο ο αριθμός (ποσοστό) των φυσιολογικών σπειραμάτων, και ανεπαρκεί η κατάταξη της Berden (<10% φυσιολογικών σπειραμάτων, πτωχή πρόγνωση).

<b>a</b>						
Risk factor	N (%)	β Coefficient	HR	95% CI	P value	Points
<b>Percentage of normal glomeruli (N)</b>						
N0 >25%	61 (53)	Ref.				0
N1 10%–25%	39 (33.9)	1.49	4.42	1.18–16.5	0.027	4
N2 <10%	15 (13)	2.39	10.9	2.77–42.6	<0.001	6
<b>Tubular atrophy + interstitial fibrosis (T)</b>						
T0 ≤25%	63 (54.8)	Ref.				0
T1 >25%	52 (45.2)	0.80	2.22	0.82–6	0.117	2
<b>Renal function at time of diagnosis (GFR)</b>						
G0 >15 ml/min	77 (67)	Ref.				0
G1 ≤15 ml/min	38 (33)	1.06	2.89	1.19–7.02	0.019	3
<b>b</b>						
Risk group	Points					
Low	0					
Medium	2–7					
High	8–11					

**Figure 4 | Risk score proposal.** (a) Clinicopathologic scoring system in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis with parameters normal glomeruli (N), tubular atrophy and interstitial fibrosis (T), and estimated glomerular filtration rate (eGFR; G) at the time of biopsy. Proposal of a risk score with points for certain events (row 7). The sum of score points ranges from 0 (no risk factors) to 11 (N2 <10%, T1 >25%, and G1 ≤15 ml/min). (b) Risk score dividing patients into 3 risk groups: low, 0 points; medium, 2–7 points; and high, 8–11 points. CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

# Συνύπαρξη νόσου

- ~5% των ασθενών με ANCA αγγειίτιδα, έχουν **επίσης anti-GBM αντισώματα**, ενώ ~35% των ασθενών με νόσο anti-GBM έχουν ANCA (συνήθως MPO-ANCA).
- Ήπια IgA χρώση. Σημαντικό: **δεν είναι IgA νεφροπάθεια**, μπορεί να συνυπάρχει ήπια IgA νεφροπάθεια, όμως η θεραπεία, η έκβαση και οι υποτροπές καθορίζονται από την ANCA αγγειίτιδα.

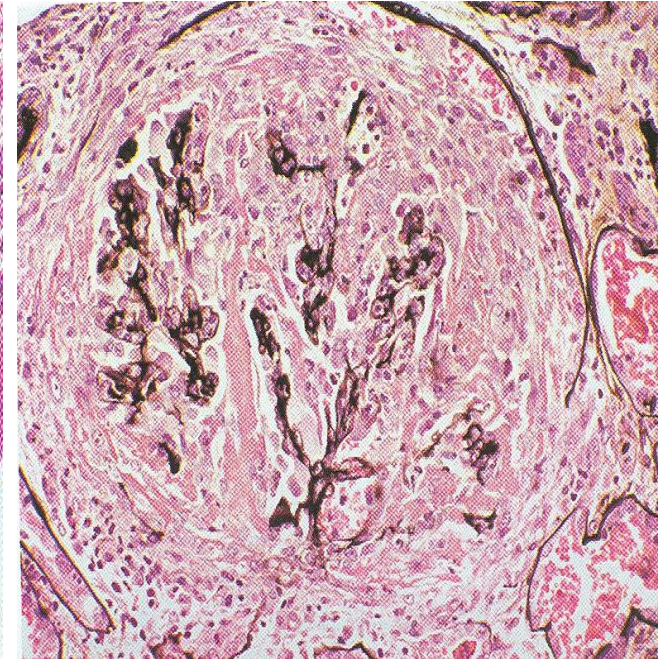
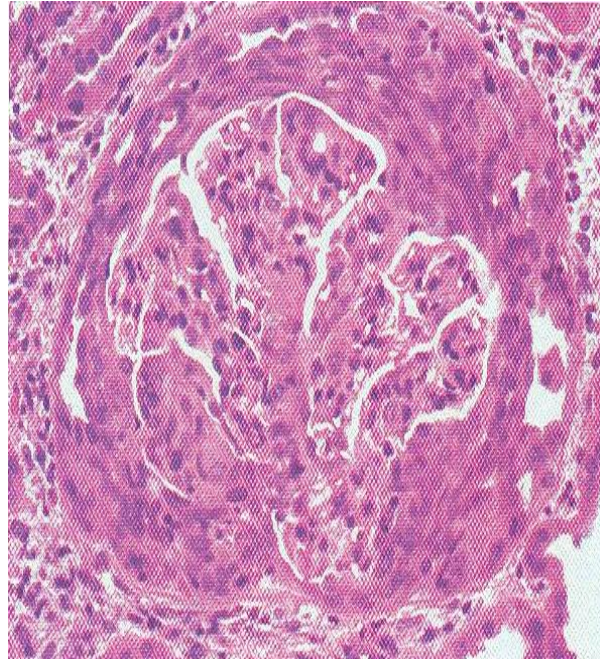
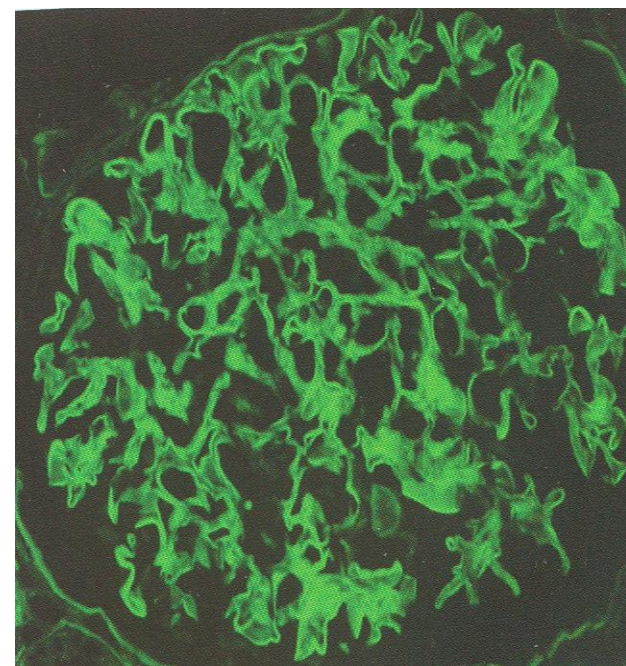
Haas M. et al. Am J Kidney Dis 2000 Oct;36(4):709-18

- Μεμβρανώδης Σπειραματοπάθεια.



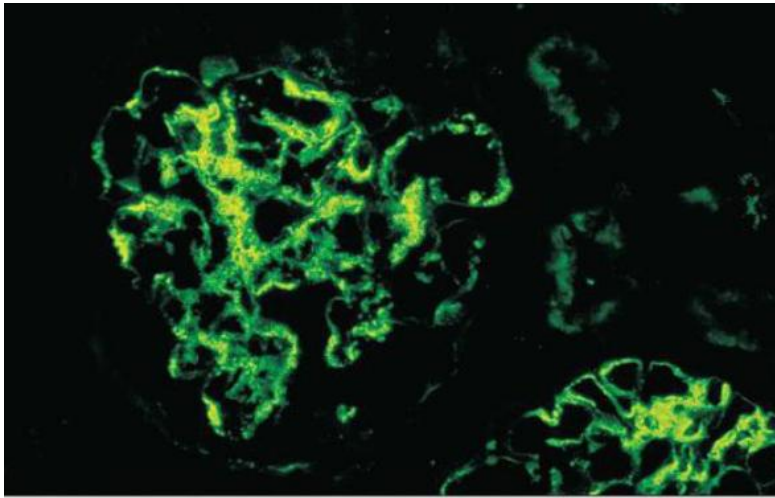
# Νόσος έναντι των σπειρ. βασιικών μεμβρανών

Νέκρωση, ινική → ρήξη μεμβρανών → αντιδραστική υπερπλασία επιθηλιακών κυττάρων της κάψας Bowman.





# Ανοσοσυμπλεγματού τύπου αγγειίτιδες μικρών αγγείων



Cryoglobulinemic Glomerulonephritis and Vasculitis

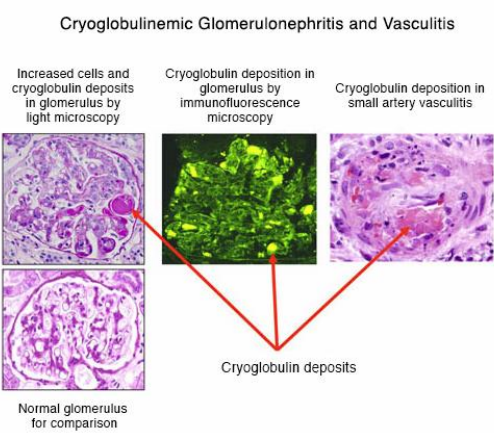
Increased cells and cryoglobulin deposits in glomerulus by light microscopy

Cryoglobulin deposition in glomerulus by immunofluorescence microscopy

Cryoglobulin deposition in small artery vasculitis

Normal glomerulus for comparison

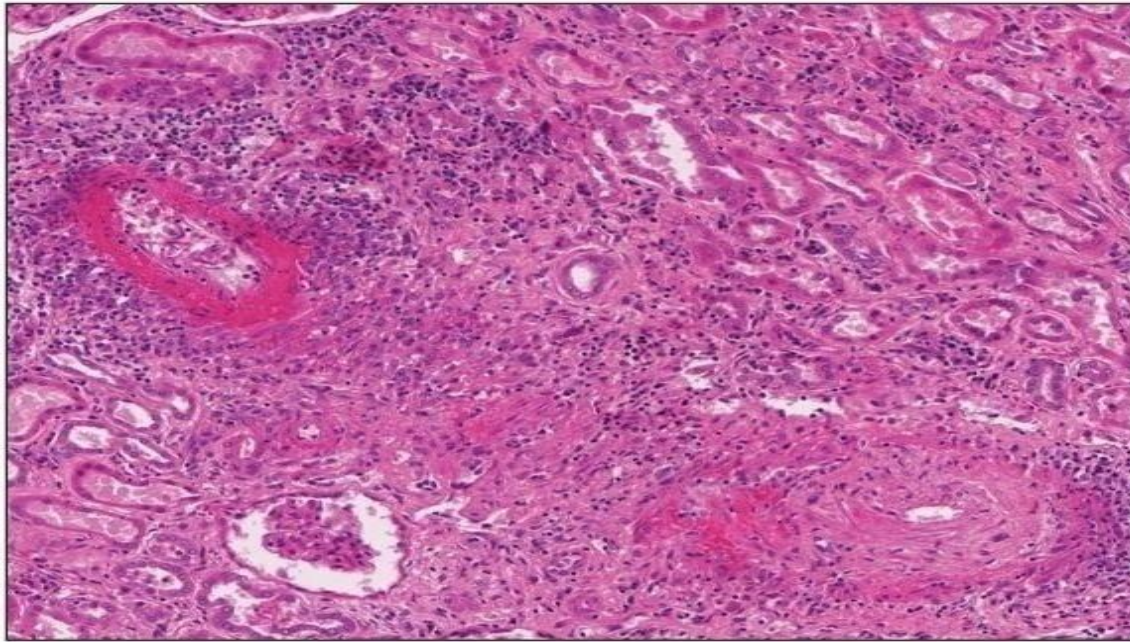
Cryoglobulin deposits



Κρυσφαιριναιμική ΣΝ, με  
μεμβρανοϋπερπλαστικό πρότυπο



# Μέσου μεγέθους αγγειίτιδες, Οζώδης πολυαρθρίτιδα PAN

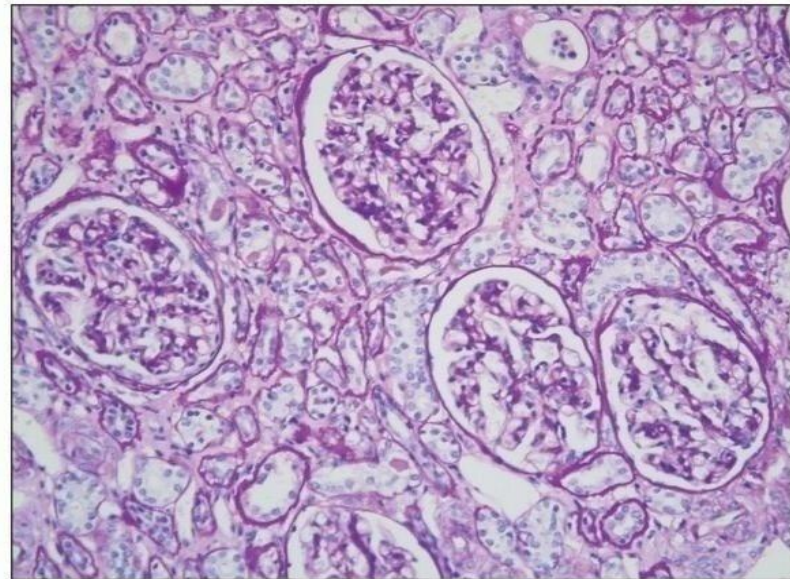
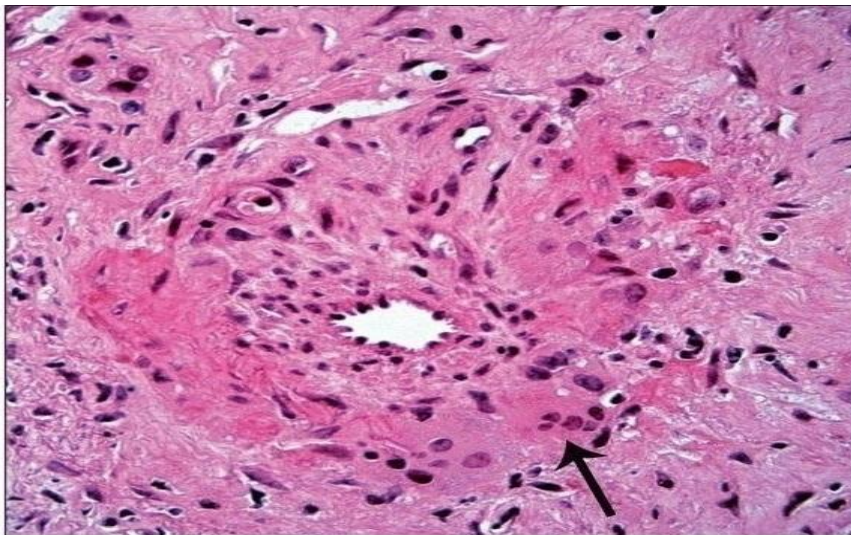
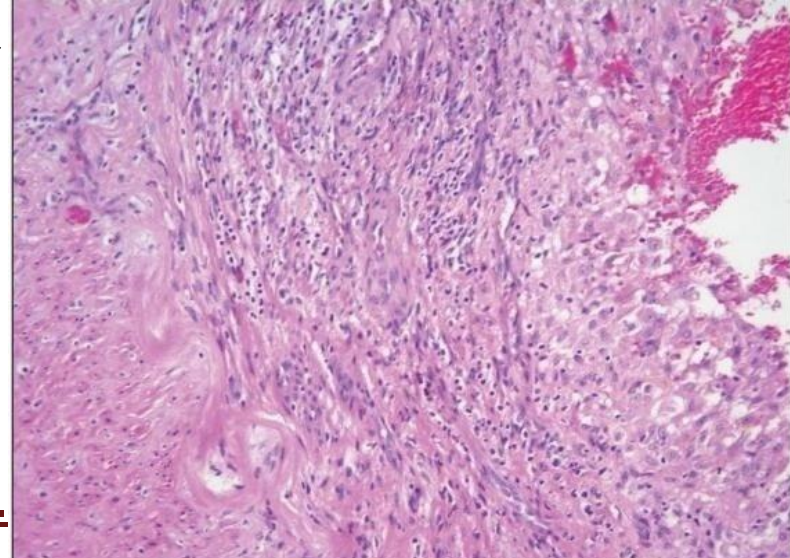


- Το **«πρότυπο»** των αγγειιτίδων (“grandfather” of vasculitis).
- Προσβάλλει μεσολόβιες & τοξοειδείς (συχνότερα), & **μεσολοβίδιες**.
- Άφθονη ινιδοειδής νέκρωση σε αγγεία.
- **Δεν προσβάλλει σπειράματα/αρτηριόλια.**
- Ισχαιμία σπειραμάτων, σκλήρυνση, βλάβες δευτεροπαθείς.
- Στένωση μεγ. αγγείων, **ισχαιμία, έμφρακτα, θρόμβωση.**



# Μεγάλου μεγέθους αγγείων -Γιγαντοκυτταρική

- Στο παρέγχυμα, ευρήματα παρόμοια με εκείνα της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας (νεφραγγειακή υπέρταση).
- «Συνωστισμός» σπειραμάτων.
- «Ενδοκρinoποίηση» σωληναρίων.
- Πιθανό: Γιγαντοκύτταρα και φλεγμονή πέριξ ελαστικών πετάλων νεφρικής αρτ. με διάσπαση των ελαστικών πετάλων.





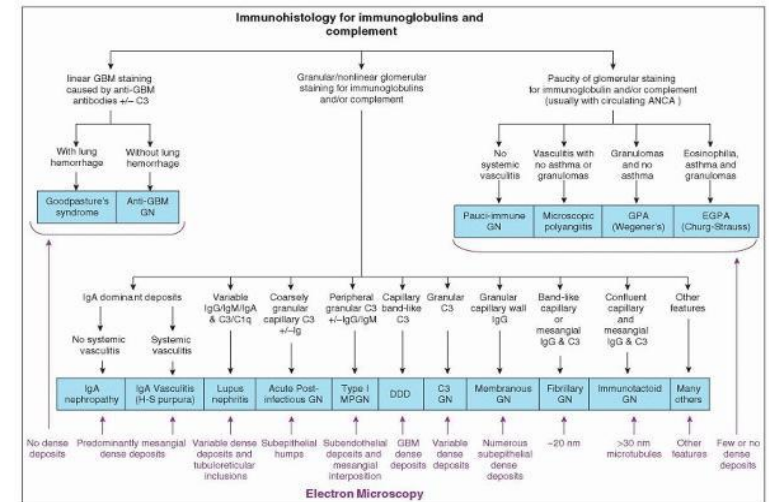
<b><u>ΣΥΝΟΨΗ ΔΔ</u></b>	<b>Κοκκιώματωση με πολυαγγειίτιδα</b>	<b>Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα</b>	<b>Οξώδης πολυαρτηρίτιδα</b>
Αγγεία	Τοξοειδής Μεσολοβίδια, <b>Σπειράματα</b>	Τοξοειδής Μεσολοβίδια <b>Σπειράματα</b>	Τοξοειδής, μεσολ. ή μεγάλοι κλάδοι <b>Όχι</b> σπειράματα
Παρουσία ANCA/νεφρική ανεπάρκεια (NA)	<b>80-90% c-ANCA</b> (localized 60%) /βαριά NA	<b>50-60% p-ANCA</b> 30-40% c-ANCA /βαριά NA	<b>&lt;20% χαμηλός</b> τίτλος p-ANCA /ήπια NA
Βλάβες σε σπειράματα	<b>Ινιδοειδής νέκρωση</b> <b>μηνοειδείς σχ.</b>	<b>Ινιδοειδής νέκρωση</b> <b>μηνοειδείς σχ.</b>	<b>Ισχαιμία,</b> σκλήρυνση
Είδος σπειραματικής βλάβης	<b>Ομοιόμορφες</b> <b>χρονικά - Ενεργείς</b>	<b>Ετερογενείς</b> <b>χρονικά</b> <b>Ενεργείς/Χρόνιες</b>	
Άλλες διαφορές	Συμμ. Πνευμόνων Ταχύτερη επιδ. ΝΛ, <b>Νεκρ. Κοκκιώματα</b> <b>στο διάμεσο χώρο</b> <b>μακριά από αγγεία</b>	Συμμ. Πνευμόνων, (-) κοκκιώματα στο διάμεσο χώρο <b>μακριά</b> από σπειράματα, αγγεία.	<b>Έμφρακτα,</b> <b>υπέρταση</b>

# ANCA: ΔΔ από άλλες ΤΕΣΝ

- ✓ Νόσοι συνδετικού ιστού
  - ❑ **Σ.Ε.Λ.**
  - ❑ Ρευματοειδής αρθρίτιδα (συνήθως ανοσοπενικές αγγ.)
  - ❑ Νόσος Behcet (συνήθως ανοσοπενικές αγγ.)
  - ❑ Sjogren: συν. διάμεση νεφρίτιδα.
- ✓ Άλλες ταχέως εξελισσόμενες ΣΝ
  - ❑ **Henoch- Schonlein (IgA αγγ).**
  - ❑ **Κρυσφαιριναιμία**
  - ❑ «Αγγειϊτιδικού τύπου» - ανοσοπενική μορφή λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας
  - ❑ **C3 ΣΝ & Μεταλοιμώδης ΣΝ.**

- ✓ **Νόσος έναντι των σπειραμ. βασικών μεμβρανών anti-GBM**

- Συνήθως, αλλά όχι πάντα:
- ✓ **Υπερπλαστικές**
  - ✓ **Ανοσοσυμπλεγματικές, ΑΦ+**
  - ✓ **Εναποθέσεις στο ΗΜ**



- ✓ **IgG γραμμοειδής σε ΑΦ, δεν είναι υπερπλαστική, χωρίς εναποθέσεις στο ΗΜ.**
- ✓ **Ινιδοειδείς νεκρώσεις, σχεδόν όλων των σπειραμάτων.**



# Συμπεράσματα

- Συχνά, **αλληλοκαλυπτόμενες κλινικές εικόνες** ανάμεσα σε διαφορετικές νοσολογικές οντότητες, **ανάγκη βιοψίας για καθορισμό διάγνωσης**, σημαντικός ο ΑΦ και η εικόνα στο ΟΜ.
- Δυνατότητα **ιστολογικής διάκρισης ενεργότητας και χρονιότητας** κάθε νόσου, σημαντική για τη θεραπευτική απόφαση.
- **Απαραίτητη η συνεργασία** ανάμεσα σε Ιατρούς διαφορετικών ειδικοτήτων.
- Κοινός στόχος, η **έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία**.

Ευχαριστώ