

System klasifikácie diabetickej nefropatie (CSDN [Classification System for Diabetic Nephropathy])

Podľa literárnych zdrojov spracoval MUDr. Lubomír POLAŠČÍN.
Spolupracovali MUDr. Judita ŠEDÁ a MUDr. Jozef FEKETE

Podľa článku publikovaného online 18. februára 2010 v časopise *Journal of the American Society of Nephrology*, medzinárodná skupina lekárov navrhla systém kategorizácie diabetickej nefropatie (DN), ktorá je hlavnou príčinou zlyhania obličiek.

Počet ľudí s cukrovkou predstavuje na celom svete 285 miliónov a naďalej rastie. Autori vyššie uvedeného článku konštatujú, že narastajúca incidencia bude mať za následok väčší počet prípadov DN.

„DN je zložitý stav s rozličnými stupňami závažnosti a rozličnými dôsledkami pre obličky,“ píše Jan Anthonie Bruijn, MD, PhD, a jeho kolegovia z Leidenského univerzitného medicínskeho strediska v Holandsku. „Na rozdiel od iných postihnutí obličiek, nemá diabetická nefropatia žiaden štandardný systém klasifikácie.“

V roku 2006 odborníci zo 16 univerzít vytvorili medzinárodný tím za účelom vyvinutia metódy kategorizácie diabetickej nefropatie typu 1 a typu 2. Ich cieľom bolo rozlíšiť asociované lézie podľa prognostickej závažnosti štandardizovaným spôsobom, ktorý by sa dal ľahko preniesť do klinickej praxe po celom svete.

Skupina lekárov rozdelila diabetickú nefropatiu do 4 tried na základe nálezov pri biopsii obličky. Tieto triedy siahajú od najmenej závažného postihnutia (trieda I) až po najzávažnejšie postihnutie (trieda IV):

- **Trieda I – zhrubnutie glomerulovej bazálnej membrány:** bioptický materiál, ktorý vo svetelnom mikroskope vykazuje mierne, nešpecifické zmeny. Žiadna mezangiálna expanzia, nodulárne zmnoženie mezangiálnej masy (Kimmelstielove-Wilsonove lézie) ani globálna glomeruloskleróza viac než polovice glomerulov.
- **Trieda II – mezangiálna expanzia, mierna (IIa) alebo závažná (IIb):** biopsie s akýmkoľvek stupňom mezangiálnej expanzie, ktorá sa nedá zaradiť do triedy III alebo IV.
- **Trieda III – nodulárna skleróza (Kimmelstielove-Wilsonove lézie):** prítomnosť minimálne 1 (jednej) silnej Kimmelstielovej-Wilsonovej lézie, ale nie viac než 50% globálna glomeruloskleróza.
- **Trieda IV – pokročilá diabetická glomeruloskleróza:** biopsie s viac než 50% globálnou glomerulosklerózou, pri ktorej je poškodenie známe ako kmeňové v dôsledku diabetickej nefropatie.

Uvedený panel odborníkov testoval svoj systém kategorizácie diabetickej nefropatie (CSDN) v pilotnej štúdii. Päť patológov, pracujúcich nezávisle na sebe, vyhodnotilo 25 biopsií, čo vyústilo do identickej klasifikácie v 18-tich prípadoch. Celkový výsledok pilotnej štúdie bol podľa výskumníkov „uspokojivý“ s korelačným koeficientom vo vnútri tried (intraclass correlation coefficient) 0,84.

Autori predpokladajú, že systém klasifikácie pomôže vedcom objaviť viac vedomostí o cestách progresie diabetickej nefropatie, a tak zlepšiť starostlivosť o pacientov. Upozorňujú, že výskum by sa mal v budúcnosti sústrediť na zhodnotenie klinických dôsledkov.

„Dôležitou otázkou pre každý histologický klasifikačný systém je to, či sa na jeho základe dajú predpovedať klinické výsledky,“ píše autori. „Cítíme, že by sa validácia mala urobiť v separátnych prospektívnych štúdiách, ktoré by prednostne zahŕňali protokolárne biopsie pacientov s cukrovkou typu 1 a typu 2 a jasne zadefinovali klinické hodnotiace body (endpoints).“

Zdroj: *J Am Soc Nephrol*. Publikované online 18.februára 2010.

Klinický kontext

Diabetická nefropatia je hlavnou príčinou konečného štádia zlyhania obličiek, ale nemá zatiaľ svoju vlastný uniformný patologický klasifikačný systém na rozlíšenie závažnosti renálneho ochorenia.

Toto je zhrnutie odporúčaní dosiahnutých konsenzom Výskumného výboru renálnej patológie (Research Committee of Renal Pathology), ktoré boli vyvinuté v roku 2006 za účelom klasifikácie diabetickej nefropatie tak pri cukrovke typu 1 ako aj typu 2. Klasifikácia pre ochorenie typu 1 a typu 2 bola skombinovaná, keďže existuje podstatné prekryvanie sa histologických charakteristík a renálnych komplikácií.

Najvýznamnejšie charakteristiky štúdie

- Vyvinuli sa **4** (štyri) triedy diabetickej nefropatie a **5** (päť) patológov nezávisle klasifikovalo **25** (dvadsaťpäť) renálnych bioptických vzoriek, aby sa určila spoľahlivosť systému.
- Nezhoda sa objavila len v **7** (siedmich) prípadoch a korelačný koeficient vo vnútri tried (intra-class correlation coefficient) bol pre tento systém **0,84**.
- Vyvinuli sa aj štandardy pre renálnu biopsiu.
- Bioptické vzorky by mali obsahovať minimálne **10 glomerulov** s vylúčením nekompletných glomerulov pozdĺž okraja biopsie.
- Imunofluorescencia vyžaduje použitie protilátok proti imunoglobulínu (**Ig A, IgG, IgM, C3, C1q** a ľahkým reťazcom **kappa a lambda**), aby sa vylúčili iné renálne ochorenia.
- Musí sa vykonať vyšetrenie elektrónovým mikroskopom.
- Diabetická nefropatia by sa nemala nikdy diagnostikovať bez podporných klinických informácií a pacient by mal mať vždy už stanovenú klinickú diagnózu cukrovky.
- Prakticky môže akákoľvek diagnóza sprevádzať diagnózu diabetickej nefropatie vrátane **postinfekčnej glomerulonefropatie** a **membránovej (membránovej) postinfekčnej glomerulonefropatie** (najbežnejšie 2 typy).¹

1 Štádiá membránovej glomerulonefritídy: [GBM = glomerulová bazálna membrána]

• I. štádium subepitelových depozitov.

Početné malé, zvyčajne ploché subepitelové osmiofilné depozity z uložených imunokomplexov.

• II. štádium tvorby výbežkov.

Osmiofilné depozity sú obklopené hrotmi z GBM, čo vedie k zhrubnutiu GBM.

• III. štádium inkorporácie.

GBM je nepravidelná, zhrubnutá a rozštiepená do dvoch vrstiev (vzhľad „vyžratá od molí“), veľké opacitné depozity postupne miznú.

- Z tohto dôvodu by sa mali popísať akékoľvek poruchy koexistujúce spolu s diabetickou nefropatiou.
- 4 odporúčané patologické triedy diabetickej nefropatie sú trieda I, II, III a IV, kde trieda IV je najzávažnejšia.
- Klasifikácia nebola prepojená s klinickými výsledkami a autori odporúčali, aby sa vykonala validácia systému pre prognostickú determináciu v prospektívnej štúdiu použitím biopsií od pacientov s cukrovkou typu 1 a typu 2.
- Trieda I diabetickej nefropatie je zhrubnutie glomerulovej bazálnej membrány.
- Toto zhrubnutie je charakteristické pre včasné zmeny pri cukrovke typu 1 a typu 2 a narastá s trvaním ochorenia.
- Pacienti so zhrubnutím bazálnej membrány glomerulov môžu byť normoalbuminurickí a stav sa niekedy popisuje ako **prediabetes** (prediabetický stav).
- U pacientov s proteinúriou a izolovaným zhrubnutím glomerulovej bazálnej membrány bez zjavného diabetu je u **20%** z nich laboratórne diagnostikovaná cukrovka v čase vykonania biopsie, a u **44%** po **6 mesiacoch** a **70% po 2 rokoch**.
- Ak bioptická vzorka vykazuje len mierne, nešpecifické zmeny pri svetelnej mikroskopii a globálnu glomerulosklerózu viac než 50% glomerulov a nespĺňa požiadavky zaradenia do triedy II až IV, zaradí sa do triedy I.
- Pri meraní pomocou priamej elektrónovej mikroskopie je hraničná hodnota hrúbky glomerulovej bazálnej membrány **430 nm** u pacientov mužského pohlavia vo veku 9 rokov a starších a **395 nm** u pacientiek ženského pohlavia.
- Trieda II sa rozdeľuje na triedu IIa (mezangiálna expanzia, mierna) alebo IIb (mezangiálna expanzia, závažná).
- Expanzia celulárnych komponentov a komponentov matrix do mezangia je hlavným znakom diabetickej nefropatie typu 1 a typu 2.
- Táto expanzia obmedzuje a stláča glomerulové kapiláry a znižuje filtračný povrch.
- Na určenie mezangiálnej expanzie bola v tejto klasifikácii použitá metóda medzipriestoru (interspace method), pretože preukázala uspokojivú interobservačnú spoľahlivosť medzi jednotlivými pozorovateľmi (interobserver reliability).
- Mezangiálna expanzia je definovaná ako nárast extracelulárneho materiálu v mezangiu do takej miery, že šírky medzipriestoru presahuje 2 (dve) jadrá mezangiálnych buniek v minimálne 2 (dvoch) glomerulových lobuloch.
- Ak sa pozoruje závažná mezangiálna expanzia vo viac než 25% mezangia celej biopsie, bioptická vzorka sa klasifikuje ako trieda IIb.

- IV. štádium miznutia depozitov.

- GBM je hrubá, nepravidelná a depozity postupne miznú.

- V. štádium úpravy.

- GBM sa vracia k pôvodnému vzhľadu, je len čiastočne zhrubnutá, môže mať výzor „ohniviek reťaze“, môže obsahovať svetlejšie miesta.

- Trieda III diabetickej nefropatie je nodulárna skleróza s Kimmelstielovými-Wilsonovými léziami.
- Ak sa nájde minimálne 1 (jedna) presvedčivá Kimmelstielova-Wilsonova lézia a bioptická vzorka nemá viac než 50% glomerulosklerózy, klasifikuje sa ako trieda III.
- Lézie sa často nachádzajú v kombinácii s mezangiálnou expanziou.
- Trieda IV je pokročilá diabetickej glomeruloskleróza a diagnostikuje sa v prípade, že sa nájde viac než 50% glomeruloskleróza, ktorá sa dá dokázateľne pričítať diabetickej nefropatii.
- Ďalšími léziami, ktoré sú spojené s diabetom, ale nie sú v tomto klasifikačnom systéme, sú tubulárne lézie a vaskulárne lézie.
- Presné pokyny pre usmernenie používateľov ku klasifikácii diabetickej nefropatie sú uvedené v pôvodnom článku.

Klinické dopady

- Usmernenia (guidelines) pre renálnu biopsiu za účelom určenia závažnosti diabetickej nefropatie zahŕňajú minimálne 10 glomerulov, imunofluorescenčné vyšetrenie protilátok, vyšetrenie elektrónovým mikroskopom a klinickú diagnózu cukrovky.
- Existujú 4 (štyri) patologické klasifikácie diabetickej nefropatie – trieda IV pritom predstavuje najzávažnejšie postihnutie s pokročilou glomerulosklerózou, ktorá je dôsledkom diabetu.

Pripojené záverečné poznámky a opakovanie:

1. Odporúčania pre klasifikáciu diabetickej nefropatie dosiahnuté konsenzom zahŕňajú usmernenia (guidelines) pre renálne biopsie. Bioptické vzorky by mali obsahovať minimálne 10 glomerulov s vylúčením nekompletných glomerulov pozdĺž okraja bioptickej vzorky. Imunofluorescencia si vyžaduje použitie protilátok proti IgA, IgG, IgM, C3, C1q a ľahkým reťazcom kappa a lambda, aby sa vylúčili iné renálne ochorenia. Musí sa vykonať vyšetrenie elektrónovým mikroskopom. Diabetickej nefropatie by sa nikdy nemala diagnostikovať bez podpornej klinickej informácie a pacient by už mal mať klinickú diagnózu cukrovky. Prakticky môže diagnózu diabetickej nefropatie sprevádzať akákoľvek diagnóza.
2. Vzorka renálne biopsie od pacienta s cukrovkou typu 2 vykazujúca jednu Kimmelstielovu-Wilsonovu léziu, 40% glomerulosklerózu a mezangiálnu expanziu sa klasifikuje ako trieda III. Patologická klasifikácia odporúčaná pre diabetickej nefropatii zahŕňa 4 úrovne závažnosti pohybujúce sa od triedy I po triedu IV. Trieda III diabetickej nefropatie je nodulárna skleróza s Kimmelstielovými-Wilsonovými léziami. Keď sa nájde minimálne jedna presvedčivá Kimmelstielova-Wilsonova lézia a bioptická vzorka neobsahuje viac než 50% glomerulosklerózy, potom sa bioptická vzorka klasifikuje ako trieda III. Lézie sa často nachádzajú v kombinácii s mezangiálnou expanziou.

Zdroj informácií: LARSON, Nancy Fowler – LIE, Désirée, MD, MEd: Classification System for Diabetic Nephropathy May Advance Patient Care. Zverejnené online na internete 1.marca 2010. <http://cme.medscape.com/viewarticle/717701>

Klasifikačný systém diabetickej nefropatie (CSDN 2010)			
<i>Trieda</i>	<i>Označenie triedy</i>		<i>Popis triedy</i>
Trieda I	ZHRUBNUTIE GLOMERULOVEJ BAZÁLNEJ MEMBRÁNY		Biopsický materiál, ktorý vo svetelnom mikroskope vykazuje mierne, nešpecifické zmeny. Žiadna mezangiálna expanzia, nodulárne zmnoženie mezangiálnej masy (Kimmelstielove-Wilsonove lézie) ani globálna glomeruloskleróza viac než polovice glomerulov.
Trieda II	MEZANGIÁLNA EXPANZIA	II.a – Mierna m.e.	Biopsie s akýmkoľvek stupňom mezangiálnej expanzie, ktorá sa nedá zaradiť do triedy III alebo IV.
		II.b – Závažná m.e.	
Trieda III	NODULÁRNA SKLERÓZA (KIMMELSTIELOVE-WILSONOVE LÉZIE)		Prítomnosť minimálne 1 (jednej) silnej Kimmelstielovej-Wilsonovej lézie, ale nie viac než 50% globálna glomeruloskleróza.
Trieda IV	POKROČILÁ DIABETICKÁ GLOMERULOSKLERÓZA		Biopsie s viac než 50% globálnou glomerulosklerózou, pri ktorej je poškodenie známe ako kmeňové v dôsledku diabetickej nefropatie.

Vybrané poznámky ku klasifikačnému systému diabetickej nefropatie:

- Diabetická nefropatia by sa nemala nikdy diagnostikovať bez podporných klinických informácií a pacient by mal mať vždy už stanovenú klinickú diagnózu cukrovky.
- Ak biopsická vzorka vykazuje len mierne, nešpecifické zmeny pri svetelnej mikroskopii a globálnu glomerulosklerózu viac než 50% glomerulov a nespĺňa požiadavky zaradenia do triedy II až IV, zaradí sa do triedy I.
- Ak sa pozoruje závažná mezangiálna expanzia vo viac než 25% mezangia celej biopsie, biopsická vzorka sa klasifikuje ako trieda IIb.
- Ďalšími léziami, ktoré sú spojené s diabetom, ale nie sú v tomto klasifikačnom systéme, sú tubulárne lézie a vaskulárne lézie.

Kontaktné informácie na autora spracovaného materiálu:

MUDr. Ľubomír POLAŠČÍN
internista - nefrológ
lubomir@polascin.net
+421 – (0)905 – 316735

FMC – dialyzačné služby, s.r.o., BA – Ružinov
FNsP Bratislava – Nemocnica RUŽINOV, Blok D
R u ž i n o v s k á 6
826 06 BRATISLAVA
Telefón na pracovisko: +421 – (0)2 – 48700101
Fax na pracovisko: +421 – (0)2 – 48700102
Mobil pracoviska: +421 – (0)908 – 799019

26.03.10 09:40