

Morfologia zmian w biopsji nerki u pacjentów z rozpoznaniem nefropatii toczniowej

W pracy przedstawiono wyniki badania morfologicznego biopsji nerki wykonanych w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych GUMed w latach 2006-2011 w grupie 43 pacjentów z rozpoznaniem nefropatii w przebiegu SLE. Klasę nefropatii toczniowej, zgodnie z klasyfikacją ISN/RPS, rozpoznano w oparciu o badanie w mikroskopie świetlnym i immunofluorescencyjnym oraz u 13 chorych dodatkowo w mikroskopie elektronowym, które wykonano w Pracowni Histopatologii Instytutu Transplantologii Uniwersytetu Medycznego w Warszawie. W badanej grupie chorych najczęściej rozpoznawano klasę IV ISN/RPS u 26 (60%) badanych, a następnie klasę III – 4 badanych, klasę V – 4 badanych, dodatkowo u 3 badanych obserwowano współistnienie zmian typu klasy IV i V oraz u jednej chorej klasy III i V, u 2 – klasę VI. W przypadku 2 pacjentek nie postawiono rozpoznania *lupus nephritis*, ale innych nefropatii: nefropatia IgA i zmiany typu „*minimal changes*”. W badaniu histopatologicznym biopsji nerek powszechnie występowały zmiany mezangialne pod postacią proliferacji komórek mezangialnych (37 chorych) oraz przybytku macierzy mezangialnej (33 chorych). W grupie 22 badanych opisano zmiany błoniaste: ogniskowe (18 chorych) i rozlane (4 chorych). Stosunkowo często w materiale biopsyjnym obserwowano obecność półksiężyców, najczęściej występujących pojedynczo (44%), wśród których dominowały półksiężyce komórkowe. W przypadku 12 (28%) biopsji obserwowano liczne półksiężyce komórkowe, włókniste lub włóknisto komórkowe. W większości biopsji obserwowano zmiany śródmiąższowe pod postacią ogniskowego nacieku z komórek zapalnych (34 pacjentów) oraz ognisk włóknienia zrębu (28 pacjentów). Obraz biopsji nerek w badaniu immunofluorescencyjnym przedstawiał się nietypowo. Najczęściej uwidoczniano złożki łańcuchów lekkich immunoglobulin (34 chorych), złożki IgG (32 chorych) oraz składowej C₃ dopełniacza (30 chorych) zlokalizowane w mezangium i błonie podstawnej kapilar kłębuszków nerkowych. Rzadziej stwierdzano obecność innych złożeń: IgM (23 chorych) – najczęściej w śladowej ilości, IgA (15 chorych) i fibrynogenu (8 chorych) oraz składowej dopełniacza C_{1q} u 27 chorych. Opisany materiał kliniczny przedstawia bardzo różnorodny obraz zmian morfologicznych w biopsji nerki, jakie mogą występować u chorych z rozpoznaniem nefropatii toczniowej. Prezentowane wyniki potwierdzają jak ważne w aspekcie klinicznym i terapeutycznym jest wykonywanie biopsji nerki, zwłaszcza przed rozpoczęciem aktywnego leczenia immunosupresyjnego.

(NEFROL. DIAL. POL. 2013, 17, 96-102)

Morphologic changes of renal biopsy in lupus nephritis patients

This study describes morphological changes in renal biopsies performed on 43 patients with lupus nephritis from the Department of Nephrology, Transplantation and Internal Diseases of Medical University of Gdansk during a period of 6 years, from January 2006 to December 2011. The biopsies were histologically classified according to the ISN/RPS classification and were evaluated in light, immunofluorescence and in 13 cases electron microscopy performed in Transplantation Institute, Warsaw Medical University. In our study class IV was the most frequent manifestation of lupus nephritis - 29 patients (67%), class III – 4 patients, class V – 4 patients. In addition we have also observed mix lesions of class IV + V (3 cases) and class III+V (1 patient). We have recognised 2 cases of non - lupus nephritis: minimal change disease and IgA nephropathy. The histological examination showed widely-spread mesangial changes including an increase of the matrix (33 patients) and mesangial cellularity (37 patients). In a group of 22 patients membranous features with focal (18) and global (4) involvement were recognized. The crescents were present in the majority of biopsies. In 44% of biopsies crescents were single, but in 12 cases (28%) we observed numerous cellular, fibrocellular and fibrous crescents. Interstitial injuries such as inflammatory cells infiltration (34 cases) and tuft necrosis (28 cases) were commonly present. The biopsy immunofluorescence pattern was atypical. Various amounts of all three immunoglobulins, complement components (C₃ and C_{1q}), and both light chains (λ and κ) were found. They were located in the mesangium and in

Katarzyna TASZNER¹
Barbara BUŁŁO-PIONTECKA¹
Wojciech WOJŁYNIĘC²
Agnieszka PERKOWSKA-PTASIŃSKA³
Bolesław RUTKOWSKI¹

¹Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych,
Gdański Uniwersytet Medyczny,
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med. Bolesław Rutkowski

²Klinika Chorób Zawodowych i Wewnętrznych,
Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej
i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny,
Kierownik Kliniki:
Dr hab.med. Marcin Renke

³Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii
Instytutu Transplantologii, Warszawski Uniwersytet
Medyczny,
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med. Magdalena Durlik

Słowa kluczowe:

- nefropatia toczniowa
- biopsja nerki
- badanie patomorfologiczne

Key words:

- lupus nephritis
- kidney biopsy
- pathomorphological examination

Adres do korespondencji:
Lek. med. Katarzyna Taszner
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
tel 58 3492551, fax 3492551
email: taszka@gumed.edu.pl

the basement membrane of capillaries. Light chains deposits were more common (34 patients). IgG deposits were observed in 32 cases, C₃ in 30 cases. The other deposits: IgM – mostly in trace amount (23 patients), IgA (15 patients), C₁q (27 patients) and fibrinogen (8 patients) were detected less often. Our study has shown a broad range of lesions seen in lupus nephritis. The results confirmed the significance of performing renal biopsy for both clinical and therapeutic reasons, mainly before starting aggressive immunosuppressive therapy.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2013, 17, 96-102)

Wstęp

W przebiegu tocznia rumieniowatego układowego (*systemie lupus erythematosus*, SLE) powszechnie obserwuje się zmiany w nerkach, czyli nefropatię toczniową (*lupus nephritis*, *lupus nephropathy*). W momencie rozpoznania choroby układowej występuje ona u około 50% chorych, a w okresie trwania choroby nawet ponad 80% pacjentów rozwija nefropatię. Obraz kliniczny *lupus nephritis* jest dosyć różnorodny, od niewielkiego białkomoczu z erytrocyturią aż po przypadki gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek. Stosunkowo częstą manifestacją jest zespół nerczycowy, który rozwija się od 30% do 75% chorych według różnych badaczy [2]. Jest on zwykle wyrazem bardzo aktywnej choroby układowej, czyli dołącza się do innych objawów SLE. Białkomocz nerczycowy lub subnerczycowy najczęściej współistnieje z erytrocyturią, która rzadko ma charakter makroskopowy. Natomiast białkomocz czy zespół nerczycowy bez erytrocyturii lub gdy jest ona niewielka (4 – 10 komórek w polu widzenia) jest typowym obrazem klinicznym glomerulopatii błoniastej w przebiegu SLE. Tak różnorodny obraz kliniczny przekłada się na występowanie szerokiego wachlarza zmian morfologicznych w biopsji nerki. W 1982 *World Health Organization* (WHO) zaproponowała klasyfikację nefropatii toczniowej, którą w kolejnych latach poddawano modyfikacjom. Poszczególnym klasom nefropatii przypisano występowanie zmian morfologicznych charakterystycznych dla danej klasy, istnieje także możliwość współwystępowania klas. Do niedawna obowiązywała klasyfikacja WHO po modyfikacji w 1995, ale ostatecznie w 2004 podano obowiązującą obecnie klasyfikację nefropatii toczniowej, ustaloną przez *International Society of Nephrology* (ISN) i *Renal Pathology Society* (RPS) [16]. Jest ona również modyfikacją klasyfikacji WHO, ale opisuje znacznie większą ilość potencjalnie możliwych do zaobserwowania zmian w biopsji nerki, przez co stała się bardzo obszerna. Różnorodny obraz morfologiczny nefropatii toczniowej przedstawiony w klasyfikacji ISN/RPS nie satysfakcjonuje jednak wszystkich badaczy. Podkreśla się, że nie bierze ona pod uwagę zmian występujących we wtórnym zespole antyfosfolipidowym czy również nie opisuje przypadków glomerulopatii typu *minimal changes*, które występują generalnie rzadko, tym niemniej mogą być obecne w SLE [5, 12].

Pacjentów z rozpoznaniem nefropatii toczniowej powszechnie spotyka się w praktyce klinicznej nefrologa i coraz częściej wykonuje się u nich biopsję nerki. Większość przypadków biopsji nerki nie budzi wątpliwości i daje dokładne rozpoznanie klasy nefropatii toczniowej. Zawsze jednak istnieje grupa chorych, u których obraz morfologicz-

ny w biopsji nerki nie jest charakterystyczny, zatem postawienie dokładnego rozpoznania staje się niemożliwe. W pracy przedstawiono wyniki badania morfologicznego biopsji nerki wykonanych w okresie od 2006 do 2011 u pacjentów z nefropatią toczniową, będących pod opieką Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Materiał i metody

W latach 2006 – 2011 w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wykonano biopsję nerki u 43 pacjentów z rozpoznaniem nefropatii w przebiegu SLE. W badanej grupie było 37 kobiet i 6 mężczyzn w wieku od 20 do 62 lat, a średni wiek wynosił 37 ± 11 lat (Tab. I). U wszystkich badanych SLE rozpoznano zgodnie z zaleceniami *American College of Rheumatology*. Jako podstawowe wskazania do wykonania biopsji nerki uznano: białkomocz powyżej 0,5 g/dobę oraz obecność krwinkomoczu powyżej 5 erytrocytów w polu widzenia. Spośród całej badanej grupy 43 pacjentów, w 28 przypadkach biopsję nerki wykonano

po nawrocie nefropatii, u kolejnych 3 – przy zmianie leczenia immunosupresyjnego, natomiast w grupie 12 pacjentów biopsję wykonano po raz pierwszy w celu potwierdzenia rozpoznania nefropatii toczniowej.

W badanej grupie chorych (tabela I) nefropatię od początku rozpoznania SLE obserwowano u 24 chorych (56%), natomiast u 19 (44%) pacjentów zespół nerczycowy był pierwszym objawem nefropatii. Wielkość białkomoczu dobowego w badanej grupie zawierała się pomiędzy 0,11 a 14,5 g/24h, średnia wielkość proteinurii wynosiła 4,46 ± 3,29 g/24h. U 23 pacjentów (53%) występował białkomocz nerczycowy, u 18 pacjentów (42%) białkomocz niernerczycowy (powyżej 1,0 g/24h), tylko u 2 chorych wartość białkomoczu dobowego była poniżej 1,0 g/24h. Dodatkowo u 12 (28%) badanych stężenie kreatyniny w surowicy było powyżej 1,2 mg/dl, natomiast w przypadku dwóch chorych stężenie kreatyniny wynosiło 3mg/dl lub więcej.

W grupie 35 chorych (81%) stwierdzono obecność erytrocyturii, przy czym u 12 (28%) erytrocyturia była znacząca (powyżej 20 krwinek w polu widzenia), natomiast

Tabela I

Charakterystyka badanych pacjentów w momencie wykonania biopsji nerki.
Characteristics of patients at the moment of biopsy performing.

Liczba badanych	43 pacjentów
Płeć: kobiety / mężczyźni	37/6
Wiek: średnia ± SD	37 ± 11,01 lat
Zakres	20-62 lat
Białkomocz:	
Nerczycowy	23 pacjentów
Niernerczycowy	18 pacjentów
Proteinuria: średnia ± SD	4,46 ± 3,29 g/24h
Zakres	0,11-14,5 g/24h
Erytrocyturia > 5 wpw	
Zakresy: 4-10	9
11-15	14
16-25	3
ppw	9
Kreatynina w surowicy: < 1,2 mg/dl	31 pacjentów
1,3 – 3,0 mg/dl	10 pacjentów
>3,0 mg/dl	2 pacjentów
Wskazania do biopsji nerki:	
Rozpoznanie nefropatii	12
Nawrót nefropatii	28
Zmiana leczenia immunosupresyjnego	3
Przebieg choroby:	
Nefropatia od początku SLE	24
Zespół nerczycowy jako pierwszy objaw nefropatii	19
Leczenie immunosupresyjne w przeszłości:	
Steroidy	37
Cyklofosfamid	37
Azatiopryna	14
Mykofenolan mofetilu	19

wpw – w polu widzenia; ppw – pokrywające pole widzenia

u 8 (19%) chorych nie obserwowano erytrocyturii.

Większość pacjentów otrzymywała już w przeszłości leczenie immunosupresyjne:

36 (84%) pacjentów było leczonych sterydami i podobnie 36 chorych otrzymało leczenie cyklofosfamidem. Azatioprynę stosowano u 14 (33%) pacjentów, natomiast leczeniem mykofenolanem mofetilu zostało poddanych 18 (42%) chorych. W momencie wykonywania biopsji nerki u znaczącej większości (98%) badanych obecne były podwyższone miana przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) (Tab. II), przy czym miano wysokie ($\geq 1 : 1280$) było obecne u 67% badanych. Podwyższone stężenie przeciwciał anty dsDNA było obecne u 30 pacjentów, czyli 70% badanych. Ponadto stwierdzano w badanej grupie podwyższone stężenie przeciwciał przeciw kardiolipinie: tylko w klasie IgM – 1 (2%) chory, w klasie IgG i IgM – 6 (14%) badanych oraz tylko w klasie IgG – u 6 (14%) badanych. Średnie stężenie składowej C3 dopełniacza wynosiło $0,695 \pm 0,358$ g/l, a obniżone jego stężenie obecne było u 33 (77%) pacjentów, natomiast średnie stężenie składowej C4 dopełniacza wynosiło $0,120 \pm 0,080$ g/l i u 16 (37%) chorych obserwowano stężenie poniżej dolnej granicy wartości referencyjnych. Spośród 43 badanych tylko u 4 pacjentów w przeszłości wystąpiły objawy aktywnego zespołu antyfosfolipidowego: udar niedokrwieny mózgu – 1 chora, zakrzepica żylna – 2 chore i w 1 przypadku rozpoznano zakrzepicę tętniczą (tętnicy podkolanowej).

Badanie histopatologiczne bioptatów nerki przeprowadzono w Pracowni Histopatologii Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, a oceniane były przez dr hab. n. med. Agnieszkę Perkowską - Ptaśńską. Na wynik badania histopatologicznego składała się ocena biopsji w mikroskopie świetlnym i immunofluorescencyjnym oraz w przypadku 13 biopsji również w mikroskopie elektronowym. W oparciu o obraz morfologiczny biopsji rozpoznawano typ nefropatii toczniowej zgodnie z klasyfikacją ISN/RPS z 2004 oraz oceniano wskaźnik zmian aktywnych i przewlekłych.

Wyniki

Przedstawiony materiał biopsji nerki pacjentów z nefropatią toczniową stanowił bardzo różnorodną grupę reprezentującą prawie wszystkie klasy nefropatii toczniowej, zgodnie z klasyfikacją ISN/RPS. Najczęściej występowały zmiany rozpoznawane jako klasa IV nefropatii toczniowej - 26 pacjentów (60%). W przypadku 4 chorych zdiagnozowano klasę III, u 4 pacjentów - klasę V, przy czym dodatkowo u 3 badanych obserwowano współistnienie zmian typu klasy IV i V oraz u jednej chorej klasy III i V, u 2 - klasę VI i u 1 - klasę II. W przypadku 2 pacjentek nie postawiono rozpoznania *lupus nephritis*, ale innych nefropatii: nefropatia IgA i zmiany typu „minimal changes”. W grupie 29 pacjentów z rozpoznaniem klasy IV dwukrotnie częściej obserwowano globalne zmiany proliferacyjne, niż zmiany segmentalne proliferacyjne. Zdecydowanie w dużej grupie biopsji nerki obecne były zmiany przewlekłe, natomiast tylko u 10 chorych takich zmian nie stwierdzono. Wartości

Tabela II

Stan immunologiczny badanych pacjentów w momencie wykonania biopsji nerki.
Immunological status of patients at the moment of biopsy performing.

Parametr	Liczba badanych
ANA Hep-2 ($\geq 1 : 80$) Miano niskie (1:80 do 1:640) Miano wysokie $\geq 1:1280$	(+) 42/43 (98%) 13 (30%) 29 (67%)
Anty-dsDNA (> 100 IU/ml)	(+) 30 (70%) (-) 13 (30%)
ACA (> 12 E/ml) IgM IgG	(+) 7 (16%) (+) 12 (28%)
Składowe dopełniacza (g/l) C3 C4	średnia \pm SD $0,695 \pm 0,358$ obniżone stężenie – 33 (77%) $0,120 \pm 0,08$ obniżone stężenie – 16 (37%)
Stężenie immunoglobulin (g/l) IgG IgA IgM	średnia \pm SD $10,03 \pm 5,55$ $2,35 \pm 1,0$ $1,01 \pm 0,80$

Tabela III

Wynik badania biopsyjnego nerki u pacjentów z rozpoznaniem nefropatii toczniowej.
Renal biopsy results of patients with lupus nephritis.

Rozpoznanie klasy nefropatii toczniowej	Liczba badanych n=43	Rozpoznanie szczegółowe (liczba badanych)	Wskaźnik aktywności (średnia \pm SD)	Wskaźnik przewlekłości (średnia \pm SD)
I	0			
II	1		[2]	[0]
III	5	III A 3 III A/C 1 III A + V 1	4,5 \pm 3,74	2,25 \pm 2,06
IV	29	IV-S (A) 5 IV-S (A/C) 2 IV-S (A/C) + V 2 IV-G (A) 4 IV-G (A/C) 15 IV-G (A) + V 1	6,57 \pm 3,83	2,11 \pm 1,75
V	4		1,5 \pm 1,9	0,88 \pm 1,75
VI	2			
inne	2	Nefropatia IgA - 1 „minimal changes” - 1		

wskaźnika aktywności wynosiły odpowiednio: w grupie chorych z rozpoznaniem klasy III – $4,5 \pm 3,7$, w grupie z klasą IV – $6,6 \pm 3,8$ oraz w grupie z klasą V – $1,5 \pm 1,9$. Średni wskaźnik aktywności był wyższy u chorych z klasą IV w porównaniu z grupą z klasą III, podczas gdy wskaźnik przewlekłości był bardzo podobny w obydwu grupach badanych (Tab. III). U 2 chorych z rozpoznaniem klasy VI nie oceniano wymienionych wskaźników z powodu bardzo zaawansowanych zmian przewlekłych, które stwierdzano w materiale biopsyjnym nerki. We wszystkich biopsjach nerki obserwowano bardzo różnorodne zmiany morfologiczne w kłębuszkach nerkowych (Tab. IV). Typowo dla obrazu nefropatii toczniowej dominowały zmiany mezangialne, zarówno pod postacią proliferacji komórek mezangialnych oraz przybytku macierzy mezangialnej – występowały odpowiednio u 37 i 33 pacjentów. W grupie 22 badanych opisano zmiany błoniaste, zdecydowanie częściej występowały zmiany ogniskowe (18 chorych) niż rozlane (4 chorych). Obecność

złogów kompleksów immunologicznych zlokalizowanych podśródbłonkowo, charakterystycznych dla aktywnej postaci nefropatii toczniowej, opisano u 12 pacjentów. Ten typ zmian nie zawsze udaje się zauważyć w materiale biopsyjnym. W przypadku opisywanych biopsji nerki złogi podśródbłonkowe stwierdzono po wybarwieniu AFOG albo w mikroskopie elektronowym. Stosunkowo często w materiale biopsyjnym obserwowano występowanie półksiężyców, najczęściej występujących pojedynczo (44%), wśród których dominowały półksiężyce komórkowe. W przypadku 12 (28%) biopsji obserwowano liczne półksiężyce komórkowe, włókniste lub włóknistokomórkowe. Klinicznie tylko u 4 pacjentów rozpoznawano gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek. Obecność innych zmian aktywnych w biopsji, jak np. nacieki komórkowe w świetle kapilar stwierdzano u 17 badanych, a u 8 chorych obserwowano pojedyncze ogniska martwicy włóknikowatej pętli naczyniowej kłębuszka

Tabela IV

Morfologia zmian kłębuszkowych obecnych w biopsji nerki w badanej grupie pacjentów z rozpoznaniem nefropatii toczniowej.

Glomerular changes morphology observed in the renal biopsy of patients with lupus nephritis.

Typ zmian	Morfologia zmian	Ilościowe zmiany w kłębuszkach	Liczba chorych n=43
Mezangialne	Proliferacja komórek mezangialnych	Rozlane 20 Ogniskowe 17	37
	Przybytek macierzy mezangialnej	Rozlane 18 Ogniskowe 15	33
Błoniaste	Zdwojenie okonturowania błony podstawnej kapilar	Rozlane 4 Ogniskowe 18	22
	Obecność złogów podśródbłonkowo	Rozlane 4 Ogniskowe 8	12
Półksiężycy	Komórkowe	Pojedyncze 12 Liczne* 9	21
	Włóknisto-komórkowe, włókniste	Pojedyncze 7 Liczne* 3	10
Twardnienie kłębuszka	całogo	pojedyncze 28 liczne* 3	31
	segmentalnie	pojedyncze 14 liczne* 4	18
Ogniska martwicy włóknikowatej			8
Torebka Bowmana	odcinkowe włókniste pogrubienie	części kłębuszków	31
Złogi hialinowe	obecność w świetle kapilar	pojedyncze	6
Ogniska karyorrhexis			6
Obecność komórek w świetle kapilar			17

*dotyczy około 30 % kłębuszków w biopsji nerki

Tabela V

Morfologia zmian śródmiąższowych i naczyniowych obecnych w biopsji nerki w badanej grupie pacjentów z rozpoznaniem nefropatii toczniowej.

Interstitial and vascular lesions morphology observed in renal biopsy of patients with lupus nephritis.

Typ zmian	Opis morfologiczny zmian	Ilościowe zmiany w kłębuszkach	Liczba chorych n=43
Śródmiąższowe	naciek z komórek zapalnych	pojedyncze 33 liczne 1	34
	włóknienie zrębu	śladowe 22 rozległe 6	28
Cewki	ogniska zaniku cewek	30	30
	Inne:		
	obrzemie cytoplazmy nabłonka cewek	29	29
	wakuolizacja nabłonka części cewek	7	7
Naczynia tętnicze	redukcja światła tętnic	23	23
	szklwienie arterioli	11	

nerkowego. Zmiany przewlekłe były obecne w dużej grupie biopsji nerek, ale najczęściej były to zmiany w postaci pojedynczych, całkowicie (28 biopsji), bądź częściowo (14 biopsji) stwardniałych kłębuszków. Obecność odcinkowego pogrubienia torebki Bowmana stwierdzono w grupie 31 biopsji nerki. Dość powszechnie obserwowano zmiany śródmiąższowe pod postacią ogniskowego nacieku z komórek zapalnych (34

pacjentów) oraz ognisk włóknienia zrębu (28 pacjentów) (Tab. V). Ogniskowy zanik cewek nerkowych opisano u 30 chorych, powszechnie też obserwowano zmiany degeneracyjne nabłonka cewek: obrzemie cytoplazmy (29 biopsji) czy wakuolizację nabłonka cewek (7 biopsji). Dodatkowo w badaniu biopsyjnym nerki obecne były zmiany naczyniowe. Redukcję światła tętnic stwierdzano u 23 chorych, w tym u 11 z nich

opisano szklwienie arterioli. Obraz biopsji nerek w badaniu immunofluorescencyjnym (Tab. VI) podobnie przedstawiał się bardzo niejednolicie. Najczęściej uwidoczniano złogi łańcuchów lekkich immunoglobulin (32 chorych), złogi IgG (31 chorych), składowej C₃ (29 chorych) oraz C₃q dopełniacza (27 chorych). We wszystkich przypadkach były to głównie obfite złogi zlokalizowane zarówno w mezangium, jak i błonie podstawnej kapilar kłębuszków nerkowych. Rzadziej stwierdzano obecność innych złogów: IgM (23 chorych) – najczęściej w śladowej ilości, IgA (15 chorych) i fibrynogenu (6 chorych). U dwóch pacjentek nie postawiono rozpoznania nefropatii toczniowej (KJ i IB) (Tab. VII). U trzech pacjentek zaistniały inne trudności diagnostyczne. W przypadku pacjentki BB dopiero po szczegółowym badaniu w mikroskopie immunofluorescencyjnym i elektronowym udało się postawić rozpoznanie klasy V nefropatii toczniowej. Chora prezentowała typowe objawy skórne, przy niskiej aktywności immunologicznej choroby, z dodatnimi mianami przeciwciał antySSA, a nasilony zespół nerczycowy bez erytrocyturii był manifestacją kliniczną nefropatii. W innym przypadku pacjentki EW w biopsji nerki opisano współistnienie zmian typowych dla nefropatii toczniowej oraz zmian wtórnych dla choroby zapalnej, u chorej dodatkowo rozpoznawano nieswoiste zapalenie jelit. Natomiast u pacjentki ŻP po badaniu biopsyjnym nerki rozpoznano klasę III nefropatii toczniowej, chociaż u chorej występowała jedynie erytrocyturia, bez białkomoczu. Pacjentka ta prezentowała nietypowe zmiany skórne, natomiast inne objawy kliniczne takie jak: niedokrwistość, leukopenia z limfopenią, objawy ogólne i stawowe nie budziły wątpliwości, co do rozpoznania SLE.

Dyskusja

Przedstawione wyniki badań potwierdziły różnorodność obrazu morfologicznego nefropatii toczniowej, co podkreślano wielokrotnie w piśmiennictwie naukowym [2,3,9]. Jednak dodatkowo zaobserwowano stosunkowo dużo przypadków o nietypowym obrazie morfologicznym, pomimo faktu, że okres zbierania danych był dosyć krótki. W pracy przedstawiono wyniki badania pewnej populacji pacjentów, u której w danym okresie czasowym wykonywano biopsję nerki, zatem była to grupa niejednolita. W opisywanej grupie zdecydowanie dominowali pacjenci z rozpoznaniem klasy IV nefropatii toczniowej, stanowili 67% badanej grupy. Według wszystkich badaczy zajmujących się nefropatią toczniową klasa IV jest najczęściej stawianym rozpoznaniem, natomiast w opisywanej przez nas grupie pacjentów występowała częściej niż w innych krajach: USA 36,6%, Wielka Brytania 46%, czy Japonii 52%. Natomiast stosunkowo rzadko postawiono rozpoznanie klasy III – 12 % badanej grupy (USA 19,8%, Wielka Brytania 12,2%, Japonia 12,9%). Klasa V według doniesień stanowi około 9-16% rozpoznania biopsyjnych, natomiast w badanej grupie całkowita liczba z rozpoznaniem klasy V wynosiła aż 19%, co było wynikiem wieloletniego przebiegu nefropatii. Dlatego w pojedynczych przypadkach po nawrocie nefropatii opisywano nakładanie się zmian

klasy V i najczęściej klasy IV *lupus nephritis*. W przypadku dwóch biopsji rozpoznano klasę VI (4,6%), wg danych z piśmiennictwa występuje ona rzadziej (USA 3,3%, Wielka Brytania 0,6%, Japonia 1%) [2, 17, 18]. Jedna z badanych z rozpoznaniem klasy VI rozpoczęła leczenie nerkozastępcze, jednak druga pacjentka pozostaje w obserwacji klinicznej (kreatynina ok. 1,8mg/dl, DWB – 1,5 g/24h) bez postępu nefropatii i niewydolności nerek na przestrzeni ostatnich kilku lat. Obraz kliniczny nefropatii toczniowej w tym konkretnym przypadku sugerowałby raczej rozpoznanie IV G/C czy ewentualnie klasy V C.

W przebiegu nefropatii toczniowej obraz zmian morfologicznych w kłębuszku nerkowym jest dość charakterystyczny. Dominują zmiany mezangialne proliferacyjne i błoniaste, co potwierdziły badania nasze oraz innych ośrodków klinicznych [10,14]. W przedstawionej grupie występowały jednak różnice, które dotyczyły częstości występowania pewnej morfologii zmian kłębuszkowych, np. obecności złogów kompleksów immunologicznych zlokalizowanych pośródbłonkowo – „pętli drutu”. Uważa się je za bardzo charakterystyczny obraz aktywnej postaci *lupus nephritis*, który występuje co najmniej w 50% biopsji u chorych z rozpoznaniem klasy IV, w około 15-20% chorych z rozpoznaniem klasy III, a nawet może występować u około 15-20% w klasie V *lupus nephropathy*. [10, 14]. W badanych materiale biopsyjnym obecne były one w poniżej 1/3 wszystkich badanych (28%) pomimo faktu, że aktywną postać *lupus nephritis* obserwowano w zdecydowanej większości biopsji. Może to wynikać z możliwości procedury, gdyż nie u wszystkich pacjentów badanie oceniano w mikroskopie elektronowym, ale wydaje się, że nie bez wpływu na taki obraz morfologiczny ma wieloletnie leczenie immunosupresyjne. Badanie w mikroskopie

Tabela VI

Wyniki badania immunofluorescencyjnego biopsji nerek w badanej grupie chorych z rozpoznaną nefropatią toczniową.

Immunofluorescence results in renal biopsy of patients with lupus nephritis.

Typ złogów	Ilość złogów (liczba chorych)		Liczba chorych n=43	Lokalizacja	Ilość w danej lokalizacji*
IgG	+	4	31	mezangium	4
	++	6		kapilary	7
	+++	21		mezangium + kapilary	19
IgM	+	15	23	mezangium	3
	++	5		kapilary	7
	+++	3		mezangium + kapilary	7
IgA	+	6	15	mezangium	1
	++	5		kapilary	0
	+++	4		mezangium + kapilary	13
C1q	+	8	27	mezangium	5
	++	8		kapilary	4
	+++	11		mezangium + kapilary	16
C3	+	6	29	mezangium	7
	++	9		kapilary	3
	+++	14		mezangium + kapilary	17
Łańcuchy lekkie immunoglob.	+	4	32	mezangium	5
	++	10		kapilary	7
	+++	18		mezangium + kapilary	19
Fibrynogen	+	5	6	mezangium	1
	++	0		kapilary	0
	+++	1		mezangium + kapilary	2

Ilość złogów: + - ślad; ++ - średnioobfite; +++ - obfite

*- w przypadku złogów w ilości śladowej nie zawsze było możliwe podanie ich lokalizacji

Tabela VII

Charakterystyka chorych i wynik badania biopsyjnego nerki u pacjentów z rozpoznaniem SLE i nietypowym obrazem nefropatii.

Characteristics of SLE patients with atypical biopsy morphology and their renal biopsy results.

Inicjały pacjenta	Wiek (lata) /pleć	Objawy kliniczne nefropatii	Objawy i choroby współistniejące	Wynik badania biopsyjnego nerki
IB	53/K	DWB 9,2 g/d, Kreat. 0,73 mg/dl eGFR >60ml/min E 0-3 wpw	Ciężki sterydooporny ZN, średnio wrażliwy na CY, obraz kliniczny jak w FSGS, diagnostyka w kierunku nowotworu-negatywna	Zmiany minimalne
KJ	30/K	DWB 4,42 g/d Kreat. 0,95 mg/dl eGFR >60 ml/min E 11-15 wpw	Nadciśnienie tętnicze niewielkie, podejrzenie RZS w wieku 16 lat, (-) anty dsDNA, (+) ANA	Nefropatia IgA
BB	46/K	DWB 7,98 g/l Kreat. 0,79 mg/dl eGFR >60 ml/min E 0-3 wpw	Nadciśnienie tętnicze niedokrwistość, zmiany skórne typowe dla SLE, niska aktywność immunologiczna choroby, (-) dsDNA, niskie miano ANA, (+) anty SSA	V (po badaniu w ME)
EW	52/K	DWB 4,2 g/d Kreat. 1,06 mg/dl eGFR 54,44 ml/min E 16-25 wpw	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, nadciśnienie tętnicze znaczące, niedokrwistość przewlekła znacznego stopnia	Nażłozenie zmian w przebiegu LN i przewlekłej choroby zapalnej
ŻP	20/K	DWB 0,28 g/d Kreat. 0,68 mg/dl eGFR >60 ml/min E 11-15 wpw	Niedokrwistość, gorączka, nietypowe zmiany skórne	III A

DWB – dobowe wydalanie białka z moczem; wpw – w polu widzenia; ME – mikroskop elektronowy

elektronowym byłoby jednoznaczny potwierdzeniem występowania takich zmian, ale nie jest ono rutynowo zalecane w nefropatii toczniowej.

W prezentowanej grupie zaobserwowano stosunkowo dużą liczbę biopsji z obecnością półksiężyców. Pojedyncze półksiężyce obserwuje się często w nefropatii toczniowej, co nie zawsze podkreśla się w wielu badaniach. Ich występowanie może towarzyszyć każdej klasie nefropatii, np.: III – ok.20%, klasa IV od 17% – 56% czy w V – 13% [10,13,14,18]. W naszym materiale półksiężyce, zwykle pojedyncze (44%), obecne były w większości badanych biopsji. Natomiast nietypowo obserwowano aż u 28% chorych półksiężyce liczne, stanowiące około 30% kłębuszków, a klinicznie nie zawsze towarzyszyło temu pogorszenie funkcji nerek. Tak duży procent zajętych kłębuszków z półksiężycami posiada ważny aspekt prognostyczny i z pewnością wywiera wpływ na utrzymanie odległej funkcji nerek. Ilość półksiężyców w badaniu biopsyjnym powinna być szczególnie uwzględniana przy wyborze terapii immunosupresyjnej indukcyjnej i podtrzymującej. Dotyczy to nie tylko grupy chorych z rozpoznaniem RPGN albo pacjentów z obecnym pogorszeniem filtracji kłębuszkowej. Należy się jednak szczególnie zastanowić nad wyborem terapii immunosupresyjnej w przypadkach, kiedy nie obserwuje się obniżenia GFR w momencie rozpoczęcia leczenia, czyli obraz kliniczny prezentuje się zdecydowanie lepiej niż obraz morfologiczny biopsji nerki. Obecnie nasza wiedza na ten temat jest stosunkowo niewielka. Dopiero wieloletnie obserwacje kliniczne pacjentów, leczonych według odmiennych schematów mogą dać odpowiedź na to pytanie.

W badanej grupie wyraźnie często obserwowano występowanie zmian przewlekłych (kłębuszkowych i w śródmiaższu) w biopsji, które współistniały ze zmianami aktywnymi. Taki obraz nefropatii toczniowej najczęściej spotyka się w grupie chorych z wieloletnim przebiegiem i nawrotami choroby. Przy długotrwałym przebiegu nefropatii zwraca się szczególną uwagę na morfologię zmian śródmiaższowych i naczyń. Badacze, którzy przedstawiali obraz zmian w biopsji nerek opisują zmiany śródmiaższowe jako obecne w zdecydowanej większości biopsji w około 75% [2,4,19]. W naszym materiale biopsyjnym obserwowano podobnie nasilone zmiany śródmiaższowe w postaci włóknienia zrębu w 65% czy atrofii cewek 70% biopsji. We wczesnych fazach nefropatii włóknienie śródmiaższu i atrofia cewek są nieznaczного stopnia, przedstawiane jako niewielki procent zmian i dopiero, kiedy włóknienie śródmiaższu przekracza 25% uwzględnia się to jako czynnik prognostyczny. W przedstawianej grupie zmiany przewlekłe w biopsji występowały również u chorych, u których biopsję nerki wykonywano w momencie rozpoznania choroby, przy braku jakichkolwiek danych z wywiadu wskazujących na trwający latami proces choroby. Ten fakt posiada ważne znaczenie terapeutyczne, gdyż chorzy z obecnością nawet niewielkich zmian aktywnych wymagają terapii immunosupresyjnej. Jest to również potwierdzeniem danych z piśmiennictwa wskazujących na bardzo

wczesne zajęcie nerek w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego [20]. Wczesne zastosowanie leczenia wywiera wpływ na nasilenie zmian przewlekłych nieodwracalnych, zatem wydłuża czas utrzymania odległej funkcji nerek. Obraz morfologiczny biopsji potwierdza jednak, że w chwili obecnej nie jesteśmy w stanie całkowicie zapobiec występowaniu zmian przewlekłych, nawet w grupie chorych, u których wcześniej zdiagnozowano nefropatię i odpowiednio wczesnie rozpoczęto terapię.

Badanie w mikroskopie immunofluorescencyjnym potwierdziło obecność dużej ilości złogów kompleksów immunologicznych: IgG, łańcuchów lekkich immunoglobulin typu κ lub λ oraz składowych C_3 i C_4 dopełniacza, występujących u około 70% badanych. Złogi innych immunoglobulin: A i M występowały jednak bardzo rzadko i zwykle w małej ilości, a według danych z piśmiennictwa powinny dotyczyć około 60-70% badanych, podczas gdy złogi IgG powinny występować w 75- 90% biopsji u chorych z *lupus nephritis*. Według innych badaczy najczęściej obserwuje się złogi C_3 , które dotyczą ponad 90% biopsji [1,9,11], w badanej grupie występowały w 70%. W stosunkowo dużej grupie badanych stwierdzono obecność złogów C_4 (63% chorych), uznawanych za typowy obraz nefropatii toczniowej i bardzo dobry wskaźnik zmian proliferacyjnych w kłębuszku nerkowym [7,15]. Ponadto obecność złogów C_4 wzdłuż błony podstawnej współistniejących ze złogami IgG i C_3 jest bardzo charakterystycznym obrazem klasy V nefropatii toczniowej, wręcz potwierdzającym takie rozpoznanie. Natomiast w badanym materiale klinicznym w grupie 4 pacjentów z rozpoznaniem klasy V (bez współistnienia zmian klasy III lub IV), tylko u jednej z nich były obecne miernie obfite złogi C_4 . Obecność wszystkich klas immunoglobulin i składowych dopełniacza nazywanych powszechnie „full house” występuje od 25% do nawet 60% chorych [3,9]. W niniejszej pracy ten typ zmian dotyczył jedynie około 20% badanych. Obraz immunofluorescencyjny biopsji nerek w naszym materiale klinicznym różnił się w porównaniu z danymi z piśmiennictwa. Prawdopodobnie ta odmienna statystyka wynika z faktu, iż większość prac opisujących zmiany morfologiczne w biopsji nerki w SLE podaje dane dotyczące biopsji diagnostycznych, wykonywanych w momencie rozpoznania nefropatii i przed rozpoczęciem leczenia. Większość prac naukowych poruszających ten problem pochodzi sprzed 10 lat i więcej. Wydaje się również, że dotyczyły odmiennej populacji chorych, gdzie wpływ przyjmowanych leków na zmiany morfologiczne w nerkach był mniejszy lub niewielki. Dysponowano wówczas małą gamą leków immunosupresyjnych, a leki inne: cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu, cyklosporyna stosowano w wybranych przypadkach klinicznych, najczęściej w zespołach nerczycowych. Możemy spodziewać się, że u chorych przewlekłe przyjmujących leki immunosupresyjne, w przypadku nawrotu nefropatii, obraz immunofluorescencyjny może prezentować się odmiennie w porównaniu z biopsją wykonaną w momencie rozpoznania choroby, czyli zwykle tuż przed rozpoczęciem agresywnej immunosupresji.

W przedstawionym materiale klinicznym w pojedynczych przypadkach (dwie pacjentki) obecność złogów immunologicznych na terenie mezangium potwierdzono dopiero po wykonaniu badania w mikroskopie elektronowym, przy ujemnym wyniku badania w mikroskopie immunofluorescencyjnym, obraz niezwykle rzadko obserwowany u chorych z nefropatią w przebiegu SLE. W obydwu przypadkach klinicznych postawiono rozpoznanie klasy III ISN/RPS.

W przedstawianym materiale 43 biopsji nerki u dwóch pacjentek nie postawiono rozpoznania nefropatii toczniowej zgodnie z klasyfikacją ISN/RPS. U jednej chorej rozpoznano nefropatię IgA, u kolejnej zmiany typu *minimal changes (MCN)*. W piśmiennictwie naukowym opisuje się kazuistyczne przypadki występowania nefropatii IgA u chorych z rozpoznaniem SLE [6,8]. Przebieg kliniczny jest odmienny niż w prezentowanym przypadku, ponieważ najczęściej występują niewielkie zmiany w moczu, dobrze reagujące na leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny II. Niektórzy badacze postulują jednak aby obecność nefropatii IgA przy współistnieniu objawów SLE traktować jako wtórne kłębuszkowe zapalenie nerek o etiologii toczniowej. Z kolei u drugiej pacjentki, z rozpoznaniem histopatologicznym *minimal changes*, obraz kliniczny był typowy dla steroidoopornego FSGS. Zmiany morfologiczne w biopsji nerki typu *minimal changes*, z manifestacją kliniczną w postaci zespołu nerczycowego dobrze reagującego na steroidy rzadko, ale obserwuje się w nefropatii toczniowej. Zmiany tego typu występują łącznie ze zmianami klasy II, wyjątkowo klasy I *lupus nephritis*, a badanie w mikroskopie immunofluorescencyjnym jest wtedy dodatnie [5,12]. W tym konkretnym przypadku – było ewidentnie ujemne, jedynie w mikroskopie elektronowym podejrzewano bardzo niewielkie ilości złogów w mezangium. Ponadto wg danych z piśmiennictwa kłębuszkowe zapalenie nerek typu *MCN* stanowi < 2% rozpoznań histopatologicznych pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym. *MCN* może stanowić rozpoznanie u pacjenta z SLE w pierwszej biopsji diagnostycznej, jak w prezentowanym tu przypadku, w biopsji wykonanej podczas nawrotu choroby oraz po wielu latach choroby. Jednak warunkiem jest brak współistniejących klinicznych objawów aktywności choroby oraz pozytywna reakcja na leczenie steroidami. Na temat podocytopatii toczniowej przebiegającej z zespołem nerczycowym, odpowiadającej na leczenie prednizonem, podobnie do idiopatycznego submikroskopowego zapalenia nerek, ukazało się ostatnio sporo publikacji postulujących włączenie tej podocytopatii do klasyfikacji morfologicznej toczniowego zapalenia nerek.

W chwili obecnej nie potrafimy powiedzieć, jaki typ zmian morfologicznych w biopsji nerki całkowicie wycofuje się po efektywnym leczeniu immunosupresyjnym oraz w jakim okresie czasowym. Biopsje nerki, które przeprowadza się w okresie remisji choroby prezentują nierzadko szeroki obraz morfologiczny, np. mogą być obecne złogi podnabłonkowe wzdłuż błony podstawnej, przy braku objawów klinicznych nefropatii czy złogi w mezangium. Obecność złogów w

mezangium obserwuje się w grupie chorych z nefropatią toczniową, u których wykonano zabieg transplantacji nerki, mimo że nie stwierdza się objawów klinicznych nawrotu nefropatii toczniowej w przeszczepionym narządzie.

Podsumowanie

W chwili obecnej, kiedy kryteria kwalifikujące do biopsji nerki w SLE są dosyć precyzyjne i wykonuje się ich dużą liczbę, najczęściej rozpoznawaną postacią nefropatii jest klasa IV ISN/RPS, ale coraz częściej obserwuje się nietypowe przypadki *lupus nephritis*. Nefropatia toczniowa zwykle przebiega z nawrotami, z których każdy może mieć odmienny obraz morfologiczny. Wydaje się, że dla opisu pełnego obrazu nefropatii powinno być rutynowo wykonywane badanie w mikroskopie elektronowym. Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych nie można jednoznacznie przewidzieć, jakiego typu zmian w biopsji nerki można się spodziewać. Natomiast wiadomo, że rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego we wczesnych stadiach nefropatii toczniowej posiada pozytywne późne aspekty, umożliwia utrzymanie prawidłowej funkcji nerek przez okres wielu lat.

Prezentowany materiał kliniczny chorych z nefropatią toczniową pokazuje bardzo różnorodny i nietypowy obraz zmian morfologicznych w biopsji nerki. Przedstawione wyniki potwierdzają jak ważne w aspekcie klinicznym i terapeutycznym

jest wykonywanie biopsji nerki, zwłaszcza przed rozpoczęciem aktywnego leczenia immunosupresyjnego.

Piśmiennictwo

1. **Alsuwaida A., Husain S., Alghonaim M. et al.:** Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012, 27, 1472.
2. **Cameron J.S.:** Lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 413.
3. **Elliot V., Cairns T., Cook H.T.:** Evolution of lesions over 10 years in a patient with SLE: Flowchart approach to the New International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS) classification of lupus nephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 2006, 47, 184.
4. **Giannakakis K., Faraggiana T.:** Histopathology of lupus nephritis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2011, 40, 170.
5. **Hertig A., Droz D., Lesavre P. et al.:** SLE and idiopathic nephrotic syndrome: Coincidence or not? *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, 1179.
6. **Horino T., Takao T., Terada Y.:** IgA nephropathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010, 19, 650.
7. **Kallenberg C.G.M.:** Anti-C1q autoantibodies. *Autoimmun. Rev.* 2008, 7, 612.
8. **Kobak S., Hudaverdi O., Keser G. et al.:** Coexistence of systemic lupus erythematosus, Hashimoto's thyroiditis and IgA nephropathy in the same patient. *Mod. Rheumatol.* 2011, 21, 89.
9. **Mittal B., Renneke H., Singh A.K.:** The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005, 14, 1-8.
10. **Najafi C.C., Korbet S.M., Lewis E.J. et al.:** Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2001, 59, 2156.
11. **Nossent H., Berden J., Swaak T.:** Renal immunofluorescence and the prediction of renal outcome in patients with proliferative lupus nephritis. *Lupus* 2000, 9, 504.
12. **Redondo-Pachon M.D., Enriquez R., Sirvent A.E. et al.:** Minimal-change nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Nefrologia* 2012, 32, 412.
13. **Schwartz M.M., Korbet S.M., Katz R.S. et al.:** Evidence of concurrent immunopathological mechanisms determining the pathology of severe lupus nephritis. *Lupus* 2009, 18, 149.
14. **Schwartz M.M., Korbet S.M., Lewis E.J. et al.:** The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 1298.
15. **Trendelenburg M., Lopez-Trascasa M., Potlukova E. et al.:** High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 3115.
16. **Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M. et al.:** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004, 65, 521.
17. **Yokoyama H., Okuyama H., Yamaya H.:** Clinicopathological insights into lupus glomerulonephritis in Japanese and Asians. *Clin. Exp. Nephrol.* 2011, 15, 321.
18. **Yu F., Tan Y., Liu G. et al.:** Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int.* 2009, 76, 307.
19. **Yu F., Wu L-H., Tan Y. et al.:** Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int.* 2010, 77, 820.
20. **Zabaleta-Lanz M., Vargas-Arenas R.E., Tapanes F. et al.:** Silent nephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003, 12, 26.