

Glomerulonephritisek vizsgálata és kezelése

• Magyar Nephrológiai Társaság •

2005

A glomerularis betegségek fogalma, jelentősége, osztályozása

Glomerulopathiák alatt azokat a betegségeket foglaljuk össze, melyekben a folyamat a veseparenchyma összetevői közül elsősorban, de nem kizárólagosan a glomerulusokat érinti. Világszerte a glomerulonephritisek jelentik a végstádiumú veseelégtelenséghez vezető leggyakoribb okot. Az infekciók háttérbe szorulásával gyakoriságuk a fejlett ipari országokban csökken, de napjainkban is még a végstádiumú veseelégtelenség 15–20%-ának okát képezik ezen országokban is. Becslések szerint minden klinikai tünetekkel járó glomerulonephritisre 5–10 szubklinikus megbetegedés jut. A glomerularis betegségek osztályozását több szempont (kóreredet, klinikai megjelenés, szövettani kép) szerint végezhetjük.

A glomerularis betegségek kóreredete

A kóreredet szempontjából megkülönböztetünk immunpatomechanizmusú glomerulonephritiseket, illetve nem immunpatogenezisű glomerulopathiákat. Az első háttérben T-sejt-diszfunkció miatti citokinhatások, immunkomplexek lerakódása, ill. „in situ” képződése következményes komplementaktiválással, valamint ritkábban autoantitestek (anti-GBM antitest, ANCA, anti-DNA antitest) által közvetített folyamatok állnak. Az immunfolyamatot elindító ok legtöbbször ismeretlen (idiopátiás), kisebb részben ismert (infekció, gyógyszer, tumoros betegség). Glomerularis betegség másodlagosan szisztémás immunbetegségben is kialakulhat. A nem immunológiai glomerulopathiákat legtöbbször diabetes mellitus, microangiopathiás betegségek, dysproteinaemiák és örökletes tényezők okozzák.

A glomerularis betegségek klinikai megjelenése

Klinikai megjelenésük szerint a glomerulonephritisek öt fő tünetegyüttesbe csoportosíthatók:

- tünetmentes proteinuria és/vagy haematuria szindrómáról akkor beszélünk, ha ezen vizeleteltéréseket klinikai tünetek nem kísérik;
- nephrosis szindróma akkor jelentkezik, ha a napi 3,5 g-ot meghaladó proteinuria következtében 30 g/l alatti hypalbuminaemia, generalizált ödéma és rendszerint hyperlipidaemia is kialakul;
- heveny nephritis esetében a hirtelen kezdetű haematuriát és vesefunkció-romlást rendszerint hipertónia, ödéma és mérsékelt (0,5–3 g/nap) proteinuria kíséri, melyet legtöbbször korai oldódás követ;
- gyors progressziójú glomerulonephritis esetében a nephritises tünetek mellett a vesefunkció gyors beszűkülése jellemző, aminek következtében napok, hetek alatt dialíziskezelést szükségessé tevő veseelégtelenség alakul ki;
- az idült glomerulonephritis szindrómában a proteinuriát és haematuriát rendszerint hipertónia és a vesefunkció lassú, évek alatt történő beszűkülése kíséri.

A glomerularis betegségek szövettani megjelenése

A morfológiai kép alapján nem proliferatív és proliferatív típusokat különböztetünk meg. Az előbbibe a minimal change nephropathia, a fokális szegmentális glomerulosclerosis, a membranous nephropathia, az utóbbiba a mesangioproliferatív, az endocapillaris diffúz, a fokális proliferatív/nekrotizáló, a membranoproliferatív és a diffúz félholdképződéssel járó

Rövidítések jegyzéke

ACEI:	ACE-gátló
ANCA:	neutrofil granulocita citoplazma elleni antitest
AN:	antinukleáris faktor
ARB:	angiotenzin receptor blokkoló
anti-DNA at:	deoxiribonukleinsav elleni antitest
anti-GBM at:	glomerulus bazális membrán elleni antitest
anti-HCV:	hepatitis C-vírus elleni antitest
AST:	antisztreptolizin-titer
C1, C2, C3, C4:	komplement 1-es, 2-es, 3-as, 4-es faktor
CH50:	összes komplementaktivitás
CPH:	ciklofoszamid
CyA:	cydopsporin
CSS:	Churg–Strauss-szindróma
EM:	elektromikroszkópos vizsgálat
FM:	fénymikroszkópos vizsgálat
FSGS:	fokális szegmentális glomerulosclerosis
fv.:	fehérvérsejt
GBM:	glomerulus bazális membrán
GN:	glomerulonephritis
GPS:	Goodpasture-szindróma
Hb:	hemoglobin
HBsAg:	hepatitis B-vírus felszíni antigén elleni
antitest	
HCV:	hepatitis C-vírus
HIV:	humán immundeficiencia vírus
IF:	immunfluoreszcens vizsgálat
IgAN:	IgA-nephropathia
ISU:	immunszuppresszív
LN:	lupusnephropathia
MCD:	minimal change betegség
MNP:	membranosus nephropathia
MPA:	mikroszkópos polyangiitis
MPGN:	membranoproliferatív glomerulonephritis
NSAID:	nem szteroid gyulladásgátló
PAN:	polyarteriitis nodosa
RPGN:	gyors progressziójú glomerulonephritis
SHN:	Schönlein–Hench-nephropathia
SI:	szelektivitási index
SLE:	szisztémás lupus erythematodes
thr:	thrombocyta
vt:	vörösvértest
We:	vörösvértest-süllyedés (Westergreen)
WG:	Wegener-granulomatosis

glomerulonephritisek tartoznak. Az elváltozások progressziója a glomerulusok szklerózisát eredményezi, melyben az alapbetegség többnyire már nem ismerhető fel. A glomerularis vesebetegségek pontos diagnózisához, a stádium megállapításához és a prognózis megítéléséhez vesebiopszia szükséges. A morfológia és a klinikai tünetek között a kapcsolat nem szoros: ugyanaz a patológiai kép különféle klinikai tünetegyüttesben is megnyilvánulhat, illetve ugyanazon szindróma hátterében különböző típusú hisztológiai eltérések

lehet. A klinikai és hisztológiai kép együttes értékelése adja a legjobb információt a kóreredet, a prognózis és a kezelésre adott válasz előrejelzése szempontjából.

A glomerularis betegségek diagnosztikája

A proteinuria vizsgálata

Proteinuriáról akkor beszélünk, ha a vizelet a fiziológiás mennyiségnél (max. napi 150 mg, melyből az albumin kevesebb mint 30 mg) több fehérjét tartalmaz.

A proteinuria okai, típusai

Proteinuria alakulhat ki extrarenalis betegség, ill. parenchymalis vesebetegség következtében. Extrarenalis ok:

- funkcionális proteinuria (láz, fizikai terhelés, kardiális dekompenzáció/vénás pangás miatt);
- túlfolyásos proteinuria, melyet a normális/kóros plazmafehérjék magas koncentrációja okoz (myeloma multiplex, hemolízis/rhabdomyolysis, kóros enzimuria: leukémia, pancreatitis);
- postrenalis proteinuria (urológiai, nőgyógyászati betegségekben, pl. colpitisben);
- ortosztatikus proteinuria, mely csak álló testhelyzetben jelentkezik (serdülők 2–5%-ánál, oka pontosan nem ismert: normális variáns, rejtett glomerulonephritis, bal véna renalis leszorítása az aorta és az arteria mesenterica superior között is okozhatja).

Parenchymalis vesebetegségekben a proteinuria

- a fokozott glomerularis permeabilitás/filtráció, méret/töltés szelektivitás elvesztése (glomerulonephritisekben); vagy
- a normálisan filtrálódó fehérjék csökkent tubularis reabszorpciója, katabolizmusa (tubulointersticiális nephropathiák, glomerulonephritisekben másodlagosan) miatt alakul ki.

Idült veseelégtelenségben a nephronok jelentős részének pusztulásakor mindkét mechanizmus érvényesül.

Egyes proteinuriatípusok jellemzői

A glomerularis proteinuria mennyisége változó, 0,2–20 g/nap lehet, ha a napi 3,5 g-ot meghaladja, nephroticus mértékű proteinuriáról beszélünk. Az ürített fehérjék túlnyomó részének molekulásúlya nagyobb 60 000-nél. Amennyiben döntően albumin (molekulásúlya 69 000) ürül, szelektív proteinuriáról (amelyben a szelektivitási index = $C_{IgG}/C_{\text{transzferin v. albumin}} < 0,2$), ha jelentős mennyiségben globulinok is ürülnek, nem szelektív proteinuriáról (szelektivitási index $> 0,2$) beszélünk. Microalbuminuria esetén az ürített albumin mennyisége napi 30–300 mg. Tubularis proteinuria általában kisebb mint 2 g/nap, a döntően ürített molekulák súlya 25 000 alatti. A túlfolyásos proteinuria mennyisége változó, a kórképtől függően könnyűlanc, hemoglobin/mioglobulin, ill. lizozim/amiláz ürítése észlelhető.

A proteinuria vizsgálati sorrendje

1. Kimutatása történhet tesztcsikkal (álnegatív: híg vizelet, Bence–Jones-fehérje, álpozitív: konc. vizelet, $pH > 8,0$, penicillin/cephalosporin adás után) vagy szulfoszalicilsavval (álnegatív: híg vizelet, álpozitív: konc. vizelet, szulfonamid/kontrasztanyag adás után).
2. A kimutatás ismétlése és a vizeletüledék vizsgálata szükséges proteinuria észlelésekor az intermittáló funkcionális, postrenalis okok kizárása céljából. Ismételt proteinuria és parenchymalis vesebetegség gyanújakor a beteg nefrológiai szakrendelésre küldendő még abban az esetben is, ha egyébként teljesen panasz- és tünetmentes, ill. egyéb vesefunkciós eltérés sem észlelhető.
3. Mennyiségi meghatározás 24 órás vizeletgyűjtésből (turbidimetria pontatlan lehet, alternatíva csak az albumin immunkémiai

meghatározása), szükséges ismétlődő proteinuria, parenchymalis vesebetegség gyanújakor. Az ürítés mennyisége becsülhető random vizelet mikroalbumin vagy protein és ugyanazon minta kreatinin hányadosának meghatározásával (proteinürítés $[g/nap] = \text{urina mikroalbumin vagy protein } [mg/l] \times 88 / \text{kreatinin } [\mu\text{mol/l}]$). Ortosztatikus proteinuria gyanúja esetén a nappali és éjszakai vizelet külön gyűjtése szükséges (proteinuria nappal [06–22 h]: 0,1–1,0 g, éjszaka [22–06 h]: < 50 mg).

4. A szelektivitási index meghatározása glomerularis proteinuria esetén szükséges.
5. Tubularis markerek (béta-2-mikroglobulin, N-acetil-béta-D-glükózaminidáz, egyéb) vizsgálata tubularis proteinuria igazolására szükséges.
6. A vizelet poliakrilamid gél-elektroforézis (PAGE) vizsgálatával mind a glomerularis, mind a tubularis fehérjék kimutathatók.
7. Vizelet immunoelektroforézise, immundiffúziós vizsgálata myeloma gyanújakor szükséges.

A proteinuria vizsgálatának jelentősége

A proteinuria vizsgálata a parenchymalis vesebetegségek diagnosztikáján túlmutató jelentőségű. A glomerulonephritisekben a proteinuria jelzi a vesekárosodás súlyosságát, aktivitását, progresszióját, a terápia hatékonyságát, ezáltal prognosztikai jelentőségű.

A haematuria vizsgálata

Haematuriaról beszélünk, ha a vizeletben kóros mennyiségben található vörösvértestek (centrifugálatlan vizeletben $> 13\,000/ml$, üledékben $400\times$ -os nagyításnál > 2 glomerularis vagy > 1 nem glomerularis vörösvértest).

A haematuriak osztályozása

A haematuria mértéke alapján megkülönböztetünk mikroszkópos vagy makroszkópos haematuriát, utóbbi esetén a vörösvértestszám rendszerint $> 5 \times 10^6/\text{ml}$. Az időtartam alapján beszélhetünk időszakos vagy állandó haematuriaról.

Legfontosabb a haematuriak típus szerinti felosztása, mely szerint glomerularis és nem glomerularis haematuriát különböztetünk meg. Glomerularis haematuria esetén a vörösvértestek a veseparenchyma, döntően a glomerulusok károsodása miatt kerülnek a vizeletbe, miközben a glomerulus bazális membránon átréselődve, majd a tubulusokban végighaladva morfológiai változásokat szenvednek. Nem glomerularis haematuria esetén a veseparenchyma betegségén kívüli okok, elsősorban a húgyutak bántalma miatt jutnak vizeletbe normális morfológiájú vörösvértestek.

A haematuriatípusok jellemzői

Glomerularis haematuria esetén az üledékben elsősorban deformált, dysmorph vörösvértesteket (arányuk $> 80\%$) és acanthocytákat (arányuk $> 5\%$) látunk, a vörösvértestek kisebbek (MCV < 70 fl). Biztos, de ritkán látható jel a vörösvértest-cilinderek ürítése. Glomerularis haematuriára utal az egyidejű jelentős ($> 0,5$ g/nap) proteinuria, szemcsés v. sejtes cylindruria, ill. a vizelet barna („kóla v. húsleves”) színe.

Nem glomerularis haematuriában döntően egyforma, normális alakú és nagyságú (uniform vtv.-arány $> 80\%$, MCV > 70 fl) vörösvértesteket látunk az üledékben. Nem glomerularis haematuriára utal, ha a proteinuria $< 0,5$ g/nap, esetleges crystalluria, ill. véralvadék jelenléte a vizeletben, valamint ha a haematuria a vizelés elején, ill. végén jelentkezik csak, vagy típusos vesekólika kíséri.

A haematuria okai

Nem glomerularis izolált haematuria esetén fiataloknál elsősorban vesekövesség, hypercalciuria gyanúja merül fel, időseknél legfontosabb a tumorok (hólyag, vese) kizárása. Infekciók (cystitis, prostatitis, tbc), vascularis okok (veseinfarktus, vesevéna-trombózis, AV-fisztula), traumák (contusio, urológiai beavatkozás, vesebiopszia), vérékenységi állapotok, veseciszta-ruptura, ill. vesepapilla-necrosis (diabetes mellitus, analgeticumnephropathia) is okozhat haematuriát.

Glomerularis izolált haematuriát elsősorban proliferatív glomerulonephritisek (főleg IgA-nephropathia és posztinfekciós, membranoproliferatív, félholdas), valamint hereditér glomerulopathiák (Alport-szindróma, vékony bazális membrán nephropathia) okoznak.

A szisztémás immunbetegségekben (Schönlein-Henoch-nephropathia, Goodpasture-szindróma, szisztémás lupus erythematosus, Wegener-granulomatosis, Churg-Strauss-szindróma, mikroszkópos polyangitis), microangiopathiás glomerulopathiákban és az akut interszticiális nephritisben jelentkező haematuriát rendszerint egyéb tünetek is kísérik. Lázás állapotot, erős fizikai terhelést is követhet átmeneti mikroszkópos haematuria.

A haematuria vizsgálati sorrendje

1. Álhaematuria (menses nőbetegnél) kizárása.
2. A vizelet megtekintése (makroszkópos haematuria?, szín?, véralvadék?).
3. Haematuria igazolása tesztszékkel (érzékeny, üledékben 2–3 vörösvértest már jelzi, álnegatív: nagy adagú aszkorbinsav, álpozitív: hemoglobin/myoglobinuria esetén).
4. Haematuria megerősítése, típusának eldöntése vizeletüledék vizsgálatával (400x-os nagyítással).
5. Vizeletvörösvértest-számolás (centrifugálatlan vizeletben manuálisan v. automatával) a haematuria mértékéről ad felvilágosítást, melynek glomerulonephritisekben prognosztikai jelentősége van.

Teendők haematuria igazolása után

A haematuria okának tisztázása céljából további részletes anamnézis (lásd alábbiakban) és fizikális vizsgálat (lásd alábbiakban) szükséges, még akkor is, ha az már az első jelentkezéskor nem észlelhető.

- Láz, fizikai terhelés, nőbetegeknél egyértelmű cystitis okozta átmeneti mikroszkópos haematuria esetén további háziorvosi követés, ill. kezelés megengedhető, de csak 50 éves kor alatt.
- Veseek, tumor, trauma gyanúja esetén urológiai kivizsgálás szükséges.
- Akut glomerulonephritis, ill. gyors progressziójú glomerulonephritis gyanújakor sürgősséggel (24 órán belül) nefrológiai centrumba kell küldeni a beteget.
- Minden további esetben nefrológiai szakrendelésre utalandó a beteg.
- Ha a nefrológiai kivizsgálás eredménytelen, ill. nem glomerularis haematuria esetén urológiai véleményezés is javasolt.
- Ha az urológia kivizsgálás is eredménytelen maradt, de a haematuria perzisztál, nefrológiai szakrendelésen való további gondozás szükséges.

Haematuria differenciáldiagnózisában fontos anamnesztikus adatok

Minden esetben tisztázandó, hogy volt-e veseelégtelen (Alport-szindróma, polycystás vese) vagy haematuriás családtag (vékony bazális membrán szindróma, veseek/hypercalciuria), volt-e megelőzően felső légúti infekció (IgA-nephropathiában rendszerint három napon belüli, poststreptococcalis glomerulonephritisben 7–10 nap után), illetve erős fizikai terhelés vagy trauma (utóbbiban myoglobinuria, marsh haemoglobinuria kizárandó). Tisztázandó a gyógyszeres anamnézis; analgetikumabúzus (papillanecrosis, uroepithelialis tumor), ciklofoszfamid- (haemorrhágiás cystitis), antibiotikum- (akut interszticiális nephritis) vagy antikoaguláns kezelés (de egyéb okot kell keresni, ha az INR nem haladja meg a terápiás szintet!).

Haematuria differenciáldiagnózisában fontos klinikai tünetek

Egyidejű dysuria, pyuria esetén cystitisre, prostatitisre, egyoldali vesekőlikában kő, papillanecrosis, alvadék jelenlétére vagy „loin pain-haematuria” szindrómára (derékfájdalom + glomerularis haematuria) kell gondolni. Láz, hipertónia, ödéma leginkább akut/gyors progressziójú glomerulonephritis, akut interszticiális nephritis mellett szól. Haemoptoe esetén Goodpasture-szindróma, vasculitis, míg purpura, arthritis esetén cryoglobulinaemia, Schönlein–Henoch-nephropathia a legvalószínűbb. Fogyás esetén tumor, nephrosis szindróma esetén vesevéna-trombózis lehetősége merül fel leginkább.

Immunszerológiai vizsgálatok glomerularis betegségeknel

Az immunszerológiai vizsgálatok indikációi

Felnőttkorban glomerulonephritisre utaló bármelyik klinikai szindróma fennállása esetén, már a vesebiopszia előtt, ill. azzal egyidejűleg javasolt immunszerológiai vizsgálatok végzése. Minden esetben szükséges:

- antinukleáris faktor (ANF);
- komplementrendszer (összes komplementaktivitás, komplement 3-as, 4-es faktor);
- immunglobulinok (IgG, -A, -M);
- krioglobulin;
- antistreptolizin-titer (AST) vagy anti-dezoxiribonukleáz-B antitest,
- hepatitis B-vírus felszíni antigén (HBsAg), hepatitis C-vírus elleni antitest (anti-HCV) vizsgálata.

Akut v. gyors progressziójú nephritisek, ill. szisztémás immunbetegség gyanúja esetében a fentiekben kívül neutrofil citoplazma elleni antitest (ANCA) és glomerulus bazális membrán elleni antitest (anti-GBM) vizsgálata is szükséges.

Vesebiopszia, ill. egyéb leletek birtokában a fentiekben kívül szükség lehet sejtmag elleni antitestek (anti-

dsDNA, -SS-A, -SS-B, -Sm, -RNP, Scl-70, Jo-1) vizsgálatára (szisztémás lupus erythematosus, progresszív szisztémás szklerózis, Sjögren-szindróma, kevert kötőszöveti betegség igazolása), immunoelektroforézis végzésére (myeloma gyanúja esetén), antifoszfolipid-antitestek HIV-fertőzöttség vizsgálatára. Immunkomplexszint mérése legfeljebb a plazmaferézis hatékonyságának megítélésére javasolt.

Nem szisztémás lupus erythematosus okozta ANF-pozitivitás

Az antinukleáris faktor vizsgálatára az SLE szűrése céljából van szükség, mert ennek első manifesztációja is lehet a glomerulonephritis (főleg a membranosus). Rendszerint homogén festődési mintázatot kapunk eredményként (ilyen esetben az anti-DNA antitest vizsgálatának elvégzése célszerű). Pozitív ANF esetén azonban gondolnunk kell arra, hogy ez nem specifikus vizsgálat, ezért ilyenkor további specifikus sejtmagellenes antitestek vizsgálata szükséges. Az antinukleáris faktor az egészségesek 2–12%-ánál is pozitív lehet kor, nem, familiáris tényezőtől függően. Kiválthatja gyógyszer, de ezek többsége tünetmentes, kivéve a prokainamid esetében. Összefüggésbe hozták methyldopa, kinidin, hidralazin, klórpromazin, izonid, antikonvulzív, antithyreoidea, szulfonamid, penicillamin kezelésével. Gyakori, hogy infekció váltja ki, ezek közül főleg Klebsiella-, esetleg malária-, E. coli-, tbc-, EBV-fertőzés során találjuk. Daganatos betegségek közül melanoma, emlő-, ovárium-, prostata- és hematológiai malignitások esetén látjuk. Ezekon kívül egy sor más betegségben; máj- (primer bilis cirrózis, krónikus aktív hepatitis), hematológiai (ITP, haemolyticus anaemia), tüdő- (pulmonalis fibrosis idiopátiás v. asbestosis miatt), endokrin (thyreoiditis, IDDM), bőrbetegségben (psoriasis, pemphigus, lichen ruber planus) is előfordulhat. Gyakoribb terhességben (szülés után kontroll javasolt) és dializáltknál is.

Az alacsony komplement szint okai glomerularis betegségekben

Az alacsony komplement aktivitás kialakulhat:

- fokozott felhasználódás (posztinfekciós glomerulonephritis, SLE);
- hereditár C1- vagy C2-hiány (SLE okozója lehet, C3, C4 normális),
- C3NeF jelenléte (főleg „dense deposit” betegség) miatt. Leggyakrabban posztinfekciós glomerulonephritis (90%-ban, kb. 6 héttig), SLE (75–90%-ban, az aktivitást jól jelzi), cryoglobulinaemia, membranoproliferatív glomerulonephritis (I. típus: 50–80%-ában, II. típus: 80–90%-ában, az aktivitást nem jelzi, állandó), renalis cholesterinembolisatio (50%) és haemolyticus uraemiás szindróma/ trombotikus thrombocytopeniás szindróma (50%) esetén kell komplement szint-csökkenést keresnünk.

Egyéb immunvizsgálati leletek értékelése

Az egyes betegségek kapcsán tárgyaljuk a krioglobulin- (lásd „Idiopátiás membranoproliferatív glomerulonephritis kezelése”), az antistreptolizintiter- (lásd „Megelőző Streptococcus-fertőzés igazolása”), az anti-GBM antitest- (lásd „Az immunszerológia értékelése”) és az ANCA- (lásd „Elkülönítés az ANCA alapján”) vizsgálatok eredményeit. Az immunoglobulinszintek mérésének az IgA-nephropathia (lásd „A klinikai kép és a biopsziás lelet összevetése”) és a myeloma, a hepatitis B- és C-vírus markerei vizsgálatának a membranosus nephropathia (lásd „Szekunder okok keresése”) és a membranoproliferatív glomerulonephritis (lásd „Szekunder okok keresése”) esetében van elsősorban jelentősége.

Vesebiopszia végzése

Diffúz parenchymás vesebetegségekben vesebiopsziát csak nefrológus szakorvos vagy vesetranszplantációban gyakorlott sebész indikálhat. Feladatuk a biopszia módjának eldöntése, feltételeinek és ellenjavallatainak mérlegelése,

perkután biopsziát követően a beteg megfigyelése, a szövödmények felismerése. Perkután vesebiopszia csak akkreditált központokban végezhető.

A vesebiopszia abszolút indikációi (a terápiás következmény gyakori)

- Nephrosis szindróma vagy > 2 g/nap proteinuria haematuria nélkül. Kivétel: 16 év alatti hirtelen kezdetű nephrosis (csak szteroidrezisztencia esetén), ismert diabetes mellitus (lásd „A vesebiopszia indikációi diabetes mellitusban” c. fejezetben), igazolt amyloidosis. Gyakori kórképek: minimal change betegség, membranosis nephropathia, fokális szegmentális glomerulosclerosis, diabetesnephropathia, amyloidosis.
- Jelentős haematuria proteinuriával. Kivétel: típusos poststreptococcalis glomerulonephritis. Sürgősséggel kell elvégezni emelkedett szérumkreatinin, heveny kezdet esetén. Gyakori kórképek: akut, membranoproliferatív és gyors progressziójú glomerulonephritis.
- Akut parenchymalis veseelégtelenség (prae- és postrenalis okok kizárása után). Kivétel: egyértelmű akut tubularis nekrozis (de indokolt a vesebiopszia, ha 2–3 hét után nem javul). Kórképek: akut/gyors progressziójú glomerulonephritis, akut tubulointerstitialis nephritis, akut tubularis nekrozis.
- Graft diszfunkciója. Kivétel: terminális és/vagy inkurábilis állapot. Gyakori kórképek: rejectio, cyclosporintoxicitás, akut tubularis nekrozis, transzplantációs glomerulopathia, visszatérő, ill. újonnan jelentkező glomerulonephritis, interszticiális nephritisek.

A vesebiopszia relatív indikációi (terápiás következmény általában nincs, diagnosztikai, prognosztikai jelentősége van)

- Idült, enyhe haematuria (+ enyhe proteinuria) (vörösvértest: $< 10^5$ /ml, proteinuria: < 1 g/n, normális kreatinin). Általában nem indikált, kivéve: terhesség előtt, szisztémás betegség (pl. SLE, lásd a „Teendők lupus nephropathiában” c. fejezetben) gyanúja, diagnózis egyértelmű igazolása. Gyakori kórképek: IgA-nephropathia, vékony bazális membrán nephropathia.
- Idült, enyhe v. mérsékelt proteinuria (< 1 g/n, normális szérumkreatinin). Általában nem indikált, kivéve, ha a hipertónián kívül egyéb aktivitási jel is van. Gyakori kórképek: interszticiális nephritis, idült glomerulonephritis, urológiai ok.
- Idült veseelégtelenség. Általában nem indokolt, kivéve, ha aktivitási jelek vannak (szisztémás tünet, üledék, szerológia). Ha a vesenagyság $< 8,5$ cm, a vérzésveszély nagy, az információk érték kicsi.

A vesebiopszia indikációi diabetes mellitusban

Glomerulonephritisre utaló klinikai tünetek esetén I. típusú diabetes mellitusban vesebiopszia szükséges, ha

- a diabetes fennállása rövid (< 10 év, a praepubertast nem számítva) vagy túlságosan hosszú (> 20 év a tünetmentes diabetes tartama);
- nincs retinopathia (a fluoreszcein-angiográfia is negatív);
- a nephrosis súlyos;
- a haematuria jelentős, vörösvértest-cilinderek láthatók;
- a vesefunkció gyorsan romlik;
- akut, ismeretlen okú veseelégtelenségben.

2-es típusú diabetes mellitusban gyakrabban (a fentiek hiányában is) szükséges a vesebiopszia, mert gyakoribb az egyéb ok, és a diabétesz

időtartama sem határozható meg. (Így előfordulhat, hogy vesebiopszia során derül ki az addig tünetmentes diabetes mellitus!) A nephropathiát nem kíséri feltétlenül retinopathia.

A vesebiopszia módjai

A vesebiopszia általános módszere a perkután, UH-vezérelt biopszia. Vakbiopszia, ill. urográfia melletti mintavétel ma már nem javasolt. CT-vezérlés szükséges, ha a vesék ultrahangvizsgálattal nem jól vizuálhatók (pl. jelentős obesitas). Szoliter saját vese, patkóvese, renalis aneurizma esetén mérlegelendő a feltárásos vesebiopszia végzése. Speciális esetben (nem korrigálható vérzékenység, pl. májtranszplantáció után) transjugularis vesebiopsziára lehet szükség.

A perkután vesebiopszia feltételei

Vesebiopsziát a vizsgálatban gyakorlott (évente legalább 24 vizsgálatot végző) nefrológus, transzplantációs sebész vagy radiológus (vagy felügyeletük mellett fiatalabb szakorvosjelölt) végezhet. A vesebiopszia utáni megfigyelést műtéti háttérrel rendelkező nefrológiai vagy vesetranszplantációs osztályon kell biztosítani. A biopsziához gyakorlott asszisztensre, megfelelő ultrahangkészülékre (lehetőleg biopsziás fejű), megfelelő biopsziás tűkre (lehetőleg automata, 14–18 G) van szükség. A minimálisan 18–20 glomerulus biztosításához legtöbbször legalább két mintát kell venni, a glomeruluszámot sztereó mikroszkóp alatt lehet megítélni. Abszolút feltétel az indikáció megléte (lásd fentebb), a kontraindikációk hiánya (lásd alább), a beteg kellő tájékoztatása szóban és írásban. A biopszia előtt hivatalos vércsoport-meghatározás szükséges. Az NSAID szerek abbahagyandók 5 nappal a beavatkozás előtt, ill. az esetleges Syncumarról heparinra történő átállítás szükséges. A biopsziás anyag feldolgozását akkreditált nefropatológiai központokban kell elvégezni, ahol a veseszövet elektronmikroszkópos, immunofluoreszcens és fénymikroszkópos vizsgálatához szükséges tárgyi és

személyi feltételek (asszisztens, nefropatológiában jártas patológus) megléte biztosított.

A perkután vesebiopszia kontraindikációi

A perkután vesebiopszia elvégzése ellenjavallt súlyos vérzékenységi zavarok (vérzési idő Ivy szerint > 10 perc, thrombocytá < 70 G/l, Pl-megnyúlás > 3 s, Hb < 90 g/l) esetén. Ha a megfelelő beavatkozással (dezmopresszinfúzió, thrombocytaszuszpenzió, friss, fagyasztott plazma vagy transzfúzió adása) a zavar korrigálható, a laborparaméter normalizálódása után a beavatkozás elvégezhető. Súlyos hipertónia (> 160/110 Hgmm) fennállásakor a vérnyomást rendezni kell a beavatkozás előtt. Aktív húgyúti infekció (pozitív vizelettenyésztés és/vagy klinikai tünetek) esetén is a vizsgálat halasztása, hatásos antibiotikus kezelés szükséges először. Ez alól kivétel a vesetranszplantált betegnél fellépő apostematosus pyelonephritis gyanúja, melyben antibiotikum-védelemben a biopszia elvégzése szükséges. A szoliter működő vese napjainkban nem képez abszolút ellenjavallatot, de inkább feltárásos biopszia javasolt, úgyszintén igazolt renalis artériaaneurizma és patkóvese esetén is.

Teendők perkután vesebiopszia után

A beavatkozást követően minimum 4 óráig nyomókötés, fekvés, bő folyadék fogyasztása, félóránként vérnyomás/pulzus mérése, vizelet (mennyiség, haematuria) ellenőrzése szükséges. A 24 órás ágynyugalom alatt legalább egyszer történjen Hb-kontroll, a beavatkozás utáni napon pedig UH-ellenőrzés. Amennyiben szövődmény nincs, kétnapos intézeti megfigyelés után a beteg hazabocsátható, de 14 napig még kerülnie kell a fizikai terhelést.

Szövődmények perkután vesebiopszia során

Minél gyakorlottabb a vesebiopsziát végző személy, annál kevesebb a szövődmény. Leggyakoribb szövődmény (kb. 20%) a tünetmentes, UH-vizsgálattal észlelt kicsiny, spontán felszívódó

subcapsularis haematoma. Az esetek kb. 10%-ában arteriovenosus fisztula alakulhat ki, melyre a perzisztáló haematuria hívhatja fel a figyelmet. A diagnózist a color Doppler-vizsgálat biztosítja. A fisztula időszakos követésen kívül egyéb teendőt nem igényel, rendszerint fél éven belül magától záródik. Makroszkópos haematuria az esetek kb. 5%-ában fordul elő, a Hb csökkenése mellett kólikát (vérvaladék miatt), ritkán húgyhólyagtamponádot okozhat. A bő folyadékbevitel mellett – szükség esetén – görcsoldó, transzfúzió, ill. hólyagmosás alkalmazására is szükség lehet. Ritkán, 1% alatti gyakorisággal kell számolni jelentősebb retroperitonealis vérzés kialakulásával, mely anémiát, derékfájdalmat, esetleg sokkot okozhat, ill. később abszcedálódhat. A szigorú fektetés mellett transzfúzió, szükség esetén sebészeti feltárás, antibiotikum adása szükséges.

Elsődlegesen a veseparenchymát érintő glomerulonephritisek kezelése

Teendők minimal change nephropathiában

A klinikai kép és a biosztiás lelet összevetése

Klinikai jellemzője a nephrosis szindróma és a szelektív proteinuria. Bár típusosan gyermekkori betegség, bármely életkorban előfordulhat. Minimal change nephropathiában fénymikroszkóppal eltérés nélküli glomerulusok, immunofluoreszcens vizsgálattal hiányzó immundepozitumok, elektronmikroszkópos vizsgálattal diffúz podocyta-lábnýválny fúzió látható. Amennyiben a proteinuria nem szelektív, ill. haematuria vagy a vesefunkció beszűkülése észlelhető, a proteinuria informativitásának ellenőrzése szükséges.

Szekunder okok kizárása

A minimal change nephropathia leggyakrabban idiopátiás. A szekunder formák ritkák:

- megelőző gyógyszeresedés (NSAID, lítium, aranykezelés);
- malignus betegség (Hodgkin-/non-Hodgkin-lymphoma, leukémia);
- atópiás betegségek (ételallergia, ekcéma, asztma) okozhatják.

Az NSAID szerek okozta minimal change nephropathiához gyakran akut interszticiális nephritis is társul. Tumorkeresés nem indokolt, ha nincs egyéb erre utaló jel (a vörösvértest-süllyedés nephrosiban egyébként is gyorsult).

Báziskezelés

MCD nagyon jól reagál szteroidra, az esetek több mint 90%-ában remisszió következik be, általában gyermeknél 4, felnőttnél 2 hét alatt (teljes remisszió: proteinuria kisebb mint 0,2 g/nap, részleges remisszió: proteinuria 0,2–3,5 g/nap között). Ezért szteroid-monoterápiát kell kezdeni 1 mg/kg/nap (maximum 80 mg/nap) adagban, melyet pulzuskezeléssel (3x0,5 g methylprednisolon másnaponta) is bevezethetünk. Ha a proteinuria 2 g/nap alá csökken, a szteroiddózis-csökkentés elkezdhető: 0,8 mg, majd 0,6 mg/kg/nap 1–2 hónapig. A teljes remisszió (80–90%-ban 16 héten belül) elérése után a szteroid további fokozatos csökkentése, 2–3 hónap alatt történő elhagyása javasolt.

Relapsus kezelése

MCD-ben gyakran, 30–60%-ban jelentkezik relapsus (korábban komplett v. részleges remisszióba jutott betegnél ismét 3,5 g/nap feletti proteinuria jelentkezése legalább egy hétig). Az alkalmi relapsus (70%) oka gyakran légúti infekció, ill. a szteroid adagjának gyors csökkentése. Ilyenkor a fenti szteroidkezelés (1 mg/kg/nap, gyermekeknél 60 mg/m²/nap) ismétlése szükséges, lassabb ütemű

csökkentéssel, ill. elhagyással.

Szteroiddependenciáról (15%) beszélünk, ha a relapsus a megfelelő ütemű csökkentés mellett ismételten jelentkezik bizonyos szteroiddózis alatt. Gyakori relapsus (15%) esetén a szteroid teljes elhagyása után jelentkezik ismételten a nephrosis.

Teendő szteroiddependencia vagy gyakori relapsus esetén

Ezekben az esetekben a szteroid mellett kiegészítő ISU-szert szükséges adni, mellyel 80%-os remissziós arány érhető el. A kiegészítés lehet alkilálószert (CPH 1,5–2 mg/kg, per os 3 hónapig vagy időseknél chlorambucil 0,15–0,2 mg/kg, per os 3 hónapig) vagy CyA (4–5 mg/kg, szérumszintkontroll mellett). A remissziós arány a két kezelés mellett azonos, de az alkilálószertel történő kezelés olcsóbb, utána kevesebb a relapsus. Eredménytelen alkilálókezelés után a CyA még megpróbálható, de abbahagyandó, ha 2 hónap alatt nem reagál. Reagáló esetekben a CyA-kezelést még legalább 1 évig fenn kell tartani, ezt követően fokozatosan lehet elhagyni.

Teendő szteroidrezisztenciában

Szteroidrezisztenciáról beszélünk, ha 3 hónapig adott 1 mg/kg/nap szteroid hatástalan. Ilyenkor a biopszia ismétlése szükséges, mert a rezisztencia hátterében 80%-ban FSGS, ill. MCD-variánsok állnak. Utóbbiak:

1. idiopátiás mesangioproliferatív GN (negatív IF),
2. IgM-nephropathia (dominálan mesangialis IgM+C3 depozíció),
3. C1q-nephropathia (dominálan mesangialis C1q +IgG/AM depozíció).

Ezek igazolása után célszerű csak az ISU-kezelést indítani. A szteroidrezisztens MCD (20%) általában egyéb ISU-szerre sem reagál. Ilyenkor negatív családi előzmény esetén is gondolni kell örökletes betegségekre (pl. podocinmutációra), és genetikai vizsgálatok végzése javasolt a felesleges szteroid és ISU-kezelés mellékhatásainak elkerülésére.

Teendő szteroid ellenjavallata esetén

Amennyiben a szteroid kontraindikált vagy jelentős mellékhatások miatt nem folytatható (diabetes mellitus, jelentős arteriosclerosis, osteoporosis, pszichés tünetek), immunosuppresszív monoterápia végzése javasolt a „Teendő szteroiddependencia vagy gyakori relapsus esetén” c. fejezetben foglaltak szerint.

Teendők fokális szegmentális glomerulosclerosisban

A klinikai kép és a biopsziás lelet összevetése

Klinikailag nephrosis szindróma vagy jelentős nem szelektív proteinuria jellemzi, melyekhez mikroszkópos haematuria, ill. hipertónia is társulhat. Fénymikroszkóposan a glomerulus egyes szegmentumainak hyalinosisa és/vagy szklerózisa látható, mely kezdetben csak kevés glomerulust érint (fokális), ezért a megfelelő glomerulusszám elengedhetetlen feltétele a diagnózisnak. Az immunofluoreszcens vizsgálat az esetek egy részében a károsodás helyén IgM- és C3-depozíciót mutat. Elektronmikroszkópos vizsgálattal a fokális laesio, valamint podocytalábnyúlvány fúzió látható (valamennyi glomerulusban!). Immundepozitumok nincsenek. Egyik, szteroidra jól reagáló variánsában („tip lesion”) az elváltozás csak a glomerulus tubularis pólusánál, a proximalis csatorna eredésénél észlelhető. Rossz prognózisú a glomeruluskacs összeesése („collapsing variáns”) és az interszticiális fibrosis megjelenése. HIV-fertőzésben az elektronmikroszkópos vizsgálattal nagy számban észlelhetők endothelialis tubuloreticularis inclusions is.

Szekunder okok kizárása

Idiopátiás FSGS-ra emlékeztető hisztológiai kép kialakulhat másodlagosan is, a veseparenchyma-csökkenés következtében kialakuló glomerularis hiperfiltráció miatt. Ezért elsősorban csökkent veseméret mellett ki kell zárunk:

1. congenitalis ok (dysplasia, oligomeganephronia);

2. tubulointerstitialis betegség (reflux/analgetikum nephropathia);
3. primer GN (Alport-szindróma, fokális proliferatív);
4. szekunder glomerulopathia (súlyos obesitas, renalis arteriastenosis, graftelégtelenség, sarlósejtes anémia) lehetőségét. Klinikailag hiperfiltrációra utal, ha a nephroticus proteinuriát nem kíséri hypalbuminaemia, hypercholesterinaemia és ödéma. Intravénás kábítószer- (heroin-) fogyasztáshoz, valamint parvovírus B19- és HIV-fertőzéshez gyakran társul FSGS, de ezeknél a vesék inkább nagyobbak. Bár az utóbbi elsősorban feketék betegsége, minden esetben javasolt HIV-teszt elvégzése is. Felnőttkorban manifesztálódó esetekben is gondolnunk kell örökletes betegsége, így podocyták felépítésében (podocin, alfa-aktinin-4) vagy szabályozásában (LMX1B; köröm-patella sy, WT1; Wilmstumor) szereplő fehérjéket kódoló gének mutációjára.

Bázisterápia primer FSGS esetén

A FSGS-t korábban szteroidrezisztensnek tartották, mely az esetek felében progresszív veseelégtelenséghez vezetett néhány év alatt. Újabb vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az esetek több mint felében tartós remisszió érhető el a korábnál nagyobb adagban és hosszabb ideig alkalmazott szteroiddal. Ezért amennyiben a szteroidnak nincs ellenjavallata, 1 mg/kg/nap szteroid 3–4 hónapig tartó adása javasolt nephroticus mértékű proteinuria esetén, még akkor is, ha közben a proteinuria csökken. Ezt követően még további 3–6 hónapig történő adás javasolt fokozatos adagcsökkentés mellett. Ennek során alkalmazhatunk alternáló (másnapokénti) adást, de csak időseknél.

Kiegészítő ISU-kezelés javallatai, szerele

Szteroiddependenciában, ill.

-rezisztenciában CyA az elsőként választandó szer (4–5 mg/kg, szérumszint-ellenőrzés mellett), mely a szteroiddependens esetek 75–80%-ában (döntően teljes), míg a szteroidrezisztens esetek 50–60%-ában (nagy részben részleges) remissziót eredményez. Ha a proteinuria 2 hónap alatt nem csökken, a CyA abbahagyandó, ha viszont javul, még legalább 1 évig folytatandó, utána fél év alatt történő fokozatos csökkentés, a végén kihagyás szükséges. Ritkán CyA-dependencia jelentkezhet, de ilyenkor rendszerint minimális, napi 2–3 mg/kg-nál kisebb adag elégséges, ezért a szer toxicitása hosszú távon sem jelentkezik. Ha a CyA ellenjavallt vagy hatástalan, CPH (1,5–2 mg/kg/nap 3–6 hónapig) adása megpróbálható, szteroiddependenciában kb. 75%-ban, rezisztencia esetén 25%-ban eredményez remissziót.

Tüneti kezelés javallatai

Szekunder FSGS-ben szteroid-, ill. ISU-kezelés tilos! Nem szükséges a primer formákban sem, ha a proteinuria nem nephroticus. Ezekben az esetekben, valamint a primer formában is adjuváns kezelésként, ill. a nem reagáló esetekben ACE-gátló (vagy ARB) adása javasolt a glomerularis hiperfiltráció és proteinuria csökkentése céljából. Nephrosis szindróma esetében egyéb teendők (lásd a „Teendők membranosis nephropathiában (MNP)” c. fejezet „Tüneti terápia nephrosisban” c. alfejezetében) is szükségesek. HIV-fertőzésben az antivirális kezelés alkalmazása a korai FSGS progresszióját is gátolhatja.

Vesetranszplantáció javallatai

A FSGS a graftban gyakran (kb. 25%) visszatér, rendszerint az első 3 hónapban. Főleg gyermekeknél, ill. 3 év alatt végstádiumba jutó FSGS esetében kell számítanunk a betegség kiújulására. A recidíva kockázata nem ellenjavallja az átültetést, de megfontolandó lehet, hogy fél–1 év

kiválás után kerüljön sor a transzplantációra. Rekurráló FSGS esetén nagy adagú, napi 8–25 mg/kg CyA adása javasolt, mely a remisszió elérése (80%) esetén hagyományos adagban folytatható. Nem reagáló esetekben kiegészítő plazmaferézis próbálható meg.

Teendők IgA-nephropathiában

A klinikai kép és a biopsziás lelet összevetése

Az IgA-nephropathia elsősorban 15–30 év kor közötti férfiak betegsége, klinikailag típusosan rekurrens makroszkópos haematuriát (felső légúti infekciók során három napon belül) vagy aszimptomás mikroszkópos haematuriát (és mérsékelt proteinuriát) észlelünk. A betegség az esetek 10%-ában nephrosis vagy heveny, ill. gyors progressziójú glomerulonephritis tüneteivel kezdődik. Fénymikroszkóppal diffúz (v. fokális) mesangialis proliferáció és expanzió, immunofluoreszcens vizsgálattal mesangialis, esetenként a kapilláris kacsokra is ráterjedő granuláris, döntően IgA (elsősorban IgA1)-depozitumok, elektronmikroszkópos vizsgálattal elsősorban mesangialis depozitumok jellemzőek. Nephrosis esetén a hisztológiai eltérések általában enyhék, míg akut/gyors progressziójú glomerulonephritis esetén súlyos károsodások, félholdképződés látható, csak a domináló granuláris IgA-depozíció segíthet az egyéb félholdképződéssel járó glomerulonephritistől való elkülönítésben. Schönlein–Henoch-nephropathiában az immunofluoreszcens vizsgálat lelete az IgA-nephropathiáéhoz hasonlít, a klinikum dönt.

A lupusnephropathia mesangioproliferatív típusában inkább IgG- és jelentős C1q-depozíció látható, a szisztémás tünetek és az immunszerológiai (ANF, anti-DNA antitest) pozitívitas segít az elkülönítésben. Az IgA-nephropathiás esetek 40–50%-ában emelkedett a szérum IgA-szintje.

Szekunder okok keresése

A genetikai predispozíció szerepére a zárt közösségekben észlelhető halmozott előfordulás utal. A mucosális eredetű fokozott IgA1-termelés bekövetkezhet vírusok (pl. HIV, de itt a fokális szegmentális glomerulosclerosis gyakoribb), baktériumok (pl. Haemophilus parainfluenzae), ételantigének (coeliakia), bőrbetegségek (dermatitis herpetiformis) hatására. Hazánkban inkább az IgA-tartalmú immunkomplexek csökkent clearance-ének patogenetikai szerepével kell gyakrabban számolni, elsősorban etiles eredetű májcirrózisban. Ezen kórképek klinikailag egyértelműek, ugyanakkor az itt létrejövő IgA glomerularis depozíció sokszor nem jár klinikai tünettől.

Idiopátiás IgA-nephropathia kezelése

Az IgAN-nél az esetek 60–80%-ban a vesefunkció lassan romlik. A betegek jelentős részénél 20–25 év után végtáadiumú veseelégtelenség alakul ki. A szteroid- és ISU- kezelés a perzisztáló mikroszkópos haematuria, enyhe proteinuria, ill. időszakos makroszkópos haematuria képében jelentkező esetekben felesleges. Újabb adatok szerint az ACE-gátló (vagy ARB) kezelés normotenziós proteinuriás betegeknél is mérsékli a proteinuriát és a veseelégtelenség progresszióját, ezért alkalmazása javasolt, különösen 1 g/nap feletti proteinuria, 130/85 Hgmm feletti vérnyomás, ill. emelkedett kreatininszint esetén. Az elmúlt évek adatai alapján fontos a metabolikus szindróma egyéb komponenseinek (obesitas, dyslipidaemia, diabetes mellitus, hyperuricaemia) hatékony kezelése is. Egyes vizsgálatok az alacsony antigéntartalmú (gluten és tejmentes) diéta, ill. a halolajsupplementáció jótékony hatását találták.

Szteroid-, ill. immunoszuppresszív kezelés javallatai IgA-nephropathiában

Amennyiben a fénymikroszkópos kép enyhe és a proteinuria nephroticus, megtartott vesefunkció (kreatininclearance >70 ml/perc) esetén per os szteroid adása szükséges. A javasolt kezdő adag 1

mg/kg/nap, fontos, hogy ezt fokozatosan csökkentsük, de a kezelést legalább 1,5 évig fenntartsuk. Ilyenkor megpróbálható 1–2 mg/kg/nap azathioprinrel történő kiegészítés is. Akut vagy gyors progressziójú veseelégtelenség képében jelentkező IgA-nephropathiában bolusz szteroid- és ciklofoszamidkezelést kell alkalmaznunk, hasonlóan az egyéb félholdképzéssel járó esetekhez (lásd az „Idiopátiás”, gyors progressziójú glomerulonephritis kezelése” c. fejezetben). Kérdéses a plazmaferézis és az iv. nagy dózisú immunglobulin hatékonysága.

Szekunder IgA-nephropathiák kezelése

A kezelés a lehetséges antigén eltávolításából, a primer betegség kezeléséből áll. Az idültlen gyulladt tonsillák eltávolítása feltétlenül javasolt. Perzisztáló proteinuria, hipertónia esetén ACE-gátló (ARB) adandó.

Teendők membranósus nephropathiában

A klinikai és a biopsziás lelet összevetése

A membranósus nephropathia a felnőttkori nephrosis leggyakoribb oka, a betegek kb. 25%-ánál azonban a proteinuria tünetmentes. A proteinuria nem szelektív, és az esetek egy részében mikroszkópos haematuria, hipertónia vagy emelkedett szérumkreatinin-szint is észlelhető. A betegség első manifesztációja lehet a kórképben gyakori trombotikus esemény. Membranósus nephropathiában fénymikroszkóposan diffúz kapillárismegvastagodás mutatkozik, sejtproliferáció nélkül. Immunofluoreszcens vizsgálattal granulásis subepithelialis IgG- és C3-depozitumok láthatók. A betegség stádiumai a glomerulusok elektronmikroszkópos vizsgálatával diagnosztizálhatók: a subepithelialis depozitumok felszínesek (1. std.), közéjük a glomerulus bazális membrán tükyszerűen türemkedik (2. std.), a lerakódások intramembranosussá válnak (3. std.), majd ezek helyén a vastag glomerulus bazális membránban „lacuná”-k keletkeznek (4. std.).

Szekunder okok keresése

A membranósus nephropathiás esetek 70%-a idiopátiás. A leggyakoribb szekunder okot (az összes 5–10%-a) malignus betegségek képezik. Elsősorban szolid tumorok: tüdő, colon, emlő okoznak membranósus nephropathiát, arányuk az 55–60 év feletti betegek esetében eléri a 20%-ot, ezért ebben a korcsoportban egyéb, tumorra utaló tünet hiányában is indokolt a tumorkeresés. A sejtmagellenes antitestek vizsgálata mindig szükséges, mert szisztémás lupus erythematodesre utaló egyéb jel nélkül is manifesztálódhat a membranósus lupusnephropathia. Fontos a gyógyszeres anamnézis ismételt felvétele: leggyakrabban penicillamin-, ill. aranykezelés után (tipusosan 5–12 hó múlva) jelentkeznek. Az NSAID szerek nagyrészt minimal change nephropathiát okoznak, előfordulhat azonban membranósus nephropathia is. Nagy adagú (> 150–300 mg/nap) captopril, valamint az ugyancsak SH-csoportot tartalmazó tiopronin (cystinuria kezelésére) szedése után is kialakulhat. Infekciók közül nálunk leginkább a hepatitis B (a HCV döntően membranoproliferatív glomerulonephritist okoz) jön szóba kórokként, ezért HBsAg- és anti-HCV-vizsgálat normális májenzimek esetén is szükséges. Adott esetben gondolni kell szifilisz, malária, lepra, schistosomia, filariasis lehetőségére is.

Teendő szekunder membranósus nephropathiában

Ezeknél az eseteknél alapvető a kiváltó ok megszüntetése. A gyógyszer okozta esetek spontán gyógyulnak az elhagyásukat követő 6–12 hónap alatt. Hasonlóan a tumor eltávolítása is a membranósus nephropathia gyógyulásához vezet, a proteinuria ismételt jelentkezése az alapbetegség recidíváját valószínűsíti. A hepatitis B okozta membranósus nephropathia az esetek kevesebb mint felében jut spontán remisszióba (6–24 hónap alatt, az anti-HBe megjelenésekor), ezért indokolt az interferonkezelés. Ugyanez vonatkozik a HCV-fertőzésre is, mindkettőben tilos szteroid, immunoszuppresszív szer adása, mert fokozzák a vírusreplikációt. A membranósus

lupusnephropathia kezelését lásd a „Remisszió indukálása lupusnephropathiában” c. fejezetben.

A tüneti terápia indikációi

A MNP-esetek 20–30%-ában spontán remisszió következik be, ezért aszimptomás beteg vagy enyhe nephrosis esetében kizárólag tüneti terápia javasolt. Természetesen ezen kezelések alkalmazása szükséges az ISU-kezelés mellett is a nephrosis megszűnéséig.

Tüneti terápia nephrosisban

A proteinuria csökkentése (az intraglomerularis nyomás csökkentése) céljából fehérjeszegény (0,8 g/kg + vizelettel ürített napi fehérjemennyiség) diéta és ACE-gátló (vagy ARB) alkalmazása szükséges. Az utóbbi kis adagban (pl. 2x2,5 mg enalapril) normotenzió esetén is javasolt. A NSAID szerek is csökkentik a proteinuriát, de a GFR is csökkenhet, ezért nem javasolt adásuk. Az ödéma csökkentésére a Na-bevitel csökkentését és diuretikumokat alkalmazunk. Legtöbbször furosemid adása szükséges, rezisztencia esetén az adag és a gyakoriság emelése mellett aldoszteronantagonistával és tiaziddal történő kiegészítés. Refrakter esetekben a parenteralis furosemid mellett iv. mannitol és 15–25%-os humán albumin is javasolt. A trombózis megelőzésére kifejezett veszély (se. albumin < 20 g/l, megelőző trombózis, nagy adagú szteroid) esetén antikoagulálás: heparin, majd Syncumar szükséges. A sztatín típusú lipidcsökkentők az arterioszklerózis mellett a veseelégtelenség progressióját is csökkenthetik.

Az immunoszuppresszív kezelés indikációi

A MNP-re részben a perzisztáló, változó proteinuria, részben a lassú progresszió jellemző: 10–15 év alatt az esetek 25–40 %-ában végstádiumú veseelégtelenség alakul ki, várhatóan azokban, akiknél súlyos a proteinuria (>8 g/nap), vagy már kezdetben emelkedett, vagy romló a szérumkreatinin). Ezekben az esetekben indokolt

az ISU-kezelés azonnali elkezdése. Kevésbé súlyos proteinuria (4–8 g/n) és GFR-csökkenés (60–90 ml/p) esetén fél év tüneti terápia után javasolt az ISU-kezelés, ha spontán remisszió addig nem jelentkezik.

ISU-kezelés módja

A szteroid önmagában nem hatékony, ezért kombináltan szteroid és alkilálószer adása szükséges. Ez történhet egyszerre vagy havonta felváltva (egyik hónapban szteroid, másikban alkilálószer). A kezelést mindkét esetben bevezethetjük bolusz szteroiddal (3x0,5 g másnaponta), a trombózisveszély miatt azonban ez mindig heparinvédelemben javasolt. Ezt követően másnaponta 1 mg/kg adása javasolt. Alkilálószerként CPH 1,5 mg/kg/nap vagy chlorambucil 0,1–0,2 mg/kg/nap adagban történő adása javasolt, a CPH kissé hatékonyabb (>90% vs. <85%) és kevesebb a mellékhatása (<5% vs. >10%). A kezelés időtartama 6–10 hónap mindkét esetben. Az immunfolyamat aktivitását esetleg a vizelet C5b-9-szint mérésével követhetjük, a proteinuria ezt rendszerint hónapokkal később jelzi. Relapsus a MCD-nél ritkábban, kb. 20%-ban jelentkezik.

Teendő szteroid, ill. alkilálószer ellenjavallata esetén

Szteroid ellenjavallata esetén az alkilálószer önmagában is adható. A CyA egyértelműen kevésbé hatékony, mint az alkilálószer, és abbahagyása után gyakori a relapsus, ezért csak abban az esetben javasolt adása (2 hónapos terápiás próba szteroid mellett), ha az alkilálószer súlyos mellékhatás miatt nem alkalmazható. A nagy dózisú immunglobulinkezelés drágasága határt szab.

Teendő akut vesefunkció-romlás esetén membranos nephropathiában

Gyors vesefunkció-romlás nem jellemző a membranos nephropathiára. Ennek észlelésekor elsősorban vesevéna-trombózisra kell gondolnunk,

mely kialakulhat lassan, egyéb klinikai tünet nélkül is, a diagnózist a duplex ultrahang- és az MR-vizsgálat biztosítja. Ritkán a membranósus nephropathiára félholdképződéssel járó glomerulonephritis rakódik, valószínű, hogy ebben a súlyos membránkárosodás miatt felszínre kerülő GP epitóp játszik szerepet. A veserebiopszia szükséges lehet társuló akut interszticiális nephritis kizárására is.

Teendők membranoproliferatív glomerulonephritisben

(I. típus: mesangiocapillaris glomerulonephritis, II. típus: dense deposit betegség)

A klinikai kép és a biopsziás lelet összevetése

A membranoproliferatív glomerulonephritis főleg fiatal- és középkorúaknál, a II. típus szinte kizárólag 20 év alattiaknál fordul elő. Jellemző megjelenés a jelentős haematuriával járó nephrosis szindróma vagy nephroticus proteinuria, melyet sokszor emelkedett szérumkreatinin és súlyos hipertónia is kísér. Inkább a II. típusban gyakoribb az akut nephritis kezdet, ilyenkor a félholdképződés rossz prognosztikai jel. A kórkép jellemzője a tartósan alacsony komplement szint. A II. típusban gyakori a C3NeF jelenléte, az alternatív úton történő komplementaktiválás miatt ebben az esetben a C4-szint normális marad. Mindig keresni kell krioglobulin jelenlétét is, különösen arthralgia, purpura, Raynaud-szindróma, perifériás neuropátia esetén. Fénymikroszkóppal a lobularizáltságot okozó intenzív mesangialis sejtproliferáció jellemző. A kapillárisfal megvastagodik, az I. típusban a glomerulus bazális membrán a mesangialis interpozíció miatt kettős kontúrúnak látszik. Immunofluoreszcens vizsgálattal a depositumok az I. típusban IgG-t, IgM-et és C3-at, a II. típusban csak C3-at tartalmaznak. Az elektronmikroszkópos vizsgálat során az I. típusban subendothelialis és mesangialis lerakódások, a II. típusban a glomerulus bazális membrán elektrondenz átalakulása látszik. Cryoglobulinaemiás membranoproliferatív glomerulonephritis mellett szól a kiterjedtebb

monocytás sejtdússág, a glomerulus bazális membrán kettőzöttsége, valamint intraluminális, hialinthrombus, valamint vasculitis jelenléte. Az elektronmikroszkópos vizsgálat során a depositum fibrilláris v. krisztalloid szerkezetű.

Szekunder okok keresése

Az idiopatiás membranoproliferatív glomerulonephritishoz hasonló immunkomplexek okozta károsítás jelentkezik autoimmun betegségekhez (SLE, C2-hiány) és infekciókhoz (házánkban elsősorban HCV, ritkán endocarditis, sőtinfekció, mycoplasma, lepra, malária, schistosomiasis) társuló membranoproliferatív glomerulonephritis eseteiben. Előrehaladott HCV okozta májkárosodás előfordulhat normális májenzimek mellett is, ezért membranoproliferatív glomerulonephritis esetén mindig szükséges HCV elleni vizsgálat is, ezen esetek többségét cryoglobulinaemia kíséri. Membranoproliferatív glomerulonephritishoz hasonló szövettani kép kialakulhat trombotikus microangiopathiák krónikus- rekurrens eseteiben (gyógyuló haemolyticus uraemiás szindróma/trombotikus thrombocytopeniás szindróma, antifoszfolipid-szindróma, irradiációs nephritis, csontvelő-transzplantációhoz társult glomerulonephritis, sarlósejtes anémia, polycythaemia) és paraproteinlerakódással járó kórképekben (myeloma, krónikus limfoid leukémia, non-Hodgkin-lymphoma, Waldenström-betegség, immunotactoid glomerulonephritis, fibrilláris glomerulonephritis).

A cryoglobulinaemia vizsgálata

A kimutatáshoz alapvető, hogy a levett natív vérmintát 37 Celsius-fokon tartva kell megalvasztani, és a szérumot elkülöníteni. A krioglobulinok alkotórészeik alapján három típusba sorolhatók. Az I. típust monoklonális Ig vagy könnyűlánc, a II. típust egy monoklonális Ig (általában IgM) és poliklonális Ig (általában IgG), a III. típust két poliklonális Ig (általában IgM és IgG)

alkotja. Elsősorban autoimmun és lymphoproliferatív betegségekben, infekciókban mutathatók ki. A korábban ismeretlen eredetűnek, esszenciálisnak tartott kevert cryoglobulinaemiás esetek 80–90%-ában HCV-fertőzés igazolódott.

Idiopátiás membranoproliferatív glomerulonephritis kezelése

Az idiopátiás esetek prognózisa rossz, az I. típusú esetek átlag 10 év, a II. típusúak hamarabb végstádiumú veseelégtelenségbe kerülnek, a remisszió ritka. Amennyiben a proteinuria nephroticus (és HBV-, HCV-negatív), szteroidkezelés elkezdése javasolt 1 mg/kg/nap adagban. Ha a proteinuria nem csökken három hónap után, ciklofoszamidral történő kiegészítés javasolt. Emelkedett kreatinin esetén már kezdetől javasolt a kombinált kezelés. Gyors progresszióval bolusz szteroidkezelés, valamint plazmaferézis is megpróbálható. Csökkenő proteinuria esetén a kombinált kezelést egy évig, a szteroidot legalább két évig javasolt folytatni. Ha a szteroid ellenjavallt, vagy a fenti kezelés hatástalan, thrombocytagátló adása javasolt.

Szekunder membranoproliferatív glomerulonephritis kezelése

Ezekben az esetekben az alapbetegség kezelése az elsődendő: pl. endocarditisben megfelelő antibiotikum, szűkség esetén műtét. Az ISU-kezelés (szteroid + CPH, esetleg plazmaferézis) a vesefunkció gyors romlásakor mérlegelhető. HCV esetén interferon- és ribavirinkezelés megpróbálható, azonban a fulmináns cryoglobulinaemiás esetekben nem nélkülözhetjük a plazmaferézis mellett az ISU-kezelést sem (a vírusreplikáció esetleges fokozódása ellenére). Hematológiai malignus betegségekben az MPGN a kemoterápia társindikációját képezi. Diffúz proliferatív lupusnephropathia kezelését lásd a „Remisszió indukálása LN esetén” c. fejezetben.

Tüneti terápia

Amennyiben a proteinuria nem nephroticus, csupán tüneti kezelés, ACE-gátló (vagy ARB) adása javasolt. A betegek mortalitásában a primer és a szekunder esetekben is leggyakrabban a nehezen befolyásolható hipertónia játszik szerepet, ennek rendezése minden esetben alapvető fontosságú.

Teendő diffúz endocapillaris (exsudatív) glomerulonephritisben (posztinfekciós)

A klinikai kép és a biopsziás lelet összevetése

Az endocapillaris glomerulonephritist többnyire béta-hemolizáló Streptococcusok, ritkán egyéb kórokozók okozzák. Típusosan a két évnél idősebb gyermekek betegsége, de felnőttkorban is előfordulhat bármilyen életkorban. A fénymikroszkopos képre az endocapillaris sejtűdség a jellemző, főként a neutrofil granulocyták dominálnak (exsudatív jelleg). Az immunofluoreszcens vizsgálat során granulásis IgG- és C3-lerakódás látható a glomerulus bazális membrán mentén. Elektronmikroszkopos vizsgálat során jellegzetes az ún. „hump”-képződés: a nagy, de viszonylag ritka elhelyezkedésű subepithelialis depozitumok, melyek azonban rendszerint csak 4–8 hétig figyelhetők meg. Az endocapillaris glomerulonephritis típusos klinikai megjelenése az akut nephritis szindróma, azonban a poststreptococcalis esetek közel felében csak tünetmentes haematuria (és proteinuria) észlelhető. A nem streptococcalis eredetű infekciókban még gyakoribb az enyhe klinikai kép, ilyenkor a hisztológia sokszor nem diffúz, hanem fokális proliferatív glomerulonephritist mutat. Amennyiben a megelőző Streptococcus-fertőzés szerológiailag igazolható, nem szükséges vesebiopszia végzése, csak az atípusos, ill. a spontán, nem gyógyuló esetekben. A folyamat átmehet gyors progressziójú glomerulonephritisbe, mely a félholdak számától függ.

Megelőző Streptococcus-fertőzés igazolása

Az anamnézisben kutatnunk kell megelőző Streptococcus-fertőzés után: a latenciaidő tonsillopharyngitist követően kb. 10 nap, bőrfertőzés (impetigo) esetén kb. három hét. Minden esetben torok-/sebváladék tenyésztése szükséges, amelyek általában már negatívak a vesekárosodás jelentkezésekor. A fertőzést a magas antisztrepzolizin-titer igazolja, ez azonban a légúti infekciók 10%-ánál, a bőrfertőzések 50%-ánál szintén negatív lehet. Az anti-dezoxiribonukleáz-B és antihialuronidáz vizsgálata érzékenyebb és specifikusabb. Jellemző az átmeneti komplementcsökkentés (90%-ban), ill. cryoglobulinaemia.

Nem streptococcalis infekciók keresése

Negatív antisztrepzolizin-titer esetén nem streptococcalis eredetre is gondolni kell. Leggyakrabban endocarditis, sőt vagy graftszepszis, hasi abszcessus (ezekben többnyire Staph. aureus vagy epidermidis a kórokozó), ill. pneumónia (Pneumococcus vagy mycoplasma okozta) után kell kutatnunk. Ezek az infekciók is járhatnak komplementcsökkentéssel és cryoglobulinaemiával, sőt ANF-, ill. ANCA-álpozitivitással is. Ilyenkor ne felejtsük el, hogy a valódi antitestek más típusú glomerularis károsodásokat okoznak.

Típusos poststreptococcalis glomerulonephritis kezelése

A prognózis főleg gyermekkorban kiváló. A betegek döntő többsége spontán gyógyul, az oliguria egy hét, a komplementcsökkentés hat hét, a haematuria hat hónap alatt rendszerint megszűnik. Ezekben az esetekben csak tüneti kezelés szükséges: só- és folyadék-, mérsékelt fehérjemegszorítás, fekvés, antihipertenzívumok és diuretikumok adása. Antibiotikum csak pozitív tenyésztés esetén szükséges. Javasolt viszont a kontaktok, főleg gyermekek penicillinprofilaxisban való részesítése.

Gyors progressziójú glomerulonephritis képében jelentkező poststreptococcalis glomerulonephritis kezelése

Gyermekekben 1–2%-ban, felnőtteknél 10%-ban megy át a betegség gyors progressziójú glomerulonephritisbe. Ezekben az esetekben a kombinált immunoszuppresszív kezelés (lásd az „Idiopátiás, gyors progressziójú glomerulonephritis kezelése” c. fejezetben) megpróbálható. Ha a beteg már dialízist igényel, akkor a kezelés sikeressége nem valószínű, ezért hosszas fenntartása nem javasolt.

Nem streptococcalis posztinfekciós glomerulonephritis kezelése

A prognózis jó, ha a fertőzés megszüntetése sikeres, ezért alapvető a helyes antibiotikus kezelés és a lehetséges góccok felszámolása. Gyors progressziójú glomerulonephritis jelentkezésekor kombinált immunoszuppresszív kezelés is megpróbálható (lásd az „Idiopátiás, gyors progressziójú glomerulonephritis kezelése” c. fejezetben). Ezenél a betegeknek még dialízisigény mellett is sikeres lehet a kezelés, de ilyenkor sem szükséges hosszas immunoszuppresszív kezelés alkalmazása.

Teendő félholdképződéssel járó glomerulonephritisben

(gyors progressziójú glomerulonephritis) (RPGN)

A klinikai kép és a biopsziás lelet összevetése, altípusának megállapítása

A kórképre a haematuriával és proteinuriával járó akut vagy szubakut veseelégtelenség (a szérumkreatinin duplázódása napok, max. három hónap alatt) jellemző. Félholdképződéssel járó glomerulonephritisről beszélünk, ha a glomerulusok több mint 50%-ában van kacsokat összenyomó sejtes, illetve késői stádiumban fibroticus félhold. Rossz prognózisra utal, ha a félholdak aránya >80%. A diffúz

félholdképződéssel járó glomerulonephritis nem önálló betegség. Számos ok vezethet a glomerulus bazális membrán súlyos károsodásához, rupturájához, következményesen az epithelialis sejtek proliferációjához (félholdképzés), majd fibrindepozícióhoz. Felosztásuk az immunofluoreszcens vizsgálat alapján történik. I. típusban lineáris, a II. típusban granuláris immundepozíció látható, míg a III. típusban nincs immundepozíció („pauci-immune”). Valamennyi típus kezelésének sikerét döntően meghatározza a korai diagnózis, mely miatt a vesebiopszia minél korábbi elvégzése szükséges.

Szekunder ok keresése gyors progressziójú glomerulonephritis I–II. típusában

A szekunder okok feltárásában a vesebiopszia mellett a klinikai képre és az immunszerológiára támaszkodhatunk. A lineáris immundepozíciót (10%) anti-GBM antitestek okozzák, az esetek feléhez tüdővérzés is társul (Goodpasture-szindróma). A granuláris immundepozíció (40%) specifikus, de az immunofluoreszcens mellett segít a fény- és elektronmikroszkópos vizsgálat is.

Okai:

- infekció (poststreptococcalis glomerulonephritis, endocarditis, szepszis);
- szisztémás immunbetegség (SLE, cryoglobulinaemia);
- súlyos glomerulonephritis (IgA-nephropathia, membranous nephropathia, membranoproliferatív).

Az immundepozíció nélküli esetek többségét (az összes 40%-a) az ANCA- pozitív szisztémás vasculitisek (lásd a „Teendők ANCA-mediált szisztémás vasculitisekben; Wegener-granulomatosis, Churg–Strauss-szindróma, mikroszkópos polyangitis esetén” c. fejezetben) okozzák. Idiopátiás, gyors progressziójú glomerulonephritis (10%) esetén az ANCA-pozitív, de szisztémás vasculitises tünet (még?) nincs.

Szisztémás vasculitisre utaló klinikai tünetek keresése a gyors progressziójú glomerulonephritis III. típusában

ANCA-mediált szisztémás vasculitisre (Wegener-granulomatosis, Churg–Strauss-szindróma, mikroszkópos polyangitis) utal:

- általános tünetek: fogyás, gyengeség, láz, gyorsult We, leukocytosis, jelentős anémia,
- pulmonalis érintettség,
- kisérvasculitis tünetei (bőr- és szemtünetek, mono/polyneuritis, arthralgia).

A közepes nagyságú artériák vasculitise inkább a klasszikus polyarteritis nodosára jellemző (félholdképződés nincs!), de ritkán Churg–Strauss-szindrómában is előfordulhat szív- (pericarditis, angina, AMI), agyi (stroke, konvulzió, ataxia), gastrointestinalis (máj/lépfelfertőzés, ulcus, colitis) tünet, továbbá malignus hipertónia (arteria renalis aneurysma) jelentkezése.

Pulmonalis érintettség mindhárom kisérvasculitisben gyakori. Gyakran csak aszimptomás radiológiai jelek vannak, ezért spirál CT végzése javasolt a perifériás mikroinfiltrátum, pulmonalis vasculitis (nagy irreguláris perifériás artéria) keresése céljából. Súlyos intraalveolaris vérzés, dyspnoe is előfordulhat. Wegener-granulomatosisban gyakori az üregképződés, ill. a felső légúti manifesztáció.

„Idiopátiás”, gyors progressziójú glomerulonephritis kezelése

A kezelés legfontosabb elve, hogy minél korábban kezdjük el, annál jobb eredményt érünk el. A kombinált agresszív ISU-kezelés dialízisigény esetén is több mint 80%-ban hatásos, de a vesefunkció legtöbbször ilyenkor már nem normalizálható. A kezelést 3 egymás utáni napon vagy másnaponta adott 1 g methylprednisolon adásával kezdjük, majd a szteroidot 1 mg/kg/nap adagban folytatjuk. Az első naptól kezdve 2 mg/kg/nap CPH-t is adunk per os, vagy havonta intravenás pulzus (15 mg/kg) formájában. Amennyiben a veseelégtelenség dialízisigényű, a fenti kezelést plazmaferézissel is ki

kell egészíteni, melyet általában 5 alkalommal végzünk. Egyszerre a teljes plazmatérfogat 120–150%-ának cseréje javasolt. Remisszió esetén 3 hónap után a kezelést csökkentett szteroidal és CPH helyett a kevésbé toxikus azathioprinnal (1,5–2 mg/kg/n) javasolt folytatni, melyet legalább 1 évig fenn kell tartani a gyakori relapsus miatt.

Szisztémás immunbetegségeknel jelentkező glomerulonephritisek kezelése

Teendők anti-GBM nephritis, Goodpasture-szindróma (GPS) esetén

A klinikai kép és a biopsziás lelet összevetése

Az egyéb, gyors progressziójú glomerulonephritisektől való elkülönítést az immunofluoreszcens vizsgálat során észlelt lineáris IgG-depozíció biztosítja, amit az anti-GBM antitest okoz. Ez Alport-szindrómában vesetranszplantáció után tünetmentesen is előfordulhat. Nem anti-GBM-mediált, aspecifikus lineáris IgG-immundepozíciót láthatunk ritkán diabéteszes nephropathiában (fénymikroszkóposan glomerulosclerosis), immunotactoid nephropathiában (elektronmikroszkópos vizsgálaton fibrillumok), valamint SLE esetén. A vezető tünet a legtöbbször makroszkópos haematuria. A szérumkreatinin kezdetben normális is lehet, melyet oliguriás szubakut-akut veseelégtelenség követ. A veseérintettséghez 50–90%-ban társul tüdővérzés (Goodpasture-szindróma), mely jelentkezik a glomerulonephritis után vagy megelőzően akár évekkel is.

Az immunszerológia értékelése

A diagnózist a szérum anti-GBM antitest pozitívítása támasztja alá. Vigyázni kell, mert az indirekt immunofluoreszcens vizsgálat az esetek >10%-ában, míg a RIA vagy ELISA <5%-ban álnegatív eredményt ad! Előfordulhat az is, hogy az anti-GBM

pozitívása mellett nincs lineáris IgG-depozíció, ezért a vesebiopszia nélkülözhetetlen. Az anti-GBM pozitívítása mellett 10–30%-ban p-ANCA-pozitívítás is lehet, gyakran szisztémás vasculitisre utaló tünet kíséretében. Az anti-GBM antitest és a p-ANCA egyidejű pozitívítása esetén a prognózis kedvezőbb, mint a csak anti-GBM antitest pozitív betegeknel, ezért kell mindig az ANCA vizsgálata is.

Tüdővérzés (diffúz alveoláris vérzés) diagnosztikája

Goodpasture-szindróma gyanújakor tüdővérzés jelenlétét kell keresnünk. A laboratóriumi paraméterek közül a veseelégtelenség mértékénél kifejezettebb anémia szól intraalveoláris vérzés mellett. A vérköpés kezdetben hiányozhat, jelentkezésekor alapvető a felső légúti, gastrointestinalis eredet kizárása. Mellkasi fájdalom általában nem kíséri, de gyakori a köhögés és dyspnoe. A röntgenfelvétel aspecifikus diffúz/foltos infiltrátumot, idült, ill. recidivált esetekben fibrosist mutat. A légzésfunkciós vizsgálat során a CO fokozott diffúziós kapacitása utal intraalveoláris vérzésre. Differenciáldiagnosztikai probléma esetén bronchoszkópia és bronchoalveoláris mosás szükséges (vörösvértestek, hemosziderintartalmú makrofágok kimutatására, egyéb okok kizárására).

Tüdővérzés vesebetegségekben (renopulmonalis szindrómák)

Vérvetés vagy tüdőinfiltrátum és akut veseelégtelenség egyidejű jelentkezésekor a Goodpasture-szindrómán kívül más betegségekre is gondolnunk kell. Így vasculitisek (Wegener-granulomatosis, Churg–Strauss-szindróma, mikroszkópos polyangitis), szisztémás immunbetegségek (SLE, ritkán rheumatoid arthritis, scleroderma), posztinfekciós akut glomerulonephritis (hiperhidráció, hipertónia miatt), pneumóniához vagy más pulmonalis fertőzéshez társuló akut tubulointerstitialis nephritis vagy glomerulonephritis, akut respirációs distressz szindrómához (szepszis, kemoterápia, csontvelő-transzplantáció) vagy kardialis dekompenzációhoz



(vitium, AMI, pericardialis tamponád) társuló, elsősorban praerenalis veseelégtelenség, vesevénatrombózishoz társuló embolia pulmonalis, ill. bronchuscarcinomához társuló tumorantigén mediálta glomerulonephritis okozhat differenciáldiagnosztikai nehézséget.

A kórképek elkülönítésében a laboratóriumi (rutin, haemostasis, immunszerológiai, bakteriológiai) és röntgenvizsgálatok mellett szcintigráfia (embólia?), spirál CT (szisztémás vasculitisek?), szív UH (kardiális eredet?), valamint bronchoszkópia (hörgőmosással, transbronchialis biopsziával), ill. feltárásos vagy torakoszkópiás (VATS) tüdőbiopszia is szükséges lehet.

Terápia anti-GBM nephritis, Goodpasture-szindróma esetén

Agresszív ISU-kezelés nélkül a betegség 90%-ban exitushoz vagy végstádiumú veseelégtelenséghez vezet. A siker a kezelés korai elkezdésétől függ: ha a se. creatinin 600 $\mu\text{mol/l}$ fölé emelkedik, a beteg dialízisdependens marad. Ezért anti-GBM nephritis gyanúja esetén a vesebiopsziát sürgősséggel, egy napon belül el kell végezni! A hisztológiai megerősítés után azonnal kombinált, agresszív ISU-kezelést kell kezdeni, ha a veseelégtelenség még nem dialízisigényű, ill. tüdővérzés gyanújakor. Az utobbi megerősítése, ill. kizárása alapvető (lásd a „Tüdővérzés (diffúz alveoláris vérzés) diagnosztikája” c. alfejezetet). A kezelés methylprednisolon 1 g iv. boluszban 3–5 napon, majd 1 mg/kg/nap per os és ciklofoszfamid 2–2,5 mg/kg/nap per os (vagy 3–4 hetente 15 mg/kg intravénás) adásából, valamint 10–14 alkalommal végzett plazmaferézis alkalmazásából áll. Egy ülésben a teljes plazmatérfogat 120–150%-ának megfelelő plazmát cserélünk le (vérzés esetén albumin mellett FFP-pótlással), ill. immunadszorpciót (protein A-oszlopot) is alkalmazhatunk. Remisszió esetén a szteroidot és ciklofoszfamidot 3 hónap után fokozatosan csökkentjük, de a kezelést egy évig fenn kell tartani.

A mellékhatások csökkentése céljából 3–6 hónap után a CPH helyett azathioprin (1,5–2 mg/kg/n) alkalmazása javasolt.

Teendő végstádiumú veseelégtelenségben

Felesleges az immunosuppresszív kezelés, ha már a beteg jelentkezésekor dialízisigényű a veseelégtelenség, de a tüdővérzés biztonsággal kizárható, ill. ha nincs egyidejű ANCA-pozitivitás. Havonta, majd kéthavonta anti-GBM antitest vizsgálata, valamint tüdővérzés irányába fokozott megfigyelés szükséges. Ennek megelőzése céljából a hiperhidráció kerülése, száraz testsúly (vényomás!) normális értéken tartása alapvetően fontos. Javasolt a dohányzás- és vegyszer-expozíció kerülése. Tüdővérzés jelentkezésekor a fenti immunosuppresszív kezelést el kell kezdeni dialízis mellett is, de ilyenkor a ciklofoszfamidot 1 mg/kg/nap adagban adjuk. Vesetranszplantáció végzése akkor javasolt, ha egy évig az anti-GBM antitest nem mutatható ki. Ennek betartásával a betegség graftban való visszatérése ritka, rendszerint aszimptomás.

Teendők ANCA-mediált szisztémás vasculitisekben; Wegener-granulomatosis (WG), Churg–Strauss-szindróma (CSS), mikroszkópos polyangiitis (MPA) esetén

A klinikai kép és a biopsziás lelet összevetése

Közös jellemzőjük az immundepozíció nélküli, félholdképződéssel járó fokális nekrotizáló glomerulonephritis (gyors progressziójú glomerulonephritis III. típusa), azonban ritkán granuláris IgG- és C3-depozíció észlelhető. Ilyenkor az egyéb félholdas glomerulonephritistől való elkülönítést az ANCA-pozitivitás, esetleg arteritis jelenléte biztosítja. Idiopátiás, gyors progressziójú glomerulonephritisben az ANCA-vizsgálat pozitív, de nincs arteritis, ill. egyéb szerv érintettségére utaló jel.

A leggyakoribb szisztémás vasculitis a Wegener-granulomatosis, ezt a Churg–Strauss-szindróma követi, melyet azonban ritkán diagnosztizálunk. A mikroszkópos polyangiitis jóval gyakoribb, mint a klasszikus polyarteritis nodosa, melyben a közepes artériák is érintettek, emiatt nem gyors progressziójú glomerulonephritis, hanem veseinfarktus, ill. malignus hipertónia a vezető renalis tünet, szemben a mikroszkópos polyangiitisszel. Az egyes kórképet jellemző speciális elváltozások a vesebiopsziás anyagban igen ritkán láthatók, ezért egymástól való elkülönítésük az ANCA típusa, a klinikai kép, egyéb szerv biopsziája alapján lehetséges.

Elkülönítés az ANCA alapján

Wegener-granulomatosisban a c-ANCA (proteináz-3 elleni antitest) jellemző, az esetek 90%-ában pozitív, ritkán (<5%) p-ANCA-t (mieloperoxidáz elleni antitest) találunk. Churg–Strauss-szindrómára a p-ANCA jellemző az esetek 70%-ában, míg c-ANCA 10%-ban van. Mikroszkópos polyangiitisban egyforma gyakorisággal, kb. 45–45%-ban pozitív a c-ANCA és a p-ANCA. Az idiopátiás, gyors progressziójú glomerulonephritis esetén 70%-ban p-ANCA, 30%-ban c-ANCA található. Anti-GBM nephritisben Goodpasture-szindrómában 10–30%-ban társul az anti-GBM-pozitivitáshoz p-ANCA („Az immunszelológia értékelése” c. fejezet). Az ANCA-negativitás ugyanakkor nem zárja ki a vasculitis fennállását, mert az ANCA előfordulása nem 100%-os ezekben a kórképekben sem. Egyéb, nem mieloperoxidáz elleni antitestek okozta p-ANCA előfordulhat colitis, cholangitis (60–80%), SLE, Sjögren-szindróma, rheumatoid arthritis (10–30%), ill. ritkán infekciók, tumorok esetében. Az indirekt immunofluoreszcens vizsgálat pozitivitása esetén az anti-mieloperoxidáz, ill. anti-proteináz-3 antitest azonosítása és mennyiségi meghatározása (ELISA) szükséges.

Elkülönítés a klinikum alapján

A renalis tünetek – haematuria, proteinuria, gyors progressziójú glomerulonephritis – hasonlóak, a Churg–Strauss-szindrómában azonban a dialízisigényű veseelégtelenség ritka, míg mikroszkópos polyangiitisben gyakori. Mindhárom kórképre jellemző, hogy a veseérintettségén kívül egyéb szervi tünetek (lásd a „Szisztémás vasculitisre utaló klinikai tünetek keresése a gyors progressziójú glomerulonephritis III. típusában” c. fejezetben) is vannak. Anamnézisben Wegener-granulomatosisra utal a hónapokkal korábban jelentkező gennyes orrfolyás, orrvérzés, Churg–Strauss-szindrómára az évekkel korábbi szénanátha, asthma bronchiale. Az eozinofília a Churg–Strauss-szindróma jellemzője, de gyakran csak átmeneti, szteroidra gyorsan eltűnik, ezért érdemes a korábbi orvosi dokumentumokban is kutatni utána.

Elkülönítés egyéb szerv biopsziája alapján

A diagnózis a vese szövettana, az ANCA, ill. a klinikai kép alapján legtöbbször biztosítható, ezért ritkán szükséges egyéb szervek biopsziája. Wegener-granulomatosisra jellemző granulomát legtöbbször a felső légutakból (otorinolaringoszkópos mintavétel) vagy a tüdőből (bronchoszkópos, torakoszkópos, esetleg nyílt mintavétel), Churg–Strauss-szindrómára utaló eozinofil sejtes granulomát tüdőből (legtöbbször nyílt mintavétel szükséges), ill. bőrből (szubkután nodus esetén) nyerhetünk.

Remisszió indukálása Wegener-granulomatosisban

Kezelés nélkül a betegek 90%-a 2 éven belül meghal. A bázis a CPH, melyet szteroiddal kombinálva kell kezdeni, lehetőleg minél korábban. Az adagok a kórkép súlyosságától függenek: mérsékelt súlyosságú kórképben 1,5–2,0 mg/kg/nap CPH és 0,5–1,0 mg/kg/nap szteroid orálisan javasolt. Súlyos stádiumban (GFR <20 ml/p) 2–2,5 mg/kg/nap per os CPH mellett szteroid boluszokat adunk (3 alkalommal 0,5–1

g/nap iv.), melyet 1 mg/kg/nap adagban folytattunk. Fentiek mellett 5 alkalommal plazmaferézis is szükséges dialízisigény, tüdővérzés, súlyos általános állapot esetén. A remisszió indukálására per os helyett intravénás pulzus CPH-t is alkalmazhatunk (3–4 hetente 15 mg/kg adagban). Ennek hatékonysága eléri a per os terápiáét, talán kevesebb mellette a súlyos infekció, de gyakoribb a relapsus. A beteg rossz együttműködése esetén javasolt elsősorban. Azon kezdeti WG- esetekben, ahol nincs vagy csak minimális a veseérintettség, az indukációs kezelésben a CPH helyett alkalmazható methotrexat is hetente egyszer per os (0,3 mg/kg kezdő adag, hetente 2,5 mg-mal emelhető, max. 20–25 mg/hét dóziszig).

Fenntartó kezelés WG esetén

A kezelték felénél lép fel relapsus, főleg az első évben, melyet az ANCA-titer emelkedése megelőz, ezért az anti-proteináz-3 (vagy anti-mieloperoxidáz) vizsgálatot kezdetben havonta–kéthavonta ismételni kell. A teljes remisszió után a szteroid- és ISU-kezelést még egy évig tovább kell adni csökkentett adagban. A toxicitás csökkentése céljából 3–6 hónap után a CPH helyett azathioprin (1,5 mg/kg/h) alkalmazható. Ezek intoleranciája esetén, ha a vesefunkció kielégítő (GFR >45 ml/p), methotrexat is adható a fenntartó kezelésben, az előző pontban leírtak szerint. A relapsus kivédésére kezdettől napi 2x1 tbl Sumetrolim adása is javasolt 2 évig. Ez feltehetően a provokáló felső légúti infekciót előzi meg, valamint véd az erőteljes immunszuppresszió miatt fellépő *Pneumocystis carini*-fertőzés ellen is.

Teendő kezelésre refrakter WG esetén

A betegek 10–15%-a nem reagál a fenti kezelésre. Ezekben az esetekben nagy adagú immunglobulin (400 mg/kg iv. 5 nap), T-sejt elleni immunglobulinok (ATG 5 mg/kg iv. 10 nap) adása megpróbálható, de ezek hatékonysága egyértelműen nem bizonyított. Ugyancsak nagy adagú immunglobulin javasolt, ha az

immunszuppresszió súlyos infekció miatt nem folytatható. Újabb ISU-szerekkel (anti-TNF: infliximab, etanercept, anti-CD20: rituximab, mycophenolat, deoxyspergualin) még kevés a megbízható vizsgálat.

A Churg–Strauss-szindróma kezelése

A bázisterápia a szteroid, mely nélkül a betegek fele három hónap alatt meghal. A szteroidot 1 mg/kg/nap adagban kell 8–12 hétig alkalmazni. A remissziót az eozinofília, We, röntgenkép javulása jelzi, az ANCA-vizsgálat nem jó a követésre. A szteroidrezisztenciában ciklofoszfamiddal (2 mg/kg/nap orálisan) kell kiegészíteni, míg a fulmináns, ill. veseelégtelenséggel járó esetekben plazmaferézis is szükséges. Az immunszuppresszív kezelés ellenjavallata esetén iv. immunglobulin, ill. interferon adásával próbálkoztak, kontrollált vizsgálatok azonban nincsenek. Kiegészítésként inhalációs szteroid (rhinitis, asztma esetén), ill. antihipertenzívumok (a hipertónia néha malignus) szükségesek.

Mikroszkópos polyangiitis kezelése

A szinte mindig súlyos, legtöbbször dialízis igénylő veseelégtelenség miatt a kezelés megegyezik a Wegener-granulomatosisban alkalmazottal.

Vesetranszplantáció javallatai ANCA-pozitív vasculitisekben

Az adekvát kezelés ellenére a betegek 20–30%-ánál végstádiumú veseelégtelenség alakul ki. A dialízisre szoruló betegek körében a relapsus gyakorisága jelentősen csökken, ennek ellenére a folyamatban lévő fenntartó ISU-kezelés tovább folytatandó. Végstádiumú veseelégtelenség esetén mindhárom (WG, CSS, MPA) kórképben akkor javasolt a vesetranszplantáció, ha a betegség inaktív és az ANCA-vizsgálat legalább 1 évig negatív. A transzplantáció utáni CyA véd a relapsus ellen.

Teendők Schönlein–Henoch-nephropathia esetén

Diagnózis felállítása klinikum alapján

Döntően gyermekkorban (gyakran felső légúti infekciók után) jelentkező, de felnőtteknél is előforduló jellegzetes tetrad tagjai:

- tapintható purpura, amelyek közepe bevérzett (lábak/kar feszítő felszínén az elhelyezkedés szimmetrikus);
- ízületi fájdalom, duzzanat (főleg térd, sarok);
- gastrointestinalis tünetek: kólika, melaena, akut has;
- renalis tünetek: makro- v. mikroszkópos haematuria, ritkán akut vagy gyors progressziójú glomerulonephritis, ill. nephroticus proteinuria.

A tünetek bármilyen sorrendben jelentkezhetnek. Az esetek felében magas IgA-szintet találunk.

A vesebiopszia indikációi

A klinikum alapján valószínűsített esetekben csak akkor van szükség a vesebiopsziára, ha jelentős a proteinuria, vagy gyors progressziójú glomerulonephritis észlelhető. Felnőttkorban gyakoribb az inkomplett forma, a renalis manifesztáció az első jel lehet már kezdetben emelkedett szérumkreatininnel, mely miatt a vesebiopsziát sürgősséggel el kell végezni.

A hisztológiai kép értékelése

A fénymikroszkópos vizsgálati kép változatos, de az enyhe károsodást mutató esetek rendszerint nem kerülnek biopsziára. A súlyos klinikai formákra a szegmentális nekrozissal és félholdképződéssel kísért fokális szegmentális vagy diffúz proliferatív glomerulonephritis jellemző. A félholdképződés kiterjedését a vesefunkció jelentős romlása kíséri. Az immunofluoreszcens vizsgálat granulált IgA és C3 immunkomplexeket, az elektronmikroszkópos vizsgálat elsősorban mesangialis depozitumokat mutat. Az egyéb II. típusú, gyors progressziójú

glomerulonephritistől való elkülönítést az biztosítja, hogy itt nem az IgG-, hanem az IgA-lerakódás dominál. Ritkán az IgA-nephropathia is jelentkezhet félholdképződéssel, az immunofluoreszcens vizsgálati lelet hasonló lehet, az elkülönítésben a klinikum segíthet. Ezért ha korábban a Schönlein–Henoch-nephropathia klinikai diagnózisát nem állítottuk fel, a morfológiai kép birtokában feltétlenül kutassunk az esetleges extrarenalis tünetek után.

Kezelés

A kezelésben fontos az esetleges provokáló tényezők (gyógyszer, leggyakrabban penicillinek) elhagyása. Gyermekkorban gyakori a spontán teljes remisszió, jó a prognózis mérsékelt proteinuria és haematuria esetén is. Felnőttkorban gyakori, de gyermekkorban is előfordul a jelentős proteinuriával és gyors progressziójú glomerulonephritisszel járó forma, csak ezekben az esetekben jön szóba az immunosuppresszív kezelés. A bázisterápia a pulzusszteroid, majd 1 mg/kg/nap adagban történő folytatás. Felnőtteknél a kezelést ki kell egészíteni 1,5–2 mg/kg/nap ciklofoszfammal is. Kérdéses a plazmaferézis szerepe, csak dialízisigénnyel társult gyors progressziójú glomerulonephritis esetén jön szóba alkalmazása. Az iv. immunglobulinok hatása nem bizonyított, a szteroid ellenjavallata esetén megpróbálható.

Vesetranszplantáció javallatai

A Schönlein–Henoch-nephropathia gyakran visszatér a graftban (öt év alatt 35%-ban), főleg élő rokon donor és gyors progresszió esetén. Ezért végstádiumú veseelégtelenség esetén a vesetranszplantáció a purpura megszűnése után csak egy év elteltével javasolt.

Teendők lupusnephropathiában (LN)

Szisztémás lupus erythematosus diagnózisa

A szisztémás lupus erythematosus diagnózisa nem elsősorban a vese kórszövettanán, hanem a klinikai tüneteken és szerológiai vizsgálatokon alapszik (ACR-kritériumok). Az SLE kezdődhet ritkán vesebetegség képében is, ezért szerológiai szűrővizsgálata minden glomerulonephritis esetében nélkülözhetetlen (lásd még a „Nem szisztémás lupus erythematosus okozta ANF-pozitivitás” c. fejezetben). Szerológia hiányában előfordulhat, hogy a vesehisztológiai kép veti fel a gyanúját (lásd egyes primer glomerulonephritisek tárgyalását is). Legtöbbször a fénymikroszkópos vizsgálat (hematoxillintest-specifikus, de ritka), az immunofluoreszcens vizsgálat (pl. C1q jelenléte, tubularis bazális membránban granuláris depozitum) és az elektronmikroszkópos vizsgálati jelek (endothelialis tubuloreticularis inclusio, ha HIV-fertőzés kizárható) együtt sugallják a lupusnephropathiát.

A veseérintettség gyakorisága és típusa

A betegek nagyobb részének már van vesetünete az SLE diagnózisának felállításakor, illetve a klinikai tünetek nélküli betegek többségénél is van enyhe hisztológiai eltérés („silent nephritis”). Az esetek döntő többségében immunkomplex glomerulonephritis észlelhető, melynek megfelelően immunofluoreszcens vizsgálattal granuláris depozitumok láthatók. A hisztológiai formák alapján öt típusba soroljuk. A fénymikroszkópos megjelenés lehet normális (I. típus), mutathat mesangialis károsodást (II. típus), fokális proliferatív (III. típus), diffúz proliferatív (IV. típus) vagy membranósus (V. típus) elváltozást. Ezek között azonban gyakori az átfedés és az egymásba történő átalakulás. Ne feledkezzünk meg arról sem, hogy ritkán a glomerularis károsodást trombotikus microangiopathia (antifoszfolipid-antitest) okozza, ill. jelentős glomerularis eltérés nélküli tubulointerstitialis nephritis is felléphet!

Klinikopatológiai kapcsolat és prognózis

A mesangialis lupus nephropathiában enyhe aszimptomás proteinuria/haematuria lehet, de sokszor tünetmentes, valamint a szérumkreatinin és a vérnyomás is normális. Jó prognózisú, ritkán transzformálódik súlyosabb formákba. A fokális proliferatív formában mindig van proteinuria/haematuria, és lehet hipertónia, mérsékelt szérumkreatinin-emelkedés, ritkán nephrosis szindróma is. Ez az esetek 10–20%-ban veseelégtelenséghez vezet, illetve gyakran transzformálódik is, általában a diffúz proliferatív, ritkán membranósus formába. A diffúz proliferatív lupusnephropathiára jellemző a gyors vesefunkcióromlás melletti aktív vizeletüledék (vörösvértestek, cilinderek), azonban hipertóniával járó nephrosis szindrómával vagy tünetmentes proteinuria/haematuria képében is jelentkezhet. Sokszor súlyos extrarenalis szövődmények is kísérik. Ez a forma kezelés nélkül rendszerint végstádiumú veseelégtelenségbe jut. A membranósus nephropathiára a nephrosis szindróma jellemző, ritkán enyhe szérumkreatinin-emelkedés, hipertónia kíséretében. Perzisztáló nephrosis esetén lassú progresszió észlelhető, ritkán transzformálódik diffúz vagy fokális proliferatív formába.

Vesebiopszia indikációi

Bizonytalan SLE esetén az indikációk ugyanazok, mint primer glomerulonephritisekben. Igazolt SLE (ACR-kritériumok alapján) esetén vesebiopszia mindig indokolt, amennyiben glomerularis érintettségre utaló tünetek vannak, ugyanis

- izolált proteinuria és haematuria,
- nephrosis,
- emelkedett szérumkreatinin (inaktív üledékkel) esetén is felmerül a diffúz proliferatív lupus nephropathia.

Akut veseelégtelenség és aktív üledék esetén a diffúz proliferatív lupus nephropathia igen valószínű, de ha nincs kontraindikáció, ekkor is javasolt a biopszia elvégzése.

Ismételt vesebiopsziára transzformáció gyanújakor, valamint késői progresszióban (az aktív folyamat és a glomerulosclerosis elkülönítése miatt) van szükség.

Az immunoszuppresszív kezelés indikációi

Nefrológiai szempontból a lupus nephropathia kezelése szükséges: 1. diffúz proliferatív formában a klinikai tünettől függetlenül, 2. membranosus és fokális proliferatív formákban jelentős (> 2 g/nap) proteinuria, emelkedett szérumkreatinin esetén. A többi esetben a kezelést az egyéb szervi tünetek határozzák meg.

Remisszió indukálása lupus nephropathiában

LN kezelésében rugalmas kezelési stratégia javasolt, mivel a betegség súlyossága és a terápiára adott válasz jelentős egyéni változékonyságot mutat. A kezelés alapját a per os steroid adás képezi melyet 0,5–1,0 mg/kg/nap adagban kezdünk a klinikai és szövettani kép súlyosságától függően. A tüneteizegény, enyhe aktivitású esetekben (mérsékelt proteinuria, haematuria) esetekben is szükséges a steroid, ha a biopsia diffúz proliferatív LN-t igazolt. Mérsékelt súlyos klinikai kép (napi 2 g feletti proteinuria, nephrosis sy, aktív üledék) esetén a steroid napi 1,5–2 mg/kg orális CPH-dal történő kiegészítése javasolt nemcsak a diffúz, hanem a focalis proliferatív és a membranosus LP esetén is. Acut kezdet ill. fellobbanás esetén bolus steroid adása (3–5 x 0,5–1 g naponta v. másnaponta) szükséges a fenti kezelés bevezetéséeként. Ilyenkor nagyobb, átmenetileg 2 mg/kg feletti CPH is adható. A per os helyett intravénás pulzus CPH is alkalmazható, a korábbi 1 x 800–1000 mg/hónap helyett elégséges havi egyszeri 500 mg adása 6 alkalommal, mely 3 és 6

hónap múlva még ismétlendő. CPH mellékhatás esetén 2x1–2 g mycofenolat, vagy a membranás formában CyA (3–4 mg/kg/nap) is alkalmazható. Gyorsan romló vesefunkció vagy súlyos extrarenalis tünetek esetén plasmapheresis alkalmazása is megpróbálható, bár hatékonyságát mindeddig nem bizonyították.

Fenntartó kezelés lupus nephropathiában

A fenntartó kezelés célja az SLE-ben igen gyakori fellobbanások megelőzése. A remissio (2 g alatti proteinuria, inaktív üledék, inaktív extrarenalis lupus) elérése után a steroid adagját ezért lassan, fokozatosan (3–6 hónap alatt) napi 10–16 mg fenntartó adagra csökkentjük. Amennyiben emellett sem jelentkezik aktivitási tünet, újabb 3–6 hónap után áttérhetünk a másnaponta történő adásra, melyet még legalább további 2 évig (összesen 3 évig) alkalmazni kell. Amennyiben CPH adásával remissiót értünk el, a toxicitás csökkentése céljából 3 hónapos kezelés után több alternatív kezelés közül lehet választani. Alkalmazhatunk azathioprint (1,5 mg/kg/nap), CyA-t (3 mg/kg/nap) ill. mycofenolátot (1–2 g/nap). Hatékonyságuk egyforma, de mellékhatásaik különbözőek, így előnyösen cserélhetőek egymással. Minden esetben a kezelést a remissio elérése után még legalább 1 évig fenn kell tartani.

Tüneti terápia lupus nephropathiában

ACEI (vagy ARB) alkalmazása valamennyi szövettani formában, különösen nephrosisban, inaktív / sclerotizáló LN-ban ajánlott. Anticoagulálás bevezetése súlyos nephrosisban és antiphospholipid sy-ban szükséges.

Vesetranszplantáció javallata

Végstádiumú veseelégtelenségben akkor javasolt a vesetranszplantáció elvégzése, ha legalább egy évig lupusaktivásra utaló extrarenalis tünetek nincsenek.

A glomerulonephritisek immunosuppresszív kezelésének néhány gyakorlati vonatkozása

Általános elvek

GN-ek ISU kezelésének irányítását csak az egyes kezelésekben gyakorlott nephrológus vagy szakorvos jelölt végezheti. Szisztémás immunbetegségekben jelentkező GN kezelésében az immunológus és nephrológus együttműködése szükséges. Az ISU kezelésben részesülő beteg gondozásába be kell vonni területi nephrológiai gondozást és a beteg háziorvosát is. A gyermekkori heveny kezdetű nephrosis kivételével a kezelést minden esetben a vesebiopsia ismeretében kell végezni. RPGN gyanújakor válságos állapotban (pl. masszív tüdővérzés, kisvérkőri pangás) a kezelés elkezdhetjük azonnal, de amint a beteg állapota lehetővé teszi a vesebiopsiát el kell végezni! Ne adjunk ISU kezelést akkor, ha a klinikai kép (anamnézis, szövettan, ultrahang) a veseparenchyma előrehaladott, irreverzibilis károsodására utal.

Az ISU kezelés várható előnyeiről és kockázatairól a beteget fel kell világosítani, a kezeléshez írásos beleegyezését kell kérni. Az immunosuppressio elkezdése előtt az esetleges infekciók, góccok keresése és lehetőség szerinti gyógyítása (pl. tonsillectomia, antituberculoikum profilaxis) szükséges. A fertőzések megelőzése céljából a fertőző egyének kerülése szükséges, melyre a betegek kórházi elhelyezésénél is tekintettel kell lenni. A kezelés alatt jelentkező pneumonia vagy egyéb súlyos fertőzés esetén a CPH, chlorambucil, CyA, azathioprin adása felfüggesztendő, viszont a steroid adása folytatandó, szükség esetén emelendő.

Orális szteroidkezelés

A felnőtt betegek esetében kezdetben, a remisszió indukálására általában 1 mg/kg/nap dózist adunk. A módszertani levélben szereplő adagok prednizolonra vonatkoznak. Amennyiben

metilprednizolont adunk (nagyobb antilymphocytahatás, többféle kiszerezés miatt előnyösebb), figyelembe kell venni, hogy 1 mg prednizolon 0,8 mg metilprednizonnal egyenértékű. Szükség esetén a tabletták törhetőek, de az adagot célszerű úgy megválasztani, hogy a bevétel a beteg számára minél egyszerűbben megvalósítható legyen (pl. 75 kg-os egyének az 1 mg/kg-nak megfelelő 15 tbl Prednizolon helyett 2 db 32 mg-os Medrol tbl). A szteroidot mindig napi 1 adagban, reggel 7–9 óra között javasolt bevenni (az endogén kortizol cirkadián ritmusának megfelelően).

A mellékhatások csökkentésére egyidejű H₂-blokkoló alkalmazása és káliumpótlás szükséges. Fenntartó kezelés esetén (remisszió elérése után) a másnaponta történő adásra való áttérést fokozatosan kell végezni. Az adag gyors csökkentése intracranialis nyomásfokozódást, papillaoedemát okozhat, a szünetmentes napokon kifejezett gyengeség, láz, fejfájás jelentkezhet. Elhúzódó kezelés mellett a beteg megfigyelése szükséges diabetes mellitus, osteoporosis, súlyos arteriosclerosis irányában, ezek korábbi megléte esetén a szteroid elkezdése is mérlegelendő. Stressz hatására (pl. műtét, infekció) a szteroid adagját emelni kell. A kezelés elhagyása után még egy évig jelentkezhet relatív hypoadrenia stressz hatására.

Pulzusszteroid-kezelés

A nagy adagú (0,5–1,0 g) metilprednizolon bolusz kezelésénél jelentkező mellékhatások (kipirulás, tremor, hányinger, érzés változása, ritkán görcsök, aritmia, anafilaxis) csökkentésére infúziós, 30–60 perc alatt perifériás vénába történő adás javasolt. Beadása előtt a hyperkalaemia korigiálandó. Ambuláns beteg az infúziót követően két órán át igényel intézeti megfigyelést. Nephrosis szindrómában alkalmazott pulzus-szteroidkezelés mellett minden esetben heparinprofilaxis szükséges egy hétig. A kezelést követő napokban vércukor-ellenőrzések, hyperglykaemia esetén az újabb adag halasztása javasolt.

Ciklofoszfamidkezelés

A napi adag kezdetben általában 1,5–2 mg/kg 1–3 részletben. Fulmináns vasculitis (Wegener-granulomatosis, Churg-Strauss-szindróma, mikroszkópos polyangiitis), Goodpasture-szindróma, SLE esetén átmenetileg 3–4 mg/kg is adható, de csak 60 év alatt, ha nincs veseelégtelenség. Az adagot úgy kell megállapítani, hogy a 25, ill. 50 mg-os tablettát ne törjük.

Veseelégtelenségben 200 $\mu\text{mol/l}$ kreatinin felett az adag csökkentendő, dialízisigény esetén felezendő. A mellékhatások „alacsony karboxiláló” egyéneknél gyakoribbak, ezért ajánlott a kezelés előtt a szérumkolinészteráz-aktivitás vizsgálata. Gyakori a csontvelő-depresszió (és hajhullás), ezért rendszeres fehérvérsejtkontroll szükséges a kezdés után 7–10 nap múlva, majd kéthetente. 4,0 G/l fvs. alatt az adag felezése, 2,0 G/l alatt a szedés felfüggesztése, 1,0 G/l alatt granulocytastimuláló faktor adása szükséges. Ritkán, rendszerint a kezelés első két hónapjában jelentkezik haemorrhagiás cystitis, transzaminázemelkedés, pneumonitis, melyek esetén a kezelés felfüggesztendő. A haemorrhagiás cystitis kivédésére gyakori vizelés, bő folyadékfogyasztás szükséges. A gonádkárosítás, húgyhólyag- és lymphoproliferatív tumorok jelentkezése elsősorban a hosszas kezelés következménye, ezért 6–12 hónapon túl ne alkalmazzuk, ill. a kumulatív adag lehetőleg ne haladja meg a 30 g-ot.

A remisszió elérése után ezért az adag csökkentése (általában kéthavonta 0,5 g/kg-mal) vagy másík szerre való áttérés javasolt.

A mellékhatások gyakoriságát valószínűleg csökkenti a havonta alkalmazott nagy dózisu, infúziós (800–1000 mg), ún. pulzus-ciklofoszfamidkezelés, melyet lupus nephropathiában, szisztémás vasculitisekben alkalmazhatunk a remisszió fenntartására. Ennek során lehetőség van 2-mercaptopethanesulphonat (MESNA, Uromytxan) alkalmazására is, a toxicitás csökkentése céljából.

Chlorambucil-kezelés

A napi adag 0,1–0,2 mg/kg, melyet úgy kell megállapítani, hogy az 5 mg-os tablettát ne törjük. A mellékhatások hasonlóak a ciklofoszfamidkezelésnél említettekhez, azzal a különbséggel, hogy nincs húgyhólyag-toxicitás és ritkább a hajhullás, viszont gyakoribb a gonádkárosítás. Emiatt fiataloknál és később gyermeket vállalni akaró egyéneknek inkább ciklofoszfamid javasolt. Chlorambucil alkalmazása esetén fiatal férfiaknál a napi adag ne haladja meg a 0,15 mg/kg-ot, a kumulatív adag a 10 mg/kg-ot, ill. a kezelés előtt sperma fagyasztása ajánlott.

Cyclosporin (CyA) kezelés

A kezdő adag általában napi 3–4, maximum 5 mg/kg, melyet két részletben, 12 óránként kell alkalmazni. Az adagot úgy kell megválasztani, hogy a 25, 50 vagy 100 mg-os tbl-kat ne törjük. Ha az egyforma két részlet nem biztosítható, az esti adag legyen a 25mg-mal nagyobb.

Klinikailag legfontosabb mellékhatások a vesekárosítás (kezdetben funkcionális, később irreverzibilis arteriopathia és interstitialis fibrosis) és a hypertonia. Ezért ne alkalmazzuk veseelégtelenségben (GFR < 60 ml/perc), súlyos hypertonia esetén ill. ha a vesebiopsia kifejezett tubulointerstitialis károsodást mutat. Figyeljünk a gyógyszerinterakciókra, lehetőleg kerüljük más nephrotoxikus szerek egyidejű adását. A mellékhatások megelőzése céljából a gyógyszerbevitel előtti szérumszint, az ún. völgykoncentráció monitorizálása szükséges monoclonalis antitesttel. A kívánt terápiás tartomány 80–150 ng/ml. A gyógyszer szint jelentős egyéni különbségeket mutathat a pharmacokinétikának megfelelően, melyet számos gyógyszer is befolyásol. Kezdetben kéthetente, az első hónap után havonta szükséges vérszintmérés, ill. minden adag módosítását, vagy a gyógyszer metabolizmusát módosító szer beállítását követően 1 hét múlva. Toxicitás a kívánt szintek mellett is

előfordulhat, ezért a creatininszint emelkedése, tremor, jelentős hypertrichosis és/vagy gingiva hyperplasia esetén is javasolt az adag csökkentése.

A CyA abbahagyandó, ha a proteinuria 2 hónapos kezelés mellett nem csökken. Remissio elérése esetén viszont a gyógyszer adása még legalább egy évig javasolt, ezt követően az adag lassú, fokozatos csökkentése után próbálható meg a teljes elhagyás, félévet követően.

Azathioprinkezelés

Napi adag általában 1–3 mg/kg, melyet 2–3 részletben alkalmazhatunk. A leggyakoribb mellékhatás a csontvelő-depresszió, ezért a fehérvérsejtszámot kezdetben 7–10 naponta kell ellenőrizni. Ha a fehérvérsejtszám 4,0 G/l alá csökken, az adag felezése, 2,0 G/l alatt pedig teljes elhagyása szükséges. Egyidejű allopurinolkezelés kerüendő, szükségessége esetén az azathioprinadag felezése, harmadolása javasolt. Megállapodott dózis és fvs. esetén havonkénti vérkép- és transzaminázkövetés elégséges, ilyenkor előfordulhat normális fehérvérsejtszám mellett is anémia, ill. thrombocytopenia. A közeljövőben várható egyéb purinantagonisták (pl. mycophenolat mofetil) szélesebb körű elérhetősége, melyek kedvezőbb mellékhatás-profilúak.

Fontosabb felhasznált irodalom

- Catran DC.: Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;59:1983–94.
- de Groot K, Adu D, Savage CO.: The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2018–2027.
- Housiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*, 2002;46:2121–31.
- Glomerulonephritisek vizsgálata és kezelése. Szerk.: Mátyus J., *Hypertonia és Nephrologia* 2000;4:171–186.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al.: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36–44.
- Laville M and Alamartine E: Treatment options for IgA nephropathy in adults: a proposal for evidence-based strategy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1947–51.
- Klinikai Nephrologia. Szerk.: Kakuk Gy., *Medicina* 2004.
- Nagy J, Kovacs T, Wittmann I: Renal protection in IgA nephropathy requires strict blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1533–1539.
- Nephrologia. Elmélet és klinikum, dialysis, transplantatio. Szerk.: Posivall L., Kis I., *Medintel* 2003.
- Raafat RH, Kalia A, Travis LB, Diven SC: High-dose oral cyclosporin therapy for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:50–6.
- Rui RG, Lichtenberger A, Karle SM et al: Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:722–32.
- Textbook of Nephrology. Ed.: Massry S.G., Glossock R.J. Lippincott Williams-Williams 2001.
- UpToDate in Nephrology and Hypertension. CD-Rom, version 12.1 Editor-in-Chief: Burton D, Rose. UpToDate Inc, Wellesley, USA

Az irányelvről további információk kérhetők:

dr. Mátyus János

Debreceni Egyetem OEC Belgyógyászati Intézet Nefrológiai Tanszék

E-mail: matyus@internal.med.unideb.hu

Szerzők: dr. Ábrahám György, dr. Árkossy Ottó, dr. Czifják László, dr. Domján József, dr. Ferenczi Sándor, dr. Iványi Béla, dr. Kakuk György, dr. Kárpáti István, dr. Kiss Emese, dr. Kovács Tibor, dr. Ladányi Erzsébet, dr. Lakos Gabriella, dr. Lázár Norbert, dr. Löcsy Lajos, dr. Mátyus János, dr. Mucsi István, dr. Nagy Judit, dr. Sonkodi Sándor, dr. Szabó Gábor, dr. Szegedi Gyula, dr. Szegedi János, dr. Trinn Csilla, dr. Türi Sándor, dr. Újhelyi László, dr. Valkovics Ferenc

Az ajánlás a 2000-ben elfogadott ajánlásokon (Hypertonia és Nephrologia 2000;4:171–186., Útmutató Nefrológiai Különszám, *Medition* 2003;5–31.) alapszik, annak javított változata.