

A VESE IMMUNPATOLÓGIAI BETEGSÉGEI

Dr. Haris Ágnes PhD

Szent Margit Kórház, Budapest, Nephrologia Osztály

A vesebetegségek megjelenési formái – Etiopatogenetikai csoportosítás - **Glomerulonefritiszek**

- **Hematuria**
vörösvérsejtek a viz. üledékben > 10/látótér
(normálisan lehet 2-3 vvt, de 10-20-100 a
kórjelző)
- **Proteinuria**
normálisan < 150 mg/nap, e fölött kórjelző
- **Sejtek és cylinderek** a viz. üledékben
- **Kreatinin ↑, GFR ↓** - késői tünet, lehetőleg
kezeljük azelőtt, hogy a vesefunkció romlani kezd

A vesebetegségek megjelenési formái –

Etiopatogenetikai csoportosítás - **Nefrózis szindróma**

- Súlyos **proteinuria** >3500 mg/nap
- **Hipalbuminémia** - < 36 g/l, többnyire ettől sokkal alacsonyabb, pl. < 30 g/l, vagy < 20 g/l
- **Hiperlipidémia** – elsősorban magas koleszterin
- **Oedema** - sokszor igen jelentső, testszerte

A vesebetegségek megjelenési formái – Etiopatogenetikai csoportosítás - Tubulointersticiális nefritiszek

- **Akut tubuláris necrosis**
 - tubulussejt károsodás,
 - az akut veseelégtelenség leggyakoribb oka,
 - viz.mennyiség, GFR ↓↓↓↓
- **Akut intersticiális nefritisz:**
 - láz, bőrkiütés ízületi fájdalom, GFR ↓↓,
 - a vizeletben steril pyuria, fvs cylinderek, eosinophilek
- **Krónikus intersticiális nefritisz:**
 - fokozatos vesefunkció romlás
 - veszélye a vese teljes pusztulása, végstádiumú veseelégtelenség kialakulása

A vesebetegségek megjelenési formái –

Funkcionális csoportosítás -

Akut veseelégtelenség

- Gyors vesefunkció romlás – többnyire néhány nap alatt
 - Oligo-anuria, hyperkalémia, GFR ↓↓↓↓
 - Prerenális, renális, postrenális etiológiájú
 - A renális AVE leggyakoribb oka az akut tubuláris károsodás, de bármely renális struktúra károsodása előidézheti (vasculáris, glomeruláris, tubulointersíciális)
 - sokszor reverzibilis, de kialakulhat maradandó károsodás és tartósan dialízis válhat szükségessé

A vesebetegségek megjelenési formái –

Funkcionális csoportosítás -

Krónikus veseelégtelenség

- Lassú, tünetszegény vesefunkció romlás,
 - enyhe proteinuria és/vagy hematuria
 - UH-on csökkenő veseméretetek,
zsugorodó vesék
 - hosszú távon dialízis válhat szükségessé

A vesebetegségek megjelenési formái –

Funkcionális csoportosítás -

A gyors progressziójú glomerulonefritisz

- **Rapidán progresszív GN (RPGN)**
 - hetek-néhány hónap alatt súlyos veseelégtelenségig emelkedő szérum kreatinin érték és csökkenő GFR,
- Felismerése nagyon fontos, mert kezeletlen esetben a beteg rövid időn belül dialízis kezelésre szorul

Immunológia-rheumatológiai kórképek és vesebetegségek

- Immunbetegségek:
 - SLE,
 - ANCA asszociált vaszkulitiszek, Goodpasture syndr.
 - RA,
 - Bechterew kór,
 - továbbá Sjögren sy., scleroderma, cryoglobulinaemia, sarcoidosis, antifoszfolipid sy., thrombotikus microangiopathiák
- Gyógyszerek:
NSAID kezelés, biológiai terápia, analgetikum nephropathia, ciklosporin, metotrexát

Lupus nefritisz

- A lupus nefritisz (LN) az SLE-s betegek 50-75%-át érinti (de minimális glomeruláris elváltozások 90%-ban igazolhatók)
- A betegek 40-50 %-ában a legsúlyosabb forma, diffúz proliferatív LN alakul ki
- A LN-ben szenvedő betegek 5 éves túlélése a 60-as, 70-es években csak 50-60% volt, jelenleg 90% feletti, mely a megfelelő ISU terápiának köszönhető
- Végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának a rizikója még mindig fennáll, Európában kb. 10%

A lupus nefritisz klasszifikációja

Immunológus-rheumatológus kezelje a beteget:

- I. stádium Minimalis mesangialis lupus nephritis
- II. stádium Mesangialis proliferatív LN

Nephrológus kezelje a beteget:

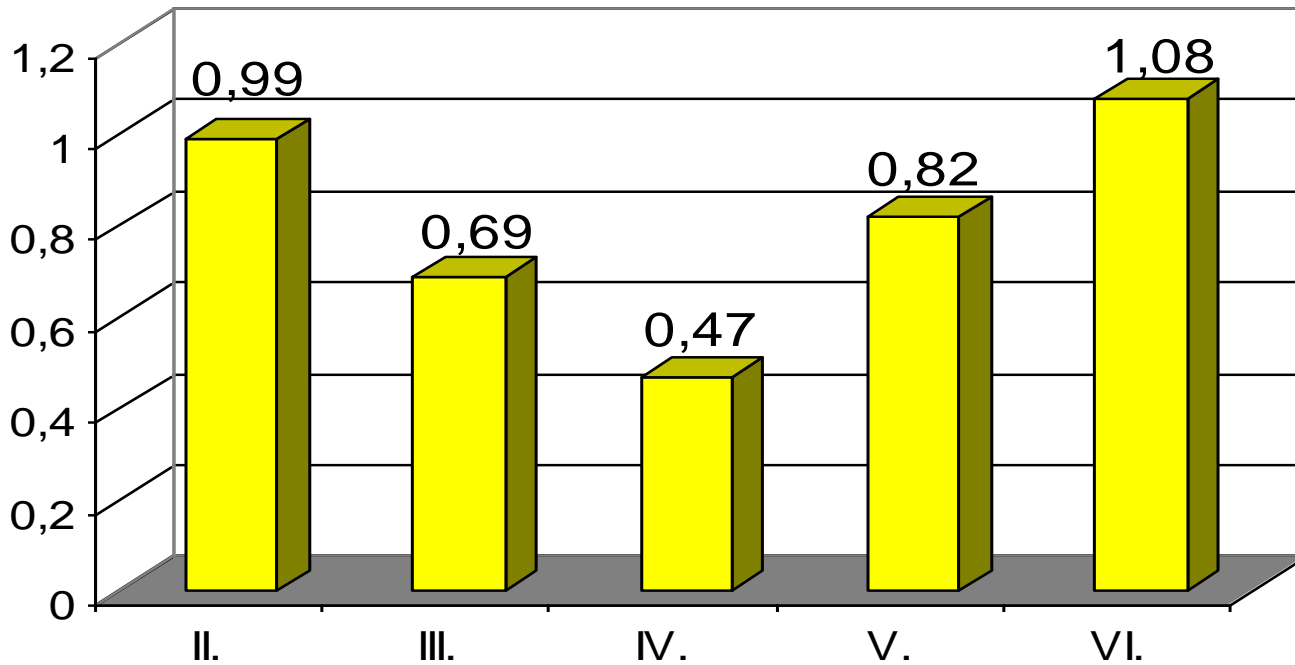
- III. stádium Focalis lupus nephritis
glomerulusok < 50%-a érintett
aktív/krónikus károsodások
- IV. stádium Diffúz lupus nephritis
glomerulusok > 50%-a érintett
aktív/krónikus-globális/szegmentális
- V stádium Membranous lupus nephritis

Immunszuppresszív terápia már nem indokolt:

- VI. stádium Előrehaladott szklerotikus károsodás
>90%-ban szklerotikus glomerulusok

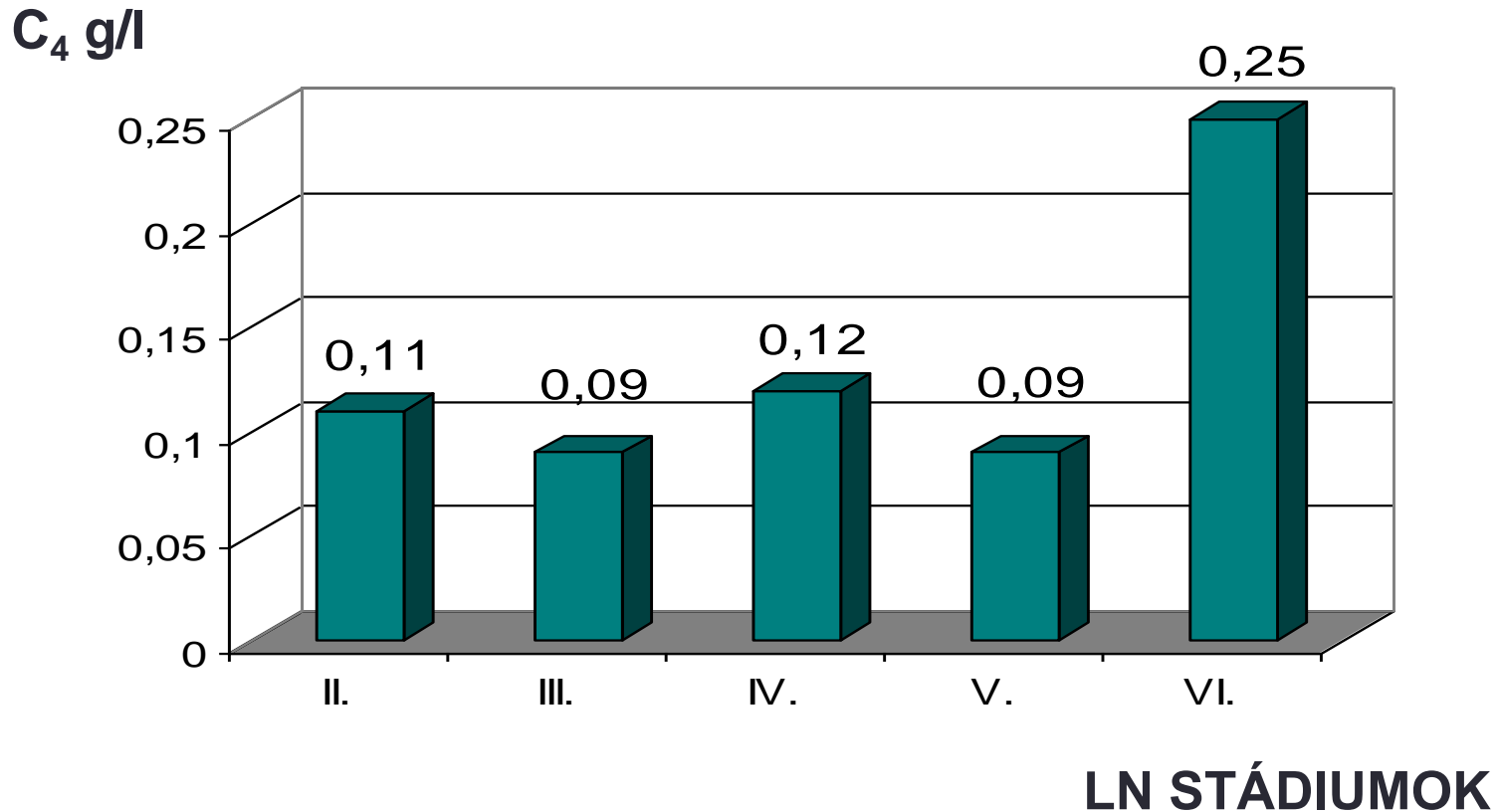
C₃ komplement szintek a LN csoportokban a biopszia időpontjában (43 beteg)

C₃ g/l



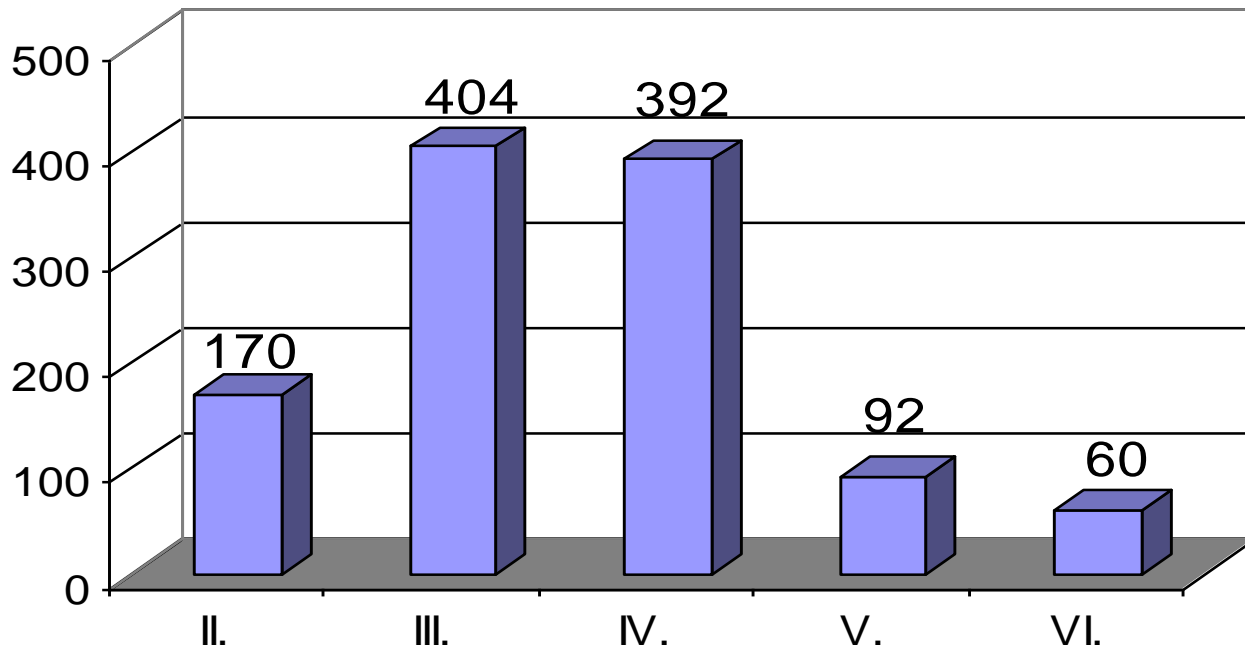
LN STÁDIUMOK

C₄ komplement szintek a LN csoportokban a biopszia időpontjában (43 beteg)



Anti-dsDNS értékek a LN csoportokban a biopszia időpontjában (43 beteg)

Anti-ds-DNS IU/ml



LN STÁDIUMOK

Terápiára jó reagáló fiatal SLE-s nőbeteg

- Sz. 1998.- 2014-ben átmenetileg hypertonia, 2015-ben menzesz zavar, 2016-tól ízületi fájdalom, fáradékonyság, oedema képződés – SLE diagnózisa
- 2016. Sekreat 167umol/l, vizelet fehérje 5940 mg/die, hypalbuminémia, alacsony komplementek, magas ds-DNS
- Th.: 6 alkalommal 500 mg cyclophosphamid + po.Medrol (Eurolypus protokoll) + Ivlg alacsony Ig szint miatt majd 2017-től po. Medrol + Imuran
- Jelenleg: Sekreat 63 umol/l, vizelet fehérje 830 mg/die dsDNS 10,0 IU/ml, ACA, ANA panel is neg.

Késői diagnózis - 33 éves férfi

- 2015. júl.: Bal FV zsibbadás majd parézis, koponya CT-n parieto-occipitálisan hipodenzitás (ekkor már enyhe hematuria és proteinuria)
- 2015. aug. ++ PU, dsDNS, nucleosoma elleni AT, Histon elleni AT, SS-A/Ro 52 elleni AT pozitívítás
- 2015. dec.: Vesetáji fájdalom → urológiára utalják, neg. urol. status
- 2015. dec. 12.
Kreat 347 $\mu\text{mol/l}$, GFR 19 ml/min, alb 24 g/l, C3 0,5 g/l, C4 0,1 g/l, dsDNS 252 IU/ml
- Vesebiopszia: diffúz, proliferatív, félholdképződéssel járó lupus nephritis

Terápia, kórlefolyás

- Iv. 3x1000 mg SoluMedrol,
- majd napi 1 mg/tskg Medrol
+ 800 mg Endoxán (havonta ismételve),
+ plazmaferézis és HD kezelések
- Pneumonia, CDI, kanül infekció, MRSE szepszis,
empyema pulmonum, AB terápia
- 2016. febr.8. Kreatinin 132, GFR 60 ml/min,
C3 1,03 g/l, C4 0,40 g/l, dsDNS 16,30 IU/ml,
proteinuria 4210 mg/die
- Jelenleg jól van, mérsékelten beszűkült vesefunkció és
enyhe proteinuria maradt vissza

Kombinált immunszuppresszív th.

- **Glucocorticoid**

- súlyos proliferatív LN (rapidán progresszív GN):
250-1000 mg/nap 3x → gyors ISU hatás
- nem súlyos proliferatív LN: 0,5-1 mg/tskg/nap
- fokozatosan csökkentett dózis (4-6. hónapra
<10 mg/nap)

Kombinált immunszuppresszív th.

- **És**

- vagy Cyclophosphamid**

- hosszabb protokoll 0,5-1g/m² havonta 6x (NIH)
 - rövidebb protokoll 500 mg/2hét 6x (Euro-Lupus)

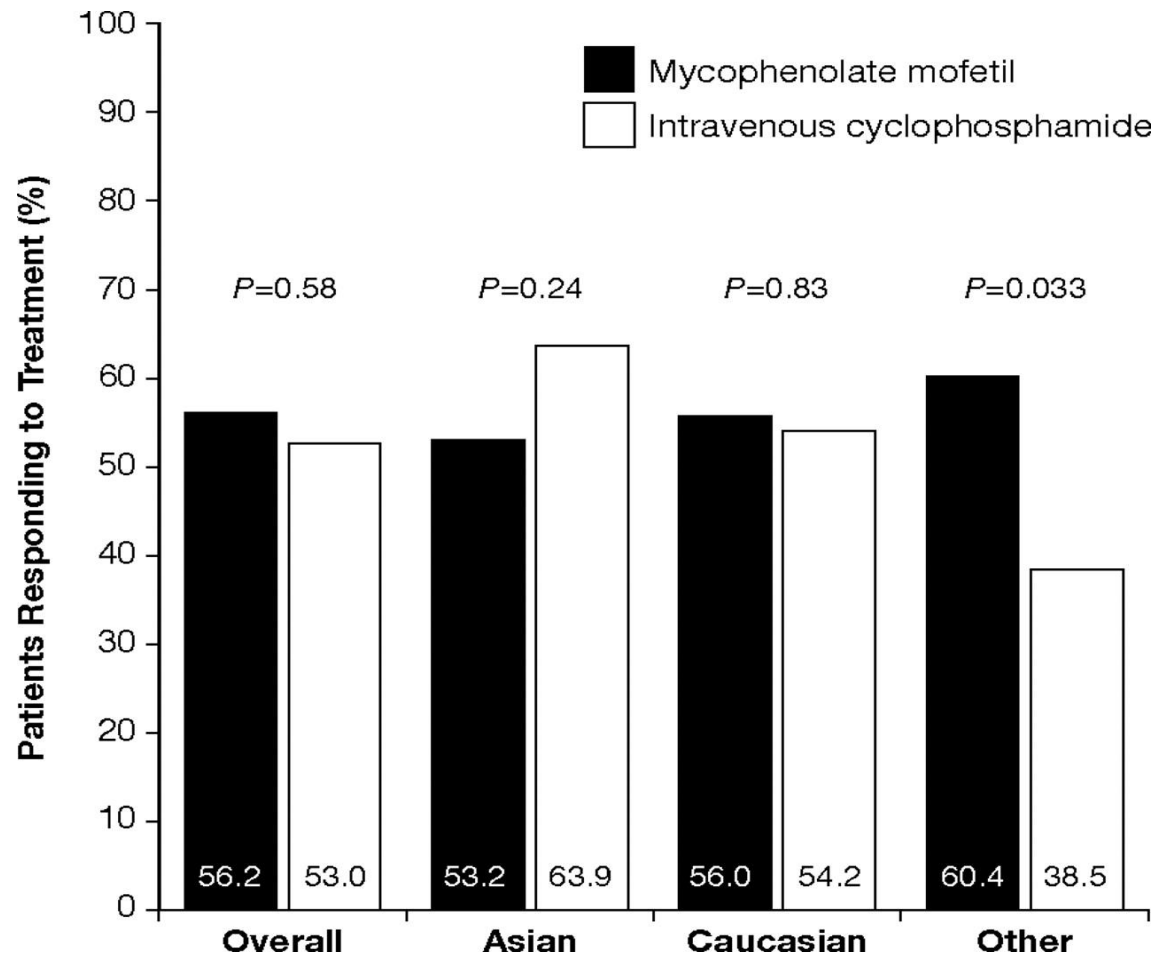
- **vagy Mycofenolat mofetil**

- napi 2x0,5g → 2x1,5g (ALMS)
hetente növelve a dózist, majd 6 hónapig
 - intolerancia esetén napi 3x1g vagy 2x1g

Melyik terápiát válasszuk?

- Hasonló hatékonyság, hasonló infekciós ráta
- **CYC:**
 - fiatal nőkben probléma lehet: infertilitás
- **MMF:**
 - GI intolerancia
 - Mo-n nehezebb hozzájutni
- Ha CYC th-val kezdünk, de nem effektív
→ MMF és fordítva

ALMS randomizált kontrollált vizsgálat



370 beteg. III-V. st. LN, Sekreat $109 \pm 1,2$ $\mu\text{mol/l}$, 24 hetes követési idő
Appel és mtsai JASN 2009,

ISU terápia kimenetele: MMF versus iv CYC

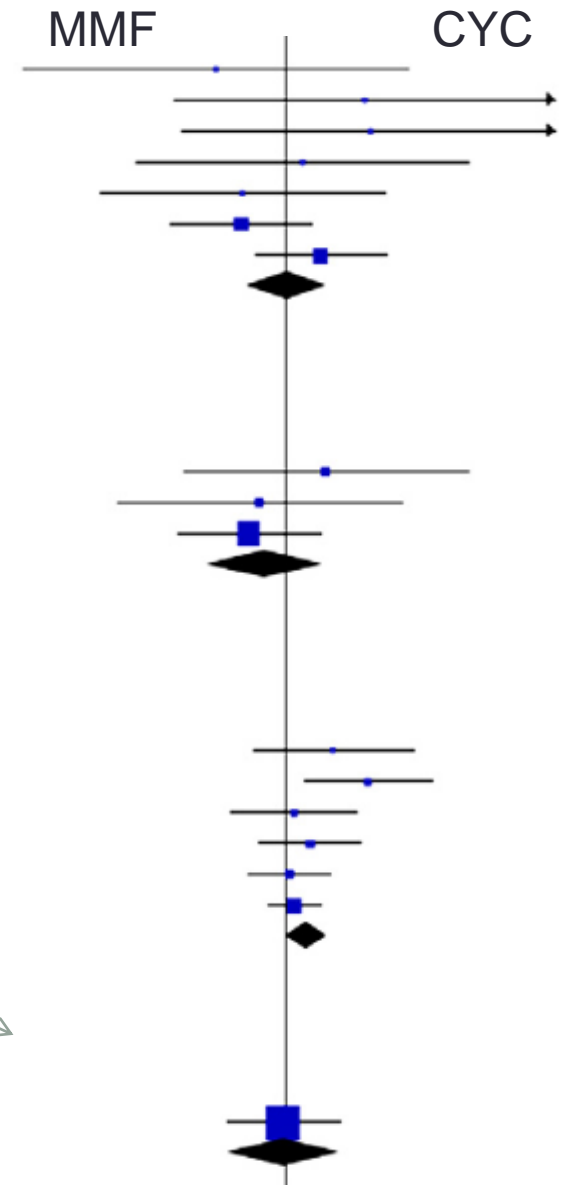
Mortalitás

ESRD

Komplett remisszió

Relapszus

Henderson és mtsai 2013. AJKD
50 vizsgálat metaanalízise, 2846
prolif. LN beteg



Mellékhatások előfordulása MMF versus iv CYC

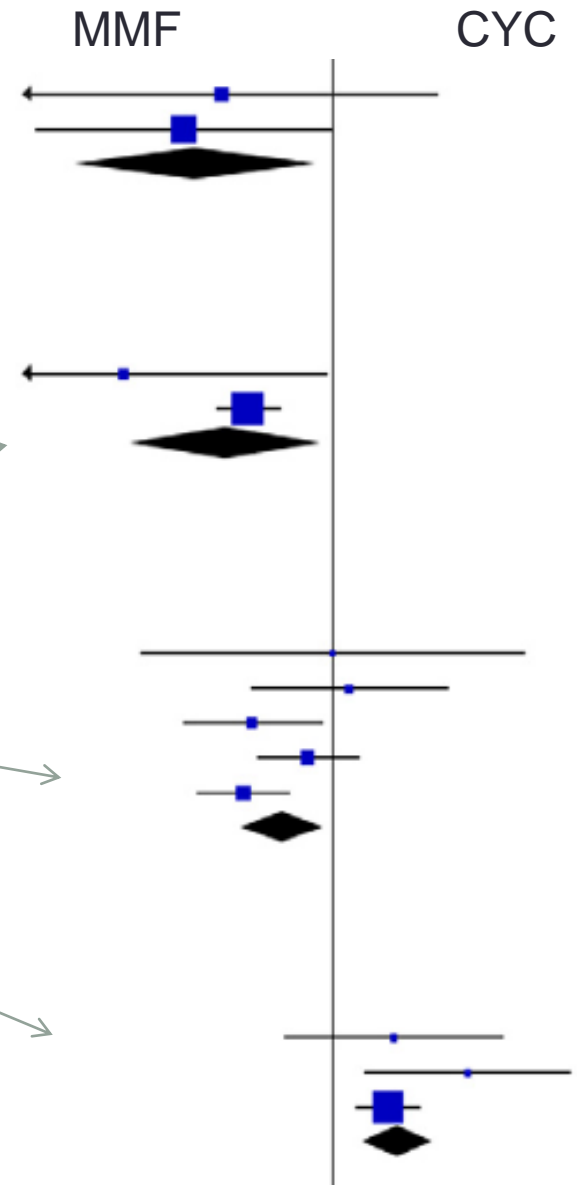
Sterilitás

Alopecia

Leucopenia

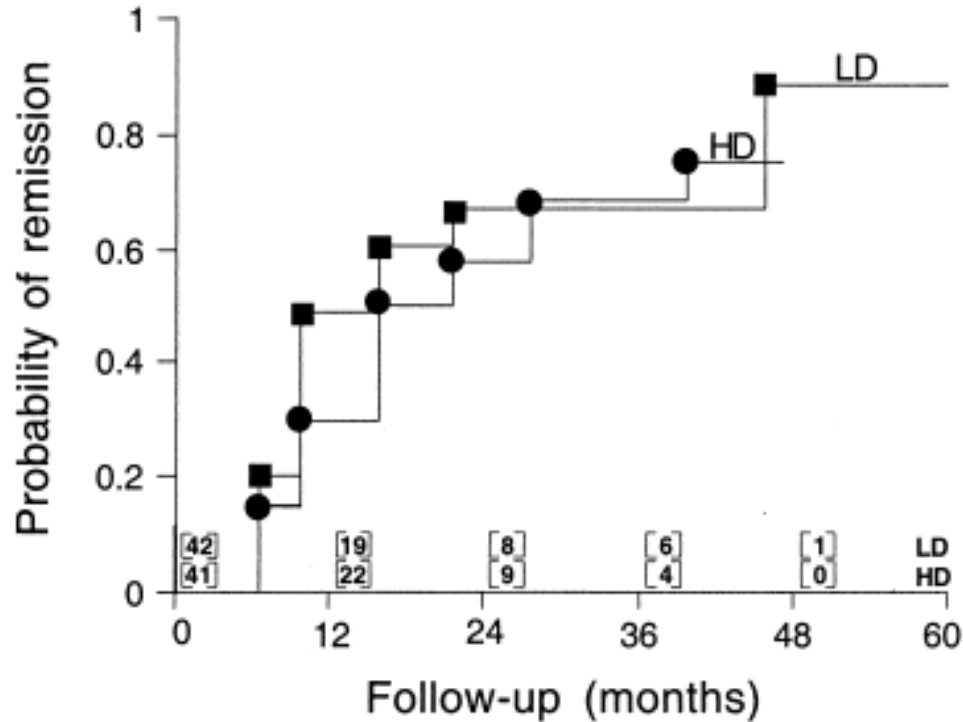
Hasmenés

Henderson és mtsai 2013. AJKD
50 vizsgálat metaanalízise, 2846
prolif. LN beteg



Hogyan adagoljuk az iv CYC-ot?

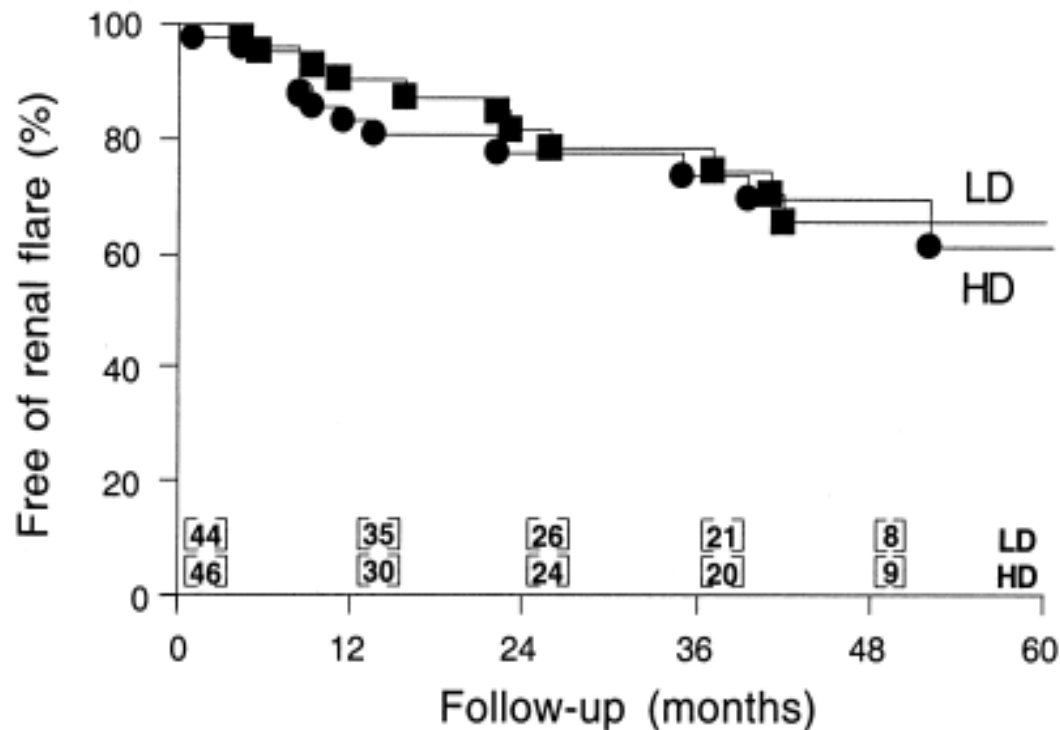
Euro-Lupus vizsgálat



- 90 proliferáló LN beteg, 6x havonta, majd 2x 3-havonta CYC, vagy 6x500 mg CYC kéthetente; mk.csoport: szteroid, majd AZA th. Szekret 100 ± 60 $\mu\text{mol/l}$;
- Houssiau és mtsai Arthritis and Rheum. 2002.

Hogyan adagoljuk az iv CYC-ot?

Euro-Lupus vizsgálat



- 90 proliferating LN patients, 6x monthly, then 2x 3-monthly CYC, or 6x 500 mg CYC biweekly; maintenance group: steroid, then AZA.
- Houssiau and Moutsatsos Arthritis and Rheumatism. 2002.

Terápia rezisztencia ?

- Meg kell győződni a compliance-ről
- Kellő türelem:
Megfelelő indukciós terápia mellett 6-12 hónap lehet szükséges a komplett remisszió eléréséhez
- Fel kell vetni a krónikus veseelégtelenség lehetőségét

Terápia rezisztencia - nőbeteg szül. 1981.

- SLE diagnózisa 2006-ban, Medrol+Imuran
- 2007. proteinuria, hematuria, kreat. 73 $\mu\text{mol/l}$
vesebiopszia: diffuz prolifer. lupus nephritis (IV. A/G)
- Th.: 1 mg/tskg Medrol, havonta csökkentve a dózist
+600 mg CYC, havonta ismételve 6x,
- 2008. relapsus, Sandimmun terápia
- 2009. szept. Sandimmun mellett relapszus, steroid lökés
és ismét iv bolus CYC havonta, összesen 5x

Kórlefolyás folyt.

- 2010. márc-tól 2x500 majd 2x1000 mg MMF
- 2011. ápr. nephrotikus proteinuria, SoluMedrol lökés és iv bolus CYC sorozat, majd ismét Sandimmun
- 2012-2013-ban tarós remisszió Sandimmun és fenntartó Medrol mellett
(szérum kreat, GFR stabil, PU 200-800 mg/d, szérum albumin 35-40 g/l)
- 2014. őszétől ismét progrediáló proteinuria, hematuria, fokozatosan romló szérum kreatinin és GFR

Rituximab terápia előtt

- 2015. okt.:
 - kreat. 349 $\mu\text{mol/l}$, GFR 14 ml/min, alb 21 g/l
 - C3 0,41 g/l, C4 0,16 g/l, dsDNS 111 IU/ml
(norm < 20)
 - viz. üledékben 15-20 vvt/l, proteinuria 2623 mg/die,
- Rituximab 500 mg heti 1x 4 héten keresztül

2014-15	2014 MÁR	MÁJ	OKT	NOV	2015. JAN	ÁPR	JUL	OKT	NOV
Medrol	4mg CyA	4mg CyA	4mg CyA	12mg CyA	16mg CyA	4mg CyA	4mg CyA	4mg CyA	64mg CyA
eGFR	78	59	24	29	37	54	56	39	18
kreat	85	107	226	190	156	114	110	148	286
Hgb	11,1	10,1	9,8	8,8	10,6	9,6	10,0	8,3	9,6
Alb	31	35	21	28	30	31	33	23	30
PU	864	809		3600	3154	1537	2276	2623	2641
C3 (n>0,9)		0,72	0,4		0,76	0,51			0,46
C4 (n>0,1)		0,24	0,09	0,17	0,22	0,17			0,16
dsDNS (n<20)			POZ	66		124			47

2016	JAN	MÁRC	MÁJ	JUN	JÚL	AUG	OKT	NOV**	2017.
Medrol	32mg	24mg	8mg	8mg	4mg	4mg MMF	4mg MMF	4mg MMF	4mg MMF
eGFR	27	46	37	38	21	17	19	13	13
kreat	199	131	154	152	243	301	274	379	379
Hgb	12	11,3	11,4	9,2	10,3	9,81	6,94	8,5*	10*
Alb	33	28	29	26	28	31	27	32	34
PU	2560	1608		2707	2823	3799	4844	6334	6156
C3 (n>0,9)		0,65		0,6		0,49	0,55		
C4 (n>0,1)		0,27		0,21		0,21	0,24		
dsDNS (n<20)		37		82		133	99,6		

*EPO terápia; ** második vesebiopszia

Mi a teendő az ismerten antifoszfolipid antitesttel rendelkező, de tünetmentes beteggel?

- Limitált evidencia alapján
 - kis dózisú ASA javasolható
 - antikoncipiens, ösztrogén terápia, dohányzás kerülendő
- Antikoaguláns terápia primer prevencióként nem indokolt

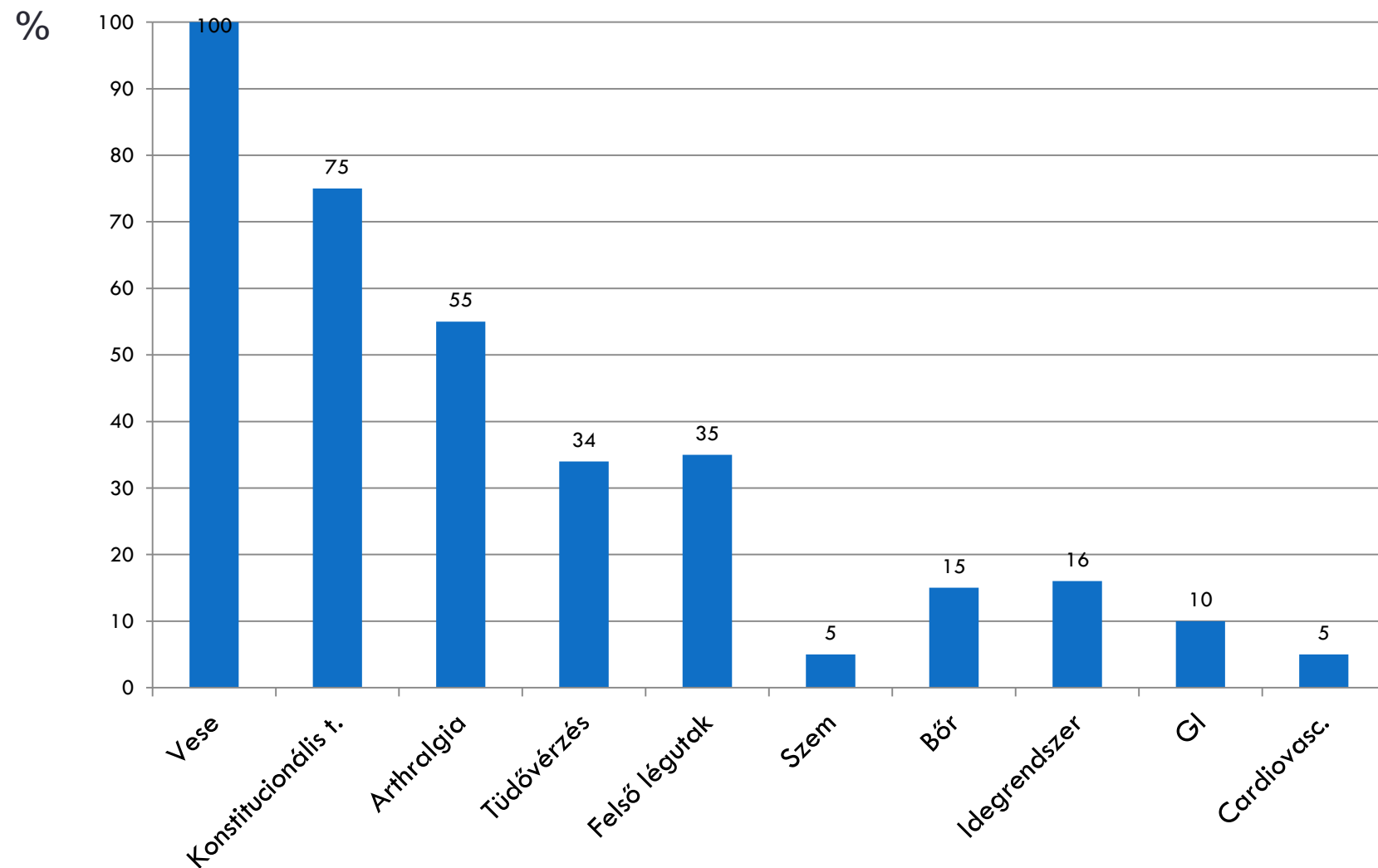
Rapidan progresszív glomerulonefritisz

- Hetek-néhány hónap alatt gyorsan, (akár a végstádiumú veseelégtelenségig) emelkedő szérum kreatinin
- Mikrohematuria, proteinuria
- Fő csoportjai:
 - ANCA asszociált vaszkulitiszek – 60-70%
 - Goodpasture syndroma – anti-GBM betegség - 10%
 - Immunkomplex GN - 20-30% - SLE, IgA NP

ANCA asszociált vasculitisek

- Granulomatosis polyangiitissel (Wegener syndr.)
- Microscopos polyangiitis
- Eosinophil granulomatosis polyangiitissel (Churg-Strauss syndr.)

Az ANCA vaszkulitisz szervi manifesztációi betegeinkben (No 120)



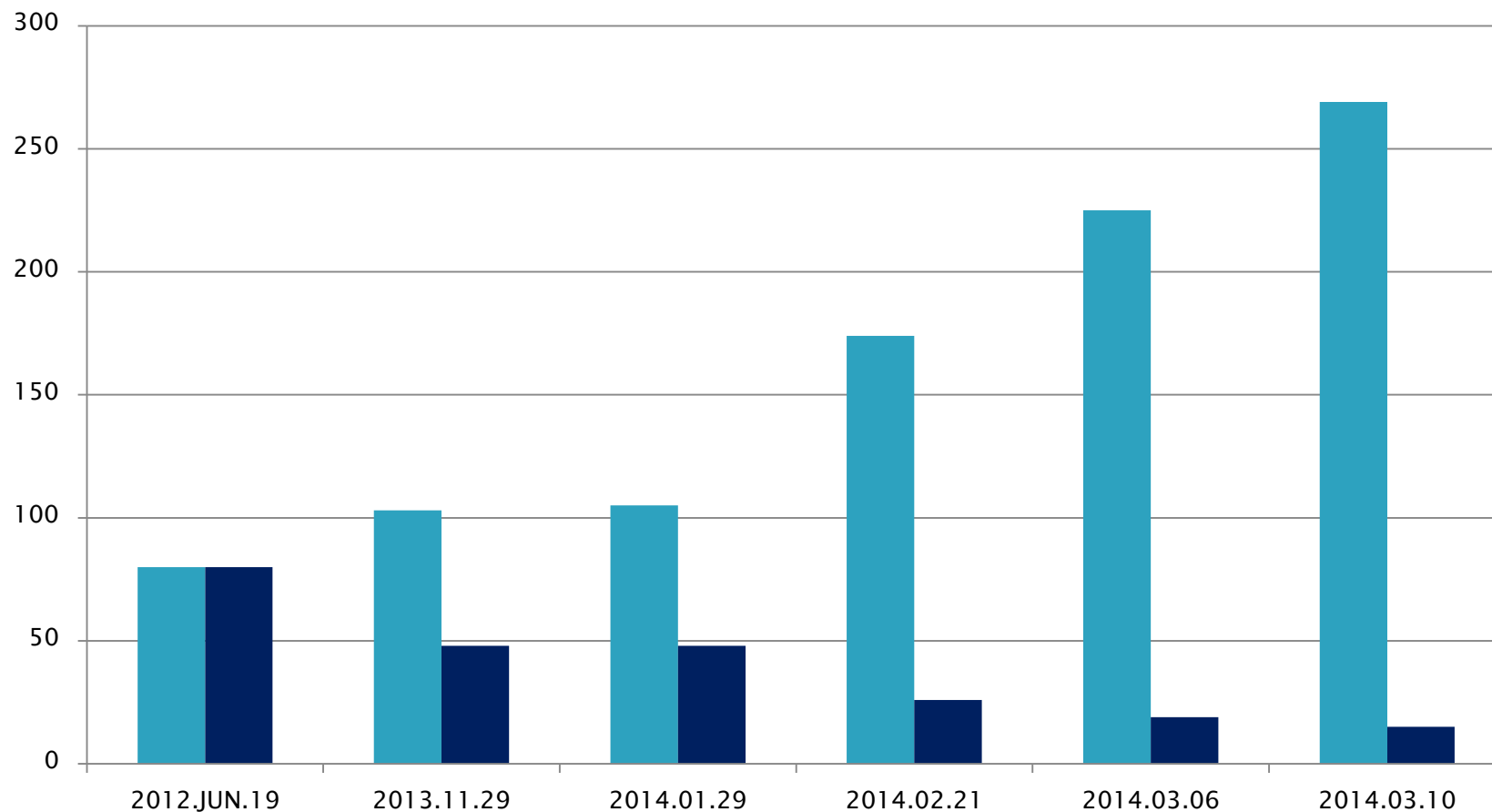
NJ 67 é. ffi - ANCA vasculitises eset

- Felvétel 2010. febr.: gyengeség, fáradékonyság, rossz közérzet, generalizált oedema
 - Laborok: anaemia, ↑ We, Se kreatinin 658 $\mu\text{mol/l}$
 - 3 napon át iv. 1000 mg SoluMedrol,
 - majd po 1 mg/tskg Medrol, fokozatosan csökkentve, 6 hónap alatt elérve a fenntartó napi 4 mg dózist
 - 800 mg i.v. bolus cyclophosphamid, ezt havonta 6x, majd a 9. és a 12. hónapban
 - 5x plazmaferézis
 - HD kezelés
- A HD elhagyható
- A CYC kezelés során néhány infekció, jó ált. állapot
- Jelenleg Se kreatinin 162 $\mu\text{mol/l}$, Hgb 13,2 g%

64 éves nőbeteg esete

- Anamnézisében 2000-ben hyperthyreosis, radiojód th., HTN
- Tünetek
 - 2013. okt. jelentős (kb.10kg) fogyást tapasztal
 - november: costolumbalis szűrő fájdalom
 - esténként hőemelkedés, láz
 - erős ízületi fájdalmak, migráló, nem szimmetrikus, pír, duzzanat nélkül
 - étvágytalanság, időnként hányinger
 - fáradékonyság
 - orrfújáskor enyhe vérzés, orra gyakran bedugul

Szérum kreatinin és GFR értékek



Vizsgálatok 2013.nov.-2014.márc. között

Negatív eredményű vizsgálatok

- Mellkas rtg, hasi UH
- Mammográfia, nőgyógyászati vizsgálat
- Hasi CT
- Urológiai szakvizsgálat

Kóros eredmények

- Vizeletben 70-80 vvt/l
- OMF – megvastagodott nyálkahártya
- We 92 mm/h, Hgb 109 g/l

Osztályunkon

- pANCA 1:640 titerben poz. Anti-MPO: 78 U/ml
- ANA panel, komplementek, immunglobulinok, elfo, hepatitis szerológia, anti-GBM antitest negatív eredményűek
- Vesebiopszia: 1/3 részben sejtes, 1/3 részben rostos, 1/3 részben ép glomerulusok
- Terápia protokoll szerint
- Panaszmentes, Se kreat 140 $\mu\text{mol/l}$

V.Zs. 62 é nő beteg

Kóros vesefunkció és infiltráció a mrtg-en

- **Panaszai:**
ízületi fájdalom, nyakán bőrkiütések,
- kízó köhögés, kis terhelésre is nehézlégzés, rossz közérzet, gyengeség, hányinger, „kezelhetetlenné vált” a korábbi hypertonia
- **Laboreredmények:**
kreatinin 346 $\mu\text{mol/l}$, GFR 12 ml/min,
CRP 221 mg/l, We 90 mm/h
Hgb 6,47 g%, alb 31g/l,
Vizeletben f.op., hgb+++ , 20-25vvt, 30-35fvs



2013.07.07
HAR...

Immunleletek

- cANCA 1:320 pozitív, anti PR3 antitest 100 U/ml felett, anti-GBM antitest neg.
- Normális immunglobulinok és komplementek, negatív ANA panel

Betegünk jelenlegi állapota

- Protokoll szerinti terápia → panaszmentes állapot
- Se kreatinin 126 $\mu\text{mol/l}$, GFR 39 ml/min
- CRP 9 mg/l,
- Hgb 11,8 g%
- Vizelet üledékben 4-5 vvt
- 24 órás vizelet fehérje 922 mg/die

Rheumatoid arthritis és vesebetegség

- RA mellett a betegek egy részében GFR ↓
Lehet krónikus intersticiális nefritisz, GN,
sec. amyloidosis, nefrózis, vaszkulitisz
- 66 é. nő - RA ismert 1990. óta
- Th.: non-steroidok, steroid, arany, átmenetileg MTX,
majd 2010. febr. óta biológiai th.
- A Kreat 2001. óta ↑, 2010-ben 190-280 $\mu\text{mol/l}$
- 2011-12-ben: 279-329-298-258-309-306 $\mu\text{mol/l}$
- Erythropoietin th. mellett Hgb 6,8-7,2-10,2-11,2 g%
- Vizelete mindvégig negatív →
valószínűleg krónikus intersticiális nephritis
- Rendszeres nephrológiai gondozásra szorul

Bechterew kór

- U.G. 38 é. ffi. Az 1990-es évektől derékfájás, 2010. márciusban M. Bechterew diagnózisa
- Ekkor 2144 mg/die proteinuria, se kreat 92 umol/l.
- Kaphat-e biológiai terápiát?
- Heti 50 mg Enbrel – sokkal jobban érzi magát, de a proteinuria perzisztál, 2000-3000 mg, ezért
- 2011. március: vesebiopszia - chr. glomerulonephritis (IgA NP és FSGS)
- Jelenleg se kreatinin 116 umol/l, GFR 69 ml/min, proteinuria 1573 mg/die.

NSAIDs

- Vesefunkció romlás hemodinamikai okból – vazodilatátor hatású prostaglandin szintézis gátlás
- Akut intersticiális nefritisz
- Minimal change NP – nefrózis
- Vízvisszatartás – ödéma hajlam, hipertonia
- Vesepapilla nekrozis

Egyéb gyógyszerek

- Analgetikum nefropátia (phenacetin, paracetamol + coffein, 1-3 kg)
- Ciklosporin – vazokonstrikció, chr. intersticiális nefritisz, kálium szint emelkedés
- **Metotrexat** – GFR<30 (50) ml/min - elhagyandó
- **Etanercept, adalimumab, infliximab, tocilizumab, abatacept**
– „biologics-induced autoimmune renal disorders”-0,4%
rendszeres viz.vizsgálat és vesefunkció kontroll jav.
- **Problémamentesen adható vesebetegeknek is: azathioprin, szteroid, ciklofoszfamid**

Köszönöm a figyelmet!