

TRANSPLANTATIÓS IMMUNOLOGIA

A DONOR-SELECTIO ÉS AZ IMMUNOSUPPRESSIO
ELMÉLETI, GYAKORLATI KÉRDÉSEI

SZERKESZTETTÉK:

I. KONFERENCIA
PETRÁNYI GYULA

II. KONFERENCIA
PETRÁNYI GYÓZŐ
BENCZÚR MIKLÓS
JÁNOSSY GYÖRGY

PTE OEC KÖNYVTÁRA



00033016



AKADÉMIAI KIADÓ · BUDAPEST 1971

AZ AUTOALLERGIÁS (AUTOIMMUN) VESEBETEGSÉGEK IMMUNOSUPPRESSIV THERAPIÁJA

Az immunosuppressio tárgya a nephrologiában a lupus nephritis, nephrosis-syndroma és a krónikus progresszív glomerulonephritis. Az immunosuppressio három lehetőségét alkalmazták a nephrologusok. Történelmileg először a röntgenbesugárzást. Mint ismeretes, KAY [14] a *Masugi*-nephritis keletkezését kétfázisú mechanizmussal magyarázza. Ennek az elméletnek kísérleti alapját éppen az képezte, hogy röntgenbesugárzással meg lehet akadályozni a nephrotoxicus kacsasavóval oltott nyulakban a nephritis kitörését. A besugárzott állat nem termel antitesteket a veséhez kötött, ill. vérben keringő idegen fehérjével szemben. A cytostatikus szereket hamarabb alkalmazták, mint a corticosteroidokat. SCHWAB és munkatársai [21] közel 20 évvel ezelőtt közölték, hogy a mustárnitrogen kivédi a nyulak marha-gammaglobulin-nephritisét. Később emberen is kipróbálták a mustárnitrogent [3], de kellemetlen mellékhatásai miatt nem terjedt el. Annál kevésbé, mert a veszélytelenebbnek tűnő corticosteroid-therapiával számos szerző, különösen nephrosisszal kapcsolatban kedvező eredményeket ért el. Ilyen módon a legtöbb tapasztalat a steroidokkal kapcsolatban áll rendelkezésünkre. Nekünk is legtöbb megfigyelésünk a prednisolonra vonatkozik. Ebben az előadásban azonban nem a steroid-therapia előnyeit, hanem inkább hátrányait szeretnénk kidomborítani — éppen azért, mert a steroid-therapia hátrányai miatt kezd tért hódítani a cytostatikus szerek alkalmazása.

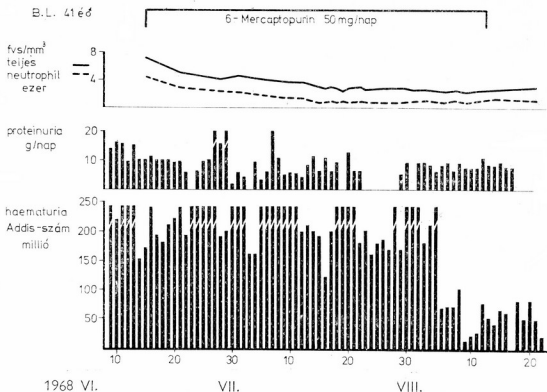
A világirodalom áttekintésekor kiderül, hogy nem jelent meg sok közlemény a cytostatikus gyógyszerek alkalmazásáról. Hazánkban PETRÁNYI [19] a 6-mercaptopurin, BODA és munkatársai [5] pedig a chlorambucil (Leukeran) kedvező hatásáról számoltak be. A közlemények meglepően kis anyagra támaszkodnak. Az esetek száma egy-egy közleményben ritkán haladja meg a huszat. A mi anyagunk is kicsi. Négy beteget 6-mercaptopurinnal, öt beteget azathioprinnel (Imuran) kezeltünk. De illusztratív eseteink megvilágítják a szoros értelemben vett immunosuppressiv therapia legfontosabb problémáit.

Mi a kórfolyamat aktivitására gyakorolt hatást vizsgáltuk. Az aktivitás jele gyermekkori lipoid-nephrosisban a proteinuria. Felnőttekben a „tisztá” nephrosis nagy ritkaságnak számít. Talán nincs is. Felnőtteken subacut vagy krónikus nephritisszel találkozunk, nephrosis-szindrómával vagy anélkül. Ezekben a kórképekben megfigyelésünk szerint az aktivitás legfontosabb jele az *Addis* szerint meghatározott vörös vértest ürités. Ez irányította terapiánkat. A 6-mercaptopurint (Leupurin) 50 mg/nap adagokban, az azathioprint (Imuran) 1,5 mg/kg/nap adagokban alkalmaztuk.

Eredményeink röviden a következők: a 6-mercaptopurin az első esetben nem hatott, a második esetben hatott, de a szer kihagyása után a kórfolyamat recidivált. A harmadik esetben hatott, de a beteg felsőlégúti infekciót követő uraemiában meghalt; a felsőlégúti infekció és az immunosuppressiv therapia között nem sikerült

szoros korrelációt megállapítani. Negyedik esetben agranulocytosis és súlyos anaemia fejlődött ki. Bemutatunk egy jó és egy rossz esetet.

B. L. 41 éves férfi. Krónikus aktív glomerulonephritis, nephrosis-syndroma, praeraemia. Pár évvel ezelőtt gyomorvérzése volt, ezért nem prednisonolt, hanem 6-mercaptopurin adunk. Látjuk a 128. ábrán, hogy mielőtt a 6-mercaptopurin hatni kezdett, vagyis a klinikai aktivitás határozottan csökkent, az abszolút neutrophil sejttség $1000/\text{mm}^3$ alá esett, 1968. VII. 15-én. A kezelést még egy hónapig folytattuk. A haematuria látványosan csak ebben a periódusban csökkent, miközben az abszolút neutrophil sejttség $690-1000/\text{mm}^3$ között mozgott. Ez azt jelenti,



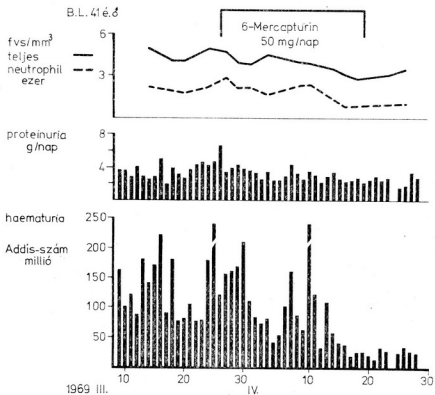
128. ábra. 6-mercaptopurin hatása krónikus glomerulonephritis és a nephrosis-syndroma aktivitására

hogy a terapiás hatás és a toxikus hatás nagyon közel áll egymáshoz. Az eredményes kezelés jeleként az endogen creatinin-clearance 27 ml/perceről 54 ml/perce emelkedett. A beteget hazabocsátottuk.

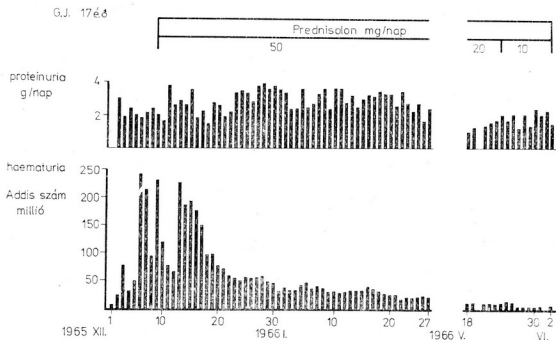
Otthon nem tartotta be tanácsunkat, dolgozni kezdett, és néhány hónap múlva recidivált: az Addis-számok jelentős mikroszkópos haematuriat bizonyítottak; az endogen creatinin-clearance 36 ml/perce. Ekkor újra megkezdtük a 6-mercaptopurin alkalmazását — ismét sikerrel (129. ábra). Az endogen creatinin-clearance távozása: 41 ml/perce.

Ez az eset azt bizonyítja, hogy a shakespeare-i tragédia V. felvonásában is eredményesen lehet immunosuppressív gyógyszerrel a glomerulonephritis aktivitását befolyásolni.

G. J. 17 éves fiú. Subcut glomerulonephritis, nephrosis-syndroma. A beteget 1965-ben kezdtük kezelni. A prednisonolt akkor alkalmaztuk, amikor az aktivitás klinikai és immunológiai jelei a betegség progressív fázisát bizonyították (növekvő



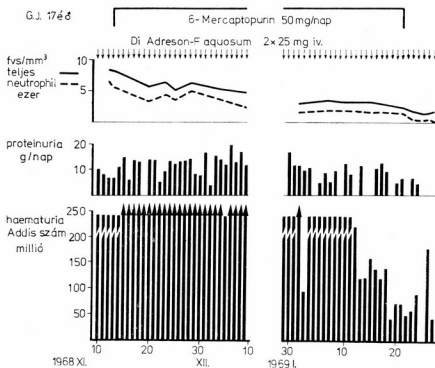
129. ábra. Ismételt 6-mercaptopurin terapia hatása a krónikus glomerulonephritisre. A kórfolyamat az első cytotostatikus kezelés befejezése után recidivált



130. ábra. Prednisolon hatása a subacut glomerulonephritis és a nephrosis-syndrome aktivitására

vv, *Addis*-számok, csökkenő complement-szint a serumban). A steroid-therapiára hamarosan éles kedvező fordulat történt a kórfolyamatban, és néhány hónap múlva a mikroszkópos haematuria jelentéktelen lett (130. ábra). A beteget hazabocsátottuk. Távozásakor endogen creatinin-clearance: 119 ml/perc. Fenntartó kezelésképpen napi 2 szem prednisolon szedését írtuk elő. A beteget a nephrologiai ambulanciánkon gondoztuk.

1967 februárja óta nem kollaborált velünk, és a prednisolont nem szedte tovább. Később felsőlégúti infekció után állapota nyilvánvalóan romlott, és ekkor visszakérült klinikánkra. Ebben a fázisban újra megkezdtük a beteg kezelését. A prednisolont először peroralisan adtuk, majd i. v., de a beteg állapota nem változott. Ekkor



131. ábra. Kombinált kezelés hatása a subacut glomerulonephritisre és a nephrosis-szindrómára. A kórfolyamat előrehaladott stádiumban.

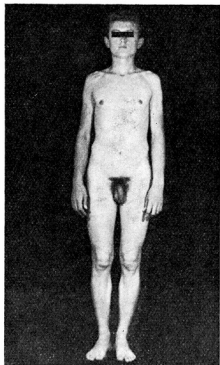
Jelmagyarázat: a csúcsban végződő oszlopok makroszkópos haematuriót jelentenek

kombinációs therapiára határoztuk el magunkat. A Di-Adreson-F aquosum mellett 6-mercaptopurint is adtunk. A kombinált therapiára az abszolút neutrophil sejtszám is jelentősen csökkenni kezdett. Amikor a fehérvérsejt-szám $2200/\text{mm}^3$ -re és az abszolút neutrophil granulocytá szám $1500/\text{mm}^3$ -re csökkent, akkor a 6-mercaptopurint kihagytuk, de úgy látszik, túl későn, mert agranulocytosis fejlődött ki (131. ábra). A beteg 1969. január 29-én meghalt. Bár a halál nem sepsis tünetei között következett be, nem tagadható, hogy a csontvelő súlyos depressiója kedvezőtlenül befolyásolhatta a beteg általános állapotát. Ebben az esetben a kedvező hatás és a pusztulás kb. egy időben következett be.

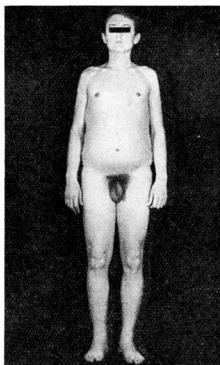
Az oedema alakulását a 132., 133., 134. és 135. ábra szemlélteti. Látjuk, hogy a beteg az első intenzív prednisolon-kezelés végéfelé kitűnő állapotban van, de később,

amikor a fenntartó prednisolon-kezelést önkényesen abbahagyta, generalizált renalis vizenyő alakult ki. A megismételt prednisolon-kezelés nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket. A rendkívül súlyossá vált oedema miatt kombinált kezelésre határoztuk magunkat — eredménytelenül.

Sectio (Romhányi György): a glomerulus kacsok basalis membránja megvastagodott, sejtszaporulat következtében a glomerulusok lebenyezettek, a tubularis hámban és a stromában tömeges lipoid-lerakódás. Mellékvese: a zona fasciculata sorvadt. Kevés aktív csontvelőállomány.



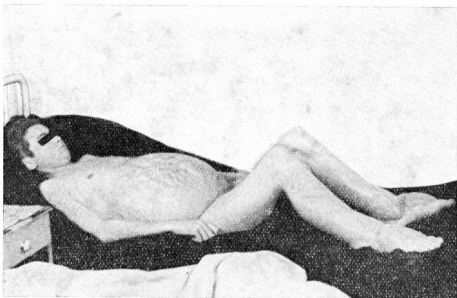
132. ábra. G. J. 17 éves fiú. Az első intenzív prednisolon-kezelés leépítése közben



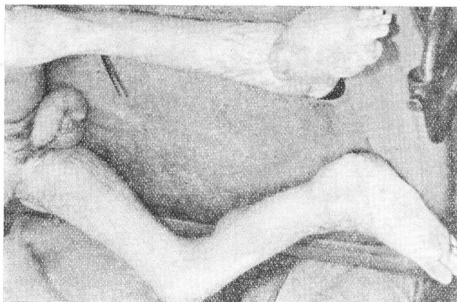
133. ábra. G. J. generalizált renalis oedema, miután a beteg nem kollaborált és a fenntartó prednisolon-kezelést önkényesen abbahagyta

Az azathioprin a választott adagokban kevésbé deprimálja a csontvelőt, de hatása egyetlen esetünkben sem volt meggyőző, sőt úgy tűnik, hogy leukopeniás állapotokban ez a szer sem használható. Egyik betegünk esetében terhesség alatt súlyos nephrosis-syndroma fejlődött ki, amely szülés után még fokozódott. Lasixszal kezeltük, mire 15 literre becsülhető oedema-folyadék távozott. Eközben azonban a fehérvérsejt-szám 6000-ról 4000/mm³-re, a neutrophil sejtszám 2520-ról 1440/mm³-re esett, és ezen a szinten mozgott. A Lasixot kihagytuk, és a leukopenia ellenére megkíséreltük az Imuran alkalmazását 1,5 mg/nap adagokban, már három nap múlva azonban az abszolút neutrophil sejtszám 1000/mm³-re esett. A cytotasztikus terápiát abbahagytuk.

Fontos a szer megválasztása. Eddig a nephrologusok 6-mercaptopurint, azathioprint (Imuran), chlorambucilt (Leukeran) és cyclophosphamidot (Endoxan) alkalmaztak. Kedvezőtlen tapasztalatunk alapján mi a 6-mercaptopurint nem fogjuk gyakran alkalmazni. Fenntartó adagot ambuláns betegnek nem mernénk rendelni, mert közel van a terápiás adag és a toxikus adag, ami az agranulocytosis veszélyét



134. ábra. G. J. rendkívül súlyos generalizált oedema, a 6-mercaptopurin és a Di-Adreson-F aquosum terapia megkezdésekor



135. ábra. A kombinált terapia hatástalan az oedemára. A Pécsi Kórbonctani Intézetben készült felvétel

rejti magában. De fontos a *dózis megválasztása* is. Immuranból 1,5–3 mg/kg/nap az ajánlott dózis; tapasztalatunk szerint a túl kicsi adag nem hatásos, de még mindig kellemetlen mellékhatásokat okozhat. A cyclophosphamid, amely a legkevésbé toxikus, 5 mg/kg napi adag mellett nemesak leukopeniát okoz, hanem megkopaszodnak a gyerekek, úgyhogy parókat kell viselniük. Igaz, hogy újra kinő a haj, de ritka lesz és szőke. A másik baj a toxikus cystitis, ez nagyon kellemetlen,

bár kétségtelen, hogy bő folyadékbevitellel és gyakori vizelettel a panaszok megszüntethetők [17].

Nagyon fontos, és talán sorsdöntő a *kezelés időtartama*. Meddig kezeljük? Változatlanul fenntartjuk azt az alapelvet, amely minden terápiában klinikánkon érvényes: gyógyszert addig adunk, míg a beteg meg nem gyógyul, vagy toxikus tünetek nem jelentkeznek. Határt szab a fehérvérsejt-szám nagymérvű csökkenése. A kritikus értéket nehéz meghatározni, de úgy tűnik, hogy a cytotostaticus szert a „nil nocere” elv alapján ki kell hagyni, ha az abszolút neutrophil sejt szám $1000/\text{mm}^3$ alá csökken. A kezelést meg lehet ismételni, amint első betegünk példája is mutatja, ha a csontvelő-depressio közben elmúlik.

Mik a várható eredmények? Legtöbb szerző szerint kedvezőek. Teljes és részleges remissziókról számolnak be [1, 4, 5, 6, 7, 17, 18, 19]. Mi azokkal értünk egyet, akik a „tompított optimismus” álláspontját tartják jogosultnak [22, 24].

PETRÁNYI [19, 20] a lupus nephritisszel kapcsolatban emeli ki a cytotostaticus szerek értékét, és kidomborítja a corticosteroid terapia kevésbé hatékony voltát. Megfigyelésünk szerint a prednisolon a lupus nephritis némelyik esetében éles kedvező fordulatot idéz elő, és a részleges vagy teljes remisszió évekig eltarthat. Igaz, hogy a kórfolyamat hormondependens, szakadatlanul kell adni a prednisolont.

Nézetünk szerint legfontosabb indikációs terület a subacut glomerulonephritis. A gyors progresszióval járó kórfolyamat legtöbbször halállal végződik az intenzív prednisolon terapia ellenére is. Továbbá: a krónikus glomerulonephritis, ha aktív stádiumban van, és a prednisolon terapia valami oknál fogva nem lehetséges. A betegség aktivitásának legfontosabb jele a mikroszkópos haematuria Addis szerint meghatározva és/vagy az alacsony complement-szint a serumban.

Sok siker várható a nephrosis-szindrómában — különösen ha a glomerularis elváltozás fénymikroszkóppal vizsgálva minimális [1, 6, 17]; de talán leginkább akkor, ha immunohistologiai módszerekkel demonstrálható az antitestek megtapadása a glomerulusban [8]. Ennek ellenére általában egyetértenek abban, hogy először a steroid-therapiát kell választani. Ne felejtjük el, hogy a nephrosis-szindróma az esetek 40%-ában toxikus tünetek nélkül gyógyítható [2]. A *steroid terapia korlátai*, amelyek a cytotostaticus szerek alkalmazását indikálják, a következők:

1. a steroid terapia kontraindikációja;

a) abszolút kontraindikáció megítélésünk szerint: meglévő peptikus fekély és az amyloidosis. Egy vese-amyloidosisban szenvedő betegünk halt meg prednisolon alkalmazása után röviddel, feltartóztathatatlan hasmenés és exsiccosis következtében [9, 12]. Másik betegünknek klinikánkon kívül az orvos prednisolont adott, mire gyorsan progresszió azotaemia fejlődött ki. Hasonló tapasztalatokról többen beszámoltak [16, 23];

b) relatív kontraindikáció: kövérség és cukorbetegség.

2. steroid-intolerancia. A nemkívánatos mellékhatások közül a mentális zavarokat emelném ki. Például egyik betegünk kijelentette, hogy többé nem eszik, mert nincs széklete. Hiába magyaráztuk, hogy azért nincs széklete, mert nem eszik. Erre gyógyultnak nyilvánítottuk, a szert kihagytuk, szabad étrendet engedélyeztünk, mire a mentális zavarok hamarosan elmúltak.

Nem képezi vita tárgyát, hogy steroid hatására a meglévő fekély aktiválódhat, vagy új fekély képződhet [10, 11]. Amerikai irodalom szerint alkáliák adására gyorsan gyógyulhat, és a kezelésnek nem jelenti kontraindikációját [15].

A 136. ábrán egy „igazi” prednisolon-fekélyt láthatunk. A gyomorrontgen vizsgálata a kezelés előtt negatív. A fekély alkáliák szedése közben alakult ki. Olyan súlyos gyomorvérzés támadt, hogy műtetre kényszerültünk. Másik esetünkben achlorhydria



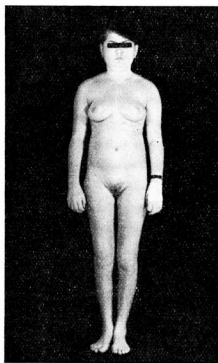
136. ábra. „Igazi” prednisolon-fekély. Korai gyomorröntgen vizsgálat. A fekély meredeken a mélybetör, mintha lyukasztó vassal ütötték volna ki

mellett fejlődött ki a prednisolon-fekély, de ezt röntgenvizsgálattal kellő időben lelepleztük. A prednisolon kihagyása után gyorsan gyógyult.

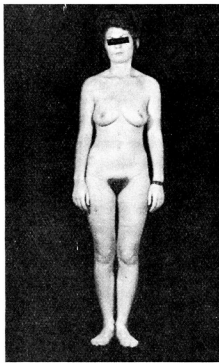
Súlyos toxikus hatás a cataracta subcapsularis. Három betegünkön figyeltük meg. Természetesen a steroidot ki kell hagyni ebben az esetben, de ha később a kórfolyamat recidivál, a cataracta subcapsularis nem jelent okvetlenül kontraindikációt. SLE-ban szenvedő fiatal nőt beteget évekig prednisolonnal kezeltünk. Közben egyik szemén cataracta subcapsularis keletkezett. Az utolsó súlyos relapsus miatt 100 mg/nap prednisolonra is szüksége volt, hogy magas lázai megszűnjenek. Később, terhessége után, exacerbatio következtében meghalt. A cataracta subcapsularis az erőteljes prednisolontherápia alatt nem progrediált.

3. Steroid-rezisztencia. Lehet korai, amit subacut nephritisszel kapcsolatban többször megfigyeltünk, és lehet késői.

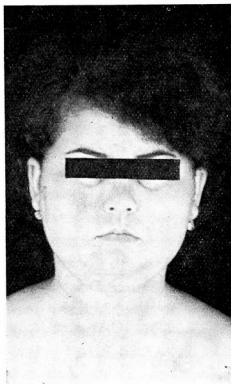
4. Steroid-dependencia, ami azt jelenti, hogy a corticosteroidot folyamatosan kell adni, akár évekig, mert különben a betegek



137. ábra. K. M. 15 éves leány. Prednisolon-okozta Cushing-syndroma



138. ábra. K. M. a hosszú steroidtherápia nem zavarta fejlődését.

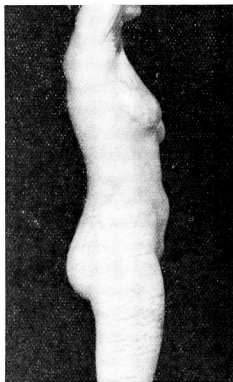


139. ábra. K. M., „holdvilágarc” hosszú prednison-kezelés hatására



140. ábra. K. M., a „holdvilágarc” nyomtalanul elmúlt

recidiválnak. MONCRIEFF és munkatársai [17] szerint a gyermekkori nephrosis-syndroma cytostatikus terapiájának egyik legkomolyabb kontraindikációja. A hosszú steroid terapia közben a gyermekek kövérek lesznek, és növekedésük erősen visszamarad. Megjegyezzük, hogy a felnőtteken kialakuló Cushing-kór nem nagy baj, sőt megfigyelésünk szerint a kedvező hatás kb. abban az időben jelentkezik, amikor a „holdvilágarc” kialakul. Az iatrogen Cushing-kór reverzibilis, kivéve a striákat. Tizenöt év fölött a fiatalok növekedése nem zavart: 15 éves lánybetegünk akut glomerulonephritis miatt intenzív prednison-terapiában részesült. Cushing-kér alakult ki, héthónapos steroid terapia, és kétévi szünet után megállapítottuk, hogy a növekedése teljesen zavartalan (137., 138. ábra). A „holdvilágarc” teljesen visszafejlődött (139., 140. ábra). Sajnos, a striák mindenütt megmaradtak (141. ábra). Emiatt a francia nők például nem szívesen szedik a corticosteroid-készítményeket.



141. ábra. K. M., a maradandó striák

Az új irány a kétféle immunosuppressívtherápia alkalmazása, pl. kis adag prednison és cytostatikus gyógyszerek. Nem jelent okvetlenül sikert, de elméletileg reményt keltő, mert a kétféle gyógyszernek a hatásmechanizmusa nem egészen azonos. Már 1963-ban, a prágai nemzetközi nephrologiai kongresszuson rámutattunk arra, hogy a prednison kedvező hatása a *Masugi*-nephritisre és az emberi glomerulonephritisre inkább antiphlogisztikus, mint anti-allergiás hatásának tulajdonítható [13]. A kombináció lehetővé teszi a kisebb adagok alkalmazását. Ezenkívül, minthogy a toxikus hatások nem azonosak, joggal remélhető, hogy iatrogen ártalom következtében nem lesznek kopasz, kövér törpék.

IRODALOM

- ADAMS, D. A., GORDON, A., MAXWELL, M. H., Azathioprine treatment of immunological renal disease. *J. Amer. med. Ass.* 199, 459, 1967.
- ARNEIL, G. C., LAM, C. N., Long-term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis. *Lancet* 2, 819, 1966.
- BALDWIN, D. S., MCLEAN, P. G., CHASIS, H., GOLDRING, W., Effect of nitrogen mustard on clinical course of glomerulonephritis. *Arch. intern. Med.* 92, 162, 1953.
- BARDANA, E. J. JR., PORTER, G. A., JACOBSON, A. D., GOURLEY, R. T., PIROFSKY, B., Immunosuppression in steroid resistant nephropathy. American Academy of Allergy. Abstracts of papers given at Annual Meeting. *J. Allergy* 43, 187, 1969.
- BODA D., KOLTAY M., VIRÁG I., Cytostaticumok alkalmazása gyermekkori nephrosisszindróma kezelésében. *Orvosképzés* 1968, 43, 185.
- BRASS, H., Die Langzeittherapie der chronischen Glomerulonephritis ohne Niereninsuffizienz. *Dtsch. med. Wschr.* 93, 1967, 1968.
- CORLEY, C. C., LESSNER, H. E., LARSEN, W. E., Azathioprine therapy of "autoimmune" diseases. *Amer. J. Med.* 41, 404, 1966.
- DRUMMOND, K. N., MICHAEL, A. F., GOOD, R. A., VERNIER, R. L., The nephrotic syndrome of childhood: Immunologic, clinical, and pathologic correlations. *J. clin. Invest.* 45, 620, 1966.
- HÁMORI A., A vesebetegek gondozása. *Orv. Hetil.* 106, 2209, 1965.
- HÁMORI A., Haematemesis és/vagy melaena. In: Határterületi differenciáldiagnosztika. *Medicina*. Budapest, 1966.
- HÁMORI A., A fekélybetegség keletkezése. *Magy. Belorv. Arch.* 21, 281, 1968.
- HÁMORI, A., CZIRNER, J., BIBOR, Z., GOFMAN, L., Care of the patient with renal disease. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 22, 225, 1966.
- HÁMORI, A., CZIRNER, J., BIBOR, Z., GOFMAN, L., Effects of prednisolone in acute experimental and in human glomerulonephritis. *Excerpta med. Int. Congress Series*, 67, 72, 1963.
- KAY, C. F., The mechanism by which experimental nephritis is produced in rabbits injected with nephrotoxic duck serum. *J. exp. Med.* 72, 559, 1940.
- KIRSNER, J. B., Peptic ulcer. In: *Textbook of medicine*. Ed. by *Beeson, P. B., McDermott, W.* Saunders Co. Philadelphia, London 1967.
- MAXWELL, M. H., ADAMS, D. A., GOLDMAN, R., Corticosteroid therapy of amyloid nephrotic syndrome. *Ann. intern. Med.* 60, 539, 1964.
- MONCRIEFF, M. W., WHITE, R. H. R., OGG, C. S., CAMERON, J. S., Cyclophosphamide therapy in the nephrotic syndrome in childhood. *Brit. med. J.* 1, 666, 1969.
- OCHSLEN, D., KLUTHE, R., SÄRRE, H., Zur Cytostaticatherapie des corticoidresistenten nephrotischen Syndroms. (Langzeitbeobachtung an 24 Patienten.) *Arch. klin. Med.* 215, 150, 1968.
- PETRÁNYI, G., Mercaptopurine treatment of lupus nephritis. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 20, 387, 1964.
- PETRÁNYI, GY., LEÖVEY, A., Steroid treatment of lupus nephropathy. Results of 60 cases. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 23, 263, 1967.
- SCHWAB, L., MOLL, F. C., HALL, T., BREAN, H., KIRK, M., HAWN, C. V. Z., JANEWAY, C. A., Effect of inhibition of antibody formation by X-radiation and nitrogen mustards on the histologic and serologic sequences, and on the behavior of serum complement, following single large injections of foreign proteins. *J. exp. Med.* 91, 505, 1950.

22. SHARPSTONE, P., OGG, C. S., CAMERON, J. S., Nephrotic syndrome due to primary renal disease in adults. II. A controlled trial of prednisolone and azathioprine. *Brit. med. J.* 2, 535, 1969.
23. VARGA I., SZALAY E., A veseamyloidosisról; kliniko-patológiai megfigyelések 11 eset alapján. *Orv. Hetil.* 196, 2229, 1965.
24. WHITE, R. H. R., CAMERON, J. S., TROUNCE, J. R., Immunosuppressive therapy in steroid-resistant proliferative glomerulonephritis accompanied by the nephrotic syndrome. *Brit. med. J.* 2, 853, 1966.

HOZZÁSZÓLÁS

DÓBIÁS GYÖRGY. Az autoimmun eredetűnek tartott megbetegedések között talán a lupusos vesebetegség az egyik, ahol nemcsak a veseszóval reagáló humoralis antitesteknek, hanem az antigen-antitest komplexeknek is komoly jelentősége van a betegség pathogenesise szempontjából. Kérdéses, hogy a bemutatott infantus esetben bekövetkezett volna-e a végzetes kimenetel, ha ellenőrizték volna a humorális ellenanyagoknak a titerét.

KOLTAY MIKLÓS. Hámori professzortól kérdezem, hogy a krónikus pyelonephritiseknek immunosuppressív kezelését illetően mi a tapasztalata? Ugyanis éppen az ő vizsgálatai alapján ismeretes, hogy a késői fázisban, bár vannak immunkomponensek, mégis a késői fázisban lehet huzamosan baktériumürítés is. A fertőzés fennállása esetében nagyon gondolkodtunk az immunosuppressív terapia megkezdésén. Egy-két esetben próbálkoztunk vele, de pillanatnyilag még nem tudnánk nyilatkozni az eredményekről.

SZEGEDI GYULA. Említették a steroid-kezelés mellékhatásaként a psychosis jelentkezését. Valóban ismeretes a steroid készítmények szedése közben az euphorizáló hatás és nemritkán a psychosisos kép kialakulása. Viszont azt is tudnunk kell, hogy az autoimmun elváltozások során nagyon gyakoriak az idegrendszeri szövődmények. A mi tapasztalataink szerint psychosis általában nem a steroid-kezelés következményeként jelentkezett, hanem amiatt, hogy nem adtunk elegendő steroidot. A steroid-kezelés dózisának emelésével ez a psychosis a legtöbb esetben eliminálható volt.

PATAKFALVI ALBERT. A nagyon szép és nagy anyagban milyen gyakran fordult elő amyloidosis? Amennyiben előfordult, mi a therapiás eljárás — tekintettel arra, amit Hámori is felvetett —, hogy amyloidosisban kontraindikált a prednisolon-kezelés?

HÁMORI ARTÚR. Dóbiás kérdésére: egyetértek azzal, hogy az immunosuppressio státusának elemzése talán megakadályozta volna a súlyos csontvelő-depressio kifejlődését. Az általa felvetett irányban vizsgálatokat fogunk végezni. Azt hiszem azonban, hogy ezek a vizsgálatok sem fognak változtatni azon a véleményemen, mely szerint 6-mercaptopurint én nem fogok rendelni akkor, amikor vannak kevésbé toxikus gyógyszerek. Nem hiszem, hogy bármiféle vizsgálat eredménye befolyásolna abban, hogy 1000 alatti fvs. szám esetében tovább adjam a szert. A leukocyta-szám változását matematikailag előre megjövendölhető módon próbáltuk nyomon követni, de ez esetben a törekvésünk nem járt sikerrel.

Koltay kollegának: a krónikus pyelonephritis immunologiai hátterét én vettem fel — 1961-ben. Most már Petrányi professzor jobban ismeri ennek a kérdésnek az irodalmát. Azt hiszem, először vettem fel a corticosteroid-kezelés lehetőségét és

HÁMORI ARTÚR. Sok évvel ezelőtt magam is megkíséreltem a gyomor-carcinoma seroterápiáját. Az a gondolat vezetett, hogy kacsákban kísérlem meg az antiserum termelését, amely állatfaj immunológiailag távol áll a nyúltól. Akkor még nem tudtam, hogy a kacsá a rossz serum-termelő állatok csoportjába tartozik. Mindenesetre a kísérletnek érdekes eredménye az lett, hogy a tumor progressiója lényegesen fokozódott az ismertetett fenomen értelmében.

KELLNER BÉLA. Rendkívül veszélyes területre tértünk rá, a keringő antitestek és az ezzel kapcsolatos immuntherapiának a kérdésére. Én csak arra szeretnék figyelmeztetni, hogy a legnagyobb elővigyázatra van szükség. Kérdéses, hogy pl. vajon a fluorescens technika vagy az izotóptechnika egyáltalán mire használható. A legutóbbi onkológus kongresszuson egy szovjet szerző gyomorrákkal kapcsolatosan ismertetett egy állítólag diagnosztikusan felhasználható eljárást, azonkívül azonban antitestekre vonatkozólag semmiféle megbízható adat nincs. Csak legnagyobb óvatossággal lehet ehhez a kérdéshez nyúlni, és a nagyon fontos elméleti problémák tisztázása még hátra van. Hihetetlen nehézségek merülnek fel, mert a vizsgálatok kezdeti állapotban vannak. Gyönyörű elméleteket ismerünk, Klein három előadását hallottam e vonatkozásban, és már nem tudom, hány közleményt olvastam. Az ő tapasztalataik nyomán is ismételen a lehető legnagyobb óvatosságra intenek, mielőtt akár elméleti, akár gyakorlati következtetéseket vonnánk le. Teljesen hibásnak tartom azt a nézetet, hogy a gyomor körüli szöveti reakcióból bármiféle prognosztikus következtetést lehetne levonni. Most írtam egy könyvet, mely ezzel a kérdéssel foglalkozik. Ebben meg lehet találni a nyirokesomó reakcióinak teljes irodalmát. Nem találtam egyetlen olyan meggyőző adatot, amely a lymphocyták, plasma sejtek, makrophagok vagy a basophiliek vonatkozásában felhasználható lenne. Ezzel szemben szó esett az egyik legnagyobb felfedezésről, arról, hogy in vitro körülmények között stimulált, immunállapotba hozott lymphocyták cytotoxicus hatása fokozott. Azt hiszem, ez az egyetlen tény, amit objektíven el lehet fogadni. Minden más tekintetben a lehető legnagyobb szkepszissel, óvatossággal kell vélekednünk, különösen a klinikai alkalmazás tekintetében.

Egy szót még az immunhiányos betegségekről is. Nagyon óvatosnak kell lennünk a jelenségek értelmezésében: vajon immunválasz-hiánnyal vagy egyébként is fennálló fejlődési rendellenességgel áll-e kapcsolatban a daganatgyakoriság fokozódása az említett gyerekek esetében.

ECKHARDT SÁNDOR. Nemesak az immunválasz hiánya játszik szerepet a daganat keletkezésben, hanem ellenkezőleg: ellenanyagok jelenléte is gátlólag hat a daganat növekedésére. Példaként álljon itt a Burkitt-tumor kérdése, ami talán az egyetlen olyan emberi daganat, amellyel kapcsolatban felmerült a vírus eredet, bár maga Burkitt nemrégén kijelentette, hogy az általa leírt sarcomát nem vírus okozza. A Burkitt-tumoros betegeken chemoterápiával ötéves túlélés lehet elérni, és a teljes remisszió során e betegek savójában ellenanyagot lehet kimutatni. A Clifford és Klein által végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy transferálható bizonyos mértékig a savóval az immunitást követő anyag. Ezt kiegészítésként szerettem volna hozzátenni. Természetes a Burkitt-tumor emberi vonalon egyedülálló jelenség a többi malignus tumorokhoz viszonyítva.

SURJÁN LÁSZLÓNÉ. Szeretnék reflektálni először még egy korábban elhangzott véleményre — az öregedő szervezettel és az immunosuppressióval kapcsolatban. Hároméves egerek lymphoid rendszerét vizsgálták, és megállapították, hogy az öregedéssel a lymphoid rendszer súlyos atrophija jár együtt. Nagyon érdekes, hogy nincsen plátó; 12 éves korban maximálisan kifejlődik a lymphoid rendszer és mindjárt elkezdődik sorvadása. Örülök, hogy a thymus szerepének tárgyalására is

az adatok biztatót alapot adnak arra, hogy az i. s. terapiát — attól függően, hogy annak intenzitását növelni akarjuk, avagy esetleg a sejt-populációra gyakorolt genkárosító effektusát csökkenteni szándékozunk — módosíthatjuk.

IRODALOM

1. BENZÜR M., SZÁNTÓ L., Orvosi Hetilap 110, 595, 1969.
2. DAMESHEK, W., CIBA Symposium on Thymus (ed. Wolstenholme and Porter, 1966).
3. FARKAS, K., személyes közlés.
4. SAHLAR, K., SCHWARTZ, R. S., Science 145, 395, 1964.
5. SZÁNTÓ L. és MT., Orv. Hetil. 110, 181, 1969.
6. SZÁNTÓ L. és MT., Rheumatologia, Balneologia, Allergologia 9, 231, 1968.
7. SZEBERÉNYI SZ., Előadás a Magyar Farmakologus Társaság ülésén, 1969. április 22.

HOZZÁSZÓLÁS

MOSONYI LÁSZLÓ. Az előadók már céloztak arra, hogy ne hagyjuk el egészen a földet, és én kénytelen vagyok, mint klinikus, erre külön figyelmeztetni. Tekintettel arra, hogy közismert mindnyájunk előtt a franciák álláspontja, hogy a maladie par anticorps és avaz anticorps nem tévesztendő össze, mely ebben az esetben is nagyon figyelmenreméltó álláspont. Ismeretes pl. az, hogy colitis ulcerosás betegek az antitestjei is lehetnek izomellenes antitestek egyúttal. Ezeknek a thymushoz közvetlen köziük nincs. Mivel főképpen a myasthenia gravisban a reagáló szervről van szó, mégis van a cholinesterase bénító kezelésnek klinikai eredménye. Hogyan gondolja Szóbor az immunosuppressiv terapiával kapcsolatban észlelt sikerek és az említettek kapcsolatát.

HÁMORI ARTÚR. A thymektomia akkor hatásos, ha szopós egereken hajtják végre. Azt gondolom, mégis helyesebb lesz mediastinum besugárzásról beszélni, mert fiatal korban, gyermekek, amikor mégis azt gondoljuk, hogy a thymus hatékonyabban működik, mint felnőtt korban, a thymektomia kevésbé volt hatásos. Ez paradox jelenség.

FÖLDES ISTVÁN. Kicsit nihilista jellegű lesz a hozzászólásom. Eddig, ha jól érttem, főleg 99 eset vizsgálata kapcsán próbálkoztak az immunológiai paraméterek és az immunológiai betegség lefolyása között emberi anyagban valamilyen párhuzamot levonni. Legyen szabad emlékeztetnem arra, hogy van egy olyan betegség, ahol legalább 80 éve, milliós nagyságrendben végezték el a vizsgálatokat, mind a serologiai, mind a celluláris immunitással kapcsolatban. Legyen szabad utalnom arra, hogy a lymphoblastos transformatio és a késői típusú tuberculin reakció 'elég' jó paralitást mutat. A több millió vizsgálat ellenére 80 év alatt soha senkinek nem sikerült semmiféle komoly korrelációt kimutatni immunológiai paraméterek és a betegségi állapotok között. Elég szkeptikusnak kell lenni annak a megítélésében, hogy egyáltalán a mai módszereinkkel van-e remény egyéb immunológiai kórképekben valamilyen korreláció megállapítására.

SZEMERE PÁL. Kérdezem Szántót hogy az említett 850 rad vagy a táblán szereplő 750 rad a valós érték?

Bozsóky nagyon szép anyagával kapcsolatban egy-két kétségem volna. Ha az abszolút lymphocyta-szám csökken, és vele paralel csökken a phytohaemagglutininre ingerelhető lymphocyták száma, akkor itt arról van szó, hogy mindig kevesebb ingerelhető? Ebből a szempontból a phytohaemagglutinin formatív, más szempontból informatív?