

Pécsi Orvostudományi Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika
(igazgató: Hámosi Artúr dr.)

AUTOIMMUN VESEBETEGEK GONDOZÁSA

Gofman Ljubov dr., Süle Tamás dr., Németh László dr., Szilárd István dr.,
Hámosi Artúr dr.

ÖSSZEFOGLALÁS:

A szerzők 1959 óta kereken 500 különböző nephropathiában szenvedő beteget gondoztak. Anyagukban az autoimmun vesebetegek száma 174.

Az autoimmun vesebetegek terapiája, a prognózis megítélése és a rehabilitáció szempontjából különösen fontos az immunológiai aktivitás figyelemmel kísérése.

Alkalmazott módszerek: 1. serum-complement meghatározása Lange szerint. 2. A C3 meghatározása Mancini szerint. 3. Immunoconglutinín meghatározás Coombs és Coombs szerint. 4. Glomeruláris basalmembran-ellenes antitestek titerének meghatározása complementkötési módszerrel. 5. A leukocyta-migráció-gátlás vizsgálata Soborg és Bendixen szerint. Antigén: solubilis glomerularis basalmembran, előállítva Krakower, Greenspon és Rocklin szerint. A szerzők az immunológiai aktivitás eldöntésére több módszer párhuzamos alkalmazását ajánlják.

A modern terapiás lehetőségek, mint a steroidok, cytostaticumok alkalmazása, haemodialysis és vesetransplantatio megnyújtják a krónikus vesebeteg élettartamát. Ebből következik, hogy a gondozásra szoruló betegek száma évről évre növekszik. Klinikánkon 1959 óta kereken 500, különböző nephropathiában szenvedő beteg sorsát kísértük figyelemmel és megfogalmaztuk a vesebetegek gondozásának alapelveit (10, 11, 12, 13, 14, 15). Később mások is foglalkoztak a krónikus vesebetegek ellátásával és újabb szempontokból világitották meg a gyakorlati kérdéseket (7, 8, 17, 33).

Ebben a munkában mindenekelőtt arra a kérdésre szeretnénk válaszolni, hogy jogosult-e külön heteroimmun és külön autoimmun vesebetegek gondozásáról beszélni. A kérdés feltevése annál inkább indokoltnak látszik, mert a különféle vesebetegségek pathogenese vitás és minden részletében ma sem tisztázott. Felfogásunk szerint a vesebetegek gondozásának alapelvei függetlenek a kórformától, mégis az autoimmun betegek gondozásának különleges szempontjait érdemes hangsúlyoznunk. Az autoimmun vesebetegek terapiája, a prognózis és a rehabilitáció szempontjából az immunológiai aktivitást elmélyülten kell tanulmányozni.

A gondozás anyaga

Általános felfogás szerint az autoimmun vesebetegségek közé tartoznak a következő kórképek:

1. a krónikus glomerulonephritis,
2. a Goodpasture-syndroma
3. az úgynevezett collagen betegségekkel kapcsolatban kifejlődő nephropathiák,
4. az idiopathiás nephroticus syndroma

Anyagunkban a szigorúan autoimmun vesebetegek száma kereken: 121. Ha ehhez hozzászámítjuk tágabb értelemben az elhúzódo lefolyású akut glomerulonephritist és a gyors progressziójú ún. subacut nephritist, akkor: 174.

Rá szeretnénk mutatni arra, hogy bizonyos autoimmun vesebetegségek: például: Goodpasture-syndroma, periarteritis nodosa, Wegener-granulomatosis, subacut glomerulonephritis a gyors fatális kimenetel miatt ritkán a gondozás tárgya.

A gondozás technikája

A gondozás technikájáról csak annyit, hogy felfogásunk szerint a gondozás tegegyébe a kellő diagnosztikus felkészültségű *nephrologiai ambulanciát* kell állítani. A gyakorló orvos feladata a szűrés és a váratlan fordulatok felismerése. A kórfolyamat részleteinek elemzése érdekében pedig a beteget évente legalább egyszer fel kell venni a nephrologiai osztályra.

Bemutatjuk a pécsi nephrologiai ambulancián használatos nyomtatványt (1. táblázat). Láthatjuk, hogy a vizsgálatok úgy vannak összeválogatva, hogy választ kapjunk a kórfolyamat klinikai és immunológiai aktivitására és a vese teljesítőképességére.

1. táblázat

A pécsi II. Belgyógyászati Klinika nephrologiai ambulanciáján használt nyomtatvány				
Név	Kor	Lakás	Foglalkozás	Dátum
Anamnesis				
Fizikális vizsgálat				
Szemfenék				
Laboratóriumi leletek				
RR	Vvt.-súlygyedés	Se-complement	ASO	MN
Se-Na	Se-K	Se-Cl	Se-cholesterin	LE-sejt
Vércukor	Se-összfehérje	Papir-electrophoresis	4 órás endogen creatinin-clearance	Se-creatinin
Vizelet	Fajsúly	pH	Fehérje	Esbach
Donné	Cukor	Addis-szám	Vvt.	Fvs.
Cyl.	Csirazám	Antibiogramm	Sternheimer-Malbin-sejt	Testsúly
Orr-jeoltás	Garat-jeoltás			

Az aktivitás szempontjából legjobban értékelhető klinikai jel a mikroszkópos haematuria, *Addis* szerint meghatározva. Klinikailag *aktívnak* addig tartjuk a kórfolyamatot, amíg a haematuria, nagyobb mint 10 millió. A proteinuria értékelése nehéz, mert csökkenése nem jelenti okvetlenül a kórfolyamat javulását. 3 g/nap feletti protein-ürítés már a nephroticus syndroma aktivitását jelenti. A hypertonia mint *aktivitási jel* értékelését megnehezíti az a tény, hogy kettős körképek is léteznek, például a glomerulonephritis centrális (essentialis) hypertoniával társulhat. A

fokozott vvt.-süllyedés az aktivitásnak nagyon fontos jele. Az immunologiai aktivitás legfontosabb jele a serum-complement titerének csökkenése.

A vese teljesítőképességét a clearance-vizsgálatok alapján ítéljük meg. Tudjuk, hogy a glomerularis filtratio mérésére az inulin-clearance a legalkalmasabb, de ez csak klinikai műtőben vihető ki. Rutin vizsgálatra megfelel az endogén creatinin-clearance, ha azonos körülmények között végezzük.

Megfigyelésünk szerint az ambulancián végzett endogén creatinin-clearance ugyanannál a betegnél alacsonyabb, mint a klinikai bentfekvés során kapott eredmény. Ennek az a magyarázata, hogy a betegek sokszor csak több órás utazás után érkeznek az ambulanciára és nem fekesznek szigorúan. Hasonló megfigyelésről számolt be *Fischer és Varga* (3).

2. táblázat

**A pécsi II. Belgyógyászati Klinika nephrológiai ambulanciáján használt
nyomatvány hátlapja**

Haematológiai vizsgálat	Capillaris-resistentia Rumpel-Leede-phaenomen Coagulogramm
	Euglobulin-lysis-idő Thrombelastogramm

Electrocardiogramm

Ballistocardiogramm

Gyomor-röntgenvizsgálat

Therapia

Megjegyzések

A 2. táblázaton láthatjuk a nyomtatvány hátlapját. Az alvadási statust azért tanulmányozzuk, mert az alvadási zavar az allergiás vesebetegségek essentialis vonása. A szív állapotát EKG-val és BKG-val ellenőrizzük. Intenzív steroid-therapia idején háromhetenként gyomorröntgenvizsgálatot végzünk.

Minden vesebetegünket eszerint ellenőrizzük, de az autoimmun vesebetegségek immunologiai hátterét az utóbbi időben behatóbban elemeztük. Az alkalmazott mód-szerek:

1. A serum-complement meghatározása *Lange* (21) szerint. Normális érték: 1—3 E.
2. A complement harmadik komponensének meghatározása *Mancini* (26.) szerint Normális érték: 100 ± 22 mg/100 ml.
3. Az immunoconglutinin vizsgálata *Coombs és Coombs* (2) szerint.

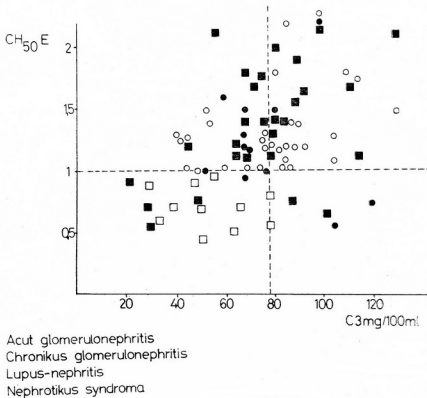
4. A glomerularis basalmembran-ellenes antitestek titerének megállapítása complement-kötési módszerrel. Antitest-pozitivitás csak 1:16-os serum-hígítás felett értékelhető.

5. Leukocytá-migrációs test *Soborg és Bendixen* (32) szerint. Antigen a glomerularis basalmembran előállítva *Krakower és Greenspon* (18) és *Rocklin* (31) módszerével.

Az immunológiai aktivitás diagnosztikája

A serum-complement, vagyis a totális haemolyticus complement-aktivitás (CH_{50}).

Gunn (9) ismerte fel először a század elején, hogy akut glomerulonephritisen csökken a serum complementtartalma. Azóta *Gunn* megállapítását számos szerző megerősítette. Krónikus nephritisen általában normális a serum-complement, azonban léteznek olyan esetek, amelyekben a complement csökken, ugyanakkor a betegség klinikailag aktív: persistáló hypocomplementaemiás glomerulonephritis (4, 10, 11, 12, 14, 19, 27, 28, 36). Collagen betegségek közül különösen lupus-nephritisre jellemző az alacsony complement-szint (21,34). Többen megállapították, hogy az idiopathiás nephroticus syndroma oedemas szakában a serum complementértékek gyakran alacsonyak, és a legszorosabb kapcsolat állapítható meg a nephros klinikai képében mutatkozó változások, és a complementértékek ingadozása között (19, 20, 34).



1. ábra. CH_{50} és C3 viszonya autoimmun nephropathiákban

A serum-complement-szint és a klinikai lefolyás között egészen szoros kapcsolatot nem láttunk (10, 11, 14), de az bizonyos, hogy a tartósan csökkent complement rossz prognózist jelent.

A complement harmadik komponense (C3, béta_{1c}-globulin)

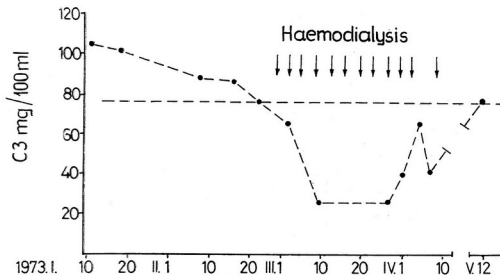
Ma már a complementnek kilenc komponensét különböztetik meg. A klinikai gyakorlatban leginkább a C3-t érdemes meghatározni (5, 6, 16, 30, 35).

Anyagunkban a serum össz-complement és a complement harmadik komponense, kivéve a lupus-nephropathiát, nem mindig változott párhuzamosan (1. ábra).

A bal alsó negyedben azok a vizsgálatok szerepelnek, ahol a CH₅₀ és a C3 egyaránt alacsony volt. A bal felső negyedben azok a vizsgálatok szerepelnek, ahol csak a C3 volt alacsony. A jobb felső negyedben pedig mindkét érték normális volt. Végül a jobb alsó negyedben szerepelnek azok a kivételes esetek, ahol csak a CH₅₀ volt alacsony.

Látjuk, hogy a lupus-nephropathiában minden esetben a CH₅₀ és a C3 is csökkent. Krónikus glomerulonephritisen számos esetben csak a C3 csökkent. Hasonló eredményeket kaptunk nephroticus syndromában is.

Megfigyeléseink szerint a C3 az immunológiai folyamat aktivitásának érzékenyebb indikátora, mint a serum össz-complement, de kivételesen fordított viszony is előfordulhat.



2. ábra. C3 csökkenése haemodialysis során

Felhívjuk a figyelmet arra, hogy a C3 csökkenése krónikus haemodialysis kapcsán nem okvetlenül jelent immunológiai aktivitást. A 2. ábrán látható, hogy haemodialysis alatt a C3 csökkent és a dialysis szünetelésekor ismét normálissá vált. Lehetséges magyarázat: haemodialysis során aminosav-vesztéség jön létre, és ez a complement-synthesis zavarát okozza.

Immunoconglutinín

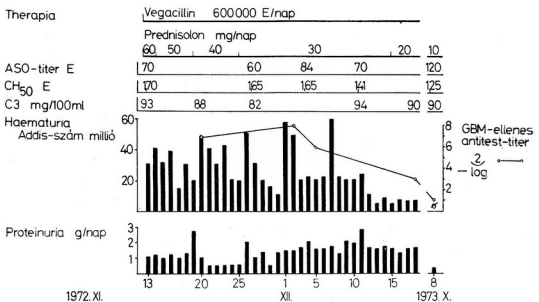
Az immunoconglutinín autoantitest a C3 és C4 rejtett antigén-determinansai ellen. Az immunoconglutinín emelkedett szintje akkor mutatható ki, ha immun-complexu-sokkal reagál. Akut nephritises beteg serumában emelkedett szintet találtak (2, 29). Az immunoconglutinín csak a complement csökkenése után mutatható ki, de akkor is megfigyelték, amikor már a complement csökkenése elmúlt. (29).

35 autoimmun vesebeteg esetében összehasonlítottuk a C3 és az immunoconglutinín változását. Megállapítottuk, hogy az esetek felében nincs párhuzam a két paraméter változása között, bár mindkettő érzékeny indikátora a kórfolyamat immunologiai aktivitásának.

Glomeruláris basalmembran-ellenes antitestek

Szórványos irodalmi adatok számolnak be arról, hogy különböző nephropathiákban glomerularis basalmembran-ellenes antitesteket lehet kimutatni a keringő vérből (1, 22, 23, 24).

Beteganyagunkban bizonyos összefüggést találtunk a perszistáló basalmembran-ellenes autoantitest-titer és a klinikai lefolyás között. Az összefüggést a 3. ábrán demonstráljuk.



3. ábra. Glomerularis basalmembran-ellenes (GBM) antitestek titere és klinikai lefolyás közötti viszony. Vesebiopsia: Proliferatív glomerulonephritis

18 éves férfi beteg. Diagnózis: proliferatív glomerulonephritis. A klinikai aktivitás jelei mellett magas basalmembran-ellenes antitest-titert találtunk. Prednisolon-therapiára a klinikai tünetek visszafejlődtek és az antitest-titer normális lett. Kereken 10 hónap múlva csak minimális proteinuriát találtunk. Az antitest-titer normális maradt.

A módszer korlátai: 66 autoimmun vesebeteg közül csak 12 esetben sikerült kimutatni keringő basalmembran-ellenes antitesteket. Kiemeljük, hogy 25 krónikus glomerulonephritis között csak 7 esetben találtunk antitest-pozitivitást. Az ellentét lehetséges magyarázata:

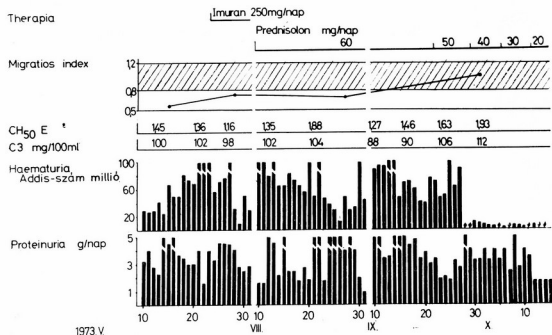
1. a módszer érzékenysége nem megfelelő,
2. a krónikus glomerulonephritises esetek nagyobbik részét nem basalmembran-ellenes antitestek mediálják.

Sejtközvetítette immunválasz

Szórványos irodalmi adatok szerint a humorális immunitás mellett a celluláris immunitás is szerepet játszhat az allergiás vesebetegségek keletkezésében (23, 25, 31).

Sorozatos vizsgálataink szerint a migrációs index, antigénként használva glomerularis basalmembrant, indikátora lehet a celluláris szinten lejátszódó immunológiai folyamatnak.

39 éves férfi beteg. Diagnózis: proliferatív glomerulonephritis. A kórfolyamat klinikailag aktív. A migrációs index pozitív, viszont humorális antitesteket nem sikerült kimutatni a basalmembran ellen. 60 mg/nap prednisolon hatására a haematuria csökkent, a migrációs index normális lett, és a szövettani lelet is javult (4. ábra).



4. ábra. Leucocyta-migrációs index (MI) és a klinikai lefolyás közötti viszony. Antigen: glomerularis basalmembran. Vesebiopsia: Proliferatív glomerulonephritis. A vonalkázott terület a normál értékek tartományja

Nem várt eredmény, hogy hét idiopathiás nephroticus syndromából hat esetben kaptunk migráció-gátlást basalmembran hatására.

Következtetés: az immunológiai aktivitás ellenőrzésére több módszer párhuzamos alkalmazása célszerű.

IRODALOM

1. *Bach, J. F., Dardenne, M., Hinglais, N., Mahieu, P.*: Actual. Nephrol. Hop. Necker. 1972, 73.
2. *Coombs R. R. A., Coombs, A. M., Ingram, D. G.*: The Serology of Conglutination and its Relation to Disease. Blackwell. Oxford. 1961.
3. *Fischer, A., Varga, I.*: Orv. Hetil. 1966, 107, 681.
4. *Gewurz, H., Pickering, R. J., Mergenhagen, S. E., Good, R. A.*: Int. Arch. Allergy. 1968, 34, 556.
5. *Gotoff, S. P., Fellers, F. X., Vauter, G. F., Janeway, C. A., Rosen, F. S.*: N. Engl. J. Med. 1965, 273, 524.
6. *Gotoff, S. P., Isaacs, E. W., Muehrcke, R. C., Smith, R. D.*: Ann. intern. Med. 1969, 71, 327.
7. *Gömöri, P.*: Orvostudomány. 1971, 22, 9.
8. *Gömöri, P.*: Orvosképzés. 1971, 46, 87.
9. *Gunn, W. C.*: J. Path. Bact. 1914, 19, 155.
10. *Hámori, A.*: Orv. Hetil. 1965, 106, 2209.
11. *Hámori, A.*: Ther. hung. 1966, 14, 83.
12. *Hámori, A.*: Curr. med. Digest. 1967, 34, 573.
13. *Hámori, A.*: Belgyógyászati vesebetegségek. *Trencsényi, T.*: A gyakorló orvos enciklopédiája c. mű I. kötet 5. fejezete. 319. Medicina. Budapest, 1973.
14. *Hámori, A., Czirner, J., Bibor, Z., Gofman, L.*: Acta med. Acad. Sci. hung. 1966, 22, 225.
15. *Hámori, A., Gofman, L., Boros, Gy., Pásztor, I., Süle, T., Tarján, J.*: A vesebetegek gondozásának prgogramja. *Kobor, J., Téth, E.*: A gondozás elvi és gyakorlati kérdései c. műben. Pécs, 1969, 86.
16. *Humair, L. M.*: Schweiz. med. Wschr. 1970, 100, 1767.
17. *Kakuk, Gy., Wórum, I., Szegedi, J., Kurta, Gy., Lócsey, L.*: Orv. Hetil. 1974, 115, 1623.
18. *Krakower, A., Greenspon, S. A.*: Arch. Path. 1951, 51, 629.
19. *Lange, K., Graig, F., Oberman, J., Slobody, L., Ogur, G., LoCasto, F.*: Arch. intern. Med. 1951, 88, 433.
20. *Lange, K., Slobody, L., Strang, R.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 1953, 82, 315.
21. *Lange, K., Wasserman, E., Slobody, L.B.*: Ann. intern. Med. 1960, 53, 636.
22. *Macanovic, M., Evans, D. J., Peters, D. K.*: Lancet. 1972, 2, 207.
23. *Mahieu, P., Dardenne, M., Bach, J. F.*: Am. J. Med. 1972, 53, 185.
24. *Mahieu, P., Taieb, C. M., Bach, J. F.*: Acta Clin. Belg. 1971, 26, 183.
25. *Mallick, N. P., Williams, R. J., McFarlane, H., Orr, W. McN., Taylor, G., Williams, G.*: Lancet. 1972, 1, 507.
26. *Mancini, G., Carbonara, A. O., Heremans, J. F.*: Immunochemistry. 1965, 2, 235.
27. *Marosvári, I.*: Mschr. Kinderheilk. 1968, 116, 422.
28. *Michael, A. F., Westberg, N. G., Fish, A. J., Vernier, R. L.*: J. exp. Med. 1971, 134, 208.
29. *Ng, J. L., Soothill, J. F.*: Clin. exp. Immunol 1969, 5, 557.
30. *Ogg, C. S., Cameron, J. S., White, R. H. R.*: Lancet. 1968, 2, 78.
31. *Rocklin, R. E., Lewis, E. J., David, J. R.*: N. Engl. J. Med. 1970, 283, 497.
32. *Soborg, M., Bendixen, C.*: Acta med. Scand. 1967, 181, 247.
33. *Varga, I., Juhász, I.*: Orvosképzés. 1973, 48, 264.
34. *Wedgwood, R. J. P., Janeway, C. A.*: Pediatrics. 1953, 11, 569.
35. *West, C. D., Norhtway, J. D., Davis, N. C.*: J. clin. Invest. 1964, 43, 1507.
36. *West, C. D., McAdams, A. J., McConville, J. M., Davis, N. C., Holland, N. H.*: J. Pediat. 1965, 67, 1089.