

A vese immunpatológiai betegségei

Dr. Studinger Péter

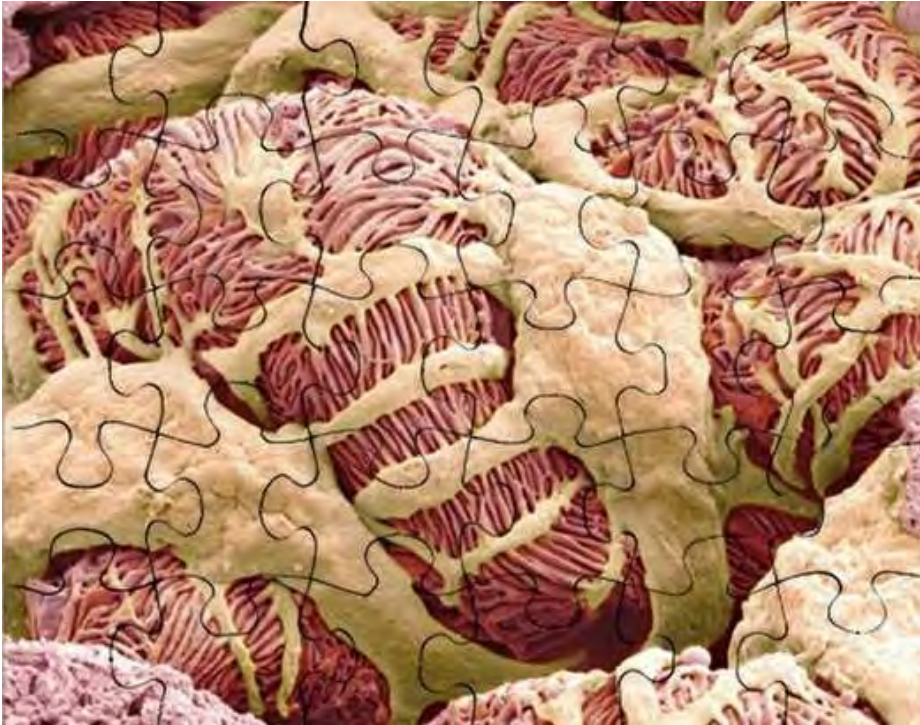
Belgyógyászati és Onkológiai Klinika

2024. október 11.



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

A nefrológiai puzzle elemei



- eGFR – aktuális érték, dinamika
- vizeletmennyiség
- hematuria
- proteinuria
- vizelet pH
- szérum albuminszint
- ödéma
- vérnyomás
- szisztémás tünetek – láz, fogyás, ízületi panaszok, izomfájdalom, bőrjelenségek

Az elemekből kirakható képek – klinikai szindrómák:

- Rapid progresszív glomerulonephritis
- Nephrosis szindróma / izolált proteinuria
- Krónikus vesebetegség - krónikus tubulointerstitialis nephritis
- Heveny, vascularis eredetű vesekárosodás

Rapid progresszív glomerulonephritis (RPGN) szindróma

- **eGFR:** néhány hét / 1-2 hónap alatt jelentősen csökken
- **vizeletmennyiség:** lehet oliguria
- **hematuria:** többnyire mikroszkópos, dysmorph, acanthocyták, vvt cylinderek
- **proteinuria:** subnephroticus (jellemzően 1-3 g/nap közti érték)
- **szérum albuminszint:** normális / kissé alacsony
- **ödéma:** nem jellemző / enyhe
- **vérnyomás:** nem feltétlenül magas
- **szisztémás tünetek:** láz, fogyás, ízületi fájdalom, izomfájdalom, gyengeség, palpálható purpurák

Kórlefolyás: hirtelen kezdet, gyors progresszió urémiáig

Jellemző társuló autoimmun betegség: SLE, ANCA-vasculitis

SLE nephritis

Tipikus páciens:

fiatal / középkorú nő

Veseérintettség:

betegek 15-25%-a (feketéek/ázsiaiak:50%)
rizikó: fiatal/fekete/férfi

Egyéb gyakori szervérintettség:

ízületek, bőr, idegrendszer, vérképzés
pleura/pericardium

Pathomechanizmus:

immunkomplex-lerakódás

Labor:

ANA screen
anti-ds DNS, anti-C1q emelkedett
C3 és C4 alacsony

ANCA vasculitis

idősebb beteg (65-75 év)

~ 20-ban kezdeti megjelenési forma
~ 75-85%-ban 2 éven belül

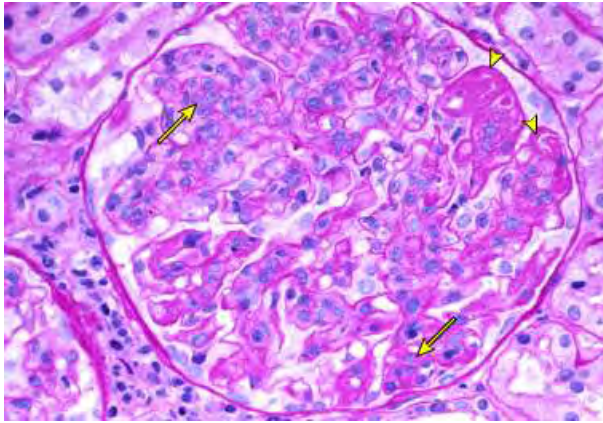
felső és alsó légutak, bőr

endothelkárosodás

ANCA (anti-MPO vagy anti-PR3)

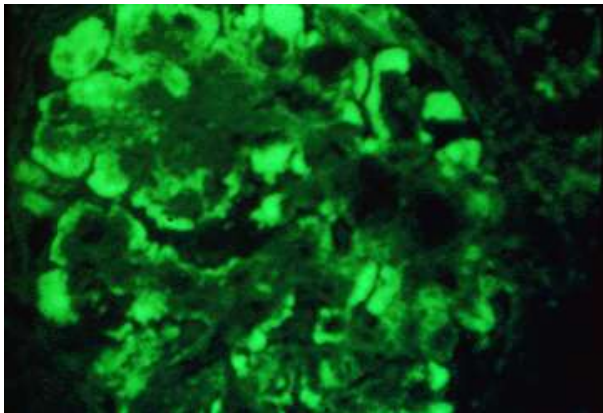
C3 és C4 normális

SLE nephritis



Fénymikroszkóp:
sejtes proliferáció

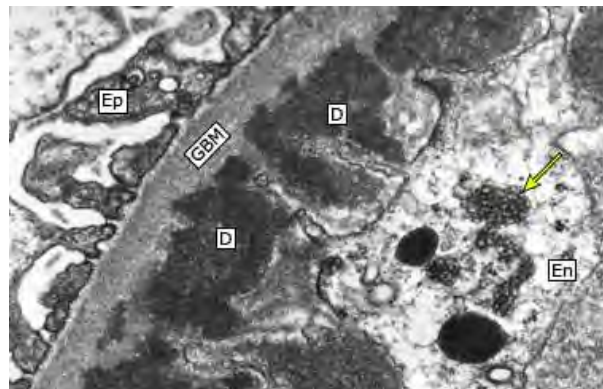
endokapilláris
extrakapilláris (félholdak)



Immunfluoreszcencia:
„full house”

vs.

pauci-immun



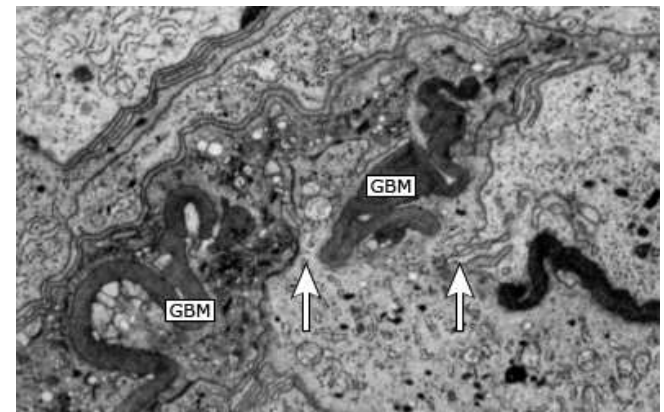
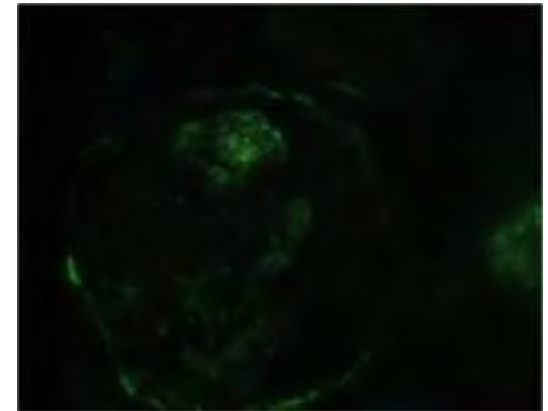
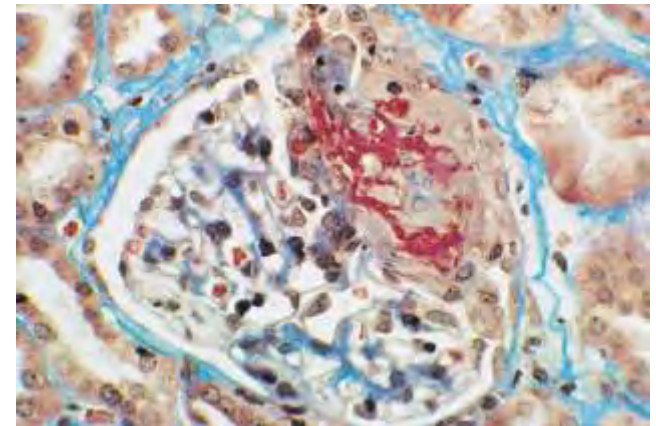
Elektronmikroszkóp:

immunkomplexek

vs.

azok hiánya

ANCA vasculitis



A Class III/IV SLE nephritis *indukciós* immunszuppresszív kezelése (KDIGO, 2024)

Iv. **methylprednisolone** (250-500 mg/nap, 3 napig)

majd p.o. methylprednisolone

nagy dózis: 48/64-32/48-24-20-16-12-10-8-6-6-4 mg kéthetente csökkenő adagban
csökkentett dózis: 32-16/24-12-8-6-4-2 mg

+ **mycophenolate-mofetil** 2 x 1000-1500 mg /nap 6 hónapig

+ iv. **cyclophosphamide** 500 mg kéthetente 3 hónapig (Euro-Lupus)

+ **belimumab** 10mg/kg 2 hetente (első 3 adag), majd 4 hetente (további adagok) 24 hónapig
MMF vagy cyclophosphamid MELLETT

+ **voclosporin** 2x23,7mg (2x3 caps) 36 hónapig
MMF (2x1000 mg/nap) MELLETT (ha eGFR > 45 ml/perc/1,73m² (KDIGO 2024))

+ azathioprine – várandósság esetén

+ rituximab – terápiareszisztens betegségben

A Class III/IV SLE nephritis *fenntartó* immunszuppresszív kezelése (KDIGO, 2024)

p.o. **methyprednisolone** ≤ 4 mg/nap, lehetőleg minél kisebb dózis
STOP, ha komplett klinikai remisszióban van > 12 hónapig

+ **mycophenolate-mofetil** 2x500 mg - 2x1000 mg/nap

+ **azathioprine** 1,5-2 mg/ttkg/nap

+ **belimumab** 10mg/kg 4 hetente
MMF MELLETT

+ **voclosporin** 2x23,7mg (2x3 caps)
MMF MELLETT

+ cyclosporine / tacrolimus / leflunomide MMF+AZA együttes ellenjavallata esetén

Az indukciós és fenntartó kezelés hossza **legalább 36 hónap** legyen!

Az ANCA-asszociált vasculitisek *indukciós* immunszuppresszív kezelése

Súlyos veseelégtelenség (Se kreat > 300 umol/L) – plazmaferézis (7 kezelés max 2 hét alatt)

iv. **methylprednisolone** (1-3 g – 3 nap alatt)

p.o.**methylprednisolone** 60 (1. hét) - 32 (2. hét) -24-20-16-12-10-8-6-6-4 mg (kéthetente) >75kg
48 (1. hét) – 24 (2. hét) -20-16-12-8-6-4 mg (kéthetente) <75kg

Glukokortikoid alternatíva: **avacopan** 2x30mg/nap

+ iv. **cyclophosphamide** 15 mg/ttkg (0-2-4-7-10-13-(...-24) héten
-2,5 mg/ttkg > 60 év / eGFR<30; -5 mg/ttkg >70 év

+ iv. **rituximab** 375 mg/m²/hét 4 hétig VAGY 2x1g két hét különbséggel
*gyerekek, fogamzóképes korú felnőttek, gyenge állapotú idősek, relabáló
betegség, anti-PR3 pozitivitás*

+iv. **cyclophosphamid** & iv. **rituximab**
(0. és 2. héten 15 mg/ttkg CYC + 4 hétig 375 mg/m²/hét RTX) VAGY
(6x500mg CYC kéthetente + 2x1g RTX a 0. és 2. héten)

Az ANCA-asszociált vasculitisek *fenntartó* immunszuppresszív kezelése

p.o. **methyprednisolone** 4 mg/nap legalább 1 éven át – ezt követően egyéni mérlegelés

+ p.o. **azathioprine** 1,5-2 mg/ttkg remissziót követő 2 évig,
1 mg/ttkg-ig csökkentve a 3-4. évben
25 mg/nap adaggal csökkentve ezt követően 3 havonta

+ iv. **rituximab** 500 mg két hét különbséggel, majd 500 mg a 6-12-18. hónapban VAGY
1000mg a 0-4-8-12-16. hónapban

fokozott relapszuskockázat esetén: GPA, anti-PR3 pozitivitás, felső légúti érintettség, alacsonyabb Se kreat

+ p.o. **MMF** 2x1000mg 2 évig
(ha AZA és RTX sem jön szóba)

+ p.o. **methotrexate** >60 ml/perc/1,73² feletti eGFR esetén

Nephrosis szindróma

- **eGFR:** jellemzően megtartott, (tartós és súlyos proteinuria esetén lassan csökkenhet)
- **vizeletmennyiség:** normális
- **hematuria:** nem jellemző
- **proteinuria:** nephroticus (> 3-3,5 g/nap)
- **szérum albuminszint:** alacsony
- **ödéma:** kifejezett (arc + végtagok)
- **vérnyomás:** normális / alacsony
- **szisztémás tünetek:** nem jellemzők

Jellemző társuló autoimmun betegség: SLE, primer membranous nephropathia

A nephrosis syndromát okozó SLE jellemzői

Az SLE nephritis 5-10 %-a.

Labor:

C3, C4 és anti-dsDNS normális lehet
aPLA2R negativitás

Fénymikroszkóp:

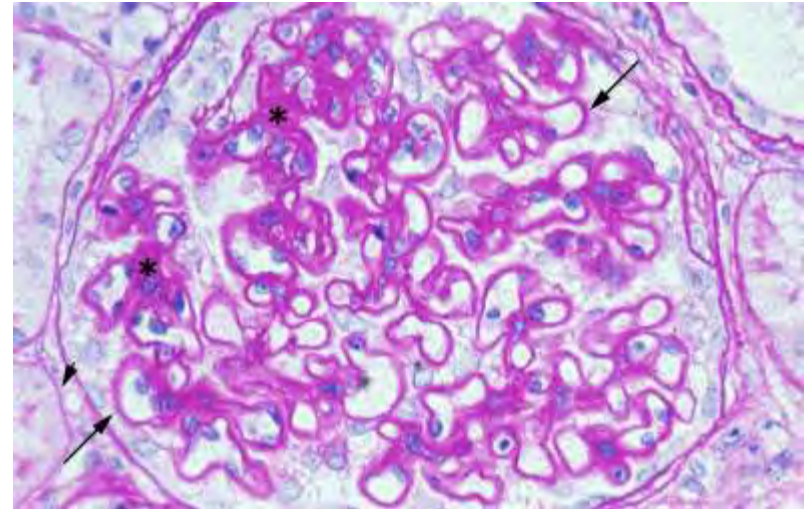
non-proliferatív glomeruláris eltérések

Immunfluoreszcencia:

„full house” granuláris depozitumok
(IgG, A, M, C3, C1q)

Elektronmikroszkóp:

subendothelialis / mesangialis immunkomplexek



Kezelés: Kortikoszteroidok

+ cyclophosphamid (EuroLupus)

vagy

+ MMF (\pm voclosporin)

vagy

+ ciklosporin (100-200mg/nap)

Szupportív terápia:

- diureticum: kacsdiureticum \pm tiazid \pm spironolacton
- proteinuria mérséklése: ACE-gátló /ARB
- dyslipidaemia kezelése: statin
- trombóziskockázat csökkentése: LMWH / orális antikoaguláns kezelés

Primer membranous nephropathia

Klinikai kép: nephrosis szindróma

Speciális laborok: anti-foszfolipáz A2 receptor (a PLA2R) pozitívitás a primer forma ~70%-ában

Anti-thrombospondin type-1 domain-containing 7A (aTHSD7A) pozitívitás a primer forma ~3%-ában

Jellemzők: idősekben gyakoribb thrombosis gyakori szövődmény (pl. v. renalis)

Vesebiopszia:

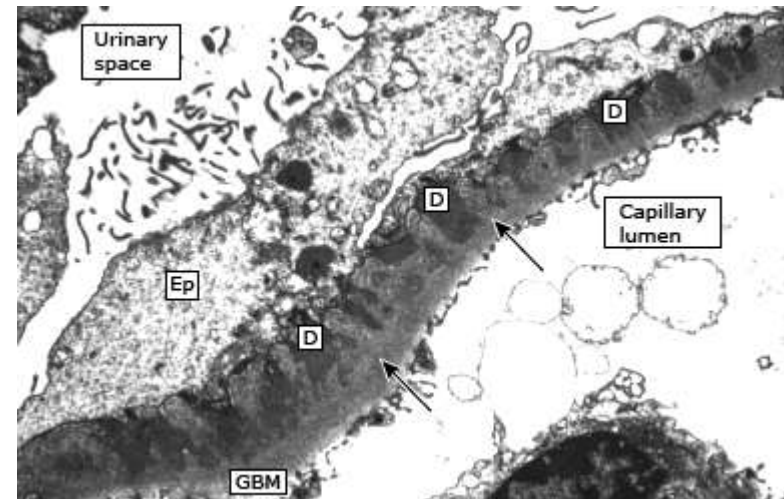
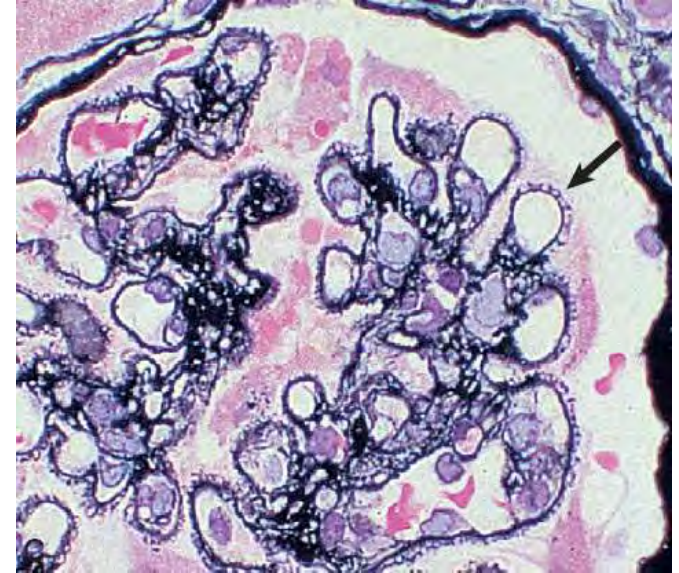
- **FM:** basalmembrán megvastagodása, tüskeszerű nyúlványokkal
- **IF:** IgG4 és C3 granuláris lerakódása
- **EM:** subepithelialis elektrondenz depozitumok

Kezelés: Methylprednisolone + p.o. cyclophosphamid (Ponticelli) vagy

+ ciklosporin (100-200 mg/nap)

Terápiarezisztencia:

rituximab (2x1 g / 2 hét)



Krónikus tubulointerstitialis nephritis

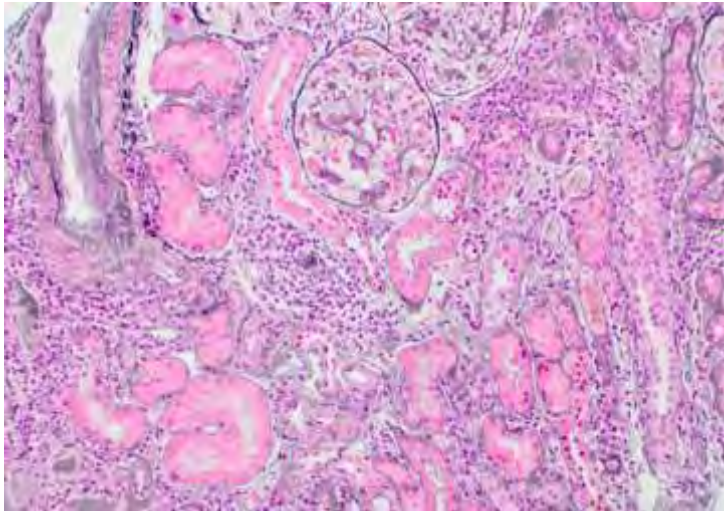
- eGFR: enyhe csökkenés, lassan
- vizeletmennyiség: lehet polyuria
- hematuria: nem jellemző
- proteinuria: nem jellemző / < 1g/nap
- vizelet pH: lehet tartósan magas (>5,5)
- szérum albuminszint: normális
- ödéma: nem jellemző
- vérnyomás: nem feltétlenül magas
- szisztémás tünetek /laboreltérések: lehet hypokalaemia

Kórlefolyás: nem túl feltűnő kezdet, lassú progresszió

Jellemző társuló autoimmun betegség: Sjögren-szindróma

Sjögren-szindróma renális manifesztációi

- Disztális típusú renalis tubularis acidosis
- Szerzett nefrogén diabetes insipidus
- Renalis káliumvesztés okozta hypokalaemia



Vesebiopszia: tubulointerstitium plazmasejtes beszűrődése

Kezelés: metylprednisolon 48 mg/nap – remisszió elérése után 6-8 hét alatt leépítve.

Szteroidrezisztencia / -dependencia esetén azathioprin (1-1,5 mg/ttkg/nap) / MMF (2x500-1000mg/nap) adható.

Heveny, vascularis eredetű vesekárosodás

- eGFR: napok alatt kifejezett csökkenés
- vizeletmennyiség: oliguria lehet
- hematuria: nem jellemző
- proteinuria: 0,5 – 1 g/nap
- szérum albuminszint: normális
- ödéma: nem jellemző
- vérnyomás: enyhén emelkedett - nagyon magas
- szisztémás tünetek /laboreltérések: malignus hipertónia mellett retinopathia, encefalopathia, szívelégtelenség, microangiopathiás hemolyticus anaemia

Kórlefolyás: hirtelen kezdet, gyors progresszió

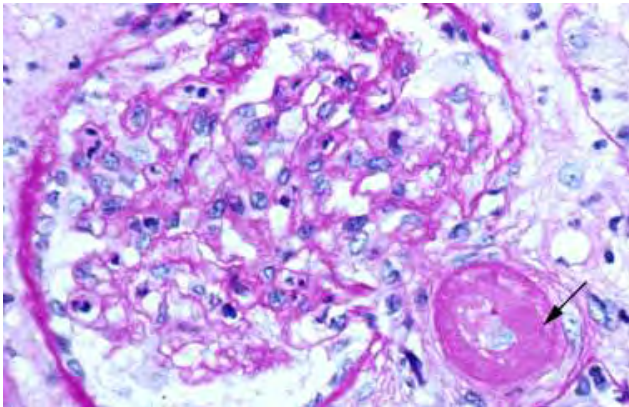
Jellemző társuló autoimmun betegség: Progresszív szisztémás sclerosis

Scleroderma vese krízis

Diffúz cutan SSc 5-20 %-ában jelentkezik
a betegség első 5 évében

Kockázati tényezők:

- diffúz bőrtünetek, inak feletti dörzszőrejek
- nagy adag kortikoszteroidkezelés
- Anti RNS III-polimeráz autoantitestek



Vesebiopszia: kiserek fibrinoid
necrosis

Kezelés: ACE-gátlók (captopril – max. 350-400mg/nap!)
prevencióra nem alkalmas
tartós kezelés: hosszabb hatású ACEI + CCB
20-50%-ban dialízis szükséges lehet
hónapok alatt a vesefunkció javulhat



Köszönöm a figyelmet!