

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Vizsgálatok hematológiai kórképekkel
és kezelésükkel kapcsolatos vesebetegségekben**

Dr. Markóth Csilla

Témavezető: Dr. Mátyus János



DEBRECENI EGYETEM

Laki Kálmán Doktori Iskola

Debrecen, 2025

Vizsgálatok hematológiai kórképekkel és kezelésükkel kapcsolatos vesebetegségekben

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az Elméleti Orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Markóth Csilla okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán doktori iskolája
(Trombózis, hemosztázis és vaszkuláris biológia programja) keretében

Témavezető: Dr. Mátyus János

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Tislér András, PhD
Dr. Ilonczai Péter, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Soltész Pál, MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Tislér András, PhD
Dr. Ilonczai Péter, PhD
Prof. Dr. Reusz György, MTA doktora
Dr. Berkes Andrea, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK
Belgyógyászati Intézet A épület Tanterme
2025. március 31. 13:00

Bevezetés

A hematológiai betegségek azok a mieloid vagy limfoid eredetű kórképek, melyeket a normál vérképzés zavara okoz. Megkülönböztetünk malignus és premalignus, valamint benignus lefolyású kórképeket. A leggyakrabban előforduló, nagy morbiditással és mortalitással járó malignus hematológiai kórképek a limfóma, leukémia és a mielóma multiplex előkelő helyet foglalnak el a daganatos betegségek összesített ranglistáján mind incidenciáiban, mind halálozás tekintetében. Fontos még kiemelni a hematológiai szempontból kezelést nem igénylő, premalignus, kedvezőbb prognózisú monoklonális gammopátiát (monoclonal gammopathy of undetermined significance; MGUS) is, melynek prevalenciája igen magas. A kórképek incidenciája növekszik, az ezekhez köthető halálozás azonban csökken a jobb diagnosztika, korai felismerés, hamarabb megkezdett kezelés következtében. Az incidenciájának növekedésével a kórképekhez társuló egyéb szervi érintettségek gyakorisága is emelkedik.

A vese érintettsége szinte állandó velejárója a hematológiai kórképeknek, gyakoriságát általában alábecsüljük. Az etiológia rendszerint multifaktoriális, hátterében a beteg (társbetegségei, gyógyszerei), és maga a daganatos betegség, illetve annak kezelése állhat. Az esetek kb. felében a vesekárosodás akut (acute kidney injury; AKI) jelentkezik. Ez leggyakrabban a kezelés során alkalmazott gyógyszerekhez vagy tumorlízis szindrómához (TLS), vagy nem az alapbetegséghez köthető prerenális okhoz - volumenhiány, szepszis - társul. A károsítás a vesetubulusokon túl a vese egyéb struktúráit is érintheti. Ritkán posztrenális, obstrukciós eredetre is gondolni kell. Az esetek másik felében a veseérintettség nem jár heveny vesefunkció-romlással, nefrózis szindróma, idült vesebetegség (chronic kidney disease; CKD) képében mutatkozik az addig esetleg nem ismert hematológiai kórkép. Ide tartoznak például a paraneoplasztikus glomerulopátiák, az MGUS-hoz társuló vesebetegségek is.

A vesekárosodás pontos okának megállapítása mind az AKI, mind a CKD esetében fontos, sokszor vesebiopszia végzését igényli, akár az ismert hematológiai kórképek esetében is. Ennek birtokában a betegek célzott kezelést kaphatnak, ezzel is csökkentve a vesekárosodás mértékét. A szövettani eredmény befolyásolhatja a kemoterápiás kezelés megválasztását, annak dózisének és elkezdésének időpontját. Hiányában csökkenhet az esély a renális remisszióra, a mortalitás jelentősen fokozódhat. Az akut, akár dialízis igényű vesekárosodás vagy a kialakuló idült/végstádiumú vesebetegség a betegek hosszútávú életminőségét rontja, az egészségügyi rendszerre is nagyobb terhet ró, emiatt is fontos a korai felismerés és adekvát kezelés. Emiatt a multidiszciplináris megközelítés, a hemato-onko-nefrológiai együttműködés nélkülözhetetlen.

Irodalmi áttekintés

Hematológiai betegségekhez társuló vesebetegségek epidemiológiája

A vesekárosodás szinte állandó velejárója a hematológiai kórképeknek. Pontos adatok csak az AKI-val kapcsolatosan vannak. A daganatos betegek körében végzett legnagyobb vizsgálat a megfigyelési idő alatt az akut vesekárosodás 1 éves kockázatát 17,5 %-nak, míg az 5 éves rizikót 27 %-nak mérte. Az AKI leggyakrabban mielómához, leukémiához és limfómához társult, az AKI kialakulásának egy éves kockázata ezekben a betegségekben 31,8 - 27,5 - 18,8 %, míg az 5 éves AKI rizikó 52,7 – 40 - 30,8 % volt. A vizsgált betegpopulációban az AKI diagnózisától számított 1 éven belül 5,1% szorult művesekezelésre. Fenti adatokat erősíti az a vizsgálat, melyben minden tizedik daganattal kezelt betegnél akut, akár dialízis igényű vesekárosodás kialakulását észlelték. Kitchlu és mtsai munkája alapján kiderült, hogy - bár a vezető daganatos kórképek között nem szerepeltek - az akut vesekárosodás kialakulásában leggyakrabban mielóma multiplex és leukémia volt okolható. Az AKI átlagos incidenciája a betegpopulációban 6,7 % volt, míg a mielómás betegeknél 21 %-os incidenciát igazoltak. Az 5 éves AKI kumulatív incidencia is markáns különbséget mutatott, míg a vizsgált betegpopulációban 7,8 %, addig a mielómás betegeknél 26 % volt.

Az akut vesekárosodásból kialakuló, vagy az adott hematológiai kórképhez társuló idült vesebetegséggel kapcsolatos adatok hiányosak. A CKD csak mint komorbiditás, AKI-ra hajlamosító, vagy a kezelést befolyásoló tényezőként jelenik meg a daganatos betegségekhez köthető vesekárosodás kapcsán, kevés szó esik a hematológiai kórképekben kialakuló direkt vagy indirekt (immunpatomechanizmusú) károsításról. A paraneoplasztikus glomerulopátiával kapcsolatosan csak esetközlések vannak, nagyobb vizsgálatok, epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre. Az MGUS-hoz társuló monoklonális immunglobulin eredetű vesebetegségek prevalenciája az MGUS-sal diagnosztizált betegek között 2-10 %. Egy metaanalízis vizsgálatban MGUS esetén végzett vesebiopsziák 41 %-a bizonyult MGRS-nek (monoclonal gammopathy of renal significance), egy másik kohorszvizsgálatban több mint 50 %-ban a monoklonális gammopátia állt a vesekárosítás hátterében.

Hematológiai kórképekben előforduló vesebetegségek okai

A daganatos betegségekben kialakuló vesekárosodást általában alábecsüljük. Az etiológia multifakoriális, a vesebetegség hátterében mind a beteg (társbetegségei, gyógyszerei), mind maga a daganatos betegség, illetve annak kezelése közvetlen hatással vagy indirekt; a kezelés során kialakuló egyéb károsítással (pl. TLS) állhat.

Leggyakrabban a kezelés során alkalmazott gyógyszerekhez vagy TLS-hez társuló heveny vesekárosodással, vagy nem az alapbetegséghez köthető prerenális eredetű vesekárosodással – volumenhiány, szepszis - találkozhatunk. A prerenális vesekárosodás mellett alkalmazott egyéb gyógyszerek (RAS gátló, NSAID) hatása szintén közrejátszhat a vesebetegség kialakulásában. A renális eredetű vesekárosodást a vese bármelyik struktúrájának (erek, tubulointersticium, glomerulus) érintettsége okozhatja. Ritkán posztrenális, obstrukciós eredetre is gondolnunk kell. A vesekárosodás pontos okának kiderítése lehetővé teszi, hogy a betegek célzott kezelést kaphassanak, ezzel is csökkentve a vesekárosodás mértékét. Az esetek 30-70 %-ban akut, akár dialízis igényű vesekárosodás jelentkezik. A CKD hátterében leggyakrabban a veseparenchymát (glomerulusokat, tubulointersticiumot ill. ereket) érintő olyan kórképek állnak, melynek nem járnak heveny vesefunkció-károsodással, hosszabb távon azonban jelentkezhet a vesefunkció romlása. Típusos példái a paraneoplasztikus glomerulopátiák, és a monoklonális gammopátiához társuló vesekárosodás (MGRS). CKD lehet a korábbi bármilyen okból kialakult AKI következménye is, ugyanakkor az idült vesebetegség jelentősen fokozza a ráarakódó akut vesekárosodás kockázatát is.

Társuló veseelváltozások és kockázati tényezők

Alapbetegséghez, kezeléshez társuló prerenális okok

A meglévő rizikófaktorokhoz a hematológiai kórkép vagy annak kezelése miatt további kockázati tényezők társulhatnak. A folyadékhiány, a kemoterápiás kezelés mellékhatásaként kialakuló hányinger miatti csökkent folyadékbevitel az egyik leggyakoribb oka a prerenális vesekárosodásnak. Ezt a már meglévő, vagy a kardiotoxikus kemoterápia alkalmazása miatt csökkenő perctérfogat is negatívan befolyásolja. A daganatellenes kezelés kapcsán a szepszis rizikója megnő, szerepet játszhat ebben a neutropénia, a gyengébb immunválasz illetve a behelyezett invazív eszközök potenciális góc szerepe is. Az esetlegesen fennálló hiperviszkozitás, vagy az ioneltérések (hiperkalcémia) talaján jelentkező vazokonstriktio is ront a veseperfúzió. Az akut vesekárosodás kialakulásához a már említett, gyakran alkalmazott NSAID és RAS gátlás is hozzájárulhat.

Alapbetegséghez, kezeléshez társuló renális okok

Vaszkuláris

Vaszkuláris eredet leggyakrabban trombotikus mikroangiopátiához (TMA) köthető. A TMA mikroangiopátiás hemolitikus anémia, mely gyakran vesekárosodással, az arteriolák és

kapillárisok falának „hagymahéj-szerű” megvastagodásával, fibrin trombussal, ezáltal a kiserek elzáródásával, gyakran membranoproliferatív glomerulonefritiszre jellegzetes szövettani képpel jár. Hematológiai kórképben előforduló TMA szekunder eredetre utal. TMA-t okozhatnak a monoklonális immunglobulinok akár közvetlenül az endotélium károsításával, vagy közvetetten a trombólízis reguláló proteinekre gyakorolt hatásuk által. Nem elhanyagolható a gyógyszerek okozta TMA sem, hematológiai betegségekben főként a multireceptor tirozin kináz gátlók, proteaszóma gátlók adása során jelentkezhet.

Ritkán hiperkoagulabilis állapot észlelhető hiperleukocitózis során, a trombólíziskészség fokozódik, disszeminált intravaszkuláris koaguláció alakulhat ki.

Tubulointersticiális

Főként B sejt limfoproliferatív kórképekhez társulhat az intersticium monomorf sejt infiltrációja, alkalmanként granulóma képződéssel, melyre a figyelmet a romló vesefunkció ellenére megtartott vagy inkább nagyobb veseméret hívhatja fel. Az intersticiális infiltráció lehet fokális vagy diffúz, ez általában a veseműködéssel korrelál. Az intersticiális infiltráció glomeruláris érintettséggel együtt is fennállhat.

A B-vagy plazmasejt kórképekben kialakuló monoklonális immunglobulin depozícióval járó betegségek infiltráció, de akár az immunglobulin lerakódás nélkül is (TMA, C3GN) másodlagosan akut vagy idült tubulointersticiális károsodáshoz vezetnek. Fontos kiemelni a gyógyszerek (a „hagymányos” antibiotikumok, NSAID-k mellett a kemoterápiás és immunmodulátor szerek) mellékhatásaként jelentkező akut tubulointersticiális nefritist, mely heveny vesefunkció-romlással jellemezhető. Az kórképet egyre gyakrabban írják le immunellenőrzőpont - gátlók adásakor is, melyeket szolid tumorok kezelése mellett hematológiai malignitásokban is jó eredményekkel alkalmaznak.

Tubuláris nekrosis

Az elhúzódó iszkémiával járó prerenális akut vesekárosodás akut tubuláris nekrosis kialakulásával járhat, de ez jelentkezhet gyógyszerek mellékhatásaként is. Napjainkban leggyakrabban vankomicin és aminoglikozidok adásakor észleljük, de nem elhanyagolható az intravaszkulárisan adott jódtartalmú kontrasztanyag vizsgálatok jelentősége sem.

A TLS spontán vagy gyógyszerek hatására kialakuló sejtszétérés a magas proliferációs rátájú betegségekben, mely súlyos metabolikus és ioneltérésekkel (hiperurikémia, hiperfoszfátémia, hipokalcémia), többszervi elégtelenséggel, akut vesekárosodással, magas mortalitással járhat.

Vesekárosodást okozhat a kemoterápiás gyógyszerek (metotrexát), vagy a profilaxisként alkalmazott aciklovir, valamint TLS-ben kialakuló húgysavkristály okozta kristályos tubulopátia is. A kristályképződés a vesében gyulladást indukál, fibrózishoz vezet. Mielomás betegekben a kalcium - foszfát precipitáció okozhat akut tubuláris károsodást, emellett akut foszfát nefropátia is kialakulhat.

Proximális tubulopátia

A proximális tubulust érintő károsodás leggyakrabban Fanconi szindróma képében jelentkezhet (hipourikémia, hipofoszfatémia, aminosavak vesztese, normoglikémiás glükozuria, acidózis-bikarbonát vesztes). A szerzett Fanconi szindróma gyakori következménye hematológiai kórképeknek, az esetek nagy százalékában kappa könnyűlánc depozícióval jellemezhető könnyűlánc proximális tubulopátia (LCPT) áll a háttérben.

A klinikai gyakorlatban ritkán találkozunk a proximális tubulus károsodását előidéző lizozimuriával. A lizozim a monociták által termelt baktericid enzim, melyet a proximális tubulus reabszorbeál, de a reabszorpciós kapacitás csökkenésével a filtrált lizozim a vizeletben proteinuriaként (akár nefrotikus mértékű) jelenik meg, akut vesekárosodás, proximális tubulopátiára jellegzetes klinikai kép kíséri. A betegség háttérben leggyakrabban monocitás idült leukémia áll, de mieloproliferatív kórképhez társulva is leírták már.

A vírusellenes cidofovir kezelés leggyakoribb szövődménye a proximális tubulopátia, mely szintén jelentkezhet Fanconi szindróma képében.

Disztális tubulopátia

A B-vagy plazmasejtek által szekretált extrém mennyiségű toxikus könnyűlánc a reabszorpciós kapacitás kimerülése következtében a disztálisabb nefronszakaszba jut és a fiziológiásan itt lévő uromodulinhoz (Tam-Horsfall fehérje) kapcsolódik. Az így kialakuló cast-cilinder a disztális tubulus elzáródását, akut vesekárosodást okoz. A könnyűlánc cilinder nefropátia mielóma multiplex fennálltát valószínűsíti, a 2014-ben kiadott ajánlás alapján mielóma meghatározó eseménynek számít, ha az érintett könnyűlánc mennyisége >1500 mg/l. Mielómában a betegek legalább 25%-ában alakul ki veseelégtelenség. Az akut vesekárosodás kialakulásában egyéb tényezők, mint a NF- κ B (nukleáris faktor kappá B) aktiváción keresztül gyulladást indukáló faktorok is szerepet játszanak, melyek fibrotikus folyamatokhoz, végső soron idült vesekárosodáshoz vezetnek.

Glomerulopátia

A hematológiai kórképekhez társuló glomerulopátiákat két nagy csoportra oszthatjuk, a monoklonális immungobulinhoz köthető és a paraneoplasztikus, vagyis szekunder módon az alapbetegséghez társuló glomerulopátiára. Ezek a betegségek néhány kivételtől eltekintve idült vesebetegség képében jelentkeznek, sokszor megelőzve a hematológiai betegség klinikai diagnózisát.

Monoklonális immunglobulinhoz társuló vesebetegségek leggyakrabban monoklonális gammopátiához, plazmasejtes betegséghez vagy egyéb, nefrotoxikus monoklonális immunglobulint szekretáló B sejtes betegséghez köthetők, melyek nem merítik ki a mielóma vagy egyéb B sejtes daganat fogalmát. A hematológiai szempontból premalignusnak számító MGUS-hoz társuló veseérintettség leggyakrabban glomerulopátiát okoz (kivétel LCPT és a kristályraktározó hisztiocitózis). Az immunglobulin eredetű vesebetegség a vesebiopsziával egyértelműen bizonyítható, az MGUS-sal diagnosztizált betegek körében végzett vesebiopsziák 40-50 %-ában igazoltak MGRS-t. A diszproteinémiához társuló vesebetegségek szövettani megjelenése – annak ellenére hogy az alapbetegség ugyanaz - változatos, lehet kristályképződés, aggregáció, az aggregált proteinek ‘hibás feltekeredése’, melyet a könnyűláncok egyedi tulajdonsága határoz meg. Megkülönböztethetünk organizált depozitummal, vagy nem organizált depozitummal, kristályképződéssel járó valamint immunglobulin depozícióval nem járó, de MGUS-hoz köthető vesekárosodást.

A plazmasejt klónok a könnyűlánc amiloidózis (AL) és monoklonális immunglobulin depozíciós betegség 95%-áért, a CLL (krónikus limfocitás leukémia) eredetű klónok az immunotaktoid glomerulopátia (ITG) 50%-áért felelősek. Proliferatív glomerulonefritisz monoklonális immunglobulin depozícióval (PGNMID) betegségben 50%-ban CD20+ klónok mutathatóak ki, melyek fele CD38 koexpressziót is mutat. A limfoplazmocitás limfóma klónok I-es típusú krioglobulinémiában a leggyakoribbak. A leggyakoribb MGRS szövettani típus az immunglobulin eredetű amiloidózis (64 %), melyet a monoklonális immunglobulin depozíciós betegség (11 %), krioglobulinémia (6%), PGNMID (6%) követ, a többi előfordulása 5% alatti. A fibrilláris GN (glomerulonefritisz) kapcsán végzett újabb vizsgálatok azt bizonyították, hogy a paraffinba ágyazott metszetek pronáz emésztése után legtöbbször nem monoklonális, hanem poliklonális az immunglobulin depozíció, emiatt MGRS csoportba sorolása megkérdőjeleződött az utóbbi időben. Paraneoplasztikus glomerulopátiáról beszélhetünk, ha a meglévő hematológiai kórképhez társul nem immunglobulin depozícióval járó glomerulonefritisz. A vesebetegség sokszor az első jel, a kivizsgálás során derül fény fennálló vérbézszeri eredetre. A betegség kialakulása független a tumortömegtől, a kiterjedéstől.

Limfoid eredetű hematológiai kórképekhez leggyakrabban minimális elváltozású nefropátia, szekunder membranózus nefropátia társul, ritkán fokális szegmentális glomeruloszklerózis, IgA nefropátia, AA amiloidózis is kialakulhat. CLL-ben a leggyakoribb glomerulopátia az MPGN, azonban egyéb ritka glomeruláris kórkép, mint ITG vagy krioglobulinémiás GN is kialakulhat, de ANCA (anti-neutrofil citoplazmatikus antitest) asszociált pauci immun félholdas glomerulonefritist is leírtak.

Kiemelhető még az őssejttranszplantáció után kialakuló, leginkább GVHD-hoz (graft versus host betegség) köthető TMA, valamint a de novo glomerulonefritisz, mely gyakran protocadherin FAT 1 pozitív szekunder membranózus nefropátia képében jelentkezik.

Alapbetegséghez, kezeléshez társuló posztrenális okok

Az obstruktív uropátia, posztrenális akut vesekárosodás kialakulását okozhatja limfoproliferatív betegség, a retroperitoneális nyirokcsomók miatti uréter kompresszió, mely hasi ultrahanggal könnyen diagnosztizálható. Retroperitoneális fibrózis fennállásakor (Hodgkin limfómában, nem-Langerhans sejtes hisztiocitózisban) előfordulhat, hogy a beágyazott uréter miatt a vesemedence dilatációja elmarad, az alapbetegség kezelése, a fibrózis mértékének csökkenése, az elfolyási akadály megszüntetése után a vesefunkció javul.

Az újonnan kialakuló vesekövesség differenciál diagnosztikája során gondolni kell a gyakrabban előforduló szarkoidózis és mielóma mellett a limfoproliferatív és mieloproliferatív kórképekre is. Utóbbiakban a kemoterápiás kezelés, TLS talaján megnövekedett húgysavszint, annak exkréciója, valamint a kalcium-foszfát homeosztázis zavara okoz a betegek 5,5%-ban vesekövességet.

A hematológiai kórképekhez társuló vesebetegség megelőzése és kezelése

A vesekárosodás okának tisztázása mindenképp szükséges annak érdekében, hogy adekvát kezeléssel a vesekárosodás mértékét csökkenteni tudjuk. A prerenális akut vesekárosodás megelőzése céljából az euvolemiára kell törekednünk, a volumenhiányt rendezni parenterális folyadékpótlás formájában. Az AKI megelőzésében a volumenkorrekció, hemodinamikai stabilizáció, anémia rendezése igen nagy jelentőséggel bír. Emellett figyelmet kell fordítani az infekciókontrollra, az invazív eszközök szükség szerinti cseréjére, időben történő eltávolítására. Hiperviszkozitás, leukosztázis esetén leukaferézis szükséges, mely a vese és egyéb szervek perfúzióján is javíthat.

A folyadékpótlás kiemelten fontos a tubuluskárosodás, TLS megelőzése szempontjából is. A veseperfúzió fenntartása a húgysav, kálium és foszfát exkréció alapköve, mellyel a vesepótló

kezelés bevezetése is halasztható. Húgysavcsökkentő kezelés minden kemoterápiás szer adása esetén indokolt. A TLS profilaxisa mellett a húgysavszint csökkentése a kristályos tubulopátia, vesekövesség kialakulását is mérsékli az urát exkréció csökkenése által, melyben a febuxostat az allopurinollal szemben kedvezőbbnek mutatkozott.

Urát oxidáz alkalmazása mellett a TLS kialakulása mérséklődött, de nem különbözött az allopurinolt alkalmazó kontrollcsoporttól. A rasburicase nem csökkentette a halálozás vagy a veseótló kezelés bevezetésének arányát sem.

TMA megelőzésére nagy körültekintéssel szükséges a gyógyszereket megválasztani.

Kontrasztanyag nefrotoxiciás kivédésére 30 ml/p/1,73 m² eGFR érték alatt a betegek előkészítése, izoozmoláris kontrasztanyag alkalmazása indokolt, ismételt vizsgálat 5-7 napig nem ajánlott.

Proximális tubulopátia, társuló glomerulopátia, akut tubulointersticiális nefritisz, vagy egyéb akut parenchymás vesekárosodás esetén, amennyiben pre- vagy posztrenális ok kizárható, illetve, ha az AKI háttérében feltételezett akut tubuláris nekrosis 2-3 hét után nem oldódik, vesebiopszia elvégzése indokolt. A gyógyszer provokálta ATIN (akut tubulointersticiális nefritisz) esetén az adott gyógyszer azonnali elhagyása szükséges, mérlegelendő rövid idejű steroid kezelés az intersticiális gyulladás mérséklésére.

Hiperviszkozitás szindrómában, I-es típusú krioglobulinémiában jelentkező súlyos, életveszélyes szervi károsodások esetén, valamint cylinder nefropátiában plazmaferezis kezelés lehet indokolt. Cast nefropátiában high cut-off membrán hemodialízis is szóba jön a könnyűlánc terhelés mérséklésére. Plazmacsere azoknál ajánlott, akiknél az érintett könnyűlánc mennyisége >1500 mg/l, vagy ha a könnyűlánc mennyisége <1500 mg/l, de a vesebiopszia cylinder nefropátiát igazol. Az aferezisnek a legalább 50 %-os könnyűlánc redukciót kell céloznia, ennek sikertelensége esetén a plazmaferezis felfüggesztése, bortezomib alapú kemoterápiás kezelés mellett daratumumab ajánlott.

Az újabb CAR-T (kiméra antigén receptor T sejt) kezelés kapcsán az AKI kialakulásának kockázata akár 50-90%, melyet az egyéb vesekárosodást okozó eltérések befolyásolnak. A vesekárosodás, mely leggyakrabban tubuluskárosodás, többségében reverzibilis.

A mielómás betegek biszfoszfonát kezelésével az AKI kialakulásának valószínűsége csökkenthető, hiperkalcémia mérséklése előnytel jár az esetlegesen kialakuló biszfoszfonát nefropátiával szemben.

Posztrenális vesekárosodás esetén az akadálytalan vizeletfolyás biztosítása szükséges, a tumortömeg (nyirokcsomó okozta kompresszió) csökkenésével az elfolyás is megoldódhat, perzisztáló elfolyási zavar esetén tartós vizeletdeviáció elvégzése indokolt.

Onkohematológiában használt szerek renális mellékhatásai

A hematológiai betegségek kezelésében a klasszikus kemoterápia mellett molekulárisan célzott terápia alkalmazása is lehetséges. Az elmúlt évtizedben a sejtbiológia fejlődése olyan daganatellenes szerek kifejlesztéséhez vezetett, amelyek specifikus molekuláris útvonalakat céloznak, a daganat növekedésében és progressziójában szerepet játszó molekulák befolyásolásával gátolják a daganat progresszióját. Kiemelendő ezek közül az ibrutinib, a BTK (Bruton tirozin-kináz) gátlók első képviselője, mely jelentősen javította a prognózist a magas genetikai kockázatú, a hagyományos kemo-immunoterápiára rezisztens krónikus limfocitás leukémiában, köpenysejtes limfómában és Waldenström makroglobulinémiában is.

A használt szerek többsége azonban nefrotoxikus, a magasvérnyomástól kezdve mind akut, mind idült vesekárosodás kialakulhat, ezért nagy körültekintéssel javasolt alkalmazni, figyelembe véve a lehetséges mellékhatásokat is.

Könnyűlánc amiloidózis renális manifesztációja

A könnyűlánc amiloidózis a vesebiopsziás mintában könnyen azonosítható. A PAS negatív, amorf, acelluláris anyag lerakódása jellegzetes, mely Kongó vörössel festve jellegzetes festődést mutat. A Kongó vörös pozitív területek polarizációs mikroszkóp alatt almazöld kettőtörést mutatnak, az elektronmikroszkópia az amiloid fibrillumok (8-12 nm átmérőjű organizált depozitum) jelenlétét megerősíti. Az amiloidózis a mezangiumban kezdődik, így leggyakrabban, az esetek 97%-ban glomeruláris amiloid depozíció igazolható, ezt követi a vaszkuláris amiloid lerakódás (85%), valamint a tubulointersticiális érintettség (58%). Legkevésbé a tubulus bazálmembrán érintettségével (8%) találkozhatunk.

A glomeruláris lerakódás jelentős vagy nefrotikus proteinuriát eredményez. Amikor az amiloid túlnyomórészt az artériákban és az arteriolákban rakódik le, a proteinuria alacsonyabb, a veseelégtelenség előrehaladottabb. A veseelégtelenség kialakulásában a masszív glomeruláris és vaszkuláris amiloid lerakódás következményeként intersticiális fibrózis, tubulus atrófia jelentős szerepet játszik, azonban a tubulointersticiális - és a tubulus hámsejt elváltozásai az intersticiális amiloid lerakódás következményei is lehetnek. A tubulus bazálmembrán amiloid depozíció vizsgálata eddig kevés figyelmet kapott.

Célkitűzések

Munkám célja a hematológiai kórképekben jelentkező változatos veseelváltozások tudományos igényű tanulmányozása volt. A hematológián gondozottak veseérintettségének felismerése, illetve az elsődlegesen nefrológián jelentkező betegek esetleges kemoterápiás kezelése céljából szoros szakmai kapcsolatot alakítottam ki a hematológus kollégákkal. A vese szövettani elváltozások pontos értékelését, a klinikai adatokkal történő ismételt egybevetését a nefropatológus kollégával való együttműködés biztosította. A fentieknek köszönhetően eddig két munkát tudtam nemzetközileg jegyzett folyóiratban publikálni. PhD értekezésemben ezt a két vizsgálatot ismertetem.

Vizsgálat 1.: Könnyűlánc amiloidózisos betegekben a vesetubulus bazálmembránba történő amiloid lerakódás vizsgálata

Az amiloidózis glomeruláris érintettsége jól ismert, a tubulointersticium vizsgálata azonban eddig kevés figyelmet kapott. Célul tűztem ki az alábbiak megállapítását:

1. A könnyűlánc lerakódás milyen gyakorisággal észlelhető a vese különböző struktúráiban?
2. Milyen tényezők játszhatnak szerepet a tubulus bazálmembránba történő amiloid lerakódásban?
3. Milyen klinikai következményekkel jár az amiloid tubulus bazálmembránba való lerakódása, befolyásolja-e vesebetegség progresszióját?

Vizsgálat 2.: Ibrutinib alkalmazása során kialakult akut vesekárosodás vizsgálata

Ibrutinib adása kapcsán korábban egyértelműen nem dokumentáltak súlyos AKI-t. Célul tűztem ki az alábbiak megállapítását:

1. Milyen klinikai tünetek esetén kell ibrutinib okozta AKI-ra gondolni?
2. Milyen szövettani képpel jár az ibrutinib okozta AKI?
3. Milyen patomechanizmus játszhat szerepet a mellékhatásban?

Betegek és módszerek

Vizsgálat 1.

Vizsgálati populáció

A Debreceni Egyetem Klinikai Központ (DE KK), Belgyógyászati Intézet Hematológiai Tanszékén a MGUS-al diagnosztizált betegek szűrővizsgálata (vesefunkció, proteinuria, vizelet üledék) során kiemelt, valamint a nefrológiai járóbeteg és fekvőbeteg-ellátó helyekről DE KK Nephrológiai Tanszékre referált betegek között összesen 630 betegben végeztünk perkután vesebiopsziás vizsgálatot 2015-2022. között. Ezek retrospektív feldolgozása során 12 esetben igazolódott könnyűlánc amiloidózis. Munkámban ezen betegek adatait gyűjtöttem össze és elemeztem részletesen.

Módszerek

Vesebiopsziás minta vétele, szövettani feldolgozása

A vesebiopsziát perkután, ultrahang vezérelt módon végeztük a betegek tájékoztatása, beleegyezése, előkészítése után. A kivett minta szövettani feldolgozása DE KK Patológiai Intézetében történt. A rutin immunfluoreszcens vizsgálatok; IgG-IgA-IgM-C3-C1q-fibrinogén-kappa-lambda mellett minden esetben Kongó vörös festést is végeztek, mely után polarizációs mikroszkóp alatt is vizsgálták a mintákat. Elektronmikroszkópos feldolgozás, ultranagy nagyítással végzett részletes vizsgálat során a könnyűlánc és Kongó pozitívnak megfelelő területeket elemeztük organizált depozitum, amiloid lerakódás irányában. Ennek során pontos képet kaptunk a tubulus bazálmembrán érintettségéről is, emellett egyéb, nem amiloid eredetű organizált depozitumokat is azonosítottunk.

Hematológiai vizsgálatok

A betegeknél a könnyűlánc terhelés megítélésére, az alapbetegség (MGRS, mielóma vagy egyéb B sejtes kórkép) igazolására a vesebiopsziával egy időben csontvelői mintavételt végeztek DE KK Hematológia Tanszéken. A csontvelői minta további vizsgálata során áramlási citometria, citogenetika, FISH (fluorescein in situ hibridizáció) vizsgálat történt DE KK Laboratóriumi Medicina Intézetében a napi rutinban használt módszerek szerint.

Extrarenális érintettség megítélése

Extrarenális tünetek (kardiális, gasztrointesztinális, neuropátia) keresésére a célzott anamnézis felvételén és fizikális vizsgálaton túl minden esetben NT-pro-BNP, kardiális

troponin T és szív ultrahang vizsgálat történt. Neuropátia gyanújakor ENG (elektroneurográfia) vizsgálatot végeztünk.

Statisztikai módszerek

A betegek kis száma miatt statisztikai értékelést nem végeztünk.

Vizsgálat 2.

Vizsgálati populáció

A hematológiai kórképekhez társuló idült vesebetegség szűrése mellett folyamatosan biztosítottuk a hematológiai tanszék által gondozottak nefrológiai konzíliumát. Akut vesekárosodás gyanújakor a diagnózis megerősítésén túl minden esetben szükségesnek tartottuk a háttérben álló ok megállapítását. Amennyiben pre-és posztrenális eredet, tumorlízis vagy egyéb ismert ok nem volt, mérlegeltük esetleges gyógyszer mellékhatás lehetőségét. Egy 76 éves ibrutinibbel kezelt CLL-es betegben 4 héttel a kezelés indítása után alsó végtagi purpurák és talpi fájdalom kivizsgálása kapcsán észlelt AKI háttérében a gyógyszer provokáló szerepe merült fel. Korábban ilyen mellékhatást még nem irtak le, ezért érdemesnek tartottuk az eset részletes feldolgozását és közlését. A beteg kórtörténetét az eredmények fejezetben ismertetem.

Módszer

Szövettani vizsgálat

Perkután, ultrahang vezérelt vesebiopsziát végeztünk a beteg tájékoztatása, beleegyezése, előkészítése után. A kivett minta szövettani feldolgozás során a rutin immunfluoreszcens vizsgálatok IgG-IgA-IgM-C3-C1q-fibrinogén-kappa-lambda mellett az alapbetegséghez köthető B sejtes intersticiális infiltráció megítélésére CD3-CD20-CD68-CD117 felszíni marker jelölést alkalmaztunk. Emellett elektronmikroszkópos feldolgozás is történt az ultrastrukturális elváltozások megítélése céljából.

Eredmények

Vizsgálat 1.

A 2015-2022. között végzett perkután vesebiopsziás anyagunk retrospektív vizsgálata során 12 betegben (12/630=1,9%) igazolódott könnyűlánc amiloidózis. A szövettani feldolgozás során 12 beteg közül 8 esetben a glomeruláris amiloid lerakódás mellett intersticiális, közülük négyben tubulus bazálmembrán amiloid depozíciót is találtunk.

Az amiloidózis hátterében a hematológiai kivizsgálás, a csontvelővizsgálat, illetve az M komponens alapján 8 esetben MGRS, 3 esetben mielóma multiplex, 1 esetben B sejtes limfóma állt. A lambda könnyűlánc felülreprezentált volt a teljes kohorszban, a TBM (tubulus bazálmembrán) érintettség tekintetében azonban a könnyűlánc típusa nem különbözött (kappa/lambda 1/3 vs 3/9).

A TBM amiloid depozícióval diagnosztizált 4-ből 3 esetben előrehaladott glomeruloszklerózist és tubulointersticiális károsodást igazoltunk a diagnózis felállításakor, a vesebetegség súlyosabbnak mutatkozott: eGFR 9-19 ml/p/1,73 m² közötti volt, és a kemoterápiás kezelés ellenére a vesebetegségük progrediált. A negyedik esetben azonban a szklerózis és fibrózis elhanyagolható mértékű volt és a veseműködés az utánkövetés során megtartott maradt kemoterápia nélkül, csupán konzervatív kezelés alkalmazása mellett annak ellenére, hogy a TBM-ben nemcsak az amiloid fibrillumokat, hanem egy másik organizált depozitumot, diabéteszes fibrillózist is ki tudtunk mutatni. A három esetben jelentős amiloid depozíció volt megfigyelhető az arteriolákban, kisebb erekben, mely a negyedik esetben hiányzott. A TBM depozíció nélküli betegek között is nagyobb mértékű volt a fibrózis azokban, akiknél az amiloid lerakódás az erekben kimutatható volt az intersticiális fibrózis-tubulus atrófia (IFTA 10 és 50 % közötti), szemben a vaszkuláris érintettség nélküli betegekben (IFTA 10 % alatti).

Glükózuriát csak egy, TBM érintettség nélküli esetben igazoltunk, proximális tubulopátiára, Fanconi szindrómára utaló egyéb eltérés sem volt, egyik betegünknél sem volt poliuria vagy diabétesz inszpidus. Az egyik TBM érintettség nélküli könnyűlánc amiloidózisos betegnél cast képződés, cylinder nefropátia is igazolódott, amiloid cast-ra a Kongó festés nem utalt.

Vizsgálat 2.

Esetismertetés

A 76 éves férfi anamnézisében depresszió, hipertónia, korábbi rendszeres dohányzás és alkoholfogyasztás szerepel. 2018. januárban rutin vérvétel során észlelt magas fehérvérsejtszám (42 G/l), túlnyomórészt limfocita (32 G/l) miatt hematológiai gondozása indult. A perifériás

áramlási citometria során 77%-ban patológiás B sejtek voltak kimutathatóak. 2020. januárban hasi panaszok miatt végzett CT vizsgálat jelentős szplenomegáliát, paraaortikus nyirokcsomó megnagyobbodást mutatott, fehérvérsejtszám 116 G/l-re emelkedett, ekkor szérum kreatinin 59 $\mu\text{mol/l}$ volt. A prognosztikai markerek közül kiemelhető a 13-as monoszómia, TP53 (17p13.1) deléción, és az immunglobulin nehézlánc variábilis régió borderline (homológia: 97,28%) mutációs státusza. Progresszió miatt március 26-án ibrutinibet indítottak napi 420 mg adagban. Négy hét múlva, április 28-án alsó végtagi purpurák, mindkét lábfej, talp égő fájdalma, jelentős Scr emelkedés (296 $\mu\text{mol/l}$) miatt nefrológiai osztályunkra vették. Másnap megtartott vizelet mennyiség ellenére Scr 365 $\mu\text{mol/l}$ -re emelkedett, jelentős vizelet protein-kreatinin hányados (uPCR 70 mg/mmol) mellett mikroszkópos hematuriát észleltünk. Vizelet elektroforézis tubuláris proteinuriát igazolt. A szérumban mérsékelt húgysav (537 $\mu\text{mol/l}$), foszfát (1,85 mmol/l) emelkedésen, kissé csökkenő fehérvérsejt számon (98,8 G/l), anémián (Hb 113g/l) kívül egyéb eltérést nem találtunk, kálium, tCO₂, kalcium, trombocita és eozinofil sejtszám, máj és izoenzimok, immunglobulin és komplement szintek normál tartományban voltak. A sürgős ANCA és a glomeruláris bazálmembrán elleni antitest vizsgálat negatív eredményt adott. Ultrahang vizsgálat megtartott veseméreteket mutatott, elfolyási akadály nem volt. A gyorsan romló vesefunkció miatt 1 mg/tskg dózisban parenterális metilprednizolont indítottunk, az ibrutinibet elhagytuk. A kezelés 4. napján elvégzett vesebiopszia megerősítette a klinikailag valószínűsített ATIN-t. Szteroid kezelést tovább folytattuk, emellett bőrtünetei, alsó végtagi zsibbadásos panaszai teljesen megszűntek, a kezelés 11. napján Scr 125 $\mu\text{mol/l}$ -re csökkent, proteinuria, hematuria nem volt észlelhető. Az intézeti kezelés alatt fellépő pitvarfibrilláció, magas stroke rizikó-score miatt apixabant állítottunk be. A szteroidot 3 hónap alatt fokozatosan leépítettük, eGFR 56 ml/p/1,73m² körül (Scr 109 $\mu\text{mol/l}$) stabilizálódott. A tovább emelkedő fvs (160 G/l) miatt 2020. augusztusában rituximab - venetoclax kezelés indult, rasburicase és allopurinol profilaxis mellett TLS nem lépett fel.

A vesebiopszia betegünkben igazolta a klinikailag valószínűsített gyógyszer indukálta ATIN-t. A mintában a glomerulusok félholdképződést vagy egyéb jelentős eltérést nem mutattak. Az intersticiumban B sejt infiltráció nem volt, fokálisan intenzív, kevert lobsejt intersticiális beszűrődés, néhány eozinofil sejt látszott a megelőző 3 napos steroid kezelés ellenére. Immunfluoreszcencia során glomerulárisan illetve az erekben, intersticiumban, tubulusokban immundepozitum nem volt, ezt az elektronmikroszkópia is megerősítette. Az ATIN kialakulásában a jelentős számban jelenlévő CD20 pozitív B-sejteken, CD3 pozitív T-sejteken és CD68 pozitív makrofágokon kívül a kevés CD117 pozitív masztocita is szerepet játszhatott.

Megbeszélés

Vizsgálat 1.

A 2015-2022 között eltelt 7 év során végzett perkután vesebiopsziás anyagunk retrospektív vizsgálata során 12 esetben (a biopsziák 1,9 %-ában) azonosítottunk könnyűlánc amiloidózist. A 12 beteg közül 8 esetben tudtunk intersticiális amiloid lerakódást, míg 4 betegnél tubulus bazálmembrán amiloid depozíciót igazolni. Az intersticiális érintettség a szakirodalmi adatokkal összhangban volt, Fan és mtsi által végzett vizsgálat közel hasonló mértékű, 63,7 %-os (165/259 eset) intersticiális amiloid depozíciót igazolt. A Mayo Klinika anyagában szisztémás (85,9% immunglobulin eredetű) amiloidózis esetén az esetek 58 %-ban volt intersticiális érintettség, tubulus bazálmembrán depozíciót azonban ritkán, csak 8%-ban (38/470) találtak. Anyagunkban a 4 TBM érintettséggel járó beteg közül 3 előrehaladott stádiumban volt a betegség felismerésekor, a vesekárosodás súlyosabbnak mutatkozott; az eGFR 9-19 ml/p/1,73 m² között volt, magasabb volt az IFTA és glomeruloszklerózis aránya. A késői diagnózis valószínűleg hozzájárult a vizsgálatunkban észlelt gyakoribb TBM érintettséghez, hiszen a Mayo kohorszban az átlagos szérum kreatinin szint csak 1,3 mg/dl volt.

Az előrehaladott glomeruloszklerózist és tubulointersticiális károsodást mutató 3 betegben a kemoterápiás kezelés ellenére a vesebetegség progrediált. Az negyedik esetben azonban a szklerózis és fibrózis elhanyagolható mértékű volt és a veseműködés az utánkövetés során 2,5 évig megtartott maradt kemoterápia nélkül, konzervatív kezelés alkalmazása mellett annak ellenére, hogy a TBM-ben nemcsak az amiloid fibrillumokat, hanem másik organizált depozitumot, diabéteszes fibrillózist is ki tudtunk mutatni. Ez arra utal, hogy önmagában a TBM érintettség nem játszik szerepet a tubulointersticiális károsodásban és vesefunkció romlásban. Ezzel szemben vannak ellentétes megfigyelések is. Egy esetközlésben reumatoid arthritisszel kezelt betegben a csekély glomeruláris és hiányzó vaszkuláris érintettség melletti TBM amiloid depozíciót tették felelőssé a veseelégtelenségért. Kuroda reumatoid arthritiszben és könnyűlánc amiloidózisban hasonló gyakorisággal igazolt TBM amiloid lerakódást, ennek a veseműködésre gyakorolt hatása azonban tisztázatlan maradt.

Az említett három esetben jelentős amiloid depozíció volt megfigyelhető az arteriolákban, kisebb erekben is, mely a negyedik esetben hiányzott. A TBM érintettséggel nem járó betegek között, akiknél az amiloid depozíció az erekben kimutatható volt az IFTA 10 és 50 % között változott, akiknél nem volt vaszkuláris érintettség az IFTA 10 % alatti volt. Ez azt jelzi, hogy az amiloid lerakódás következtében kialakuló fokozatos érlumen szűkület, elzáródás hozzájárulhat az előrehaladott tubulointersticiális károsodáshoz. Emellett szól a Mayo klinika tanulmánya is. A 234 könnyűlánc amiloidózisos betegük között 12 esetben csak vaszkuláris

érintettségel járt a vese amiloidózis. Fontos kiemelni, hogy összehasonlítva a diffúz amiloid depozícióval és a csak vaszkuláris érintettséggel diagnosztizáltakat megállapították, hogy utóbbi csoportban mind a kezdeti, mind az utánkövetési szérum kreatinin érték jelentősen magasabb, míg a túlélés szignifikánsan rövidebb volt. A könnyűlánc terhelés az AL amiloidózis prognózisának független előrejelzője. A negyedik esetünkben hiányzó vaszkuláris érintettség és a kisebb könnyűlánc terhelés (csak fokális – szegmentális glomeruláris amiloid depozíció) magyarázhatja a kedvezőbb prognózist.

Negyedik esetünkben a hosszan fennálló diabétesz szövődményeként a szövettan diabétesz nefropátiát is igazolt, a nem amiloid TBM organizált depozitumot diabéteszes fibrillózisként azonosítottuk. Ezek a fibrillumok általában hasonló átmérőjűek (10 nm) mint az immunglobulin eredetű amiloid depozitumok (8-12 nm), melyek főként a kiszélesedett mezangiális területeken láthatóak. Ezek egyfajta fibrilláris, glikozilált fibrillumok, melyek kollagén keresztkötés révén vagy egyéb fehérjékkel kapcsolódva a katabolizációjukat lehetetlenné teszik. Az N-glikoziláció a könnyűlánc amiloidogenezisében is fontos szerepet játszik, vagyis esetünkben a kollagén rostok segíthették a könnyűlánc precipitációt. Ez magyarázhatja a betegünk karpális alagút szindrómáját is, ami mind diabétesz szövődménye, mind amiloid depozíció jele lehet. Előfordulása amiloidózisban gyakoribb és itt a betegség első tünete is lehet. A későbbi műtét betegünkben is egyértelműen könnyűlánc eredetet igazolt.

A vesefunkcióra gyakorolt bizonytalan hatáson kívül a TBM amiloid lerakódás nem járt egyéb klinikai következménnyel. Glükózuriát csak egy, TBM érintettség nélküli esetben igazoltunk, proximális tubulopátiára, Fanconi szindrómára utaló egyéb eltérés sem volt. Fanconi szindróma jellemzően a jelentős könnyűlánc túltermelés, a proximális tubulus reabszorbeáló képességének kimerülése következtében alakul ki. Szövettanilag a könnyűláncal összefüggő kristályképződés vagy anélkül jelentkező proximális tubulopátia jellemzi. Ritkán, egyes esetközlés alapján intracelluláris amiloidképződés - amiloid proximális tubulopátia – is kialakulhat. Az egyik TBM érintettség nélküli könnyűlánc amiloidózisos betegünkénél cast képződést, cylinder nefropátiát is ki tudtunk mutatni. Amiloid cast képződés sem ritka jelenség, esetünkben a Kongó festés nem utalt erre.

Egyik betegünkénél sem volt poliuria vagy diabétesz inszpidusz, melyről döntően tubulointersticiális amiloid lerakódásban - főként a velóállomány érintettsége esetén - számoltak be. Csekély glomeruláris érintettség, kisebb proteinuria esetén a klinikai kép akut intersticiális nefritiszre utalhat, különösen az erre hajlamos betegekben, pl. Sjögren szindrómában. Nem észleltünk intersticiális amiloid lerakódás által kiváltott óriássejtes reakciót

sem, mely ritka, jellemzően AA amiloidózisban fordul elő, de leírták könnyűlánc amiloidózisban, LCDD-ben (könnyűlánc depozíciós betegség) is.

Az amiloid képződésben fontos szerepet játszik a könnyűlánc típusa és a mutációk száma. A lambda könnyűlánc lényegesen amiloidogénebb mint a kappa. A lambda könnyűlánc variábilis doménje (hipervariábilis régiója) rendelkezik a legtöbb, legkiterjedtebb ún. nem-konzervatív mutációval összehasonlítva a többi régióval, illetve a kappa könnyűlánccal. A lambda könnyűlánc felülreprezentált volt a kohorszunkban is, a TBM érintettség tekintetében azonban a könnyűlánc típusa nem különbözött (kappa/lambda 1/3 vs. 3/9).

Könnyűlánc amiloidózisban az amiloidogenezisről sok információ áll rendelkezésre, azonban a TBM érintettség kialakulásáról keveset tudunk. Az amiloid képződés a mezangiumban kezdődik. A mezangiális sejtek normál simaizom fenotípusa makrofág fenotípusúra változik a prekursor könnyűlánc felismerésekor. Az amiloidogén könnyűláncok a mezangiális sejtekbe internalizálódnak, majd a lizoszómákba kerülnek. Itt a lebontásuk az egyedi tulajdonság miatt sikertelen marad, a konformációváltás során amiloid fibrillumá alakul. A proximális tubulusban is ugyanez a folyamat valószínű. A proximális tubulussejtek a megalin-cubilin receptorokon keresztül klathrin dependens endocitózissal képesek a könnyűláncot reabszorbeálni, így az amiloid a tubulus sejtekben is képződhet. A TBM elektronmikroszkópos vizsgálata során megállapítottuk, hogy két esetünkben az amiloid felhalmozódás inkább a TBM sejt felőli, míg egy esetünkben inkább az intersticiális oldal felőli részen volt kifejezettebb. Ez arra utal, hogy az amiloid lerakódás az intersticium felől is kialakulhat. Bár a peritubuláris kapillárisok fenestrált endotéllel rendelkeznek, a bazálmembránjuk ugyanúgy áthatolhatatlan az amiloid számára, mint a glomeruláris bazálmembrán.

Ezzel a vizsgálattal kívántuk felhívni a figyelmet az amiloid TBM-ba való lerakódásának esetleges szerepére. A kis esetszámú tanulmányunk azt jelzi, hogy ez általában a betegség késői stádiumában jelentkezik jelentős könnyűlánc terhelés mellett, azonban előfordulhat kisebb amiloid terhelés esetén, és önmagában nem vezet vesefunkció romláshoz vagy tubuláris diszfunkcióhoz. Az amiloid lerakódás a TBM-ben nemcsak a 'rosszul hajtogatott' immunglobulinok koncentrációjától és tulajdonságaitól függ, hanem a helyi környezettől is. A „diabéteszes fibrillózis” kiváltó tényező lehetett.

Vizsgálat 2.

A CLL kezelésében az elmúlt évtizedben jelentős előrelépések történtek. Betegünknel a prognosztikai vizsgálatok egyértelműen rossz prognózist, rövid túlélést jeleztek, az ajánlásoknak megfelelően az alapbetegség progressziójakor ibrutinib kezelést indítottak, mely után 4 hét múlva non-oliguriás AKI lépett fel. A klinikai kép és a vese ultrahangos vizsgálata alapján prerenális illetve posztrenális ok, a laboratóriumi vizsgálatok alapján TLS kizárható volt. A proteinuria és mikroszkópos hematuria alapján glomeruláris vagy tubulointersticiális károsodás egyaránt felmerült. Mivel szérum kreatinin és vizeletvizsgálat a kezelés megkezdése előtt egy hónappal történt, nem volt kizárható, hogy a veseérintettség esetleg magának a CLL-nek a következménye. A leukémiás sejtek intersticiális infiltrációja általában a vesék megnagyobbodásával, a paraneopláziás glomeruláris kórképek proteinuriával, sokszor nefrózis szindrómával járnak, melyek esetünkben hiányoztak. Biztos kizárásuk vagy megerősítésük azonban csak vesebiopsziával lehetséges, mely lehetővé teszi a változatos szövettani kórformák elkülönítését is. A Mayo klinika 10 éves kohorsz vizsgálatában a CLL-es betegek 1,2 %-ában volt szükség vesebiopsziára veseelégtelenség, illetve nefrózis szindróma miatt.

Betegünk bőrtünetei és súlyosbodó neuropátiás panaszai az ibrutinib elkezdését követően jelentkeztek, az ezek vizsgálata során felismert AKI háttérében is az ibrutinib provokáló hatását valószínűsítettük. A potenciálisan életmentő gyógyszer kihagyását a vesebiopszia elvégezhetősége is indokolta. Az ibrutinib a trombocita BTK gátlása révén gátolja a kollagén indukált trombocita aggregációt, invazív beavatkozások előtt és után 3-7 nappal kihagyását javasolják. A trombocitopátiának szerepe lehet az általában 2 hónap után jelentkező nem-palpálható petechiák kialakulásában, melyek kezelést, ibrutinib dózisszökkenést nem igényelnek. Betegünkben az 1 hónapon belül megjelenő bőrtünetek inkább vaszkulitisz gyanúját keltették. Az ilyen korai, palpálható purpuriform jelenségek súlyosabbak, a kezelés abbahagyását, szteroid kezelést tehetnek szükségessé, a gyógyszer ismételt adásakor újra jelentkezhetnek. Betegünkben a purpurával egyidőben egyre súlyosabb panaszokat okozó perifériás neuropátia jelentkezett. Hematológiai malignus kórképekben nem ritka a perifériás neuropátia. Ibrutinib javíthatja (anti-myelin asszociált glikoprotein mediáltat), ugyanakkor elvétele provokálhatja is a neuropátiát ismeretlen mechanizmussal. Esetünkben a bőr és vesetünetekkel való egyidejű jelentkezése kísért vaszkulitisz lehetőségét vetette fel.

A klinikai kép leginkább gyógyszer indukálta ATIN-t valószínűsített, de IgA vagy ANCA asszociált kísért vaszkulitisz is felmerült a fenti tünetek alapján. A vesefunkció gyors romlása miatt a gyógyszer kihagyása mellett már a vesebiopszia előtt szükségesnek tartottuk szteroid kezelés elkezdését. A vesebiopszia igazolta a gyanúkat. Ibrutinib kezelés mellett kialakult

vesebiopsziával igazolt akut tubulointersticiális nefritist eddig egy esetben közöltek, azonban abban a betegben idült vesebetegség mellett prerenális komponens, hasmenés is szerepet játszott az akut vesekárosodás kialakulásában.

A gyógyszer okozta ATIN hátterében hiperszenzitív reakciót valószínűsítünk, melyet elsősorban a Th2 citokin válasz jellemez. Előfordulása szokatlan, mert az ibrutinib megakadályozhatja a citokin felszabadulást CLL-es betegekben, csökkenti a megemelkedett citokin és kemokin szinteket, és a Th1 irányba polarizálja a T sejteket. A makrofág válasz az M1-ről az M2-irányába tevődik át az egérmodell és humán vizsgálatok alapján is. Esetünkben nem vizsgáltuk a citokin szinteket. A közelmúltban végzett vizsgálat alapján egészségesekhez képest ATIN betegek szérumában és vizeletben számos citokin szintjét magasabbnak találták, de a Th2 válaszra jellemzők szintje nem különbözött.

Mivel az ATIN legtöbbször vesére korlátozódik, a vizeletszintek vizsgálata relevánsabb. A Th2-re jellemző TNF-alfa (tumornekrózis faktor-alfa) szintje a vizeletben magasabb ATIN-ben az egyéb okú akut vesekárosodáshoz képest, de ebben a masztocita aktiváció is szerepet játszhat, melyet a magasabb IL-9 szint jelez. A biopsziás mintánkban a hízósejtek is jelen voltak.

A szteroid kezelés mellett 2 hét alatt megszűnt a proteinuria, hematuria, jelentősen javult a vesefunkció. A szteroid kezelés haszna ATIN-ben vitatott, és sokan csak a felelősnek tartott gyógyszer kihagyása ellenére 3-5 napon belül nem javuló vesefunkció esetén tartják indokoltnak adását. Ez a kivárás minden bizonnyal rosszabb vesefunkciót, alacsonyabb szinten stabilizálódó GFR-t eredményezhetett volna. Malignus betegségek esetén a vesefunkció minél jobb megőrzését a későbbi noxák miatt esetleg rárakódó AKI megelőzése szempontjából is fontosnak gondoljuk.

Az ibrutinibnek minimális a renális klirensze. Vesebetegeknek is biztonsággal adható, beszűkült vesefunkció esetén a dózismódosítások segíthetnek a tolerálhatóság javításában a hatékonyság csökkentése nélkül, 30 ml/p/1,73 m² eGFR érték alatt a betegek monitorizálása szükséges. Ibrutinib alkalmazása mellett kialakuló nefrózissal járó primer FSGS-t, valamint akut tubuláris károsodást közöltek, ibrutinib indukálta ATIN-ról nincs esetismertetés. Egyéb BTK gátló alkalmazása (nemtabrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib) mellett kialakuló vesekárosodásról szakirodalmi adat nem áll rendelkezésre.

Esetismertetésünkkel az ibrutinib körültekintő alkalmazására kívántuk felhívni a figyelmet. A gyógyszert a B sejtek jelátviteli gátlása, az autoantitest és citokin képzés csökkentése miatt egyre több betegségben alkalmazhatják, így a mellékhatásával is egyre gyakrabban kell számolni. Esetünk közlése hozzájárulhat az ATIN patomechanizmusának további tanulmányozásához is.

Következtetések, új megállapítások és azok klinikai jelentősége

A hematológiai kórképekhez társuló vesebetegségekről egyre több adatunk van, ennek köszönhető az MGRS fogalmának 2012-ben történt megszületése is. A vesebetegségek egy része azonban nem az alapbetegséggel, hanem annak kezelésével kapcsolatos. Az új, innovatív gyógyszerek a betegség jobb kezelését teszik lehetővé, azonban mellékhatásprofiljuk teljességgel nem feltárt.

Jelen értekezés két vizsgálat eredményeit foglalja össze. Az elsőben a hematológiai kórképekhez társuló könnyűlánc amiloidózisban a TBM érintettségét, annak a vesebetegség progressziójára kifejtett szerepét vizsgáltuk, míg a másodikban egy hematológiai kórkép kezelése során kialakuló akut vesekárosodás új etiopatogenezisét azonosítottuk.

Vizsgálataink során az alábbi új megállapításokat tettük:

Vizsgálat 1.

1. A B- és plazmasejtes betegségekhez (mielóma multiplex, MGUS, B sejtes limfóma) társuló könnyűlánc amiloidózisban a korábbi vizsgálatokhoz képest gyakrabban, a betegek harmadában észlelhető a vesetubulus bazálmembránjába történő amiloid lerakódás.
2. A TBM-ba való amiloid lerakódás a betegek többségében előrehaladott glomeruloszklerózissal és intersticiális fibrózissal társul, vagyis legtöbbször előrehaladott stádium, hosszabb/nagyobb könnyűlánc terhelés következménye.
3. A TBM amiloid depozíció felléphet a hematológiai betegség és veseérintettség korai szakaszában is, önmagában nem jár klinikai következménnyel, nem fokozza a vesebetegség progresszióját.
4. Az amiloid TBM lerakódásában lokális tényezők, így a diabéteszes fibrillózis is szerepet játszhat.

Vizsgálat 2.

5. Elsőként igazoltunk tubulointersticiális nefritisz okozta akut vesekárosodást ibrutinib alkalmazása mellett.
6. A mellékhatás felismerése miatt ibrutinib kezelés során a vesefunkció és a vizelet rendszeres, esetleges egyéb mellékhatás (purpura, neuropátia, pitvarfibrilláció) jelentkezésekor pedig soron kívüli ellenőrzése, vesebiopszia mérlegelése szükséges.
7. Az időben történő felismerés, az ibrutinib elhagyása és rövid ideig történő szteroid adás a vesefunkció gyors és teljes mértékű javulását eredményezi, lehetővé téve a későbbi kemoterapiás kezelések folytatását.

Összefoglalás

A hematológiai kórképekhez társuló vesebetegségek vizsgálatakor mindig szem előtt kell tartanunk, hogy a kialakuló akut vagy idült vesekárosodás lehet magának az alapbetegségnek vagy a kezelésének a következménye. AKI esetén a háttér feltárása sürgető, a prerenális és posztrenális ok kizárása után a lehetséges renális okok differenciál diagnosztikájában a vesebiopszia nyújthat segítséget. Hematológiai kórképhez köthető CKD gyanúja esetén szintén a vesebiopszia segíthet abban, hogy a vesekárosodás hátterében intersticiális infiltráció, immunglobulin eredet, vagy egyéb immunmediált folyamat áll.

Első vizsgálatunkban a könnyűlánc amiloidózis okozta idült vesebetegségben a tubulus bazálmembránba történő könnyűlánc amiloid depozíció jelentőségét vizsgáltuk. A 12 betegből álló kohorszunk alapján megállapítottuk, hogy a betegek harmadában kimutatható TBM amiloid depozíció a betegek többségében előrehaladott glomeruloszklerózissal és IFTA-val társul, vagyis legtöbbször előrehaladott stádium, hosszabb/nagyobb könnyűlánc terhelés következménye. Azonban TBM amiloid depozíció felléphet a betegség korai szakaszában is, melyben lokális tényezők, így a diabétesz fibrillózis is szerepet játszhat. Önmagában nem jár klinikai következménnyel, nem fokozza a vesebetegség progresszióját.

Második vizsgálatunkban egy CLL miatt kezelt betegben az akut vesekárosodás hátterében ATIN-t igazoltunk, mely az addigi szakirodalomban egyedülálló volt. Az ATIN egyértelműen a négy héttel korábban bevezetett ibrutinib kezelés okozta. A gyógyszer elhagyása, 3 hónapos szteroid kezelés mellett vesefunkciója normalizálódott.

Vizsgálatainkkal hangsúlyozni szeretnénk a hematológiai kórképekhez társuló CKD és AKI korai felismerésének fontosságát. Emiatt a hematológiai szakorvosi kontrollok alkalmával szükséges a vesefunkció, a vizeletüledék és a fehérjevizelés megbízható vizsgálata is. Indokolt ezen szűrővizsgálatok során kívüli elvégzése vesetüneteken (pl. ödéma, vérnyomásemelkedés) túl minden új jelentős, látszólag nem vesebetegséggel kapcsolatos tünet esetén is. Mind az AKI, mind a CKD etiopatogenezisének feltárására kiemelt hangsúlyt kell fektetni, hogy a kiváltó ok megszüntetésével, illetve a patomechanizmusra ható kezeléssel a vesekárosodás mértékét csökkentjük, a vesebetegség progresszióját mérsékeljük. Emiatt a hematológiai betegség progressziója, vagy gyógyszeres kezelése kapcsán egyéb okkal nem magyarázható hematuria, proteinuria, Scr emelkedés esetén a gyanúba fogható szer elhagyását és vesebiopszia mérlegelését javasoljuk. Súlyos vesekárosodás esetén indokoltnak tartjuk szteroid korai adását is, mely a vesekárosodás mérséklésével lehetővé teszi a kemoterápia folytatását, csökkenti az esetleges rárakódó AKI veszélyét is. A renális remisszió elérésével az életminőség javítható, a kialakuló egyéb szervi eltérések, a kardiovaszkuláris halálozás mérsékelhető.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Prof Dr. Balla Józsefnek, a DE KK Belgyógyászati Klinika igazgatójának és a Nephrológiai Tanszék vezetőjének, hogy lehetővé tette a tanszéken folyó tudományos munkában való részvételemet.

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Mátyus János egyetemi docensnek, aki támogatta és irányította a klinikai kutatási munkámat, segítségemre volt a vizsgálatok megtervezésében és a felmerülő szakmai kérdések megvitatásában. Támogatásával, útmutatásával a szakmai fejlődésemet is segítette.

Köszönöm Prof. Dr. Illés Árpádnak és a Hematológiai Tanszék munkatársainak, hogy kutatásaimat szakmai tanácsokkal támogatták.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Bidiga Lászlónak, aki a vese szövettani vizsgálatok precíz leírása mellett rendkívül nagy segítséget nyújtott a felmerülő szövettani kérdésekben.

Köszönetemet szeretném kifejezni a DE KK Belgyógyászati Intézet Nephrológiai Tanszék és a DE KK Belgyógyászati Klinika A épület valamennyi munkatársának.

Hálás vagyok szolnoki munkatársaimnak, akik a belgyógyászat-nefrológia göröngyös útján egyengették pályámat.

Hálával tartozom családomnak és barátaimnak. Köszönöm szüleimnek, testvéreimnek a türelmet, hogy támogatták a pályaválasztásom, mindig segítségemre voltak.



Nyilvántartási szám: DEENK/494/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Markóth Csilla
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Markóth, C.**, Bidiga, L., Váróczy, L., Kuzskáné File, I., Balla, J., Mátyus, J.: Tubular basement membrane amyloid deposition: is it an indicator of renal progression in light chain amyloidosis?
Ren. Fail. 45 (1), 1-6, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2023.2203776>
IF: 3
2. **Markóth, C.**, Kuzskáné File, I., Szász, R., Bidiga, L., Balla, J., Mátyus, J.: Ibrutinib-induced acute kidney injury via interstitial nephritis.
Ren. Fail. 43 (1), 335-339, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2021.1874985>
IF: 3.222

További közlemények

3. Hashmi, A., Bidiga, L., **Markóth, C.**, Kuzskáné File, I., Balla, J., P. Szabó, R.: Recurrent Iga Nephropathy in A Kidney Transplant Patient: a Case Report.
J. Urol. Ren. Dis. 8 (1), 1-4, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.29011/2575-7903.001302>
4. Berczi, C., Mátyus, J., **Markóth, C.**, Somogyi, T., Kerekes, G., Flaskó, T.: Szokatlan, súlyos uroszepszist okozó candidafertőzés.
Magy. urol. 34 (1), 41-44, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.22591/magyuro12022.1berczics.41>





5. **Markóth, C.:** Primer membranosis nephropathia: a foszfolipáz A2 receptor érán innen és túl.
Orvostovábbk. szle. 1, 57-63, 2021.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 6,222

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,222**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.09.30.

