

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Vizsgálatok hematológiai kórképekkel és kezelésükkel
kapcsolatos vesebetegségekben**

Dr. Markóth Csilla

Témavezető: Dr. Mátyus János



Debreceni Egyetem

Laki Kálmán Doktori Iskola

Debrecen, 2025

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	2
Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	5
2. Irodalmi áttekintés	7
2.1. Az akut vesekárosodás és az idült vesebetegség definíciója	7
2.2. Hematológiai betegségekhez társuló vesebetegségek epidemiológiája	9
2.3. Hematológiai kórképekben előforduló vesebetegségek okai	10
2.4. Társuló veseelváltozások és kockázati tényezők.....	12
2.4.1. Az AKI alapbetegségtől független kockázati tényezői	12
2.4.2. Alapbetegséghez, kezeléshez társuló prerenális okok.....	12
2.4.3. Alapbetegséghez, kezeléshez társuló renális okok.....	12
2.4.3.1. Vaszkuláris	13
2.4.3.2. Tubulointersticiális	13
2.4.3.3. Tubuláris nekrózis.....	14
2.4.3.4. Proximális tubulopátia.....	14
2.4.3.5. Disztális tubulopátia	15
2.4.3.6. Glomerulopátia	15
2.5. Alapbetegséghez, kezeléshez társuló posztrenális okok.....	18
2.6. A hematológiai kórképekhez társuló vesebetegség megelőzése és kezelése.....	19
2.7. Onkohematológiában használt szerek renális mellékhatásai.....	20
2.8. Könnyűlánc amiloidózis renális manifesztációja	22
2.9. Célkitűzések	23
3. Betegek és módszerek.....	24
3.1. Vizsgálat 1	24
3.1.1. Vizsgálati populáció	24
3.1.2. Módszerek	24
3.2. Vizsgálat 2	26
3.2.1. Vizsgálati populáció	26
3.2.2. Módszer.....	26
4. Eredmények	27
4.1. Vizsgálat 1	27
4.2. Vizsgálat 2	32
5. Megbeszélés.....	34

5.1. Vizsgálat 1	34
5.2. Vizsgálat 2	37
5.3. Következtetések, új megállapítások és azok klinikai jelentősége	40
6. Összefoglalás	41
6.1. Summary.....	43
7. Irodalomjegyzék	45
7.1. Saját közlemények listája	54
8. Tárgyszavak	56
9. Köszönetnyilvánítás	57
10. Függelék – megjelent publikációk és kéziratok közleménye	58

Rövidítések jegyzéke

AKI: akut vesekárosodás

AL: könnyűlánc amiloidózis

ANCA: anti-neutrofil citoplazmatikus antitest

ATIN: akut tubulointersticiális nefritisz

BTK: Bruton tirozin-kináz

CKD: idült vesebetegség

CLL: krónikus limfocitás leukémia

eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta

FISH: fluoreszcein in situ hibridizáció

GBM: glomeruláris bazálmembrán

GN: glomerulonefritisz

IFTA: intersticiális fibrózis - tubulus atrófia

IgA: immunglobulin A

ITG: immunotaktoid glomerulopátia

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

LCPT: könnyűlánc proximális tubulopátia

MGUS: nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopátia

MGRS: vese-jelentőségű monoklonális gammopátia

MPGN: membranoproliferatív glomerulonefritisz

NSAID: nem-szteroid típusú fájdalomcsillapító

NT-proBNP: N-terminális prohormon agyi nátriuretikus peptid

PAS: perjódsav - Schiff

PCR: fehérje-kreatinin hányados

PGNMID: proliferatív glomerulonefritisz monoklonális immunglobulin depozícióval

RAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

Scr: szérum kreatinin

TBM: tubulus bazálmembrán

TLS: tumorlízis szindróma

TMA: trombotikus mikroangiopátia

1. Bevezetés

A hematológiai betegségek azok a mieloid vagy limfoid eredetű kórképek, melyeket a normális 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 incidencia, mind halálozás tekintetében. Fentiek mellett fontos 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 incidencia 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 akutan (*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 (erek, interstícium, glomerulus) 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 dózisát 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. Mind a diagnosztikában, mind a kezelésben nélkülözhetetlen a multidiszciplináris megközelítés, a hemato-onko-nefrológiai együttműködés.

2. Irodalmi áttekintés

A hematológiai betegségek azon mieloid vagy limfoid eredetű kórképek, melyek a normális vérképzést, vérképző szerveket érintik. Közöttük malignus, premalignus valamint benignus lefolyású kórképeket szokás megkülönböztetni. A hematológiai rosszindulatú daganatok vezető helyet foglalnak el a daganatos betegségek összesített ranglistáján mind az incidenciára, mind a halálozás tekintetében (1). A leggyakoribb, nagy morbiditással és mortalitással járó hematológiai kórképek a limfóma, leukémia és a mielóma multiplex. A daganatos betegségek között a hematológiai malignus kórképek incidenciája növekszik (2, 3), az ezekhez köthető halálozás azonban csökken, mely a diagnosztikai áttörésekhez, a molekuláris genetika fejlődéséhez, általuk speciális genetikai mutációk, biomarkerek azonosításához köthető. Ezek az egyes betegségek pontosabb klasszifikálásában segítenek, célzottabb kezelést tesznek lehetővé (4). A diagnosztikus kritériumok változásának köszönhetően változik az incidenciája is (2).

Fontos kiemelni a hematológiai szempontból kezelést nem igénylő, kedvezőbb prognózisú monoklonális gammopátiát, melynek prevalenciája igen magas, különböző betegpopulációban vizsgálva 0,05-6,1% (5). Gyakoriságát nem befolyásolható (demográfiai) és befolyásolható (szocioökonómiai, egészségügyi, környezeti) tényezők határozzák meg. A prevalencia az életkor előrehaladtával jelentősen emelkedik (6), a progresszió mielóma multiplexbe évente 0,5-1%-ra tehető (7).

A jobb diagnosztika, korai felismerés, hamarabb megkezdett kezelés ellenére az incidenciájának növekedésével az ezekhez a kórképekhez társuló egyéb szervi érintettségek gyakorisága is emelkedik. A hematológiai alapbetegséghez köthető egyéb szerv károsodása esetén multidiszciplináris konzultáció javasolt (8).

2.1. Az akut vesekárosodás és az idült vesebetegség definíciója

Az akut vesekárosodás meghatározására az elmúlt két évtizedben több ajánlás is született, melyek a vizeletmennyiséget és a szérum kreatinin (Scr) szint változását veszik alapul. Először 2004-ben a RIFLE, majd 2007-ben az AKIN (Acute Kidney Injury Network) kritériumrendszer dolgozták ki. A RIFLE a **R**isk-kockázat, **I**njury- károsodás, **F**ailure-elégtelenség, **L**oss of kidney function- vesefunkció tartós elvesztése, **E**nd stage kidney disease – végstádiumú veseelégtelenség mozaikból tevődik össze. Előnye, hogy könnyen alkalmazható, hátránya, hogy a kezdeti Scr szint nehezen értékelhető, főként akkor, ha korábban idült

vesebetegség állt fenn és a folyadéktér változás miatt a GFR sem megbízható. Általában túlbecsüli az AKI-t.

Az AKIN a RIFLE egyik módosított változata, előnye, hogy normohidrációs státuszban vizsgálja a veseműködést a húgyúti obstrukció kizárása után. Kizárólag 48 órán belüli Scr változást figyel, így a kiindulási Scr nem szükséges hozzá. Az AKIN a RIFLE-hez képest nem mutat jobb prognosztikai meghatározást (9). A KDIGO 2012-es AKI beosztása a fentiekkel együtt használható (**1. táblázat**). A Scr illetve vizelet mennyiség értékelésénél a súlyosabbat kell figyelembe venni a stádiumba sorolásnál.

	RIFLE		AKIN		KDIGO	
RIFLE kritérium	szérum kreatinin (Scr) változás	AKIN kritérium	Scr változás	KDIGO kritérium	Scr változás	vizeletmennyiségi kritériumok
Risk (a vesekárosodás kockázata)	Scr növekedés: $\geq 1,5-1,9x$ az eredeti értéknek vagy a GFR $\geq 25\%$ -os csökkenése	1. stádium	Scr növekedés: $\geq 26,5$ umol/l vagy $\geq 1,5x$ az eredeti értéknek 48 órán belül	1. stádium	Scr növekedés: $>26,5$ umol/l 48 órán belül vagy $>1,5-1,9x$ eredeti értéknek 7 napon belül	$<0,5$ ml/ttkg/ó >6 órája
Injury (vesekárosodás)	Scr növekedés: $\geq 2,0x$ az eredeti értéknek vagy a GFR $\geq 50\%$ -os csökkenése	2. stádium	Scr növekedés: $\geq 2x$ az eredeti értéknek	2. stádium	Scr növekedés: $2,0-2,9x$ eredeti értéknek 7 napon belül	$<0,5$ ml/ttkg/ó >12 órája
Failure (a vesefunkció nagyfokú csökkenése)	Scr növekedés: $\geq 3x$ az eredeti értéknek vagy ≥ 350 umol/l-re emelkedés vagy GFR csökkenés $\geq 75\%$ -al	3. stádium	Scr növekedés: $\geq 3x$ az eredeti értéknek vagy 350 umol/l-re emelkedés vagy vesepótló kezelés bevezetése	3. stádium	Scr növekedés: $\geq 3x$ az eredeti értéknek 7 napon belül vagy 350 umol/l-re emelkedés vagy vesepótló kezelés bevezetése	$<0,3$ ml/ttkg/ó >24 órája vagy anuria >12 órája
Loss of kidney function (a vesefunkció tartós elvesztése)	perzisztáló akut vesekárosodás = a veseműködés teljes elvesztése >4 hete de <3 hónapja					
End-stage kidney disease (végstádiumú veseelégtelenség)	végstádiumú veseelégtelenség >3 hónapja					

1. táblázat. Kombinált RIFLE-AKIN-KDIGO AKI beosztás (a vizeletmennyiségi kritériumok mindhárom beosztásra vonatkoznak).

Idült vesebetegség alatt a vese mindazon strukturális vagy funkcionális eltéréseit értjük, melyek tartósan fennállnak és kihatásuk van az egyén egészségére. Amennyiben a glomerulus filtrációs ráta (GFR) <60 ml/p/1,73m² három hónapon túl, akkor egyéb tünet hiányában is felállítható a CKD diagnózisa. Enyhén csökkent, vagy normális GFR érték esetén vizeletvizsgálattal, szövettani vagy képalkotó vizsgálattal észlelt vese rendellenesség esetén állapíthatunk meg CKD-t, ilyen esetekben leggyakrabban ezt a fehérjevizelés jelzi (10, 11). Fogalmának megalkotását 2002-ben az indokolta, hogy az epidemiológiai vizsgálatok alapján kiderült, hogy a különböző okú és súlyosságú vesebetegységek eltérő mértékben, de egyaránt

jelentősen fokozzák a szív és érrendszeri megbetegedések kialakulását. Az első beosztás alapjául csupán a GFR szolgált, a későbbi vizsgálatok azonban bebizonyították, hogy a GFR romlása mellett a fehérjevizelés mértéke is jelentősen befolyásolja a kórkép prognózisát. Az így megalkotott kombinált GFR-fehérjevizelés táblázat jól jelzi a kórkép prognózisát mind a kardiovaszkuláris megbetegedések és halálozás, mind a vesebetegséggel kapcsolatos kimenetek tekintetében. (**1. ábra**). Az idült vesebetegek nagy száma (a felnőtt populáció kb. 15%-a) és következményei szükségessé tették a GFR számítását és automatikus laboratóriumi közlését (12). A kapott eGFR értékelésekor azonban figyelembe kell venni azokat a körülményeket, melyek esetén pontatlan (gyorsan változó vesefunkció, ödémás vagy hipovolémiás, illetve izomvesztéssel járó állapotok).

stádium	jellemzők	eGFR (ml/p/1,73 m ²)	diagnózis feltétele	proteinuria stádiuma, módszer, mg/mmol					
				normális uACR<3 uPCR<15	mérsékelt uACR 3-30 uPCR 15-50	jelentős uACR>30 uPCR 50-350	nefrótikus uACR >220 uPCR >350		
1.	vesebetegség norm. vagy magas eGFR-rel	>90	vizeleteltérés (proteinuria+hematuria), ultrahang vagy egyéb eltérés						
2.	vesebetegség enyhén csökkent eGFR-rel	60-89		magas/normális (>90)	alacsony	mérsékelt	nagy	igen nagy	
				enyhén csökkent (60-89)	alacsony	mérsékelt	nagy	igen nagy	
3.a	mérsékelt veseelégtelenség	45-59	eGFR <60 ml/p/1,73 m ² >3 hónapon túl önmagában is CKD-t jelent	eGFR stádium (ml/p/1,73 m ²)	mérsékelt (45-59)	mérsékelt	nagy	igen nagy	igen nagy
3.b	középsúlyos veseelégtelenség	30-44		középsúlyos (30-44)	nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy	
4.	súlyos veseelégtelenség	15-29		súlyos (15-30)	igen nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy	
5.	végstádiumú veseelégtelenség	<15			végstádium (<15)	igen nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy

1. ábra. Az idült vesebetegség fogalma (10), beosztása. A kombinált eGFR-proteinuria táblázat (12), mely jól jelzi az idült vesebetegség prognózisát és a kardiovaszkuláris kockázatot. (uACR: vizelet albumin-kreatinin hányados, CKD: idült vesebetegség, uPCR: vizelet fehérje-kreatinin hányados)

2.2. 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 (13). 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 (14).

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 (15), kevés szó esik a hematológiai kórképekben kialakuló direkt vagy indirekt (immunpatomechanizmusú) károsításról (16). A paraneoplastikus 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 % (17, 18). Egy metaanalízis vizsgálatban MGUS esetén végzett vesebiopsziák 41 %-a bizonyult MGRS-nek (monoclonal gammopathy of renal significance) (19), egy másik kohorszvizsgálatban több mint 50 %-ban a monoklonális gammopátia állt a vesekárosítás hátterében (20).

2.3. Hematológiai kórképekben előforduló vesebetegségek okai

A daganatos betegségekben kialakuló vesekárosodást általában alábecsüljük. Az etiológia multifaktoriális, 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 (21).

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 kialakuló akut vesekárosodás a kemoterápiás kezelés választását, dózisát és elkezdésének időpontját is befolyásolhatja, ezáltal a malignus betegség leküzdésének az esélye

csökkenhet, a mortalitás jelentősen fokozódhat (22). Az akut, akár dialízis igényű vesekárosodás vagy a kialakuló idült/végstádiumú vesebetegség a betegek hosszútávú életminőségét is rontja, a szövődmények aránya fokozódik, ezáltal az egészségügyi rendszerre is nagyobb terhet ró, emiatt is fontos a korai felismerés és adekvát kezelés.

A CKD háttérben 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). Az MGUS-sal diagnosztizált betegek veseérintettsége esetén végzett vesebiopszia során több, mint 45%-ban igazoltak monoklonális immunglobulin eredetű elváltozást (20). CKD lehet a korábbi bármilyen okból kialakult AKI következménye is, ugyanakkor az idült vesebetegség jelentősen fokozza a ráakadó akut vesekárosodás kockázatát is. Az akut vesekárosodáshoz és CKD-hoz vezető okokat a **2. táblázatban** foglaltam össze.

	Eredete	Okai	Háttérben álló eltérések (alapbetegség/kezelés)
Hematológiai betegségekkel társult AKI/CKD	Prerenális	hipovolémia, dehidratáció	hányás, hasmenés, vérzés
		szepszis	neutropenia, invazív eszközök
		kardális - csökkent perctérfogat	hipotónia, szívelégtelenség, perikardiális folyadék
		gyógyszerek	NSAID, RAS gátló
		vazokonstrukció	hiperkalcémia, hiperurikémia
		vaszkuláris kompresszió	limfóma
		hiperviszkozitás	Waldenström makroglobulinémia, kontrasztanyag
	Renális	vaszkuláris	trombotikus mikroangiopátia
		tubuláris	
		akut tubuláris nekrozis	iszkémia, gyógyszerek, kontrasztanyag
		tumorlízis szindróma	nagy tumortömeg, kemoterápia
		disztális tubulopátia	mielomás cilinder nefropátia
		intersticiális	
		infiltráció	CLL, B sejt limfoproliferatív kórképek
		akut tubulo-intersticiális nefritisz	gyógyszerek (kemoterápia, immunellenőrzőpont - gátlók)
		glomeruláris	
		paraneoplasztikus - tumorhoz társuló	minimal change nefropátia, membranózus nefropátia, IgA nefropátia, pauci immun glomerulonefritisz
	monoklonális immunglobulin eredetű	MGRS, mielóma	
	Posztrenális	retroperitoneális fibrózis	nem Langerhans sejt hisztiocitózis, besugárzás
		vesekövesség	hiperurikémia, hiperkalcémia
nyiroksomó megnagyobbodás		limfóma	

2. táblázat. Hematológiai betegségekkel társult AKI/CKD okai (módosítva a (15, 22) irodalom alapján).

(AKI: akut vesekárosodás, CKD: idült vesebetegség, IgA: immunglobulin A, MGRS: vesejelentőségű monoklonális gammopátia, NSAID: nem szteroid tartalmú fájdalomcsillapító, RAS: renin - angiotenzin - aldosteron rendszer)

2.4. Társuló veseelváltozások és kockázati tényezők

2.4.1. Az AKI alapbetegségtől független kockázati tényezők

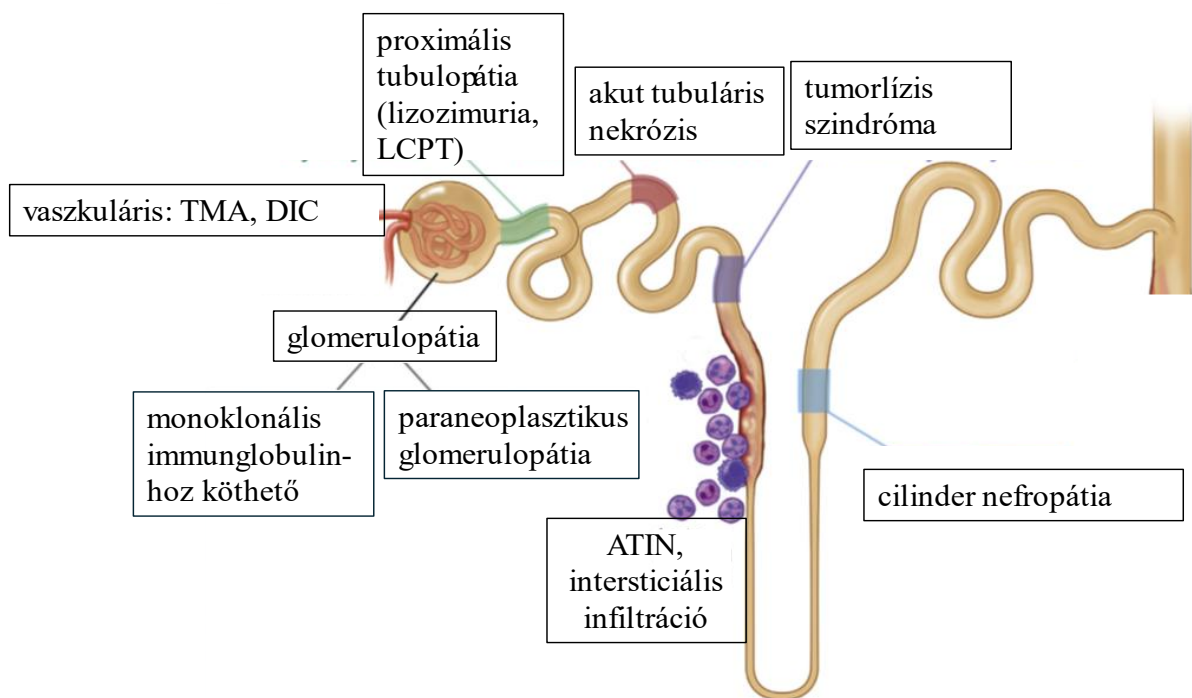
A daganatos betegséggel kezelt betegek kockázati tényezői az AKI vonatkozásában a nem daganatos, átlagos betegpopulációéhoz hasonlóak, melyhez az alapbetegség következtében egyéb rizikófaktorok társulhatnak. Az akut vesekárosodáshoz potenciálisan hozzájáruló tíz rizikófaktort vizsgálva, a statisztikai elemzések után csak a hipovolémia, a már meglévő vesebetegség, a szepszis és a diabétesz maradt szignifikáns tényező (23). A már korábban említett vizsgálat alapján az előrehaladott daganatos betegség, diabétesz és az idült vesebetegség az akut vesekárosodás nagyobb kockázatával járt együtt (14), a meglévő szívelégtelenség a veseperfúzió csökkenésével járult hozzá a progresszióhoz.

2.4.2. 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 (14).

2.4.3. Alapbetegséghez, kezeléshez társuló renális okok

A károsítás a vese mindhárom strukturáját érintheti, a hematológiai kórképekhez társuló leggyakoribb okokat a **2. ábra** szemlélteti.



2. ábra. A renoparenchymás vesekárosodás okai hematológiai kórképekben (módosítva ref. 22. alapján)

(ATIN: akut tubulointersticiális nefritisz, DIC: disszeminált intravaszkuláris koaguláció, LCPT: könnyűlánc proximális tubulopátia, TMA: trombotikus mikroangiopátia)

2.4.3.1. 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 (MPGN) 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 trombózt reguláló proteinekre gyakorolt hatásuk által (24). Nem elhanyagolható a gyógyszerek okozta TMA sem, hematológiai betegségben főként a multireceptor tirozin-kináz gátlók (25), proteaszóma gátlók adása során jelentkezhet (26). Ritkán hiperkoagulabilis állapot észlelhető hiperleukocitózis során, a trombóziskészség fokozódik, DIC (disszeminált intravaszkuláris koaguláció) alakulhat ki (22, 27).

2.4.3.2. 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 (28-30). Ezekben a kórképekben a vese limfocitás infiltrációja posztmortem vizsgálat alapján nem ritka, a limfómás (többnyire B-sejt non-Hodgkin limfómás) betegek körülbelül egyharmadánál (31), krónikus limfocitás leukémiás (CLL) betegek 90%-ban (28) észlelték, mely klinikailag jelentős vesefunkció-romlást korábban nem okozott. Az intersticiális infiltráció glomeruláris érintettséggel együtt is fennállhat.

A B-vagy plazmasejt kórképekben kialakuló monoklonális immunglobulin depozícióval járó betegségek (32) infiltráció, de akár az immunglobulin lerakódás nélkül is (TMA, C3GN) másodlagosan akut vagy idült tubulointersticiális károsodáshoz vezetnek. Fontos kiemelni a gyógyszerek (a „hagyományos” antibiotikumok, NSAID-k mellett a kemoterápiás és immunmodulátor szerek) mellékhatásaként jelentkező akut tubulointersticiális nefritist (21), 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 (33).

2.4.3.3. Tubuláris nekrozis

Az elhúzódó iszkémiával járó prerénális akut vesekárosodás akut tubuláris nekrozis 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 (34) kialakuló sejtszétesés a magas proliferációs rátájú betegségekben, mely súlyos metabolikus és ioneltérésekkel (hiperurikémia, hiperfoszfátémia, hipokalcémia), többszervi elégtelenséggel, akut vesekárosodással, magas mortalitással járhat (21, 35).

Vesekárosodást okozhat a kemoterápiás gyógyszerek (metotrexát) (21), vagy a profilaxisként alkalmazott aciklovir (36), valamint TLS-ben kialakuló húgysavkristály okozta kristályos tubulopátia is (22). A kristályképződés a vesében gyulladást indukál, fibrózishoz vezet. Mielómás betegekben a kalcium - foszfát precipitáció okozhat akut tubuláris károsodást, emellett egyes esetekben akut foszfát nefropátia is kialakulhat saját tapasztalatunk (nem publikált eredmény) alapján is.

2.4.3.4. Proximális tubulopátia

A proximális tubulust érintő károsodás leggyakrabban Fanconi szindróma képében jelentkezhet (hipourikémia, hipofoszfatémia, aminosavak vesztese, normoglikémiás glükozúria, 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 (32).

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. Vesebiopszia immunglobulin depozíció nélkül eozinofil cseppeket mutat a tubulusban. A betegség háttérben leggyakrabban monocitás idült leukémia áll (37), de mieloproliferatív kórképhez társulva is leírták már (38).

A vírusellenes cidofovir kezelés leggyakoribb szövődménye a proximális tubulopátia, mely szintén jelentkezhet Fanconi szindróma képében (39).

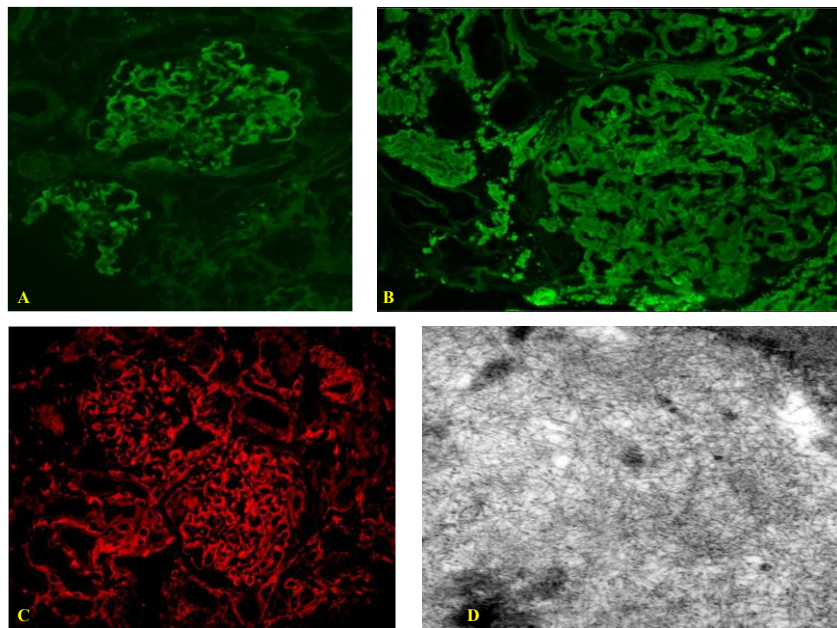
2.4.3.5. Disztális tubulopátia

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-cylinder a disztális tubulus elzáródását, akut vesekárosodást okoz. A könnyűlánc cylinder nefropátia mielóma multiplex fennálltát valószínűsíti, a 2014-ben kiadott ajánlás alapján mielóma meghatározó eseménynek számít (40), ha az érintett könnyűlánc mennyisége >1500 mg/l. Mielómában a betegek legalább 25%-ában alakul ki veseelégtelenség (41). Az akut vesekárosodás kialakulásában egyéb tényezők, mint a NF- κ B (nukleáris faktor kappa B) aktiváción keresztül gyulladást indukáló faktorok is szerepet játszanak, melyek fibrotikus folyamatokhoz, végső soron idült vesekárosodáshoz vezetnek.

2.4.3.6. Glomerulopátia

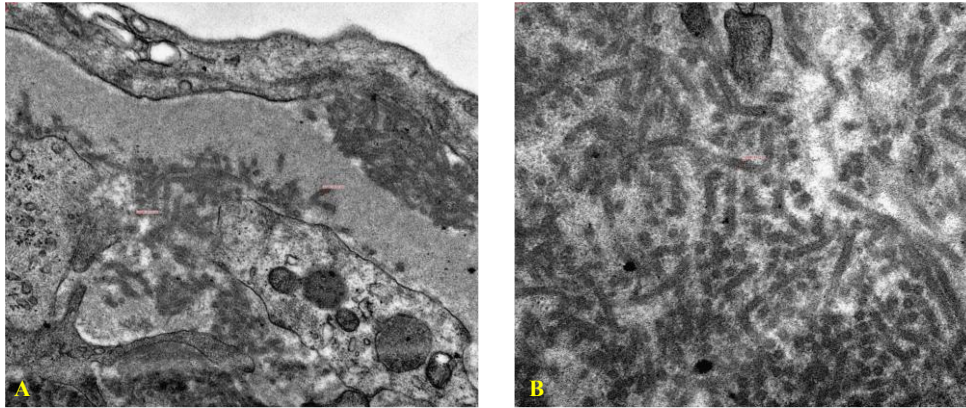
A hematológiai kórképekhez társuló glomerulopátiákat két nagy csoportra oszthatjuk, a monoklonális immungobulinhoz köthető és a paraneoplasztikus, vagyis szekunder módon az alapbetegséghez társuló glomerulopátiára. Ezek a betegségek néhány kivételtől eltekintve idült vesebetegség képében jelentkeznek, 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 (32). A hematológiai szempontból jóindulatúnak számító MGUS-hoz társuló veseérintettség leggyakrabban glomerulopátiát okoz (kivétel LCPT és kristályraktározó hisztiocitózis). Az immunglobulin eredetű vesebetegség a vesebiopsziával egyértelműen bizonyítható, az MGUS-sal diagnosztizált betegek körében végzett vesebiopsziák 40-50 %-ában igazoltak MGRS-t (19, 20, 32, 42). A diszproteinémiához társuló vesebetegségek szövettani megjelenése – annak ellenére hogy az alapbetegség ugyanaz - változatos (43), lehet kristályképződés, aggregáció, az aggregált proteinek ‘hibás feltekeredése’, melyet a könnyűláncok egyedi tulajdonsága határoz meg. Megkülönböztethetünk organizált depozitummal (**3., 4. ábra**), vagy nem organizált depozitummal, kristályképződéssel járó valamint immunglobulin depozícióval nem járó, de MGUS-hoz köthető vesekárosodást is (**5. ábra**) (44).

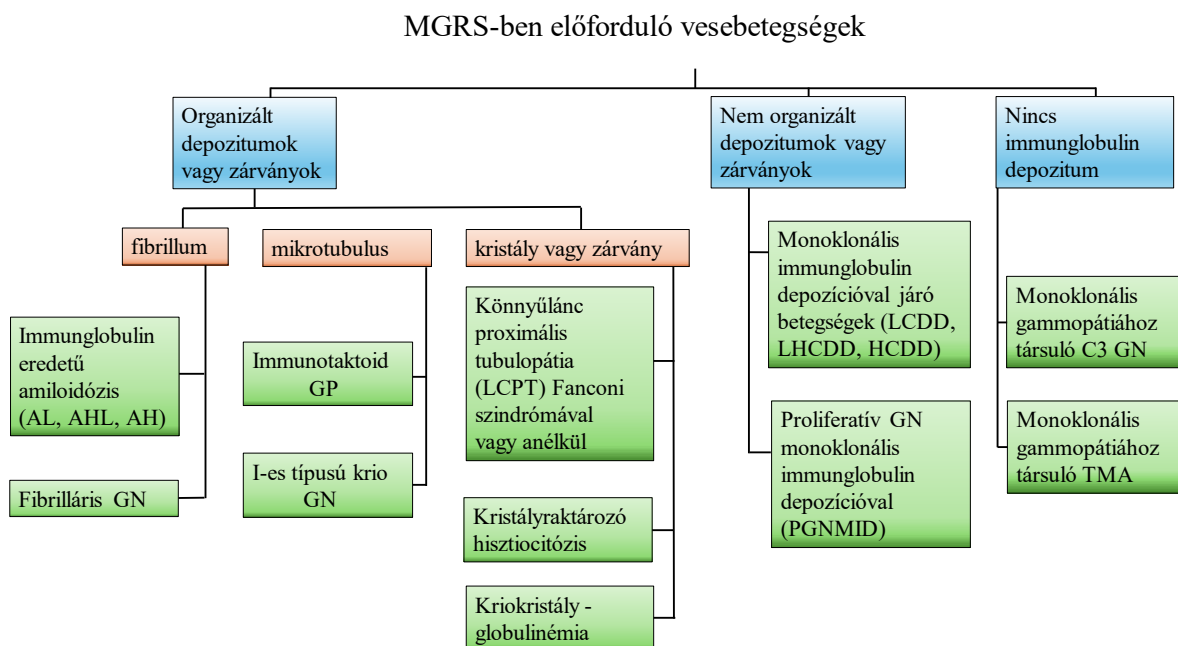


3. ábra. Könnyű- és nehézlánc amidoidózis vesebiopsziás lelete.

A: IgG pozitivitás a glomeruláris bazálmembrán mentén és a helyenként nodulárisan kiszélesedő mezangiumban **B:** Lambda pozitivitás a glomeruláris bazálmembrán mentén, valamint a mezangiális nodulusokban **C:** Kongó vörös festés Texas vörös szűrő alatt, amidoid depozíció a fentebb jelzett lokalizációban **D:** Elektronmikroszkópia (100000x): organizált, 8-12 nm átmérőjű fibrillumok (ref: Markóth et al. Nephrol. Dial. Transplant. 2020;35(S3):818., doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P0508)



4. ábra. Immunotaktoid glomerulopátia, 44 nm átmérőjű mikrotubulusok elektronmikroszkópos képe. **A:** 50000x, **B:** 80000x (ref: Markóth et al. Nephrol. Dial. Transplant. 2024;39(S1):2094., doi.org/10.1093/ndt/gfae069.1296)



5. ábra. MGRS-ben előforduló vesebetegségek. (AH: nehézlánc amiloidózis, AHL: nehéz-és könnyűlánc amiloidózis, AL: könnyűlánc amiloidózis, GN: glomerulonefritisz, GP: glomerulopátia, HCDD: nehézlánc depozíciós betegség, LCDD: könnyűlánc depozíciós betegség, LHCDD: könnyű-és nehézlánc depozíciós betegség, TMA: trombotikus mikroangiopátia)

A plazmasejt klónok a könnyűlánc amiloidózis (AL) és monoklonális immunglobulin depozíciós betegség (MIDD) 95%-áért, a CLL 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 limfoplazmicitás limfóma klónok I-es típusú krioglobulinémiában a leggyakoribbak (32). 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 (45).

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 (46).

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 vérképzőszervi eredetre. A betegség kialakulása független a tumortömegtől, a kiterjedéstől. Három ismertetője van: 1. az alapbetegség kezelésével renális remisszió érhető el, 2. az alapbetegség kiújulásával a vesebetegség is fellángol, 3. patofiziológiai összefüggés bizonyítható a daganat és a vesebetegség között (47). Limfoid eredetű hematológiai kórképekhez leggyakrabban minimális elváltozású nefropátia, szekunder membranózus nefropátia társul (48, 49), ritkán FSGS (fokális szegmentális glomeruloszklerózis) (50), IgA nefropátia (51, 52), AA amiloidózis (53) is kialakulhat. CLL-ben a leggyakoribb glomerulopátia az MPGN, azonban egyéb ritka glomeruláris kórkép, mint ITG vagy krioglobulinémiás GN is kialakulhat (28), de ANCA (anti-neutrofil citoplazmatikus antitest) asszociált pauci immun félholdas glomerulonefritiszt is leírtak (22, 54).

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 (55, 56) képében jelentkezik.

2.5. 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) (57) előfordulhat, hogy a beágyazott uréter miatt a vesemedence dilatációja elmarad (44, 58), 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 (59) 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 (60).

2.6. 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 euvolémiára kell törekednünk, a volumenhiányt rendezni parenterális folyadékpótlás formájában. Az AKI megelőzésében a volumenkorrekció, hemodinamikai stabilizáció, anémia rendezése igen nagy jelentőséggel bír (61). 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. NSAID kezelés felfüggesztése, intravaszkuláris jódos kontrasztanyag terhelés mérséklése indokolt.

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 (21). Húgysavcsökkentő kezelés minden kemoterápiás szer adása esetén indokolt, allopurinol mellékhatás vagy intolerancia esetén febuxostat alkalmazása javasolt (62). A TLS profilaxisa mellett a húgysavszint csökkentése a kristályos tubulopátia, vesekövesség kialakulásának esélyét is mérsékli az urát exkréció csökkenése által, melyben a febuxostat az allopurinollal szemben kedvezőbbnek mutatkozott (63).

Urát oxidáz alkalmazása mellett a TLS kialakulása mérséklődött, de nem különbözött az allopurinolt alkalmazó kontrollcsoporttól. A szérum húgysav csökkenése nem különbözött szignifikánsan a két csoportban, a rasburicase nem csökkentette a halálozás vagy a vesepótló kezelés bevezetésének arányát sem (64). A vizelet alkalizálása nem javasolt, ugyanis a vizelet pH emelésével ugyan a húgysav oldékonysága növekszik, de a kalcium-foszfát oldékonysága csökken, emellett a vér pH értékének emelkedésekor az ionizált kalcium jobban kötődik az albuminhoz, mely tovább súlyosbítja a hipokalcémiát.

TMA megelőzésére nincs specifikus kezelés, nagy körültekintéssel szükséges a gyógyszereket megválasztani.

Kontrasztanyag nefrotoxiciás kivédésére 30 ml/p/1,73 m² eGFR érték alatt a betegek előkészítése (hidrálás, NSAID, diuretikum, ACE gátló kihagyása), izoozmoláris kontrasztanyag

alkalmazása indokolt, ismételt vizsgálat 5-7 napig nem ajánlott. A kontrasztanyag toxicitást a vizsgálat után alkalmazott vesepótló kezelés nem mérsékli.

Proximális tubulopátia, jellegzetes laboreltérések, Fanconi szindróma fennálltakor, ha az alapbetegség bizonyított, vesebiopszia elvégzése nem szükséges. Azonban társuló glomerulopátia, akut tubulointersticiális nefritisz, vagy egyéb akut parenchymás vesekárosodás esetén, amennyiben pre- vagy posztrenális ok kizárható, illetve, ha az AKI hátterében feltételezett akut tubuláris nekrosis 2-3 hét után nem oldódik, indokolt a vesebiopszia elvégzése. A gyógyszer provokálta ATIN (akut tubulointersticiális nefritisz) esetén az adott gyógyszer azonnali elhagyása szükséges, mérlegelendő rövid idejű steroid kezelés az intersticiális gyulladás mérséklésére. Glomerulopátia esetén a fennálló alapbetegség kezelése szükséges.

Hiperviszkozitás szindrómában, I-es típusú krioglobulinémiában jelentkező súlyos, életveszélyes szervi károsodások esetén, valamint cylinder nefropátiában plazmaferezis kezelés lehet indokolt (65). Cast nefropátiában high cut-off membrán hemodialízis is szóba jön a könnyűlánc-terhelés mérséklésére. Plazmacsere (5-7 alkalommal) a szakirodalom alapján azoknál ajánlott, akiknél az érintett könnyűlánc mennyisége >1500 mg/l, vagy ha a könnyűlánc mennyisége <1500 mg/l, de a vesebiopszia cylinder nefropátiát igazol. Mindkét esetben az aferezisnek a legalább 50 %-os könnyűlánc redukciót kell céloznia, ennek sikertelensége esetén a plazmaferezis felfüggesztése, bortezomib alapú kemoterápiás kezelés mellett daratumumab ajánlott (65). A Tamm-Horsfall fehérje és könnyűlánc összekapcsolódását akadályozó ígéretes állatkísérletek a klinikai gyakorlatban nem igazolódtak (66).

Az újabb CAR-T (kiméra antigén receptor T sejt) kezelés kapcsán az AKI kialakulásának kockázata akár 50-90%, melyet az egyéb vesekárosodást okozó eltérések (hemodinamikai, kemoterápia) befolyásolnak, ezek lehetőség szerinti megelőző rendezése javasolt. A vesekárosodás, mely leggyakrabban tubuluskárosodás, többségében reverzibilis (67).

A mielómás betegek biszfoszfonát kezelésével az AKI kialakulásának valószínűsége csökkenthető, hiperkalcémia mérséklése előnnyel jár az esetlegesen kialakuló biszfoszfonát nefropátiával szemben (14).

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

2.7. Onkohematológiában használt szerek renális mellékhatásai

A hematológiai betegségek kezelésében a klasszikus kemoterápia mellett molekulárisan célzott terápia alkalmazása is lehetséges. Az elmúlt évtizedben a sejtbológia 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 (68).

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. Az onkohematológiában alkalmazott klasszikus kemoterápiás és molekulárisan célzott szerek renális mellékhatásait a **3., 4. táblázatban** foglaltam össze.

gyógyszercsoport	hatóanyag neve	vesekárosodás típusa
platina alapú szerek	cisplatin	AKI, hypomagnezémia, Fanconi szindróma, disztális RTA, TMA, sóvesztő szindróma
	carboplatin	AKI, CKD, hypomagnezémia, hipokalémia, TMA
alkilálószerkek	bendamustin	ATN, diabétesz inszpidusz
	busulfán	AKI
	ciklofoszfamid	hyponatrémia, hemorrágiás cisztitisz, SIADH
	ifoszfamid	AKI, CKD, Fanconi szindróma, disztális RTA, SIADH, nefrogén DI
	melphalan	AKI, nefrózis szindróma, SIADH
antimetabolitok	azacitidin	AKI, Fanconi szindróma, RTA, nefrogén DI
	cladribin	AKI
	citarabin	AKI, TMA
	fludarabin	AKI
	mercaptopurin	AKI, Fanconi szindróma,
	metotrexát	kristályos nefropátia
	tioguanin	AKI
antitumor antibiotikumok	antraciklin	nefrózis szindróma, glomeruláris betegségek (minimális elváltozású nefropátia, fokális szegmentális glomeruloszklerózis), TMA
	bleomycin	TMA
nitrozo urea vegyület	carmustin (BCNU)	AKI, idült TIN, nefrogén DI, TMA
mikrotubulus gátló	vinca alkaloidok	SIADH
topoizoméráz II gátló	etoposid	AKI
egyéb	tamoxifén	nefrózis szindróma

3. táblázat. Onkohematológiában használt klasszikus kemoterápiás szerek renális mellékhatásai.

(AKI: akut vesekárosodás, ATN: akut tubuláris nekrozis, CKD: idült vesebetegség, DI: diabétesz inszpidusz, RTA: renális tubuláris acidózis, SIADH: túlzott antidiuretikus hormon elválasztás szindróma, TIN: tubulointerstiális nefritisz, TMA: trombotikus mikroangiopátia)

célpont	hatóanyag neve	vesekárosodás típusa
BCR-ABL tirozin-kináz gátlók	bosutinib	hipofoszfátémia
	dasatinib	ATN, proteinuria, TMA, rabdomiolízis
	imatinib	ATN, hipofoszfátémia, rabdomiolízis
	nilotinib	hipertónia
	ponatinib	hipertónia
Bruton tirozin-kináz gátló	ibrutinib	ATN, FSGS
BCL-2 gátló	venetoclax	tumorlízis szindróma, AKI
PD-1 gátló	nivolumab	ATIN, ATN
PD-L1 gátló	pembrolizumab	ATIN, ATN
FLT-3 gátlók	midostaurin	glomerulonefritisz, AKI
	gilteritinib	AKI

4. táblázat. Onkohematológiában használt molekulárisan célzott szerek renális mellékhatásai. (AKI: akut vesekárosodás, ATIN: akut tubulointersticiális nefritisz, ATN: akut tubuláris nekrozis, FSGS: fokális szegmentális glomeruloszklerózis, TMA: trombotikus mikroangiopátia)

2.8. Könnyűlánc amiloidózis renális manifesztációja

A könnyűlánc amiloidózis a vesebiopsziás mintában könnyen azonosítható. A PAS negatív, amorf, acelluláris anyag lerakódása jellegzetes, mely Kongó vörössel festődik. 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 (69).

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 (70, 71). 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.

2.9. 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?

3. Betegek és módszerek

3.1. Vizsgálat 1.

3.1.1. 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.

3.1.2. Módszerek

Vesebiopsziás minta vétele, szövettani feldolgozása

A vesebiopsziát perkután, ultrahang vezérelt módon végeztük a betegek tájékoztatása, beleegyezése, előkészítése után a **6. ábra** szerinti algoritmus alapján. 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 pozitívitásnak 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

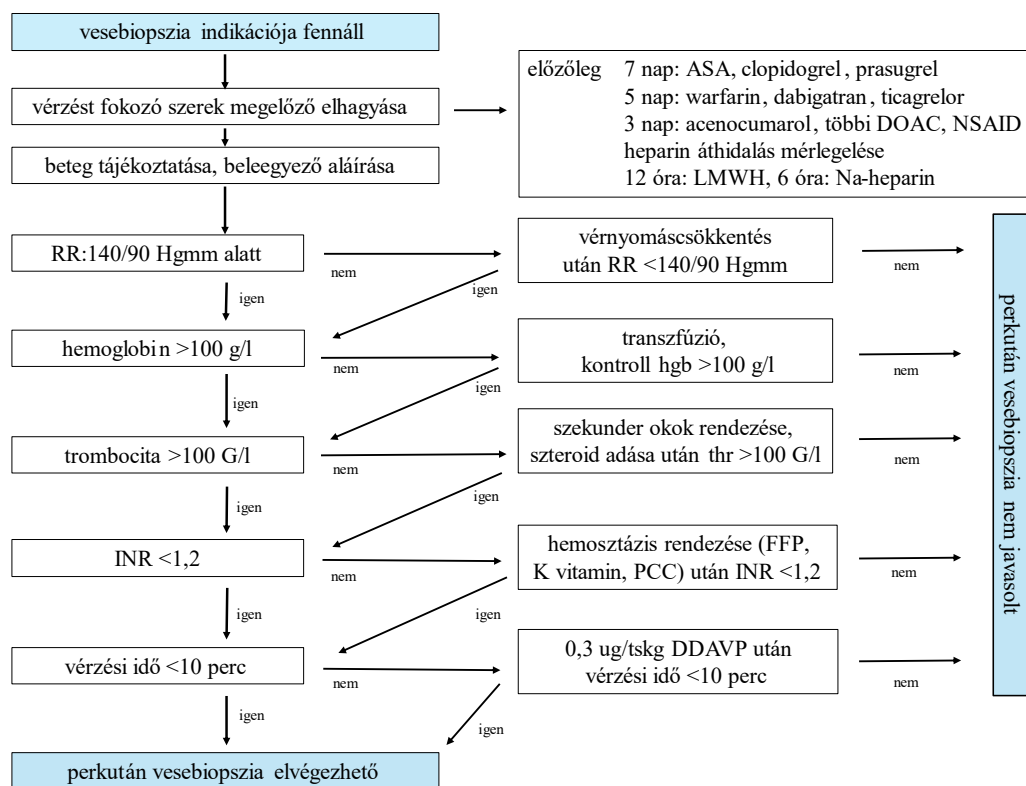
A betegeknél a könnyűlánc terhelés megítélésére, az alapbetegség (MGRS, mielóma vagy egyéb B sejtes kórkép) igazolására a vesebiopsziával egy időben csontvelői mintavételt végeztek DE KK Hematológia Tanszéken. A csontvelői minta további vizsgálata során áramlási citometria, citogenetika, FISH (fluoreszcein 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.



6. ábra. Perkután vesebiopsziát megelőző ellenőrző vizsgálatok algoritmus.

(ASA: acetilszalícilsav, DDAVP: arginin-vazopresszin, DOAC: direkt orális antikoaguláns, FFP: friss fagyasztott plazma, LMWH: alacsony molekulásúlyú heparin, NSAID: nem-szteroid gyulladáscsökkentő, PCC: protrombin komplex) (ref: https://www.doki.net/tarsasag/nephrologia/upload/nephrologia/document/percutan_nativ_vese_biopszia_vegzese_felnottkori_nephrologiai_korkepekben.pdf?web_id=04D71EA0955F1A2)

3.2. Vizsgálat 2.

3.2.1. 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 háttérben a gyógyszer provokáló szerepe merült fel. Korábban ilyen mellékhatást még nem írtak le, ezért érdemesnek tartottuk az eset részletes feldolgozását és közlését. A beteg kórtörténetét az eredmények fejezetben ismertetem.

3.2.2. Módszer

Szövettani vizsgálat

Perkután, ultrahang vezérelt vesebiopsziát végeztünk a beteg tájékoztatása, beleegyezése, előkészítése után a **6. ábra** szerint. A kivett minta szövettani feldolgozás során a rutin immunfluoreszcens vizsgálatok IgG-IgA-IgM-C3-C1q-fibrinogén-kappa-lambda mellett az alapbetegséghez köthető B sejt intersticiális infiltráció megítélésére CD3-CD20-CD68-CD117 felszíni marker jelölést alkalmaztunk. Emellett elektronmikroszkópos feldolgozás is történt az ultrastrukturális elváltozások megítélése céljából.

4. Eredmények

4.1. 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, ezeket az eseteket részletesebben ismertetjük. A 12 beteg klinikai adatait a **5. táblázat**ban foglaltuk össze.

1. eset

A 61 éves nő anamnéziséből jobb tibia oszteomyelitisz (1975), immun trombocitopénia miatti szplenektómia, hipertónia, diabétesz mellitusz (2012), végbél tumor miatti neoadjuváns kemoterápia (2013), Hartmann műtét majd zárás, bal térd protézis műtét (2018) emelhető ki. 2020. szeptemberben a két éve ismert proteinuria fokozódása (2 g/nap) miatt utalták nefrológiára. Diabétesze metforminnal, szemaglutinálással jól kontrollált volt. A vesék mérete megtartott, a laboreredmények, vizelet üledék eltérés nélküli volt. A szérum elektroforézis IgG lambda monoklonális komponenst (6,3 g/l) igazolt, mely a vizelet elektroforézis során is reprezentálódott (7 mg/l), a szérum kappa/lambda szabad könnyűlánc arány 0,13 volt. Csontvelővizsgálat során a flow citometria 0,45 %-nyi plazmasejtet mutatott, melynek 55 %-a volt kóros, lambda monoklonalitást mutató.

A vesebiopsziás minta 1 heges glomerulus mellett 23 nyitottat tartalmazott, az intersticiális fibrózis-tubulus atrófia (IFTA) 10 % alatti volt. Az immunfluoreszcens vizsgálat szegmentális IgG lambda depozíciót igazolt a glomeruláris bazálmembrán és tubulus bazálmembrán mentén (**7. A ábra**) is. A lineáris IgG és albumin becsapódása a megvastagodott bazálmembránokban diabétesz nefropátiát jelzett, azonban a Kongó vörös festés a PAS negatív mezangiumban, peritubulárisan és a TBM-ben is pozitívnak bizonyult, az erekben nem (**7. B ábra**). A kiszélesedett mezangiumban és TBM-ben észlelt nem organizált diabéteszes fibrillumok között az elektronmikroszkópia (EM) immunglobulin eredetű 8-12 nm átmérőjű amiloid fibrillumokat is mutatott (**7. C, D ábra**). Ez megerősítette a diabétesz nefropátia mellett a lambda könnyűlánc amiloidózist. Restriktív kardiomiopátia nem igazolódott, NT-proBNP szint normális tartományban volt. A klinikailag gyanított karpális alagút szindrómát az elvégzett elektroneurográfia megerősítette. A később elvégzett

dekompresziós műtét igazolta a lerakódott anyag könnyűlánc eredetét. 2022. augusztusban húgyvezeték-kövesség miatt DJ sztent behelyezés történt. A konzervatív kezelés mellett eGFR 88 ml/p/1,73 m², a proteinuria változatlan, PCR (fehérje-kreatinin hányados) 225 mg/mmol 2023. tavaszán.

2. eset

A 67 éves férfi beteg anamnéziséből rendszeres alkoholfogyasztás, transzfúziót igénylő vérző nyombélfekély miatti hospitalizáció, paroxizmális pitvarfibrilláció emelhető ki. 2022. januárban gyorsan romló vesefunkció (eGFR 17 ml/p/1,72 m²) és negatív vizeletüledék mellett fokozódó proteinuria (vizelet PCR 596 mg/mmol) miatt utalták nefrológiára. Mindkét vese megtartott méretű volt, a májban a hasi CT tumorgyanús eltérést látott. Szérum elektroforézis IgA lambda M-komponens jelenlétét igazolta (2,4 g/l), a vizelettel könnyűlánc nem ürült, a kappa-lambda könnyűlánc arány (0,743) a normális tartományban volt.

A vesebiopsziás mintában 29 heges és 4 nyitott glomerulus volt 60 %-os IFTA mellett. Az immunfluoreszcencia lambda restrikciót mutatott főként a mezangiumban, erekben, tubulusban, ezekben a PAS negatív területekben Kongó vörös pozitívítás és polarizációs mikroszkóppal vizsgálva almazöld kettőstörés látszott. Az EM 8-12 nm átmérőjű organizált depozitumokat látott. A vesebiopsziával egyidőben végzett májbiopszia kolangiocelluláris karcinómát diagnosztizált, mely miatt máj szegment rezekció történt. A posztoperatív szakban a vesefunkció tovább romlott, hemodialízis indult. Kemoterápiás kezelés az amiloidózis és a daganatos betegség vonatkozásában sem indult, tekintettel az előrehaladott glomeruloszklerózisra illetve progrediáló általános állapotra. Multiplex májmetasztázis, tovább hanyatló általános állapot miatt 2022 decemberben elhunyt, kórboncolás nem történt.

3. eset

A 69 éves férfi anamnézisében 2002-ben lezajlott miokardiális infarktus, vesekövesség, Lyme betegség, prosztata hiperplázia, zsírmáj és T2DM (2-es típusú diabétesz mellitusz) ismert. 2016. februárban 19 ml/p/1,73 m² eGFR, nefrózis szindróma (vizelet PCR 1332 mg/mmol) indokolta felvételét. A vizelet üledékben 2-2 szemcsés és hialin cylinder volt kimutatható. A szérum elektroforézis M-komponenst nem igazolt, de a kappa-lambda arány 7 volt. Vesebiopszia szövettana egy heges glomerulus mellett 18 nyitottat mutatott kifejezett kappa restrikcióval, PAS negatív, Kongó vörös festéssel pozitív és almazöld kettőstörést mutató jelekkel a mezangiumban, az efferens és afferens valamint a kisebb arteriolákban. Az IFTA 50 % volt. Az EM a 8-12 nm átmérőjű amiloid fibrillumok jelenlétét megerősítette a TBM-ben is.

Csontvelővizsgálat 10 %-nyi plazmasejtet mutatott, FISH negatív volt, így a kappa könnyűlánc amiloidózis háttérében MGRS volt véleményezhető. Extrarenális érintettség nem volt. Kemoterápia indult, de a második ciklus előtt instabil angina jelentkezett. Sürgős koronarográfia és koronária áthidaló műtét történt, azonban a beteg 3 nappal később elhunyt, kórboncolás nem történt.

4. eset

Az 55 éves nő anamnéziséből vesekövesség, kolecisztektómia emelhető ki. 2019. októberben mérsékelten beszűkült vesefunkció mellett mikroszkópos hematuria és proteinuria igazolódott. Egy évvel később sürgős hemodialízis kezelés indult a súlyosan beszűkült vesefunkció (eGFR:9 ml/p/1,73m²) miatt, ekkor referálták osztályunkra. Mindkét vese megtartott méretű volt, mikroszkópos hematuria mellett a vizelet üledék jellegtelen volt, nefrotikus proteinuria (vizelet PCR: 967 mg/mmol) igazolódott, a sürgős ANCA, a-GBM negatív eredményt adott. A vesebiopszia szövettana lambda könnyűlánc amiloidózist igazolt glomeruláris, intersticiális és vaszkuláris érintettséggel, a glomeruloszklerózis előrehaladott, az IFTA >60 % volt. Elektronmikroszkópia 8-12 nm átmérőjű fibrilláris struktúrát mutatott a korábban említett területeken és a TBM-ben is. A szérum elektroforézis, immunfixáció lambda monoklonalitást igazolt, a szabad kappa-lambda könnyűlánc arány 0,078 volt. Csontvelővizsgálat 20 % plazmasejtes infiltrációt mutatott, így a diagnózis mielóma multiplexhez társuló lambda könnyűlánc amiloidózis volt. A szív ultrahang vizsgálat restriktív kardiomiopátiát véleményezett, az NT-proBNP jelentősen emelkedett, 19831 ng/l volt, egyéb extrarenális érintettséget nem tapasztaltunk. Kemoterápia indult, azonban a második ciklus után hirtelen szívhalál következtében elhunyt, kórboncolás nem történt.

	1. eset	2. eset	3. eset	4. eset	5. eset	6. eset	7. eset	8. eset	9. eset	10. Eset	11. eset	12. Eset
életkor(év)/nem	61/N	67/F	69/F	55/N	55/F	48/N	77/F	44/F	58/F	76/F	59/N	69/N
klonális diagnózis	MGRS	MGRS	MGRS	MM	MGRS	limfóma	MGRS	MGRS	MGRS	MM	MM	MGRS
klinikai tünetek	PU	CKD, PU	NS	NS, AKI	NS	PU	CKD, PU	NS	NS	CKD, NS	NS, AKI	NS
extrarenális tünet	CTS	nincs	nincs	szív	szív	CTS	nincs	nincs	szív	nincs	szív	Nincs
társbetegség	DM, HTN	CCA, HTN	ISZB, DM	nincs	nincs	HT, RA	DM, HT, HTN	HT, DM	nincs	BPH	nincs	HTN, CVD
eGFR ml/p/1,73m ²	90	17	19	9	63	90	33	30	90	25	9	73
uPCR (mg/mmol)	231	596	1332	967	1250	689	302	1828	458	1288	1409	885
glükozúria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
könnyűlánc	lambda	lambda	kappa	lambda	lambda	kappa	lambda	lambda	lambda	lambda	kappa	lambda
szklerotikus/totál glomerulus	1/23	29/33	1/18	14/21	0/20	2/40	0/18	0/16	1/23	0/19	1/15	2/15
IFTA	5%	60%	50%	60%	5%	5%	50%	25%	10%	50%	40%	10%
glomeruláris amyloid	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
vaszkuláris amyloid	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
intersticiális amyloid	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1
TBM amyloid	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

5. táblázat. A vizsgált 12 beteg összesített klinikai adatai.

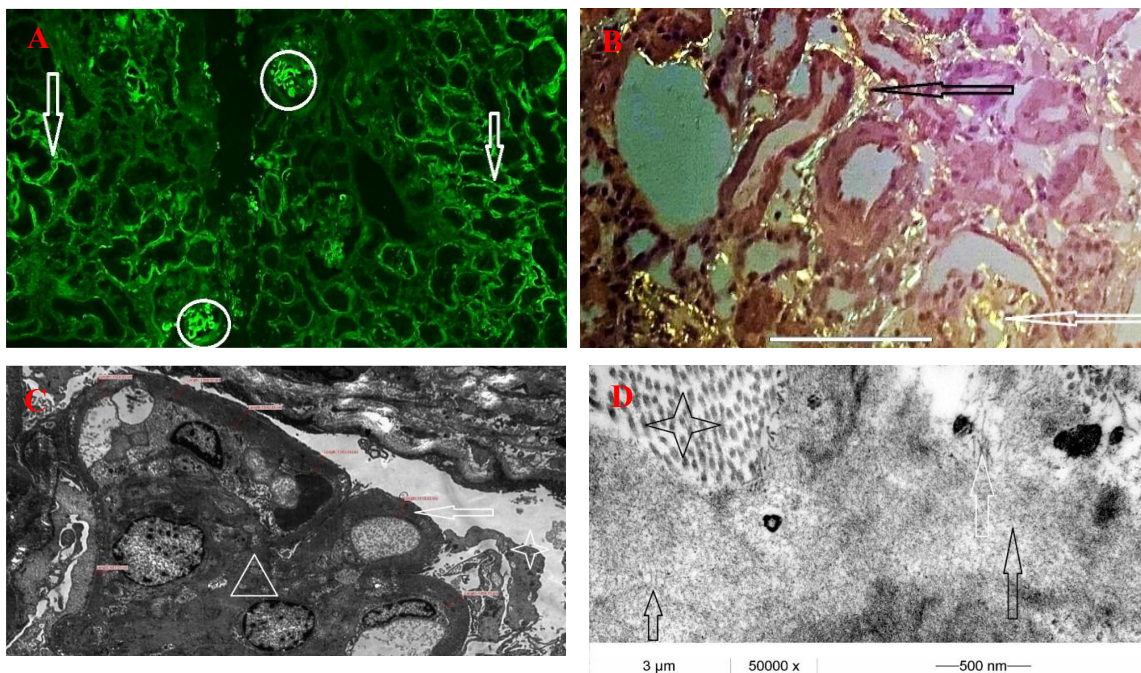
(AKI: akut vesekárosodás, BPH: jóindulatú prosztatamegnagyobbodás, CCA: kolangiokarcinóma, CKD: idült vesebetegség, CTS: karpális alagút szindróma, CVD: cerebrovaszkuláris betegség, DM: diabétesz mellitusz, F: férfi, HT: hipotireózis, HTN: hipertónia, IFTA: intersticiális fibrózis- tubulus atrófia, ISZB: iszkémiás szívbetegség, N: nő, MGRS: vese-jelentőségű monoklonális gammopátia, MM: mielóma multiplex, NS: nefrózis szindróma, PU: proteinuria, RA: reumatoid arthritisz, TBM: tubulus bazálmembrán)

Az amyloidózis háttérében 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 érintettség tekintetében azonban a könnyűlánc típusa nem különbözött (kappa/lambda 1/3 vs 3/9).

A TBM amyloid depozícióval diagnosztizált 4-ből 3 esetben (2-4. eset) 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. Az 1. esetben azonban a szklerózis és fibrózis elhanyagolható mértékű volt és a veseműködés az utánkötés során megtartott maradt kemoterápia nélkül, csupán konzervatív kezelés alkalmazása mellett annak ellenére, hogy a TBM-ben nemcsak az amyloid fibrillumokat, hanem egy másik organizált depozitumot, diabéteszes fibrillózist is ki tudtunk mutatni (**7. D ábra**). A 2-4. esetekben jelentős amyloid depozíció volt megfigyelhető az arteriolákban, kisebb erekben, mely az 1. esetben hiányzott. A

TBM depozíció nélküli betegek között is nagyobb mértékű volt a fibrózis azokban, akiknél az amiloid lerakódás az erekben kimutatható volt (7-12. eset, IFTA 10 és 50 % közötti), szemben a vaszkuláris érintettség nélküli betegekben (5-6. eset, IFTA 10 % alatti).

Glükozuriát csak egy, TBM érintettség nélküli esetben igazoltunk, proximális tubulopátiára, Fanconi szindrómára utaló egyéb eltérés sem volt, egyik betegünkönél sem volt poliuria vagy diabétesz inszpidusz. Az egyik TBM érintettség nélküli könnyűlanc amiloidózisos betegnél (11. eset) cast képződés, cilinder nefropátia is igazolódott, amiloid cast-ra a Kongó festés nem utalt.



7. ábra. 1. eset (61 éves nő) vesebiopsziás szövettani lelete. **A:** szegmentális TBM és GBM lambda pozitívitas (100x) **B:** Kongó vörös festés – almazöld kettőstörés polarizációs mikroszkóp alatt – szegmentális tubulus bazálmembrán (TBM) és glomeruláris bazálmembrán (GBM) pozitívitas (200x) **C:** Elektronmikroszkópia (EM), perifériás glomeruláris kapilláris kacs szegmens, kis nagyítás (4000x). Noduláris mezangiális kiszélesedés diabétesz fibrillózissal, (fehér háromszög) és megvastagodott TBM - 1200 nm (fehér nyíl). A vizeleti tér elkeskenyedett, kiterjedt podocita lábnyúlvány fúzióval (fehér csillag) **D:** EM - TBM. Három különböző, részben organizált fibrilláris struktúra a TBM-ben és körülötte. Kollagén rostok, átmérő ~ 30nm (fekete csillag), amiloid fibrillumok, átmérő ~ 10-12nm (fehér nyíl) és diabéteszes fibrillózis szerű képletek, átmérő ~ 10 nm (fekete nyíl).

4.2. Vizsgálat 2.

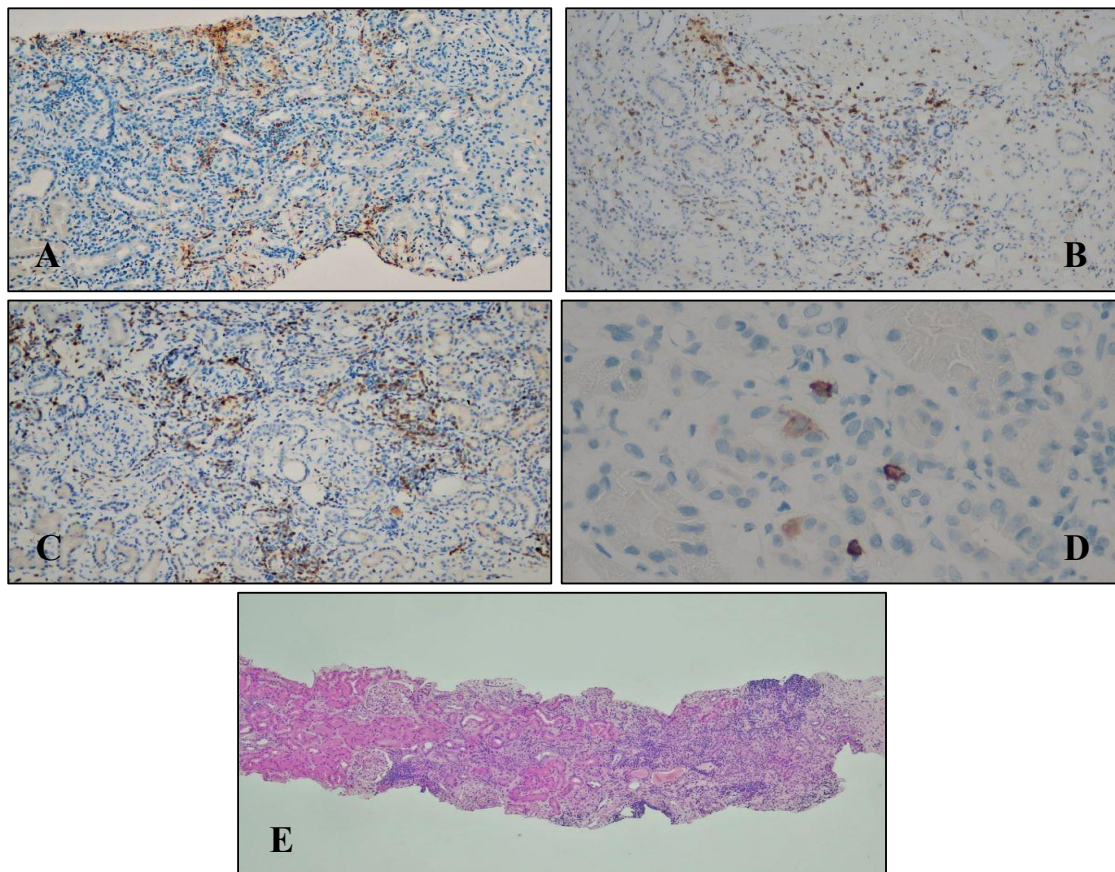
Esetismertetés

A 76 éves férfi anamnézisében depresszió, hipertónia, korábbi rendszeres dohányzás (napi 10 szál) és alkoholfogyasztás (5 egység/nap) szerepel. 2018. januárban rutin vérvétel során észlelt magas fehérvérsejtszám (42 G/l), túlnyomórészt limfocita (32 G/l) miatt szoros hematológiai gondozása indult. A perifériás áramlási citometria során 77%-ban patológiás B sejtek voltak kimutathatóak, az immunfenotípus prolimfocitás leukémiás transzformáció lehetőségét vetette fel. 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. Hematológiai kontroll során az alapbetegség progresszióját véleményezték, a prognosztikai markerek közül kiemelhető a 13-as monoszómia, TP53 (17p13.1) deléció, és az immunglobulin nehézlánc variábilis régió – IGHV - borderline (homológia: 97,28%) mutációs státusza, ezért március 26-án ibrutinibet indítottak napi 420 mg adagban. Megelőzően szedett gyógyszereit (tianeptint, enalapril, spironolactont és diosmint) folytatta, egyedül az acetilszalicilsav maradt el.

Négy hét múlva, április 28-án alsó végtagi purpurák, mindkét lábfej, talp égő fájdalma miatt utalták sürgősségi osztályra. Itt jelentős Scr emelkedést (296 $\mu\text{mol/l}$) észleltek, nefrológiai osztályunkra vették. Másnap megtartott vizelet mennyiség ellenére Scr 365 $\mu\text{mol/l}$ -re emelkedett, jelentős proteinuria (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 izoenzimiek, immunglobulin és komplement szintek normális tartományban voltak. A sürgős ANCA és anti-GBM 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 akut tubulointersticiális nefritist. 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 tumorlízis szindróma nem lépett fel.

A vesebiopszia betegünkben igazolta a klinikailag valószínűsített gyógyszer indukálta akut tubulointersticiális nefritist. A mintában a glomerulusok félholdképződést vagy egyéb jelentős eltérést nem mutattak, így IgA vaszkulitisz illetve ANCA vaszkulitisz kizárható volt. Az intersticiumban B sejt infiltráció nem volt, fokálisan intenzív, kevert lobsejtes intersticiális beszűrődés, néhány eozinofil sejt látszott a megelőző 3 napos steroid kezelés ellenére. Tubuláris nekrozis nem igazolódtott. Immunfluoreszcencia során glomerulárisan illetve az erekben, intersticiumban, tubulusokban immundepozitum nem volt, ezt az elektronmikroszkópia is megerősítette. A tubulointersticiális nefritisz 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 (**8. ábra**).



8. ábra. A beteg vesebiopsziás lelete. Monoklonális intersticiális infiltráció nem igazolható.

A: CD68-pozitív makrofágok (100x), **B:** CD20-pozitív B sejtek (100x), **C:** CD3-pozitív T sejtek (100x), **D:** CD117-pozitív masztociták az intersticiumban (a jobb oldali 3 sejt), **E:** HE (40x) fokális, kevert gyulladásosejt beszűrődés az intersticiumban

5. Megbeszélés

5.1. Vizsgálat 1.

A 2015-2022 között eltelt 7 év során végzett perkután vesebiopsziás anyagunk retrospektív vizsgálata során 12 esetben (a biopsziák $12/630 = 1,9$ %-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 amloid depozíciót igazolt (72). 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 (69). 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 (115 μmol/l) volt (69).

Az előrehaladott glomeruloszklerózist és tubulointersticiális károsodást mutató 3 betegben (2-4. beteg) a kemoterápiás kezelés ellenére a vesebetegség progrediált. Az 1. 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 (73). Kuroda reumatoid arthritiszben és könnyűlánc amiloidózisban hasonló gyakorisággal igazolt TBM amiloid lerakódást, ennek a veseműködésre gyakorolt hatása azonban tisztázatlan maradt (74).

A 2-4. esetekben jelentős amiloid depozíció volt megfigyelhető az arteriolákban, kisebb erekben is, mely az 1. esetben hiányzott. A TBM érintettséggel nem járó betegek között, akiknél az amiloid depozíció az erekben kimutatható volt (7-12. eset), az IFTA 10 és 50 % között változott, akiknél nem volt vaszkuláris érintettség (5-6. eset), 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 érintettséggel 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 (71). A könnyűlánc-terhelés az AL prognózisának független előrejelzője. Jelenleg számítógépes szoftvert, napjainkban már mesterséges intelligenciát használnak az amiloidózisban érintett renális területek megítélésére (72, 75). Az első esetünkben hiányzó vaszkuláris érintettség és a kisebb könnyűlánc-terhelés (csak fokális – szegmentális glomeruláris amiloid depozíció) magyarázhatja a kedvezőbb prognózist.

Első 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 (76, 77). 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 (78), 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 (79). Ritkán, egyes esetközlés alapján intracelluláris amiloidképződés - amiloid proximális tubulopátia – is kialakulhat (80). Az egyik TBM érintettség nélküli könnyűlánc amiloidózisos betegünkénél (11. eset) cast képződést, cylinder nefropátiát is ki tudunk mutatni. Amiloid cast képződés sem ritka jelenség (81, 82), esetünkben a Kongó festés nem utalt erre.

Egyik betegünkönél sem volt poliuria vagy diabétesz inszpidusz, melyről döntően tubulointersticiális amiloid lerakódásban - főként a velóállomány érintettsége esetén - számoltak be (83). Csekély glomeruláris érintettség, kisebb proteinuria esetén a klinikai kép akut intersticiális nefritiszre utalhat, különösen az erre hajlamos betegekben, pl. Sjögren szindrómában (84). Nem észleltünk intersticiális amiloid lerakódás által kiváltott óriássejtes reakciót sem, mely ritka, jellemzően AA amiloidózisban fordul elő, de leírták könnyűlánc amiloidózisban, könnyűlánc depozíciós betegségben is (85, 86).

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 könnyűláncsal (87). 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 normális 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 konformációváltozás során amiloid fibrillummá alakul (77). 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 az első és negyedik esetünkben az amiloid felhalmozódás inkább a TBM sejt felőli, míg a második 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 jelen esetben (1. eset) a „diabéteszes fibrillózis” kiváltó tényező lehetett.

5.2. Vizsgálat 2.

A CLL kezelésében az elmúlt évtizedben jelentős előrelépések történtek. Betegünknel a prognosztikai vizsgálatok egyértelműen rossz prognózist, rövid túlélést jeleztek, az ajánlásoknak (68) 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 (28). A Mayo klinika 10 éves kohorsz vizsgálatában a CLL-es betegek 1,2 %-ában volt szükség vesebiopsziára veseelégtelenség, illetve nefrózis szindróma miatt (28).

Betegünk bőrtünetei és egyre súlyosbodó neuropátiás panaszai az ibrutinib elkezdését követően jelentkeztek, így 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, emiatt az invazív beavatkozások előtt és után 3-7 nappal kihagyását javasolják (88).

A trombocitopátiának szerepe lehet az általában 2 hónap után jelentkező apró, nem-palpálható petechiák kialakulásában, melyek kezelést, illetve ibrutinib dóziscsökkentést 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 (89).

Betegünkben a purpurával egyidőben egyre súlyosabb panaszokat okozó perifériás neuropátia jelentkezett. Hematológiai malignus kórképekben nem ritka a perifériás neuropátia (90). Ibrutinib javíthatja (anti-myelin asszociált glikoprotein mediáltat), ugyanakkor elvéte

provokálhatja is a neuropátiát (88, 90) ismeretlen mechanizmussal. Esetünkben a bőr és vesetünetekkel való egyidejű jelentkezése kísér vaszkulitisz lehetőségét vetette fel.

A klinikai kép leginkább gyógyszer indukálta ATIN-t valószínűsített, de IgA vagy ANCA asszociált kísér 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 (91).

A gyógyszer okozta ATIN háttérében hiperszenzitív reakciót valószínűsítünk, melyet elsősorban a Th2 citokin válasz jellemez. Előfordulása szokatlan, mert az ibrutinib megakadályozhatja a citokin felszabadulást CLL-es betegekben (92, 93), csökkenti a megemelkedett citokin és kemokin szinteket, és a Th1 irányba polarizálja a T sejteket (94). A makrofág válasz az M1-ről az M2-irányába tevődik át az egérmodell és humán vizsgálatok alapján is (92, 95). 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 (96). 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 (97). 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 (97), 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 ráarakódó AKI megelőzése szempontjából is fontosnak gondoljuk.

Az ibrutinibnek minimális a renális klírensze. A metabolitok vizelettel történő exkréciója a beadott dózishoz képest kevesebb, mint 10%-a. Emiatt vesebetegeknek is biztonsággal adható, beszűkült vesefunkció esetén a dózismódosítások segíthetnek a tolerálhatóság javításában a hatékonyság csökkentése nélkül (98).

A gyógyszer alkalmazási előiratában 30 ml/p/1,73 m² eGFR érték alatt a betegek szoros monitorizálása szükséges, a készítményt csak a kockázat-haszon arányt mérlegelve lehet adni.

Ibrutinib alkalmazása mellett kialakuló glomerulopátia, nefrózissal járó primer FSGS-t (99) valamint akut tubuláris károsodást (100) közöltek, esetünkkel egyező, ibrutinib indukálta ATIN-ról nincs esetismertetés. Egyéb BTK gátló alkalmazása (nemtabrutinib, acalbrutinib, 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.

5.3. 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 kemoterápiás kezelések folytatását.

6. 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. Akut vesekárosodás esetén a háttér feltárása sürgető, a prerenális és posztrenális ok kizárása után a lehetséges renális okok differenciál diagnosztikájában nagyon gyakran a vesebiopszia nyújt segítséget. Hematológiai kórképhez köthető idült vesebetegség gyanúja esetén szintén a vesebiopszia segíthet annak megítélésére, hogy a vesekárosodás háttérében 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 azt állapítottuk meg, hogy a betegek harmadában kimutatható TBM amiloid depozíció a betegek többségében előrehaladott glomeruloszklerózissal és intersticiális fibrózissal 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.

Vizsgálatunk retrospektív volt, melynek hátránya a korlátozottan elérhető korábbi adatok. Betegeinknél a retrospektív jelleg az adatgyűjtést nem befolyásolta, mivel mind a vesebiopszia szövettani lelete, mind az extrarenális érintettség megítélésére vonatkozó adatok, eredmények pontosan rendelkezésre álltak.

Második vizsgálatunkban egy CLL miatt kezelt betegben az akut vesekárosodás háttérében akut tubulointersticiális nefritist igazoltunk. A CLL-es betegek kezelése során kialakuló akut vesekárosodás mögött legtöbbször a nagy tumortömeg spontán vagy kemoterápia miatti szétesése, tumorlízis szindróma áll, esetünkben azonban ez kizárható volt. Az ATIN-t egyértelműen a négy héttel korábban bevezetett ibrutinib kezeléssel tudtunk magyarázni. A gyógyszer elhagyása, 3 hónapos szteroid kezelés mellett vesefunkciója normalizálódott. Esetünk egyedülálló, mert a szakirodalomban addig ibrutinibhez társuló ATIN-t nem írtak le.

Vizsgálatainkkal hangsúlyozni szeretnénk a hematológiai kórképekhez társuló idült vesebetegség és akut vesekárosodás korai felismerésének fontosságát. Emiatt a hematológiai szakorvosi kontrollok alkalmával szükséges a vesefunkció, a vizeletüledék és a fehérjevizelés

megbízható (a vizelet albumin-kreatinin hányados helyett inkább a könnyűlánc ürítést is mutató PCR) 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 akut vesekárosodás, 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 hematólógiai 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 is mérsékelhető.

6.1. Summary

When assessing renal diseases associated with haematological pathologies, it should always be borne in mind that the acute or chronic kidney damage that develops may be a consequence of the underlying disease itself or of its treatment. In case of acute kidney injury (AKI), exploring the background is urgently needed, and after ruling out prerenal and postrenal causes, renal biopsy is very often helpful in the differential diagnosis of possible diseases. In cases of suspected chronic kidney disease (CKD) associated with haematological pathology, renal biopsy can also help to assess whether the renal damage is due to interstitial infiltration, immunoglobulin-related or immune-mediated.

In our first study, we investigated the significance of light chain amyloid deposition into the tubular basement membrane (TBM) in chronic kidney disease caused by light chain amyloidosis. Based on our cohort of 12 patients, we found that TBM amyloid deposition was associated with advanced glomerulosclerosis and interstitial fibrosis in the third of the patients, *i.e.* most of them were in an advanced stage caused by prolonged/higher light chain burden. However, TBM amyloid deposition may also occur early in the disease, in which local factors such as diabetic fibrillosis may play a role. It does not have clinical consequences and does not increase the progression of renal disease.

Our study was retrospective, which had the disadvantage of limited previous data. In our patients, the retrospective nature did not affect data collection, as both the histological findings of the renal biopsy, the data and results for the assessment of extrarenal involvement were accurately available.

In our second study, acute tubulointerstitial nephritis (ATIN) was confirmed in the background of acute kidney injury in a patient treated with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Acute kidney injury during treatment of patients with CLL is most often due to spontaneous or chemotherapy-induced decaying of a large tumour mass, tumour lysis syndrome, but in our case this could be excluded. ATIN was clearly explained by the ibrutinib treatment started four weeks earlier. After discontinuation of the drug and 3 months of steroid treatment, his renal function normalized. Our case is unique because no ibrutinib associated ATIN has been published until now.

Our studies aim to emphasise the importance of early detection of chronic kidney disease and acute kidney injury associated with haematological pathologies. For this reason, reliable testing of proteinuria (instead of the urinary albumin-to-creatinine ratio, protein-to-creatinine ratio shows the light chain excretion also), renal function and urine sediment are

required during haematological follow-up. It is reasonable to perform these screening tests in addition to routine tests for renal symptoms (e.g. oedema, hypertension) for any new significant symptom that does not appear to be related to renal disease.

Emphasis should be placed on elucidating the etiopathogenesis of both AKI and CKD, in order to reduce the extent of kidney injury and the progression of kidney disease by eliminating the underlying cause and by treating the pathomechanism. For this reason, in the case of haematuria, proteinuria, serum creatinin elevation not explained by other causes in the context of progression of haematological disease or drug treatment, we recommend the discontinuation of the suspected agent and the consideration of renal biopsy. In cases of severe renal impairment, we also consider early administration of steroids to be appropriate, which allows the continuation of chemotherapy by reducing renal impairment and reducing the risk of superimposed AKI. By achieving renal remission, quality of life may be improved, other organ damages and cardiovascular mortality may be reduced.

7. Irodalomjegyzék

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.
2. Zhang N, Wu J, Wang Q, Liang Y, Li X, Chen G, et al. Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):82.
3. Malard F, Neri P, Bahlis NJ, Terpos E, Moukalled N, Hungria VTM, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1):45.
4. Gurbity Pálfi T, Fésüs V, Bödör C, Borbényi Z. [State of the art molecular diagnostics and therapy of chronic lymphocytic leukaemia in the era of new targeted therapies]. *Orv Hetil.* 2017;158(41):1620-9.
5. Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(10):933-42.
6. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ, Larson DR, Benson JT, Colby CL, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(11):1071-9.
7. Abeykoon JP, Tawfiq RK, Kumar S, Ansell SM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: evaluation, risk assessment, management, and beyond. *Fac Rev.* 2022;11:34.
8. Várady T, Szlovák E, Dolgos S. Onkonefrológiai kitekintő. *Hypertonia és Nephrologia.* 2022;25(5):222-8.
9. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J.* 2013;6(1):8-14.
10. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
11. Egészségügyi Szakmai Kollégium Nephrologia és Dialízis Tagozat. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori idült vesebetegség diagnózisáról és kezeléséről. *Egészségügyi Közlöny.* 2021;LXXI.(18):1753-878.
12. Mátyus J, V Oláh A, Ujhelyi L, Kárpáti I, Balla J. [The epidemic of chronic kidney disease requires the estimation of glomerular filtration rate]. *Orv Hetil.* 2008;149(2):77-82.

13. Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* 2011;22(4):399-406.
14. Kitchlu A, McArthur E, Amir E, Booth CM, Sutradhar R, Majeed H, et al. Acute Kidney Injury in Patients Receiving Systemic Treatment for Cancer: A Population-Based Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(7):727-36.
15. Małyszko J, Kozłowski L, Kozłowska K, Małyszko M. Cancer and the kidney: dangerous liaisons or price paid for the progress in medicine? *Oncotarget.* 2017;8(39):66601-19.
16. Małyszko J, Bamias A, Danesh FR, Dębska-Ślizień A, Gallieni M, Gertz MA, et al. KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: kidney disease in hematological malignancies and the burden of cancer after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2020;98(6):1407-18.
17. Steiner N, Göbel G, Suchecki P, Prokop W, Neuwirt H, Gunsilius E. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget.* 2018;9(2):2344-56.
18. Ciocchini M, Arbelbide J, Musso CG. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(12):2171-5.
19. Du J, Hu Z. Systematic review and meta-analysis of the clinical features of MGRS. *BMC Nephrol.* 2024;25(1):22.
20. Nie S, Wang M, Wan Q, Kong Y, Ou J, Jia N, et al. Kidney Biopsy in Patients With Monoclonal Gammopathy: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:687149.
21. Cosmai L, Porta C, Foramitti M, Perrone V, Mollica L, Gallieni M, et al. Preventive strategies for acute kidney injury in cancer patients. *Clin Kidney J.* 2021;14(1):70-83.
22. Abramson M, Mehdi A. Hematological Malignancies and the Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2022;29(2):127-40.e1.
23. Finlay S, Bray B, Lewington AJ, Hunter-Rowe CT, Banerjee A, Atkinson JM, et al. Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units. *Clin Med (Lond).* 2013;13(3):233-8.
24. Ravindran A, Go RS, Fervenza FC, Sethi S. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. *Kidney Int.* 2017;91(3):691-8.

25. Ojeda-Uribe M, Merieau S, Guillon M, Aujoulat O, Hirschberger O, Eisenmann JC, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in two patients with Philadelphia-positive hematological malignancies treated with imatinib mesylate. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(2):361-70.
26. Jindal N, Jandial A, Jain A, Lad D, Prakash G, Khadwal A, et al. Carfilzomib-induced Thrombotic Microangiopathy: A Case Based Review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2023;16(4):426-31.
27. Ganguli A, Sawinski D, Berns JS. Kidney diseases associated with haematological cancers. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(8):478-90.
28. Strati P, Nasr SH, Leung N, Hanson CA, Chaffee KG, Schwager SM, et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. *Haematologica*. 2015;100(9):1180-8.
29. Poitou-Verkinder AL, Francois A, Drieux F, Lepretre S, Legallicier B, Moulin B, et al. The spectrum of kidney pathology in B-cell chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma: a 25-year multicenter experience. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119156.
30. Corlu L, Rioux-Leclercq N, Ganard M, Decaux O, Houot R, Vigneau C. Renal Dysfunction in Patients With Direct Infiltration by B-Cell Lymphoma. *Kidney Int Rep*. 2019;4(5):688-97.
31. Richmond J, Sherman RS, Diamond HD, Cravler LF. Renal lesions associated with malignant lymphomas. *Am J Med*. 1962;32:184-207.
32. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1931-41.
33. Tsumura A, Levis D, Tuscano JM. Checkpoint inhibition in hematologic malignancies. *Front Oncol*. 2023;13:1288172.
34. Szász R, Illés Á. [Interdisciplinary approach to the current management of chronic lymphocytic leukemia]. *Orv Hetil*. 2021;162(9):336-43.
35. Durani U, Shah ND, Go RS. In-Hospital Outcomes of Tumor Lysis Syndrome: A Population-Based Study Using the National Inpatient Sample. *Oncologist*. 2017;22(12):1506-9.
36. Perazella MA, Rosner MH. Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(8):1220-33.
37. Santoriello D, Andal LM, Cox R, D'Agati VD, Markowitz GS. Lysozyme-Induced Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2017;2(1):84-8.

38. Bridoux F, Cockwell P, Glezerman I, Gutgarts V, Hogan JJ, Jhaveri KD, et al. Kidney injury and disease in patients with haematological malignancies. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(6):386-401.
39. Ortiz A, Justo P, Sanz A, Melero R, Caramelo C, Guerrero MF, et al. Tubular cell apoptosis and cidofovir-induced acute renal failure. *Antivir Ther*. 2005;10(1):185-90.
40. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48.
41. Courant M, Orazio S, Monnereau A, Preterre J, Combe C, Rigotherier C. Incidence, prognostic impact and clinical outcomes of renal impairment in patients with multiple myeloma: a population-based registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(3):482-90.
42. Klomjit N, Leung N, Fervenza F, Sethi S, Zand L. Rate and Predictors of Finding Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS) Lesions on Kidney Biopsy in Patients with Monoclonal Gammopathy. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(10):2400-11.
43. Hogan JJ, Alexander MP, Leung N. Dysproteinemia and the Kidney: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(6):822-36.
44. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(1):45-59.
45. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019;179(11):1469-78.
46. Said SM, Leung N, Alexander MP, Cornell LD, Fidler ME, Grande JP, et al. DNAJB9-positive monotypic fibrillary glomerulonephritis is not associated with monoclonal gammopathy in the vast majority of patients. *Kidney Int*. 2020;98(2):498-504.
47. Jeyabalan A, Trivedi M. Paraneoplastic Glomerular Diseases. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2022;29(2):116-26.e1.
48. Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, Campenot ES, Radhakrishnan J. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. *Kidney Int*. 2013;84(1):34-44.
49. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, Sotto JJ, Delmer A, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int*. 2006;69(12):2251-60.

50. Mallouk A, Pham PT, Pham PC. Concurrent FSGS and Hodgkin's lymphoma: case report and literature review on the link between nephrotic glomerulopathies and hematological malignancies. *Clin Exp Nephrol*. 2006;10(4):284-9.
51. Zurada JM, Ward KM, Grossman ME. Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5 Suppl):S65-70.
52. Bajel A, Yin Lin M, Hill PA, Goodman D, McCormack C, Foley P, et al. IgA nephropathy associated with cutaneous T cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(12):2083-5.
53. Zhu LC, Sidhu GS, Yee HT, Cassai ND, Goldfarb DS, Wieczorek RL. AA-type amyloidosis associated with non-Hodgkin's lymphoma: a case report. *Hum Pathol*. 2004;35(8):1041-4.
54. Folci M, Ramponi G, Shiffer D, Zumbo A, Agosti M, Brunetta E. ANCA-Associated Vasculitides and Hematologic Malignancies: Lessons from the Past and Future Perspectives. *J Immunol Res*. 2019;2019:1732175.
55. Caza TN, Jhaveri KD. Glomerular diseases post-hematopoietic stem cell transplantation: pathologic spectrum and plausible mechanisms. *Clin Kidney J*. 2023;16(6):896-900.
56. Yap DYH, Lie D, Lau T, Tang A, Chan G, Chan TSY, et al. Clinico-pathological correlations and outcomes of. *Clin Kidney J*. 2023;16(6):976-84.
57. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2020;135(16):1311-8.
58. Ouchani M, Bachir H, Hamaz S, Alaoui H, Serraj K. Retroperitoneal Fibrosis: Beware of Lymphoma. *Cureus*. 2021;13(8):e17587.
59. Garam N, Tislér A, Pethő Á, Ledó N, Kárpáti Á, Fehér Á, et al. [Hypercalcemia and renal insufficiency – where can we start?]. *Orv Hetil*. 2021;162(13):514-8.
60. Mirheydar HS, Banapour P, Massoudi R, Palazzi KL, Jabaji R, Reid EG, et al. What is the incidence of kidney stones after chemotherapy in patients with lymphoproliferative or myeloproliferative disorders? *Int Braz J Urol*. 2014;40(6):772-80.
61. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394(10212):1949-64.
62. Bellos I, Kontzoglou K, Psyrris A, Pergialiotis V. Febuxostat administration for the prevention of tumour lysis syndrome: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(4):525-33.

63. Goldfarb DS, MacDonald PA, Gunawardhana L, Chefo S, McLean L. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(11):1960-7.
64. Mahfooz K, Sohail H, Gvajaia A, Arif U, Grewal D, Muppidi MR, et al. Rasburicase in treating tumor lysis syndrome: An umbrella review. *Cancer Pathog Ther*. 2023;1(4):262-71.
65. Dima D, Khouri J. The role of therapeutic plasma exchange in plasma cell disorders. *Ann Hematol*. 2024.
66. Ying WZ, Allen CE, Curtis LM, Aaron KJ, Sanders PW. Mechanism and prevention of acute kidney injury from cast nephropathy in a rodent model. *J Clin Invest*. 2012;122(5):1777-85.
67. Khan I, Khan N, Wolfson N, Djebabria K, Rehman MEU, Anwer F. Safety of CAR-T Cell Therapy in Patients With Renal Failure/Acute Kidney Injury: Focused Review. *Clin Hematol Int*. 2023;5(2-3):122-9.
68. Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(10):93.
69. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1515-23.
70. Hopfer H, Wiech T, Mihatsch MJ. Renal amyloidosis revisited: amyloid distribution, dynamics and biochemical type. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2877-84.
71. Eirin A, Irazabal MV, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Kumar S, et al. Clinical features of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) with vascular-limited deposition in the kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(3):1097-101.
72. Fan Y, Liang D, Rui H, Xu F, Xia Y, Yang F, et al. Using digital whole-slide images to evaluate renal amyloid deposition and its association with clinical features and outcomes of AL amyloidosis. *J Nephrol*. 2021;34(5):1747-56.
73. Hiki Y, Horii A, Kokubo T, Ishikawa S, Sugiyama T, Shigematsu H, et al. A case of rheumatoid arthritis with renal tubular amyloidosis. *Nephron*. 1994;68(3):394-5.
74. Kuroda T, Tanabe N, Hasegawa E, Wakamatsu A, Nozawa Y, Sato H, et al. Significant association between renal function and area of amyloid deposition in kidney biopsy specimens in both AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis and AL amyloidosis. *Amyloid*. 2017;24(2):123-30.

75. Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, Wada Y, Murakami S, Nakano M, et al. Significant association between renal function and amyloid-positive area in renal biopsy specimens in AL amyloidosis. *BMC Nephrol.* 2012;13:118.
76. Sohar E, Ravid M, Ben-Shaul Y, Reshef T, Gafni J. Diabetic fibrillosis. A report of three cases. *Am J Med.* 1970;49(1):64-9.
77. Herrera GA, Turbat-Herrera EA. Renal diseases with organized deposits: an algorithmic approach to classification and clinicopathologic diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(4):512-31.
78. Nevone A, Girelli M, Mangiacavalli S, Paiva B, Milani P, Cascino P, et al. An N-glycosylation hotspot in immunoglobulin κ light chains is associated with AL amyloidosis. *Leukemia.* 2022;36(8):2076-85.
79. Zhu L, Wang L, Shi H, Jiang L, Li X, Shao C, et al. Combined crystal-storing histiocytosis, light chain proximal tubulopathy, and light chain crystalline podocytopathy in a patient with multiple myeloma: a case report and literature review. *Ren Fail.* 2023;45(1):2145970.
80. Larsen CP, Borrelli GS, Walker PD. Amyloid proximal tubulopathy: a novel form of light chain proximal tubulopathy. *Clin Kidney J.* 2012;5(2):130-2.
81. Said SM, Best Rocha A, Valeri AM, Pauksakon P, Dasari S, Theis JD, et al. The characteristics of patients with kidney light chain deposition disease concurrent with light chain amyloidosis. *Kidney Int.* 2022;101(1):152-63.
82. Gibier JB, Gnemmi V, Glowacki F, Boyle EM, Lopez B, MacNamara E, et al. Intratubular amyloid in light chain cast nephropathy is a risk factor for systemic light chain amyloidosis. *Mod Pathol.* 2018;31(3):452-62.
83. Asmundsson P, Snaedal J. Persistent water diuresis in renal amyloidosis. A case report. *Scand J Urol Nephrol.* 1981;15(1):77-9.
84. Inoue R, Fujigaki Y, Kobayashi K, Tamura Y, Ota T, Shibata S, et al. Clinical Presentation of Tubulointerstitial Nephritis Caused by Amyloid Light-chain Amyloidosis in a Patient with Sjögren's Syndrome. *Intern Med.* 2017;56(4):419-23.
85. Hill GS, Morel-Maroger L, Méry JP, Brouet JC, Mignon F. Renal lesions in multiple myeloma: their relationship to associated protein abnormalities. *Am J Kidney Dis.* 1983;2(4):423-38.
86. Troxell ML, Griffiths R, Schnadig I, Houghton DC. Light chain renal amyloidosis with prominent giant cells. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(6):1193-7.

87. Poshusta TL, Sikkink LA, Leung N, Clark RJ, Dispenzieri A, Ramirez-Alvarado M. Mutations in specific structural regions of immunoglobulin light chains are associated with free light chain levels in patients with AL amyloidosis. *PLoS One*. 2009;4(4):e5169.
88. Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;136:56-63.
89. Iberri DJ, Kwong BY, Stevens LA, Coutre SE, Kim J, Sabile JM, et al. Ibrutinib-associated rash: a single-centre experience of clinicopathological features and management. *Br J Haematol*. 2018;180(1):164-6.
90. Briani C, Visentin A, Cerri F, Quattrini A. From pathogenesis to personalized treatments of neuropathies in hematological malignancies. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;25(3):212-21.
91. Uehara G, Sturdivant RL. A case of Ibrutinib-induced acute interstitial nephritis co-existing with pre-renal azotemia. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:647.
92. Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP, Soumerai JD, Ghobrial IM, Guerrero ML, et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. *Blood*. 2020;135(21):1912-5.
93. Greil R, Tedeschi A, Moreno C, Anz B, Larratt L, Simkovic M, et al. Pretreatment with ibrutinib reduces cytokine secretion and limits the risk of obinutuzumab-induced infusion-related reactions in patients with CLL: analysis from the iLLUMINATE study. *Ann Hematol*. 2021;100(7):1733-42.
94. Yin Q, Sivina M, Robins H, Yusko E, Vignali M, O'Brien S, et al. Ibrutinib Therapy Increases T Cell Repertoire Diversity in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Immunol*. 2017;198(4):1740-7.
95. Fiorcari S, Maffei R, Audrito V, Martinelli S, Ten Hacken E, Zucchini P, et al. Ibrutinib modifies the function of monocyte/macrophage population in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*. 2016;7(40):65968-81.
96. Yun D, Jang MJ, An JN, Lee JP, Kim DK, Chin HJ, et al. Effect of steroids and relevant cytokine analysis in acute tubulointerstitial nephritis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):88.
97. Moledina DG, Wilson FP, Pober JS, Perazella MA, Singh N, Luciano RL, et al. Urine TNF- α and IL-9 for clinical diagnosis of acute interstitial nephritis. *JCI Insight*. 2019;4(10).
98. Lin C, Anderson CE, Scobie MR, Rodgers TD, Kelley MJ, Friedman DR. Outcomes of Bruton tyrosine kinase inhibitors for chronic lymphocytic leukaemia in US veterans with severe renal dysfunction. *Br J Haematol*. 2024;205(5):2045-8.

99. Czogalla J, Schliffke S, Lu S, Schwerk M, Petereit H, Zhang T, et al. Ibrutinib-associated focal segmental glomerulosclerosis and the impact of podocin mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Kidney Int.* 2024;105(4):877-81.
100. Manohar S, Bansal A, Wanchoo R, Sakhiya V, Lucia S, Jhaveri KD. Ibrutinib induced acute tubular injury: A case series and review of the literature. *Am J Hematol.* 2019;94(9):E223-E5.

7. Saját közlemények listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

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/magyuroi2022.1berczics.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 tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.09.30.



8. Tárgyszavak

Tárgyszavak: akut tubulointersticiális nefritisz, ibrutinib, krónikus limfocitás leukémia, könnyűlánc amiloidózis, mielóma multiplex, vese-jelentőségű monoklonális gammopátia, tubulus bazálmembrán, vesebiopszia

Keywords: acute tubulointerstitial nephritis, chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib, kidney biopsy, light chain amyloidosis, monoclonal gammopathy of renal significance, multiple myeloma, tubular basement membrane

9. 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.

10. Függelék – megjelent publikációk és kéziratok közleménye