

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Akut vesekárosodás komplex vizsgálata gyermekkori hemato-onkológiai betegségekben

Dr. Biró Erika

Témavezető: Dr. Szabó Tamás



DEBRECENI EGYETEM
Laki Kálmán Doktori Iskola

Debrecen, 2023

Akut vesekárosodás komplex vizsgálata gyermekkori hemato-onkológiai betegségekben

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a
Klinikai orvostudományok tudományágban*

Írta: Dr. Biró Erika, gyermekgyógyász szakorvos

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

Témavezető: Dr. Szabó Tamás, PhD

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Reusz György, MTA doktora
Dr. Mátyus János, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Kappelmayer János, MTA doktora
tagok: Dr. Tory Kálmán, PhD
Prof. Dr. Balogh István, MTA doktora

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK,
Urológiai Tanszék, Tanterem
2024.02.02 13.00

1. A doktori értekezés előzményei és célkitűzései:

A hemato-onkológiai betegek az akut veseelégtelenség szempontjából magas rizikójú betegeknek minősülnek, mely kb. 1,5–2,5-szer gyakrabban fordul elő ebben a rizikócsoporthoz, mint az átlag populációban. A gyermek hemato-onkológiai betegeknél az akut vesekárosodás 1 éves kumulatív incidenciája magas (52%), és az epizódok közel fele a diagnózistól számított két héten belül következik be, átlagosan a diagnózis felállításától számított medián a kilencedik napon jelenik meg. A gyermekkori tumoros betegséget túlélők 26%-ánál a kezelés során minimum egyszer jelentkezik renális diszfunkció.

A tumor lízis szindróma az onko-hematológia egyik legsúlyosabb sürgősségi állapota, melynek előfordulása a hatékony kemoterápiás kezelések elterjedésével párhuzamosan nő. A tumor lízis szindrómát hiperurikémia, hiperfoszfátémia, hiperkalémia és hipokalcémia jellemez a Cairo–Bishop kritériumok alapján. A klinikai tumor lízis szindróma köztudottan magas morbiditással és mortalitással jár, mivel a progresszió súlyos szervkárosodáshoz vezethet, beleértve a vesekárosodást, görcsrohamokat, szívritmuszavarokat, tüdőödémát vagy akár a halált is. Az akut vesekárosodás a tumor lízis szindróma egyik

leggyakoribb szövődménye, valamint a rövid és hosszú távú halálozás fontos előrejelzője.

Az akut veseelégtelenség igazoltan fokozza a krónikus vesebetegség kialakulásának kockázatát is (akár a vesefunkció teljes helyreállítása után is), az utánkövetéses vizsgálatok szerint az akut veseelégtelenségen átesett betegek közel fele mutat később krónikus veseérintettségre utaló jeleket.

A hosszú távú túlélőknél (utókövetés > 5 év) a súlyos vesebetegség (CKD fokozat ≥ 3) meglehetősen ritka volt, kevesebb mint 1%-ukban alakult ki.

A szakirodalmi adatok szerint is aluldiagnosztizált az akut veseelégtelenség a hemato-onkológiai betegcsoportban a csökkent izomtömeg okozta csökkent szérum kreatinin szint, valamint az akut veseelégtelenség lappangó, tünetszegény megjelenése miatt, pedig a kezelések kapcsán a betegek nefrotoxikus érintettsége fokozott az átlaghoz képest. Ugyanakkor a veseérintettség korai felismerése és megelőzése a kezelés szempontjából nagy jelentőséggel bír. Kezelése során a megfelelő volumenstátusz biztosítása (excikáció kerülés, túlzott vízható kezelés kerülése) mellett a további nefrotoxicitást okozó gyógyszerelimináció nélkülözhetetlen.

A kutatások az akut veseérintettség pontos patofiziológiájának megismerése során a tubuláris funkciók domináns szerepét jelezték: a kezdeti károsodások a tubuláris sejtek funkcionális változásait okozzák, melyet a későbbiekben valódi morfológiai eltérések követnek. A tubuláris biomarkerek természetének és dinamikus változásainak megismerésével az akut epizódok felismerése hatékonyabbá vált (napokkal a szérum kreatinin szint emelkedése előtt jelezhető a noxa eredménye), a morbiditási adatok pontosabban megjósolhatóak lettek, mint csak a szérum kreatinin szint mérése mellett; az akut vesekárosodás definíciórendszere pedig kibővült.

Új vizeletmarkerként számos vizeletből analizálható jelzőmolekula vizsgálata kezdődött meg (például NGAL, KIM-1, uNAG), amely új korszakot nyitott az akut veseelégtelenség diagnosztizálása területén, melyek non-invazív teszteként könnyen végrehajtható előszűrési módszerei lehetnek az akut veseelégtelenségnek.

A tubuláris rendszerek megismerésével nemcsak az akut veseelégtelenség diagnosztikája módosult, hanem a definíciórendszer is kiszélesedett:

- hemodinamikai forma (biomarker negatív és kreatinin pozitív): prerenális/hemodinamikai veseérintettség

- szubklinikai forma (biomarker pozitív és kreatinin negatív): ebben a fázisban még csak funkcionális változások történtek, ez megelőzi a valódi veseelégtelen, már morfológiai változásokkal is járó epizódot.
- klinikai: valódi, morfológiai eltérésekkel rendelkező forma

A retrospektív adatelemzést tartalmazó kutatási tervünket ennek a rizikócsoporthoz a komprehenzív vizsgálatára terveztük, kiemelve a tubuláris funkciók szerepét:

I: A vizelet biomarkerek használatán alapuló kockázatértékelési guideline (American Association for Clinical Chemistry (AACC) által javasolt “Biomarker vezérelt kockázatértékelés útmutatója” (AACC guideline)) új alcsoportokat definiálva a veseérintettség korábbi felismerését teszi lehetővé.

Ennek megfelelően konvencionális és tubuláris marker használatával is vizsgáltuk az akut veseelégtelenség előfordulásának gyakoriságát, jellegét; használva a guidelinenek megfelelő új definíciórendszert.

Vizsgálataink során az N-acetyl- β -D-glükózaminidáz (NAG) mellett döntöttünk, melynek a vesetubulusok funkcionális

állapotának indikátoraként történő használhatóságát több mint nagyven éve írták le. Ez az enzim a proximális tubuláris hámsejtek lizoszómáiból származik, szintjének növekedése a vizeletben általában tubuláris sejtek sérülése miatt jelzi a vesebetegséget, párhuzamosan a vesekárosodással. A NAG viszonylag magas molekulatömegű, ezért nem filtrálódik keresztül a glomerulusokon, és gyorsan metabolizálódik a májban. Amint azt a korábbi publikációk kiemelték, kiváló markere a vesefunkció nyomon követésére vagy monitorozására a kemoterápiás kezelés után. Azonban számos korlátozás is igazolódott, mint: a NAG a krónikus vesebetegeknél is emelkedett; nem elég specifikus, hiszen az aktív vesebetegségek egyéb formáiban is megemelkedhet a szintje; valamint számos tubuláris sérüléssel zajló, klinikailag jelentős veseelégtelenség nélküli veseérintettség esetén is magas lesz a szintje (reumatoid ízületi gyulladás, csökkent glükóztolerancia, pajzsmirigy-túlműködés, diabétes mellitus, nefrotikus szindróma, húgyúti fertőzés, perinatális asfixia, nehézfém-mérgezés és számos egyéb urológiai malformáció).

A vizelet biomarkerek vizsgálata kapcsán a megfelelő beválogatási kritériumokkal rendelkező, 33 daganatos betegségben szenvedő gyermek retrospektív analízise történt meg

összesen 367 uNAG mérés elemzésével. Vizsgálatunkba olyan betegeket vontunk be, akiknél sorozatos uNAG tesztet végeztünk (legalább 5 minta/beteg) a pontos betegkövetés érdekében, továbbá a debreceni Egyetem Gyermekklinikájának Hemato-onkológiai osztályán vagy ambulanciáján jártak a NAG laborvizsgálat elérhetősége idején (2009-2019). A vesefunkciót cisztatin-C és kreatinin alapú GFR, valamint az uNAG index (uNAGRI) relatív növekedése alapján határoztuk meg, alapul a cisztatin C alapján kalkulált GFR értéket tekintettük, hiszen az irodalmi adatok alapján az pontosabb.

A klinikai (pRIFLE-kritériumok szerint), és a szubklinikai epizódok (Biomarker-vezérelt kockázatértékelés szerint) mellett a krónikus vesekárosodás előfordulását is vizsgáltuk, és szükség esetén a beteget az uNAG elérhetőségének megszűnése után is követtük szérum kreatinin szint elemzése mellett. Megvizsgáltuk a tubuláris/tubuloglomeruláris károsodás arányát illetve elemeztük a regenerációs időt is.

II: Leukémiás és limfómás betegcsoportban elemeztük az egyik legsúlyosabb onko-hematológiai sürgősségi kórképet, a tumor lízis szindrómát az akut veseelégtelenség szemszögéből,

kiegészítve azt az egyik legnehezebb döntés, a dialízis kezelés szükségességének dilemmájával.

A jelenlegi kezelési ajánlások, mind a Magyar Gyermekonkológiai Csoport mind a "British Hematology Standards Committee" tumor lízis szindróma kezelési irányelve alapján a betegek különböző tumor lízis szindróma szempontú kockázati csoportba sorolhatóak. Az „alacsony kockázatú” betegeknél az irányelv az agresszív hidratálást javasolja allopurinol alkalmazása mellett, a „közepes” és a „nagy” kockázatú betegek esetén pedig a konzervatív kezelés egyik fő eleme a rekombináns urát-oxidáz (Rasburicase®) alkalmazása, mely képes a húgysav hatékony eltávolítására, hiszen hosszú ideig a húgysav homeosztázis változásait tartották a legfontosabb ok-okozati tényezőnek a tumor lízis szindróma patomechanizmusában.

A Rasburicase kezelés azonban ellentmondásos a veseelégtelenség kialakulását illetően. Több tanulmány is alátámasztotta hogy a Rasburicase kezelés mellett nem csökkent szignifikánsan az akut veseelégtelenség. Korai alkalmazása ugyan mérsékelheti a további vesekárosodást – különösen enyhe esetekben, ahol a regeneráció is gyorsabb az alkalmazása mellett

– de a súlyos akut veseelégtelenség kimenetelét érdemben nem befolyásolja.

Súlyos esetekben a terápiát vesepótló kezeléssel kell kombinálni, de nincs konszenzus a vesepótló kezelés modalitását és időzítését illetően. A korai vesepótló kezelés bizonyított vesevédő hatású bár, ám a hosszú távú vesetúlélés szempontjából nem volt szignifikáns a különbség a korai és késői kezdés között.

A tumor lízis szindróma retrospektív vizsgálata során a négy magyarországi felsőoktatási gyermekgyógyászati Centrumban (fekvőbeteg) (Debrecen, Budapest, Szeged és Pécs) a 2006 és 2016 között kezelt leukémiás és limfómás gyermekeket vizsgáltuk. Jelentős szelekciót követően (hiányos dokumentáció, illetve a talált laboreltérések mögötti eltérő etiológiai okok miatt) összesen 31 Cairo-Bishop szerinti kritériumrendszer alapján definiált, tumor lízis szindrómában szenvedő gyermekbeteg került be a vizsgálatunkba. A betegeket a „hagyományos” tumor lízis szindróma csoportosítás szerint is (mint laboratóriumi vagy klinikai tumor lízis szindróma) és nefrológiai szempontból is [a pRIFLE szerint definiált enyhe (pRIFLE: 0, R, I) és súlyos (pRIFLE: F) akut veseelégtelenség] elemeztük.

A fókuszba az akut veseelégtelenség előfordulása és jellemzői kerültek. Célunk volt a legjobban teljesítő hagyományos

biomarker kiválasztása, mely képes a súlyos veseelégtelenség kialakulását megjósolni az azt megelőző időszakban.

2. Az értekezés új tudományos eredményei

I. Az AACC guideline alapján összesen 26 betegnél 60 veseepizódot azonosítottunk, 18/60 klinikai és 12/60 szubklinikai veseepizódot észlelve. 27/60 epizódban csak az uNAG értékek emelkedtek meg terápiás következmény nélkül. Két betegnél 3 "néma" akut veseelégtelen epizódot észleltünk, akiknél ezalatt csökkenő kreatinin szint volt megfigyelhető.

Az akut veseelégtelenség előfordulására vonatkozó ROC analízis alapján az uNAGRI szignifikánsan jelezte az akut veseelégtelenség jelenlétét, szenzitivitása és specificitása magasabb volt, mint a kreatinin alapú GFR változásai. A sorozatos NAG mérések végzése azonban javasolt a nagyszámú tévesen pozitív NAG eredmény csökkentése érdekében, melynek okai között a hematológiai kezelésekhez társuló emelt folyadékforgalomhoz társuló következményesen alacsonyabb vizelet kreatinin szint szerepel.

A regeneráció elemzése során a csak tubuláris funkciókárosodás gyorsabban, míg a tubuloglomeruláris károsodás lassabban rendeződött.

5 betegnél krónikus tubuloglomeruláris sérülés fordult elő, ahol kiterjesztettük a követési időt, és 1 betegnél azonosítottunk krónikus vesebetegséget (CKD 2).

A biomarker-vezérelt kockázatértékelés alkalmazásával másfélszer több klinikai és szubklinikai veseelégtelen-epizódot azonosítottunk, mint önmagában, a kreatinin szintmérés alkalmazása során, és alacsony százalékban, de néma veseelégtelenséget is azonosítottunk.

II. A tumor lízis szindrómával kapcsolatos vizsgálataink szignifikáns különbségeket jeleztek mindkét osztályozásban az alcsoportok között a foszfát-homeosztázis paramétereinek változása, illetve a karbamid szint tekintetében.

Ismert szakirodalmi adat, hogy a tumor lízis szindróma kialakulását gyakran hipofoszfátémia előzi meg, és a szérum foszfát csúcsszint emelkedése jó előrejelzője a felnőttkori tumor lízis szindrómához köthető akut veseelégtelenség kialakulásának. Bár a megelőző hipo- és következményes hiperfoszfátémia etiológiai háttere változatos lehet, az első oki tényezője lehet a

fokozott vizelet-foszfát-kiválasztás is, mely a nephrocalcinosis kockázati tényezőjeként növelheti az akut veseelégtelenség kialakulását, és oki szerepe felvetődött a súlyos tumor lízis szindrómához köthető veseelégtelenség mögött is.

Nyolc beteg részletes 24 órás vizeletvizsgálati adatai csak átmenetileg megnövekedett foszfát kiválasztást jeleztek, párhuzamosan az emelkedett szérum foszfátszintekkel.

Az életkor-specifikus normál foszfát tartományok gyermekkorban jelentős különbségeket mutatnak, ezért analízisünket ezek alkalmazása mellett végeztük.

A tumor lízis szindróma kialakulása előtt a mi vizsgáltunkban is gyakori volt hipofoszfatémia (19/31 eset), míg a tumor lízis szindróma utáni időszakban hiperfoszfatémia volt megfigyelhető (26/31 eset), ahol a szérum foszfát csúcskoncentrációk csak mérsékelt emelkedést jeleztek a vesepótló kezelésben nem részesült betegeknél. Az utóbbi okai között a sejtszétérés mellett egyértelmű szerepet kapott a fokozódó veseérintettség is, mely megalapozta a vizsgálatunkat, melyen belül a napi szérum foszfátszint változására fókuszáltunk. Analízisünk során ennek mértéke szignifikáns volt a nefrológiai alcsoportokban.

A napi szérum foszfátszint-növekedés határértéke az akut veseelégtelenség előtt 0,32 mmol/l-nek adódott a ROC analízis

szerint súlyos veseérintettség esetén (pRIFLe: F), mely a legérzékenyebb prediktornak adódott a a súlyos veseelégtelenség szempontjából.

3. Összefoglalás

Adataink egyértelműen jelzik, hogy a tényleges veseműködés pontos értékelése fejlettebb módszertant igényel, mint egyetlen kreatininmérés vagy kreatinin alapú GFR számítás, különösen a magas rizikójú betegcsoportban. A multifaktoriális akut veseelégtelenség időben történő felismerése nehéz, melyben segíthet korai jelző rendszerek alkalmazása mellett a tubuláris markerek követése is.

A rutin vesepanel kiegészítése egy vizelet tubuláris markerrel (mint a NAG) javíthatja az akut veseelégtelenség kimutatását és az "AACC guideline" alapján az akut veseelégtelenség etiológiai okai tisztázásában is segíthet.

A gyermekkori tumor lízis szindróma elemzése rámutatott az akut nefrológiai szövődmények gyakoriságára, illetve a foszfátkinetika jelentőségére. A súlyos veseérintettséget leginkább megjósoló paraméternek a szérum foszfát napi változása adódott, mely segíthet kiválasztani azokat a rizikóbetegeket, akiknél a dialízis kezelés szükséges lehet, illetve a kezelés korábbi elkezdésére sarkallhat.



Nyilvántartási szám: DEENK/230/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Biró Erika

Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Biró, E.**, Erdélyi, D., Varga, P., Sinkó, M., Bartyik, K., Kovács, G., Ottóffy, G., Vincze, F., Szegedi, I., Kiss, C., Szabó, T.: Daily serum phosphate increase as early and reliable indicator of kidney injury in children with leukemia and lymphoma developing tumor lysis syndrome. *Pediatr. Nephrol. [Epub ahead of print]*, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-023-05923-z>
IF: 3.651 (2021)
2. **Biró, E.**, Szegedi, I., Kiss, C., Oláh, A., Dockrell, M. E. C., Price, R. G., Szabó, T.: The role of urinary N-acetyl-[béta]-D-glucosaminidase in early detection of acute kidney injury among pediatric patients with neoplastic disorders in a retrospective study. *BMC Pediatr.* 22 (1), 1-8, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-022-03416-w>
IF: 2.567 (2021)
3. **Biró, E.**, Szikszay, E., Orosz, P., Bigida, L., Balla, G., Szabó, T.: Acute interstitial nephritis in T-cell leukemia in a pediatric patient. *Pediatr. Int.* 58 (9), 940-942, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ped.13029>
IF: 0.822





További közlemények

4. Varga, P., Balajthy, A., **Bíró, E.**, Bíró, B., Reiger, Z., Szikszay, E., Mogyorósy, G., Káposzta, R., Szabó, T.: Multicolored MIS-C, a single-centre cohort study.
BMC Pediatr. 23 (1), 1-11, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-023-03997-0>
IF: 2.567 (2021)
5. **Bíró, E.**, Szabó, T.: Dialíziskezelés szerepe a sürgősséget igénylő örökletes újszülöttkori anyagcserezavarok komplex kezelésében.
Gyermekegyógy. 69 (2), 90-94, 2018.
6. Orosz, P., Durányik, M., **Bíró, E.**, Körhegyi, I., Balogh, I., Szabó, T.: Question of Prophylactic Anticoagulation in Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome: rare Complication in Pediatrics.
J. Pediatr. & Child Health Care. 2 (1), 1-3, 2017.
IF: 1.449

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 11,056

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):
7,04**

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

Debrecen, 2023.06.08.



Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm témavezetőmnek és jelenlegi intézetigazgatómnak, **Dr. Szabó Tamás** Tanár Úrnak, hogy a tervezéstől a prezentációk elkészítésén át a közlemények és az értekezés megírásáig mindenben segített, és ösztönözte tudományos tevékenységemet.

Köszönöm **Dr. Kiss Csongor** Professzor Úrnak, hogy a doktori képzés során biztosította a hemato-onkológiai háttérét a kutatásnak, és a közlemények megírásánál támogató, segítő közeget biztosított. Köszönettel tartozom **Dr. Oláh Anna** Tanárnőnek is, aki az uNAG vizsgálat bevezetőjeként aktívan részt vett a kutatómunkában és a Laboratóriumi Medicina Intézet munkatársainak a mérésekért.

Köszönetet mondok korábbi intézetigazgatómnak, **Prof. Balla György** Akadémikus Úrnak, hogy támogatta a PhD-tanulmányaim elvégzését. A biostatistikai konzultációkért **Dr. Vincze Ferenc**nek és a mindenben támogató segítségért a Klinikánk minden dolgozójának, azon belül is különösen a **nefrologiai, hematológiai munkacsoport**nak tartozom köszönettel.

Emellett hálával tartozom – országos kutatás lévén –, a többi orvosi egyetem Gyermekklinikáinak, mind nefrológiai, mind hemato-onkológiai munkacsoportjainak, hogy segítették a helyi kutatómunka elvégzését, különösen:

Dr. Erdélyi Dániel, Dr. Kovács Gábor, Dr. Sinkó Mária, Dr. Bereczki Csaba, Dr. Bartyik Katalin, Dr. Ottóffy Gábor.
Köszönetemet fejezem ki a külföldi kollaborációs partnereinknek is:
Dr. Mark Dockrell, Prof. Dr. Robert G. Price uraknak.

Végül, hálásan köszönöm Férjemnek és Családomnak, hogy
mellettem álltak és biztatásukkal folyamatosan támogatták kutatási
feladataimat is.