

## A fiatalkori lupus nephropathia

Dr. Sonkodi Sándor

Nephrologia–Hypertonia Centrum, Szeged

### *SLE epidemiológiája*

túlnyomórészt nőkben fordul elő

	nő–férfi arány
pubertás előtt	2:1
serdülőkkben	4,5:1
felnőttekben	8–12:1
60 év felett	2:1

Ritkább gyerekkorban mint felnőttekben, de van neonatalis és öregkori kiindulású is. Fehérbőrűekben 50 megbetegedés esik 100 000 emberre. Vese érintettség 60–80% gyermekekben és serdülőkkben, 40–70 % felnőttekben. Az összes lupus nephritiszes eset 20–25%-a 20. életév előtt kezdődik, 5 éves kor alatt valószínűleg nagyon ritka.

### *A lupus nephritis pathogenesisise*

Autoimmun betegség. Autoimmun ellenanyagok – a szervezet saját szövetei ellen, főleg nucleosomakkal szemben (histon). Immunkomplex depositio a glomerulusokban és a tubulosokban. A complement rendszer aktivált. A C1q és C4 többnyire alacsonyabb mint a C<sub>3</sub>. ANCA interpretálása nehéz antinucleáris ellenanyag jelenlétében (pozitív p-ANCA-nak is tekinthető. Genetikus tényezők: a női phenotipus – jelentős rizikó. Az oestrogen járulékos tényező (nő:férfi arány változása az életkorral). Erősebb összefüggések MHC tényezőkkel: C4A vagy C4B allélekkel. Infekciós kiváltó tényező: tbc, retrovirus. Gyógyszer okozta: hydralazin, procainamid.

### *A lupus nephropathia klinikai formái*

Asymptomaticus haematuria vagy proteinuria, acut nephritis és/vagy nephrosis sy., gyorsan progresszívó Gl.N., krónikus veseelégtelenség.

*Az SLE diagnózis felállításához használatos kritériumok*

	<b>Kritériumok</b>	<b>szenzitivitás</b>	<b>specificitás</b>
		<b>%</b>	<b>%</b>
1.	pillangószárny-szerű bőrkiütés	57	96
2.	discooid lupus (gyermekekben ritka)	18	99
3.	fotoszenzitivitás	43	96
4.	száj-nyálkahártya fekély	27	96
5.	arthritis (két vagy több ízületet érintő)	86	37
6.	serositis (pleuritis, pericarditis)	56	86
7.	renalis elváltozás (proteinuria>0,5g/n, sejtes cylinder)	51	94
8.	neurológia tünetek	20	98
9.	haematológiai betegségek: haemolyticus anaemia, leukopenia, lymphocytopenia, thrombocytopenia	59	89
10.	immunológiai jelek: anti-nDNA, anti-Sm, LE poz.	85	93
11.	antinuclearis ellenanyag (ANA) pozitívítás	99	43

Bármelyik négy kritérium megléte diagnosztikus.

*(Tan EM et al., Arthritis Rheumat 25, 1271-77, 1982)*

*Az SLE klinikai jellemzői gyerekkorban*

20 életév alatt a betegség prevalenciájában 12 és 14 életév között egy csúcs figyelhető meg. A betegség indulásakor a gyerekek súlyosabban betegek, mint a felnőttek és több szervi manifesztációval jelentkeznek. Az első észleléskor gyakoribb klinikai eltérések. Haematológiai: anaemia (többnyire pozitív Coombs test, leucopenia, thrombocytopenia). Serositis (pleuritis, pericarditis). Neurológiai tünetek (fejfájás, grand mal rohamok, súlyos psychoneurosis. Veseérintettség az esetek 80%-ában. A veseelváltozások aránya a felnőttekével nagyjából megegyezik. Prognózis: néhány évtizeddel ezelőtt szinte mindig halálos volt, 15 évvel ezelőtt már a 10 éves túlélés 48 és 80% között mozgott.

### *Renalis tünetek lupus nephritisben*

<b>tünetek</b>	<b>%-os előfordulás</b>
proteinuria	100
NS	45–65
granularis cylinderek (ül.-ben)	30
vvt-cylinderek	10
microscopos haematuria	80
macroscopos haematuria	1–2
beszűkült veseműködés	30
akut veseelégtelenség	1–2
hypertonia	15–50
hyperkalaemia	15
tubularis abnormalitasok	60–80

### *A lupus nephritis klinikopatológiai összefüggései (WHO)*

<b>Morphologiai csoportok</b>	<b>Renalis klinikai manifestatio</b>
I. Normális v. minimális eltérés	rendszerint tünetmentes
II. Mesangiális nephropatia	kisfokú proteinuria és / vagy haematuria, normális vesefunkció
III. Focalis és segmentalis proliferatív	nephritises vizelet üledék, változó, de többnyire nephrosisos proteinuria
IV. Diffúz proliferatív	nephritises és nephrosisos proteinuria (hypertonia) eltérő szintű veseelégtelenség
V. Membranosus	NS
VI. Sclerotisao Gl.N.	inaktív üledék (szélesebb, viaszos cylinderek; veseelégtelenség)

### *Serologiai és immunologiai tesztek SLE-ben. Fontosabb autoimmun ellenanyagok*

Antinuclearis ellenanyag: anti – nDNA (nativ) – a legnagyobb specifitású SLE-ben. Extrahálható nuclearis antigének elleni ellenanyagok: histonok. Sm, Ro (SSA), La (SSB). Antiphospholipid ellenanyagok: cardiolipin, lupus anticoagulans.

### *A lupus nephritis diagnózis*

Az SLE kritériumaiból legalább négy, az egyik mindig a vese. Lupus nephritis előfordul más szervi manifestatio nélkül is. A complement rendszer gyakran aktivált (hypocomplementaemia); alternatív úton is aktiválódhat. A C1q, C<sub>4</sub>, C<sub>3</sub> komponensek vérszintje alacsonyabb. A C<sub>4</sub> többnyire előbb csökkent, mint a C<sub>3</sub> (ha klaszszikus aktivációról van szó). Immunkomplexek gyakran kimutathatók. Antiphospholipid ellenanyag detektálható (antiphospholipid sy.). Az összes SLE eset 5–10%.

### *Lupus (nephropathia) differenciál diagnózis fiatalokban*

Rheumás láz, juvenilis rheumatoid arthritis, haemolyticus anaemia, Henoch–Schönlein purpura, kevert kötőszöveti betegség. A betegség kezdetekor 50%-ban gondolnak lupusra. Elkülönítés: ACR kritériumok, serologia.

(ACR=American College of Rheumatology)

### A lupus nephritis súlyosságát jelző klinikai prognosztikai tényezők

azotaemia, anaemia, thrombocytopenia, nephrosis sy., hypocomplementemia, hypertensio, a nephritis fennállásának tartama, a vesefunkció romlásának sebessége, immunológiai rendellenességek. A felnőtt korú lupus nephritises esetek prognosisa jobb, mint a gyermekkorúaké.

### A lupus nephritis kezelése

#### Enyhe nephritis

WHO II, enyhe III, és V NS nélkül, normál vesefunkció

10–15mg prednison/nap

+

csak ha a vesefunkció kezd beszűkülni, 2 mg/kg azathioprin

#### Súlyos nephritis

súlyos III, IV és V NS-val csökkent vesefunkcióval ± hypertensio

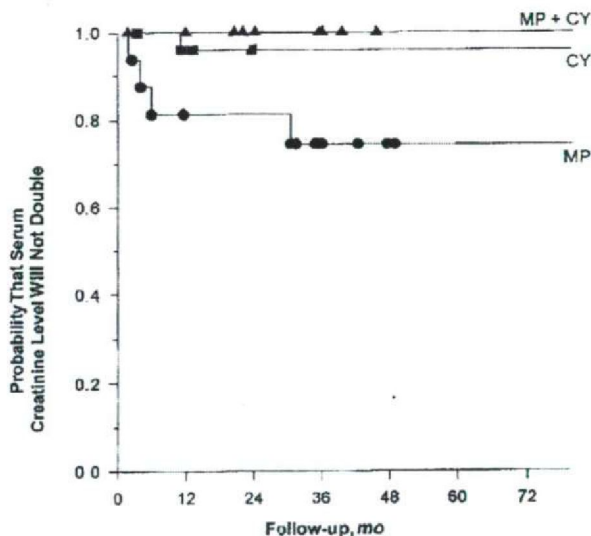
lökés: methylprednisolon 1g/nap i.v. 3 napig (ismételhető)

cyclophosphamid 1–3mg/kg/nap p.o. (a vesefunkciótól függően)

12 hét után váltás azathioprin 2 mg/kg/nap ha vasculitis van, plazma-csere 7 napig

### A diffus proliferatív lupus nephritis kezelése

1 mg/kg/nap prednison 8 hétig, utána naponta 5 mg-al csökkentendő a fenntartó 0,25 mg/kg /nap. Lökés kezelés: 1 g methylprednisolon 3 napig, majd havonta 1 g 6–24 hónapig. Cyclophosphamid p.o. vagy lökéskezelés Alternatív kezelési módok: azathiopsin 2 mg/kg/nap, kis dózis cyclophosphamid és azathioprin (1mg/kg/nap) kombinációja 3–6 hónapig, cyclosporin  $\leq$  5 mg /kg/nap, mycophenolat mofetil 2x1g/nap + prednison. Járulékos kezelés: vérnyomáscsökkentés, ha kell (ACE gátló?), lipid – csökkentés, ha a betegnek hyperlipidaemiája van.



**Probability that the serum creatinine level would not double during the study period by treatment group.**

(Gourley M F et al. Ann. Int. Med. 125, 549-57, 1998)

*A lupus nephritis és kezelésének komplikációi*

A lupus komplikációi, a kezelés súlyosbíthatja	A kezelés komplikációi	A felelős szer
thrombosis	Cushingoid alkat	corticosteroid
neoplasia	osteoporosis	corticosteroid
infectio	pepticus fekély (vérzés)	corticosteroid
steril csont-necrosis	cataracta	corticosteroid
acceleralt atherosclerosis	diabete: mellitus	corticosteroid
leukopenia	gonadalis funkciócsökkenés	cyclophosphamid
thrombocytopenia	cholostasis	azathioprin
magzatelhalás	csontvelő elégtelenség	minden cytotoxicus szer

*A hemodializált veseelégtelen betegek kezelése SLE-ben*  
Multicentrikus vizsgálat az USA-ban.

	Veseelégtelen SLE	Veseelégtelen nem diabeteses
n =	1029	2114
túlélés 33 hónap után	73%	65%

(Nissenson AR, Port F K; QJ Med. 1990)

*Vesetranszplantáció lupusos veseelégtelenségben*

Régebben kontraindikált volt (a betegség visszatér a graftban?). Ma a fiatalok a cadaver donor vesét előnyben részesítik. Kontrollált vizsgálatok szerint nem volt lényeges különbség a graft túlélés és a betegség progressziója szempontjából a nem-lupusokkal összehasonlítva.

(Nissenson AR, Port FK, Q J Med 74, 63-76, 1990)

*A lupusos és nem-lupusos veseelégtelen betegek transzplantatioja az USA-ban*  
US Renal Data System 1987–1995.

		Lupus nephritis okozta veseelégtelenség (n = 5.863)	Más eredetű veseelégtelenség (n = 463 141)
faj	kor	40.3 ± 14.8	60.5 ± 15.7 < 0,0071
	nő	4.774 (81,4%)	213.554 (46,1%) < 0.0001
	fehér	2.980 (50,8%)	302.986 (65,4%) < 0.0001
	fekete	2.483 (42,3%)	133.991 (28,9%)

*transzplantatio donor szerint*

élő	658 ( 11,2%)	10.463 (3,5%) < 0,0001
cardaver	1.236 (21,0%)	51.019 (11,0%)

(Warc M, Am J Kidney Dis, 35, 915-22, 2000)

### Halál okok lupus nephritis kapcsán

Halál okok	Gyerekek	Felnőttek
veseelégtelenség	48 (38%)	94 (28%)
fertőzés	46 (37%)	104 (31%)
más szervi aktivitás	21 (17%)	42 (13%)
IHD/CVA	2 (1,6%)	12 (4%)
pulmonalis embolia	2 (1,6%)	9 (3%)
pulmonalis hypertensio	2 (1,6%)	0
SLE-től független vagy ismeretlen ok	5 (4%)	72 (22%)
<b>összhalálozás</b>	<b>126</b>	<b>333</b>

#### Az antiphospholipid syndroma

*Klinikai kritériumok:* 1. vascularis thrombosis 2. terhességi morbiditás a) egy vagy több váratlan intrauterin magzatelhalás, b) egy vagy több koraszülés, c) egy vagy több spontán vetélés. *Laboratóriumi kritériumok:* 1. IgG és/vagy IgM anticardiolipin ellen-anyag. 2. Lupus anticoagulans a plazmában. Az antiphospholipid ellenanyag *sy. diagnózisa* akkor állítható fel, ha mind a klinikai kritériumokból, mind a laboratóriumiakból legalább egy jelen van.

#### Lupus nephritis és a terhesség

Gyakori a spontán abortus, perinatalis magzati halálozás. A magzati prognózis nemcsak az SLE aktivitásától, hanem a vesefunkciótól, NS jelenlététől, és a hypertoniától is függ. Ismétlődő abortusok esetén phospholipid sy.-ra. gondolni kell. Néhány SLE-és anyának ú.n. neonatalis sy.-val születik a gyermeke (dermatitis, haematologiai rendellenességek, több szervi eltérés, izolált congenitalis szívblokk). Nagy a rizikó a hypertonia kialakulásához. A terhesség rossz prognózisú a magzatra nézve, de az anya lupus nephritisére is.

„The treatment of lupus nephritis has been one of the succes stories of nephrology during the past few decades.”

(J. Stewart Cameron  
Lupus Nephritis in children and adolescence  
Pediat. Nephrol. 8, 230-249, 1994)