Iványi Béla

A vese nem-daganatos betegségeinek a kutatása az SZTE Patológiai Intézetében

Bevezetés

Az 50-es évek elején P. Iversen és C. Brun (Koppenhága, Dánia) kezdte el a belgyógyászati vesebetegségek perkután tűbiopsziás vizsgálatát. A módszer sokat finomodva vált a 60-es évek végére a fehérjevizelés és a vérvizelés diagnosztikus eljárásává: az aspirációval nyert szövethengert fénymikroszkópos speciális festésekkel, megfelelő rögzítés és műgyantába ágyazás után elektronmikroszkóppal, valamint immunkomplexek kimutatására immunfluoreszcens technikával vizsgálják. A vesebiopsziás vizsgálattal szerzett ismeretek, a veseelégtelenség dialysis kezelése, a veseátültetés bevezetése a nem-daganatos vesebetegségek klinikai tudományát és gyakorlatát alakították ki.

Az SZTE Patológiai Intézetében a vese nem-daganatos megbetegedéseinek különböző szempontú klinikopatológiai és kísérletes vizsgálata a 60-as évek elején kezdődött. Metodikai alapjait Ormos Jenő Humboldt-ösztöndíjasként, Németországban végzett tanulmányútja során sajátította el. Vesebiopsziák fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatát végezte, kandidátusi értekezését diabetes nephropathia biopsziás vizsgálata témaköréből írta. Hazatérve évekig nem volt klinikus partnere, a vizsgálati metodika eszközei (fluoreszcens mikroszkóp, elektronmikroszkóp) sem álltak rendelkezésre. A 70-es években sikerült biztosítania a műszerek intézeti telepítését; Sonkodi Sándor belgyógyász, Túri Sándor gyermekgyógyász, Csajbók Ernő és Szenohradszky Pál sebész kollégák pedig a klinikai kivizsgálás részéve tették a felnőttkori és a gyermekkori vesebetegségek, valamint a transzplantált vesék biopsziás vizsgálatát. Mivel a glomeruláris betegségek morfológiai megnyilvánulási formái és klinikopatológiai összefüggései a 70-es évekre jórészt tisztázódtak, Ormos Jenő munkatársaival (Csapó Zsolt, Mágori Anikó, Kemény Éva, Iványi Béla, Nádasdy Tibor, Lászik Zoltán, Kuthi Enikő, Bőti Zsuzsa, Krenács Tibor, Rázga Zsolt) főként a tubulointerstitium és a veseerek, valamint a beültetett vese eltéréseire fókuszált. A vese bakteriális fertőzésével létrehozott kísérletes kutatómunka mikrobiológiai hátterét Lantos Judit biztosította. 1964–2014 között 78 nemzetközi publikáció íródott, 9 PhD-értekezés és 2 MTA doktora értekezés készült. Iványi Béla 4 angol nyelvű könyvfejezetet, 2 egyetemi tankönyvfejezetet írt.

Az átültetett vesében létrejött elváltozások

1962. december 21-én Szegeden élődonoros vesetranszplantációra került sor. Ez volt a világon a 38., a Rajnától keletre pedig az első veseátültetés. Németh András urológus sebész idült pyelonephritis miatt veseelégtelenségben szenvedő 26 éves férfiba 21 éves öccse veséjét ültette be. A transzplantáció műtéttechnikailag sikeres volt, az immunszuppresszió az egész testre és a lépre adott röntgenbesugárzásból és szteroid adásából állt. A beültetett vese a műtét utáni második naptól kezdve működött, naponta 3–5 l, alacsony fajsúlyú vizeletet választott el, és mérsékelten méregtelenített. Hat hét elteltével a vesefunkció fokozatosan romlott, befolyásolhatatlan hypertonia, oedema, uraemia, sepsis alakult ki, és a beteg a műtét utáni 79. napon meghalt. Boncoláskor Ormos Jenő a beültetett, jelentősen megnagyobbodott vesében számos, a vesepapillákig terjedő elhalást észlelt melyet a szövettani vizsgálat szerint idősülő heveny vascularis rejekció okozott. A kilökődés elváltozásainak a leírása a világon az elsők között történt (Ormos és Németh 1964).

Dél-magyarországon a szervezett vesetranszplantációs program 1979-ben indult el. Ha a beültetett vese működésében zavar lép fel, és a klinikai vizsgálatok a zavar okát a veseparenchymában zajló folyamatnak valószínűsítik, ultrahangvezérelt biopsziás vizsgálatra kerül sor. A veseszövethenger különböző szempontú elemzése értékes megfigyeléseket eredményezett, melyeket az alábbiakban részletezünk.

A heveny T-sejtes tubulointerstitialis kilökődés diagnosztikus eltérése a vesecsatornák lymphocytás beszűrődése. A tubulitis morfológiailag az Ormos-munkacsoport által 1983-ban kísérletes pyelonephritisben leírtak szerint jött létre (Nádasdy és mtsai. 1988, Iványi és mtsai. 1983). Makroszkópos haematuria két, biopsziával vizsgált esetében a vörösvértestek a peritubularis kapillárisokból az interstitiumba, majd a tubularis basalis membrán repedésén keresztül a vesecsatornák lumenébe kerültek (Nádasdy és mtsai.. 1989). A világon elsőként figyelték meg, hogy acut T-sejtes tubulointerstitialis rejekcióban a gyulladásos beszűrődés gazdag lehet plasmasejtekben, az észlelet a humoralis immunitás részvételére utalt (Nádasdy és mtsai.. 1991). Allograftban kiújult focalis sclerosis két esetét ismertették, az egyik esetben de novo IgA nephropathia is fennállt (Nádasdy és mtsai.. 1991). Súlyos rejectióban olyan mértékű veseparenchymaduzzadás alakulhat ki, hogy a vese spontán megreped, és a beteg életét csak a sürgős nephrectomia menti meg. A veseduzzadás csökkentése érdekében a klinikai protokollból elhagyták az erőteljes vízhajtást (Szenohradszky és mtsai. 1999).

A heveny T-sejtes kilökődés, ill. az antitestes kilökődés heveny és idült aktív formája egyaránt károsítja a peritubularis kapillárisokat. A hajszálerek fény-

mikroszkóppal korlátozottan vizsgálhatók. Iványi Béla elektronmikroszkópos vizsgálatai kimutatták, hogy heveny T-sejtes rejekcióban a peritubularis kapillárisok aktiválódnak, az endotheljük megvastagszik, az endothelhez tapadt cytotoxikus T-lymphocyták az endothel lysisét hozzák létre (Iványi és mtsai. 1992). Heveny antitestes rejekcióban a peritubularis kapilláris endothelsejtek cytotoxikus ellenanyagok okozta lysise, a kapillárisfalak ischemiás eredetű töredeződése, ill. az endothelsejtek apoptosisa észlelhető, a kapillárisokban dominálóan monocyták szaporodnak fel, melyek intrakapillárisan macrophagokká alakulnak (Lipták és mtsai. 2005). Idült antitestes rejekcióban a peritubularis kapillárisok larvált károsodása áll fenn, ennek jeleként a kapilláris basalis membrán körkörösen többszöröződik (Iványi és mtsai. 2000). Idült antitestes kilökődésre diagnosztikus, ha az elektronmikroszkópos vizsgálat legalább 3 peritubularis kapillárisban 5–6 körkörös basalis membrán réteget talál (Iványi és mtsai. 2001). Az idült antitestes kilökődés diagnózisának a gyakorisága kétszeresére növekszik, ha a biopsziás minta vizsgálatakor nemcsak fénymikroszkópos és immunfluoreszcens, hanem elektronmikroszkópos vizsgálatra is sor kerül, ugyanis a glomeruláris és a peritubularis kapillárisok korai rejekciós károsodása csak elektronmikroszkóppal ismerhető fel (Iványi 2003). Bár idült antitestes rejekcióban fénymikroszkóppal megfigyelhető a peritubularis kapillárisok basalis membránjának vastaggá válása, az idült antitestes kilökődés kórismézésében a basalis membrán elektronmikroszkóppal megfigyelhető körkörös többszöröződése megbízhatóbb eredményt ad (Iványi és mtsai. 2011). Az immunológusok által idült rejekció standard kísérletes állatmodelljének tartott modell elektronmikroszkópos vizsgálatakor sem transplantatiós glomerulopathiát, sem transplantatiós capillaropathiát nem lehetett kimutatni, a modell idült allograft nephropathiának, nem pedig idült rejekciónak felel meg (Hamar és mtsai. 2005).

A beültetett vese kilökődésének a megakadályozásában fordulatot hozott a calcineurin inhibitorok (cyclosporin, tacrolimus) alkalmazása, azonban ezeknek a szereknek fontos mellékhatása a nephrotoxicitás. A heveny, ill. idült toxicitás biopsziás jellegzetességei: a tubulusok izometrikus vacuolisatiója, az arteriolákban „drop out" necrosis, a thromboticus microangiopathia; ill. a nodularis arteriolopathia, a segmentalis glomerulosclerosis, az interstitium csíkolt fibrosisa, ilyen területeken csatorna atrophia. A nephrotoxicitás biopsziás diagnózisa a szer dózisának csökkentését vagy az immunszuppresszió átalakítását eredményezi (Mihatsch és mtsai. 1994, Lipták és Iványi 2006). A beültetett vese diszfunkcióját okozhatja kiújult vagy *de novo* keletkezett glomerulonephritis, ill. az immunszupresszió következtében reaktiválódott polyoma vírus által kiváltott nephropathia (Iványi 2008, Iványi és

mtsai. 2012, Lipták és mtsai. 2006). Kemény Éva és mtsai. elsőként mutatták ki, hogy a polyoma vírus által kiváltott plasmasejtekben gazdag gyulladásos sejtes infiltrátumban az IgM pozitív plasmasejtek predominálnak, amelyek vesében való előfordulása szignifikáns összefüggést mutat a szérumban lévő polyoma vírus ellen képződött IgM típusú antitestek szintjével (Kemény és mtsai. 2010). A natív vesében, valamint a beültetett vesében létrejövő vesecsatorna-elhalásnak (acut tubularis necrosis) és regenerációnak a morfológiai jellegzetességei eltérnek egymástól (Nádasdy és mtsai. 1995).

A beültetett vesében lappangva zajló folyamatok felismerhetők a vese protokollbiopsziás vizsgálatával; a kilökődés, a pyelonephritis, a calcineurin toxicitás időben történő kezelése javítja a graft túlélést (Szederkényi és mtsai. 2011). A beültetésre kerülő donorvesékben a beültetés időpontjában vett vesebiopsziás anyagban különböző mérvű hypertensiv és korral járó nem specifikus morfológiai elváltozások figyelhetők meg, melyek befolyásolhatják a graft működését (Borda és mtsai. 2012, Hopfer és Kemény 2013).

A vese bakteriális fertőzése: malakoplakia, pyelonephritis

Egy 70 éves nőbetegnél veserák klinikai gyanúja miatt végzett nephrectomia patológiai vizsgálatakor egy ritka gyulladásra, malakoplakiára derült fény. Elektronmikroszkópos és kromatográfiás vizsgálattal igazolták, hogy a gyulladásos elváltozásban megjelenő Hansemannsejtek aktív macrophagok, a Michaelis-Guttmantestek pedig elmeszesedett reziduális testek (Csapó és mtsai. 1973). A macrophagokban tárolt glikolipid természetű anyag az E. coli baktériumok lipopolysaccharida anyagához hasonlított, ezért a betegség kialakulásában a Gram-negatív baktérium-kiváltotta húgyúti fertőzés szerepét vetették fel. Ebből a megfigyelésből kiindulva a világon elsőként idézték elő kísérletesen malakoplakiát: E. coli 075 baktériumok endotoxin-anyagát extrahálták és a lipopolysaccharida kivonatot patkányok veséjébe és heréjébe fecskendezték. Kontrollnak a nempatogén Gram-pozitív Bacillus megatherium hasonló módon készített és beadott kivonatát használták. Mivel az E. coli baktérium-kivonat körül létrejött gyulladásos válaszreakció morfológiai jellegzetességei egyeztek az emberi malakoplakia képével, a Bacillus megatherium körül pedig nem alakult ki Hansemann-sejtes, Michaelis-Guttman-testes granulomatosus reakció, bizonyítottá vált, hogy a malakoplakiát az E. coli baktérium lipopolysaccharida anyaga hozta létre (Csapó és mtsai. 1975). Röntgensugár mikroanalízissel vizsgálták a Michaelis-Guttman-testek kémiai összetételét és megállapították, hogy az döntően $CAHPO_4$ tartalmú (Kuthy és

Ormos 1978). A proximális vesecsatornák a gyulladás környezetében intenzív phagolysosomális aktivitást fejtettek ki, és a Hansemann-sejtekhez váltak hasonlóvá. Ilyen proximális csatorna átalakulás emberben megalocytás interstitialis nephritisben fordul elő (Kuthy és Ormos 1978).

Patkányban egyoldali, két napig tartó ureterlekötéssel vizeletpangást idéztek elő, és a lekötés után intravénásan beadott E. coli baktériumok a vesében megtelepedve heveny gennyes pyelonephritist okoztak (Ormos és mtsai. 1968). A modellt a vesecsatornák gyulladásos károsodásának és a tubulitis kialakulásának a megismerésére használták. Az interstitiumban felhalmozódó granulocyták beszűrték a csatornafalakat. A lobsejtek a két szomszédos hámsejt közötti teret infiltrálták, és nem kúsztak a tubulushámsejtek és a tubularis basalis membran közé. A tight junctionokon a granulocyták nem jutottak keresztül, a gennysejtes cylinderek a csatornafalak rupturája során jöttek létre (Iványi és mtsai. 1983). A vesecsatornák lumenében lévő baktériumokat a csatornahámsejtek a lysosomáikba vették fel. Mivel a csatornahámsejtek phagolysosomáiból hiányzik a myeloperoxidáz-halid rendszer, a kórokozók a lysosomákban nem pusztultak el, sőt elszaporodtak, és a csatornahámsejtek lysisét eredményezték (Iványi és mtsai. 1985). A robbanásszerűen elszaporodó baktériumokat a granulocyták és a macrophagok phagocytosissal és bactericid aktivitással hatástalanították, a baktériumtúlkínálat jeleként a macrophagok phagolyosomáiban myelinfigurás testek perzisztáltak, melyekről immunelektronmikroszkópos vizsgálattal bizonyították, hogy E. coli fali antigén pozitívak (Iványi és mtsai. 1990). Humán heveny pyelonephritis biopsziával kórismézett eseteiben szintén látszottak baktériumok a vesecsatorna-hámsejtek phagolysosmáiban, a granulocyták a kísérletes pyelonephritisben megfigyelt módon infiltrálták a vesecsatornákat és okoztak csatorarupturát (Iványi és mtsai. 1988). A peritubularis kapillárisokban az endothelsejtekhez tapadt és degranulálódott neutrophil granulocyták körül az érfal feltöredezett, a kapilláris basalis membrán eltűnt, intra- és extravascularisan fibrin vált ki. Ezt a jellegzetes érkárosodást az aktiválódott neutrophil granulocytákból felszabaduló lysosomális enzimek hozták létre (Iványi és Thoenes 1987).

Natív vesebetegségek vizsgálata során tett megfigyelések

Ormos Jenő 18 diabeteses betegből származó biopszia elektronmikroszkópos vizsgálata során a világon elsőként írta le, hogy diabeteses nephropathiában nemcsak a glomerulusok basalis membránja, hanem a tubulusok basalis membránja is jelentősen megvastagszik (Ormos és Solbach 1963).

Az amyloidosist hagyományosan primér és szekunder formákra osztják. Az amyloidosis amyloidfibrillum szerinti osztályozását Glenner 1980-ban vezette be. Kemény Éva már 1983-ban veseamyloidosis 13 esetét vizsgálta amyloid AA és amyloid AL tipizálással, káliumpermanganát-tripszin kezelési eljárással (Kemény és mtsai. 1983). A vese myeloma multiplexben többféleképpen károsodhat, a gyakoriság csökkenő sorrendjében alakul ki myelomás cylinder nephropathia, AL-amyloidosis, ill. könnyűlánc nephropathia (Iványi 1990, Iványi és mtsai. 1992). A könnyűlánc nephropathia morfológiai eltéréseinek a leírását Magyarországon elsőként a szegedi vesemunkacsoport ismertette (Iványi és mtsai. 1991). A myelomás cylinder nephropathiáról Iványi Béla kimutatta, hogy a veseelégtelenség a distális nephron károsodásának a következménye, az ún. atubularis glomerulusok kialakulása erre a betegségre nem jellemző (Iványi 1993). A fibrilláris glomerulonephritis és az immunotactoid glomerulopathia lehet haematológiai megbetegedés következménye, ezeknek a ritka betegségeknek az elkülönítésére diagnosztikus algoritmust alkalmaztak (Iványi és Degrell 2004).

196 vesebiopszia 78 esetében a renalis basalis membránokban elektronmikroszkóppal konkrementum látszott, ezek EDAX analízissel kalciumfoszfátnak bizonyultak (Mágori és mtsai. 1983). A konkrementum a koncentrikus lamelláris test részjelensége, aránylag gyakori elektronmikroszkópos észlelet, kialakulásában a nephrosis syndromás miliőnek és a sclerosisnak van szerepe (Ormos 1995).

127 vesebiopsziában az arteriolákban fénymikroszkóppal észlelhető hyalin elektronmikroszkóppal bazalis membran-anyag szaporulatnak, finomszemcsés depozitumnak, granulovesicularis depozitumnak és egyéb morfológiájú anyagnak bizonyult. A hyalin plasma eredetű és ér eredetű anyagok/struktúrák keveredésének felelt meg (Mágori és mtsai. 1984). Az afferens és az efferens arteriolák kvantitativ ultrastrukurális elváltozásait elemezték hypertensiv arteriolosclerosisban, IgA nephropathiában és normotenziós kontrollokban. Az IgA nephropathiában észlelhető arteriolosclerosis és a hypertensiv arteriolosclerosis jellegzetességei eltértek egymástól. Az efferens arteriolák megvastagodását észlelték IgA nephropathiában, melyet angiotensin II-közvetítette efferens arteriola vasoconstrictiónak tulajdonítottak (Rázga és mtsai. 1986).

A vékony basalis membrán nephropathia a glomerularis haematuria egyik oka. A diagnózist a glomerularis basalis membrán (GBM) morfometriai vizsgálattal alátámasztott diffúz elvékonyodása biztosítja. Az esetek harmadában azonban a GBM elvékonyodása szegmentális, ilyenkor az ortogonális intercept technika a vékony GBM igazolására nem hasz-

nálható; a diagnózis felállításában az ún. közvetlen mérési módszer a célravezető eljárás (Iványi és mtsai. 2006). A kollagen IV molekula mutációs rendellenességei Alport nephropathiához, máskor vékony basalis membran nephropathiához vezetnek. 20 haematuriás családban a Col4A3, Col4A4 and Col4A5 gének mutációját vizsgálták. X-kromoszómához kötött Col4A5 mutációt és Alport syndromát 9 családban mutattak ki (Endreffy és mtsai. 2011).

A vesebiopsziák standard vizsgálata fénymikroszkópos, immunfluoreszcens és elektronmikroszkópos technika alkalmazásával történik. A fagyasztott metszeteken végzett immunfluoreszcens vizsgálatot paraffinos metszeteken végzett immunperoxidáz technikával helyettesítték, és az új metodika tapasztalait adták közre (Kemény és mtsai. 1983). A fagyasztott metszetek direkt immunfluoreszcens vizsgálatát különböző vesebetegségek *post mortem* kórismézésére használták; a metodika jobban teljesített, mint a paraffinos metszetek immunperoxidáz vizsgálata (Lászik és mtsai. 1987).

A vesekéreg csatornáinak szegmentspecifikus azonosítására paraffinos metszeten Krenács Tibor és Iványi Béla többes jelöléses technikát dolgozott ki (Krenács és mtsai. 1990, Iványi és Olsen 1991). Acut interstitialis nephritisben a tubulitis elsősorban a distális nephronsegmentumokban, T-sejt-közvetítette heveny tubulointerstitialis rejekcióban pedig a distalis kanyarulatos csatornákban és a gyűjtőcsatornákban jelentkezett (Iványi és mtsai. 1992, Iványi és mtsai. 1993). Acut interstitialis nephritisben a tubulitist dominálóan CD8+ és CD4+ lymphocyták, kisebb számban macrophagok hozták létre, a legfontosabb prognosztikai tényezőnek az interstitialis fibrosis mértéke bizonyult (Iványi és mtsai. 1996). A tubulitis jelenlétét primér vasculáris és glomeruláris vesebetegségek 274 biopsziás esetében elemezték. Súlyos tubulitis fordult elő félholdas glomerulonephritisben és a. renalis stenosisban (Iványi és mtsai. 1995).

Primér Sjögren-syndromában szenvedő 65 beteg veseeltéréseit vizsgálták. 15 betegben észleltek renalis tubularis acidosist. 3 betegnél történt vesebiopszia, egy betegben mesangioproliferativ glomerulonephritis, 2 betegben idült tubulointerstitialis nephritis igazolódott (Pokorny és mtsai. 1989).

Steroidra reagáló, de gyorsan kiújuló nephrosis syndromás, steroid-dependens nephrosis syndromás, valamint steroid rezisztens nephrosis syndromás gyermekekben a levamizol hatását vizsgálták rerospektív tanulmány keretében. A szer csökkentette a protenuria mértékét, és a steroid összadagját is mérsékelni lehetett (Sümegi és mtsai. 2004).

Az afferens arteriola glomerulusba szájadzásánál az arteriola endotheljének a fenestratióját figyelték meg (Rosivall és mtsai. 1991).

Kazuisztikák

1967-ben egy 11 éves lánynál steroid-dependens nephrosis syndroma jelentkezett. 1969-ben, majd 1972-ben, 1974-ben és 1977-ben vesebiopszia végzésre került sor, 2-es típusú membranoproliferativ glomerulonephritis (dense deposit disease) igazolódott. 1973-ban is történt vesebiopsziás próbálkozás, akkor azonban a szúrás a lépet találta el. A lép basalis membránjaiban elektronmikroszkópos vizsgálattal a glomeruláris basalis membránban létrejött elektrondenz átalakuláshoz hasonló elektrondenz átalakulás látszott, ami arra utalt, hogy a 2-es típusú membranoproliferative glomerulonephritis szisztémás betegség vesemanifesztációja (Ormos és mtsai. 1979).

Elektronmikroszkóppal kórismézett familiaris tubulointerstitialis nephritis első esete: két testvér és egy rokon vesebiopsziás mintájában Ormos Jenő idült tubulointerstitialis nephritist, elektronmikroszkóppal a vesecsatornák mitochondriumaiban eltéréseket, zárványtestet látott, genetikai vizsgálattal mitochondriális mutáció igazolódott, a betegség anyai ágon öröklődött (Zsurka és mtsai. 1997, Ormos és mtsai. 1999).

Membranosus nephropathiát okozó angiolymphoid hyperplasia esete. A fülön lévő daganatot eltávolították, a nephrosis syndroma elmúlt. Később kimutatták a bőrelváltozásban a HHV8-vírus DNS anyagát, ami alapján feltételezték, hogy viralis antigén játszhatott szerepet a membranosus nephropathia kiváltásában (Sonkodi és mtsai. 1987, Kemény és mtsai. 2004).

Membranosus nephropathia és antitubularis basalis membran nephritis együttes előfordulását észlelték egy kisfiúban. A beteg szérumában 58-kD tubulointerstitialis antigénellenes antitest igazolódott. 10 év alatt végstádiumú veseelégtelenség alakult ki, melyet veseátültetéssel kezeltek (Iványi és mtsai. 1998).

Gyulladásos bélbetegségben szenvedő, szulfaszalazinnal kezelt betegben nephrosis syndroma jelentkezett, a vesebiopszia szövettani vizsgálata minimális elváltozású nephropathiát talált. A gyógyszer elhagyásával a nephrosis syndroma elmúlt (Molnár és mtsai. 2009).

Felnőttkorban jelentkező Henoch-Schönlein purpura esetében a bőr és multiplex gastrointestinalis érintettség mellett a gyermekkorinál súlyosabb, mesangialis IgA depositióval járó fokális mesangialis proliferatv glomerulonephritis jelentkezett; a glomerulusok 15%-ában sejtes félhold képződött. A betegség jól reagált az alkalmazott ciklofoszfamid terápiára (Farkas és mtsai. 2008).

Kísérletesen előidézett nem-fertőzéses eredetű vesebetegségek

Ormos Jenő és mtsai. patkányban különböző módon vesecsatorna-elhalást idéztek elő. A modellt a tubulusnecrosis morfológiai jellegzetességeinek a megismerésére és a vesecsatornák regenerációjának a megfigyelésére használták (Ormos és mtsai. 1972, Ormos és mtsai. 1973, Ormos és mtsai. 1975, Sztriha és mtsai. 1975, Bőti és mtsai. 1979, Bőti és mtsai. 1981, Bőti és mtsai. 1982). A csatornahám újraképződött, ha a tubularis basalis membrán épen maradt.

Az L-carnitin vesevédő hatását figyelték meg gentamycin nephrotoxicitásban Sprague-Dawley patkányokban (Ding és mtsai. 2002).

Rázga Zsolt és J. Nyengaard (Aarhus, Dánia) nemzetközi együttműködés keretében metodikát dolgozott ki arra nézve, hogy miként lehet meghatározni bármilyen molekula számát a vesecsatorna-hámsejtben (Rázga és Nyengaard 2006). Vizsgálták az angiotenzin (AT1) receptor szubtípusok megoszlását patkányok afferens és efferens arterioláinak renin-pozitív és renin-negatív simaizomsejtjeiben (Rázga és Nyengaard 2008). Candesartan kezelésre patkányban a macula densa melletti vesecsatorna-hámsejtek macula densa típusú sejtekké alakultak. Az átalakulást az angiotensin II AT1 receptorok számának a növekedése jellemezte (Rázga és Nyengaard 2009). Az angiotensin II AT1-A és AT1-B receptorok számát elemezték az afferens és az efferens arteriolákban a renin-szemcsére pozitív és a renin-szemcsére negatív simaizomsejtekben streptozotocin-kiváltotta diabeteses patkányban (Rázga és Nyengaard 2014). Az emberi afferens arteriola fenestratióját leíró vizsgálat folytatásaként Rázga Zsolt Rozivall László (Budapest, SE) munkacsoportjával kollaborálva megfigyelte, hogy az ér permeabilitását jelző ferritinmolekula az afferens arteriolát nem-permeábilis és permeábilis szakaszra különíti el (Rosivall és mtsai. 1999).

Zárszó

A nem-daganatos vesebetegségek biopsziás elváltozásainak az elemzéséhez elengedhetetlen a vesebetegségek patomechanizmusának, klinikai tüneteinek, laboratóriumi eltéréseinek az ismerete, a fénymikroszkóppal, fluoreszcens mikroszkóppal és elektronmikroszkóppal észlelt léziók integrált értékelése, valamint a klinikus és a patológus közötti rendszeres információcsere. Ha ezek a feltételek teljesülnek, lehetőség nyílik a betegségek patomechanizmusának tudományos igényű vizsgálatára. Minden erőnkkel azon vagyunk, hogy az Ormos Jenő egyetemi tanár (1. ábra) által elkezdett, nemzetközi elismertséget hozó nefropatológiai diagnosztika és kutatás folytatódjon.

1. ábra.
Dr. Ormos Jenő az intézet munkatársai által tartott tudományos ülésen 1978-ban (első sor, középen).

Közleményjegyzék:

- ORMOS J., NÉMETH A.: Morphologische Beobachtungen bei der menschlichen Nierentransplantation. *Virchows Arch. path. Anat.* 337: 395–406. 1964.
- NÁDASDY T., ORMOS J., STILLER D., CSAJBÓK E., SZENOHRADSZKY P.: Tubular ultrastructure in rejected human renal allografts. *Ultrastruct. Pathol.* 12: 195–207. 1988.
- T. NÁDASDY, K. KALMÁR NAGY, E. CSAJBÓK, J. ORMOS: Hematuria of tubular origin. *Ultrastruct. Pathol.* 13: 63–68. 1989.
- T. NÁDASDY, T. KRENÁCS, K.N. KALMÁR, E. CSAJBÓK, K. BODA, J. ORMOS: Importance of plasma cells in the infiltrate of renal allografts. *Path. Res. Pract.* 187: 178–183. 1991.
- T. NÁDASDY, B. IVÁNYI, F. MAROFKA, H. ORVOS, G. MOHÁCSI, J. ORMOS: Two cases of recurrent focal and segmental glomerulosclerosis in renal allografts. *Nephrol. Dial. Transplant.* 6: 375–376. 1991.

- SZENOHRADSZKY P., SMEHÁK G., SZEDERKÉNYI E., MAROFKA F., CSAJBÓK E., MORVAY Z., ORMOS J., IVÁNYI B.: Renal allograft rupture: a clinocpathologic study of 37 nephrectomy cases in a series of 628 consecutive renal transplants. *Transplant. Proc.* 31: 2107–21011. 1999.
- IVÁNYI B., HANSEN H.E., OLSEN T.S.: Postcapillary venule-like transformation of peritubular capillaries in acute renal allograft rejection. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 116: 1062–1067. 1992.
- LIPTÁK P., KEMÉNY É., MORVAY Z., SZEDERKÉNYI E., SZENOHRADSZKY P., MAROFKA F., TOLDI J., EXNER M., IVÁNYI B.: Peritubular capillary damage in acute humoral rejection: an ultrastructural study on human renal allografts. *Am. J. Transplant.* 5: 2870–6. 2005.
- IVÁNYI B., FAHMY H., BROWN H., SZENOHRADSZKY P., HALLORAN P.F., SOLEZ K.: Peritubular capillaries in chronic renal allograft rejection. *Hum. Pathol.* 31: 1129–38. 2000.
- IVANYI B., KEMENY E., SZEDERKENYI E., MAROFKA F., SZENOHRADSZKY P.: The value of electron microscopy in the diagnosis of chronic renal allograft rejection. *Mod. Pathol.* 14: 1200–1208. 2001.
- B. IVANYI: Transplant capillaropathy and transplant glomerulopathy: ultrastructural markers of chronic renal allograft rejection. *Nephrol. Dial. Transplant.* 18: 655–660. 2003.
- IVANYI B., KEMENY E., RAGO P., LAZAR N., BODA K., MORVAY Z., SZENOHRADSZKY P., SZEDERKENYI E.: Peritubular capillary basement membrane changes in chronic renal allograft rejection: comparison of light microscopic and ultrastructural observations. *Virchows Arch.* 459: 321–330. 2011.
- HAMAR P., LIPTÁK P., HEEMANN U., IVANYI B.: Ultrastructural analysis of the Fisher to Lewis rat model of chronic allograft nephropathy. *Transplant. Int.* 18: 1–8. 2005.
- M.J. MIHATSCH, T. ANTONOVICH, S.O. BOHMAN, R. HABIB, U. HELMCHEN, L.H. NOEL, S. OLSEN, R.K. SIBLEY, É. KEMÉNY, G. FEUTREN: Cyclosporin A nephropathy: standardization of the evaluation of kidney biopsies. *Clin. Nephrol.* 41: 23–32. 1994.
- LIPTAK P., IVANYI B.: Primer: histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nat. Clin. Pract. Nephr.* 2: 398–404. 2006.
- IVANYI B.: A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts. *Nat. Clin. Pract. Nephr.* 4: 446–457. 2008.
- IVANYI B., DOBI D., KEMENY E., SZEDERKENYI E.: Glomerulonephritis after kidney transplantation. In: Veroux M., Veroux P. (eds)

Kidney transplantation: challenging the future. Bentham Science Publisher, The Netherland, 324–339. 2012.
- LIPTAK P., KEMENY E., IVANYI B.: Primer: histopathology of polyomavirus-associated nephropathy in renal allografts. *Nat. Clin. Pract. Nephr.* 2: 631–636. 2006.
- KEMÉNY E., HIRSCH H.H., ELLER J., DÜRMÜLLER U., HOPFER H., MIHATSCH M.J.: Plasma cell infiltrates in polyomavirus nephropathy. *Transpl. Int.* 23: 397–406. 2010.
- T. NÁDASDY, Z. LÁSZIK, K.E. BLICK, D.L. JOHNSON, K. BURST-SINGER, C. NAST, A.H. COHEN, J. ORMOS, F.G. SILVA: Human acute tubular necrosis: a lectin and immunohistochemical study. *Hum. Pathol.* 26: 230–239. 1995.
- E. SZEDERKÉNYI, B. IVÁNYI, M. MORVAY, P. SZENOHRADSZKY, B. BORDA, F. MAROFKA, É. KEMÉNY, G. LÁZÁR: Treatment of subclinical injuries detected by protocol biopsy improves the long-term kidney allograft function: a single center prospective randomized clinical trial. *Transplant. Proc.* 43: 1239–1243. 2011.
- B. BORDA, E. SZEDERKÉNYI, B. IVÁNYI, M. MORVAY, P. SZENOHRADSZKY, B. BORDA, F. MAROFKA, É. KEMÉNY, G. LÁZÁR: Functional and morphological changes in kidneys from marginal donors. *Transplant. Proc.* 44: 2139–42. 2012.
- HOPFER H., KEMÉNY É.: Assessment of donor biopsies. Review. *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 18: 306–12. 2013.
- CSAPÓ ZS., BARTÓK I., KAHÁN I.L., ORMOS J.: Malakoplakia of the kidney. *Beitr. Path.* 148: 407–415. 1973.
- CSAPÓ ZS., KUTHY E., LANTOS J., ORMOS J.: Experimentally induced malakoplakia. *Am. J. Pathol.* 79: 453–464. 1975.
- KUTHY E, ORMOS J: X-ray microprobe analysis of Michealis-Gutmann bodies in human and experimental malakoplakia. Am J Pathol 90:411.422, 1978
- ORMOS J., MOHÁCSI G., KUTHY E., BÖTI ZS.: Renal cortical tubules in experimental malakoplakia. Phagocytic alteration of tubular epithelium. *Exp. Pathol.* 17: 3–11. 1979.
- ORMOS J., CSAPÓ ZS., LANTOS J.: Contributions to the development of experimental pyelonephritis. *Acta morph. Acad. Sci. Hung.* 16: 85–101. 1968.
- IVÁNYI B., ORMOS J., LANTOS J.: Tubulointerstitial inflammation, cast formation, and renal parenchymal damage in experimental pyelonephritis. *Am. J. Pathol.* 113: 300–308. 1983.

- IVÁNYI B., KRENÁCS T., PETRI S.: Phagocytosis of bacteria by proximal tubular epithelium in experimental pyelonephritis. *Virchows Arch. B Cell Pathol.* B 50: 59–70. 1985.
- IVÁNYI B., KRENÁCS T., DOBÓ E., ORMOS J.: Demonstration of bacterial antigen in macrophages in experimental pyelonepritis. *Virchows Arch. B Cell Pathol.* 59: 83–88. 1990.
- IVÁNYI B., RUMPELT H.J., THOENES W.: Acute human pyelonephritis: leukocytic infiltration of tubules and localization of bacteria. *Virchows Arch. A* 414: 29–37. 1988.
- IVÁNYI B., THOENES W.: Microvascular injury and repair in acute human bacterial pyelonephritis. *Virchows Arch. A* 411: 257–265. 1987.
- ORMOS J., SOLBACH H.G.: Beitrag zur Morphologie der Niere bei Diabetes mellitus. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie* 72: 379–418. 1963.
- É. KEMÉNY, G. MOHÁCSI, S. SONKODI, J. ORMOS: Renal amyloidosis. Histological differentiation based on chemical types compared to Reimann's classification. *Zbl. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 128: 379–389. 1983.
- IVÁNYI B.: Frequency of light chain deposition nephropathy relative to renal amyloidosis and Bence Jones cast nephropathy in a necropsy study of patients with myeloma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 114: 986–987. 1990.
- IVÁNYI B., VARGA GY., BERKESSY S.: Renal disease in multiple myeloma: a review. *Geriatric Nephrol. Urol.* 2: 25–34. 1992.
- IVÁNYI B., VARGA GY., NAGY J., BERKESSY S., KERESZTÚRI S.: Light chain deposition nephropathy in necropsy material. *Zentralbl. Pathol.* 137: 366–371. 1991.
- IVÁNYI B.: Development of chronic renal failure in patients with multiple myeloma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 117: 837–840. 1993.
- IVANYI B., DEGRELL P.: Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19: 2163–2166. 2004.
- MÁGORI A., ORMOS J., FAZEKAS M., SIKLÓS L., SONKODI S., RUDAS L., TURI S.: Concretions in renal basement membranes. *Diagn. Histopathol.* 6: 195–202. 1983.
- J. ORMOS: Concentric lamellar bodies in renal basement membranes. *Ultrastruct. Pathol.* 19: 515–517. 1995.
- A. MÁGORI, J. ORMOS, S. SONKODI, S. TÚRI, J. ZOMBORI, B. IVÁNYI, É. KEMÉNY: Arteriolar lesions in human renal biopsy material with special regard to the ultrastuctural changes in the basal lamina network of the vascular wall. *Ultrastruct. Pathol.* 6: 185–198. 1984.
- RÁZGA ZS., IVÁNYI B., ZIDAR N., FERLUGA D., SONKODI S., ORMOS J.: Quantitative ultrastructural study of afferent and efferent

arterioles in IgA glomerulonephritis and benign nephrosclerosis. *Virchows Arch.* 429: 275–282. 1996.
- IVANYI B., PAP R., ONDRIK Z.: Thin basement membrane nephropathy: diffuse and segmental types. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 130: 1533–37. 2006.
- ENDREFFY E., ONDRIK Z., IVÁNYI B., MARÓTI Z., BERECZKI CS., HASZON I., GYÖRKE ZS., WORUM E., NÉMETH K., RIKKER CS., ÖKRÖS ZS., TÚRI S.: Collagen type IV nephropathy: genetic heterogeneity examinations in affected Hungarian families. *Mol. Cell Probes* 25: 28–34. 2011.
- É. KEMÉNY, B. IVÁNYI, A. NÉMETH, S. SONKODI: Application of the immunoperoxidase method to formaline fixed, paraffin embedded kidney biopsies. *Zbl. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 128: 119–126. 1983.
- Z. LÁSZIK, B. IVÁNYI, J. ORMOS: Immunofluorescent examination of the kidney post mortem. *Histol. Histopath.* 2: 13–18. 1987.
- KRENÁCS T., KRENÁCS L., BOZÓKY B., IVÁNYI B.: Double and triple immunmocytochemical labelling at a light microscopic level in histopathology. *Histochem. J.* 22: 530–536. 1990.
- B. IVÁNYI, S.T. OLSEN: Immunohistochemical identification of tubular segments in percutaneous renal biopsies. *Histochemistry* 95: 351–356. 1991.
- B. IVÁNYI, N. MARCUSSEN, E. KEMP, T.S. OLSEN: The distal nephron is preferentially infiltrated by inflammatory cells in acute interstitial nephritis. *Virchows Archiv A Pathol. Anat.* 420: 37–42. 1992.
- IVÁNYI B., HANSEN H.E., OLSEN S.: Segmental localization and quantitative characteristics of tubulitis in kidney biopsies from patients undergoing acute rejection. *Transplantation* 56: 581–585. 1993.
- B. IVÁNYI, S.J. HAMILTON-DUTOIT, H.E. HANSEN, S. OLSEN: Acute tubulointerstitial nephritis: phenotype of infiltrating cells and prognostic impact of tubulitis. *Virchows Arch.* 428: 5–12. 1996.
- B. IVÁNYI, N. MARCUSSEN, S. OLSEN: Tublitis in primary vascular and glomerular renal disease. *Path. Res. Pract.* 191: 1245–1251. 1995.
- POKORNY GY., SONKODI S., IVÁNYI B., MOHÁCSI G., CSÁTI S., IVÁNYI T., ORMOS J.: Renal involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand. J. Rheumatol.* 18: 231–234. 1989.
- SÜMEGI V., HASZON I., IVÁNYI B., BERECZKI CS., TÚRI S.: Long-term effect of levamisole tratment in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 19: 1354–60. 2004.
- ROZIVALL L., RÁZGA ZS., ORMOS J.: Morphological characterization of human juxtaglomerular apparatus. *Kidney Int. Suppl.* 32: 9-12. 1991.

- ORMOS J., MÁGORI A., SONKODI S., STREITMANN K.: Type 2 membranoproliferative glomerulonephritis with electron dense basement membrane alteration in the spleen. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 103: 265–266. 1979.
- G. ZSURKA, J. ORMOS, B. IVÁNYI, S. TÚRI, E. ENDREFFY, M. MAGYARI, S. SONKODI, P. VENETIANER: Mitochondrial mutation as a probable causative factor in familial progressive tubulointerstitial nephritis. *Hum. Genet.* 99: 484–487. 1997.
- J. ORMOS, G. ZSURKA, S. TÚRI, B. IVANYI: Famialial mitochondrial tubulointerstitial nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 14: 785–786. 1999.
- SONKODI S., JÁRMAY K., KOROM I., KEMÉNY É., SZABÓ É., ÁBRAHÁM GY., SONKODI I., RIBÁRY O., MOHÁCSI G.: Membranous nephropathy accompanied by angiolymphoid hyperplasia of the skin. *Nephron*. 47: 32–35. 1987.
- KEMÉNY E., NAGY SZ., NAGY F., SONKODI S.. Membranous nephropathy accompanied by HHV8-DNA-positive angiolymphoid hyperplasia of the skin with eosinophilia: lack of HHV8 viral DNA in the kidney biopsy. *Clin. Nephrol.* 61: 295–296. 2004.
- IVÁNYI B., HASZON I., ENDREFFY E., SZENOHRADSZKY P., PETRI I.B., KALMÁR T., BUTKOWKSI R.J., CHARONIS A.S., TÚRI S.: Childhood membranous nephropathy, circulating antibodies to the 58-kD TIN antigen and anti-tubular basement membrane nephritis: a follow-up during 11 years. *Am. J. Kidney Dis.* 32: 1086–1074. 1998.
- MOLNÁR T., FARKAS K., NAGY F., IVÁNYI B., WITTMAN T.: Sulfasalazine-induced nephrotic syndrome in a patient with ulcerative colitis. Letters to the Editor. *Inflamm. Bowel Dis.* 16: 552–553. 2009.
- FARKAS K., MOLNÁR T., NAGY F., TISZLAVICZ L., NÉMETH I., KEMÉNY É., VARGA E., WITTMANN T.: Henoch-Schönlein purpura presenting with multiplex gastrointestinal manifestations and massive nephrotic syndrome in adulthood — a case report. *Central Eur. J. Med.* 3: 521–524. 2008.
- ORMOS J., BILICZKI F., CSAPÓ ZS.: Beitrag zur Ultrastructur der disseminierten intravascularen Coagulation in der Rattenniere nach Liquoid. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* 10: 152–164. 1972.
- ORMOS J., ELEMÉR G., CSAPÓ ZS.: Ultrastructure of the proximal convoluted tubules during repair following hormonally induced necrosis in rat kidney. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* 13: 1–13, 1973.
- ORMOS J., SZTRIHA L., BŐTI ZS., KUTHY E.: Electron microscopic and cytochemical study of the vacuoles of regenerating renal tubular epithelial cells. *Br. J. exp. Path.* 56: 477–483. 1975.

- SZTRIHA L., BŐTI ZS., ORMOS J.: Histochemical examination of lysosomal enzymes in necrotic proximal renal tubules of albino rats. *Br. J. exp. Path.* 56: 495–501. 1975.
- BŐTI ZS., IVÁNYI B., KÓBOR J., ORMOS J.: Histochemical studies on peroxisomes in regenerating proximal tubules of the kidney. *Br. J. exp. Path.* 60: 72–75. 1979.
- BŐTI ZS., SZTRIHA L., ORMOS J.: Histochemical studies of oxidoreductases in rat kidney regenerating after mercuric chloride injury. *Exp. Path.* 19: 247–256. 1981.
- BŐTI ZS., KÓBOR J., ORMOS J.: Activity of glucosa-6-phosphate in regenerating tubular epithelium in rat kidney after necrosis induced with mercuric chloride: a light and electron microscopic study. *Br. J. exp. Path.* 63: 615–624. 1982.
- DING H., LETOHA A., IVANYI B., PEI-YUANG QING D., DUX L., WANG H-Y., SONKODI S., KOPPLE J.D.: L-carnitine ameliorates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* 17: 2122–2131. 2002.
- ZS. RÁZGA, J.R. NYENGAARD: Stereologic approach to estimate the number of immunogold-labeled molecules in cells of tubules. Analytical and quantitative cytology and histology. *The International Academy of Cytology [and] American Society of Cytology* 28: 54–60. 2006.
- ZS. RÁZGA, J.R. NYENGAARD: Up- and down-regulation of angiotensin II AT1-A and AT1-B receptors in afferent and efferent rat kidney arterioles. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 9: 196–200. 2008.
- ZS. RÁZGA, J.R. NYENGAARD: The effect of angiotensin II on the number of macula densa cells through the AT1 receptor. *Nephron. Physiol.* 112: 37–43. 2009.
- ZS. RAZGA, G. KOVACS, N. BÓDI, P. TALAPKA, J.R. NYENGAARD: Heterogeneous downregulation of angiotensin II AT1-A and AT1-B receptors in arterioles in STZ-induced diabetic rat kidneys. *Biomed. Research International,* Volume 2014, Article ID 947506
- ROSIVALL L., RÁZGA ZS., MIRZAHOSSEINI S., TORNÓCI L.: Endothelial permeability of the afferent arteriole and its changes as the result of alterations in the activity of the renin-angiotensin system. *J. Am. Soc. Nephrol.* 10 Suppl 11: 172–177. 1999.

Irodalom:

- IVÁNYI B., OLSEN S.: Tubulitis in renal disease. In: *Current Topics in Pathology,* Vol. 88., *Tubulointerstitial and Cystic Disease of the Kidney.* S.M. Dodd (ed.). Springer-Verlag Berlin, 117–144. 1995.
- IVÁNYI B.: Clinicopathology and pathogenesis of glomerular diseases. In: *Nephrology, hypertension, dialysis, transplantation.* Andreoli T.E., Ritz E., Rosivall L. (eds). Hungarian Kidney Foundation, Budapest, 371–396. 2006.
- B. IVANYI: Pathology of kidney allograft dysfunction. In: *Chronic allograft failure: natural history, pathogenesis, diagnosis and management.* N. Ahsan (ed.). Landes Bioscience, Austin, Texas, USA, 222–227. 2008.
- IVANYI B., DOBI D., KEMENY E., SZEDERKENYI E.: Glomerulonephritis after kidney transplantation. In: *Kidney transplantation: challenging the future.* Veroux M., Veroux P. (eds). Bentham Science Publisher, The Netherland, 324–339. 2012.
- IVÁNYI B.: A vese és a húgyutak pathologiája. In: Kopper L., Schaff Zs. (szerk.): *Patológia*. Medicina, Budapest, 931–1010. 2004.
- IVÁNYI B.: A vese és a vizeletelvezető rendszer betegségei. In: Matolcsy A. (szerk.): *A patológia alapjai szókrateszi modorban*. Medicina, Budapest, 249–290. 2011.