

## A gyermekkori glomeruláris betegségek szövettani klasszifikációja

Dr. Iványi Béla  
SZTE Patológiai Intézet

### A glomerulus szerkezete

A veseműködés egyik része a plasma szűrése. A filtrációt a glomerulus különleges szerkezete teszi lehetővé. A glomerulus a mesangiumból és a vele anatómiailag szoros kapcsolatban levő kapillárisokból épül fel.

A vér a vasculáris póluson lép be a glomerulusba, ill. azon keresztül távozik onnan. A mesangium az afferens és efferens arteriolafalak összefekvéséből képződik. A mesangiumnak két összetevője van: a matrix és a mesangiális sejtek. A matrix basalis membrán-szerű anyag. A mesangiális sejtek nagy része módosult simaizomsejt, kis része pedig csontvelői eredetű macrophag. A mesangiális sejtek összehúzódásukkal a kapillárisokban áramló vér mennyiségét szabályozzák.

A glomeruluskapillárisokra lábnyúlványos hámsejtek, a podocyták tapadnak. A podocyták képzik a glomeruláris basalis membránt (GBM-t). A GBM három rétegű. A podocyták alatt helyezkedik el a lamina rara externa, ez a lamina densában folytatódik, végül a subendothelialis lamina rara interna következik. A lábnyúlványok „talpa” a lamina rara externába mélyed. A talpak adhéziós molekulákat, pl. alfa-3-béta-1 integrint, dystoglycant, stb. fejeznek ki, amelyek a podocytákat szorosan a GBM-hez rögzítik. A dystoglycan kifejeződésének megszűnése a lábnyúlványréteg ellapultságát („lábnyúlványfusio”) eredményezi. A talpak megalin molekulákat is tartalmaznak. A megalin alacsony denzitású lipoprotein-receptor, a podocyták endocytosisában vesz részt. Képződhetnek ellene antitestek ( $\Rightarrow$  kísérletes membranosis nephropathia). A lábnyúlványok közötti szűk réseket vékony cytoplasma-réteg fedi, ezen keresztül történik a filtráció. A rések fenntartását speciális fehérjék, mint pl. a nephrin ( $\Rightarrow$  cong. nephrosis syndroma), a podocin és a CD2-AP fehérje biztosítják. A filtrációs hártya feletti lábnyúlványrészt negatív töltésű podocalyxin molekulák borítják. A lábnyúlványok talpi, filtrációs hártya és a hártya feletti régiójához a podocyták actin cytoskeletonja kapcsolódik. Az actin cytoskeleton a lábnyúlványréteg lapossá válásában központi szerepet játszik.

A GBM-t számos extracelluláris matrix-fehérje építi fel, ezek közül a IV-es típusú kollagént, a laminint és a heparánszulfát glükózaminoglikánokat (agrin, perlekán, stb.) említjük meg. A fő összetevő a IV-es típusú kollagén. A molekulát alfa-láncokból álló heterotrimerek alkotják. A trimerekben születéskor többnyire csak alfa-1 és -2 lánc van jelen. Felnőttkorra az alfa-3-at, -4-et és -5-öt tartalmazó trimerek jutnak túlsúlyba, az

alfa-1 és -2 láncok csupán subendotheliálisan vannak jelen. A IV-es típusú kollagén molekula örökletes károsodása Alport-nephropathiához vezet. A Goodpasture-antigén ( $\Rightarrow$  anti-GBM nephritis) az alfa-3 láncban helyezkedik el.

A kapilláriskacsokat lumenálisan a nagyszámú finom pórust tartalmazó kapillarisendothel béleli, saját basalis membránja nincs. A GBM felnőttkorban átlagosan 300–360 nm vastag.

A podocyták és a glomerulust határoló hámsejtréteg, a Bowman-tok közötti tér a vizeleti tér, ebbe csepeg a filtrálódott folyadék, amely a vizeleti póluson keresztül a tubulusba jut.

### A plasma szűrése

A filtráció a glomeruluskapillárisokban levő hidraulikus nyomás hatására, a plasmában oldott anyagok elektromos töltése és molekulanagysága alapján valósul meg. A GBM, a podocyták és az endothel negatív töltésűek (**glomeruláris polyanion**). Az elektromos tasztítás a negatív töltésű nagy fehérjemolekulákat, pl. az albumint az érpályában tartja. Az endothel-pórusok és a lábnyúlványok rései biztosítják, hogy a kapilláriskacsokon keresztül csak víz és kis molekulású anyagok jussanak a vizeleti térbe. A glomeruláris filtrátum mennyisége 150–170 l/nap.

### A glomerulusok morfológiai alapváltozásai

Az elváltozás érinthet minden vagy majdnem minden érgomolyt: *diffus laesio*, vagy az érgomolyok felénél kevesebbet: *focalis laesio*. Az elváltozás a glomeruluson belül magába vonhat minden kacsot: *globális laesio*, vagy csak néhány kacsot: *szegmentális laesio*.

### *Fénymikroszkóppal az alábbi elváltozások észlelhetők:*

**Sejtdússág.** Mesangiális vagy endocapillaris lehet. Mesangiális sejtszaporulatról akkor beszélünk, ha egy-egy szegmentumban három vagy több mesangiumsejt helyezkedik el. Az endocapillaris sejtdússágot endothelsejt-szaporulat és a kapillárisok ürterében felhalmozódó leukocyták (intracapillaris exsudatio) hozzák létre.

**Membranoproliferatív laesio.** Igen intenzív mesangiális sejtdússág folytán lebonyozottá vált glomerulus-szegmentumok, mesangiális sejnterpositio miatt ezüstözéssel kettős kontúrú kapilláriskacsok jellemzik. A sejnterpositio úgy jön létre, hogy mesangiális sejtek kúsznak a kapillaris-endothelsejtek és a GBM közé. Az elváltozást mesangiocapillaris laesiónak is nevezik.

**Membranosus laesio.** Haematoxylin-eosin festéssel vastag kapilláriskacsok látszanak. A laesiót subepithelialis immunkomplexek hatására létrejövő GBM-reakció alakítja ki. A GBM az immunkomplexek mellett kezdetben kitüremkedik (ezüstözéssel a GBM-on „tüskék” észlelhetők), majd körbeveszi az immunkomplexeket és így az eredetileg subepithelialis depozitum intramembranosussá válik, ugyanakkor a GBM jelentősen megvastagszik.

**Mesangiális matrix-kiszélesedés.** Lehet globális ill. noduláris. Utóbbi centruma jobbra sejtmentes. Régóta fennálló kiszélesedésben IV-es típusú kollagén rakódik le (globális ill. noduláris sclerosis).

**Szegmentális hyalinosis és sclerosis.** A glomerulus egy részletében jön létre, a kapillárisok extracelluláris matrix-felszaporodás miatti obliterációja, habos plasmájú sejtek megjelenése, lumenálisan fehérje insudatio („hyalinosis óriásdepozitum”), a podocyták GBM-ről való leválása, a károsodott szegmentum Bowman-tokhoz történő kitapadása (synechia),



IV-es típusú kollagén szaporulat jellemzi. A folyamat egyre több szegmentumot von magába, idővel az egész glomerulus hegesedik.

**Félhold-képződés.** Bármilyen eredetű kapilláris-kacs-repedés alkalmával fibrin kerül a vizeleti térbe, ennek hatására a vizeleti teret parietális hámsejtekből, gyulladós sejtekből és extracelluláris anyagból képződött szövetszaporulat tölti ki. A félhold összenyomja a kapilláris-kacsokat.

**Glomeruláris sclerosis.** A glomeruluskárosodás végállapota: az egész glomerulus hyalinós gömbbé alakult.

#### ***Csak elektronmikroszkóppal észlelhető elváltozások:***

A glomeruláris polyanion károsodására a podocyták lábnyúlványainak lapossá válása és a sejtkapcsolatok átrendeződése („lábnyúlvány-fusio”) utal. Nephrosis syndromában a podocyták citoplasmájában gyakran észlelni reszorbeált lipideket és fehérjecseppeket, valamint microvillosus transzformációt, azaz a sejtek vizeleti térbe türemkedő microvillus-szerű nyúlványait. Dens-depozitum betegségben a GBM szalagszerű, erősen elektron-denz átalakulása jön létre.

#### ***A glomeruláris betegségek patomechanizmusa***

A glomeruláris betegségek egy részét immunkomplexek okozzák, más része nem immunkomplex eredetű. Az immunkomplexek keletkezhetnek a glomerulusban in situ, vagy keringő immunkomplexek rakódnak le az érgomolyban. Az immunkomplexek aktiválják a komplementrendszer és gyulladós mediátorok szabadulnak fel. Hatásukra lobsejtek vándorolnak a glomerulusba, amelyekből toxikus szabad oxigéngyökök, citokinek, növekedési és egyéb faktorok válnak szabaddá, és ezek a komplementrendszer végtermékével (C5B-C9) együtt károsítják a glomerulus alkotóelemeit. A glomerulusok károsodása fehérjevizeletet okoz. Ha a glomerulusban túlzott mértékben képződnek fibrogenetikus anyagok, a gyulladás sclerosisba torkollik. A fibrogenetikus anyagok közül a transforming growth factor (TGF)-betát emeljük ki.

#### ***In situ immunkomplexek***

Az antigén lehet a glomerulus saját alkotórésze vagy az érgomoly valamelyik komponenséhez kötődő, nem glomeruláris eredetű molekula. Az antigének ellen második lépésben ellenanyagok, majd immunkomplexek képződnek.

Intrinsic antigén a megalin molekula és a Goodpasture-antigén. A megalin-ellenes ellenanyagok podocytákat károsító subepithelialis immunkomplexeket képeznek, a komplementrendszer az alternatív úton aktiválódik. Az IF vizsgálat szemcsés depozitumot igazol (⇒ membranous nephropathia). A Goodpasture-antigén a GBM-ban folytonosan jelen van, ezért az ellene termelődő anti-GBM autoantitesteket az IF vizsgálat a glomeruláris kapillárisok mentén lineáris depozitumként észleli (⇒ anti-GBM nephritis).

Az extrinsic antigén töltése alapján implantálódhat a glomerulusba: postinfectív glomerulonephritisben kationos baktérium-antigének kötődnek az anionos GBM-hez. Az antigénlerakódás kémiai kötés révén is létrejöhet: IgA1-polymerek cukormolekulái szelektíven kötődnek a mesangiális matrix szénhidrátjaihoz (⇒ IgA nephropathia).

#### ***Keringő immunkomplexe.***

Az antigén exogén és endogén lehet. A külvilágból származó leggyakoribb bakteriális antigén streptococcalis ill. staphylococcalis eredetű, a leggyakoribb virális antigén pedig a hepatitis B és a C vírusból származik. Az endogén antigének között a DNS- és a tumor-antigének a leggyakoribbak. Az immunkomplexek lerakódásának helyét a komplexek

nagysága és töltése szabja meg. A nagyobbak subendothelialisán és a mesangiumban, a kisebbek subepithelialisán rakódnak le. Az erősen kationos komplexek subepithelialis, az enyhén anionosak subendothelialis és mesangiális elhelyezkedésűek. Az erősen anionos immunkomplexek a glomerulusban nem tudnak lerakódni.

## **Nem immunkomplex-természetű glomeruluskárosodás**

### ***Podocyttakra toxikus tényezők.***

**A glomeruláris polyaniont károsító anyagok.** A glomeruláris polyanion lábnyúlvány betegségben T-sejtek által termelt citokin, focalis sclerosisban albumin permeabilitást előidéző anyag hatására, továbbá nem-steroid gyulladásgátlók mellékhatásaként károsodik.

**Transzdifferenciációt előidéző anyagok.** A focalis sclerosis ún. kapilláris-kacs-collapsus-sal járó variánsában, valamint humán immundeficiencia vírus (HIV)-nephropathiában közelebbről még nem azonosított anyag hatására a podocyttákban normálisan jelen nem levő macrophag- és cytokeratin epitópok jelennek meg, morfológiailag a podocytták megnagyobbodnak és proliferálnak.

**A lábnyúlványok közötti rések integritásának zavara.** A finn-típusú congenitális nephrosis szindrómában a nephrin molekulát szintetizáló gén mutációja mutatható ki.

**A komplementrendszer alternatív útjának aktiválódása.** Denz-depozitum betegségben a komplementrendszer alternatív útjának konvertáza ellen nem tisztázott mechanizmussal autoantitest (C<sub>3</sub>-nephriticus faktor) termelődik, amely megakadályozza a konvertáz inaktiválódását és a C<sub>3</sub> a GBM-ben lerakódva glomerulonephritist idéz elő.

**Glomeruluskacs-necrosis.** Az ANCA („anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies”)-pozitív vasculitisekben a neutrophil granulocytákból felszabaduló toxikus szabad gyökök és proteolitikus enzimek, anti-GBM nephritisben pedig a GBM-ellenes autoantitestek a glomeruluskacsok necrosisát váltják ki.

**Hiperfiltrációs glomeruluskárosodás.** Bármilyen eredetű, jelentős nephronszám-csökkenés hozza létre. A még működő, kompenzatórikusan megnagyobbodott glomerulusokban a GFR biztosítására csökken az afferens és efferens arteriolák érellenállása, amelynek hatására növekszik a glomerulusok vérátáramlása. Az érellenállás csökkenése kifejezettebb az afferens arteriolákban, mint az efferens arteriolákban, ezáltal fokozódik az intrakapilláris hidraulikus nyomás. Mindezek a maladaptív hemodinamikai eltérések károsítják a glomeruluskapillárisokat és a mesangiumot, klinikailag jelentős fehérjevezelés jelentkezik. A folyamat előrehaladtával szegmentális, majd globális sclerosis alakul ki. A szöveti képet a „Segmentális sclerosis és hyalinosis” alapváltozásnál ismertettük. A hiperfiltrációs károsodás az alapfolyamatra rakódva végstádiumú veseelégtelenséget idéz elő.

### ***Renális fibrogenesis***

A folyamatban központi szerepet játszik a kötőszövet-képződését serkentő növekedési faktor („connective tissue growth factor”, CTGF), amely a glomeruláris hegesedés és az intersticiális fibrosis közös mediátora. TGF- $\beta$ -szaporulat, maladaptív haemodinamikai károsodás, emelkedett vércukorszint, stb. CTGF képződést vált ki a mesangiális sejtekben, a podocyttákban, a parietális hámsejtekben, a vese-szaporulat-hámsejtekben és az intersticiális fibroblastokban. A CTGF extracelluláris matrix-szaporulatot, részjelenségeként kollagén-szaporulatot okoz.



## **A glomeruláris betegségek**

### **Nevezéktan**

Szövetileg a glomerulus megbetegedése nem mindig jár sejtszaporulattal, az ilyen típusú betegségeket (*glomerulo*)*nephropathiának* nevezik. A sejtduással járó betegségek a „valódi” proliferatív *glomerulonephritisek*. Egyes betegségeket nem a fénymikroszkópos eltérések, hanem az IF vagy az elektronmikroszkópos kép alapján neveznek el. Ilyen az IgA nephropathia, a vékony-basalis-membran nephropathia, vagy a denz-depozitum betegség. Más betegségeket szerzői néven vagy egyéb módon nevezve tárgyalnak: pl. Alport nephropathia, finn-típusú congenitalis nephrosis syndroma, stb.

### **A glomeruláris betegségek klinikopatológiai csoportosítása**

#### **Nephrosis syndromával járó betegségek; a glomerulusok nem sejtduások**

(glomerulonephropathiák)

- Lábnyúlvány betegség (minimális elváltozású nephropathia)
- Focalis sclerosis
- IgM nephropathia
- Membranosus nephropathia

#### **Nephritis syndromával járó betegségek; a glomerulusok sejtduások**

(glomerulonephritisek)

- *Endocapillaris proliferatív glomerulonephritis*
- *Membranoproliferatív glomerulonephritis*
- *Denz-depozitum betegség*
- Félholdas glomerulonephritis

#### **Haematuriával járó betegségek**

- IgA nephropathia
- Diffus mesangiális proliferatív glomerulonephritis
- Focalis proliferatív és necrotizáló glomerulonephritis
- Vékony-basalis-membran nephropathia
- Alport nephropathia

#### **Idült veseelégtelenséggel járó betegségek; a glomerulusok scleroticusak**

##### **Nephrosis syndroma egy éves kor alatt**

- Finn-típusú congenitalis nephrosis syndroma
- Diffus mesangiális sclerosis

Nephrosis syndromával járó betegségek; a glomerulusok nem sejtduások.

**Lábnyúlvány betegség** (minimális elváltozású nephropathia).

**Patogenezis.** Keringő, a podocyták lábnyúlványait és a glomeruláris polyaniont reverzibilisen károsító citokin hozza létre, CTGF nem képződik.

##### **Morfológia**

Szabad szemmel nephrosis syndroma fennállására jellemző eltéréseket látni: a vesekéreg a proximális csatornában felhalmozódott zsírcseppek miatt pöttyözötten sárga, markánsan elkülönül a barna velőállománytól.

Mikroszkóppal a glomerulusokban nincs eltérés. Mivel nephrosis syndromában a tubulusfolyadék a csatornahámsejtek visszaszívó kapacitását meghaladó mennyiségű fehérjét és zsírt tartalmaz, a proximális tubulushámsejtekben fehérjecseppek tömege észlelhető (hyalincseppes degeneratio), esetenként habos sejtes átalakulás is létrejön.

Az immunfluorescens (IF) vizsgálat immunkomplexeket nem igazol.

Elektronmikroszkóppal a podocyták lábnyulványainak „fusiója”, sejttestjeik régiójában microvillosus transzformáció figyelhető meg.

**Klinikai jellegzetességek.** A betegség bármely életkorban előfordulhat, a leggyakrabban a 2-5 éves korú gyermekeknél. Gyermekkorban inkább a fiúk, felnőttkorban a férfiak és nők egyenlő arányban betegszenek meg. A nephrosis syndroma minden előzmény nélkül vagy enyhe fertőzések tünetek után, esetleg védőoltást követően jelentkezik. A proteinuria általában szelektív, 20 g/die értéket is elérhet. A serumban a C3-komplement-szint normális, az IgG-szint alacsony, esetenként a normálérték 20%-át sem éri el. Gyakori a spontán remisszió. Steroid kezelésre a fehérjevizelés megszűnik, tehát a kórjóslat jó. Az immunoglobulin-hiány hajlamosít fertőzések megbetegedések kialakulására.

**Másodlagos lábnyulvány betegség.** Felnőtteknél társulhat Hodgkin-kórhoz és más lymphoproliferatív betegséghez, kialakulhat továbbá nem-steroid gyulladásgátló gyógyszer szedését követően.

### **Focalis sclerosis**

(focalis-szegmentális glomeruláris hyalinosis és sclerosis).

**Patogenezis.** Keringő, podocytákra toxikus anyag hozza létre. A glomeruláris polyanion diffúzan károsodik, a podocyták göccosan degenerálódnak és leválnak a GBM-ről. Jelenleg még nem ismert, hogy a podocyták képesek-e regenerálódni vagy sem. A károsodott és/vagy levált podocyták levált podocyták környezetében CTGF képződik és szegmentális sclerosisba torkolló kacs-károsodás alakul ki. Az irreverzibilis kacs-károsodás létrejöttét számos kutató azzal magyarázza, hogy a podocyták – a glomeruláris endothelsejtekkel ellentétben - nem képesek regenerációra.

### **Morfológia.**

Szövetileg a glomerulus-átmetszetek egy részében - főként a vascularis pólus mellett - szegmentális hyalinosis és sclerosis észlelhető, a nem-károsodott részletekben nincs eltérés. Más átmetszetekben globális sclerosis, megint más átmetszetekben ép mesangium és kacsok látszanak. A sclerotikus folyamat egyre több glomerulust von magába, másodlagosan interstitialis fibrosis és tubulus atrophia alakul ki. A tubulointerstitiumban esetenként jelen vannak habos sejtek.

Az IF vizsgálat a sclerotikus szegmentumokban C3-t és IgM-t mutat ki, az észlelet valószínűleg nem-specifikus insudatio következménye.

Elektronmikroszkóppal lábnyulvány-fusio, microvillosus transformatio, göccosan a podocytá GBM-ről való leválása figyelhető meg.

Születhet minimális-elváltozású nephropathia kórisme focalis sclerosisban, ha a szegmentális laesio nem került a biopsiás mintába. A nem helytálló diagnosis-ra rámutat a steroid-rezisztencia. Ilyenkor javasolt a biopsia ismétlése.

Ha a vesebiopsia asymptomatic proteinuriás egyénből származik és a három vizsgálati módszerrel csak enyhe globális glomeruláris hegesedés, enyhe arteriola hyalinosis, enyhe intimális fibroelastosis, némi interstitialis fibrosis és tubulus atrophia állapítható meg, csupán életkorral járó eltéréseket látunk. 20-40 éves egyéneknél a glomerulusok 10%-a, 41-60 éveseknél pedig a glomerulusok 20%-a globálisan heges lehet.



**Klinikai jellegzetességek.** A betegség egyaránt kialakulhat gyermeknél és felnőtteknél. A betegek jelentős része nephrosis syndromás. Előfordulhat asymptomaticus proteinuria is, ilyenkor véletlen szűrővizsgálat deríti ki a fehérjevizelést. A biopsia időpontjában a betegek egy része hypertensiós és a serum-creatinin szint kóros tartományban van. A serum-C3-komplement-szint normális. A steroid kezelés nincs hatással a kórképre. A betegség lefolyása változó, a betegek többsége 5–10 év után vesepótló kezelésre szorul. Ha veséátültetésre kerül sor, a betegség többnyire az ojtványban is kiújul.

**Másodlagos focalis sclerosis.** A focalis sclerosis kórismézése kizárásos alapon lehetséges.

A szegmentális hyalinosis és sclerosis laesio számos betegségben létrejön ugyanis, amelyek fennállására mindig gondolni kell:

- Egyoldali vese-agenesia
- Oligomeganephronia
- Jelentős nephronszám-pusztulással járó állapot
- Sarlósejtes anaemia
- Nagyfokú elhízás
- Cyanosissal járó congenitális vitium
- Heroin nephropathia
- HIV-nephropathia
- Öregedő vese
- Gyógyult focalis proliferatív/necrotizáló glomerulonephritis
- Vesico-ureteralis reflux fennállása

### ***IgM nephropathia.***

**Patogenezis.** Nem tisztázott. A nephropathia a lábnyúlvány betegség és a focalis sclerosis köztes formája lehet.

**Morfológia.** Mikroszkóppal enyhe diffúz globális mesangiális sejtduzzás, IF vizsgálattal mesangiálisan szemcsés IgM és esetenként C3, elektronmikroszkóppal a podocyták lábnyúlványainak a fusiója jellemzi. Ultrastrukturális vizsgálattal az esetek 60%-ában a mesangiumban diszkrét, enyhén elektron-denz góccok megfigyelhetők.

**Klinikai jellegzetességek.** A betegek nephrosis syndromásak, fennállhat mikroszkópos haematuria. A nephrosis syndroma többnyire steroid-dependens. A betegek egy része meggyógyul, más részükben a fehérjevizelés állandósul, amelyhez lassan progresszív vesefunkció-romlás társul.

### ***Membranosus nephropathia.***

**Patogenezis.** Nem tisztázott. Állatkísérletes membranosus nephropathiában megfigyeltek alapján megalin-ellen képződött autoantitest szerepét tételezik fel, bár az autoantitestet emberben nem tudták kimutatni. A kórkép kialakulásában genetikai fogékonyság szerepet játszik, ugyanis a kórkép fehérékénél a HLA DR3 antigént, japánok esetében pedig a HLA DR2 antigént hordozóknál gyakoribb.

#### **Morfológia.**

Szövetileg a glomeruluskapillárisok a betegség korai szakaszában nem mutatnak eltérést, később diffúzan megvastagodnak. A tubulointerstitiumban esetenként habos sejtek megfigyelhetők. Ha a betegség előrehalad, arteriola hyalinosis, glomerulosclerosis, interstitiális fibrosis és tubulus atrophia alakul ki.

Az IF vizsgálat a kapillárisok mentén szemcsés festődésű IgG-t és C3-at észlel.

Az elektronmikroszkópos vizsgálat a korai fázisban subepithelialis, később pedig intramembranosus depozitumokat mutat ki. A lábnýványok folytonos réteget képeznek.

**Klinikai jellegzetességek.** Az egyik leggyakoribb glomeruláris betegség, elsősorban a 30–40 év közötti felnőtteknél jelentkezik. A betegek többsége nephrosis syndromás, a serum-C3-komplement-szint normális. A kórlefolyás egyénekenként változik. Gyakori a spontán remissio és a kiújulás. A nephrosis syndroma állandósulhat, a GFR nem változik vagy lassan romlik. A betegek 25%-ánál 10 év alatt végstádiumú veseelégtelenség alakul ki. A biopsia időpontjában nehéz megmondani, kik azok a betegek, akiknek a sorsa a végstádiumú veseelégtelenség. Szegmentális glomeruláris hegesedés, arteriola hyalinosis, interstitiális fibrosis, hypertensio, 180  $\mu\text{mol/L}$  feletti serum creatinin érték, 10 g/die feletti persistáló proteinuria kedvezőtlen kimenetelt valószínűsít.

**Másodlagos membranous nephropathia.** Az esetek egyharmadát képezi, a vesebetegség az ok megtalálásával és leküzdésével kedvezően befolyásolható:

- **Fertőzések:** hepatitis B, syphilis, malaria quartana
- **Autoimmun betegségek:** SLE, rheumatoid arthritis, Sjögren syndroma, Hashimoto-thyreoiditis
- **Gyógyszerek:** arany, penicillinamin, captopril
- **Malignus daganatok:** carcinoma (tüdő, vastagbél, emlő, stb.), melanoma, nem-Hodgkin lymphoma
- **Diabetes mellitus**
- **Vese-allograftban de novo**

*Nephritis syndromával járó betegségek; a glomerulusok sejtűsége.*

#### **Endocapillaris proliferatív glomerulonephritis**

(poststreptococcalis glomerulonephritis)

**Patogenezis.** „A” csoportba tartozó Streptococcus béta-haemolyticus fertőzés során keletkezett keringő vagy in situ képződött immunkomplexek hozzák létre, a komplement-rendszer aktiválódik. A restitutio ad integrum gyógyuló esetekben CTGF nem képződik.

#### **Morfológia.**

A makroszkópos elváltozások nem-specifikusak. A vese proliferatív glomerulonephritisekben általában 25–50%-al megnagyobbodott, a felszín sima, metszleten a kéregállomány halvány, 7–8 mm széles, pontszerű vérzésekkel tarkított.

Mikroszkóppal a glomerulusok szembetűnően sejtűsége. A kapillárisokat neutrophil granulocyták, monocyták, eosinophil granulocyták és lymphocyták tömítik el, a proliferáló endothelsejtek duzzadtak. A mesangium sejtjei is felszaporodnak. Az érgomolyokban alig van vörösvértest. Kevés félhold előfordulhat. Nagyszámú félhold csak ritkán képződik. Az interstitium vizenyősen kiszélesedett, góccokban enyhén mononuclearis sejtek szűrnek be. A tubulusok ürterében glomeruláris eredetű vörösvértestek és lobsejtek találhatóak. Az artériák és arteriolák szembetűnő eltérés nélküliek. Ha a biopsiára több héttel a tünetek jelentkezése után kerül sor, a glomerulonephritis lehet membranoproliferatív vagy mesangiális proliferatív jellegű.

Az IF vizsgálat a glomeruluskapillárisok mentén, valamint a mesangiumban IgG és C3 tartalmú szemcsés depozitumokat mutat ki.



Elektronmikroszkóppal nagy, bölénypúpszerű („humps”) elektron-denz gócek észlelhetők subepithelialis. Kisebb gócek subendothelialis és a mesangiumban is jelen lehetnek. Az intrakapillaris lobsejtek nemritkán közvetlenül a GBM-hez simulnak.

**Klinikai jellegzetességek.** Tüszös mandulagyulladás, pyoderma, stb. után egy–négy héttel, többnyire 6–12 éves gyermekeknél nephritis syndroma jelentkezik. A serumban az antistreptolysin titer (AST) jelentősen megemelkedett, a C3-komplement-szint alacsony. A betegség az esetek 95%-ában önmagától, restitutio ad integrum gyógyul, 4%-ában 10–15 éven belül végstádiumú veseelégtelenség alakul ki, 1%-ában pedig félholdas glomerulonephritis; klinikai képe bontakozik ki. A kedvező kórlefolyás miatt vesebiopsiára csak atípusos klinikai kép esetén kerül sor.

**Postinfectív glomerulonephritis.** Endocapillaris glomerulonephritist létrehozhat staphylococcus, pneumococcus, gram-negatív bacillus ill. treponema is. A klinikai kép és a morfológiai elváltozások hasonlítanak a poststreptococcalis glomerulonephritishez.

### **Membranoproliferatív glomerulonephritis**

(mesangiocapillaris glomerulonephritis).

**Patogenezis.** Keringő, ill. in situ képződött immunkomplexek hozzák létre, a komplement-rendszer aktiválódik. Az antigénstimulus nem ismert.

#### **Morfológia.**

Szövetileg a glomerulusokban membranoproliferatív laesio észlelhető: a kifejezett mesangiális sejtdússág a glomerulusokat lebonyozottá teszi, a mesangiális sejnterpozíció miatt a kapilláris kacsok kettős kontúrúak. Endocapillaris sejszaporulat nem jellemző. Félholdak előfordulnak. A tubulointerstitiumban előfordulhat habos sejtés átalakulás, az interstitium vizenyős, mononuclearis sejtek szűrnek be gócosan. A glomeruláris lobosodás hegesedik, ezzel párhuzamosan interstitiális fibrosis és tubulus atrophia alakul ki.

IF vizsgálattal IgG, C3, esetenként C1q tartalmú szemcsés festődésű subendothelialis és mesangiális immundepozitumok észlelhetők.

Az elektronmikroszkópos vizsgálat a fénymikroszkópos és az IF észleleteket megerősíti.

**Klinikai jellegzetességek.** Az idősebb gyermekek és a fiatal felnőttek betegsége, nem gyakori. A betegek többségénél nephritis syndroma jelentkezik, melyhez nephrotikus nagyságrendű proteinuria vagy nephrosis syndroma társul. Előfordul azonban, hogy az acut nephritis syndroma, a makrohaematuria vagy a subnephrotikus proteinuria és stabil vagy csökkenő GFR a vezető tünet. A betegség nemritkán felső légúti bakteriális vagy virális fertőzést követően alakul ki. A serumban a C3-komplement-szint alacsony. A betegség lassan progrediál, a betegek többségénél 10 év elteltével végstádiumú veseelégtelenség alakul ki.

**Másodlagos membranoproliferatív glomerulonephritis** idült immunkomplex betegségekben keletkezik:

- Diffus proliferatív lupus glomerulonephritis
- Hepatitis C vírus fertőzéshez társult cryoglobulinaemiás glomerulonephritis
- Hydrocephalus internus kezelésére alkalmazott ventriculo-atriális sönt fertőződése
- Endocarditis infectiosa

### **Denz-depozitum betegség**

**Patogenezis.** Pontosán nem ismert. A kórkép valamilyen autoimmun mechanizmus és a komplementrendszer állandósult aktiválódásának eredményeként jön létre, ugyanis

a betegek többségében az érpályában egy immunglobulin – a C3 nephriticus faktor – kering, ami megakadályozza a C3 konvertáz (C3bBb) inaktiválódását. A komplement-rendszer károsítja a GBM-t, elektronmikroszkóppal a GBM feltűnően elektron-denzé válik. A denz-depozitum betegség lehet szisztémás, ugyanis az elektron-denz átalakulás nemcsak a vesében, hanem a lép, a szem és a plexus chorioideus basalis membránjaiban is létrejön.

#### **Morfológia.**

Mikroszkóppal a glomerulusokban az esetek többségében membranoproliferatív laesio észlelhető. Előfordul azonban mesangiális proliferatív glomerulonephritis, focalis és szegmentális necrotizáló glomerulonephritis, esetleg félholdas glomerulonephritis formájában is.

IF vizsgálattal szalagszerűen C3 festődés észlelhető a glomeruluskapillárisok mentén, valamint elszórt góciókban a mesangiumban. Immunglobulinok és korai komplement-tagok nincsenek jelen. C3 szalagszerűen a tubuláris basalis membránok és a Bowman-tok basalis membránja mentén is jelen lehet.

A diagnoszt a GBM, a mesangium, a Bowman-tok basalis membránjának és a tubulusok basalis membránjának elektronmikroszkópos vizsgálattal kimutatott elektron-denz átalakulása biztosítja.

#### **Klinikai jellegzetességek.**

Igen ritka, főként a tizenévesek betegsége. A tünetek és a kórlefolyás a membranoproliferatív glomerulonephritisnél leírtakkal egyeznek.

#### **Megjegyzés.**

Mivel a denz-depozitum betegség szövetileg többnyire membranoproliferatív glomerulonephritis formájában jelentkezik és a klinikai tünetek, valamint a kórlefolyás denz-depozitum betegségben és membranoproliferatív glomerulonephritisben hasonló, a két kórképet számos tankönyv együtt tárgyalja. Az immunkomplexek által létrehozott kórképet I-es típusú membranoproliferatív glomerulonephritisnek, a denz-depozitum betegséget pedig II-es típusú membranoproliferatív glomerulonephritisnek nevezik. E fejezet szerzője az egymástól patogenezisében, immunmorfológiai és ultrastrukturális eltéréseiben teljesen eltérő betegségeket külön tárgyalja.

### **Félholdas glomerulonephritis**

#### **Definíció és patogenezis**

Félholdas glomerulonephritisről akkor beszélünk, ha a glomerulusok több mint 50%-ában félhold képződik. A glomerulusok IF lelete alapján patogenetikailag - a gyakoriság csökkenő sorrendjében - három csoportot különítünk el:

*Necrotizáló félholdas glomerulonephritis immundepozitum nélkül.* A glomerulonephritist ANCA-pozitív necrotizáló kísér-vasculitis hozza létre.

*Félholdas glomerulonephritis szemcsés immundepozitummal.* Ide a postinfectív glomerulonephritis, a membranoproliferatív glomerulonephritis, a lupus glomerulonephritis, a Henoch-Schönlein nephropathia, stb. diffúz félhold-képződéssel járó esetei tartoznak.

*Félholdas glomerulonephritis lineáris immundepozitummal* (anti-GBM nephritis). A GBM IV-es típusú kollagéne alfa3-láncában elhelyezkedő Goodpasture-antigén ellen alfa-3 lánc-ellenes keringő autoantitestek képződnek, amelyek a GBM-hez kötődve súlyosan károsítják a glomerulusokat.



**Anti-GBM nephritis.** Ritka, főként fiatal férfiaknál jelentkezik. Az anti-GBM autoantitestek a betegek egy részénél a tüdő basalis membránjaihoz is kötődnek, ekkor tüdővérzés, dyspnoe és vérköpés jelentkezik. A tüdővérzés és a vesebetegség tünetegyüttesét nevezik Goodpasture syndromának.

### **Morfológia**

Szövetileg a glomerulusokban a kacsokat összenyomó sejtűs félholdak látszanak. A kacsokban gyakran keletkezik ruptura, a környező vizeleti térbe sejtörmelék és erősen eosinophil anyag folyik ki. A ruptura néha a Bowman-tokra is ráterjed és a lobosodás a periglomeruláris interstitiumot is magába vonja. Az interstitiumban vizenyő és kifejezett gócos mononucleáris sejtes beszűrődés észlelhető, az infiltrátumokban plasmasejtek is jelen vannak. Az interstitiális gyulladás néha granulomatosus jellegű. A lobosodás időstülésével a félholdak sejtűssége csökken, a sejtek helyén kollagén szaporodik fel és ún. fibrocellularis félholdak alakulnak ki, a glomerulus hegesedik, az interstitiumban fibrosis, a tubulusokban atrophia keletkezik.

IF vizsgálattal a glomeruluskapillárisok mentén lineáris IgG festődés látszik, amelyhez nem mindig társul C3-pozitivitás. A félholdak igen intenzíven festődnek fibrin-ellenes savóval. A tubuláris basalis membránokban az esetek mintegy felében szintén létrejöhet lineáris IgG depozíció (anti-tubuláris basalis membrán nephritis komponens).

Az elektronmikroszkópos vizsgálatnak nincs diagnosztikus szerepe.

Goodpasture syndromában a tüdőben mikroszkóppal az alveolusokban friss vérzés és régebbi vérzés jeleként haemosiderin-tartalmú macrophagok látszanak, IF vizsgálattal a az alveoláris basalis membránok mentén lineáris IgG festődés figyelhető meg.

### **Klinikai jellegzetességek.**

A betegek acut nephritis vagy nephroso-nephritis syndromásak, a vesefunkció hétről-hétre romlik és hónapokon belül végstádiumú veseelégtelenség alakul ki. Ha a vesebiopsiát a tünetek jelentkezése után 2-3 héttel elvégzik, a diagnosis birtokában a betegség korszerű terápiás eljárásokkal kedvezően befolyásolható. Sajnos az anti-GBM nephritis, ill. a Goodpasture syndroma mortalitása a korszerű kezelési sémák alkalmazása ellenére is számottevő. A halált az immunsuppressiv kezelés során fellépő sepsis, opportunist fertőzés, ill. a tüdővérzés okozza. Ha a beteg a halálos szövődményeket elkerüli, a végstádiumú veseelégtelenség kialakulása késleltethető. Gyógyult eseteket is ismertettek.

### ***Haematuriával járó glomeruláris betegségek***

#### **IgA nephropathia.**

**Patogenezis.** Nem ismert pontosan. Virális, ill. bakteriális légúti vagy tápcsatornai fertőzés, esetleg ételfehérjék hatására a nyálkahártyában túlzott mértékű IgA szintézis jön létre. Nagy mennyiségben jutnak a keringésben nyálkahártyai eredetű, kórosan glikolizálódott IgA1-polymerek, amelyeket a máj nem tud teljes mértékben kivonni onnan. A polymerek és a mesangális matrix szénhidrát komponensei között létrejövő lektinszerű kémiai kötés következtében a polymerek lerakódnak a mesangiumban, alternatív úton aktiválják a komplementrendszer és mesangális sejtproliferációt, matrix-felszaporodást, TGF- $\beta$ ta és CGTF túlképződést hoznak létre. A növekedési faktorok

szegmentális glomerulosclerosist idéznek elő. A haematuria patomechanizmusa nem tisztázott.

### **Morfológia.**

Mikroszkóppal az esetek többségében fókális vagy diffus mesangiális proliferatív glomerulonephritis észlelhető, a mesangiális sejtdússág és matrix-szaporulat mértéke egyénekenként változik. A kacsokban gyakran szegmentális sclerosis, a heges részletnek a Bowman-tokhoz történő kitapadása észlelhető. Előfordulhatnak félholdak. Az arteriolákban a hipertensióhoz képest súlyosabb hyalinosis lehet jelen. Az interstitium góccokban fibrotikus, a fibrotikus területeken a tubulusok sorvadtak. További típus az érdemleges eltérés nélküli glomerulusok, ill. a sclerotizáló glomerulonephritis formájában jelentkező IgA nephropathia.

A kórismét az IF vizsgálattal megfigyelhető intenzív szemcsés mesangiális IgA festődés biztosítja, az IgA-hoz társulhat C3 ill. gyengébb intenzitásban IgG és/vagy IgM festődés.

Elektronmikroszkóppal a podocyták alatti mesangiumban elektron-denz depozitumok figyelhetők meg, a GBM folytonos. A mesangiális matrixban fibrillumok és kollagénrostok fordulhatnak elő.

**Klinikai jellegzetességek.** Az egyik leggyakoribb glomerulonephritis, jelenleg nincs specifikus gyógyszere. A serum-komplement(C3) szint normális. A betegség tünettanilag két csoportra osztható:

Heveny felső légúti fertőzés vagy heveny gastroenteritis után 1-2 nappal a vizelet húslérszerűvé válik, deréktáji tompa fájdalom kísérheti. A betegek többnyire tizenéves fiúk vagy fiatal felnőtt férfiak. A makrohaematurias epizód többször visszatér, ennek ellenére a kórjóslat jó.

Szűrővizsgálattal asymptomaticus mikrohaematuriára derül fény, amelyhez változó fokú proteinuria (0,5–2 g/die) társul. A haematuria glomeruláris eredetét a vizelet-üledékben levő dysmorph vörösvértestek bizonyítják. A betegek 30 év felettek, az előfordulást illetően nemi különbség nincs. A biopsia időpontjában rendszerint fennáll enyhe hypertensio, a serum-creatinin szint enyhén vagy mérsékelten megelemelkedett. A vesefunkció a betegek többségében lassan romlik, 10–15 év alatt végstádiumú veseelégtelenség alakul ki.

Egy tanulmány szerint ha a biopsia időpontjában a serum-creatinin érték a 150  $\mu\text{mol/L}$ -t, a proteinuria mértéke meghaladja az 1 g/napot, 7 évvel később a betegek 80%-nál végstádiumú veseelégtelenség alakul ki. A szöveti eltérések közül prognosztikai értéke van a diffus mesangiális sejtproliferációnak, a globális glomeruláris hegesedés mértékének, az interstitiális fibrosis súlyosságának és a félholdak számának.

### **Másodlagos IgA nephropathia:**

- Idült, főként alkoholos eredetű májbetegségek
- Immunológiai betegségek: rheumatoid arthritis, spondylarthritis ankylopoietica, Reiter-syndroma
- Glutén-szenzitív enteropathia
- Dermatitis herpetiformis

### **Diffus mesangiális proliferatív glomerulonephritis.**

**Patogenezis.** Immunkomplexek által létrehozott megbetegedés, egyes esetei gyógyuló endocapilláris glomerulonephritisnek felelnek meg, más esetei idiopathiásak.



### **Morfológia.**

- Szövetileg globális-diffus mesangiális sejtproliferáció észlelhető, a kapillárisakcsok nyitottak. A sejtduzzságot mesangiális matrix kiszélesedés kíséri, a folyamat sclerosisba torkollhat.
- Az IF vizsgálat mesangiális szemcsés IgG és C3 lerakódást igazol, a depozitumok elhelyezkedését az elektronmikroszkópos vizsgálat megerősíti.

**Klinikai jellegzetességek.** Relatíván gyakori megbetegedés. Haematuriát, máskor haematuriát és proteinuriát, megint máskor nephrotikus nagyságrendű fehérjevizelést okoz. A kórjósolat általában kedvező, néha azonban végstádiumú veseelégtelenség alakul ki.

### ***Focalis proliferatív és necrotizáló glomerulonephritis***

**Patogenezis.** Az esetek egy része idiopathiás, más részét IgA nephropathia, lupus nephritis, Henoch-Schönlein nephropathia, mikroszkópos polyangitis, Wegener-granulomatosis, anti-GBM nephritis, ill. subacut bakteriális endocarditis enyhe vese-manifestációjá okozza.

### **Morfológia.**

Az idiopathiás formában a glomeruláris proliferáció focalisan-szegmentálisan képződik, amelyhez egy-egy glomerulusban gócos necrosis és fibrin- $\downarrow$  válás társul. Az IF vizsgálat immunkomplexeket általában nem vagy csak nyomokban igazol.

A diagnózist az említett betegségek kizárásával lehet felállítani. Mivel gócos elváltozásról van szó, a diagnózishoz elegendő glomerulus-szám biztosításához két szövethenger szükséges.

**Klinikai jellegzetességek.** Az idiopathiás forma ritka. A leggyakoribb tünet a kiújuló haematuria, ill. a haematuria és a mérsékelt proteinuria. Az esetek egy része végstádiumú veseelégtelenségbe torkollik.

### ***Vékony-basalis-membran nephropathia***

**Patogenezis.** Nem ismert pontosan. Nem tudjuk, hogy a vörösvértestek milyen mechanizmussal jutnak át a vékony GBM-en. A familiáris formát az Alport nephropathia jó kórlefolyású variánsának tartják, számos családban ugyanis a IV-es típusú kollagén molekula alfa-3 vagy alfa-4 láncát kódoló gén mutációját figyelték meg.

### **Morfológia.**

- Szövetileg a glomerulusok épek.
- Az IF vizsgálat nem igazol immunkomplexeket.
- Elektronmikroszkóppal a GBM-ben a lamina densa globálisan elvékonyodott; az átlagos GBM-vastagság felnőttknél az esetek többségében 250 nm alatti (az élettani érték alsó határa 300 nm).

**Klinikai jellegzetességek.** Viszonylag gyakori betegség. Sporadikus előfordulása, ill. autoszómális dominánsan öröklődő lehet. A betegek gyermekkoruktól életük végéig - megszakításokkal vagy állandóan - mikrohaematuriasak. Proteinuria nem észlelhető vagy minimális mértékű. A vesefunkció jó, nem változik. Az örökletes formában a betegek egy részénél neurogén eredetű halláscsökkenés mutatható ki.

### **Alport nephropathia**

**Patogenezis.** Az Alport syndromát a IV-es típusú kollagén molekula alfa-1-5 láncait kódoló gének (A1-A5) mutációja hozza létre. Az A1 és az A2 gén a 13-as kromoszómán, az A3 és az A4 gén a 2-es kromoszómán, az A5 gén pedig az X kromoszómán helyezkedik el. Az Alport syndroma X kromoszómához kötött formájában az A5 gén, autoszómális recesszív formájában az A4 vagy az A3 gén mutációja észlelhető. Az autoszómális domináns öröklődésű forma az alfa-3 és az alfa-4 láncot kódoló locus közelebről meg nem határozott károsodásával kapcsolatos. A mutáció miatt a GBM-ből hiányzik a kódolt alfa-lánc, amit a szervezet alfa-1 vagy -2 láncsal, V-ös és VI-os típusú kollagénnel, valamint lamininnal pótol. A pótlás lehetővé teszi a normális glomerulogenezist, a glomeruláris filtrációt és a permszelektivitást, de felnőttkorra végstádiumú veseelégtelenség alakul ki.

#### **Morfológia.**

A szöveti elváltozások nem-specifikusak és a beteg életkorától függően változnak. A biopsiás minta gyermekeknél eltérés nélküli lehet. Tizenéveseknél és fiatal felnőtteknél a glomerulusokban enyhe mesangális kiszélesedés és sejtdússág, a kapillárisfalak megvastagodása, szegmentális sclerosis és hyalinosis, elszórtan globális sclerosis figyelhető meg. A tubulusokban hyalincseppes degeneráció és göccs tubulus atrophia, az interstitiumban habos sejtek és változó fokú fibrosis észlelhető.

IF vizsgálattal az X kromoszómához kötött formában a férfiak GBM-ében és tubularis basalis membránjában nem mutatható ki az alfa-3, alfa-4 és alfa-5 lánc, míg azok a nőknél mozaikszerűen vannak jelen. Az autoszómális recesszív formában egyik nemnél sem mutatható ki a GBM-ben az alfa-3, alfa-4 és alfa-5 lánc; a tubularis basalis membránban viszont csak az alfa-3 és alfa-4 lánc hiányzik, az alfa-5 lánc jelen van. A mutációhoz képest szélesebb spektrumú alfa-lánc hiányra jelenleg még nincs kielégítő magyarázat.

Az elektronmikroszkópos észlelet a betegségre diagnosztikus: vastagabb és vékonyabb kapilláris-kacs-részletek váltakoznak. A vastagabbakban a GBM lemezesen felrostozódott, a vékonyabbakban egy vagy több rétegben elvékonyodott lamina densa helyezkedik el.

**Klinikai jellegzetességek.** Az Alport syndroma ritka, túlnyomórészt férfiakban jelentkező, az esetek kis részében autoszómális recesszív, esetleg autoszómális domináns öröklődésű betegség. A tünettani hármassal lassan progrediáló vesebetegségből, neurogén eredetű nagyothallásból, valamint látászavarból áll. A vesebetegség a gyermekkorban haematuriával kezdődik. Ehhez később proteinuria, a serum-creatinin érték progresszív emelkedése ill. hypertensio társul. A proteinuria nephrotikus fokú is lehet. A végstádiumú veseelégtelenség kialakulása férfiaknál családról családra változik, 20-50 éves kor között következik be. Veseátültetés esetén a cadaver-vesében jelenlevő alfa-3 láncok tartalmazzák a Goodpasture-antigént, ezért az Alport nephropathiás beteg immunrendszere az alfa-3 láncok ellen autoantitesteket képez és a beültetett vesében anti-GBM nephritis alakul ki. A nagyothallás 15 éves kor után kezdődik, kezdetben csak audiometriás vizsgálattal észlelhető. A látászavar csak a betegek 15-30%-ában jelentkezik, többnyire lenticonus anterior okozza: a szemlencse középső része az elülső csarnokba boltosul.

### **Köröm-térdkalács („nail-patella”) syndroma**

Igen ritka megbetegedés. Az V-ös típusú kollagén alfa-1 láncának géndefektusa miatt a körömágyak dysplasiája, a térdkalácsok hypoplasiája vagy hiánya, prominens



csípőtövis, a radius-fej subluxációja és GBM eltérések jellemzik. Elektronmikroszkóppal a GBM göccosan megvastagodott, benne elszórtan elektronsugarat átengedő, világosabb kirágott területek, ezekben kollagénrostok figyelhetők meg. Klinikailag proteinuria, microhaematuria, hypertensio észlelhető. Végstádiumú veseelégtelenség csupán a betegek 10%-ában fejlődik ki.

### ***Idült veseelégtelenséggel járó betegségek; a glomerulusok sclerotikusak.***

#### **Patogenezis**

A glomeruláris betegségek végállapota, létrejöttében központi szerepe van a TGF- $\beta$  és CTGF bioszintézisének.

#### **Morfológia.**

A vesék szimmetrikusan zsugorodtak, tömegük egyenként 80 g körüli. A felszín durván szemcsézett, metszleten az állomány tömött, a kéregállomány elvékonyodott, a kéreg-velő határ elmosódott.

Szövetileg a glomerulusok többnyire sclerotikus gömbbé alakulnak. Vannak nyitott, hypertrophiás glomerulusok is, ezekben az alapbetegség, pl. membranoproliferatív glomerulonephritis, félholdas glomerulonephritis esetleg felismerhető. Az interstitium diffúzban fibrotikus, göccosan mononucleáris lobsejtes beszűrődést tartalmaz. A tubulusok sorvadtak, számos csatorna-átmetszet hypertrophiás, ürterükben halvány eosinophil anyag van.

Az IF és az elektronmikroszkópos vizsgálat csak ritkán diagnosztikus értékű.

#### **Klinikai jellegzetességek**

A serum-creatinin érték tartósan 450  $\mu\text{mol/l}$  felett van. Ultrahangvizsgálattal igazolt, 8.5 cm-nél kisebb vesék, renális hypertonia, renális anaemia, hyperphosphataemia, hypocalcaemia, renális osteodystrophia észlelhető. A vizeletmennyiség kompenzáló polyuriás fázis után 200-500 ml-re csökken és uraemiás tünetek fejlődnek ki. A betegek csak vesepótló-kezeléssel – haemodialysissel, peritoneális dialysissel - tarthatók életben (végstádiumú veseelégtelenség). Számos betegség, pl. a focális sclerosis, az IgA nephropathia lehet annyira tünetszegény, hogy a betegség csak az idült veseelégtelenség állapotában válik nyilvánvalóvá és ilyenkor a patológus a kiváltó okra biztonsággal nem tud állást foglalni.

### ***Nephrosis syndroma egy éves kor alatt***

Egy éves kor alatt csak ritkán jelentkezik nephrosis syndroma. Okozhatja finn típusú congenitális nephrosis syndroma, diffus mesangiális sclerosis, lábnyúlvány betegség, membranosus nephropathia, focális sclerosis ill. lupus glomerulonephritis.

### ***Finn típusú congenitalis nephrosis syndroma***

#### **Patogenezis**

A nephrin molekulát szintetizáló gén mutációja miatt a podocyták lábnyúlványai közötti filtrációs rések károsodnak.

#### **Morfológia**

Éretlen glomerulusok, mesangiális sclerosis, egyes proximális tubulusok és a Bowman-tok microcysticus túgulata, interstitiális fibrosis és tubulus atrophia jellemzi.

#### **Klinikai jellegzetességek**

Autozómális recesszív öröklődésű, Finnországban viszonylag gyakori, Magyarországon ritka betegség. Az érintettek általában koraszülöttek, a placenta a

normálisnál nagyobb. Az első hetekben jelenkező nephrosis syndromához haematuria és egyre súlyosbodó azotaemia társul. A betegek nem érik meg az egy éves kort.

### ***Diffus mesangiális sclerosis***

#### **Patogenezis**

Nem ismert.

#### **Morfológia**

Szövetileg a kapilláriskacsok összeestek, a mesangiummal együtt sejtmentes, sclerotikus „labdaszerű” képletekké alakultak. A sclerotikus érgomolyokat koronaszerűen borítják a podocyták. A tubulointerstitiumban fibrosis és tubulus atrophia figyelhető meg.

#### **Klinikai jellegzetességek**

A nephrosis syndroma általában a 6. hónap után jelentkezik (infantil nephrosis syndroma), a veseműködés romlása lassúbb, a halál 2-3 éves korban következik be. A kórkép Magyarországon igen ritka.

### ***Systemás lupus erythematosusban keletkező glomerulonephritis***

#### **Patogenezis**

A nephritist keringő, sejtmag-ellenes antitesteket tartalmazó immunkomplexek renális depozíciója hozza létre, a komplement-rendszer a klasszikus úton aktiválódik. Az immunkomplexek lerakódnak a glomerulusokban, továbbá a kisartériák és az arteriolák falában, ritkábban a tubuláris basalis membranokban, a peritubuláris kapillárisok mentén és az interstitiumban. A glomeruláris immunkomplexek subepithelialis, intramembranosusan, subendothelialis és a mesangiumban helyezkedhetnek el.

A glomeruláris gyulladás súlyossága a subendothelialis immunkomplexektől függ: a komplexek száma arányos az intrakapilláris sejtszaporulat és a glomeruluskacs-necrosis mértékével. A subendothelialis immunkomplexek nemritkán összefolynak és a kapilláriskacs H-E-festéssel rézdrótszerűen vastaggá válik („wire loop lesion”).

A kiserek falában lerakódó immunkomplexek ritkán idéznek elő fibrinoid necrosis-sal és lobosodással járó arteritist, inkább hyalinos arteriolosclerosisban megnyilvánuló „lupusos vasculopathiát” hoznak létre.

A tubulointerstitiális immunkomplexek okozhatnak tubulusfunkció-zavarral járó lymphocytás tubulointerstitiális nephritist, de jelen lehetnek klinikai következmények és gyulladásos beszűródés nélkül is.

A lupusos betegekben képződhetnek anti-foszfolipid antitestek, ilyenkor a vesében thromboticus microangiopathia alakul ki.

#### **Morfológia.**

Szövetileg aktív, ill. idősült elváltozások látszanak. Az elváltozások önállóak vagy keverednek attól függően, hogy a biopsziára a veseérintettség jelentkezésekor vagy később, egy újabb fellángolást követően kerül sor.

Aktív folyamatra utal a glomerulusban a sejtproliferáció súlyossága, a necrosis és a karyorrhesis jelenléte, a haematoxylin-test, a sejtűs félhold, az intracapillaris leukocytá-exsudatio mértéke, a hyalin és/vagy fibrin thrombusok jelenléte és a drótkacs-laesio; az arteriolák immunkomplex-eredetű hyalinosisa, a necrotizáló arteritis; az interstitium gócos mononuclearis sejtes beszűródése és a tubulusok degenerációja és/vagy necrosis.



Idősült folyamatra utal a glomeruláris sclerosis, a fibrosus félhold, az interstitiális fibrosis és a tubulus atrophia.

A glomeruláris megbetegedés megnyilvánulhat mesangiális nephropathia, fókális proliferatív glomerulonephritis, diffúz proliferatív glomerulonephritis, membranous nephropathia, ill. előrehaladott sclerotizáló glomerulonephritis képében (ld. táblázat).

Az IF vizsgálat szemcsés IgG, C1q, C3 festődést igazol, az immunkomplexek tartalmazhatnak IgA-t és IgM-t is (full house"-pozitivitás). A fibrin-pozitivitás kacsneocrosist ill. félholdat jelez. A lupus nephritisre nagyon jellemző a C1q-, ill. a „full house”-pozitivitás. A tubulushámsejtek magja néha az IgG savóval halványan festődik. Ez az endogén ANA-pozitivitás a lupus nephritis diagnosztikus markere.

Ultrastrukturálisan három jelenség jellemző a lupus glomerulonephritisre: a mesangiális, a subendothelialis és a subepitheliális immunkomplexek gyakran együtt fordulnak elő; az elektron-denz depozitumokban ujjlenyomatszerű rajzolat alakulhat ki („fingerprints”); esetenként tubuloreticuláris zárványtestek látszanak a glomerulus endothelsejtjeiben. Az ujjlenyomatszerű rajzolatot valószínűleg cryoglobulin hozza létre. A tubuloreticuláris képletek interferon hatására keletkeznek.

### **Klinikai jellegzetességek**

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) generalizált autoimmun betegség, főleg fiatal és középkorú nőknél jelentkezik. A kórlefolyást fellángolások és megnyugvások jellemzik. Az SLE-ben szenvedő beteg sorsát a lupus nephritis, ill. a cerebrális lupus súlyossága szabja meg, a többi szervi szövődmény steroid kezeléssel általában jól uralható. A vese érintettsége az esetek legalább kétharmadában kialakul, klinikailag nephrosis syndroma, nephritis syndroma, nephroso-nephritis syndroma, gyors lefolyású („rapidly progressive”) glomerulonephritis, aszimptomatikus proteinuria és/vagy haematuria, ill. tubulusfunkció-zavar formájában jelentkezhet. A nephrosis syndroma különösen gyakori. A serum-creatinin szint normális vagy emelkedett lehet, a serum C3-komplement szint alacsony. A SLE specifikus serológiai markerei: a kettős-spirálú DNS-ellenes antitest és/vagy az anti-Sm ellenanyag az esetek jelentős részében pozitív; a nem-specifikus markerek közül az anti-nuclearis antitestek (ANA) szinte mindig kimutathatók. A korszerű terápiás sémák javították a lupus nephritis kórjóslatán, ennek ellenére nemritkán végstádiumú vesebetegség alakul ki. A lupus nephritis a vese-allograftokban kiújulhat.

**Az aktív lupus glomerulonephritis klinikopatológiai csoportosítása\***

<b>Morfológiai kórisme</b>	<b>Klinikai tünetek</b>	<b>Fontosabb leírás</b>
Mesangiális nephropathia	Enyhe proteinuria és/vagy haematuria, normális vesefunkció	Enyhe mesangiális sejtdússág; mesangiális immunkomplexek
Focalis proliferatív glomerulonephritis	Üledékben cylinderek, mérsékelt proteinuria	Kifejezett mesangiális sejtdússág, szegmentálisan akcentuált aktív laesiók ± félholdak; mesangiális és subendothelialis immunkomplexek
Diffus proliferatív glomerulonephritis	Nephritis syndroma, nephrosis syndroma, hypertensio, változó fokú renális insufficiencia	Mesangiális és perifériás sejtdússág membranoproliferatív laesio, drótkacs-laesio, necrosis, lehet 50%-nál több félhold, tubulointerstitialis nephritis; mesangiális, subendothelialis, subepithelialis ± tubulointerstitialis immunkomplexek
Membranosus nephropathia	Nephrosis syndroma	Membranosus laesio; ubepithelialis ± mesangiális immunkomplexek

\* A mesangiális és a membranosus nephropathia jobb, a focalis, ill. diffus proliferatív glomerulonephritis rosszabb prognózisú. Az enyhébb formák súlyosabb formákba alakulhatnak. Az aktív laesiókhöz rendszerint idült laesiók társulnak. A kezelést a szöveti eltérések súlyossága alapján választják meg.