

ESETISMERTETÉS

Membranous glomerulopathia két esete

BÓDI Brigitta¹, FEJES Réka¹, DOBI Deján², KARDOS Magdolna², DEÁK György¹¹Uzsoki Utcai Kórház, III. Belgyógyászati-Nefrológiai Osztály, Budapest²Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – A membranous glomerulopathia (MGP) a felnőttkori nephrosisszindróma leggyakoribb oka. Megjelenhet primer, autoimmun betegség formájában vagy kialakulhat másodlagos betegségként malignus tumороk, autoimmun betegségek, infekciók, nemkívánatos gyógyszer mellékhatás következtében. Közleményünkben két esetet szeretnénk bemutatni.

Első betegünk beszűkült veseműködéssel, 34 hónapja fennálló nephrosisszindrómával került nefrológiai ambulanciánkra. A vesebiopszia MGP-t igazolt, amelyet fokális extrakapilláris proliferáció (félholdképződés) kísért. A magas szérum-antifoszfolipáz-A2-receptor- (PLA2R-) antitesttiter és a markáns glomeruláris PLA2R-antigén-ellenes immunhisztokémiai reakció, valamint a másodlagos MGP-t okozó állapotok hiánya alapján primer MGP-ként diagnosztizáltuk. A félholdképződés nagyon ritka MGP-ben. A félholdképződést a tartós bazálmembrán-károsodás következményének tartjuk a negatív lupusszerológia, negatív antineutrofilcitoplazma-antitest és a bazálmembrán-antitestre jellemző lineáris glomeruláris IgG immunfluoreszcencia hiánya alapján. A beteg vese funkciója metilprednizolon-ciklofoszamid kezelés mellett javult, proteinúriája nem nephroticus tartományba csökkent.

Második MGP-s betegünk anti-PLA2R- és anti-thrombospondin type-1 domain containing 7A (THSD7A-) antitest-negatív volt, a glomerulusokban sem volt PLA2R-antigén, illetve THSD7A-ellenes immunhisztokémiai reakció. Másodlagos MGP-t tartottunk valószínűnek, azonban részletes kivizsgálással sem találtunk szekunder MGP-t okozó betegséget, ezért primer MGP-t diagnosztizáltunk. Metilprednizolon- és ciklosporin A-kezeléssel a nephrosis teljes remisszióba került. Anti-PLA2R-antitest és/vagy glomeruláris PLA2R-antigén-pozitivitás esetén primer MGP valószínű, de másodlagos MGP sem zárható ki, míg anti-PLA2R- és anti-THSD7A-antitest, illetve glomeruláris PLA2R- és THSD7A-antigén-negativitás esetén másodlagos MGP a valószínű, és csak a lehetséges okok kizárását követően diagnosztizálhatunk primer MGP-t.

Kulcsszavak: membranous glomerulopathia, félholdképződés, foszfolipáz-A2-receptor, thrombospondin type-1 domain containing 7A

Membranous glomerulopathy: two cases
Bódi B, Fejes R, Dobi D, Kardos M, Deák Gy

Summary – Membranous glomerulopathy (MGP) is the most frequent cause of nephrotic syndrome in adults. It is classified as a primary autoimmune disease or secondary MGP due to malignancies, autoimmune diseases, infections or adverse drug reactions. Here we present two cases of MGP.

Our first patient had impaired renal function and nephrotic syndrome with 34 months duration at his first presentation to nephrologist. Renal biopsy revealed MGP with focal crescents. Anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody titer was high and there was pronounced glomerular PLA2R immunohistochemical reaction. Possible secondary causes were not revealed and we diagnosed primary MGP. Crescent formation is very rare in MGP. Lupus- and anti-neutrophil cytoplasmic antibody serologies were negative and there was no linear glomerular IgG immunofluorescence suggestive of anti-glomerular basement membrane antibodies. Crescent formation was considered to be the consequence of long lasting basement membrane damage. Methylprednisolone and cyclophosphamide therapy resulted in improvement of renal function and reduction of proteinuria into the non-nephrotic range.

Our second patient had neither antibodies to PLA2R or THSD7A nor glomerular PLA2R or THSD7A staining. Secondary MGP was considered and thorough investigations were performed, however we could not reveal any disease that may have caused MGP. Therefore primary MGP was diagnosed. Methylprednisolone and cyclosporine A therapy induced complete remission of the nephrotic syndrome.

Levelező szerző:

Dr. Deák György
Uzsoki Utcai Kórház,
1145 Budapest,
Uzsoki u. 29.
E-mail: deakgy@uzsoki.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.019>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(4):191-6.

Anti-PLA2R antibody and/or glomerular PLA2R antigen positivity is suggestive of primary MPG, however it does not rule out secondary MGP. Negativity of anti-PLA2R and anti-THSD7A antibodies and glomerular PLA2R and THSD7A antigens makes secondary MGP likely and the diagnosis of primary MGP can only be made after the exclusion of possible causes of secondary MGP.

Keywords: membranous glomerulopathy, crescent formation, phospholipase A2 receptor, thrombospondin type-1 domain containing7A

Bevezetés

A kétoldali, szimmetrikus lábszárvidék három fő oka a szívelégtelenség, a májcirrhosis és a nephrosisszindróma. A kivizsgálás során kötelezően elvégzendő a vizelettesztcsík vizsgálata, amely szemikvantitatív módon jelzi az albumin jelenlétét. Albuminuria esetén kvantitatív kémiai laboratóriumi módszerrel meg kell határozni a reggeli vizelet fehérje/kreatinin hányadosát (total protein/kreatinin ratio: TPCR). Nephroticus mértékű a proteinuria, ha a TPCR >300 mg/mmol, amely napi 3,5 g feletti fehérjeürítésnek felel meg. A fehérjevesztés hypoalbuminaemiához és következményes ödémaképződéshez, hypercholesterinaemiához, lipiduriához (lipidcilinderek és ovális zsírtestek a vizeletüledékben) vezet.

A „tisza” nephrosisszindróma (nephrosis glomeruláris haematuria nélkül) hátterében leggyakrabban minimal change betegség, fokális-szegmentális glomerulosclerosis, membranous glomerulopathia (MGP) – amelyek lehetnek elsődleges kórképek vagy más kórállapotok következményei –, diabeteses nephropathia, amyloidosis, könnyűlánc-depozíciós betegség állhat. A nefropatológiai diagnózishoz vesebiopszia szükséges, kivéve, ha klinikailag egyértelmű a diabeteses glomerulopathia fennállása vagy az amyloidosis más szövet (például hasfali zsír, rectum, szájnyalvák) biopsziájával sikerült igazolni.

Felnőttkorban a nephrosisszindróma leggyakoribb oka az MGP, amely az esetek körülbelül 25%-áért felel. Az MGP immunkomplex-betegség, ahol az immunkomplexek a subepithelialis térben képződnek (a podocyta-lábnyúlványok és a bazálmembrán között), vagy a keringésben képződött immunkomplexek rakódnak le a subepithelialis térben. Az immunkomplexeket a bazálmembrán a kapillárisokban keringő vértől elzárja, ezért nem jön létre gyulladásos reakció, leukocytás beszűrődés és sejtproliferáció, és emiatt nem látunk diszomorf haematuriat sem. A subepithelialis elhelyezkedő immunkomplexek aktiválják a komplementrendszer, a membránattakomplex károsítja a bazálmembránt, ami proteinuriát eredményez.

Az MGP 70-75%-ban primer autoimmun betegség, ahol a leggyakoribb autoantigén a podocyta 2009-ben azonosított M-típusú foszfolipáz-A2-receptora (PLA2R) (1), amelyet később más podocyta-autoantigének felismerése követett: thrombospondin type-1 domain containing7A (THSD7A), neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1), neural cell adhesion molecule 1 (NCAM-1), semaphorin 3B (Sema3B). Az autoantigének detektálhatók a vesebiopsziás mintában, valamint autoantitestek termelődését is indukálják, amelyek kimutathatók a szérumban (1. táblázat) (2–4). A klinikai gyakorlatban az anti-PLA2R- és az anti-THSD7A-autoantitestek szérumból, valamint a PLA2R- és a THSD7A-antigének vesebiopsziás mintán történő kimutatása jelentős diagnosztikus eszköz.

Az MGP 25-30%-ban másodlagos kórkép malignus betegségek, autoimmun kórképek, fertőzések, nemkívánatos gyógyszerhatások talaján (2. táblázat).

Közleményünkben két, membranous glomerulopathiás beteg esetét szeretnénk bemutatni.

1. táblázat. Autoantitest-pozitivitás primer membranous glomerulopathiában

Antitest	Antitest-pozitivitás primer MGP-ben (%)
A-PLA2R	70-80
A-THSD7A	3-5
A-NELL-1	5-10
A-Sema3B	1 (gyermekpopulációban)
A-NCAM-1	2
Ismeretlen	10-15

Első eset

Első betegünk (C. T., 51 éves férfi) súlyosan csökkent veseműködés és proteinuria miatt jelentkezett nefrológiai ambulanciánkon 2019 decemberében. Kórelőzményéből 2017-ben elszenvedett kétoldali tüdőembólia emelendő ki, amelynek forrása bal oldali térdvéntrombózis volt. Emiatt kilenc hónapig DOAC-kezelésben részesült. 2017 végén már jelentkezett lábdagadása, ami még tolerálható volt, majd később fokozódott, így 2018 végétől vízajtó kezelést kezdtek Furosemid AL formájában, napi 375-500 mg dózisban. 2018-ban már hypertoniás volt, de tekintettel arra, hogy a bevezetett gyógyszeres kezelés hatására vérnyomáscsökkenést elérni nem tudtak, ezért a beteg azt elhagyta. A lábdagadás okát keresve mellkasröntgen- és hasi ultrahangvizsgálat is történt, amelyek kórjelző eltérést nem igazoltak.

A beteg rendelkezésre álló laboratóriumi leleteit átnézve látható volt, hogy már 2017 elején proteinuriás (vizeletfehérje: 3 g/l felett) volt, hypercholesterinaemia, alacsonyabb összfehérjeszintek mellett, megtartott vesefunkcióval. A tüdőembólia kapcsán történt hospitalizáció során vizeletvizsgálatot nem végeztek; 2018 végén a szérumkoleszterin-érték (11,8 mmol/l) további emelkedését észlelték a proteinuriás betegnél. Következő laboratóriumi vizsgálata 2019. novemberben volt, amikor a veseműködés súlyos károsodása volt észlelhető (KN: 12,1 mmol/l, kreatinin: 227 µmol/l, eGFR: 28 ml/min/1,73 m²),

2. táblázat. A másodlagos membranosus glomerulopathia etiológiája

Malignus betegségek	tüdő-, prostata-, colon-, emlő-, vesecarcinoma, leukaemia, non-Hodgkin-lymphoma
Autoimmun betegségek	szisztémás lupus erythematosus – V. ISN/RPS osztály –, autoimmun thyreoiditis, sarcoidosis, kevert kötőszöveti betegség, rheumatoid arthritis, Sjögren-szindróma, dermatitis herpetiformis
Infekciók	hepatitis B-C, malária, szifilisz
Gyógyszerek	penicillamin, aranykészítmények, nem szteroid gyulladáscsökkentők

vérszegénységgel (hgb: 101 g/l), hypercholesterinaemiával (11,1 mmol/l), hypoproteinaemiával (37,9 g/l). Az első ambuláns vizsgálat során a beteg arról számolt be, hogy szisztolés vérnyomása általában 160 Hgmm körüli, monoterápiaként furoszemidet szed.

Fizikális vizsgálattal a beteg mindkét lábszára masszívan ödémás, pulmonális pangás nem volt hallható. Vérnyomása a bal karon 190/80 Hgmm, a jobb karon 170/90 Hgmm volt. A beteg ekkorra már tájékozódott az internetről a vesebetegségek jellemzőiről, folyadék- és fehérjebevitelét megszorította. Kiegészítő laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk (TPCR: 840 mg/mmol; vizeletüledék: 2 fvs, 2 vvt; CEA, AFP, PSA, C3, C4, AST: normális tartományban; HIV-, hepatitis B-C szerológia: negatív, szérumelektroforézis, szabadköttyűlánc-meghatározás alapján nincs M komponens), és vesebiopsziára jegyeztük elő.

Gyógyszeresen maximális vesevédő kezelést javasoltunk kombinált vérnyomáscsökkentő (ramipril, amlodipin, nitrát) és kombinált vízhajtó kezelés (furoszemid, spironolakton, klopamid), sztatin, valamint D₃-vitamin mellett.

A tervezett vesebiopszia 2019. december 18-án szövődésmenymentesen megtörtént. A szövettani mintákat a Semmelweis Egyetem II. Patológiai Intézetébe küldtük ki, 24 órán belül értesültünk az előzetes kórszövettani véleményről, miszerint az immunfluoreszcens vizsgálattal a kapillárisok mentén mutatkozó granuláris IgG-fluoreszcencia alapján membranosus glomerulopathia valószínű, amelyet a fénymikroszkópos és elektronmikroszkópos vizsgálat megerősített azzal a kiegészítéssel, hogy a glomerulusokban a kapillárisfalak mentén intenzív granuláris PLA2R immunhisztokémiai reakció látszik, és MGP-ben szokatlan módon fokális celluláris félholdképződés is látható (1. ábra). A biopsziát követően a beteg korábban részletezett gyógyszereit LMWH-val egészítettük ki.

A biopsziát követően megérkező immunszerológiai vizsgálati leletek szerint az ANA-szűrés, proteináz-3-, mieloperoxidáz-, natív ds-DNS-antitestek negatívak, az anti-PLA2R-antitest pedig erősen pozitív (titer: 1:320) eredményt adott.

A végleges szövettani lelet birtokában, a PLA2R-antitest-pozitivitás alapján, szekunder MGP-re utaló adatok hiányában primer MGP-t vélelmeztünk, és 2020. januárban megkezdtük betegünk immunszuppresszív kezelését kombinált per os ciklofoszfamid és szteroid formájában, három hónapon keresztül eritropoetinnel kiegészítve. A kiemelkedő compliance-szel rendelkező beteg esetében a furoszemidkezelés egy hónapon belül elhagyhatóvá vált, mind a vesefunkció, mind a fehérjeürítés mértéke fokozatosan javult, az immunszuppresszív szerek 2020. szeptemberi elhagyása után is (3. táblázat).

Második eset

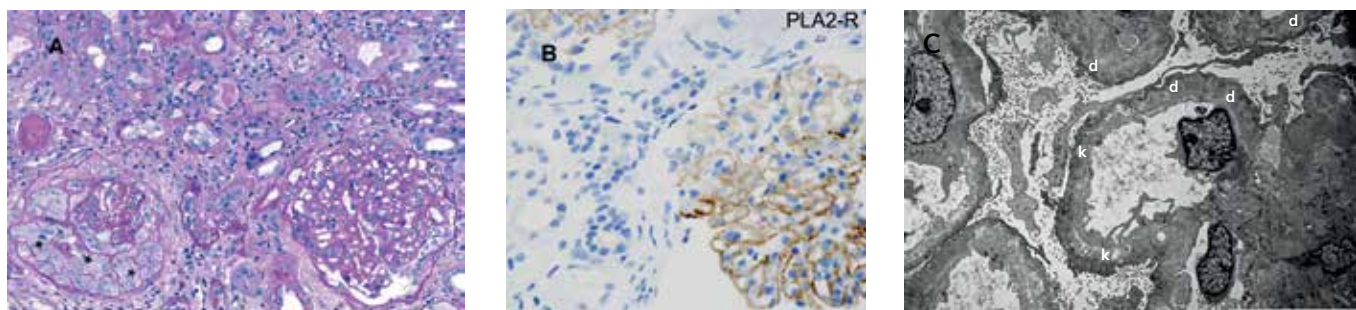
Második betegünk (K. V. K., 65 éves nő) anamnézisében 2009 óta Hashimoto-thyreoiditis, 2018-ban krónikus nem specifikus proctitis és diverticulosis coli, 2019 óta struma nodosa, 2000 óta maldigestio, 2007 óta GERD, 2008-ban szigmabélből polipectomia (szövettani mintában malignitás nem volt), 2011 óta 2-es típusú diabetes mellitus (2011 óta metforminkezelés), 2019 óta diabeteses neuropathia szerepelnek.

Első alkalommal 2019 szeptemberében jelentkezett nefrológiai ambulanciánkon szimmetrikus lábdagadás miatt, amelynek háttérben nephrosisszindrómát igazoltunk. Laboratóriumi paramétereiből hypalbuminaemia (összfehérje: 46 g/l, albumin: 23 g/l), hypercholesterinaemia (koleszterin: 13 mmol/l), nephroticus mértékű proteinuria (TPCR: 844 mg/mmol) volt kiemelhető megtartott vérkép és vesefunkciós paraméterek (KN: 5,9 mmol/l, kreatinin: 46 µmol/l), céltartományban

3. táblázat. C. T. leleteinek és kezelésének alakulása

Dátum	Hgb (g/l)	KN (mmol/l)	Kreatinin (µmol/l)	Összfehérje (g/l)	Albumin (g/l)	TPCR (mg/mmol)	Terápia
2020.01.	93	10,7	231	48	22	947	64 mg Medrol, 50 mg Endoxan, EPO, sz. sz. FSD
2020.02.	113	22,4	194	46	26	650	48 mg Medrol
2020.04.	117	11,8	144	51	29	440	24 mg Medrol, EPO ex, LMWH ex
2020.06.	137	10,8	141	55	32	333	8 mg Medrol
2020.07.	141	9,1	133	56	32,4	303	4 mg Medrol
2020.09.	127	9,9	142	58	35	353	Medrol ex, Endoxan ex
2020.11.	133	8,3	143	62	37	314	
2021.02.	135	9,3	121	62	36	196	
2021.06.	138	8,8	146	64	38	130	

1. ábra. A) Kéregállományi részlet, a bal oldali glomerulusban celluláris félholddal (*), jobb oldalon kiszélesedett bazálmembránú glomerulussal. Perjódsvav-Schiff-reakció. B) Pozitív immunperoxidáz-reakció PLA2R-ellenes antitesttel. A barna színreakció subepithelialis lokalizációban látható az immundepozitoknak megfelelően. C) Kifejezett subepithelialis immunkomplex-depozíció (d), kioldódás (k), és lamina densa-szerű anyag lerakódása diffúz podocytalábnyúlvány-fúzió kíséretében



levő HgbA_{1c} (6,6%) mellett. A hasi ultrahangvizsgálat alapján a veseméreteket normális tartományban voltak. Átnézve a beteg korábban készült laboratóriumi leleteit, 2019 áprilisában még nem volt proteinúriája, 2019. júniusi leleteiben már 3 + fehérje jelent meg a vizeletében, ami a nephrosis diabeteses etiológiája ellen szólt.

Elindítottuk a konzervatív vesevédő terápiát (ACEi, sztatin, kacsdiuretikum, aldosteronantagonista), LMWH-t kezdtünk, és a nephrosszindróma okának kiderítése miatt vesebiopsziát végeztünk.

A vesebiopsziás mintán immunfluoreszcens vizsgálattal a kapilláris-kacsok mentén mutatkozó granuláris IgG- és C3-fluoreszcencia, a fénymikroszkópos és az elektronmikroszkópos vizsgálatok alapján MGP I. stádiumának megfelelő elváltozások voltak láthatók, amellyel párhuzamosan diabeteses glomerulopathiára jellemző minimális eltérések is észlelhetők voltak. Immunhisztokémiai vizsgálatokkal nem látszott PLA2R, THSD7A, illetve IgG₄-ellenes reakció, valamint a szérum-a-PLA2R és az a-THSD7A-antitestek is negatívak lettek (2. ábra). Ennek alapján szekunder MGP-t tartottunk valószínűnek, és az etiológia tisztázása érdekében további vizsgálatokat végeztünk.

A víruszserológia (hepatitis B-C, HIV), valamint az immunzserológia (ANA-szűrés, anti-SM, anti-SSA, anti-SSB, Scl70, Jo1, reumafaktor) negatív lett. A szérum-ELFO, immunfixáció, szabadköttyűlánc-meghatározás nem mutatott monoklonalitást. Negatív eredménnyel zárultak a tumorkutatásra vonatkozó vizsgálatok is: mellkas-CT, hasi CT, gasztroszkópia és kolonoszkópia, emlőultrahang és mammográfia, nőgyógyászati konzílium, fül-orr-gégészeti konzílium, tumormarker-meghatározások (AFP, CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3).

Vizsgálatainkkal nem tudtuk igazolni másodlagos MGP fennállását, ezért fel kellett tételezzük, hogy anti-PLA2R és anti-THSD7A antitestnegatív primer MGP áll fenn. Az elindított maximális konzervatív vesevédő kezelés mellett sem értük el a proteinúria tartós csökkenését, ezért immunszuppresszív terápia mellett döntöttünk: metilprednizolon+ciklosporin A kombinációt kezdtünk.

A laboratóriumi paraméterek alakulását és az immunszuppresszív kezelést a 4. táblázatban tüntettük fel.

A Medrol adagját lépcsőzetesen csökkentettük, a nephrosis megszűnését követően fél évvel, 2021. januártól áprilisig a

Sandimmun kezelést leépítettük. A beteg nephrosisa a legutóbbi kontrollvizsgálat alapján remisszióban van (4. táblázat). Malignitás irányában éberségünket fenntartjuk, időszakosan szűrővizsgálatok történnek: 2020 októberében készült mellkas-CT, 2020 márciusában és 2021 júniusában hasi ultrahang, 2021 májusában mammográfia, de továbbra sem igazolódott rosszindulatú folyamat.

Megbeszélés

Első betegünk jelentős proteinúriát igazoló vizelettesztcsík-eredményét követően 34 hónap telt el, amíg – saját szervezésben – nefrológushoz került. Ez alatt az időszak alatt történt ismételt laboratóriumi vizsgálatok progresszíven csökkenő szérumösszehérje-szintet, emelkedő koleszterinszintet, romló vesefunkciót mutattak párhuzamosan a nephrosszindróma következtében fellépő ödémahajlammal, valamint kórházi ellátást igénylő súlyos thromboemboliás eseménnyel, amely nagy valószínűséggel szintén a nephrosis szövödménye volt. Szomorú tanulság, hogy a típusos klinikai kép és a többszörös orvos-beteg találkozás ellenére sem került a nephrosis időben felismerése.

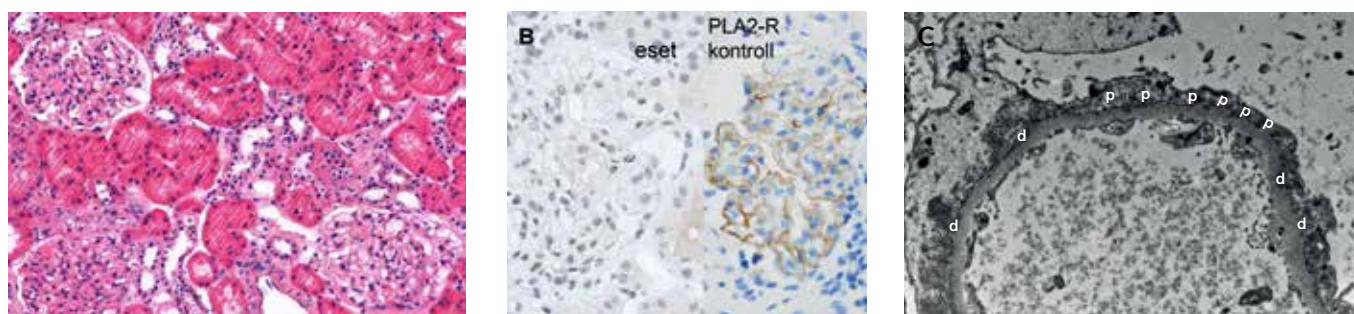
A vesebiopszia MGP-t igazolt, amelyet extrakapilláris-proliferáció, félholdképződés is kísért. Az anti-PLA2R-antitest a szérumban magas titerben volt jelen, a biopsziás mintán a PLA2R-antigén erős immunhisztokémiai reakciót mutatott. Primer MGP-ben az anti-PLA2R-antitest szenzitivitása 70%, specificitása a primer MGP más glomeruláris betegségtől való elkülönítése tekintetében 95-99%, azonban a primer MGP másodlagos MGP-től történő elkülönítése vonatkozásában csak 72% körüli (2–6). Ez azért van így, mert másodlagos MGP egyes, elsősorban malignus betegségekhez, illetve autoimmun kórképekhez társuló eseteiben is kimutatható anti-PLA2R-autoantitest-positivitás a szérumban és/vagy az autoantigénnel együtt szövettani mintában.

Caza és munkatársai 2021-ben publikált tanulmányukban (7) 1378 membranós glomerulopathiás szövettani mintát dolgoztak fel, amelyek között 111 malignustumor-asszociált esetet azonosítottak. Az összes biopsziás metszetből 829 esetben találtak PLA2R-t tartalmazó immunkomplexet, ebből 35 esetben (4,2%) fordult elő tumorhoz társuló másodlagos MGP;

4. táblázat. K. V. K. leleteinek és immunszuppresszív kezelésének alakulása

Dátum	KN (mmol/l)	Kreatinin (μmol/l)	Összfehérje (g/l)	Albumin (g/l)	Koleszterin (mmol/l)	TPCR (mg/mmol)	Terápia
2019.08.	5,9	46	46	23	13	844	
2019.09.	6,5	48	40	21	12,8	1143	
2019.12.	7,4	43	51	24	10,4	829	
2020.01.	6,4	48	46	24	7,1	694	64 mg Medrol, 3x50 mg Sandimmun
2020.02.	8,1	54	51	30	7,5	164	48 mg Medrol, 3x50 mg Sandimmun
2020.05.	9,4	43	59	36	5,2	56	16 mg Medrol, 3x50 mg Sandimmun
2020.07.	10	47	60	36	4,5	9	8 mg Medrol, 3x50 mg Sandimmun
2021.01.	10,7	48	64	41	4,3	8,3	2 mg Medrol, 2x50 mg Sandimmun
2021.03.	9,6	47	63	42	3,7	7,9	Medrol ex, 1x50 mg Sandimmun
2021.04.	9,5	39	64	43	3,5	8,2	Sandimmun ex.

2. ábra. A) Kéregállományi részlet enyhe bazális membrán kiszélesedését mutató glomerulusokkal. Hematoxin-eozin festés. B) Negatív immunperoxidáz-reakció PLA2R-ellenes antitesttel (bal oldal). Jobb oldal: pozitív kontroll. Immunperoxidáz-reakció PLA2R-ellenes antitesttel. C) Enyhe-mérsékelt subepithelialis immunkomplex-depozíció (d) és diffúz podocytalábnyúlvány-fúzió (p)



THSD7A-pozitivitás 37 mintán mutatkozott, ebből 4 (11%) volt tumorasszociált. A bizonyítottan másodlagos MGP-csoporton belül az anti-PLA2R-antitest előfordulása 16-36% (4, 5).

Az anti-PLA2R-antitest diagnosztikus értéke úgy foglalható össze, hogy pozitivitása esetén nagy valószínűséggel primer MGP áll fenn, és újabban az is felmerült, hogy akár a vesebiopszia is mellőzhető, amennyiben a vesefunkció stabil és a klinikai kép nem utal másodlagos betegségre (2, 3). Ugyanakkor azonban az anti-PLA2R-antitest (és/vagy anti-THSD7A) -pozitivitás teljes biztonsággal nem zárja ki a másodlagos MGP-t, és szekunder okok irányában kivizsgálás indokolt, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a klinikai kép felveti malignitás, infekció vagy immunológiai betegség lehetőségét (2, 5, 6).

Betegünknel a hepatitis B-C szerológia negatív volt, a CEA-, AFP-, PSA-értékek normálisak voltak. Légúti tünetek, szisztémás vasculitisre vagy immunbetegségre, illetve daganatos betegségre jellemző tünetek, leletek nem voltak. Sem a klinikai kép, sem a képalkotó vizsgálatok nem utaltak szekunder MGP-re, primer MGP-t véleményeztünk.

MGP-hez társuló félholdképződés igen ritka, amennyiben a folyamat háttérben nem szisztémás autoimmun betegség (SLE) áll. Félholdképződést az összes MGP-s biopsziás minta körülbelül 0,3%-ában írtak le (3, 8). Gyakran – de nem minden esetben – antineutrofil-citoplazmaantitest (ANCA) vagy antiglomeruláris bazálmembrán-antitest (a-GBM) -pozitivi-

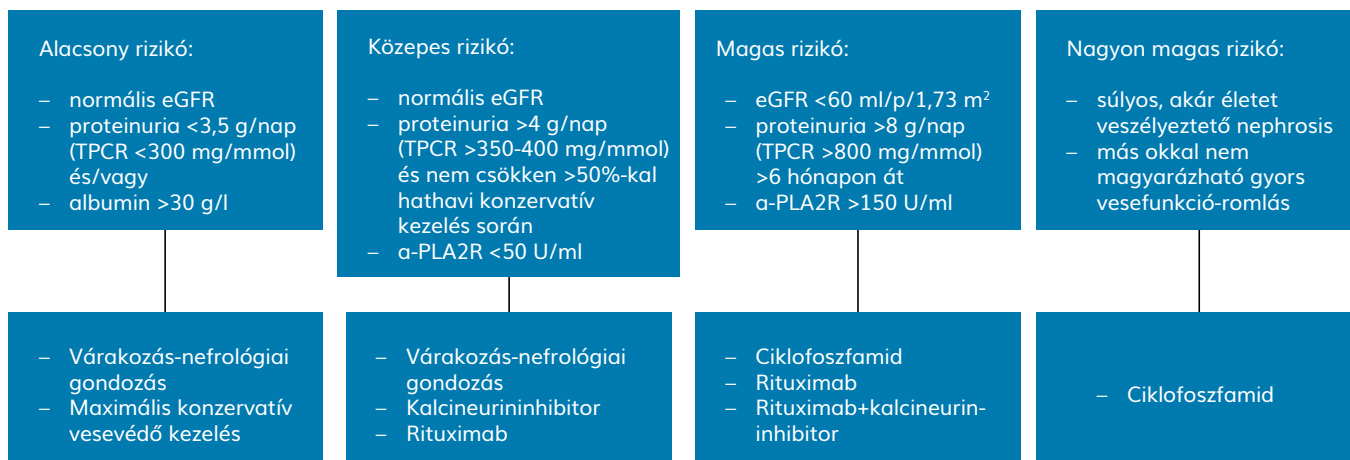
tás jellemezte ezen eseteket, valamint ANCA-pozitivitással párhuzamosan szöveti a-PLA2R-festődést is leírtak, azonban egyes betegeknél izolált szérum- és szöveti PLA2R-pozitivitás is előfordult (8). Szisztémás autoimmun betegség, illetve ANCA-, a-GBM-antitest hiányában azt feltételezzük, hogy a primer MGP-nek van egy klinikopatológiai altípusa, amelyben a glomeruláris károsodás mértéke olyan fokú, hogy az félholdképződéshez vezet. Ennek patomechanizmusa nem ismert, azonban figyelembe véve a félholdképződés diffúz jellegét, valamint az immunkomplex-depozíciók előrehaladt stádiumát, a glomeruláris betegség hosszú idejű fennállása hozzájárul az eltérés kialakulásához.

Klinikailag a félholdképződéssel járó eseteket haematuria, progresszív GFR-romlás jellemzi, az ANCA- vagy a-GBM-pozitív esetekben pedig vércöpés, diffúz alveolaris haemorrhagia is előfordul.

Esetünkben az ANCA, valamint a lupusszerológia negatív volt, a vesebiopsziás mintán anti-GBM-antitestre jellemző lineáris glomeruláris immunfluoreszcencia nem látszott. A félholdképződést a tartósan fennálló bazálmembrán-károsodás (ruptura?) következményének tartjuk.

Tekintettel a vesefunkció progresszív romlására, a súlyos és thromboemboliás szövődeményt is okozó nephrosszindrómára, az esetet a nagyon magas rizikójú csoportba soroltuk, és ciklofoszfamid alapú kezelést indikáltunk (3. ábra). A módosított

3. ábra. A membranosis nephropathia immunszuppresszív kezelésének algoritmus



Ponticelli-protokoll alternálón egy hónapig metilprednizolont, majd egy hónapig 2,5 mg/ttkg dózissal per os ciklofoszfamidot alkalmaz összesen hat hónapon át (9). Az immunszuppresszív kezelésekkel szembeni általános elvárás azon kellő hatékonyságú adagolás megtalálása, amely mellett minimalizálhatók a nemkívánatos hatások. Betegünknek ezért kisebb dózissal, napi 50 mg ciklofoszfamidot alkalmaztunk metilprednizolonkezeléssel egy időben, amely egy 2009-ben publikált tanulmány szerint a betegek 87%-ában napi 1 g alá csökkentette a proteinuriát, és 76%-ukban komplett remissziót idézett elő (10). Betegünknek már egy hónap elteltével észleltük az e-GFR növekedését és a proteinuria csökkenését, amely paraméterek az aktív kezelés során, sőt annak elhagyását követően is a konzervatív vesevédő kezelés mellett tovább javultak.

Betegünknek a kontroll-anti-PLA2R-antitest-vizsgálat negatív volt. Az anti-PLA2R-antitest prognosztikai jelentőséggel is bír. Minél magasabb az antitesttiter, annál nagyobb a proteinuria mértéke, illetve a vesefunkció-romlás üteme; magas kiindulási anti-PLA2R-antitest-titer esetén csekély a spontán remisszió esélye, és az immunszuppresszív kezelés késlekedés nélkül elkezdendő (3. ábra); a kezelés során a titer csökkenése (immunológiai remisszió) előre jelzi a klinikai remissziót, amelynek alapján elkerülhető a feleslegesen hosszú immunszuppresszív kezelés; az antitest ismételt megjelenése előrevetíti a relapsust (2, 3, 11).

Második betegünk esetében szekunder MGP-t tartottunk valószínűnek. Amennyiben mind az anti-PLA2R-, mind az anti-THSD7A-antitestek és a vesebiopsziás mintán a PLA2R- és a THSD7A-antigén-kimutatás is negatívak, akkor két eset lehetséges. Primer MGP áll fenn rutinszerűen nem vizsgált autoantigén/autoantitest következtében, vagy – nagyobb valószínűséggel – másodlagos MGP zajlik (11). Betegünknek részletes kivizsgálással sem találtunk másodlagos MGP-t okozó betegséget, így kizárás alapon primer MGP-ként kezeltük a beteget.

A klinikai kép, megtartott vesefunkció alapján közepes rizikójú csoportba soroltuk a beteget (3. ábra), és tekintettel arra, hogy a konzervatív kezelés mellett nem következett be a proteinuria csökkenése, metilprednizolon és kalcineurininhibitor kezelést alkalmaztunk.

Az alkalmazott immunszuppresszív kezelés mellett hat hónap alatt következett be a teljes remisszió, a kezelés fokozatosan leépíthető volt.

Összefoglalva: A felnőttkori nephrosis gyakori oka az MGP, biztos diagnózis vesebiopsziával tisztázható. Az anti-PLA2R-antitest vizsgálata paradigmaváltást eredményezhet a diagnózis és a kezelés terén. Pozitivitás alapján egyes esetekben kiváltható lehet a vesebiopszia; a magas antitesttiter fontos paraméter az immunszuppresszív kezelés indikálása tekintetében, és a kezelés időtartamának meghatározásában segíthet az antitesttiter változásának követése. Anti-PLA2R-antitest és glomeruláris PLA2R-antigén-pozitivitás esetén valószínű a primer MGP, azonban fennáll a másodlagos MGP lehetősége, míg anti-PLA2R- és anti-THSD7A-antitest, illetve glomeruláris PLA2R- és THSD7A-antigén-negativitás esetén másodlagos MGP a valószínű, és csak a lehetséges okok kizárását követően diagnosztizálhatunk primer MGP-t.

Irodalom

- Beck LHJ, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810457>
- Ronco P, Plaisier E, Debiec H. Advances in membranous nephropathy. *J Clin Med* 2021;10:607-24. PMID: 33562791. <https://doi.org/10.3390/jcm10040607>
- Tesar V, Hruskova Z. Autoantibodies in the diagnosis, monitoring, and treatment of membranous nephropathy. *Front Immunol* 2021;12:593288. eCollection 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.593288>
- Gu Y, Xu H, Tang D. Mechanisms of primary membranous nephropathy. *Biomolecules* 2021;11:513-33. <https://doi.org/10.3390/biom11040513>
- Radice A, Pieruzzi F, Trezzi B, et al. Diagnostic specificity of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) in differentiating idiopathic membranous nephropathy (IMN) from secondary forms and other glomerular diseases. *J Nephrol* 2018;31:271-8. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0451-5>
- Moszczuk B, Kiryluk K, Pączek L, et al. Membranous nephropathy: from research bench to personalized care. *J Clin Med* 2021;10:1205-14. <https://doi.org/10.3390/jcm10061205>
- Caza TN, Hassen SI, Dvanajscak Z, et al. NELL1 is a target antigen in malignancy-associated membranous nephropathy. *Kidney Int* 2021;99:967-76. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.039>
- Alawieh R, Brodsky SV, Satoskar AA, et al. Membranous nephropathy with crescents. *Kidney Int Rep* 2020;5:537-41. eCollection 2020 Apr. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.01.010>
- Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus ciklofoszfamid in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:444-50. <https://doi.org/10.1681/ASN.V93444>
- Eriguchi M, Oka H, Mizobuchi T, et al. Long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy in Japanese patients treated with low-dose ciklofoszfamid and prednisolone. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3082-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp251>
- Alsharhan L, Beck LH. Membranous nephropathy: core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis* 2021;77:440-53. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.009>