

Elsődleges tubulointerstitialis nephritis

Ferenczi Sándor

Az elsődleges tubulointerstitialis nephritist a tubulointerstitialis tér sejtes infiltrációja jellemzi. Az infiltrátumot – változó számban – T- és B-lymphocyták, monocyták/macrophagok, neutrophil és eosinophil granulocyták alkotják. A sejtes infiltráció oedemával és különböző fokú tubuluskárosodással társul. A betegség akut és krónikus formája ismert. A betegséget gyógyszerek, infekciók, szisztémás és malignus betegségek okozzák; az esetek egy részében a kórkép idiopathiás. A betegség patogenezisében többnyire immunfolyamatok játszanak szerepet. A másodlagos tubulointerstitialis nephritisek primer glomerularis, vascularis betegséghez társulnak, jellemzőjük a tubulointerstitialis fibrosis és a tubulusatrophia. A szövettani elváltozások a krónikus vesebetegségek progressziójának fontos meghatározói. A tubulointerstitialis nephritis mindkét formája gyakran jár veseelégtelenség kialakulásával.

tubulointerstitialis nephritis, sejtes infiltráció, vesebiopszia, veseelégtelenség, immunpatogenezis, fibrosis

PRIMARY TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS

Primary tubulointerstitial nephritis is characterised by an inflammatory infiltrate of tubulointerstitial space. The infiltrate consists of T and B lymphocytes, monocytes, macrophages, neutrophil and eosinophil granulocytes in varying degree. It is associated with interstitial oedema and different level of tubular damage. The disease exists in acute and chronic form. The main causes of this condition are: drugs, infection, systemic diseases, malignancy and in some cases the disease is idiopathic. The pathogenesis in most cases is immune-mediated. The secondary form of tubulointerstitial nephritis can occur in primary glomerular and vascular disease and is characterised by tubulointerstitial fibrosis and tubulus atrophy. The morphological alterations are major determinants of the progression of chronic renal disease. In both forms of tubulointerstitial nephritis the development of renal insufficiency is often observed.

tubulointerstitial nephritis, cellular infiltrate, renal biopsy, renal insufficiency, immunopathogenesis, fibrosis

dr. Ferenczi Sándor (levelezési cím/correspondence): Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Immunnefrologia és Hypertonia Osztály, EuroCare Magyarország Rt., 11-es Számú Dialízisközpont/Petz Aladár County Teaching Hospital, Department of Immunonefrology and Hypertension, EuroCare Hungary PLC, Dialysis Center N° 11. H-9023 Győr, Vasvári P. u. 2.

Érkezett: 2003. augusztus 6. Elfogadva: 2004. február 3.

A tubulointerstitialis nephritis (TIN) a funkcionális egységet alkotó peritubularis interstitium, peritubularis kapillárisok és a tubulusok sejtes infiltrációjával, tubularis funkciózavarokkal, gyakran veseelégtelenséggel járó, a kórok sokszínűségével jellemezhető betegség.

A tubulointerstitialis nephritis lehet elsődleges, ezekben az esetekben a tubulointerstitialis elváltozások mellett a glomerulusokat épnek találjuk. A másodlagos tubulointerstitialis nephritis már korábban kialakult vesebetegséghez – glomerulonephritis, vasculitis, vesicoureteralis reflux stb. – társul.

A tubulointerstitialis nephritis általában akut megbe-

tegedés képében jelentkezik, de ismert a betegség krónikus formája is. Az esetek egy részében az akut betegség válik idültté, de krónikus betegség képében is jelentkezhet primeren.

A pontos diagnózishoz elengedhetetlen a vesebiopszia; mivel e megbetegedések jelentős részében ezt nem végzik el, a tubulointerstitialis nephritis gyakorisága csak becsülhető. Nagy centrumok biopsziás anyagában az akut tubulointerstitialis nephritis 1–6%-os gyakorisággal szerepel; a heveny veseelégtelenség miatt végzett biopsziák az esetek mintegy 10%-ában mutatnak tubulointerstitialis nephritist (1, 2). Úgy tűnik, hogy a betegség – főleg a gyógyszerek okozta akut for-

ma – egyre gyakoribbá válik. Az elsődleges tubulointerstitialis nephritis jelentőségét az is növeli, hogy gyakran társul veseelégtelenséggel, a betegek közel harmada dialízisre szorul. A korai diagnózis és kezelés megakadályozhatja e súlyos állapot kialakulását, illetve reverzibilissé teheti a veseelégtelenséget.

Etiológia

A tubulointerstitialis nephritishoz vezető kórok az 1. táblázatban láthatók. A kiváltó tényezők között legnagyobb gyakorisággal (60-80%) a különböző drogok szerepelnek; az infekcióhoz társuló akut tubulointerstitialis nephritis aránya 10–15%, míg az esetek 3–4%-ában idiopathiás a betegség. Az akut tubulointerstitialis nephritis etiológiájában azért is fontos tudni a drogok nagy arányáról, mert a betegséget okozó gyógyszerek között kiterjedten használt gyógyszer-csoportok szerepelnek.

Patogenezis

A patogenezis alapján a tubulointerstitialis nephritis három típusát különböztetjük meg:

1. A kórokozók – baktériumok, gombák, vírusok, egyéb mikroorganizmusok – a véráram útján vagy ascendáló fertőzéssel a vesékbe kerülve fejtik ki közvetlen vesekárosító hatásukat.

2. A drogok okozta, az idiopathiás és a szisztémás betegségekhez társuló tubulointerstitialis nephritis eseteiben a biopsziás minta fénymikroszkópos és immunfluoreszcens vizsgálata a betegség immunpatogenezisét igazolja. Ugyancsak immunpatogenezist feltételezünk az infekciókhoz társuló tubulointerstitialis nephritis olyan eseteiben – például: scarlatina, diphtheria, lues esetén –, amikor a kórokozó nem mutatható ki a vesében.

3. Az esetek egy kis részében malignus sejtek interstitialis infiltrációja (CLL esetén) vagy a kóros sejtek vesekárosító termékei (myeloma multiplexben) okoznak tubulointerstitialis nephritist.

Immunpatogenezis

Számos közlemény foglalkozik a tubulointerstitialis nephritis immunpatogenezisével (3–7). Bizonyított, hogy az esetek nagyobb részében a betegség kialakulása immunfolyamat eredménye. Az interstitiumot és a tubulusokat infiltráló sejtek – T- és B-lymphocyták, monocytá/macrophagok, plazmasejtek, neutrophyl és eosinophil granulocyták – az immunválasz fontos elemei (3). Az immunfluoreszcens vizsgálatokkal az esetek egy részében antitestek, komplementlerakódások, immunkomplexek mutathatók ki a vesében. Állatkísérletekben – a kísérleti állatok veséje vagy tubulus eredetű bazálmembrán-preparátumokkal immunizálva – az emberi megbetegedéshez hasonló elváltozások idézhetőek elő (8).

1. TÁBLÁZAT

A tubulointerstitialis nephritis etiológiája

Infekciók:

- akut pyelonephritis,
- szepszis és egyéb szisztémás infekciók.

Gyógyszerek:

- antibiotikumok és kemoterapeutikumok,
- analgetikumok és nem szteroid gyulladáscsökkentők,
- diuretikumok,
- antikonvulzív szerek,
- egyéb gyógyszerek.

Szisztémás betegségek, malignus kórképek:

- SLE,
- Sjögren-szindróma,
- sarcoidosis,
- myeloma multiplex,
- malignus lymphomák.

Idiopathiás akut tubulointerstitialis nephritis.

Az immunfolyamat afferens fázisa

Az antigén bemutatását és felismerését követi a CD4-pozitív T-helper sejtek aktiválódása. A tubulointerstitialis nephritis kialakulásában felelős immunfolyamat során döntően a sejtközvetített immunválasz kialakulásáért felelős Th-1-alcsoport aktiválódik. A Th-1 sejtek γ -interferont és IL-2, IL-3, IL-12 citokint, a humorális immunválasz esetén aktiválódó Th-2 sejtek pedig IL-3-at, IL-4-et, IL-5-öt, IL-10-et, IL-13-at termelnek.

Az immunfolyamat szabályozófázisa

Ezt a folyamatot az aktiválódott T-helper lymphocyták proliferációja és az általuk termelt citokinek és Th-sejtfaktorok hatására kialakuló effektorsejt-stimuláció jellemzi. A Th-sejtfaktorok – ellentétben a citokinekkel – antigén-specifikusak. Tubulointerstitialis nephritis esetén az aktiválódott effektorsejtek az esetek többségében a celluláris immunválasz kialakulásáért felelős CD4-pozitív lymphocyták, és csak kisebb részben a humorális immunválaszért felelős B-lymphocyták.

Az immunfolyamat efferens fázisa, a tubulointerstitialis nephritis kialakulása

A tubulointerstitialis nephritis kialakulásáért felelős immunválasz leggyakoribb formája a sejtközvetített túlérzékenységi reakció. Ritkábban találkozunk a humorális immunválasz különböző formáival, az antitestek, immunkomplexek, illetve IgE-mediált kórfolyamatokkal.

Sejtközvetített immunválasz okozta tubulointerstitialis nephritis

A betegség kialakulásáért a IV. típusú túlérzékenységi reakció felelős. A folyamatot kiváltó antigén általában hapténhordozó komplex, baktérium-, vírus- vagy parazita-antigén. A szövettani képre jellemző, hogy nem

mutathatók ki antitestek, immunkomplexek. Az infiltráló sejtek többsége CD4+, CD8+ lymphocytá, monocytá/macrophag (3, 6). Kevés neutrophil és eosinophil granulocytá is megfigyelhető. Gyakori a granulomaképződés. A vesét károsító immunválasz lehet citotoxikus vagy késői típusú hiperszenzitivitási reakció, ennek során újabb gyulladáskeltő citokinek termelődnek. Az előbbi folyamatban CD8+ lymphocyták vesznek részt, az utóbbiban a CD4+ lymphocyták és macrophagok játszanak szerepet. Számos gyógyszer okozta tubulointerstitialis nephritis esetén, sarcoidosisban, és a betegség idiopathiás formáiban a késői típusú hiperszenzitivitási reakció lehet felelős az elváltozásokért. A nem szteroid gyulladáscsökkentők okozta betegségek egy részében az interstitiumban található sejtes infiltráció zömmel CD8+ lymphocytákból áll. Ezekben az esetekben sejtközvetített citotoxikus válasz feltételezhető.

A tubulus bazális membránja elleni betegség

A tubulus bazális membránjával szemben zajló (anti-TBM) betegség kialakulásában az ellenanyagok által közvetített, II. típusú túlérzékenységi reakció játszik szerepet. A betegséget előidéző antitestek sejt felszíni és mátrixantigénekre specifikusak, citotoxikus vagy cytolyticus szövet- és sejt károsodást idéznek elő. Az

immunválaszt kiváltó antigén lehet a vesetubulusok sejtjei által termelt antigén (H3M-1 antigén) vagy a proximális tubulus sejtjei által reabszorbeált antigének. Az immunfolyamat kialakulásáért gyakran felelősek hapténhordozó komplexek; a haptén lehet a betegséget kiváltó gyógyszer vagy annak metabolitja (9, 10). Immunfluoreszcens vizsgálattal az esetek egy részében a betegséget kiváltó szer vagy annak metabolitja IgG-hez kötve kimutatható a tubulus bazális membránján. A lineáris depozitumok főként a proximális tubulusok bazális membránja mentén figyelhetők meg. IgG és komplement lineáris lerakódása észlelhető a tubulus bazális membránja

mentén a methicillin, diphenylhidantoin, rifampicin okozta és az idiopathiás tubulointerstitialis nephritis egyes eseteiben is.

Immunkomplex mediálta tubulointerstitialis nephritis

A betegségnek ebben a formájában immunkomplexek hatására III. típusú túlérzékenységi reakció alakul ki. Immunglobulinok és komplement granularis lerakódása észlelhető a tubulus bazális membránja mellett, az interstitiumban és az erek falában. Leggyakrabban SLE során észlelünk immunkomplexek által kiváltott tubulointerstitialis nephritist. Az immunkomplexek a véráram útján jutnak a vesébe, de képződhetnek lokáli-

san is. A vese egyes szöveti struktúrái (bazális membrán, érfal) iránt erős kémiai affinitású antigének megtapadnak, az antitestek a megtapadt antigénhez kötődnek. A szövetkárosító hatás kialakulásában a komplementrendszer aktiválódása során keletkező C5a és C5b-9 játszanak szerepet. A C5a fokozza az érfal átteresztőképességét, kemotaktikus hatására pedig neutrophil granulocyták vándorolnak az immunkomplex lerakódásának helyére. Az aktiválódott granulocytákból toxikus oxigéngyökök, szövetkárosító enzimek jutnak a környezetbe. A C5b-9 hatására a neutrophil granulocyták, monocytá/macrophagok, thrombocyták, epithelsejtek toxikus oxigéngyököket, leukotriéneket, citokineket termelnek, ezek erősítik a gyulladós folyamatokat, és a szöveti nekrozis kialakulásában játszanak szerepet.

IgE-mediált allergiás reakció

Az akut tubulointerstitialis nephritisek egy részében a veseelváltozásokkal egy időben allergiás reakció tünetei is észlelhetők. A láz, a jellemző bőrtünetek, az eosinophilia, eosinophiluria, a szérumban az emelkedett IgE-szint egyértelműen jelzik, hogy a betegség kialakulásában I. típusú túlérzékenységi reakció játszik szerepet. Szövettani vizsgálat során nagyszámú eosinophil granulocytá található az interstitiumban. Az allergiás akut tubulointerstitialis nephritisek során a leggyakoribb allergének az antibiotikumok és a nem szteroid gyulladáscsökkentők.

Az infekciók szerepe

Bakteriális fertőzések

Szisztémás bakteriális fertőzések két úton okozhatnak tubulointerstitialis nephritist: vagy bakteremia révén a vesébe jutva – gyakorlatilag hematogén eredetű bakteriális akut pyelonephritist okozva –, vagy immunreakció révén, ilyenkor a baktérium nem mutatható ki a veséből. Az első bakteriális infekcióhoz társuló akut tubulointerstitialis nephritist a múlt század végén scarlatina és diphteria kapcsán írták le.

Az akut bakteriális interstitialis nephritis képe gyakorlatilag megegyezik az akut pyelonephritisével. Szövettani vizsgálat során az interstitium sejtes beszűrődése látható, az infiltráló sejtek túlnyomó többsége polymorphonuclearis leukocytá. Súlyos esetekben microabscessusok is láthatók.

Számos szisztémás bakteriális megbetegedés kapcsán észleltek akut tubulointerstitialis nephritist, leggyakrabban – staphylococcusok, *Escherichia coli*, proteusok okozta – szepszisben. Társulhat leptospirosishoz, legionellosishoz, *Yersinia pseudotuberculosis*-infekcióhoz, de észlelték mycoplasma okozta pneumonia és congenitalis lues kapcsán is. Brucellosis során tubulointerstitialis nephritis és IgA-nephropathia egyaránt kialakulhat.

A tubulointerstitialis nephritis kialakulásáért felelős immunválasz leggyakoribb formája a sejtközvetített túlérzékenységi reakció.

Vírusfertőzések

Az akut tubulointerstitialis nephritist okozó vírusok a 2. táblázatban láthatók. Valószínű, hogy sokkal gyakoribb a vírusok által kiváltott akut tubulointerstitialis nephritis, mint amennyit felismerünk. A szövettani vizsgálat – ha végeznek egyáltalán biopsziát – az interstitium lymphocytás beszűrődését igazolja. A betegség többnyire jóindulatú, és gyors spontán javulás várható.

A vírusok okozta klasszikus akut tubulointerstitialis nephritis a haematuriával járó haemorrhagiás láz vesemanifestációja. Legismertebb okozói a hantavírusok.

Egyéb infekciók

A gombák közül a *Candida albicans* okozta szepszisben írtak le akut tubulointerstitialis nephritist. A protozoonosisek is járhatnak tubulointerstitialis nephritissel (toxoplasmosis, leishmaniasis).

A gyógyszerek szerepe

A különböző drogok szedése kapcsán kialakult tubulointerstitialis nephritis akut betegség képében, pár nappal vagy héttel a gyógyszereszedés után kezdődik. Gyakran jár lázzal, exanthemákkal, eosinophiliával. Az interstitiumban gyakori a granulomaképződés. A kialakuló veseelégtelenség mértéke változó, de a drog elhagyása után általában reverzibilis.

Az első akut tubulointerstitialis nephritiseket – antibiotikum-terápia kapcsán – negyedszázada írták le, penicillin G és methicillin adásával összefüggésben (9, 10). A vesék immunfluoreszcens vizsgálata során IgG és C3 lineáris depozícióját látták végig a tubulus bazális membránja mellett, és kimutatták a bazális membránon az IgG-hez kötött methicillin metabolitját, a dimethoxyphenylpenicilloylt is. A keringő antitestek ugyancsak kimutathatók voltak.

Az elmúlt két évtizedben számos olyan közlemény jelent meg, amelyben bizonyítottan antibiotikumok okozta akut tubulointerstitialis nephritisről számoltak be; egyre nő a betegséggel kapcsolatba kerülő antibiotikumok listája (11–14).

Az analgetikumok és a nem szteroid gyulladáscsökkentők jelentős szerepet játszanak a gyógyszer okozta akut tubulointerstitialis nephritis kóroktanában (5, 15). Analgetikum esetében a kombinált készítmények használata az akut tubulointerstitialis nephritis kialakulásának nagyobb kockázatával jár. A nem szteroid gyulladáscsökkentők okozta esetek egy részében nephrosisszindróma is kialakul.

Diuretikumok okozta akut tubulointerstitialis nephritist először 1973-ban írtak le nephrosisos betegeknél, furosemid és thiazid adása kapcsán (16). Az eredetileg glomerulonephritises betegeknél a szövettani vizsgálat akut tubulointerstitialis nephritis kialakulását igazolta.

Számos közlemény számolt be H₂-receptor-antago-

2. TÁBLÁZAT

Tubulointerstitialis nephritist okozó infekzív betegségek és mikroorganizmusok

1. Akut pyelonephritis, etiológiától függetlenül.

2. Szepszis és egyéb szisztémás infekciók.

Bakteriális infekciók: scarlatina, leptospirosis, pneumococcus-pneumonia, lues, diphteria, *Yersinia pseudotuberculosis*, brucellosis, mycoplasmapneumonia, legionellosis, sziklás-hegységi kiütéses láz, *Campylobacter-enteritis*.

Vírusinfekciók: CMV, echovírus, hantavírus, Cocksackie-vírus, polyomavirus, influenza, mononucleosisszindróma, mumps, morbilli, adenovírus, hepatitis B, HIV.

Gombák: Candida okozta szepszis.

Protozoonbetegségek: toxoplasmosis, leishmaniasis.

nisták (17–19) és antikonvulzív szerek adása során kialakult akut tubulointerstitialis nephritisről (20, 21). A megszokott tüneteket egyéb szervek károsodásának a jelei is színezhetik (22).

Az akut tubulointerstitialis nephritist leggyakrabban okozó gyógyszerek a 3. táblázatban láthatók.

Szisztémás betegségek, malignomák

Szisztémás lupus erythematosus

Az SLE főleg a glomerulusokat betegíti meg, az esetek egy kisebb hányadában azonban – főként az akut veseelégtelenség képében jelentkező SLE-nél – az interstitium elváltozásai állnak előtérben. Immunfluoreszcens vizsgálattal granularis IgG és komplement mutatható ki a tubulus bazális membránja mentén, az erek falában és az interstitiumban.

Sjögren-szindróma

A Sjögren-szindrómához társuló akut tubulointerstitialis nephritisre a tubulusfunkciók károsodása hívja fel a figyelmet. A szövettani vizsgálat a peritubularis tér lymphocytás (CD4+) és plazmasejtes infiltrációját mutatja. A tubulussejtek általában épek, súlyos esetekben azonban tubularis atrophia, necrosis látható.

Sarcoidosis

Sarcoidosisban sokszínű lehet a vese érintettsége: nephrocalcinosis, glomerulonephritis vagy tubulointerstitialis nephritis állhat a tünetek hátterében. Tubulointerstitialis nephritis esetén gyakran észlelhető epitheloid- és óriássejtekből álló granuloma. A folyamat lehet akut vagy krónikus, előbbi esetben heveny veseelégtelenség is kísérheti. A vesefolyamat néha többszervi manifestáció részjelensége, de ismert a sarcoidosisnak csak a vesére lokalizált formája is (23).

3. TÁBLÁZAT

Tubulointerstitialis nephritist okozó gyógyszerek

Antibiotikumok és kemoterapeutikumok: amoxicillin, ampicillin, carbenicillin, cefotaxim, cephalexin, cephalotin, cepharidin, ciprofloxacín, co-trimoxazol, erythromycin, ethambutol, gentamycin, isoniazid, levofloxacin, lincomycin, methicillin, norfloxacin, oxacillin, penicillin G, piperacillin, polymyxin, rifampicin, spiramycin, vancomycin.

Analgetikumok: aminopyrin, acetilszalicilsav, paracetamol, sulphinpyrazon.

Nem szteroid gyulladáscsökkentők: diclofenac, fenoprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, naproxen, phenylbutazon, piroxicam, sulindac.

Diuretikumok: chlorthalidon, furosemid, thiazidok, triamteren.

Antikonvulzív szerek: carbamazepin, diazepam, diphenylhydantoin, phenytoin.

Egyéb szerek: allopurinol, α -methyl-dopa, azathioprin, captopril, cimetidin, clofibrat, d-penicillamin, arany- és bizmutsók, interferon- α , warfarin-nátrium, phentermin, phendiametrazin.

Myelomás vese, lymphoproliferatív betegségek

A myelomás „cast nephropathy” (öntvény nephropathia) gyakran heveny, máskor elhúzódó kezdetű betegség. A tubulointerstitialis károsodást a kóros sejtek által termelt könnyűlánc okozza. A szövettani képen a tubulus lumenében homogén massa, tubulusatrophia, a peritubularis térben óriássejtek és interstitialis fibrosis észlelhető. Lymphoproliferatív kórképekben a malignus sejtek infiltrálhatják az interstitiumot.

Idiopathiás akut tubulointerstitialis nephritis

Az akut tubulointerstitialis nephritis egyes eseteiben kizárható az infekció, a rendszerbetegség, és a leggonoszabb anamnézisz felvétel sem igazol gyógyszereszedést a betegséget megelőzően. Ezekben az esetekben a tubulointerstitialis nephritis idiopathiás típusával állunk szemben. A betegség társulhat uveitissal (TINU), csontvelői granulomaképződéssel, a könny- és nyálmirigyek szimmetrikus megnagyobbodásával, lymphadenopathiával, primer biliaris cirrhosisal vagy granulomatous hepatitiszsel (24–26). Bizonyos HLA-antigénekkal rendelkezők körében gyakoribb a betegség (27). A GFR csökkenése mellett súlyos tubulusfunkció-zavarok is észlelhetők (28).

A progressziót fokozó tényezők

A fibrosis kialakulása

A T-lymphocyták citokinek (TGF- β , IL-4) termelésén keresztül közvetlenül, a macrophagok aktiválásán keresztül pedig közvetve segítik elő a fibrosis kialaku-

lását. A TGF- β hatására az interstitiumban fibroblastproliferáció és fokozott mátrixképződés figyelhető meg. Az IL-4 kemotaktikus hatására a fibroblastok migrációja észlelhető, aktiválódnak, fokozódik fibronectin-, kollagén I- és kollagén III-szintézisük. A T-lymphocyták által termelt IL-2 és interferon- γ aktiválják a macrophagokat; az aktivált macrophagok IL-1-, PDGF- (thrombocytá eredetű növekedési faktor), TNF- α -, TGF- β -szekréciója tovább fokozza a fibroblastok proliferációját. A kezdeti fokozott szintézis következtében kialakult mátrixképződés nem irreverzibilis folyamat. A metalloproteáz enzimek, a kollagenáz, a zselatináz képesek a mátrix lebontására. A fehérjelebontó enzimek proenzim formájában termelődnek, és részben plazmin hatására aktiválódnak; ezért a plazminogén \rightarrow plazmin átalakulás döntő szerepet játszik az extracelluláris mátrix fibrinolízisében és proteolízisében. Az enzimek hatását szöveti inhibitorok gátolják. Feltételezhető, hogy a szöveti inhibitorok fokozott termelése – amelyben az infiltráló mononukleáris sejtek és az endothelsejtek is részt vesznek – szerepet játszik a fibrosis kialakulásában.

Jól ismert az angiotenzinkonvertáló enzimet gátló (ACE-gátló) szereknek a vérnyomáscsökkentés mértékétől független renoprotectiv hatása. Az ACE-gátlók ezt a hatásukat részben az angiotenzin II fibrosisban játszott szerepének gátlásával érik el. Az angiotenzin II gátolja a proteázok fehérjebontó hatását, elősegítve ezzel az extracelluláris mátrix felszaporodását. Fokozza a tubulussejtekben a TGF- β -, PDGF-szekréciót és fokozza a TGF- β -receptorok expresszióját is; ezzel hozzájárul a fibroblastproliferációhoz, a fokozott kollagén I- és III-termeléshez. Angiotenzin II hatására a fibroblastok proliferációja és kollagénszekréciója jóval kifejezettebb (29).

Proteinuria

Régóta ismert a proteinuria mértéke és a vesebetegség progressziója, a veseelégtelenség kialakulása közötti összefüggés. Mai ismereteink azonban azt igazolják, hogy a proteinuria mértéke nem csak jelzője a vesebetegség súlyosságának, de fontos szerepet játszik a progressziót jelentős mértékben meghatározó tubulointerstitialis elváltozások kialakulásában is. A glomerulusokban filtrált fehérjét a proximalis tubulus sejtjei reabszorbeálják, és azok az endocytosis során a lysosomákba kerülve lebomlanak. Jelentős proteinuriával járó állapotban a proximalis tubulus sejtjeiben nagyszámú – a reabszorbeált proteinek tartalmazó – vacuola kialakulása figyelhető meg. A fokozott fehérjeterhelés lysosomamembrán-rupturához, tubulussejt-károsodáshoz vezet. Nagyfokú proteinuriával járó állapotokban a fehérjebevitel megszorítását vagy ACE-gátlók adását követően csökken a vizelettel ürített lysosomaenzimek mennyisége.

Komplement

A proteinuria során filtrálódott komplement a proximalis tubulus felszínén, alternatív úton aktiválódik. A komplementaktiváció mértékét jól tükrözik a vizelettel ürített komplementaktivációs termékek (complement activation products, CAPs). A CAPs-ürítés megfigyelhető a különböző glomerularis betegségekben; mennyisége kifejezetten nő, ha a fehérjeürítés mértéke eléri a nephroticus határt. Ugyancsak összefüggés mutatható ki a CAPs-kiválasztás mértéke és a szérumkreatinin-szint között. A vesebetegség során kialakuló GFR-csökkenés metabolikus acidosis kialakulásához vezet. Az ép nephronok proximalis tubulusában nő az ammóniatermelés. A magasabb ammóniaszint hatására a komplement alternatív úton aktiválódik. A metabolikus acidosis korrekciója – változatlan mértékű proteinuria mellett – a CAPs-kiválasztás csökkenéséhez vezet. Proteinuriás betegek kétéves nyomon követése során igazolták az összefüggést a vizelettel kiválasztott CAPs mennyisége és a veseműködés csökkenése között (30).

Tubulusepithel-sejt

A tubulusepithel-sejtek központi szerepet játszanak a tubulointerstitialis nephritis kialakulásában. A sejtek a proteinuria következtében kialakuló károsodás, a gyulladásos sejtekből felszabaduló citokinek hatására – erősítve a gyulladásos folyamatokat és a fibrosist – maguk is komplement- és citokintermelő sejtekké válnak. Felületükön megy végbe a filtrált komplement aktiválódása. Citokinek hatására a proximalis tubulus sejtjeiben fokozódik az indukálható nitrogén-oxid-szintáz (iNOS-) aktivitás, a nitrogén-monoxid-termelés, és ez a vese vérátáramlásának csökkenéséhez, hemodinamikailag mediált veseelégtelenség kialakulásához vezethet.

A veseelégtelenség kialakulása

A tubulointerstitialis nephritisek esetén a GFR különböző mértékű csökkenése észlelhető. A betegség kezdeti stádiumában az interstitium sejt infiltrációja mellett még nem észlelhető a veseműködés-csökkenést magyarázó súlyos struktúrakárosodás, fibrosis. Ugyanakkor a corticalis tubulusokban megfigyelhető – feltehetően citokinek hatására – az indukálható nitrogén-oxid-szintáz aktivitása és a fokozódó nitrogén-oxid-termelés. Állatkísérletek során igazolták, hogy a betegség kezdetén – minimális szövettani elváltozás mellett – vasoconstrictóra jellemző hemodinamikai elváltozások alakulnak ki. Jelentősen csökken a nephronokban a plazmaáramlás (SNPF), a filtráció (SNGFR) és az ultrafiltrációs koefficiens. Ezzel egy időben jelentős fokú iNOS-aktiválódás és fokozott nitrogén-oxid-termelés észlelhető. Az iNOS-blokkoló L-N6-iminoethyl lysin (L-NIL) adása kísérleti állatban az SNPF, az SNGFR és a veseműködés je-

lentős javulásához vezetett. Ismert, hogy a veseerek tónusának fenntartásában, a vasoconstrictorok (angiotenzin II, catecholaminok) hatásának ellensúlyozásában fontos szerepet játszik az endothelialis NOS (eNOS) hatására az endotheliumban termelődő és onnan felszabaduló nitrogén-monoxid. Az iNOS-aktivitás fokozódása és a következményes nagy mennyiségű NO-termelés feltehetően gátolja az eNOS aktivitását, és ennek vasoconstrictio a következménye (31).

A betegség késői szakaszában, a folyamat idültté válása esetén, a veseműködés csökkenésének oka a fibrosis következtében kialakuló szövetkárosodás, nephronszámvesztés. A nephronszámvesztésben szerepet játszik a glomerulusok és a proximalis tubulusok közti összeköttetés megszakadása, a nagyszámú atubularis glomerulus kialakulása (32). Az ép nephronokban az SNPF- és SNGFR-értékek nem mutatnak kóros eltérést, jelezve, hogy a veseelégtelenség kialakulásában nem hemodinamikai okok játszanak szerepet. Ugyanakkor nem figyelhető meg kompenzáló működésre utaló hiperfiltráció és glomerularis hipertenzió sem, így fokozódhat a veseműködés csökkenésének mértéke.

Tünetek, diagnosztika

Infekciók, különböző gyógyszerek szedése, szisztémás vagy malignus betegségek, allergiás reakciók kapcsán kialakuló veseelégtelenség mindig felveti a tubulointerstitialis nephritis gyanúját.

A klinikai tünetek: hidegrázás, láz, hőemelkedés, elesettség, deréktáji fájdalom. Bakteriális tubulointerstitialis nephritis esetén dysuriás panaszok jelentkezhetnek, a gyógyszerek okozta tubulointerstitialis nephritis egyes eseteiben allergiás tünetek észlelhetők.

A vizeletvizsgálat során mérsékelt fokú proteinuriát találunk. A nem szteroid gyulladáscsökkentők okozta tubulointerstitialis nephritis esetén a proteinuria elérheti a nephrosis határát. A vizeletüledékben vörösvértestek, fehérvérsejtek, vörösvértest- és fehérvérsejt-cilinderek találhatók. Az eosinophiluria a betegség allergiás eredete mellett értékelhető. Bakteriális infekció esetén nő a fehérvérsejtek száma, és a vizeletből általában kimutatható a kórokozó is.

A vérkép változásai nem jellemzőek. Gyakran találkozunk mérsékelt anaemiával, emelkedett fehérvérsejtszámmal. Eosinophilia a betegség allergiás eredete esetén észlelhető. A minőségi vérkép egyéb változásai inkább a tubulointerstitialis nephritist kiváltó alapbetegség (leukaemia, mononucleosis infectiosa) diagnózisában jelentenek segítséget. A vörösvértest-süllyedés gyakran fokozott. A szérumban az IgG-, IgM-, IgE-szintek megemelkedhetnek; speciális vizsgálatokkal esetenként immunkomplexek, ritkán tubularis bazális membrán elleni antitestek mutathatók ki. Gyakorlatilag minden esetben észlelhető a GFR csökkenése, a különböző sü-

A folyamat idültté válása esetén a veseműködés csökkenésének oka a fibrosis.

lyosságú veseelégtelenség kialakulása. A betegség során gyakran alakul ki a tubulusfunkciók károsodása.

A tubulointerstitialis nephritis biztos diagnózisa csak a szövettani vizsgálat alapján állítható fel. A jellegzetes szövettani elváltozás az interstitium sejtes infiltrációja, oedemája. Az elváltozások inkább a kéreg interstitiumát érintik. Az infiltráló sejtek többségében T- és B-lymphocyták; plazmasejtek, monocyta/macrophagok az infiltrátum kisebb részét alkotják. Granulocyták jelenléte inkább a betegség kezdeti szakaszára jellemző, számuk bakteriális infekció esetén megemelkedhet. Súlyos bakteriális infekció esetén microabscessusok figyelhetők meg. Eosinophil granulocyták jelenléte a drogok okozta megbetegedéseket jellemezheti, és allergiás eredetre hívja fel a figyelmet. Esetenként epithel-óriássejtes granulomaképződés látható. A tubulusokban döntően T-lymphocytákból álló beszűrődés észlelhető (tubulitis). A tubulusok duzzadtak. Néha rupturál a tubulus bazális membránja. Gyakran alakul ki ischaemiás akut tubulusnekrózis és az egyide-

Infekciók,
gyógyszerek,
szisztémás vagy
malignus
betegségek,
allergiás reakciók
kapcsán
kialakuló
veseelégtelenség
mindig felveti
a tubulointerstitialis
nephritis
gyanúját.

jű regeneráció jelei is megfigyelhetők. Az elváltozások döntően a proximalis és distalis tubulusok pars recta szakaszaira lokalizálódnak (33). A peritubularis kapillárisokban a sejtes infiltráció mellett endothelhypertrophia, a fenestratio megszűnése és göcos endothelkárosodás észlelhető. Immunfluoreszcens vizsgálatokkal az esetek többségében kóros elváltozás nem mutatható ki, néha azonban IgG és komplement lineáris kicsapódása figyelhető meg a tubulus bazális membránja mentén, vagy immunkomplexek láthatók az interstitiumban, az erek falában. Nagyon jellemző a szövettani képre, hogy elsődleges tubulointerstitialis nephritis során immunfluoreszcens és fénymikroszkópos vizsgálattal a glomerulusokat éppnek találjuk.

Terápia, prognózis

Az akut tubulointerstitialis nephritis az alapbetegség hatásos kezelésére vagy a kiváltó gyógyszer elhagyása után általában gyorsan és az esetek egy részében telje-

sen meggyógyul (1, 19, 34). Számos alkalommal viszont, ha a gyógyulás nem következik be vagy nem kelendő ütemű, a kortikoszteroid-terápia is indokoltá válhat (7, 35). A kezelést kezdetük rövid ideig adott nagy adagokkal (1000 mg 3-4 alkalommal), vagy mindjárt kisebb dózissal (80-120 mg naponta). A kezelés általában 3-6 hónapig tart. Rövidebb idő esetén gyakoriak a relapsusok. Ezekben az esetekben a megismételt kortikoszteroid-terápia változatlanul hatásos. Ha a kéreghormon-kezelés bevezetését követően 2-4 héten belül nem mutatkozik hatás, nem indokolt a terápia folytatása.

Nem szteroid gyulladáscsökkentők okozta betegség esetén kevésbé hatásos a kéreghormon-kezelés. A kéreghormon-terápiát kombinálhatjuk cyclophosphamid adásával. Ha a vizsgálatok során a tubulus bazális membránja mellett lineáris depozitumokat találunk és keringő anti-TBM antitestek is kimutathatók, a szteroidterápia mellett cyclophosphamid adása és plazmaferézis is indokolt lehet (7, 36).

Bakteriális infekciók okozta tubulointerstitialis nephritis esetén a hatékony antibiotikum-terápia vezet a betegség gyógyulásához. Az esetek egy részében minden igyekezetünk ellenére sem tudjuk megelőzni a krónikus veseelégtelenség kialakulását.

Több tényező befolyásolhatja azt, hogy az akut tubulointerstitialis nephritis gyógyul-e, vagy súlyos tünetek visszamaradásával idültté válik; a betegség során számos prognosztikai jelentőségű tünet és elváltozás észlelhető.

Az infekció okozta és az idiopathiás akut tubulointerstitialis nephritis eseteiben a kialakult veseelégtelenség majdnem mindig reverzibilis, illetve az idiopathiás formában jól reagál a szteroidterápiára. Ha gyógyszerek okozzák a betegséget, úgy a veseelégtelenség az esetek 30-35%-ában krónikussá válik. Nagyobb ez az arány (50-55%), ha a kiváltó gyógyszer nem szteroid gyulladáscsökkentő készítmény. Súlyosabb a betegség lefolyása és nagyobb a krónikus veseelégtelenség kialakulásának valószínűsége, ha a beteg a diagnózis felállítása előtt több mint egy hónapig szedte a gyógyszert és a szubakut kép – szemben az akuttal – rosszabb prognózist ígér (1). Rossz a betegség prognózisa, ha a szövettani képen a granulomaképződés dominál, tubulusatrophia, kifejezett sejtes infiltráció és hegesedés észlelhető.

IRODALOM

- Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F, Distler A. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000;54:179-90.
- Wilson DM, Turner DR, Cameron JS, Ogg CS, Brown CB, Chantler C. Value of renal biopsy in acute renal failure. *BMJ* 1976;2:459-61.
- Boucher A, Droz D, Adafer E, Noel LH. Characterisation of mononuclear cell subsets in renal cellular interstitial infiltrates. *Kidney Int* 1986;29:1043-9.
- Cameron JS. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *Quart J Med* 1988;66:97-115.
- Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Eng J Med* 1984;310:563-72.
- Jones CL, Eddy AA. Tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 1992;6:572-82.
- Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989;35:1257-70.
- Stebly R, Rudofsky U. Renal tubular disease and antibodies against tubular basement membrane induced in guinea-pigs. *J Immunol* 1971;107:589-94.
- Baldwin DS, Levine BB, McClusky RT, Gallo RG. Renal failure and interstitial nephritis due to Penicillin and Methicillin. *N Eng J Med* 1968;279:1245-52.
- Border WA, David HL, Egan JD, Sass HJ, Glode JE, Wilson CD. Antitubular basement – membrane antibodies in methicillin associated interstitial nephritis. *N Eng J Med* 1974;299:381-4.

11. Koselj M, Kveder R, Bren AF, Rott T. Acute renal failure in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Renal Failure* 1992;15:69-72.
12. Lien YH, Hansen R, Kern WF, Bangert J, Nagle RB, Ko M, et al. Ciprofloxacin induced granulomatous interstitial nephritis and localised elastolysis. *Am J Kidney Dis* 1993;22:598-602.
13. Rosenfeld J, Gura V, Boner G, Ben-Bassat M, Livni E. Interstitial nephritis with acute renal failure after erythromycin. *BMJ* 1983;286:938-9.
14. Solomon NM, Mokrzycki MH. Levofloxacin-induced allergic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000;54:356.
15. Murray MD, Brater DC. Renal toxicity of the non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1993;33:435-65.
16. Lyons H, Pinn VW, Cortelli S, Cohen JJ, Harrington TJ. Allergic interstitial nephritis causing reversible renal failure in four patients with idiopathic nephrotic syndrome. *N Eng J Med* 1973;288:124-8.
17. Gaughan WJ, Sheat VR, Francos GC, Michael HS, Burke JF. Ranitidine induced acute interstitial nephritis with epithelial cell foot process fusion. *Am J Kidney Dis* 1993;22:337-40.
18. Koarada S, Nagano Y, Sakemi I, Syonno Y, Watanabe T. A case of acute interstitial nephritis and nonoliguric acute renal failure induced by Cimetidine. *Nippon J Gakkai Shi* 1992;34:1227-32.
19. Watson AJS, Dalbov MH, Stachura I, Fragola JA, Rubin MF, Watson RM, et al. Immunologic studies in cimetidine-induced nephropathy and polymyositis. *N Eng J Med* 1983;308:142-5.
20. Haber A, Nagy J, Deák G, Süle T. Tartós phenitoin (Diphedan) szedés mellett kialakult IgA nephropathia. *Orvosi Hetilap* 1992;133:1631-5.
21. Lambert M, Fournier A. Insuffisance renale aigue compliquant une hypersensibilite a la carbamazepine. *Rev Nephrol* 1992;148:576-6.
22. Sawaishi Y, Komatsu K, Takeda O, Tazawa Y, Takahashi I, Hayasaka I, et al. A case of tubulointerstitial nephritis with exfoliative dermatitis and hepatitis due to phenobarbital hypersensitivity. *European J Pediatr* 1992;151:69-72.
23. Riordan OE, Willert RP, Reeve R, Kalra PA, Donoghue DJ, Foley RN, et al. Isolated sarcoid granulomatous interstitial nephritis: review of five cases at one center. *Clin Nephrol* 2001;55:297-302.
24. Iida H, Terada Y, Nishino A, Takata M, Mizumura Y, Sugimoto T. Acute interstitial nephritis with bone marrow granulomas and uveitis. *Nephron* 1985;40:108-10.
25. Koepfen-Hageman I, Binkele-Uihlein U, Waldherr K, Andrassy K, Ritz E. Acute granulomatose interstielle nephritis mit iriditis. *Dtsch Med Wschr* 1987;112:259-61.
26. Macdougall IC, Isles GC, Whitworth I, More R, MacSween R. Interstitial nephritis and primary biliary cirrhosis: a new association. *Clin Nephrol* 1987;27:36-8.
27. Iitsuka T, Yamaguchi N, Kobayashi M, Nakamura H, Usuky I, Koyama A. HLA tissue types in patients with acute tubulointerstitial nephritis accompanying uveitis. *Nippon J Gakkai Shi* 1993;35:723-31.
28. Igarashi T, Kawato H, Kamoshita S, Nosaka K, Seiya K, Hayakawa H. Acute tubulointerstitial nephritis with uveitis syndrome presenting as multiple tubular dysfunction including Fanconi's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992;6:547-9.
29. Wolf G. Angiotensin II as a mediator of tubulointerstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl6):61-3.
30. Matsuo S, et al. The role of complement in the progression of renal fibrosis: a clinical study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl6):53-4.
31. Gabbai FB, et al. Effect of acute iNOS inhibition on glomerular function in tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2002;61:851-4.
32. Marcussen N. Tubulointerstitial damage leads to atubular glomeruli: significance and possible role in progression. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl6):74-5.
33. Iványi B, Marcussen N, Kemp E, Olsen TS. The distal nephron is preferentially infiltrated by inflammatory cells in acute interstitial nephritis. *Virchows Archiv* 1992;420:37-42.
34. Kopolovic J, Pinkus G, Rosen S. Interstitial nephritis in infectious mononucleosis. *Am J Kidney Dis* 1988;12:76-7.
35. Bodrogi T, Iványi B, Turi S. Súlyos uraemiát okozó mononucleosis infectiosához társult akut tubulointerstitialis nephritis sikeres kezelése. *Orvosi Hetilap* 1992;133:671-4.
36. Brentjens JR, Matsuo S, Atsushi F, Min I, Kohli M, Anthonie R, et al. Immunologic studies in two patients with antitubular basement membrane nephritis. *Am J Med* 1989;86:603-8.



A MAGYAR DIABETES TÁRSASÁG XVII. KONGRESSZUSA 2004. április 22–25.

Helyszín: Club Tihany, Tihany.

A cukorbetegség száma, a szakmai erőfeszítések ellenére, sajnos folyamatosan nő, világviszonylatban és hazánkban egyaránt. A betegség visszaszorítására tett lépések azonban nem maradnak eredmény nélkül, egyre több hatásos készítmény kap társadalombiztosítási támogatást, betegedukációs programok indulnak a jobb és élhető életért cukorbetegség számára. Fokozatosan sikerül elérni a diabetes, mint népegészségügyi probléma, illetve a diabetes és szövődményei együttes figyelembevételét, új, korszerűbb kezelési módok meghonosítását.

A kongresszus – amellett, hogy a *Magyar Diabetes Társaság diabetológus orvosa* címének megszerzéséhez elismert továbbképzésnek számít – háziorvos, belgyógyász, belgyógyász-diabetológus, gyermekgyógyász, neurológus, sebész, kardiológus, nefrológus, szemész, szülész-nőgyógyász, urológus, aneszteziológus és intenzív terápiás szakorvosok, szakdolgozók, valamint dietetikusok számára hivatalos, pontszerző program.

Jelentkezési lap igényelhető a (06-88) 406-354-es telefonszámon, a (06-88) 442-763-as faxeszámon és a vandorfi@vnet.hu e-mail címen, illetve a kongresszus absztraktjával együtt letölthető a www.diabet.hu honlapról.

Jelentkezési határidő: 2004. április 1.

További információ: 260-7619. E-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu. Honlap: <http://www.diabet.hu>.