

ORVOSI HETILAP

AZ ORVOS-EGÉSZSÉGÜGYI DOLGOZÓK SZAKSZERVEZETÉNEK TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította:
MARKUSOVSKY LAJOS
1857-ben

Szerkesztő bizottság:
ALFÖLDY ZOLTÁN DR. * DARABOS PÁL DR. * FISCHER ANTAL DR. * HIRSCHLER IMRE DR.
LENART GYÖRGY DR. * SÓS JÓZSEF DR. * SZÁNTÓ GYÖRGY DR.
Felelős szerkesztő: TRENCSENI TIBOR DR. * Szerkesztő: BRAUN PÁL DR.

Munkatársak: PAPP MIKLÓS DR. * FORRAI JENŐ DR.

109. ÉVFOLYAM 16. SZÁM, 1968. ÁPRILIS 21.

Debreceni Orvostudományi Egyetem, I. Belklinika

A chronicus pyelonephritis immunológiája

Petrányi Gyula dr.

Az Orvosi Hetilap újraindulásának 20. évfordulójára, a szerkesztőség felkérésére írt tanulmány

Az immunreakció elválaszthatatlan eleme a legtöbb betegségnek. A progressiv chronicus pyelonephritist is csak akkor érthetjük meg, ha figyelembe vesszük, hogy a predisponáló tényezőket követő *infekciók* és *reinfekciók* és az általuk provokált *immunreakciók* hogyan szövődnek össze egységes kórképpé, melyet azután még a kifejlődő hipertensio is komplikál. A különböző súlyosságú pathogenetikai elemekből nagyon sokféle egyéni kórképvariáció adódhat, mely egyik végletként az elgennyedő vesétől a szinte teljesen már abacteriálisnak látszó „autoimmun” nephritist utánzó képig terjedhet. A chronicus pyelonephritis lényege kétségtelenül a bél bacteriumflóra egy vagy több, esetleg változó tagjainak megtelepedése által okozott parasita ártalom, de az, hogy ez hová vezet, a predisponáló tényezők mellett a szervezeti immunreakciótól is függ. Az elgennyedő, tályogos suppuratív nephritist diagnostikai és therapiás szempontból el kell választanunk attól a chronicus progressiv pyelonephritistől, melyben gennyedés nincs, a pyuria enyhe, bacteriumok egyre kisebb számban, sőt, végül esetleg a vizeletből már egyáltalán nem is tenyészthetők, és lassan a chronicus glomerulonephritist utánzó klinikai kép fejlődik ki. Ez a klinikai kép a nehézségek ellenére elég jól párhuzamba állítható a pathohistológiai képpel is (*Haranghy*). Egyre fontosabbá válik tehát, hogy a chronicus pyelonephritis kifejlődésében a folyamat immunológiai oldalával is foglalkozzunk a jelentős predisponáló és alapvető infekciós összetevők mellett.

A pyelonephritis (PN) immunológiája 3 fő kérdés köré csoportosítható: I. milyen relációban van a vese az immunsystemával (IS), II. milyen immunreakciókat provokálnak a pyelonephritist okozó

baktériumok és III. transformálódhat-e a bakteriális pyelonephritis allergiás vagy autoimmun gyuladássá?

I. A vese és az IS relációja

Az IS periferiás szervei oda fejlődnek, ahol befelé haladó anyagforgalom van, ahonnan a szervezetet állandó antigen-invázió éri (tápcsatorna, légutak). Ezt a phylogenezis determinálja és független attól, hogy egyénileg milyen atipusos helyekről is jöhet antigen provokáció. A vesében nincs jelentős ide accreditalt helyi IS annak ellenére, hogy a külvilág felé kommunikáló belső felülete van. Az IS relációjában a vese exportáló szerv. Az erős folyamatos kifelé drénezés miatt itt antigen import fiziológiásan nem lehetséges. A vese immunológiai kontrollja olyan, mint a belső szerveké általában.

Az immunológia alaptétele, hogy az immunválaszt az antigen tulajdonsága provokálja és az antigenitás független attól, hogy a molekula egyébként ártalmas-e, vagy ártalmatlan és azután az is megint más kérdés, hogy a specificus immunkészültség találkozása az antigenjével protektív immunitást, vagy pedig allergiás gyulladást eredményez. Ezt itt a PN pathológiájának a megértéséhez különösen hangsúlyozni kell, mert bár a benne szereplő bacteriumok a tápcsatornában békés kommenzálisok, sőt, symbionták, a vese szövetében megtapadva a virulentiájuktól függetlenül is, sőt, pusztulásuk után is *antigenek*. A kötött antigenek ellen a cellularis és az antitestes immunreakció is a kötődés helyén zajlik le. A kötött, nem solubilis antigenek elleni immunreakció főként cellularis típusú.



II. Antibakteriális reakciók pyelonephritisben

Az antibakteriális immunreakciót általában a specifikus serum antitest titerrel szokás mérni. Antitestek a PN-ben szereplő bakteriumok különböző antigenjei ellen kereshetők.

Az irodalmi adatok figyelembe vételével magunk is erre általában az érzékeny agglutinációs módszert használjuk, teszt-antigenként pedig a klinikailag PN-es beteg vizeletéből ismételtén kitenyészített preparátumot.

E. coli C és O, Proteus H és Klebsiella C antigenje ellen kerestünk antitesteket az ezeket a kórokozókat ürítő beteg vérében. A vizeletek tenyésztését a DOTE Mikrobiológiai Intézete végezte, a specifikus antitest keresés a saját laboratóriumunkban történt. Az eredményt differenciálagglutinációs titerrel (DAT) fejezzük ki: a vizsgált serum titere osztva egy normális donor-serum-pool minta értékével.

Ezzel párhuzamosan meghatározzuk a beteg serumának veseellenes antitest titerét is allogeneicus vese-homogenisatum teszt-antigen ellen, érzékenyített passiv haemagglutinációs módszerrel, az eredményt ugyancsak a DAT aránnyal adva meg. Régebbi tapasztalataink alapján 1:4 feletti DAT vehető biztosan pozitívnak.

Acut pyelonephritisben — mint irodalmi adatokból tudjuk — (*Percival és mtsai*) — a specifikus antitest titer általában gyorsan emelkedik a normális átlag 8—64-szeresére, azonban kezelés mellett — de valószínűleg anélkül is — 1—3 hónap alatt jelentősen esik és a már értékelhetetlen 1:2 DAT értéket ritkán haladja meg. A mi eddigi vizsgált PN-es beteganyagunk is amellettszól, hogy a régebben PN-es betegek antitest titere nem jellemző, nem támasztja alá a diagnózist és nem mutat rá a kórokozókra.

A vizsgálatokat — esetleges tenyésztési hibák elkerülésére — most nemcsak a beteg saját speciesével, hanem többféle laboratóriumi törzs vizsgálatával, antitest-spektrum keresésével folytatjuk, de az eredmény aligha fog változni. Ez persze nem azt jelenti, hogy a PN későbbi szakában már nincs immunreakció, sőt, még csak azt sem, hogy nincs a veséből kimutatható kórokozó elleni antitest általában, hanem csak annyit, hogy jelentős agglutinin titer ilyenkor már nincs.

Azt egyébként jól tudjuk, hogy a krónikus PN szokványos kórokozói nem exotoxikusak, hanem a testük anyagai (somatikus, capsularis, flagellaris antigenjeik) keltik a gyulladást és az ilyen ellen a fő immunreakció („védekezés”) nem antitestes, hanem cellularis. A cellularis típusú immunreakció — a gyorsan lezajló általános keringő antitestessel szemben lefolyásában elhúzódó és az antigen szöveti lokalizációjának helyére szorítkozik.

A vese vonatkozásában a cellularis immunreakció okozza — per analogiam, de persze más pathogenezissel — az autoimmun nephritiseket és annak a vesetransplantátumnak a kilöködését, is mely pedig az uraemiás PN-es beteg életét lenne hivatva megmenteni.

III. A bakteriális pyelonephritis transformációja autoallergiás gyulladássá

A PN lefolyását immunológiai szempontból 3 fázisra oszthatjuk: 1. az elsőben (primaer stádium, acut PN) a bakteriuminvázió és bakterium-virulencia dominál; 2. a másodikikat a meginduló és kifeje-

ződő immunreakció jelzi (*transitív*, korai postprimaer, secundaer stádium), ilyenkor dől el, hogy a PN meggyógyul, vagy átmegy a chronicus alakba; végül a 3. késői (postprimaer, ill. terciar) *zsugorodó fázisban* a szöveti bakterium antigenek elleni allergia dominál.

A cellularis immunreakció jellemzői megfelelnek a chronicus PN késői fázisában észlelt képnek: a vese nem gennyed el, a gyulladás csak ott zajlik le, ahol az antigen fixálva van, tehát a vesében a retineált baktérium-antigenek körül, az immunreakció miatt a kitenyészthető baktériumok száma egyre inkább csökken. A hegesítő gyulladás mégis a vese teljes elégtelenné válásáig progrediál. Ilyen típusú gyulladásra az IS reakciója következtében két lehetőség is van; éspedig: a) a vesében a pusztuló baktériumok megkötődött antigenjei elleni immunreakcióként olyan gyulladás keletkezik, mely az antigént hordozó, ill. kötött szöveteket is sújtja (autoallergia), vagy pedig b) autoimmun transformáció keletkezik: az IS is belebetegszik a folyamatba és — mint egy transplantátumot — idegennek érzi a saját antigenitását és annak még ép részeit is autoimmun reakcióval tönkre teszi. Érdemes a pathomechanismusban ezt a különbséget hangsúlyozni. Az autoimmun reakció elvi lényege, hogy a saját szövet antigenitálásában nem változik, az IS válik kórossá és valamely ép antigenje, ezt tartalmazó szövege ellen kelt immunreakciót, mely azután az ép szövetet tönkretesz; a primaer ebben az IS betegsége, defektusa. Allergiás reakcióban (akár cellularis, azaz tuberculin típusú, akár keringő antitest, azaz anaphylaxiás típusú) az antigen idegen a saját ép IS részére, melyet az immunválasz nem tud protektíve eliminálni, hanem az antigen-antitest, ill. cellularis reakció másodlagosan allergiás gyulladást kelt. Autoallergiáról akkor beszélhetünk, ha egy idegen komplett antigen, vagy haptén a saját szövet autológiáját megváltoztatja, autoantigenné teszi és erre reagál az ép IS; ebben tehát a primaer a szövet autoantigenné változása. Miután PN-ben az infectio által a vese megbetegszik, a vese beteg részlete autoantigenné válhat. Egyelőre nem bizonyítható, sőt, nem is valószínűsíthető, hogy ez a megváltozott antigenitású beteg részek eliminálására irányuló reakció a nem megváltozott ép részek ellen is irányulhat „nem kellő specificitás” révén. Valószínű, hogy a baktériumok progressív szétterjedése a vesében az, amely allergiás reakciót kelt és a localis — esetleg alig pathogen — bakteriális allergenek elleni immunreakció teszi tönkre az ezt hordozó vesét.

Ha a PN nem gyógyul meg, és gennyedés se keletkezik, akkor az immunreakció által a krónikusvá válás mindenképpen bekövetkezik. Ebben a késői, virulens baktériumokban szegény fázisban fluorescens technikával még kimutatható kötött baktérium antigen, humán immunoglobulin és complement, szétszórt góckban (*Cotran et al., Sanford et al.*). Arra vonatkozólag, hogy PN-es zsugorvesét pusztán allergiás gyulladásként a PN-ben szereplő baktériumok antigenjeivel, azaz előtt baktériumokkal is létre lehet hozni, nagyon jelentősek *Sarre*

nyúlkísérletei. A pyelonba fecskendezett előtt *E. coli* és *Strc. faecalis* kulturákkal is létre tudott hozni az emberi PN-es zsgorveséhez teljesen hasonló képet, ha az injekciókor a pyelonban az ureterek leztorításával egy időre pangást hozott létre. Világos, hogy a vizelet pangás nemcsak a virulens baktériumok megtapadásához szükséges, hanem az antigen kötődésének tartósításához is. *Sarre* a steril gyulladást antigen-antitest reakcióval magyarázta. A mai immunológiai ismereteink szerint ez valószínűtlen és véleményem szerint a megoldás a celluláris immunreakcióban keresendő. A lényeg azonban az, hogy corpuscularis baktérium antigenekkel, melyekkel a pyelonephritisben találkozunk, az immunreakció következtében a PN-es zsgorvese minden vitális baktériumfunkció nélkül is létrejöhet.

A chronicus PN allergiás transformációja tehát bizonyítottan tekinthető és ez egyszersmind az egyik legjelentősebb érv az autoimmun transformáció ellen. Egyesek a PN-es hypertensió átalakulását malignus hypertensióvá vélik (*Schäfer, Paronetto*) autoimmun transformációnak, ennek azonban bizonyítéka nincs, másként jobban magyarázható és nem immunosuppressióval, hanem antihypertensív kezeléssel védhető ki. Ha a vesék elégtelenné váltak, eltávolításukkal a hypertensió megszűnése a vesetransplantáció sikerének egyik előfeltétele; ha bilaterális nephrektomia után — a beteget művésével életben tartva — a nagy (malignus) hypertensio nem szűnik meg, akkor is inkább arra kell gondolnunk, hogy az érrendszer betegsége már irreversibilissé vált a súlyos elváltozások révén, semhogy autoimmun transformáció következett be. A helyi antitest és complement kötés sem bizonyítéka autoimmun reakciónak, hiszen ezt helyi baktérium allergiával is jól magyarázhatjuk és ez így funkcionálisan is érthető, mint éppen a baktérium antigenek, valamint a PN által tönkrement és így nem saját antigenitásúvá vált beteg részek lebontásának és eltávolításának a módszere.

Eddigi vizsgálókkal szemben (*Mackay, Kramer, Kalmanson*) mi (*Petrányi—Szabó—Pongor*) elég gyakran találtunk 1:4—1:32 terjedő veseellenes antitest titert krónikus PN-es betegeink vérében, tehát határozottan pozitív DAT értékeket, ez azonban az előzőknek megfelelően eltakarító transport-antitestként magyarázható és nem bizonyítéka autoimmun transformációnak. Természetesen a probléma ellenkezőleg is felmerülhet, mert volt több ilyen irányú megfigyelésünk. SLE-s nephropathiás beteg is kaphat ráakadó PN-t, melyből a szokványos kórokozók valamelyike (*coli*, *Klebsiella*, *Str.*, *faecalis*, stb.) tenyészhet, vagyis a PN komplikálja az autoimmun folyamatot. Miután autoimmun nephropathia monosystémásan is elég gyakori, ehhez is társulhat renalis infectio pyelonephritissel és ez tévesen azt a benyomást keltheti, mintha autoimmun transformációról lenne szó, holott a helyzet fordított, az autoimmun folyamat is predisponáló tényezője lehet az infekciónak.

E nagyon nehéz differenciáldiagnosztikai kérdés gyakorlati szempontból szerencsére érdektelen,

mert akár ezt tételezzük fel, akár pedig a vesében kötött baktérium-antigen ellenes allergiás reakciót, a tennivaló ugyanaz.

Az ismertetett és valószínűsített immunológiai pathomechanismusból a következő therapiás konklúziók vonhatók le: 1. nagyon korai és nagyon intenzív antibakteriális therapia, 2. predisponáló tényezők megszüntetése és a baktériumok, ill. antigenjeik gyors korai kimosása, eliminálása a veséből, 3. ha mindez nem megy, vagy már elkésett, mert az antibiotikum által elpusztuló baktériumok antigenjei ott maradnak a vese szövetben megkötődve és a primaer bacterialis infectio renalisán kötött baktérium elleni allergiás gyulladássá transformálódott, akkor végül is megkísérelhető az immunreakció gátlása, az immunosuppressio. Ha azonban a PN már uraemiáig progrediált, ekkor az immunreakciók amúgy is csökkennek, az immunosuppressio tehát elég veszélyessé válik. Ilyenkor befejezésül már a következő immunológiai probléma merül fel: a szükségessé váló vesetransplantáció túrésének a megoldása. Az immunosuppressio sajnos még csak általános módszerekkel rendelkezik (*Prednisolon*, *cytostaticum ALS*). Ha súlyos autoimmun, ill. lupus nephropathia bizonyos típusában szenvedők egy részét sikerül is meggyógyítanunk (*Petrányi*), az eljárás kétélű, mert jelentős veszélyekkel jár (különböző infectiók fellángolása, vérképzés sérülése) és csak ebben járatos intézetben végezhető. A helyi reakció gátlására kiegészítőleg a vese rtg-besugárzása, ill. célzott izotóp kezelése kísérhető meg (ilyet végezhetünk a vesén át elhúzódoan kiválasztódó nyomjelzett vegülettel, vagy a thyreoidea blokkolása után ¹³¹J-dal). Mindezekkel egyelőre óvatos tapasztalatgyűjtést folytatunk a chronicus pyelonephritis előrehaladott stádiumában, melyben a pathogen immunreakció jelentősnek ítéltető. Az eredmények megítéléséhez azonban még hosszabb időre van szükség. Külön probléma, hogy hogyan lehetne a baktérium antigeneket a veséből az antibakteriális therapia mellett gyorsabban eliminálni.

Mindezek a még megoldatlan problémák. Visszafelé pörgetve a tennivalókat — a vesetransplantáció megóvása a transplantációs immunreakciótól, a még saját elég jól működő vese megóvása a kötött bacterialis allergén immunreakciótól, a veseinfectio kiirtása, az antigenek kimosása, az infectio korai elhárítása, a reinfectio megakadályozása, az infectiót elősegítő tényezők kerülése, ill. meggyógyítása — láncolatban világos, hogy a késői heroikus megoldások helyett a minél korábbi diagnoszira és premorbid preventióra kell törekednünk.

Összefoglalás. A chronicus pyelonephritis immunológijáról szerzett ismeretek magyarázzák meg a késői baktériumszegény fázis kialakulását. Cellularis típusú allergiás hegesítő gyulladás alakul ki a vesében az ott kötött baktériumok miatt, mely azután a vesefunctio elégtelenségéhez vezet.

IRODALOM: 1. *Beeson, P. B.* és *Rowley, D.*: *J. exp. Med.* 1959, 110, 685. — 2. *Cotran, R. S. et al.*: *J. Lab. clin. Med.* 1963, 61, 987. — 3. *Haranghy L.*: Előadás a MTA Pyelonephritis Symposionján. Budapest.

1967. okt. 30. — 4. *Kalmason, G. M. és Guze, L. B.*: Am. J. med. Sc. 1963, 246, 532. — 5. *Kramer, N. C. et al.*: Amer. J. Med. 1961, 30, 39. — 6. *Mackay, J. R. és Larkin, L.*: Aust. Ann. Med. 1958, 7, 251. — 7. *Paronetto, F.*: Amer. J. Path. 1965, 46, 901. — 8. *Percival, A., Brunfitt, W., De Louvois, J.*: Lancet. 1964, I. 1027. — 9. *Petrányi Gy.*: Acta Medica. 1964, 20, 387. — 10. *Petrányi*

Gy., Szabó T., Pongor K.: részletesen még nem közölt adatok. — 11. *Sanford, J. P., Hunter, B. W., Donaldson, P.*: J. exp. Med. 1962, 115, 383. és 116, 285. — 12. *Sarre, H.*: Die Pyelonephritis (Lossekienitz) G. Thieme, Stuttgart. 1966. — 13. *Schäfer, H. E.*: Pyelonephritis. (Lossekienitz) G. Thieme, Stuttgart. 1966. — 14. *Thelen, A., Rother, K., Sarre, H.*: Urol. int. 1956, 3, 359.

MYDETON

INJEKCIÓ

IZOMRELAXANS ÉS PERIPHERIÁS ÉRTÁGÍTÓ

ÖSSZETÉTEL: 1 ampulla (1 ml) 100 mg 1-piperidino-2-methyl-3/4'tolyl/-propanon-3-hydrochlor.-ot 2,5 mg diaethylaminoaceto-2,6-xylidid. hydrochlor.-ot tartalmaz.

JAVALLATOK: A harántcsikolt izomzat bármilyen organikus neurológiai megbetegedés következtében (pyramispályák sérülései, sclerosis multiplex, myelopathiák, encephalomyelitis stb.) létrejött tónusfokozódással járó állapotai: izomhypertonia, izomspasmus, izomcontractura, rigiditás, spinális automatizmus.

Postencephalitis és arterioscleroticus parkinsonizmus

Obliteratív érbetegségek (arteriosclerosis obliterans, angiopathia diabetica, thromboanglitis obliterans, Raynaud-kór, sclerodermia diffusa), továbbá érbeidegzési zavaron alapuló kórképek (acrocyanosis, dysbasia angioneurotica intermittens.) Egyéni megítélés alapján postthromboticus vénás- és nyirokkeringési zavarok, ulcus cruris.

ADAGOLÁS: Az injekció intramuscularisan, intravénásan lassan és intraarteriásan alkalmazható.

MEGJEGYZÉS: Társadalombiztosítás terhére szabadon rendelhető.

KŐBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR, BUDAPEST X.

CHLOROCID

kenőcs

1,5% chloramphenicol, vaselin típusú alapanyagban.

Impetigo, pyoderma, ekzema impetiginosum, ecthyma, ulcus cruris, folliculitis, sycosis vulg., otitis ext. stb. kezelésére.

Társadalombiztosítás terhére szabadon rendelhető.

1 tubus (5 g) 4,60 Ft

1 tubus (15 g) 10,50 Ft

**EGYESÜLT GYÓGYSZER- ÉS TÁPSZERGYÁR
BUDAPEST**