

ESETISMERTETÉS

ANCA-asszociált vasculitis gyermekkorban

MIKES Bálint¹, CSIZEK Zsófia¹, HORVÁTH Orsolya¹, KAUCSÁR Tamás¹, KARDOS Magdolna², SZABÓ Attila József^{1,3}, REUSZ György Sándor¹

¹Semmelweis Egyetem, Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, Budapest

³EIKH-SE (Eötvös Loránd Kutatási Hálózat-Semmelweis Egyetem) Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS – Az ANCA-asszociált vasculitis egy súlyos lefolyású szisztémás autoimmun betegség, amely nagy százalékban veseérintettséggel is jár. A felnőtt populációban jóval gyakoribb, mint gyermekeknél, ezért kevés nagyobb esetszámmú gyermekkori tanulmány áll rendelkezésünkre. Esetbemutatásunk során az elmúlt öt évben ANCA-asszociált vasculitisszel kezelt hat gyermek adatait ismertetjük. Az esetbemutatás mellett kitérünk a jelenlegi immunszuppresszív terápiás lehetőségekre és a plazmaferézis kérdéskörére is.

Leírásunkban elemezzük a kezdeti tüneteket, valamint vizsgáljuk a tünetek megjelenése és a diagnózis megállapítása között eltelt időt. Bemutatjuk az indukáló laboratóriumi adatokat, emellett egy 12 hónapos retrospektív vesefunkció-követésre is kitérünk. Ismertetjük továbbá a betegeinknél alkalmazott terápiákat is. Tekintettel az alacsony esetszámról, részletes statisztikai következtetéseket nem célunk bemutatni.

Kulcsszavak: ANCA, vasculitis, veseelégtelenség, glomerulonephritis, gyermekkor

ANCA associated vasculitis in childhood

Mikes B, Csizék Zs, Horváth O, Kaucsár T, Kardos M, Szabó AJ, Reusz GyS.

Summary – ANCA-associated vasculitis is a systemic autoimmune disease with a severe course and a high percentage of renal involvement. It is much more common in the adult population than in children, so there are few large case-control studies in pediatric population. We present case reports of six children treated for ANCA-associated vasculitis over the past five years. In addition to the case presentation, we will also discuss current immunosuppressive therapeutic options and the issue of plasmapheresis. We describe the initial symptoms and the time between the onset of symptoms and diagnosis. We present the initial laboratory data and a 12-month retrospective follow-up of renal function. We also describe the therapies used in our patients. Given the small number of cases, we do not aim to present detailed statistical conclusions.

Keywords: ANCA, vasculitis, kidney failure, glomerulonephritis, immunosuppression

Bevezető

Az antineutrophil citoplazma antitest- (ANCA-) asszociált vasculitisek szisztémás autoimmun betegségek, amelyek a kis és közepes méretű erek gyulladásával járnak. Gyermekkorban a betegség előfordulása extrém ritka (1-6:2 000 000/év), ennél valamivel gyakoribb a felnőtt lakosság körében (1-2:100 000/év) (1). A gyermekkori betegség megjelenése leggyakrabban kamaszkorra tehető.

Három különböző formát különíthetünk el: 1. granulomatous polyangitis (GPA), 2. mikroszkópos polyangitis (MPA), 3. eosinophil granulomatous polyangitis (EGPA) (1. táblázat) (2).

A diagnózis felállításához az EULAR/PRINTO/PRES 2008-as kritériumrendszert alkalmazzuk (3). A megbetegedés a vesék mellett jellemzően a légzőrendszert, a bőrt és ízületeket érinti, de felléphetnek idegrendszeri, izom- vagy akár gastrointestinalis tünetek is. A betegség megjelenését különböző típusú ANCA-

Levelező szerző:

Dr. Mikes Bálint,
Semmelweis Egyetem
Gyermekgyógyászati Klinika,
Bókay Utcai Részleg;
1083 Budapest, Bókay J. u. 53.
E-mail: mikes.balint1@semmelweis.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.27.020>

Hypertonia és Nephrologia
2023;27(4):185-91.

pozitivitás jellemezheti: szerológiai megkülönböztetünk PR-3 (proteináz-3) ANCA és MPO (mieloperoxidáz) ANCA-pozitív eseteket, illetve előfordulhat ANCA-negativitás is (2. táblázat). PR-3-pozitivitás leggyakrabban a GPA-ban, míg MPO-pozitivitás az MPA-ban figyelhető meg, azonban mindegyik autoimmun marker előfordulhat bármely ANCA-asszociált vasculitisben, és az egyes kórformák között megfigyelhetők átfedések is (4).

Az ANCA-asszociált vasculitisek prognosztikai kimenetelét döntően a tüdőérintettség mértéke határozza meg, emellett másik súlyos szövődménye a gyorsan progrediáló glomerulonephritis, amely akut és krónikus veseelégtelenség kialakulásához is vezethet.

Kevés nagyobb esetszámmú, gyermekpopulációt elemző, multicentrikus vizsgálat érhető el a nemzetközi irodalomban, ezért a diagnosztikában és a terápia megtervezésében sokszor a felnőtt-tanulmányokra kell támaszkodunk.

1. táblázat. Az ANCA-asszociált vasculitisek beosztása

Jelenlegi megnevezés	Korábbi megnevezés
Granulomatosis polyangitis (GPA)	Wegener-granulomatosis
Mikroszkópos polyangitis (MPA)	
Eosinophil granulomatosis polyangitis	Churg–Strauss-szindróma

2. táblázat. Autoimmun markerek ANCA-vasculitisben

Autoimmun marker	Jellemző kórkép
Proteináz-3 (PR3) ANCA	GPA
Mieloperoxidáz (MPO) ANCA	MPA
50-60%-ban ANCA-negatív, 40%-ban MPO-ANCA pozitív	EGPA

EGPA = eosinophil granulomatosis polyangitis; GPA = granulomatosis polyangitis; MPA = mikroszkópos polyangitis

3. táblázat. ANCA-vasculitises betegeink jellemzői (P1–P6-ig jelöltük betegeinket, az anonimitás érdekében)

	P1	P2	P3	P4	P5	P6
Kor (év)	16	12	13	14	12	13
Nem (F: férfi, N: nő)	F	N	N	N	N	N
Kezdeti tünetek	orr vérzés/ vándorló fogás elhúzódó láz	ízületi fájdalom fogás láz	ízületi fájdalom	hasi fájdalom gastroenteritis	hasi fájdalom hányinger véres köpet	perifériás degeneratív szaruhártya- elváltozás fogás fáradékonyság
Intézményünkbe történő átvétel ideje (nap)*	2	0	12	2	3	20
Előkezelés történt	igen (IVMP)	nem	nem	nem	nem	igen (IVMP)

*A veseérintettség észlelése és intézményünkbe történő szállítás között eltelt idő.
IVMP = intravénás metilprednizolon

Célkitűzés és módszerek

A jelen vizsgálatunk célja, hogy bemutassuk betegeinkkel kapcsolatos tapasztalatainkat a kezdeti tünetektől a diagnózis megszületésén át egészen a terápia megszervezéséig, végpontnak tekintve a 12 hónapos nefrológiai gondozás végén észlelhető vesefunkciót. Az esetek eredményeinek interpretálásával együtt az elérhető irodalmi adatokat is bemutatjuk a prognosztikai markerektől egészen a terápiás lehetőségekig.

Esetismertetésünkben összesen hat betegünk laboratóriumi, képalkotó és klinikai adatait gyűjtöttük össze retrospektív módon. Vizsgálatunk során a betegség kezdetétől számított első 12 hónapot vettük figyelembe. A P2-es beteg ez alól kivétel, miután betegsége a cikk írásakor még nem érte el a hat hónapot. Tekintettel az alacsony esetszámmra, statisztikai elemzéseket nem végeztünk.

A betegeket P1–P6-ig számoztuk, az adatokat anonimizáltuk. A vizsgálat a Helsinki deklaráció betartásával, a GDPR-szabályoknak megfelelően történt.

Eredmények

Betegeink főbb klinikai jellemzőit a 3. táblázat mutatja.

Három esetben C-, a másik három beteg esetében P-ANCA-altpust diagnosztizáltunk. Egy esetben anti-GBM- (glomerularis

basal membrán) antitesteket is detektáltunk, így ebben az esetben kevert MPO/anti-GBM vasculitis volt a diagnózis.

A betegeink közül 5 nő és 1 férfi volt (3. táblázat), átlagéletkoruk 13,3 év volt. A kezdeti panaszok diffúzok voltak, legtöbbször már hetekkel a definitív veseérintettség (emelkedett szérumkreatinin-érték és/vagy haematuria, proteinuria) előtt jelen voltak. Két esetben diffúz ízületi fájdalom, két beteg esetében hasi fájdalom, hányinger, hányás, egy esetben elhúzódó orrvándorló fogás, orrvérzés, egy esetben pedig szemészeti panaszokkal (diffúz ulceratív keratitis) indult a betegség. Valamennyi betegünkre jellemző volt a fogás, étvágytalanság, fáradékonyság, két esetben közvetlen a felvétel előtt láz is megjelent. Átlagosan az észlelt veseérintettség után 6,5 nap után helyezték át intézményünkbe a gyermekeket. Két esetben már nagy dózisú vénás metilprednizolon-előkezelés után.

A betegek kezdeti laboratóriumi eredményeit a 4. táblázat foglalja össze.

Centrumunkba történő érkezést követően jellemzően beszűkült vesefunkciót, súlyos anaemiát és emelkedett CRP-értékeket találtunk. Minden C-ANCA-s betegünknel már az első hónapban meg kellett kezdeni a vesepótló kezelést. A P-ANCA-s betegek esetében dialíziskezelést csak egy esetben kellett akután megkezdeni. A 12 hónapos kontrollnál a C-ANCA-s betegek közül egynél, a P-ANCA-s gyermekeknél kettőnél nem volt szükség vesepótló kezelésre.

4. táblázat. Az ANCA-vasculitises betegek kezdeti laboratóriumi eredményei

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	Átlag
Szérumkreatinin (μmol/l)	383	749	171	716	160	199	396,33
Szérumkarbamid (mmol/l)	27,4	37	9,9	37,3	6,7	40,1	26,40
Hemoglobin (g/l)	89	66	92	74	114	93	88,00
CRP (mg/l)	152	148	0,3	116	23	nem készült	87,86
Albumin (g/l)	25	28	43	23	40	29	31,33
ANCA-mintázat	c-ANCA	c-ANCA	p-ANCA	c-ANCA	p-ANCA	p-ANCA	
PR3 (U)	3	1193	2	8698	3	2	
MPO (U)	1050(*)	3	709	3	1107	540	
UPCR (mg/mmol)	NA(**)	193	149,5	150	128(***)	888	345,13
Haematuria	igen	igen	igen	igen	NA	igen	
Tüdőérintettség	igen	igen	nem	igen	igen	igen(****)	
Mellkasröntgen	mindkét oldalon apró foltos-gócos rajzolat	mindkét oldalon a hilus és az alsó lebeny területén kiterjedt, halvány konfluáló jellegű, helyenként köteges, inhomogén transzparenciacsökkenés ábrázolódik	negatív	bal oldalon a középső tüdőmezőben, valamint a szív mögött inhomogén, gócos árnyékoltság látszik, jobb tüdő bázisán is hasonló apró gócok	mindkét oldalon basalisan tenyérnyi infiltrátum	mindkét oldalon perihilarisan, jobb oldali túlsúllyal durvább a tüdőrajzolat; a jobb hilus szélesebb, tömöttebb	
Mellkas-CT	mindkét oldalon kiterjedt apró gócos rajzolat	mindkét oldali alsó lebenyben konsolidátumok, felső lebeny peribronchovascularis helyzetű nodularis mintázat	nem készült	jobb középső és felső tüdőlebenyben számos 5-10 mm-es haló övezett kerek nodularis képlet; jobb alsó lebenyben és bal oldalon két lebenyben emelkedett denzitású terület	nem készült	diffúz alveolaris vérzés	
Légzésfunkció	nem történt	súlyos restriktív tüdőbetegség	ép tüdő	restriktív légzészavar	nem elérhető	nem készült	

*Megjegyzés: Következő immunológiai laborban erős PR3-emelkedettség volt jelen. **stix: ++. ***1 hónappal, korábbi gyűjtésből, ****3 hónappal a betegség indulása után.

MPO = mieloperoxidáz; NA = nincs adat; UPCR = urinary protein creatinin ratio; PR3 = proteináz 3

Tüdőérintettség mindegyik C-ANCA-s betegnél megfigyelhető volt, jellemzően súlyos lefolyással. Egy P-ANCA-s gyermeknél is észlelhető volt tüdőérintettség a betegség kezdetén, de egy enyhe hemoptoén kívül más panasa nem volt. A kevert anti-GBM/ANCA vasculitises gyermeknél négy hónappal a betegség indulása után jelentkezett vércöpiés, légzési nehezítettség. A tüdőérintettséget jellemzően először mellkasröntgennel, majd mellkas-CT-vel diagnosztizáltuk. A legtöbbször látott kép a kétoldali foltos-gócos rajzolat volt, amely típusos volt az ANCA-vasculitisekben ismert eltérésekhez. Az elmúlt két évben légzésfunkciós vizsgálattal is kiegészítettük a diagnosztikát, ahol leginkább C-ANCA-s esetekben súlyos, restriktív légzészavart találtunk. A C-ANCA-s betegeknél a CRP értéke jellemzően emelkedett volt, ezért a képalkotó vizsgálatokkal kimutatható tüdő-eltérések miatt kezdetben az infekciós eredetet nem lehetett kizárni, ezért antibiotikum-kezelésben is részesültek.

Négy beteg volt hypalbuminaemiás, közülük egy esetben volt nephroticus mértékű a proteinuria. Haematuria minden esetben kimutatható volt, emellett közepes-jelentős mértékű proteinuria volt detektálható.

A C-ANCA-mintázat mellett jellegzetesen PR3-antitest-pozitivitást észleltünk, P-ANCA mellett pedig MPO-t, az egyik C-ANCA-s beteg kezdeti mintája erős MPO-pozitivitást mutatott, de az egy héttel későbbi mintában már csak PR3-pozitivitás volt látható.

Az 5. táblázat a beavatkozásokat, illetve az egyes tevékenységek megkezdéséig eltelt időt, valamint az alkalmazott terápiát mutatja.

A felvételt követően a vesebiopszia átlagosan nyolc nappal a veseérintettség észlelése után történt, Berden szerinti klasszifikáció alapján két diffúz félhold, két kevert, egy lezajlott anti-GBM-betegség, egy pedig nem értékelhető biopátum volt

(5. táblázat). ANCA-vasculitisben jellegzetesen immundepozítum nélküli (pauci-immun) festődést láttunk. Példaként egyik C-ANCA-s betegünk celluláris félholdat mutató szövettani metszeteit az 1. A és 1. B ábrán mutatjuk be.

Bár a plazmacsere a legfrissebb ajánlások alapján már nem tartozik az első lépcsőben alkalmazandó terápiák közé (5), betegeink közül ötven részesültek plazmaferézisben, amelyet átlagosan két-három héten belül kezdtünk meg a veseérintettség észleléséhez képest és átlagban nyolc alkalommal végeztük. Hat hónappal a kezelések után, egy kivétellel, mindenki antitestnegatív státuszba került. A kivételt képező esetben is már csökkenő tendenciájú antitesttiter lehetett látni, ebben az esetben plazmaferézis és ciklofoszfamidterápia nem történt, ami a többi beteg esetén a terápia szerves részét képezte.

Az indukciós kezelés alapját minden betegünkénél az intravénás, nagy adagú szteroidkezelés jelentette. A szteroidkezelést kiegészítve, összesen négy esetben alkalmaztunk ciklofoszfamidot (500 mg/kezelés) az indukciós terápia részeként. Ebből két esetben azért döntöttünk a ciklofoszfamid mellett, mert a rapid progresszió miatt leggyorsabban elérhető terápiának bizonyult, a másik két esetben pedig azért, mert a rituximab- (RTX-) kezelésekkal kapcsolatban még akkor kevesebb adat állt rendelkezésre. Primer indukciós kezelés részeként két betegnél alkalmaztunk RTX-kezelést. Másik három betegnél a primer indukciós terápia refrakteritása miatt kényszerültünk az RTX beadására. Az RTX-kezelést hetente $1 \times 375 \text{ mg/m}^2$ dózisban alkalmaztuk. Fenntartó kezelésként kis adagú szteroid mellett azathioprint (AZA) vagy mikofenolát mofetilt (MMF), illetve ciklosporin-A-t alkalmaztunk. A betegek egy részében a fenntartó kezelést (leukopenia) változtatnunk kellett.

Eseteink többségében a báziskezelés jellemzően metilprednizolon és MMF volt.

Megbeszélés

Az ANCA-asszociált vasculitisek gyors progressziójú, súlyos, gyermekkorban is előforduló autoimmun betegségek, ahol a betegség kezdetén a renalis érintettség 50%-ra tehető, később azonban 70-80%-ot is elérheti (6). Az induló diffúz panaszok és többnyire konstitucionális tünetek miatt gyakran késik a betegség korai felismerése, ami miatt a visszafordíthatatlan szervi károsodás kialakulásának valószínűsége is nő. Gyermekekben az ANCA-asszociált vasculitis okozta vesebetegség talaján kialakult végstádiumú veseelégtelenség 35%-ra tehető (7).

Esetismertetésünkben hat tinédzser korú beteget mutattunk be. A betegség első jelei jellemzően hetekkel-hónapokkal a definitív vesebetegség előtt már jelen voltak és a nem specifikus tünetek miatt a pontos diagnózis megállapítása általában elhúzódott.

A betegeink nagy részének súlyos vesefunkció-beszűkülése volt és jellemzően a veseérintettség észlelésétől számítva már négy-hat héten belül vesepótló kezelést kellett indítanunk, amire, egy eset kivételével, tartósan szükség volt. Az irodalomból ismert, hogy a kezdeti vesepótló kezelést igénylő rapid, progresszív veseérintettséggel járó esetek harmadában a terápia ellenére a vesefunkcióban érdemi javulás nem tapasztalható, hosszú távú vesepótló kezelésre van szükség (4, 8).

A betegség ismert velejárója a tüdőérintettség, amely egy beteg kivételével mindegyik betegünkben megfigyelhető volt. A tüdőérintettség az irodalmi adatok alapján mind a GPA-ra, mind

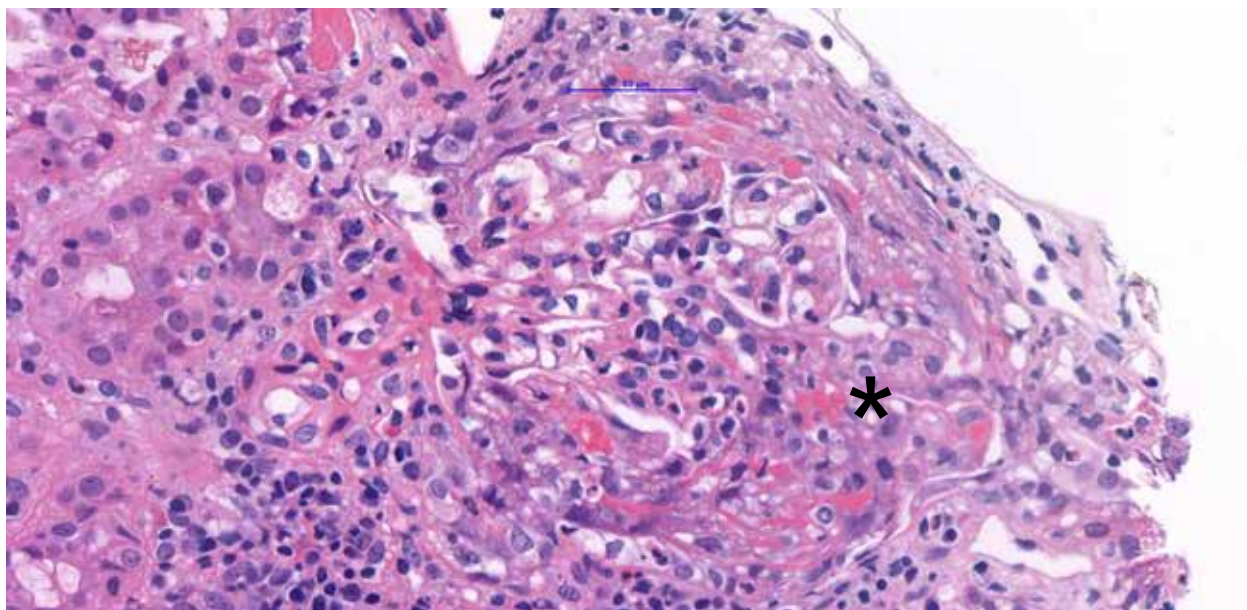
5. táblázat. Az ANCA-vasculitises betegeink beavatkozása, terápiái az észlelt veseérintettséghez képest

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	Átlag
Biopszia ideje (nap)	16	4	12	6	8	3	8,17
Berden (2010) -klasszifikáció	diffúz félhold	kevert	nem értékelhető	diffúz félhold	kevert	lezajlott anti-GBM betegség	
Dialízis kezdete (nap)	15	1	nem igényelt	46	**	31	23,25
Plazmaferézis kezdete (nap)	3	5	nem igényelt	45	10	27	18,00
Plazmaferézis (db)	19	5	0	4	5	14	7,83
Intravénás lökesszteroid (db)	10	5	5	6	5	3	5,67
Ciklofoszfamidkezelés kezdete (nap)	13	nem kapott	nem kapott	8	16	22	14,75
Intravénás ciklofoszfamidkezelések száma (500 mg/kezelés)	3	nem kapott	nem kapott	3	6	4	4,00
Rituximabkezelés kezdete (nap)	62	14	74	57	128	nem kapott	67,00
Fenntartó kezelés	MP	MP	MP	MP	MP	MP	
	AZA	MMF	AZA	MMF	AZA	AZA	
	MMF		MMF		CyA	CyA	
					MMF		
Dialízisigény 12 hónapnál	nem	**	nem	igen	nem	igen	

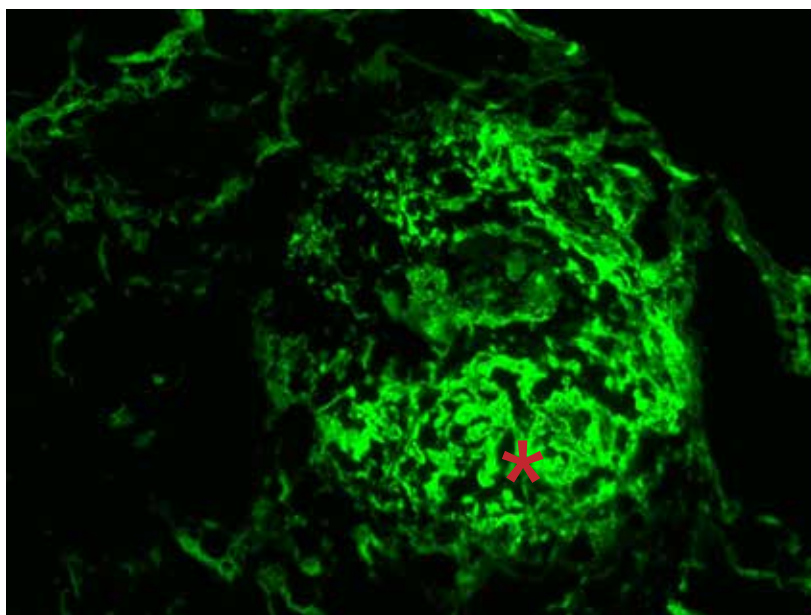
*4,5 év után, **egyelőre 4 hónapja tart betegsége.

AZA = azathioprin; CyA = ciklosporin; MMF = mikofenolát mofetil; MP = metilprednizolon

1. A ábra. Celluláris félholdképződést (*) mutató glomerulus; HE 400×



1. B ábra. Celluláris félholdban (*) jelentkező „tócsás” festődés fluoreszcianin jelölt antihumán fibrinogén-antitesttel, 400×



az MPA-ra jellemző, de MPA-ban lehet izolált a veseérintettség. A tüdőérintettséget kezdetben mellkas-röntgenvizsgálattal, majd CT-vel, illetve légzésfunkciós vizsgálattal is felmértük, ami egy kevésbé invazív, követésre jól alkalmazható módszer. A mellkas-röntgenfelvételen, szinte minden esetben kétoldali, diffúz apró-gócos rajzolatfokozódás volt látható és a mellette tapasztalt magasabb CRP szintek miatt, ami inkább C-ANCA-s betegekre volt jellemző, a látott kép alapján pneumóniától nehezen volt elkülöníthető. Kifejezett tüdővérzést az anti-GBM/ANCA kevert vasculitises gyermeknél tapasztaltunk. Az emelkedett CRP-szint vasculitisekben ismert, amely a fokozott immunválasz következménye is lehet. Egy tanulmányban azoknál a betegeknél, akiknek a kezdetben ala-

csony süllyedés és magasabb CRP-szint volt jelen, magasabb halálozással járt (9). Betegeinkben azt láttuk, hogy akiknek normál/ alacsony volt a CRP-értéke a betegség elején, nem volt szükségük vesepótló kezelésre 12 hónappal a betegség indulása után.

Négy betegünk volt hypalbuminaemiás, valamennyiüknél a betegség indulásakor vesepótló kezelésre volt szükség, ez a megfigyelés hasonló a már említett olasz–kanadai retrospektív tanulmány eredményeihez, ahol az alacsony albuminszint rosszabb vese-kimenettel társult (4).

Az MPO-pozitív betegeink esetében kisebb mértékben alakult ki végstádiumú veseelégtelenség az első 12 hónapban, szemben a PR3-pozitív betegeinkkel. Az irodalmi adatok ebben

a kérdésben megoszlanak, egyes tanulmányok arra utalnak, hogy az MPO-asszociált vasculitisben súlyosabb a betegség lefolyása és rosszabb a vesefunkció kimenetele a PR3-pozitív betegekkel szemben (10, 11), míg más tanulmányokban ennek az ellenkezőjét is leírták (7, 12).

Betegeink nagy részében három-hat hónapra jelentősen csökkent az ANCA-antitest-titer, legtöbb esetben a referenciaérték alá. Egyedül annál a betegnél (P3) volt még magasabb antitestszint, aki plazmaferézisben ellátása során nem részesült. Nem megállapítható, hogy a plazmaferézis hiánya ebben az esetben bármilyen negatív hatással lenne a betegség kimenetelére. Az immunuszuppressziós terápiák mellett felmerül a plazmaferézis (PF) jótékony hatása, hiszen így eltávolíthatjuk a szervezetből a betegséget okozó antitesteket és gyulladásos mediátorokat (citokinek, komplement) és friss fagyasztott plazmával (FFP) pótolhatjuk a hiányzó plazmafaktorokat (például H faktor) (13). Számolni kell azonban a PF szövődményeivel is, mint például infekciók, hypocalcaemia, hemodinamikai instabilitás és anafilaktoid reakció. Annak ellenére, hogy a PF kézenfekvő terápiás eszköznek tűnik, a klinikai vizsgálatok csak speciális esetben vetik fel a PF alkalmazását (14). A PEXIVAS vizsgálat 2020-ban jelent meg és az egyik legnagyobb elemszámú (N=704, ebből 352 beteg részesült PF-ben) vizsgálat ebben a témakörben. A korábban végzett MEPEX tanulmányhoz hasonlóan (15), a PEXIVAS vizsgálatban is (16) hét PF-kezelést alkalmaztak 14 napon belül a randomizálást követően, és a betegeket hét éven át követték. A súlyos (GFR <50 ml/min/1,73 m²-nél, tüdővérzés) ANCA-vasculitis betegekben az alap immunuszuppresszív terápia mellett alkalmazott PF nem javított sem a mortalitáson, sem a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásán. A fenti vizsgálatok fényében a 2021-ben, az American College of Rheumatology által közzétett irányelv szerint az aktív glomerulonephritist és alveolaris vérzést mutató esetek egyikében sem javasolt a PF rutinszerű hozzáadása a remissziót indukáló immunuszuppresszív terápiához. A PF inkább mint „vésztérápia” használható olyan esetekben, ahol az alap immunuszuppresszív terápia nem vezetett eredményre (5). Továbbá azokban a betegekben is javasolt a PF, ahol anti-GBM-pozitivitás is társul a betegséghez (14).

A hat hónapnál észlelt magasabb antitesttiternek inkább azon betegekben van jelentősége, akiket vesetranszplantációs listára helyeznénk, miután az emelkedett antitest emeli a relapsus rizikóját (12), bár amennyiben csak izolált, érdemben nem kiugró ANCA-titer-emelkedés van, az önmagában nem kontraindikációja a listára helyezésnek (17). A KDIGO 2012-es ajánlása (17) az, hogy a transzplantációt 12 hónapos stabil remisszió után javasolt elvégezni, miután korábban egy tanulmány rámutatott arra, hogy az ANCA-vasculitis kiújulásának rizikója magasabb azokban a betegekben, akik egy éven belül lettek transzplantálva (18). Az alapbetegség kiújulása 5-15% közé tehető, de az ebből fakadó graftvesztés minimális a modern immunuszuppresszív terápiák mellett (19).

Közepes-súlyos mértékű proteinuria mindegyik betegünkénél jelen volt. Követéses vizsgálatok rámutattak, hogy a proteinuria mértéke elsősorban a glomerulusok sérülésének mértékével függ össze, mint magával a betegség aktivitásával (20), hozzátartozik azonban az, hogy a későbbi vesefunkciót meghatározza a kezdeti proteinuria mértéke (21). A proteinuria jelenléte a relapsus rizikóját önmagában nem fokozta. A kezdeti vesebiopsziás mintán minél több az ép glomerulus, annál na-

gyobb a valószínűsége a dialízismentességnek és a javuló vesefunkciónak 12 hónapnál (22). A klinikailag rapidan progrediáló glomerulonephritist mutató betegek szövettani mintájában jellemzően diffúz félholdképződéssel járó eltérések ábrázolódtak, későbbi rossz prognózisra utalva.

A haematuria jelentősége inkább a beteg követésében van, remisszió elérése után a hat hónapnál tovább perzisztáló haematuria és főleg ennek mértéke emeli a relapsus rizikóját (vesefunkció-romlás és az ESRD-kialakulás rizikóját nem emeli), ezért is érdemes hosszú távon követni (23).

Indukciós terápia során egységesen minden betegünk lökés-steroidterápiában, majd kettő kivétellel, ciklofoszfamidterápiában részesült, ami azonnal elérhető volt a betegek számára centrumunkban.

A kezdeti immunuszuppresszív terápia alapját évtizedekig ciklofoszfamid és a glükokortikoid kombinációja jelentette, amely mellett a betegek 70-90%-a remisszióba került (24). Relapsus esetén, a terápia ismételésekor azonban a ciklofoszfamidkezelésnek már jelentős toxicitása lehet. Emiatt indukciós kezelésként egyre elterjedtebben használták a kedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkező RTX-et.

Betegeink közül ötten kaptak RTX-et, amit inkább az indukciós terápia részeként alkalmaztunk, mintsem fenntartó terápiaként. A ciklofoszfamidnak célpontjai az autoantitesteket szintén termelő plazmablasztok és a plazmasejtek is (25), emiatt alkalmazták kezdetben ezeket a gyógyszereket kombinációban. Egy 2010-es tanulmányban az RTX-szel kezelt betegek hasonló mértékben kerültek remisszióba, mint a ciklofoszfamidkezelésben részesültek (64% vs. 53%; p=0,001), ezzel szemben relapsus esetén RTX-szel kezelt betegek nagyobb eséllyel kerültek remisszióba (67% vs. 42%). A 2010-ben megjelent első eredmények óta a gyermekekben is egyre nagyobb arányban használják az RTX-et az indukciós kezelés során. Egy 2023-as, kilencéves retrospektív francia eredményeket bemutató vizsgálat alapján ez az arány 14%-ról 61%-ra nőtt (26). A terápiás modalitások változása ellenére a nefrológiai kimenetel nem javult, emiatt az indukciós kezelés intenzitására vonatkozó ajánlásokban további változások várhatók.

Fenntartó kezelésként az alacsony dóziszú szteroid mellett legtöbbször az MMF-et kapták a betegek, amelyet enyhébb gastrointestinalis tünetek mellett jól toleráltak. Fenntartó kezelésként ezenkívül MMF előtt AZA-t és/vagy ciklosporin A-t kaptak. A fenntartó kezeléssel kapcsolatos megfelelő evidenciájú ajánlás gyermekekben, a felnőttpopulációval szemben, nem áll rendelkezésünkre. Az indukciós kezelést követő fenntartó kezelés célja a relapsusok megelőzése, amikor a kortikoszteroid leépítésével újabb immunuszuppresszív terápia vezethető be, mint az AZA, a metotrexát (MTX) vagy a fenntartó RTX-dózisok (26–28).

Míg korábban a fenntartó kezelést a napi kis dózisban szájon át adott ciklofoszfamid jelentette, 2003-ban egy randomizált vizsgálat során AZA fenntartó kezeléssel hasonló remissziós rátát értek el kisebb toxicitással (27). 2010-re az MMF is szélesebb körben elérhetővé vált, aminek eredményességét az AZA-val hasonlították össze, azonban ANCA-vasculitisben az MMF-hez képest az AZA nagyobb arányban előzte meg a relapsus kialakulását (29). Ezt az összehasonlítást gyermekekben nem végezték el és más nagyobb esetszámú tanulmány sem erősítette meg. Saját tapasztalatunk azt mutatja, hogy az MMF-et jobban tolerálták a betegek.

Összefoglalva elmondható, hogy az ANCA-asszociált vasculitis gyors progressziójú, súlyos megbetegedés. A későn felfedezett betegség visszafordíthatatlan szervi károsodásokkal járhat. Ezért fontos a mielőbbi centrumba utalás, diagnosztika és az agresszív immunterápia megkezdése.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat az OTKA-K-142728 pályázat támogatásával készült.

Irodalom

- Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suarez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(Suppl1):i14-22. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv022>.
- Tulassay T. Gyermeknefrológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2021.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):798-806. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.116657>.
- Calatroni M, Consonni F, Allinovi M, Bettiol A, Jawa N, Fiasella S, et al. Prognostic Factors and Long-Term Outcome with ANCA-Associated Kidney Vasculitis in Childhood. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(7):1043-51. Epub 20210526. <https://doi.org/10.2215/CJN.19181220>.
- Fukuoka K, Kishimoto M, Kawakami T, Komagata Y, Kaname S. Plasma-pheresis for systemic vasculitis. *Ther Apher Dial* 2022;26(3):493-506. Epub 20220316. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13829>.
- Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4):776-84. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(03\)00025-8](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(03)00025-8).
- Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, Wonka A, Rupperecht HD. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1403-11. Epub 20040406. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh161>.
- Pepper RJ, Chanouzas D, Tarzi R, Little MA, Casian A, Walsh M, et al. Intravenous cyclophosphamide and plasmapheresis in dialysis-dependent ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(2):219-24. Epub 20121115. <https://doi.org/10.2215/CJN.03680412>.
- Park PG, Song JJ, Park YB, Lee SW. Clinical application of low erythrocyte sedimentation rate/high C-reactive protein to antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Clin Lab Anal* 2022;36(2):e24237. Epub 20220108. <https://doi.org/10.1002/jcla.24237>.
- Quintana LF, Perez NS, De Sousa E, Rodas LM, Griffiths MH, Sole M, et al. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(9):1764-9. Epub 20140419. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu084>.
- Ozcelik G, Sonmez HE, Sahin S, Ozagari A, Bayram MT, Cicek RY, et al. Clinical and histopathological prognostic factors affecting the renal outcomes in childhood ANCA-associated vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2019;34(5):847-54. Epub 20190104. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4162-5>.
- Aljuhani M, Makati D, Hoff A, Thompson J, Pellegrino B, Shawwa K, et al. Antibody subtypes and titers predict clinical outcomes in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Int* 2021;41(5):965-72. Epub 20210213. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04802-w>.
- Tsiakas S, Marinaki S, Lionaki S, Boletis J. Plasma Exchange in ANCA-Associated Vasculitis: A Narrative Review. *J Clin Med* 2021;10(21). Epub 20211103. <https://doi.org/10.3390/jcm10215154>.
- Maz M, Chung SA, Abril A, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(8):1349-65. Epub 20210708. <https://doi.org/10.1002/art.41774>.
- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):2180-8. Epub 20070620. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007010090>.
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puechal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382(7):622-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803537>.
- Cybulsky AV, Walsh M, Knoll G, Hladunewich M, Bargman J, Reich H, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis: management of glomerulonephritis in adults. *Am J Kidney Dis* 2014;63(3):363-77. Epub 20140111. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.12.001>.
- Little MA, Hassan B, Jacques S, Game D, Salisbury E, Courtney AE, et al. Renal transplantation in systemic vasculitis: when is it safe? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(10):3219-25. Epub 20090713. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp347>.
- Hruskova Z, Tesar V, Geetha D. Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Current Perspectives. *Kidney Blood Press Res* 2020;45(2):157-65. Epub 20200219. <https://doi.org/10.1159/000505660>.
- Cordova-Sanchez BM, Mejia-Vilet JM, Morales-Buenrostro LE, Loyola-Rodriguez G, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Clinical presentation and outcome prediction of clinical, serological, and histopathological classification schemes in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *Clin Rheumatol* 2016;35(7):1805-16. Epub 20160206. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3195-z>.
- Lee YJ, Ahn SM, Oh JS, Kim YG, Lee CK, Yoo B, et al. Prognostic value of proteinuria monitoring in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2023;27(8):672-9. Epub 20230424. <https://doi.org/10.1007/s10157-023-02352-y>.
- de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(8):2264-74. Epub 20060706. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005080870>.
- Rhee RL, Davis JC, Ding L, Fervenza FC, Hoffman GS, Kallenberg CGM, et al. The Utility of Urinalysis in Determining the Risk of Renal Relapse in ANCA-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(2):251-7. Epub 20180125. <https://doi.org/10.2215/CJN.04160417>.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>.
- de Jonge ME, Huitema AD, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(11):1135-64. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544110-00003>.
- Mahi SL, Bahram S, Harambat J, Allard L, Merlin E, Belot A, et al. Pediatric ANCA vasculitis: clinical presentation, treatment, and outcomes in a French retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2023;38(8):2649-58. Epub 20230109. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05855-0>.
- Woerner K, Nachman PH. What Is the Best Maintenance Therapy for ANCA Vasculitis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(12):1906-8. Epub 20211109. <https://doi.org/10.2215/CJN.09210721>.
- McClure ME, Zhu Y, Smith RM, Gopaluni S, Tieu J, Pope T, et al. Long-term maintenance rituximab for ANCA-associated vasculitis: relapse and infection prediction models. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(3):1491-501. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa541>.
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(21):2381-8. Epub 20101108. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1658>.