

ESETISMERTETÉS

Mi áll a perzisztáló proteinuria hátterében? Diótörő jelenség és glomerularis betegség együttes diagnózisa

HORVÁTH Orsolya, PIFFKÓ-VESELKA Dalma (oh.), MIKES Bálint, CSIZEK Zsófia, SZABÓ Attila, REUSZ György

Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Bókay utcai részlege, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: Mikroszkópos vérvelés mellett perzisztáló proteinuria a gyakorló nefrológus figyelmét progresszív vesebetegségekre hívja fel. Emellett azonban időszakos vérvelés és fehérjevelés hátterében benignus kórkép, a diótörő jelenség is állhat. Glomerularis betegség együttes fennállása esetén a két kórkép elkülönítése kihívást jelenthet.

Esetismertetés: Egy 15 éves fiú esetét mutatjuk be, aki Schönlein–Henoch-purpura miatt áll gondozásunk alatt. Kezdeti bőrérzettség és bélérzettség után makroszkópos, majd mikroszkópos haematuriát és szignifikáns mértékű proteinuriát észleltünk, amit a Schönlein–Henoch-purpura okozta nephropathiának véleményeztünk. Prednizolon- és ACE-gátló kezelésben részesült. A jó terápiás válasz ellenére, légúti infekció hiányában, területen testmozgás mellett gyűjtött vizeletből több alkalommal észleltünk kiugró proteinuria- (0,5–1,5 g/l) értéket. Vesebiopsziát indikáltunk, azonban kórházi obszerváció, fekvő testhelyzet mellett a fehérjevelés spontán szűnt. Vékony testalkata miatt felmerült ismert glomerularis betegsége mellett diótörő jelenség szerepe, amit hasi ultrahangvizsgálattal igazoltunk. Glomerularis betegség aktivitását a diótörő jelenség diagnózisa után kizárólag fekvő testhelyzet után vett portiós vizeletminták segítségével követtük tovább. ACE-gátló kezelés mellett a proteinuria mértéke a továbbiakban fiziológiás volt infekciómentes állapotban.

Konklúzió: Főként vékony, atletikus testalkatú gyermek, akár felnőtt glomerularis betegségben szenvedő páciens gondozása során, időszakosan, fizikai terhelés után jelentkező proteinuria esetén gondoljunk egyidejű orthostaticus eredetre, diótörő jelenség fennállására. A Doppler-vizsgálattal kiegészített hasi ultrahangvizsgálat segíthet azonosítani ezen eseteket.

Kulcsszavak: haematuria, proteinuria, glomerularis betegség, Schönlein–Henoch-purpura, diótörő jelenség

Combined definition of nutcracker syndrome and glomerular disease

Horváth O, Piffkó-Veszeka D, Mikes B, Csizek Zs, Szabó A, Reusz Gy

SUMMARY

Introduction: Microscopic hematuria and proteinuria are signs of progressive glomerular disease. However, benign disorders could also stay in the background, as nutcracker syndrome. Differencing glomerular activity and nutcracker phenomenon would lead to diagnostical challenge.

Case report: We report the case of a 15-year old boy, who was treated with Schönlein-Henoch purpura in our centre. Presenting symptoms were skin and bowel involvement, followed by macroscopic and later microscopic hematuria and proteinuria. He was defined with Schönlein-Henoch purpura nephritis. Despite of the good therapeutical response to prednisolon and ACE-inhibitor therapy, in the lack of any upper airway infections, intermittent significant proteinuria (0.5-1.5 g/l) was detected in collected urine samples. Physical activity was allowed during the urine collection. Kidney biopsy was planned, however, during the observational period in hospital, in rest, proteinuria vanished. Due to his athletic build, we suspected nutcracker syndrome, and the diagnosis was proved by Doppler ultrasound. Since the definition of nutcracker syndrome, the activity

Levelező szerző:

Dr. Horváth Orsolya,
Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Bókay utcai részlege;
1083 Budapest, Bókay J. u. 53.
E-mail: horvath.orsolya@semmelweis.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.28.035>

Hypertonia és Nephrologia
2024;28(6):285-8.

of his glomerular disease was followed by only morning spot urine samples. On ACE-inhibitor treatment the degree of proteinuria remained physiological in the lack of infections.

Conclusion: Nutcracker syndrome as an orthostatic cause of proteinuria should be considered in thin and athletic patients with ongoing glomerular disease in remission, if intermittent proteinuria after physical activity is detected. Doppler ultrasound would help to diagnose such cases.

Keywords: hematuria, proteinuria, glomerular disease, Schönlein–Henoch purpura, nutcracker syndrome

Bevezetés

A vérvizelés és esetlegesen a hozzá társuló proteinuria differenciáldiagnózisának alapvető pillére a glomerularis és nem glomerularis okok elkülönítése (1). Ritka esetben a vérvizelésnek és proteinuriának több oka, eredete lehet, amely a gyermeknefrológiában külön kihívást jelent.

IgA-nephropathia és a szövettanilag hasonló Schönlein–Henoch-purpura okozta nephropathia (SCH-HN) a glomerulonephritis gyakori okai gyermekkorban, felnőttkorban pedig a leggyakoribb glomerulonephritisek világszerte (2). Mindkét nephropathia az aberráns glikolizált IgA₁ összetételű glomerularis depozitumok eredménye, azonban a két kórkép egyéb szövettani jellemzői és a klinikai tünetek különböznek. A Schönlein–Henoch-purpurás betegek mintegy 30%-ánál jelentkezik nephritis, amelyben az akut epizódok gyulladásos glomerularis elváltozásokkal járnak (1, 2). Mint gyakori glomerulonephritisek, a Schönlein–Henoch-purpura okozta nephropathia a glomerularis haematuria egyik leggyakoribb oka gyermekkorban, amelyhez változó mértékű fehérjevizelés társulhat (1, 3).

A haematuria és proteinuria együttes fennállásának differenciáldiagnózisakor azonban a nem glomerularis kórképeket is figyelembe kell vennünk (1, 3).

Diótörő jelenségnek nevezzük, amikor a bal oldali vesevénát az aorta és az arteria mesenterica superior összenyomják, amely a bal oldali vesevénában pangáshoz vezet (1. ábra) (4, 5). A betegek kétharmada a diagnózisakor klinikailag tünetmentes, és leggyakoribb laboratóriumi eltérések az orthostaticus proteinuria és a mikroszkópos haematuria (4).

Glomerularis eredetű vérvizelés esetén a vörösvérsejtek glomerularis bazálmembrán-szakadásain történő áthaladás, majd a tubulusokban áramló szűrlet koncentráció- és vegytartásváltozása során sérülhetnek meg (6).

Ezzel szemben diótörő jelenség során a vérvizelés eredete postglomerularis: az érkompresszió következtében a bal oldali vesevénában és bal oldali gonadalis vénákban a nyomás megnő, amely áttöri a kis venulák és gyűjtőcsatornák közötti falakat a veseparenchymában (1, 5). A megnövekedett nyomás a vérvizelés mellett változó mértékű fehérjevizeléshez is vezet.

Glomerularis károsodásra utaló jelet diótörő jelenség során nem dokumentáltak (4). Schönlein–Henoch-purpura okozta nephropathiás betegekben a glomerularis haematuria éveken át perzisztálhat, azonban a vérvizelés és fehérjevizelés együttese a progresszív vesebetegség jele lehet (1). Amennyiben a proteinuria a glomerularis károsodás eredménye, ACE-gátló

vagy angiotenzinreceptor-blokkoló kezelés, további progresszió esetén pedig vesebiopszia és immunszuppresszív kezelés lehet indokolt (7).

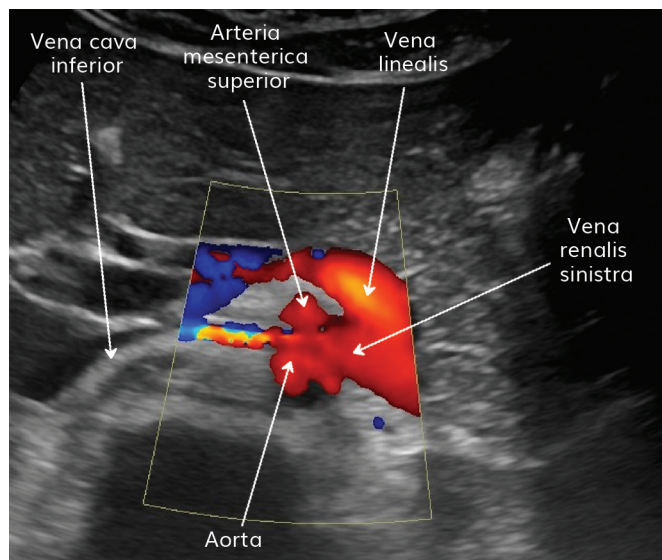
Esetismertetés

Egy most 15 éves fiú esetét mutatjuk be, aki Schönlein–Henoch-purpura miatt 13 éves kora óta állt gondozásunk alatt. Kezdeti prezentációs tünetei a lábszárakon és farpofán megjelenő purpurák voltak, amelyek idővel szimmetrikusan az egész végtagon és törzsön is megjelentek. A purpurákat hasi fájdalom, véres széklet és vérhányás követte. A székletvérteszt pozitív eredménye mellett hasi ultrahangvizsgálattal 5 cm hosszú megvastagodott ileumszakaszt írtak le. Betegségének kórlefolyását és kezelését a 2. ábrán szemléltetjük. Tekintettel szignifikáns hasi fájdalmára, makroszkóposan véres székletére és a hasi ultrahangon észlelt megvastagodott bélszakaszra, a vasculitis bélérintettsége miatt 2 mg/kg prednizonkezelést indítottunk, amely mellett állapota javult. Negatív hasi státusz mellett a szteroidterápia elhagyhatóvá vált. Ekkor nephritisre utaló jelet még nem találtunk, vizeletüledéke negatív volt. Fél évvel később, vírusfertőzéset követően a purpurák ismét aktívvá váltak, véres széklet jelentkezett. Rutin-vizeletvizsgálat során ekkor azonban már mikroszkópos glomerularis haematuriát és nagymértékű proteinuriát észleltünk. Az ajánlásoknak megfelelően nephropathia miatt első vonalban ACE-gátló ramiprilterápiát indítottunk.

A gyermekkori ajánlásoknak megfelelően a proteinuria mértékét a 24 órás gyűjtött vizelet eredménye alapján monitoroztuk. Mellette szülői aggodalomból napközbeni portiók vizeletmérések is történtek. Trigger hiányában, infekciómentes állapotban, makroszkópos haematuriával járó epizód nélkül több alkalommal megmagyarázhatatlan kiugró proteinuriával járó epizódokat (0,5–1,5 g/l) észleltünk az ACE-gátló szedése mellett. Egy alkalommal betegünket emiatt vesebiopsziára előjegyeztük, azonban kórházi obszervációja alatt a biopsziára történő előkészítés közben a proteinuria ágyban fekvő helyzetben fiziológiássá vált.

Főként aktív testmozgással járó iskolanapokon észlelt proteinuria miatt atletikus testalkatú kamasz betegünknel felmerült a diótörő jelenség egyidejű jelenléte glomerularis betegsége mellett. Ennek igazolására hasi ultrahangvizsgálatot végeztünk, amelyen – ahogy vártuk – diótörő jelenség ábrázolódott (1. ábra). Az időszakos fehérjevizelést magyarázó anatómiai ok ismeretében a továbbiakban kizárólag pihenés utáni reggeli első portiók vizeletmintából meghatározott fehér-

1. ábra. Diótörő jelenség betegünkénél. (A nyilak az anatómiai képletekre mutatnak: az arteria mesenterica superior és az aorta a bal oldali vena renalis kívülről komprimálják.) Semmelweis Egyetem Gyermekklinika Bókay utcai részlegének saját képanyagából



jekoncentráció-mérésekkel követtük a glomerularis betegség aktivitását. További kiugró fehérjevizelést nem észleltünk, a proteinuria mértéke infekciómentes állapotban 300 mg/l koncentráció alatt maradt. Az ACE-gátló kezelést monoterápiában

folytattuk, vesebiopszia végzésétől és immunuszuppresszív kezeléstől eltekintettünk (2. ábra).

Obszervációja alatt mikroszkópos haematuria mindvégig perzisztált, azonban infekció esetén sem észleltünk újabb purpurákat.

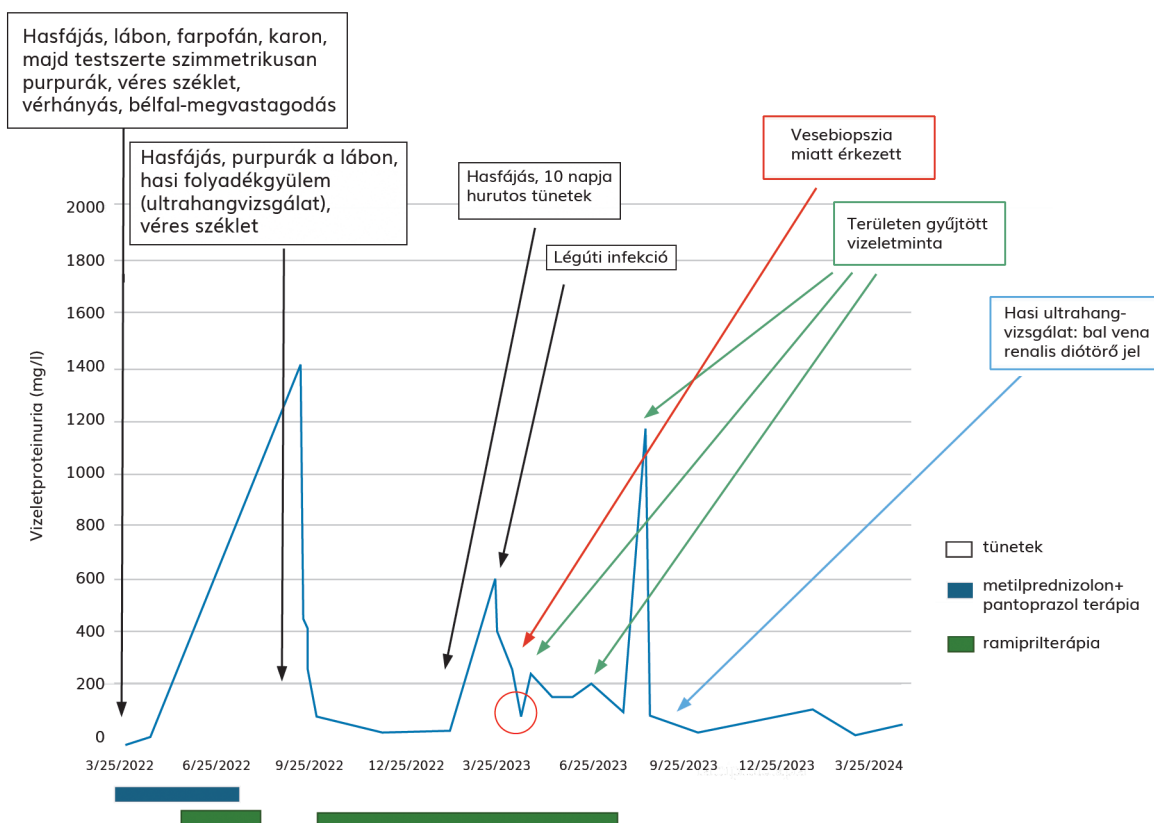
Megbeszélés

Esetismertetésünkben egy 15 éves kamaszfiú kórtörténetét mutatjuk be, akinél ismert glomerularis betegsége, a Schönlein–Henoch-purpura okozta nephropathia ellenére változó mértékű proteinuriáját nem glomerularis ok, az aszténiás testalkathoz társuló diótörő jelenség magyarázza.

Schönlein–Henoch-purpura esetén a vérvezelés tartósan fennállhat, és fertőzések esetén makroszkópos mértékűvé válhat, azonban nem tekintendő prognosztikai tényezőnek. Azonban a perzisztáló enyhe vagy mérsékelt fehérjevizelés már súlyos glomerularis eltérések jele lehet, amelyet vesebiopszia segítségével azonosíthatunk (1). Vesebiopsziát a 2021-es KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) nemzetközi ajánlásnak megfelelően azon Schönlein–Henoch-purpurás esetekben végzünk, ahol a fehérjevizelés >500 mg/m²/nap feletti szinten perzisztál vagy a szérum kreatinin-koncentráció emelkedik (7).

Megmagyarázhatatlan eredetű haematuria és/vagy proteinuria esetén, főként aszténiás testalkatú kamaszok esetén, minden esetben gondolni kell diótörő jelenségre is, hiszen alacsony testtömegindex esetén gyakrabban fordul elő (4, 8). Összességében jóindulatú elváltozásnak tartjuk, amely

2. ábra. A betegség lefolyása – Schönlein–Henoch-purpura okozta nephropathia és diótörő jelenség kettőse a hullámzó proteinuria hátterében



UH = ultrahangvizsgálat

a testtömegindex növekedésével, az életkor előrehaladtával az esetek döntő többségében spontán megszűnik. Ennek megfelelően első vonalbeli kezelése konzervatív (4, 9). Ritka esetben azonban, amikor a diótörő jelenség jelentős klinikai tünetekkel, nagy fájdalommal jár, sebészeti beavatkozás lehet szükséges. Ez történhet nyílt műtét során sebészeti repozícióval. Manapság azonban népszerűbbek a noninvazív technikák, a vena renalis stentelése laparoszko-pos vagy endovascularis beavatkozással (10).

A megnövekedett vénás nyomás a gonadalis vénákban és a medence vénáiban kollaterálisok képződéséhez vezethet, amelynek külső fizikális jele lehet a bal oldali varicocele (5). A varicocele megnövekedett vénás nyomáshoz és emelkedett testicularis hőmérséklethez, csökkent spermiumszámhoz vezethet (11). Hosszú távú következményeként kiemelendő, hogy ez a korrigálható infertilitás leggyakoribb oka férfiakban (11). Ennek megfelelően a modern asszisztált reprodukciós eljárások érájában a varicocele sebészeti korrekciójának indikációi jelenleg átalakulnak (12).

Egy ázsiai központban 2005 és 2012 között az összes IgA-nephropathia miatt gondozott beteg anyagát áttekintették, ahol a 146 esetből 10 betegnél találtak egyidejű diótörő jelenséget. Ezen adatok alapján az ázsiai populációban a két betegség együttes fennállásának prevalenciája 6,8% volt (13). Glomerularis betegség és diótörő jelenség egyidejű fennállása esetén a betegség aktivitása, a proteinuria mértéke gyermekek esetén is a nyugalmi reggeli első portióis vizelet eredménye alapján követhető.

Amennyiben infekciós eredetű trigger hiányában IgA-nephropathia vagy Schönlein–Henoch-purpurához társult nephropathia miatt gondozott betegnél megmagyarázhatatlan makroszkópos vérrelézéses epizódot vagy kiugró fehérjevizeletértéket észlelnénk, javasolt kizárni a diótörő jelenséget, mielőtt immunszuppresszív kezelést indítanánk vagy vesebiopsziát indítanánk.

Miután a páciens betegségének aktivitását kizárólag reggeli első vizeletmintával követtük tovább, a követési idő fennálló részében proteinuriát már nem észleltünk. Emiatt a vesebiopszia elvégzésétől eltekintettünk.

Konklúzió

A vascularis kompresszió és az IgA-nephropathia vagy Schönlein–Henoch-nephropathia kialakulása között összefüggés

nem ismert. Főként vékony, atletikus testalkatú gyermek, akár felnőtt glomerularis betegségben szenvedő páciens gondozása során, időszakosan, fizikai terhelés után jelentkező proteinuria esetén gondoljunk egyidejű orthostaticus eredetre, diótörő jelenség fennállására. A Doppler-vizsgálattal kiegészített hasi ultrahangvizsgálat segíthet azonosítani ezen eseteket.

Irodalom

1. Horváth O, Szabó AJ, Reusz GS. How to define and assess the clinically significant causes of hematuria in childhood. *Pediatr Nephrol* 2023;38:2549-62. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05746-4>
2. Coppo R. Pediatric IgA Nephropathy in Europe. *Kidney Dis* 2019;5:182-8. <https://doi.org/10.1159/000495751>
3. Horváth O, Szabó AJ, Várkonyi I, és mtsai. A vérrelézés okai gyermekkorban – a korszerű diagnosztika a kivizsgálás tükrében. [Causes of hematuria in childhood – current diagnosis and management]. *Orv Hetil* 2024;165:1067-78. Hungarian. <https://doi.org/10.1556/650.2024.33073>
4. Akdemir I, Mekik Akar E, Yilmaz S, et al. Nutcracker syndrome in pediatrics: initial findings and long-term follow-up results. *Pediatr Nephrol* 2024;39:799-806. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-06150-2>
5. Kolber MK, Cui Z, Chen CK, et al. Nutcracker syndrome: diagnosis and therapy. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021;11:1140-49. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-160>
6. Reusz GS, Tulassay T, Miltenyi M. Differentiation of glomerular and non-glomerular hematuria. *Lancet* 1988;8601:50.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100:S1-S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
8. Wang C, Wang F, Zhao B, et al. Coexisting nutcracker phenomenon and superior mesenteric artery syndrome in a patient with IgA nephropathy: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e26611. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026611>
9. Shin JJ, Park JM, Lee SM, et al. Factors affecting spontaneous resolution of hematuria in childhood nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:609-13. <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1799-z>
10. Ananthan K, Onida S, Davies AH. Nutcracker Syndrome: An Update on Current Diagnostic Criteria and Management Guidelines. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53:886-94. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.02.015>
11. Bagheri SM, Khajehasani F, Iraj H, et al. A Novel Method for Investigating the Role of Reflux Pattern in Color Doppler Ultrasound for Grading of Varicocele. *Sci Rep* 2018;8:6517. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24890-2>
12. Ficarra V, Crestani A, Novara G, et al. Varicocele repair for infertility: what is the evidence? *Curr Opin Urol* 2012;22:489-94. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e328358e115>
13. Imai N, Shirai S, Shibagaki Y, et al. Nutcracker phenomenon in IgA nephropathy. *Clin Kidney J* 2014;7:325-6. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfu030>