

Dr. Polner Kálmán

Cystás vesebetegségek

A cystás vesebetegségeknek két nagy csoportja különíthető el, az örökletes és a nem örökletes formák.

Az örökletes vesebetegségek között legjelentősebbek a polycystás vesebetegségek, ezek egyik típusa a gyermekkorban megjelenő, autosom recessiv módon, a másik formája a felnőttkori manifesztálódású, autosom dominans módon öröklődő polycystás vesebetegség. Ritkábban előforduló egyéb örökletes betegségek között található a medulláris cystás vesebetegségek, melyek autosom recessiv öröklődést mutatnak a von Hippel-Lindau betegség, valamint a sclerosis tuberosa, melyek öröklődése autosom dominans.

A nem örökletes vesebetegségek közé tartozik a veleszületett multicystás dysplasia, melyet gyakran egyéb congenitalis fejlődési rendellenességek kísérnek. A kor előrehaladtával egyre gyakrabban igazolható szerzett elváltozás az egyszerű cysta képződés, és az utóbbi évtizedekben a dializált betegeken felismert, malignus elfajlásra hajlamos, úgynevezett szerzett cystás vesebetegség.

Örökletes cystás vesebetegségek Autosom dominans polycystás vese (ADPCV) Pathogenetikai sajátosságok

Az ADPCV, vagy más néven felnőttkori polycystás vesebetegség a leggyakrabban előforduló örökletes vesebetegség, ahol a kóros gén - amely egy membran glycoprotein, a polycystin termelődését determinálja - a 16-os kromoszóma rövid karján található. Az öröklődés menet autosom dominans, ami azt jelenti, hogy az egyik szülő betegsége esetén az utódokban az ADPCV manifesztálódásának elméleti valószínűsége

50 százalék. Ily módon jellemző a családi halmozódás, aminek tisztázására minden családtag szűrővizsgálatát el kell végezni. Az esetek mintegy 10 százalékában mutáció okozza a pathológiás génstruktúrát, ilyenkor családi előzmény nincs. A betegség születési gyakorisága 1:400 - 1:1000 között van, a nemek közötti megoszlás 50 százalékos. Epidemiológiai vizsgálatok azt igazolták, hogy a betegség ritkán fordul elő Afrikában, az USA-ban a fehér lakosság körében gyakoribb, mint a néger lakoságnál¹. Magyarországon az ADPCV gyakrabban fordul elő a cigány lakosságban, mint a népesség egyéb populációinál².

A vesebetegség mellett igen gyakran észlelhető más szervek, így a máj, pancreas, tüdő, lép cystás elfajulása és kötőszöveti gyengeséggel magyarázható egyéb szervi rendellenességek, mint például intracranialis erek aneurizmája, mitralis prolapsus, illetve egyéb szívbillentyű elváltozások, béldiverticulosis, inguinalis és umbilicalis hernia, stb. A kutatók közül többen is, mint Grantham, Gabow, Hossack, Kaehny és társai hangot adtak azon véleményüknek, miszerint a polycystás vesebetegség egy systemás kötőszöveti rendellenesség lenne, ahol a többszervi manifesztáció közül kétségtelenül a leggyakrabban érintett szerv a vese^{3,4,5,6}.

Morphológiai elváltozások a polycystás vesében

Az ADPCV lényege a mindkét vesét érintő, különböző nagyságú és lokalizációjú cysták kialakulása és progresszív növekedése, aminek következtében a vesék kórosan megnagyobbodnak. Kérdés, hogy mi vezet a cysták képződéséhez, illetve azok növekedéséhez? Az esetek 96 százalékában a PKD1 locuson kódolt polycystin nevű strukturális protein oka a betegségnek, amely a vese tubulusok, illetve egyéb szervekben

lakult cysták falát alkotó epithel sejtek membránjában mutatható ki. A polycystin abnormális epithel sejtek kialakulásával károsítja a sejt-sejt és a sejt-mátrix közötti interakciót, megteremtve ezáltal a cystaképződés strukturális feltételeit⁷. A cysták kialakulását a vesében az epithel sejtek proliferációja és polypoid hyperplasiája obstrukciós mechanizmussal is okozhatja, mely folyamatot a renotrop növekedési faktor és más toxikus eredetű cystogen anyagok stimulálnak^{8,9,10,11}. Ugyanakkor a cystaképződés és annak progresszív növekedése elképzelhetetlen a folyadék akkumulációja nélkül. Honnan származik a cystát megtöltő folyadék? A vizsgálatok azt igazolják, hogy míg a kezdeti állapotban az obstrukciós cystáknál a glomeruláris filtráció a tubularis epithelsejtek absorptios kapacitásától függően vezet a cystanövekedés progresszióját meghatározó folyadék akkumulálódáshoz, addig az 1 mm-nél nagyobb, a vese tubulusaival nem közlekedő, önálló vak tasakként perzisztáló cysták folyadéktartalma az epithelsejtek aktív transzportfolyamataitól függ. Amíg a cystafal epithel sejtjeinek secretioja és resorptioja egyensúlyban van, addig a cysta nem növekszik. Az epithelsejtek aktív iontranszportja meghatározó szerepet játszik a folyadék akkumulálódásban. Az iontranszportban kiemelkedő jelentőségű a Na⁺ - K⁺-ATP-ase működése¹². Egyes megfigyelések arra utalnak, hogy a cysták között vannak olyanok, ahol jelentős Na⁺ gradiens mutatható ki a cystafolyadék és a plazma között, ezek az úgynevezett gradiens cysták, és vannak olyan cysták, melyek bennéjükben Na⁺ tartalma azonos a plazmával és annak változását passzív módon követik, ezek az úgynevezett nongradiens cysták. A nongradiens cysták nem vesznek részt a cystás vesebetegség további progressziójában¹³. A genetikai

Dr. Polner Kálmán
Szent Margit Kórház
II. Belgyógyászati Osztály
1032 Budapest, Bécsi út 132.

és strukturális abnormitások megnyilvánulását a környezeti tényezők módosítják, meghatározva ezzel a betegség progresszióját. Ilyen tényezők az infekciókkal összefüggő endotoxinok, az ischaemia, valamint a károsító hatás fennállásának időtartama^{11,15}.

A cysták a gyűjtőcsatorna és a nephron bármelyik szakaszán kialakulhatnak, bennük víztiszta, de kóros esetben lehet zavaros, véres, gennyes. Az ultrahang (UH) és computer tomographia (CT) vizsgálat alapján a vesét akkor tarthatjuk polycystásnak, ha az méreteiben megnagyobbodott, és legalább 3 cysta biztosan verifikálható benne. Fiatal korban a cysták nagy része UH és CT felbontóképesége alatt van, így gyanújel esetén célszerű a negatív vizsgálatokat időszakosan megismételni.

Az ADPCV klinikai sajátosságai

Az ADPCV ritkán manifesztálódik gyermekkorban. Típusosan a betegség 3-4 évtizedig panaszmentesen zajlik, majd a 4-5. évtizedben veseelégtelenséghez vezet. A betegek egy része azonban akár a 70 éves kort is megélheti klinikai tünetek nélkül. A dialízis igény 40 év alatt 2 százalék, 50 év alatt 20-25 százalék, 60 év alatt 35-45 százalék, 70 év alatt 50-75 százalék¹⁶.

A polycystás vesebetegség leggyakoribb tünete az egyenetlen felszínű, kétoldali vesemegnagyobbodás. A vese méretének növekedése a cysták progressziójával függ össze. A cysták 1-2 mm-től akár 8-10 cm nagyságot is elérhetnek. A fokozódó térfoglalás a környező szervekre gyakorolt kompresszió, valamint a vese nyomásérzékenysége gyakran okoz tompa deréktáji fájdalmat, mely mozgásra fokozódik. A fájdalom élessé, vagy görcsössé válhat a cysta rupturája, bevérzése, vagy infekciója esetén, valamint ha elfolyási akadály lép fel akár az ureter külső kompressziója (cysta, tumor), akár intraluminális terime (vesekő, véralvadék, tumor) következtében.

Az ADPCV tünetmentes stádium

mában a legkorábban kimutatható vesefunkciós zavar a koncentrációképesség beszűkülése. A proteinuria általában enyhe, a betegség progressziójával párhuzamosan fokozódhat, de a 3gr/die értéket nem haladja meg¹.

A recidiváló húgyúti infekciók a polycystás vesebetegségek legsúlyosabb klinikai problémái közé tartoznak. Az infekció lehet alsó-, vagy felső húgyúti, ez utóbbi gyakran ascendáló módon alakul ki és bakteriális interstitialis nephritist okoz. A cysták inficiálódása komoly diagnosztikus és terápiás problémát jelent, ugyanis ilyenkor a vizeletből baktérium nem tenyészik ki és célzott antibiotikus kezelést pozitív hemokultúra, vagy a fertőzött cysta percutan punkciójából nyert tenyésztés alapján lehet csak bevezetni^{17,18}. Így külön gondot jelent az adequat antibiotikus kezelés megválasztása, amit tovább bonyolít az a probléma, hogy a cysták falán a gyógyszerek nagy része nem képes penetrálni. További gondot jelent a terápiában, ha a beteg már beszűkült veseunkciókkal rendelkezik. Ilyenkor célszerű a beteget megfelelő szakintézetbe utalni.

A polycystás vesebetegségben a húgyúti infekcióra prediszponáló tényezők a vesekövesség, a vizelet pangás, az idősebb kor és a női nem. A klinikai tapasztalatok szerint a nőknél egyértelműen gyakoribb mind a húgyúti infekció, mind pedig a cysta inficiálódás¹⁹. A dializált polycystás betegeknél antibiotikumra rezisztens, elhúzódó lázas állapot, esetleg tartós deréktáji fájdalom alakul ki, akkor cysta infekcióra, illetve ennek szövődményeként perinephritikus tályog kialakulására kell gondolni. Ilyenkor diagnosztikus értékű lehet a CT vizsgálat és a gallium scintigraphia. Kétes esetben is érdemes a nephrectomia mellett dönteni, mivel ha a beteg vesetranszplantációra kerül, az immunosuppresszív kezelés fatális kimenetelű septicus állapotba sodorhatja.

A polycystás vesebetegeknél gyakori a vesekőképződés, amely a betegség kezdetén mintegy 15

százalékos, az előrehaladott stádiumban 20 százalékos előfordulási arányt mutat²⁰. A kőképződés az esetek felében panaszt nem okoz, a vesekő leggyakrabban húgysavkő, ritkábban calcium oxalát kő²¹.

A hipertónia az ADPCV betegek leggyakoribb tünete. Zeier betegeinél korai jelként az esetek 81 százalékában, késői szövődményként 92 százalékában volt kimutatható²⁰. Gonzalo és munkatársai felmérése szerint a polycystás vesebetegség első tünete 51 százalékban a hipertónia volt³⁷. A hipertónia fennállása mind a betegség progresszióját, mind pedig cardiovascularis szövődmények kialakulását nagymértékben elősegíti. Iglesias beteganyagában a nem hipertóniás ADPCV betegek 20 éves túlélési aránya 60 százalék, a hipertóniás betegeknél azonban alig több mint 20 százalék. A polycystás vesebetegek hipertóniájának adequat kezelése a betegek életkilátása szempontjából döntő jelentőségű²².

Noha az ADPCV betegeknél a nephronok csupán 5 százalékában alakul ki cystikus elfajulás és a cystáknak is csak egy része mutat progresszív növekedést, mégis az esetek jelentős hányadában a folyamat veseelégtelenségbe torkollik. A vesefunkciók beszűkülése és a vese nagysága között szoros pozitív összefüggést figyeltek meg. Veseelégtelenség stádiumában a vese hosszúsága nőknél átlagosan 18,05 cm, férfiaknál 19,88 cm volt²³. A veseelégtelenség progressziójában a legfontosabb szerepet a hipertónia és a recidiváló parenchyma infekció játssza interstitialis fibrózis kialakulása miatt. Így a polycystás betegek rendszeres gondozása során a hipertónia beállításának és az infekciók szanálásának kiemelkedő jelentősége van^{1,22,24}. A terápiás céllal végzett, sclerotizálással egybekötött percutan cysta punkciók és dekompressziós műtétek látványos sikereket produkálhatnak a fájdalom megszüntetése, vagy a vérnyomás csökkentése terén, de hatásuk a betegség hosszútávú kimenetelére még egyértelműen nem tisztázott^{25,26}. A polycystás veseelégtelen

beteg dialízis és transzplantációs kezelése speciális kérdéseket vet fel. A polycystás vese komplikációi transzplantáció után is fenyegetnek, ezért több szerző a preventív céllal végzett bilaterális nephrectomiát ajánlotta^{27,28,29}. Ma már egyéni mérlegelés alapján döntünk a nephrectomia elvégzése mellett, mivel a műtéti kockázat nem elhanyagolható.

Az ADPCV és a malignus elfajulás összefüggése ma sem egyértelműen tisztázott. Tény, hogy számos esetben beszámoltak polycystás vese és tumor együttes előfordulásáról^{12,30,31,32}. A polycystás vese tumoros elfajulása krónikus dialízis kezelés mellett és vesetranszplantáció után nagyobb valószínűséggel fordul elő, ezért gyanújelek esetén erre a lehetőségre gondolni kell^{15,33}.

Az ADPCV betegség extrarenalis manifesztációja

Az ADPCV betegség egyéb szervi manifesztációja lehet cystás és nem cystás eredetű. A cystás elfajulás leggyakrabban a májban, ritkábban a pancreasban, lépben, tüdőben, agyban, vagy az ováriumban mutatható ki. A májcysta az ADPCV betegség leggyakoribb extrarenalis manifesztációja. A nem azotémiás ADPCV betegek mintegy 50 százalékánál lehet májcystát kimutatni. A májcysta előfordulási gyakorisága párhuzamosan nő az életkorral, a vese nagyságával és a veseelégtelenség progressziójával^{3,23}. A máj cystás elfajulása általában nem károsítja a májfunkciókat, de gyakran okoz krónikus fájdalmat. Ilyenkor a nagyobb cysták percutan punkciója és sclerotizációja, esetleg műtéti eltávolítása jön szóba³⁴.

Az ADPCV legfontosabb, nem cystás eredetű extrarenális szervi manifesztációját a cardiovascularis elváltozások jelentik. Hossack munkacsoportja 163 ADPCV beteg echocardiographiás vizsgálata során a betegek 25 százalékánál mitralis, 6 százalékánál tricuspidalis billentyű prolapsust, 31 százalékánál mitralis, 8 százalékánál aorta, 15 százalékánál tricuspidalis regurgitációt tudott igazolni⁵.

A másik, gyakran fatális szövődmenyt okozó vascularis elváltozás az intracranialis aneurisma. Előfordulási gyakorisága a vizsgálatok szerint igen tág határok (10-30 százalék) között változik. Gyakran csak az aneurisma rupturája kapcsán, vagy neurologiai tünetek fellépése miatt elvégzett angiographia deríti ki az elváltozást. Az intracranialis aneurisma rupturája az esetek 75 százalékában fatális kimenetelű. A ruptura legsúlyosabb rizikófaktora a hipertónia. Ha agyi aneurismára fény derül, akkor a további teendőket idegsebészettel kell konzultálni és érdemes a 10 mm-nél nagyobb aneurismát megoperáltatni^{6,35,36}.

Nem ritkán egyéb cardiovascularis rendellenességekről is beszámoltak ADPCV betegségben, mint aorta aneurisma, aorta dissectio, atrialis myxoma^{5,38,39}. Nagy a valószínűsége, hogy a polycystás vesebeteg oly gyakori hirtelen halálát a cardiovascularis abnormalitásokkal összefüggő ritmuszavar, embólia, vagy hemorrhagia okozza.

Az ADPCV betegéknél az átlag populációhoz viszonyítva gyakrabban fordul elő colon diverticulosis. Ez Zeier sectios anyagában 7 százalékban bizonyult²⁰. Az elváltozás idősebb korban és dializált betegekben gyakrabban mutatható ki és okozhat fatális kimenetelű szövődmenyeket, nevezetesen diverticulitist, sepsist, bélperforációt³. A hernia szintén gyakori szövődmenyt.

A polycystás vesebeteg halálának oka Fick nagy beteganyagán végzett felmérése szerint 36 százalékban szívelégtelenség, 24 százalékban infekció - ennek 94 százaléka sepsis!, - 12 százalékban neurologiai esemény, ebből 6 százalékban intracranialis aneurisma ruptura, 5 százalékban hipertónia okozta intracerebrális vérzés, 1 százalékban ischemiás stroke volt. Az elhunyt betegek 77 százaléka a krónikus veseelégtelenség stádiumában volt⁴⁰.

Autosom recessiv polycystás vese (ARPCV)

Az ARPCV betegség előfordulási gyakorisága pontosan nem is-

mert, irodalmi adatok 1:10000 és 1:40000 között adják meg. Örökletesmenete autosom recessiv, ami azt jelenti, hogy ha mindkét szülő heterozigóta, akkor a gyermekek között 25 százalékos valószínűséggel lesznek polycystás vesebeteg (a kóros gén szempontjából homozigóták) és 50 százalékos valószínűséggel lesznek látszólag egészséges, de a beteg gént hordozó heterozigóták. Csupán 25 százalék az esélye annak, hogy egészséges gyermek szülessen^{9,41,42}.

Az ARPCV betegségekre jellemző a már az intrauterin életben kialakuló mindkét oldali vesemegnagyobbodás, ami a gyűjtőcsatornák cystikus elfajulásának következménye. A vese cystikus elfajulása mellett a máj is mindig érintett, bilialis malformáció és portalis fibrosis mindig kimutatható.

A gyermekkori polycystás vesebetegséget jellemző hepatikus elváltozások mellett egyéb szervi manifesztációk is előfordulhatnak. Gyakori a pneumothorax kialakulása⁴³.

Az ARPCV betegség szövődmenyei közül a leggyakoribb és legsúlyosabb a veseelégtelenség, mely a perinatalis és a neonatalis formában a betegek korai halálát okozza. A májelégtelenség kialakulása a késői halálozás leggyakoribb oka. A betegek 86 százaléka éli meg a 3 hónapot, 79 százaléka az egy évet, 51 százaléka a 10 évet, és csupán 46 százaléka a 15 évet⁴¹.

Nem örökletes cystás vesebetegségek Multicystás vesedysplasia

A multicystás vesedysplasia veleszületett, nem örökletes vesebetegség. A multicystás vese jelentősen megnagyobbodott, szőlőfürtszerűen elhelyezkedő 1-3 cm-es nagyságú cysták tömegéből áll. A folyamat általában csak az egyik vesét érinti, de lehet kétoldali is. A bilaterális multicystás vesedysplasia fatális kimenetelű, az újszülött az első 3 nap során veseelégtelenségben hal meg. Korábban a féloldali multicystás veselfajulás gyermekkorban csak akkor került felismerésre, ha szövődmenyt okozott. Az UH vizsgálat ma már

lehetővé teszi, hogy a betegséget intrauterin állapotban is biztonságosan diagnosztizálhassuk^{41,44,45}. A multicystás vesék 47 százalékánál az 1-3 éves nyomonkövetés során a cysták nagyfokú regresszióját igazolták. Három év után az esetek 13 százalékában a multicystás vesét nem tudták UH vizsgálattal kimutatni. Ötvenegy eset 5 éves nyomonkövetése során ez az arány 23 százalékkal emelkedett. Ezen megfigyelések alapján felmerül annak valószínűsége, hogy a felnőttkorban észlelt vese agenesia hátterében az esetek egy részében a multicystás vese teljes resorptioja állhat^{44,46}.

Egyszerű vesecysta

Az egyszerű vesecysták általában soliter, ritkábban multiplex formában a vese bármely részén kialakulhatnak, rendszerint egyoldaliak, de lehetnek bilaterálisak is. Lokalizáció szerint elkülöníthetünk perifériás és centrális cystákat. A perifériás cysta a vese felszínén helyezkedik el, abból elődomborodva akár 8-10 cm-es nagyságot is elérhet. A centrális cysták a vese parenchymájában találhatóak, méretük a 2 cm-t ritkán haladják meg. Irodalmi adatok szerint a cysták 73,9 százaléka perifériás és 26,1 százaléka centrális elhelyezkedésű⁴⁷. Az egyszerű vesecysták általában tünetmentesek, korábban többnyire csak a section derültek ki. Az UH vizsgálat rutinszerű elterjedése óta jelentősen

megszaporodott a felismert esetek száma.

Az egyszerű cysták pathogenesise nem tisztázott, de az tény, hogy előfordulásuk gyakorisága az életkor előrehaladásával mutat összefüggést. Nagyszámú vizsgálatok szerint 30 év alatt nem mutatható ki, 30-49 éves korcsoportban 1,7 százalékos, 50-70 éves korcsoportban 11,5 százalékos és 70 év felett 22,1 százalékos az egyszerű cysták előfordulási gyakorisága^{47,48}.

Yasuda nagyszámú betegen végzett vizsgálatai szerint az egyszerű cysták 75,3 százaléka panaszt nem okoz, fájdalomról a betegek 14,7 százaléka tesz említést és 6,4 százaléka számol be hematuriáról. A vizeletvizsgálatok a cysták számától és méretétől függetlenül 12 százalékban proteinuriát, 40 százalékban mikrohematuriat igazoltak⁴⁹. Klinikailag a legjelentősebb kérdés, hogy az életkor előrehaladásával szoros összefüggést mutató cystaképződés és a hasonló tendenciát mutató hipertónia oki kapcsolatba hozható-e? *Lüschner* - feldolgozva az idevágó irodalmi adatokat - egyértelműen úgy foglal állást, hogy a vesecysták hipertóniát provokálnak. Egyes megfigyelések szerint a hipertónia mértéke a vesecysta nagyságával mutat pozitív korrelációt, *Pedersen* viszont úgy véli, hogy nem a cysták nagysága, hanem a lokalizációja a döntő. Ugyanis a centrális cysták a parenchyma komprimálásával loca-

lis ischemiát okoznak, ami a plasma renin aktivitás fokozódásán keresztül secunder hipertóniát provokál⁴⁸.

Szerzett cystás vesebetegségek (SzCVB)

A SzCVB alatt az eredetileg nem cystás vesék kétoldali cystás elfajulását értjük. A SzCVB jelentőségére *Dunill és munkatársainak* 1977-ben közzétett megfigyelése hívta fel a figyelmet, akik 30 krónikusan hemodializált beteg kórbonctani vizsgálata során 14 esetben a vesék bilaterális cystás elfajulását figyelték meg, melyek közül 6 esetben vesetumort is kimutattak. A tumor 5 esetben mikroszkopikus méretű adenoma, egy esetben metastatizáló adenocarcinoma volt⁵⁰. A felismerés klinikai jelentőségét megerősítették azok a kiterjedt vizsgálatok, melyek bizonyították, hogy a hemodializált betegeknél a kezelési idő előrehaladtával a SzCVB egyre nagyobb gyakorisággal fordul elő. Így a kevesebb mint 3 éve dializált betegeknél 44 százalékban, a több mint 3 éve dializáltaknál 79 százalékban, és a több mint 10 éve kezelteknél 90 százalékban mutatható ki cystás elfajulás^{51,52,53}. A SzCVB legfontosabb klinikai tulajdonságát a vesetumorkokkal való összefüggés adja. *Gardner* szerint a SzCVB-ben 14-szer gyakoribb az adenocarcinoma előfordulása, mint a nem cystás veseelégtelenségben⁵⁴.

Irodalom a szerzőnél.

„Nagyszerű dolog” - mondják az orvosok

NÉGYKEZES SZÁMÍTÓGÉP

Az Önéből is kialakítható, hogy munkatársával együtt, vagy felváltva kezelhessék!

Csak egy telefon, és elküldjük Önnek a DAXON billentyűzet-egér-, és monitor duplikálót.

A rendszer összeállítását, valamint a második billentyűzet, egér és monitor beszerzését nyugodtan bízva helyi szakemberére!

DAXON Elektronikai Kft. 1114 Budapest, Eszék u. 12.

T: 361-3366, 06-30-921-7820, Fax: 466-5095 E-mail: info@daxon.hu