

## Immunszerológiai vizsgálatok vesebetegségekben

Dr. Bajcsi Dóra

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika

MANET Klinikai Nephrológiai Bizottság: Dr. Barna István, Dr. Haris Ágnes, Dr. Kóbor Krisztina, Dr. Markóth Csilla, Dr. Pethő Ákos, Dr. Sebők Judit, Dr. Szelestei Tamás, Dr. Tislér András, Dr. Mátyus János

Az immunológia és labordiagnosztika utóbbi évtizedekben bekövetkezett robbanásszerű fejlődése óta az autoimmun betegség pathomechanizmusának egyre alaposabb megismerésével párhuzamosan az immunszerológiai diagnosztikában alkalmazott antitestek száma egyre növekszik. Az antitestek termelődhetnek szerv-, ill. szövetspecifikus antigén ellen (pl. primer membranósus nephropathiában /pMN/), ill. vezethetnek szisztémás autoimmun betegséghez is (pl. systemás lupus erythematosusban /SLE/).<sup>1</sup>

Az antitest vizsgálatokat nem általános szűrésre érdemes használni, hanem adott klinikai gyanú esetén célzott vizsgálatként. Egyes immunszerológiai vizsgálatok lehetnek pozitívak egészséges emberekben is (pl. antinukleáris antitest /ANA/ pozitívitas idősebb emberekben, főleg nőkben előfordulhat), ill. találkozhatunk atípusos antitest pozitívítással malignus kórképek, gyógyszerek, fertőzések esetén (pl. paraneoplasias ANA pozitívitas, anti-neutrophil citoplazmatikus antitest /ANCA/ pozitívitas infektív endocarditisben, gyulladásos bélbetegségben). Vannak olyan antitest vizsgálatok, amelyek a diagnózisban segítenek, de nem prognosztikusak, nem jelzik az aktivitást (pl. SLE-ben ANA pozitívitas), és vannak a diagnosztikus szerep mellett a betegség aktivitásával korreláló, prognosztikus jelentőséggel is bíró antitestek (pl. SLE-ben duplaszálú DNS elleni antitest /anti-dsDNA/ pozitívitas, membranósus nephropathiában foszfolipáz A2-receptor elleni antitest /anti-PLA2R antitest/ pozitívitas). Immunszerológiai vizsgálatok indikálásakor nemcsak azzal kell tisztában lennünk, hogy egy adott betegség klinikai gyanúja esetén milyen antitest vizsgálatot kérjünk, ill. mi a cél antigén, hanem azzal is, hogy az adott antitest diagnosztika mennyire szenzitív, specifikus egy adott betegségre, mennyire tekinthető aktivitási markernek és milyen a prognosztikus értéke. (1. táblázat).

### Nephrosis syndroma, membranósus nephropathia (MN)

**1. ajánlás:** Nephrosis syndroma esetén szekunder eredet (diabetes mellitus, malignitás, vírus infektio, szisztémás autoimmun betegség, paraprotein-asszociált vesebetegség) irányában történő vizsgálatok mellett, annak ismeretében, hogy a felnőttkori nephrosis syndroma leggyakoribb primer oka a membranósus nephropathia (MN), a MN pathogenezisében igazolt antitestek szerológiai vizsgálata indokolt: első lépésben anti-foszfolipáz A2-receptor (anti-PLA2R) meghatározás<sup>2</sup>, majd ennek, ill. a szekunder eredet irányában történő vizsgálatok negativitása esetén thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A) elleni antitest szerológiai vizsgálat szükséges. (2. táblázat) A többi membranósus nephropathiában leírt antitest kimutatása egyelőre nem része a mindennapi klinikai gyakorlatnak.

**2. ajánlás:** Anti-PLA2R és anti-THSD7A pozitívitas az esetek többségében primer membranósus nephropathiára utal (pMN), azonban ezekben az esetekben is el kell végeznünk a szekunder eredet irányában történő vizsgálatokat (pl. malignitás, vírus, autoimmun betegség). A tumorkutatás anti-THSD7A antitest szerológiai pozitívitas esetén különösen indokolt.<sup>3</sup>

## 1-2. ajánlás hátttere:

A pMN pathogenezisében az esetek kb. 70%-ában egy a glomerulusok podocytájában expresszálódó transzmembrán receptor, a PLA2R játszik szerepet<sup>4</sup>, mely ellen antitest termelődés jön létre, subepithelialis immunkomplexek alakulnak ki következményes komplement aktivációval. A glomeruláris filtrációs barrier sérül, és proteinuria, leggyakrabban nephrosis syndroma alakul ki. Az anti-PLA2R antitest diagnosztika segítségével a pMN nagy specificitással diagnosztizálható. Egy nagy metaanalízis 97%-nak igazolta a specificitást a pMN elkülönítésére<sup>5</sup>, azonban Radice és munkatársai azt mutatták ki, hogy pMN-ben bár a szerológiai specificitása a normál vagy más patológiai kontrolltól való elkülönítésben 100, ill. 94.6% volt, azonban a szekunder formáktól való elkülönítésben csak 71.9%<sup>6</sup>. Ezek alapján egyelőre nincs elegendő irodalmi adat arra, hogy az anti-PLA2R antitest pozitívitás esetén egyértelműen pMN-t véleményezzünk, az alap szekunder eredet irányú vizsgálatokat mindenképpen el kell végeznünk.

THSD7A a MN-s esetek kb. 3%-ában szolgál autoantigénként, azonban az anti-PLA2R antitest negatív MN-s esetek 10%-a anti-THSD7A antitest pozitív.<sup>3,7</sup> Az anti-THSD7A antitest pozitív betegek körében a malignitás incidenciája 6-25% közöttinek bizonyult.<sup>3</sup>

**3. ajánlás: Nephrosis syndromában, proteinuriában anti-PLA2R antitest szerológiai pozitívitás esetén elkerülhető a biopszia, ha a beteg eGFR értéke >60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> és alacsony rizikócsoportha tartozik, azaz nem szükséges immunszuppresszív kezelés.<sup>2</sup>**

**4. ajánlás: Nephrosis syndromában, proteinuriában anti-PLA2R antitest szerológiai pozitívitás esetén vesebiopszia indokolt, ha nem típusos a klinikai kép, gyors eGFR csökkenés van, van egyéb immunszerológiai eltérés (pl. SLE-re utaló ANA pozitívitás) vagy a klinikai kép nem javul/progrediál immunszuppresszív kezelés mellett is. Ezen esetekben ugyanis lehet olyan szekunder diagnózis, mely befolyásolhatja a beteg kezelését (emellett a szövettani vizsgálat prognosztikus jelentőséggel is bír).<sup>2</sup>**

**5. ajánlás: Nephrosis syndromában, proteinuriában anti-PLA2R antitest szerológiai pozitívitás esetén amennyiben immunszuppresszív kezelés indikált, a vesebiopszia megfontolandó.<sup>2</sup>**

## 3-5. ajánlás hátttere:

A vesebiopszia diagnózishoz hozzáadott értékét 97 olyan betegen vizsgálták, akinek az anti-PLA2R antitest szerológiai vizsgálata pozitív volt, és nem volt szekunder alapbetegsége utaló klinikai adatuk. A primer diagnózis az összes esetben MN volt, abban a 60 betegben, akiknek akiben eGFR >60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> volt, csak 2 esetben igazolódott más betegség (diabetikus nephropathia és focalis segmentalis glomerulosclerosis), ez azonban a kezelést nem befolyásolta. A 37 beteg esetében, akiknek az eGFR értéke <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> volt, 5 esetben egyéb diagnózis is született (1 interstitialis nephritis, 1 diabetikus nephropathia, 1 acut tubularis necrosis, 2 FSGS és 1 esetben celluláris félholdak). Bár ezt nem vizsgálták, de ezen diagnózisok terápiás döntésekre való hatása nem zárható ki.<sup>8</sup> Ezek alapján anti-PLA2R antitest szerológiai pozitívitás esetén csak a megtartott vesefunkciójú, immunszuppresszív kezelést nem igénylő, típusos klinikai képet mutató esetekben tekinthetünk el a vesebiopsziától.<sup>2,8</sup>

MN-ban a primer és szekunder eredet elkülönítésében segít az anti-PLA2R antitest szerológia, de az esetek többségében még vesebiopszia adja a diagnózist. Amennyiben vesebiopsziára kerül sor, a PLA2R antigén festés pozitívítása és IgG4 dominancia/kodominancia igazolása<sup>9,10</sup> szintén primer eredetet támogatnak, azonban ezek specificitásáról kevesebb irodalmi adat áll rendelkezésre, a fenti metaanalízis<sup>5</sup> szerint a PLA2R antigén festés specificitása alacsonyabb (91%) az anti-PLA2R antitest szerológia specificitásánál.

Az MN pathogenezisében szerepet játszó különböző antigének felfedezése és az adott antigén-asszociált MN fenotípusa alapján a primer és szekunder MN klasszifikáció fokozatosan antigén alapú klasszifikációvá alakul át.<sup>11</sup>

Nephrosis szindrómában az anti-PLAR és anti-THSD7A mellett egyéb etiológiai tényezők szűrésére is szükség lehet (2. táblázat). 2024-es irodalmi adat alapján keringő anti-nephrin antitestek gyakoriak minimal change nephropathiában és primer focalis segmentalis glomerulosclerosisban és aktivitást jelző marker szerepük is felmerül, így várható, hogy a nephrosis syndroma kivizsgálása bővülni fog az anti-nephrin antitest immunszerológiával.<sup>12</sup>

## **Renopulmonalis vasculitis szindrómák, Rapidan progrediáló glomerulonephritisek**

**6. ajánlás: Renopulmonalis szindrómák, rapidan progrediáló glomerulonephritisek (RPGN) esetén ANCA-asszociált vasculitisek (AAV) irányában proteináz-3 elleni ANCA (anti-PR3), myeloperoxidáz elleni ANCA (anti-MPO), anti-glomeruláris basalis membrán (anti-GBM) betegség irányában anti-GBM antitest meghatározás indikált sürgősséggel<sup>2</sup>, emellett SLE kizárása is szükséges, de egyéb kórképek (pl. infekciók, malignitás) is imitálhatnak kisér vasculitist, okozhatnak renopulmonalis szindrómát.**

**7. ajánlás: Az anti-GBM és ANCA kettős szerológiai pozitívítás vizsgálata, főleg az anti-GBM betegség esetén mindenképpen szükséges, ugyanis ez befolyásolja a kezelést (hosszabb fenntartó terápia).<sup>2</sup>**

**8. ajánlás: Anti-GBM betegségben (Goodpasture szindróma, ill. anti-GBM glomerulonephritis) az anti-GBM titer aktivitást jelző és prognosztikus értékű is. Az anti-GBM betegség általában "one-shot" (rapid, egyidejű) jellegű, recidivák nem jellemzőek, emiatt az anti-GBM titer hosszútávú követése az esetek többségében nem szükséges.**

**9. ajánlás: AAV-ben az immunfolyamat elhúzódó lehet, általában hullámzó jellegű, a recidivák nem ritkák, emiatt az anti-PR3/anti-MPO3 titer hosszútávú követése javasolt. AAV-ben az anti-PRA/anti-MPO titer aktivitási marker, mérsékelten prediktív értékű a recidivára nézve, azonban önmagában az ANCA-titer változása nem elegendő a terápiás döntések meghozatalára.<sup>2</sup>**

**10. ajánlás: Amennyiben kisérvasculitisre jellemző klinikai képhez anti-PR3 vagy anti-MPO (és a klinikai kép alapján kicsi az esélye más szekunder kórképnek) és/vagy anti-GBM szerológiai pozitívítás társul, rapidan romló klinikai kép esetén a kezelés elkezdését -a biopsziára, ill. annak eredményére, a beteg biopsziára való alkalmasságára várva - nem szabad elhalasztanunk; de amint lehetséges, a szövettani verifikáció (általában vesebiopszia) kiemelten fontos a felmerülő diagnózis megerősítése és a prognózis megítélése szempontjából is.<sup>2</sup>**

**11. ajánlás: Anti-GBM betegség esetén a vesetranszplantáció elvégezhető, ha az anti-GBM antitest vizsgálat legalább 6 hónapig negatív.<sup>2</sup> AAV-ben a tranzplantáció akkor végezhető el, ha a beteg legalább 6 hónapig komplett remisszióban van; a perzisztáló ANCA pozitívítás nem ellenjavallata a tranzplantációnak.<sup>2</sup>**

### **6-11. ajánlás háttére:**

Renopulmonalis vasculitis szindrómák és RPGN esetén a mielőbbi diagnózis és kezelés döntő a prognózis szempontjából. RPGN-s eseteket 10%-ában anti-GBM betegség, 60%-ában AAV áll a háttérben<sup>1</sup>, ezek mellett számos granulás immundepozícióval járó betegség (lupus nephritis, cryoglobulinaemiás GN, IgA nephropathia, stb.) okozhat RPGN-t. Renopulmonalis szindróma esetén a Goodpasture szindróma és AAV mellett differenciál diagnosztikai szempontból számos kórkép lehetősége felmerül (pl. SLE és más multisztémás autoimmun betegségek, gyógyszer, malignitás

okozta vasculitis, infekciók, stb.). A 2. táblázat tartalmazza az RPGN esetén javasolt, ill. felmerülő speciális laboratóriumi vizsgálatokat.

Anti-GBM betegség egy kísér vasculitis, mely esetében a glomeruláris basalis membrán (GBM) és/vagy az alveolaris basalis membrán (ABM) intrinsic antigénje ellen termelődik keringő antitest, mely RPGN-t és/vagy alveolaris vérzést okoz. Az anti-GBM antitest a IV. típusú kollagén alpha-3 láncának nem kollagén doménje (NC1) ellen termelődik. A diagnózist RPGN-re vagy tüdőmanifesztációra utaló klinikai kép mellett az anti-GBM szerológiai pozitivitáson alapul, amennyiben azonban az anti-GBM antitest szerológia negatív (10%-ban, atípusos anti-GBM betegség<sup>13</sup>), a szövettani mintavétellel, leggyakrabban vesebiopsziával igazolt, basalis membrán menti linealis IgG pozitívitas adja a diagnózist, ami a vesében necrotisáló és félholdképződéssel járó glomerulonephritist okoz. Az anti-GBM betegek kb. 1/3-ában van ANCA pozitívitas, az AAV-es betegeknél ritkábban, de kb. 5%-ban anti-GBM antitest is kimutatható.<sup>14</sup> A kettős szerológiai pozitívitas vizsgálata főleg az anti-GBM betegek körében mindenképpen szükséges, ugyanis ennek detektálása befolyásolja a kezelést, és ilyenkor tartós fenntartó kezelésre van szükség.

AAV egy általában multiszisztémás kísér vasculitis, melyben ANCA antitestek okoznak több szervben autoimmun gyulladást, a vesében félholdképződéssel járó pauci-immun glomerulonephritist. Az indirect immunfluoreszcenciával meghatározható C-ANCA (cytoplasmaticus ANCA) és P-ANCA (perinukleáris ANCA) pozitívitas felváltotta a szenzitívebb és specifikusabb ELISA diagnosztika: az anti-PR3 és anti-MPO titer meghatározás. A diagnózist szintén a klinikai kép és az anti-PR3/anti-MPO szerológiai pozitívitas alapján állítjuk fel a 2022-es ARC/EULAR kritériumok alapján.<sup>15-17</sup> Granuloma képződéssel járó polyangiitis (granulomatosis with polyangiitis - GPA) esetén a domináló antitest az anti-PR3, mikroszkópos polyangiitisben az anti-MPO, eosinophil granuloma képződéssel járó polyangiitis (granulomatosis with eosinophil polyangiitis - EGPA) esetén szintén az anti-MPO dominál. Minamellet ugyanakkor nem az antitest alapján határozzuk meg, melyik típusú AAV áll fenn, hanem az ARC/EULAR kritérium rendszer alapján.<sup>15-17</sup> GPA-ban kb. 10%-ban, mikroszkópos polyangiitisben kb. 30%-ban, EGPA-ban kb. 60%-ban számolhatunk ANCA negativitással is<sup>1</sup>. A fenti három diagnózis mellett van renal-limited AAV is.

Az atípusos ANCA pozitívitas nem ritka, erre általában a citoplazmatikus és perinukleáris fluoreszcencia pozitívitas is jellemző, melyet többféle antigén (PR3, MPO mellett pl. cathepsin G, elastase, lactoferrin, lizozim) ellenes antitest okozhat. Atípusos ANCA pozitívitas felléphet gyulladós bélbetegségekben, bizonyos autoimmun arthritisekben és gyógyszer indukálta vasculitisben is. Atípusos ANCA pozitívitas esetén ELISA vizsgálat javasolt anti-PR3 és anti-MPO irányában.<sup>18</sup> Infekciókkal is társulhat ANCA pozitívitas, pl. infektív endocarditisben 18-43%-ban detektáltak ANCA pozitívitas (dominálón C-ANCA), ebben szerepet játszhat molekuláris mimikri mellett az infectio során keletkező NET (neutrophil extracellular trap, mely MPO-t és PR3-t is tartalmaz) ellen termelődő ANCA is.<sup>19</sup>

A két fő renopulmonalis kórkép klinikai lefolyása különbözik: az anti-GBM betegség általában egy "one-shot" (rapid, egyidejű) autoimmun folyamat, a szövettani léziók is általában azonos korúak, és ha a betegség dialízis kezelést igénylő stádiumban kerül felismerésre, akkor a glomeruláris károsodás általában már irreverzibilis; relapsus nem jellemző. Az anti-GBM antitest titer aktivitást jelző és prognosztikus értékű is, hosszútávú követése azonban a fenti klinikai kép miatt általában nem indokolt. AAV esetén az autoimmun folyamat hullámzóbb jellegű, rapid, de nagyon elhúzódó klinikai kép is lehet. Az anti-PR3/anti-MPO titer aktivitási marker, mérsékelten prediktív értékű a recidivára nézve, az autoimmun folyamat jellege miatt az anti-PR3/anti-MPO3 titer hosszútávú követése indokolt.

A vesetranszplantáció elvégzése tartós, legalább 6 hónapig tartó klinikai remisszió esetén jón szóba. Anti-GBM betegségben a rekurrencia valószínűsége magas, kb. 50%-os, ha a beteg szérumában van detektálható anti-GBM antitest a transzplantáció idején<sup>20</sup>, viszont nagyon ritkán (<3%) rekurál a betegség, ha nincs kimutatható antitest<sup>21</sup>.

AAV esetén az ANCA status nem befolyásolta a graftban történő relapsust<sup>22</sup>, de a transzplantáció csak legalább 6 hónapig tartó remisszió esetén végezhető el.<sup>2</sup>

## **Kollagénbetegségek**

**12. ajánlás:** Kollagénbetegségek, így az ezek között leggyakoribb SLE is, változatos nefrológiai szindrómákat okozhatnak, mint a nephritis syndroma, RPGN, nephrosis syndroma, thromboticus microangiopathia (TMA); ezek gyanúja kapcsán tehát immunszerológiai vizsgálatok indokoltak.

**13. ajánlás:** Kollagénbetegségek szűrése és diagnosztizálása során a humán epithel sejtkultúrán (HEp-2 sejteken) végzett indirekt immunfluoreszcenciával (IIF) történő ANA vizsgálat javasolt első vizsgálatként, a célantigén ELISA módszerrel határozható meg. Vannak olyan antitestek, amelyek kimutatása ELISA vizsgálattal nem lehetséges, ezért ezek csak az IIF vizsgálat során észlelt mintázat alapján azonosíthatók. Emiatt az ANA-ELISA teszt negativitása ellenére is el kell végezni a nagyobb szenzitivitású IIF ANA meghatározást abban az esetben, ha erős a szisztémás autoimmun betegség fennállásának gyanúja.

**14. ajánlás:** Az ANA pozitivitás nem specifikus a kollagénbetegségekre, más kórképekhez (rheumatoid arthritis, infekciók, malignitás, gyógyszer-, ill. droghasználat) is társulhat, akár egészségesegekben is előfordulhat (elsősorban nőknél és idősebb életkorban).<sup>1</sup>

**15. ajánlás:** SLE-ben az ANA-pozitivitás előfeltétele a diagnózisnak, de prognosztikus, a betegség aktivitását jelző szerepe korlátozott, az anti-dsDNS viszont aktivitást jelző, nagy specificitással jelzi a lupus nephritis kialakulását<sup>23</sup>, így SLE-ben ennek rendszeres követése indokolt.

**16. ajánlás:** SLE-ben a komplement rendszer klasszikus útjának aktivációja miatt hypocomplementaemia detektálható: alacsony mind a C4 és C3 szint. Az anti-dsDNS mellett a hypocomplementaemia is korrelál a betegség aktivitásával<sup>24</sup>, különösen vese- és hematológiai manifesztáció esetén.<sup>25</sup>

**17. ajánlás:** SLE-ben az anti-C1q és a proliferatív lupus nephritis között erős asszociáció van<sup>23,26</sup>, az anti-C1q mellett az anti-anti-dsDNS és a hypocomplementemia is szoros szerológiai kapcsolatban állnak a veseérintettséggel.<sup>26</sup> Veseérintettséggel társuló SLE-ben az anti-C1q titer korrelál a betegség globális aktivitásával<sup>26,27</sup>, a renalis relapsusok előrejelzője, relapsust követő remisszió kapcsán csökken a titer vagy negatívvá válik.<sup>26</sup>

**18. ajánlás:** A kollagénbetegségek nemcsak glomerulonephritist okozhatnak, tubulointerstitialis érintettség (pl. Sjögren syndroma, IgG4-asszociált tubulointerstitialis nephritis esetén), thromboticus microangiopathia (pl. SLE esetén, főleg anti-fosfolipid szindrómával szövődve, szisztémás sclerosis esetén) háttérében is állhat kollagénbetegség, így indikált lehet immunszerológiai vizsgálat.

## **12-18. ajánlás háttere**

A kollagénbetegségek (pl. SLE, systemás sclerosis, Sjögren syndroma) szisztémás autoimmun betegségek, melyek a kötőszövet és a kiserek autoimmun gyulladását okozzák, és ezzel bőr, ízületi és belszervi inflammációt okoznak. Ezek, és az ezek között leggyakoribb SLE különösen változatos nefrológiai fenotipikus jeleket mutathatnak, gyakorlatilag az összes nefrológiai syndroma (nephritis syndroma, RPGN, nephrosis syndroma, thromboticus microangiopathia /TMA/) esetén felmerül ezek, elsősorban az SLE és lupus nephritis lehetősége. Az ANA pozitivitást HEp-2 sejteken IIF módszerrel történik, ennek eredményét a szérum hígításával szemikvantitatív módon lehet megadni.<sup>1</sup> Mikroszkóppal vizsgálható az immunfluoreszcencia mintázat, azaz az antigének elhelyezkedése és jellege (pl. negatív, nukláris homogén, granulált vagy centromer, citoplazmatikus, mitotikus). Az ANA altípusa és a célantigén ELISA módszerrel határozható meg. Célantigének a sejtmag különböző elemei:

pl. dsDNS, hiszton, egyéb sejtmag fehérjék, RNS-fehérje komplexek (pl. U1-RNP, Sm, Ro/SS-A, La/SS-B, Scl-70, Jo-1, centromer)<sup>1</sup>. A célantigének segítséget nyújtanak az autoimmun kórkép diagnosztizálásában, azonban a diagnózist az antitest mellett a klinikai kép jellegzetes elemeit is tartalmazó ARC/EULAR kritériumrendszer (pontrendszer) alapján állíthatjuk fel.

Az ANA-pozitivitás előfeltétele az SLE diagnózisnak (ANA titer  $\geq 1:80$  HEp-2 sejteken vagy ezzel ekvivalens teszt - ARC/EULAR kritériumrendszer<sup>28</sup>), de prognosztikus, a betegség aktivitását jelző szerepe korlátozott. Diagnosztizált betegség esetén az ANA titer változását akkor tekintjük aktivitásra utalónak, ha a titer legalább 2 egységgel változik.<sup>1</sup> Csak autoimmun betegség gyanúja esetén javasolt a meghatározása, ugyanis aspecifikus módon más kórállapotokban (pl. infekció, malignitás, gyógyszerhasználat, stb.), ill. egészségesekben is előfordulhat - főleg idősebbekben és nőknél.<sup>1</sup> Ilyenkor a differenciál diagnosztikában segít a fluoreszcencia mintázat: ANA-pozitív, autoimmun betegségben nem szenvedő személyeknél dense fine speckled (DFS, tömött, finoman granulált) ANA mintázat figyelhető meg.<sup>1</sup>

SLE-ben aktivitási markernek tekinthető az anti-dsDNS titer, mely bár alacsonyabb szenzitivitással (52-70%), de magas specificitással (96%) képes előrejelezni a lupus nephritis kialakulását is<sup>23</sup>, ezek alapján az anti-dsDNS követése indokolt. A hypocomplementaemia is korrelál a betegség aktivitásával, különösen vese- és hematológiai manifesztáció esetén.<sup>25</sup>

Az anti-C1q és a proliferatív lupus nephritis között erős asszociáció van, de nemcsak az anti-C1q, hanem az anti-dsDNS, anti-Sm és a hypocomplementaemia is szoros szerológiai asszociációban van a vesemanifesztációval.<sup>26</sup> Az anti-C1q negativitása majdnem 100%-os negatív predictív értékű lupus nephritis kialakulása vonatkozásában.<sup>23,26</sup>

## Antifoszfolipid szindróma (APS)

**19. ajánlás: Anti-foszfolipid antitestek meghatározása (lupus anticoaguláns, anti-cardiolipin, anti-béta-2-glikoprotein antitestek - IgG és IgM) javasolt minden SLE-s betegnél, ill. más olyan betegeknek, akiknél a klinikai kép (artériás, vénás macrovascularis thrombembolia, microvascularis érintettség, szívbillentyű megvastagodás vagy vegetáció, vetélés, magzati elhalás, súlyos preeclampsia, súlyos placentális elégtelenség, thrombocytopenia) felveti APS lehetőségét.**

### 19.ajánlás hátttere

Specifikus antitestek alakulhatnak ki foszfolipidek (pl. kardiolipin) vagy foszfolipidkötő fehérjék (pl. prothrombin és béta-2-glikoprotein) ellen, melyek növelik az artériás és vénás thrombosisok, emboliák és vetélések kockázatát.<sup>1</sup> Az anti-foszfolipid antitestek lehetnek tranziensek (pl. infekció esetén), és lehetnek perzisztensek (>12 hét különbséggel is pozitivitás). A szolid fázisú, ELISA módszerrel végzett antitest meghatározás mellett folyékony fázisú vizsgálat, a funcionális lupus anticoaguláns véralvadási vizsgálat is szükséges APS gyanúja esetén.

Az APS diagnózisához legalább egy klinikai és egy laboratóriumi kritériumnak (a klinikai kritériumhoz képest 3 éven belül, mérsékelt vagy magas titerű emelkedés) kell teljesülnie<sup>29</sup>. Az APS elsősorban szisztémás autoimmun betegségek mellett fordul elő, de egyéb kórállapot (malignitás, infekciók, gyógyszer) is kiválthatja.<sup>1</sup>

A lupus antikoaguláns vizsgálatát befolyásolja az antikoaguláns kezelés, így azt a mintavétel idejére átmenetileg fel kell függeszteni. A lupus antikoaguláns a legerősebb prediktora a terhességgel kapcsolatos eseményeknek. Specifikusabb, de kevésbé szenzitív mint az anti-kardiolipin IgG antitest a thrombosisok előrejelzésében. Az ELISA-val meghatározott anti-kardiolipin antitestek és anti-béta-2-glikoprotein antitestek meghatározását nem befolyásolja az antikoaguláns kezelés, az IgG antitestek jobban korrelálnak a klinikai képpel, mint az IgM antitestek: az IgM antitestek szenzitívebbek, de kevésbé specifikusak.<sup>30,31</sup> Negyvenes GPL (phospholipid units) feletti titer esetén van szignifikáns

kapcsolat a thromboticus eseményekkel, a mérsékelt titer (40-79 GPL) és a magas titer (>80 GPL) tekinthető APS diagnosztikai kritériumnak.<sup>29,31</sup>

### **Thrombotikus thrombocytopeniás purpura (TTP), atípusos hemolitikus uraemiás szindróma (aHUS)**

**20. ajánlás: Thromboticus microangiopathia (TMA) esetén az infekció-asszociált TMA, a peripartum TMA és a szekunder TMA kizárása mellett primer TMA irányában (TTP, aHUS) ADAMTS13 és részletes komplement diagnosztikai vizsgálat javasolt sürgősséggel, esetleges plazmapótlás és plazmacsere előtt vett mintából egy ezek mérésére akkreditált laboratóriumban.<sup>32</sup>**

#### **20.ajánlás háttere:**

A TMA klinikai képe egy triád: consumptios thrombocytopenia, microangiopathiás haemolyticus anemia a perifériás vérkenetben fragmentocyttal és ischaemiás szervkárosodás. A TMA detektálása a klinikai kép és laboratóriumi, ill. perifériás vérkenet vizsgálat alapján történik, szövettani vizsgálat csak atípusos esetekben indikált. A szövettan az etiológia tisztázásában sem döntő, de ha az atípusos klinikai kép miatt sor kerül rá, prognosztikus értékkel bír. TMA esetén az infekció-asszociált TMA és a szekunder okok irányában végzett klinikai kivizsgálás (immunszerológiai vonatkozásban SLE, szisztémás sclerosis és anti-foszfolipid syndroma kizárása is szükséges) mellett, mielőbb -az esetleges plazmapótlás, ill. plazmaferesis előtt - szükséges vérvétel ADAMTS13 aktivitás, anti-ADAMTS13 antitest meghatározás továbbá részletes komplement diagnosztikai vizsgálat elvégzése céljából. A mintát sürgősséggel el kell küldeni egy erre specializált laboratóriumba, a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratóriuma hazai és Közép-Európai viszonylatban egyedülálló teljességben végzi ezeket a vizsgálatokat (immunkémiai és molekuláris biológiai módszerekkel).<sup>32</sup>

TTP-ben az ADAMTS13 aktivitás szignifikánsan csökken (<10%), melyet általában ADAMTS13 elleni antitestek okoznak, ritkán veleszületett ADAMTS13-deficiencia áll fenn. Az anti-ADAMTS13 antitest titer prognosztikus értékű szerzett TTP-ben.<sup>32</sup>

aHUS-t a komplement rendszer túlaktivációja okozza, mely hátterében a komplementrendszert szabályozó gének mutációi (funkcióvesztéses mutációk komplement regulátoros faktorokban, pl. H faktor, I faktor, MCP/membrán kofaktor protein, CD46/ esetén, illetve funkciónyereses mutációk pl. B faktor és C3 gének esetében) vagy a komplement rendszer szabályozó faktorok elleni antitestek (leggyakrabban H-faktor elleni antitestek, prognosztikusak) állnak. A korai diagnosztika és komplementgátló kezelés jelentősen befolyásolja a prognózist.<sup>32</sup>

### **Komplement által mediált membranoproliferatív glomerulonephritis (MPGN) mintázat**

**21. ajánlás: A komplement által mediált MPGN mintázat esetén C3-nephriticus faktor meghatározás és részletes komplement diagnosztikai vizsgálat javasolt az erre validált laboratóriumban.<sup>2</sup> Amennyiben az immunglobulin/immunkomplex által mediált formában nem igazolódik egyértelmű etiológiai háttér (leggyakrabban infekció, autoimmun betegség, monoklonális gammopathia, ill. ezekkel esetlegesen összefüggésben cryoglobulinaemia), szintén indokolt a komplement dysregulatio vizsgálata.<sup>2</sup>**

**22. ajánlás: Immunglobulin/immunkomplex mediált MPGN mintázat közül lupus nephritisben és cryoglobulinaemiás glomerulonephritisben a komplement rendszer klasszikus útjának aktivációja miatt alacsony C4 és C3 szint figyelhető meg (cryoglobulinaemiás glomerulonephritisben a C4 hypocomplementaemia dominál), postinfektív glomerulonephritisben a komplement rendszer alternatív útjának aktivációja miatt az alacsony C3 szint dominál.<sup>33</sup> A komplement által mediált MPGN mintázat esetén a komplement alternatív útjának dysregulatioja miatt általában alacsony C3 szint és normál C4 szint figyelhető meg (3.**

táblázat), ezekben az esetekben azonban nem elegendő a C3, C4 meghatározás, komplett komplement diagnosztika szükséges az arra validált laboratóriumban.

## 21-22.ajánlás háttere

A klinikailag nephroso-nephritissel járó, fénymikroszkópos szövettani képen MPGN képet mutató betegségek felosztása etiológiai alapúvá vált az elmúlt években: immunfluorescens képen ezek lehetnek (i) immunglobulin/immunkomplex mediált (+/- complement) (ii) csak komplement által (immunoglobulin negatív) mediált, illetve (iii) sem immunglobulinokat, sem komplement lerakódást sem mutató formák. Az első két fő forma immunhisztokémiai szövettani képe közötti különbség az, hogy míg a komplement mediált formánál kizárólag vagy dominánsan C3 (ritkábban dominánsan C4) komplement lerakódás észlelhető, addig az immunglobulin/immunkomplex mediált formánál a komplement lerakódás mellett polyclonalis immunglobulin (dominánsan immunglobulin G /IgG/) vagy monoklonális immunglobulin lerakódás is detektálható.<sup>2</sup>

Az immunglobulin/immunkomplex által mediált első (i) MPGN mintázat esetén komplement aktiváció dominánsan a klasszikus útvonalon keresztül zajlik, így ebben a formában általában alacsony C4 és C3 szint észlelhető. Postinfektív glomerulonephritisben az alternatív út aktivációja miatt C3 hypocomplementaemia detektálható leggyakrabban. Amennyiben az immunglobulin/immunkomplex formánál infekció, autoimmun betegség, monoklonális gammopathia és ezekkel esetleges összefüggésben cryoglobulinaemia nem igazolódik, mielőtt idiopathiásnak véleményezzük a formát, ebben az esetben is vizsgálni kell a complement dysregulációt.<sup>2</sup>

A komplement által mediált (ii) MPGN mintázat esetén C3-glomerulopathia (ritkábban C4-glomerulopathia) áll a háttérben. Ezek nemcsak MPGN mintázatot mutathatnak (fénymikroszkóposan lehet mesangialis proliferatív és/vagy endocapillaris proliferatív mintázat is, előfordulhat félholdképződés, fibrinoid necrosis is<sup>34</sup>). C3-glomerulopathia szövettani diagnózis esetén C3-nephriticus faktor meghatározás és részletes komplement diagnosztikai vizsgálat javasolt a komplement alternatív útjának dysregulációja irányában az erre validált laboratóriumban.<sup>2</sup> A komplement mediált MPGN mintázat esetén az alternatív út dysregulációja miatt általában alacsony C3 mellett normális C4 szint figyelhető meg (3. táblázat). A C3 nephriticus faktor, mely 50-85%-ban igazolható C3-glomerulopathiában<sup>35</sup> a C3-konvertáz (C3bBb) ellen termelődött autoantitest, mely stabilizálja ezt az enzimet, így az alternatív út fokozott aktivációját okozza C3 hypocomplementaemia megjelenésével.

## Cryoglobulinaemiás glomerulonephritis

**23. ajánlás:** Cryoglobulin meghatározás a differenciál diagnosztika részeként szóba jön nephritis syndroma, különösen szövettanilag igazolt immunglobulin/immunkomplex mediált MPGN mintázat esetén, főleg társuló gyanút keltő betegségek (infekciók - leggyakrabban HCV fertőzés; autoimmun betegségek - leggyakrabban Sjögren syndroma és SLE; hematológiai betegségek - leggyakrabban Waldenström macroglobulinaemia, myeloma multiplex, chronicus lymphocytás leukaemia), ill. társuló gyanút keltő klinikai tünetek (Meltzer triász: purpura, arthralgia, gyengeség, ill. perifériás neuropathia) esetén.

**24. ajánlás:** Cryoglobulinaemia vizsgálata során a levett vérmintát testhőmérsékleten kell tartani, így vagy testhőmérsékletű szállítóközeg szükséges vagy a mintavételt a laborban kell elvégezni.

**25. ajánlás:** Cryoglobulinaemiás vasculitis, glomerulonephritis esetén hypocomplementaemia irányában komplement szint meghatározás javasolt, a komplement rendszer klasszikus útjának aktiválódása miatt az alacsony C4 szint dominál normális vagy enyhén alacsony C3 szint mellett. (3. táblázat)



## 23-25. ajánlás hátttere

A cryoglobulin a szérumban található olyan immunglobulinok, melyek in vitro 37°C hőmérséklet alatt precipitálódnak és újramelegítés hatására feloldódnak.

A cryoglobulinok típusait, azok incidenciáját és a társuló betegségeket a 4. táblázat tartalmazza.<sup>36,37</sup>

A II. és III. típusú cryoglobulinaemia esetén rheuma faktor (RF) pozitívítás detektálható.

## Rheumatoid arthritis (RA)

**26. ajánlás: Rheumatoid arthritis felmerülése esetén (típusos klinikai kép mellett lehet lehet pl. vese AA-amyloidosis, immunkomplex okozta glomerulonephritis, ill. tubulo-interstitialis nephritis is) a rheuma faktor (RF) és a ciklikus citrullinált peptid (anti-CCP) hasonló szenzitivitású, azonban az RF nem specifikus, míg az anti-CCP specificitása magas (>95%).**

## 26. ajánlás hátttere

Az RF az IgG Fc része elleni antitest; RA felismerésére a szenzitivitása 65-80%, de nem specifikus marker, pozitív lehet az egészségesek akár 5%-ában is, II. és III. típusú cryoglobulinemiás vasculitises esetekre is jellemző az RF pozitívítás, sőt időnként SLE-s betegekben is megjelenhet<sup>1</sup>.

A ciklikus citrullinált peptid elleni antitest (anti-CCP) szenzitivitása az RA felismerésére hasonló, mint az RF szenzitivitása, de magas a specificitása (>95%), és sokszor évekkel a tünetek jelentkezése előtt kimutatható. Mindkét szerológiai tesztnek van prognosztikus jelentősége is; a betegség aktivitásának követésére azonban nem alkalmas, így igazolt RA esetén e szerológiai vizsgálatok kontrollálására, követésére nincs szükség.<sup>1,38</sup>

## Nephritis syndromák

**27. ajánlás: Nephritis syndroma differenciál diagnosztikájában felmerülő számos betegség irányában a következő immunszerológiai vizsgálatok kérése merül fel: SLE immunszerológiai panel, vírus szerológia (hepatitis), antistreptolizin O, cryoglobulin, C3, C4 szint, komplement mediált MPGN mintázat esetén komplett komplement diagnosztika (2. táblázat); az esetek többségében a pontos diagnózist azonban a vesebiopszia adja.**

## Összefoglalás

A szerológiai vizsgálatok klinikai alkalmazásával kapcsolatban ismernünk kell a célantigén mellett azt, hogy mely betegség felismerésében milyen a teszt szenzitivitása, mennyire specifikus, ezek ismeretében, adott klinikai gyanú esetén célszerű javasolni a szerológiai vizsgálatokat. A diagnózis felállításakor a szerológiai vizsgálat eredménye mellett a betegség nemzetközi kritériumrendszerében szereplő klinikai és egyéb tényezőket is figyelembe kell vennünk. Szükséges ismernünk azt is, hogy az egyes szerológiai vizsgálatoknak mennyire korrelálnak a betegség aktivitásával, mennyire prognosztikusak és mennyire prediktívek recidívára nézve.

1. táblázat: Antitestek és a hozzájuk tartozó betegségek nefrológiai kórképekben<sup>1</sup>

Antitest	Betegség	Célantigén	Jellemzők
<b>Anti-PLA2R</b>	Primer membranós nephropathia	PLA2R (podocytá transzmembrán fehérje)	IIF vagy ELISA, nagyon specifikus, szenzitivitása kb. 70%, prognosztikus, a betegség aktivitásával korrelál
<b>Anti-THSD7A</b>	Membranós nephropathia	THSD7A	IIF vagy ELISA, a malignitás gyakoribb
<b>ANCA</b>	ANCA-asszociált vasculitisek	a neutrophil granulocyták citoplazmatikus granuláumainak enzimeit ellen	IIF meghatározás, helyette ELISA anti-PR3-ANCA és anti-MPO-ANCA javasolt
<b>Anti-PR3</b>	ANCA-asszociált vasculitisek (elsősorban GPA)	proteináz-3 enzim	ELISA, specifikus, de lehet atípusos pozitívitás is, aktivitási marker, kevésbé szenzitív a felső légutakra korlátozó GPA esetén (<50%)
<b>Anti-MPO</b>	ANCA-asszociált vasculitisek (elsősorban MPA, EGPA), Polyarteritis nodosa, Gyulladásos bélbetegségek	myeloperoxidáz enzim	ELISA, specifikus, de lehet atípusos pozitívitás is, aktivitási marker, kevésbé szenzitív légutakra lokalizált EGPA esetén (kb. 40%)
<b>Anti-GBM</b>	Anti-GBM betegség, Goodpasture szindróma	glomeruláris alveoláris capillaris basalis membrán IV. típusú kollagén alpha-3 láncának nem kollagén (NC1) doménje	nagy szenzitivitás és specifitás, aktivitást jelző, prognosztikus, ANCA-val való kettős pozitívitást vizsgálni kell
<b>ANA</b>	kollagénbetegségek (pl. SLE), Rheumatoid arthritis, egyéb autoimmun betegségek (pl. Bechet-kór), nem specifikus: infekció, malignitás, gyógyszer,	a sejtmag alkotórészei, köztük dsDNS, hiszton, egyéb sejtmagfehérjék és RNS-fehérje komplexek (pl. U1-RNP, anti-Sm, Ro/SSA, La/SS-B,	IIF meghatározás, kevésbé specifikus, a fluoreszcencia mintázat segíthet a differenciálásban, az ANA nem aktivitási marker (anti-dsDNS azonban SLE-ben aktivitási marker),

	egészségesekben is - főleg idősek, nők	Sc1-70)	prognosztikus értéke korlátozott
<b>Anti-C1q</b>	SLE, lupus nephritis	C1q (komplement rendszer klasszikus út)	ELISA, gyakori proliferatív lupus nephritisben, lupus nephritisre prediktív a betegség aktivitásával korrelál
<b>Anti-foszfolipid antitestek, Lupus anticoaguláns (LA)</b>	Antifoszfolipid szindróma	foszfolipidek (kardiolipin) és foszfolipidkötő fehérjék (béta-2- glikoprotein)	Antitestek: ELISA, LA: alvadási vizsgálat, mely funkcionális, nem szigorúan vett szerológiai Lehetnek tranziesek (pl. infekcióhoz társulva) és perzisztensek (1 mérés között legalább 12 hét különbség). LA, anti-kardiolipin és anti-béta-2- glikoprotein IgG antitestek specifikusabbak, mint az IgM antitestek.
<b>Anti-ADAMTS13</b>	Szerzett TTP	ADAMTS13 (a vWF multimert hasító proteáz)	Az esetleges plazmapótlás, plazmaferezis előtt szükséges a mintavétel, ADAMTS13 aktivitással együtt meghatározható, prognosztikus
<b>H komplement faktor elleni antitest</b>	aHUS	Komplement faktor H	aHUS-ban 30%-ban pozitív lehet, prognosztikus
<b>C3-nephriticus faktor</b>	C3 glomerulopathia	C3-konvertáz	C3 glomerulopathiában 50-80%-ban pozitív
<b>Reumafaktor</b>	Rheumatoid arthritis, SLE, Sjögren-szindróma, Systemás sclerosis	Az IgG Fc része	nem specifikus, egészségesekben akár 5%-ban, nem aktivitási marker, prognosztikus jelentősége mérsékelt Anti-CCP specifikusabb RA marker

**PLA2R:** foszfolipáz A2-receptor, **IIF:** indirect immunfluoreszcencia, **ELISA:** enzimhez kötött immunosorbens assay, **THSD7A:** thrombospondin type-1 domain-containing 7A, **ANCA:** anti-neutrophil citoplazmatikus antitest, **GPA:** granulomatosis with polyangiitis (granulomaképződéssel járó polyangiitis), **MPA:** mikroszkópos polyangiitis, **EGPA:** eosinophil granulomatosis with polyangiitis (eosinophil granulomaképződéssel járó polyangiitis), **GBM:** glomeruláris basalis membrán, **ANA:** antinukleáris antitest, **anti-dsDNS:** duplaszálú DNS elleni antitest, **LA:** lupus antikoaguláns, **ADAMTS13:** a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13, **TTP:** thromboticus thrombocytopeniás purpura, **vWF:** von Willebrand faktor, **MCP:** membrán kofaktor protein vagy CD46, **SLE:** systemás lupus erythematosus, **IgG:** immunglobulin G, **Anti-CCP:** ciklikus citrullinált peptid elleni antitest

## 2. táblázat: Immunszerológiai és egyéb speciális laborvizsgálatok nefrológiai szindrómákban

Vesebetegséget jelző szindrómák	Indikált vizsgálatok
<b>Nephrosis syndroma, Subnephroticus proteinuria</b>	anti-PLA2R1, anti-THSD7A, SLE immunszerológiai panel, vírus szerológia (hepatitis, HIV, parvovírus), szérum elektroforézis +/- immunfixatio, immunglobulin könnyűláncok
<b>Nephritis syndroma</b>	SLE immunszerológiai panel, vírus szerológia (hepatitis), antistreptolizin O, cryoglobulin, C3, C4 szint, komplement mediált MPGN mintázat esetén komplett komplement diagnosztika,
<b>RPGN</b>	urgens anti-PR3/anti-MPO, anti-GBM, ezek negativitása esetén a nephritis synrómánál leírt vizsgálatok
<b>TMA</b>	urgens ADAMTS13 aktivitás, komplett komplement diagnosztika (mintavétel plazma pótlás előtt), ezek negativitása esetén vagy ezzel párhuzamosan anti-foszfolipid antitestek, lupus szerológia

**PLA2R:** foszfolipáz A2-receptor, **THSD7A:** thrombospondin type-1 domain-containing 7A, **SLE:** systemás lupus erythematosus, **HIV:** humán immundeficiencia vírus, **RPGN:** rapidan progrediáló glomerulonephritis, **anti-PR3-ANCA:** proteináz 3 elleni anti-neutrophil citoplazmatikus antitest, **anti-MPO-ANCA:** myeloperoxidáz elleni anti-neutrophil citoplazmatikus antitest, **anti-GBM:** glomeruláris basalis membrán elleni antitest, **TMA:** thromboticus microangiopathia, **ADAMTS13:** a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13

### 3. táblázat: Típusosan hypocomplementaemiával járó vesebetegségek

Klasszikus út aktiváció	Alternatív út aktiváció
alacsony C4 alacsony/normál/enyhén alacsony C3	alacsony C3 normál C4
-lupus nephritis (alacsony C4, C3) -cryoglobulinaemiás GN (C4 alacsony, C3 normál vagy enyhén alacsony)	-aHUS -C3-glomerulopathia -postinfektív GN

**MPGN:** membranoproliferatív glomerulonephritis, **GN:** glomerulonephritis, **aHUS:** atípusos hemolyticus uraemiás szindróma

### 4. táblázat: Cryoglobulinok típusai, jellemzői

Cryoglobulin típusa	Immunglobulin (Ig)	Incidencia	Társuló betegségek
<b>I. típus</b>	<b>monoklonális Ig</b> (általában IgM, lehet IgG, nagyon ritkán IgA)	10-15%	<b>hematológiai betegségek</b> - Waldenström féle macroglobulinaemia, MM, CLL
<b>II. típus</b>	<b>monoklonális Ig</b> (általában IgM, ritkábban IgG vagy IgA) RF aktivitással + <b>polyclonális IgG</b>	50-60%	<b>infekciók</b> - HCV <b>autoimmun betegségek</b> - Sjögren szindróma, SLE <b>hematológiai betegségek</b>
<b>III. típus</b>	<b>polyclonális Ig</b> (bármilyen izotípus), melyből az egyik polyclonalis komponens RF aktivitású (ált. IgM)	20-30%	<b>infekciók</b> - HCV <b>autoimmun betegségek</b> - Sjögren szindróma, SLE

**Ig:** immunglobulin, **MM:** myeloma multiplex, **CLL:** chronikus lymphocytás leukaemia, **RF:** rheuma faktor, **HCV:** hepatitis C vírus, **SLE:** systemás lupus erythematosus

#### Referenciák:

1. Heike Bruck, Christian von Kiel. Autoimmundiagnostik in der Nephrologie und Rheumatologie. Autoimmune diagnostics in nephrology and rheumatology. Dtsch Med Wochenschr. 2023; 148(05):230-240, doi: 10.1055/a-1844-9568
2. Rovin BH, Adler SG, Barrat J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021; 100(4):753-79, doi: 10.1016/j.kint.2021.05.015
3. Ren S, Wu C, Zhang Y, Wang AY, Li G et al. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. Ren Fail. 2018; 40(1):306–313. doi: 10.1080/0886022X.2018.1456457
4. Beck LH Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as a target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med. 2009; 361(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457

5. Dai H, Zhang H, He Y. Diagnostic accuracy of PLA2R autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of idiopathic and secondary membranous nephropathy: An updated meta-analysis. *Sci Rep.* 2015; 5:8803, doi: 10.1681/ASN.2020071082
6. Radice A, Pieruzzi F, Trezzi B, Ghiggeri G, Napodano P, D'Amico M, et al. Diagnostic specificity of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) in differentiating idiopathic membranous nephropathy (IMN) from secondary forms and other glomerular diseases. *J Nephrol.* 2018; 31(2):271–8, doi: 10.1007/s40620-017-0451-5
7. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014; 371:2277–2287. doi: 10.1056/NEJMoa1409354
8. Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, Zand L, Sethi S, Giesen C, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int* 2019; 95(2):429–438. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.021
9. Larsen CP, Messias NC, Silva FG, Messias E, Walker PD. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol.* 2013; 26(5):709–15. doi: 10.1038/modpathol.2012.207
10. Huang CC, Lehman A, Albawardi A, Satoskar A, Brodsky S, Nadasdy Gy, et al. IgG subclass staining in renal biopsies with membranous glomerulonephritis indicates subclass switch during disease progression. *Mod Pathol.* 2013; 26(6):799–805. doi: 10.1038/modpathol.2012.237
11. Ronco P, Beck L, Debiec H, Fervenza FC, Hou FF, Jha V et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7(1):69. doi: 10.1038/s41572-021-00303-z
12. Hengel FE, Dehde S, Lasse M, Zahner G, Seifert L et. al. Autoantibodies Targeting Nephrin in Podocytopathies. *Engl J Med.* 2024 May 25. doi: 10.1056/NEJMoa2314471
13. Bharati J, Yang Y, Sharma P, Jhaveri KD. Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Kidney Int Rep* 2023; 8:1151–1161. doi: 10.1016/j.ekir.2023.03.010
14. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66(4):1535–40. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x
15. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, et al. American College of Rheumatology/European alliance of associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81(3):315–320. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795
16. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, et al. American College of Rheumatology/European alliance of associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81(3):321–326. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221796
17. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, et al. American College of Rheumatology/European alliance of associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81(3):309–314. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221794
18. Pollock W, Clarke K, Gallagher K, Hall J, Luckhurst E et al. Immunofluorescent patterns produced by antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) vary depending on neutrophil substrate and conjugate. *J Clin Pathol.* 2002; 55(9): 680–683. doi: 10.1136/jcp.55.9.680
19. Van Gool IC, Kers J, Bakker JA, Rotmans JI, Onno YK et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis: a case report and systematic review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2022; 41(10): 2949–2960. doi: 10.1007/s10067-022-06240-w
20. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(11):2535–42. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01502.x

21. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD: Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001; 134(11):1033-42. doi: 10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009
22. Geetha D, Eirin A, True K, Irazabal MV, Specks U et al. Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Multicenter Experience. *Transplantation.* 2011; 91(12): 1370–1375. doi: 10.1097/TP.0b013e31821ab9aa
23. Yu H, Nagafuchi Y and Fujio K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules* 2021; 11(7): 928. doi: 10.3390/biom11070928
24. Petri MA., van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra SV et al. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: Data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheum.* 2013; 65:2143–2153. doi: 10.1002/art.37995
25. Ho A., Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2350–2357. doi: 10.1002/1529-0131(200110)44:10<2350::AID-ART398>3.0.CO;2-A
26. Stojan G and Petri M. Anti-C1q in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus,* 2016 25(8): 873–877. doi: 10.1177/0961203316645205
27. Kleer JS, Rabatscher PA, Weiss J, Leonardi J, Vogt SB et al. Epitope-Specific Anti-C1q Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* 2022; 11:12:761395. doi: 10.3389/fimmu.2021.761395
28. Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, Brinks R, Mosca M et al. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(9):1400–1412. doi: 10.1002/art.40930
29. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75(10):1687-1702. doi: 10.1002/art.42624
30. Perches PG, Domingues DP, Gomes AL, Ribeiro AM, Pereira FMT et al. Evaluation of antiphospholipid antibodies testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Bras J Rheumatol* 2009; 49 (3): 236-45. doi: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/3DnNzvsVv7XFHjZWZps5zcF/?format=pdf&lang=en>
31. Bustamante JG, Goyal A, Singhal M: Antiphospholipid Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2023. Feb 7.
32. Egészségügyi Szakmai Kollégium. Egészségügyi szakmai irányelv - A thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) és a haemolyticus uraemiás syndroma (HUS) kezeléséről. *Orv Hetil.* 2022; 164(12 Suppl 2): 3-59. doi: 10.1556/650.2023.32878
33. Thurman JM. Complement in Kidney Disease: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65(1): 156-168. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.035
34. Hou J, Ren KYM, Haas M. C3 Glomerulopathy: A Review with Emphasis on Ultrastructural Features. *Glomerular Dis.* 2022; 2(3): 107–120. DOI: 10.1159/000524552
35. Erez DL, Meyers KE, Sullivan KE. C3 nephritic factors: a changing landscape. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(1): 57–59. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.018
36. Sy-Go JPT, Thongprayoon C, Herrera Hernandez LP, Zoghby Z, Leung N, Manohar S. Rituximab-Associated Flare of Cryoglobulinemic Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2021; 6(11): 2840–2849. doi: 10.1016/j.ekir.2021.08.024
37. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 16:3:25. doi: 10.1186/1750-1172-3-25
38. Schneider M, Baseler G, Funken O, et al. Management of early rheumatoid arthritis: Interdisciplinary guideline. *Z Rheumatol* 2020; 79(Suppl. 1):1–38. doi: 10.1007/s00393-020-00775-6