

Glomerulonefriittien arvoitus on ratkeamassa

Glomerulonefriitit ovat keskeinen, monimuotoinen ryhmä munuaistauteja, joiden diagnoosi ja luokittelu perustuvat munuaisbiopsiaan. Tautien patogeneesistä on tehty käänteentekeviä havaintoja muutaman viime vuoden kuluessa. Erityisesti kahden tyyppillisesti nefroottiseen oireyhtymään johtavan taudin eli fokaalisen segmentaalisen glomeruloskleroosin ja membraanosin nefropatian aiemmin hämärän peitossa ollut immunopatogeneesi on alkanut selvitä. Oivallusten myötä tautien diagnostiikkaan ja seurantaan on tulossa uusia menetelmiä. Samalla hoidot ovat kohdistumassa enemmän tautien immunologisiin ilmiöihin.

Glomerulonefriittien (GN) kliininen kuva, histopatologiset löydökset ja taudinkulku vaihtelevat suuresti paitsi eri taudeissa myös samaa tautia sairastavilla. GN:t ovat edelleen merkittävä loppuvaiheen munuaistaudin aiheuttaja, ja Suomen munuaistautirekisterin (2009) mukaan vain diabetes on tavallisempi uremian syy. Aktiivihoidossa (dialyysi, munuaissiirto) olevista potilaista useimmat sairastavat GN-ryhmän tauteja (esiintyvyys miltei 180/1 000 000). Niiden synnystä on aivan viime vuosina tehty mullistavia löydöksiä, joilla tulee olemaan vaikutuksia glomerulonefriittien diagnostiikkaan ja hoitoon. Seuraavassa esityksessä käsitellään näiden sairauksien nykyistä luokittelua ja eräiden keskeisten nefroottiseen oireyhtymään johtavien glomerulonefriittien patogeneesiä ja niihin kohdistuvia uusia hoitoja.

Glomerulonefriittien kliininen kuva ja luokittelu

GN:n kliininen kuva vaihtelee melkoisesti. Siihen kuuluu usein verivirtsaisuutta, joka on

tavallisesti oireetonta, mutta osalla potilaista tautiin liittyy makrohematuria. Vuorokautinen proteiinieritys voi vaihdella fysiologisesta jopa kymmeneen grammoihiin, jolloin taudinkuvaa hallitsee nefroottinen oireyhtymä. Glomerulussuodatus voi olla moitteetonta tai jo diagnoosin aikaan vakavasti häiriintynyttä. Näin ollen kliininen kuva ei kerro kovinkaan paljon GN:n tyyppistä. Tosin eräät piirteet voivat johtaa kliinikon oikeille jäljille. Hengitysinfektion yhteydessä ilmenevä makrohematuria voi olla vihje IgA-nefropatiasta, ja äkillisesti ilmaantuneet turvotukset nuorehkoilla potilailla saattavat olla merkki ”minimal change” -tyyppisestä taudista (MCNS). Kuukausien aikana hitaasti ilmenneet turvotukset voivat puolestaan sopia esimerkiksi membraanoosiin nefropatiaan (MN) tai fokaaliseen segmentaaliseen glomeruloskleroosiin (FSGS).

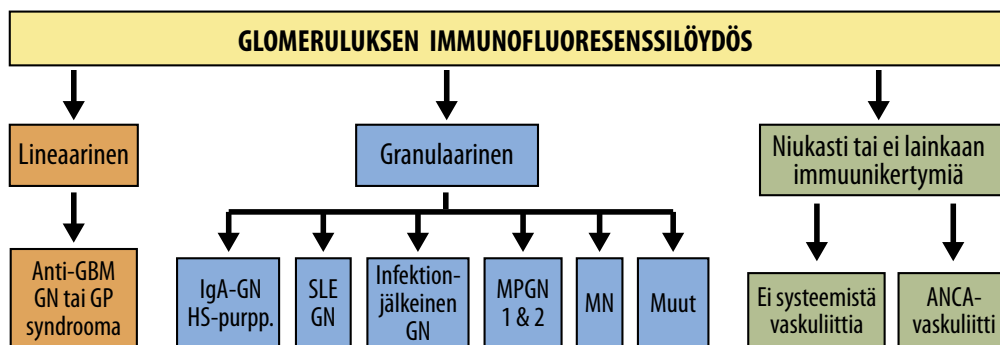
Tarkan diagnoosin selvittämiseksi tarvitaan aikuisilla munuaisbiopsiaa. Paikallispuudutuksessa polikliinisesti otettavasta näytteestä tehdään aina valomikroskooppinen tutkimus. Tulokinnassa on huomioitava se, että saman valomikroskopialöydöksen taakse saattaa kätkeytyä erilaisia tauteja, joiden etiologia ja ennuste vaihtelevat. Osa biopsianäytteestä tutkitaan immunofluoresenssimikroskopialla, jolloin näyte värjätään IgG-, IgA-, IgM-, C1q- ja C3-vasta-aineilla sekä mahdollisesti myös antikappa- ja antilambdavasta-aineilla. Yleensä otetaan myös elektronimikroskooppinen näyte, joka tutkitaan varsinkin epäiltäessä glomerulustyvikalvon tauteja. Munuaistautien hoidossa korostuu erityisesti kliinikon ja nefropatologin läheinen yhteistyö. Lopullinen diagnoosi muovautuu yleensä vasta kliinisen kuvan ja morfologisten löydösten perusteella.

Glomerulonefriittien luokittelu on vuosien mittaan vaihdellut. Kliiniseen työhön sopii hyvin Jennetten ym. (2007) esittämä vasta-ainevälitteisen glomerulustaudin diagnosti-

nen malli, joka perustuu immunofluoresenssi (IFL) -tutkimukseen, valomikroskopiaan ja kliinisiin löydöksiin (KUVA 1). Lähtökohtana on IFL-löydös. Se voi olla lineaarinen (hienojyväinen), granulaarinen (karkeajyväinen) tai niukasti tai ei lainkaan immuunikertymiä sisältävä eli niin sanottu pausi-immuuninen. Lineaarinen fluoresenssi on tunnusomaista tyvikalvovasta-aineiden aiheuttamalle glomerulonefriitille (anti-GBM-GN), jonka kliininen tauti voi rajoittua munuaisiin tai vaikuttaa myös keuhkoihin (Goodpasturen oireyhtymä). Joissain tapauksessa immuunikertymiä ei havaita lainkaan. Mikäli taudin kliininen kuva on tuolloin akuutti, on potilaalla yleensä jokin vaskuliitti. Usein todetaan neutrofilien sytolasman vastaaineita (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA), etenkin myeloperoksidaasin (MPO) ja proteinaasi 3:n (Pr3) vastaaineita. Sekä vaskuliittien että anti-GBM-GN:n yhteydessä valomikroskopiassa todetaan usein kuunsirpimäisiä glomerulusten soluproliferaatioita. Nefroottisen oireyhtymän kliinisellä taudinkuvalla ilmenevissä MCNS- ja FSGS-taudeissa ei myöskään yleensä todeta immuunikertymiä. Granulaarisen IFL-löydöksen voivat aiheuttaa monet glomerulonefriitit, esimerkiksi IgA-nefropatia, SLE-nefriitti, membranoproliferatiivinen (mesangiokapillaarinen) GN ja membranoosi nefropatia (MN).

Glomerulonefriittien patogeneesi tunnetaan aiempaa paremmin

Monien keskeisten glomerulonefriittien patogeneesistä on opittu paljon parin viime vuosikymmenen aikana. Anti-GBM-glomerulonefriitin antigeenisiksi rakenteiksi tyyppin IV kollageenin $\alpha 3$ -ketjun ei-kollageenisen osan NC1-pää (Kalluri ym. 1995). Systeemistä vaskuliittia sairastavien potilaiden diagnostiikan läpimurto puolestaan liittyi ANCA-ilmion kuvaamiseen ensin Wegenerin granulomatoosia sairastavilla potilailla (van de Woude ym. 1985). ANCA-vasta-aineet kohdistuvat neutrofilien lysosomien proteiineihin. MPO- ja Pr3-vasta-aineita sekä gramnegatiivisten bakteerien flagella-antigeenin kanssa ristireagoivia hLAMP2-vasta-aineita (Kain ym. 2008) todetaan tunnusomaisesti niin sanotussa pausi-immuunisessa akuutissa glomerulonefriitissä. Sekä GBM- että ANCA-vasta-aineiden tutkiminen kuuluu nykyään osaksi akuutin nefrologian rutiineja. Tavallisimman GN:n eli IgA-nefropatian katsotaan puolestaan olevan limakalvojen immunitietin tauti. Sille on tunnusomaista IgA1:n poikkeava glykosylaatio ja galaktoosin puute sekä tätä poikkeavaa IgA1:tä vastaan kohdistuneet vasta-aineet. Syntyneet immuunikertymät sakkautuvat glomerulusiin, aktivoivat mesangiumsolut ja aiheuttavat siten glomerulusvaurion (Suzuki ym. 2011).



KUVA 1. Glomerulonefriittien (GN) immunofluoresenssilöydöksiin perustuva luokittelu. Arvioinnissa huomioidaan myös valomikroskopia, kliininen kuva ja laboratoriolöydökset (Jennette ym. 2007).

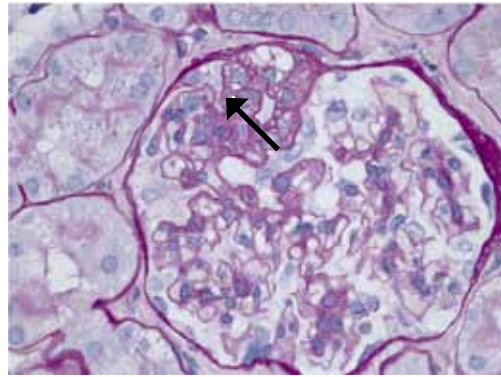
Anti-GBM-GN = tyvikalvovasta-aineiden aiheuttama GN, GP = Goodpasturen oireyhtymä, IgA-GN = IgA-nefropatia, HS-purpp. = Henoch-Schönleinin purppuranefriitti, SLE = systeeminen lupus erythematosus, MPGN = membranoproliferatiivinen GN, MN = membranoosi nefropatia.

Fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi

Fokaalisen segmentaalisen glomeruloskleroosin nimi kertoo taudin valomikroskooppisista tunnuspiirteistä: alle 50 %:ssa glomeruluksista on joissain glomeruluksen osissa skleroottisia, usein soluttoman hyaliinimaisen aineen kertymiä (Schwartz 2007) (KUVA 2). Tauti ilmenee tyypillisesti nefroottisen oireyhtymän piirtein. Biopsialöydöksen perusteella voidaan erottaa taudista erilaisia variantteja sen mukaan, mihin glomerulusten muutokset painottuvat (perihilaarinen, sellulaarinen, ”glomerular tip lesion” ja kollapsiin johtava tauti). Eri muotojen kliininen ja hoidollinen merkitys on kuitenkin epäselvä. Vanhastaan FSGS:n tiedetään voivan liittyä muihin tiloihin (sekundaarinen FSGS, esimerkiksi virtsan takaisinvirtaus, vaikea lihavuus, C-hepatiitti, HIV, pamidronaattilääkitys). Tauti voi olla perinnöllinen tai idiopaattinen.

Monet tutkimukset viittaavat siihen, että FSGS on glomerulusten epiteelisolujen (podosyyttien) tauti (Schwartz 2007). Näiden rakenteiden tärkeimpinä biologisina tehtävinä on estää albumiinin pääsy verenkierrosta virtsaan ja ylläpitää glomerulusten normaalia rakennetta. Käsitksemme FSGS:n synnystä ovat muuttuneet perusteellisesti viime vuosina tehdyn podosyytteja ja niiden välihilan (slit diaphragm) rakennemolekyyleja koskevan tutkimuksen ansiosta (Tryggvason ym. 2006). Osalla potilaista todetaan mutaatioita *TRPC6*- ja *NPHS2*-geeneissä. Näistä jälkimmäinen koodittaa podosiinia, joka on yksinomaan podosyyttien ilmentämä kalvoproteiini.

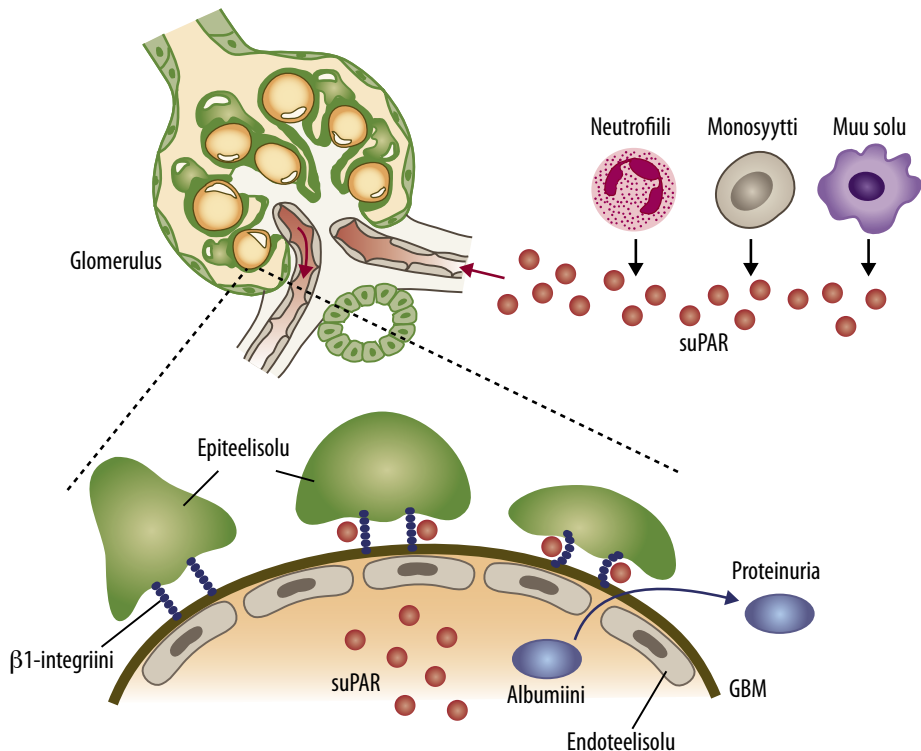
Jo pitkään on tiedetty, että idiopaattinen FSGS saattaa uusiutua munuaissiirteessä hyvinkin nopeasti. Tämän on arveltu viittaavan siihen, että näillä potilailla on jokin kiertävä podosyyttivauriota ja proteinuriaa aiheuttava tekijä. Sitä on etsitty uutterasti mutta vasta nyt arvoitus on alkanut selvitä. Wein ym. (2011) mukaan kahdella kolmasosalla FSGS-potilaista liukoisen urokinaasireseptorin (suPAR) pitoisuus oli lisääntynyt. Suuret pitoisuudet ennustivat taudin uusiutumista munuaissiirteessä, ja pitoisuuden vähentäminen plasman-



KUVA 2. Fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi. Osassa glomeruluksista havaitaan segmentaaliset arvet (nuoli), jotka voivat kiinnittyä Bowmanin kapseliin. Joskus niissä todetaan myös hyaliinia. (PAS-värijäys, 400 x)

vaihdolla johti puolestaan taudin remissioon. Samat tutkijat olivat aiemmin havainneet, että urokinaasireseptori vaikuttaa podosyyttien pinnan $\beta 3$ -integroiniin aktivoitumiseen (Wei ym. 2008). Nämä adheesiomolekyylit ovat keskeisiä podosyyttien ankkuroitumisessa glomerulusten tyvikalvoille (KUVA 3). Siksi $\beta 3$ -integroiniin aktivoituminen muuttaa podosyyttien toimintaa ja rakennetta, mistä seuraa proteiinien vuoto virtsaan. Sama työryhmä osoitti lisäksi hiirillä, että suPAR aktivoi podosyyttien $\beta 3$ -integroineja sekä eläimen omista munuaisissa että munuaissiirteissä ja aiheuttaa FSGS:lle tunnusomaisia histopatologisia muutoksia. Tutkijat arvelivat, että neutrofiilit ja monosyytit toimivat suPAR:n lähteinä. Havainnoilla voi olla suuri kliininen merkitys taudin diagnostiikassa ja hoidossa, mikäli lääkkeillä onnistutaan vaikuttamaan suPAR:n synteesiin tai sen ja $\beta 3$ -integroiniin keskinäisiin vuorovaikutuksiin (Shankland ja Pollak 2011). On myös kiintoisaa seurata, tunnistaanko myöhemmissä tutkimuksissa muita glomerulusten morfologiaan ja niiden toimintaan vastaavalla tavalla vaikuttavia tekijöitä.

On todennäköistä, että suPAR-tutkimus tulee kuulumaan osaksi FSGS-potilaiden perustutkimuksia ja seuranta. Taudin immunomoduloivan hoidon keskeisiä lääkkeitä ovat edelleen glukokortikoidi ja siklosporiini, mutta niiden vaikutuksista suPAR-pitoisuuksiin



KUVA 3. Fokaalisen segmentaalisen glomeruloskleroosin patogeneesi (Shankland ja Pollak 2011).
suPAR = kiertävä urokinaasireseptori

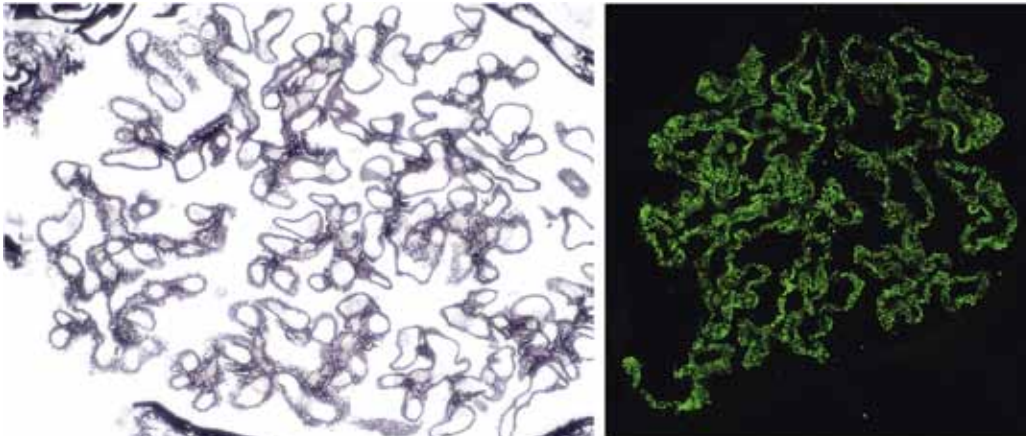
ei ole toistaiseksi julkaistua tietoa. Testistä on todennäköisesti myös hyötyä sen arvioimiseksi, voidaanko uremiaan joutuneelle FSGS-potilaalle suunnitella elinsiirtoa vai tarvitaanko ennen sitä esimerkiksi plasmanvaihtoja.

Membranoosi nefropatia

Membranoosi nefropatia (membranoosi glomerulonefriitti) todetaan tyypillisesti tutkittaessa 30–50-vuotiaan potilaan runsaan proteinurian syytä. Vuosittainen ilmaantuvuus on 1/100 000. Noin 20 %:lla potilaista MN liittyy muihin sairauksiin (esim. SLE, B- ja C-hepatiitti, pahanlaatuiset kasvaimet), ja muilla tauti on katsottu idiopaattiseksi. Sairaudesta on tunnusomaista nefroottinen oireyhtymä, ja taudin kliininen kulku on vaihteleva. Noin kolmanneksella sairaus paranee itsestään, kolmanneksella proteinuria jatkuu, ja ainakin kolmannekselle kehittyvä vähitellen etenevä munuaisten vajaatoiminta (Honkanen ym. 1992). Munuaisbiopsiassa havaitaan glomeru-

lusten tyvikalvoilla ensin heikosti värjytyviä alueita (vakuoleja), sitten piikkimuodostumia (spikes). Taudin jatkuessa tyvikalvo paksuntuu. IFL-tutkimuksessa todetaan jo varhain IgG:n (yleisimmin IgG1:n ja IgG4:n) sekä komplementin kertymiä (KUVA 4). Elektronimikroskopiassa puolestaan havaitaan podosyyttien alla tiiviitä kertymiä. MN:ää on pidetty immunologisen munuaistaudin klassisena esimerkkinä. Sen patogeneesin oivaltamisessa on ollut keskeisessä asemassa taudin kokeellinen malli eli niin sanottu Heymannin nefriitti, jossa rottatutkimuksessa antigeeniksi on tunnistettu megaliini (Farquhar ym. 1995). Ihmisellä vastaavaa antigeenia ei kuitenkaan ole, ja siksi ihmisen MN:n patogeneesi säilyi pitkään mysteerinä.

Ensimmäinen läpimurto tapahtui vuonna 2002, jolloin Debiec ym. kuvasivat kolmessa perheessä neljällä vastasyntyneellä MN:n. Tutkimuksissa ilmeni, että lasten äideiltä puuttui synnynnäisesti neutraali endopeptidaasi eli NEP. Tämän takia he immunisoituivat sille

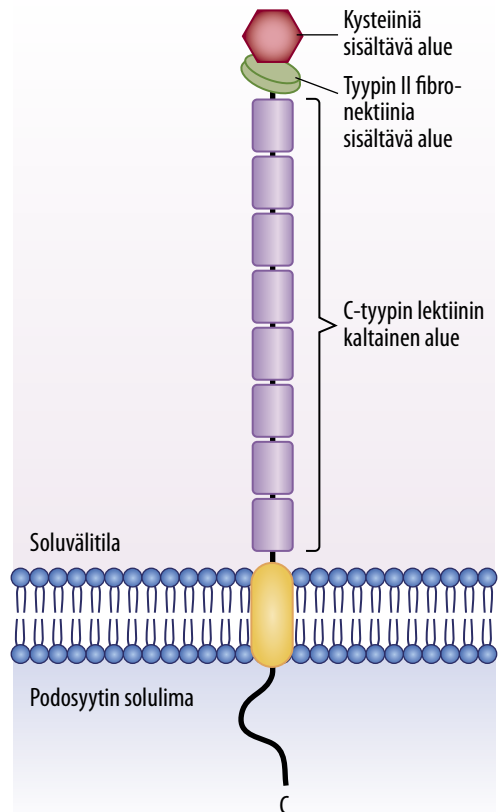


KUVA 4. Membranoosi glomerulonefriitti. Glomerulustyvikalvoilla todetaan immunofluoresenssitutkimuksessa IgG:tä granulaarisina kertyminä (oikea). Vastaavissa kohdissa valomikroskopiassa (vasen) tyvikalvoilla havaitaan epätasaisuutta, hopeanegatiivisia vakuoleja ja piikkejä. (Jonesin metenamiini-hopeavärjäys, 400 x / 630 x, anti-IgG-värjäys, 200 x)

raskauden aikana. Muodostuneet IgG-luokan NEP-vasta-aineet siirtyivät istukan kautta sikiöön ja aiheuttivat lapselle MN:n. Tutkijat havaitsivat NEP:n sijaitsevan normaalien podosyyttien pinnalla. NEP-vasta-aineita on joskus kuvattu myös aikuisten MN:ssä, mutta ilmiön merkitys on kuitenkin vielä epäselvä.

Vallankumouksellinen löydös tehtiin 2009, jolloin julkaistiin tuloksia 37 MN-potilaasta (Beck ym. 2009). Heistä 70 %:lla seerumista löytyi vasta-aineita 185 kD:n suuruisia proteiinia kohtaan. Niitä ei löytynyt yhdeltäkään muita munuaistauteja sairastavalta potilaalta. Tutkimuksissa ilmeni, että potilaiden vasta-aineet tunnistivat M-tyypin fosfolipaasi A2:n reseptoriproteiinin (PLA2R), joka munuaisissa sijoittuu podosyytteihin (KUVA 5). Vasta-aineiden pitoisuus näytti lisäksi korreloivan MN:n kliiniseen aktiivisuuteen. PLA2R on transmembraaninen proteiini, jonka fysiologinen merkitys on epäselvä.

Tämän jälkeen on lyhyessä ajassa ilmestynyt useita tutkimuksia, jotka näyttävät vahvistavan alkuperäisen havainnon. Kaikilla idiopaattista MN:ää sairastavilla ei todeta PLA2R-vasta-aineita, ja on myös mahdollista, että taudissa on muitakin antigeneja. Aldoosireduktaasi ja Mn-superoksididismutaasi ovat mahdollisia



KUVA 5. Fosfolipaasi A2:n reseptori (Beck ym. 2009). 1667

YDINASIAT

- ▶▶ Glomerulonefriitit ovat diabeteksen jälkeen toiseksi tärkeimpiä uremian aiheuttajia.
- ▶▶ Glomerulustautien diagnostiikan lähtökohtana on immunofluoresenssilöydös.
- ▶▶ Liukoinen urokinaasireseptori (suPAR) on merkityksellinen fokaalisen segmentaalisen glomeruloskleroosin synnyssä.
- ▶▶ Fosfolipaasi A2:n reseptorin (PLA2R) vasta-aineet vaikuttavat membranoosin nefropatian kehitykseen.
- ▶▶ Myös Suomessa saadaan käyttöön suPAR- ja PLA2R-vasta-ainetutkimukset.

antigeeneja (Debiec ym. 2011). Aivan äskettäin on selvinnyt, että taudin riski liittyy sekä *HLA-DQA1*- että *PLARI*-geeneihin (Stanescu ym. 2011). Jos on perinyt kummankin geenin suhteen suuren riskin alleelin, on vaara sairastua MN:ään jopa lähes 80-kertainen verrattuna niihin, joilla on kyseisten geenien pienen riskin alleelit. Keskeinen seikka vaatii vielä paljon tutkimuksia: mikä käynnistää näillä potilailla autoimmuunitapahtuman?

PLA2R-vasta-aineita ei todeta sekundaarisessa MN:ssä, joten testi saattaa tulevaisuudessa paitsi auttaa diagnostiikassa myös lisätutkimusten kohdentamisessa (Beck ja Salant 2010). Pitkittäistutkimukset ovat lisäksi osoittaneet sen, että MN:n parantuessa (joko itsestään tai hoidon vaikutuksesta) sen immunologinen aktiivisuus (mittarina PLA2R-vasta-ainepitoisuus) vähenee aikaisemmin kuin kliininen aktiivisuus (mittarina proteinuria). Vasta-aineita seuraamalla voidaan siis mahdollisesti ohjata hoitoja tarkemmin taudin immunologisen aktiivisuuden perusteella. Mikäli vasta-aineita ei todeta mutta proteinuriaa on jäljellä, tulee välttää immunomoduloivaa hoitoa ja turvautua muihin tukihoidoihin (mm. ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja reniininestäjät).

1668

On ilmeistä, että jatkuvasti aktiiviseen tautiin voidaan vaikuttaa immunomoduloivalla hoidolla, mutta tavanomaiset lääkkeet (glukokortikoidit, siklosporiini, syklofosfamidi jne.) ovat toksisia. Siksi ne tulee kohdistaa suuren riskin potilaisiin (Aaltonen ja Honkanen 2011). On ollut myös kiintoisaa havaita, että MN:ssä anti-CD20-vasta-ainehoito rituksimabilla sammuttaa ensin PLA2R-vasta-ainetuotannon; vasta viiveellä havaitaan proteinurian vähentyminen (Beck ja Salant 2010). Toisaalta vasta-ainepitoisuuksien suurentuminen enustaa taudin relapsia.

MN uusiutuu osalla potilaista munuaisiirron jälkeen, ja riski siihen on mahdollisesti suurempi, jos potilaalla siirron aikaan on PLA2R-vasta-aineita. Näyttää siltä, että rituksimabihoito vähentää MN:n aktiivisuutta myös munuaisiirron jälkeen (Stahl ja Hoxha 2010).

PLA2R-tutkimus ei korvaa munuaisbiopsiaa, mutta se näyttää tarjoavan oivallisen avun taudin diagnostiikan ja hoidon keskeisiin kysymyksiin: Onko tauti idiopaattinen (yleensä todetaan PLA2R-vasta-aineita) vai sekundaarinen? Mikä on taudin immunologinen aktiivisuus ja hoidon teho? Entä onko taudin aktiivisuus riittävän vähäistä ennen elinsiirtoa?

Lopuksi

Aivan viime vuosina monen glomerulonefriitin salaisuus on alkanut paljastua. Utteran tutkimuksen myötä tulemmekin todennäköisesti saamaan kliiniseen käyttöön uusia diagnostisia ja taudin aktiivisuutta kuvaavia testejä ainakin FSGS:n ja MN:n osalta. Myös Suomessa saadaan käyttöön suPAR- ja PLA2R-vasta-ainetutkimukset. Samalla hoidot ovat kehittymässä epäspesifisistä ja toksisista lääkkeistä enemmän taudin patofysiologiaan kohdistuviksi. Tästä oivana ensi esimerkkinä on rituksimabihoito yleistyminen MN:ssä. On ilmeistä, että tutkimustyö tuo uusia oivalluksia myös autoimmuuni-ilmiön ja sen aiheuttamien haitallisten tapahtumien hallitsemiseksi. ■

KIRJALLISUUTTA

- Aaltonen S, Honkanen E. Outcome of idiopathic membranous nephropathy using targeted stepwise immunosuppressive treatment strategy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2871–7.
- Beck Jr LH, Bonegio RG, Lambeau, ym. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.
- Beck LH, Salant DJ. Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. *Kidney Int* 2010;77:765–70.
- Debiec H, Guignon V, Mougnot B, ym. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002;346:2053–63.
- Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, ym. Early childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N Engl J Med* 2011;364:2101–10.
- Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, Orlando AR. The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:35–47.
- Honkanen E, Törnroth T, Grönhagen-Riska C. Natural history, clinical course and morphological evolution of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7 suppl 1:35–41.
- Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. Primer on the pathologic diagnosis of renal disease. Kirjassa: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, toim. *Heptinstall's pathology of the kidney*. 6. painos. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2007, s. 97–123.
- Kain R, Exner M, Brandes R, ym. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008;14:1088–96.
- Kalluri R, Wilsdon CB, Werber M, ym. Identification of the alpha 3 chain of type IV collagen as the common autoantigen in antibasement membrane disease and Goodpasture's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1178–85.
- Schwartz MM. Focal segmental glomerulosclerosis. Kirjassa: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, toim. *Heptinstall's pathology of the kidney*. 6. painos. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2007, s. 155–204.
- Shankland SJ, Pollak MR. A suPAR circulating factor causes kidney disease. *Nat Med* 2011;17:926–7.
- Stahl R, Hoxha E. PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. *N Engl J Med* 2010;365:496–8.
- Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, ym. Risk HLA-DQA1 and PLA2R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011;364:616–26.
- Suomen munuaistautirekisteri. Vuosiraportti 2009. www.musili.fi/fin/munuaistautirekisteri/
- Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, ym. Pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1795–803.
- Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 2006;354:1387–401.
- Wei C, El Hindi S, Li J, ym. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Medicine* 2011;17:952–60.
- Wei C, Möller CC, Altintas MM, ym. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med* 2008;14:55–63.
- van de Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, ym. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425–9.

EERO HONKANEN, dosentti, ylilääkäri

SARI AALTONEN, LL, osastonlääkäri

HYSK, medisiininen tulosyksikkö, nefrologian klinikka

ANNE RÄISÄNEN-SOKOLOWSKI, dosentti,

osastonylilääkäri

HUSLAB, elinsiirtopatologia

AARO MIETTINEN, dosentti, osastonylilääkäri

HUSLAB, virologian ja immunologian osasto

SIDONNAISUDET

Eero Honkanen: Asiantuntijapalkkio (Abbott, Baxter Health Care, GSK, Genzyme), luontopalkkio (Amgen, Novartis Finland, Roche, Swedish Orphan)

Sari Aaltonen: Ei sidonnaisuuksia

Anne Räisänen-Sokolowski: Apuraha (Suomen nefrologiyhdistys), luontopalkkio (Amgen, Roche)

Aaro Miettinen: Työsuhde (HUSLAB), luontopalkkio (Abbott, Labquality Oy, Roche)

Summary

The puzzle of glomerulonephritides is closer to be solved

Glomerulonephritides are a mixed group of kidney diseases, the diagnosis and classification of which being based on renal biopsy. Over the last few years revolutionary findings on the pathogenesis of these diseases have been made. Above all the previously obscure immunopathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis and membranous nephropathy have begun to unravel. New ideas are bringing new diagnostic methods to the diagnostics and monitoring of these diseases. At the same time their treatments are increasingly focusing on the underlying immunological phenomena.