

Sebgyógyulás

3 fázisa van

- A bemetszés során keletkezett szövettörmelék a macrophagok eltakarítják és granulációs szövetet hoznak létre
- A granulációs szövet kollagénrostokat képezve hegszövetté alakul
- A hegszövet összehúzódik

Tipusai

Elsődleges sebgyógyulás (sanatio per primam)

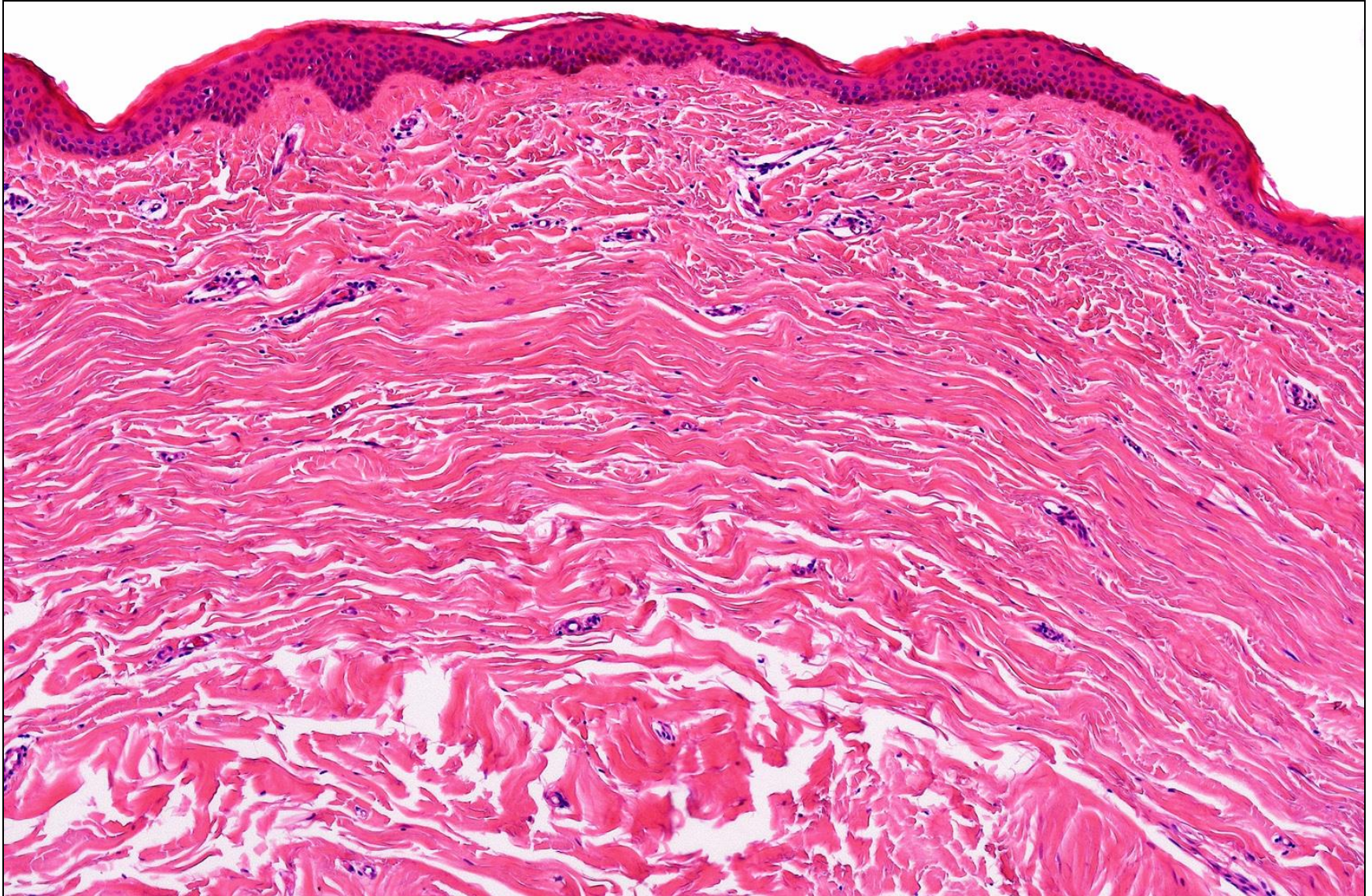
A sebészi metszés

- tiszta, éles
- steril marad
- a sebszéleket gondosan egyesítették, ilyenkor a szövetkárosodás minimális, kevés granulációs szövet → minimális hegyszövet képződik

Az elsődleges sebgyógyulás lezajlása

- 1 óra eltelt - a sebészi metszés vonalát fibrin tölti; felszíne beszárad (var)
- 1. napra: a fibrint neutrophilek szűrik be; a felszínen a sebszélekről epithelialis őssejtek migrálnak
- 3. napra: a neutrophilek macrophagokra cserélődnek → a sejtörmelék phagocytosisa, granulációs szövet indukciója; a felszínen egyszerű differenciálatlan hám
- 5. napra: a metszvonalba granulációs szövet; a felszínen a hám differenciálódni kezd
- 2. hétre: granulációs szövet → korai hegyszövet (kollagén III); a felszínen szabályos elszarusodó réteges laphám
- 2. hónapra: húzóerőknek ellenálló hegyszövet (kollagén I térháló) a dermisben; a bőrjáráulékos képletek (faggyúmirigyek, szőrtüszők) nem regenerálódtak, hiányzanak

Sanatio per primam keresztmetszeti képe: a felszínen szabályos réteges, elszarusodó laphám; a dermo-epidermalis junctio elsimult; a dermisben hegcsövet; a faggyúmirigyek, a szőrtüszők hiányzanak



Másodlagos sebgyógyulás (sanatio per secundam)

A bőr roncsolódása nagy; ilyenkor jelentős gyulladás és necrosis van jelen.

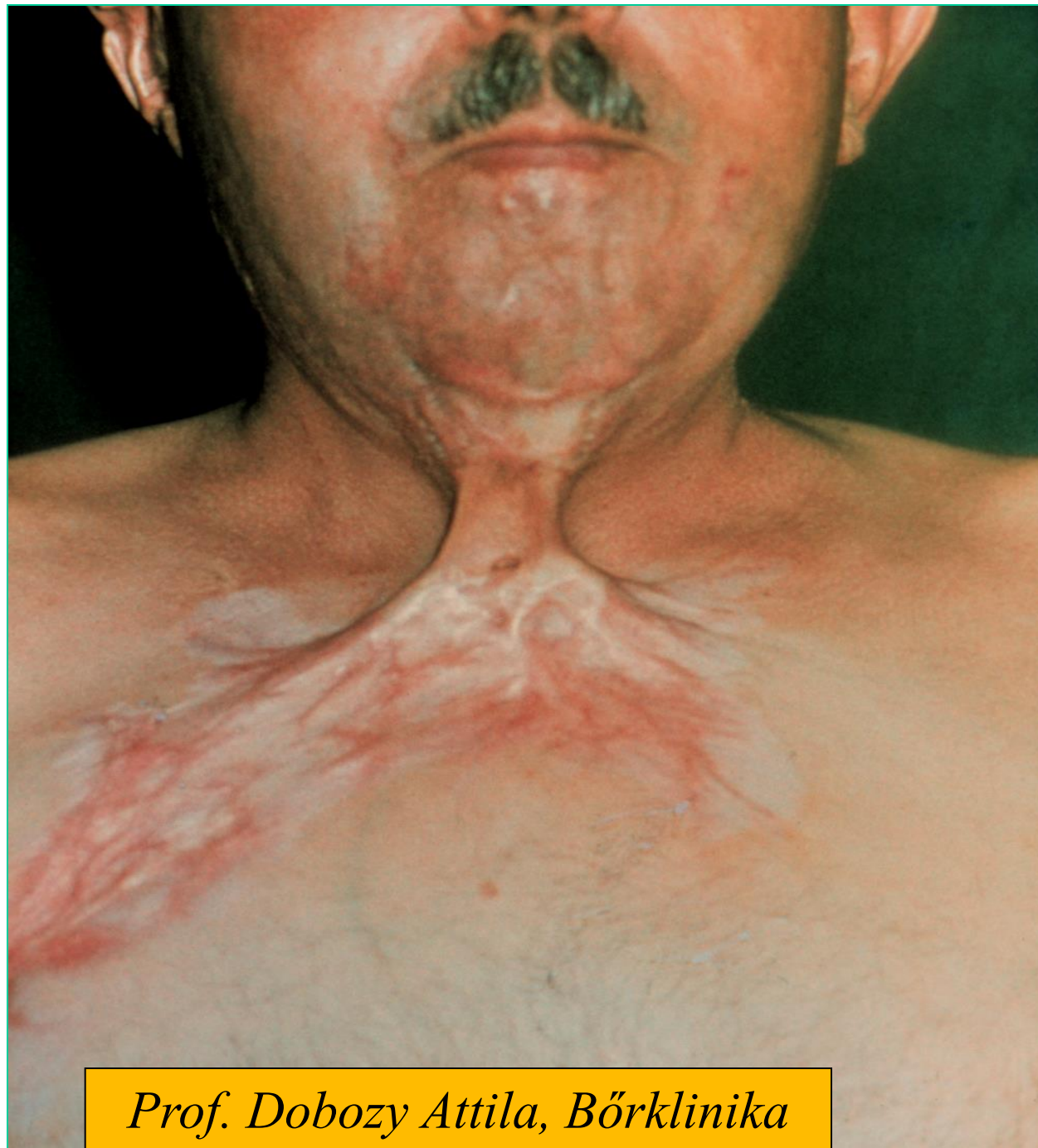
Előfordul

- égés
- traumás laceráció (pl. motorbaleset során a bőr lenyúzódik, az alatta lévő szövetek zúzódnak + fertőzés)
- trophicus fekély gyógyulása során

Jellemzői

- A bőrhiány jelentős ➔ alapján nagy mennyiségű granulációs szövet ➔ nagy heg
- A heg a mozgást akadályozza, mert a sok (myo)fibroblast összehúzódva contracturát alakít ki
- Klinikum: bőrátültetés a felszín hámosítására

Másodlagos
sebgyógyulás
égés után,
contracturával



Prof. Dobozy Attila, Bőrklinika

A seb gyógyulását befolyásolja

- Sebfertőzés és/vagy idegentest a sebben
- Steroidkezelés (kollagen I térháló nem jön létre, a heg húzóerőinek nem áll ellen)
- Neutropenia

Keloid

A sebgyógyulás során
túlzott mértékben
képződik hegszövet.

Feketéken gyakori.

Kozmetikai problémát
okozhat.

Kép: oltás után
keletkezett keloid

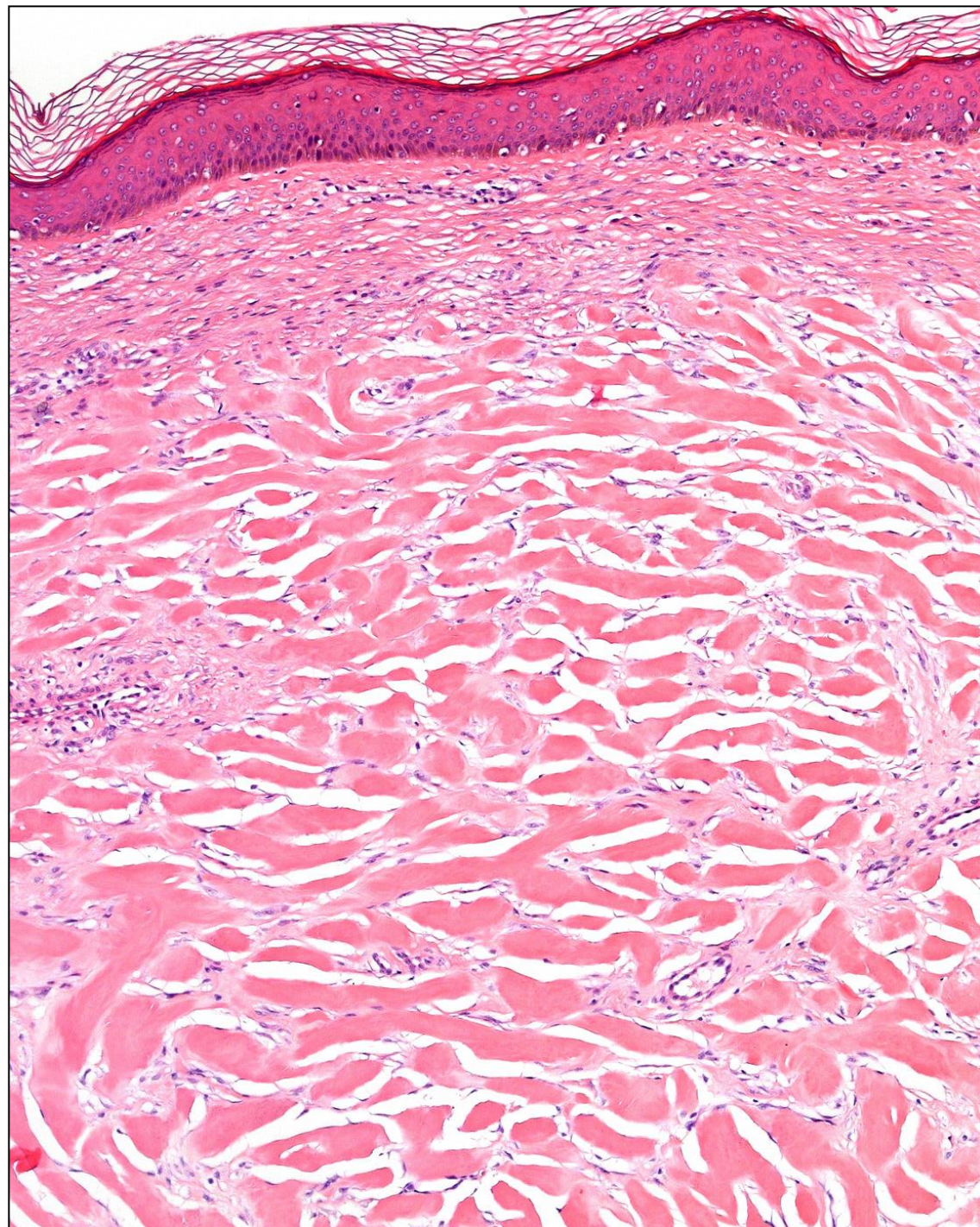


Kimetszett keloid

keresztmetszeti képe:

a dermisben nagy
mennyiségű sejtmentes
homogén eosinophil
anyag (kollagén).

Az epidermis papillák
nélküli, a dermisben bőr
járálékos képletek nem
látszanak



Immunopathológia

Antigénfelismerés kiváltotta gyulladásos reakciók

Sejtjei:

- Az antigént bemutató dendritikus sejtek (DS-k)
- T- és B-lymphocyták
- Plasmasejtek
- Macrophagok
- Természetes ölő sejtek
- Hízósejtek, eosinophil granulocyták

Immunválasz

Afferens szár:

- a DS-k felveszik az idegen antigént, a nycs-ba vándorolnak
- ➔ antigénbemutatás a naiv lymphocytának
➔ lymphocyta aktiváció

Efferens szár:

- az idegen antigént hordozó sejtek/fertőző ágensek megsemmisítése gyulladásos sejtekkel, v. ellenanyagokkal;
- memória sejtek keletkezése

Az immunválasz időbeli lefolyása

- Első találkozás (expozíció) az idegen antigénnel → annak felismerése → lymphocyta aktiváció → megsemmisítés a 6.-7. napon
- Re-expozíció → felismerés → lymphocyta aktiváció → megsemmisítés az 1.-2. napon
(az immunrendszer nem felejt!, a memóriasejtek gyors és erőteljes immunválaszt hoznak létre)

Antigén bemutatása, felismerése

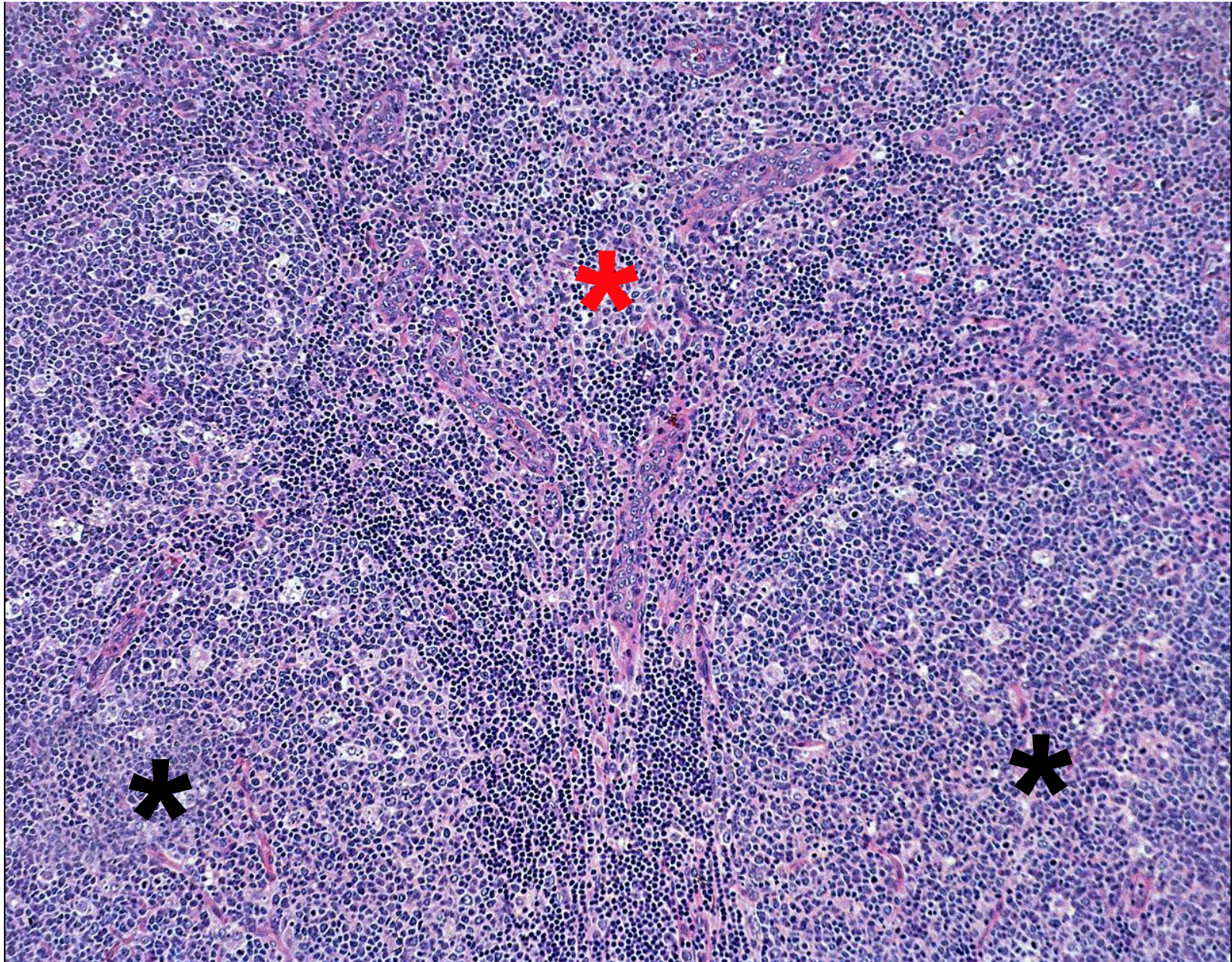
A nyirokszövetek T-zónáiban lévő DS-k az antigént MHC-molekulához kötötten a T-sejteknek mutatják be

A bemutatás eseményei

- Az idegen antigént a lysosomákba veszi fel és peptid fragmentumokra bontja
- Az immunogén molekulát kiválasztja és MHC molekulához kapcsolja
- Az MHC-peptid komplexet a sejtfelszínre szállítja
- Itt a komplexet bemutatja a T-lymphocytának; annak antigén felismerő receptora a peptidhez kötődik + a DS serkentő jelekkel aktiválja a lymphocytát

- A nyirokszövetek B-zónáiban (centrum germinativumokban) elhelyezkedő DS-ek a felszínükhöz kötődött antigén-antitest komplexeket a nyiroktüszők B-sejtjeinek prezentálják (MHC molekulák nem kellenek hozzá)
- A komplexet a B-sejtek dolgozzák fel

Dendritikus sejtek a paracorticalis területen (* T-zóna) és a folliculusokban (* B-zóna)



T-LYMPHOCYTÁK (CD3⁺)

- A celluláris immunitás afferens és efferens sejtjei, a humorális immunitás afferens sejtjei
- A vérben keringő ly-k 70%-a T-lymphocyta
- 60% CD4⁺, 30% CD8⁺ → CD⁺4:CD8⁺ arány 2:1
- A nyirokcsomók paracorticalis régióiban, a lép periarterioláris ly köpenyeiben (T-zónák) történik az antigénbemutató, majd a T-sejtek proliferációja és a T-memória sejtek képzése

Antigén felismerés

Antigén-specifikus T-sejt receptorral (TCR); a receptor csak egy meghatározott immunogén peptidet (antigént) ismer fel

- A naiv **CD4⁺**-sejtek csak MHC II molekulához kapcsolódnak, általában bakteriális antigént,
- a naiv **CD8⁺**-sejtek pedig csak MHC I molekulához kapcsolódnak, általában virális antigént ismernek fel
- Az antigén felismerés után az elkötelezett T-sejtek aktivációja, proliferációja, majd effektor T-sejtekre (CD4⁺, ill. CD8⁺) és memória T-sejtekre történő differenciálódása jön létre; az effektor sejtek az antigénkínálat helyére migrálnak

CD4⁺ effektor T-sejtek

A cytokin termelés alapján 4 altípus:

Th1, Th2, Th17, Treg

Th1 sejtek IFN- γ -t, TNF- α -t termelnek, hatásukra serkentődik a celluláris immunválasz:

- a macrophagok intracellulárisan perzisztáló mikrobákat, pl. *M. tbc*-t pusztítanak el (NO $\cdot$)
- a macrophagok immunológiai eredetű idült gyulladásos betegségekben vesznek részt
- Aktiválódnak a CD8⁺ cytotoxikus T-lymphocyták

valamint serkentődik az IgG antitestképzés → humorális immunválasz

Th2 sejtek IL-4,-5,-13-at termelnek, hatásukra allergiás reakciók keletkeznek; megvalósul a paraziták ellenes védekezés

- serkentődik az IgE antitestképzés
- aktiválódnak a hízósejtek és az eosinophil granulocyták

Th17 sejtek IL-17-t, IL-22-t, TNF- α -t termelnek, ezek hatásai

- extracelluláris baktériumok, gombák elpusztítására neutrophileket, monocytákat vonzanak
- serkentik a neutrophilek és a monocyták részvételét immunológiai eredetű idült gyulladásos betegségekben

Treg sejtek (T-regulatory) a saját antigének ellenes reakciókat szabályozzák,

- gátolják az autoimmun betegségek kialakulását,
- immunszuppresszív és antigéntoleranciát keltő hatásuk van

A CD8⁺ effektor T-sejtek

Citotoxikus T-lymphocyták (CTL-k)

Elpusztítják a

- vírusok által fertőzött sejteket
- beültetett szövet sejtjeit
- daganatsejteket

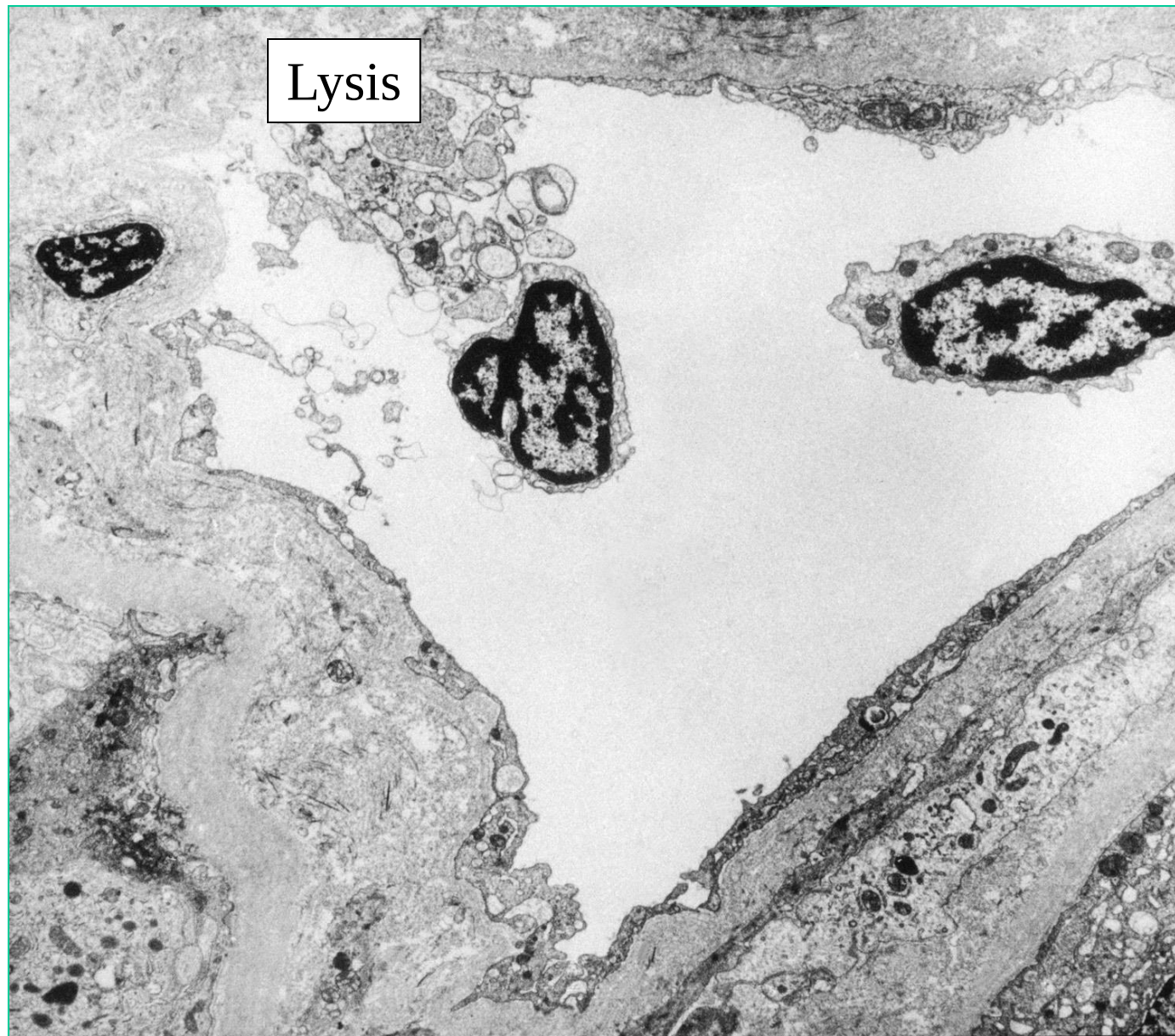
A citoplazma granulumában **cytotoxikus molekulák** (perforin, granzimek) tárolódnak

A megtámadott sejttel kontaktust létesítenek és a granulumok tartalmát a célsejtbe juttatják

A perforin lízist, TNF-szerű granzim A, -B apoptosist okoz

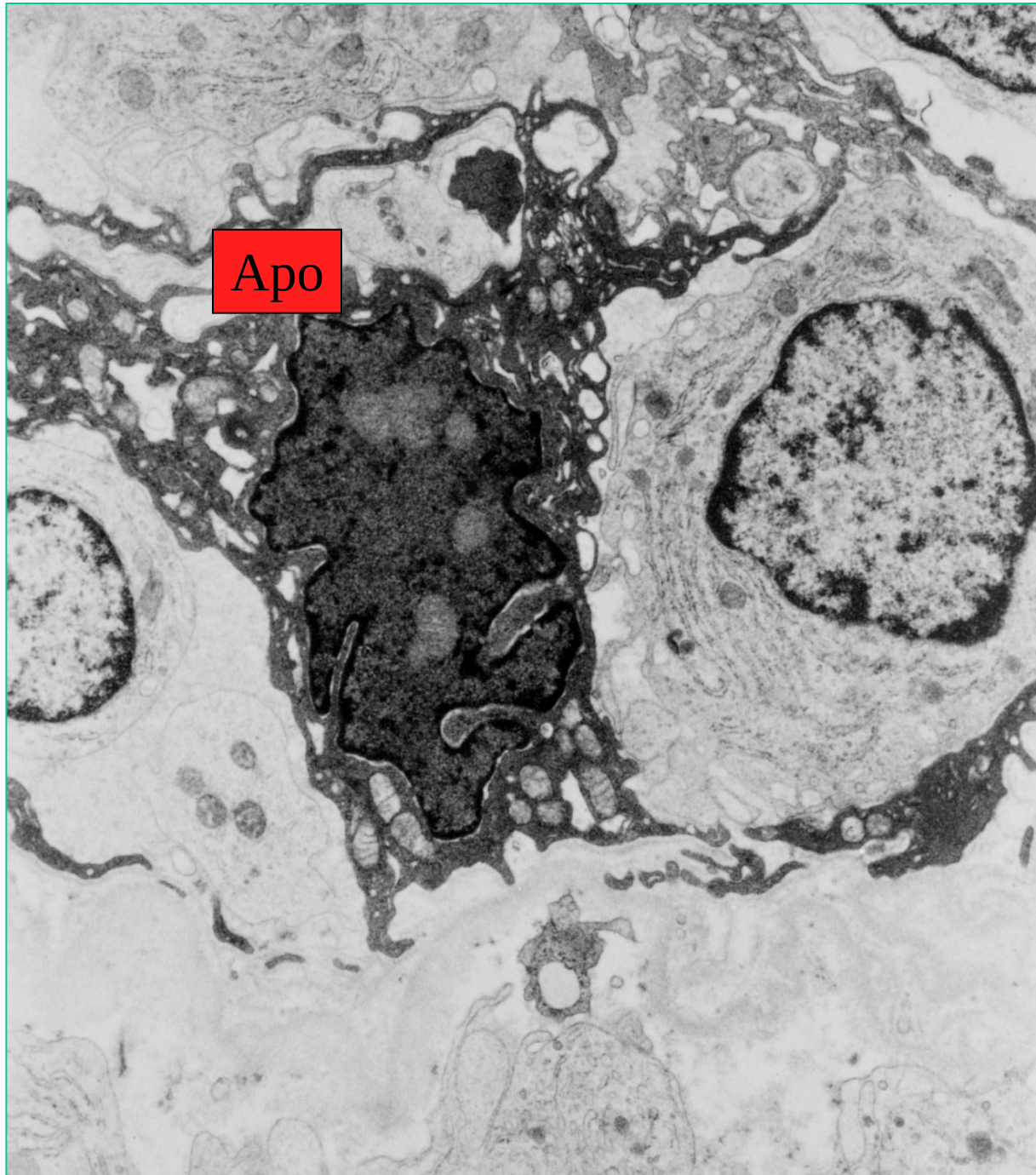
Beültetett
vese
heveny
kilökődése:

endothelsejt
CTL okozta
lysise



Beültetett
vese heveny
kilökődése:

tubulussejt
apoptosisa
két CTL mellett



T-memória sejtek: hosszú életűek, antigén-reexpozíciókor aktiválódnak → gyors és intenzív válaszreakció

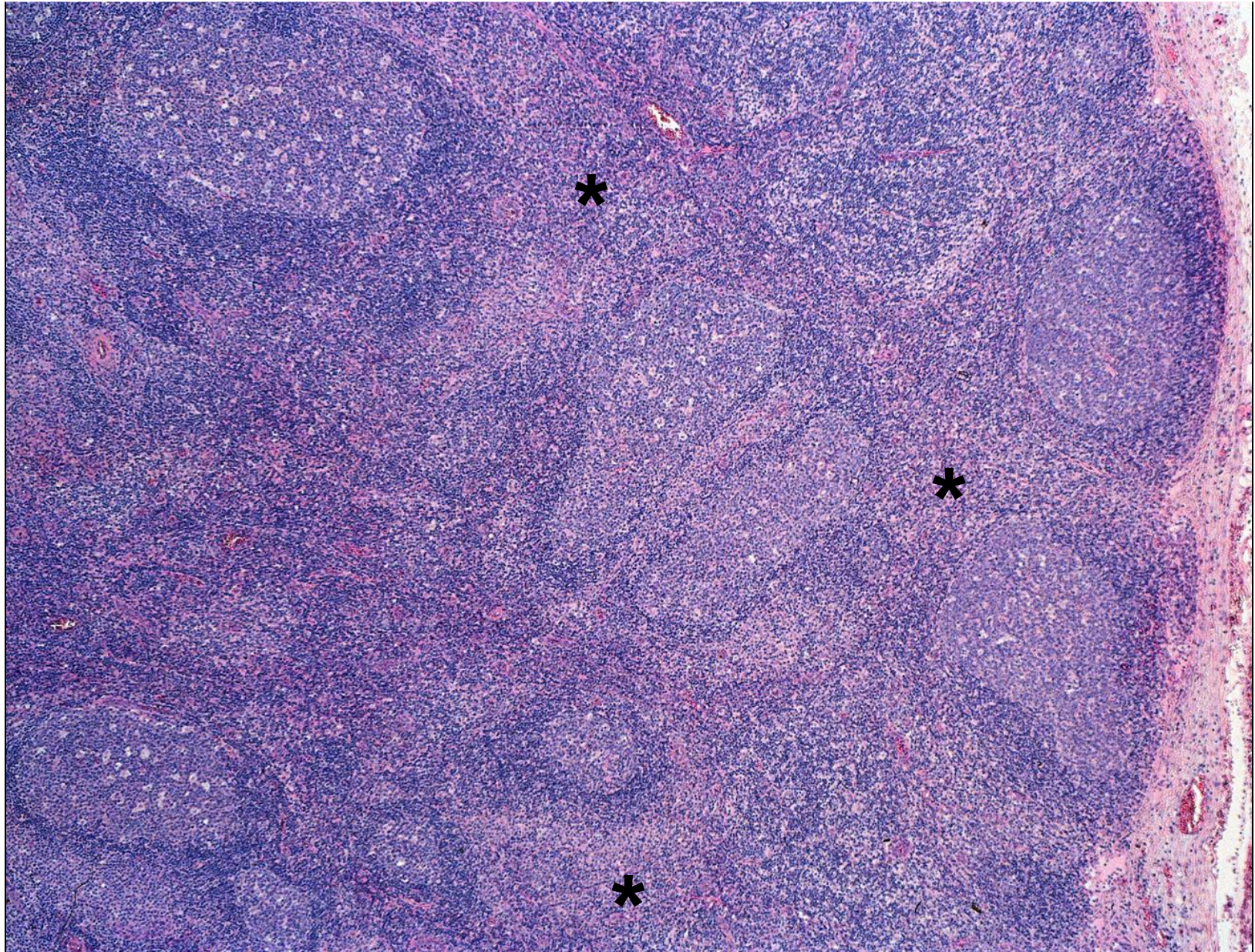
A szövetek lymphocytás beszűrődése a TCR státusz alapján

- polyclonalis (gyulladás)
- monoclonalis (lymphoma)

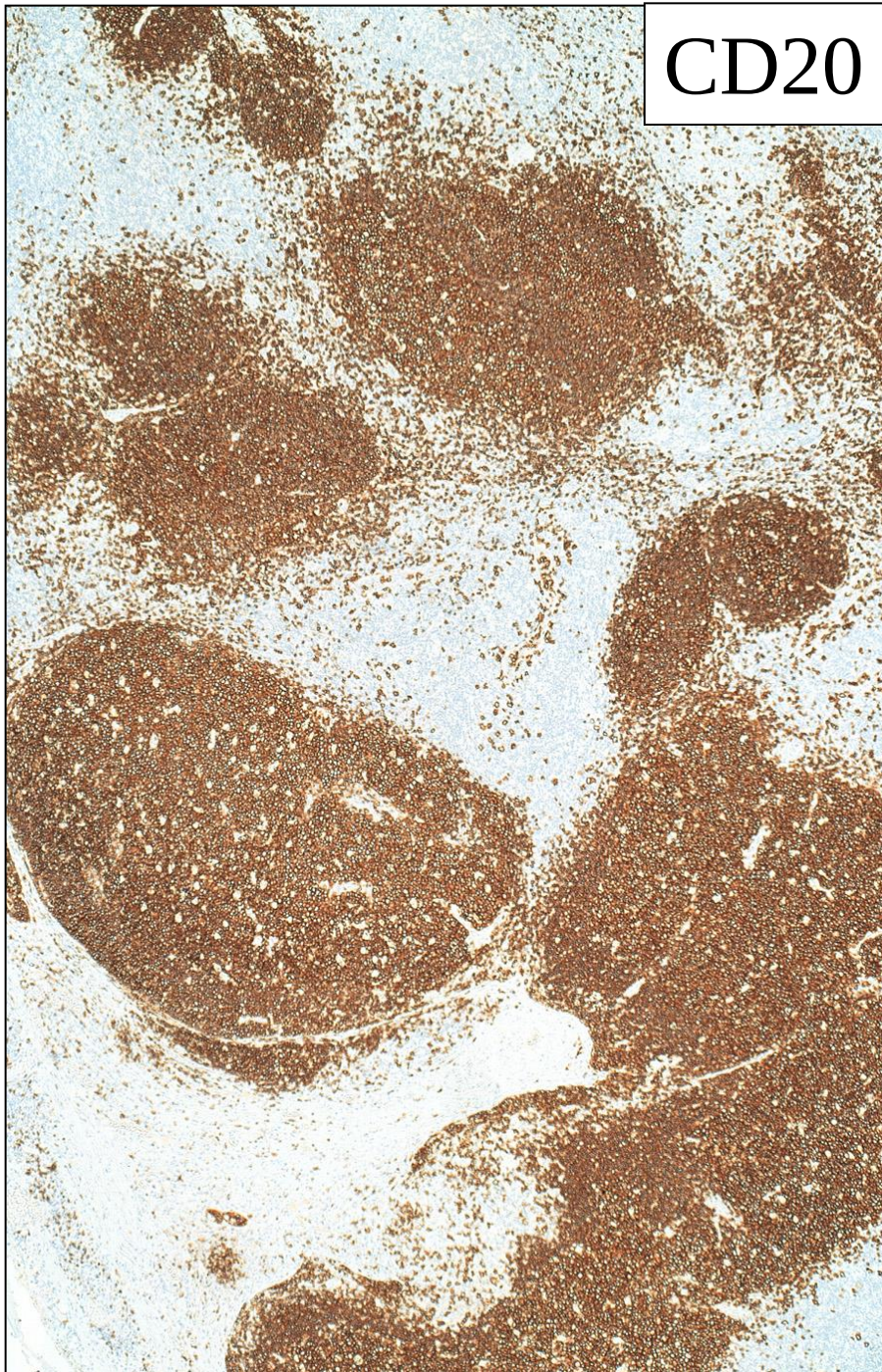
B-LYMPHOCYTÁK (CD20⁺)

- A humorális immunitás pre-effektor sejtjei
- A vérben a keringő lymphocyták 20%-a
- B-zónák (antigénbemutató, B-sejt érés és memória helye): nyacs: folliculusok (centroblastok és centrocyták) és a köpenyzóna; lép: fehér pulpa
- Antigén receptor: IgM molekula a sejt felszínén; minden B-sejt receptor csak egy fajta antigént ismer fel. Mikrobiális antigénnel, immunkomplex-szel kontaktus + CD4⁺ T-sejtek IL-4 hatása → B-ly-k proliferációja → plasmasejtekké alakulnak, ill. memória sejtek alakulnak ki

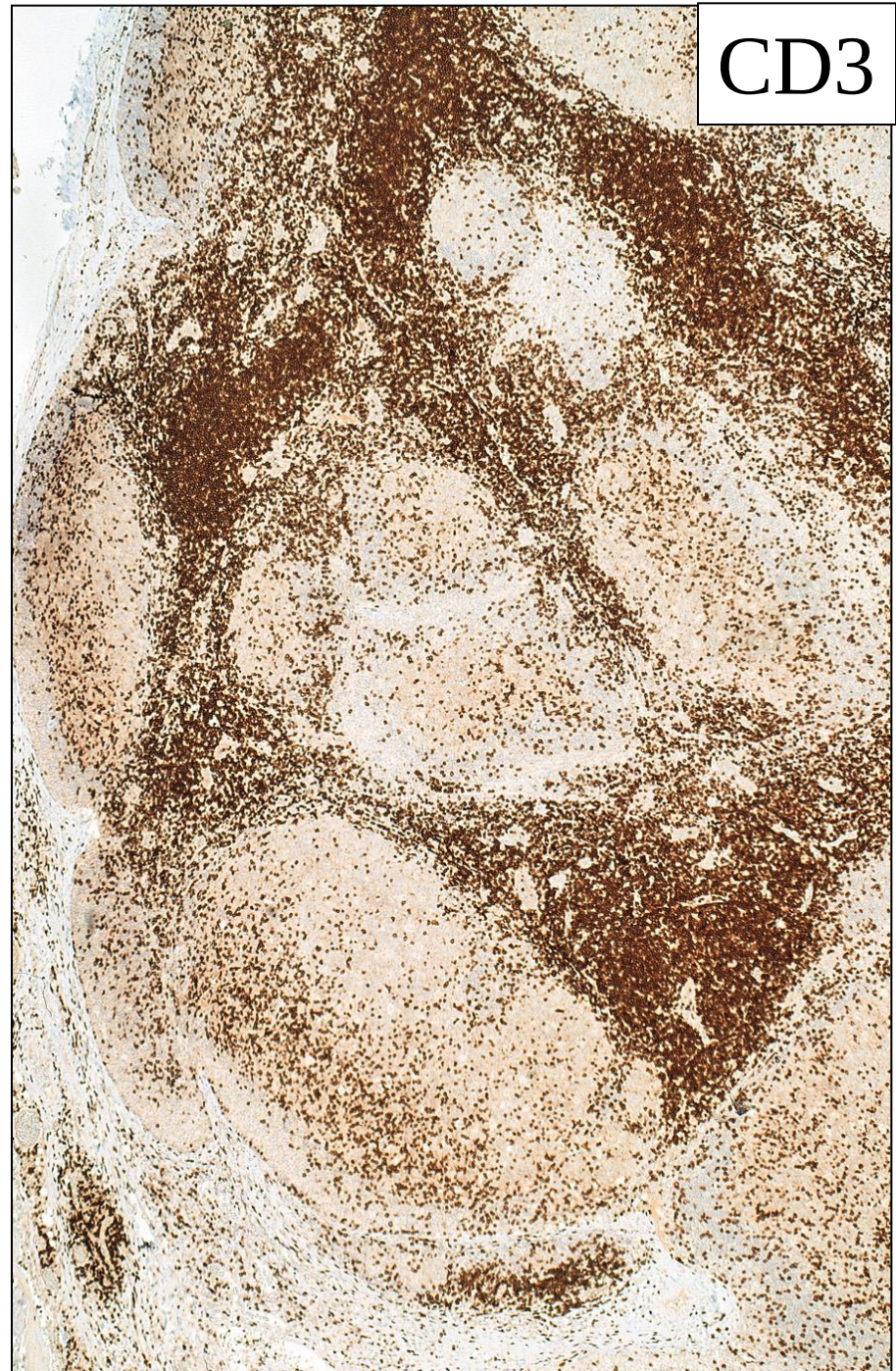
B-zóna: centrum germinativum + köpenyzóna
T-zóna (*): paracorticalis területek



CD20



CD3



A szövetek lymphocytás beszűrődése a receptor státusz szerint

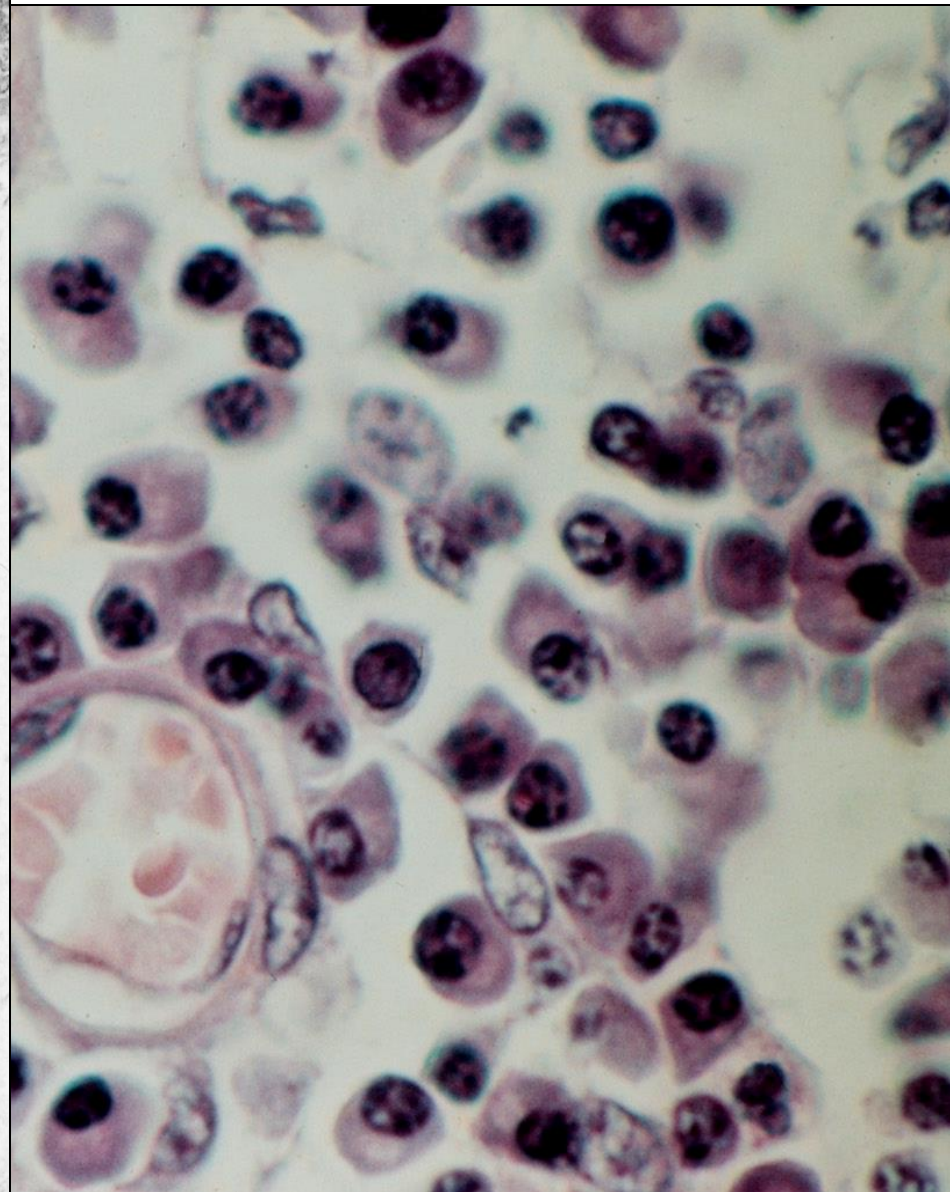
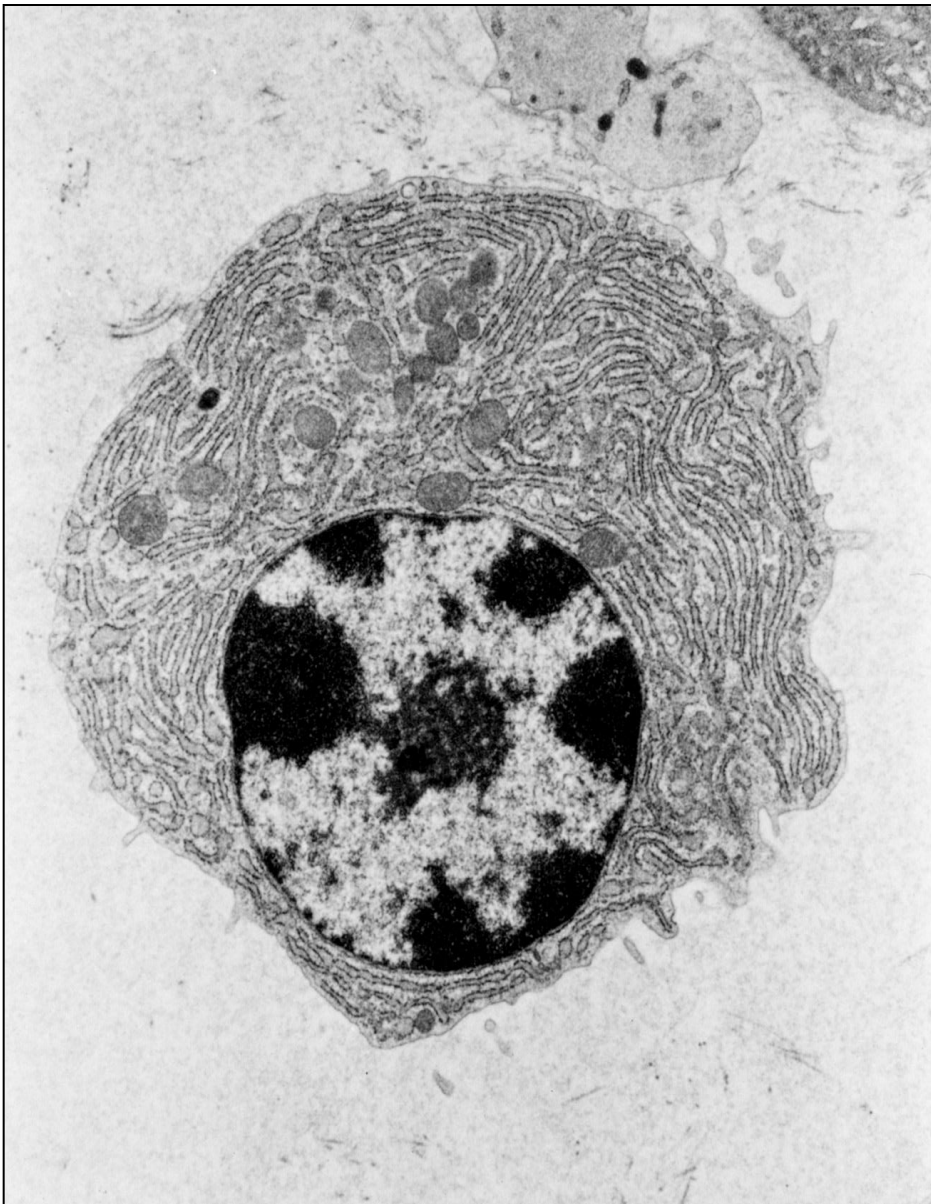
- polyclonalis (gyulladás)
- monoclonalis (lymphoma)

Plasmasejtek

Humorális immunitás effektor sejtjei

Antitestek (IgG, IgM, stb.) termelése → szöveti folyadékba → keringésbe

Plasmasejt: ovális sejthalak, oldalra nyomott mag,
bőséges RER az immunglobulin szintézis miatt



Enzyme cleavage

Antigénkötő
hely

N

C

Lobsejt Fc
receptorához
kötődik

Heavy chain

Light chain

Antigénkötő
hely

N

C

Fab

Fc

Basic structure of an immunoglobulin molecule.

The two identical light chains and two identical heavy chains are held together by disulphide bonds. Fab, fragment antigen binding; Fc, fragment crystallisable.

Az ellenanyag a sejt felszín antigénjeihez kötődik

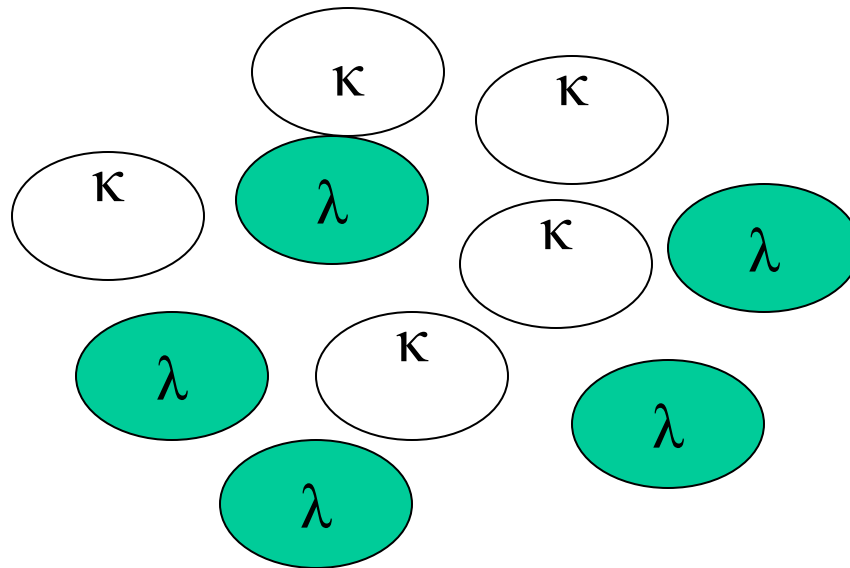


Az antigénhez kötődött ellenanyag hatásai

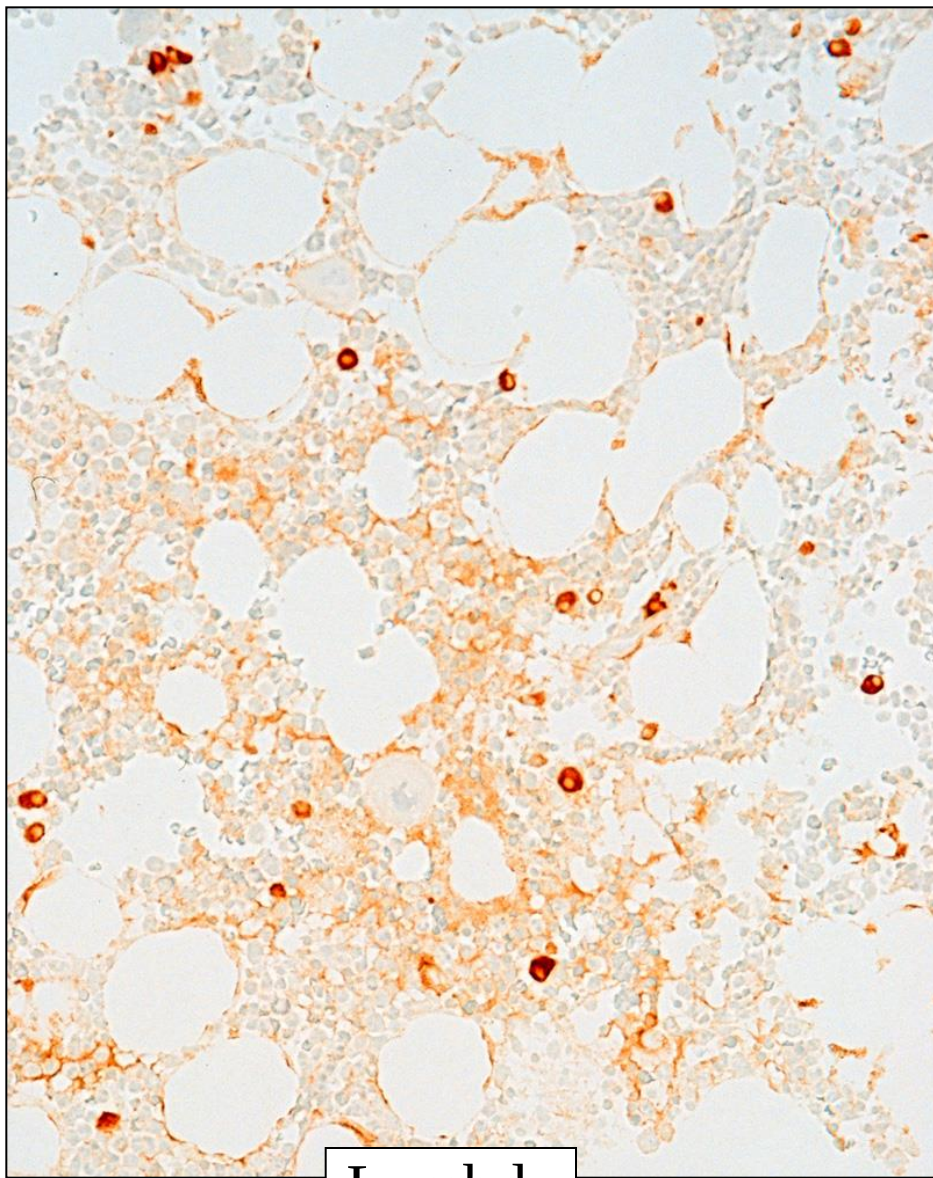
1. Baktériumok lysis
2. Bakteriális toxinok semlegesítése
3. Opszonizáció: a ng-k az ellenanyaggal és komplementtel burkolt baktériumokat Fc receptor kötődés révén gyorsan bekebelezik: „habzsolt” phagocytosis
4. Az antitesttel burkolt célsejtet az Fc receptorral rendelkező sejtek megsemmisítik

Plasmasejtes beszűrődés

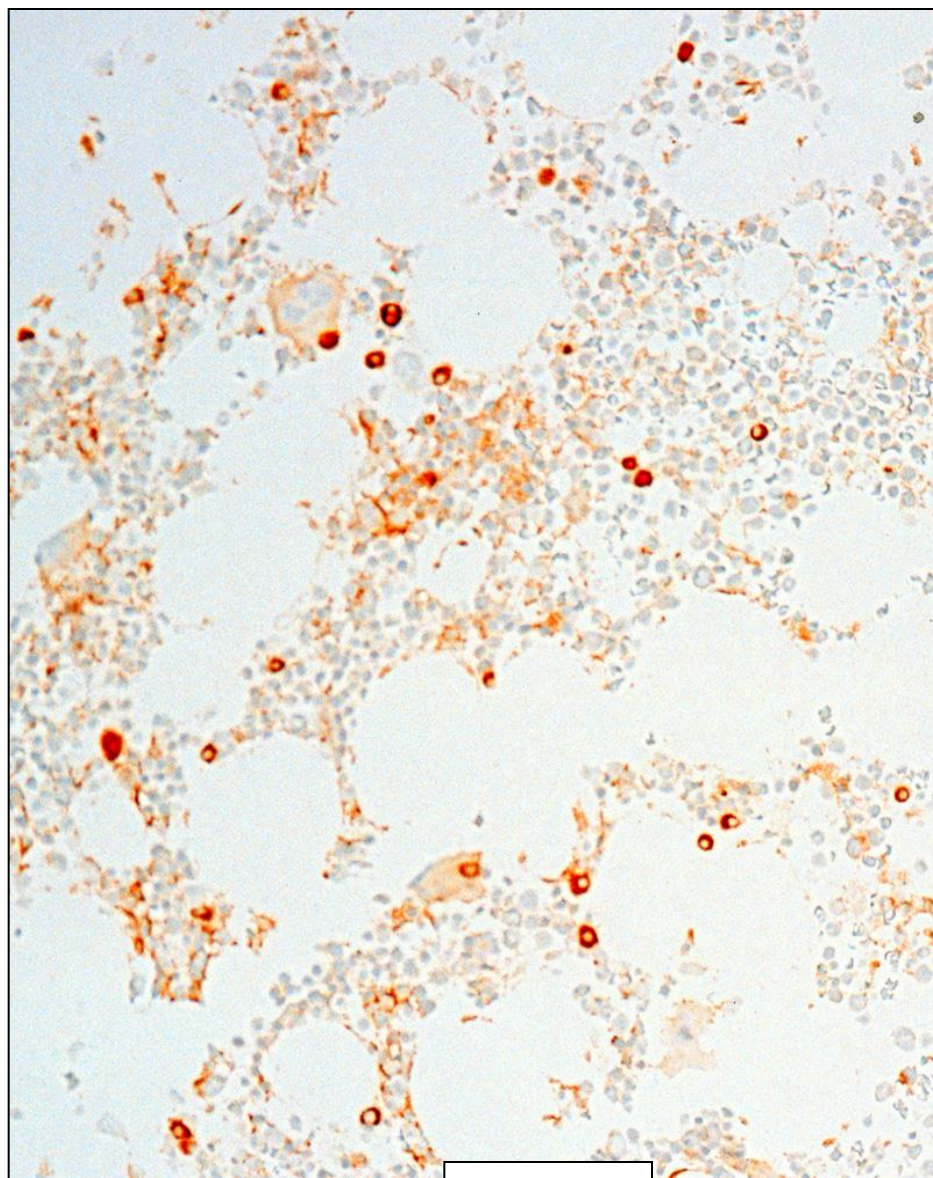
Polyclonalis (gyulladás): kappa-, ill. lambda-pozitív sejtek keverednek



Polyclonalis pls szaporulat a csontvelőben



Lambda

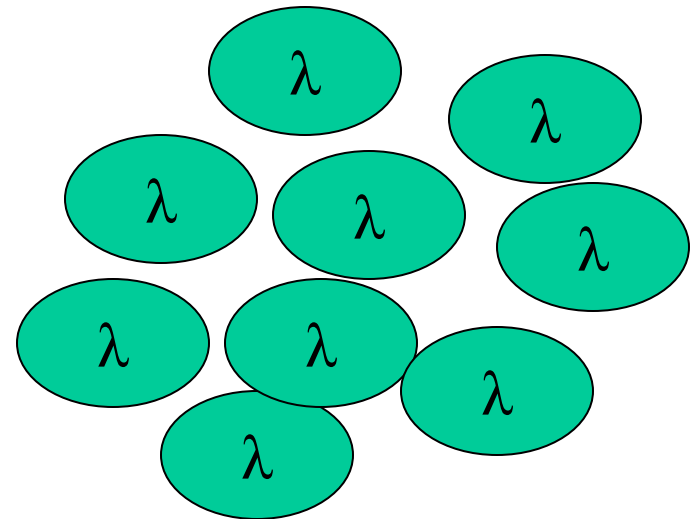
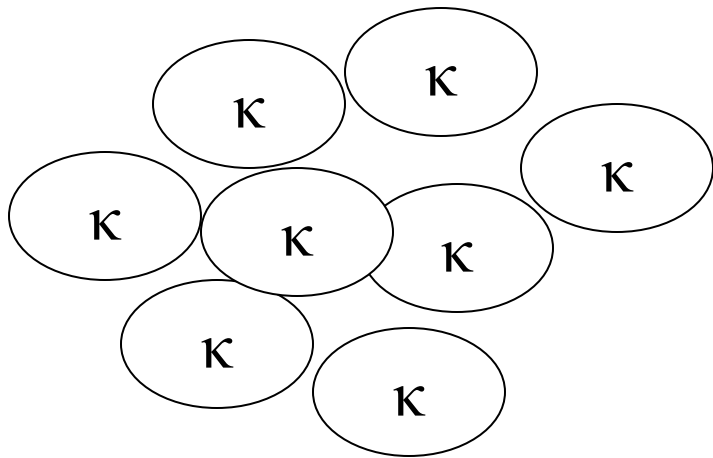


Kappa

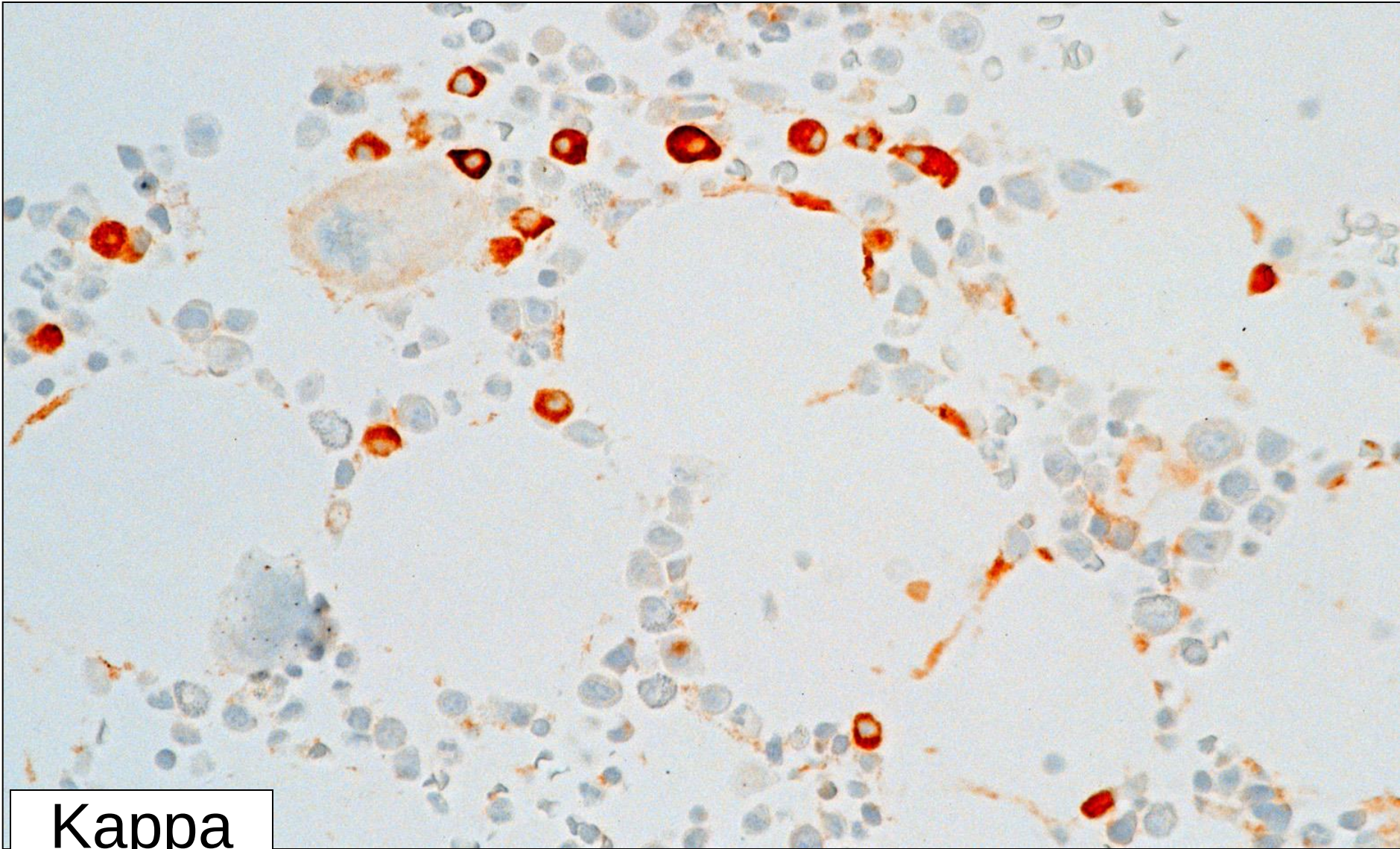
Plasmasejtes beszűrődés

Monoclonalis (daganatos)

Csak kappa vagy csak lambda pozitív sejtes látótér



Monoclonalis plasmasejtszaporulat a csontvelőben (a lambda-festés negatívnak bizonyult)



Kappa

Természetes ölő sejtek

A keringő lymphocyták **10%-a**

Receptor státusz: TCR: Ø, BCR:Ø

Morfológia

Nagy, szemcsés ly-k, a cytoplasma granulumaiban cytotoxikus anyag

Korábbi antigén-expozíció nem szükséges ahhoz, hogy gyorsan elpusztítsanak

- vírussal fertőzött sejteket
- átültetett szerv sejtjeit
- daganatsejteket

IgG Fc fragmentumát Fc R-ral érzékelik → ADCC reakcióban részvétel

Túlérzékenységi (hiperszenzitív) reakciók

Antigénfelismerésen alapuló, az antigén elpusztítására irányuló celluláris és/vagy humorális válaszreakció

4 típus

I-es típusú: allergiás/anaphylaxiás reakció

Azonnali (néhány perc alatt létrejövő), helyi vagy általános reakció a kiváltó antigén (allergén) ellen

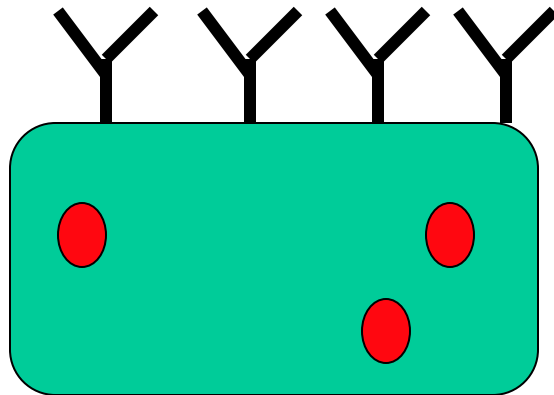
Allergén: pollen, állatok nyála, szőre, házi por, tojásfehérje, gyógyszerek, parazita-antigén

Atopia: örökletes hajlam belélegzett vagy lenyelt allergénnel szemben keletkező lokális allergiás reakcióra

Első expozíció (szensibilizálódás)

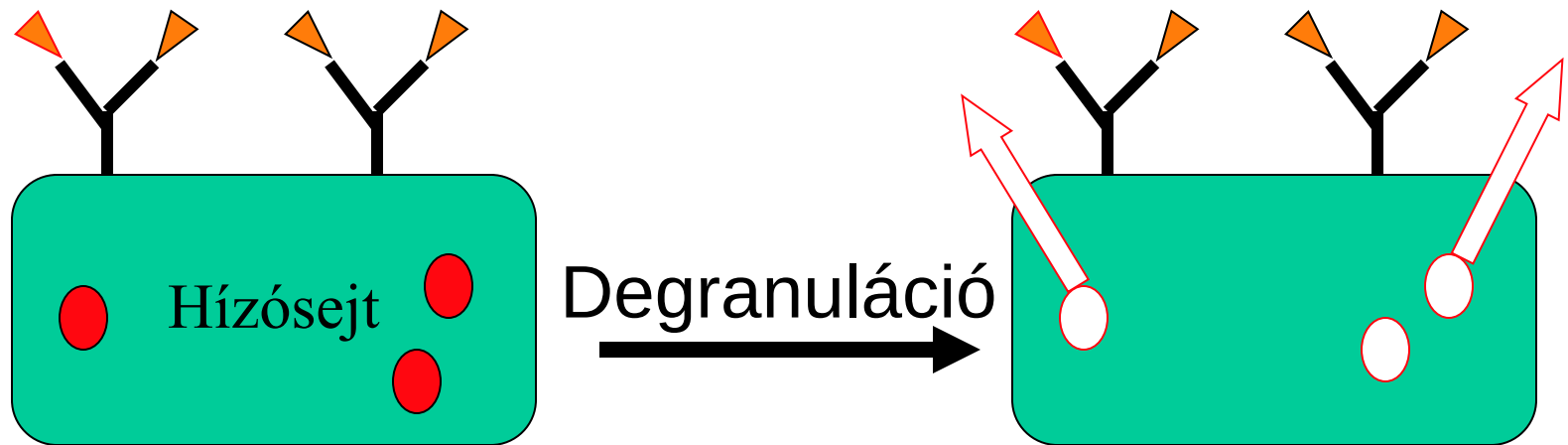
Az allergének stimulálják a Th2 sejteket (IL-4, 5, 13 termelés)

- A B-sejtek az IgE „vágányra” váltanak
- A hízósejtek, az eosinophil, ill. basophil granulocyták proliferálnak
- A plasmasejtek antigén-specifikus IgE-t termelnek
- Az IgE a hízósejtek, az eosinophil, valamint a basophil granulocyták Fc receptoraihoz kötődik



Re-expozíció

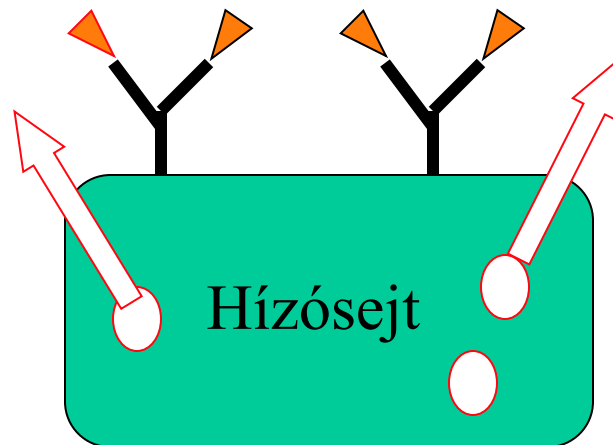
Az allergén (▲) az IgE molekulákhoz kötődik, a granulumokban tárolt primér mediátorok azonnal felszabadulnak, a degranuláció a másodlagos mediátorok szintézisét indítja el



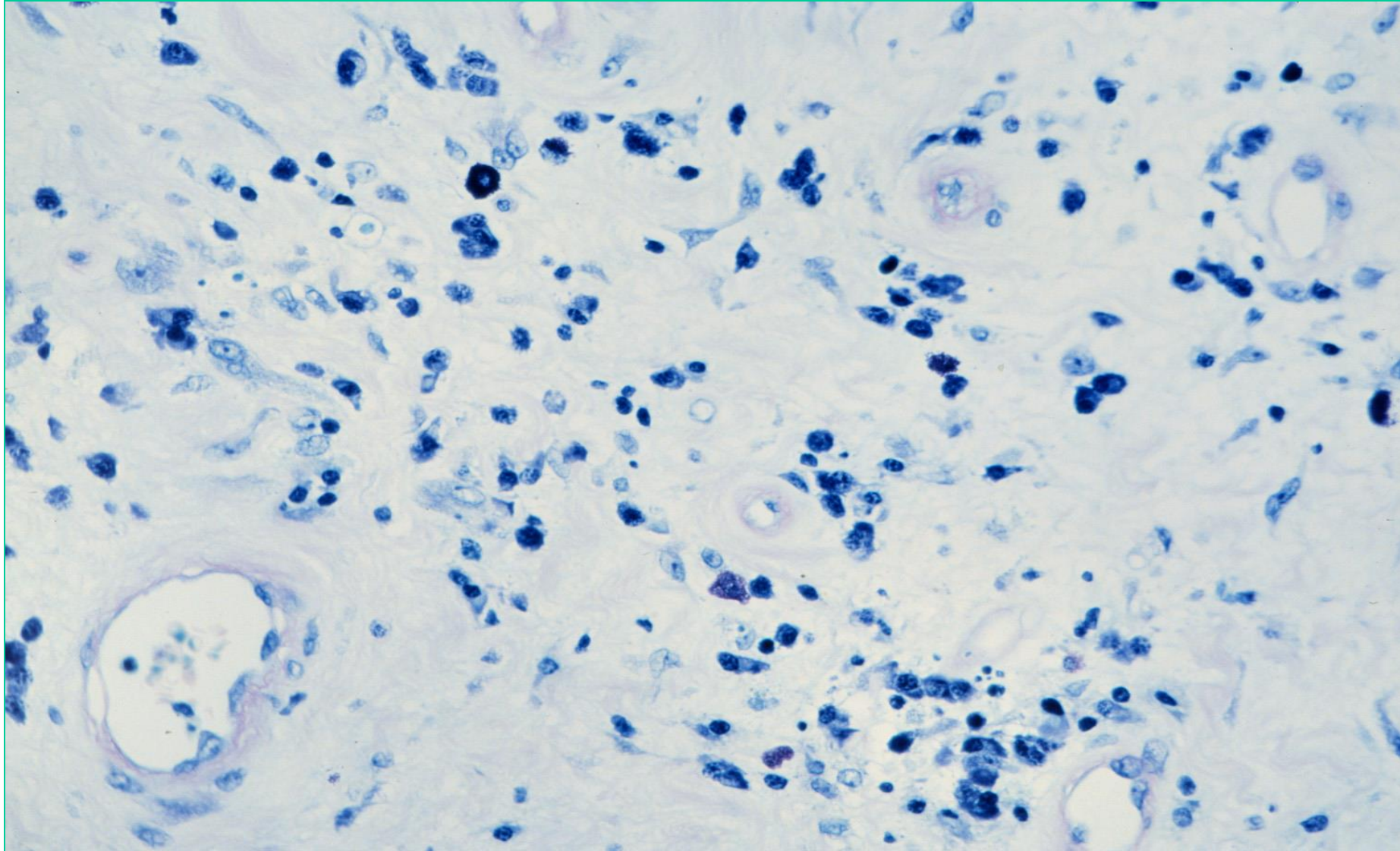
Primér mediátorok: az azonnali reakcióért felelősek

Pl. hisztamin

- Bronchus spasmus
- Érpermeabilitás ↑ és vasodilatatio: nyálkahártya oedema
- Hypersecretio a nasalis, a bronchialis és a gastricus nyálkamirigyekben



A hízósejtek granulumaiban tárolódnak az allergiás reakció primér mediátorai (Giemsa festés)



Másodlagos mediátorok

- Nincsenek készen, szintézisük a degranulálódás után kezdődik, hatásuk 36-48 óráig tart
- Lipid mediátorok: leukotriének, prosztaglandinok, stb.
- Cytokin mediátorok: $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, stb.

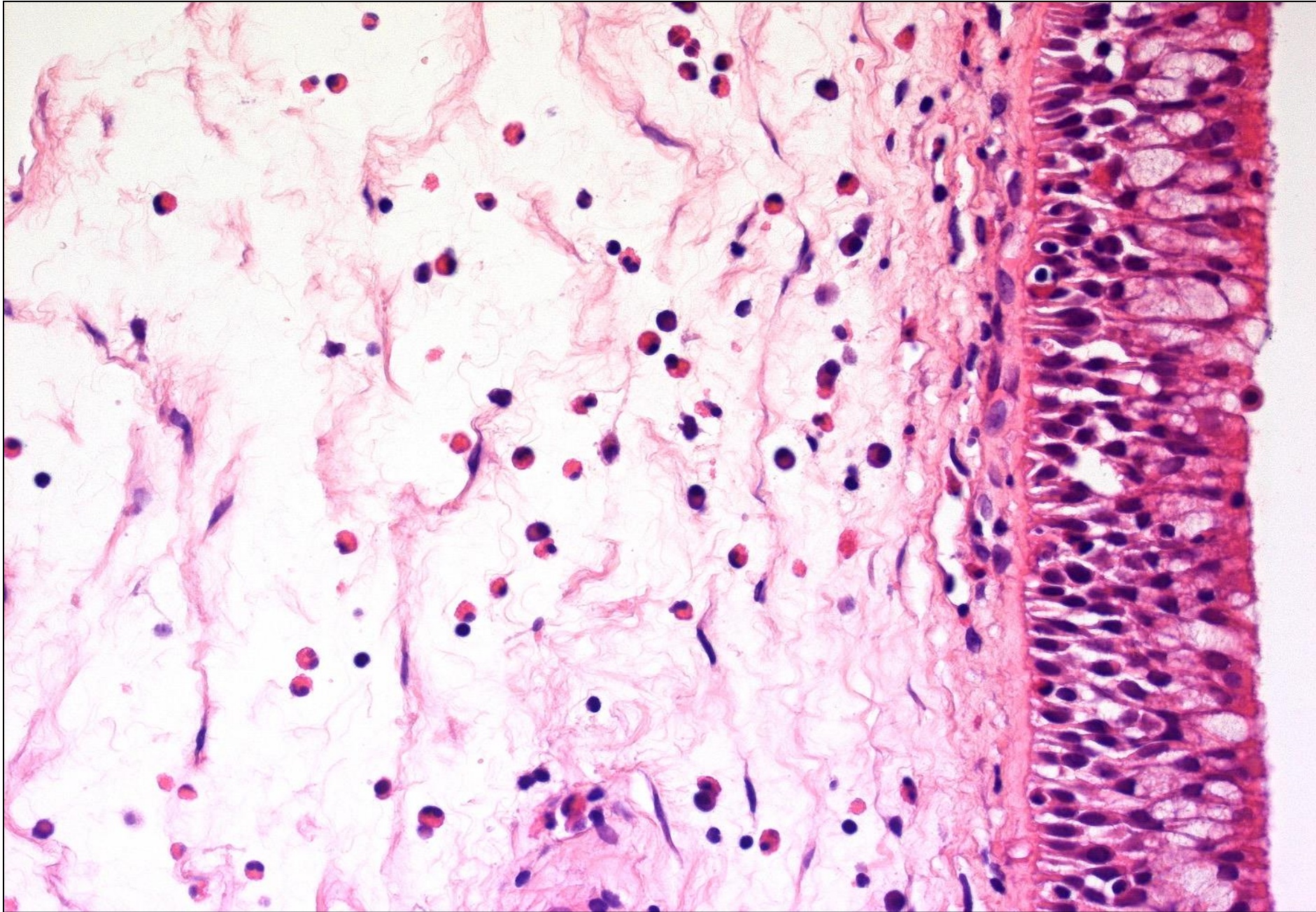
Fontosabb hatásai

- nyálkahártya vizenyő
- nyák hypersecretio, hámsejtkárosodás
- bronchusspasmus

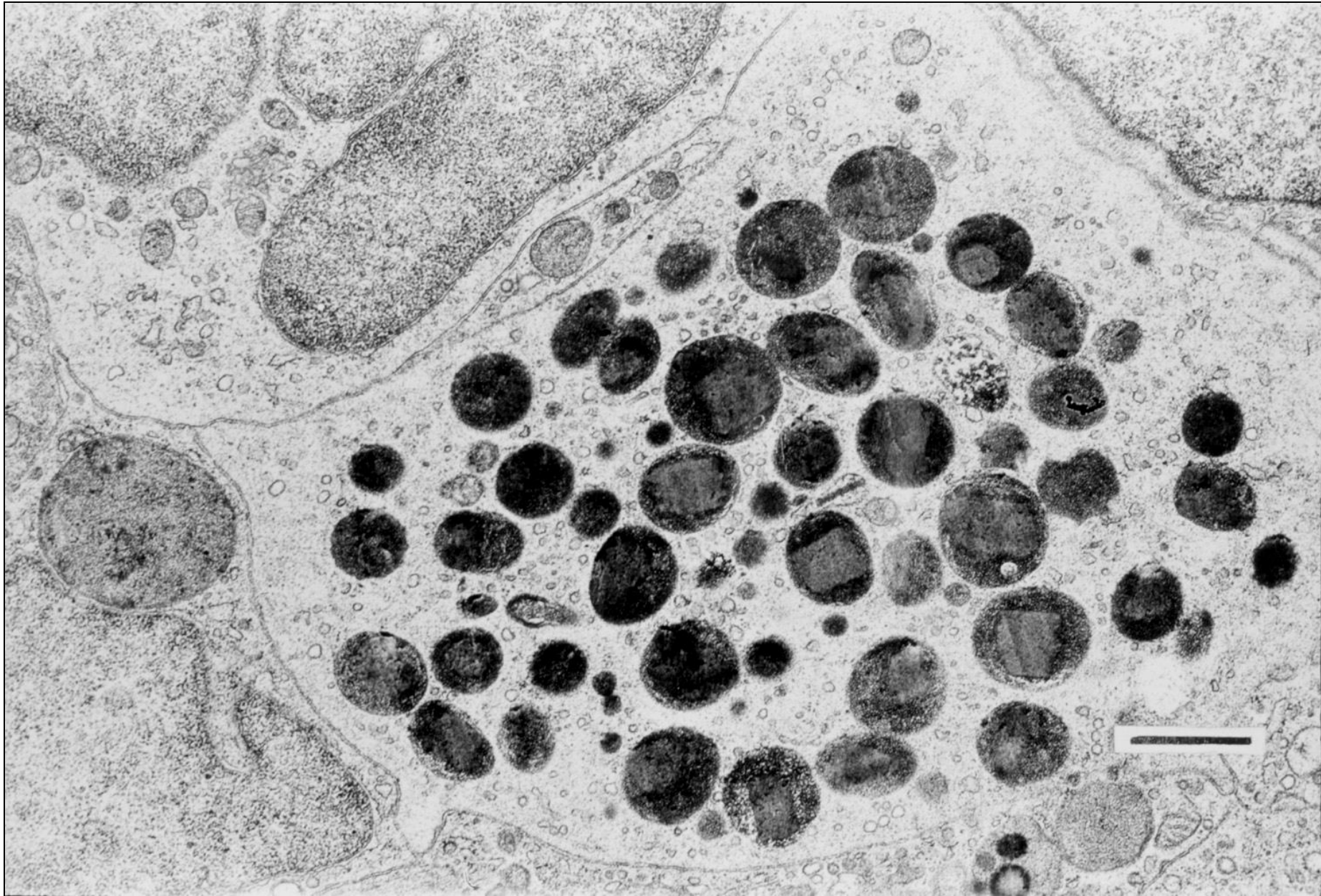
Eosinophil granulocyták

- Allergiás reakciókban vesznek részt
- Allergen-IgE-kölcsönhatáskor degranulálódnak, cytotoxikus fehérjéket, pl. major basic protein-t (MBP) ürítenek → hámsejtek lysise (pl. bronchus), paraziták pusztítása

Eosinophil granulocyták



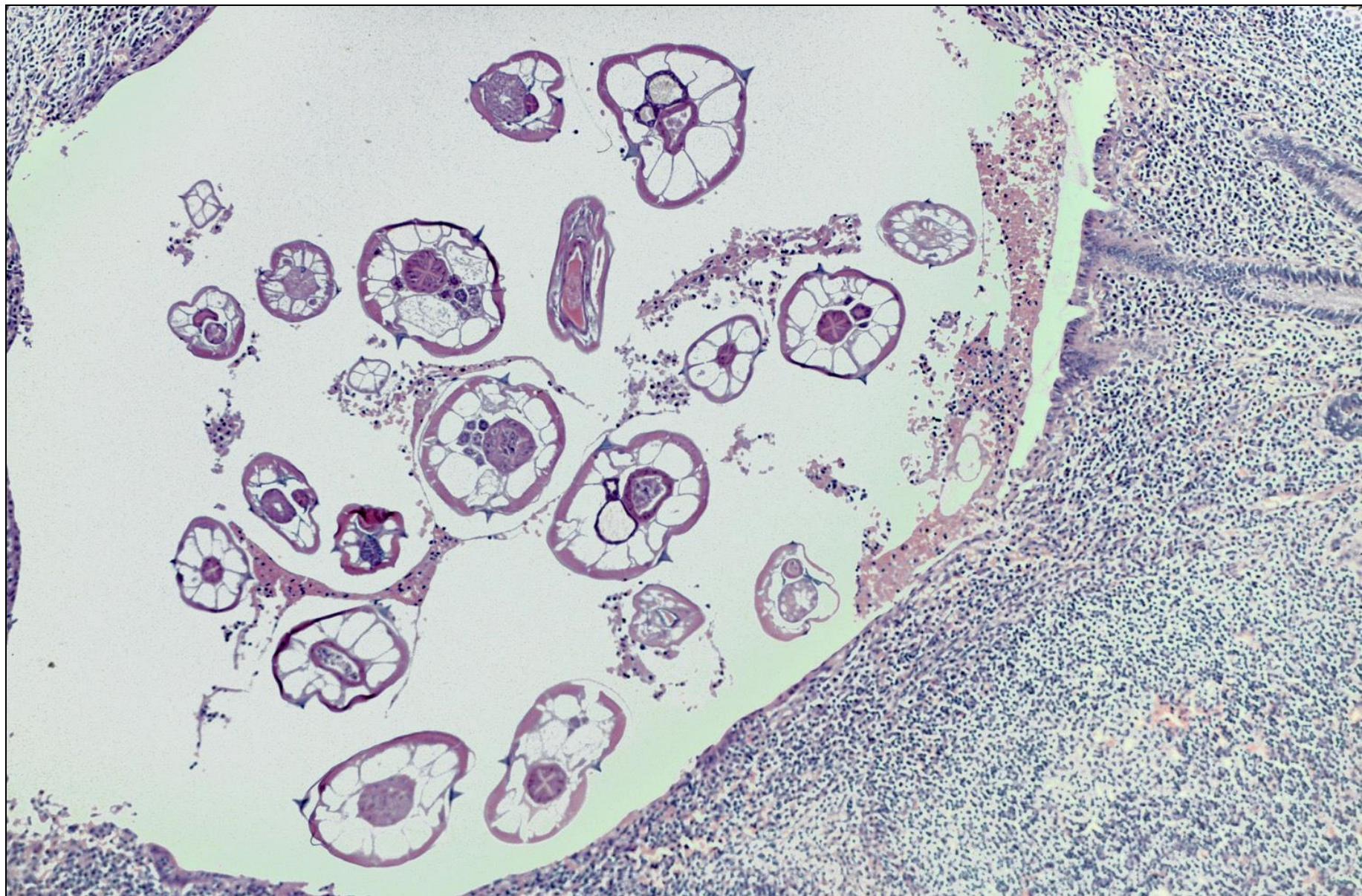
Az eo granulocyta granulumai (MBP)



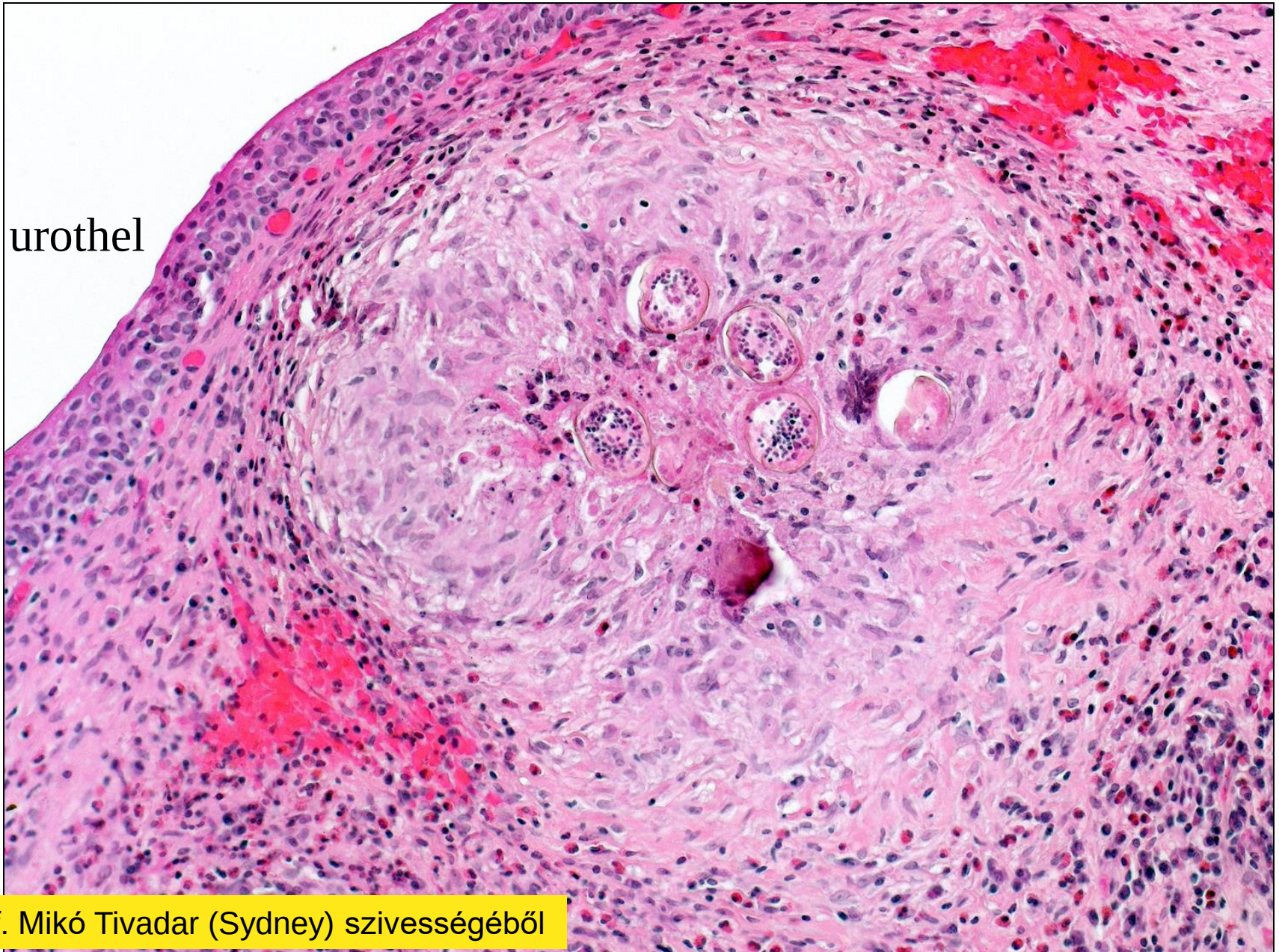
Klinikum

- Ha a vérben eosinophilia: férgesség gyanúja
- A bél cernagiliszta fertőzése (***Enterobius vermicularis***): appendicitis-szerű tünetek
- Húgyhólyag schistosomiasis (egyiptomi vérvizelés): eo gr-ákban gazdag granulomatosus gyulladás a vérmétely tojásai körül (vizicsigákból cercaria lárvák → a vízben úszkáló ember ép bőrén áthatolnak!!)

Cérnagiliszta (*Enterobius vermicularis*) a
féregnyúlvány lumenében



Húgyhólyag schistosomiasis (egiptomi vérvizelés): eo gr-ákban gazdag granulomatosus gyulladás a vérmétely tojásai körül



Helyi allergiás reakciók

Nyálkahártyán

Légutak:

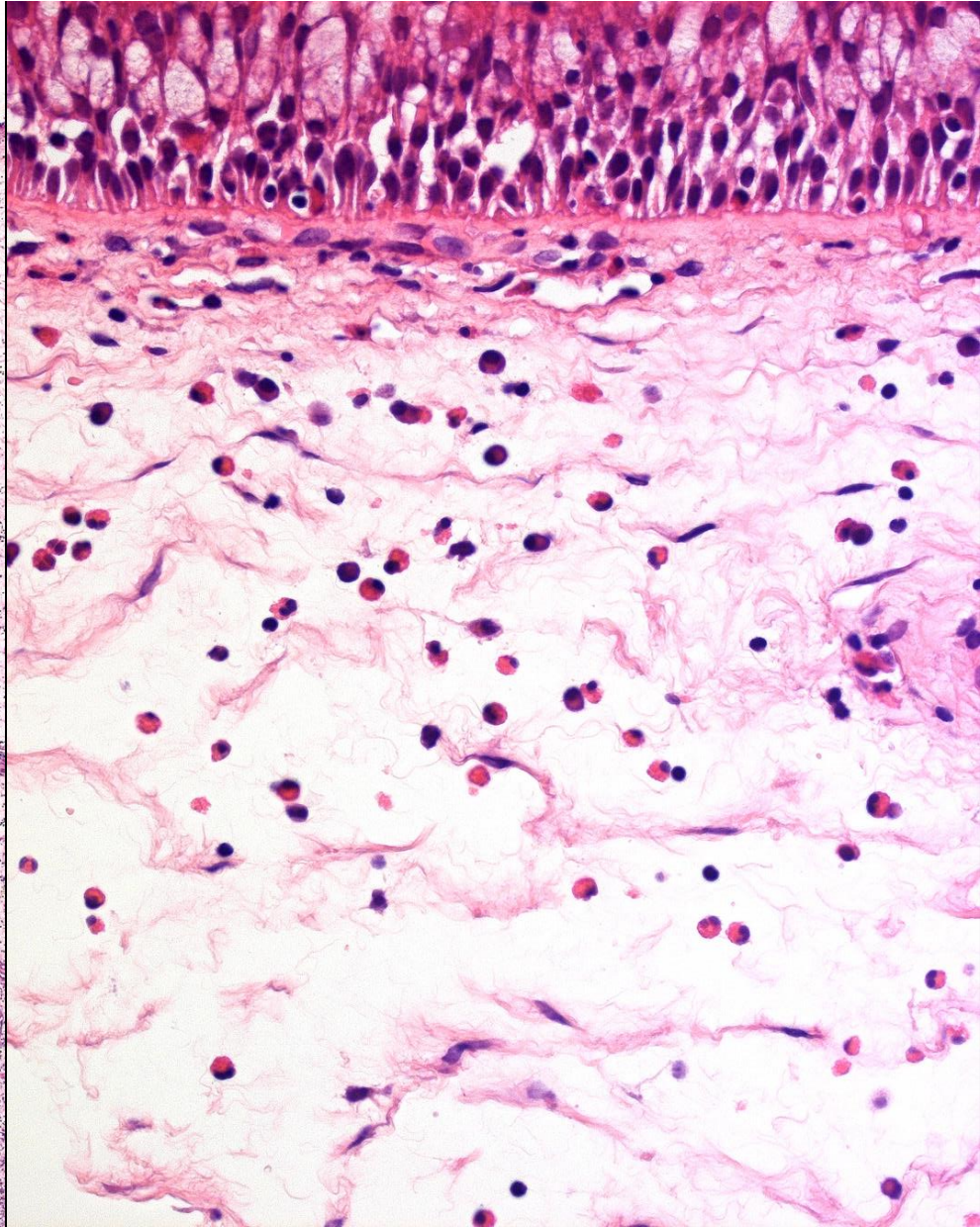
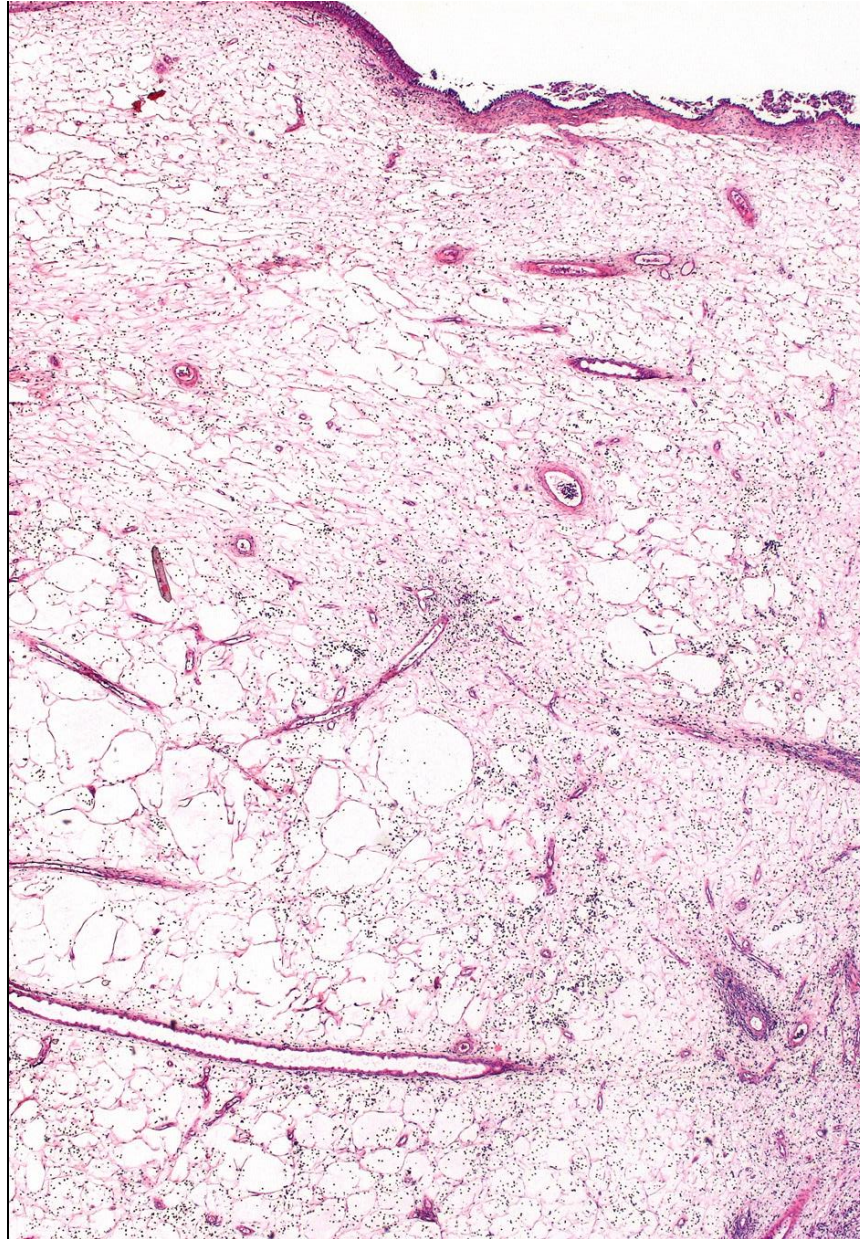
- **Szénanátha** (allergiás rhinosinusitis és conjunctivitis): a magyar lakosság 10%-a szenved tőle
- **Orrpolyp** - tartós allergénstimulációra az orrnyálkahártya körülírt, polyposus túltengése → orrüregi elzáródás, a sinus maxillaris ürülése ↓
- **Asthma bronchiale**: rohamokban jelentkező bronchospasmus

Belek: ételallergia: hasmenés, csalánkiütés; malabsorptio

Bőrben

Eczema (allergiás dermatitis)

Allergiás orrpolyp: túltengő vizenyős mucosa,
a stromában eo gr-s, ly-s, pls-s infiltratio

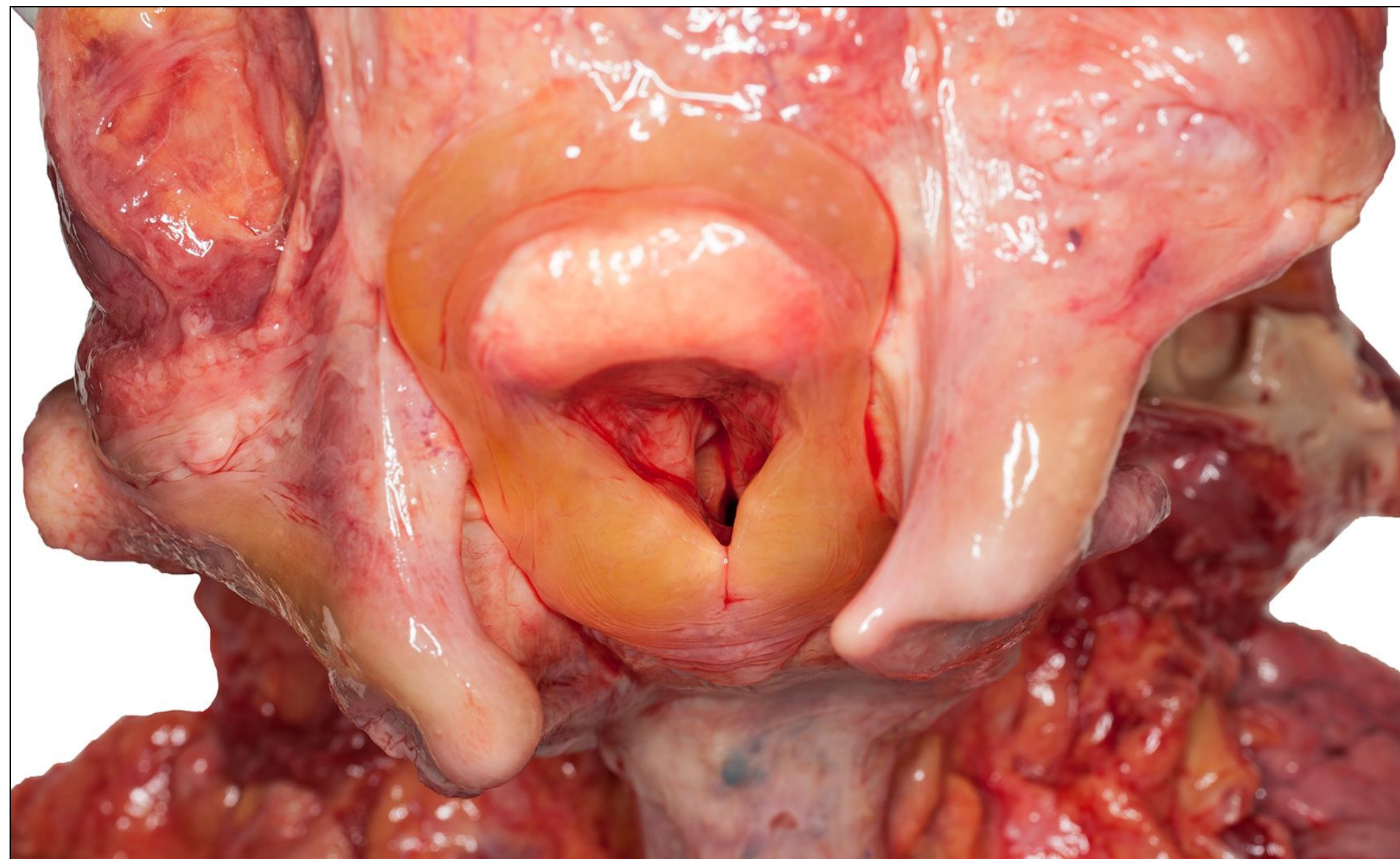


Általános allergiás reakció

Bizonyos gyógyszerek - pl. penicillin, Rtg kontraszt anyagok, antiszérum - iv. beadása után a basophilek az erekben degranulódnak és néhány perc alatt szisztémás tünetek:

- csalánkiütés
 - légzési nehezítettség
 - gégevizenyő
 - hasi görcsök
 - vasodilatatio, esik a vérnyomás
- ➔ anaphylaxiás shock ➔ exitusba torkollhat

Gyógyszerbeadás kiváltotta halálos gégevizenyő



A beteg hypertensív krízis miatt i.v. kapott vérnyomáscsökkentőt, a beadás után percekkel gégevizenyő fejlődött ki

II-es típusú túlérzékenységi reakció

IgG vagy IgM antitestek normális vagy megváltozott összetételű sejtmembránok, lysosomális fehérjék ellen

5 manifesztáció:

1. Cytotoxikus antitestek a vér alakos elemei, ill. endothelsejtek ellen

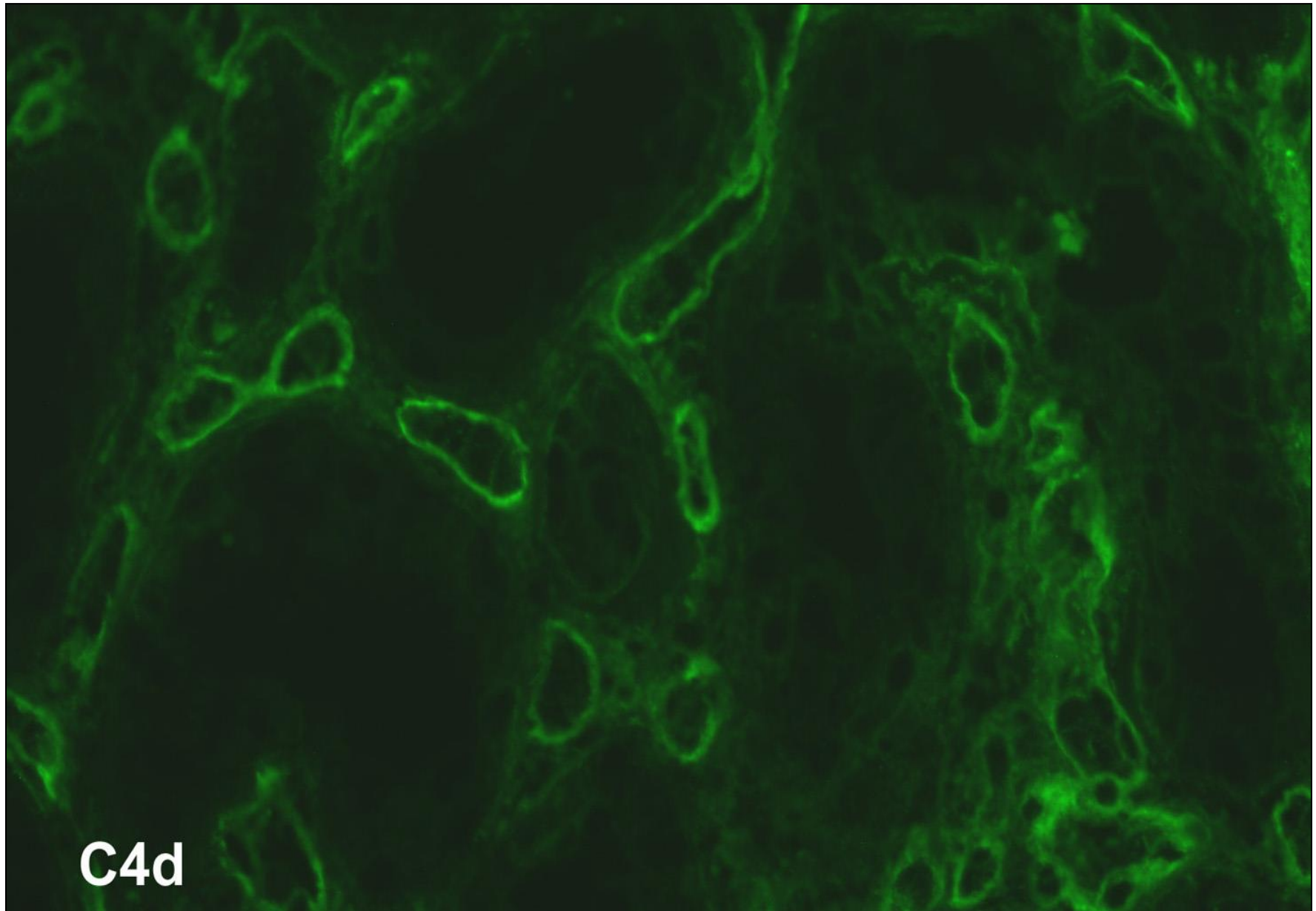
Mechanizmus:

az antitestek komplementet fixálnak és aktiválnak → a célsejtek sejtmembránja kilyukad → ozmotikus lízis; vagy az opszonizált célsejteket neutrophilek és macrophagok kebelezik be

- Vörösvértestek ellen → haemolyticus icterus
- granulocyták ellen → granulopenia
- vérlemezkék ellen → thrombopenia
- Endothel ellen: károsodik a transzplantált vese érhalózata (dg.: immunfluoreszcens vizsgálattal a capillárisok mentén complement 4d-pozitivitás)

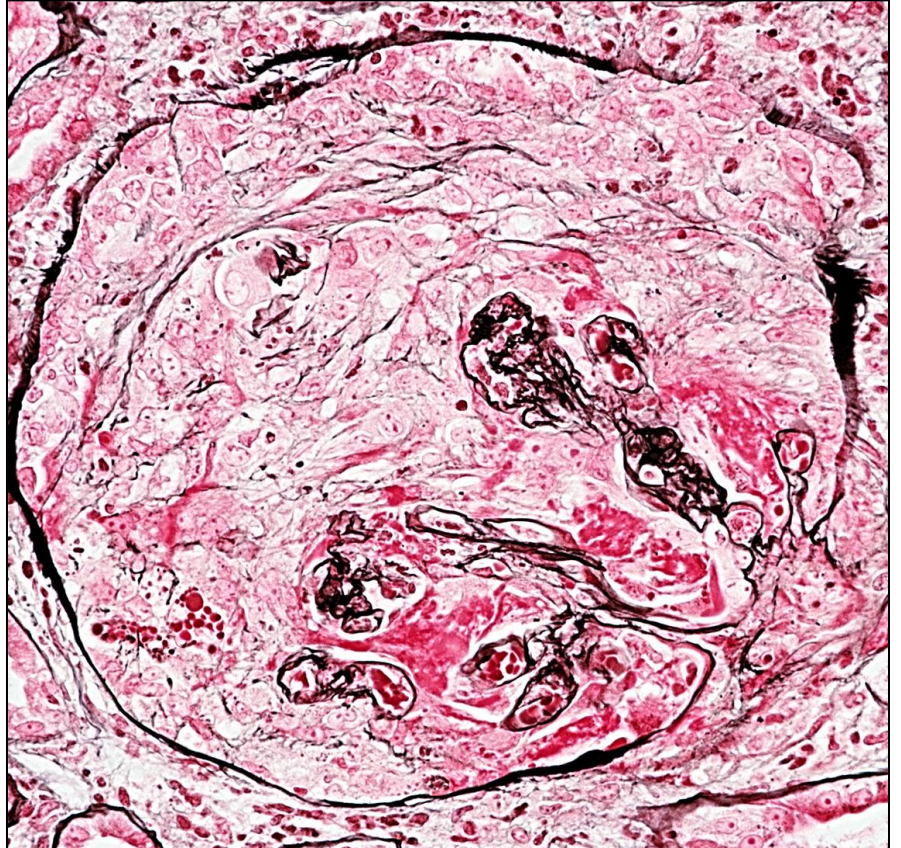
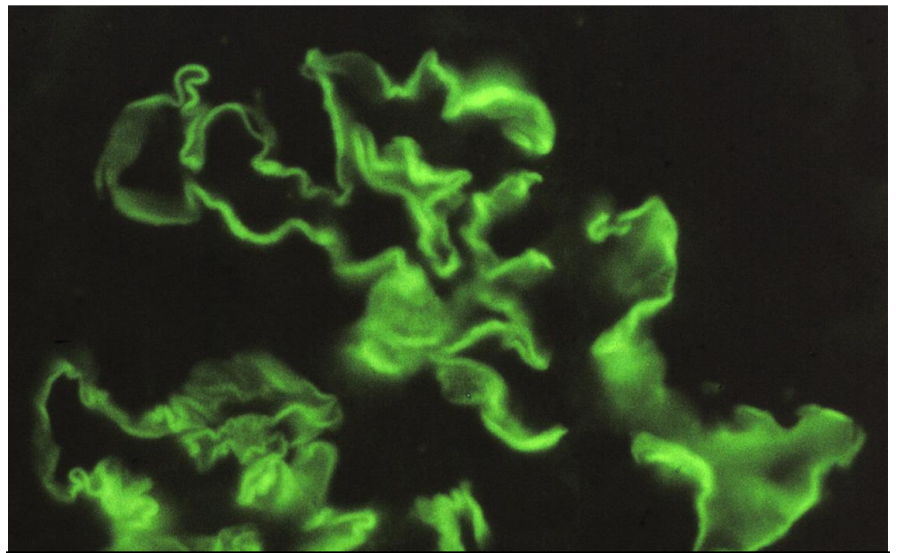
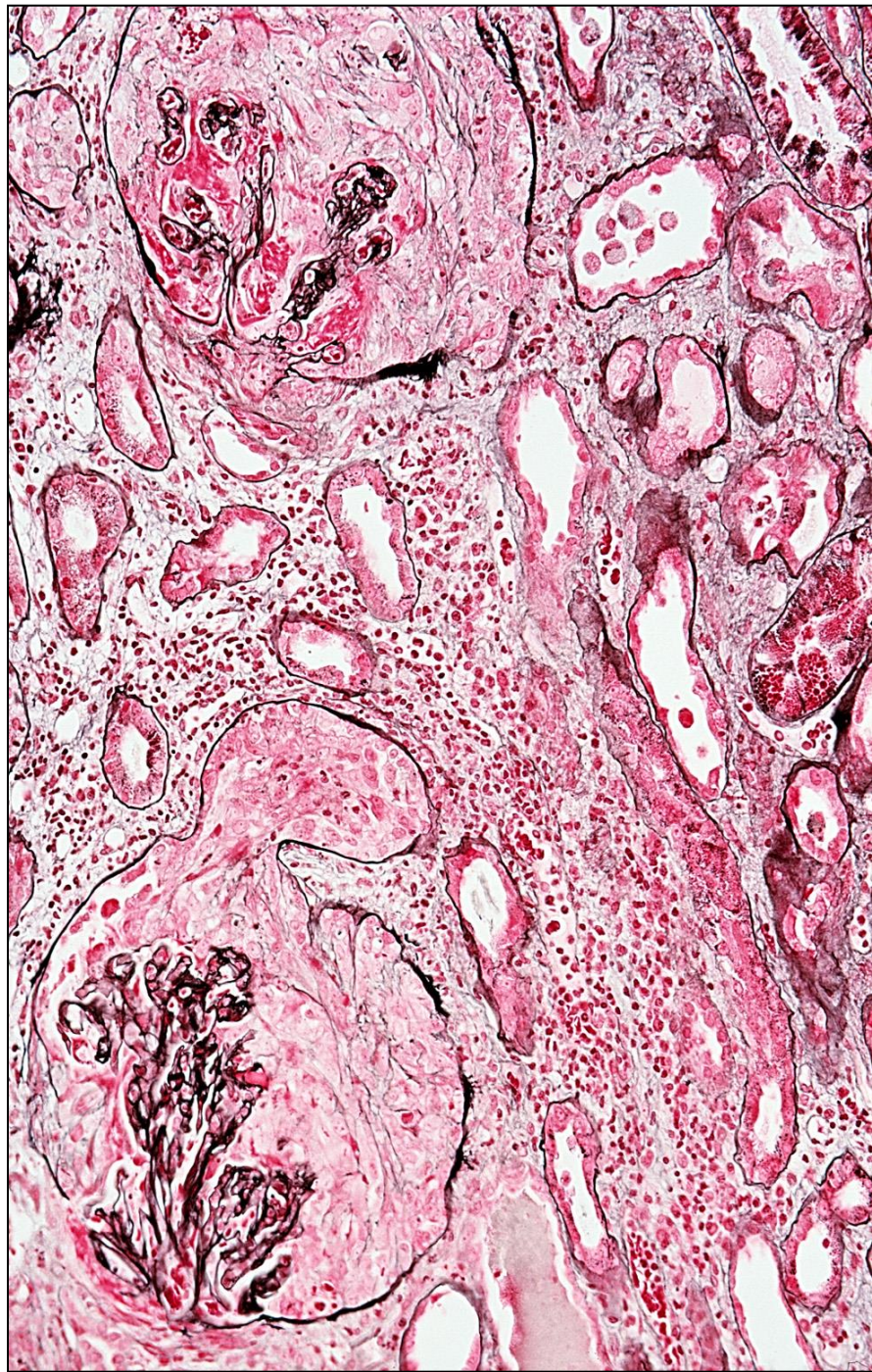
Komplementfixáló cytotoxikus antitestek endothel ellen

Dg.: a capillárisok complement 4d-pozitívak.



2. Membrántoxikus antitestek a glomeruláris basalis membran (GBM) ellen

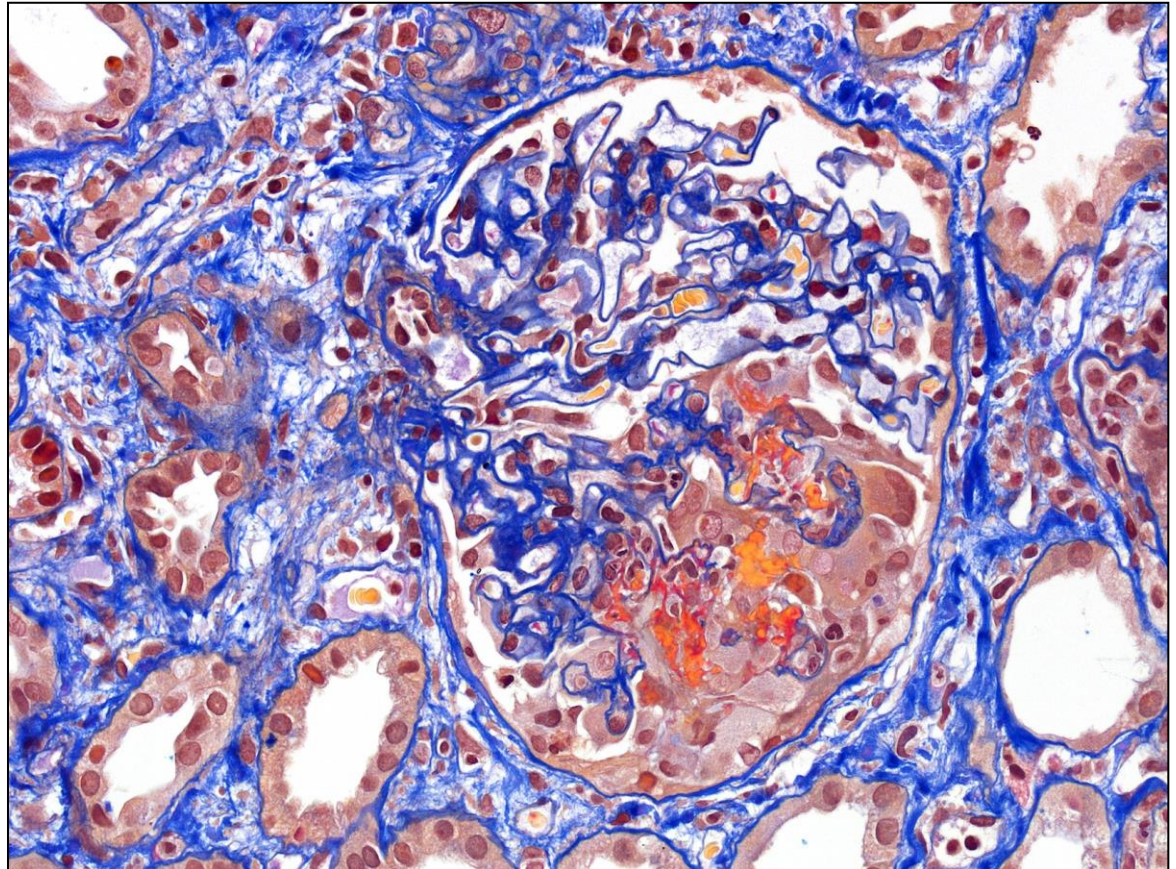
- Anti-GBM glomerulonephritis, FM: gócos kacsneclerosis → félholdképződés



3. Anti-neutrophil cytoplasm antitestek (ANCA)

Neutrophil granulocyták lysosomális fehérjéi ellen antitestek → a neutrophilek degranulálódnak, fibrinoid necrosissal járó szisztémás kísér vasculitist hoznak létre

ANCA antitestek
kiváltotta necrotizáló
capillaritis
glomerulusban



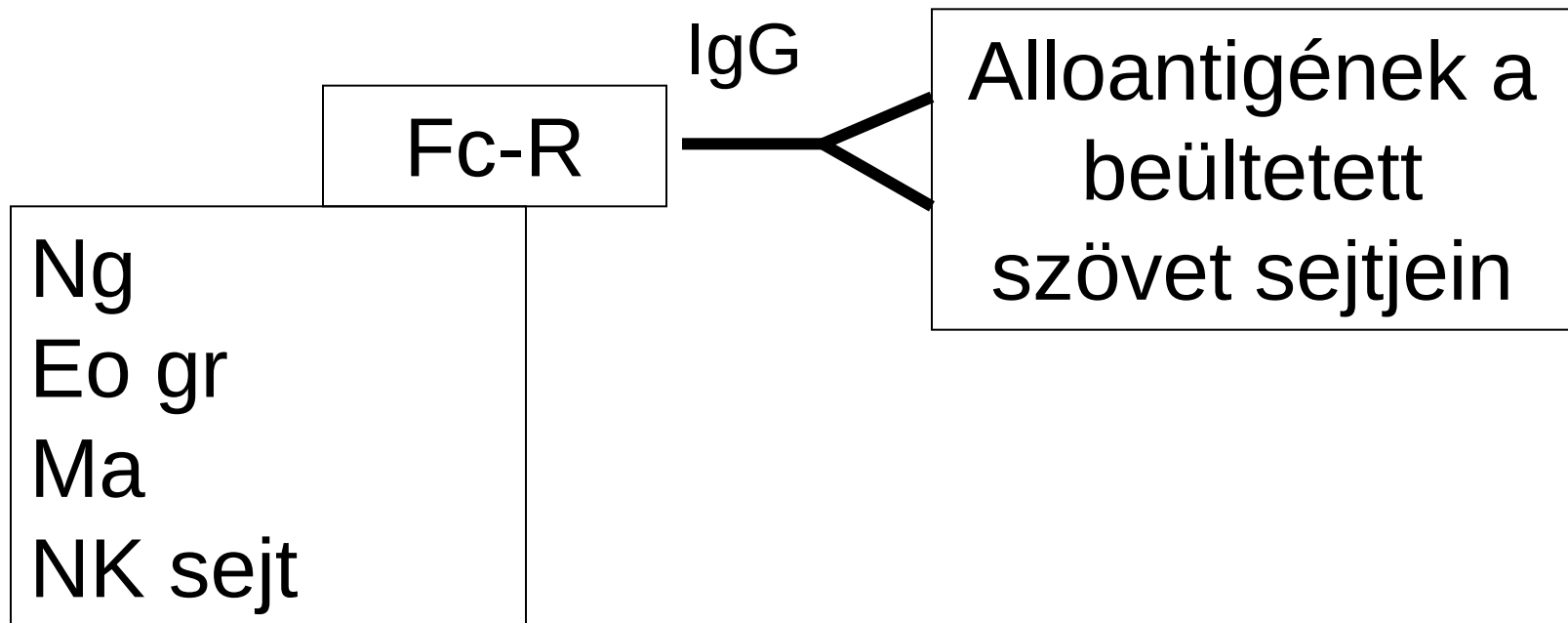
4. Antitest-közvetítette sejt-dysfunctio

Sejtfelszíni receptorok ellen ellenanyagok képződnek → a sejtek működését zavarja

- TSH-receptor ellen → **hyperthyreosis**
- Acetilcolin-receptor ellen → neuromuscularis transmissio zavara: **myasthenia gravis**

5. Fc receptor közvetítette gyulladás

Rejektív immunválaszban ellenanyagok képződnek a beültetett szerv szöveteinek sejtfelszíni antigénjei ellen. A neutrophilek, eosinophilek, macrophagok, NK sejtek Fc receptoraikkal az ellenanyaghoz kötődnek, degranulálódnak és lysosomális enzimeikkel, szabad oxigén gyökökkel károsítják a szöveteket



III-as típusú túlérzékenységi reakció:

immuncomplex (IC) betegség

Antigének és antitestek kapcsolódnak össze → IC-ek rakódnak le a szövetekben vagy in situ képződnek

Antigének

- Exogén: Streptococcus, hepatitis B virus
- Endogén: DNS, podocyteken lévő foszfolipáz A₂ receptor

Antitestek

IgG, IgM (komplementet kötnek)

Lokális IC betegség:

poststreptococcalis glomerulonephritis, membranous nephropathia

Szisztémás IC betegség: SLE, polyarteritis nodosa

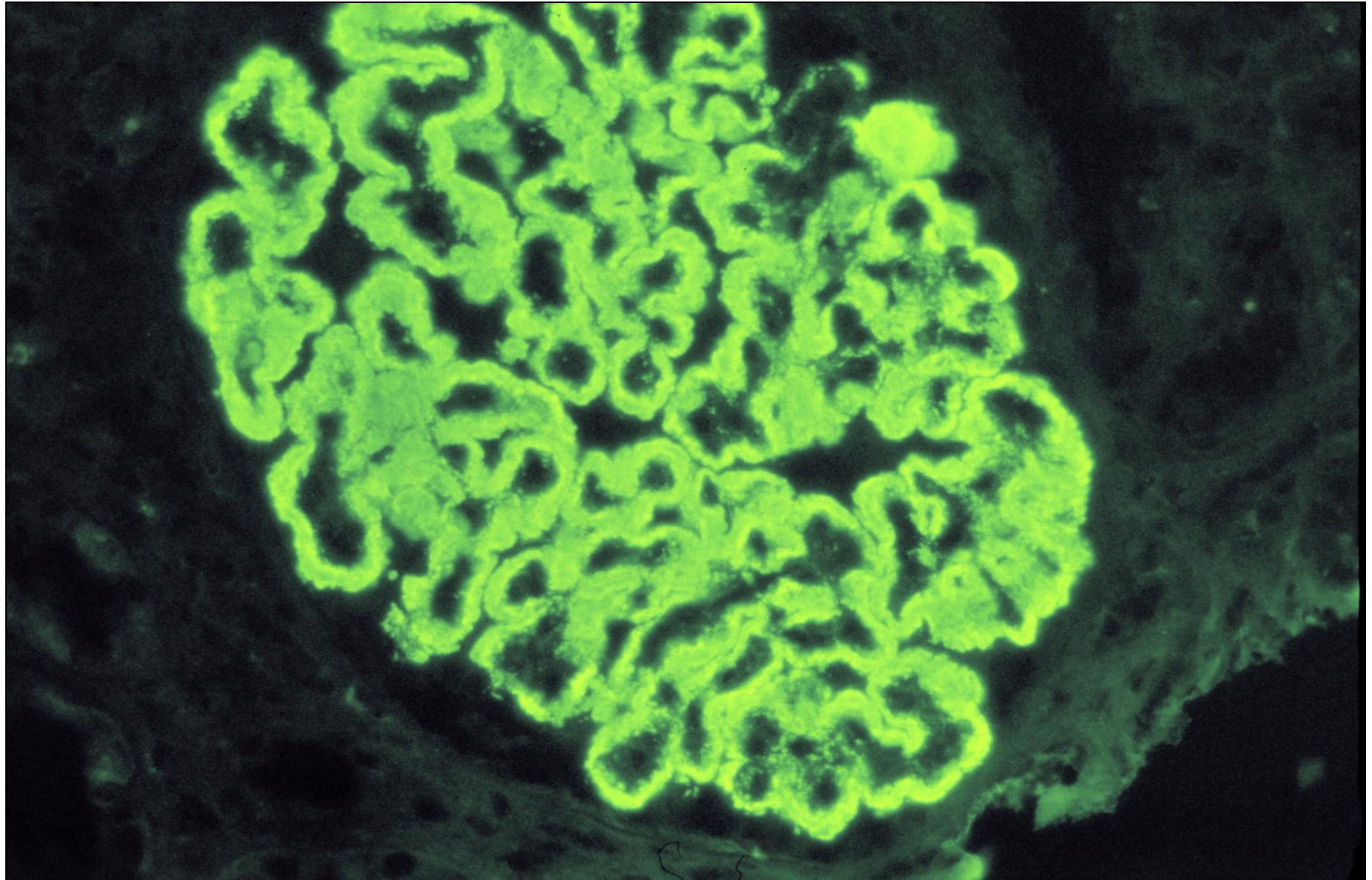
Morfológiai eltérések

Az IC-ek a microerekben, ill. a serosában rakódnak le

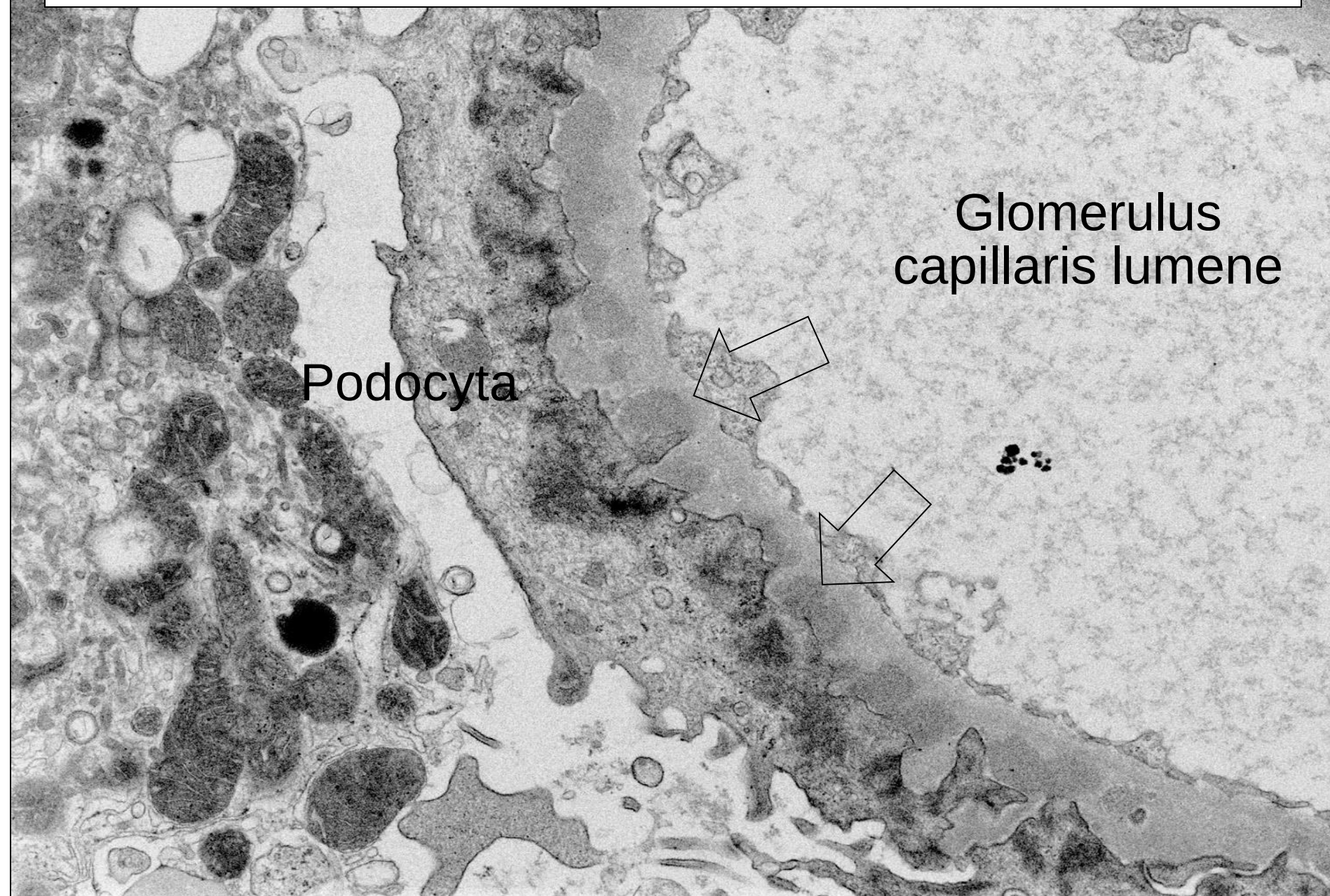
- Arteriolákban, capillarisokban, venulákban intravascularisan lobsejt-szaporulat $\pm$ érfalak fibrinoid necrosis: IC-vasculitis
- Serosán heveny serofibrines gyulladás: serositis

Az IC-ek FM-al többnyire nem vehető észre; kimutatásukra immunfluorescencia (IF), ill. elektronmikroszkópia (EM) szükséges

IF: IC-ek a glomeruluscapillarisok mentén



EM: az IC-ek denz depozitumként látszanak (nyíl)



T-sejt-közvetítette (IV-es típusú) túlérzékenységi reakció

Antigén-specifikus T-lymphocyták közvetítik, két típusa van

1. Citokinek kiváltotta gyulladás

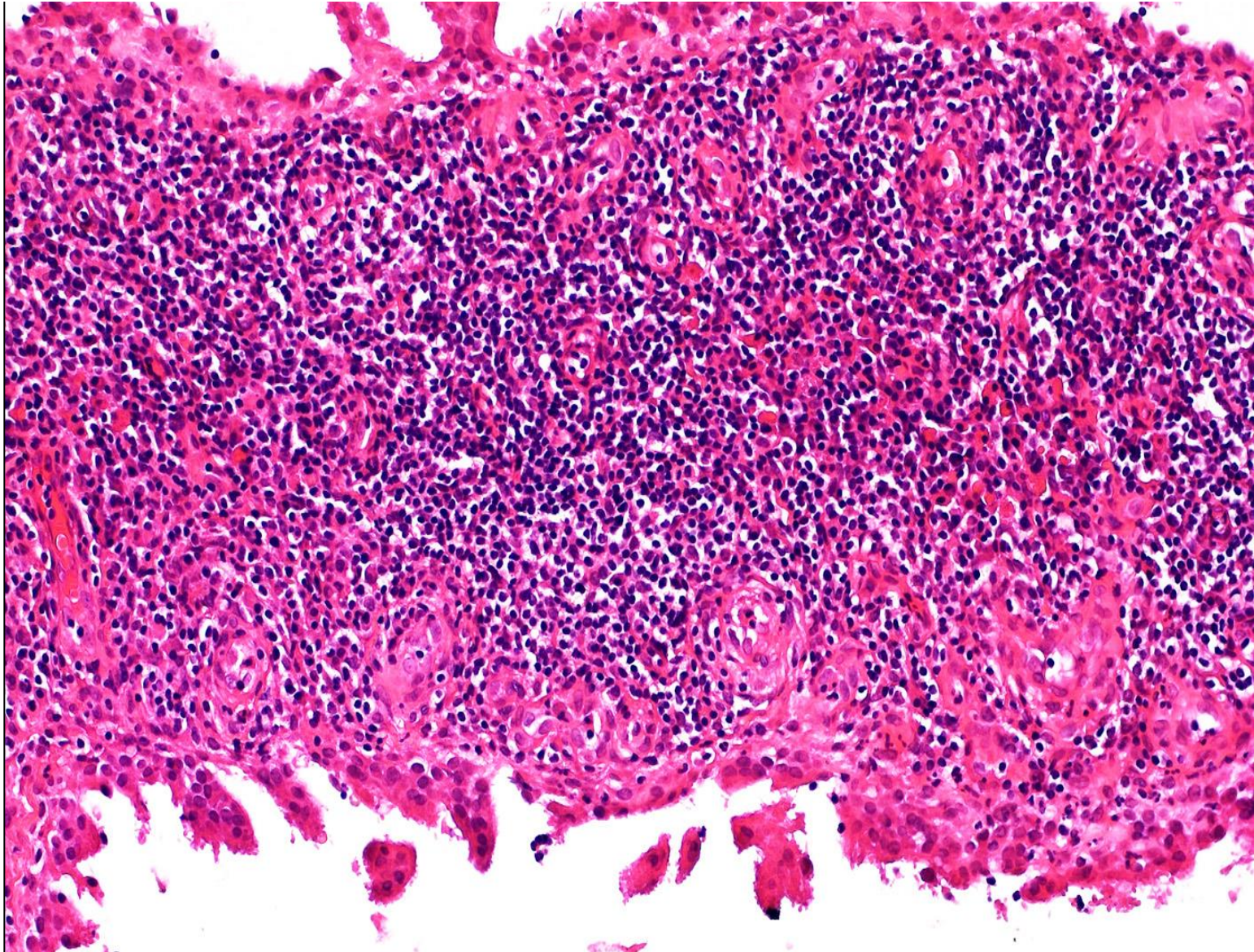
Szöveti antigének hatására $CD4^+$ T sejt aktiváció, citokinek $\uparrow$, a szövetek gyulladásos károsodása

- Th1 $CD4^+$ T sejtek: IFN- γ , TNF $\uparrow$
- Th17 $CD4^+$ T sejtek: IL-17, IL-22, TNF $\uparrow$

Példák

- **Rheumatoid arthritis**ben polyarthrititis → ízületi porc pusztulása
- **Sclerosis multiplex** → központi idegrendszerben demyelinisatio, perivascularis lobsejtes beszűrődés
- **Idiopathiás gyulladáshos bélbetegség** → idült bélgyulladás, kifelékélyesedés, stenosis

Chronicus synovitis rheumatoid arthritisben a synoviumot lymphocyták és macrophagok szűrik be, melyek a synoviumot és az ízületi porcot károsítják



2. T-sejtek-közvetítette cytolysis

CD8⁺ CTL-k hozzák létre, a célsejtek cytolysise jön létre

Példák:

- I-es típusú diabetesben a hasnyálmirigy inzulin termelő sejtjeit vírus fertőzi; a fertőzött sejteket a CTL-k elpusztítják → diabetes
- Virális myocarditisben a fertőzött szívizomsejteket CTL-k destruálják