

A VESEÁTÜLTETÉS PATOLÓGIÁJA

Allograft: a donorból a recipiensbe ültetett szerv

- Az allograftot a peritoneum alá, a fossa iliaca-ba helyezik, az a. és a v. renalist a megfelelő iliacalis érrel varrják össze, a húgyvezetékét a hólyagba varrják
- Vesét csak ABO vércsoport azonos, és MHC antigénekre egyeztetett egyén kaphat; az MHC génlókuszok > 8000 MHC antigént kódolnak

- Az egyeztetés ellenére a donor és a recipiens MHC antigénjei valamennyire eltérnek egymástól (**alloantigének**), és a recipiens az alloantigének ellen kilökődésnek (rejectionnak) nevezett gyulladásos folyamattal válaszol.
- Kilökődés elfolytása: folyamatos immunsuppressióval

A vese általában jól működik, de előfordulhat funkcióromlás, ilyenkor az allograft biopsziás vizsgálatára kerül sor.

A veseallograft diszfunkció fontosabb okai:

- Heveny T-sejtes kilökődés
- Idült antitestes kilökődés
- Kiújult vagy *de novo* keletkezett glomerulonephritis
- Polyoma virus nephropathia

Heveny T-sejtes kilöködés

Az alloantigén bemutatás ún. direkt ösvénye:

- A vesében lévő, donor eredetű antigén prezentáló sejtek a vérárammal a nyirokszervekbe kerülnek, ahol az MHC alloantigéneket a recipiens T sejtjeinek mutatják be

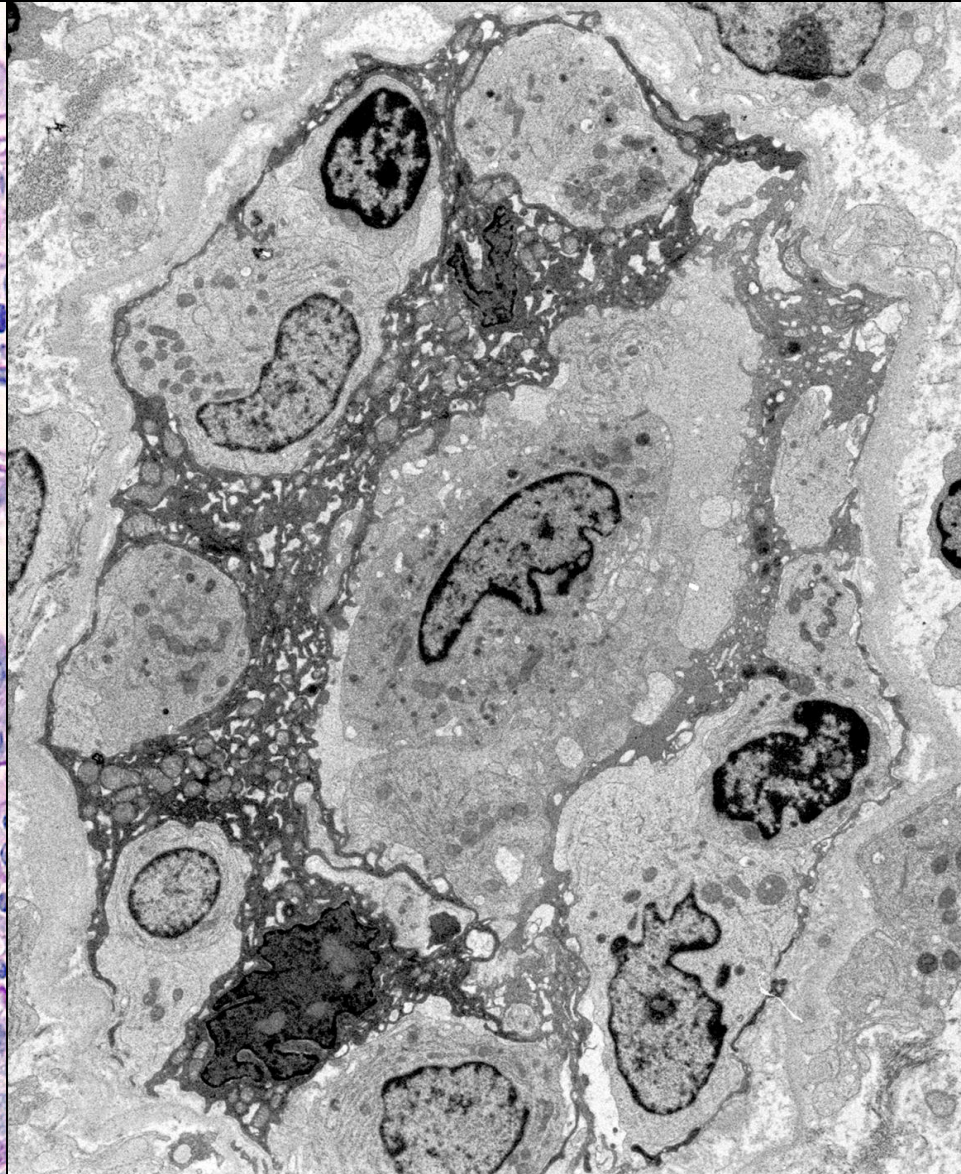
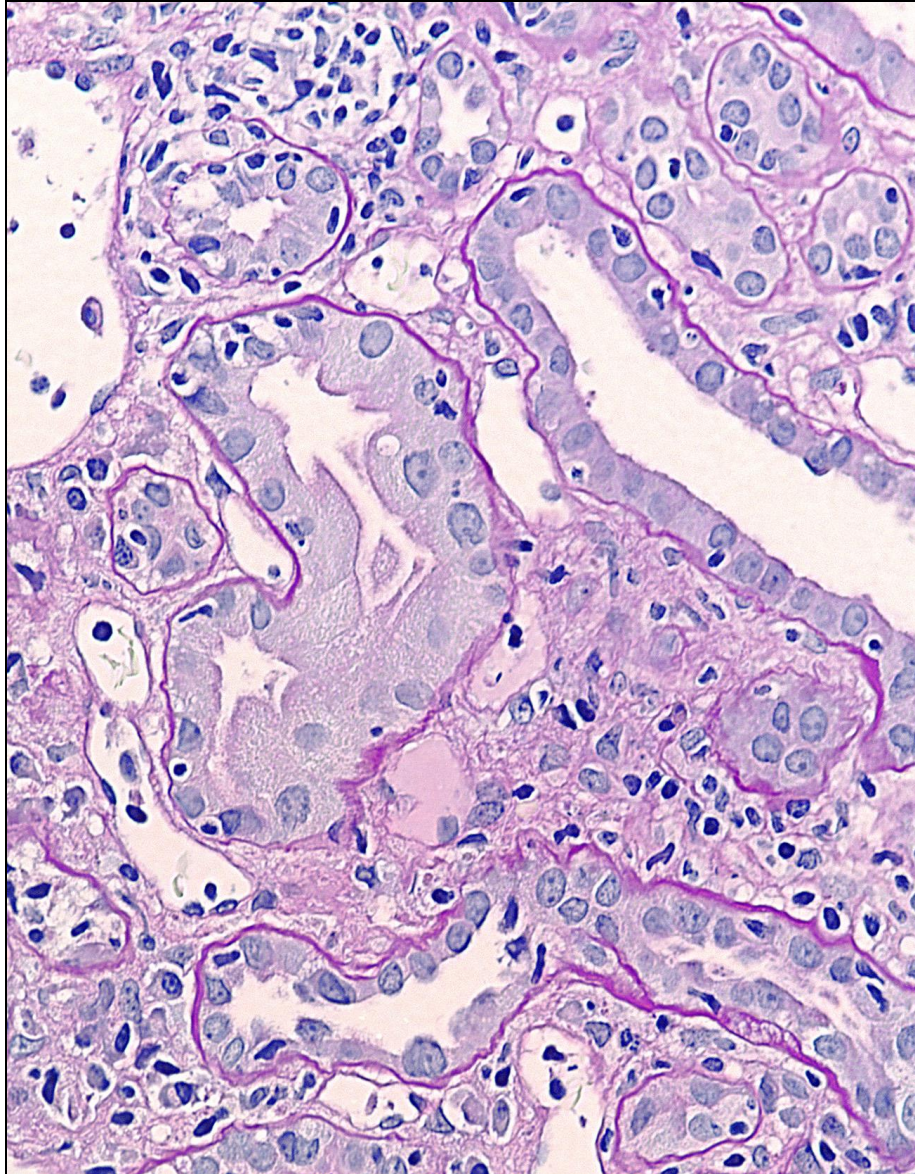
Alloimmun válasz:

- CD8⁺ citotoxikus T lymphocyták károsítják a graft parenchyma sejtjeit (kontakt-dependens celluláris cytotoxicitás)

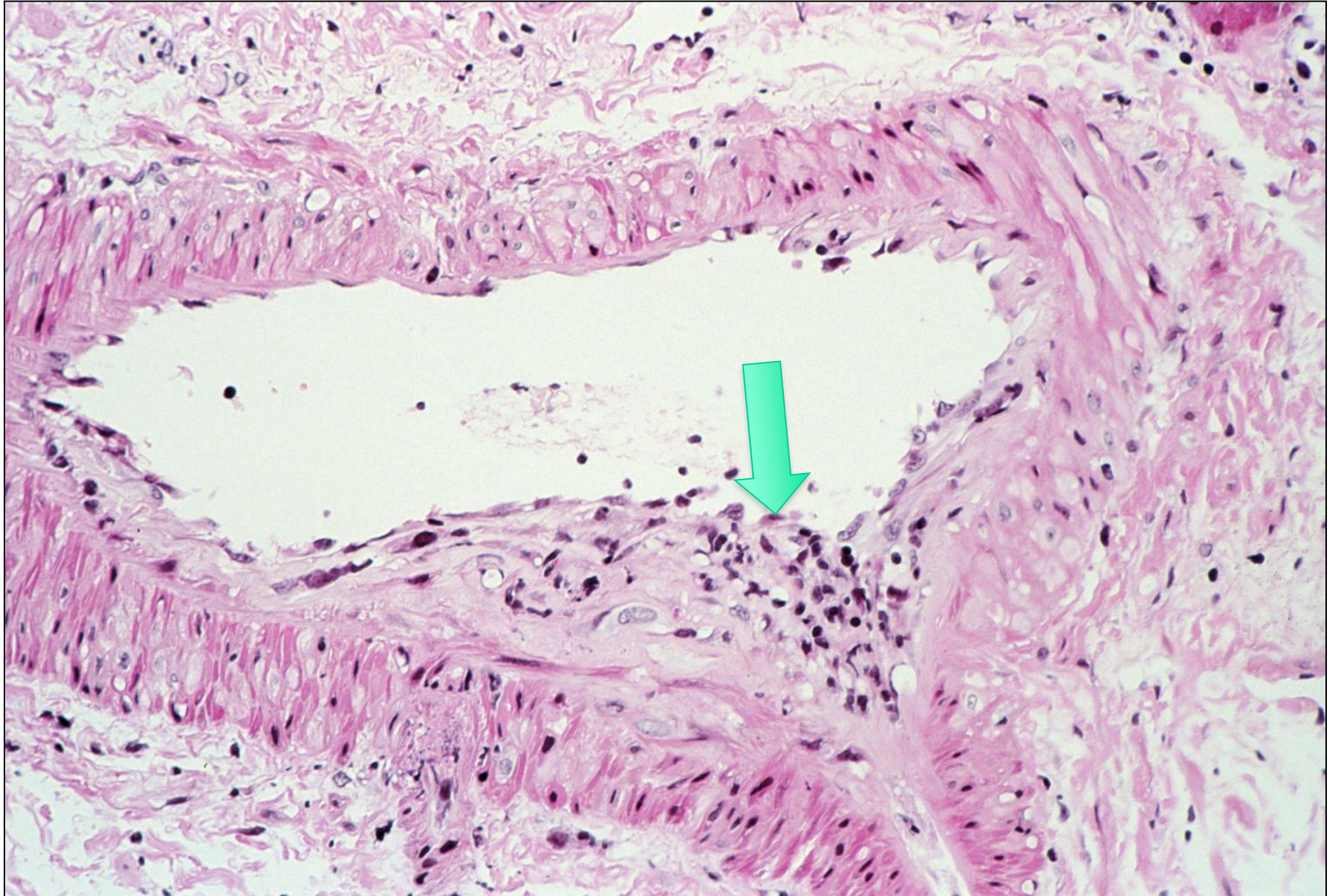
Morfológia

- Az interstitiumot dominálónan CD8⁺ lymphocyták szűrik be
- A lymphocyták a tubulusokba kúsznak (**tubulitis**) és károsítják a tubulushámsejteket
- ± beszűrik és károsítják az arteriákat (**intimális arteritis**)

Acut T-sejtes rejectio: az interstitiumban CD8+T lymphocytás beszűrődés, a csatornáknál tubulitis. EM: a cytotoxikus T lymphocyták a tubulussejtek apoptózisát hozták létre



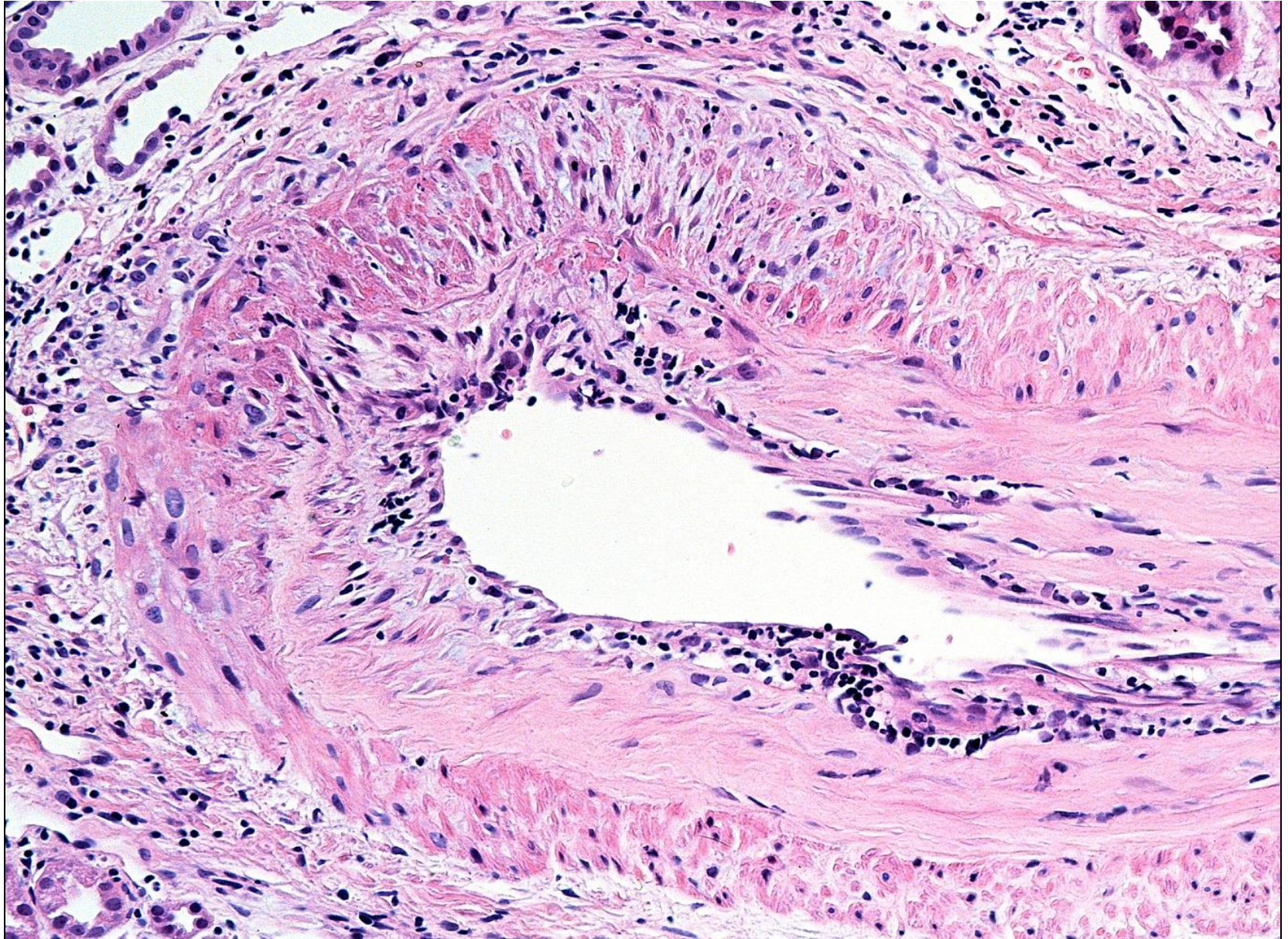
Intimális arteritis: cytotoxikus T-lymphocyták szűrik be és károsítják az endothelt és az intimát (nyíl)



Klinikai jellegzetességek

- Gyakori, főként a beültetés utáni 1.-3. hónapban
- Tünetek: láz, a se-creatinin érték $\uparrow$, a vizelet mennyisége $\downarrow$, a graft duzzadt, nyomásérzékeny
- Anti-rejectiós terápia többnyire kedvező hatású; ha nem, az arteriákban progresszív intima-fibrosis alakul ki, distalisan ischaemia jelentkezik, a graftfunkció fokozatosan megszűnik, veseelégtelenség fejlődik ki

Anti-rejekciós kezelés nélkül idült aktív T-sejtes rejekció →
arteriákban progresszív intima-fibrosis → graftfunkció megszűnik



Idült antitestek kilökődés

Az alloantigén bemutatás ún. indirekt ösvénye

- Az alloantigéneket a recipiens APC sejtjei veszik fel és mutatják be a recipiens CD4⁺ T sejtjeinek

Alloimmun válasz

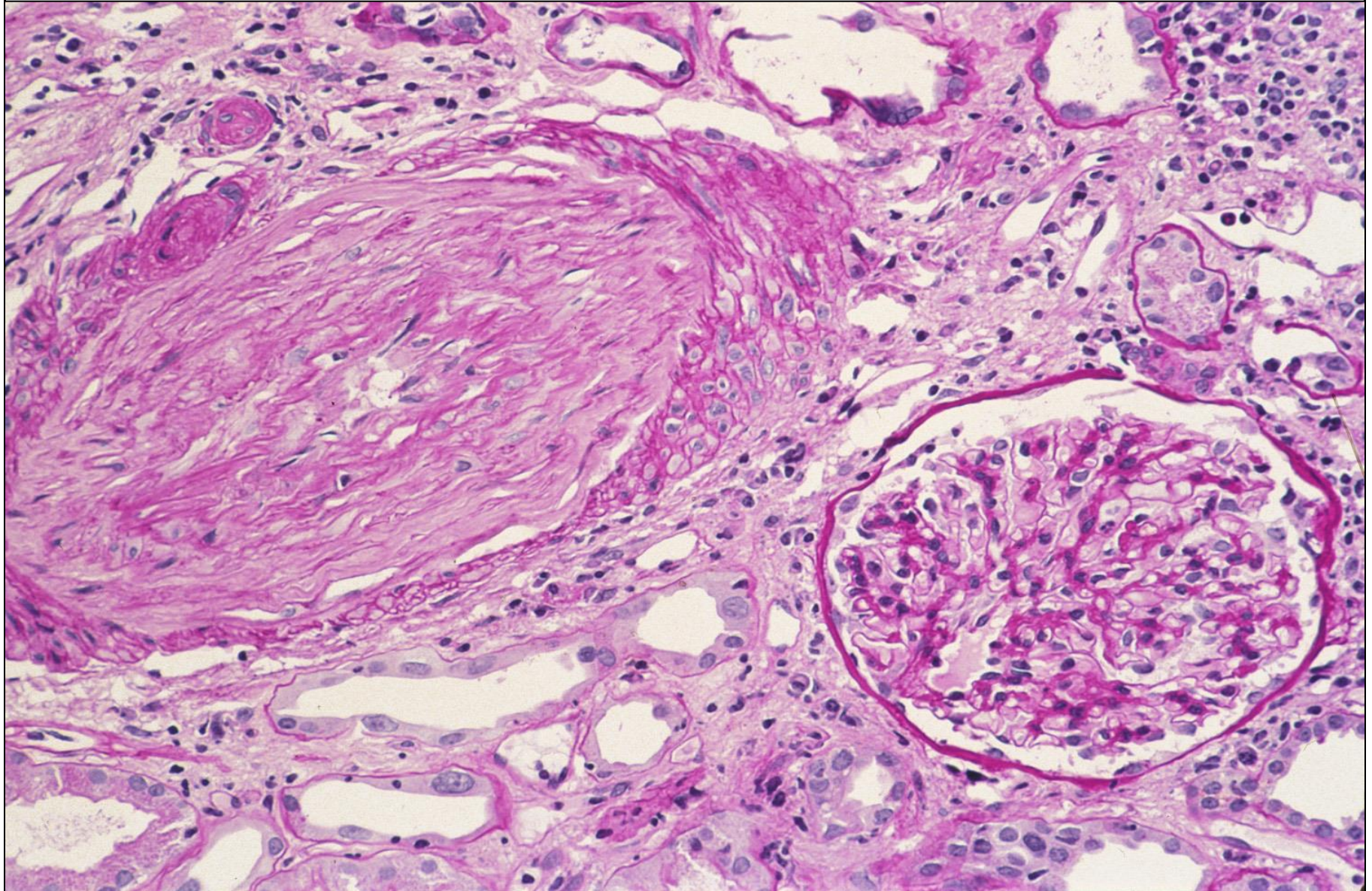
- Komplementkötő citotoxikus donor-specifikus alloantitestek (DSA-k) képződnek; lappangva károsítják a graft érhálózátát

Idült antitestes kilöködés

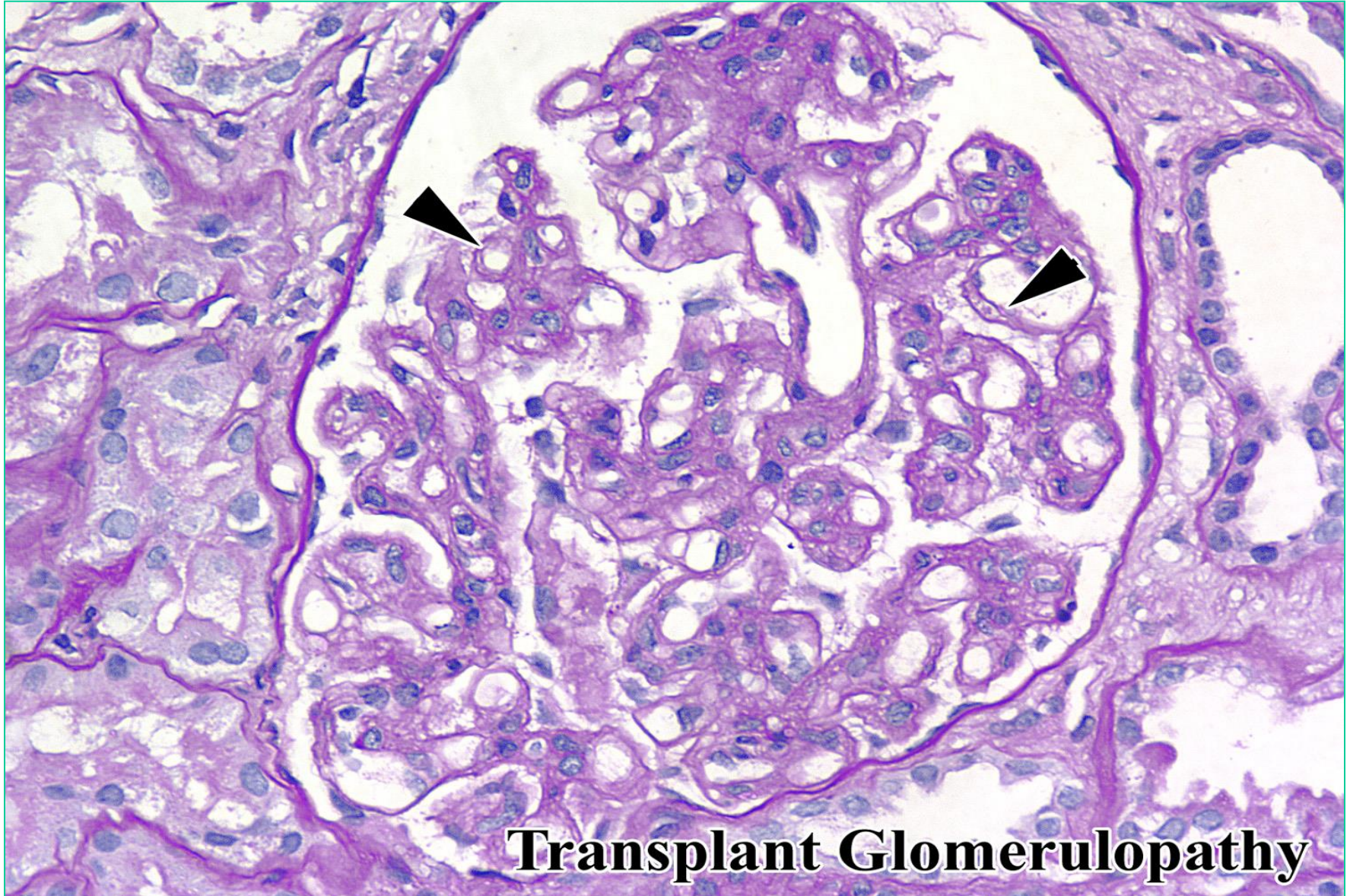
Morfológia

- **Obliterativ arteriopathia**: progrediáló intimafibrosis
→ disztálisan idült ischaemia
- **Glomerulopathia**: vastag, kettőződött GBM →
proteinuria
- A DSA károsodás jeleként komplement 4d-
pozitivitás a peritubuláris kapillárisokban

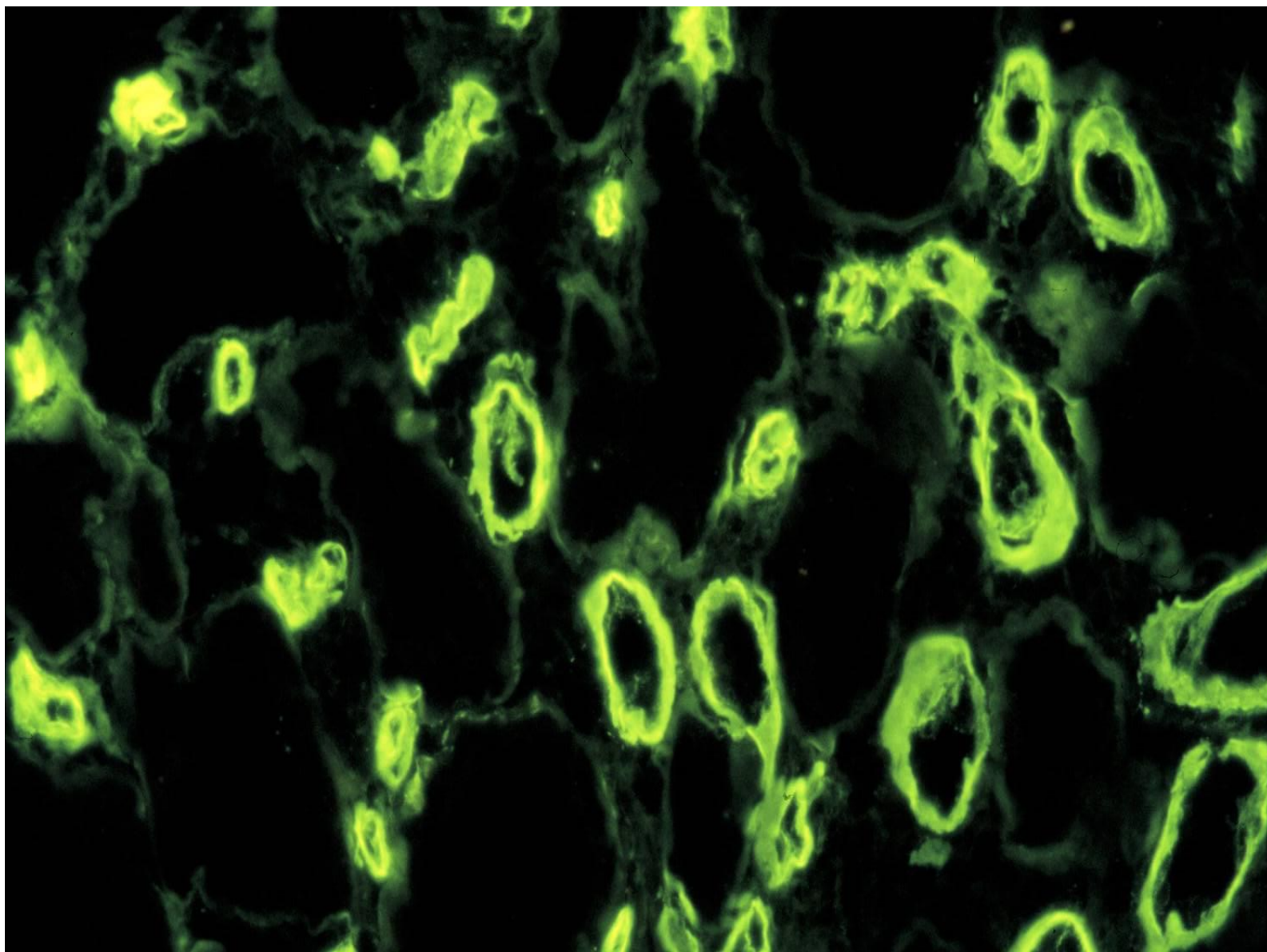
Arteriopathia: progrediáló intimális fibrosis miatt szűk lumen → disztálisan idült ischaemia



Glomerulopathia: vastag, kettőződött GBM →
proteinuria



IF: complement 4d a peritubuláris kapillárisokban



Klinikai jellegzetességek

- Gyakori, évekkel a beültetés után a se-creatinin hónapok alatt lappangva ↑
± súlyos proteinuria
± hypertensio
- A graftműködés lassan megszűnik
- Még nem gyógyítható

IMMUNHIÁNYOS BETEGSÉGEK

A szerzett (másodlagos) immunhiányos állapot gyakori

- immunszuppresszív terápia során
- alultápláltakban (pl. alkoholisták, „csőlakók”)
- nephrosis sy-val járó betegségekben
- szerzett immunhiányos sy-ban (AIDS)

AIDS

Humán immundeficiens vírus (HIV) által okozott fertőző betegség

Jellemzők

- A CD4⁺ T-ly-k (és a macrophagok) száma fokozatosan csökken
- Súlyos immunszupprimált állapot alakul ki
- **Halál:** opportunista fertőzések vagy rosszindulatú daganatok miatt

A fertőzés patogenezise (részletesen ld. virológiai előadás)

- A vírus felszínén **gp 120** fehérje → a CD4⁺ molekula magas affinitású receptora
- **A HIV gp 120-CD4⁺** komplex bejut a lymphocytába
- Reverz transzkriptáz révén provírus szintetizálódik és a sejtmag DNS-ébe integrálódik

A CD4⁺ ly-k három módon depletálódnak

- A fertőzött ly-k cytopathiás lysis; viraemiához vezet
- A fertőzött ly-kat CD8⁺ CTL-k pusztítják el
- A nem-fertőződött, de aktiválódott CD4⁺ ly-k apoptosist szenvednek

Fertőződés:

a testfolyadékokban, a vérben lévő vírussal és
virusfertőzött sejttel

Nemi úton:

Mo-n inkább a homoszexuális férfiak körében

*2014: 2845 HIV-fertőzött: 2196 férfi, 296 nő, ismeretlen
nemű; 353; 11.4%-al több új fertőzött*

Afrikában a heteroszexuálisak között terjed

Vérrel: iv. kábítószerélvezők

Anyáról gyermekére: méhlepényen keresztül, szülés
alkalmával, anyatejes táplálás során

A nemi úton történő fertőződés lépései

- A spermában **HIV-pozitív** CD4⁺T sejtek
- A végbél, a hüvely hámszövete alatti szövetekben sok az antigén bemutató sejt
- A vírus megfertőzi ezeket sejteket → azok a regionális nyacs-ba vándorolnak → fertőződnek a CD4⁺T sejtek
- A vírus a keringésbe jut (viraemia) → megtelepszik a nyirokszövetben és a microgliában
- A fertőzött microglia cytotoxikus anyagokat termel → neuronkárosodás

A HIV fertőzés lefolyása

Korai heveny szak

Mononucleosis infectiosa-szerű tünetek; a fertőzés után 3-6 héttel elmúlnak

- A vírus robbanászerűen szaporodik, az összes nyirokcsomó megfertőződik
- A keringő CD4⁺ T sejtek ↓

Az immunrendszer védekezik a fertőzés ellen → generalizált nyirokcsomónagyobbodás (**lymphadenomegalia**):

- follicularis hyperplasia poliklonális B-sejt aktiváció miatt
- HIV-specifikus IgG termelés
- CTL válasz

Középső idült szak

Évekig nincsenek tünetek; generalizált nyctsnagyobbodás fennállhat

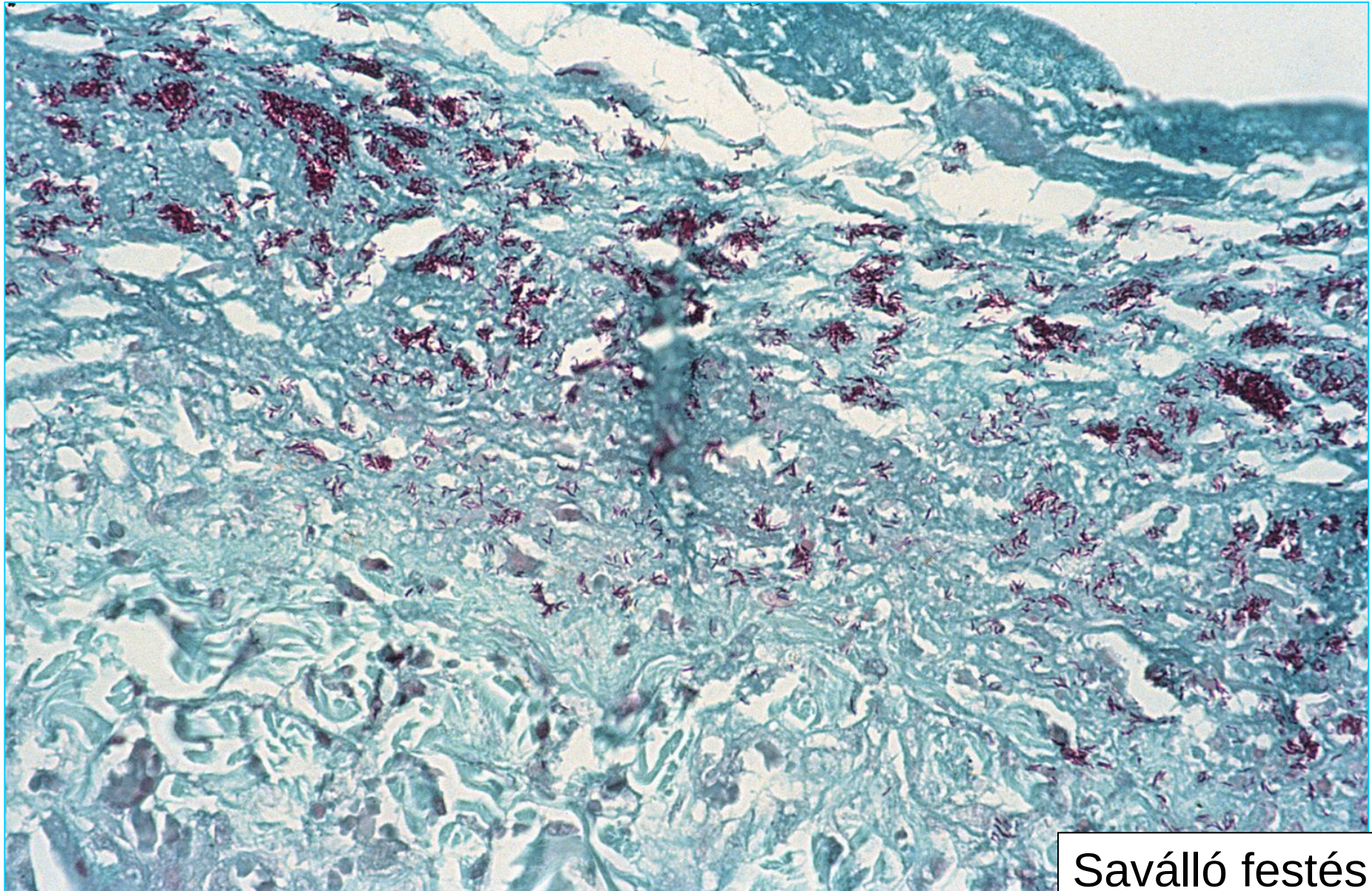
- A vírus lassú szaporodása
- A CD4⁺ T sejtek lassú fogyása
- Szaporodnak a banális fertőzések

Végső krízis szak

7-10 évvel a középső szak után

- Elhúzódó lázas állapot, opportunista fertőzések, daganatok, a KIR megbetegedése
- Nyirokcsomók: a nyirokszövet eltűnik
- Mycobacterium nem vált ki granuloma képződést

Mycobacterium fertőzés; granuloma -



Saválló festés

Opportunista fertőzés

Immunhiányos állapotban fellépő fertőzés; olyan kórokozók idézik elő, amelyek egészséges immunrendszerű egyénél nem okoznak betegséget

Protozoon: toxoplasma encephalitis

Gomba:

- Candidiasis: a szájban, a felső tápcsatornában, a hüvelyben álhártyás-kifekélyesedő gyulladás
- Invasiv aspergillosis
- Pneumocystis pneumonia

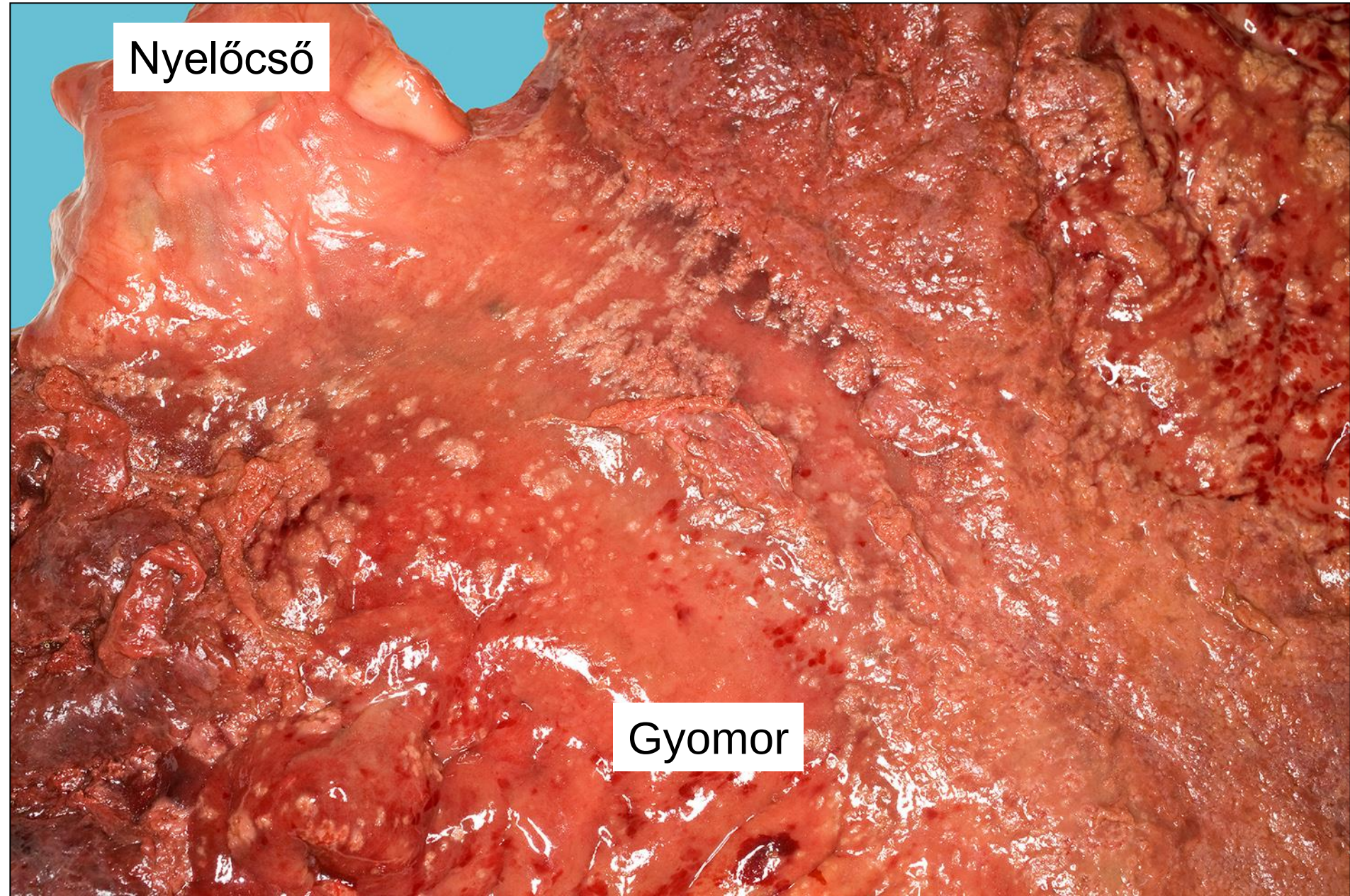
Bacterium: tápcsatornában atypusos mycobacteriosis (M. avium), ill. Salmonella fertőzés

Virus: CMV enteritis és pneumonia

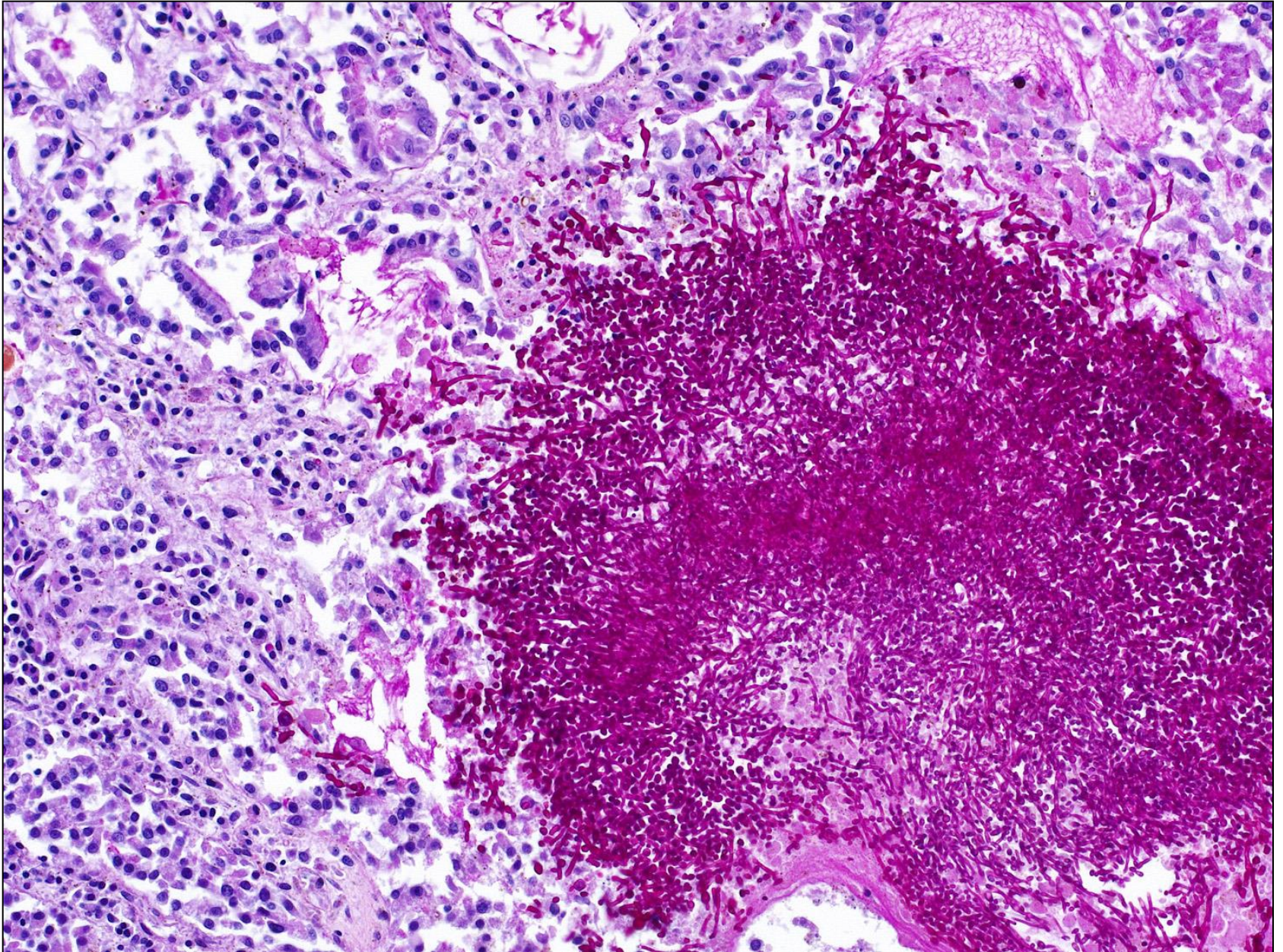
Candida által okozott álhártyás-ulceratív gastritis

Nyelőcső

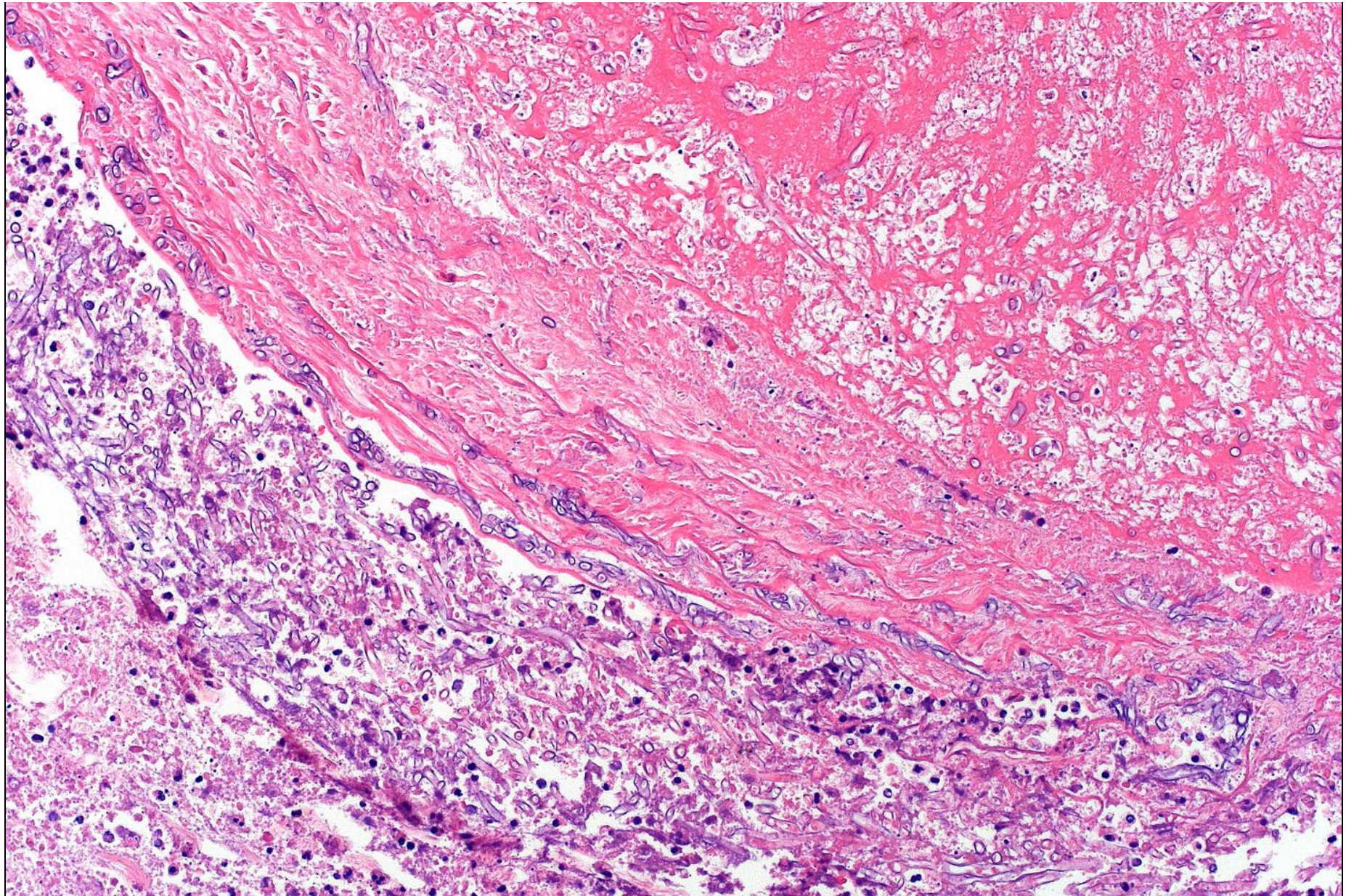
Gyomor



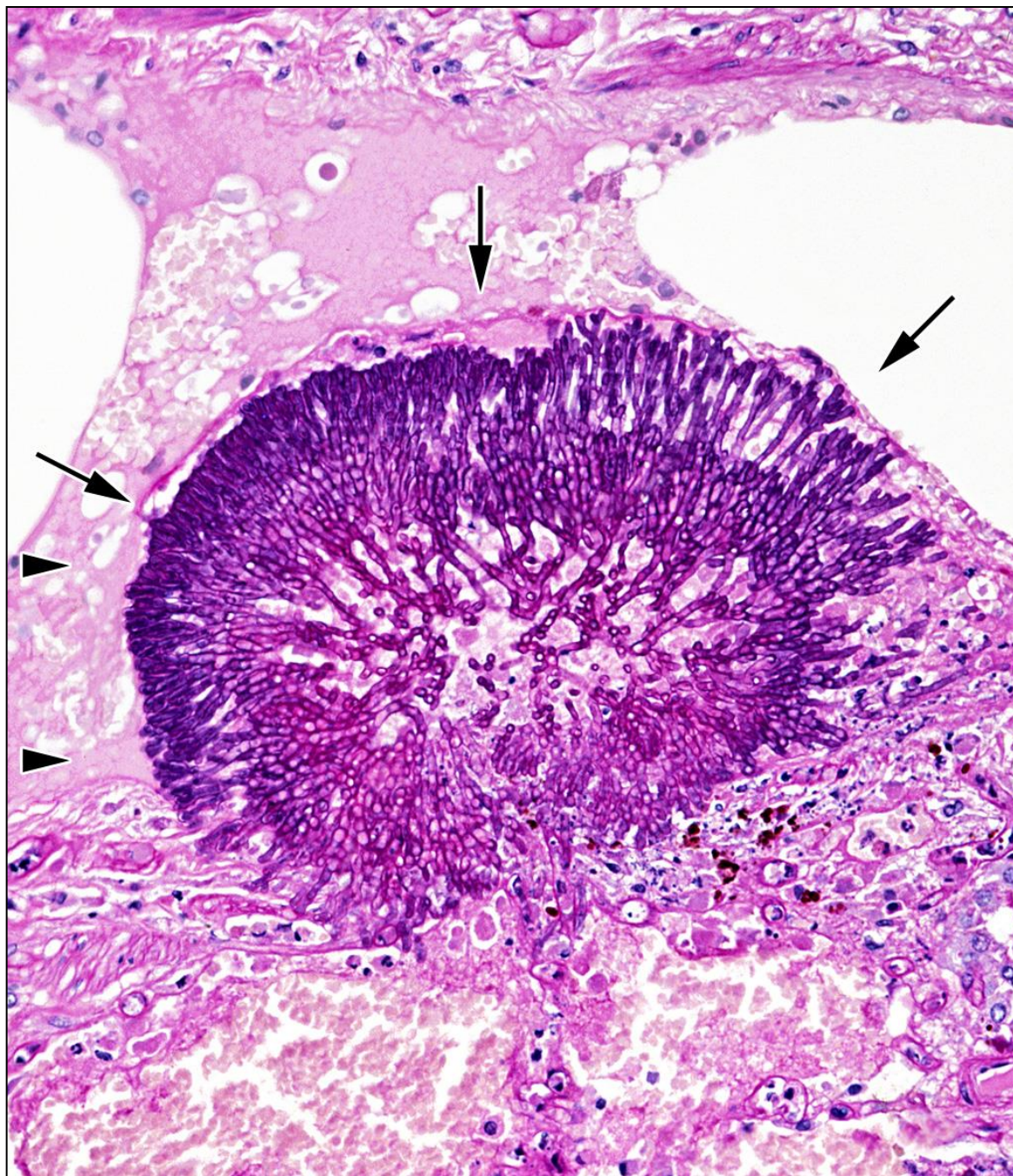
A PAS-festés a Candida gomba tömegét igazolta



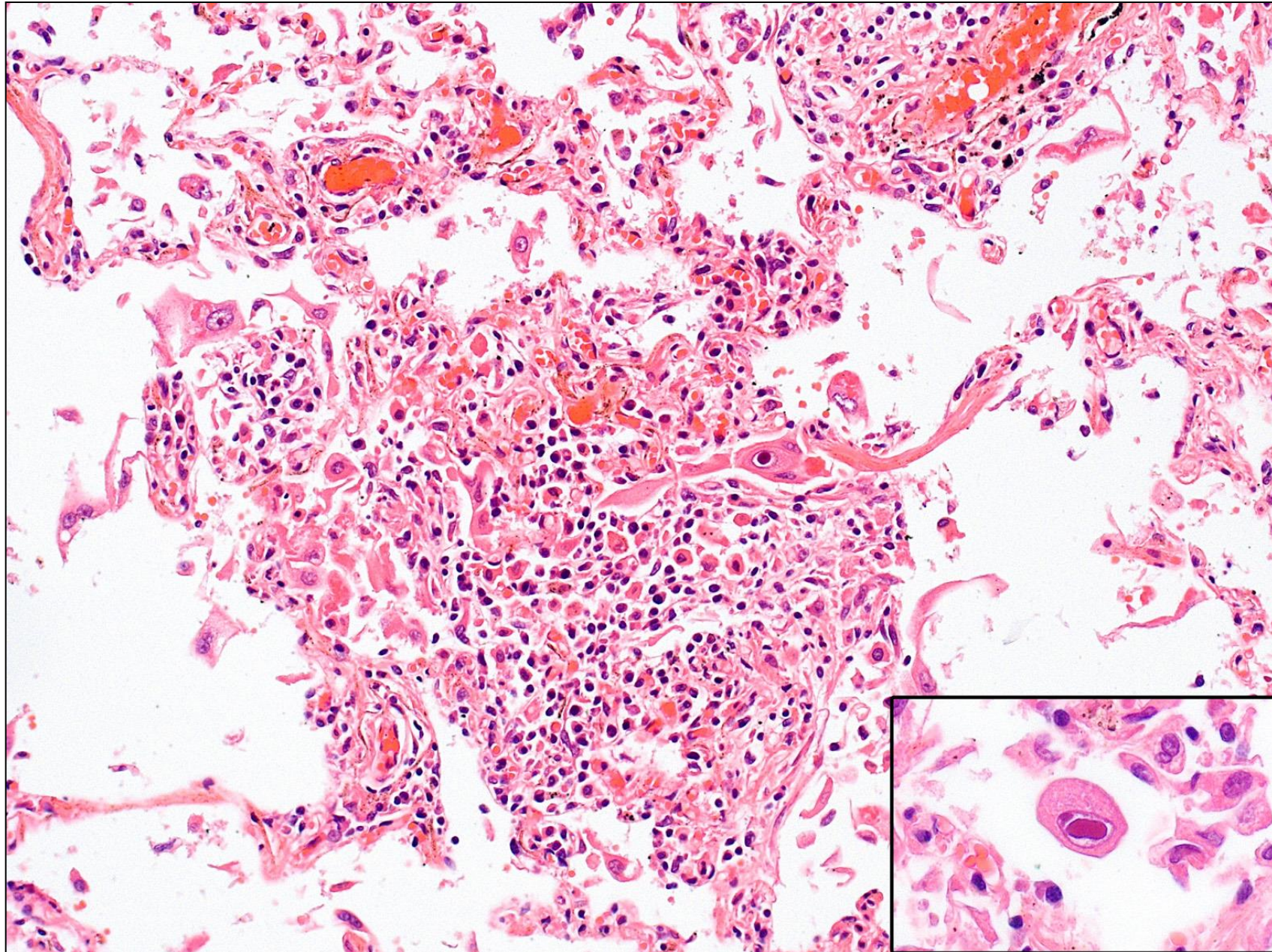
Invazív aspergillosis: necrotisáló pneumonia.
Kép: hyphák az érfalban → thrombosis



Tüdőérbe törő
invazív
aspergillosis



CMV-okozta pneumonia: a vírus fertőzött sejtek megnagyobbodtak; a sejtmagban világos udvarral övezett bagolyszemszerű zárványtest



Daganatok AIDS-ben

- Kaposi sarcoma (endothelsejtekből kiinduló malignus daganat; humán herpesvirus 8 kóroki szerepe)
- Non-Hodgkin lymphoma
- Bőr: laphámrák
- Méhnyakrák

Kaposi sarcoma. Daganatos
csomók a subcutisban



Elsődleges immunhiányos betegségek

Igen ritkák

Congenitális agammaglobulinaemia

- X-kromoszómához kötött öröklődés
- Nincsenek B-sejtek → plasmasejtek → Ø Ig-k
- A nyirokszövetekből hiányzik a B-zóna; normális T-sejt reakciók
- Születés után 6 hónappal baktériális és vírális fertőzések → halál

Congenitális thymus hypoplasia

- A thymus és a mellékpajzsmirigyhypoplasiája/hiánya
- A nyirokszövetekben a T-zónák gyérek v. hiányzanak
- Banális vírusfertőzés → halál
- Hypocalcaemiás tetania

AUTOIMMUN BETEGSÉG

- Immunválasz a saját antigénekkal szemben
- Egy szervet betegít meg, vagy szisztémásan jelentkezik
- Többnyire a nők betegszenek meg

Pathomechanizmus

- Elvesztődik az ön-tolerancia képessége
- Ön-tolerancia: a szervezet a saját antigénjeivel szemben nem indít immunválaszt
- A saját antigént felismerő receptorú lymphocyta klónok törlődnek vagy inaktívak

Centrális tolerancia

- A magzati életben az autoreaktiv lymphocyta klónok apoptosis révén „törlődnek” a csecsemőmirigyben (T-ly-k) és a csontvelőben (B-ly-k)

A perifériás tolerancia mechanizmusai

Klonális anergia

- Az autoreaktív T-k antigénspecifikus aktivációja nem megy végbe az antigén felismerés, vagy a kostimuláció zavara miatt

Deléció apoptózis révén

- Az aktiválódott CD4⁺T-sejtek apoptosist szenvednek

Szabályozó T-sejtek közvetítette szuppresszió

- Azokat az autoreaktív T- és B-sejteket, amelyek az előbbi mechanizmusokat kikerülték, szabályozó T-sejtek (T_{reg}) nyomják el

Az ön-tolerancia megszűnhet számos tényező együttállása esetén

Szükséges hozzá genetikai hajlam (fogékonysági allelek)

Számos autoimmun betegség gyakoribb a HLA II osztály bizonyos alleljait hordozó egyéneknél

Fokozott relatív kockázat:

- HLA-DR3 allelt hordozókban SLE,
- HLA-DRB1 allelt hordozókban rheumatoid arthritis, másokban 1-es típusú diabetes
- HLA-B27 allelt hordozókban spondylarthritis ankylopoietica jelentkezik

A fogékonysági allelt örökölt egyénben a környezeti tényezők (UV-fény, dohányzás, gyógyszerek, kémiai anyagok, fertőzés) kedvezőtlenül befolyásolják az öntolerancia képességét:

- megváltozik a saját antigének kifejeződése,
- interferon- α termelődik → aktiválja az antigént bemutató dendritikus sejteket → a celluláris és a humorális válaszreakciók felpörögnek
- aktiválódnak az autoreaktív lymphocyták

→ tünetes betegség jelentkezik