

8. Immunpatológia II. AIDS. A szervkilöködés patológiája.

A VESEÁTÜLTETÉS PATOLÓGIÁJA

Bevezetés

Allograft: a donorból a recipiensbe ültetett szerv.

A vese allograftot a peritoneum alá, a fossa iliaca-ba helyezik, az a. és a v. renalist a megfelelő iliacalis érrel varrják össze, a húgycsővezetékét a hólyagba varrják.

- Vesét csak ABO vércsoport azonos, és MHC antigénekre egyezettett egyén kaphat; az MHC génlókuszok > 8000 MHC antigént kódolnak
- Az egyezettetés ellenére a donor és a recipiens MHC antigénjei valamennyire eltérnek egymástól (**alloantigének**), és a recipiens az alloantigének ellen kilöködésnek (rejectionnak) nevezett gyulladásos folyamattal válaszol
- Kilöködés elfolytása: folyamatos immunsuppressioval

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

A VESEALLOGRAFT DISZFUNKCIÓ FONTOSABB OKAI

- Heveny T-sejtes kilöködés
- Idült antitestes kilöködés
- Kiújult vagy *de novo* keletkezett glomerulonephritis – nem részletezzük
- Polyoma vírus nephropathia – nem részletezzük

Heveny T-sejtes kilöködés

Alloantigén bemutatás (direkt ösvény)

- 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 CD8⁺ lymphocyták szűrik be, a tubulusokba kúsznak (**tubulitis**) és károsítják a tubulushámsejteket
- Elektronmikroszkóppal a tubulushámsejtek apoptosisa/lysis-e figyelhető meg a tubulusfalba kúszott lymphocyták körül
- $\pm$ A lymphocyták beszűrnek és károsítják az arteriákat (**intimális arteritis**)

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-rejectió terápia többnyire kedvező hatású; ha nem, az arteriákban progresszív intima-fibrosis alakul ki, distalisan ischaemia jelentkezik, a graftfunkció fokozatosan megszűnik, veseelégtelenség fejlődik ki

Idült antitestes kilöködés

Alloantigén bemutatás (indirekt ösvény)

- 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 érhálózatát

Morfológia

- Obliteratív arteriopathia: progrediáló intima fibrosis $\Rightarrow$ szűkülő érkeresztmetszet $\Rightarrow$ disztálisan idült ischaemia
- Glomerulopathia: vastag, kettőződött GBM $\Rightarrow$ proteinuria
- A DSA károsodás jeleként komplement 4d-pozitivitás a peritubuláris kapillárisokban

Klinikai jellegzetességek

- Gyakori; évekkel a beültetés után a se-creatinin hónapok alatt lappangva $\uparrow$; $\pm$ súlyos proteinuria $\pm$ hypertensio
- A graftműködés lassan megszűnik
- Még nem gyógyítható

IMMUNHIÁNYOS BETEGSÉGEK

A szerzett (másodlagos) immunhiányos állapot gyakori

- immunsuppresszív terápia során
- alultápláltságban (pl. alkoholizmus, „csőlakók”)
- nephrosis szindrómával járó betegségekben
- szerzett immunhiányos sz-ban (AIDS)

AIDS

Humán immundeficiens vírus (HIV) által okozott fertőző betegség

Jellemzői:

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

A fertőzés patogenezeise (részletesen ld. virológiai előadás)

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

A CD4⁺ ly-k három módon depletálódnak

- A fertőzött sejtek cytopathiás lysis-e; viraemiához vezet

8. Immunpatológia II. AIDS. A szervkilökődés patológiája.

- A fertőzött sejteket CD8⁺ CTL-k pusztítják el
- A nem-fertőződött, de aktiválódott lymphocyták apoptosist szenvednek

Fertőződés:

a testfolyadékokban, a vérben lévő vírussal és vírusfertőzött sejttel

Nemi úton:

Mo-n inkább a homoszexuális férfiak körében, 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 $\Rightarrow$ azok a regionális nyics-ba vándorolnak $\Rightarrow$ fertőződnek a CD4⁺T sejtek
- A vírus a keringésbe jut (viraemia) $\Rightarrow$ megtelepszik a nyirokszövetben és a microgliában
- A fertőzött microglia cytotoxikus anyagokat termel $\Rightarrow$ 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 $\downarrow$

Az immunrendszer védekezik a fertőzés ellen $\Rightarrow$ generalizált nyirokcsomónagyobbodás (**lymphadenomegalia**):

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

Középső időt szak

Évekig nincsenek tünetek; generalizált nyicsnagyobbodás 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, opportunist fertőzések, daganatok, a KIR megbetegedése
- Nyirokcsomók: a nyirokszövet eltűnik
- Mycobacterium nem vált ki granuloma képződést

Opportunista fertőzés

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

Protozoon: toxoplasma encephalitis

Gomba:

- Candidiasis (élesztőszerű gomba): a szájbán, a felső tápcsatornában, a hüvelyben álhártyás-kifekélyesedő gyulladás
- Invasiv aspergillosis: necrotizáló pneumoniát okoz, ebből gyakori a haematogén szóródás, mivel a hyphák előszeretettel kúsznak erekbe; thrombosis keletkezik $\Rightarrow$ tüdőinfarctusok
- Pneumocystis pneumonia

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

Vírus: CMV enteritis és pneumonia

Daganatok AIDS-ben

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

ELSŐDLEGES IMMUNHIÁNYOS BETEGSÉGEK: igen ritkák

Congenitális agammaglobulinaemia

- X-kromoszómához kötött öröklődés
- Nincsenek B-sejtek $\Rightarrow$ plasmasejtek $\Rightarrow$ $\emptyset$ Ig-k
- A nyirokszövetekből hiányzik a B-zóna
- Normális T-sejt reakciók
- Születés után 6 hónappal baktériális és vírális fertőzések $\Rightarrow$ halál

Congenitális thymus hypoplasia

- A thymus és a mellékpajzsmirigyhypoplasiája/hiánya
- A nyirokszövetekben a T-zónák gyérek vagy hiányzanak
- Banális vírusfertőzés $\Rightarrow$ halál
- Hypocalcaemiás tetania

AUTOIMMUN BETEGSÉG

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

8. Immunpatológia II. AIDS. A szervkilökődés patológiája.

Pathomechanizmusa

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

Centrális tolerancia: a magzati életben az autoreaktív lymphocita klónok apoptózis révén „törlődnek” a csecsemőmirigyben (T-ly-k) és a csontvelőben (B-ly-k)

Perifériás tolerancia: a klonális deléciót elkerülő autoreaktív T-ly-kat a születés után a perifériás nyirokszervek gátolják

A perifériás tolerancia mechanizmusai

- **Klonális anergia:** az autoreaktív ly-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_{regs}) nyomják el

Az ön-tolerancia megszűnhet számos tényező együtállása 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