

SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN BETEGSÉGEK

Az ön-tolerancia elvesztődik → a szervezet a saját antigénjei ellen gyulladásos reakciót indít

- Systemás lupus erythematosus
- Rheumatoid arthritis és egyéb autoimmun arthritis
- Scleroderma
- Myositisek
- Sjögren sy
- Arteritisek

A dg-t segíti a betegségre specifikus antitest kimutatása; a szenzitivitás 30%-90% közötti

SYSTEMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS

- Sejtmag-ellenes és egyéb autoantitestek, valamint immunkomplexek képződésével járó, számos szervet megbetegítő kórkép
- Nőkben jóval gyakoribb; legtöbbször a 2-3. évtizedben kezdődik
- Lefolyása: kiújul - megnyugszik – kiújul
- 10 éves túlélés: 80%

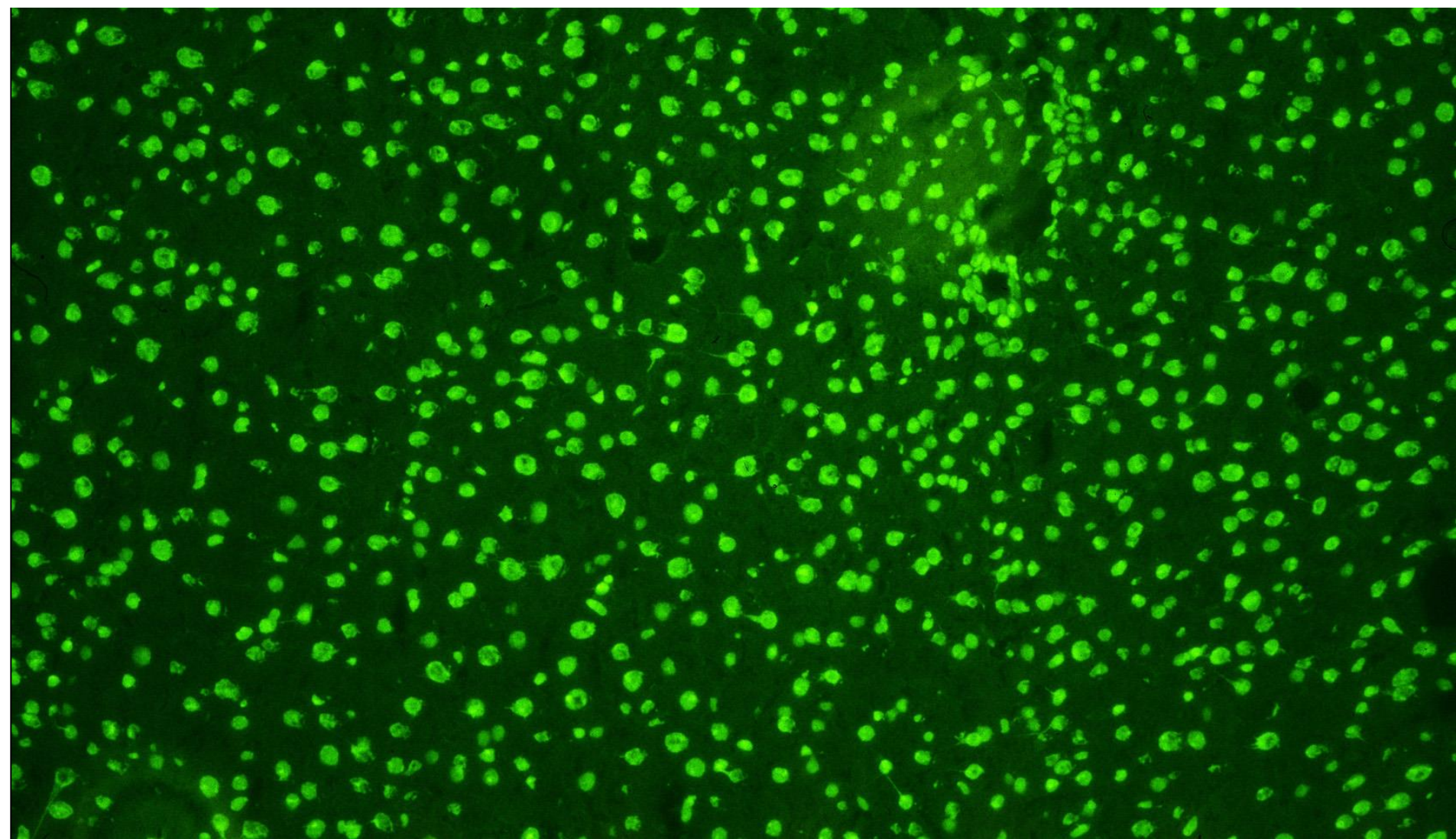
Pathomechanizmus

- Genetikai okból miatt nem törlődnek az autoreaktív B- és T-lymphocyták
- Aggraváló környezeti tényezők (UV-sugárzás, terhesség, stb.) a szervezetet saját antigénekkal, pl. apoptotikus sejtmagokból származó antigénekkal terhelik
- A saját antigének interferon- α aktiválódás révén serkentik az autoreaktív ly-kat → a szérumban magas koncentrációban autoantitestek és immunkomplexek → szövetkárosodás

Az autoantitestek spektruma

- Anti-nuclearis antitestek

Sejtmag-ellenes ellenanyagok kimutatása indirekt IF módszerrel.
Patkánymáj fagyasztott metszetére a beteg szérumát cseppentik, majd a sejtmagokhoz kötődött antitesteket FITC-konjugált anti-humán IgG-vel teszik láthatóvá



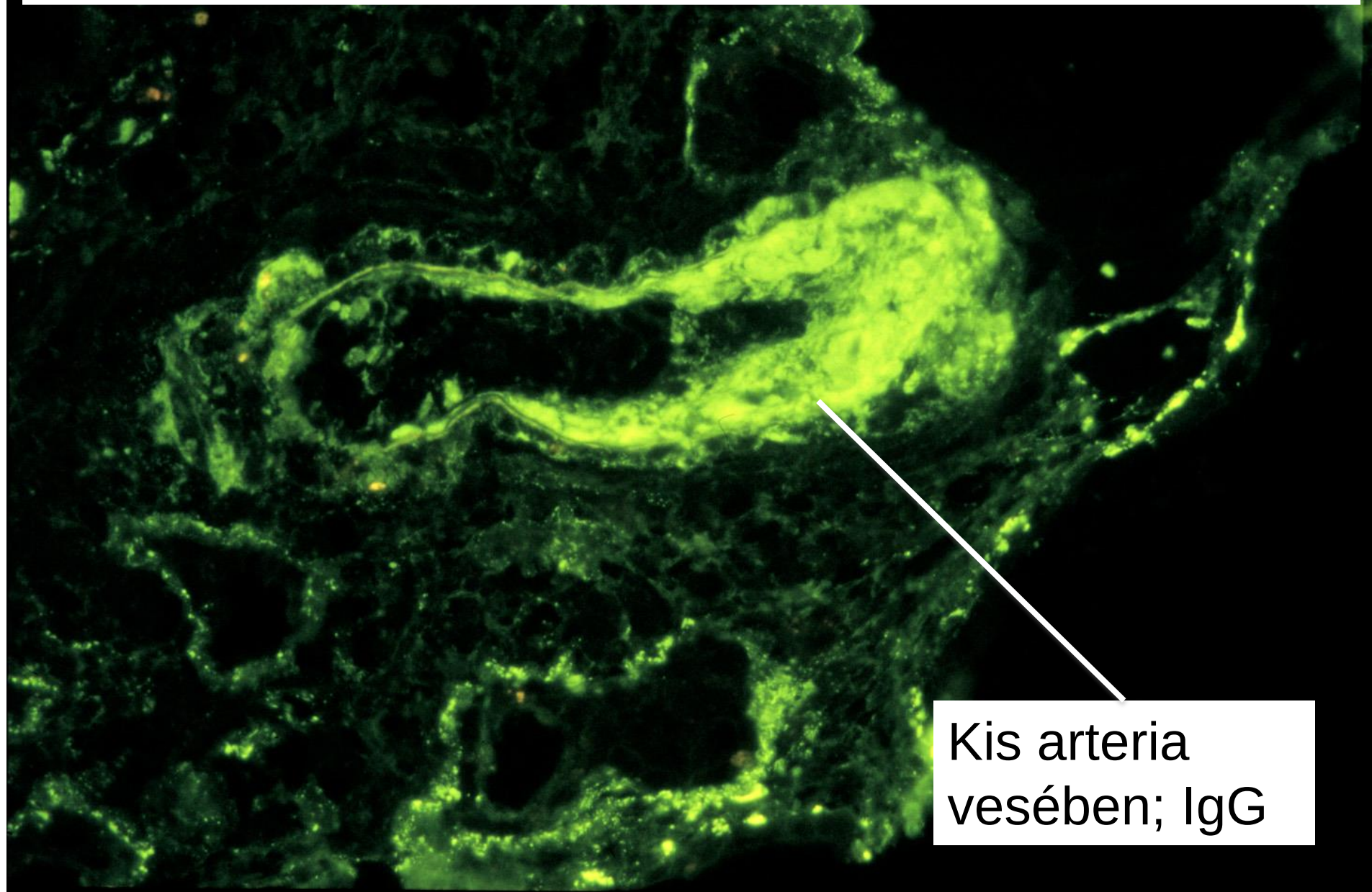
Az autoantitestek spektruma

- Anti-nuclearis antitestek

Betegségre specifikus: a kettős spirálú DNS molekula ellenes, ill. a ribonucleoprotein ellenes (anti-Smith) antitest

- Endothelsejtek membránjában lévő foszfolipidek ellen
→ vénákban/arteriákban ismétlődő thrombosis, spontán vetélések, agyi ischaemia
- Vér alakos elemei ellen: az auto-IgG-vel fedett vvt-k, fvs-ek, vérlemezkék fokozott megsemmisülése a lépben: anaemia, leukopenia, thrombopenia

Immunopathológia: IgG, C3, DNS tartalmú IC-ek a kisarteriák, arteriolák és kapillárisok falában



Kis arteria
vesében; IgG

Immunopathológia

- IF: IgG, C3, DNS tartalmú IC-ek a kis arteriák, arteriolák és kapillárisok falában
- FM: heveny necrotizáló kisér-vasculitis az esetek egy részében

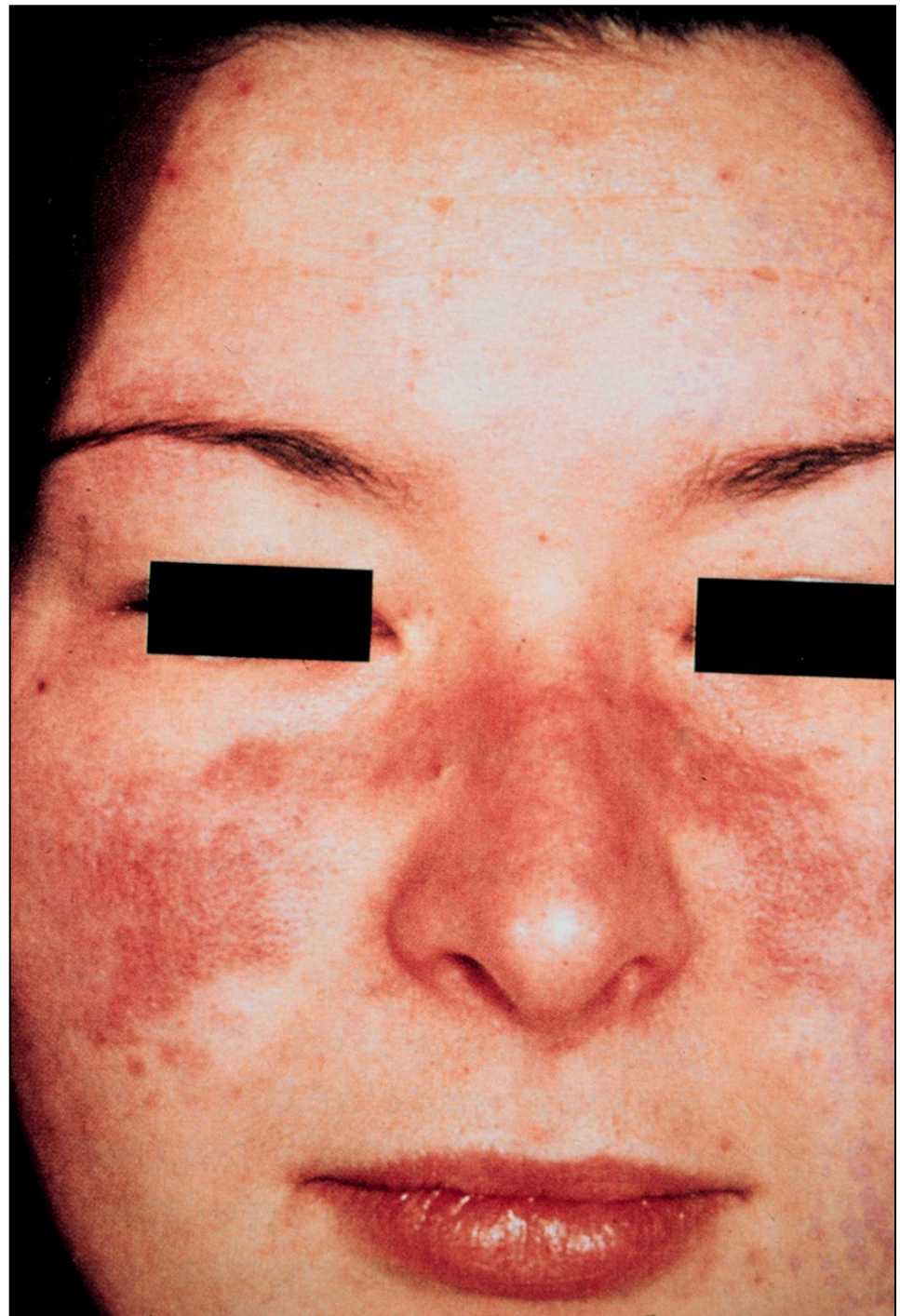
Szervi manifesztációk

Egyidőben vagy egymás után alakulnak ki

Bőr: dermatitis: az arcon pillangó erythema; napfényre érzékenység

„Pillangó” erythema (malar rash)

Magába vonja az
orrnyerget;
a szemhéjat,
a nasolabialis
redőt megkíméli



Napfényre
érzékenység:
UV-fénynek kitett
helyeken dermatitis



Dr. Pokorny Gyula, Rheumatologia

Szervi manifesztációk

Egyidőben vagy egymás után alakulnak ki

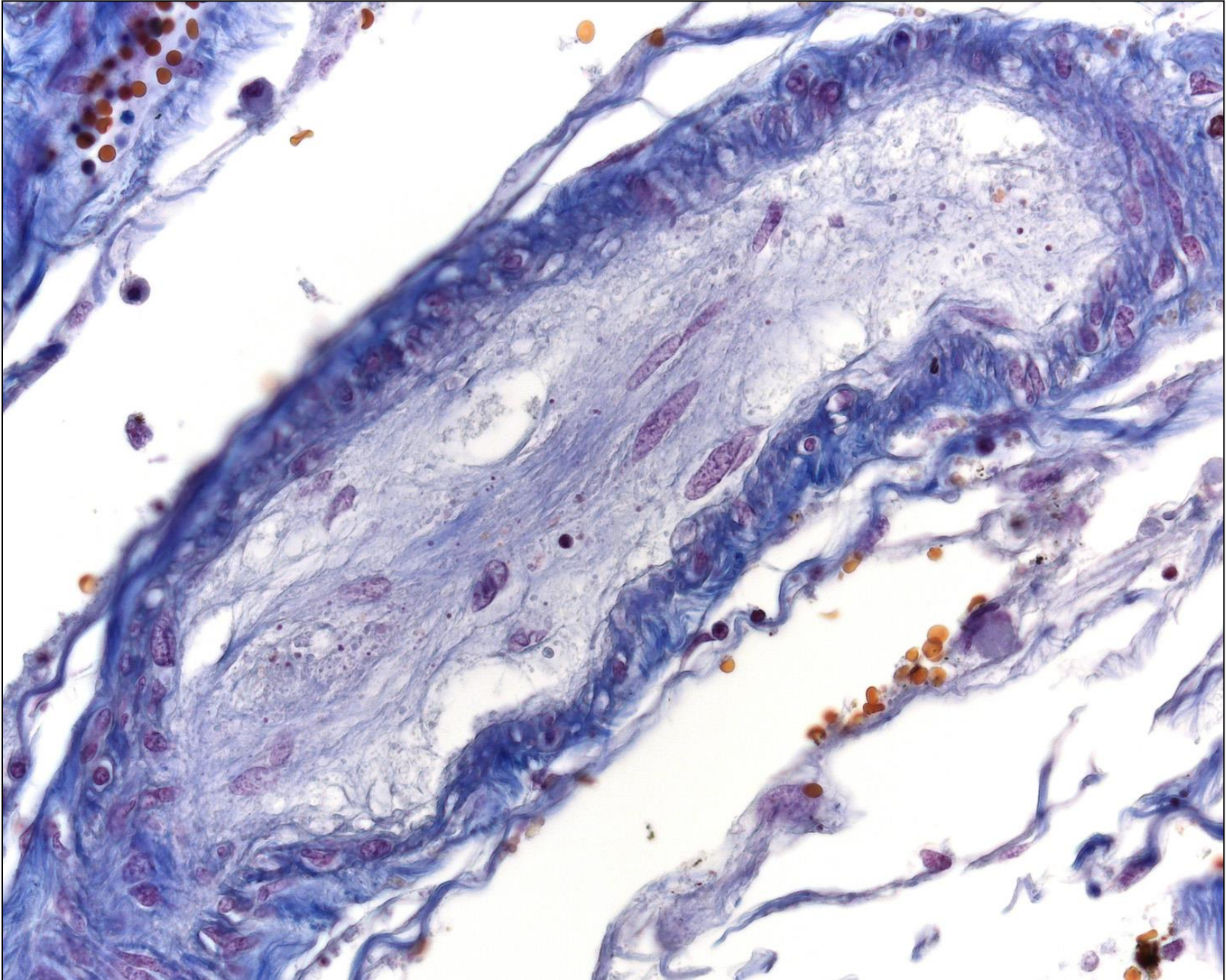
- Bőr:** dermatitis: az arcon pillangó erythema; napfényre érzékenység
- Izületek:** migráló polyarthrititis a kéz, a térd, a boka ízületeiben → fájdalom, duzzanat, folyadékgyülem; porckárosodás Ø
- Perifériás vér:** anaemia és/vagy leukopenia és/vagy thrombopenia
- Savós hártyák:** serositis: pericarditis, pleuritis; az exsudatum okozhat szívtamponádot, kompressziós atelectasiát

•**KIR**: antifoszfolipid antitestek → intímaproliferáció az agy kisereiben → **görcsrohamok**; keringő, az agy struktúráival reagáló autoantitestek → **pszichiátriai szindrómák**: depresszió, szorongás, memóriazavar

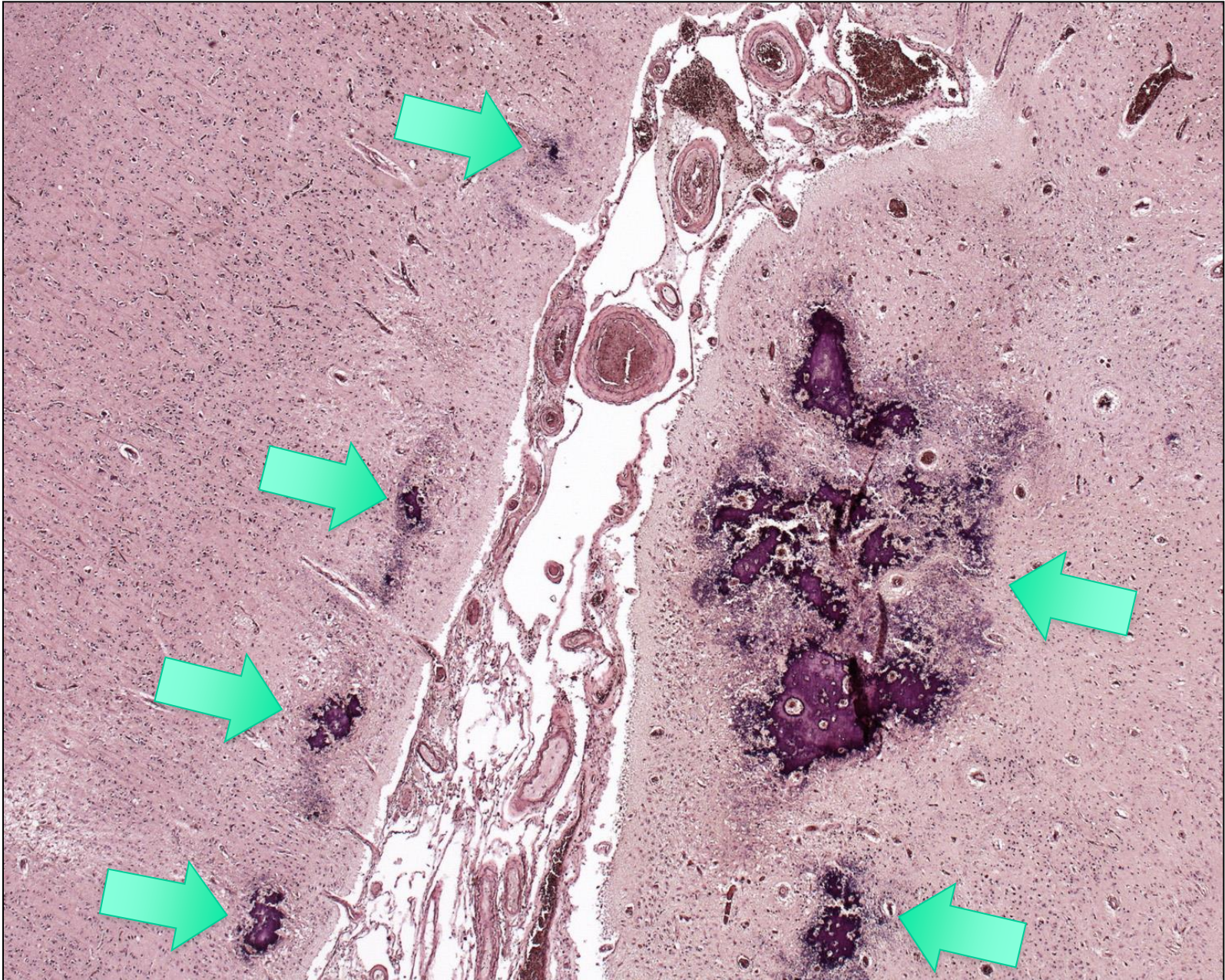
•**Vese: nephritis**: proteinuria ± haematuria → veseelégtelenség

Terápia: a KIR és a vese betegsége gyógyszeresen nehezen, a többi manifesztáció jól reagál a kezelésre

Görccsrohamok anti-foszfolipid antitestekre pozitív 20 éves lupusos nőnél.
Boncoláskor a meningeális erekben súlyos érszűkület, lumen alig észlelhető.



Anti-foszfolipid antitestek okozta görcsrohamok. A meningeális erekben érszűkület (ld. előbb), a szürkeállományban elmeszesedett microinfarctusok (nyíl)



Lupus nephritis (LN) osztályozása a vesebiopsia fénymikroszkópos eltérései alapján

- **Diffus** LN: a gl-ok több, mint 50%-a beteg
- **Focalis** LN: a gl-ok kevesebb, mint 50%-a beteg
- **Membranosus** LN

Lupus nephritis (LN) osztályozása a vesebiopsia fénymikroszkópos eltérései alapján

- **Diffus** LN: a gl-ok több, mint 50%-a beteg
- **Focalis** LN: a gl-ok kevesebb, mint 50%-a beteg
- **Membranosus** LN

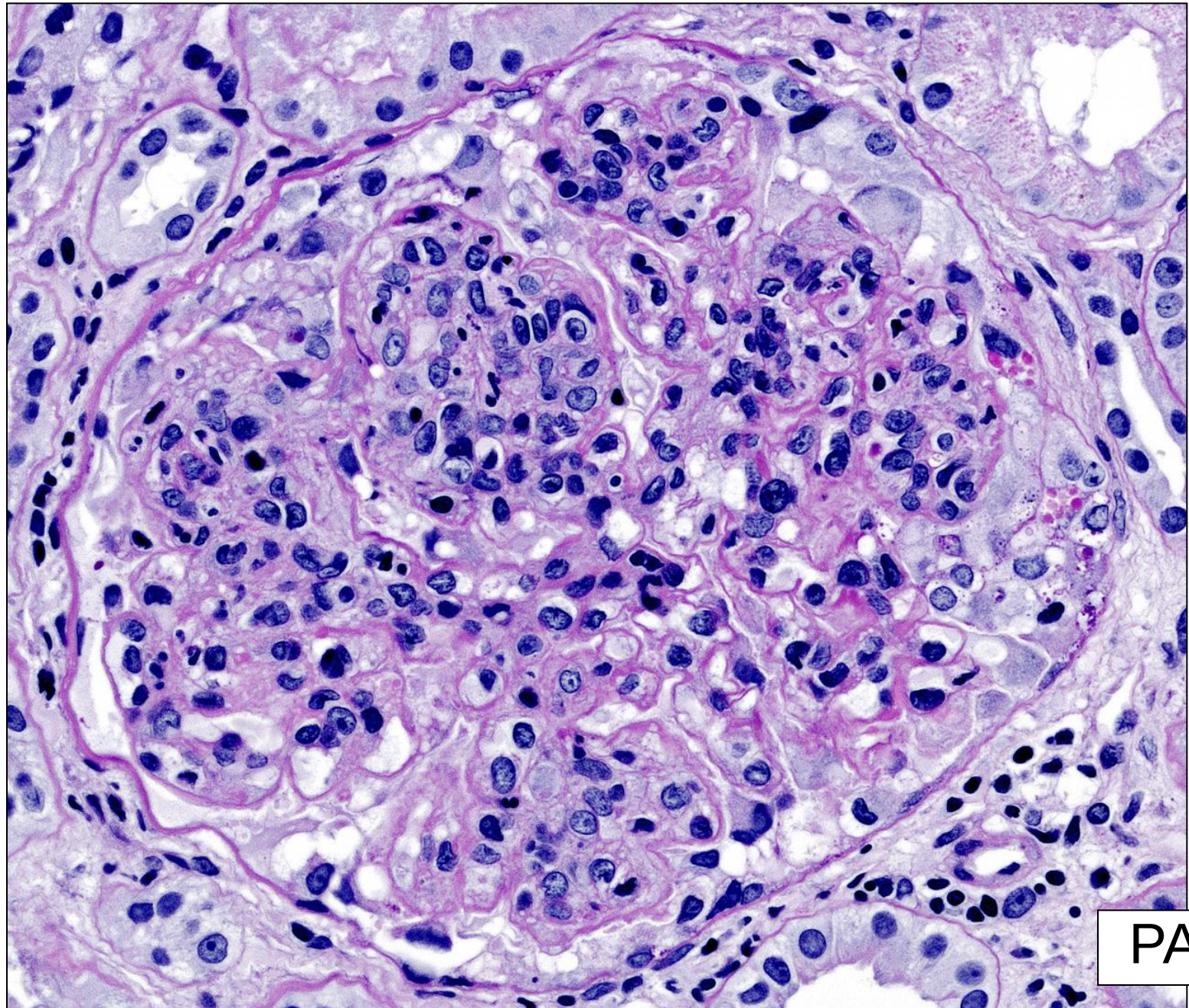
Diffus LN

FM: a glomerulusokban aktív és/vagy sclerotizáló léziók

Aktív léziók – kezelhetők

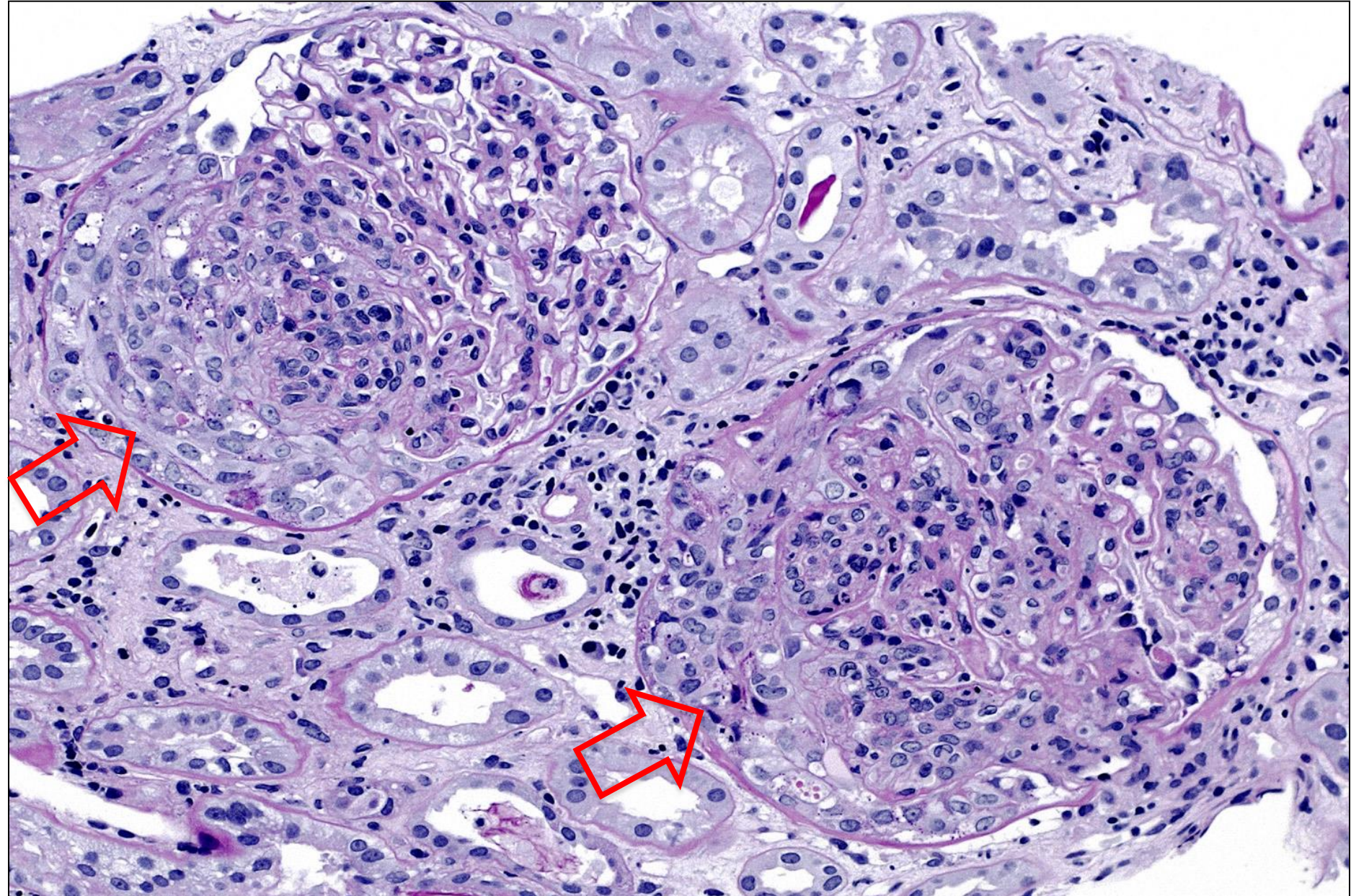
- Endocapillaris és mesangialis sejtdússág – membranoproliferatív GN-re hasonlít
- Sejtes félholdak $\pm$ capillariskacsok necrosisa
- Drótkacs-lézió: subendothelialis, konfluáló IC-ek

Endocapillaris és mesangialis sejtdússág, interpositio

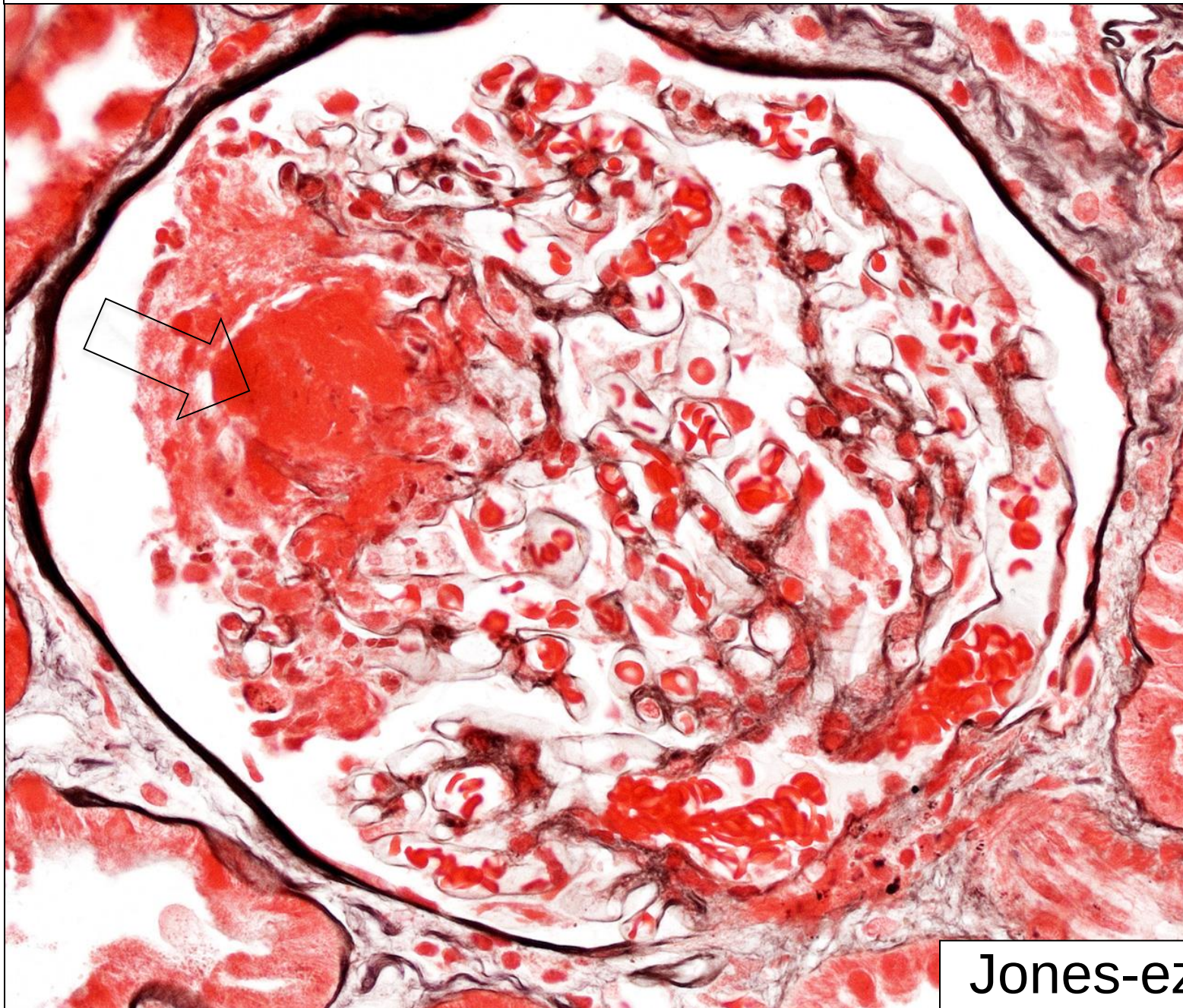


PAS

Sejtes félhold (nyíl) két glomerulusban

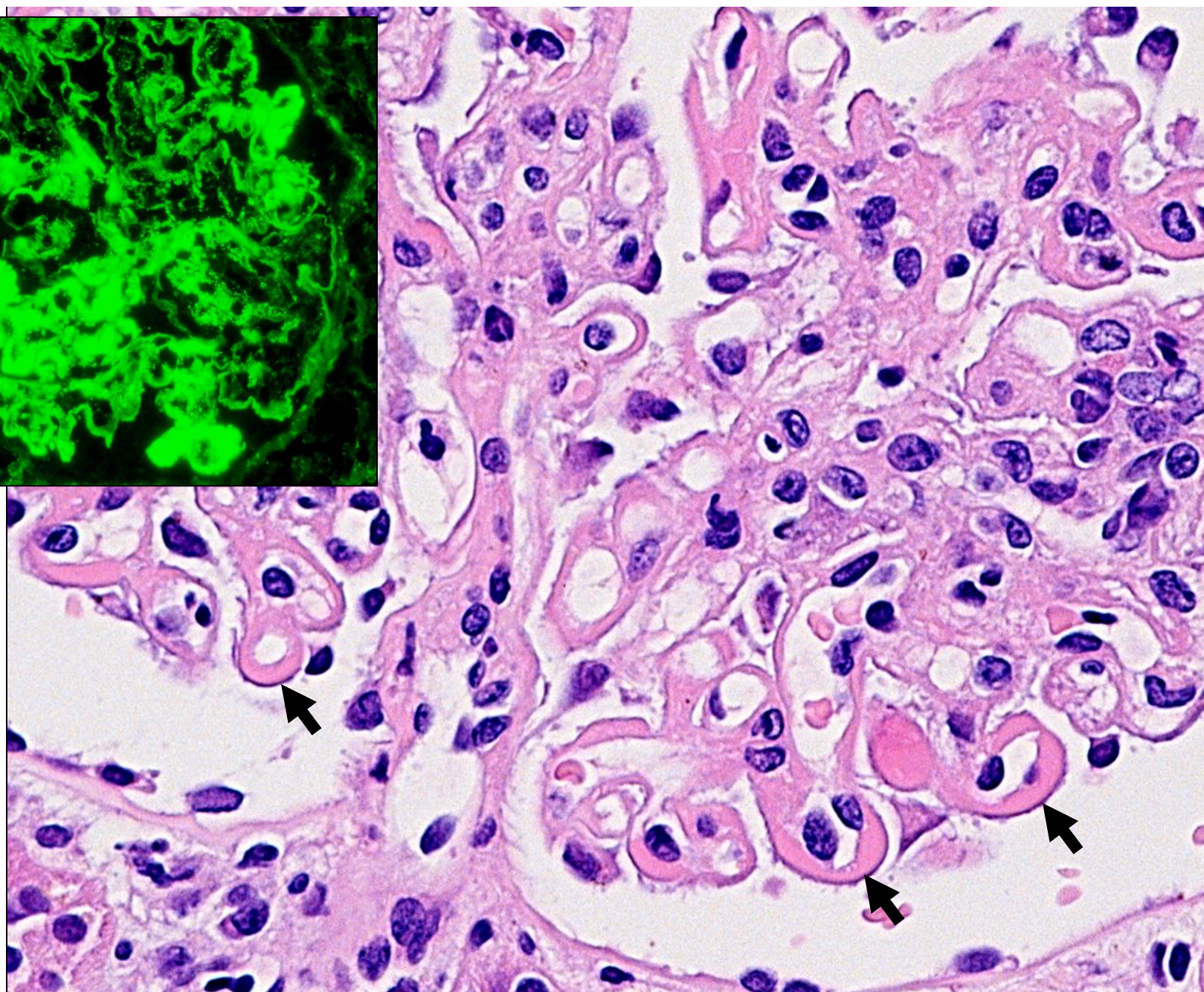
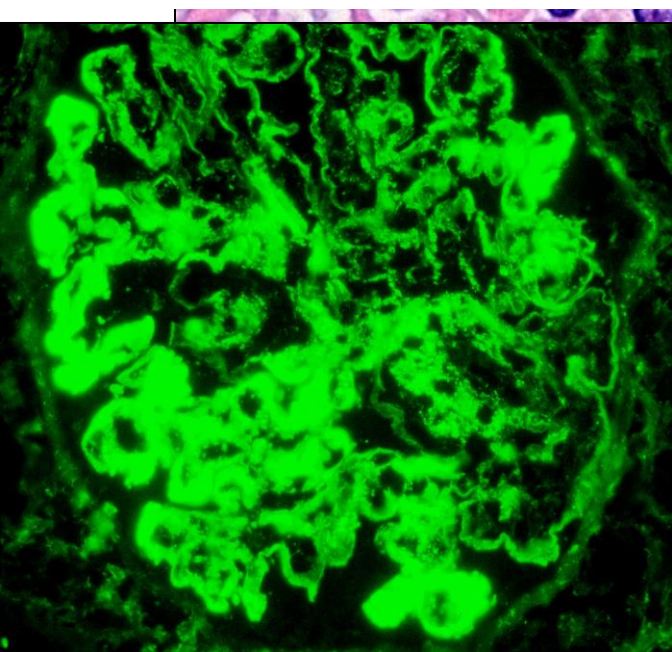


Kapillárisiskacsok göccos necrosis (nyíl)



Jones-ezüst

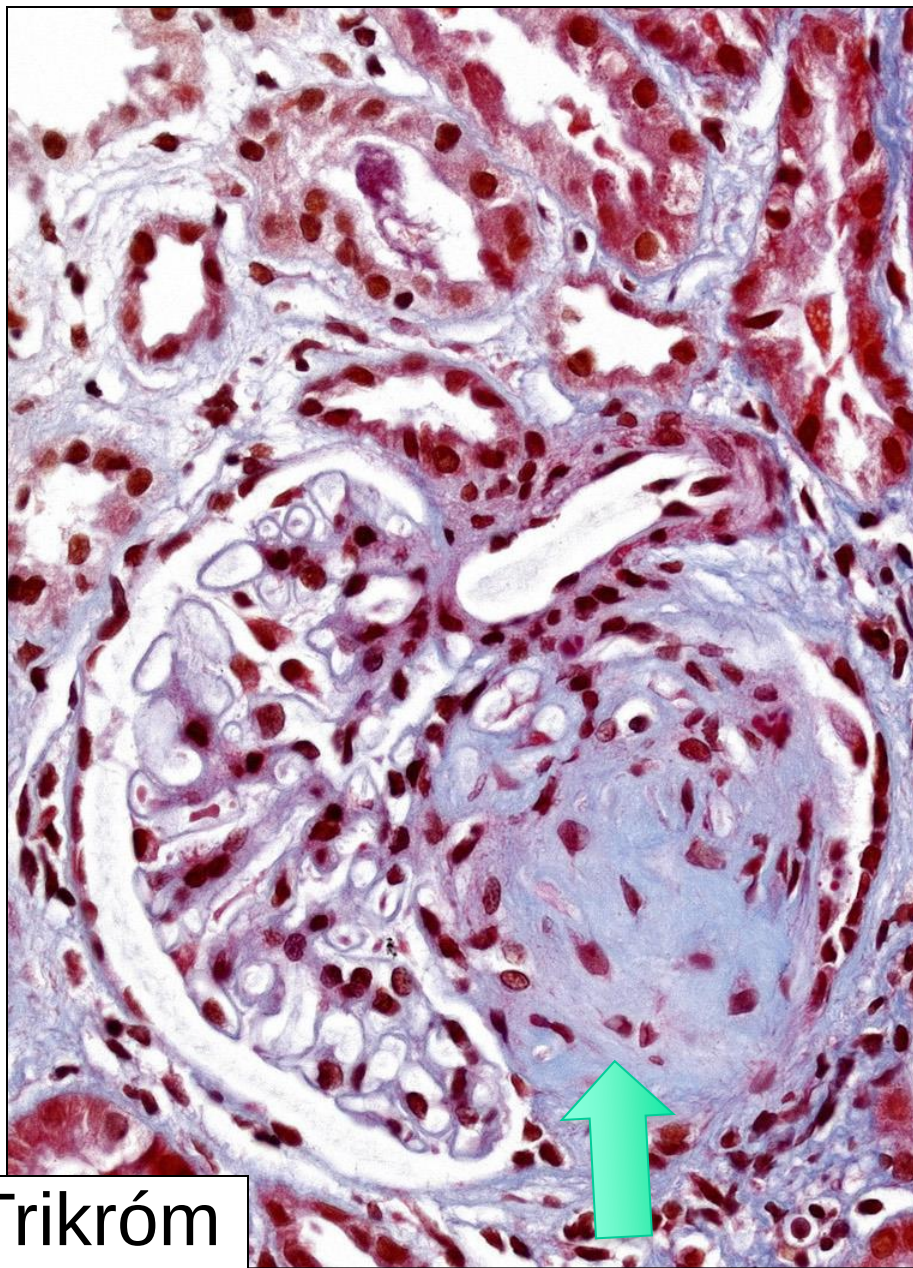
Drótkacs lézió: egybefolyó IC-ek subendothelialisan



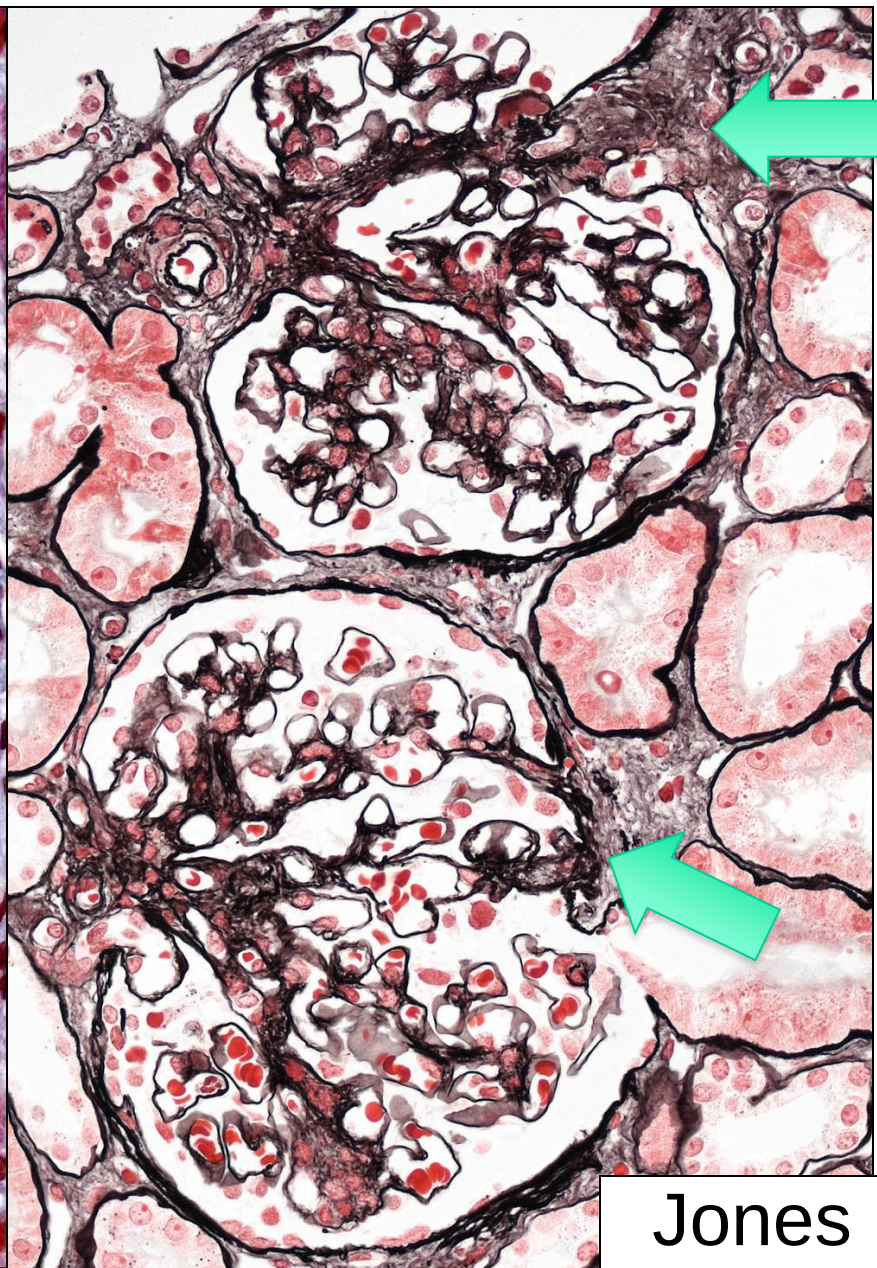
Sclerotizáló léziók – irreverzibilisek, nem kezelhetők

- Glomeruláris hegesedés
- Fibrosus adhaesiók
- Fibrosus félholdak

Segmentalis hegesedés, ill. fibrosus adhaesio



Trikróm



Jones

Klinikum

- Nephroso-nephritis: haematuria, proteinuria (nemritkán 3.5 g/d felett), hypertensio, azotaemia
- Ha a kezeléssel dacol: idült veseelégtelenség

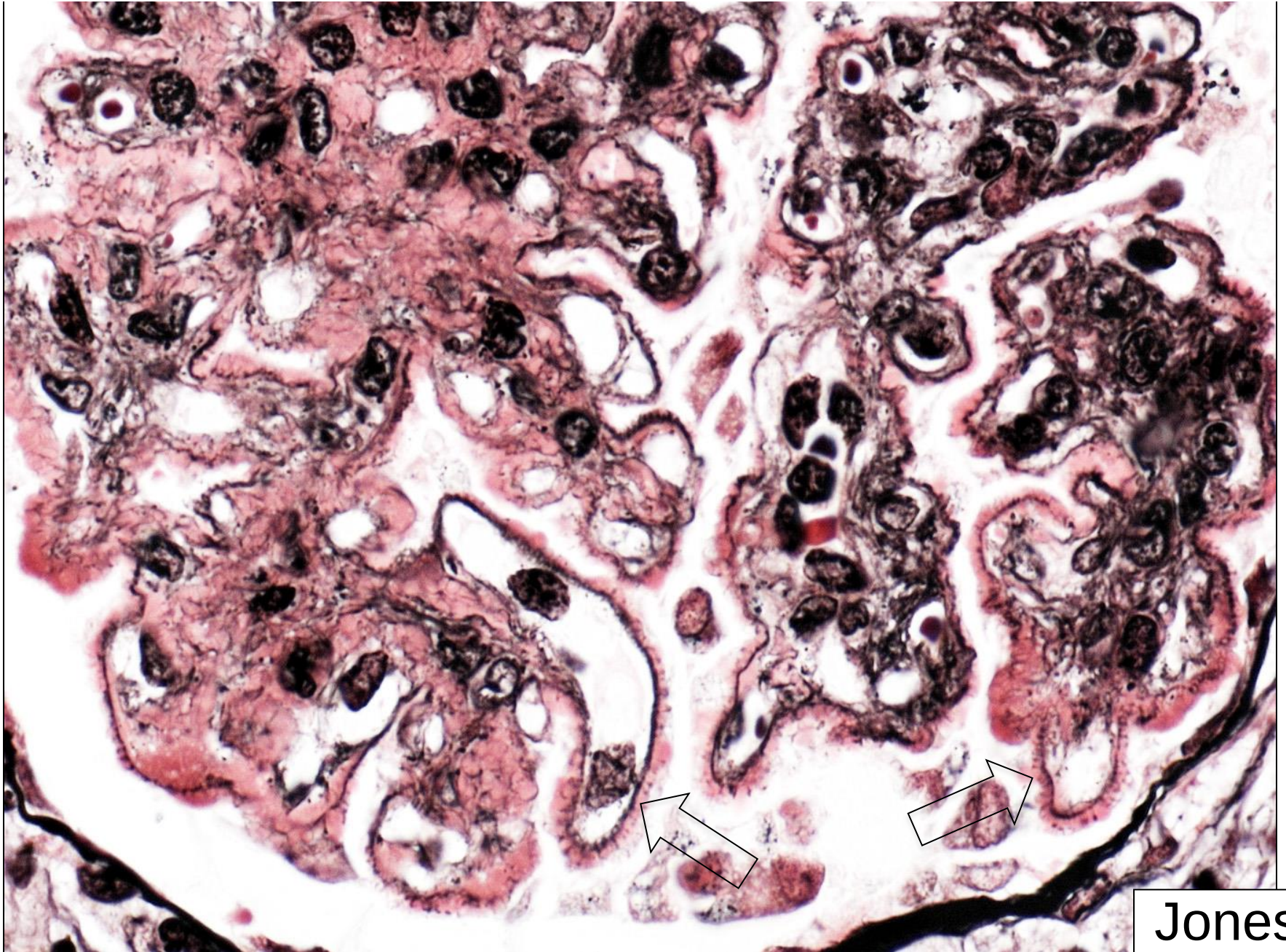
Focalis LN

- Gócosan aktív, ill. sclerotizáló léziók
- Klinikum: haematuria, proteinuria; okozhat idült veseelégtelenséget

Membranosus LN

- FM: A kép primér membranosus NP-hoz hasonlít
- IF: az IC-ek C1q-t tartalmaznak
(*a primér membranosus NP nem*)
- Klinikum: nephrosis sy; viszonylagosan jó prognosis

Membranous LN: ezüstözéssel tüskék

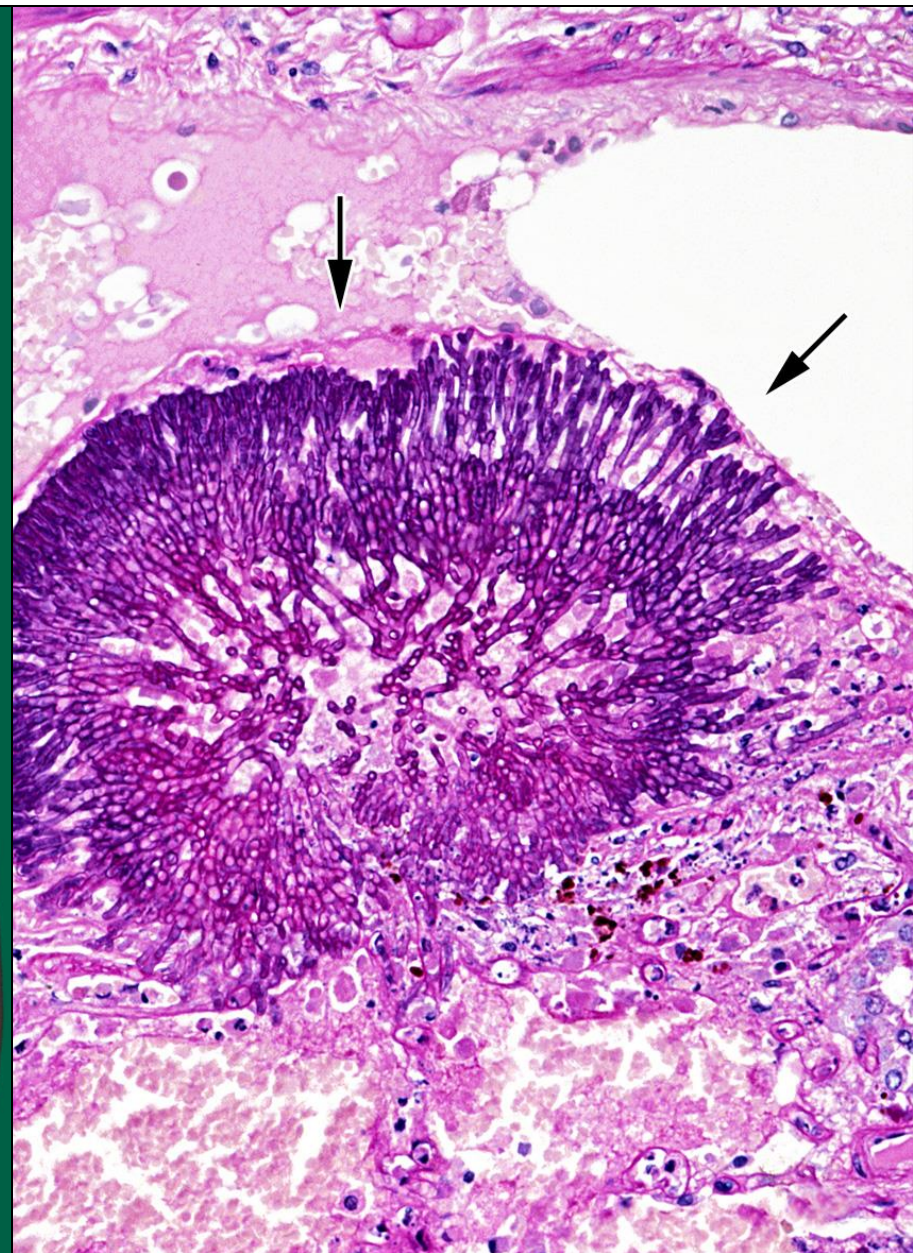


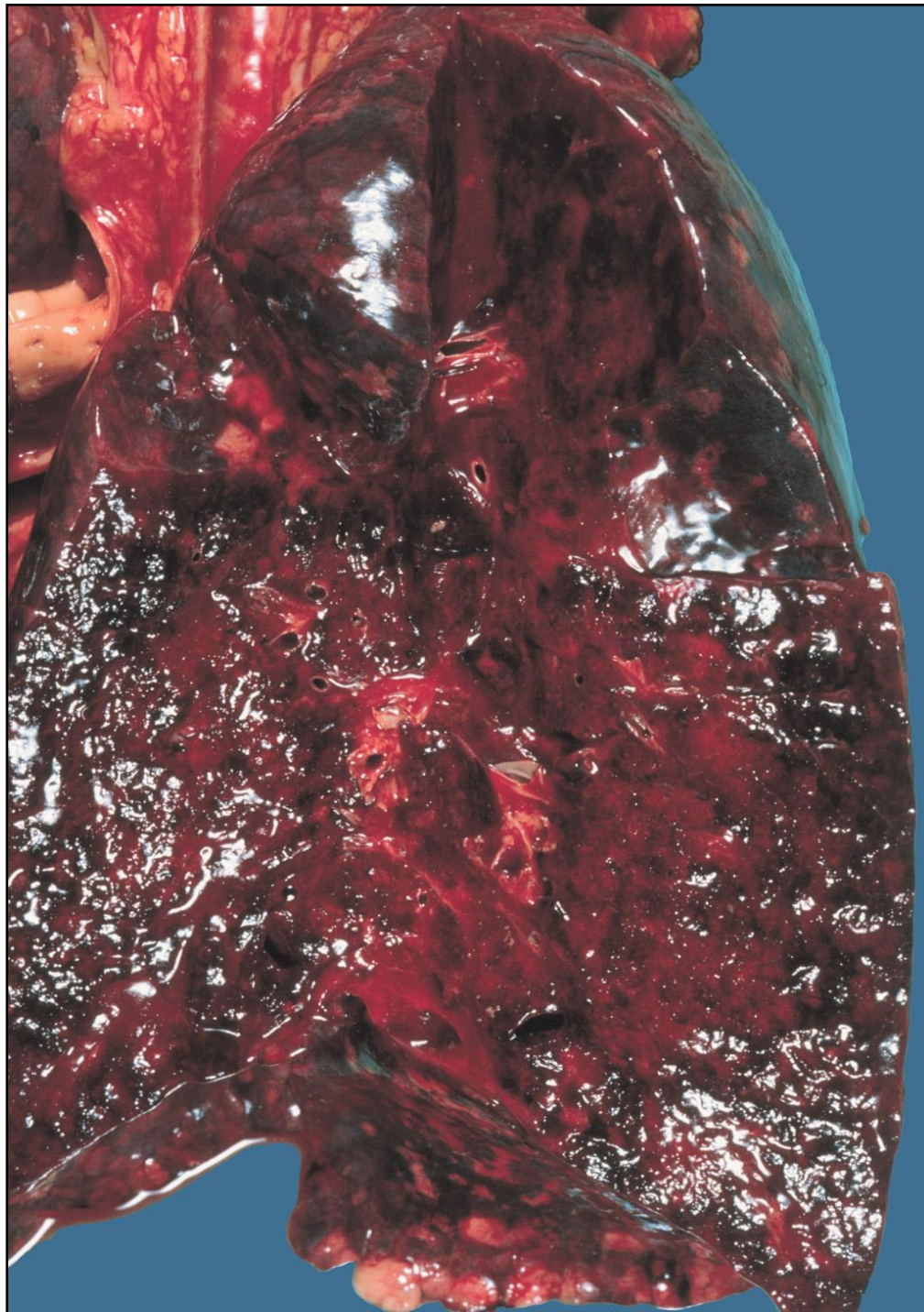
Jones

Halálokok SLE-ben

- Opportunista fertőzés az immunszuppresszív kezelés következményeként
- Végstádiumú vesebetegség szövődményei
- Cerebralis lupus
- Tüdővérzés

Angioinvasiv aspergillosis SLE-s betegben

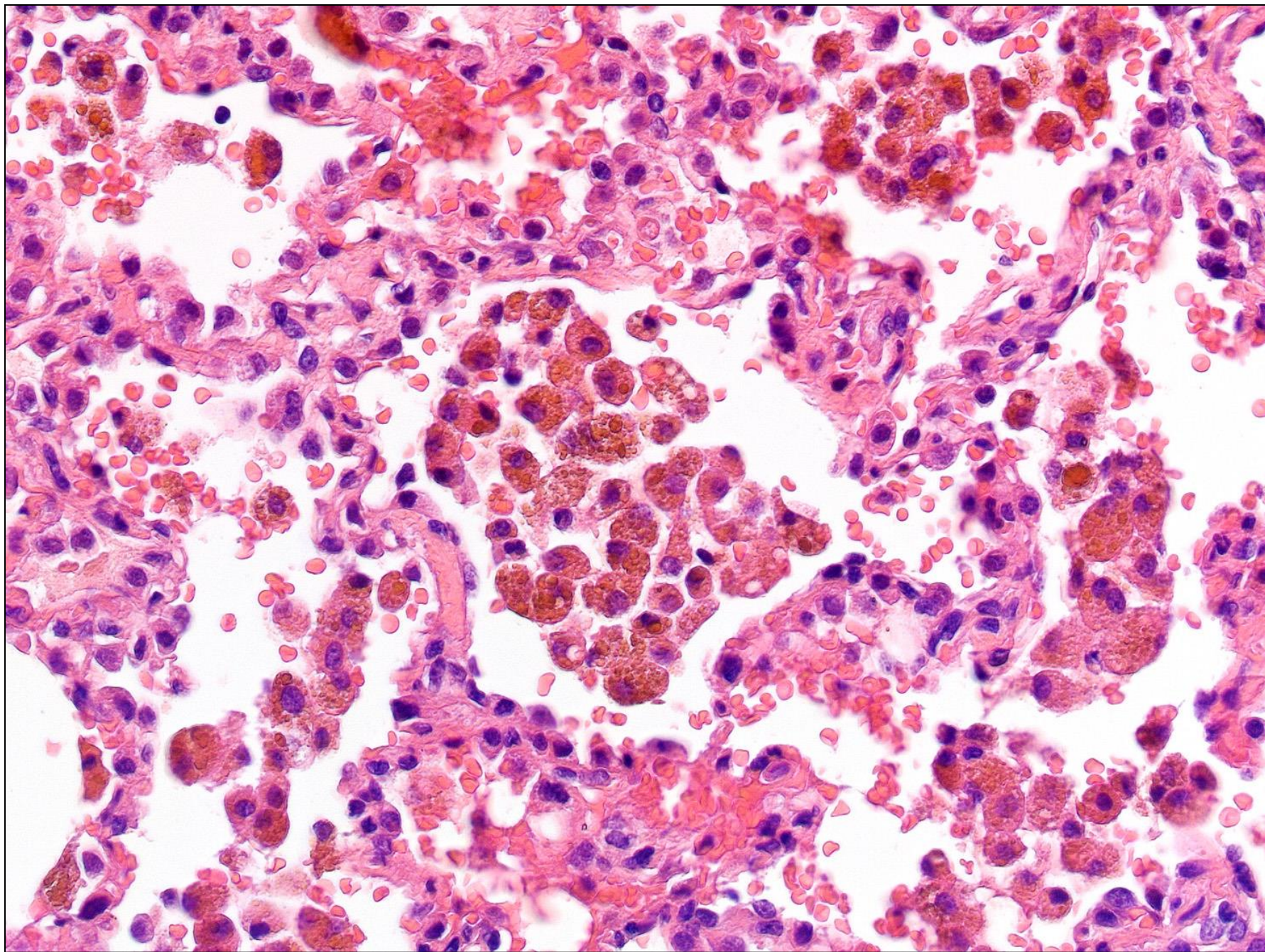




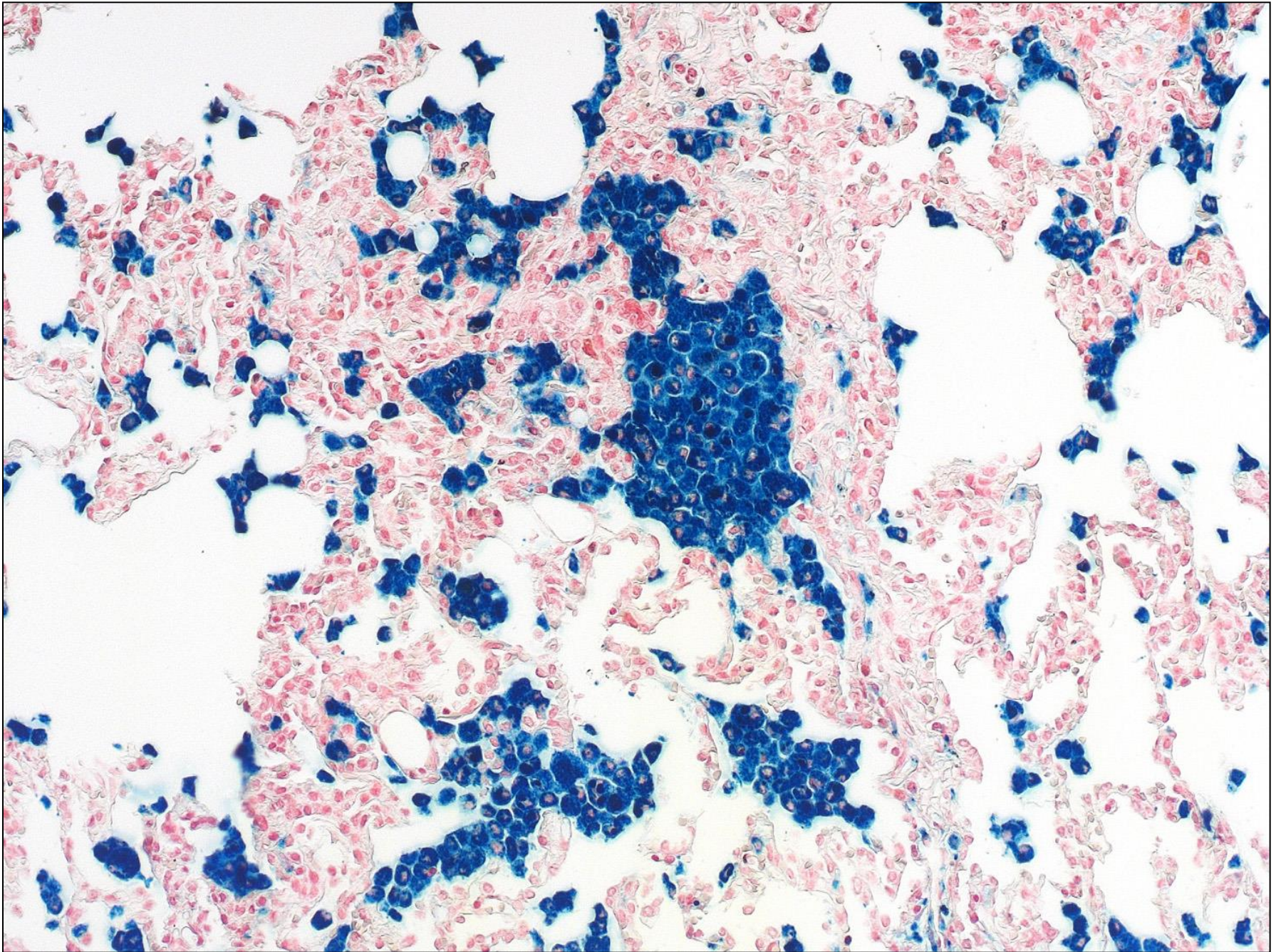
Halálos tüdővérzés
egybefolyó gócai
klinikailag fel nem
ismert SLE esetében

23 éves nő. 2 hete köhög,
gyenge, fullad;
MRTG: kiterjed foltos
fedettség;
b. mellűrben
folyadékgyülem.
Fáj a térde, a válla.
2 + proteinuria,
üledék: 25 vvt,
se-creatinin 180 $\mu\text{mol/L}$;
Haematokrit: 26

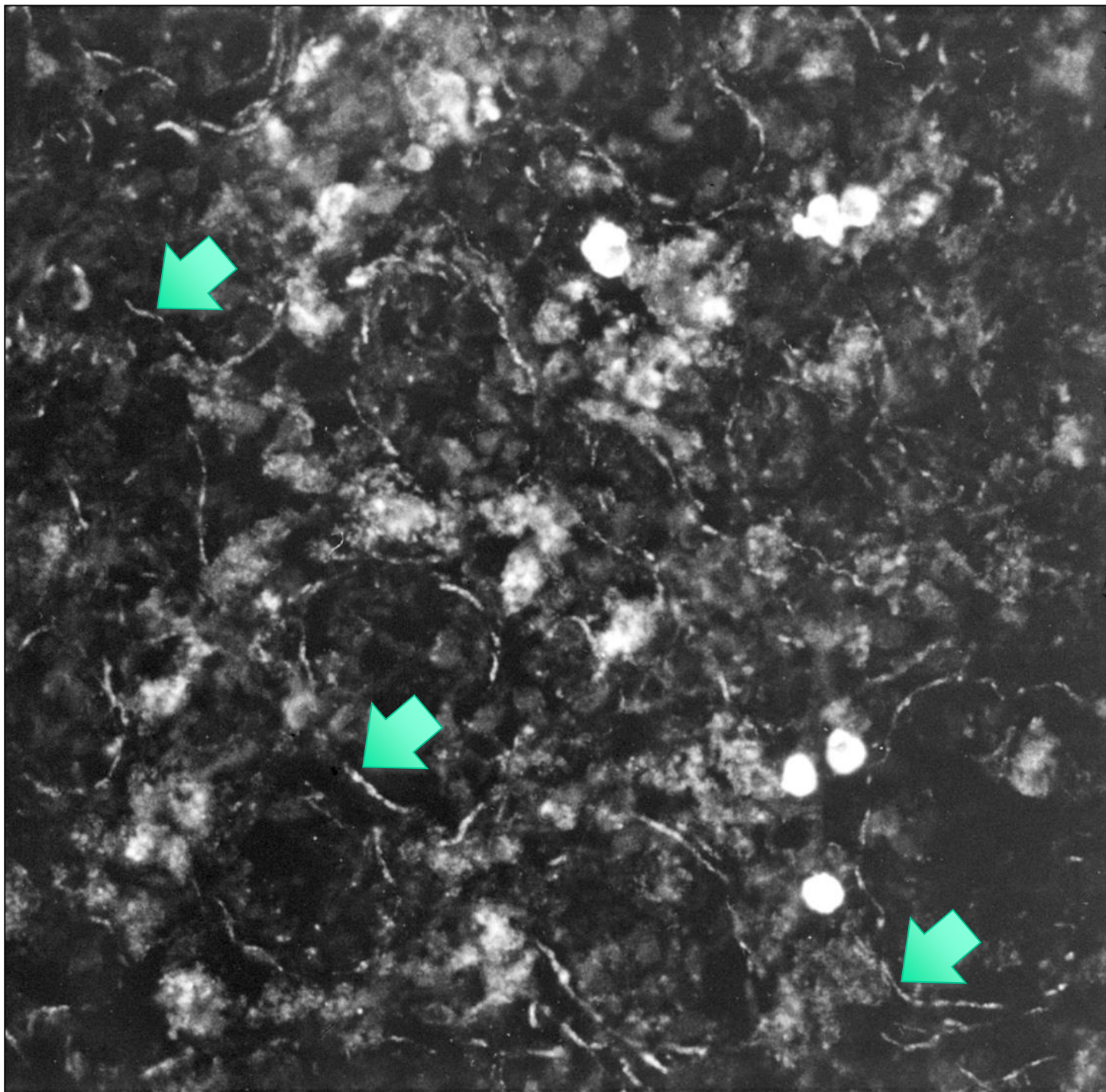
Az alveolusokban vvt-k és barna pigmentet tartalmazó ma-ok



Berlini-kék festéssel a barna pigment haemosiderinnek bizonyult



Tüdő IF
vizsgálata:
IgG-tartalmú
IC-ek
az alveolusok
basalis
membranja
mentén (nyíl).
A tüdővérzést
az IC-alveolitis
okozta



RHEUMATOID ARTHRITIS

- Súlyos, szimmetrikus, az ízületi porcot elpusztító polyarthrititis + szisztémás érintettség (subcutis, erek, tüdő, stb.)
- Fehér emberekben gyakori; jóval gyakoribb nőkben; többnyire 30-50 év között kezdődik
- Auto-antitestek: **betegségre specifikus** - anti-citrullinated protein antibody (ACPA); a betegség aktivitását jelzi a rheuma faktor-pozitivitás (RF; autológ IgG Fc része ellen termelődött IgM)

Pathogenesis

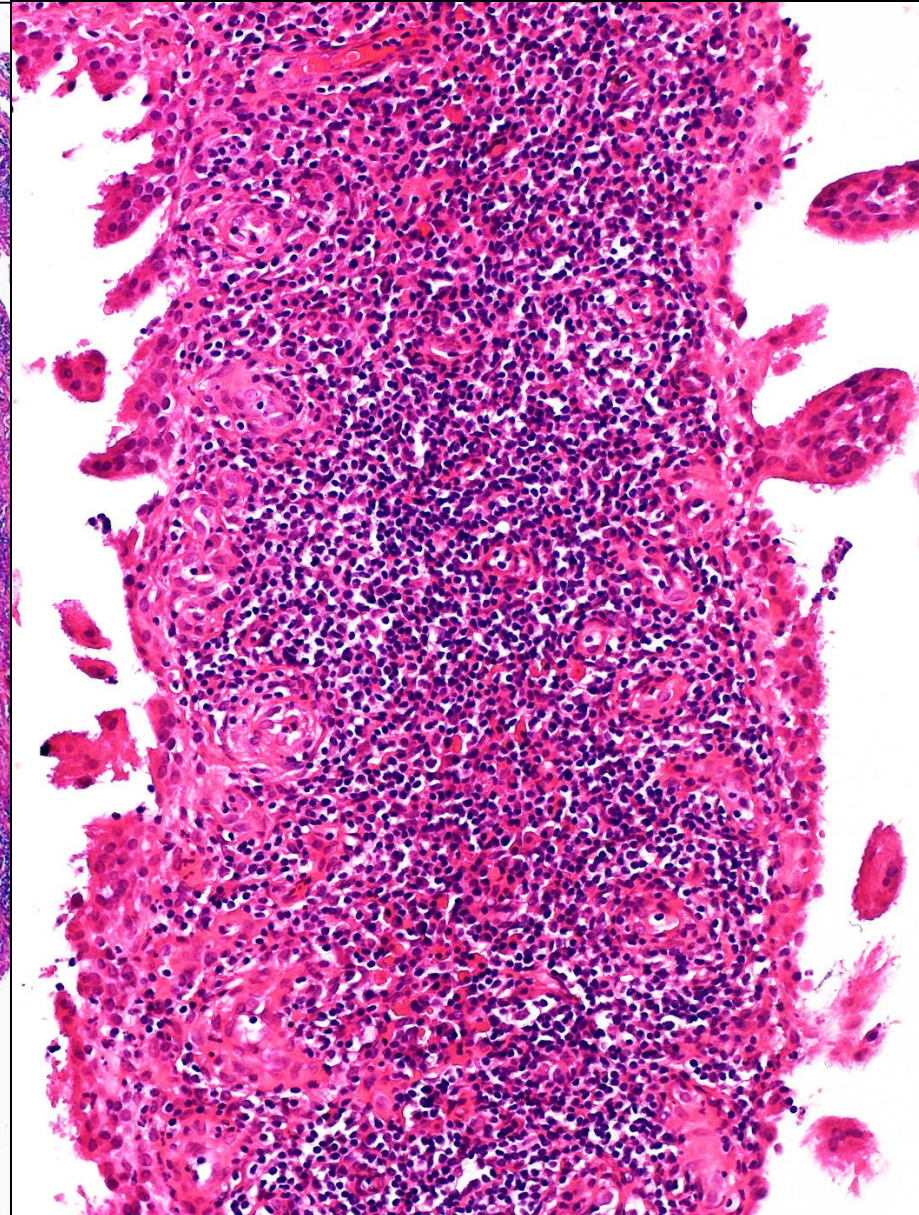
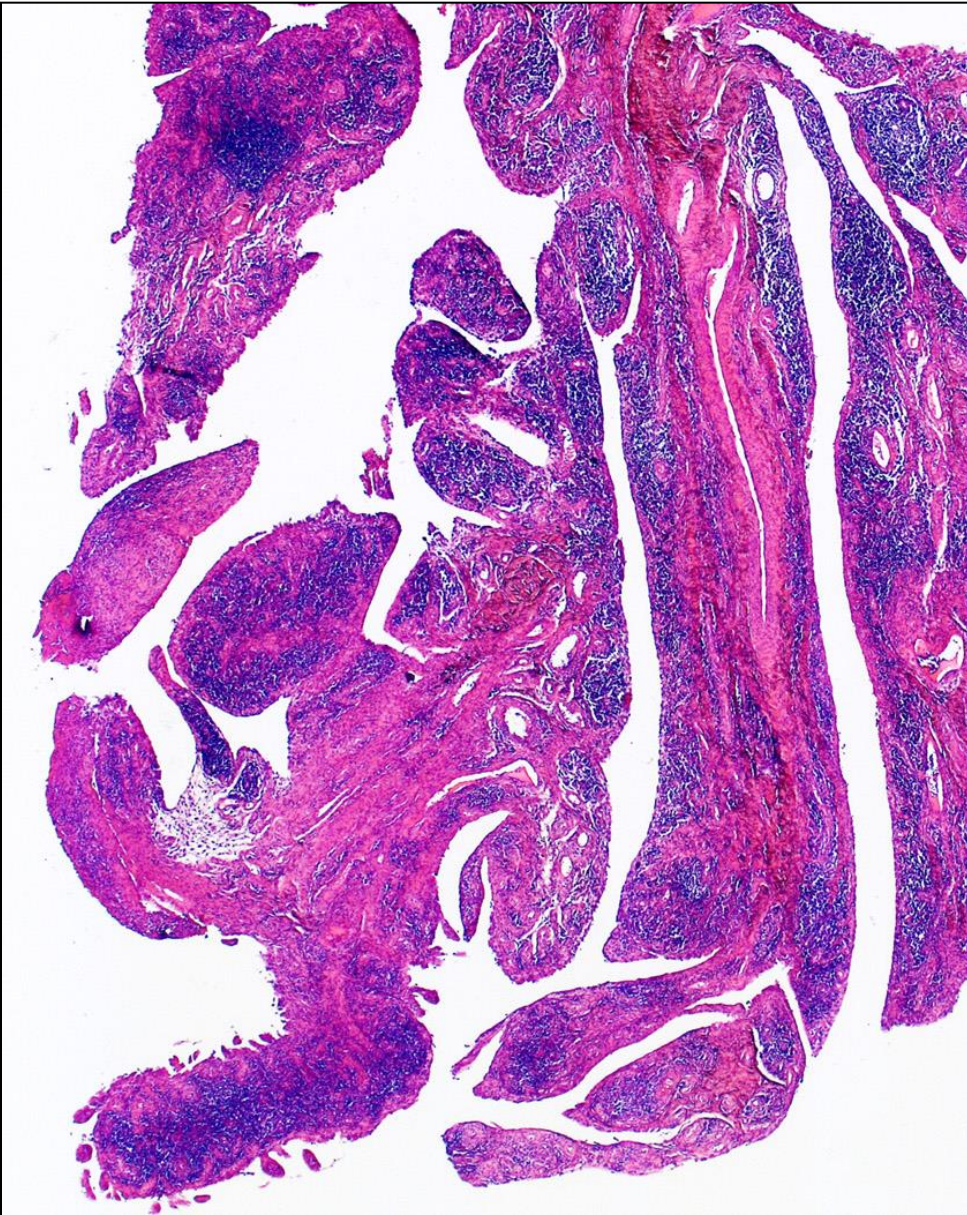
- Genetikailag fogékony egyénben környezeti hatásra (fertőzés, dohányzás) az ízületek saját antigénjei enzimatikusan, pl. citrullináció révén módosulnak
- $CD4^+$ T_H1 és T_H17 T-sejt-közvetítette synovitis (TNF ↑) → az ízületi porc károsodik
- B-sejtek aktivációja → plasmasejtekké alakulnak → autoantitestek termelése (ACPA, RF, stb.) → felerősítik a synoviális gyulladást, reumatoid csomókat, valamint vasculitist okoznak

Az arthritis jellegzetességei

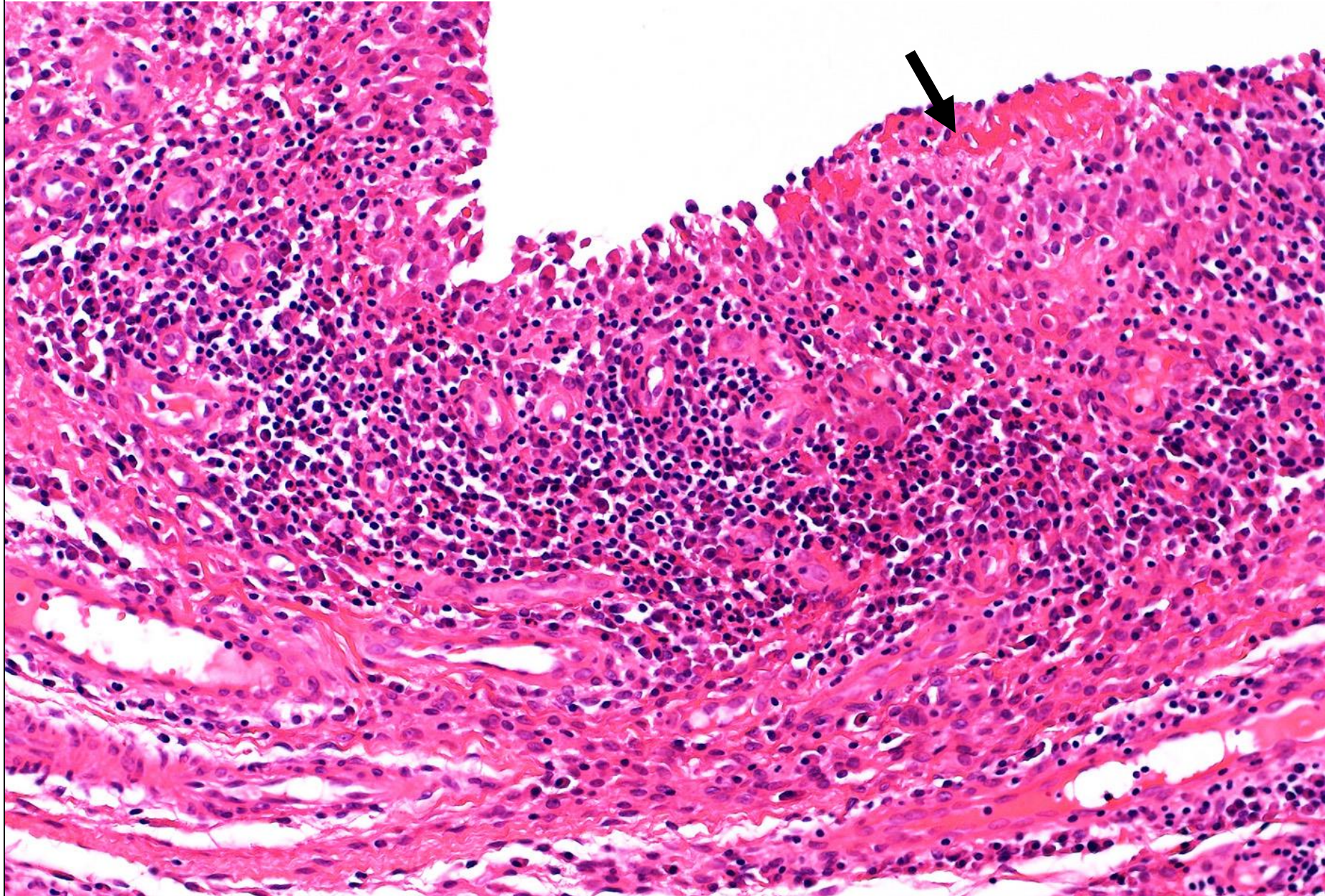
- A **kis ízületekben**, így a kéz és a láb proximalis interphalangealis és metacarpophalangealis ízületeiben alakul ki
- A nagy ízületek (boka, térd, csukló, könyök, váll) is megbetegedhetnek
- FM: idült proliferatív synovitis

FM: idült proliferatív villosus synovitis

A synovium bolyhos, kesztyűujszerű proliferációja



A synoviális felszínen fibrin (nyíl), alatta ly-k, plasmasejtek,
macrophagok és neutrophilek;



Az arthritis jellegzetességei

- A **kis ízületekben**, így a kéz és a láb proximalis interphalangealis és metacarpophalangealis ízületeiben alakul ki
- A nagy ízületek (boka, térd, csukló, könyök, váll) is megbetegedhetnek
- FM: idült proliferatív synovitis:
a synovium kesztyűujjszerű gyulladásos proliferációja,
a bolyhokat ly-k, pls-ek, ma-k, ng-k szűrik be, a synovium felszínén fibrin

Synovitis következményei

- A gyulladásos szövetszaporulat kitölti az ízületi üreget, rákúszik az ízfelszíni porcra
(pannusképződés)
- A lobsejtekből enzimek szabadulnak ki, megemésztődik és elpusztul az ízületi porc
(fájdalom!)
- A pannus granulatiós szövetté alakul → elmeszesedik → az ízfelszínek összezsugorodnak:
ankylosis → megszűnik az ízület működése

RA: radiológiailag erosiv arthritis



Prof. Pokorny Gyula, Rheumatologia

Extraarticularis elváltozások

- Periarticularis lágyrészekben oedema + gyulladás: orsószerűen duzzadt ízületek
- Periarticularis myositis → izmok sorvadása
- A kéz kisízületei kalapácsszerű pozícióban, ulnaris deviatióban immobilizálódnak

RA: orsószerűen duzzadt kisizületek, sorvadt izmok

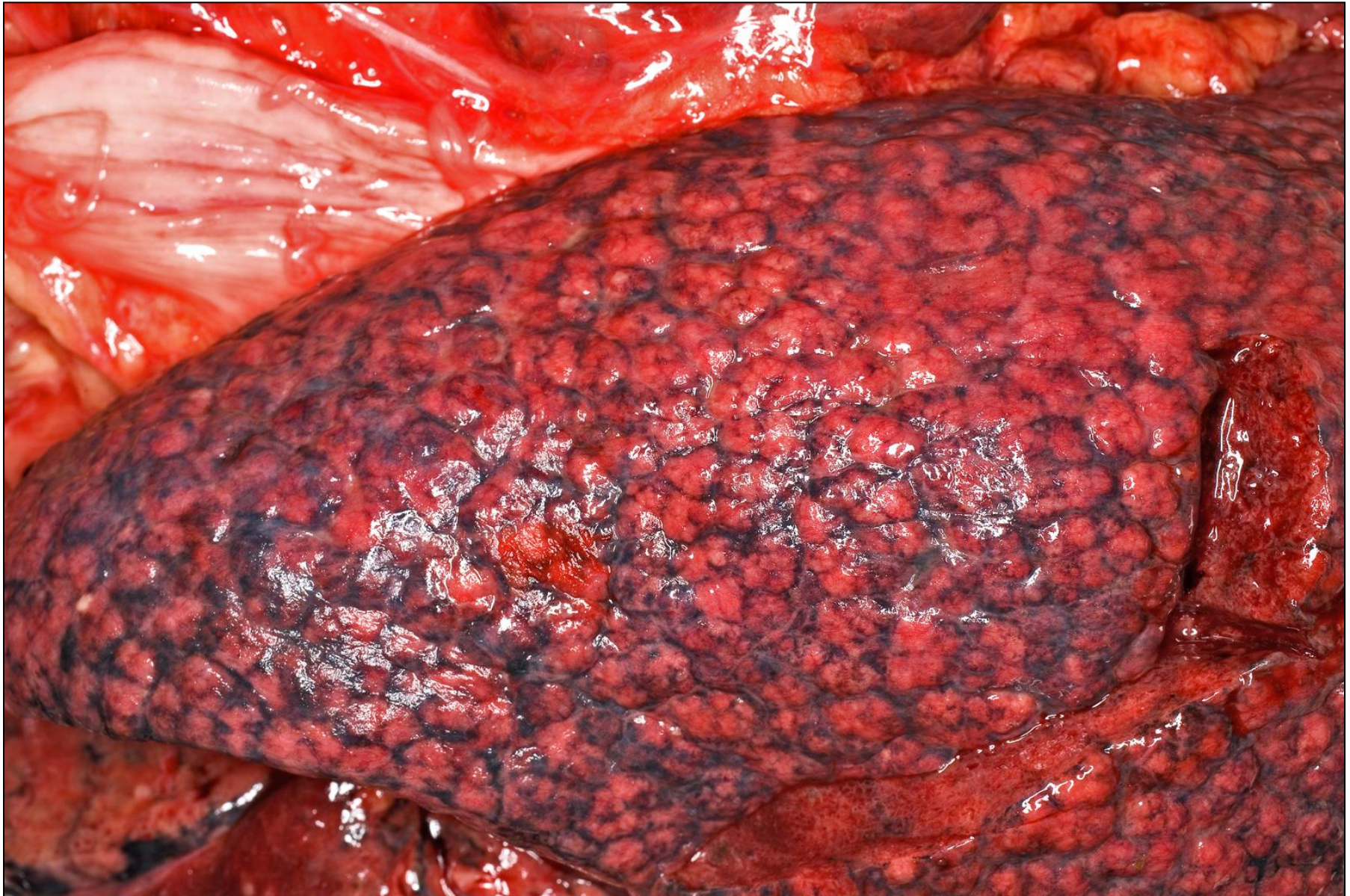


Prof. Pokorny Gyula, Rheumatologia

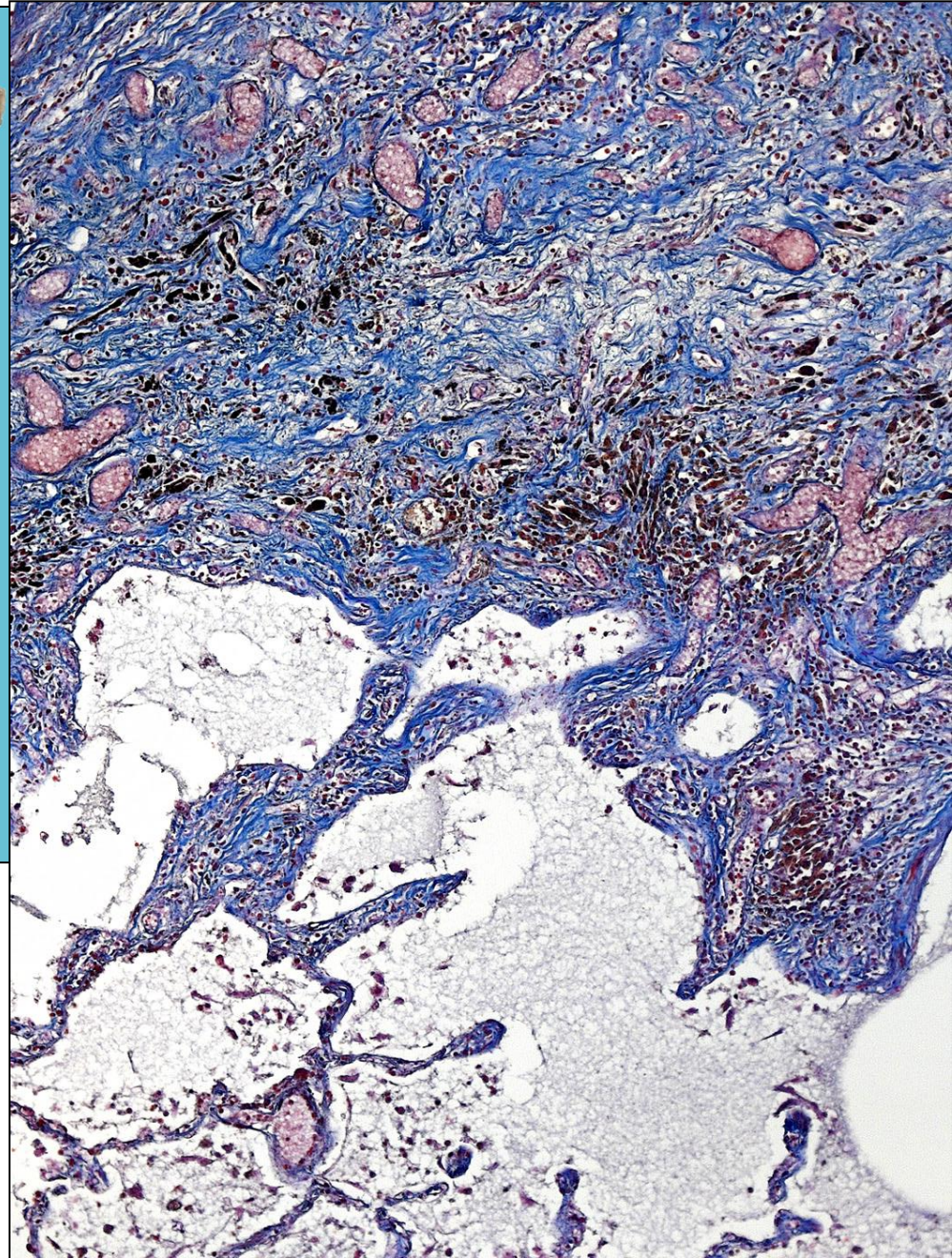
Eltérések egyéb szervekben - PASASS

- **P**ulmonalis fibrosis
- **A**naemia
- **S**jögren sy: szem- és szájszárazság
- **A**rteritis: acut necrotizáló gyulladás kisartériákban; okozhat Raynaud-jelenséget, lábszárfekélyt, tápcsatornai erosiókat
- **S**erositis: pleuritis és/vagy pericarditis
- **S**ubcutan rheumatoid csomók a kar és a könyök extensor felszínén

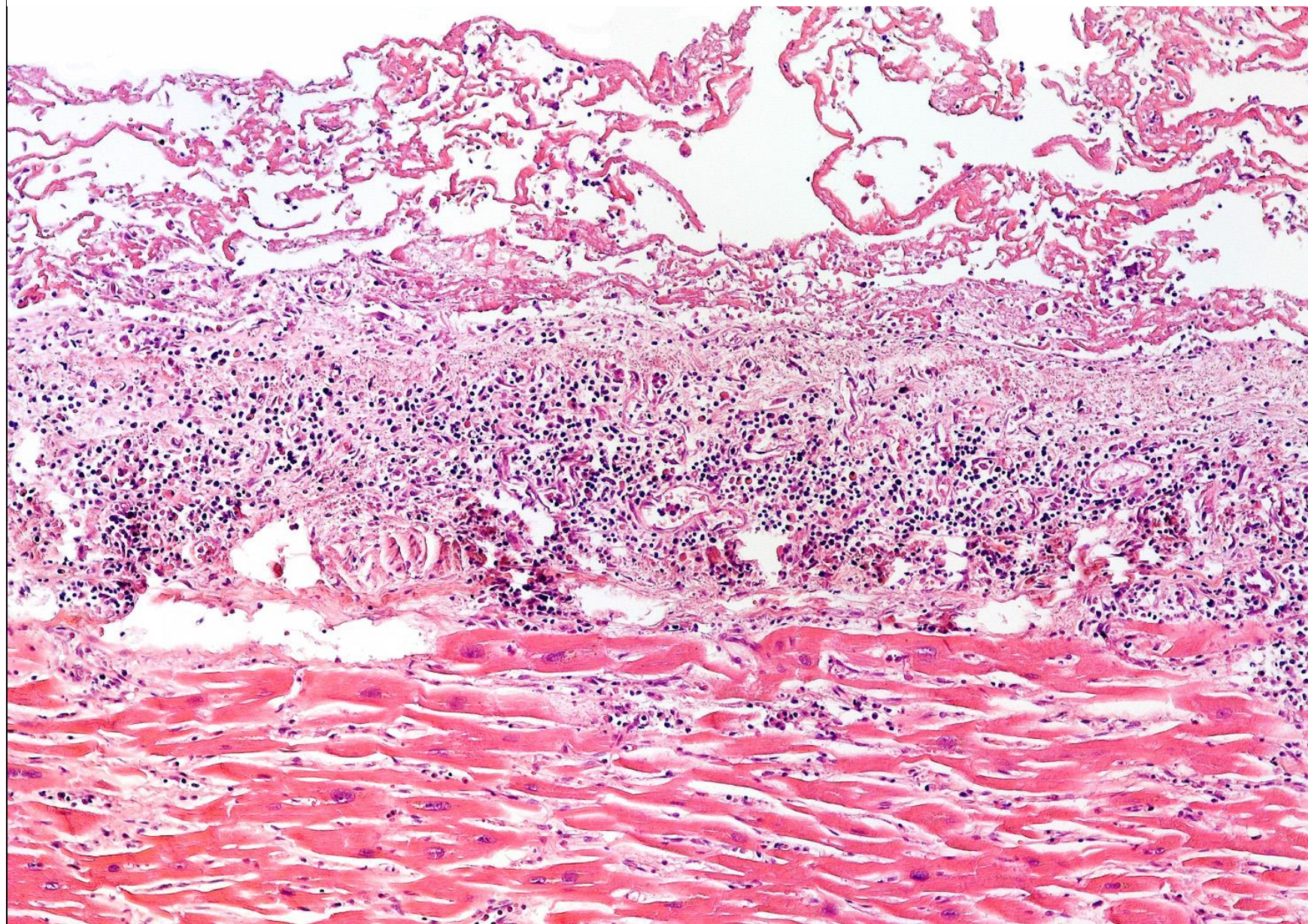
Tüdőfibrosis – a pleurális felszín utcakövezetszerű



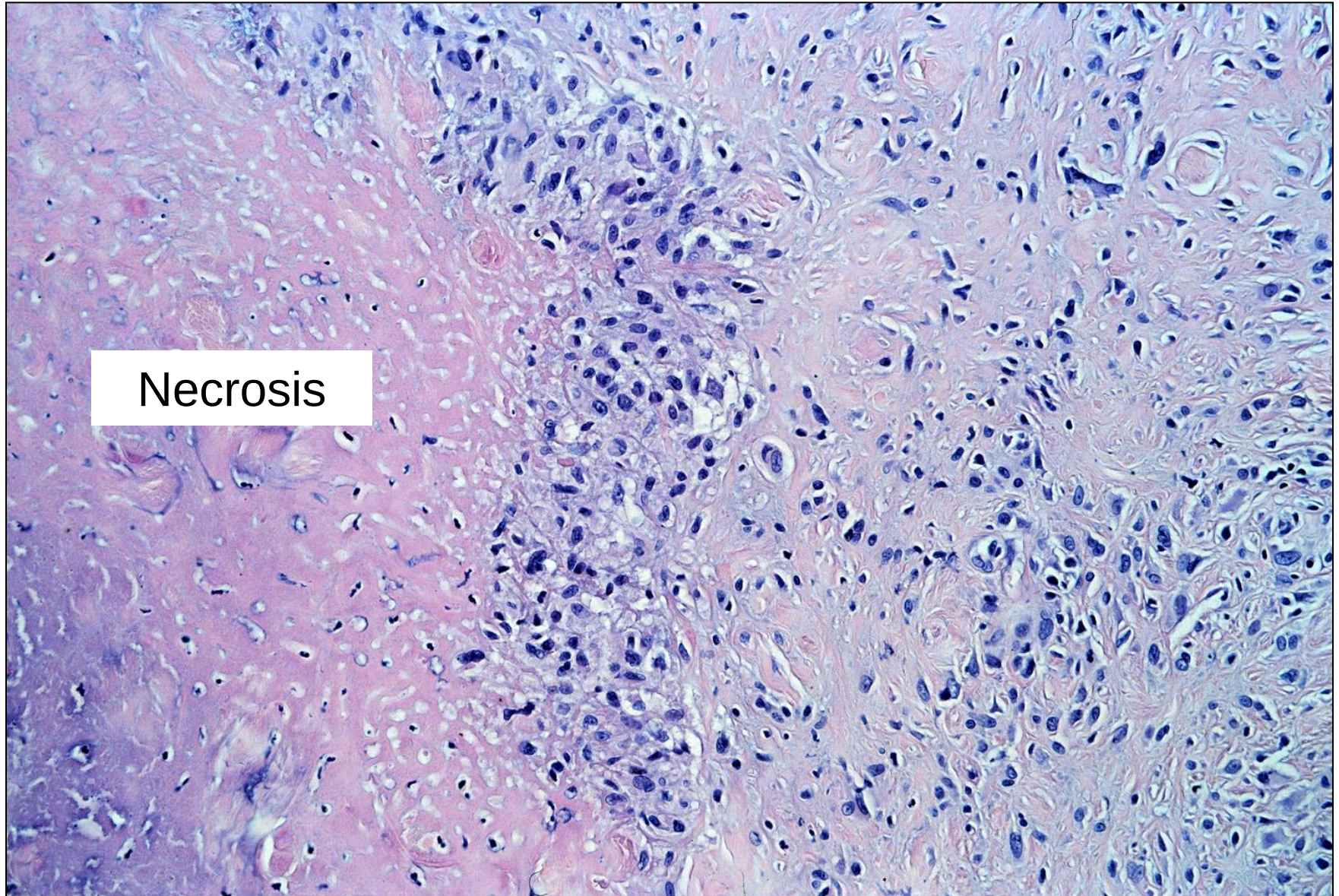
Tüdőfibrosis (lépessméztüdő; fibrosis -kék)



Pericarditis. A felszínen fibrin, a subepicardialis zsírszövetben mononuclearis sejtes beszűrődés



Rheumatoid csomó: centralis fibrinoid necrosist granulomatosus gyulladás övez



Kórlefolyás

- Az érintett ízületek duzzadtak, melegék, fájdalmasak, reggel merevek → mozgáskorlátozottság; a betegek egy része mozgásképtelenné válik, tolószékbe kényszerül
- Kialakulhat AA-amyloidosis
- Jó hír: az ankylosis kockázatát az anti-TNF terápia csökkentette

A kezelés mellékhatásai

- Antirheumaticum (NSAID): peptikus fekély; erosiv gastritis
- Steroid: diabetes, osteoporosis, femurfej necrosis, peptikus fekély
- Anti-TNF-therápia: a tbc iránti fogékonyság növekszik

Halálokok

- Az immunszuppresszív terápia során fellépő fertőzés
- Tüdőfibrosis → légzési elégtelenség
- Ágyban fekvés szövődményei

GYERMEKKORI IDIOPATHIÁS ARTHRITIS

- 16 év alatt jelentkezik; a pathogenesis nem ismert pontosan
- A betegek 80%-a „kinövi”
- Klinikai megnyilvánulása:
 - oligoarticularis: 1-4 ízület beteg
 - polyarticularis: 5 vagy több ízület beteg
 - szisztémás (Still-betegség; ritka): heveny kezdet, polyarthrititis, láz, leukocytosis, bőrpír, serositis, hepatosplenomegalia, lymphadenomegalia

SPONDYLARTHROS ANKYLOPOIETICA

(Bechterew-kór)

- HLA-B27 haplotípusú, középkorú férfiakban alakul ki
- A csigolyák ízületeiben és a sacroiliacalis ízületben idült synovitis, következmény: az ízületek csontos ankylosisa → megszűnik a gerinc mozgása: flexio, rotatio
- Betegek egyharmadában arthritis egyébütt (csípő, térd, váll)

Bechterew kór:
A gerincoszlop ízületei
és az anulus fibrosusok
elmeszesedtek



Pokorny Gyula, Rheumatologia

REITER SY

- Triász: az alsó végtagok és a csigolyák ízületeiben arthritis + conjunctivitis + nem-gonorrhéás urethritis
- Az autoimmun reakciót tápcsatornai vagy urogenitalis fertőzés előzi meg
- 20-30 éves, HLA-B27 haplotípusú férfiakban jelentkezik

SCLERODERMA

- Excesszív fibrosis **a bőrben** $\pm$ a tápcsatornában, a vesében, a tüdőben és egyéb szervekben
- Jóval gyakoribb nőkben; 40 év körül kezdődik
- Tipusai: diffúz, ill. lokalizált scleroderma

Pathogenesis

Genetikailag fogékony egyénben

- Saját antigének T-sejt aktivációt váltanak ki → macrophag aktiváció → TGF- β , PDGF, IL-13 kínálat → aktiválódnak a dermalis fibroblastok → progresszív kollagéntermelés
- A kisarteriák ismeretlen okú endothelkárosodása → obliteratív intima fibrosis → ischaemiás károsodás → fibrosist serkent
- B-sejt aktiváció → anti-nuclearis antitestek képződnek

DIFFÚZ SCLERODERMA (systemás sclerosis)

- A dermalis fibrosishoz korán társul viscerális érintettség
- Halálos
- **Betegségre specifikus:** DNS topoizomeráz I-ellenes antitest

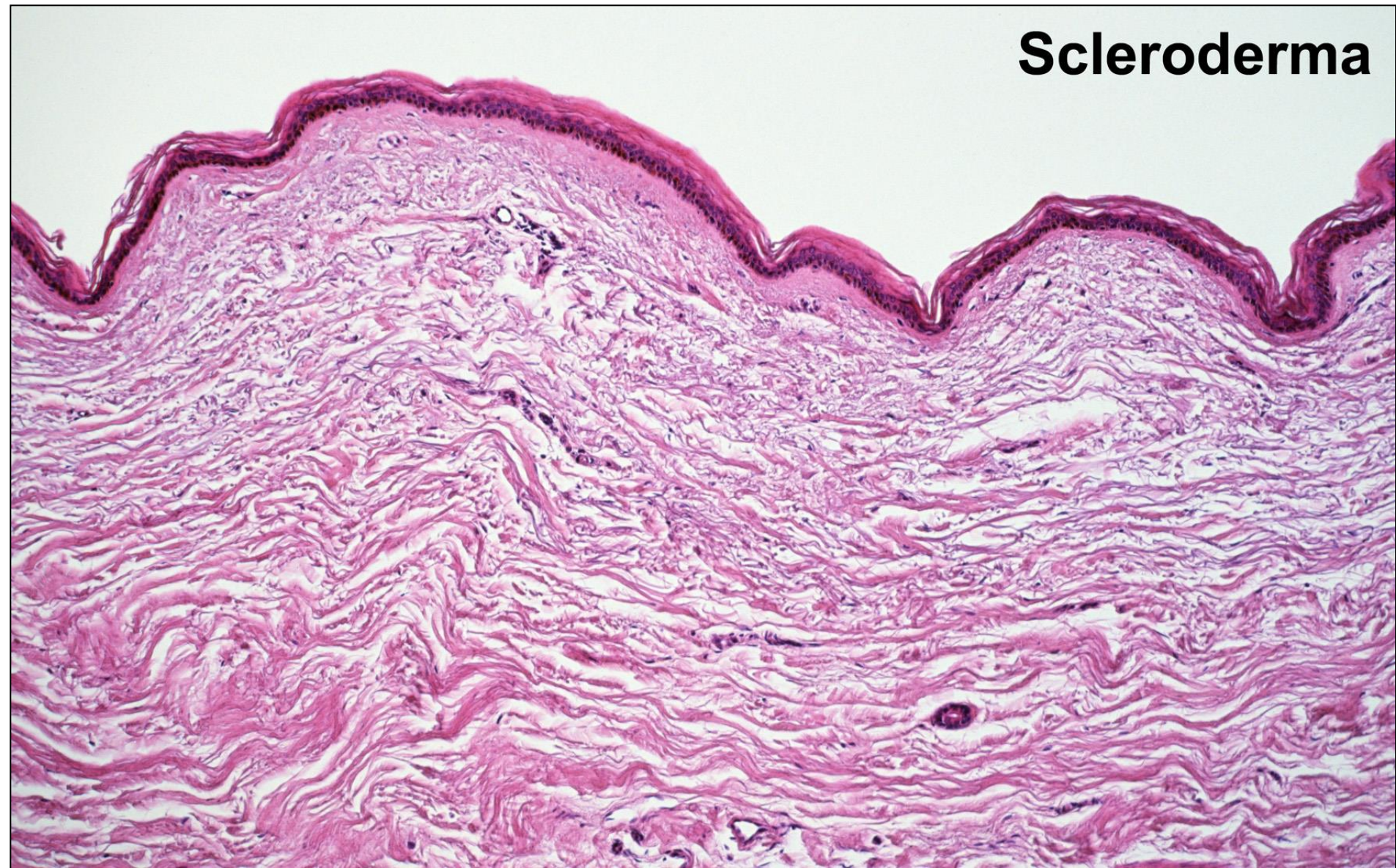
Morfológia

Bőr

- Megvastagodott, feszes; főként a kezek, és az arc
- FM: dermalis fibrosis; az epidermis és a járulékos képletek sorvadtak
- A dermalis fibrosis akadályozza az ujjak mozgását, maszkszerű arc

Nagymérvű dermalis fibrosis, a járulékos képletek eltűntek, az epidermis sorvadt.

Scleroderma



A dermalis fibrosis akadályozza az ujjak mozgását



Prof. Pokorny Gyula, Rheumatologia

Sclerodermás beteg maszkszerű arca

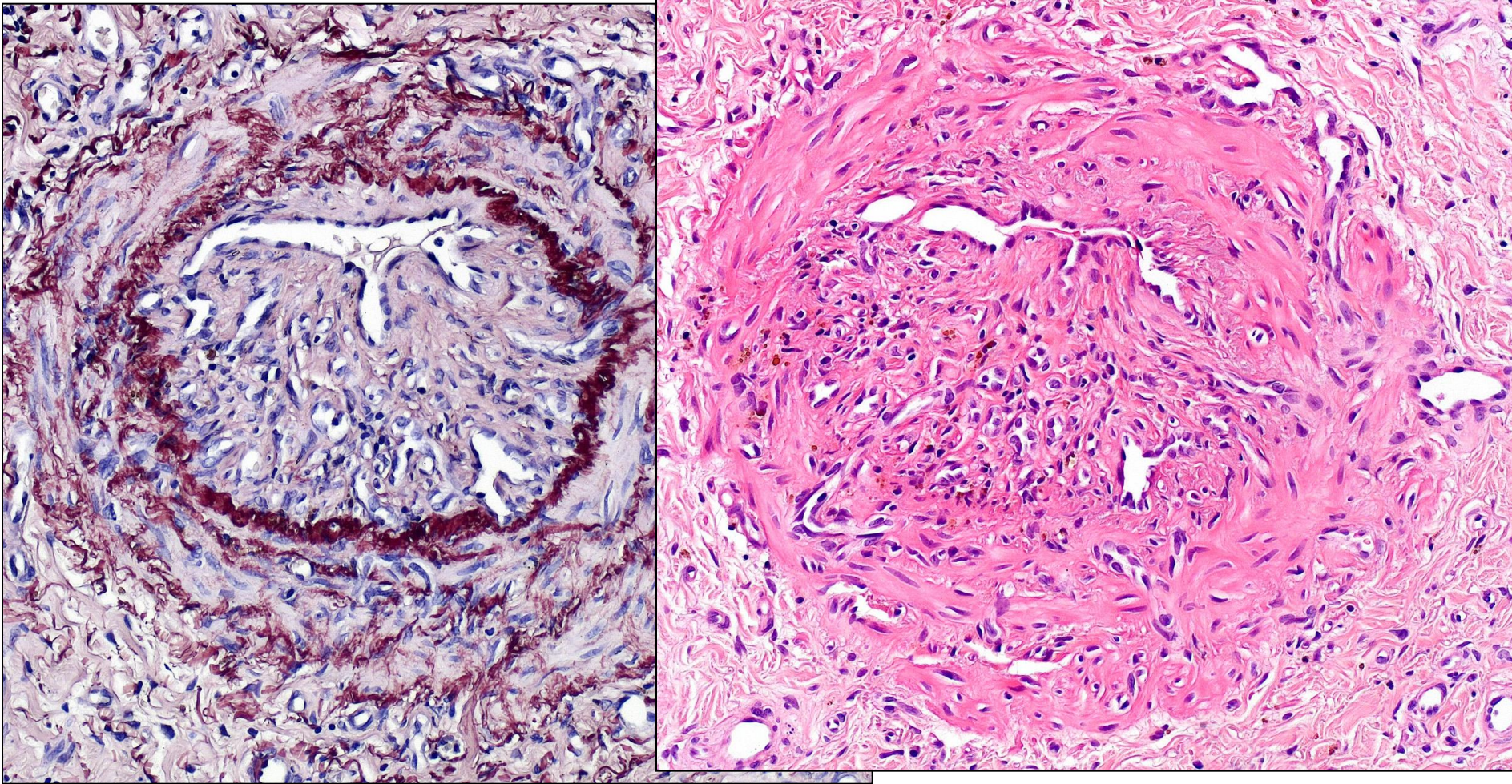


Prof. Pokorny Gyula, Rheumatologia

Ujjak

A kiserek obliteratív károsodása → Raynaud-jelenség
→ gangraena is kialakulhat → autoamputatio

A digitális arteriákban intimalis fibrosis → a lumen fokozatosan szűkül



Lábujjakban gangraena → autoamputatio



Ondrik Zoltán, Fresenius Dialysis Állomás, Szeged

Tápcsatorna

- Az izmos fal kollagenizációja; kísérobliteráció miatt kifelékélyesedés
- Nyelőcső: motilitászavar → dysphagia
- Vékonybelek: malabsorptio

Vese

- Aff. arteriolák: fibrinoid necrosis → súlyos hypertensio, veseelégtelenség

Tüdő

- Kiserekben obliteratív intima-fibrosis → interstitialis fibrosis és pulmonalis hypertonia → lépesméztüdő, idült cor pulmonale

Halálokok

- Hypertensiv krízis: roncsoló agyvérzés, heveny bal kamra elégtelenség
- Veseelégtelenség
- Tüdőfibrosis: idült jobb kamra elégtelenség, légzési elégtelenség

LOKALIZÁLT SCLERODERMA

- Enyhe cutan érintettség (ujjak, arc); pulmonalis hypertensio későn
- A kórlefolyás kedvező
- **Betegségre specifikus:** anti-centromer antitest

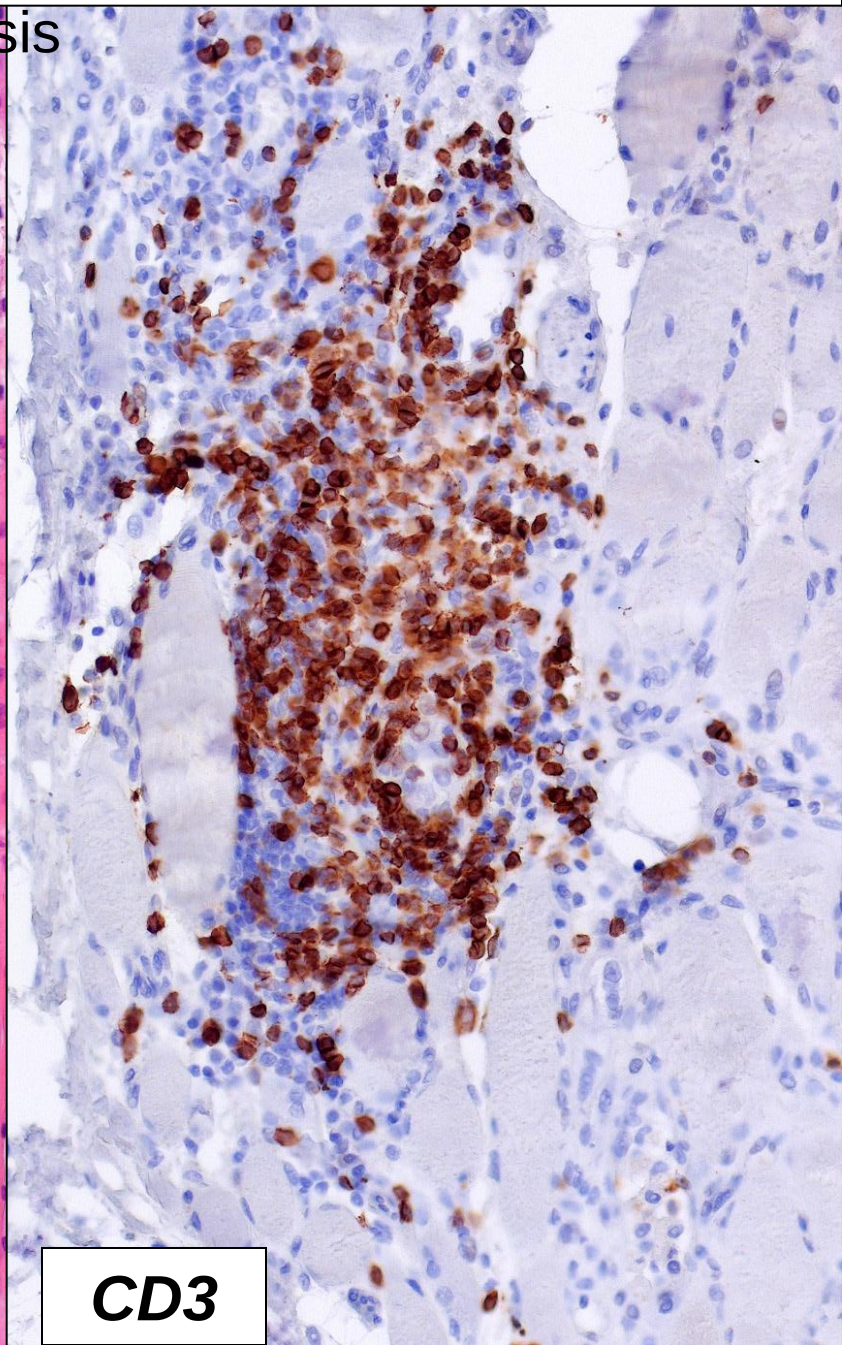
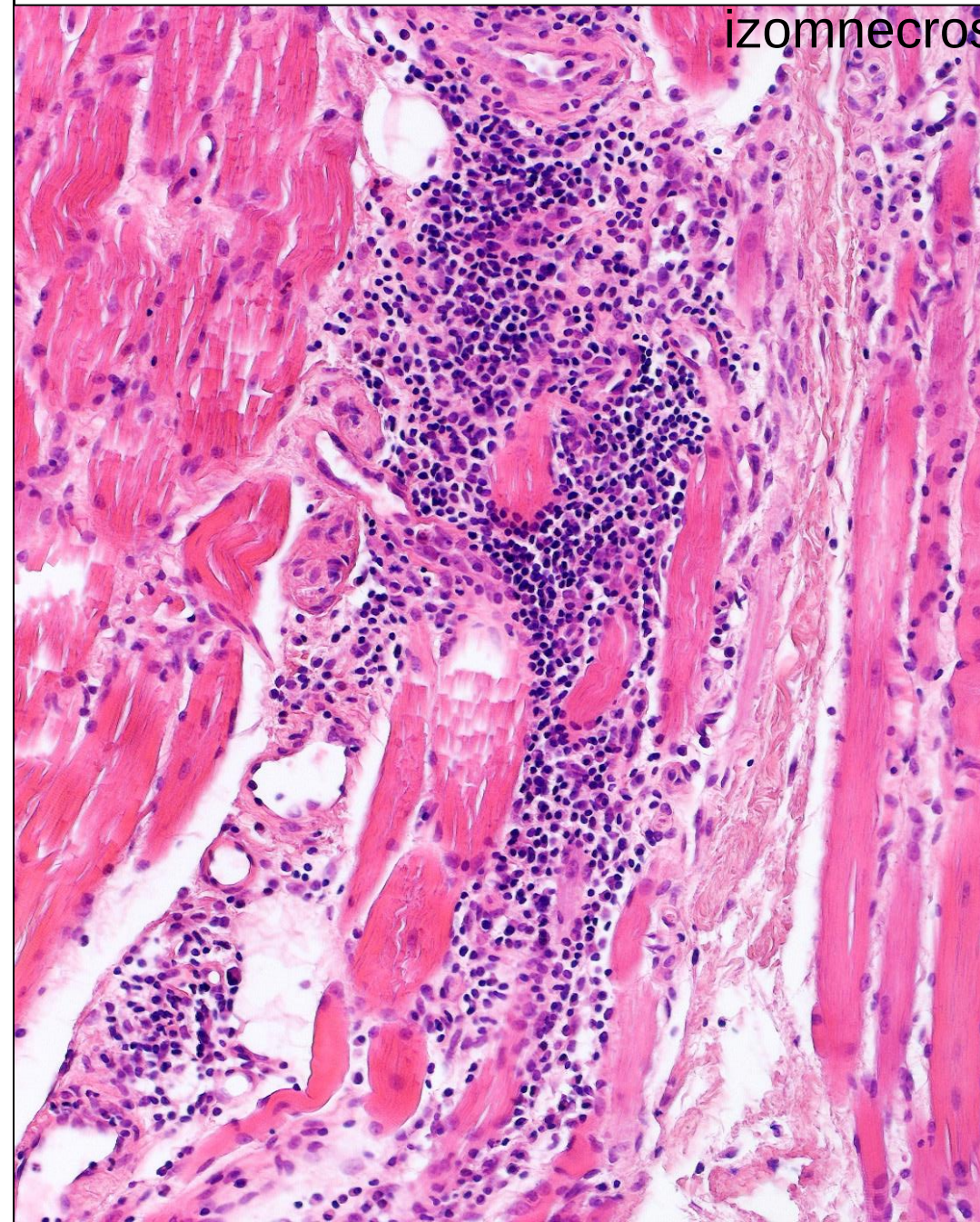
MYOSITISEK

- Polymyositis
- Dermatomyositis
- Inklusív test myositis

POLYMYOSITIS

- Felnőttekben kialakuló, ismeretlen etiológiájú betegség
- A harántcsíkolt izmokat cytotoxikus T ly-k károsítják
- **Betegségre specifikus antitest:** a hisztidil-t-RNS szintetáz; sajnos a szenzitivitása alacsony

**Polymyositis, korai: T-ly-kban gazdag izomrost infiltratio,
izomnecrosis**



CD3

Polymyositis, késői: súlyos izomatrophia, fibrosis, lipomatosis



Morfológia

- Korai elváltozások: CD8⁺ T ly-ákban gazdag beszűrődés az izomrostok közötti interstitiumban, ráterjed az endomysiumra → izomrost necrosis
- Késői elváltozások: izomrost atrophia, az interstitiumban: fibrosis, zsírsejtes infiltratio

Klinikum

- Lappangva kialakuló kétoldali, szimmetrikus, kezdetben a törzsközei, ún. proximális izmokban jelentkező gyengeség és myalgia
- Kreatin kináz ↑ (*izomrost necrosis laboratóriumi jele*)
- Egyre nehezebb a székből való felállás, a lépcsőn járás, a fésülködés; dysphagia az esetek 1/3-ában

Kórjóslat

Ha az immunszuppresszív th eredménytelen → ágyban fekvés szövődményei vagy légzőizom elégtelenség → exitus letalis

DERMATOMYOSITIS

- Polymyositis + a felső szemhéjon bőrpír + szemkörüli oedema; hámló foltok a kéz ízületei felett (Gottron-papulák)
- Gyermekekben, felnőttekben egyaránt jelentkezik; a felnőtteknél gyomor-, petefészek-, tüdőrák állhat fenn
- FM: a necrotizáló myositis az izomfasciculusok kiserei körül a legkifejezettebb

Dermatomyositis: a bőrpír a felső szemhéjra is ráterjed



Pokorny Gyula, Rheumatologia

INCLUSIÓS TEST MYOSITIS

Pathogenesis

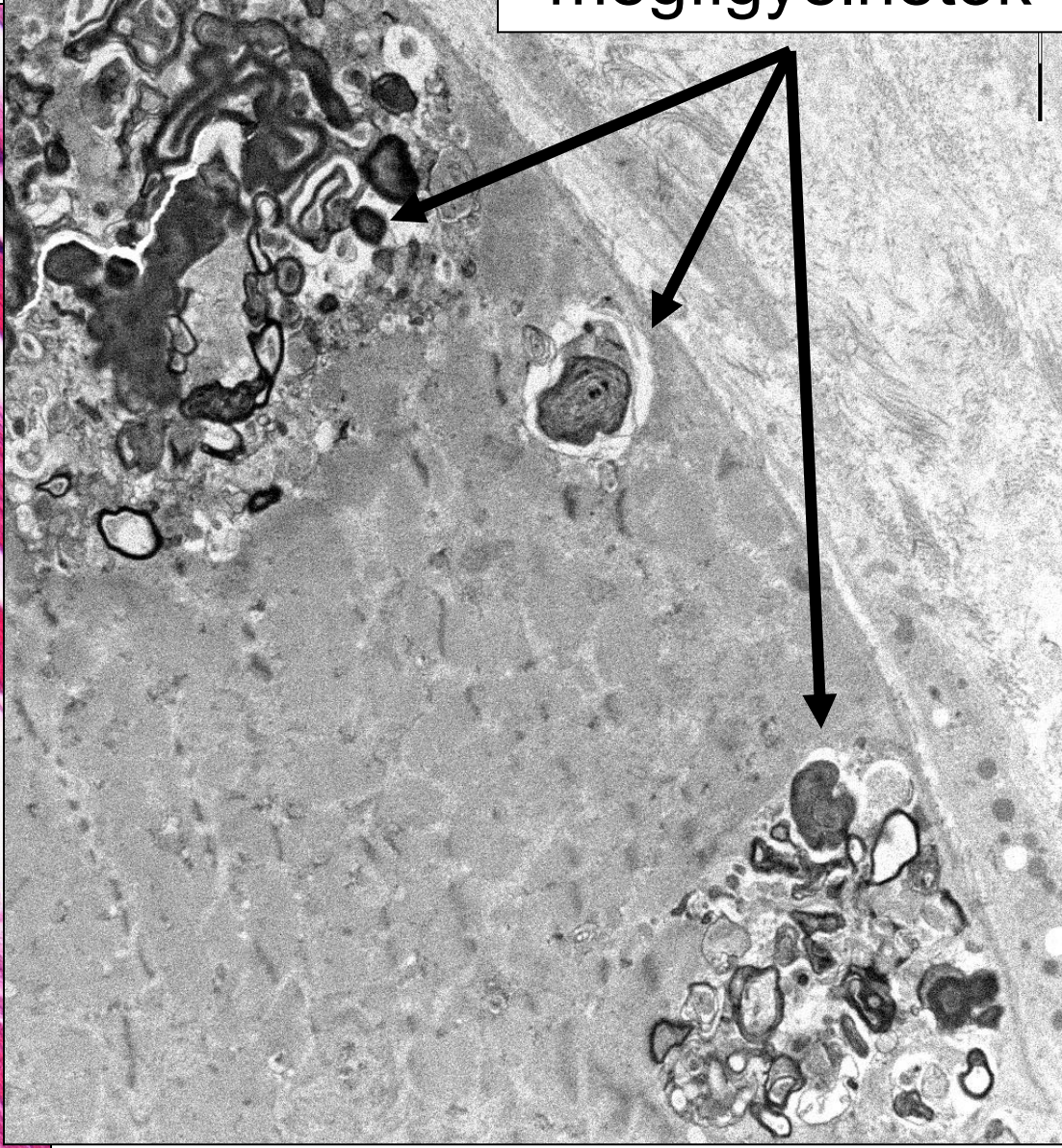
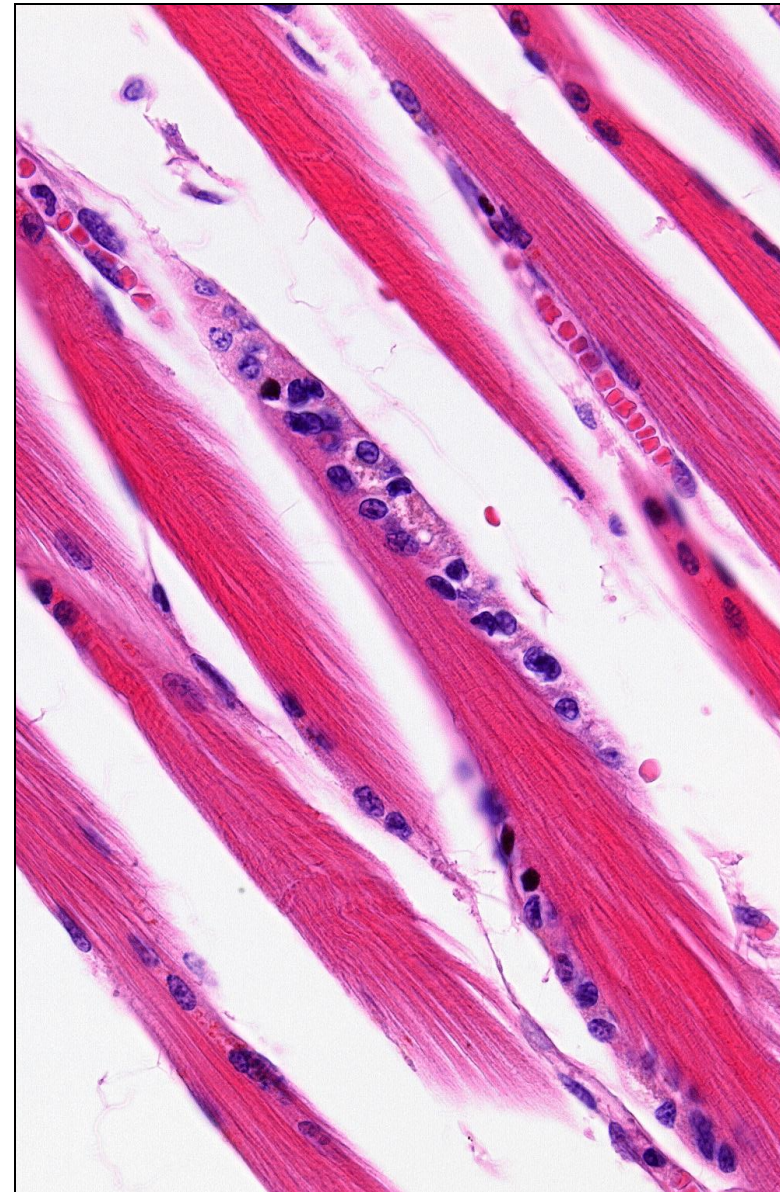
- Korosodáshoz társuló izombetegség
- Az izomsejtekben β -amyloid és foszforilált tau fehérje → az izomfehérjék hajtogatódási zavara? (a molekulák térszerkezete megváltozik, egymással aggregálódnak; a folyamat hasonlít az Alzheimer kórhoz)

Morfológia

- Kezdetben endomysialis lymphocytás beszűrődés + a myocytákban fagyasztott metszeten gyűrűszerű vacuolumok (inklúziók) + az izomrostokban amyloid depositumok
- A zárványtestek EM-pal megfigyelhetők
- Késői eltérés: az izomrostok sorvadtak, interstitialis fibrosis, lipomatosis

ITM: endomysialis-
san ly-k

A zárványtestek
EM-pal
megfigyelhetők



Klinikum

- 50 év felett jelentkezik
- Kezdetben a distalis izmok érintettek (m. quadriceps femoris, a csukló flexor izmai), az izomgyengeség lehet aszimmetrikus
- Lassú progressio, halál hosszantartó ágyban fekvés szövődményeiben vagy a légzőizmok sorvadása miatt

Szerológiai markerek szisztémás autoimmun betegségekben: összefoglalás

SLE: *kettős spirálú-DNS ellen, anti-Sm*

RA: *ACPA*

Diffus scleroderma: *anti-DNS-topoizomeráz-I*

Lokalizált scleroderma: *anti-centromér antitest*

Polymyositis: *anti-hisztidil-t-RNS szintetáz*

Sjögren sy: *anti-SS-A, anti-SS-B*

Necrotizáló kisérvasculitis: *ANCA*