

12. Szisztémás autoimmun betegségek

SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN BETEGSÉGEK

Az ön-tolerancia elvesztődik $\Rightarrow$ a szervezet a saját antigénjei ellen gyulladásos reakciót indít

- Systemás lupus erythematosus
- Rheumatoid arthritis, 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
- Jóval gyakoribb nőkben; legtöbbször a második-harmadik évtizedben kezdődik
- Lefolyása: kiújul - megnyugszik – kiújul; 10 éves túlélés: 80%

Pathomechanizmus

- Genetikai okból miatt nem törölődnek 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 lymphocytákat $\Rightarrow$ a szérumban magas koncentrációban autoantitestek és immunkomplexek $\Rightarrow$ szövetkárosodás

Az autoantitestek spektruma

- Anti-nuclearis antitestek; **betegségre specifikus**: a kettős spirálú DNS molekula ellenes, ill. a ribonucleoprotein ellenes (anti-Smith) antitest
- Anti-foszfolipid antitestek az endothelsejtek membránjában lévő foszfolipidek ellen $\Rightarrow$ 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

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

Szervi manifesztációk

Egy időben vagy egymás után alakulnak ki

- **Bőr**: dermatitis: az arcon pillangó erythema; napfényre érzékenység
- **Izületek**: migráló polyarthritis a kéz, a térd, a boka ízületeiben $\Rightarrow$ fájdalom, duzzanat, folyadékgyülem; porckárosodás $\emptyset$
- **Perifériás vér**: anaemia és/vagy leukopenia és/vagy thrombopenia
- **Savós hártlyák**: serositis: pericarditis, pleuritis; az exsudatum okozhat szív tamponádot, kompressziós atelectasiát
- **KIR**: antifoszfolipid antitestek $\Rightarrow$ intima proliferáció az agy kisereiben $\Rightarrow$ **görcsrohamok**; keringő, az agy struktúráival reagáló autoantitestek $\Rightarrow$ **pszichiátriai kórképek**: depresszió, szorongás, memóriazavar
- **Vese**: **nephritis**: proteinuria $\pm$ haematuria $\Rightarrow$ veseelégtelenség

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

Lupus nephritis (LN) osztályozása – a vesebiopszia 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 kép: a glomerulusokban aktív és/vagy sclerotizáló léziók

Aktív léziók - kezelhetők

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

Sclerotizáló léziók – irreverzibilisek, nem kezelhetők

- Glomeruláris hegesedés
- Fibrosus adhaesiók
- Fibrosus félholdak

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

Halálok SLE-ben

12. Szisztémás autoimmun betegségek

- Opportunista fertőzés az immunszuppresszív kezelés következményeként
- Végstádiumú vesebetegség szövődményei
- Cerebrális lupus
- Tüdővérzés immunkomplex alveolitis miatt

RHEUMATOID ARTHRITIS

- Súlyos, szimmetrikus, az ízületi porcot elpusztító polyarthritis + szisztémás érintettség (subcutis, erek, tüdő, stb.)
- Fehérékben 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 $\uparrow$) $\Rightarrow$ az ízületi porc károsodik
- B-sejtek aktivációja $\Rightarrow$ plasmasejteké alakulnak $\Rightarrow$ autoantitestek termelése (ACPA, RF, stb.) $\Rightarrow$ felerősítik a synoviális gyulladást, rheumatoid 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: a synovium kesztyűujszerű 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 granulációs szövetté alakul $\Rightarrow$ elmeszesedik $\Rightarrow$ az ízfelszínnek összezsugorodnak: **ankylosis** $\Rightarrow$ megszűnik az ízület működése

Extraarticularis elváltozások

- Periarticularis lágyrészekben oedema + gyulladás: orsószerűen duzzadt ízületek
- Periarticularis myositis $\Rightarrow$ izmok sorvadása
- A kéz kisízületei kalapácszerű pozícióban, ulnaris deviációban immobilizálódnak

Eltérések egyéb szervekben

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

Kórlefolyás

- Az érintett ízületek duzzadtak, melegek, fájdalmasak, reggel merevek $\Rightarrow$ 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-terápia: a tbc iránti fogékonyság növekszik

Halálokok

- Az immunszuppresszív terápia során fellépő fertőzés
- Tüdőfibrosis $\Rightarrow$ légzési elégtelenség
- Ágyban fekvés szövődményei

GYERMEKKORI IDIOPATHIÁS ARTHRITIS

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

SPONDYLARTHRTIS ANKYLOPOIETICA (Bechterew-kór)

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

REITER SY

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

12. Szisztémás autoimmun betegségek

SCLERODERMA

- Excesszív fibrosis a bőrben ± 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 $\Rightarrow$ macrophag aktiváció $\Rightarrow$ TGF- β , PDGF, IL-13 kínálat $\Rightarrow$ aktiválódnak a dermalis fibroblastok $\Rightarrow$ progresszív kollagéntermelés
- A kisarteriák ismeretlen okú endothelkárosodása $\Rightarrow$ obliteratív intima fibrosis $\Rightarrow$ ischaemiás károsodás $\Rightarrow$ fibrosist serkent
- B-sejt aktiváció $\Rightarrow$ 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; az arc maszkyszerű

Ujjak

- A kiserek obliteratív károsodása $\Rightarrow$ Raynaud-jelenség $\Rightarrow$ gangraena is kialakulhat $\Rightarrow$ autoamputatio

Tápcsatorna

- Az izmos fal kollagenizációja; kisérobliteráció miatt kifeléyesedés
- Nyelőcső: motilitászavar $\Rightarrow$ dysphagia
- Vékonybelek: malabsorptio

Vese

- Aff. arteriolák: fibrinoid necrosis $\Rightarrow$ súlyos hypertensio, veseelégtelenség

Tüdő

- Kiserekben obliteratív intima fibrosis $\Rightarrow$ interstitialis fibrosis és pulmonalis hypertonia $\Rightarrow$ lépesméztüdő, idült cor pulmonale

Halálokok

- Hypertensív 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:** a hisztidin-t-RNS szintetáz; sajnós a szenzitivitása alacsony

Morfológia

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

Klinikum

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

Kórjóslat

- Ha az immunszuppresszív th eredménytelen: ágyban fekvés szövődményei/légzőizom elégtelenség $\Rightarrow$ exitus letális

DERMATOMYOSITIS

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

INCLUSÍÓS TEST MYOSITIS

Pathogenesis

- Korosodáshoz társuló izombetegség
- Az izomsejtekben β -amyloid és foszforilált tau fehérje $\Rightarrow$ az izomfehérjék hajtogatódási zavara? (a molekulák térszerkezete megváltozik, egymással aggregálódnak; úgy mint Alzheimer kórban)

12. Szisztémás autoimmun betegségek

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

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: *Anti-CCP*

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*