

Pathologie der Autoimmun-, bzw. Autoaggressionserkrankungen

*Semmelweis Universität
II. Institut für Pathologie*



*2016/2017 – Herbstsemester
Dr. med. Tibor Glasz Ph.D.*





Pathologie der Autoimmunerkrankungen

1. Einleitung
 2. Monosystemische Krankheiten
 3. Oligo-, polysystemische Krankheiten
- 
- 
-

1.
Einleitung

Definition

- *Autoimmunerkrankungen*: Krankheitsbilder bei derer Pathogenese humorale und/oder zelluläre Immunreaktionen eine wesentliche Rolle spielen, die sich spezifisch gegen körpereigene Substanzen richten
 - Paul Ehrlich: „*horror autotoxicus*”
 - Paul Ehrlich (1854-1915)
 - deutscher Arzt und Wissenschaftler auf dem Gebiet der Hämatologie, Immunologie, Chemotherapie
 - Entwicklung von Salvarsan (Arsphenamine), erstes Arzneimittel gegen Syphilis
 - Antiserum gegen Diphtherie
 - Nobel-Preis 1908
-

Pathogenese – Allgemeines

- Normal: Immuntoleranz gegen das Eigene (*Autoimmuntoleranz*)
- Durchbruch der Autoimmuntoleranz >> körpereigenes Gewebe wirkt auf das Organismus als pathogen >> Entstehung der Autoimmunkrankheiten/Autoaggressionserkrankungen
- Klinisch gemeinsames Auftreten im Rahmen eines chronisch-rezidivierenden Verlaufs und Autoaggressionsphänomene
- Patho-anatomisch sind entzündliche Gewebszerstörungen typisch
 - chronisch-fibrosierende entzündliche Infiltrate
 - akute Aufflammungen mit fibrinoider Nekrose
- Formalpathogenetischer Hintergrund
 - Immunreaktionen Typs III (organspezifisches Auftreten, immunkomplexindizierte Zellschädigung)
 - Immunreaktionen vom zytotoxischen Typ

Pathogenese – Allgemeines

- Immunreaktionen
 - mittels *komplementbindender* Antikörper gegen Zellen (wie Blutzellen) und Gewebsbestandteile (wie Basalmembran). (a) Zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe spielen typischerweise bei Vaskulitiden eine Rolle (Ablagerung in Gefäßwandstrukturen >> Komplementaktivierung >> Zell- und Gewebsschädigung >> entzündliche Antwortreaktion). (b) Nicht zirkulierende (zellgebundene) Antigen-Antikörper-Komplexe (Zellenoberflächenantigene + Antikörper >> Komplementaktivierung >> Zytolyse)
 - mittels *nicht-komplementbindender* Antikörper gegen Zellrezeptoren. Antikörperwirkung auf Rezeptoren kann zu zellulärer Dysfunktion, d.h. zu (a) Stimulation oder (b) Blockierung führen.
 - mittels *T-Effektorzellen* die mit *Zellenoberflächenantigenen* in Interaktion treten >> Exkretion von Lymphokinen >> Entzündung

Pathogenese – Allgemeines

Typen der Immunreaktionen

- *Immunreaktion I. Typs*

Eine sofortige, IgE-medierte Immunreaktion bedingt durch Freisetzung von Histamin.

- *Immunreaktion II. Typs*

Eine membrangebundene zytotoxische Immunreaktion.

- *Immunreaktion III. Typs*

Eine Immunreaktion ausgelöst durch zirkulierende Immunkomplexe, Schädigung durch entzündliche Begleitreaktion >> z.B. Vaskulitiden

- *Immunreaktion IV. Typs*

Eine zellulär medierte Zytotoxizität >> z.B. Tbc

Pathogenese – Hypothesen der Immuntoleranz

- 1. *Klon-Eliminierungshypothese*
 - autoaggressive, d.h. mit Selbstantigenen in Kontakt gekommene und zur Erkennung von solchen fähige T-Zellklone sollen bereits während der Embryogenese im Thymus beseitigt werden
 - das jedoch vorhandene Vorkommen in sonst gesunden Individuen von geringen autoaggressiven Antikörpertitern wird mit somatischen Zellmutationen erklärt
- 2. *Suppression autoreaktiver Lymphozyten*
 - diese Theorie „erlaubt“ die Existenz von zur Erkennung des Eigenen fähigen Lymphozytenstammzellen, sie wären aber von T-Suppressorzellen unterdrückt, indem diese die selbstantigenerkennenden Rezeptoren der autoreaktiven Lymphozyten blockieren
 - dagegen kann eine T-Helfer Stimulation wirken, die die B-Zellen-Produktion von autoreaktiven Antikörpern begünstigen kann

Pathogenese – Mechanismen der Autoaggression

- 1. *Störung des Immunsystems*
 - Aktivitätsdefekt von T-Suppressorzellen >> Proliferationsenthemmung von B-Zellklonen mit autoreaktiven Rezeptoren
 - Bildung von Anti-Antikörpern (Antiidiotypen)
 - wie bei malignen Lymphomen und Immundefekten
- 2. *Bildung kreuzreagierender Antikörper bzw. T-Zellen*
 - übergreifende Spezifität zwischen Erregerantigenen und manche Selbstantigene vom HLA-Typ (molekuläre Mimikri/Antigenmimikri)
 - z.B. γ - δ -T-Lymphozyten mit Spezifität gegen sowohl eigene als auch erregerbedingte Streßproteine
 - Antigenübereinstimmung bzw. -ähnlichkeit: Zytokeratin (*Strukturprotein der eigenen Epithelzellen*) – Morbillivirus; Vimentin (*Strukturprotein der eigenen mesenchymalen Zellen*) – Herpes simplex Virus; kardialer extrazellulärer Matrix – β -haemolyticus-Streptococcus-A; Basalmembran – Gliadin (Getreidekomponente)

Pathogenese – Mechanismen der Autoaggression

- 3. Freisetzung verborgener Autoantigene

- Mitochondrienanteile (AMA – *antimitochondriale Antikörper*).

Eine AMA-Positivität ist vorhanden in mehreren Autoimmunkrankheiten, wie insbes. bei PBC (primäre biliäre Zirrhose)

- Myosin (ASMA – *alpha smooth muscle actin*) in Gewebszerstörung
- Retina-S-Antigen bei penetrierender Augenverletzung mit konsekutiver autoaggressiver Entzündung des gegenseitig unverletzten Auges (sog. sympathische Ophthalmitis)

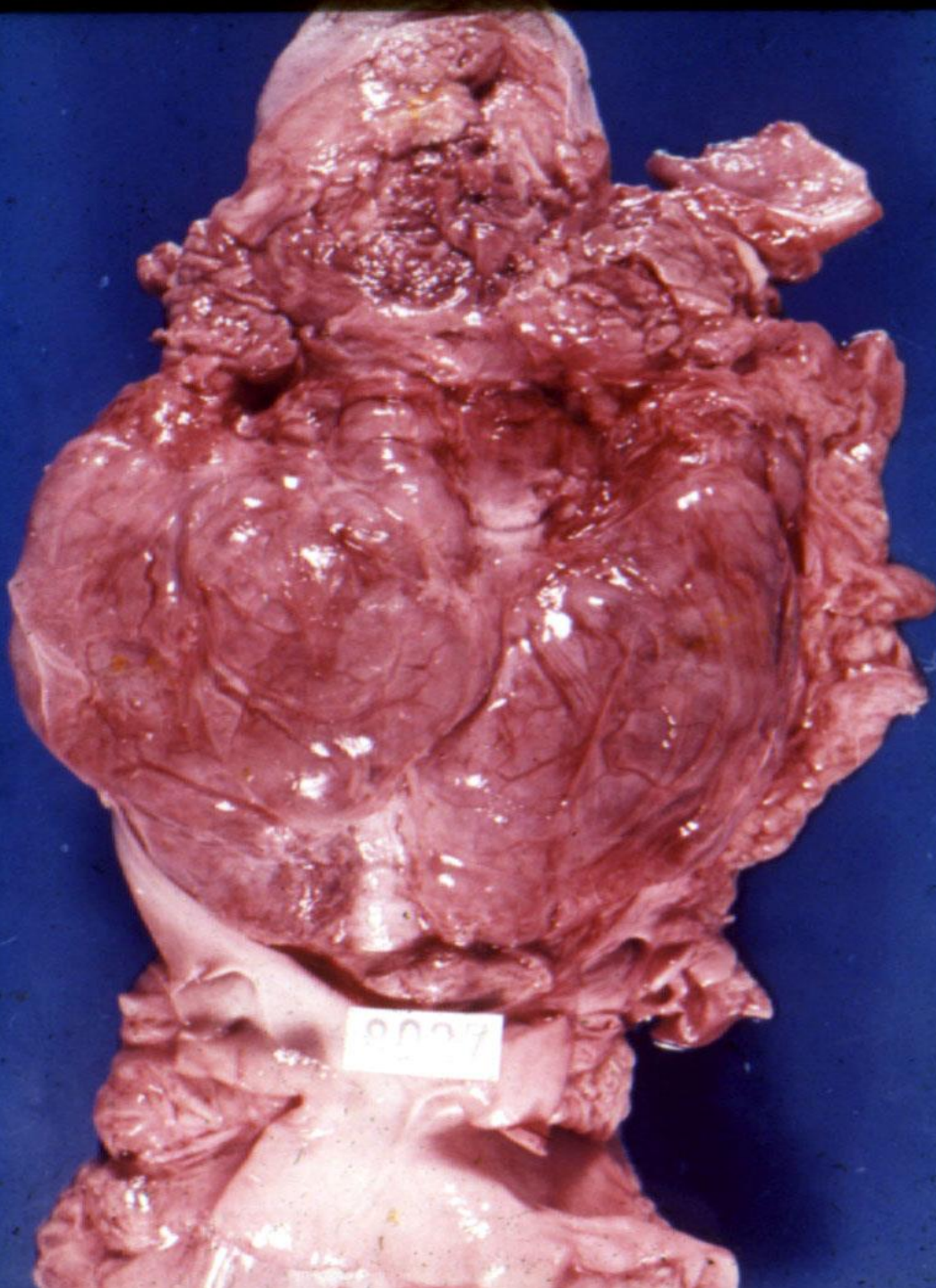
- 4. Genetische Fehlsteuerung

- Mutation körpereigener HLA-Antigene
 - genetisch bedingte Autoimmunkrankheiten
 - gehäufte Assoziation bestimmter HLA-Konstellationen mit manchen Autoimmunerkrankungen
-

2.
**Monosystemische
(organgebundene) Krankheiten**

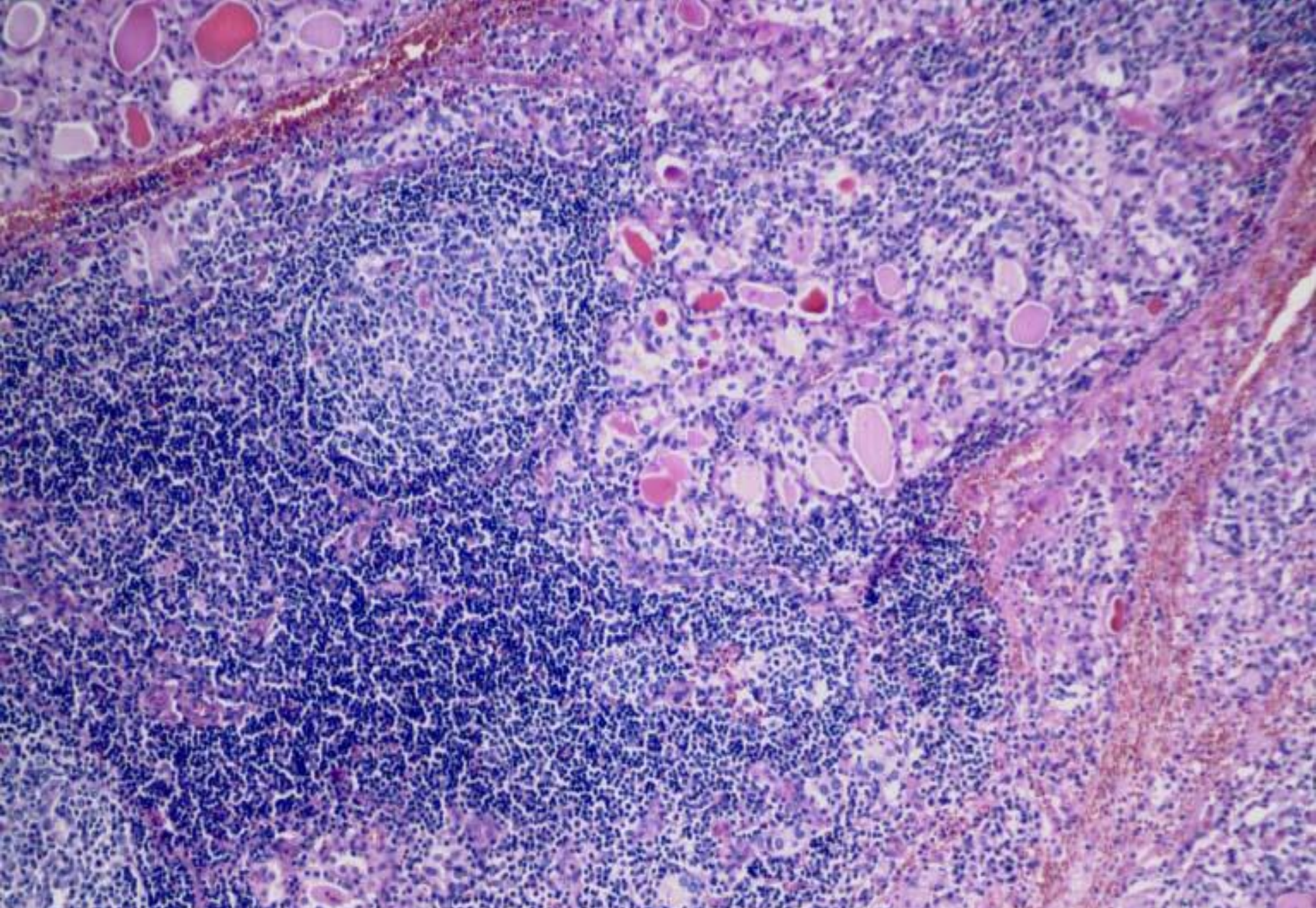
Monosystemische (organgebundene) Krankheiten

1. Hashimoto-Thyreoiditis
 2. Autoimmune haemolytische Anämie
 3. Autoimmune Thrombozytopenie
 4. Autoimmune Enzephalomyelitis
 5. Autoimmune Orchitis
 6. Primäre biliäre Zirrhose
 7. Autoimmune Hepatitis
 8. Autoimmune Gastritis
 9. Gluten-Enteropathie
 10. Kolitis ulzerosa
 11. Goodpasture Syndrom
 12. Insulin-dependente Diabetes mellitus (IDDM)
 13. Myasthenia gravis
 14. Morbus Basedow
 15. Multiple Sklerose
-



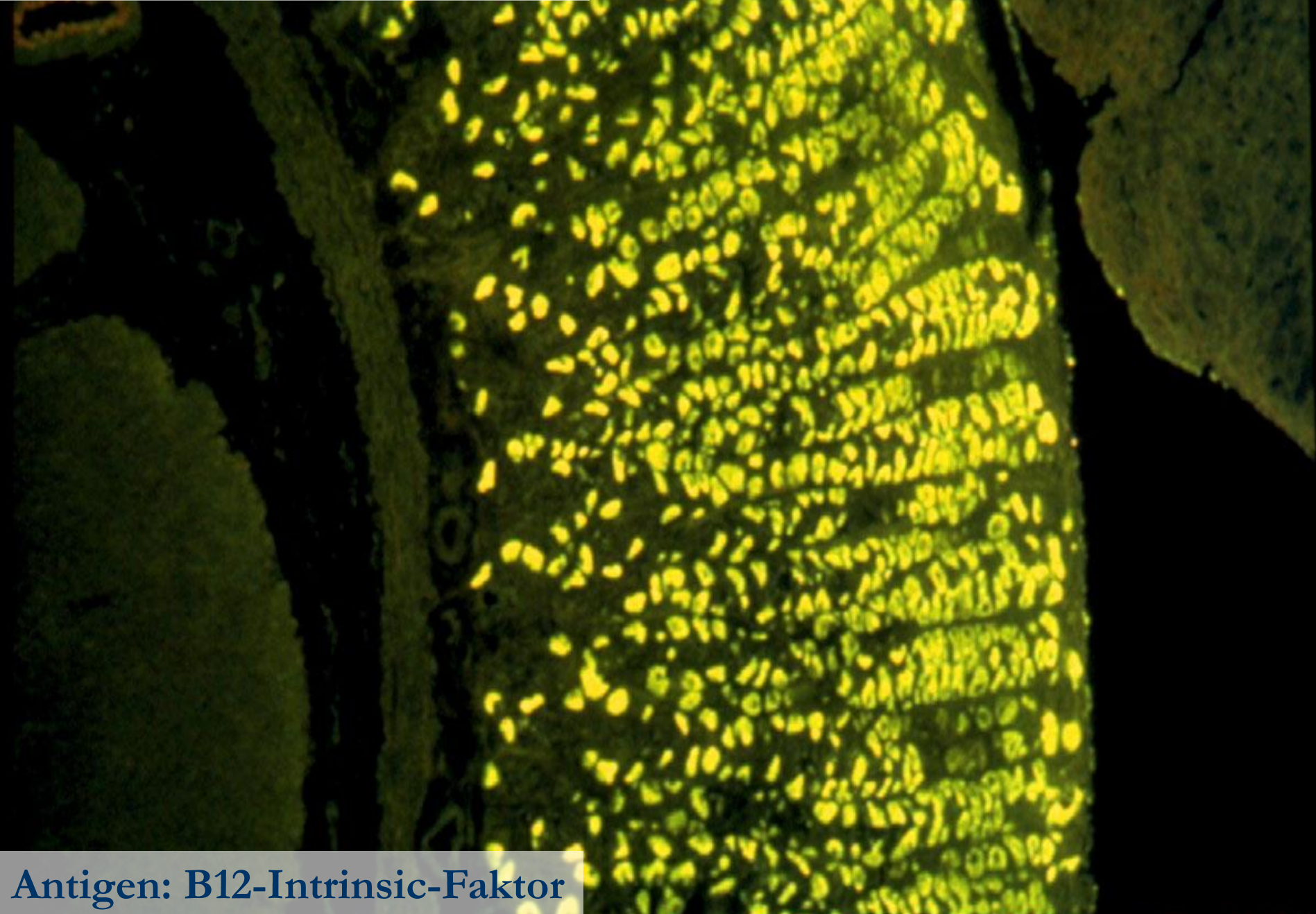
Struma Basedowiana

- Anti-TSHR-Antikörper
 - Hyperthyreose, Kropf
 - Noduläre und diffuse Struma
 - Hypersensitivität II. Typs
-



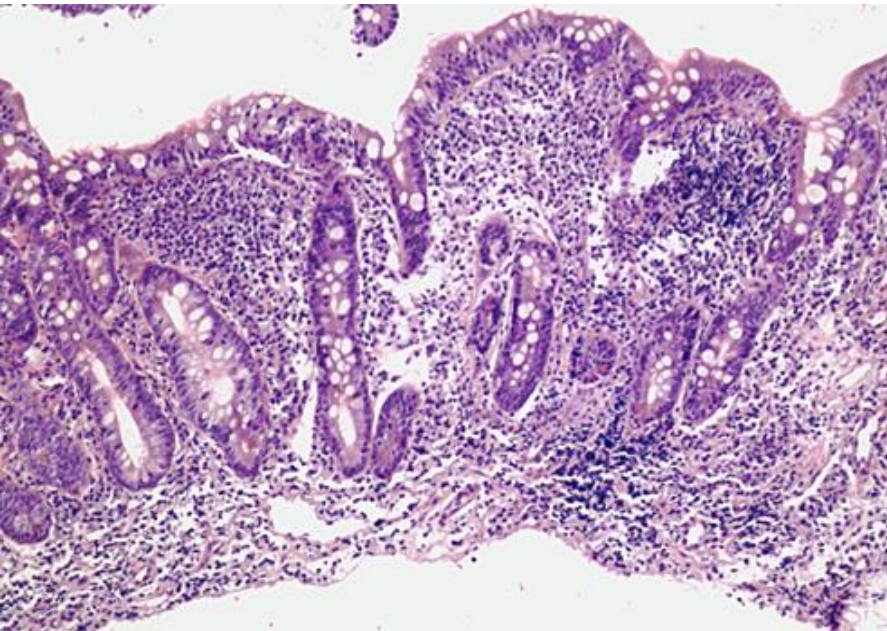
Hashimoto-Thyreoiditis

Autoimmune Gastritis



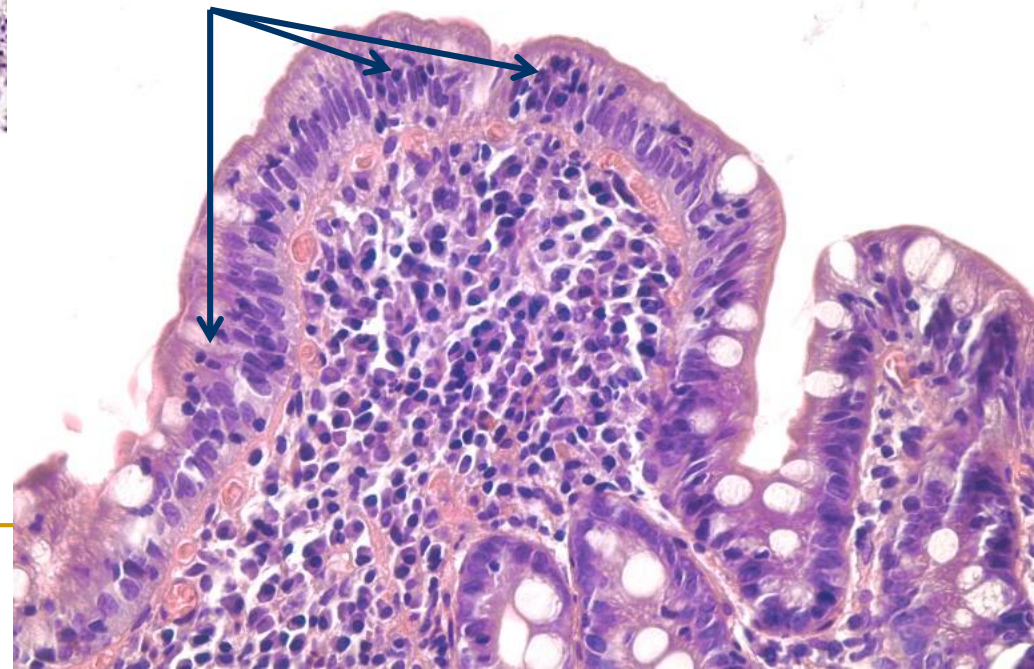
Antigen: B12-Intrinsic-Faktor

Gluten-sensitive Enteropathie



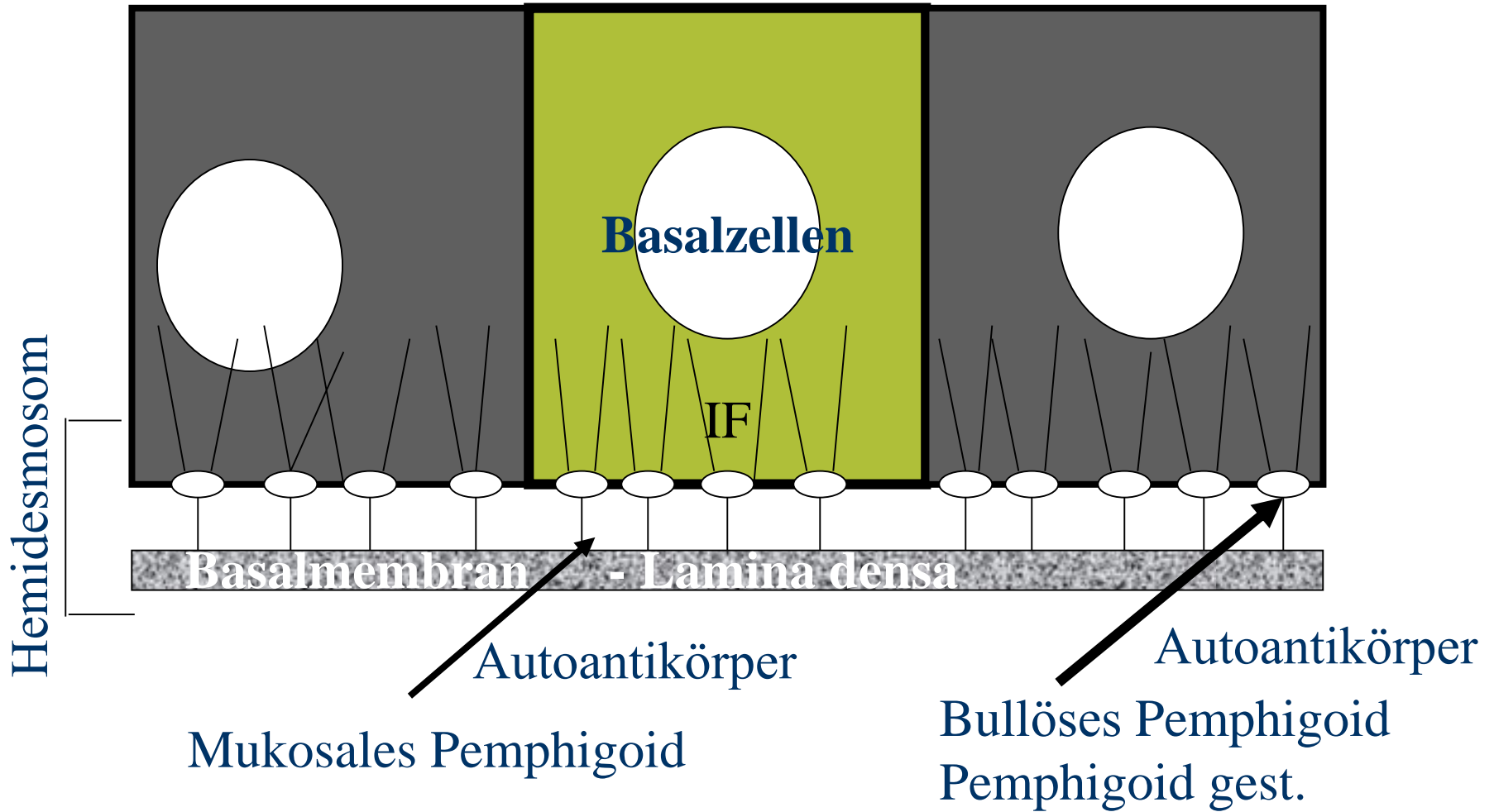
Gliadin-Basalmembran Übereinstimmung
Adenovirale Infektion
Chronisch-superfizielle Enteritis
Atrophische Enteritis
Komplette Atrophie der Darmzotten

Autoaggressive intraepitheliale T3-Lymphozyten (IEL): $>40/100$ Epithelzellen



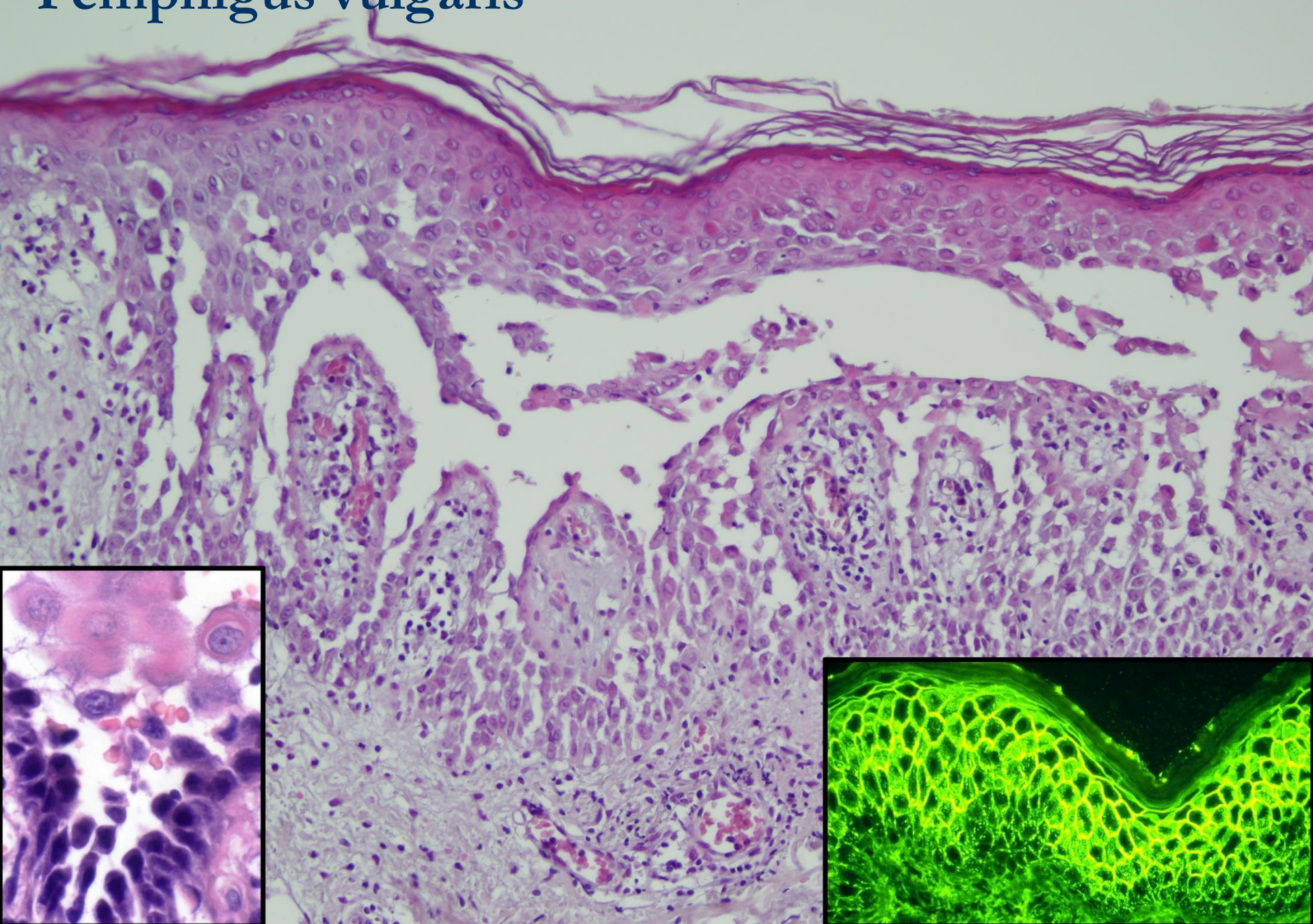
Anti-Retikulin-Antikörper,
Anti-Endomysium-Antikörper,
Anti-Gliadin-Antikörper

Bullöses Pemphigoid





Pemphigus vulgaris



Autoimmune Hepatitis (AIH)

- nichtheilende Entzündung der Leber mit
 - typischem, jedoch nicht spezifischem histologischem Bild
 - Hypergammaglobulinämie
 - **Autoantikörper im Serum**
 - keine 'bekannte' Ätiologie (genetisch, toxisch, viral, usw.)
- diagnostische Kriterien der AIH
 - klinisch: symptomatisch (Müdigkeit, fluktuierender Ikterus, Arthralgia, usw.) o. asymptomatisch
 - Frauen > Männer, im jungen Alter
 - **Koexpression mit anderen autoimmunen Erkrankungen**
 - biochemisch eine Hypergammaglobulinämie mit selektiver IgG-Erhöhung
 - AST/ALT wechselnd (zwischen normal – 50x)
 - ALP wechselnd (bis gering erhöht)
 - Bilirubin (fluktuierend)

Autoimmune Hepatitis (AIH)

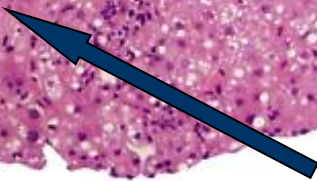
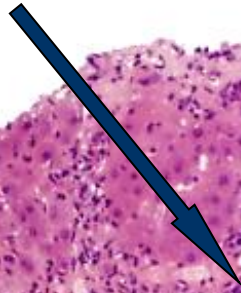
- serologische Eigenschaften (Autoantikörper)
 - **nicht organspezifische Antikörper (AK)**
 - anti-nukleäre AK (ANA)
 - anti-smooth-muscle AK (SMA)
 - anti-neutrophil-zytoplasmatische AK (pANCA)
 - **Leberspezifische Antikörper**
 - anti-Asialoglycoprotein-Rezeptor AK (anti-ASGPR)
 - anti-soluble-Leber AK (anti SLA)
 - anti-Leber-Pankreasantigen AK (anti-LP)
 - anti-Leberzytosol AK Typ-1 (anti-LC1)
 - anti-Leber/Nieren-Mikrosom AK Typ-1 (anti-LKM1)
- Klassifikation nach serologischen Markern (*antibody profile*)
 - Typ-1: ANA/SMA positiv (anti-SLA/LP positiv , anti-ASSGPR, pANCA positiv); Häufigkeitsrate: 80%
 - Typ-2: anti-LKM1 positiv (fast immer schwere Erkrankung junger Frauen); Häufigkeitsrate: 3-4 %
 - Typ-3: anti-SLA/LP positiv (ANA/SMA positiv); Häufigkeitsrate: 3-4 %

Autoimmune Hepatitis (AIH)

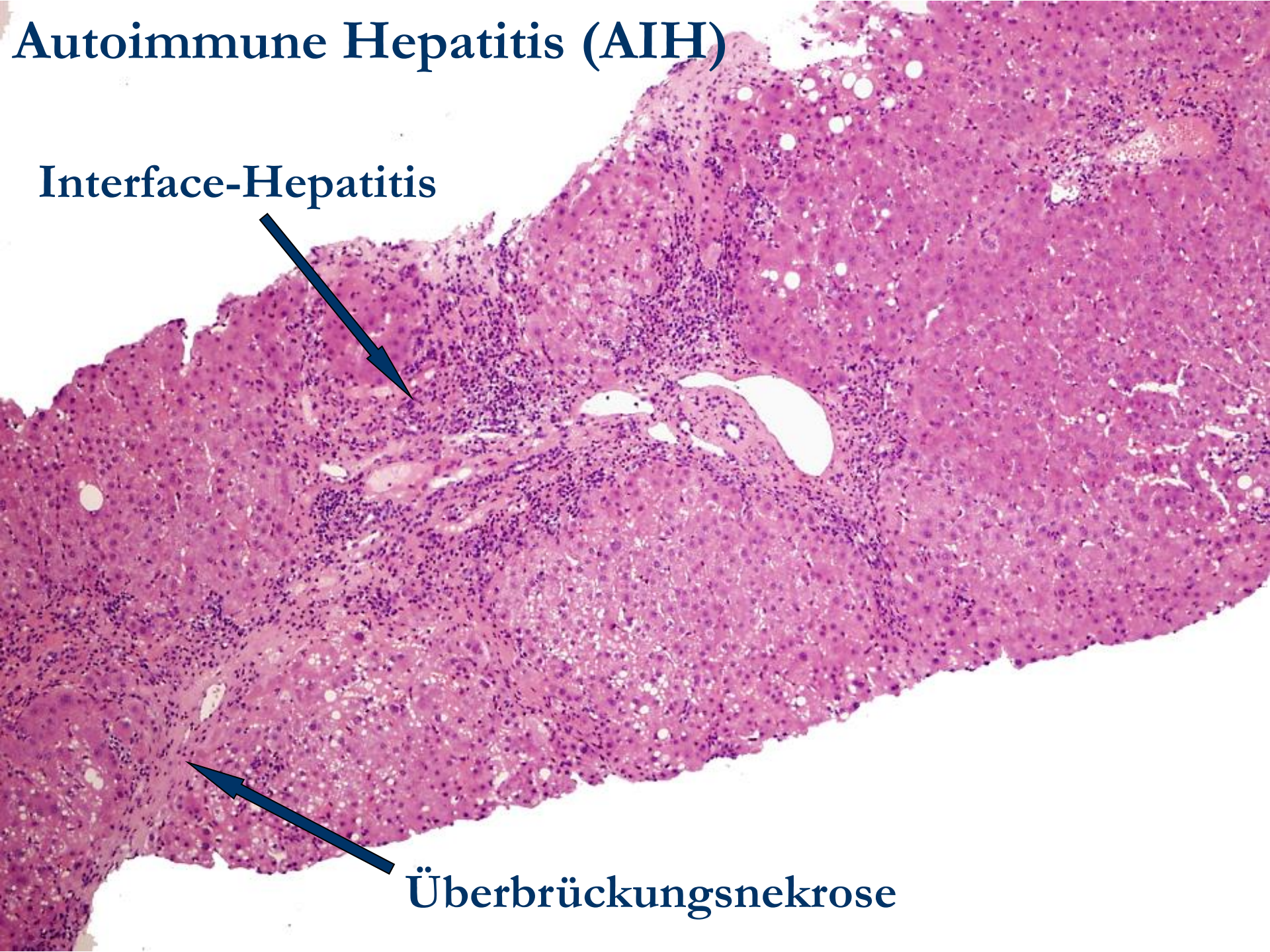
- histologische Eigenschaften
 - 'Interface'- (Grenzlamellen-) Hepatitis
 - periportal, periseptal
 - überwiegend lymphoplasmozelluläre Entzündung
 - gering-bis-mäßige azinäre Mitbeteiligung
 - Überbrückungs- (bridging-) nekrosen/-fibrosen
 - porto-potal
 - zentro-portal
 - rosettenförmige Anordnung der Hepatozyten
 - noduläre Regeneration
 - keine Gallengangschädigung o. Granulome
 - mehrkernige Hepatozytenriesenzellen (in Kindern 23%)
 - Zirrhose

Autoimmune Hepatitis (AIH)

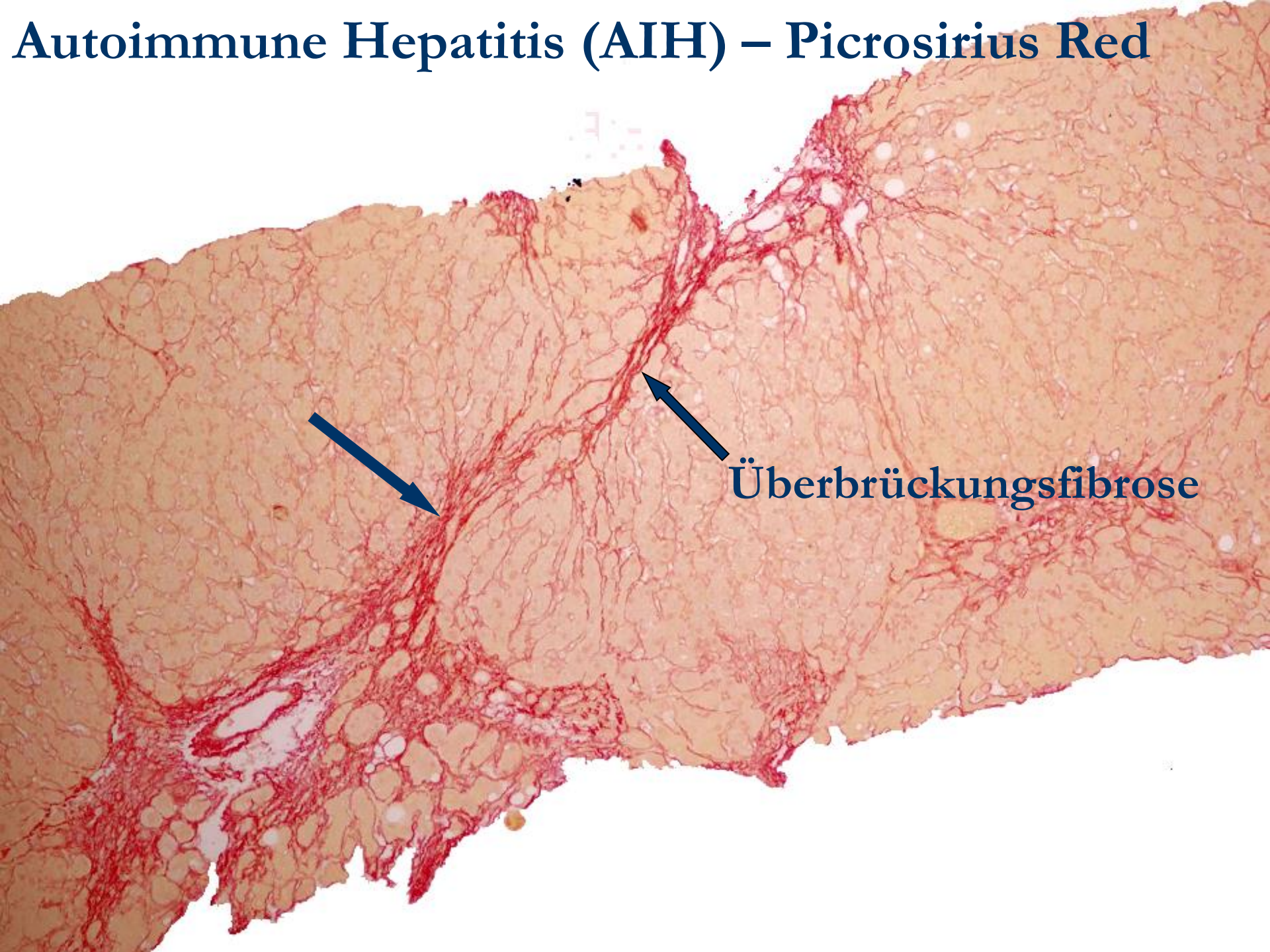
Interface-Hepatitis



Überbrückungsnekrose



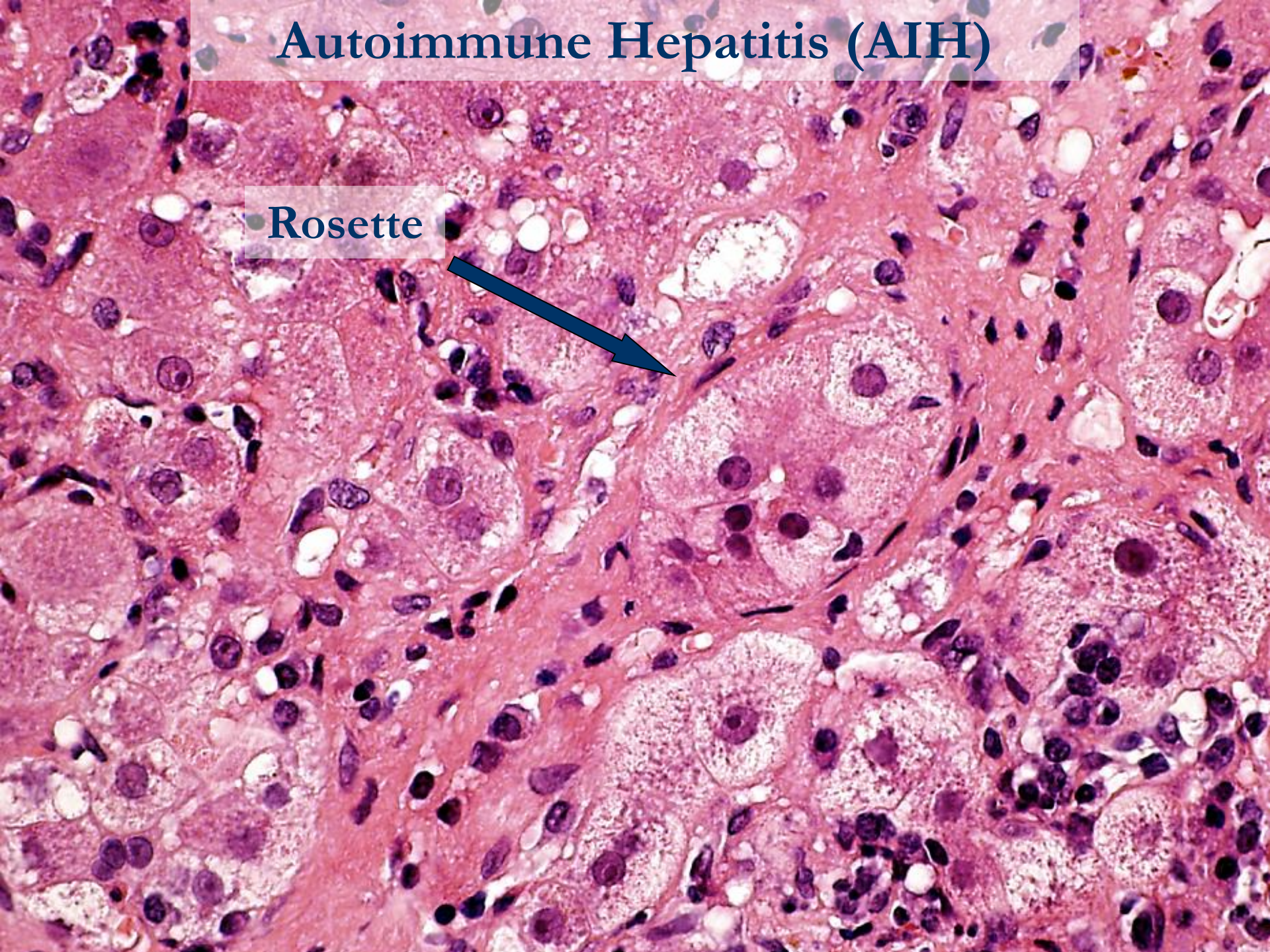
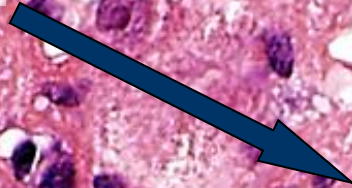
Autoimmune Hepatitis (AIH) – Picrosirius Red



Überbrückungsfibrose

Autoimmune Hepatitis (AIH)

Rosette



Autoimmune Hepatitis (AIH)

- histologisches Auswertungs- (Scoring) system der AIH

feingewebliche Befunde	Punkte
‘Interface’-Hepatitis	+3
vorwiegend lymphoplasmozytäres Infiltrat	+1
Rosettenformationen	+1
keine der Obigen	-5
Gallengangalteration	-3
Veränderungen mit Hinweis auf sonstige Ätiologie	-3

Autoimmune Hepatitis (AIH)

- histologisches Auswertungs- (Scoring) system der AIH: Interpretierung der Gesamtwerte*

Vor Behandlung

Definitive AIH	>15
Wahrscheinliche AIH	10-15
Keine AIH	<10

Nach Behandlung

Definitive AIH	>17
Wahrscheinliche AIH	12-17

* Gesamtwerte sind zwar quantitativ, weisen jedoch auf den Schweregrad der Krankheit nicht hin.

- Rolle der Histologie in der Diagnostik der AIH
 - typisch, jedoch nicht spezifisch
 - wichtig ist das Ausschließen anderer Lebererkrankungen
 - Diagnosestellung der AIH ohne Histologie ist nicht anzuraten

Biliäre Leberzirrhose

- Schädigung der (kleinen o. großen) Gallengänge >> Cholestase >> Leberzellschädigung mit Nekrose >> Zirrhose (Farbe tief grünlich)
- Ursachen sind (a) 'primär' o. (b) sekundär:
 - (a) die *primäre biliäre Zirrhose* (PBC) und die *primäre sklerotisierende Cholangitis* (PSC) sind **autoimmune Erkrankungen der intrahepatischen kleinen Gallengänge**
 - (b) die *sekundäre biliäre Zirrhose* erfolgt nach einer chronisch-progredierenden Stenose (z.B. bei intra- o. extraluminärem Tumor, narbiger Striktur, Gallensteinen o. iatrogen post-chirurgisch) der extrahepatischen, großen Gallengänge , und ist daher i.d.R. von keiner autoimmunen Herkunft
- die (b) sekundäre Cholestase wird oft von aufsteigender Cholangitis kompliziert (eine Cholestase dieser Art schreitet über längerer Zeit intermittierend vor >> schrittweiserer Ascensus von Darmbakterien aus dem Duodenum >> multiple Mikroabszesse entlang der gestauten Gallengänge)

Primäre biliäre Zirrhose (PBC)

- Definition: eine chronisch-progressive, destruktive, nicht suppurative Cholangitis der kleinen intrahepatischen (interlobulären) Gallengänge
- Folgen der PBC sind progressive Vernarbung und zirrhotischer Umbau des Leberparenchyms
- es besteht ein **Verdacht auf autoimmunes Pathomechanismus**
- Geschlechtsverteilung: eine weibliche Dominanz von 6:1
- Patientinnen/Patienten von mittlerem Alter
- führende klinische Symptome: Hautjuckreiz, später Hyperpigmentierung, Xanthelasmen
- **labordiagnostisch**: erhöhte Se-alk. Phosphatasen- und Se-Cholesterin-Werte, **Nachweis von Autoantikörpern (v.a. AMA)**, später Hyperbilirubinämie
- im Stadium der Zirrhose Symptome und Komplikationen sind wie bei Zirrhosen anderer Ätiologien
- es kommen **mit PBC häufig andere autoimmune Krankheiten** vor:
z.B. **Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Glomerulonephritiden, Sklerodermie, Zöliakie, Raynaud-Krankheit**

Primäre biliäre Zirrhose (PBC)

- histologisch werden 4 Stadien bestimmt
- *Stadium I.*: chronisch-destruktive, nicht suppurative Cholangitis – um den kleinen interlobulären Gallengängen herum eine intensive Lymphozyten-Infiltration sowie häufig Ausbildung von Granulomen. In den Hepatozyten häufiger Nachweis von Kupfer-Protein-Komplexen. Eine Cholestase besteht noch i.d. Regel nicht.
- *Stadium II. u. III.*: progredierende Proliferierung und Vernarbung der Gallengänge mit Cholestase
- *Stadium IV.*: klassische Zirrhose mit schwerer Cholestase

Primäre sklerotisierende Cholangitis (PSC)

- Erkrankung der mittleren und großen (intra- u. extrahepatischen) Gallengänge mit Entzündung, Fibrose und progredierender Stenose
- radiologisch ein typisches Bild: wechselnd irregulär stenosierte und dilatierte Gallengänge
- **Verdacht auf autoimmune Ätiologie**
- männliche Dominanz: M/W - 2:1
- **Koexpression mit Kolitis ulcerosa zu 70% (!)** von PSC-Patienten
- führende klinische Symptome: Müdigkeit, Juckreiz (*pruritus*), progredierende Ikterus
- labordiagnostisch: erhöhte Se-alk. Phosphatasen-Werte
- Entartung in ein cholangiozelluläres Karzinom möglich
- therapeutisch kommt eine Lebertransplantation in Betracht
- histomorphologisch eine fibrosierende, progressive Cholangitis mit um die befallenen Gallengänge herum zwiebelschalenartig konzentrisch angeordneten Kollagenfasern und dichten lymphozytären Infiltraten >> Stenose und Obliteration der Duktuli mit Untergang des auskleidenden Epithels >> Ektasie und Cholestase der prästenotischen Gallengangsabschnitten >> Endstadium: biliäre Zirrhose

3.
**Oligo-, polysystemische
(systemische) Krankheiten**

Oligo-, polysystemische (systemische) Krankheiten

1. SLE (discoïd, subakut-kutan, chronisch, konnatal, drug-induced)
 2. Sjögren-Syndrom („Sicca-Syndrom“)
 3. Sklerodermie (systemische Sklerose)
 4. Rheumatoide Arthritis
 5. Idiopathische inflammatorische Myopathie (Dermatomyositis, Polymyositis)
 6. Reiter-Syndrom
-

Systemische lupus erythematosus – SLE

- *Definition*: eine chronische, periodisch verlaufende Erkrankung mit Immunschädigung der peripheren Kleinarterien (Immunvaskulitis) und auf diesem Grunde einem bunten klinischen Bild, Veränderungen diverser Organe.
- Variante der Benennung und der Formen
 - *Lupus erythematosus disseminatus* – Synonym für *SLE*, eine generalisiert auftretende Form
 - *Lupus sine lupo* – eine viszerale Form, ohne die typische, schmetterlingartige faziale Hauterscheinungen (70-80% der SLE-Fälle kommen mit Hauteruptionen vor)
 - *Discoide lupus erythematosus* (DLE) – eine chronisch-photosensitive Hauteruption typischerweise beschränkt auf sonnenscheinexponierte Hautbereiche wie Wange, Nase, Ohr, Nacken, Hände später gefolgt mit Pigmentation, Atrophie, Narbe o. Alopezie
- Histologisch dominiert eine Kollagenfaserschwellung und fibrinoide Degeneration mit leukozytären und lymphoplasmazellulären Infiltraten v.a. i.B. der Kleinarterienwänden

SLE – Ätiologie und Pathogenese

- Viral: EBV (?)
- Geschlechtshormone
 - 90% der Patienten sind Frauen im Alter zwischen 20-30J
 - Progression auf Östrogengabe
 - Androgen wirkt gegen die Krankheit
- Genetische Faktoren
 - HLA-DR2, HLA-DR3
 - C3b
 - Immunkomplex-Eliminierung
- Eventuell assoziierte immunologische Anomalien bzw. Erkrankungen
 - chronische autoimmune Hepatitis (AIH)
 - Morbus Crohn
 - rheumatoide Arthritis
 - Sjögren-Syndrom
 - Hashimoto-Thyreoiditis

SLE – klinische Erscheinungen

- Typisch sind Multiorganveränderungen mit aktiven Phasen und Remissionen. Der häufig akute Anfang wird durch ein hohes, oft irreguläres Dauerfieber, Polyarthritits und ein typisches, schmetterlingartig bilaterales Gesichtserythem geprägt
- *Allgemeine Symptome*: schlechtes allg. Gefühl, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Fieber
- *Gelenke*: schmerzhaft Polyarthritits, später mit Deformitäten
- *Haut*: faziale Schmetterlingexanthem, lila-rote Effloreszenzen auf zur Licht exponierten Hautarealen sowie Streckseiten der Glieder
- *Nieren*: fokale o. diffuse Glomerulonephritits (sog. wire-loop o. Lupus-Nephritits) klinisch mit Nephrosis-Syndrom, letztendlich Urämie
- *Kardiovaskulär*: Liebmann-Sacks'sche Endokarditits, Myokarditits und stenosierende koronare Vaskulitits. Thrombophlebitiden. Raynaud-Syndrom.
- *Atmungsorgane*: seröse Pleuritits (mit Perikarditits und Peritonitits zusammen: eine *Polyserositits*), Kallusbildung, interstitielle Pneumonie (Pneumonitits)
- *Magen-Darmtrakt*: Hepatosplenomegalie, ‚lupoide‘ Hepatitits, Colitits ulcerosa

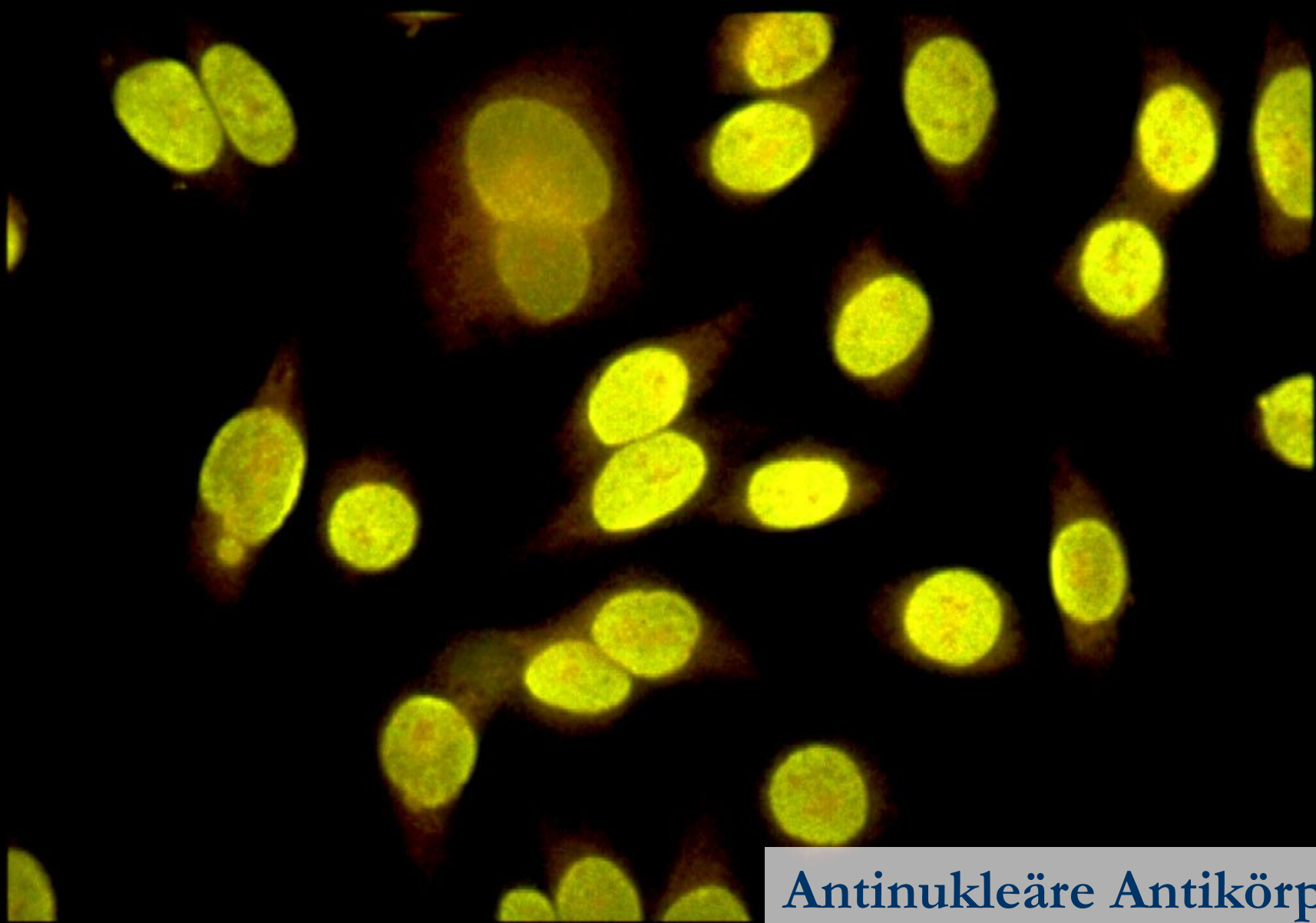
SLE – Antikörper

- gegen Serumproteine: Komplement, Proteine der Hämostase
 - gegen Antigene von zirkulierenden Blutzellen: Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten
 - gegen zytoplasmatische Proteine: Mikrofilamente, Mikrotubuli, Lysosomal, Ribosomal
 - gegen nukleäre Antigene: Anti-dsDNS, Sm/RNP (*Smith extractable nuclear Ab+Ribonucleoprotein extractable nuclear Ab*) – pathognomisch
-

SLE – Diagnose

1. Schmetterling-Gesichtsrötung (Dermatitis)
2. Discoider Lupus
3. Photosensitivität
4. Schleimhautulzerationen
5. Arthritis
6. Pleuritis, Perikarditis
7. Glomerulonephritis
8. ZNS-Mitbeteiligung
9. Hämopoietisches System
 - 9.1. Hämolytische Anämie
 - 9.2. Leukopenie
 - 9.3. Lymphopenie
 - 9.4. Thrombozytopenie
10. Immunologische Veränderungen
 - 10.1. anti-DNA AK
 - 10.2. anti-Sm AK
 - 10.3. Fas-positiver VDRL Test *oder* positiver anti-cardiolipin AK-Test
11. Antinukleäre AK

Für die Diagnose zumindest 4/11 Positivitäten sind nötig



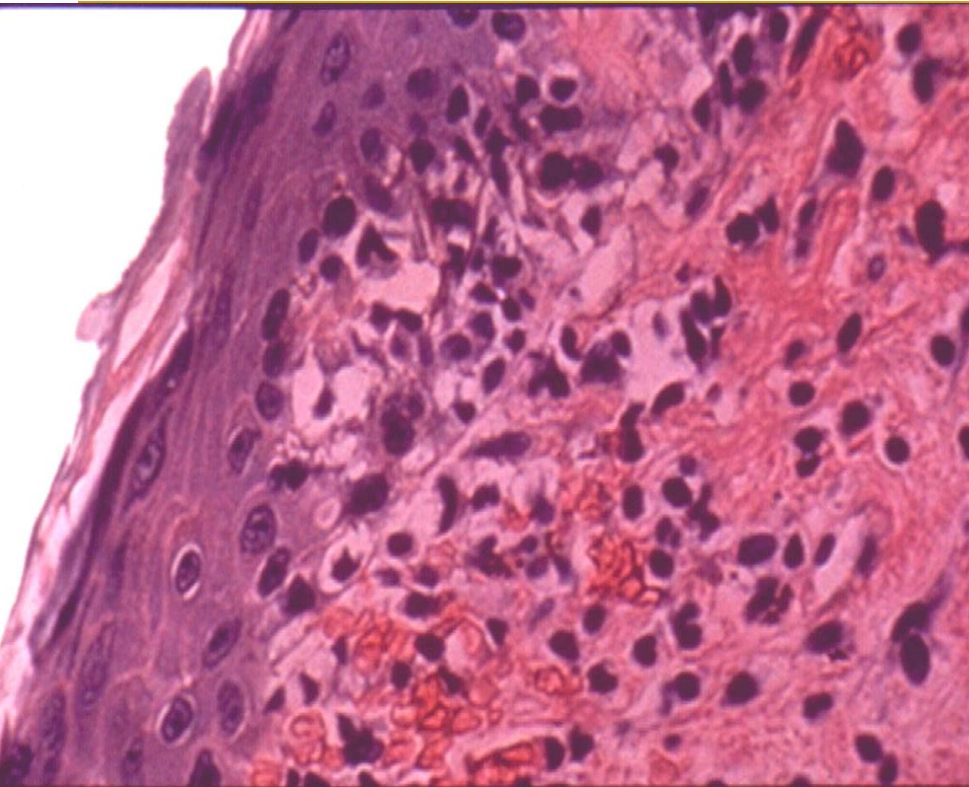
Antinukleäre Antikörper
(*Nachweis per Immunfluoreszenz*)

Antinukleäre Antikörper bei autoimmunen Erkrankungen

Antigen	Anti-körper	SLE	Diffuse SSC	Limitierte SSC	Sjögren-Syndrom	PM
Native DNS	Antidoppel-läufige DNS	++	-	-	-	-
RNP (Smith-Ag)	Anti-Sm	+	-	-	-	-
RNP	SS-A (Ro)	+	-	-	++	-
RNP	SS-B (La)	+	-	-	++	-
Topoisomerase	Scl-70	-	++	+	-	-
Zentromer	Anti-Zentromer	-	+	++	-	-
Histidil-tRNS-Syntetase	Jo-1	-	-	-	-	+

SLE – Haut

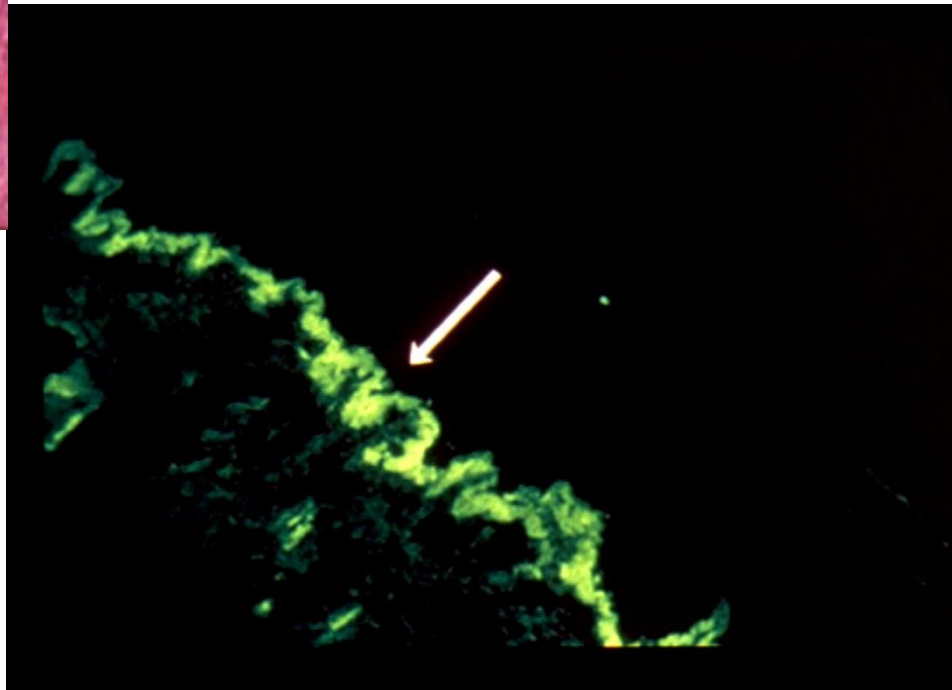




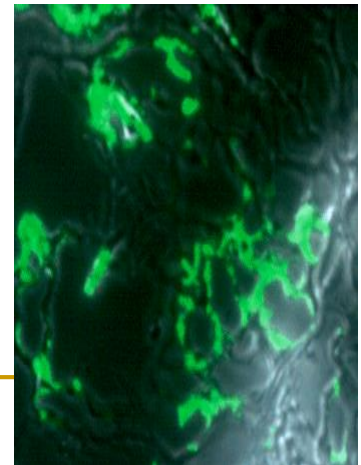
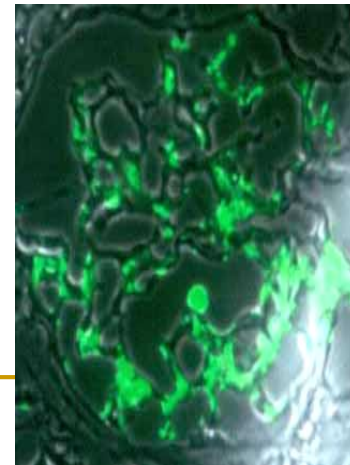
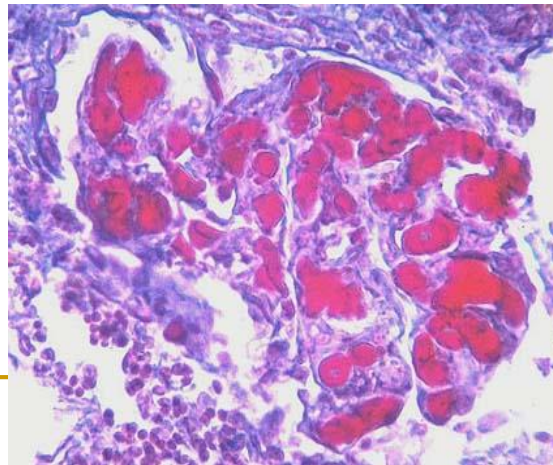
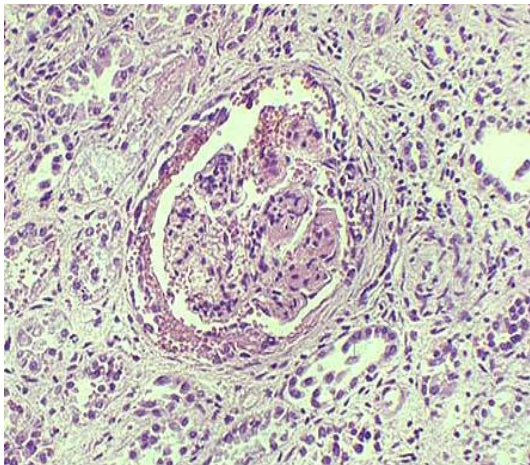
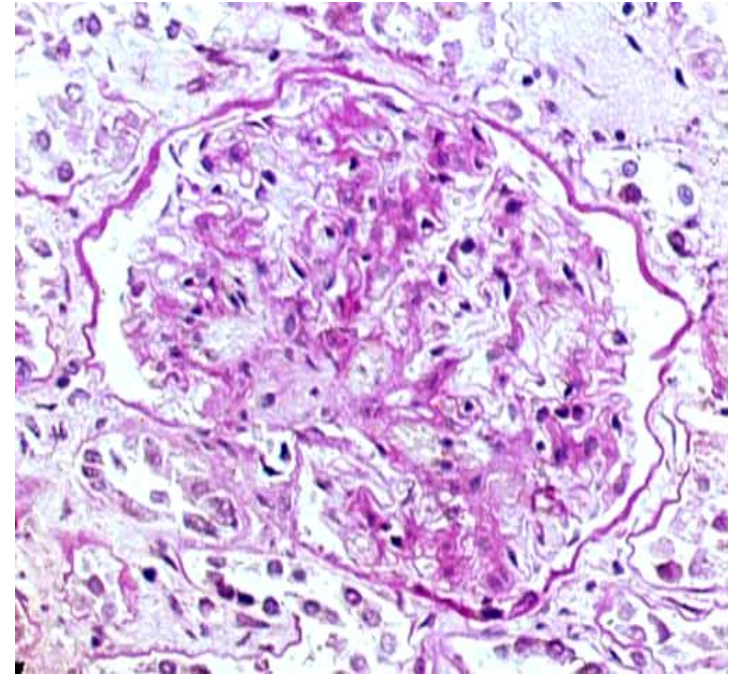
SLE

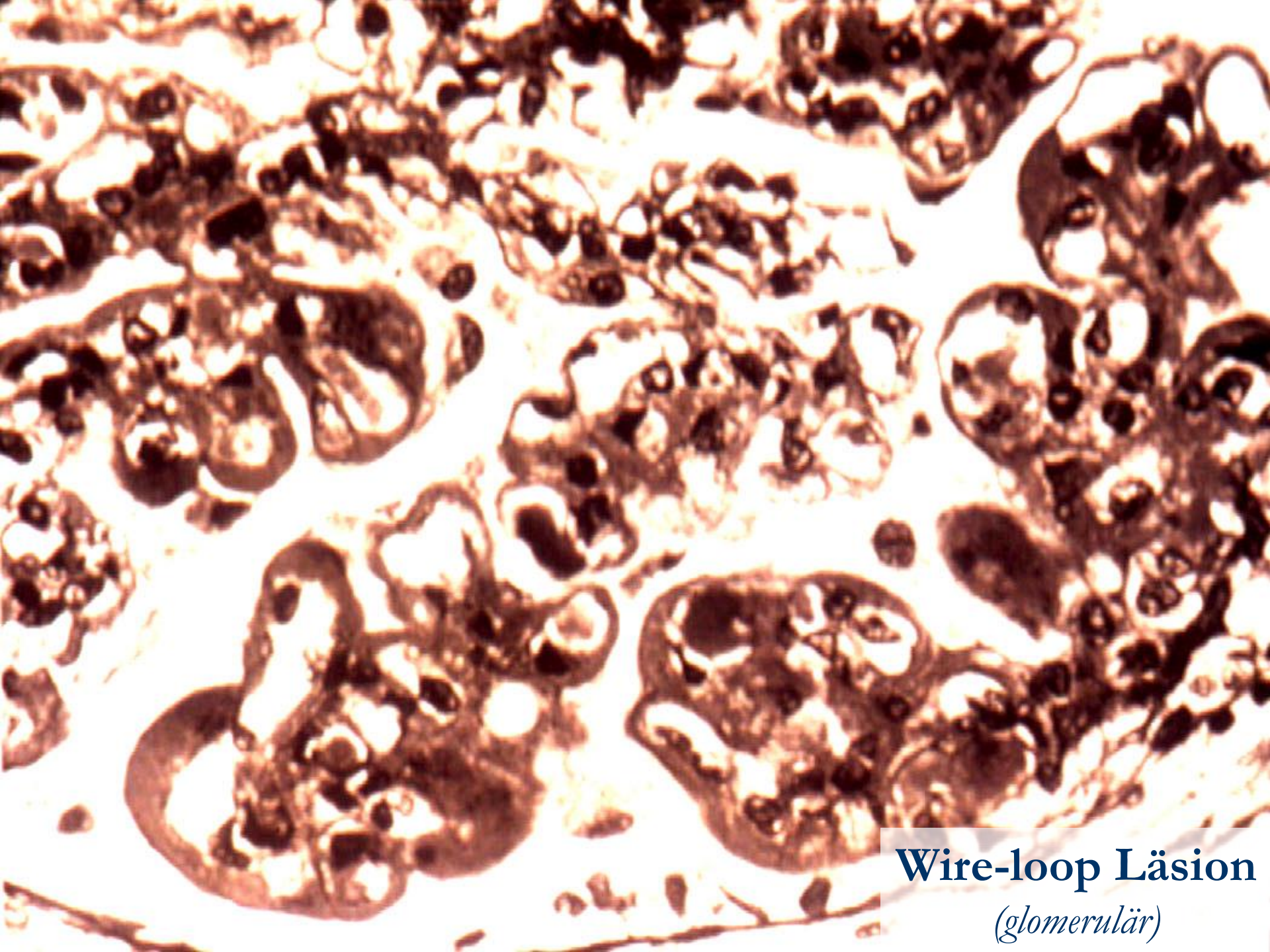
H&E: Lyse der Basalzellen in der Epidermis

Granuläre Immundepositen entlang der dermo-epidermalen Junction.



SLE – Niere





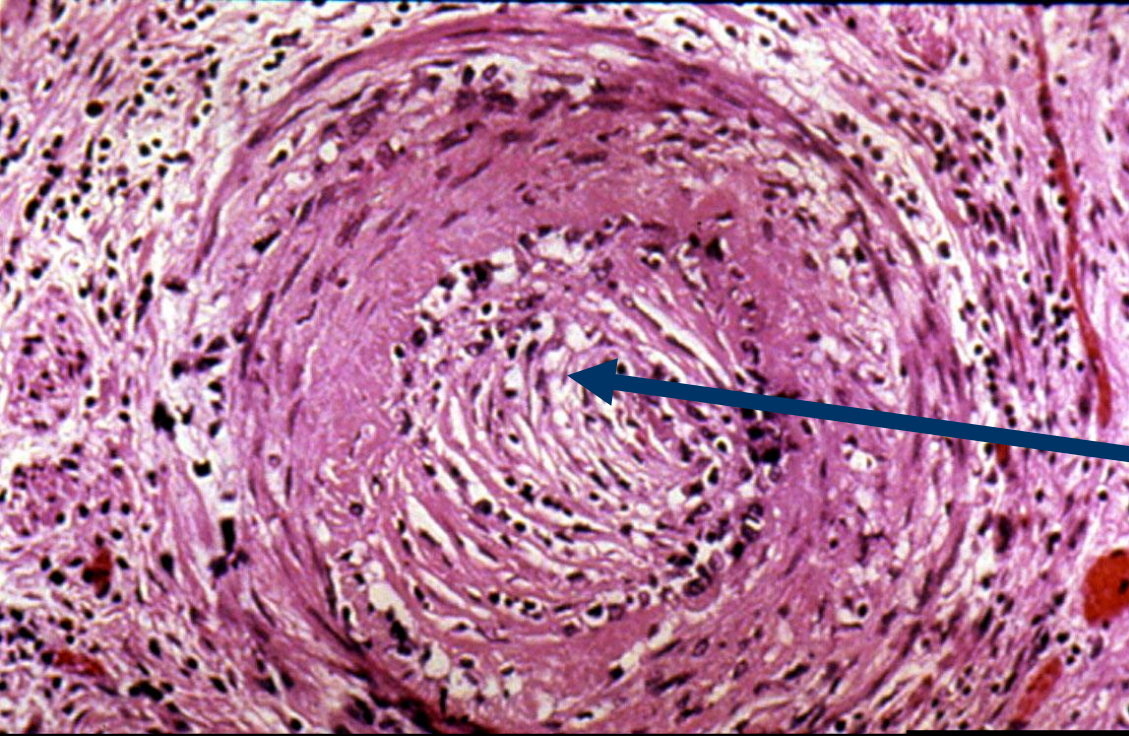
Wire-loop Läsion
(glomerulär)

Libman-Sacks Endocarditis in SLE

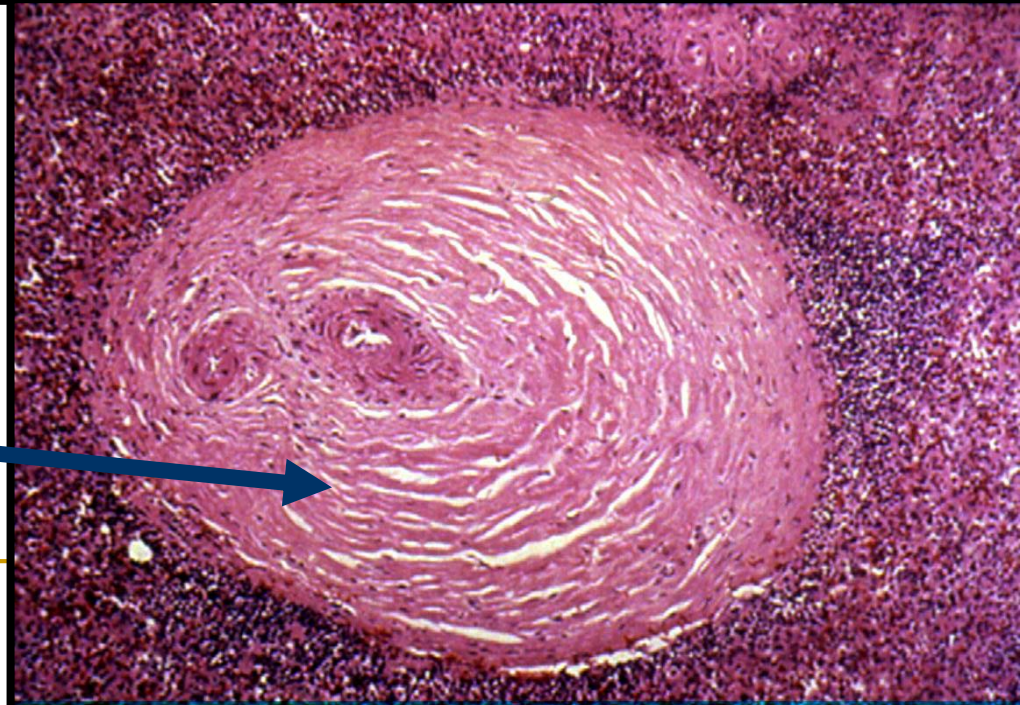


SLE – Vaskulitis

Okklusion des
vaskulären
Lumens



Zwiebelschalenartige
perivaskuläre Fibrose
(onion skin lesion) in
der Milz



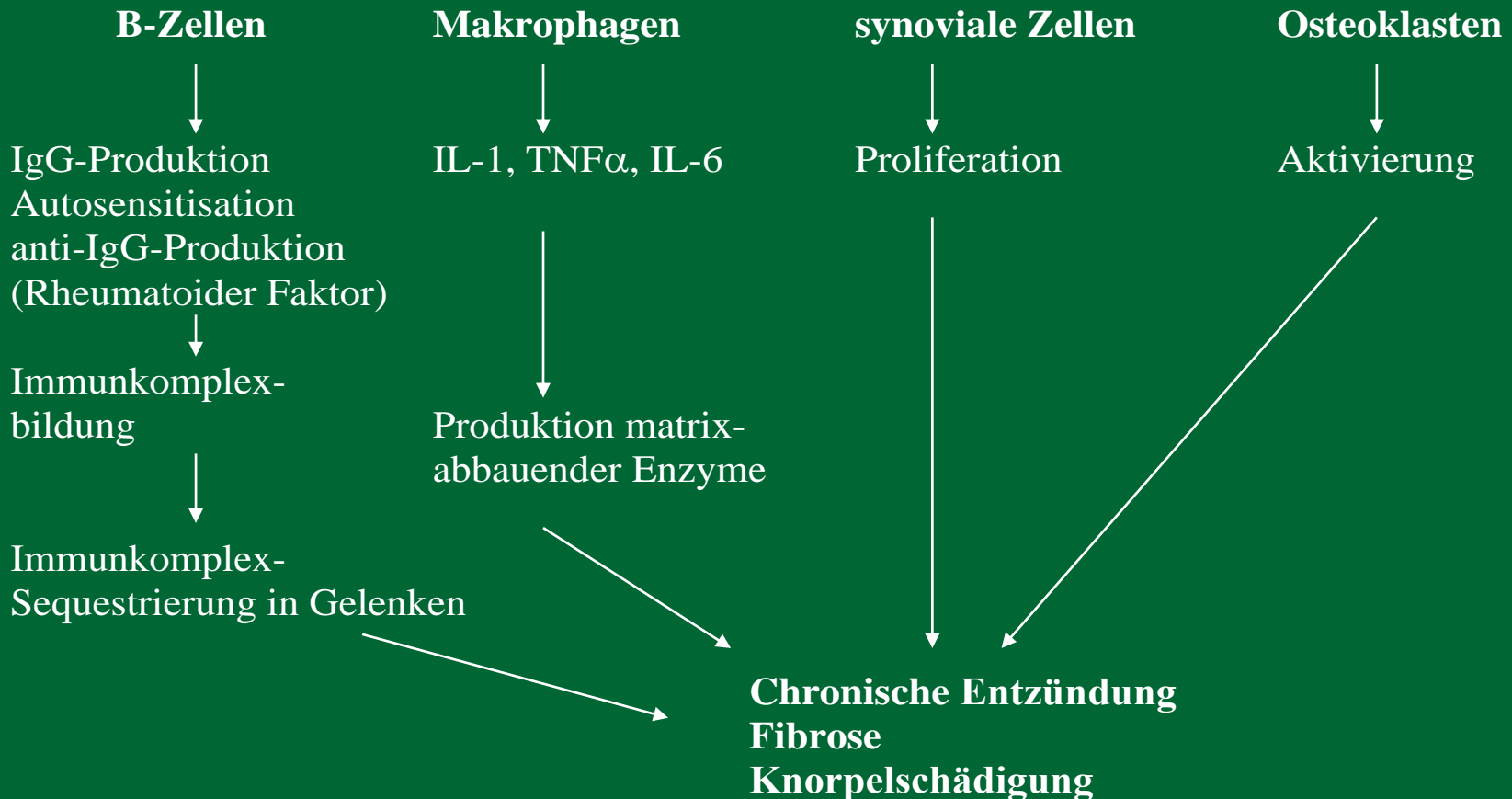
Rheumatoide Arthritis (RA)



RA – Pathomechanismus

Neuer AG auf synoviale Oberfläche + genetische Prädisposition

CD4+ T-Zellen Aktivierung
(IL-2, IFN γ , TNF α , GM-CSF, IL-6)



RA – Pathomechanismus

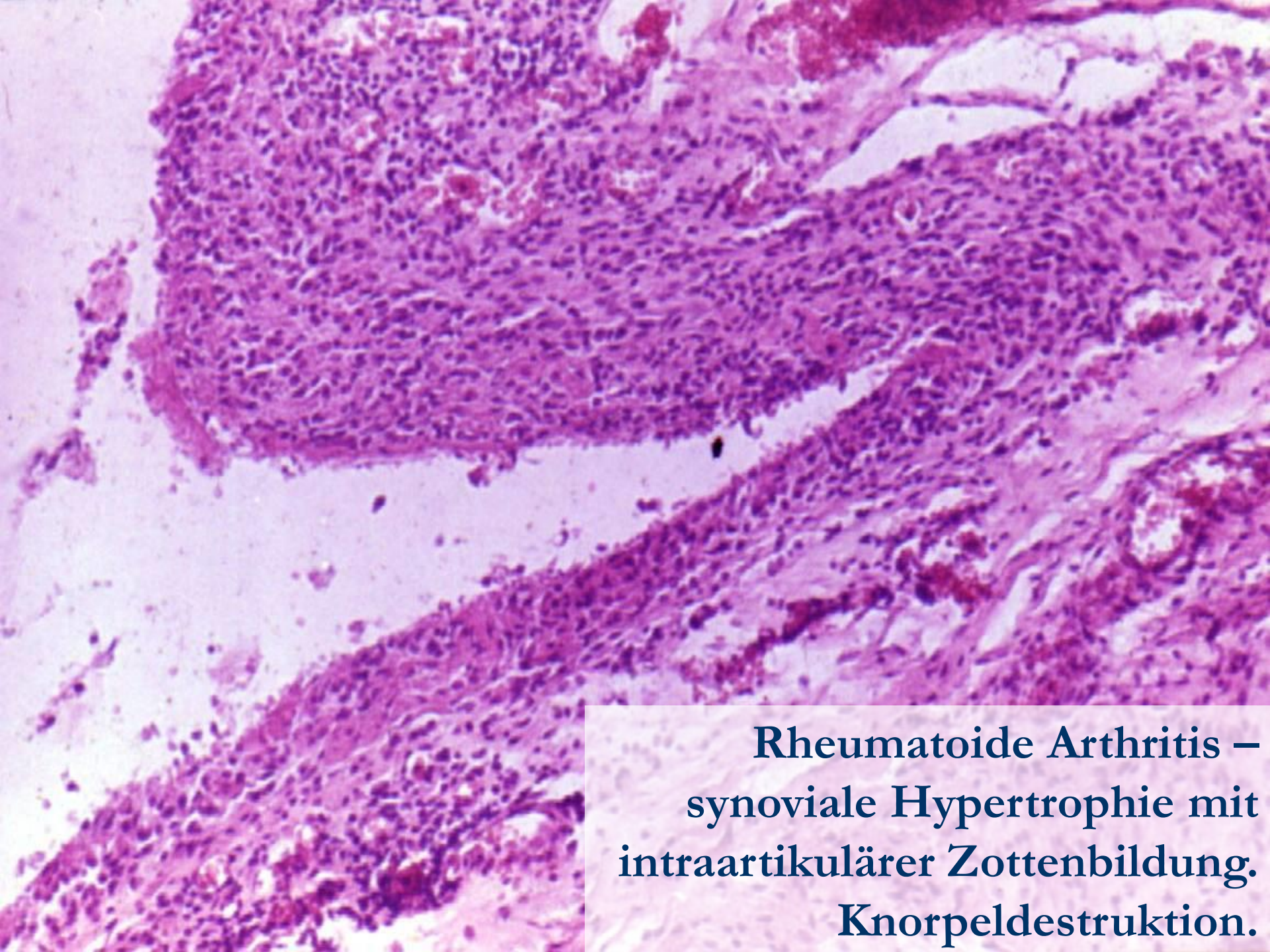
- Störung des humoralen Immunsystems: Rh-Faktor
 - Störung des zellulären Immunsystems: T-Helfer-Aktivierung
 - Eventuelle Rolle von Infektionen (??): EBV, Parvovirus, Mycoplasma, Mycobacterium
-

RA – Erscheinungsformen

Gelenke	Arthritis
Haut	rheumatoider Knoten, Vaskulitis
Augen	Episkleritis, Uveitis, Retinitis, Glaukom, Star (Cataracta)
Lunge	Pleuritis, interstitielle Fibrose
Herz	Perikarditis, Myokarditis, Koronar- Arteritis, Endokarditis
ZNS	multiple Neuritiden

RA – Morphologie

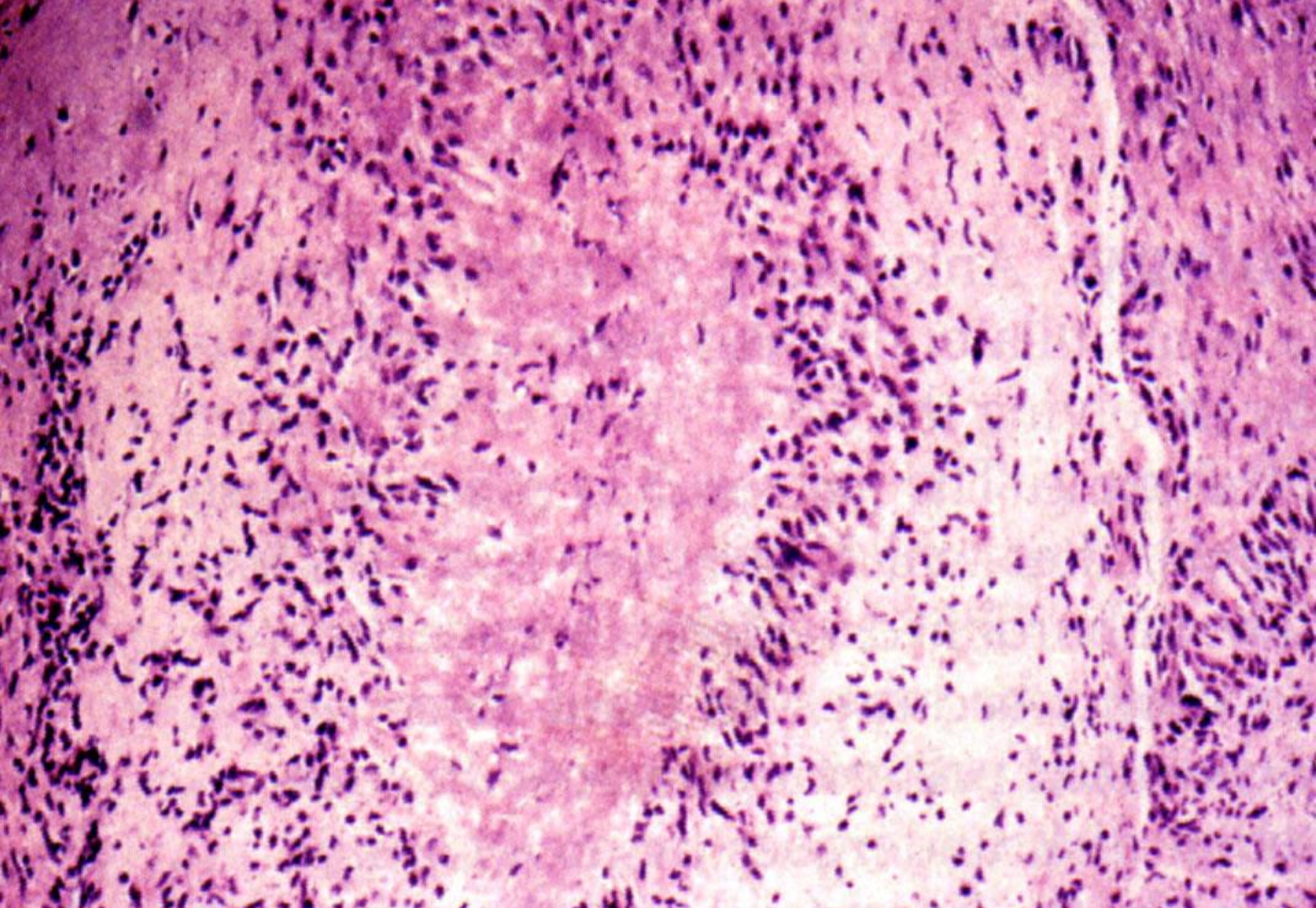
- synoviale Hypertrophie, Zottenbildung
 - Knorpeldestruktion
 - Pannusbildung
 - rheumatides Granulom
 - Vaskulitis
-



**Rheumatoide Arthritis –
synoviale Hypertrophie mit
intraartikulärer Zottenbildung.
Knorpeldestruktion.**



Subkutane rheumatoide Knoten



Rheumatoides Granulom

Progressive systemische Sklerose – PSS

- Definition: eine chronische Verhärtung, Fibrose, Sklerose und Schrumpfung/Retraktion der kutanen, subkutanen und viszeralen Bindegewebe.
 - V.a. bei Frauen zwischen 35-50 J.
 - Synonyme
 - *Systemische Sklerose* –
 - *Sklerodermie* –
 - *Progressive Systemische Sklerose (PSS)* –
 - Histologisch in der Randzone der Sklerosierung dominiert eine lymphoplasmohistiozytäre, fibroblastäre Infiltration, obliterierende Arteriitis und Intimaproliferation
-

Sklerodermie

(progressive systemische Sklerose)

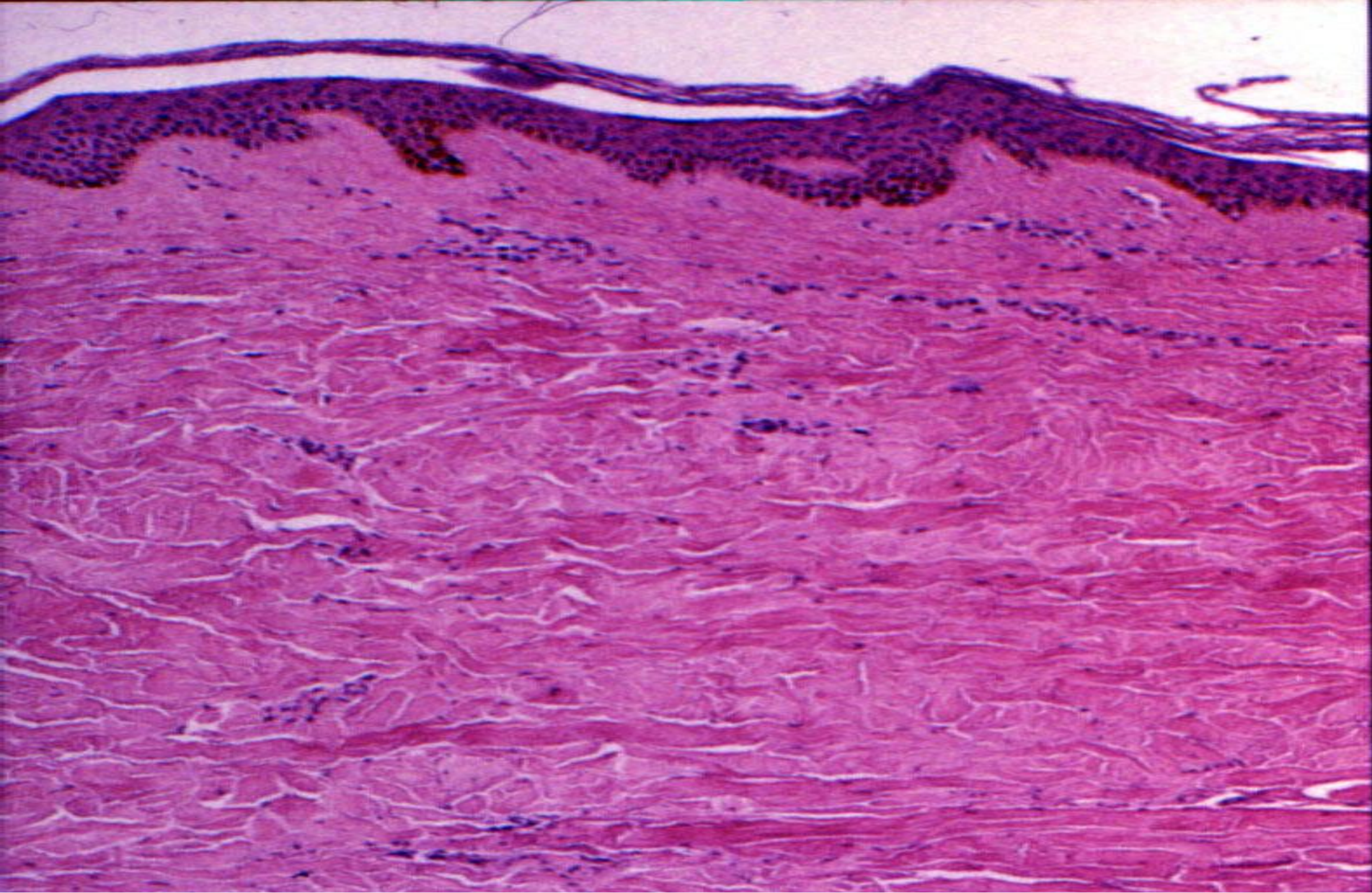
- Diffuse Sklerodermie (systemische Sklerose)
Fibrose der Haut, des gastrointestinalen Traktes, der Lunge, Nieren, des Herzens
 - Limitierte Sklerodermie: sog. CREST-sy.
 - C - *calcinosis cutis*
 - R - *Raynaud sy.*
 - E - *esophageal dismotility*
 - S - *sclerodactylia*
 - T - *teleangiectasia*
-

PSS – klinische Erscheinungen

- *Allgemeine Symptome*: allg. Schwäche, Gewichtsabnahme, Muskel- bzw. Gelenkschmerzen, Fieber. Beschleunigte Blutsenkung. Langzeitprognose schlecht mit unaufhaltbarer Progression und Tod aus kardialer, pulmonaler o. renaler Ursache
 - *Haut*: durch Verstarrung des bindegeweblichen Gerüsts es folgt eine Schrumpfung der Hautdecke, Verschmälerung und Atrophie, später Nekrose und Ulzeration der akralen Teile (v.a. Fingerspitze). Fingerbewegungen eingeschränkt (*Sklerodaktylie*), die Handtellerhaut zieht sich zusammen. Das Gesicht ist gespannt, ausdruckslos, die Nase gespitzt schmal, die Mundöffnung enggestellt, wenig beweglich, von radial gerunzelter Haut umgeben, die Lippen verschmälert und zurückgezogen sodass die Zähne sich zeigen lassen. Einengung der Halsbewegungen wegen gespannter Haut.
 - *Weichteile*: verbreitete Kalkablagerungen (*calcinosis*)
 - *Magen-Darmtrakt*: Herabsetzung der Ösophagus- und Magenmotilität, der Ösophagus wird eine enge, starre Röhre mit Schluckbeschwerden, Ösophagitis und Ulzeration
-
- *Lunge*: interstitielle Fibrose mit Cor pulmonale chronicum
 - *Herz*: myokardiale Fibrose und Low-output; Herzrhythmusstörungen

Sklerodermie (PSS) – Pathomechanismus

- unbekannter extrazellulärer Matrix-Antigen
 - Immunaktivitätsalterationen (IL-4, TGFb...)
 - endotheliale Schädigung
 - vaskuläre Proliferation
-



**Extensive dermale Ablagerung von dichten Kollagenfasern
mit Fehlen von Hautanhangsgebilden**

Antinukleäre Antikörper in autoimmunen Erkrankungen

Antigen	Anti-körper	SLE	Diffuse SSC	Limitierte SSC	Sjögren-Syndrom	PM
Native DNS	Antidoppel-läufige DNS	++	-	-	-	-
RNP (Smith-Ag)	Anti-Sm	+	-	-	-	-
RNP	SS-A (Ro)	+	-	-	++	-
RNP	SS-B (La)	+	-	-	++	-
Topoisomerase	Scl-70	-	++	+	-	-
Zentromer	Anti-Zentromer	-	+	++	-	-
Histidil-tRNS-Syntetase	Jo-1	-	-	-	-	+

Idiopathische entzündliche Myopathie (IMP): Dermatomyositis, Polymyositis



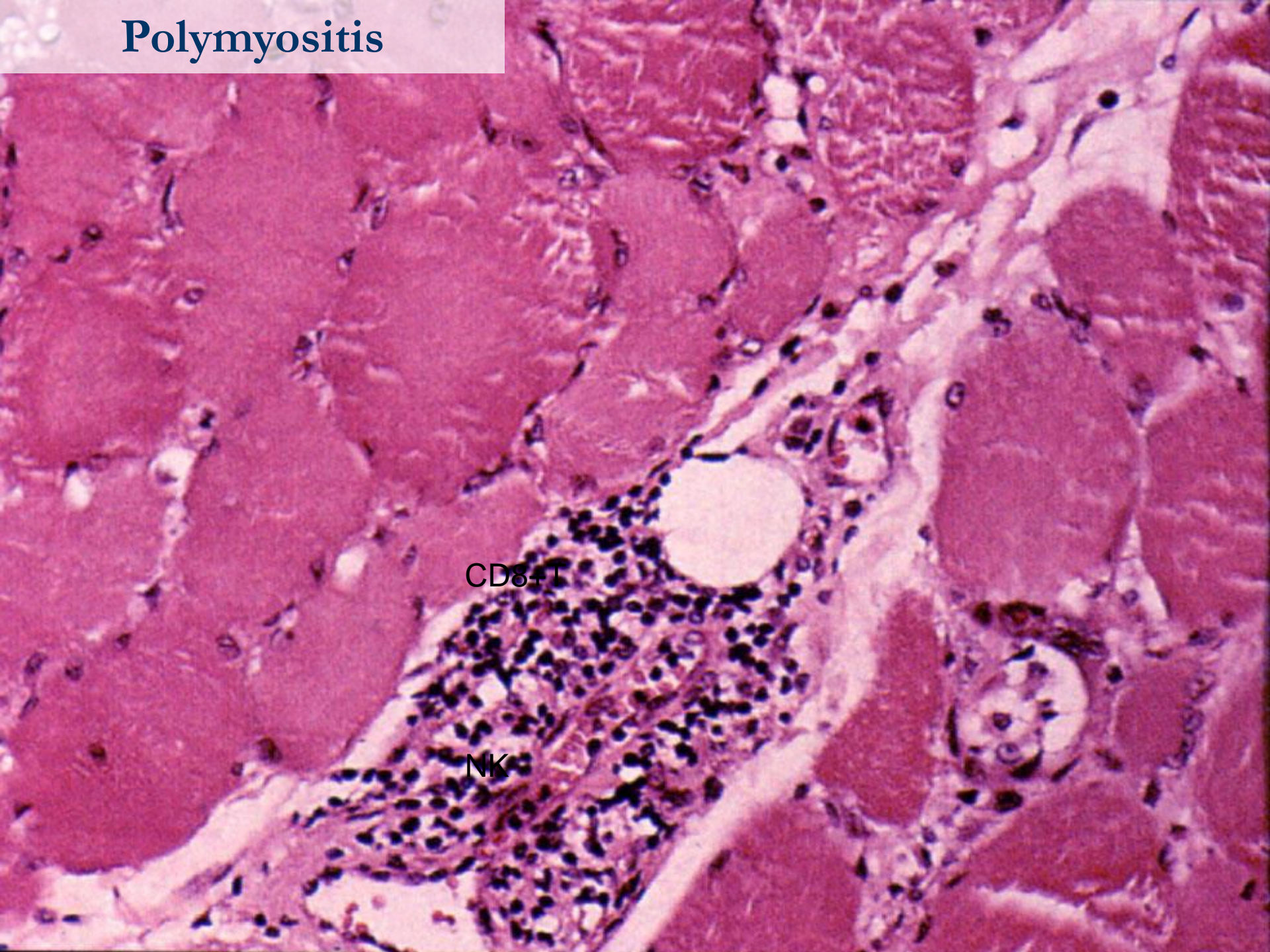
IMP – klinische Erscheinungen

- *Definition*: generalisierte entzündliche Reaktion der quergestreiften Muskulatur und der angrenzenden Haut (*Dermatomyositis*). Muskuläre Entzündung ohne kutane Mitbeteiligung ist möglich (*Polymyositis*).
 - *Allgemeine Symptome*: anfänglich Fieber, allg. Schwäche, Gehstörungen, Dysphagie, Sprachstörungen, diffuses o. lokalisiertes Erythem, Dermatitis, Ödem, später Raynaud-Syndrom. In etwa 20% der Fälle liegt eine entwickelnde o. bereits im Hintergrund bestehende Malignität vor.
 - *Epidemiologie*: typische Erkrankung von älteren Frauen.
 - *Pathogenese*: kann sowohl akut als auch chronisch verlaufen
 - *Serologie*: Steigerung von alpha- und gamma-Globulinen, antinukleäre-Antikörper
 - *Gelenke*: schmerzhafte Arthritis
 - *Prognose*: ist durch den Schweregrad der viszeralen Begleitveränderungen sowie die in Entwicklung stehende Malignität bedingt
-



Dermatomyositis (Hautläsionen)

Polymyositis



CD8+T

NK

Antinukleäre Antikörper in autoimmunen Erkrankungen

Antigen	Anti-körper	SLE	Diffuse SSC	Limitierte SSC	Sjögren-Syndrom	PM
Native DNS	Antidoppel-läufige DNS	++	-	-	-	-
RNP (Smith-Ag)	Anti-Sm	+	-	-	-	-
RNP	SS-A (Ro)	+	-	-	++	-
RNP	SS-B (La)	+	-	-	++	-
Topoisomerase	Scl-70	-	++	+	-	-
Zentromer	Anti-Zentromer	-	+	++	-	-
Histidil-tRNS-Syntetase	Jo-1	-	-	-	-	+