

Az autoimmun és autoaggresszív betegségek patológiája

*Semmelweis Egyetem
II.sz. Pathologiai Intézet*



*2020/2021 – Őszi félév
Dr. Glasz Tibor Ph.D.*



Az autoimmun betegségek patológiája

1. Bevezető
2. Monoszisztémás (szervhez kötődő) betegségek
3. Oligo-, poliszisztémás (rendszerszintű) betegségek

1.
Bevezető

Definíció

- *Autoimmun betegségek*: Olyan kórképek amelyek patogenezisében testazonos anyagok ellen irányuló humorális és/vagy celluláris immunreakciók fontos szerepet játszanak
- Paul Ehrlich: „*horror autotoxicus*”
- Paul Ehrlich (1854-1915)
 - német orvos és tudós, hematológus, immunológus, kemoterapeuta
 - a szifilisz elleni első gyógyszer, a Salvarsan (Arsphenamine) kifejlesztője
 - diftéria ellenes antiszérum
 - Nobel-díj 1908

Patogenezis (kórfejlődés) – általános jellemzők

- Élettani alaphelyzet: a sajáttal szembeni immuntolerancia (*autotolerancia*)
- Az autotolerancia áttörése >> testazonos szövet az organizmus számára patogénnek hat >> autoimmun betegségek/autoagresszív betegségek kialakulása
- Klinikai képükben közös: krónikus-recidiváló lefolyás és autoagressziós jelenségek
- Pato-anatómiailag gyulladással szövetkárosodások jellemzők
 - krónikus-fibrotizáló gyulladással infiltrátumok
 - akut fellángolások fibrinoid necrosissal
- Formálpato-genetikai háttér
 - II-III. típusú immunreakciók: szervspecifikus vagy generalizált kialakulás, sejtkárosodás immunkomplexek útján
 - IV. típusú, sejt mediálta citotoxikus immunreakció

Patogenezis (kórfejlődés) – Általános jellemzők

- Az immunreakciók fajtái mechanizmusaik szerint
 - *komplementkötő antitestek* általi reakciók *sejtek* (pl. vérsejtek) és *szövetelemek* (pl. bazálmembrán) ellen. (a) *Keringő* antigén-antitest komplexek jellemzően vasculitisek során jutnak kóroki szerephez (lerakódás az érfalban >> komplementaktiváció >> gyulladásos válaszreakció >> sejt- és szövetkárosodás). (b) *Nem keringő* (sejthez kötött) antigén-antitest komplexek (sejtfelszíni antigén + antitest >> komplementaktiváció >> citolízis)
 - *nem komplementkötő antitestek* általi reakciók *sejtreceptorok* ellen. Az antitesthatás a receptorok diszfunkcióját válthatja ki, azaz (a) stimulációt vagy (b) blokkolódást
 - sejtfelszíni antigénekkal interakcióba lépő *T-effektorsejtek* általi reakciók >> lymphokinek excretioja >> gyulladás

Patogenezis (kórfejlődés) – Általános jellemzők

Az immunreakciók típusai

- *I. típusú immunreakció*

Azonnali, IgE-mediált immunreakció, melynek legfőbb jellemzője és eredménye a hisztamin felszabadulás.

- *II. típusú immunreakció*

Membránhoz kötött citotoxikus immunreakció.

- *III. típusú immunreakció*

Keringő immunkomplexek által kiváltott immunreakció. A károsodást a kísérő gyulladáshoz vezető reakció okozza >> pl. vasculitisek

- *IV. típusú immunreakció*

Sejt mediálta citotoxicitás >> pl. Tbc

Patogenezis – Az immunreakciók típusai

I. típusú immunreakció: azonnali, IgE-mediált reakció hisztamin-felszabadulással (1)

– *patomechanizmus*: az I. típusú immunválaszban alapvető az **allergént felismerő specifikus IgE molekula**. A folyamatot a külvilággal érintkező felszíneken (bőr, légző- ill. gasztrointesztinális rendszer) keresztül a szervezetbe került **környezeti antigének (allergének)** váltják ki. Az allergén a reá **specifikus IgE-vel összekapcsolódva** olyan sejtekhez kötődik, amelyek IgE-receptorral rendelkeznek (**masztociták, szöveti hisztiociták, bazofil és eozinofil granulociták**). A receptoron több antigénhordozó IgE-molekula sejtfelszíni, antigén mediálta összekapcsolódása révén a sejtek intracelluláris granulumaiból másodperceken belül a következő **vazoaktív mediátorok** szabadulnak fel (**degranuláció**):

- Hisztamin
- Szerotonin
- ECF-A (anafilaxiás eosinophil-kemotaktikus faktor)
- PAF (trombocita aktiváló faktor)
- Prostaglandinok (PGD₂; PGE₁; PGE₂; PGF_{2a}; PGI₂)
- Tromboxánok (TXA₂; TXB₂)
- Leukotriének (LTC₄; LTD₄; LTE₄; LTB₄)
- Adenozin
- Acetilkinin

Patogenezis – Az immunreakciók típusai

I. típusú immunreakció: azonnali, IgE-mediált reakció hisztamin-felszabadulással (2)

- *patofiziológiai következmények*: A fenti mediátorok értágulatot, kapilláris hiperpermeabilitást, nyálkahártya hiperszekréciót okoznak, és hatnak a simaizmokra és idegekre. Így alakulnak ki a jellemző klinikai tünetek: urtikária, angioödéma, hipotónia, atópiás ekcéma, viszketés, laringo-, bronhospazmus, katarrhális rinitis, kolika, diarré és a simaizmok görcse.
- *fiziológiás körülmények között* a kérdéses terület gyors átöblítése a cél (hiperszekréció, diarré), hogy az idegen, toxikus anyag felhíguljon és kiürüljön
- *kóros körülmények között* kontrollálatlan reakció esetén alakulnak ki az ismert allergiás kórképek: rhinitis allergica, asthma bronchiale, conjunctivitis allergica, ételallergia, urticaria, anafilaxiás sokk, dermatitis atopica.

Patogenezis – Az immunreakciók típusai

II. típusú immunreakció: membránhoz kötött citotoxicitás (1)

– *patomechanizmus*: **specifikus IgG molekula kötődik** valamely felismert, **sejtmembránhoz kötött** (azaz sejtazonos, tehát nem a környezetből a sejtre került) **antigénhez**, s ez a **komplement rendszer** aktiválását eredményezi. A folyamat végső lépésként a **C8 és C9** molekulák a membrán kilyukadását eredményezik, és **az antigént hordozó sejt elpusztul**.

– *fiziológiás körülmények között* szervezetünk hatékonyan használja ezt a védekezési mechanizmust számos kórokozóval szemben. Az első életévekben az immunrendszer különböző mikroorganizmusokkal találkozik, s ez a megfelelő limfociták érésén keresztül az egyes kórokozókra **specifikus IgG-molekulák** termelődését teszi lehetővé. Ismételt fertőzés esetén a memóriasejtek révén a II-es típusú reakció gyorsan aktiválódik. Egyes védőoltások (pl. Di-Per-Te) a II-es típusú reakció felhasználásával **specifikus IgG-k létrejöttét** eredményezi. Az elpusztult kórokozókat rendszeren a fagocita rendszer takarítja el.

Patogenezis – Az immunreakciók típusai

II. típusú immunreakció: membránhoz kötött citotoxicitás (2)

– **kóros körülmények között a szétesett kórokozók** apró darabkái hozzá **tapadhatnak a test saját sejtjeihez**, és ezek membránján is aktiválják a fenti immunreakciót, ami a saját sejtek pusztulását eredményezi. Az érintett saját sejtek azok, amelyek rendes körülmények között a közelben vannak: a védekező rendszer és a vér alakos elemei, **granulociták, trombociták, vörösvértestek**, valamint a perifériás érfa **endothelsejtjei**. Következményes klinikai tünetek: **petechiák, purpurák** (a bőregek károsodása miatt), **meléna, hematuria** (a bél és a vese ereinek károsodása miatt), immunmediált **anémia, granulocitopénia, trombocitopénia, agranulocitózis**

Patogenezis – Az immunreakciók típusai

III. típusú immunreakció: keringő immunkomplex kiváltotta immunreakció + kísérő gyulladásos reakció >> pl. vaszkulitiszek (1)

– *patomechanizmus:* a szervezetbe került kórokozók elpusztulását követően rendszeren a maradékaikat fagocitózis takarítja el. Ha ez nem teljes körű, a **visszamaradó kórokozó-törmelékeket specifikus immunglobulinok találják meg**, és e két komponens kapcsolódásából **immunkomplexek** jönnek létre a keringésben. Az ilyen immunkomplexek eltakarítása a szokványosan a fagocita rendszer feladata IgG-FcR receptoraik segítségével.

Patogenezis – Az immunreakciók típusai

III. típusú immunreakció: keringő immunkomplex kiváltotta immunreakció + kísérő gyulladásos reakció >> pl. vaszkulitiszek (2)

– **kóros körülmények között** a keringésbe rövid idő alatt bekerülő immunkomplexek mennyisége nagyobb lehet, mint amennyit a fagocita rendszer feldolgozni képes. Így az **oldott állapotú és keringő immunkomplexek az érrendszer bizonyos részein lerakódhatnak**. Ez az érintett szövetek számára veszélyes fejlemény, mert a lerakódott **immunkomplexek aktiválhatják a komplement rendszert**. Ez a komplement aktiváció eltér a II. típusú immunreakciónál lezajlótól, mert itt az immunkomplex a sejtfaltól térbelileg messzebb helyezkedik el, így a C8-C9 általi direkt membránkárosodás nem tud kialakulni. A **neutrofil granulociták számára kemo-taktikus C3a és C5a molekulák** azonban létrejönnek, s e sejtek lisosomális enzimeik károsítják a környező szöveteket. Ha az így létrejött gyulladásos folyamat érfalkárosodással jár, **vaszkulitiszről** beszélünk (ld. a vaszkulitiszekben jellemző ún. fibrinoid érfalnekrozis granulocitás infiltrációját).

Patogenezis – Az immunreakciók típusai

IV. típusú immunreakció: sejt közvetítette citotoxicitás >> pl. tbc (1)

– *patomechanizmus*: ebben a reakció típusban a sejt es elemek, elsősorban a T-limfociták és citokinjeik játsszák a fő szerepet. Mindenekelőtt az antigén prezentáló sejtek hatására bekövetkezik az idegen anyagot felismerő T-sejtek szenzibilizálása. Ennek során az antigént felismerni képes Th2-memóriasejtek száma megsokszorozódik. Ismételt antigéninger hatására ezek a limfociták felismerve az antigént aktiválódnak, majd citokinjeik révén gyulladásos reakciót hoznak létre.

Patogenezis – Az immunreakciók típusai

IV. típusú immunreakció: sejt közvetítette citotoxicitás >> pl. tbc (2)

– e reakciótípusnak négy formája ismert, úm.

- kontakt-túlérzékenység (hiperszenzitivitás),
- tuberkulin típusú túlérzékenység,
- **granulomatózus reakció,**
- kután bazofil túlérzékenység.

– e reakcióformák külön-külön, avagy egyszerre / egymást követve is létrejöhetnek. A IV. típusú immunreakció során **epitelioid sejtek** fejlődhetnek ki, melyek nagy mennyiségű endoplazmatikus retikulummal rendelkeznek. Az epitelioid sejtek monocita-makrofág eredetűek, de azoknál kevesebb fagoszómát tartalmaznak. A granulomatózus reakcióra jellemző a **többmagú óriássejtek** jelenléte, amelyek mononukleáris makrofágok, vagy epitelioid sejtek összeolvadása révén alakulnak ki.

Patogenezis – Immuntolerancia-elméletek

- 1. *Klóneliminációs hipotézis*
 - autoagresszív, azaz a sajátantigénekkkel kapcsolatba lépett és így azok felismerésére képessé vált T-sejtklónokat már az embriogenezis során a thymusban meg kell semmisíteni
 - az amúgy egészséges egyénekből mégis kialakuló alacsony autoagresszív antitesttiteret az elmélet szomatikus sejtmutációkkal magyarázza
- 2. *Az autoreaktív limfociták szuppressziójának hipotézise*
 - ez az elmélet megengedi a saját felismerésre képes limfocita őssejtek létezését, az autoreaktív limfociták sajátfelismerő receptorait azonban T-szuppresszor-sejtek által blokkoltnak magyarázza
 - ezzel ellentétesen hatna bármely T-helper stimuláció, amely képes autoreaktív antitestek B-sejtek általi termelését serkenteni

Patogenezis – Az autoaggresszió mechanizmusai

- 1. *Az immunrendszer zavara*
 - T-szuppresszor-sejtek aktivitászavara >> autoreaktív receptorokkal rendelkező B-sejt klónok proliferációs felszabadítása
 - anti-antitestek termelése (antiidiotípusok)
 - pl. limfómákban és immundeficienciákban
- 2. *Keresztreagáló antitestek ill. T-sejtek képződése*
 - átlapoló specificitás bizonyos kórokozók és egyes HLA-típusú saját antigének között (molekuláris mimikri / antigén mimikri)
 - pl. γ - δ -T-limfociták mind saját, mind kórokozó típusú stressz proteinekkel szembeni specificitása
 - antigénmegfelelések, ill. -hasonlóságok: **cytokeratin** (*saját epithelsejtek strukturproteinje*) – Morbillivírus; **vimentin** (*saját mesenchymalis sejtek strukturproteinje*) – Herpes simplex vírus; **cardialis extracelluláris mátrix** – β -haemolyticus-Streptococcus-A; **bazálmembrán** – gliadin (gabona komponens)

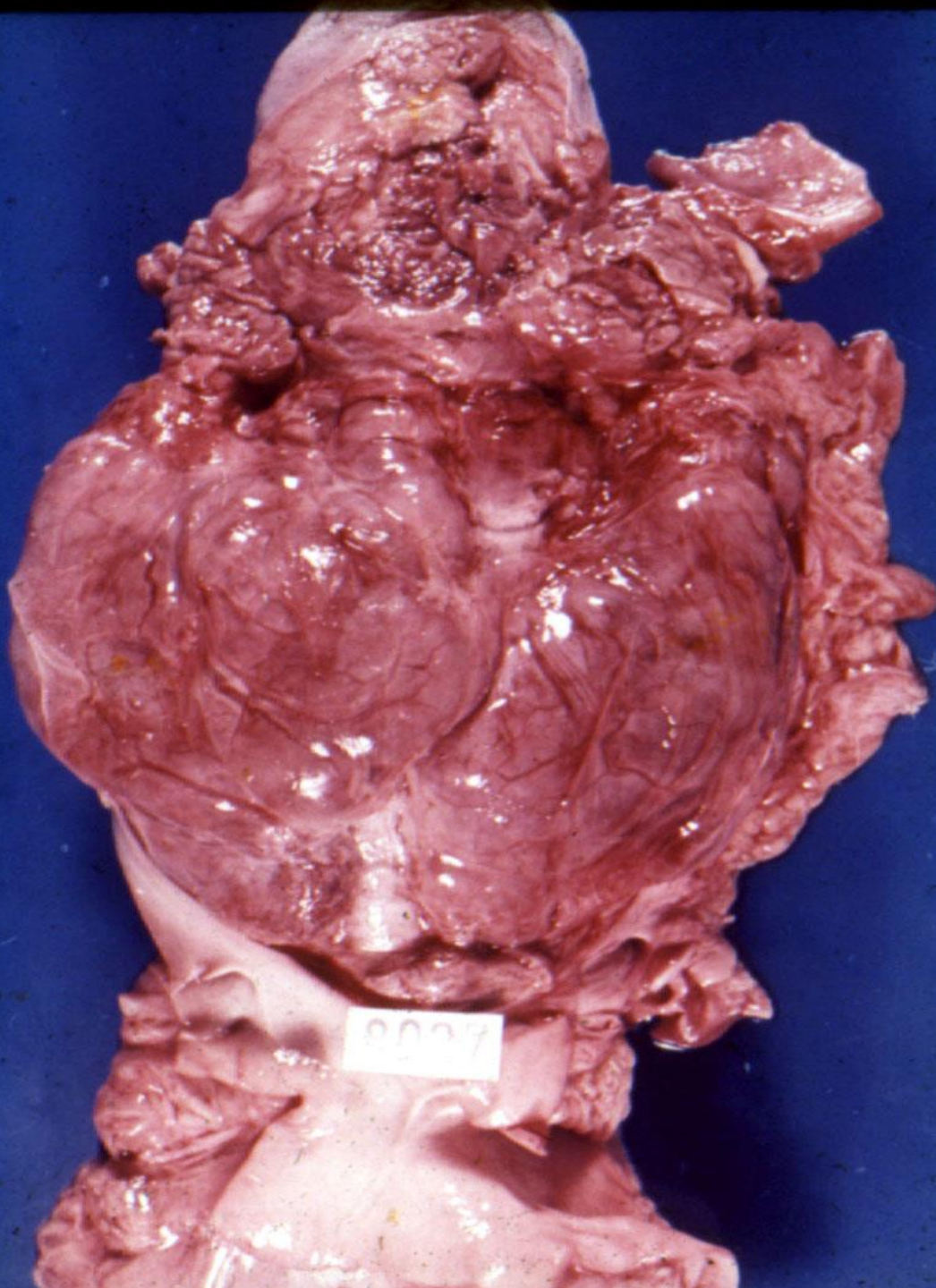
Patogenezis – Az autoaggresszió mechanizmusai

- 3. *Rejtett autoantigének kiszabadulása*
 - mitokondrium alkotórészek (AMA – *antimitochondrialis antitestek*).
AMA-pozitivitás van jelen több autoimmun betegségben, mint pl. PBC (*primér biliáris cirrhosis*)
 - Myosin (ASMA – *alpha smooth muscle actin*) szövetkárosodásokban
 - Retina-S-Antigen – áthatoló szemsérülés esetén következményes autoagresszív gyulladás lép fel az ellenoldali sértetlen szemben (ún. szimpátiás ophalmitis)
 - 4. *Genetikai hibák*
 - testazonos HLA-antigének mutációi
 - genetikailag meghatározott autoimmun betegségek
 - bizonyos HLA-konstellációk halmozódó kapcsolata egyes autoimmun betegségekkel
-

2.
**Monoszisztémás (szervhez kötődő)
betegségek**

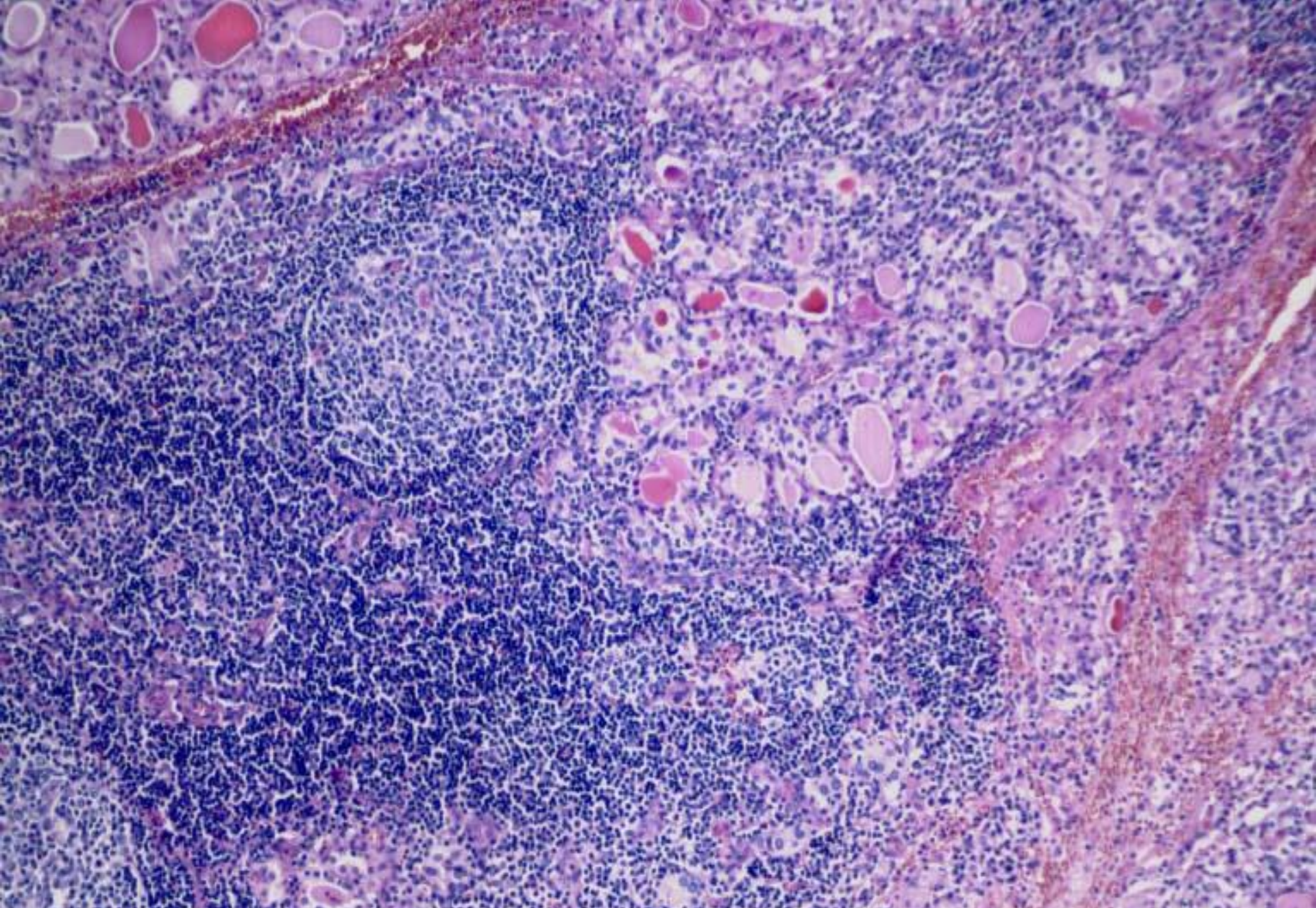
Monosziisztémás (szervhez kötődő) betegségek

1. Hashimoto-thyreoiditis
 2. Autoimmun haemolyticus anaemia
 3. Autoimmun thrombocytopenia
 4. Autoimmun encephalomyelitis
 5. Autoimmun orchitis
 6. Primér biliáris cirrhosis
 7. Autoimmun hepatitis
 8. Autoimmun gastritis
 9. Glutén-enteropathia
 10. Colitis ulcerosa
 11. Goodpasture syndroma
 12. Insulin dependens (I. típusú) diabetes mellitus (IDDM)
 13. Myasthenia gravis
 14. Morbus Basedow
 15. Sclerosis multiplex
-



Struma Basedowiana

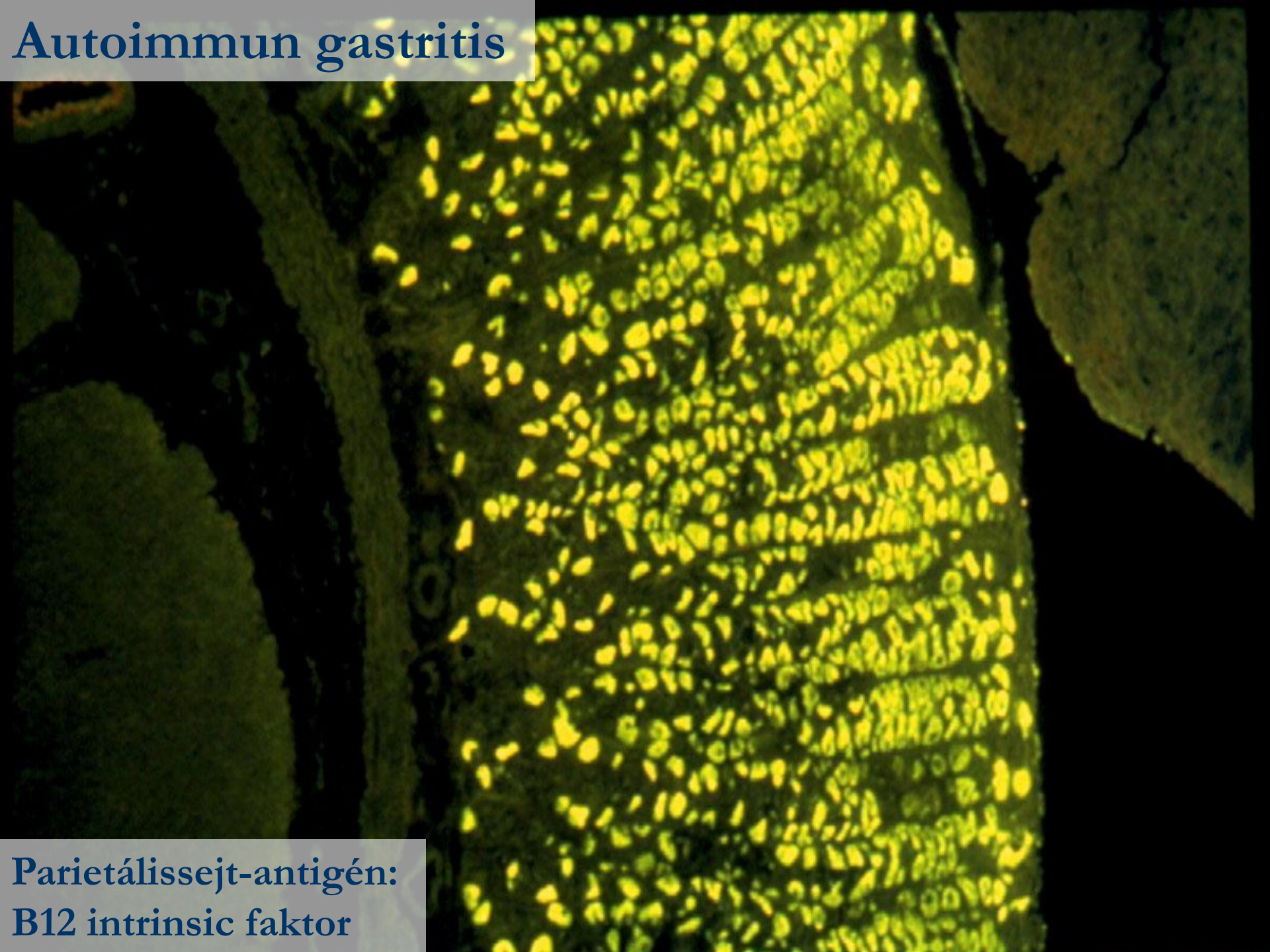
- Anti-TSHR-antitest képződés
 - Hyperthyreosis, golyva
 - Nodularis és diffus struma
 - II. típusú hypersensitivitás
-



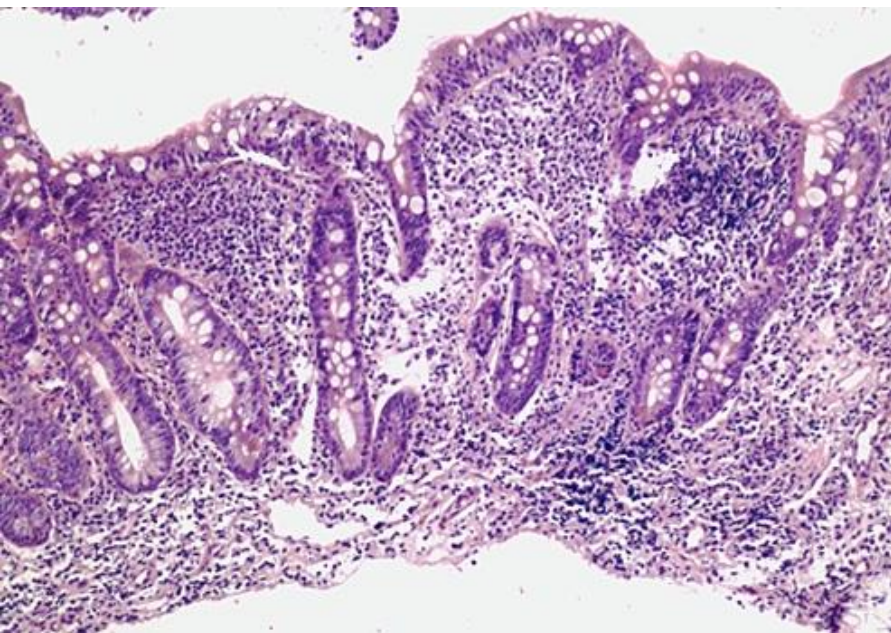
Hashimoto thyroiditis

Autoimmun gastritis

Parietálssejt-antigén:
B12 intrinsic faktor

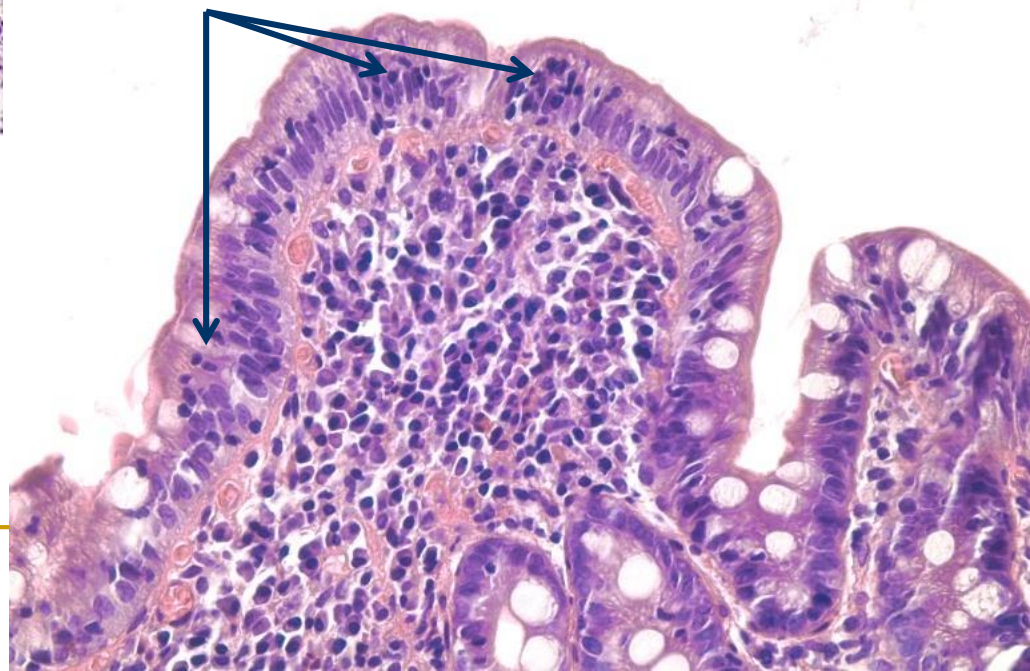


Gluténszenzitív enteropátia



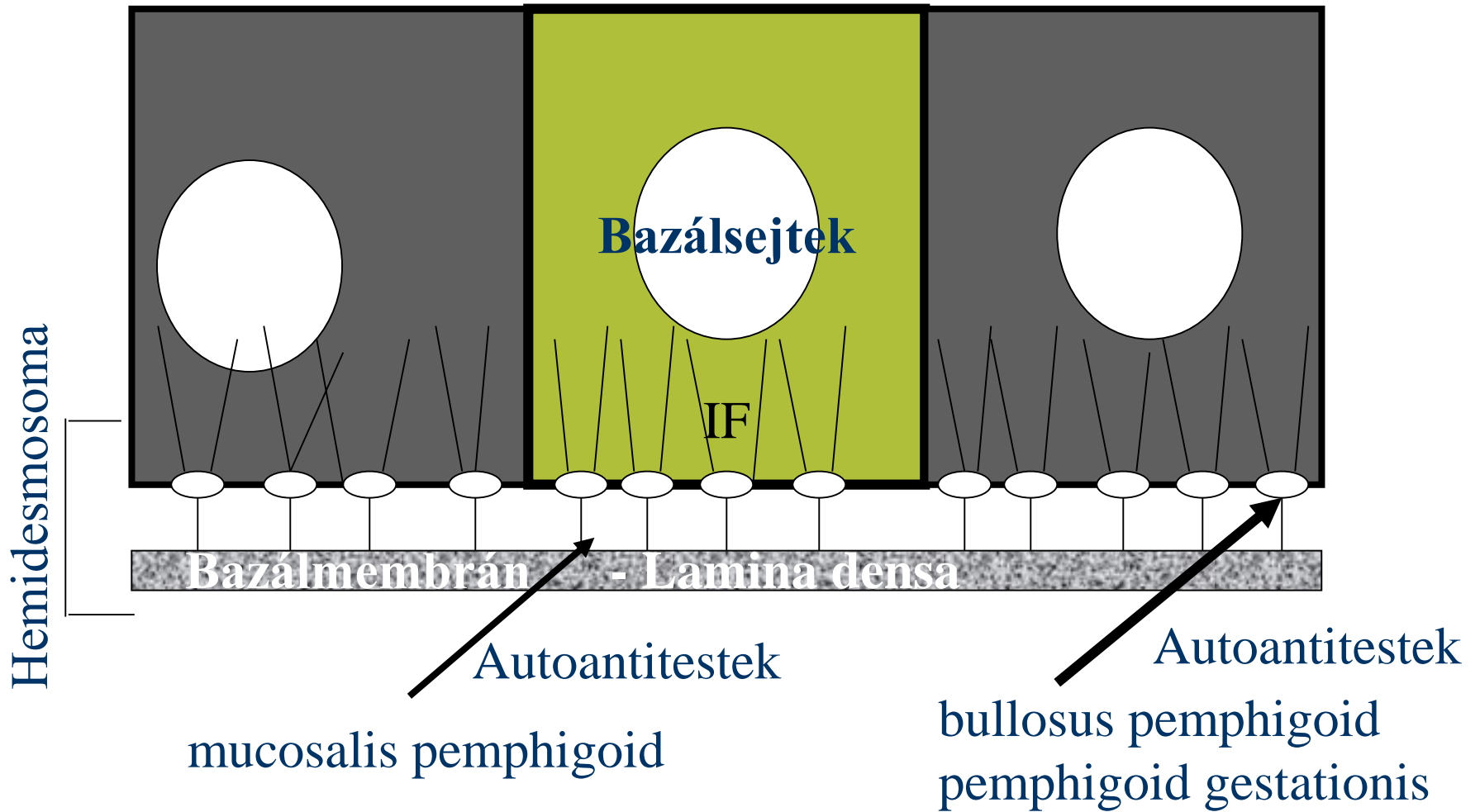
Gliadin – bazálmembrán szerkezeti átfedés
Adenovirális infekció
Krónikus-szuperficialis enteritis
Atrophiás enteritis
Komplett bélboholy atrophia

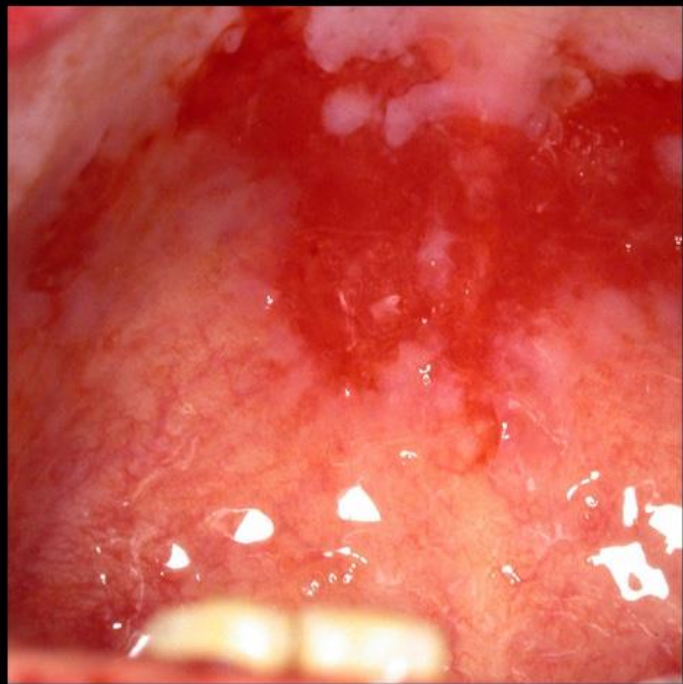
Autoaggresszív intraepiteliális T3-limfociták
(IEL): $>40/100$ epitélsejt



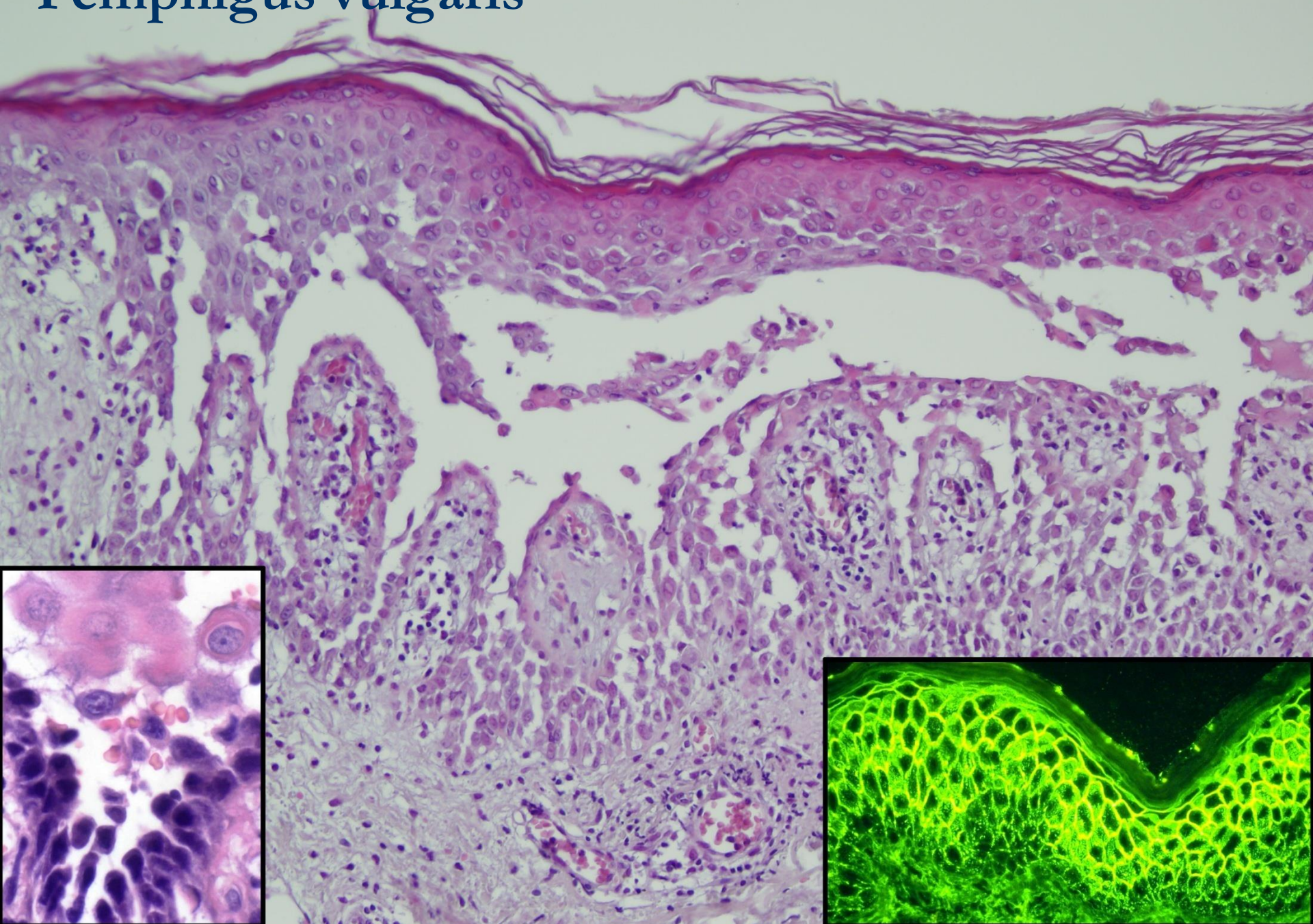
Anti-retikulin-antitest,
Anti-endomízium-antitest,
Anti-gliadin-antitest

Bullózus pemphigoid





Pemphigus vulgaris



Autoimmun hepatitis (AIH)

- nem gyógyuló májgyulladás az alábbiakkal
 - tipikus, de nem specifikus kórszövettani kép
 - hypergammaglobulinaemia
 - **szérum autoantitestek**
 - ismeretlen etiológia (genetikus, toxicus, vírusos, stb.?)
- az AIH diagnosztikus kriteriumai
 - klinikailag : szimptomatikus (fáradtság, fluktuáló icterus, arthralgia, stb.) vagy aszimptomatikus
 - nők > férfiak, fiatal életkorban
 - **más autoimmun betegségekkel való koexpresszió**
 - biokémiailag hypergammaglobulinaemia szelektív IgG-emelkedéssel
 - AST/ALT változó (normális – 50x között)
 - ALP változó (kissé emelkedett mértékig)
 - bilirubin (fluktuáló)

Autoimmun hepatitis (AIH)

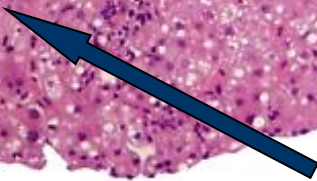
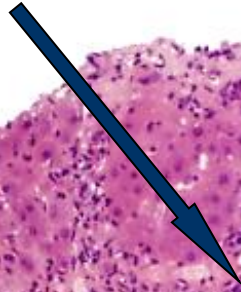
- serologiai jellegzetességek (autoantitestek)
 - **nem szervspecifikus antitestek (At)**
 - anti-nuclearis At (ANA)
 - anti-smooth-muscle At (SMA)
 - anti-neutrophil-cytoplasmaticus At (pANCA)
 - **májspecifikus antitestek**
 - anti-asialoglycoprotein-receptor At (anti-ASGPR)
 - anti-soluble-liver At (anti SLA)
 - anti-liver-pancreasantigen At (anti-LP)
 - anti-livercytosol At Typ-1 (anti-LC1)
 - anti-liver/kidney-microsomal At Typ-1 (anti-LKM1)
- serologiai markermintázatok szerinti osztályozás (*antitest profil*)
 - Typ-1: ANA/SMA pozitív (anti-SLA/LP pozitív , anti-ASGPR, pANCA pozitív); gyakoriság: 80%
 - Typ-2: anti-LKM1 pozitív (majdnem mindig fiatal nők súlyos betegsége); gyakoriság : 3-4 %
 - Typ-3: anti-SLA/LP pozitív (ANA/SMA pozitív); gyakoriság : 3-4 %

Autoimmun hepatitis (AIH)

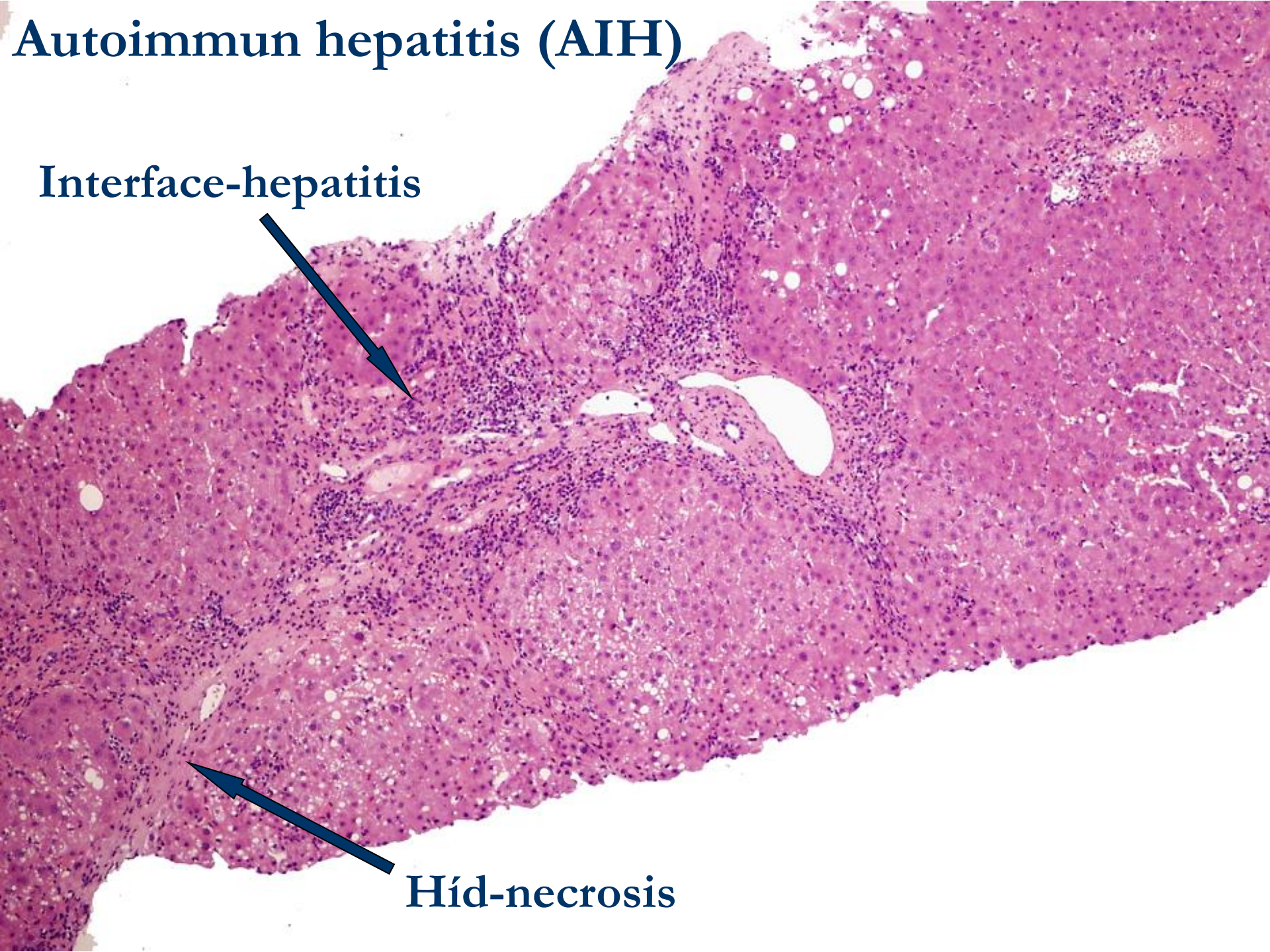
- kórszövettani sajátosságok
 - 'interface'- (zárólemez-) hepatitis
 - periportalis, periseptalis
 - döntően lymphoplasmocellularis gyulladás
 - enyhe-közepes acinaris érintettség
 - híd- (bridging-) necrosisok / -fibrosisok
 - porto-potalis
 - centro-portalis
 - a hepatocyták rozettaszerű elrendeződése
 - nodularis regeneráció
 - epeút károsodás vagy granuloma nincs
 - több magvú hepatocytá óriássejtek (gyermekekben 23%)
 - cirrhosis

Autoimmun hepatitis (AIH)

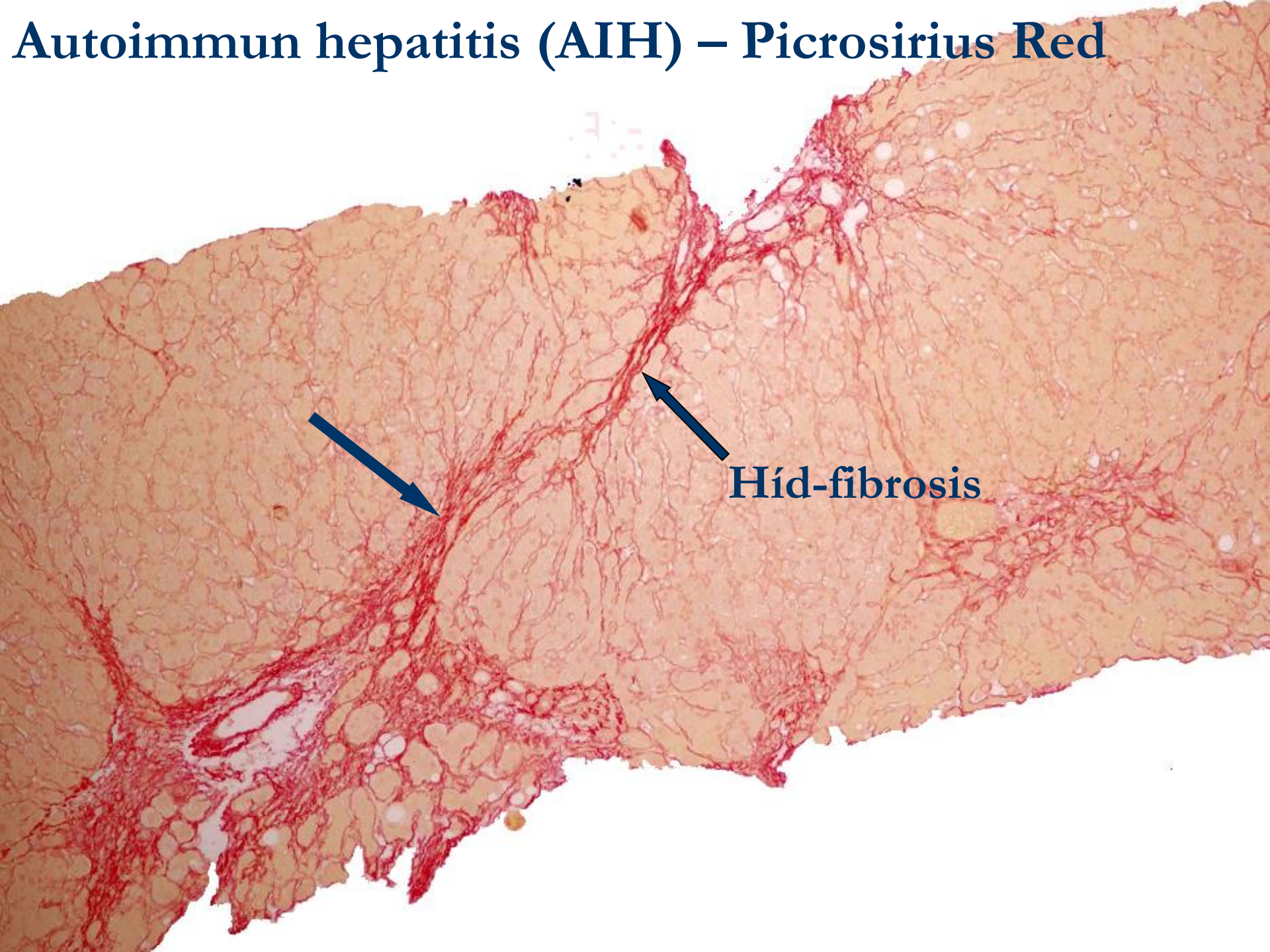
Interface-hepatitis



Híd-necrosis



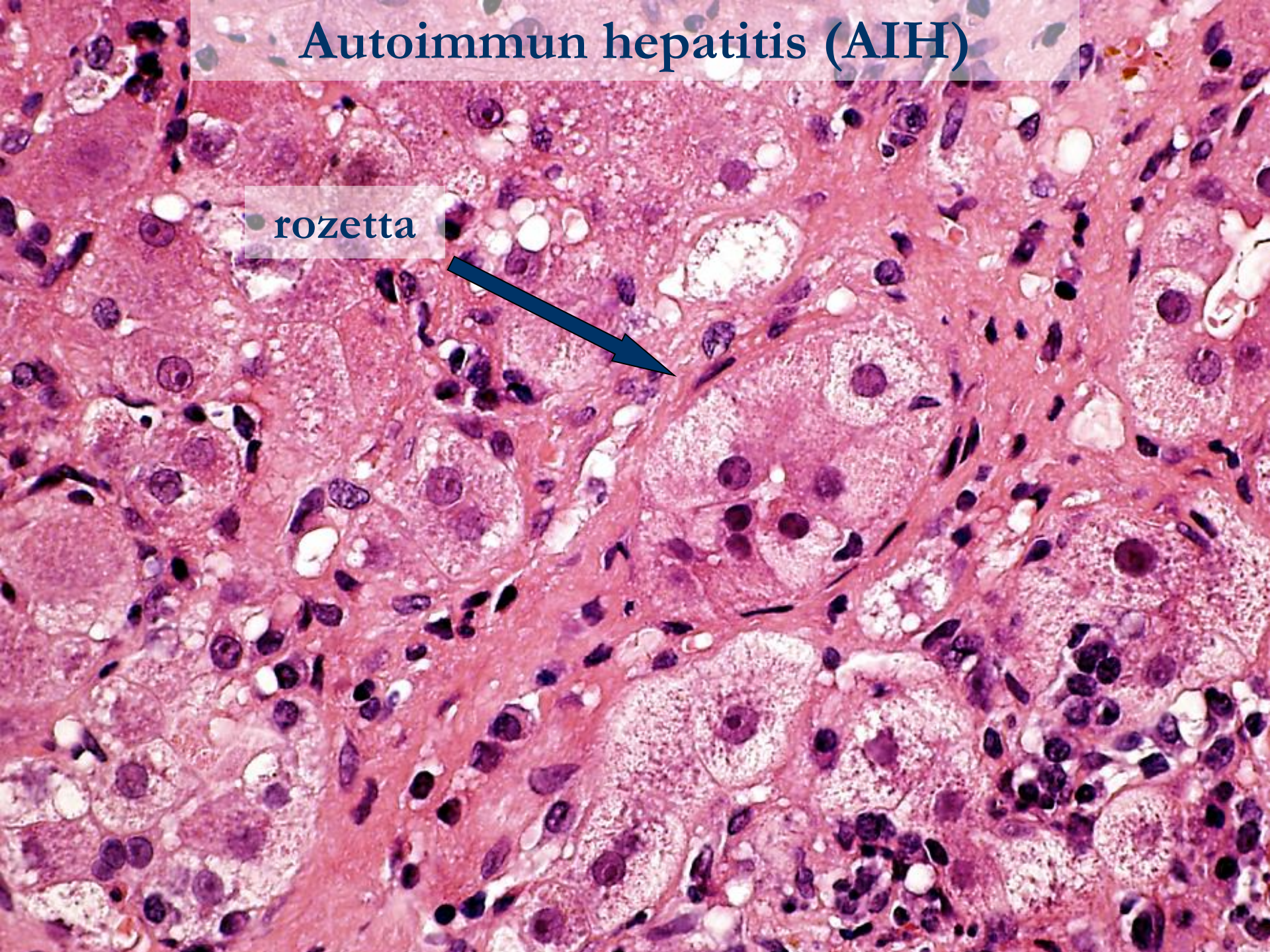
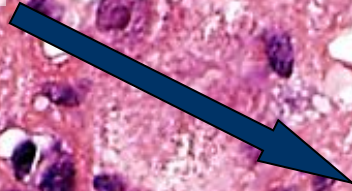
Autoimmun hepatitis (AIH) – Picrosirius Red



Híd-fibrosis

Autoimmun hepatitis (AIH)

rozetta



Autoimmun hepatitis (AIH)

- az AIH kórszövettani értékelő (scoring) rendszere

Finomszöveti eltérések	Pontok
‘interface’-hepatitis	+3
döntően lymphoplasmocytás infiltratio	+1
rozetta képződés	+1
a fentiek közül egyik sem	-5
epeút elváltozások	-3
egyéb etiológiára utaló elváltozások	-3

Autoimmun hepatitis (AIH)

- az AIH kórszövettani értékelő (scoring) rendszere: az összértékek interpretációja*

Kezelés előtt

Definitive AIH	>15
Valószínű AIH	10-15
Kizárható AIH	<10

Kezelés után

Definitive AIH	>17
Valószínű AIH	12-17

* Bár az összértékek kvantitatívak, mégsem jelzik a betegség súlyossági fokát.

- A kórszövetten szerepe az AIH diagnosztikájában

- jellemző, de nem specifikus

- fontos egyéb májbetegségek kizárása

- az AIH diagnózisát kórszövetten nélkül nem tanácsos felállítani

Biliáris májcirrhosis

- A kisebb v. nagyobb epeutak károsodása >> cholestasis >> májsejt-károsodás nekrozissal >> cirrhosis (színe mély zöld)
- Oka lehet (a) *'primer'* v. (b) *szekunder* :
 - (a) a *primér biliáris cirrhosis* (PBC) és a *primér sclerotizáló cholangitis* (PSC) az intrahepaticus kis epeutak **autoimmun betegségei**
 - (b) a *szekunder biliáris cirrhosis* az extrahepaticus nagy epeutak krónikus progrediáló stenosisa (pl. intra- v. extraluminaris tumor, heges strictura, epekő v. iatrogen postoperatív ok) talaján jön létre, és így rendszerint nem autoimmun eredetű
- A (b) *szekunder* cholestasist gyakran felszálló cholangitis komplikálja (az ilyen cholestasis hosszabb idő alatt és intermittáló dinamikával alakul ki >> a bélbaktériumok fokozatos feláramlása a duodenumból >> a pangó epeutak felülfertőződése és multiplex microabscessusok kialakulása)

Primér biliáris cirrhosis (PBC)

- *Definíció:* a kis intrahepaticus (interlobularis) epeutak krónikus progresszív, destruktív, nem szuppuratív cholangitise
- a PBC következményei: a májállomány progresszív hegesedése és cirrhoticus átépülése
- feltehetően **autoimmun patomechanizmusról** van szó
- 6:1 arányú női dominancia, a betegek középkorúak
- vezető klinikai tünetek: bőrvizketés, később hiperpigmentáció, xanthelasmák
- **labordiagnosztikailag:** emelkedett se-alk. phosphatase- és se-cholesterin-értékek, **autoantitestek** (leginkább: **AMA**) megjelenése, később hyperbilirubinemia
- a cirrhosis stádiumában a tünetek és a szövődmények azonosak más etiológiájú cirrhosisokéval
- **PBC-vel** gyakran **más autoimmun betegségek is együtt járnak:** pl. **Sjögren-syndroma, rheumatoid arthritis, glomerulonephritisek, sclerodermia, coeliakia, Raynaud-betegség**

Primér biliáris cirrhosis (PBC)

- Kórszövettanilag 4 stádium különíthető el
- *I. stádium*: krónikus, destruktív, nem szuppuratív cholangitis – a kis interlobuláris epeutak körül intenzív lymphocytás beszűrődés és gyakran granulomaképződés. A májsejtekben réz-protein-komplexek mutathatók ki. Cholestase még nincs.
- *II. és III. stádium*: az epeutak progrediáló proliferációja és hegesedése cholestasissal
- *IV. stádium*: klasszikus cirrhosis, súlyos cholestasis

Primér sclerotizáló cholangitis (PSC)

- *Definíció:* a közép és nagy (intra és extrahepaticus) epeutak megbetegedése gyulladással, fibrózissal és progrediáló stenosisokkal
- radiológiailag jellemző kép: változóan és szabálytalanul stenotizált és dilatált epeutak
- **feltehetően autoimmun etiológia**
- férfi dominancia: M/W - 2:1
- **colitis ulcerosával való coexpresszió a PSC-betegek 70%-ában (!)**
- vezető klinikai tünetek: fáradtság, viszketés (*pruritus*), progrediáló icterus
- labor diagnosztikailag: emelkedett se-alk.phosphatase-értékek
- cholangiocarcinomába való átmenet lehetséges
- terápiásan májátültetés jön szóba
- hisztomorfológiailag fibrotizáló progresszív cholangitis, az érintett epeutak körül hagymalevélszerű, kollagénrost-gazdag, koncentrikus fibrosissal, dense lymphocytás beszűrődéssel >> az epeutak stenosisa és obliterációja, bélelő hámjuk pusztulásával >> a prestenotikus epeútrendszer tágulata és cholestasisa >> végstádium: biliáris cirrhosis

3.
**Oligo-, poliszisztémás
(rendszerszintű) betegségek**

Oligo-, poliszisztémás (rendszerszintű) betegségek

1. SLE (discoïd, subacut-cutan, krónikus, connatalis, gyógyszer-indukált)
 2. Sjögren-syndroma („sicca-syndroma”)
 3. Sclerodermia (systemás sclerosis)
 4. Rheumatoid arthritis
 5. Idiopathiás inflammatoricus myopathia (Dermatomyositis, Polymyositis)
 6. Reiter-syndroma
-

Szisztémás lupus erythematosus – SLE

- *Definíció:* krónikus, periodikus lefolyású betegség a perifériás kiserek immunkárosodásával (*immunvasculitis*) és az ezen az alapon kialakuló színes klinikai képpel, különböző szervek elváltozásaival.
- Megnevezési és formai változatok
 - *Lupus erythematosus disseminatus* – az SLE szinonimája, generalizált megjelenésű forma; az SLE-esetek 70-80%-a a típusos pillangószerű facialis bőrerupcióval jelentkezik
 - *Lupus sine lupo* – vizcerális betegségforma, bőrjelenség nélkül
 - *Discoid lupus erythematosus (DLE)* – krónikus-fotoszenzitív bőrerupció jellemzően a napfénynek kitett bőrterületeken, pl. orca, orr, fül, tarkó, kezek, ezeket később pigmentáció, atrófia, hegesedés és alopecia követi
- Kórszövettanilag mindenekelőtt a kisartériák falában kollagénrost duzzanat és lerakódás dominál fibrinoid degenerációval és leukocitás, lymphoplasmacellularis beszűrődéssel

SLE – Etiológia (kóroktan) és patogenezis (kórfejlődés)

- Viralis: EBV (?)
- Nemi hormonok
 - a betegek 90%-ban 20-30 év közötti nők
 - ösztrogén terápiára progresszió
 - androgénhatás fékezi a betegséget
- Genetikai faktorok
 - HLA-DR2, HLA-DR3
 - C3b
 - Immunkomplex-elimináció
- Esetlegesen asszociált immunológiai anomáliák illetve betegségek
 - krónikus autoimmun hepatitis (AIH)
 - Morbus Crohn
 - rheumatoid arthritis
 - Sjögren-syndroma
 - Hashimoto-thyreoiditis

SLE – Klinikai megjelenés

- Egyszerre többszervi elváltozások jellemzőek aktív fázisokkal és remissziókkal. A gyakorta akut kezdetet magas, irreguláris, tartós láz vezeti be polyarthritisszel és a típusos pillangószerű bilaterális facialis erythemával.
- *Általános tünetek:* rossz közérzet, étvágytalanság, fáradtság, fogyás, láz
- *Izületek:* fájdalmas polyarthritis, később deformációkkal
- *Bőr:* faciális pillangó-exanthema, bíborvörös effloreszcenciák a fénynek kitett bőrterületeken és a végtagok feszítő oldalain
- *Vesék:* fokális vagy diffúz glomerulonephritis (ún. wire-loop v. lupus-nephritis) klinikailag nephrosis szindrómával, végül urémiával
- *Szív-érrendszer:* Liebmann-Sacks endocarditis, myocarditis és stenotizáló koszorúér vasculitis. Thrombophlebitisek. Raynaud-szindróma.
- *Légzőszervek:* serosus pleuritis (pericarditisszel és peritonitisszel együtt: *polyserositis*), callusképződés, interstitialis pneumonia (pneumonitis)
- *Gyomor-bélhuzam:* hepatosplenomegalia, 'lupoid' hepatitis, colitis ulcerosa

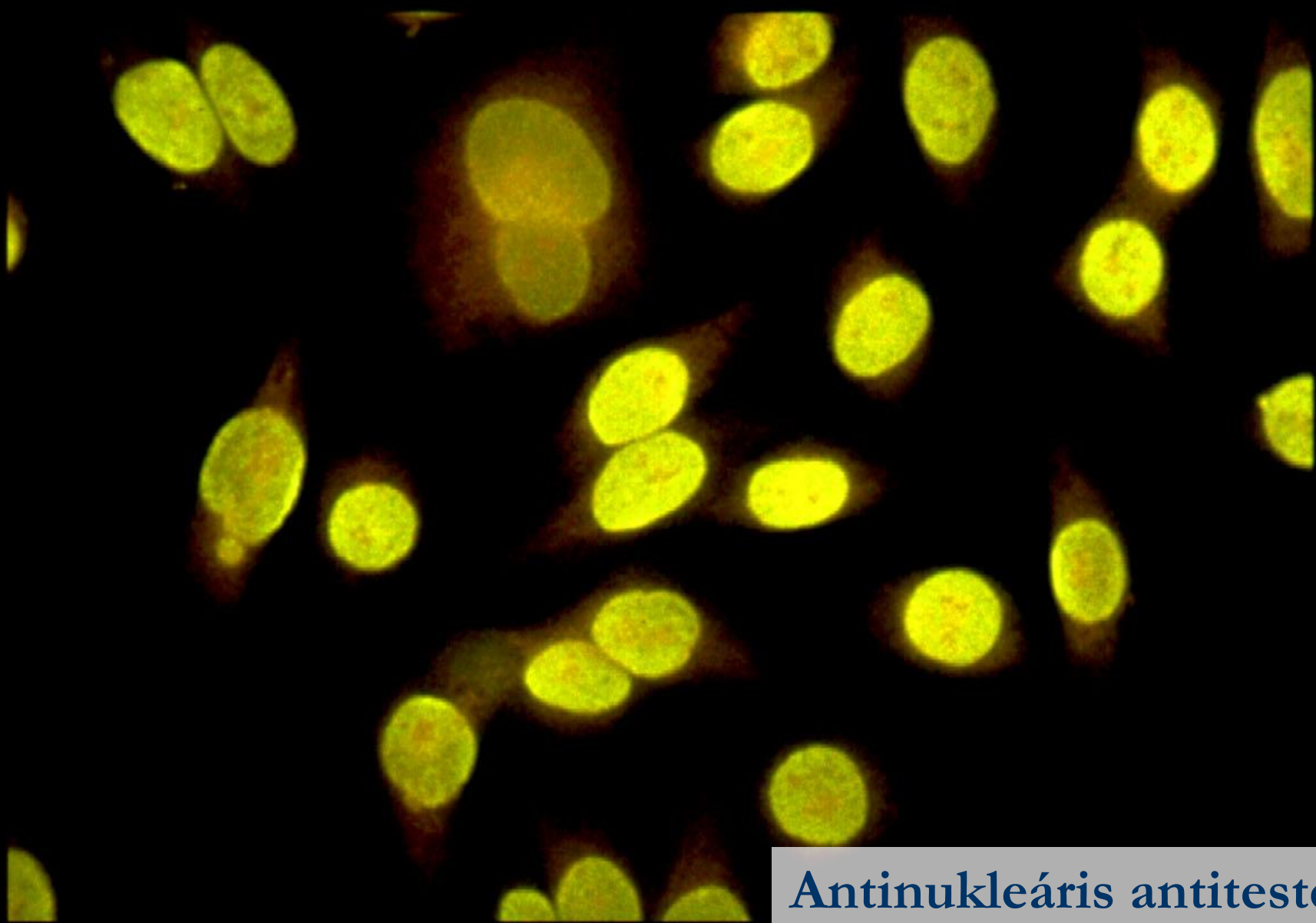
SLE – Autoantitestek

- *Szérumproteinek ellen:* complement, hemosztázis proteinek
- *Keringő vérsejtek antigénjei ellen:* erythrocyták, thrombocyták, leukocyták, lymphocyták
- *Citoplazmatikus fehérjék ellen:* mikrofilamentumok, mikrotubulusok, lysosomal, ribosomal alkotórész-fehérjék
- *Nukleáris antigének ellen:* Anti-dsDNS (*anti-double stranded DNS*), Sm/RNP (*Smith extractable nuclear Ab+Ribonucleoprotein extractable nuclear Ab*) – pathognomicus pozitivitás

SLE – Diagnózis (kórisme)

1. Pillangószerű faciális erythema (dermatitis)
2. Discoid lupus
3. Photosensitivitás
4. Nyálkahártya fekélyek
5. Arthritis
6. Pleuritis, Pericarditis
7. Glomerulonephritis
8. KIR-érintettség
9. Haemopoieticus rendszer
 - 9.1. Haemolyticus anaemia
 - 9.2. Leukopenia
 - 9.3. Lymphopenia
 - 9.4. Thrombocytopenia
10. Immunológiai elváltozások
 - 10.1. anti-DNS At
 - 10.2. anti-Sm At
 - 10.3. Fas-pozitív VDRL teszt *vagy* pozitív anti-cardiolipin At-teszt
11. Antinuklearis At

A diagnózishoz legalább 4/11 pozitivitás szükséges



Antinukleáris antitestek
(immunfluoreszvens kimutatás)

Antinukleáris antitestek autoimmun betegségekben

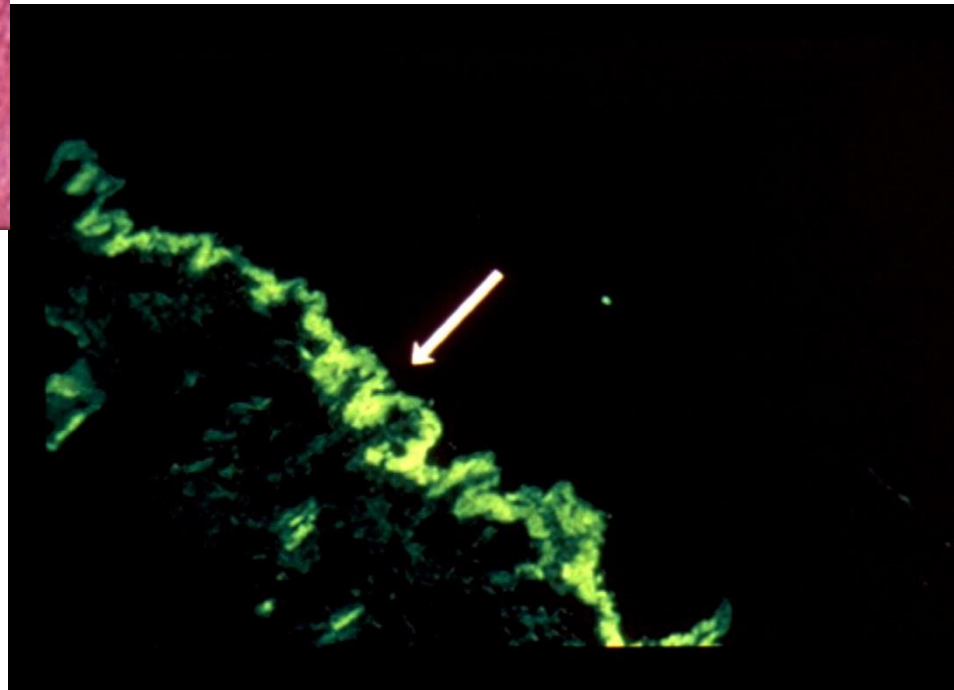
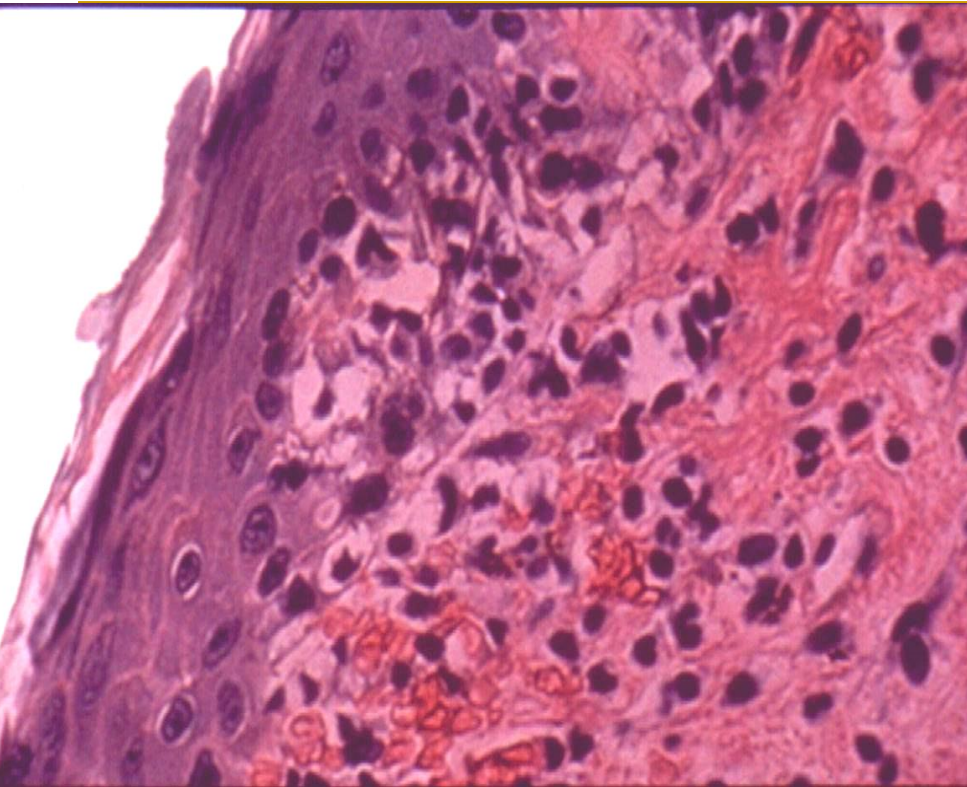
Antigen	Antitest	SLE	Diffúz SSC	Limitált SSC	Sjögren- szindróma	PM
Natív DNS	Anti-kettős- szálú DNS	++	-	-	-	-
RNP (Smith-Ag)	Anti-Sm	+	-	-	-	-
RNP	SS-A (Ro)	+	-	-	++	-
RNP	SS-B (La)	+	-	-	++	-
Topoiso- merase	Scl-70	-	++	+	-	-
Centromer	Anti- Centromer	-	+	++	-	-
Histidil- tRNS- szintetáz	Jo-1	-	-	-	-	+

SLE – Bőr



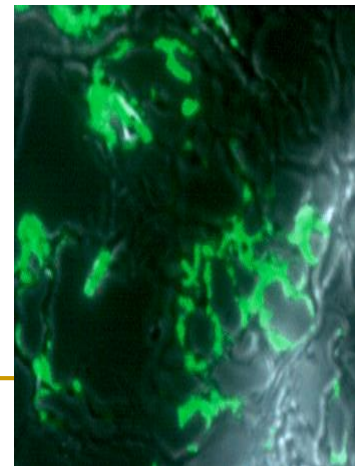
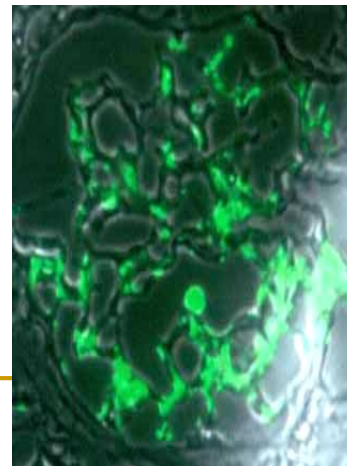
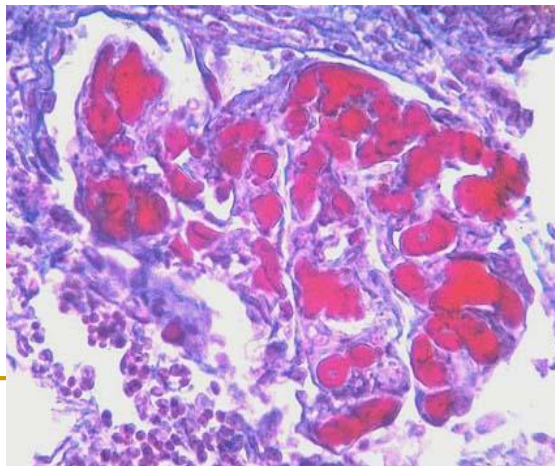
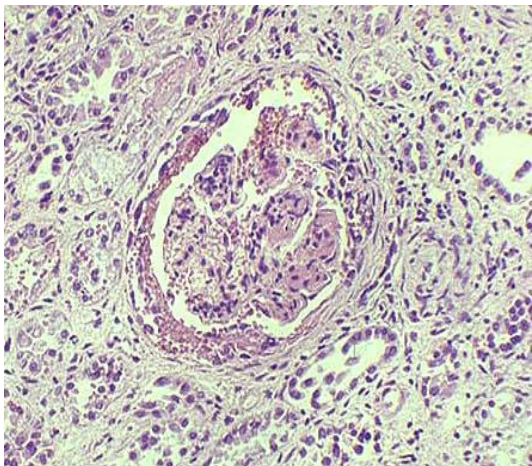
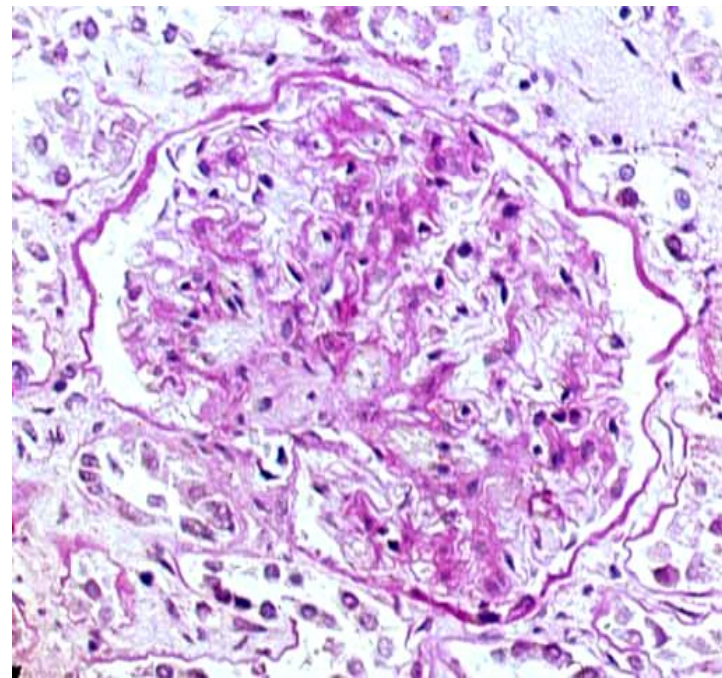
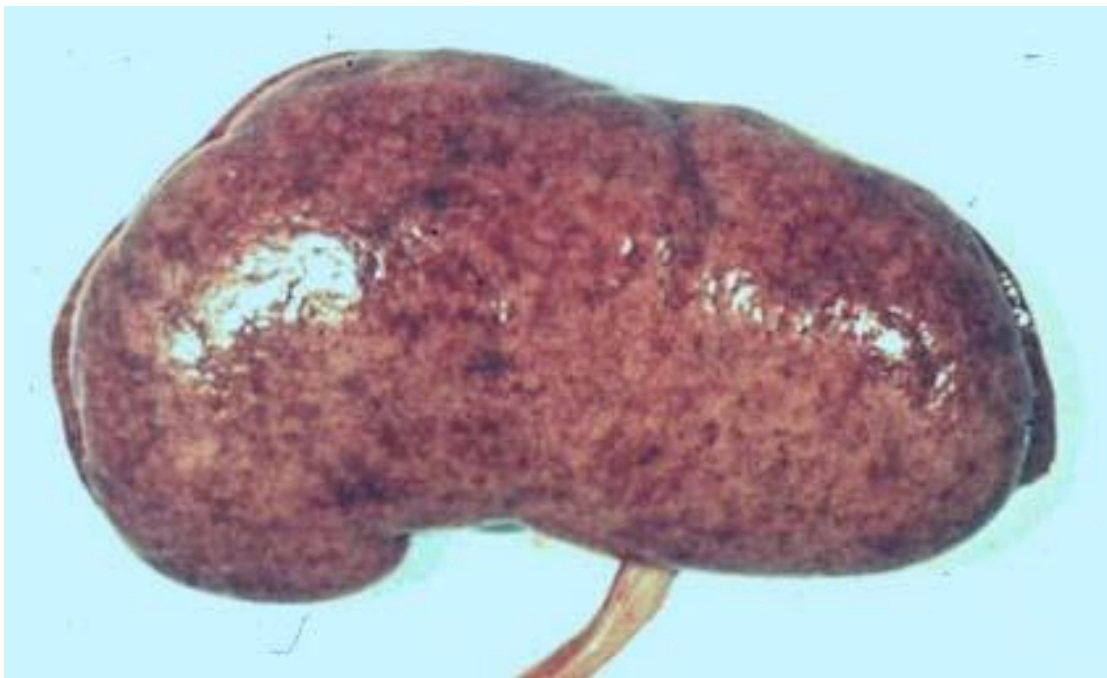
SLE

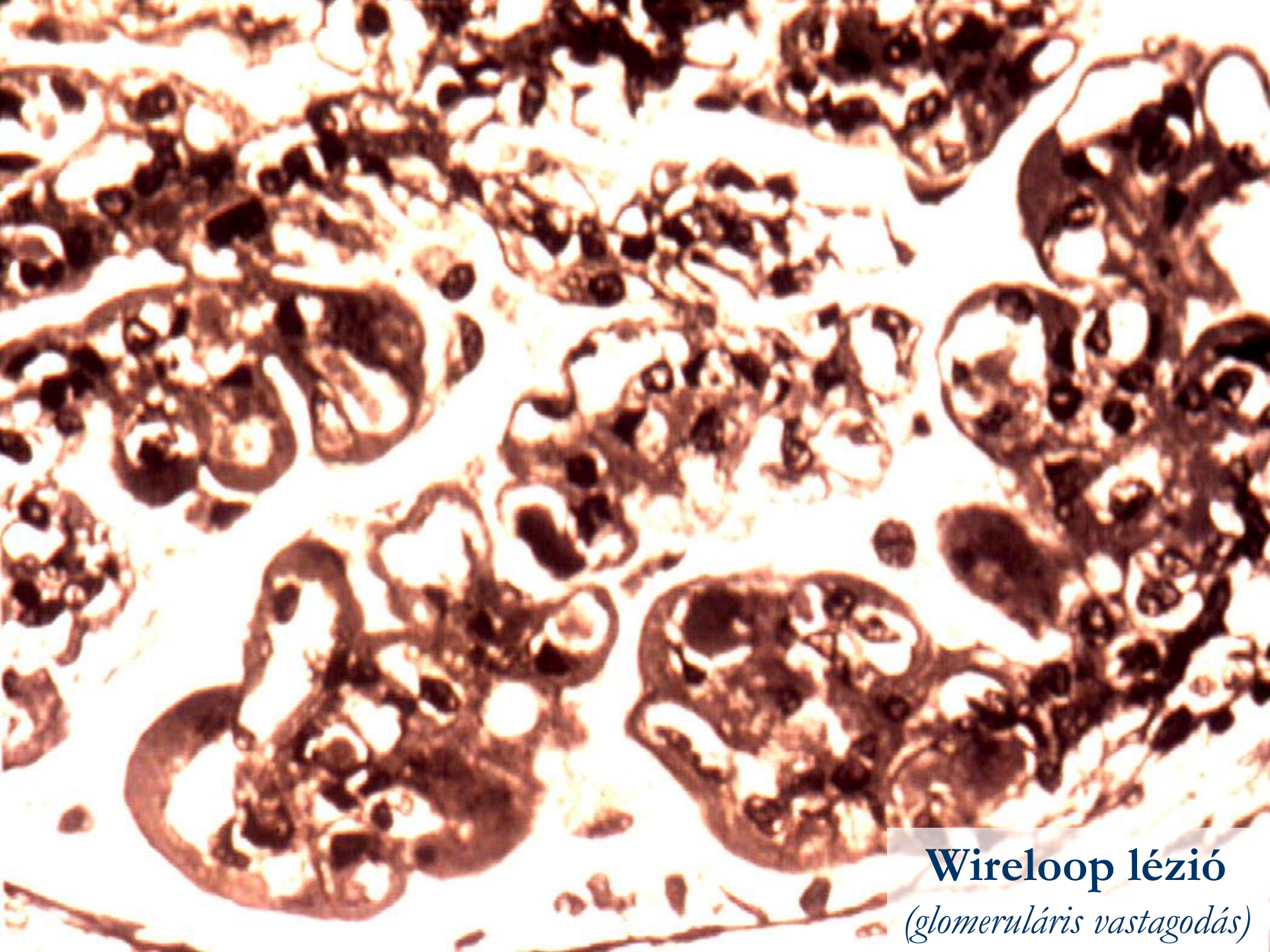
H&E: az epidermális
bazálsejtek lízise



Granuláris immundepozitumok
a dermo-epidermális junctióban

SLE – Vese





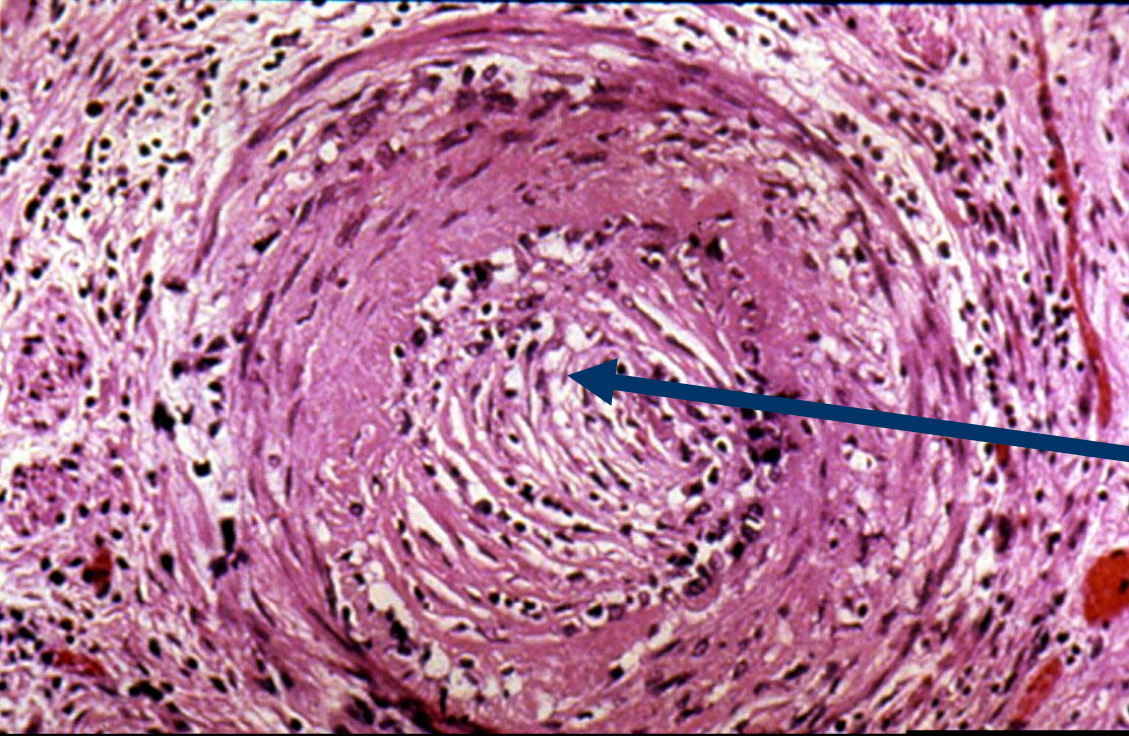
Wireloop lézió
(glomeruláris vastagodás)

Libman-Sacks endocarditis SLE-ben

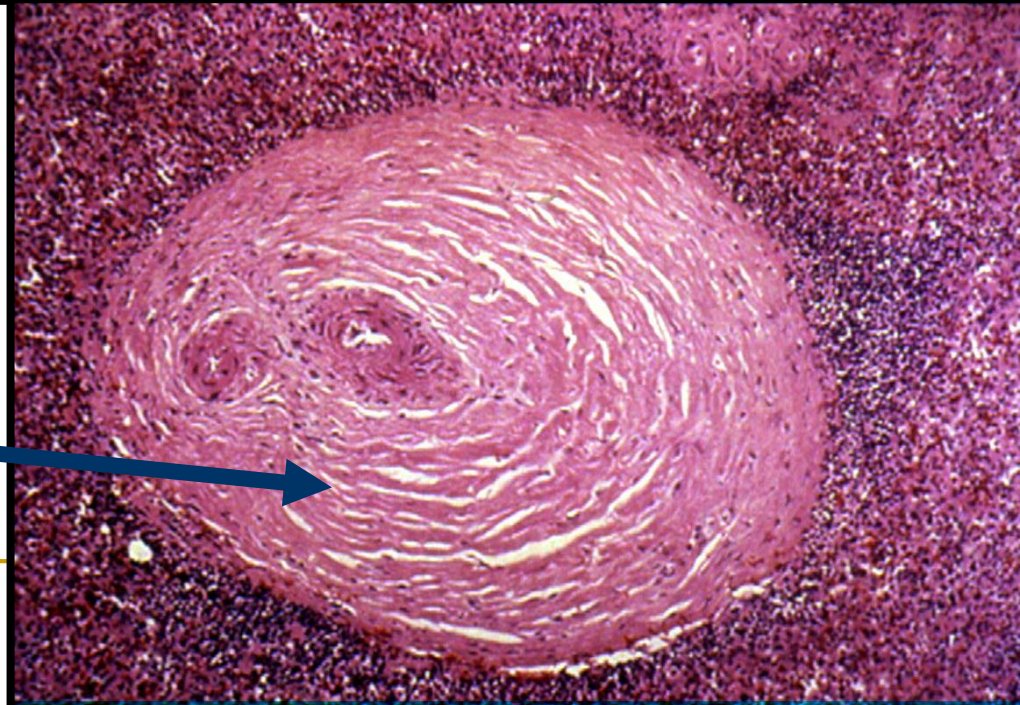


SLE – vasculitis

Az érlumen
occlusiója



Hagymalevélszerű
perivaszkuláris fibrózis
(onion skin lesion) a
lépben



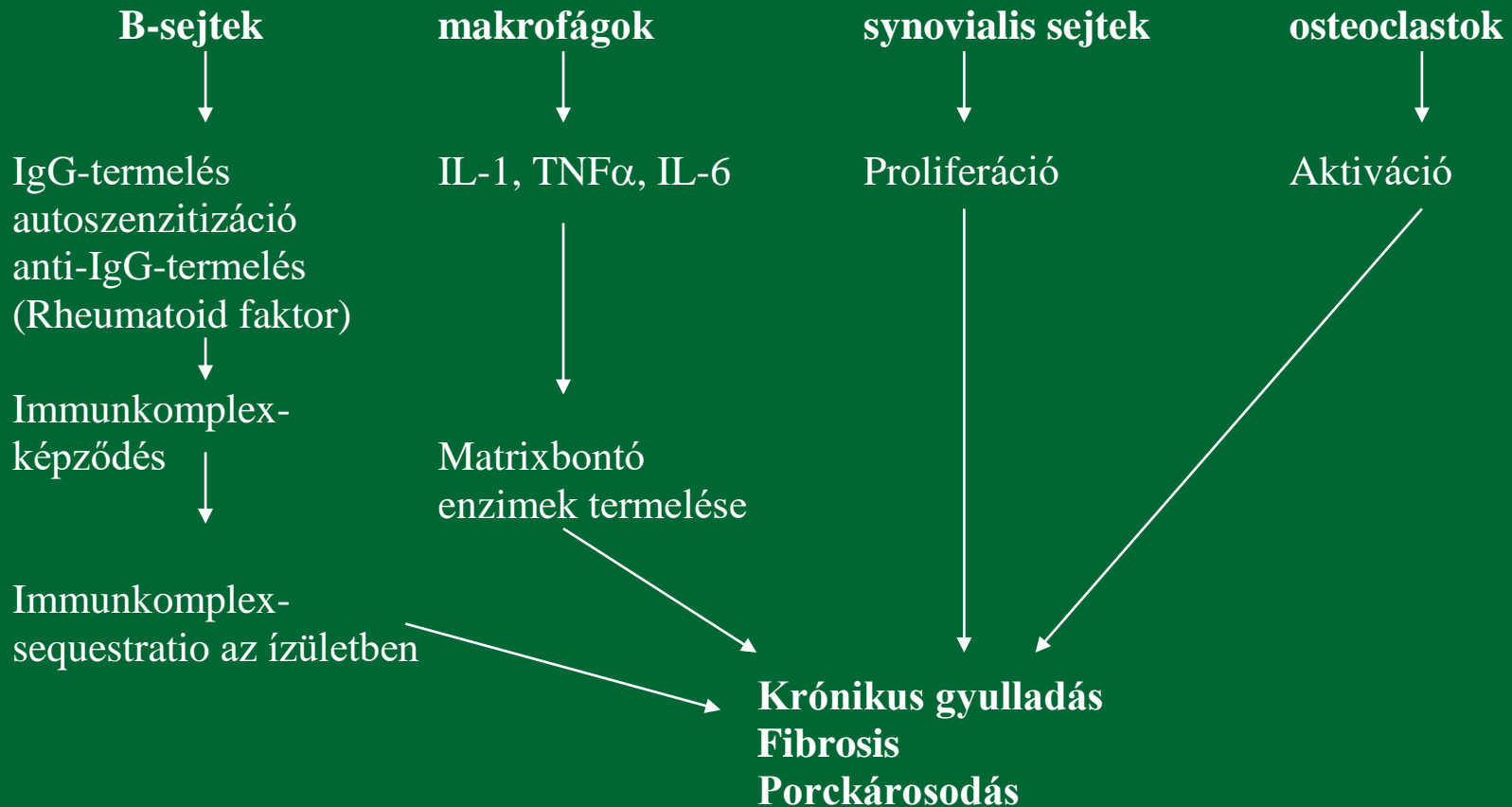
Rheumatoid arthritis (RA)



RA – Patomechanizmus

Új antigén megjelenése synoviális felszíneken + genetikai predispozíció

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



RA – Patomechanizmus

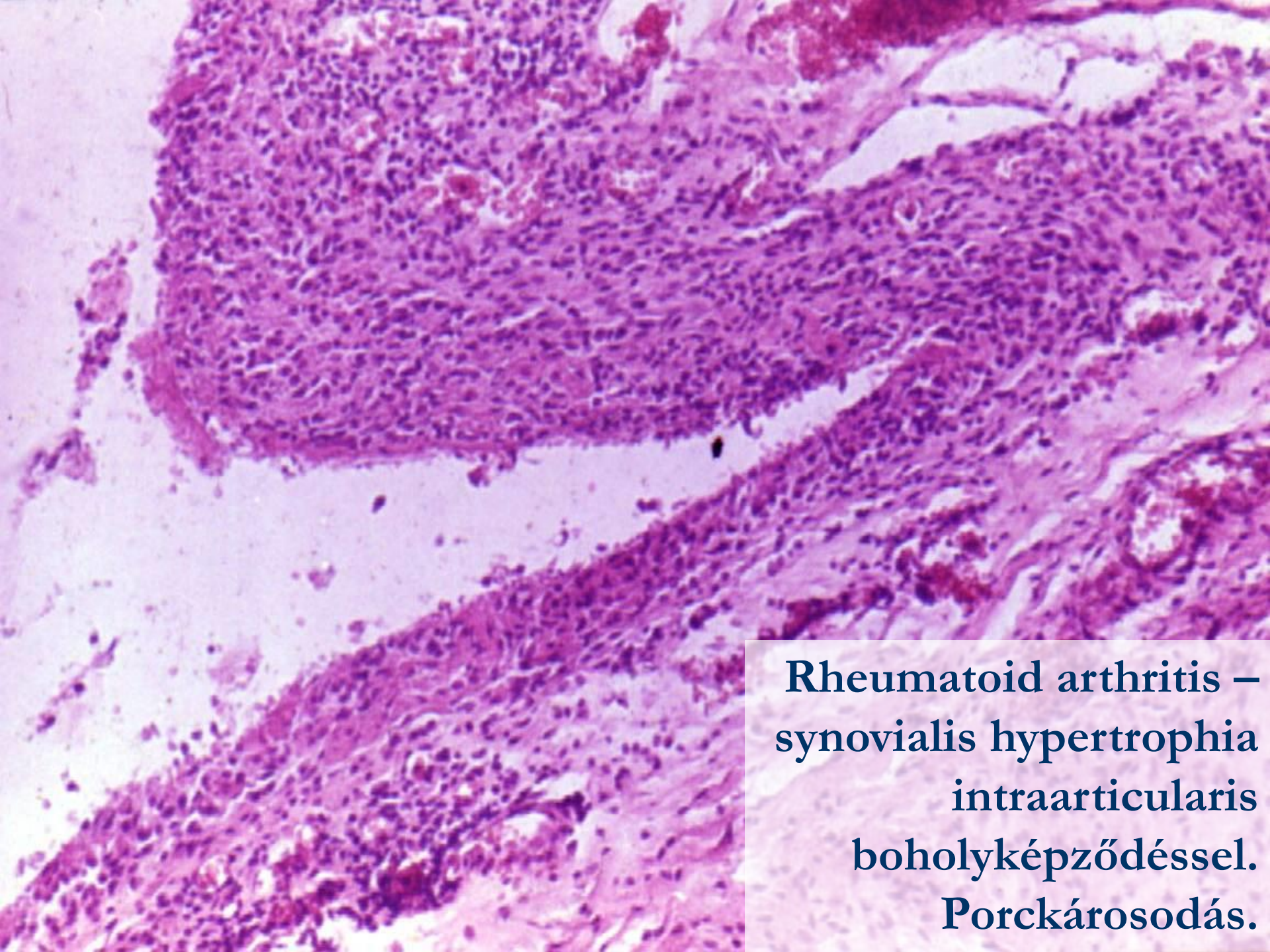
- A humorális immunrendszer zavara: Rh-Faktor
 - A celluláris immunrendszer zavara: T-helper-aktiváció
 - Infekciók esetleges szerepe (??): EBV, Parvovirus, Mycoplasma, Mycobacterium
-

RA – Klinikai megjelenési formák

Izületek	arthritis
Bőr	rheumatoid csomó, vasculitis
Szem	episcleritis, uveitis, retinitis, glaucoma, szürkehályog (cataracta)
Tüdő	pleuritis, interstitialis fibrosis
Szív	pericarditis, myocarditis, koszorúér- arteritis, endocarditis
KIR	multiplex neuritisek

RA – Morfológia (alaktan)

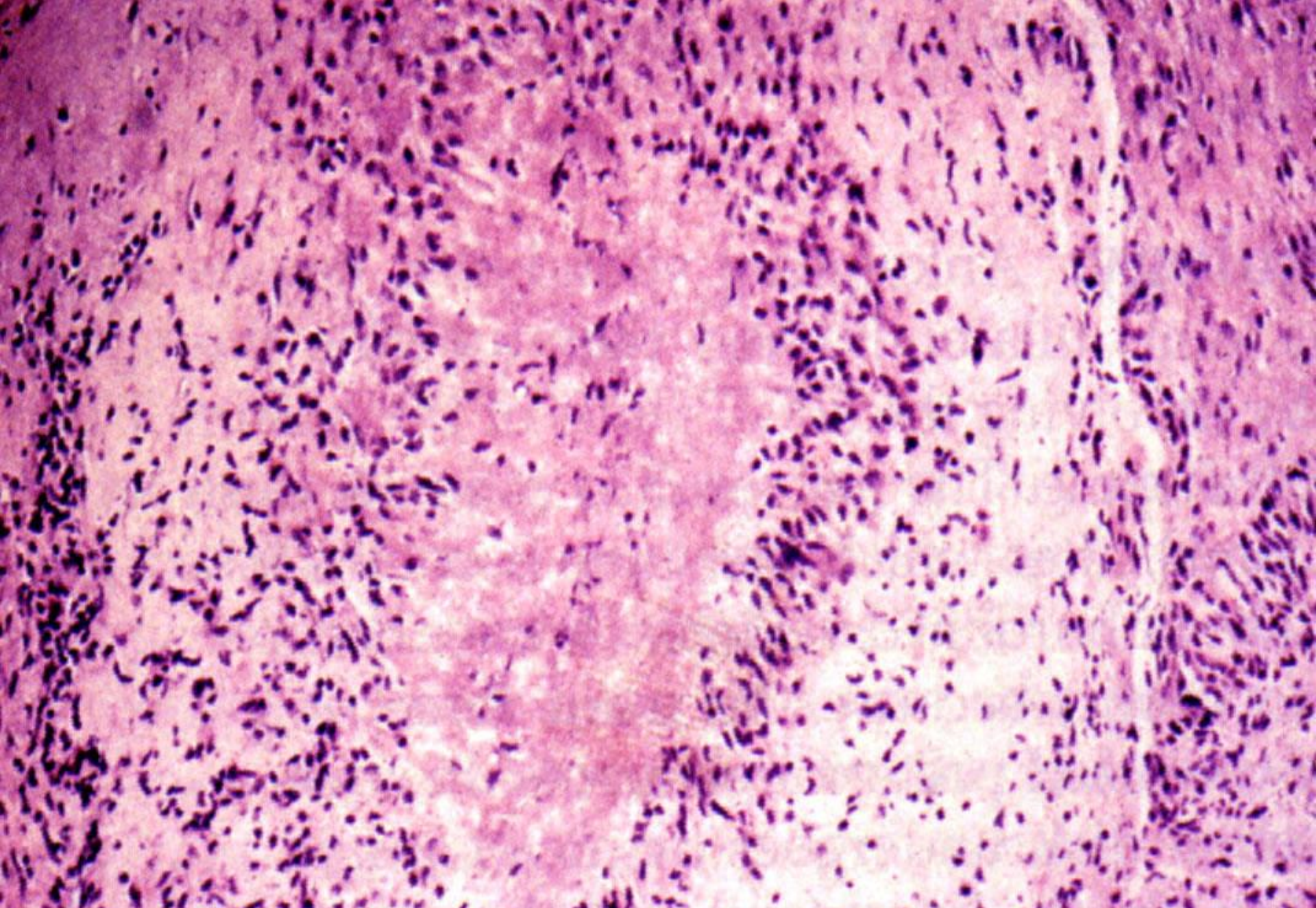
- synovialis hypertrophia, boholyképződés
 - porckárosodás
 - pannus képződés
 - rheumatid granuloma
 - vasculitis
-



**Rheumatoid arthritis –
synovialis hypertrophia
intraarticularis
boholyképződéssel.
Porckárosodás.**



Subcutan rheumatoid csomók



Rheumatoid granuloma

Progressiv systemás sclerosis – PSS

- *Definíció:* A cutan, subcutan és viscerális kötőszövetek krónikus megkeményedése, fibrosisa, sclerosisa és zsugorodása / retrakciója
 - Mindenekelőtt 30-50 év közötti nőknél
 - Szinonímák:
 - *Systemás sclerosis* –
 - *Sclerodermia* –
 - *Progressiv Systemás Sclerosis (PSS)* –
 - A kórszövettani képet a sclerotisatiók széli zónáiban lymphoplasmohistiocytás, fibroblastos infiltráció, obliteráló arteritis és intimaproliferáció dominálja
-

Sclerodermia

(progressiv systemás sclerosis)

- Diffus sclerodermia (systemás sclerosis)

A bőr, a gyomor-bélhuzam, a tüdő, a vesék, a szív fibrosisa

- Limitált sclerodermia: ún. CREST-sy.

C - *calcinosis cutis*

R - *Raynaud sy.*

E - *esophageal dismotility*

S - *sclerodactylia*

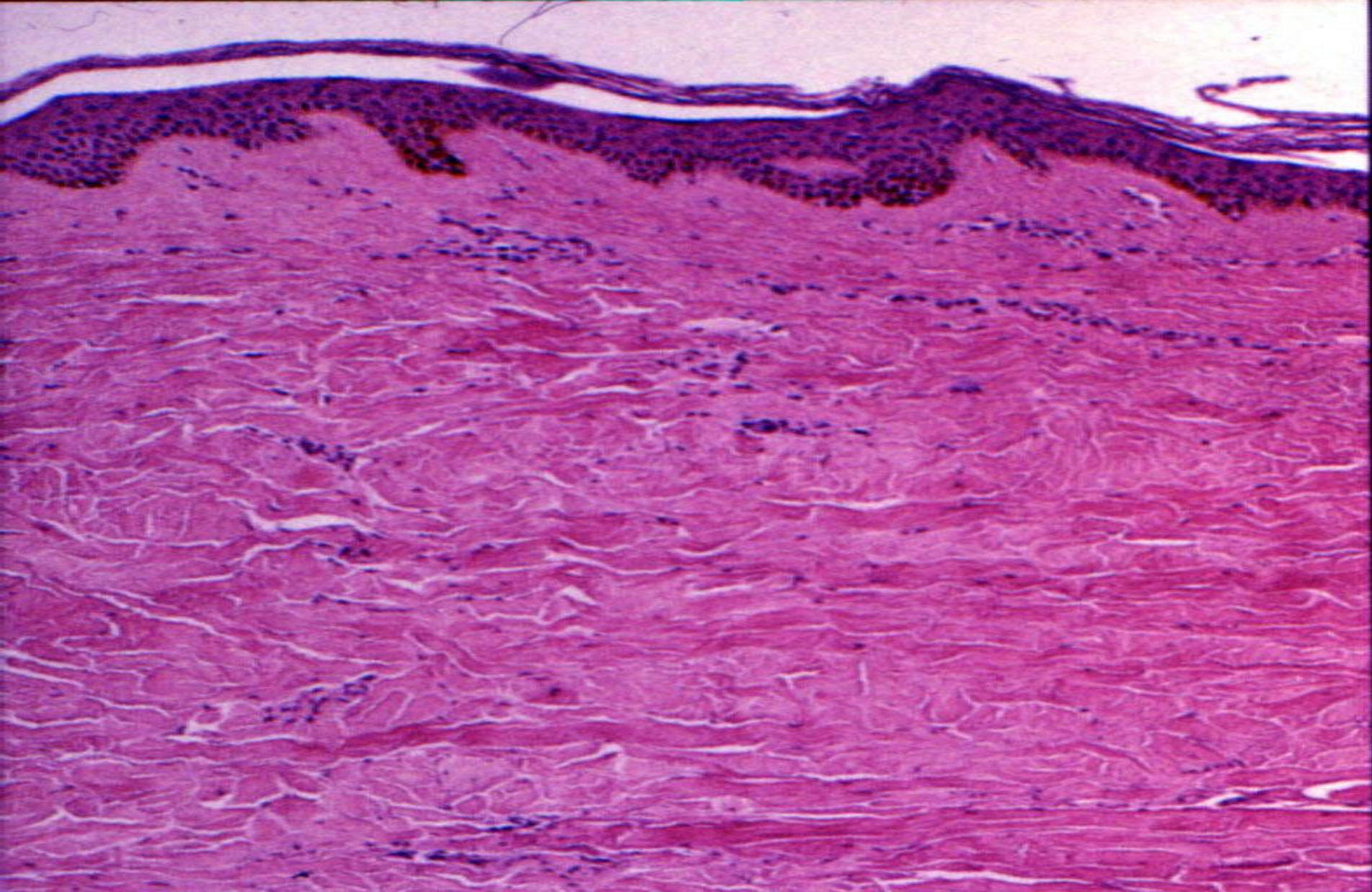
T - *teleangiectasia*

PSS – Klinikai megjelenési formák

- *Általános tünetek:* általános gyengeség, testsúlycsökkenés, izom- és ízületi fájdalmak, láz, gyorsult süllyedés. A hosszútávú prognózis rossz a feltartóztathatatlan progresszió miatt, a halál szív-, tüdő- vagy vesetáji ok miatt következik be
- *Bőr:* a bőr kötőszövetes vázának megkeményedése miatt a bőrfelületek zsugorodása, elvékonyodása, megfeszülése, atrófiája következik be, később az acralis területek necrosisával, ulcerációjával (pl. ujjbegyeken). Az ujjmozgások beszűkülnek (*sclerodactylia*), a tenyér kontrahál. Az arcbőr megfeszül, kifejezéselenné válik, az orr csúcsos és vékony, a szájnylás résnyi, alig mozgatható és sugárirányban ráncolt bőrrel övezett, az ajkak vonalszerűek és visszahúzódtak úgy, hogy a fogak meglátszanak. A feszes nyakbőr beszűkíti a fej mozgásait.
- *Lágyrészek:* kiterjedt mészlakódások (*calcinosis*)
- *Gyomor-bélhuzam:* a nyelőcső és gyomor motilitása csökken, a nyelőcső szűk, merev csővé alakul nyelési panaszokkal, oesophagitisszel, ulcerációkkal
- *Tüdők:* interstitialis fibrosis és következményes cor pulmonale chronicum
- *Szív:* myocardialis fibrosis, low-output syndrome, szívritmuszavarok

Scleroderma (PSS) – Patomechanizmus

- Ismeretlen extracellularis mátrix-antigén
 - Az immunaktivitás elváltozásai (IL-4, TGFb...)
 - Endothelkárosodás
 - Vascularis proliferáció
-

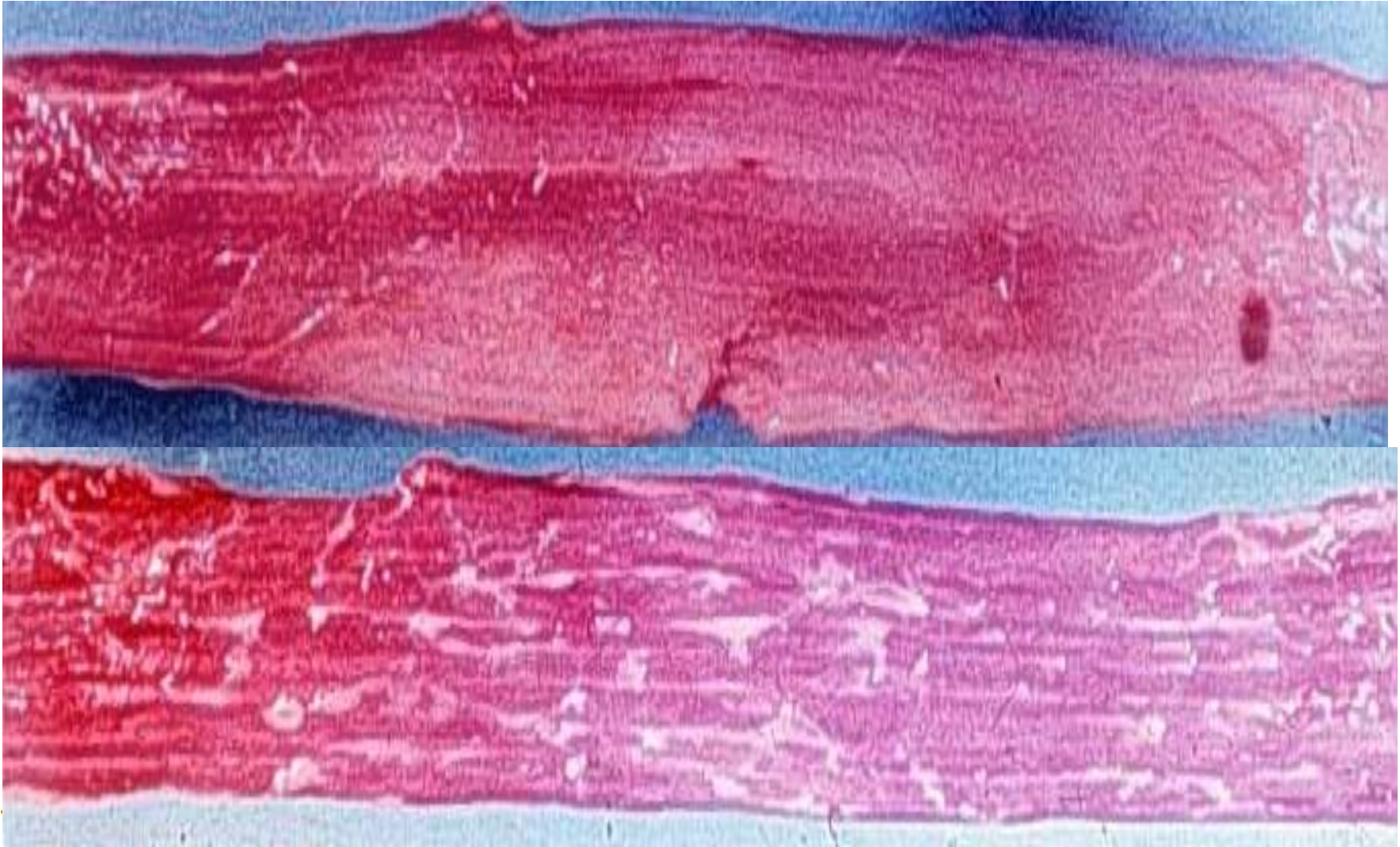


**Vaskos kollagénrostok extenzív dermális lerakódása,
a bőrfüggelékek hiányoznak**

Antinukleáris antitestek autoimmun betegségekben

Antigen	Antitest	SLE	Diffúz SSC	Limitált SSC	Sjögren- szindróma	PM
Natív DNS	Anti-kettős- szálú DNS	++	-	-	-	-
RNP (Smith-Ag)	Anti-Sm	+	-	-	-	-
RNP	SS-A (Ro)	+	-	-	++	-
RNP	SS-B (La)	+	-	-	++	-
Topoiso- merase	Scl-70	-	++	+	-	-
Centromer	Anti- Centromer	-	+	++	-	-
Histidil- tRNS- szintetáz	Jo-1	-	-	-	-	+

Idiopathiás inflammatoricus Myopathia (IMP): Dermatomyositis, Polymyositis



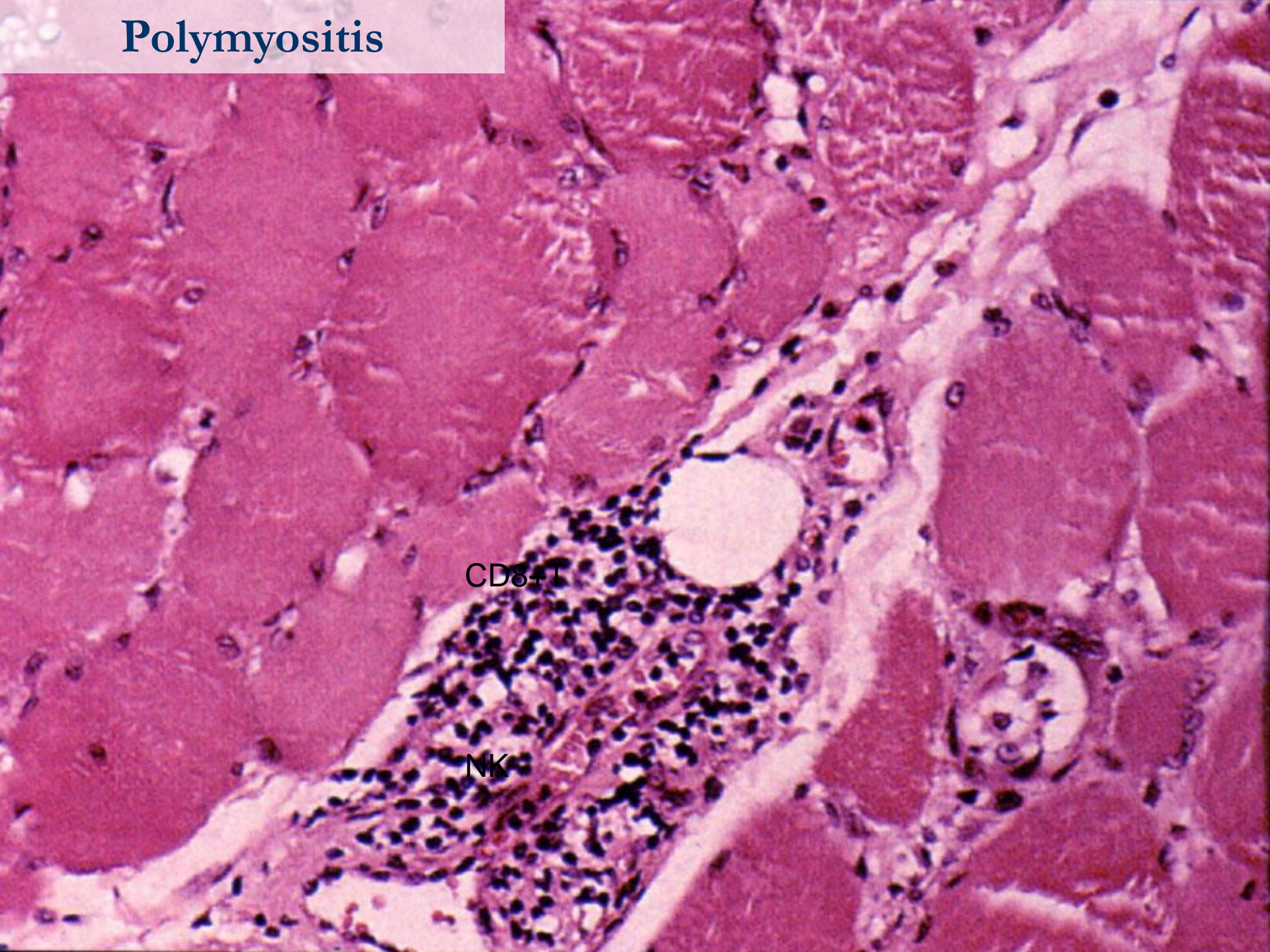
IMP – Klinikai megjelenési formák

- *Definíció:* A harántcsíktolt izomzat és a környező bőr generalizált gyulladásos reakciója (*dermatomyositis*). Az izomgyulladás bőrérintettség nélkül is létrejöhet (*polymyositis*).
 - *Általános tünetek:* kezdetben láz, általános gyengeség, járászavar, diszfágia, beszédzavarok, diffúz vagy lokalizált eritémák, dermatitis, ödéma, később Raynaud-syndroma. Az esetek kb. 20%-ában valamilyen kifejlődő avagy már meglévő háttérmalignitás áll fenn.
 - *Epidemiologia:* jellemzően idősebb nők betegsége
 - *Pathogenesis:* mind akut, mind krónikus lefolyás lehetséges
 - *Serologia:* alpha-/gamma-globulinok emelkedése, antinuklearis-antitestek
 - *Ízületek:* fájdalmas arthritis
 - *Prognosis:* a visceralis kísérő elváltozások súlyossági fokától, ill. a kifejlődő háttérmalignitástól függ
-



Dermatomyositis (bőrelváltozások)

Polymyositis



CD8+T

NK

Antinukleáris antitestek autoimmun betegségekben

Antigen	Antitest	SLE	Diffúz SSC	Limitált SSC	Sjögren- szindróma	PM
Nativ DNS	Anti-kettős- szálú DNS	++	-	-	-	-
RNP (Smith-Ag)	Anti-Sm	+	-	-	-	-
RNP	SS-A (Ro)	+	-	-	++	-
RNP	SS-B (La)	+	-	-	++	-
Topoiso- merase	Scl-70	-	++	+	-	-
Centromer	Anti- Centromer	-	+	++	-	-
Histidil- tRNS- szintetáz	Jo-1	-	-	-	-	+