Pathologie der Autoimmun-, bzw.

Autoaggressionserkrankungen

Semmelweis Universität II. Institut für Pathologie



2020/2021 – Herbstsemester Dr. med. Tibor Glasz Ph.D.

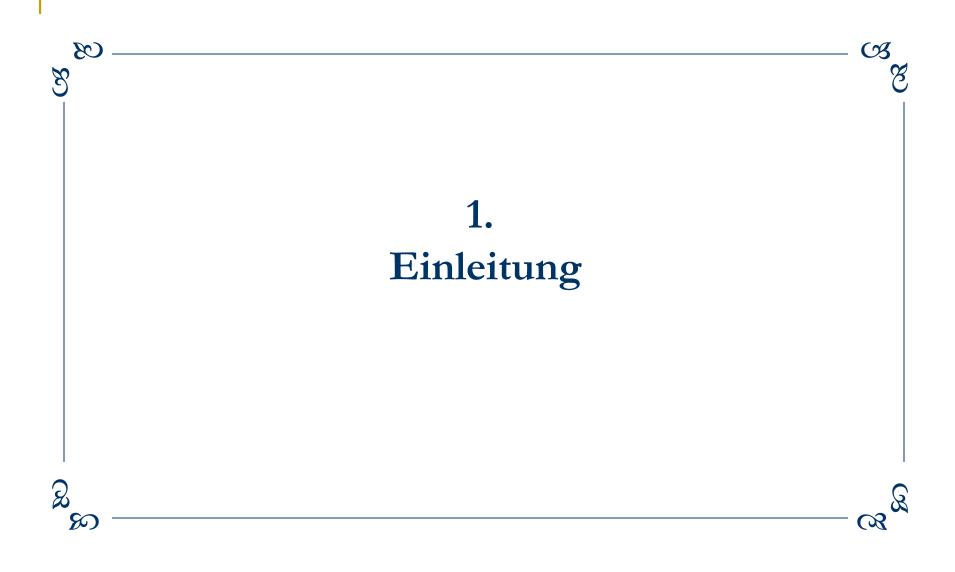
 ω

Pathologie der Autoimmunerkrankungen

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

Z S

CS,



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 Wissentschaftler 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 feindlich/fremd/pathogen >> Entstehung der Autoimmunkrankheiten/Autoaggressionserkrankungen
- Klinisch gemeinsames Auftreten im Rahmen eines chronischrezidivierenden Verlaufs und Autoaggressionsphänomene
- Patho-anatomisch sind entzündliche Gewebszerstörungen typisch
 - chronisch-fibrosierende entzündliche Infiltrate
 - akute Aufflammungen mit fibrinoider Nekrose
- Formalpathogenetischer Hintergrund
 - Immunreaktionen Typs II-III: immunkomplexindizierte Zellschädigung mit organspezifischem oder generalisiertem Auftreten
 - Immunreaktionen vom zellmediierten zytotoxischen Typ IV

Pathogenese – Allgemeines

- Immunreaktionen
 - mittels komplementbindender Antikörper gegen Zellen (wie Blutzellen) und Gewebsbestandteile (wie Basalmembran). (a) Zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe spielen typischerweise bei Vaskilitiden eine Rolle (Ablagerung in Gefäßwandstrukturen >> Komplementaktivierung >> Zell- und Gewebsschädigung >> entzündliche Antwortreaktion).

 (b) Nicht zirkulierende (zellgebundene) Antigen-Antikörper-Komplexe (Zelloberflächenantigene + Antikörper >> Komplementaktivierung >> organspezifische 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 *Zelloberflächenantigenen* in Interaktion treten >> Exkretion von Lymphokinen >> Entzündung

Pathogenese – Allgemeines

Typen der Immunreaktionen

- Immunreaktion I. Typs
 Eine sofortige, IgE-mediierte 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 mediierte Zytotoxizität >> z.B. Tbc

Immunreaktion I. Typs: sofortige, IgE-mediierte Immunreaktion (1)

- pathophysiologischer Mechanismus: die Entfaltung der Immunreaktion diesen Typs bedarf primär Allergen erkennender IgE-Moleküle. Der Vorgang wird von Umweltantigenen (Allergenen) ausgelöst, die durch mit der Außenwelt in Kontakt kommenden Flächen wie Haut, Atmungswege, Gastrointestinum in den Körper gelangen. Diese Antigene werden mittels spezifischer IgE-Antikörper zu IgE-Rezeptortragenden Zellen angelockt wie Mastzellen, Histiozyten, basophile und eosinophile Granulozyten. Kommen mehrere antigentragende IgE-Moleküle auf den Rezeptoren der Zelloberfläche in Verbindung, so setzen sich innerhalb von Sekunden die folgenden vasoaktiven Substanzen (Mediatoren) aus intrazellulären Granula frei (diese Freisetzung heißt **Degranulation**):

– Histamin	- Prostaglandine (PGD2; PGE1; PGE2;		
Serotonin	PGF2a; PGI2)		
– ECF-A (anafilaktischer eosinophiler	- Thromboxane (TXA2; TXB2)		
chemotaktischer Faktor)	- Leukotriene (LTC4; LTD4; LTE4; LTB4)		
– PAF (thrombozytenaktivierender	– Adenosin		
Faktor)	Acetilcholin		

Immunreaktion I. Typs: sofortige, IgE-mediierte Immunreaktion (2)

- pathophysiologische Folgen: Die freigesetzten Mediatoren verursachen Vasodilatation und steigern die kapilläre Permeabilität sowie die Schleimhautsekretion, bzw. wirken auf die glatte Muskulatur sowie die periphere Nerven der Nachbarschaft. Somit kommen die typischen klinischen Symptome zustande: Urticaria, Angioödem, Hypotonie, atopisches Ekzem, Juckreiz, Laryngo- und Bronchospasmus, katarrhale Rhinitis, Kolika, Diarrhö sowie Krampf der glatten Muskel
- unter physiologischen Bedingungen dient die Immunreaktion I. Typs zum "Abspülen" der betroffenen Region (Hypersekretion, Diarrhö) und somit zum Verdünnen und Eliminieren von fremden, toxischen Substanzen
- unter krankhaften Bedingungen dagegen treten durch unkontrollierten Ablauf die bekannten allergischen Krankheitsbilder auf: allergische Rhinitis,
 Asthma bronchiale, allergische Konjunktivitis, Lebensmittelallergie,
 Urticaria, anaphylaktischer Schock, atopische Dermatitis

Immunreaktion II. Typs: membrangebundene zytotoxische Immunreaktion (1)

- pathophysiologischer Mechanismus: im wesentlichen handelt es sich um einen an der Zellmembran lokalisierten (zelleigenen, d.h. nicht aus der Umwelt auf die Zelle erworbenen) Antigen, der von einem IgG-Molekül spezifisch erkannt und angebunden wird, der dagegen das Komplement-System aktiviert. Diese Aktivierung erzeugt mittels C8 und C9 Moleküle eine Lochbildung durch die Zellmembran und hat daraufhin den Tod der antigentragenden Zelle (typischerweise eines Erregers) zu Folge.
- Abwehrmechanismus **gegen** zahlreichen **Erreger**, indem das Immunsystem im Laufe der ersten paar Lebensjahre verschiedene Mikrorganismen begegnet, die die Ausreifung der Lymphozyten beeinflüssen so, daß sie demnächst die Erreger spezifisch erkennenden IgG-Antigene bilden. Eine wiederholte Infektion ruft durch Gedächtniszellen schnell die Immunreaktion II. Typs hervor um die Erreger erfolgreich zu beseitigen. Manche Impfungen (z.B. Di-Per-Te) wirken zur spezifischen IgG-Produktion, und somit nutzen die Immunreaktion II. Typs. Die zerstörten Erreger werden in der Regel durch das Phagozyten-System aufgeräumt.

Immunreaktion II. Typs: membrangebundene zytotoxische Immunreaktion (2)

- unter krankhaften Bedingungen können zerfallene Erregerpartikel an andere, körpereigene Zellen haften und dort zum Ablauf der obigen Immunreaktion führen. Solche körpereigene Zellen sind die, die sich normalerweise in der Nachbarschaft finden: Abwehr- und Blutzellen wie Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, sowie Endothelzellen des peripheren Gefäßbaums. Darauffolgende klinische Symptome sind: Petechiae, Purpurae (Hautgefäßmitbeteiligung), Melena, Hämaturie (Darm- und Nierengefäßmitbeteiligung), immunmediierte Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose

Immunreaktion III. Typs: zirkulierender Immunkomplex bedingte Immunreaktion + entzündliche Begleitreaktion >> z.B. Vaskulitiden (1)

– Pathomechanismus: nach dem Tod der angegriffenen Erreger erfolgt i.d.R. die Phagozytose ihrer Überreste. Ist diese unvollständing, so können zurückbleibende Erregerteile von spezifischen Immunglobulinen aufgefunden werden, und die Beiden in Form von Immunkomplexen in den Kreislauf gelangen. Beseitigung solcher Immunkomplexe ist Aufgabe des Phagozyten-Systems mittels IgG-FcR-Rezeptoren.

Immunreaktion III. Typs: zirkulierender Immunkomplex bedingte Immunreaktion + entzündliche Begleitreaktion >> z.B. Vaskulitiden (2)

- unter krankhaften Bedingungen kann die Menge der in den Kreislauf in kurzer Zeit gelangten Immunkomplexe zu groß sein um vom Phagozyten-System aufgearbeitet zu werden. So kann der Überschuß der solubilen und zirkulierenden Immunkomplexe in bestimmten Gefäßarealen niederschlagen. Dies ist wiederum eine schädlich-gefährliche Situation, denn die deponierten Immunkomplexe fähig sind das Komplement-System zu aktivieren. Die Folgen dieser Aktivierung unterscheiden sich jedoch von den der Immunreaktion II. Typs, da hier die Immunkomplexe räumlich etwas ferner von der Zellmembran stehen, sodaß eine direkte Membranschädigung durch aktivierte C8-C9 nicht möglich ist. Es aktivieren sich aber ebenfalls für neutrophile Granulozyten chemotaktisch wirkende C3a und C5a Moleküle, die eine begleitentzündliche Schädigung der eigenen Strukturen durch lysosomalen Enzyme aus Granulozyten zu Folge haben. Im Falle von derartiger Gefäßschädigung entstehen Vaskulitiden (s. granulozytäre Infiltrate bei für Vaskulitiden typischer sog. fibrinoider Gefässwandnekrose).

Immunreaktion IV. Typs: zellulär mediierte Zytotoxizität >> z.B. Tbc (1)

– Pathomechanismus: in diesem Reaktionstyp spielen zelluläre Elemente,
v.A. T-Lymphozyten und ihre Zytokine eine führende Rolle. Zu Beginn entsteht – zufolge der Aktivität antigen-presentierender Zellen – die Sensibilisierung der das Fremdmaterial erkennenden T-Zellen. Hierdurch vervielfacht sich die Anzahl der antigenerkennungsfähigen Th2-Memoriezellen. Bei wiederholtem Antigenreiz und nach Erkennung des Antigens aktivieren sich diese Lymphozyten und verursachen durch die von ihnen produzierten Zytokine eine entzündliche Reaktion.

Immunreaktion IV. Typs: zellulär mediierte Zytotoxizität >> z.B. Tbc (2)

- es sind 4 Erscheinungsformen dieses Reaktionstyps bekannt, wie
 - kontakt Überempfindlichkeit (Hypersensitivität)
 - Überempfindlichkeit vom Tuberkulin-Typ
 - granulomatöse Reaktion
 - kutan basophile Überempfindlichkeit.
- diese dürfen separat, oder zusammen bzw. nacheinander auftreten.

Zufolge einer Immunreaktion IV. Typs können sog. **Epithelioidzellen** entwickeln die großflächiges endoplasmatisches Retikulum besitzen. Die Epitheioidzellen sind makrophager / monozytärer Herkunft, beinhalten jedoch weniger Phagosome als Diese. Typisch für die granulomatöse Reaktion ist das Auftreten **mehrkerniger Riesenzellen**, die sich durch Konfluenz von mononukleären Makrophagen bzw. Epithelioidzellen bilden.

Pathogenese – Hypothesen der Immuntoleranz

- 1. Klon-Eliminierungshypothese
 - autoaggressive, d.h. mit Selbstantigenen in Kontakt gekommene und zur Erkennung von solchen fähige T-Zellklonen 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

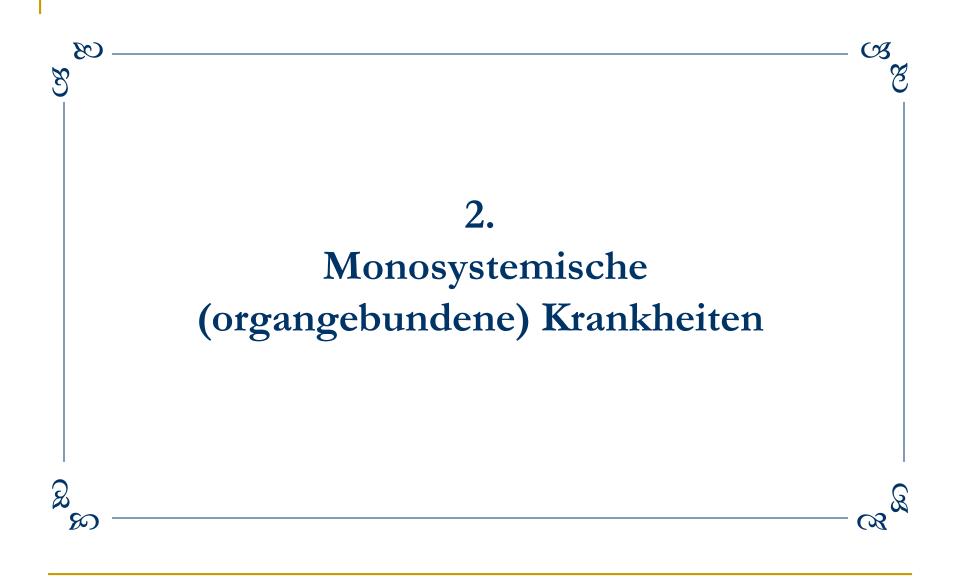
Pathogenese - Mechanismen der Autoagression

- 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 Spezifizität zwischen Erregerantigene und manche Selbstantigene vom HLA-Typ (molekuläre Mimikri/Antigenmimkri)
 - z.B. γ-δ-T-Lymphozyten mit Spezifizität gegen sowohl eigene als auch erregerbedingte Streßproteine
 - Antigenübereinstimmung bzw. -ähnlichkeit: Zytokeratin (*Strukturturprotein 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 Autoagression

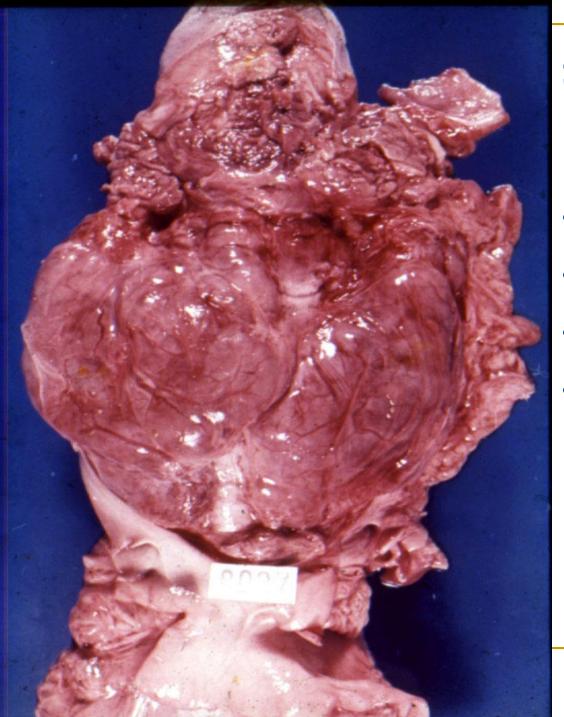
- 3. Freisetzung verborgener Autoantigene
 - Mitochondrienanteile (AMA *antimitochondriale Antikörper*). Eine AMA-Positivität ist vorhanden in mehreren Autoimmunkrankheiten, wie insbes. bei PBC (primäre biliäre Zirrhose)
 - Myosin (ASMA alpha smooth muscle actin) in Gewebszerstörung
 - Retina-S-Antigen bei penetrierender Augenverletzung mit konsekutiver autoaggressiver Entzündung des gegenseitig unverletzten Auges (sog. sympathische Opthalmitis)
- 4. Genetische Fehlsteuerung
 - Mutation körpereigener HLA-Antigene
 - genetisch bedingte Autoimmunkrankheiten
 - gehäufte Assoizierung bestimmter HLA-Konstellationen mit manchen Autoimmunerkrankungen



Monosystemische (organgebundene) Krankheiten

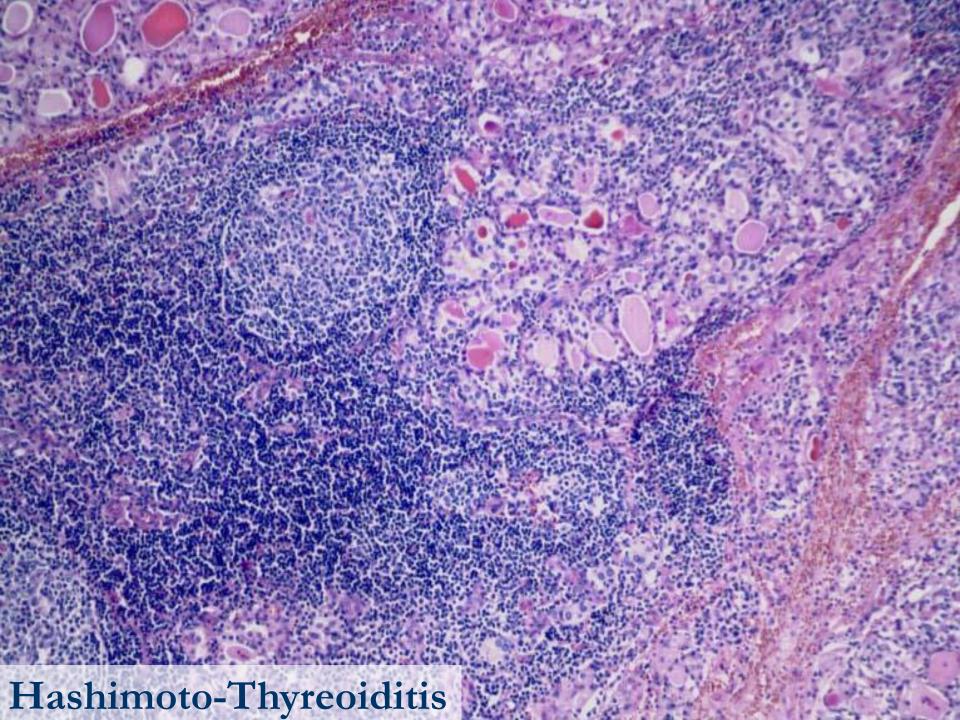
- 1. Hashimoto-Thyreoiditis
- 2. Autoimmune haemolytische Anämie
- 3. Autoimmune Thrombozytopenie
- 4. Autoimmune Enzephalomyelitis
- 5. Autoimmune Orchitis

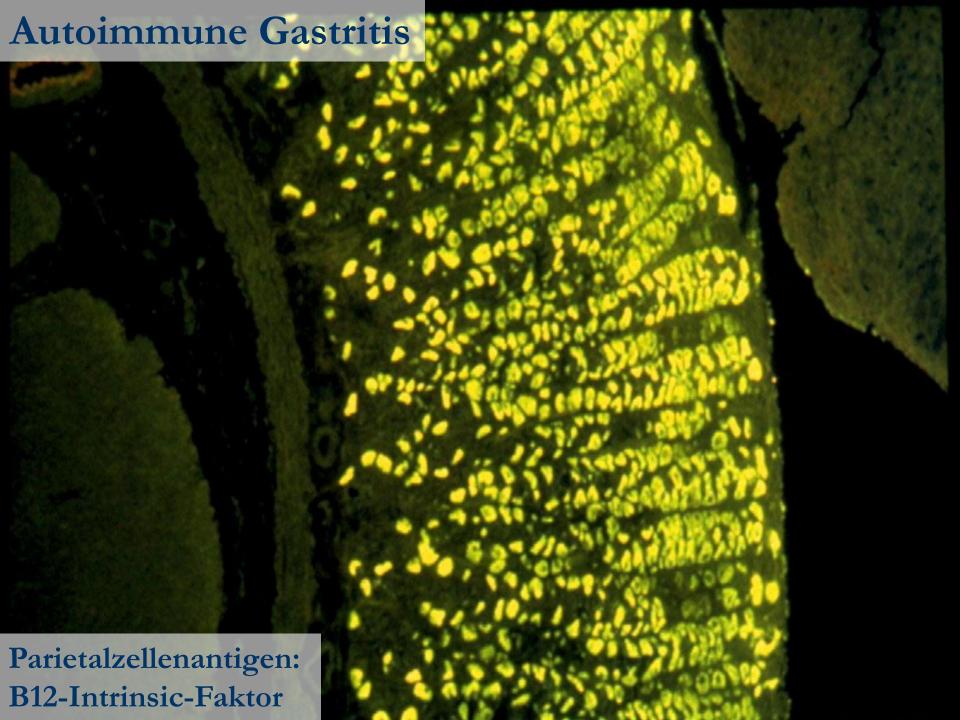
- 6. Primäre biliäre Zirrhose
- 7. Autoimmune Hepatitis
- 8. Autoimmune Gastritis
- 9. Gluten-Enteropathie
- 10. Kolitis ulzerosa
- 11. Goodpasture Syndrom
- 12. Insulin-dependente Diabetes mellitus (IDDM)
- 13. Myasthenia gravis
- 14. Morbus Basedow
- 15. Multiple Sklerose



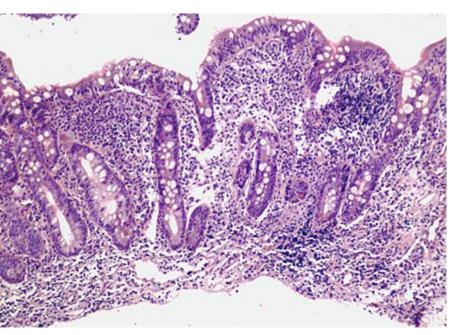
Struma Basedowiana

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



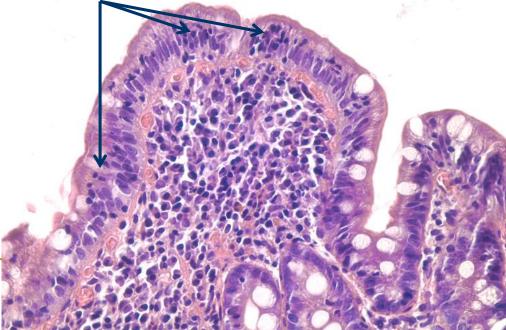


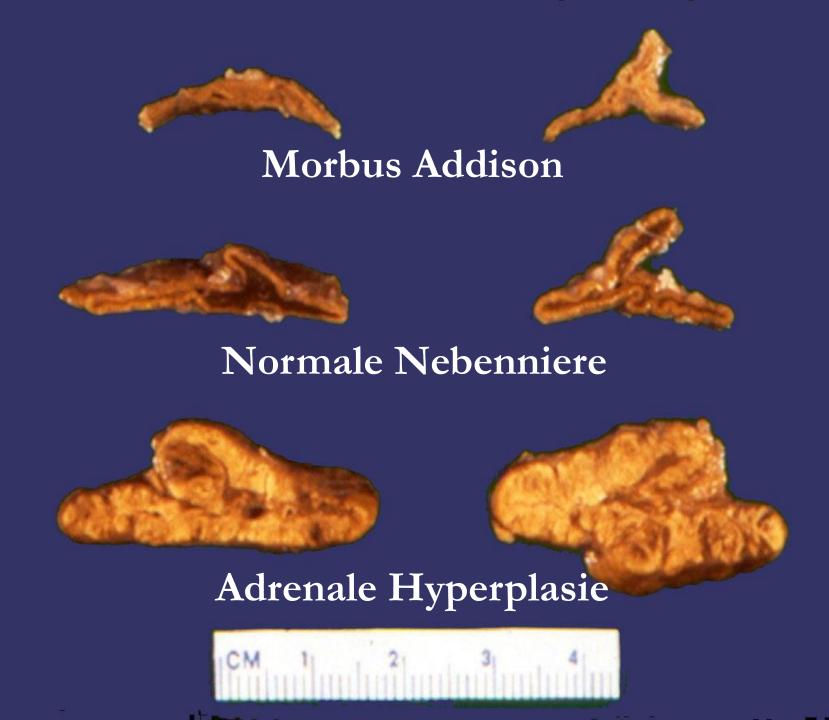
Gluten-sensitive Enteropathie



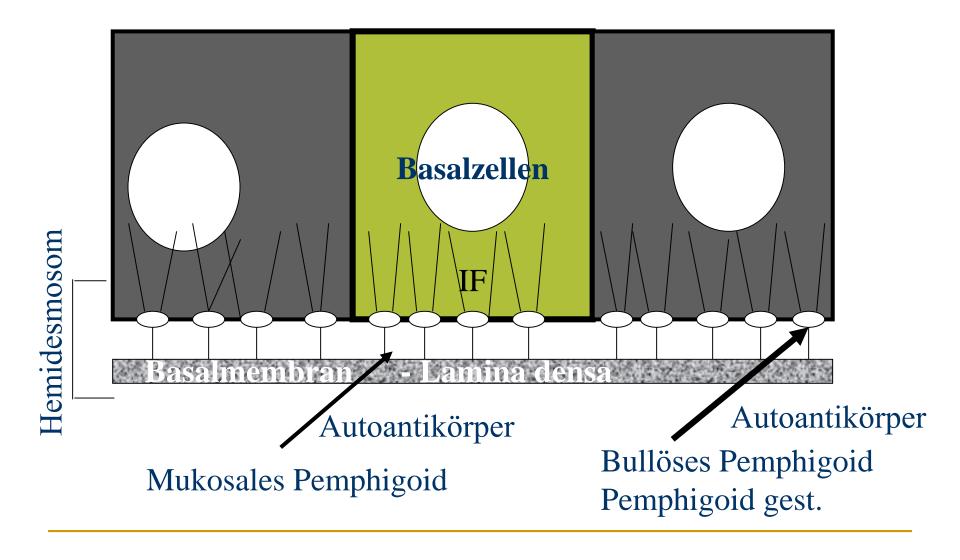
Anti-Retikulin-Antikörper, Anti-Endomysium-Antikörper, Anti-Gliadin-Antikörper Gliadin-Basalmembran Übereinstimmung Adenovirale Infektion Chronisch-superfiziale Enteritis Atrophische Enteritis Komplette Atrophie der Darmzotten

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

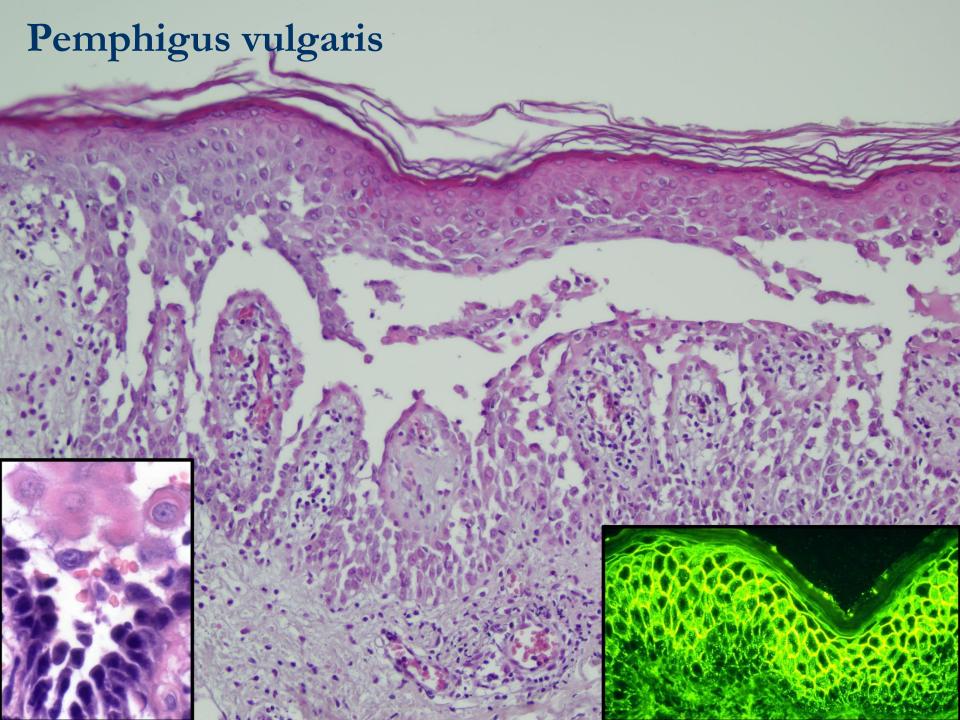




Bullöses Pemphigoid







- nichtheilende Entzündung der Leber mit
 - typischem, jedoch nicht spezifischem histologischen 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)

- serologische Eigenschaften (Autoantikörper)
 - nicht organspezifische Antikörper (AK)

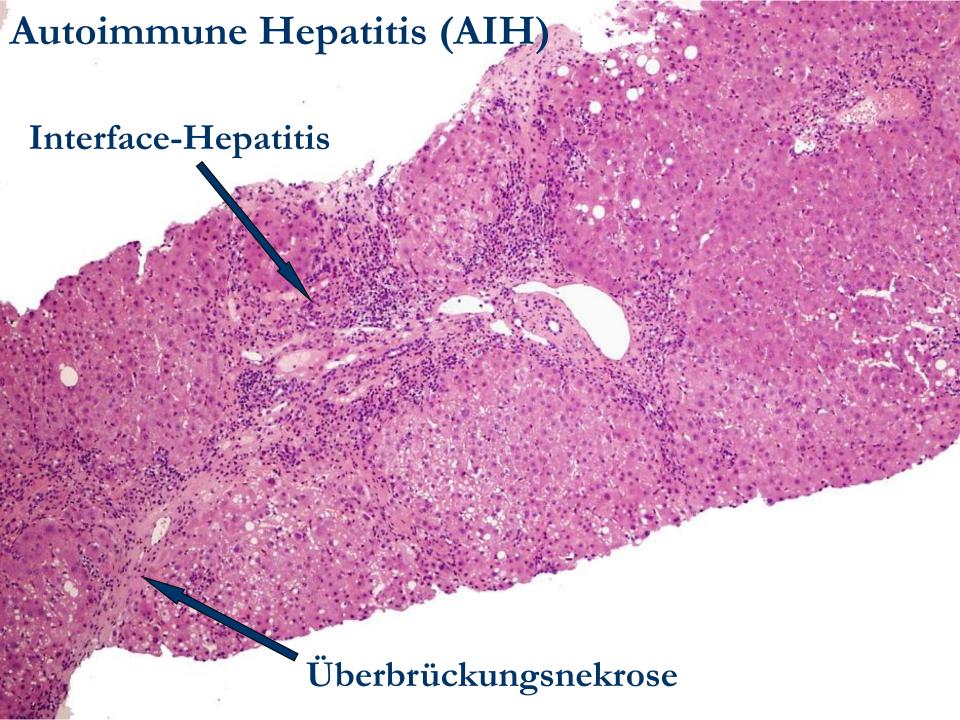
anti-nukleäre AK (ANA) anti-smooth-muscle AK (SMA) anti-neutrophil-zytoplasmatische AK (pANCA)

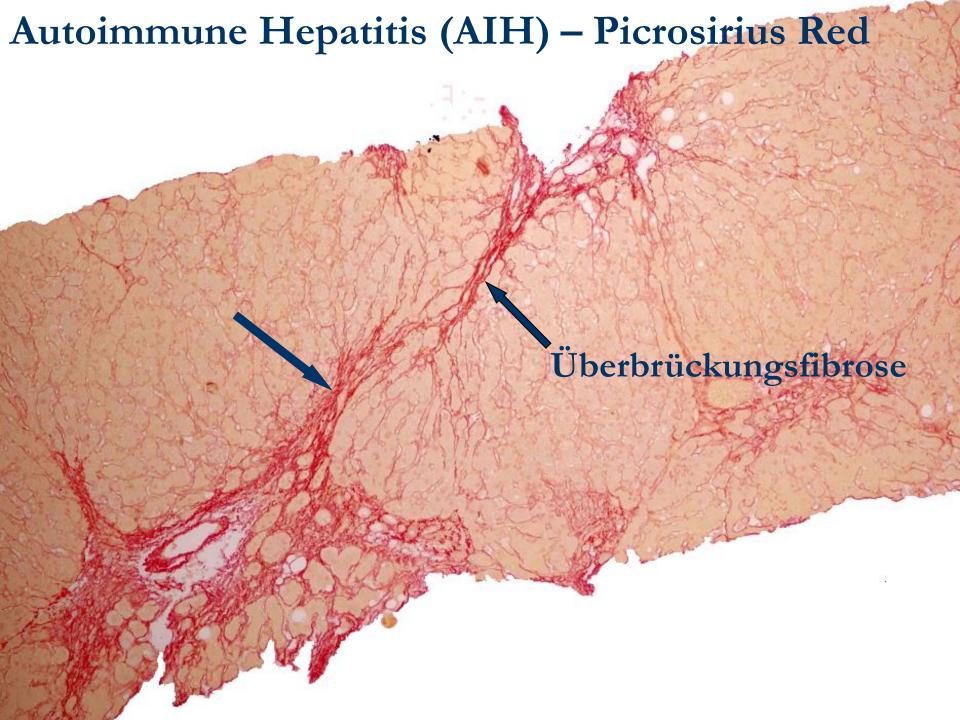
- Leberspezifische Antikörper

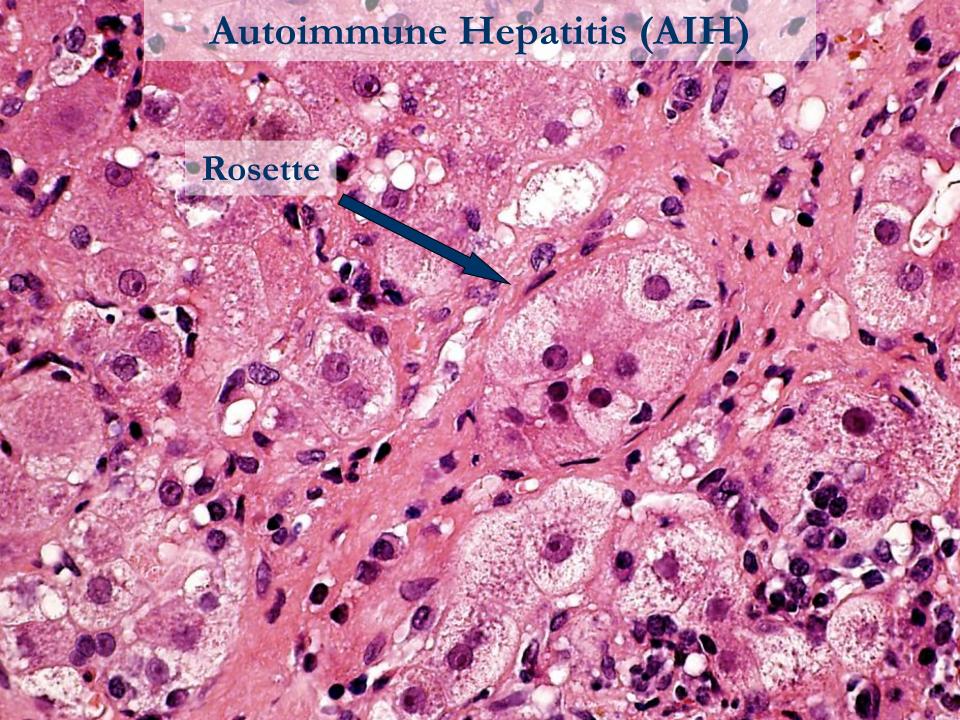
anti-Asialoglycoprotein-Rezeptor AK (anti-ASGPR) anti-solubile-Leber AK (anti SLA) anti-Leber-Pankreasantigen AK (anti-LP) anti-Leberzytosol AK Typ-1 (anti-LC1) anti-Leber/Nieren-Mikrosom AK Typ-1 (anti-LKM1)

- Klassifikation nach serologischen Markern (antibody profile)
 - Typ-1: ANA/SMA positiv (anti-SLA/LP positiv, anti-ASGPR, 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 %

- 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







- 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

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

Vor Behandlung

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

Nach Behandlung

>17

Wahrscheinliche AIH 12-17

- 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

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

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 postchirurgisch) der <u>extra</u>hepatischen, 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)

- <u>Definition</u>: 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 autoAK (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 Krankeiten vor: z.B. Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Glomerulonephritiden, Sklerodermie, Zöliakie, Raynaud-Krankheit

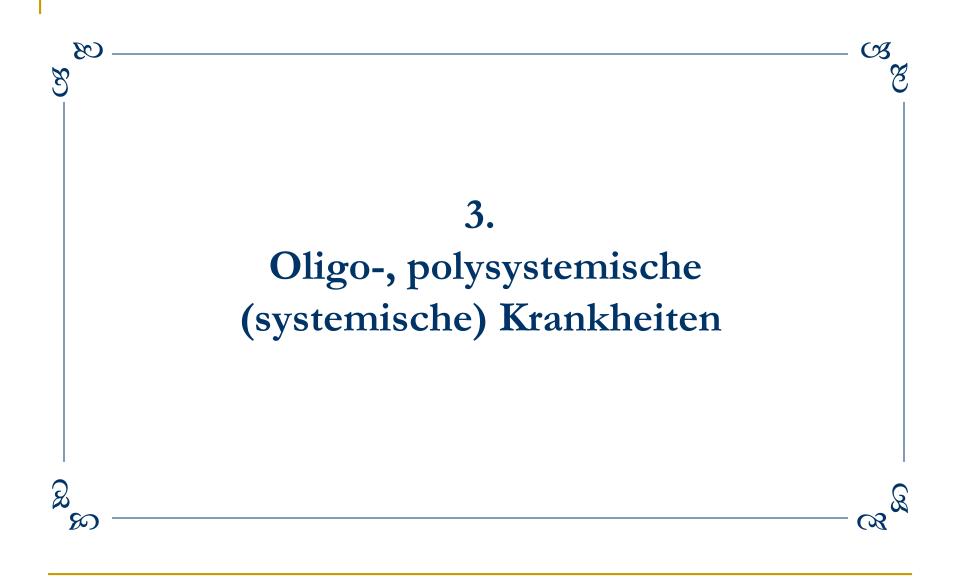
Primäre biliäre Zirrhose (PBC)

- 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 ulzerosa zu 70% (!) von PSC-Patienten
- führende klinische Symptome: Müdigkeit, Juckreiz (pruritus), progredierender 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



Oligo-, polysystemische (systemische) Krankheiten

- 1. SLE (discoid, 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; 70-80% der SLE-Fälle kommen mit der typischen, schmetterlingartigen, fazialen Hauteruption vor
 - Lupus sine lupo eine viszerale Form, ohne Hauterscheinungen
 - 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. Allopezie
- Histologisch dominiert eine Kollagenfaserschwellung und fibrinoide
 Degeneration mit leukozytären und lymphoplasmozellulären Infiltraten

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, Polyarthritis und ein typisches, schmetterlingartig bilaterales Gesichtserythem geprägt
- Allgemeine Symptome: schlechtes allg. Gefühl, Apetitlosigkeit, Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Fieber
- Gelenke: schmerzhafte Polyarthritis, später mit Deformitäten
- Haut: faziales Schmetterlingexanthem, lila-rote Effloreszenzien auf zur Licht exponierten Hautarealen sowie Streckseiten der Glieder
- *Nieren*: fokale o. diffuse Glomerulonephritis (sog. Wire-loop o. Lupus-Nephritis) klinisch mit Nephrosis-Syndrom, letztendlich Urämie
- Kardiovaskulär: Liebmann-Sacks'sche Endokarditis, Myokarditis und stenosierende koronare Vaskulitis. Thrombophlebitiden. Raynaud-Syndrom.
- Atmungsorgane: seröse Pleuritis (mit Perikarditis und Peritonitis zusammen: eine Polyserositis), Kallusbildung, interstitielle Pneumonie (Pneumonitis)
- Magen-Darmtrakt: Hepatosplenomegalie, ,lupoide' Hepatitis, Colitis ulcerosa

SLE – Antikörper

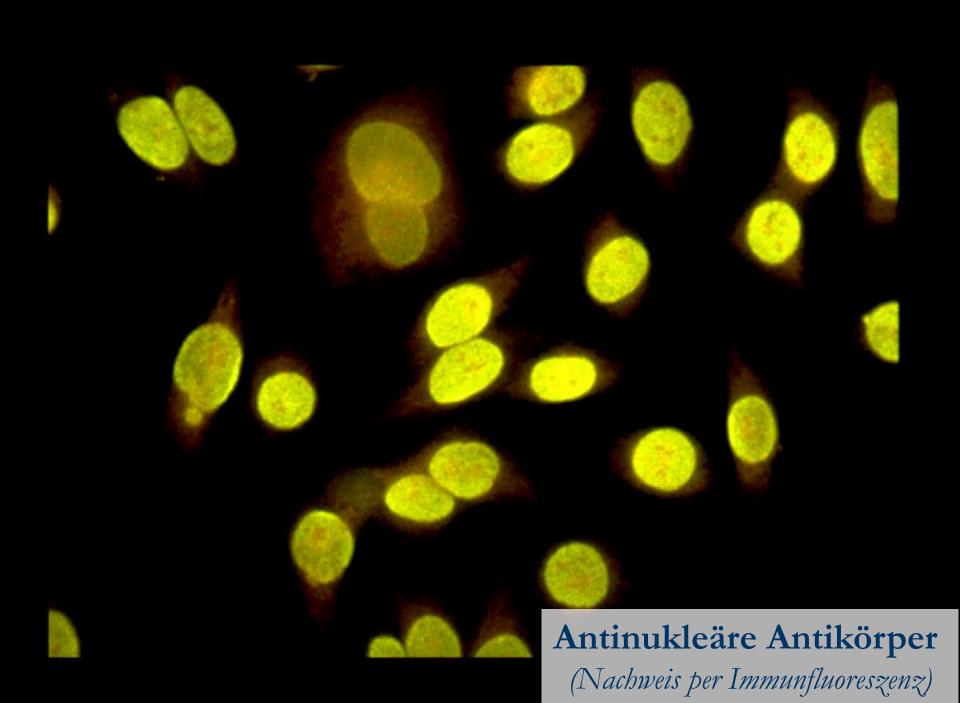
- gegen Serumproteine: Komplement, Proteine der Hämostase
- gegen Antigene von zirkulierenden Blutzellen: Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten
- gegen zytoplasmatische Proteine: Mikrofilamente, Mikrotubuli, Lysosomal, Ribosomal
- gegen nukleäre Antigene: Anti-dsDNS (doublestranded DNA),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

SLE – Diagnose

- 1. Schmetterling-Gesichtsrötung 9. Hämopoietisches System
- (Dermatitis)
- 2. Discoider Lupus
- 3. Photosensitivität
- 4. Schleimhautulzerationen
- 5. Arthritis
- 6. Pleuritis, Perikarditis
- 7. Glomerulonephritis
- 8. ZNS-Mitbeteiligung

- - 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

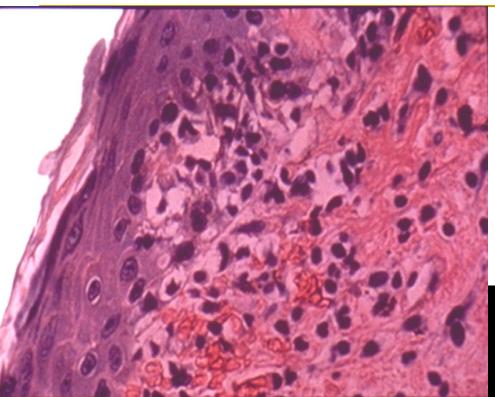


Antinukleäre Antikörper bei autoimmunen Erkrankungen

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

SLE – Haut

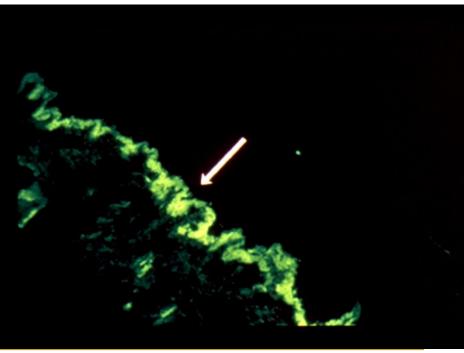




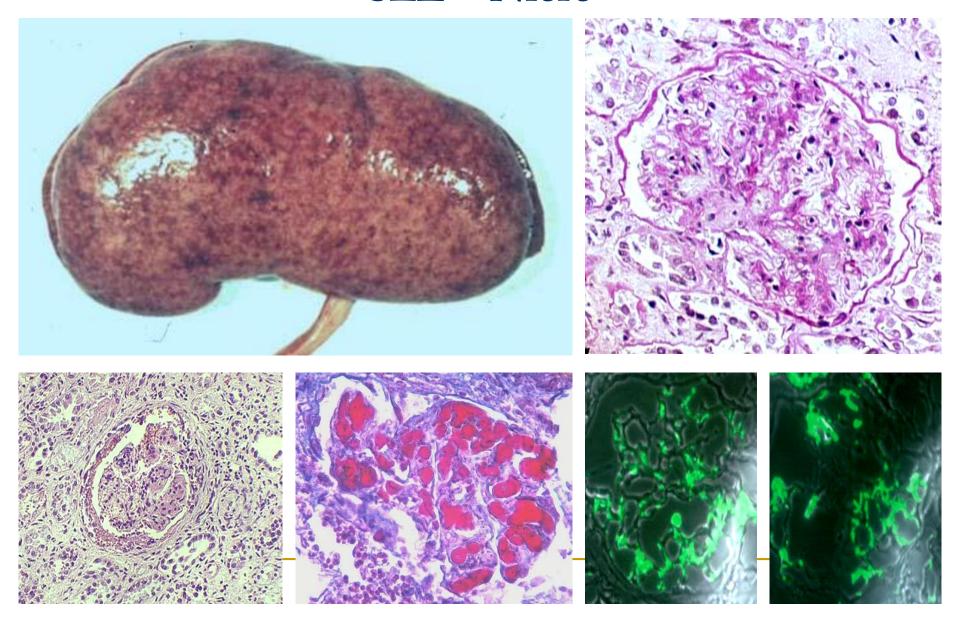
Granuläre Immundepositen entlang der dermo-epidermalen Junction.

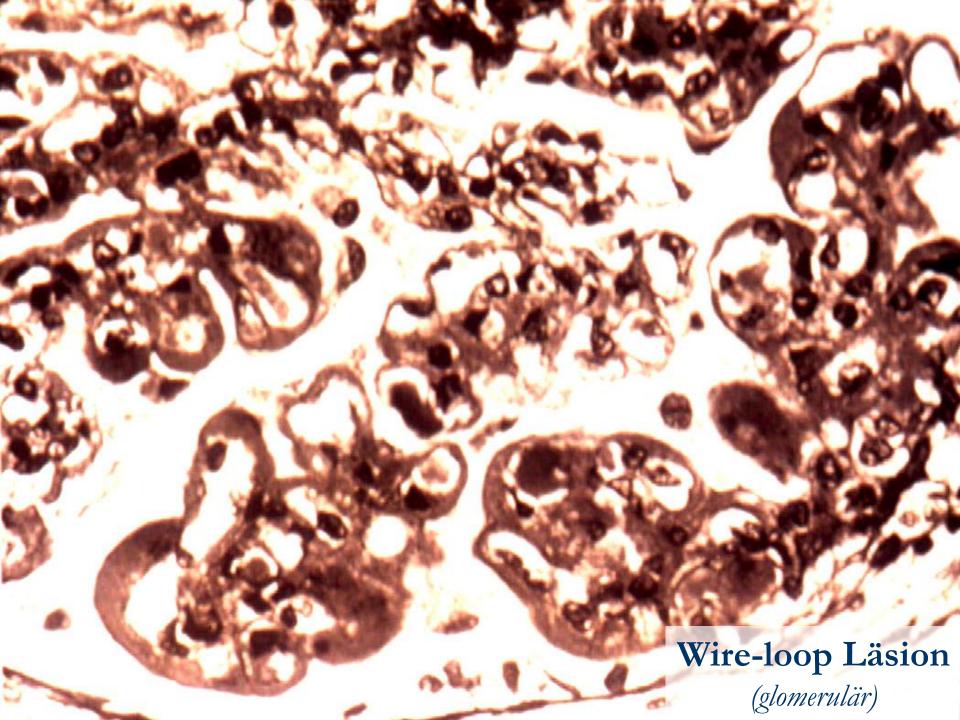
SLE

H&E: Lyse der Basalzellen in der Epidermis



SLE – Niere





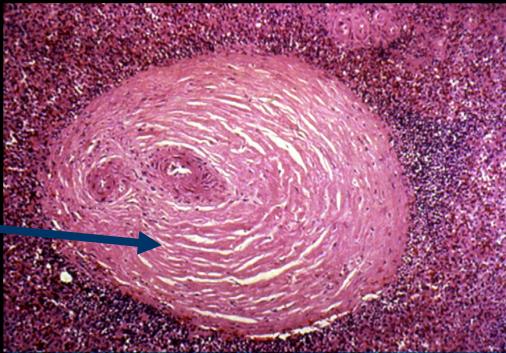




SLE – Vaskulitis

Okklusion des vaskulären Lumens

Zwiebelschalenartige perivaskuläre Fibrose (onion skin lesion) in der Milz



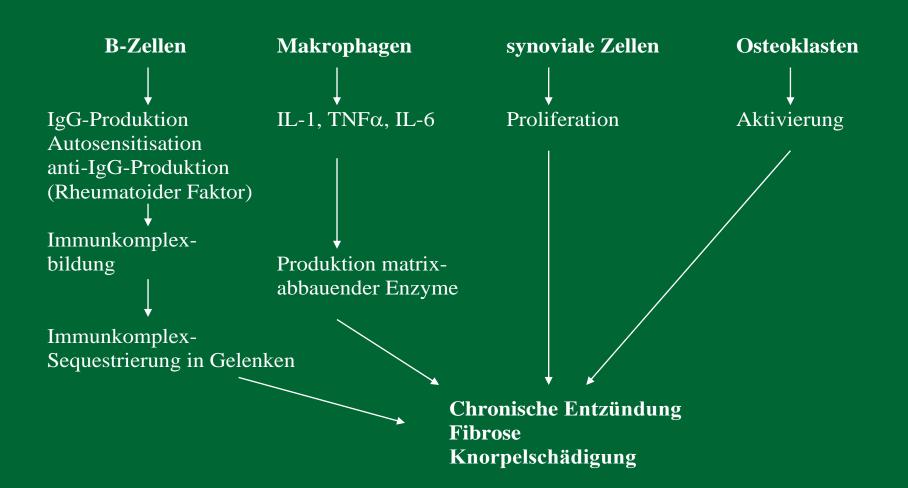
Rheumatoide Arthritis (RA)



RA - Pathomechanismus

Neuer AG auf synoviale Oberfläche + genetische Prädisposition

CD4+ T-Zellen Aktivierung (IL-2, IFNγ, TNFα, 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

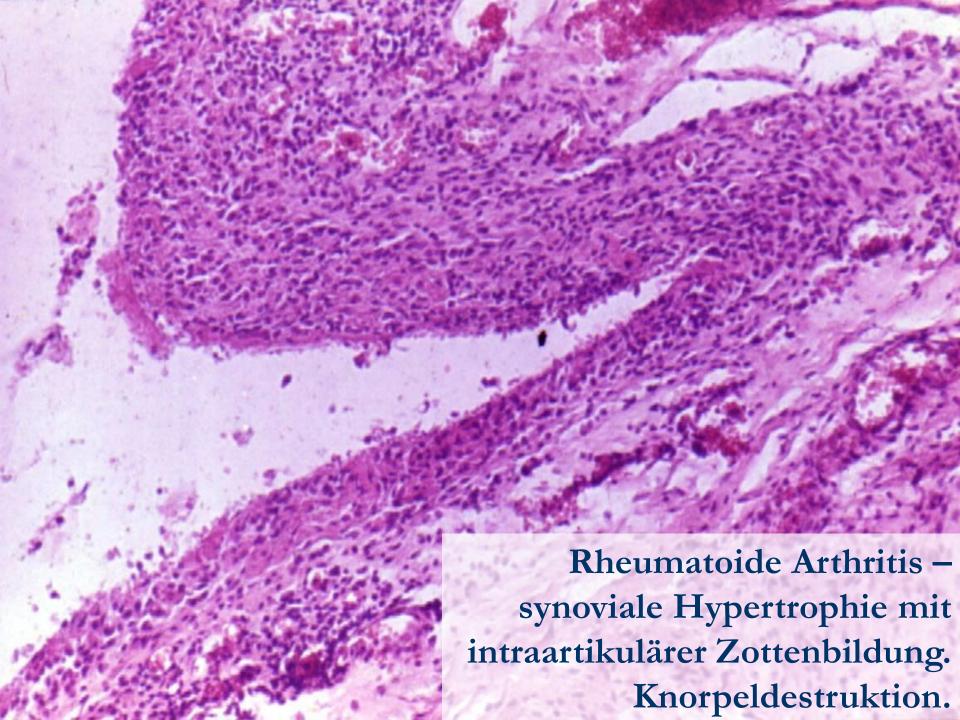
Herz Perikarditis, Myokarditis, Koronar-

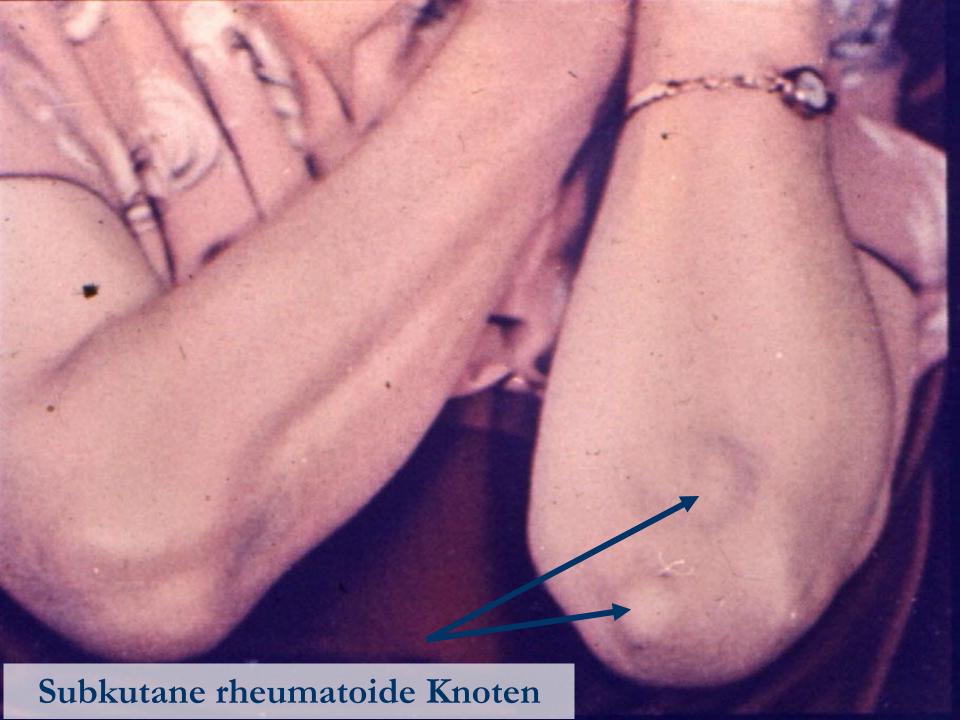
Arteritis, Endokarditis

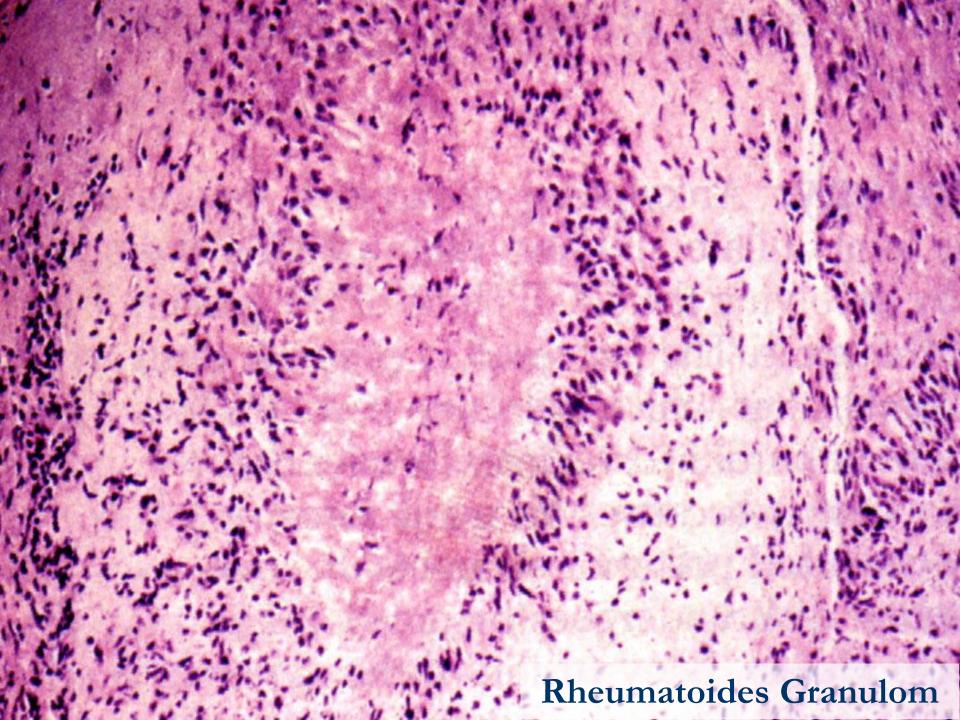
ZNS multiple Neuritiden

RA – Morphologie

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







Progressive systemische Sklerose – PSS

- Definition: eine chronische Verhärtung, Fibrose, Sklerose und Schrumpfung/Retraktion der kutanen, subkutanen und viszeralen Bindegeweben.
- 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

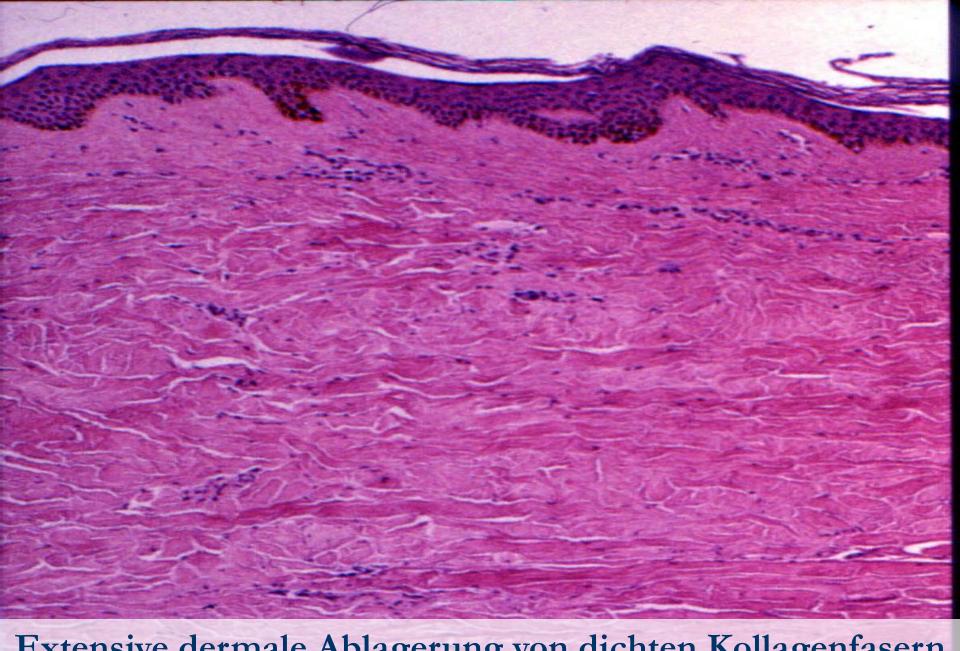
T - teleangiectasia

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 Gerüstes es folgt eine Schrumfung 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, ausdruckarm, 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

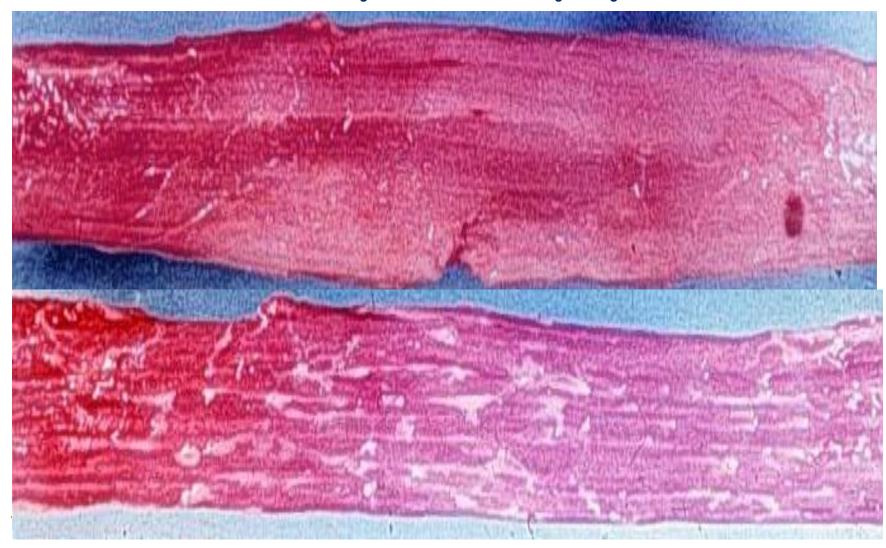


Extensive dermale Ablagerung von dichten Kollagenfasern mit Fehlen von Hautanhangsgebilden

Antinukleäre Antikörper in autoimmunen Erkrankungen

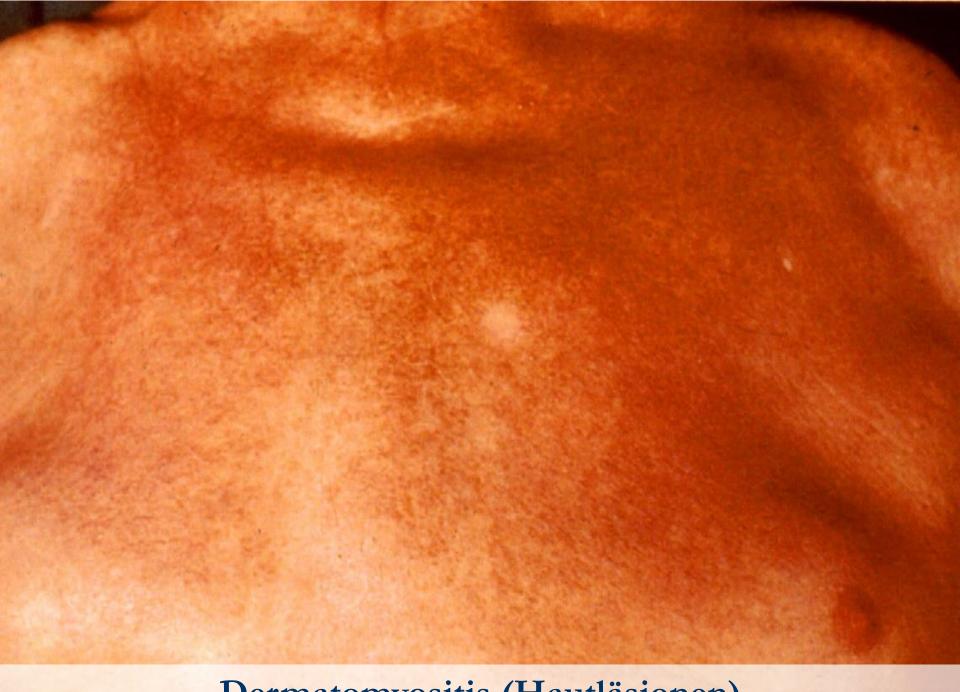
						8
Antigen	Anti- körper	SLE	Diffuse SSC	Limitierte SSC	Sjögren- Syndrom	PM
Native DNS	Anti-doppel- läufige DNS	++	-	_	_	_
RNP (Smith-Ag)	Anti-Sm	+	_	_	_	_
RNP	SS-A (Ro)	+	_	_	++	_
RNP	SS-B (La)	+	_	_	++	_
Topoiso- merase	Scl-70	_	++	+	_	_
Zentromer	Anti- Zentromer	_	+	++	_	_
Histidil- tRNS- Syntetase	Jo-1	_	_		_	+
Symetase						

Idiopathische entzündliche Myopathie (IMP): Dermatomyositis, Polymyositis

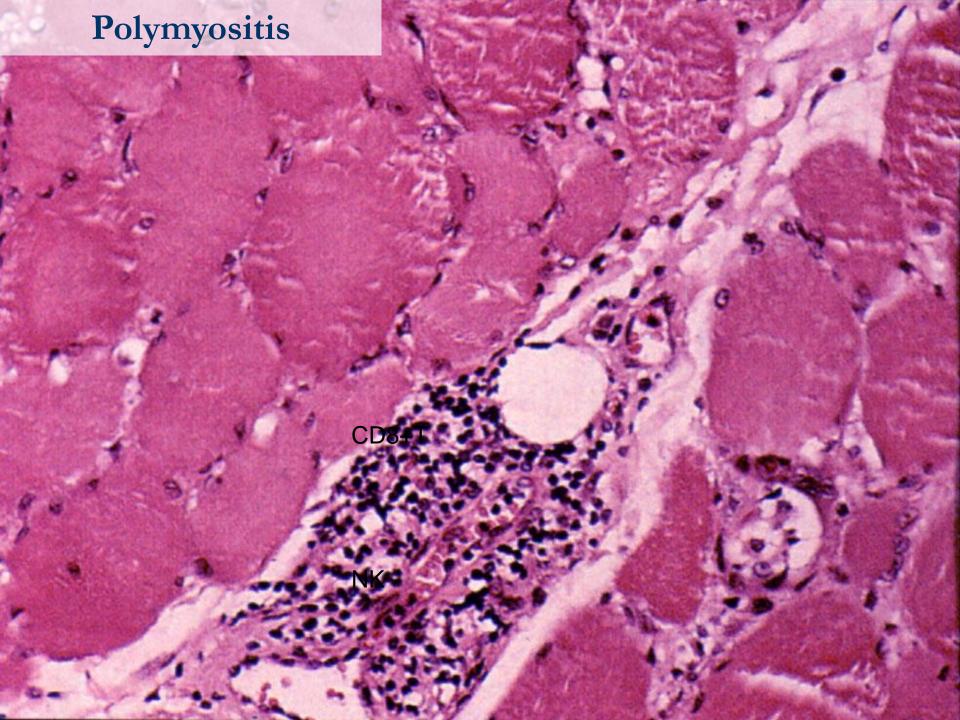


IMP – klinische Erscheinungen

- 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 Hintergrung 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)



Antinukleäre Antikörper in autoimmunen Erkrankungen

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