

Reproduktív sikertelenség immunológiai okai

Klinikai Immunológia és allergológia szakvizsga előkészítő tanfolyam

2025.09.29-10.10.

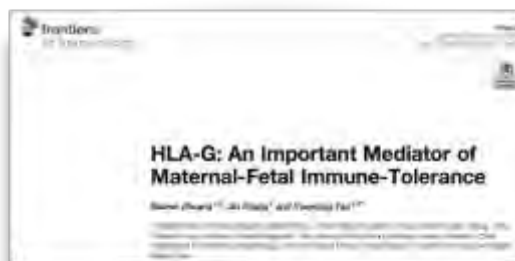
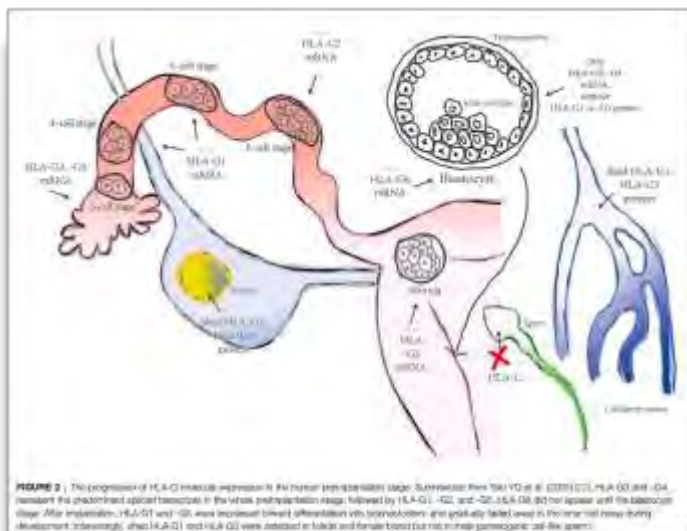
Dr Végh Judit PhD

Reumatológiai és Immunológiai Klinika
Intenzív Terápiás osztály



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

EGÉSZSÉGES TERHESSÉG



- magzat - semiallograft
- terhesség fennmaradása érdekében immunológiai változások
- cél : a magzat tolerálása, a fejlődés biztosítása
- a magzat a trophoblast sejtek által védve indul fejlődésnek
- a trophoblast sejtek MHC I, II-t nem expr.
- felszínükön: HLA- C, E, F, G expresszálódik
- HLA-G : kulcsszerep a tolerancia kialakításában

TABLE 2 | Overview of receptors for HLA-G and their interactional role.

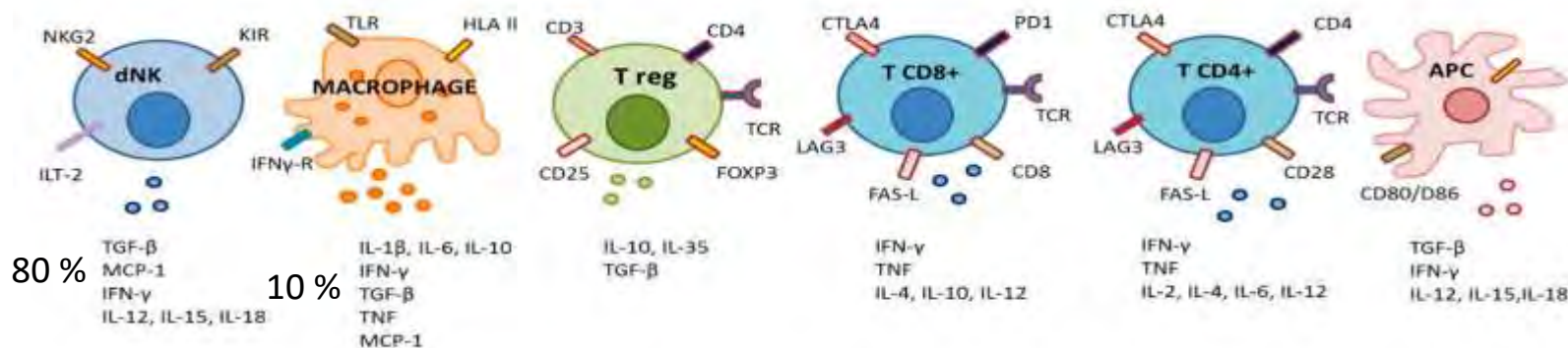
Receptors	Immune cell type	Interactional role
IL2	T cell	Inhibition of proliferation, cytotoxicity, chemotaxis and cytotoxicity; Inhibition of IFN- γ secretion of γ ST cells; Induction of Tregs and Th2-type cytokine; Induction of IL-10, IL-4 and TGF- β secretion
	B cell	Inhibition of proliferation, chemotaxis and Ig secretion
	NK cell	Inhibition of cytotoxicity and chemotaxis; Inhibition of MICAN/KG2D activation; Inhibition of IFN- γ secretion
	dendritic cell	Inhibition of maturation; Induction of tolerogenic DC and energy and suppressor T cell; Induction of IL-10 and TGF- β secretion
	IL-10-differentiated DC	Induction of Tregs
IL4	myeloid-derived suppressor cell	Induction of Tregs
	macrophage	M2 bias; Induction of IL-10, IL-4 and TGF- β secretion
	dendritic cell	Inhibition of maturation; Induction of tolerogenic DC and energy and suppressor T cell
KIR2DL4	IL-10-differentiated DC	Induction of Tregs
	myeloid-derived suppressor cell	Induction of Tregs
CD8	Neutrophils	Deviation of APC to tolerogenic phenotype
	NK cell	Inhibition of reactive oxygen species production and phagocytosis; Induction of transcytosis, apoptosis and active Akt pathway; Induction of protective factors secretion; Induction of TNF- α , INF- γ , IL-10 and IL-1 β secretion; Inhibition of killing targeted cell
CD160	CD8+T cell	Inhibition of proliferation, chemotaxis and cytotoxicity; Inhibition of IFN- γ secretion
	Endothelial cell	Angiogenesis

Table 1. Expression of HLA class I and II molecules at feto-maternal interface.

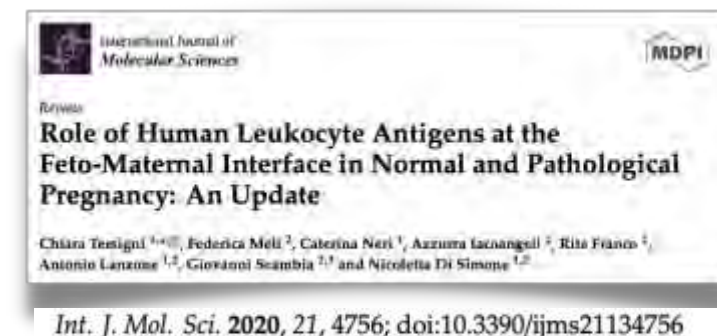
	HLA-A, -B	HLA-C	HLA-G	HLA-E	HLA-DP	HLA-DQ	HLA-DR
Fetal tissues ¹	+	+	-	+	+	+	+
ST ²	-	-	-	-	-	-	-
VT	-	-	-	-	-	-	-
EVT	-	+	+	+	-	-	-

¹ no direct contact with maternal blood and tissues. ² direct contact with maternal blood and tissues. ST: syncytiotrophoblast; VT: villous trophoblast; EVT: extravillous trophoblast.

EGÉSZSÉGES TERHESSÉG – immunológiai változások

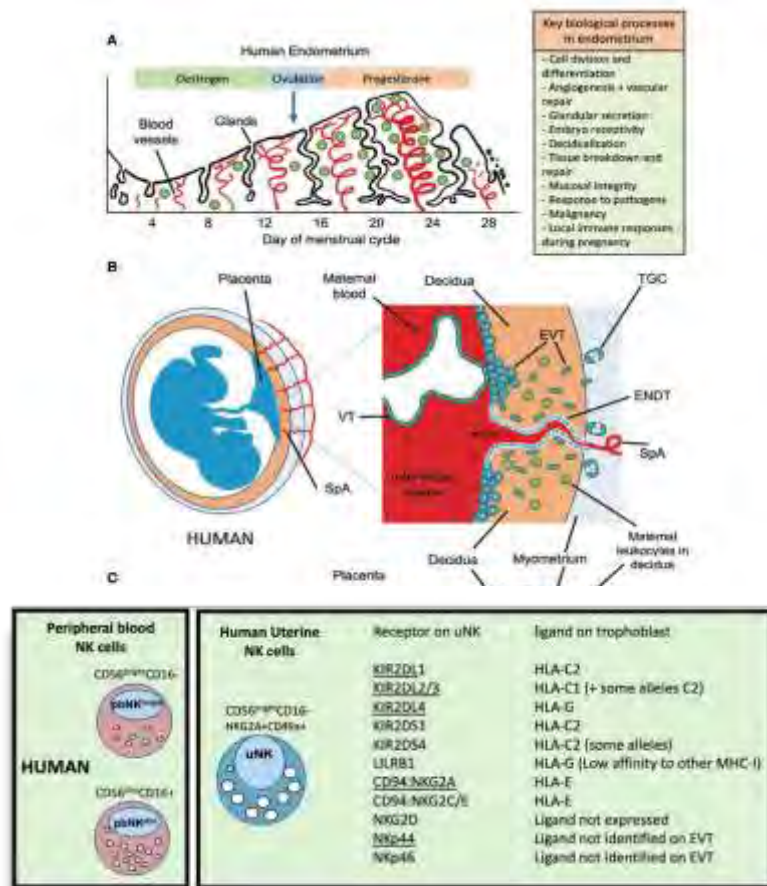


- NK sejtek - pNK száma és aktivitása csökken
- uNK termelődik -
 - gátló receptorokat expresszálnak,
 - "levezénylik" a beágyazódás folyamatát
 - trophoblast differenciálódást +érést serkentő cytokineket termelnek
- CD8+ ly aktivitása csökken, trophoblastok invazivitását fokozzák
- CD4+ - főleg Treg sejtek, toleranciát fokozzák
- Th1 cytokinek (TNF α , INF γ , IL-2) termelése csökken
- Th2 cytokinek (IL-4, 5, 9, 10, 13) termelése nő
- DC -antiinflammatorikus cytokineket termelnek, Th2 irányú differenciálódást segítik
- Mo, Macroph - M2 (regulator) dominál, MMP-t, VEGF-t termel, helyet csinál a spirális artériának



How Do Uterine Natural Killer and Innate Lymphoid Cells Contribute to Successful Pregnancy?

Oisin Huhni^{1,2}, Xiaohui Zhao², Laura Esposito^{2,3}, Ashley Moffett^{2,3}, Francesco Colucci^{1,2}, Andrew M Sharkey^{2,3}



- o anyai lymphocyták progesteron érzékenysége megnő
 - o **PIBF** - progesteron indukált blockoló faktor (immunmodulátor)
 - o **biomarker** : a terhesség életképességét mutatja
 - o egyéb biom: hCG, CA125, inhibinA, ActivinA, progeszteron
 - o a terhesség 7-37 hete között szintje fokozatosan emelkedik a progeszteron szinttel párhuzamosan
 - o serkenti a Th2 citokinek termelődését
 - o csökkenti az NK sejtek aktivitását
- megakadályozza a vetélést, koraszülést

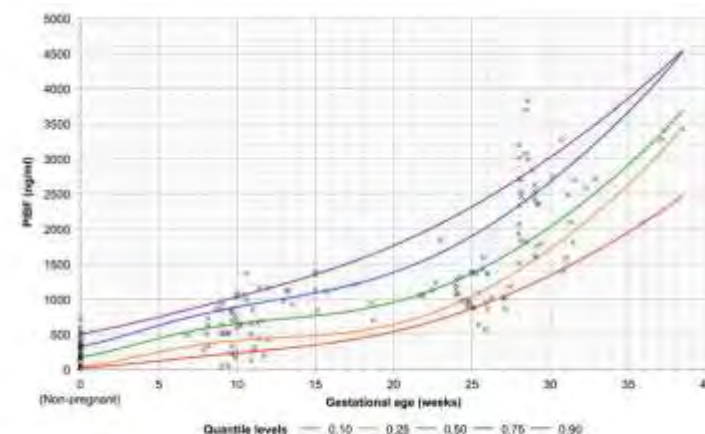


Figure 2. Quantile regression of progesterone-induced blocking factor (PIBF) (ng/ml) against gestational age (weeks). Individual plots represent individual data points. Plots at gestational age of 0 weeks represent data from the non-pregnant group.

Characterisation of serum progesterone and progesterone-induced blocking factor (PIBF) levels across trimesters in healthy pregnant women

Mark Kit Lim^{1,2}, Chee Wei Ku^{1,2}, Thiam Chye Tan², Yin Hao Justin Lee¹, John Carson Allen³ & Nguan Soon Tan^{1,4}

SCIENTIFIC REPORTS | (2020) 10:3840 | <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59452-y>

T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells

Wenjuan Wang^{1,2}, Nayoung Sung¹, Alice Gilman-Sachs^{3,4}, Joanne Kwak-Kim^{1,5}

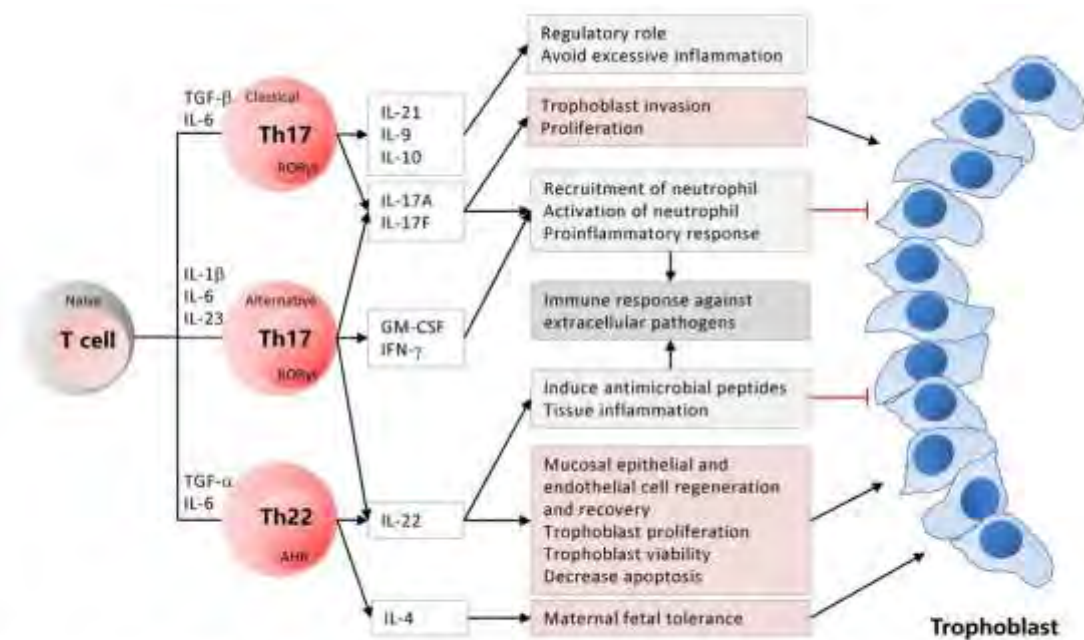
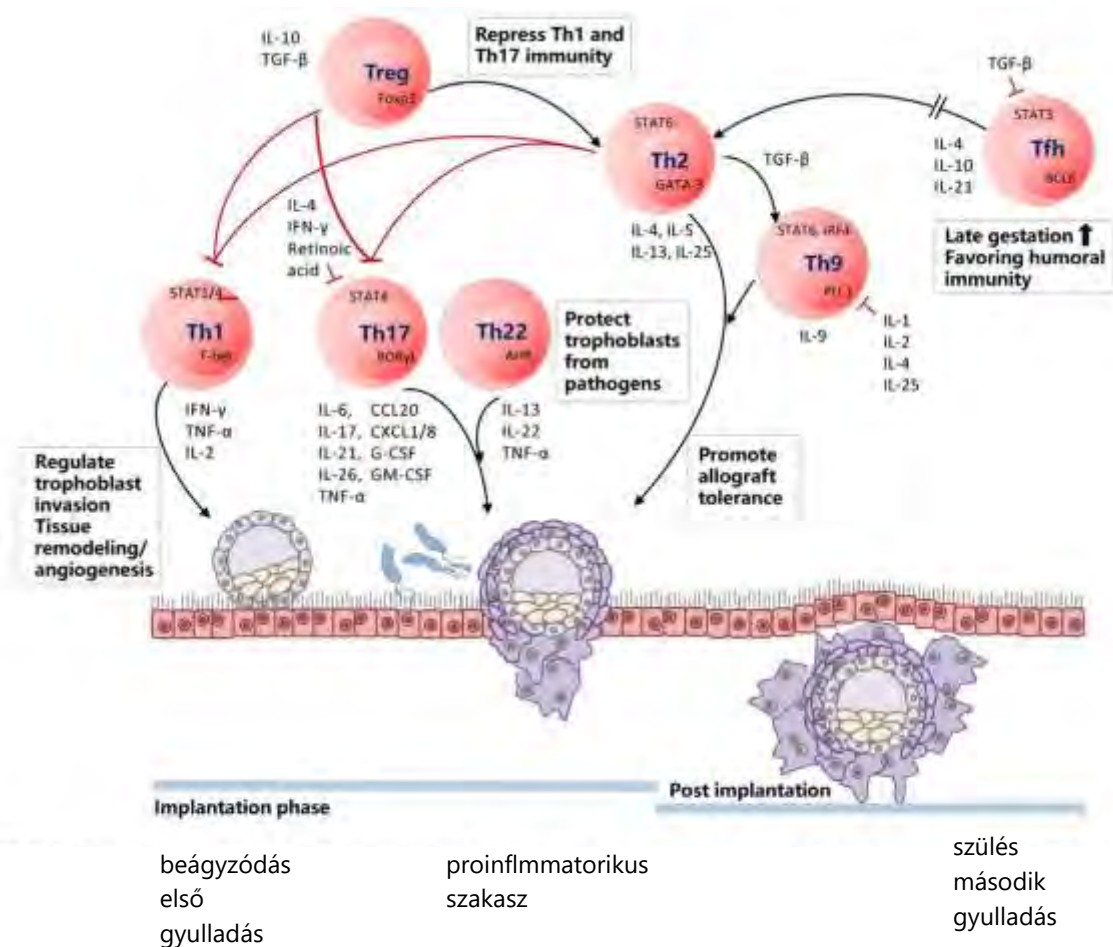


FIGURE 1 | Classical and alternative Th17 and Th22 subsets are differentiated from the naive CD4⁺ T cells based on differentiation cytokines. Activated Th17 and Th22 cells have critical roles for the maintenance of pregnancy while establishing inflammation and immunity against extracellular pathogens at the maternal-fetal junction.



TH2 IRÁNYÚ ELTOLÓDÁS KÖVETKEZMÉNYEI

BIZONYOS FERTŐZÉSEK GYAKORIBBAK LESZNEK

- influenza -

7x több hospitalisatio, 2x nagyobb halálozás

- CMV - magzati malformáció
- VZV - súlyosabb, pneumonia is gyakoribb
- Listeria monocytogenes - 20x gyakoribb
- Toxoplasma gondii - 2x gyakoribb, malformatio

AUTOIMMUN BETEGSÉGEK lefolyása változik

- SLE, DM, Scleroderma, ANCA asszociált vasculitis, Hashimoto thyreoiditis, Sclerosis Multiplex - romlik
- RA, JIA, arthritis psoriatica javul
- allergia (rhinitis asthma) romlik

REPRODUKTÍV SIKERTELENSÉG

ínfertilitás

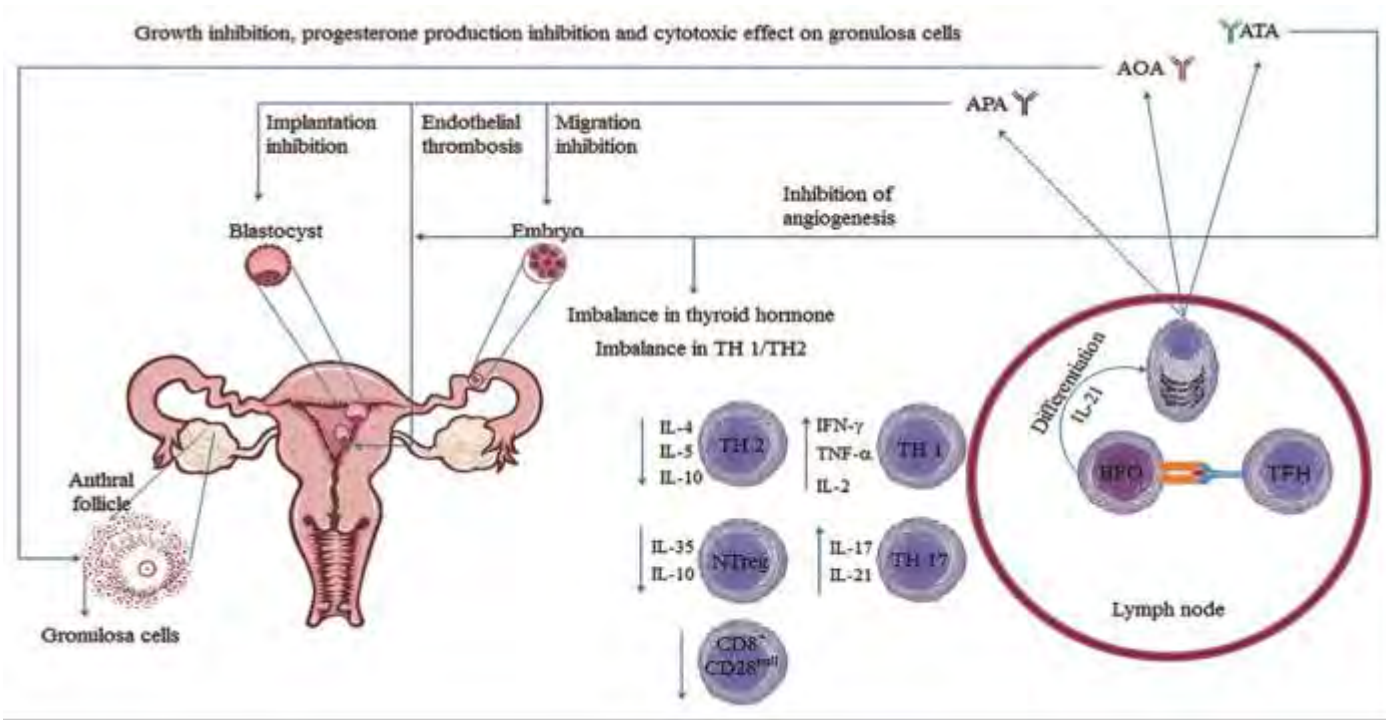
habitualis
vetélés,
koraszülés,
eclampsia

RIF
reproductive
implant. failure

Szisztémás autoimmun betegségek
Gyulladásos reumatológiai kórképek

INFERTILITÁS IMMUNOLÓGIAI OKAI

ovarium elleni antitest
(FSH -, zóna pellucida ell antitest)
szisztémás autoimmun betegségek - NDC - APS !!
autoantitest jelenlét betegség nélkül
(ANA, antiC1q....stb)



Review Article

Female Unexplained Infertility: A Disease with Imbalanced Adaptive Immunity

Motahareh Ehsani¹, Mousa Mohammadnia-Afrouzi^{2,3}, Mohammad Mirzakhani¹, Sedighe Esmailzadeh⁴, Mohdi Shahbazi^{1,2}

How to cite this article: Ehsani M, Mohammadnia-Afrouzi M, Mirzakhani M, Esmaeilzadeh S, Shahbazi M. Female unexplained infertility: A disease with imbalanced adaptive immunity. *J Hum Reprod Sci* 2019;12:274-82.

Table 1: Component level/proportion in females with unexplained infertility

Component	Level/proportion in females with UI	Reference
Cellular		
Th subsets		
Th1/Th2	Increase (increased numbers of Th1 cells and decreased numbers of Th2 cells)	[8]
Th17	Increase in number	[8]
Tfh/CD4 T cell	Increase (increased numbers of Tfh cells and decreased numbers of CD4 T cells)	[10]
Suppressor T cells	Decrease in number of CD8 ⁺ CD28 ⁺ T cells	[9]
Treg	Decrease in number	[25]
Molecular		
Autoantibody		
APA		
APA-LA b. ACA	Increase in level	[33,39]
ATA		
Anti-TPO	Increase in level	[31,43,44]
Anti-TG		
AOA	Increase in level	[50,51]
Cytokines		
Pro-inflammatory		
IFN- γ	Increase in level	[8,10]
IL-2		
TNF		
IL-17		

ACA=Anticardiolipin antibodies, APA=Antinuclear antibodies, LA=Lupus anticoagulant, Anti-TG=Antithyroglobulin antibodies, UI=Unexplained infertility, IFN- γ =Interferon- γ .

ACA=Anticardiolipin antibodies, ATP=Anti-thyroid peroxidase, LA=Lupus anticoagulant, Anti-TG=Anti-thyroglobulin, UI=Unexplained infertility, IFN- γ =Interferon-gamma, TNF=Tumor necrosis factor, IL=Interleukin, Th-T helper, AOA=Anti-ovarian antibody, ATA=Antithyroid antibody, APA=Antiphospholipid antibody

HABITUÁLIS VETÉLÉS IMMUNOLÓGIAI OKAI

- KIR - HLA-C haplotípus
- chr gyulladásos betegségek
(sziszt aut., gyull rheum, autoinflamm)
- APS, SLE, RA
- Sjögren sy - NLE !!
- autoantitest jelenlét (betegség nélkül)
- ANA, aPL, aSSA, aSSB, antiC1q ?

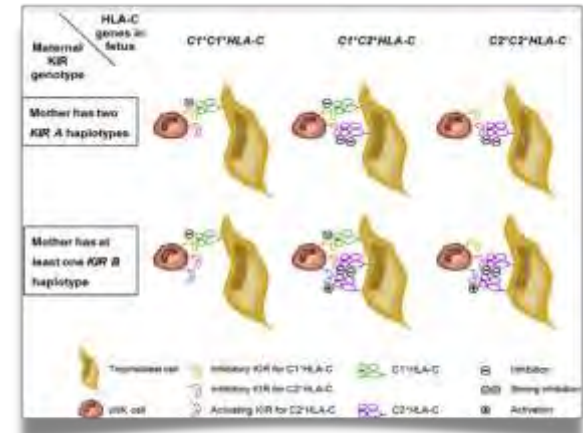
Th1 típusú cytokinek túlsúlya
Treg sejtek csökkent működése
Fokozott CD8, NK aktivitás
(periféria vagy endometrium)

anyai - KIR : A/A

apai -HLA-C : C2/C2



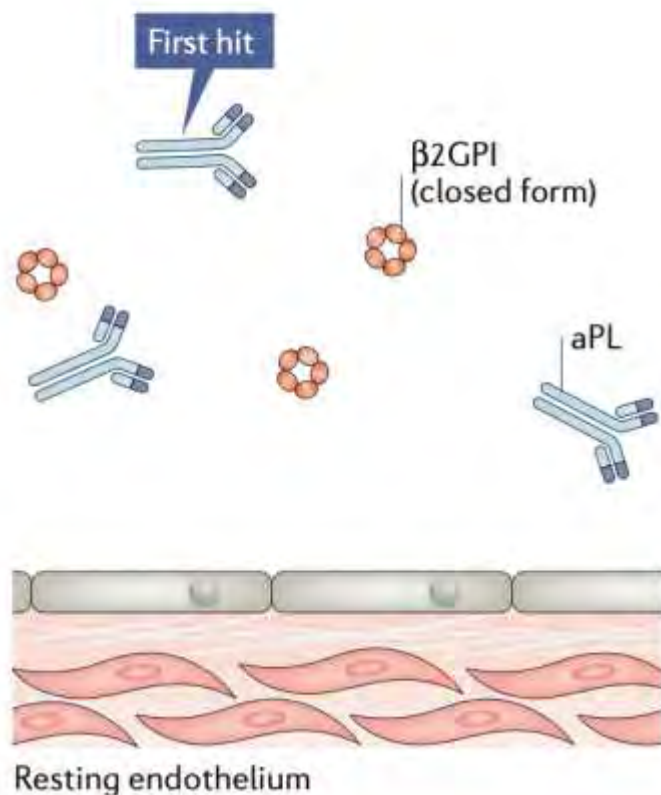
vetélés
preeclampsia
fokozott kockázat



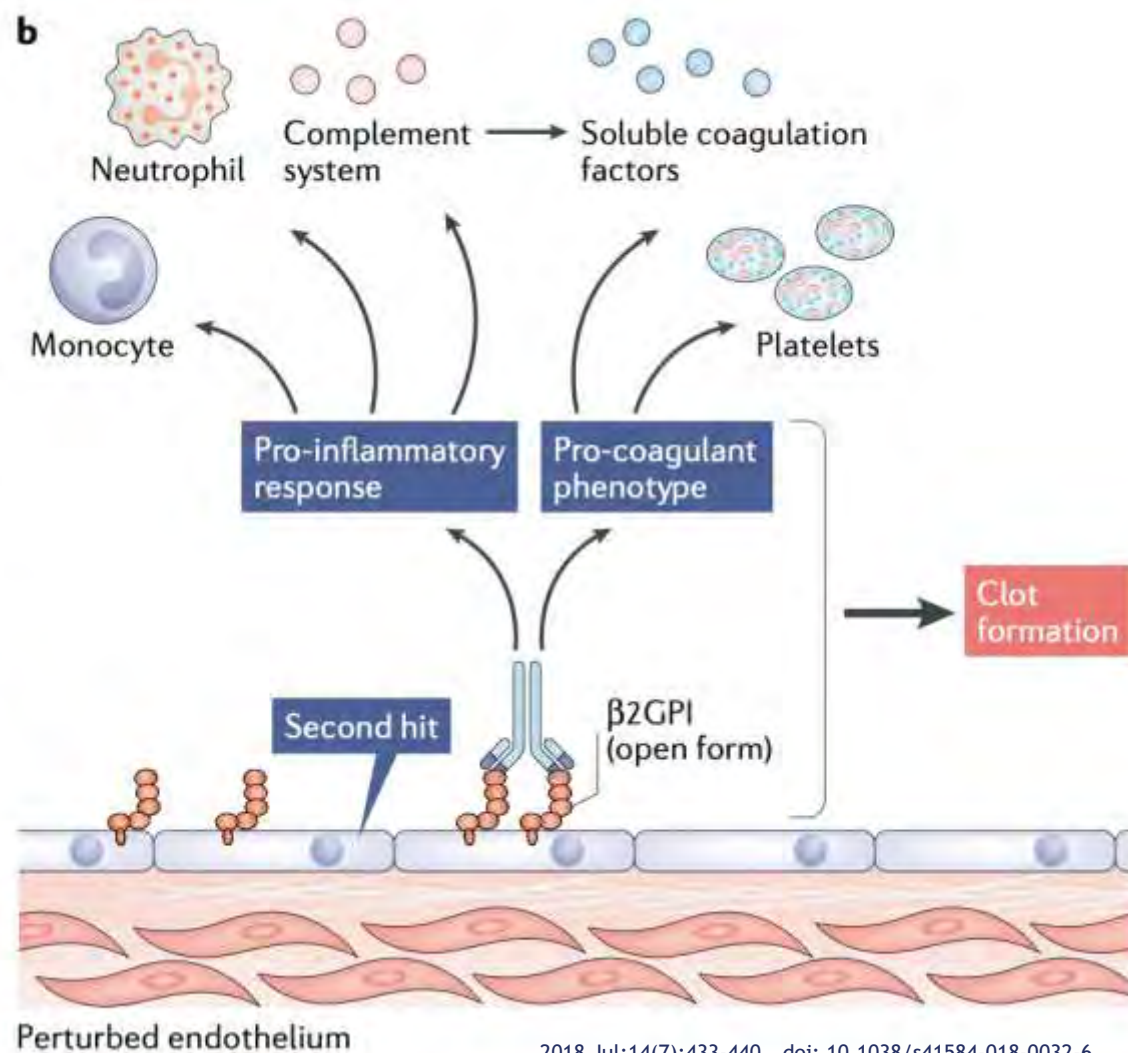
Gestating mother's KIR	Gestating mother's HLA-C	Sperm HLA-C		
		C1C1	C1C2	C2C2
AA	C1C1	✓	✗	✗
	C1C2	✓	✗	✗
	C2C2	✓	sET	sET
Bx	C1C1	✓	✓	✓
	C1C2	✓	✓	✓
	C2C2	✓	✓	✓

APS – PATHOGENESIS - “2 lépcsős” modell

1.

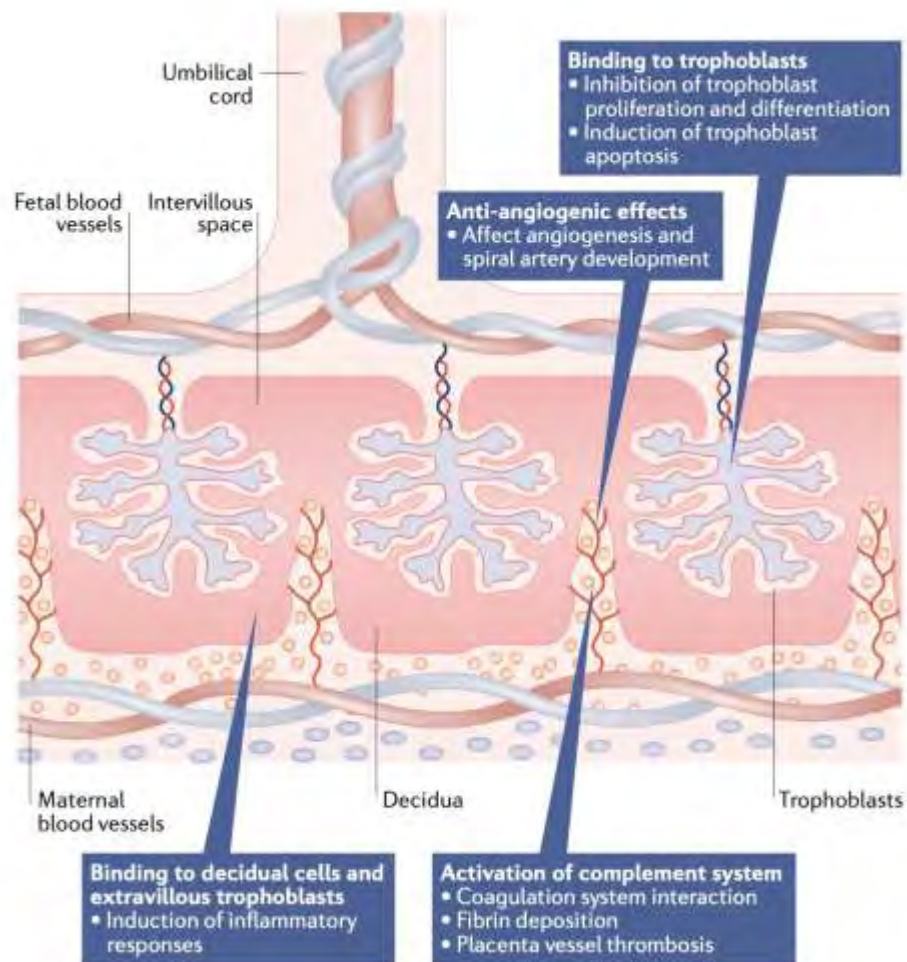


2.

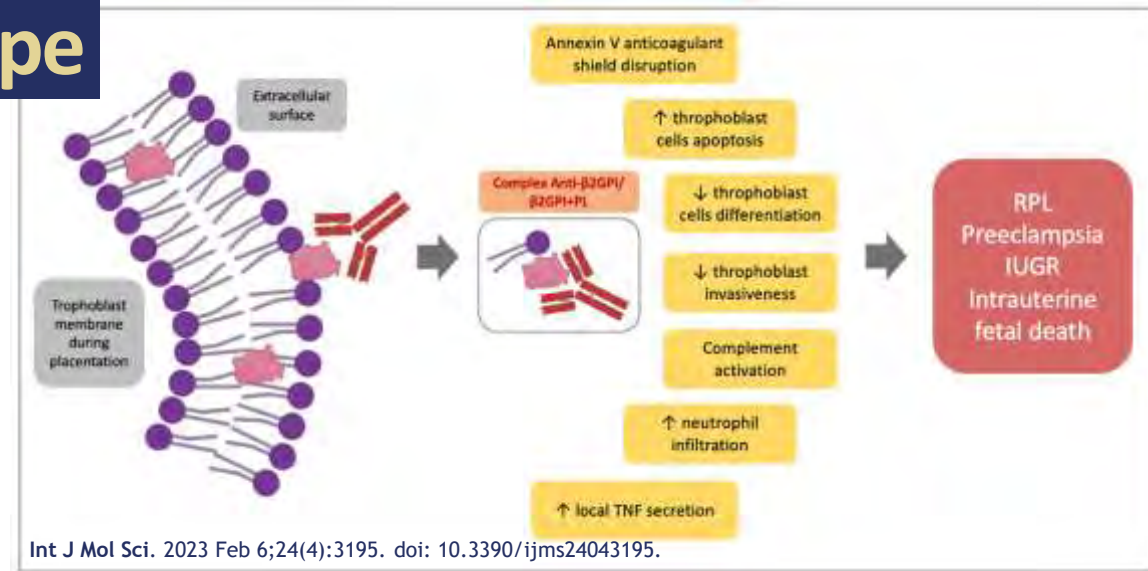


2018 Jul;14(7):433-440. doi: 10.1038/s41584-018-0032-6.

OAPS – PATHOGENESIS - B2GPI szerepe



2018 Jul;14(7):433-440. doi: 10.1038/s41584-018-0032-6.



Vasoconstrictio - A prostacyclin gátlása révén

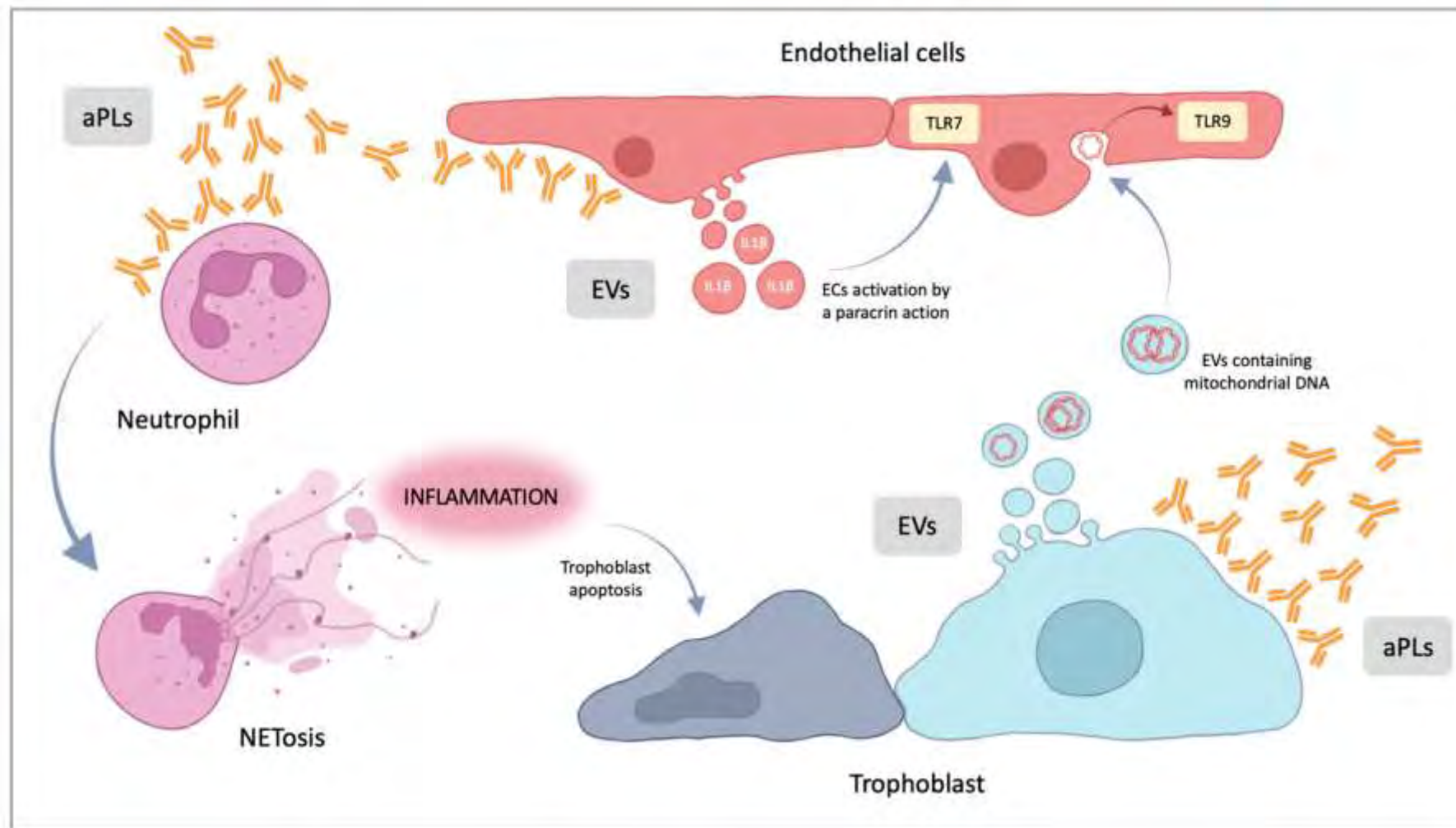
Thrombosis - A chorion bolyhok ereiben, vagy a spirális artériákban

Implantáció gátlása - A syntitiotrophoblast felszínén Ph. serin expresszálódik, ehhez kötődik a b2GPI, majd az aPL-AT.



Gátolja a trophoblast invázióját, az implantációt és a placenta hormon termelését.

OBSTETRIC APS - PATHOGENESIS

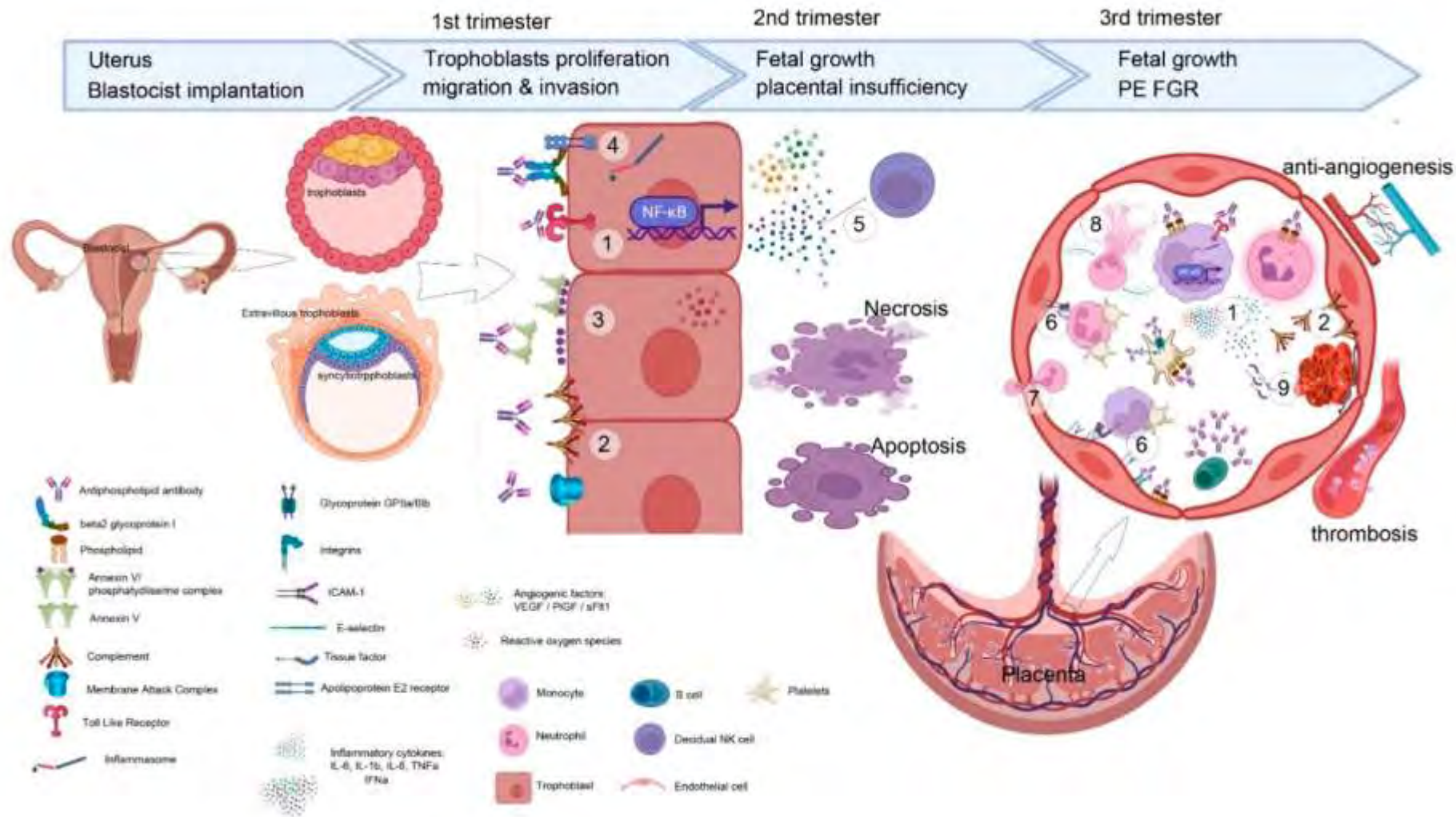


Új szereplők is szerepet játszanak az OAPS patogenezisében, beleértve

- az extracelluláris vezikulákat,
- a mikro-RNS-eket
- és a neutrofil extracelluláris csapdák felszabadulását.

D'Ippolito S, Barbaro G, Paciullo C, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: New and Old Pathogenetic Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 6;24(4):3195. doi: 10.3390/ijms24043195.

OAPS PATHOPHYSIOLOGIA



aPL - TLR- gyulladás
 trophobl+endothel+immunsejtek
 complement-MAC-sejthalál
 eNOS inaktivatio, ROS termelés
 B2GPI-B2GPI komplex
 aPL leukocyt adhesiot indukál,
 neutrophil infiltratiot general

thromboinflammacio
 coagulációs kaszkád aktiváció

Journal of Clinical Medicine

Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review

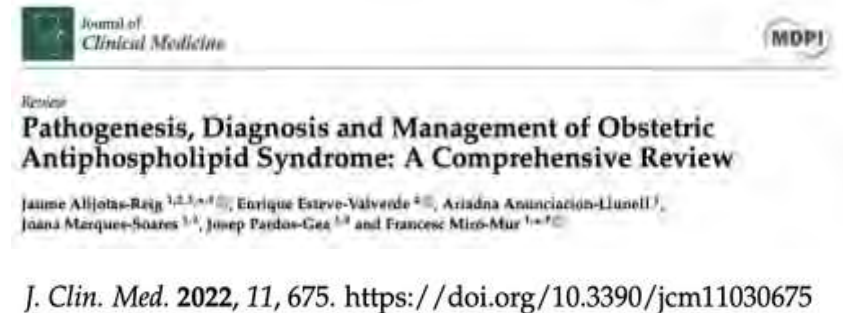
Javier Alcaraz-Bug ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Enrique Bover-Vargas ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Ariadna Anagnostou-Liatsi ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Juanita Martínez-Sánchez ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Jorge Perdomo-García ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100} and Francisco Miró-Muñoz ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}

J. Clin. Med. **2022**, *11*, 675. <https://doi.org/10.3390/jcm11030675>

OBSTETRIC ANTIFOSZFOLIPID SZINDRÓMA

OAPS	Clinical Criteria
	1. ≥ 3 consecutive miscarriages before week 10 of gestation 2. At least one fetal loss after week 10 of gestation 3. At least one premature birth before week 34 of gestation due to PE/eclampsia or placental insufficiency
	Laboratory criteria
OMAPS	1. Two LA positive tests at least 12 weeks apart 2. Two IgG or IgM aCL positive tests at least 12 weeks apart 3. Two IgG or IgM $\alpha 2$GPI positive tests at least 12 weeks apart
	Clinical criteria
	1. Two consecutive unexplained miscarriages of well-formed embryos 2. Three or more non-consecutive miscarriages of well-formed embryos 3. PE/eclampsia after week 34 of gestation or at puerperium 4. Placental abruption 5. Late premature birth 6. Premature rupture of membranes 7. Unexplained recurrent implantation failure in in vitro fertilization *
NC-OAPS	Laboratory criteria
	Fulfil the laboratory criteria described for OAPS
	Clinical criteria
NC-OAPS	Fulfil the clinical criteria described for OAPS
	Laboratory criteria
	1. Positivity for LA, aCL or $\alpha 2$GPI only detected once 2. Low positive IgG/IgM aCL or $\alpha 2$GPI titers 3. Persistent positivity for non-criteria aPL, including IgA-aCL and $\alpha 2$GPI 4. Resistance to Annexin A5 anticoagulant activity 5. Thrombocytopenia

* Failure of at least 3 embryo transfer of good-quality embryos. aCL: IgG/IgM anticardiolipin antibodies; $\alpha 2$ GPI: IgG/IgM anti $\beta 2$ -glycoprotein I antibodies; aPL: antiphospholipid antibodies; LA: lupus anticoagulant; OAPS: obstetric antiphospholipid syndrome; NC-OAPS: non-criteria OAPS; OMAPS: obstetric morbidity antiphospholipid syndrome; PE: pre-eclampsia.



OAPS, OMAPS, NC-OAPS

klinikai és laboratóriumi
kritériumok

OAPS KEZELÉS

Gold Standard therapy in spontaneous pregnancy loss: recurrent miscarriage/fetal loss	LMWH 0.4–0.6 mg/kg/day (“prophylactic” dose) since the positive pregnancy test combined with preconception daily LDA at least one month before starting attempts for a new pregnancy.
Gold Standard Therapy in assisted reproductive techniques (ART)	LMWH 0.4–0.6 mg/kg/day since estrogens are started in the substituted cycle (or 14 days prior to the transfer, if not), combined with preconception LDA, at least one month before starting ART
Women with a previous history of thrombotic APS or thrombosis that appeared during pregnancy	LMWH 1 mg/kg/12 h since the thrombotic event, combined with LDA.
Presence of severe thrombocytopenia (less than 20,000 platelets) or presence of mild-moderate bleeding	Stop LDA LMWH 0.2 mg/kg/day in the case of OAPS LMWH 1 mg/kg/day in thrombotic APS Monitor total platelet count Monitor anti-factor Xa activity
Presence of mild-moderate renal failure (GFR 15–45 mL/min)	Reduce the LMWH dose that was administered and discontinue aspirin. Monitor anti-factor Xa activity monthly
Presence of extreme weights (less than 40 kg or greater than 120 Kg)	LMWH 0.2 to 0.8 mg/kg/day (prophylactic dose adjusted to body weight), since positive pregnancy test combined with preconception LD., Monitoring anti-factor Xa activity monthly.

APS: antiphospholipid syndrome; ART: assisted reproductive techniques; GFR: glomerular filtration rate; LDA: low-dose aspirin; LMWH: low molecular weight heparin; OAPS: obstetric antiphospholipid syndrome.

ANTIFOSZFOLIPID SZINDRÓMA

2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria

Medha Barbhaiya,¹ Stephane Zully,² Ray Nadeen,³ Alison Hendry,⁴

Entry Criteria^(a)

At least one documented^(b) clinical criterion listed below (domains 1-6)

plus

A positive antiphospholipid antibody (aPL) test

(a lupus anticoagulant test, or moderate-to-high titers of anticardiolipin or anti- β_2 -glycoprotein-I antibodies [IgG or IgM]) within three years^(b) of the clinical criterion



If absent, do not attempt to classify as APS - If present, apply additive criteria

MAGASABB SPECIFICITÁS

ALACSONYABB SENSITIVITÁS

TOTAL SCORE

Classify as Antiphospholipid Syndrome for research purposes if there are at least 3 points from clinical domains AND at least 3 points from laboratory domains

Additive clinical and laboratory criteria^(a)

Do not count a clinical criterion if there is an equally or more likely explanation than APS.
Within each domain, only count the highest weighted criterion towards the total score.

Clinical domains and criteria	Weight	Weight
D1. Macrovascular (Venous Thromboembolism [VTE])		
VTE with a high-risk VTE profile ^(c)	1	
VTE without a high-risk VTE profile ^(c)	3	
D2. Macrovascular (Arterial Thrombosis [AT])		
AT with a high-risk CVD profile ^(c)		2
AT without a high-risk CVD profile ^(c)		4
D3. Microvascular		
Suspected (one or more of the following)	2	
Livedo racemosa (exam)		
Livedoid vasculopathy lesions (exam)		
Acute/chronic aPL-nephropathy (exam or lab)		
Pulmonary hemorrhage (symptoms and imaging)		
Established (one of more of the following)	5	
Livedoid vasculopathy (pathology ^(d))		
Acute/chronic aPL-nephropathy (pathology ^(d))		
Pulmonary hemorrhage (BAL or pathology ^(d))		
Myocardial disease (imaging or pathology)		
Adrenal hemorrhage (imaging or pathology)		
D4. Obstetric		
≥3 Consecutive pre-fetal (<10w) and/or early fetal (10w 0d -15w 6d) deaths		1
Fetal death (16w 0d – 33w 6d) in the absence of pre-eclampsia (PEC) with severe features or placental insufficiency (PI) with severe features		1
PEC with severe features (<34w 0d) <u>or</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death		3
PEC with severe features (<34w 0d) <u>and</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death		4
D5. Cardiac Valve		
Thickening	2	
Vegetation	4	
D6. Hematology		
Thrombocytopenia (lowest 20-130x10 ⁹ /L)		2
Laboratory (aPL) domains and criteria ^(e)	Weight	
D7. aPL test by coagulation-based functional assay (lupus anticoagulant test [LAC])		
Positive LAC (single – one time)	1	
Positive LAC (persistent)	5	
D8. aPL test by solid phase assay (anti-cardiolipin antibody [aCL] ELISA and/or anti-β_2-glycoprotein-I antibody [aβ_2GPI] ELISA [persistent])		
Moderate or high positive (IgM) (aCL and/or a β_2 GPI)		1
Moderate positive (IgG) (aCL and/or a β_2 GPI)		4
High positive (IgG) (aCL <u>or</u> a β_2 GPI)		5
High positive (IgG) (aCL <u>and</u> a β_2 GPI)		7

ANTIFOSZFOLIPID SZINDRÓMA

DRAFT ACR/EULAR ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME CRITERIA PRESENTED AT #ACR22

ENTRY CRITERION			
≥ 1 documented clinical criterion + ≥ 1 positive aPL test			
CLINICAL DOMAINS	Points	LABORATORY DOMAINS (aPL)	Points
VENOUS THROMBOEMBOLISM - With high VTE risk profile - Without VTE high risk profile	1 3	LUPUS ANTICOAGULANT (LA) POSITIVITY - One time - Persistent	1 5
ARTERIAL THROMBOSIS - With a high CVD profile - Without a high CVD profile	2 4	Anti-cardiolipin (aCL) / anti-BP2GP1 positivity** - IgM only : moderate-high for aCL and/or anti-B2GP1 - Presence of IgG - moderate positivity for aCL and/or anti-B2GP1 - high positivity for aCL OR anti-B2GP1 - high positivity for aCL AND anti-B2GP1	1 4 5 7
MICROVASCULAR INVOLVEMENT* - Suspected - Established	2 5	Only count the highest weighted criterion within each domain Do not count if there is an equally or more likely explanation than APS *Microvascular involvement: -Suspected: livedo racemosa, livedoid vasculopathy (without pathology), aPL nephropathy (no pathology available), pulmonary hemorrhage (symptoms or imaging) -Established: livedoid vasculopathy (with pathology), aPL nephropathy (with pathology), pulmonary hemorrhage (BAL or pathology), Myocardial disease (imaging or pathology), Adrenal disease (imaging or pathology) **aPL titers (by ELISA): moderate titer => 40-79U; high titer => ≥ 80U	
OBSTETRIC ≥ 3 consecutive losses (<10w) and/or fetal death (<16w) - Fetal death (≥16w <34w) without PEC/PI with severe features - Severe PEC or severe PI (<34w) - Severe PEC and severe PI (<34w)	1 1 3 4		
CARDIAC VALVE - Thickening - Vegetation	2 4		
THROMBOCYTOPENIA (lowest 20-130G/L)	2		
Classify as APS if ≥ 3 points from clinical criteria AND ≥ 3 points from aPL domain			

Adapted by @Lupusreference from #ACR22 session 13S150 (Erkan et al.)

2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria
Medha Barbhaiya, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:1258-1270.
doi:10.1136/ard-2023-224609

MAGASABB
SPECIFICITÁS

ALACSONYABB
SENSITIVITÁS

NEONATALIS LUPUS SZINDROMA

anti-SSA/Ro, anti-SSB/La (anti-RNP)

tünetegyüttes

16-28 héten

seropozitív anya

(tünetmentes lakosság 3 %-a)

NLE legsúlyosabb komplikációja MAGZATI SZÍVBLOCK (CHB)

1 eset / 15-20.000 szülés

aSSA poz anya - 1-2 %

aSSA+aSSB poz anya - 3%

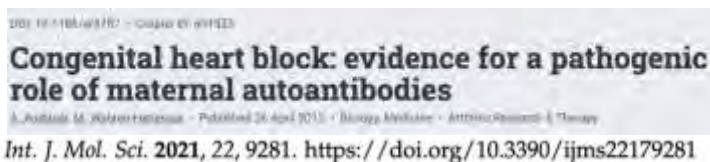
aSSA > 50 UI/L CHB risk 5 %

aSSA poz anya + korábbi NLE baby - 10-20 %

Dg 18-26 hét között

10 éves korig 86 % túlélés

70-80% PM implantatio



Overview of Neonatal Lupus with Anti-Ro Characteristics

Gryka-Martyn ^{1,2,*}, Darłusz Szukiewicz ¹, Justyna Teliga-Czajkowska ² and Marzena Olesinska ²

Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 9281. <https://doi.org/10.3390/ijms22179281>

KARDIALIS NEONATALIS LUPUS

magzati szívblokk -I-II-III. fokú AV blokk

myocarditis

DCM

endocardialis fibroelastosis

valvularis abnormalitások

irreversibilis

szívelégtelenség
hydrops

Prevalence of NLS Features Review of the Literature								
NLS Features (% of Study Group)								
Authors	Patients No	Follow Up	CCHB	Other Cardiac	Skin	Hematological	Hepatobiliary	CNS
Cimaz Ret al. (2003) [71]	128	6–9 months	1.6	41	16	27	25	NR
Motta M et al. (2007) [75]	51	Not performed	2	15.7	3.9	3.9	0	NR
Boros C et al. (2007) [76]	47	12 months	25.5		40	36	36	8
Zuppa (2017) [69]	50	9 months	4	12	0	24	56	18

Definitions: NR: not reported; CCHB: complete congenital heart block; "Other Cardiac" evaluated: I or II degree AV block or prolonged QT interval; CNS: central nervous system

MAGZATI SZÍVBLOCK PATHOPHYSIOLOGIA

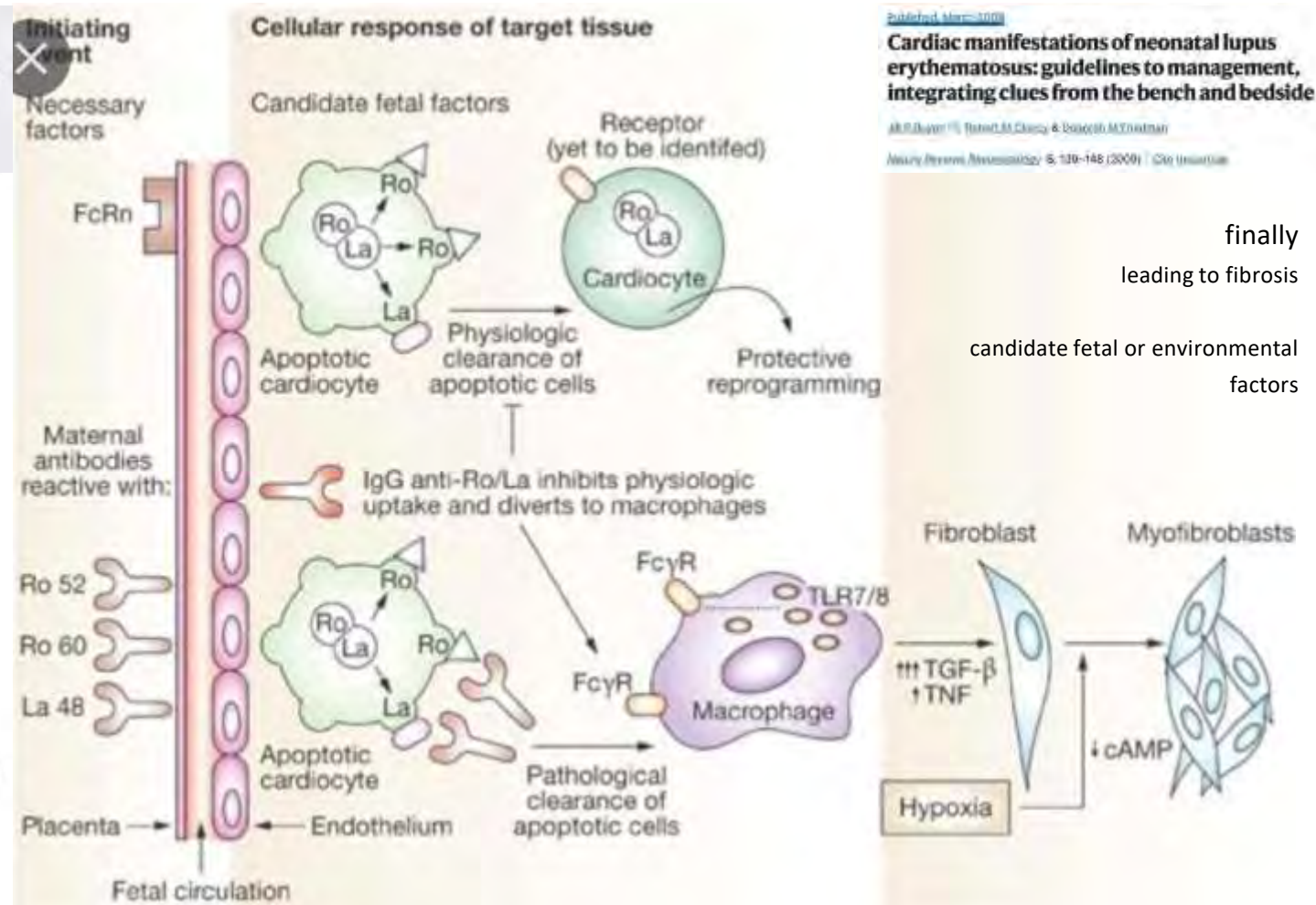
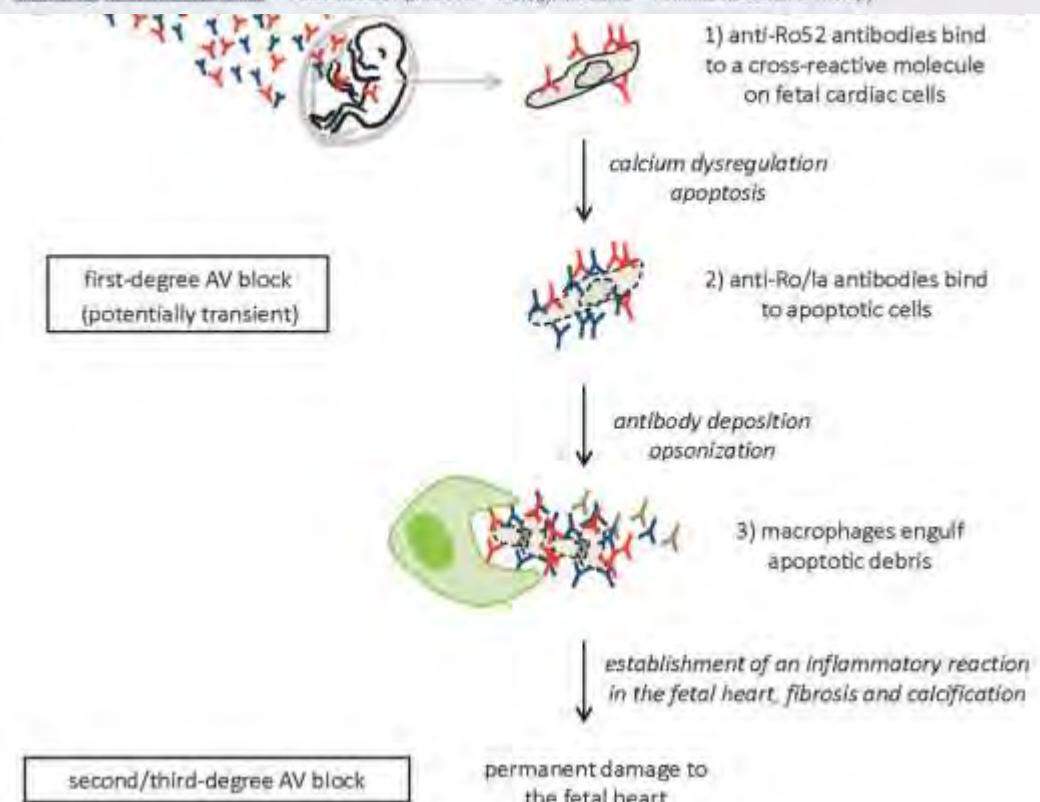
IgG AB + FcRn + alb

transplacentaris transp.: 16-22 hét - 10 % IgG

DOI: 10.1186/ar3787 - Corpus ID: 601533

Congenital heart block: evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies

A. Ambrosi, M. Wahren-Herlenius · Published 26 April 2012 · Biology, Medicine · Arthritis Research & Therapy



MAGZATI SZÍVBLOCK KEZELÉSE

aSSA > 50 UI/L CHB risk 5 %

SZŰRÉS !

magzati szív echocardiographia (16-18 héttől)

- 400 mg HCQ / nap végig a terhesség alatt (PREVENTIV!)
- szteroid- azatioprin - IVIg - autoimmun betegek

II - III AV block, myocarditis, CM

- fluorozott szteroid -
dexamethason 2-8 mg/nap
- + IVIg 1 gr/ttkg
- + PEX 2-3000 ml /alkalom
- beta-agonisták (salbutamol)

Published: March 2009

Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside

Jill P Buyon , Robert M Clancy & Deborah M Friedman

Nature Reviews Rheumatology 5, 139–148 (2009) | [Cite this article](#)

FUTURE

ustekinumab - IL12, IL-23 inh
macrophag aktiváció
INF secretio

**ANTITEST TITER CSÖKKENTÉSE
A PLACENTÁN VALÓ ÁTJUTÁS GÁTLÁSA
ÁTJUTOTT AT HATÁSÁNAK CSÖKKENTÉSE
GYULLADÁSGÁTLÁS
(TLR, MACROPHAGOK)**

	ÉK	ANYA DG	KORÁBBI NLE	NLE FELISMERÉS	NLE TÜNET	SEROL.	KEZELÉS	MAGZAT SORSA	ANYA SORSA
G.A.	29	-	32.hét- III.AV exit	19.hét 2022.	DD, II-III.fokú AV block	aSSA : 100 RNP poz	Clexane (5) 2x1 Plaquenil (19) 4 mg Dexamethason (17) 90 gr IVIg 2 hetente (19.)	37.héten sectio c, PM- (L)	SS
K.S.M.	40	Sjögren sy 2019	-	20.hét 2022	II.fokú AV block	aSSA:56 aSSB:41	2x1 Plaquenil (20) 4 mg Dexamethason (20) 60 gr IVIg/2 hét (20)	37.héten sectio c. PM implantatio (L)	SS
SZ.GY	27	Sjögren sy 2018	-	22.hét 2019	III.fokú AV block	aSSA,:101, aSSB:104, aCCP,	4 mg Dexamethason (22) Clexane 0,4 ml (22) 50 gr IVIg /2 h(22)	39.héten szülés PM- (L)	SS
B.N.	33	-	-	21.hét 2020.	III.fokú AV block	ANA 968 aSSA:115	4 mg Dexamethason (21) 70 gr IVIg/2 hét (22)	37.héten sectio, III.fokú AV- PM implantatio, JKH, PAH(F)	NDC
N.N.	24	-	-	21.hét 2021	III.fokú AV block	aSSA:141, aSSB:138, aDNA:227	16 mg Medrol (17) 1x1 Plaquenil (17) 60 gr IVIg/2 hét (23)	38 héten szülés megindítás, PM-(F)	SLE SS
B.T.A.	29	Sjögren sy 2018	-	23.hét 2022	myo-pericarditis	aSSA:127, aSSB:104	1x1 Plaquenil (13) 60 gr IVIg/2 hét (25)	38.héten szülés PM- (L)	SS
T.S.ZS.	28	Sjögren sy, SLE 2013	23.héten III.AV-exit delagil+imuran	23.hét 2019	myocarditis	aSSA +++ aSSB+++	250 mg Delagil (0) 75 mg Imuran (0) 100 mg ASA, (0) 4 mg Dexamethason (23) 50 gr IVIg/2 hét (26)	36.héten sectio c, PM -	SS SLE
K.D.	28	-	-	22.hét 2020	III.fokú Av block	ANA++ aSSA:157	4 mg Dexamethason (22) 60 gr IVIg (26)	32.hét sectio c, PM implantatio (F)	NDC

	ÉK	ANYA DG	KORÁBBI NLE	NLE FELISMERÉS	NLE TÜNET	SEROL.	KEZELÉS	MAGZAT SORSA	ANYA SORSA
							Clexane (5)		
G.A.	29		32.hét- III.AV	19.hét	DD,	aSSA : 100	2x1 Plaquenil (19)	37.héten sectio c,	SS
K.S.M.	40	Sjög						c. (L)	SS
SZ.GY	27	Sjög						s	SS
B.N.	33							kú AV- PAH(F)	NDC
N.N.	24							ndítás,	SLE SS
B.T.A.	29	Sjög						s	SS
T.S.ZS.	28	Sjög						c,	SS SLE
							4 mg Dexamethason (23)		
							50 gr IVIg/2 hét (26)		
K.D.	28	-	-	22.hét	III.fokú Av block	ANA++ aSSA:157	4 mg Dexamethason (22) 60 gr IVIg (26)	32.hét sectio c,	NDC

8 NEONATALIS LUPUSOS ESET / 3 ÉV

4 esetben Sjögren ismert az anyánál
2 esetben korábban is NLE-s magzat (exit)
NLE 19-23 hét között került felismerésre
6 AV block + 2 myocarditis
mindenesetben: dexameth + IVIg - 1 esetben + PEX
7 esetben 36-39 hétig megtartottuk a terhességet
(32 - 36 - 3x37 - 2x38 - 39 hét)
3/8 esetben volt szükséges PM beültetés

GYULLADÁSOS REUMATOLÓGIAI BETEGSÉGEK ÉS A TERHESSÉG

- ezek a betegségek leggyakrabban fertilis korú nőkben kezdődnek
- a betegségek a terhesség kapcsán kiújulhatnak
- mind az anyai mind a magzati komplikációk gyakoriak
- a diagnosztika és a gyógyszerelés is nehéz (kötött) a foetotoxikus hatások miatt
- súlyos vese-, szív vagy idegrendszeri érintettség esetén a terhesség ellenjavallt
- ha elengedhetetlen a foetotoxikus kezelés, a terhesség megszakítása indokolt
- 6 hónap remisszió után javasolt terhesség
- TERVEZNI KELL A TERHESSÉGET !!

TERHESSÉG HATÁSA A BETEGSÉGRE

Rheumatoid arthritis	Javulás: szeronegatív: 70%, szeropozítív: 40%-ban. Relapsus: 10-25%, de szülés után: nagyon gyakori
Spondylitis ankylopoetica	Átlagosan nincs változás, kezelés nélkül aktív. Relapsus: 50%
Arthritis psoriatica	Kissé gyakrabban javul, mint romlik
SLE	Flare rizikó emelkedett. Relapsus 25-65%. Enyhe aktivitás: 50-70%, súlyos (életfontos szerv: 11-25%). Rossz prognosztikai jel: terhesség kezdetén SLE nincs remisszióban (2-4x rizikó), hypertensio, veseelégtelenség, corticosteroid igény
Systemás sclerosis (scleroderma)	Kevés adat, nem egyértelmű, de valószínű kockázatfokozódás. Renalis crisis, vascularis tünetek romlása? Rossz prognosztikai jel: a. pulmonalis hypertonia, veseelégtelenség,

GYULLADÁSOS REUMATOLÓGIAI BETEGSÉGEK ÉS A TERHESSÉG

MAGZAT ELVESZTÉSÉNEK KOCKÁZATA

Rheumatoid arthritis	Nem emelkedett lényegesen
SLE	1,5-2,5x kockázat-fokozódás (10-30%). Rizikófaktorok: APS, aktív betegség (főleg nephritis), korábbi magzati veszteség. Ha SLE aktív 3 hónappal a fogantatás előtt: 4x nagyobb esély a sikertelen terhességre. Anti-SSA, SSB: intrauterin AV blokk
APS	Spontán vetélés kockázata 9,2x. Késői magzati elhalás (> 20 hét) előfordulásával még jobban korrelál az aPL jelenléte. 60% vetélés, 40% késői. Magas titerű aPL és legalább egy korábbi sikertelen terhesség esetén a következő terhességben 80% a magzat elvesztésének kockázata
Systemás sclerosis, systemás vasculitis	Nagyobb kockázat

EGYÉB KOMPLIKÁCIÓK

Rheumatoid arthritis	Koraszülés, IUGR: kissé gyakoribb, leginkább első terhességben, és főleg aktív betegség ill. szteroid th mellett. 28% koraszülés (okok?)
SLE	Nagyon gyakori (40% nephritis, 50% tartós szteroid esetén). Ok: korai placenta insuff., IUGR, korai burokrepedés. Kockázat: aktív betegség, veseelégtelenség, relapsus, szteroid, APS
APS	Preeclampsia: 30%, HELLP: 1-10%. Korábban, mint más terhességekben. IUGR: 15-43%. Koraszülés nagyon gyakori, neonatalis szövődmények is gyakoriak.
Systemás sclerosis	Korai placenta elégtelenség, IUGR, koraszülés: nagyon gyakori. 2-3. trimeszterben főleg: nagyon szoros monitorozás!

EGYES KÓRKÉPEK ÉS A TERHESSÉG - SLE

- gyakori a relapsus
- a diagnóziskor fel kell mérni a reprodukzív igényeket
- vetélés, koraszülés 2x gyakoribb
- fél év remisszió után jobb az esélyek
- javuló eredmények:
vetélés 1960-43%, 2000:-7%
- ellenjavallt a terhesség, ha :
 - súlyos PAH, -restrictív pulm betegség
 - szívelégtelenség, súlyos VE
 - aktív betegség
 - nagy steroid igény
 - korábbi terhességi komplikáció

MONITOROZÁS

ANA, aDNA emelkedés, komplement csökkenés, vvt cylinder relapsusra utal
KLINIKAI TÜNET KÉLKÜL IS !

- 4-6 hetente kontroll
- NLE szűrés
- thrombophylia rizikó felmérés
- HCQ kedvező - elhagyása relapsust okozhat
- th: HCQ, STEROID, AZA, cyclosporin-A, tacrolimus
- Cyclophosphamide
 - első trimeszterben semmiképpen !
 - utána csak életveszélyes v th

EGYES KÓRKÉPEK ÉS A TERHESSÉG

RHEUMATOID ARTHRITIS

- általában az RA aktivitása mérséklődik,
- 40-50 % igényel kezelés a terhesség során
- az aktivitás csökkenése nem jár RF, aCCP csökkenéssel
- seronegatív terhesek gyakran kerülnek remisszióba
- postpartum 2 évig RA prevalencia emelkedik
 - shared epitop mikrokimérizmus?
 - PRL proinflammatorikus szerepe ?
 - Th2 dominancia lassú lecsengése ?

• SJÖGREN

- NLE kockázata

• PM / DM

- kis súlyú és halvaszületések aránya nagyobb

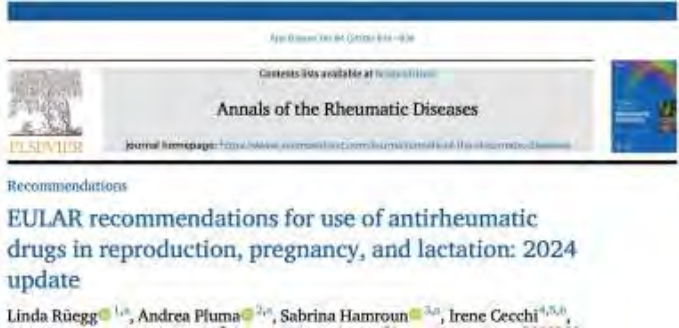
• SCLERODERMA

- súlyos szív-tüdő-vese érintettség esetén a terhesség ellenjavallt
- renalis krízis kockázata magasabb
- mikrokimérizmus szerepet játszhat a scleroderma pathogenezisében

(pertisztáló magzati sejtek az anya testében)

- kedvezőtlen kimenetel kockázata magasabb

GYÓGYSZEREK ÉS A TERHESSÉG



ÉLŐ vakcina (BCG, ROTAVÍRUS) nem adható anti TNF életideje alatt

A 3. trimeszterben antiTNF szernek kitett magzatok 6 hónapos korig ne kapjanak ÉLŐ vakcinát

Antirheumatic drugs in pregnancy

Drugs compatible with pregnancy		Drugs may be used if needed to effectively control maternal disease		Drugs to treat severe, refractory maternal disease, or if no alternative medication can be used		Drug to be discontinued prior to conception due to teratogenicity		Drugs that should be avoided due to insufficient data	
Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR
hydroxychloroquine (HCQ) chloroquine (CQ)	2a/B HCQ 2c/B CQ	IL12/23i: ustekinumab	2b/B	IV methylprednisolone	4/C	cyclophosphamide**	2a/B	apremilast	5/D
sulfasalazine	2a/B	IL-6i: tocilizumab sarilumab	4/C	IVIg	3b/C	mycophenolate**	2a/B	avacopan	5/D
azathioprine 6-mercaptopurine	2a/B	IL-1i: anakinra canakinumab	4/C	sildenafil	4/C	methotrexate	2a/B	JAKi: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib	4/C-5/D
Placenta metabolizálja		IL17i: secukinumab, ixekizumab	4/C	C5i: eculizumab	4/C			bosentan	5/D
cyclosporine tacrolimus	2a/B CyC 2b/B TAC	anti-T cell: abatacept	4/C	IL-5i: mepolizumab	4/C			leflunomide (stop 5 half-lives prior to conception or washout)	2b/B
colchicine	2b/B	anti-B cell: rituximab belimumab	4/C	IL-23i: guselkumab risankizumab	5/D			voclosporin	5/D
TNFi: adalimumab certolizumab etanercept golimumab infliximab	2a/B			IFNAR1i: anifrolumab	5/D				
NSAIDs** prefer ibuprofen (IBU), diclofenac (DIC); (only intermittent use, stop after 28 GW)	2a/B Ibu, Dic 2b/C COX2i								
prednisone, prednisolone (aiming at < 5 mg/d)	2a/B								

LEF “washout” cholestiraminnal: 11 napig napi 3x8 gramm, addig ismételve, amíg a LEF plazmaszintje 0,02 mg/ml alá nem csökken

CYC, MMF, MTX 3 hónap,
Leflunomid - 12 hónap(kimosással 3 hó)

Linda Ruegg et al : EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 Update. Ann Rheum Dis 84 (2025) 910–926

GYÓGYSZEREK ÉS A GYERMEKVÁLLALÁS FÉRFIAK

April 2025, Vol. 84, October 814-926

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Annals of the Rheumatic Diseases

Journal homepage: <https://www.annalsrheumdis.com>

Recommendations

EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update

Linda Ruegg^{1,*}, Andrea Pfuma^{2,*}, Sabrina Hamroun^{3,*}, Irene Cecchi^{4,5,6}

Linda Ruegg et al : EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 Update. Ann Rheum Dis 84 (2025) 910-926

Antirheumatic drugs in male patients planning to conceive

Drugs compatible in male patients trying to conceive				Drug with limited or no data in male patients, consider alternative medication		Drug to be discontinued in male patients before conception	
Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR
NSAIDs	2b/C	TNF: adalimumab certolizumab etanercept golimumab infliximab	1b/B	JAKi: filgotinib (FIL), tofacitinib (TOF), baricitinib (BAR), upadacitinib (UPA)	1/B FIL** 4/C TOF 5/D BAR, UPA	cyclophosphamide	2b/B
prednisone, prednisolone IV methylprednisolone	2b/B	IL12/23i: ustekinumab	2b/C	apremilast	5/D		
hydroxychloroquine (HCQ) chloroquine (CQ)	2c/C	IL-6i: tocilizumab (TOC) sarilumab (SAR)	4/C TOC 5/D SAR	avacopan	5/D		
sulfasalazine*	2b/C	IL-1i: anakinra canakinumab	4/C	bosentan	5/D		
methotrexate ≤25 mg weekly	2b/C	IL17i: secukinumab ixekizumab	4/C	voclosporin	5/D		
leflunomide	2c/C	anti-T cell: abatacept	4/C	IL-23i: guselkumab risankizumab	5/D		
azathioprine 6-mercaptopurine	2b/B	Anti-B cell: rituximab (RTX) belimumab (BEL)	4/C RTX 5/D BEL	IFNAR1i: anifrolumab	5/D		
cyclosporine tacrolimus	2b/B	IVIg	5/D	IL-5i: mepolizumab	5/D		
mycophenolate	2b/C			CSi: eculizumab	5/D		
colchicine	2c/C						
sildenafil	4/C						

GYÓGYSZEREK ÉS A SZOPTATÁS



Recommendations

EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update

Linda Rüegg^{1,a}, Andrea Pfuma^{2,a}, Sabrina Hamroun^{3,a}, Irene Cecchi^{4,5,6}

Linda Rüegg et al : EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 Update. Ann Rheum Dis 84 (2025) 910–926

Antirheumatic drugs in lactation

Drugs compatible with breastfeeding				Drugs may be considered in breastfeeding if no alternative medication can be used		Drugs to be avoided in breastfeeding due to insufficient data	
Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR	Drug	LoE/GoR
NSAID: preferential use of ibuprofen (IBU) and celecoxib (CEL)	2a/B IBU 4/C CEL	IL12/23i: ustekinumab	2a/B	bosentan sildenafil	4/C	apremilast	5/D
prednisone, prednisolone IV methylprednisolone	2a/B	IL-6i: tocilizumab, sarilumab	4/C	methotrexate ≤25 mg weekly	4/C	avacopan	5/D
hydroxychloroquine (HCQ) chloroquine (CQ)	2a/B HCQ 4/C CQ	IL-1i: anakinra, canakinumab	2a/B			cyclophosphamide	4/D
sulfasalazine	2a/C	IL17i: secukinumab, ixekizumab	5/D			etoricoxib	5/D
sulfathioprine S-methazapropurine	2a/B	IL-23i: guselkumab, risankizumab	5/D			iloprost	5/D
cyclosporine tacrolimus	2a/B	IFNARI: anifrolumab	5/D			JAKi: tofacitinib (TOF), baricitinib, upadacitinib, filgotinib	4/D (TOF), others 5/D
IVIg	2a/B	IL-5i: mepolizumab	5/D			leflunomide	5/D
cotichicine	2a/B	CSi: eculizumab	5/D			mycophenolate	5/D
TNFi: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab	2a/B	anti-T cell: abatacept	4/C			voclosporin	5/D
		anti-B cell: rituximab (RTX), belimumab (BEL)	2a/B RTX 4/C BEL				



Köszönöm a figyelmet!



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769