

Köszvény



Prof. Dr. Poór Gyula
az MTA rendes tagja

Klinikai immunológia és allergológia II. Klinikum
2025.10.06.



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

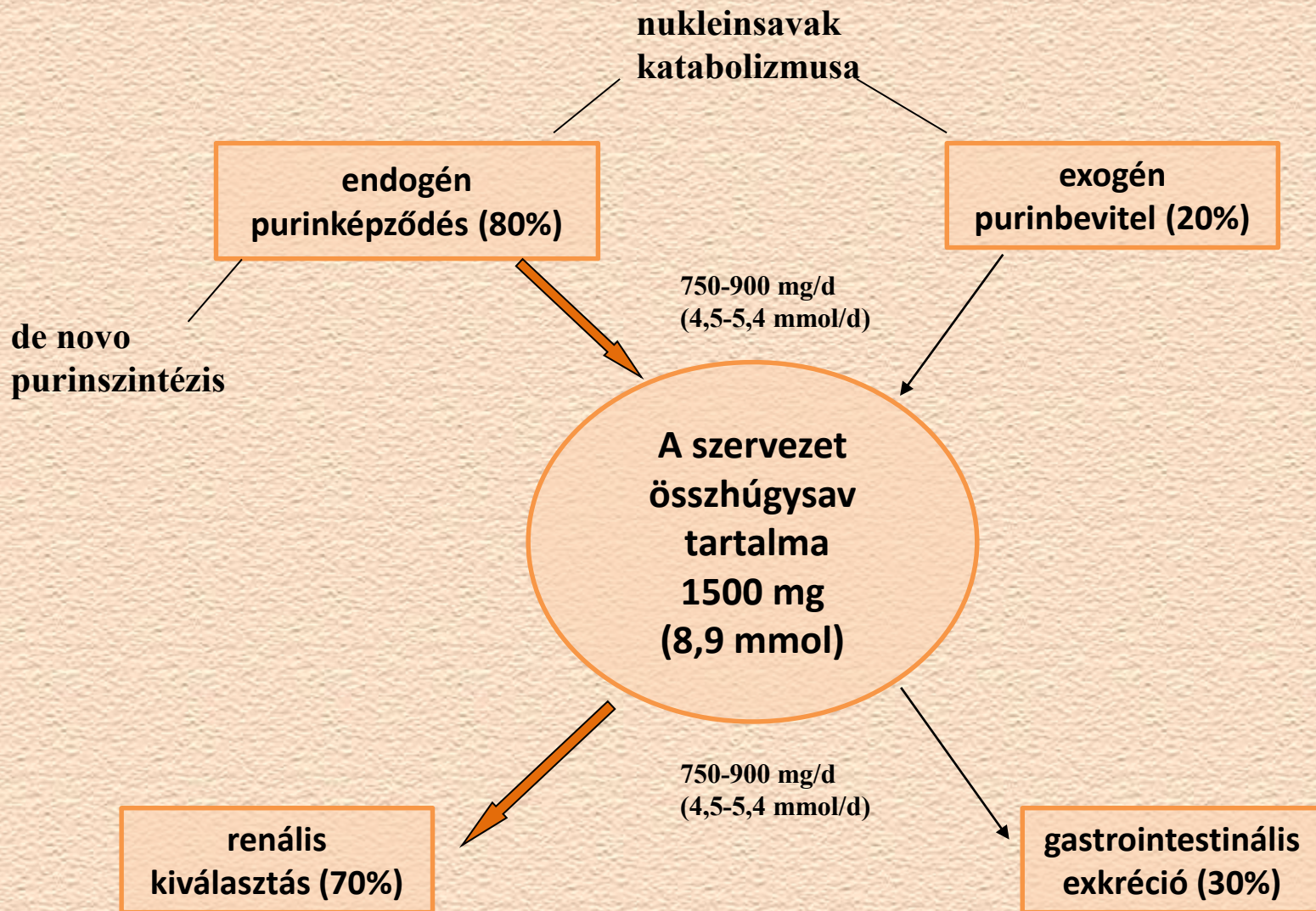
Köszvény

- ❖ A purinanyagcsere-zavar háttere
- ❖ A gyulladás patogenezise
- ❖ Klinikai tünetek
- ❖ Diagnosztika
- ❖ Perszonalizált terápia

Köszvény: Ízületi és extraarticularis elváltozásokkal járó megbetegedés, melyet a purinanyagcsere zavara miatt keletkezett húgysavkristályok kicsapódása idéz elő

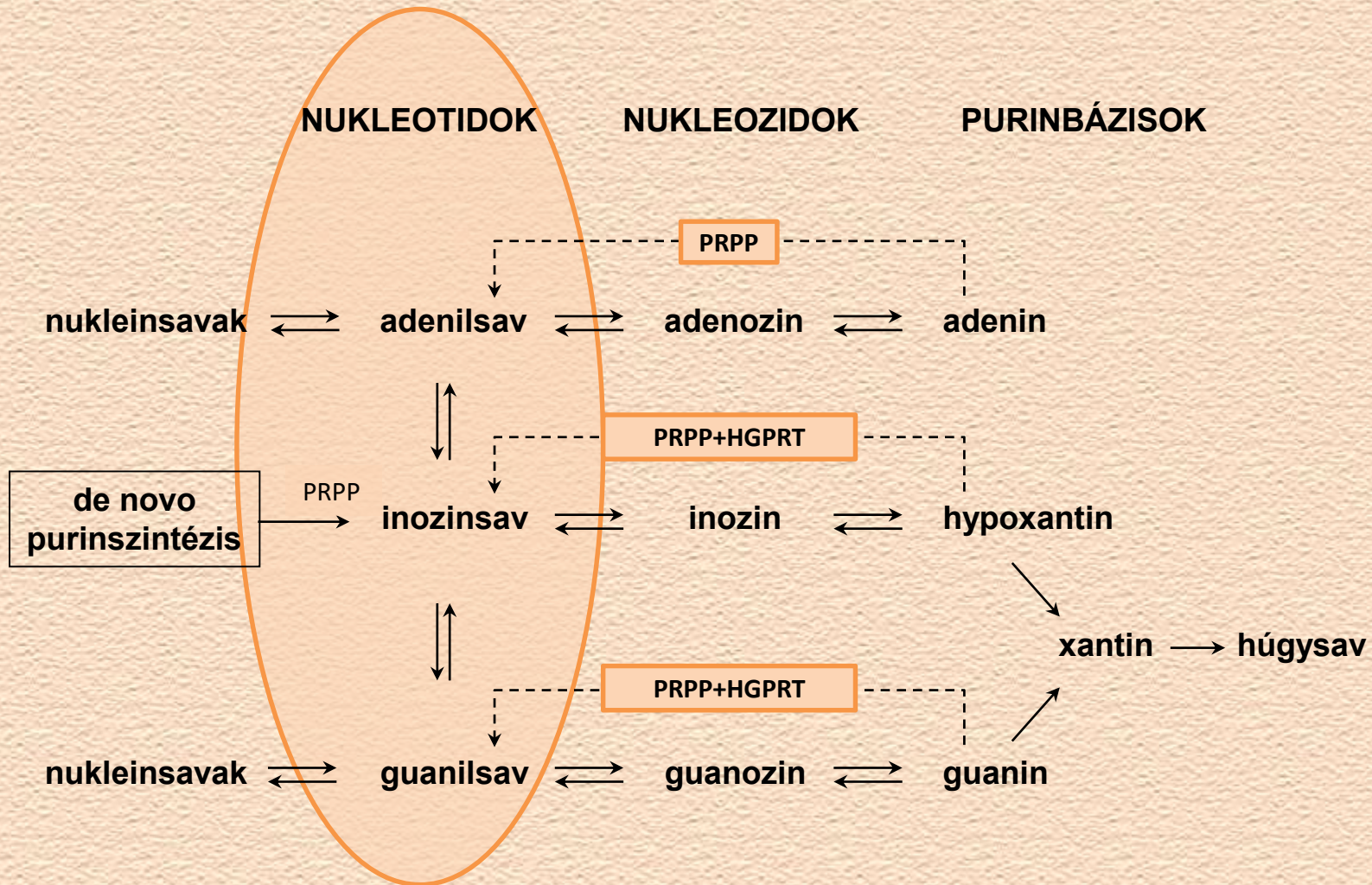
Hyperurikaemia: Köszvény előtti állapot, melyben a szérum húgysavszint meghaladja az oldhatósági határát
(férfiak 420 $\mu\text{mol/l}$, nők 360 $\mu\text{mol/l}$)

A húgysav képződése és kiválasztása



Húgysav=2,6,8 trihydroxypurin

A húgysavképződés és a purinkörforgás vázlata

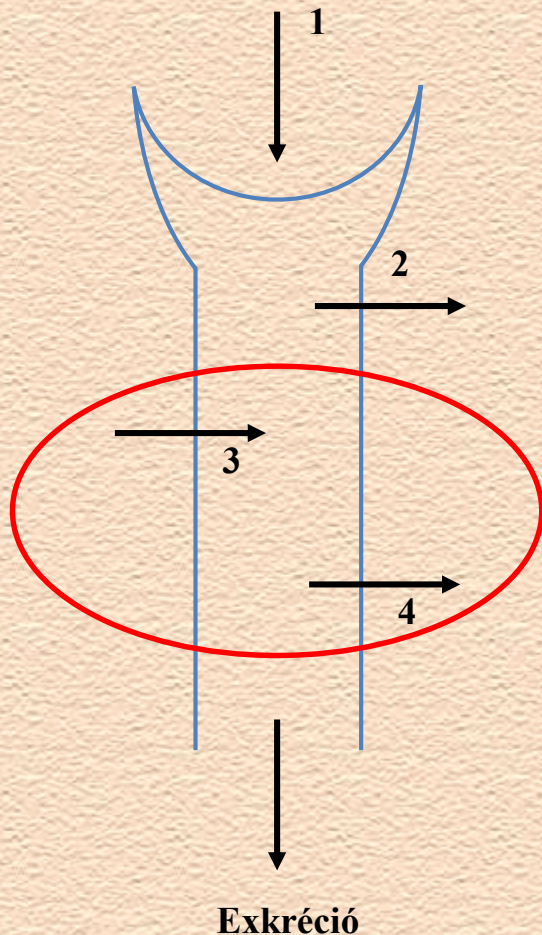


← - - - - - - - reutilizáció v. salvage

PRPP – foszforibozil-pyrofoszfát

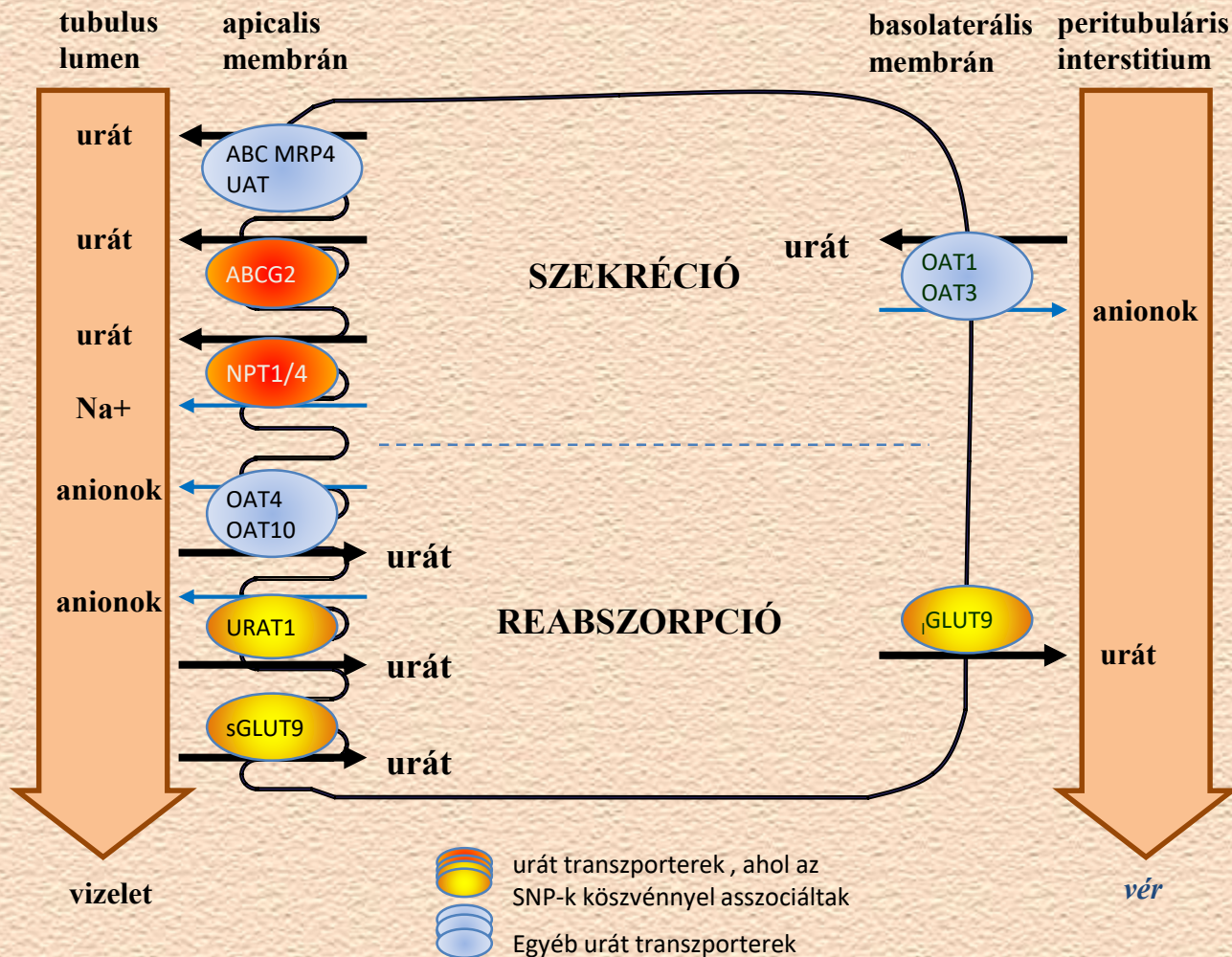
HGPRT – hypoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz

A húgysav renális transzportjának négy komponensű modellje



	% GFR	Lokalizáció
1. Filtráció	100	Glomerulus
2. Proximális reabszorpció	98-100	Prox. tubulus
3. Szekréció	50	Prox. tubulus, pars recta
4. Disztális reabszorpció	40-44	Prox. tubulus, Heinle kacs
Exkréción	6-12%	

A proximális tubuláris epithel sejtek urát transzporterei



Az urát transzporter fehérjék expresszióját befolyásoló genetikai polimorfizmusok és következményeik

GWAS és funkcionális vizsgálatok alapján

Transzporter fehérjék	SNP-k helye	Következmény
ABCG2	ABCG2	Szekréció gátlás, hyperurikaemia, köszvény
NPT1	SLC17A1	Szekréció gátlás, hyperurikaemia, köszvény
NPT4	SLC17A3	Szekréció gátlás, hyperurikaemia, köszvény
OAT4	SLC22A11	Reabszorpció fokozás, hyperurikaemia, köszvény (?)
URAT1	SLC22A12	Reabszorpció fokozás, hyperurikaemia, köszvény
GLUT9	SLC2A9	Reabszorpció fokozás, hyperurikaemia, köszvény vagy esetenként reabszorpció csökkenés, hypourikaemia

A hyperurikémia új osztályozása

		Primer	Szekunder
Fokozott renális húgysav terhelés	Fokozott húgysavképződés	PRPP-szintetáz fokozott, HGPRT és/vagy APRT csökkent működése Vizelet urát kiválasztás $>600\text{mg/nap}/1,73\text{m}^2$ és frakcionális urát exkréció $\geq 5,5\%$	Fokozott nukleinsav turnover, tumorok, citosztatikus kezelés, súlyos elhízás, psoriasis, etc.
	Csökkent extra-renális kiválasztás	Csökkent intesztinális ürítés (döntően ABCG2 urát transzporter deficiencia), következményes emelkedett húgysavszint és renális urát excretio Vizelet urát kiválasztás $>600\text{mg/nap}/1,73\text{m}^2$ és frakcionális urát exkréció $\geq 5,5\%$	Kiterjedt gasztro-intesztinális betegségek (?)
Csökkent renális húgysav kiválasztás		Vese specifikus urát transzporterek funkcionális zavara Vizelet urát kiválasztás $\leq 600\text{mg/nap}/1,73\text{m}^2$ és frakcionális urát exkréció $< 5,5\%$	Súlyos veseelégtelenség, hypertonia, gyógyszerhatás, ólom intoxikáció, alkohol okozta laktát acidosis, diabetes mellitus, etc.
Kombinált forma		Vizelet urát kiválasztás $>600\text{mg/nap}/1,73\text{m}^2$ és frakcionális urát exkréció $< 5,5\%$	Glukóz-6-foszfataz hiánya (von Gierke-kór) illetve a fruktóz-1-aldoláz hiánya

Köszvény

- ❖ A purinanyagcsere-zavar háttere
- ❖ A gyulladás patogenezeise
- ❖ Klinikai tünetek
- ❖ Diagnosztika
- ❖ Perszonalizált terápia

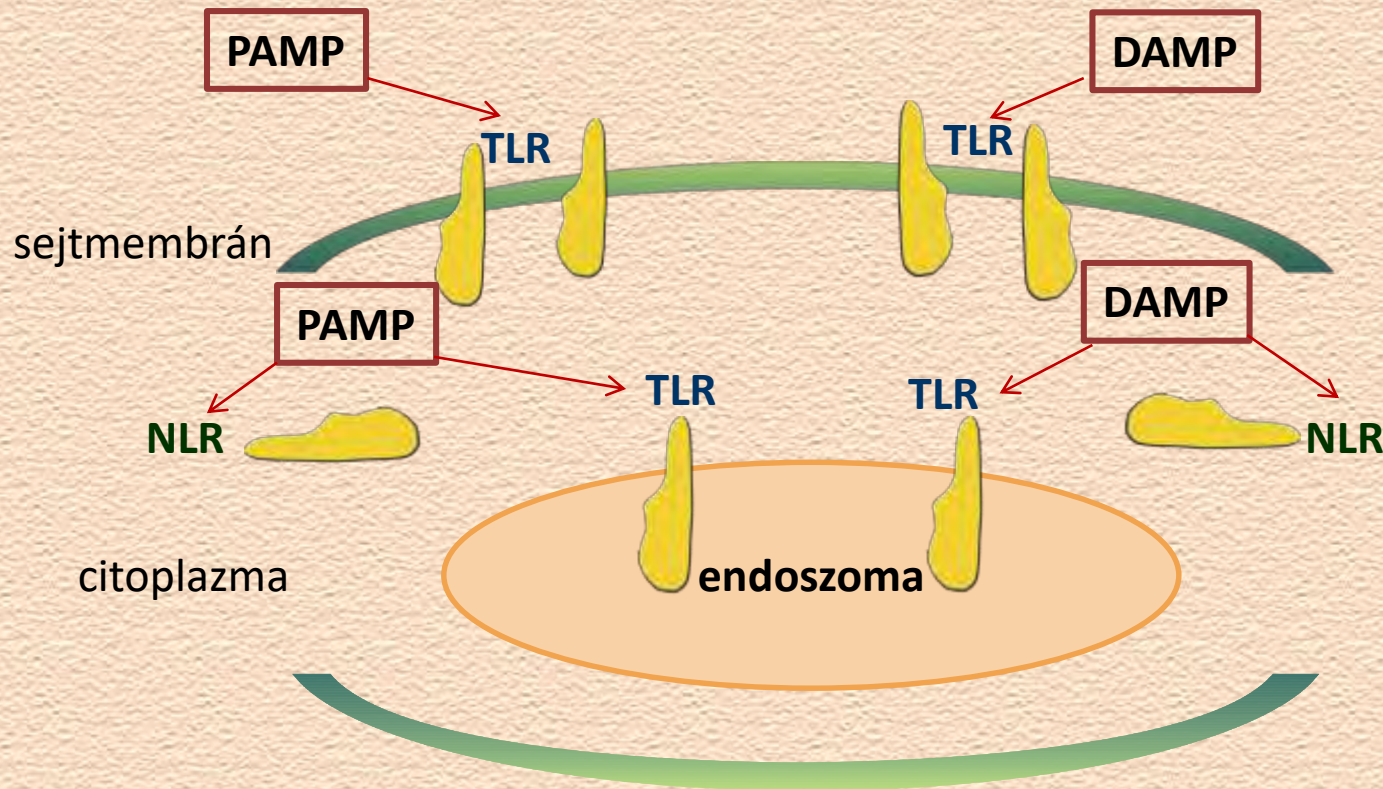
Veleszületett és adaptív immunvédekezés

- ***Veleszületett***: Ősi, azonnali reakció, nem antigén specifikus, nincs memória
Celluláris elemei: Makrofágok, neutrofil granulocita, dendritikus sejt, NK-sejt
Humorális elemei: Citokinek, komplement rendszer, antibakteriális peptidek
- ***Adaptív***: Több nap alatt alakul ki, antigén specifikus, van memória
Celluláris elemei: T-limfociták (Th és T-reg)
B- limfociták/plazmasejtek, makrofágok mellett
Humorális elemei: Citokinek, ellenanyagok

Fiziológiás és patológias immunfolyamatok

- ***Normális immunválasz:*** A szervezet a külső/belső élősködőt célzottan, kellő arányú válasszal próbálja eliminálni
- ***Allergia:*** A betolakodó ellen túlzó mértékű válasz alakul ki
- ***Autoimmunitás:*** Az adaptív immunitás kóros válasza a szervezet saját sejtjei, mint autoantigének ellen (T- és B-limfociták, autoantitestek)
- ***Autoinflammáció:*** A veleszületett immunitás kóros válasza által létrehozott gyulladásos reakció, autoantitestek nincsenek (fagociták)

Az idegen felismerésének kulcselemei a fagocitákban



PAMP=Pathogen-Associated-Molecular Pattern

DAMP=Danger/Damage-Associated-Molecular Pattern

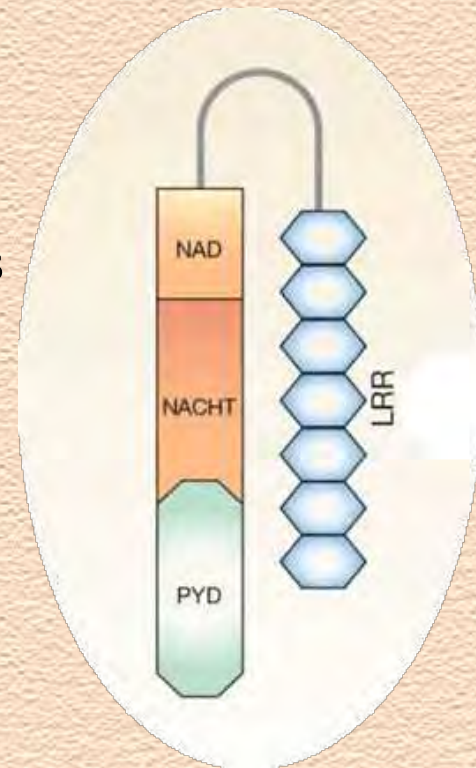
TLR=Toll-Like Receptor

NLR=NOD-Like Receptor

} PRR=Pattern Recognition Receptor, mintázat felismerő receptor

A fagociták legfontosabb NOD-like receptora a NALP3

- **NALP3= NLRP3 = cryopyrin**
- **Baktériumok és kristályok felismerése**
Urát-kristály – köszvény, koleszterinkristály – atherosclerosis szigetsejt polipeptid – diabetes mellitus 2
- **Alkotóelemei: LRR, NACHT, PYD**



NALP3= NACHT, LRR és pyrin domain containing 3 multiprotein

NAD = NACHT asszociált domain

NACHT= NAIP, CIITA, HET-E szerkezetekben meglévő domain és telomeráz asszociált protein

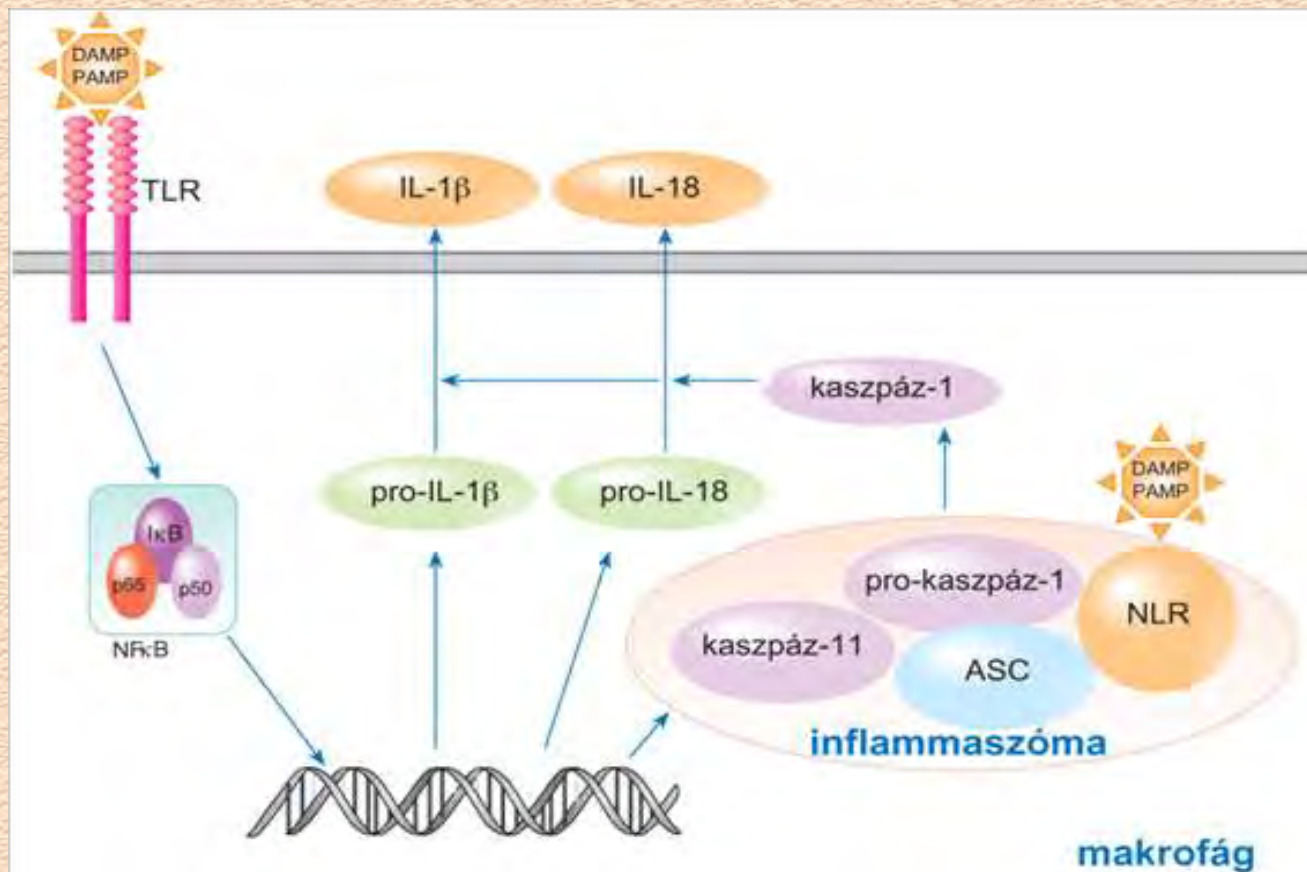
LRR = leucin gazdag régió (leucin rich repeat)

PYD = pyrin domain

Inflammaszóma - gyulladásstest

A fagocitákban jelen levő olyan multiprotein komplex, mely a NOD-like receptorán aktiválódva molekuláris állványzatként a kaspáz-1-et aktiválja, ami az autoinflamáció két legfontosabb gyulladásos citokinje, az IL-1 β és az IL-18 képződéséért felel.

A fagociták autoinflammációs aktiválódásához szükséges két (TLR és NLR) szignál



TLR = Toll -Like Receptor

NLR = Nod- Like Receptor

DAMP = Danger- Associated Molecular Pattern

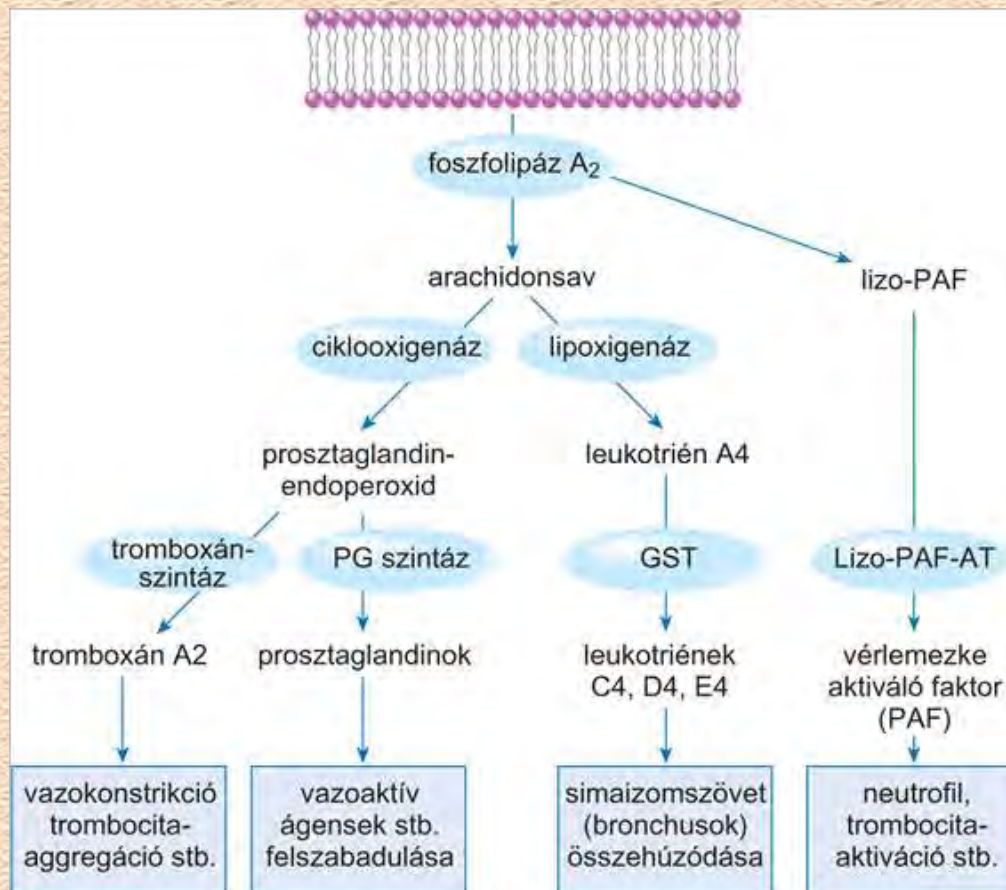
PAMP = Pathogen- Associated Molecular Pattern

ASC adapter = Apoptosis-associated Spect like protein Containing a CARD

Az autoinflammációs aktiválódás további következményei

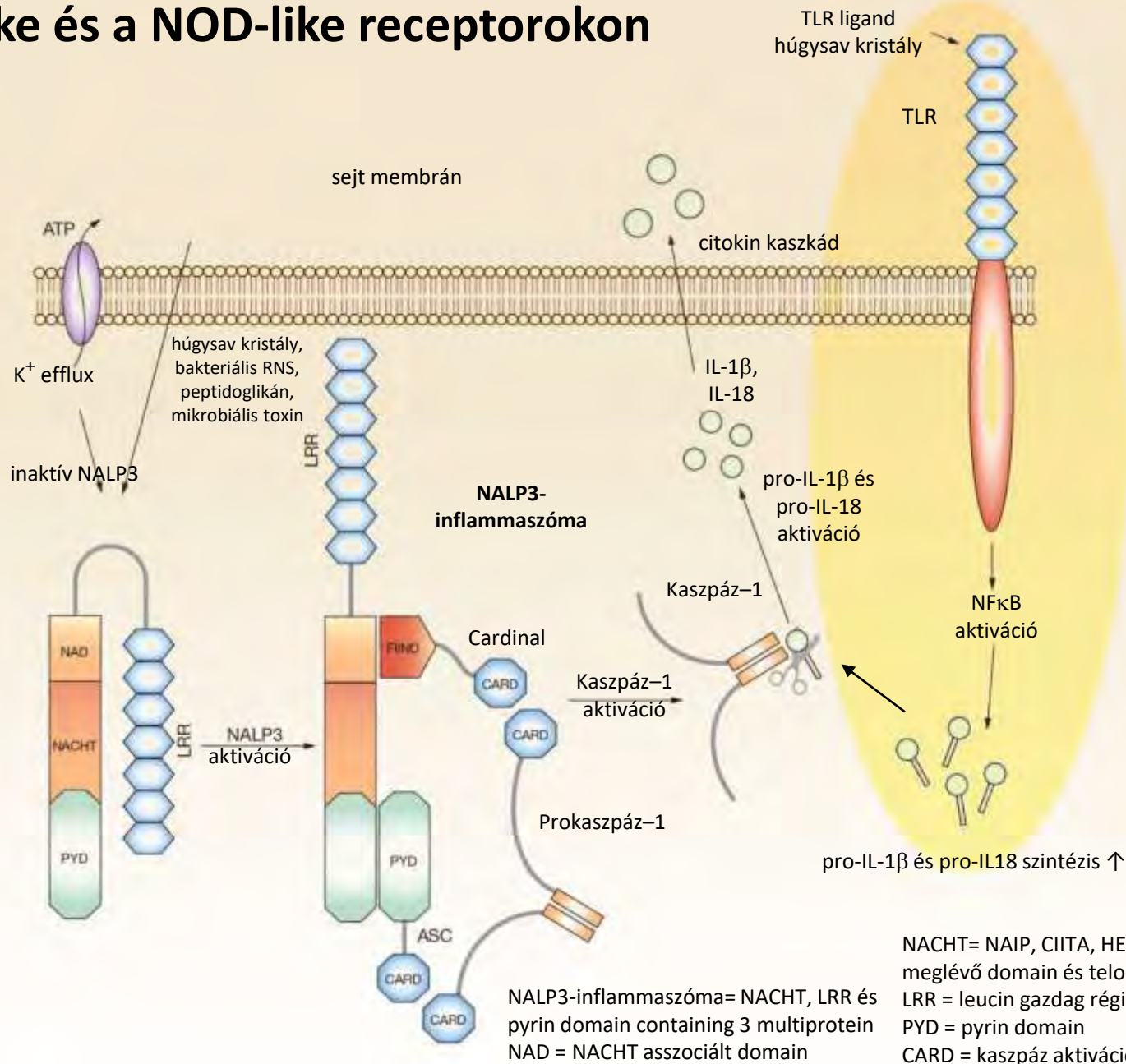
- **Citokin kaszkád (TNF, interleukinok, stb.) és kemokinek aktiválása**
- **Makrofágok és neutrofil granulociták vonzása és aktiválása (respiratory burst)**
- **Hízósejtek aktiválása (degranuláció)**
- **Lipid mediátorok keletkezése**

Lipid mediátorok felszabadulása autoinflammáció hatására

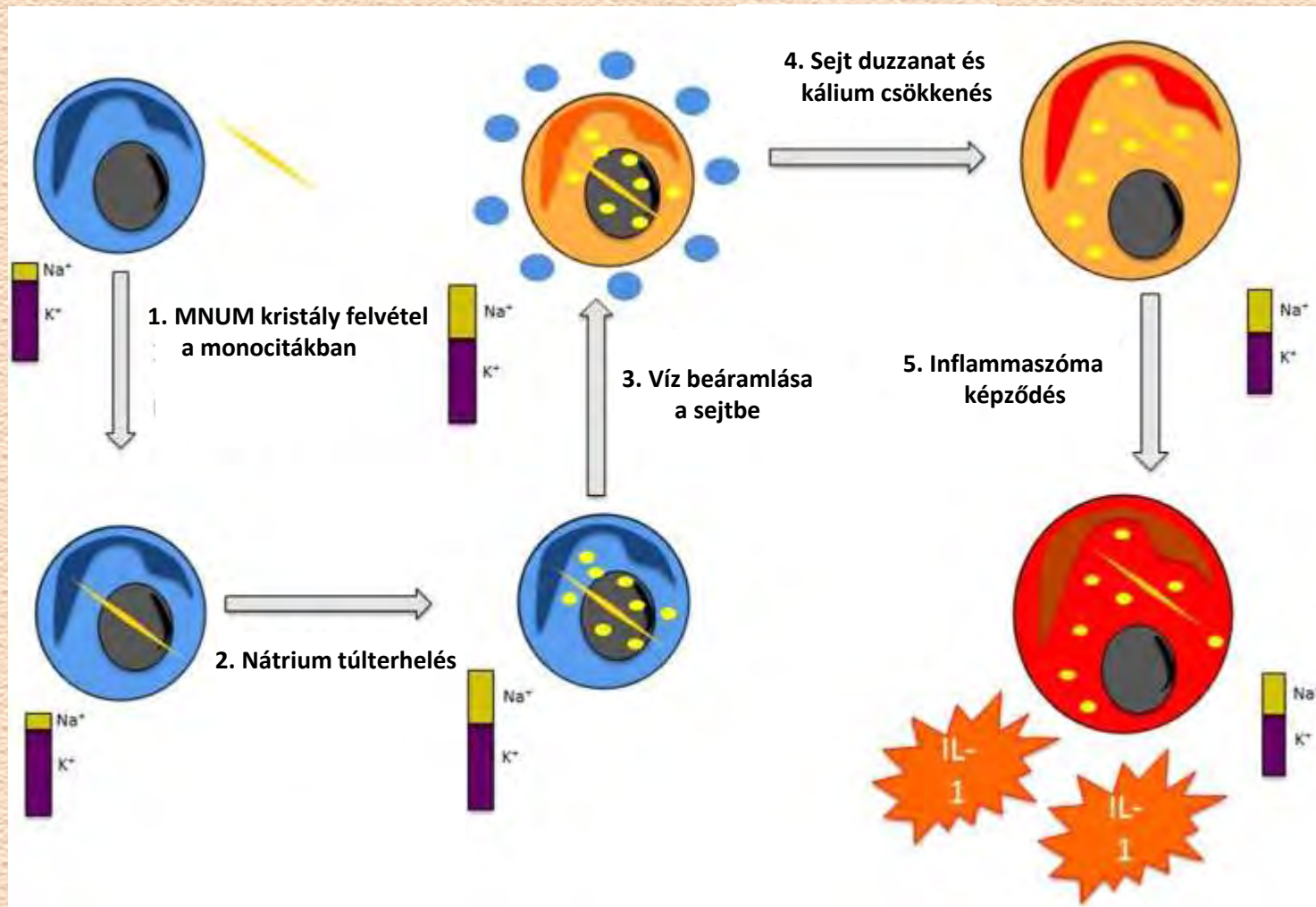


PAF= vérlemezke-aktiváló faktor
Lizo-PAF-AT =Lizo-PAF Acil Transzferáz
GST = Glutation S Transzferáz

A köszvényes gyulladás autoinflammatorikus folyamata a Toll-like és a NOD-like receptorokon



Az autoinflammáció indukciója köszvényes gyulladásban



Urát kristályok kimutatása köszvényben DECT-tel



roham esetén

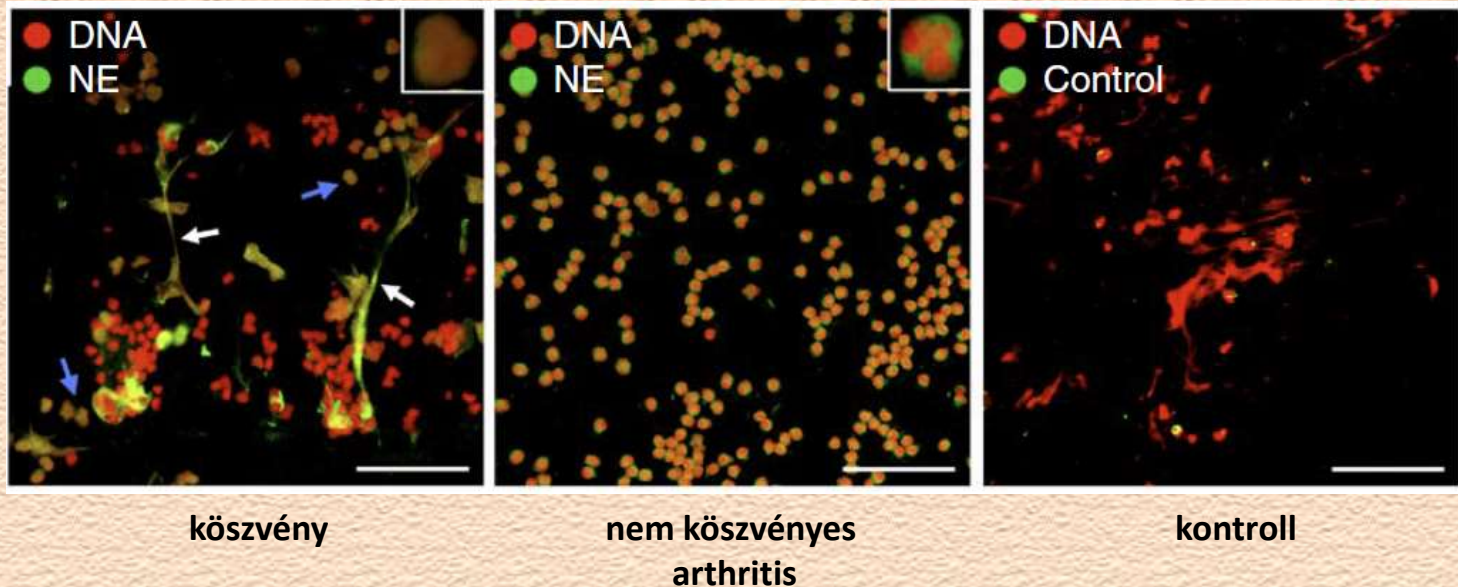
rohammentes állapotban/
roham után

kontroll

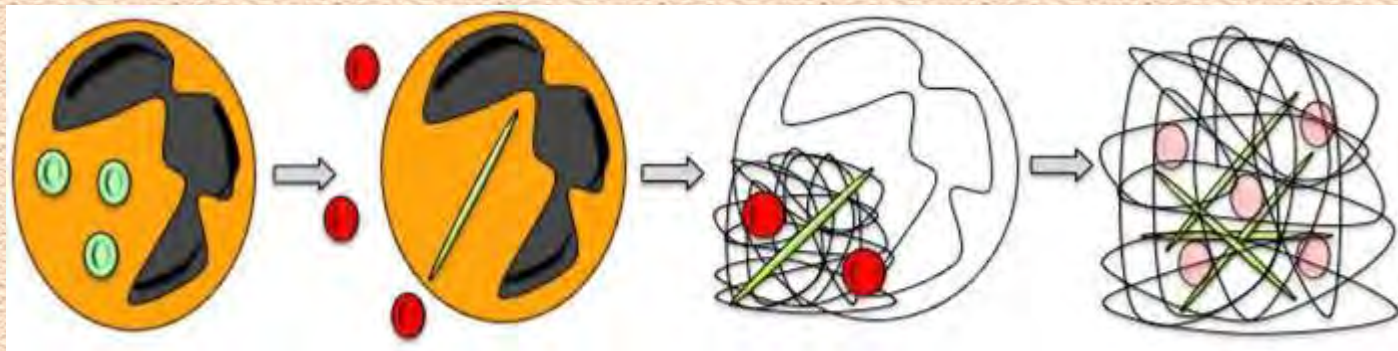
NETosis

- NET=Neutrophil Extracellular Trap
- A neutrofilek urát kristályok és más noxák által kiváltott speciális sejthalála oxidatív szétrobbanást követően
- Az extracellulárisrá váló kromatin (DNS+hiszton) aggregált hálót hoz létre
- A háló megköti a baktériumokat/urát kristályokat, a kapcsolt enzimek révén semlegesíti a kemokineket, citokineket, immunkomplexeket és ezáltal limitálja a gyulladást
- A NETosis autoimmun folyamatokat indukálhat (kromatin és SLE, PAD, antiCCP és RA)

A NETosis kimutatása immunofluoreszcens festéssel köszvényben, nem köszvényes arthritissel és kontrollal szemben



A NETosis folyamata krónikus tophusos köszvényben



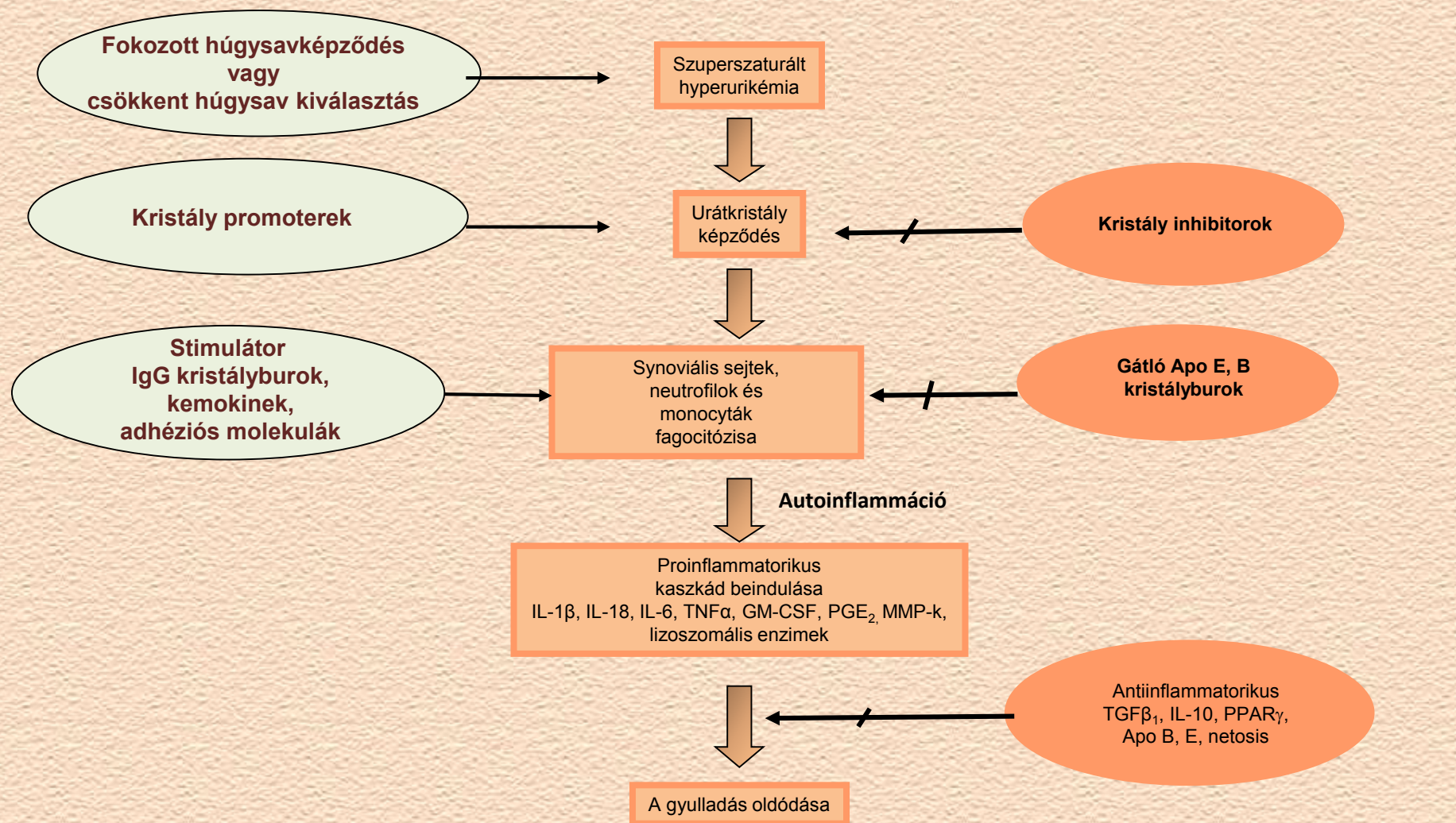
1. neutrofil sejt-
urát kristály
fagocitózis előtt

2. urát kristály
fagocitózis után

3. Kilökődött
kromatin körüli NET

4. Aggregált NET-ek

Az akut köszvényes gyulladás patogenezisének egyes lépései és faktora



→ Elősegítő hatás
←/ Gátló hatás

IL = interleukin
TNF = tumor necrosis faktor
GM-CSF = granulocita/makrofág-colonia stimuláló faktor
PG = proszttaglandin

MMP = mátrix metalloproteináz
APO = apolipoprotein
TGF = transforming growth factor
PPAR γ = peroxisoma proliferátor-aktivált receptor γ
IgG = immunglobulinG

Köszvény

- ❖ A purinanyagcsere-zavar háttere
- ❖ A gyulladás patogenezise
- ❖ Klinikai tünetek
- ❖ Diagnosztika
- ❖ Perszonalizált terápia

A köszvény stádiumai

- 0. Tünetmentes hyperurikaemia**
- 1. Első roham megjelenése**
- 2. Ismétlődő rohamok időszaka**
- 3. Krónikus köszvény tophusokkal és viscerális szövődményekkel**

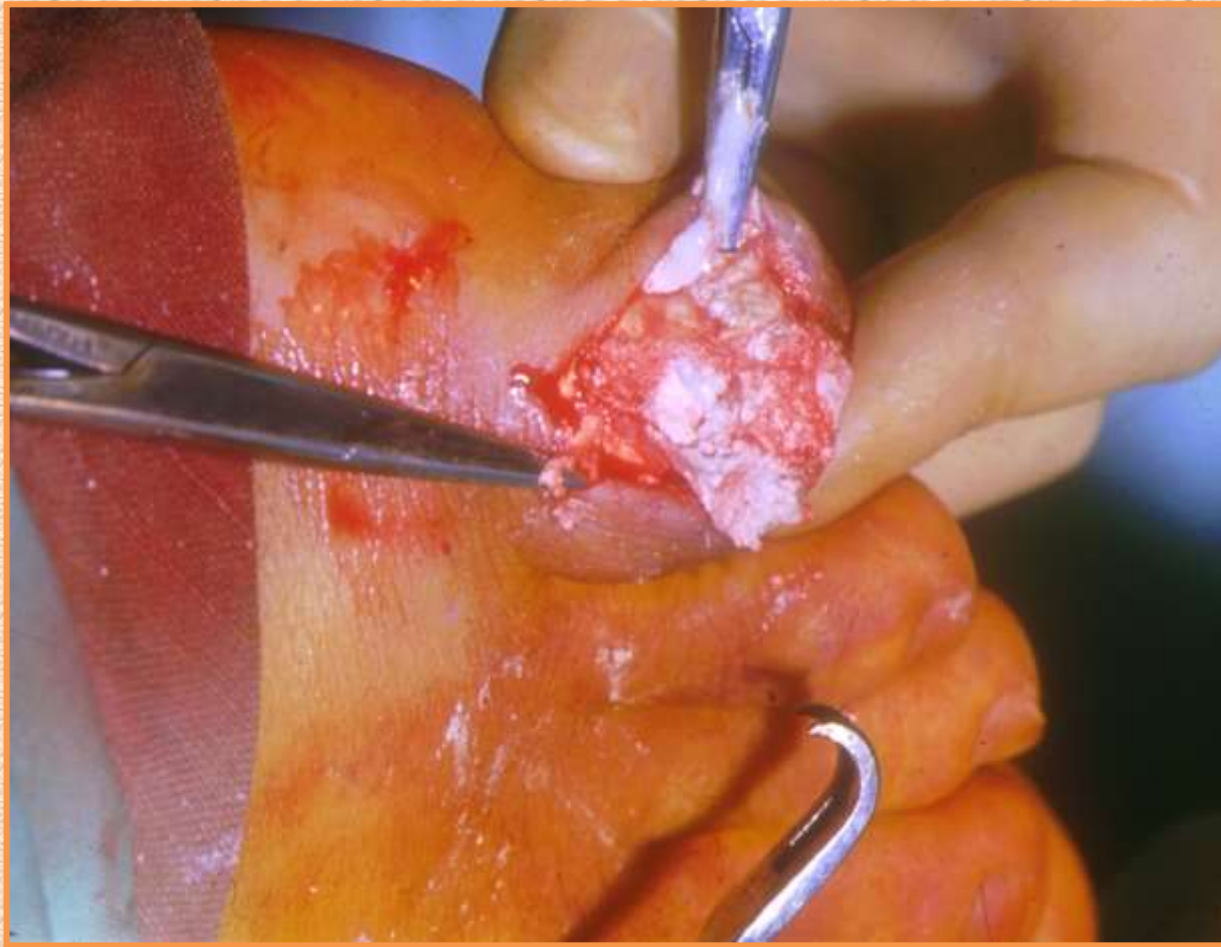
Köszvényes roham a bal lábon



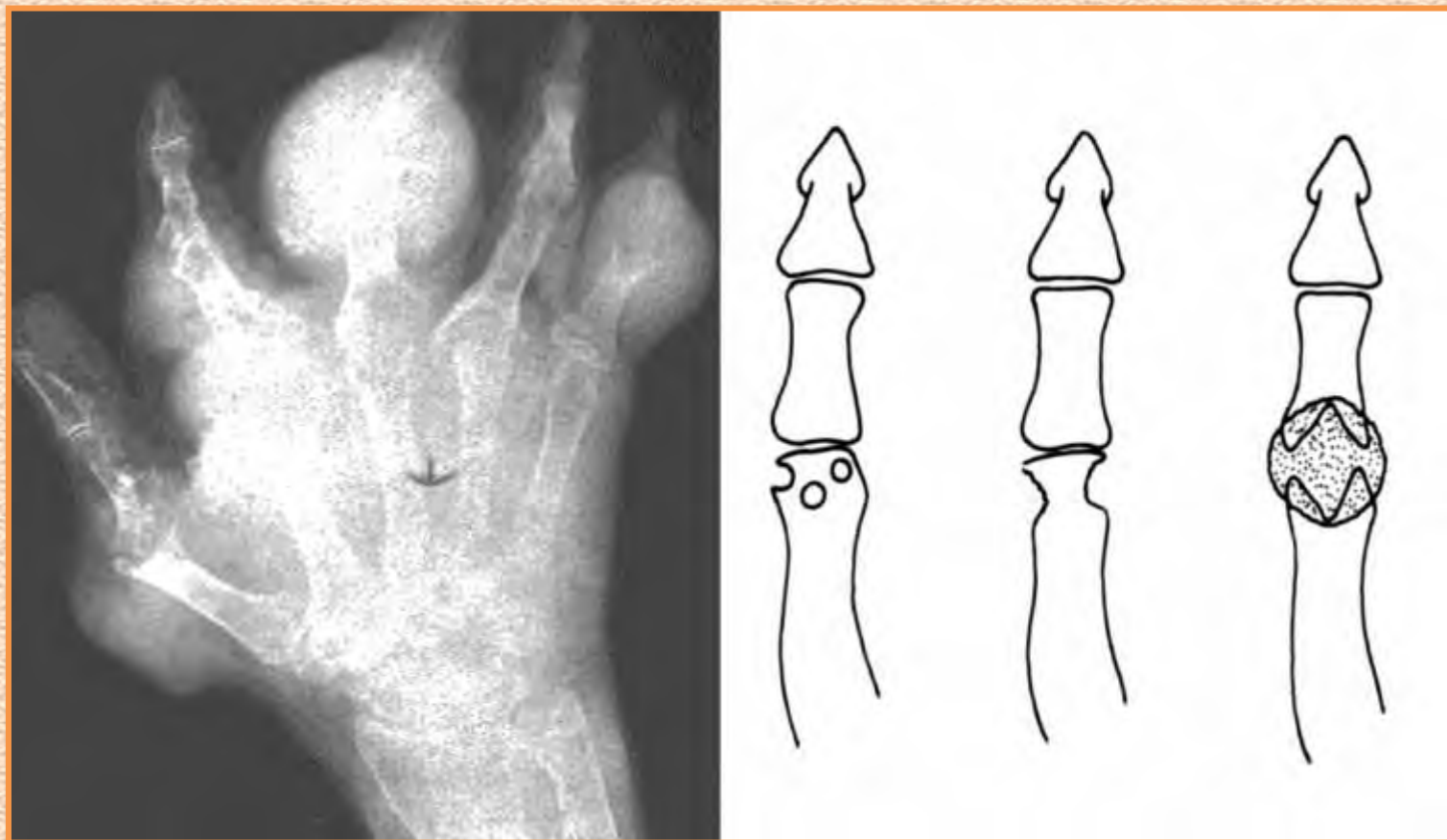
Lágyrésztophusok a fülkagylón és a kézen



Kalcifikált lágyszövetphus sebészi eltávolítása



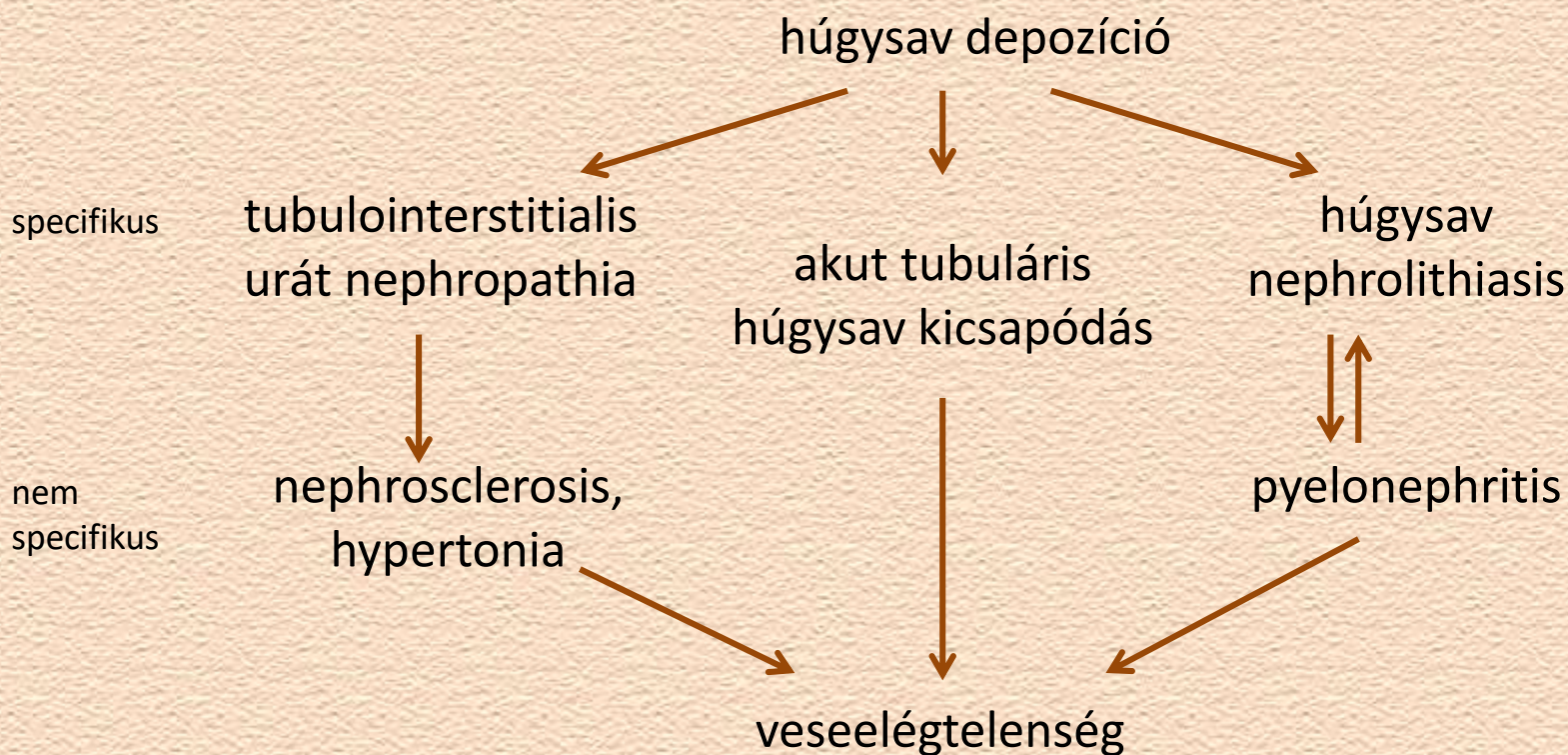
Köszvényes csonttophus radiológiai és sematikus képe a kézen



Újabb fontos klinikai vizsgálatok hyperurikaemia és köszvény kapcsán

- A húgysav antioxidáns és pro-oxidáns hatása (kémiai mikrokörnyezet)
- A hyperurikaemia mint független cardiovascularis rizikótényező (plaque-képződés, endothel diszfunkció, hypertonia)
- A húgysavszint csökkentés vérnyomás és CV rizikó/mortalitás csökkentő hatása
- Köszvényes társbetegségek (obesitas, hyperlipidaemia, hypertonia, inzulin rezisztencia, diabetes mellitus, metabolikus X, etc.) vascularis hatásai

A húgysavanyagcsere-zavarral kapcsolatos renális kórfolyamatok



Köszvény

- ❖ A purinanyagcsere-zavar háttere
- ❖ A gyulladás patogenezise
- ❖ Klinikai tünetek
- ❖ Diagnosztika
- ❖ Perszonalizált terápia

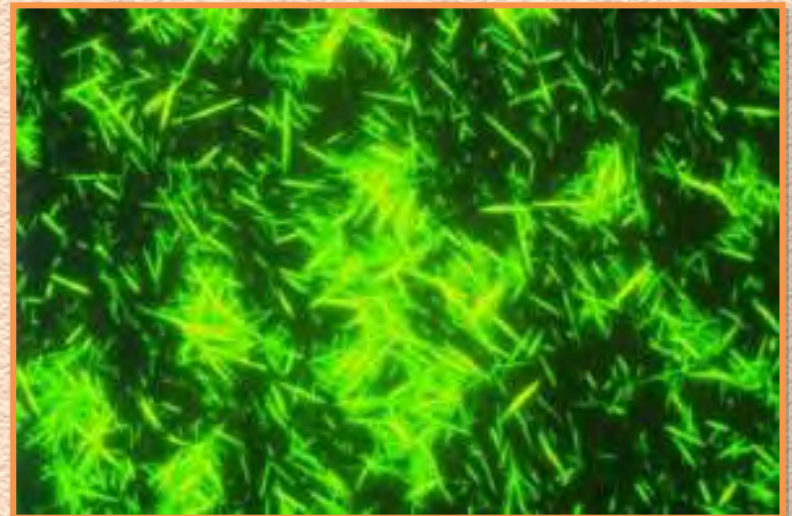
A diagnosztika legfontosabb elemei

❖ Abszolút kritérium

- Urát kristály kimutatása a synoviális folyadékban

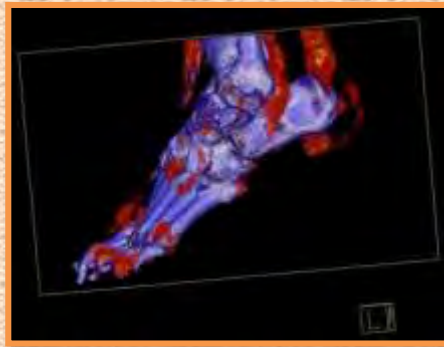
❖ Relatív kritériumok

- Akut rohamok (típus, lokalizáció)
- Colchicinre gyors remissio
- Tophusok (lágyszövet és csont)
- Húgysav nephrolithiasis
- Hyperurikaemia



Haladás a köszvény diagnosztikájában

- **Urátkristályok (abszolút kritérium) és tophusok korai kimutatása**
Az aspiráció és a tünetmentes I. MTP ízületi punkció mellett
CT (HRCT és DECT), MRI és ultrahang



DECT (Dual Energy CT) köszvényben

- **Diagnosztikai kritériumok (relatív kritériumok) aktualizálása**
EULAR (2006), ACR (2012), 3e (2013)

*Sivera F. et al: Ann Rheum Dis 2013.;
Khanna D. et al: Arthr Care Res 2012. ;
McQueen et al: Arth Res Ter 2011.;
Zhang et al.: Ann Rheum Dis 2006.*

Köszvény

- ❖ A purinanyagcsere-zavar háttere
- ❖ A gyulladás patogenezise
- ❖ Klinikai tünetek
- ❖ Diagnosztika
- ❖ Perszonalizált terápia

A köszvény kezelésének célja

- **Célérték: szérum húgysavszint $< 360 \mu\text{mol/l}$
tophusok esetén $< 300 \mu\text{mol/l}$**
- **Rohammentes állapot**
- **Tophusok kiürítése (subcutan, csont, visceralis)**
- **Vascularis és egyéb szervi károsodások megelőzése**

Az akut köszvényes gyulladás kezelésének lehetőségei

- **Konvencionális szerek**

- Elsőként választandó: Colchicin
(profilaktikusan is)
- Alternatívaként: NSAIDs, kortikoszteroidok



- **Biológiai szerek**

- IL-1-gátlás
Reg.: canakinumab (IL-1 β -gátlás),
Nem reg.: anakinra (IL-1RA), rilonacept (IL-1- α és β -gátlás)
- IL-18-gátlás – tadekinig alfa (AB2Bio)
- TNF- α -gátlás

A húgysavszint tartós gyógyszeres csökkentése

- **Uricostatikus szerek**

Xantin-oxidáz gátlók:

elsőként – allopurinol (100-900 mg/nap)

alternatívaként – febuxostat (80-120 mg/nap)

- **Uricosuriás szerek** (jelenleg nem elérhetőek)

Konvencionális : probenecid, sulfinpyrazon, benzbromaron

Célzott renális urát transzporter gátlók:

lesinurad (URAT1)

tranilast (URAT1 és GLUT9)

- **Uricolytikus szerek**

Urikáz enzim (húgysav-allantoin)

rasburicase, pegloticase inf.

Életmódbeli és diétás előírások köszvényben

■ **Életmód**

- Testsúlycsökkentés, rendszeres testmozgás, kellő folyadékbevitel, dohányzás elhagyása

■ **Diéta**

- Alkoholfogyasztás korlátozása (elsősorban sör és röviditalok),
- Fruktóz tartalmú üdítőitalok korlátozása,
- Purindús ételek kerülése (vörös húsok, belsőségek, tengeri ételek)
- Tejtermékek, zöldségek, gyümölcsök (cseresznye!) preferálása

■ **A húgysavszintet emelő gyógyszerek kerülése**

- tiazid diuretikumok, kisdózisú szalicilátok, ciklosporin, tacrolimus, pyrazinamid, ethambutol, nikotinsav, levodopa

A tünetmentes hyperurikaemia kezelésének indikációja

- **Szérum húgysavszint $< 540 \mu\text{mol/l}$**
 - Rizikóbetegségek nélkül: életmód és diéta
 - Rizikóbetegségek (hypertonia, ISZB, cerebrovascularis kórképek, húgysav nephrolithiasis) társulásakor: húgysavszint csökkentő gyógyszerek is
- **Szérum húgysavszint $> 540 \mu\text{mol/l}$**

Tartós húgysavszint csökkentő kezelés mérlegelendő

