

A szem autoimmun betegségei

Szepessy Zsuzsanna

SEMMELWEIS EGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
SZEMÉSZETI KLINIKA, BUDAPEST
IGAZGATÓ: PROF. DR. NAGY ZOLTÁN ZSOLT



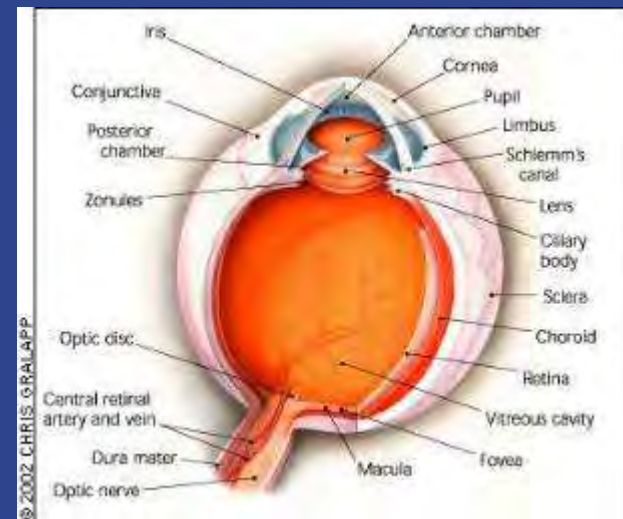
Szem - immunprivilegium

- Anterior chamber associated immun deviation – **ACAID** (immunszuppresszív faktorok a csarnokvízben)
- **Vér-retina gát** (endothel sejtek tight junction)

Szerepe:

- Bizonyos esetekben immuntolerancia alakul ki az immunrendszer aktivációja helyett
- Védelem az intraoculáris szövetek számára a destruktív gyulladások ellen

Direkt aktiváció - trauma, indirekt aktiváció – „autogén mimikri”
„szemlélődő aktiváció” - infekciók



A szem saját, önálló immun betegségei:

- Autoimmun uveitisek

INTRAOCULÁRIS ELVÁLTOZÁSOK

- Allergiás conjunctivitis
- Oculáris pemphigoid

SZEMFELSZÍNI ELVÁLTOZÁSOK

Szisztémás immunbetegségek szemészeti manifesztációi:

- Rheumatoid arthritis
- Juvenilis rheumatoid arthritis
- Spondylarthropathiák
- Psoriasis
- Gyulladásos bélbetegségek
- SLE
- Sclerosis multiplex
- Bechcet kór

episcleritis

scleritis

uveitis

retinális vasculitis

chorioiditis

chorioretinitis



INTRAOCULÁRIS ELVÁLTOZÁSOK



Uveitisek

I. Elülső uveitis

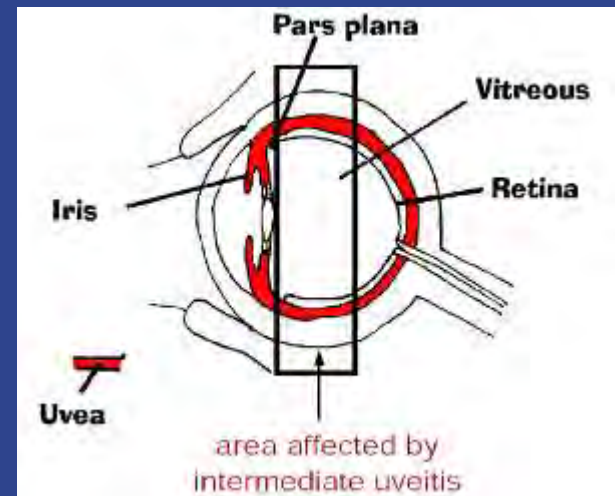
Iris - iritis

Corpus ciliare (pars plicata)

II. Intermediér uveitis

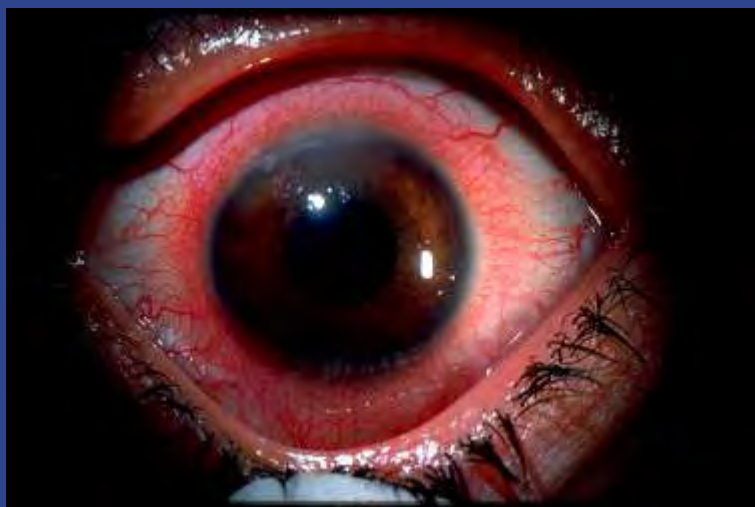
III. Hátsó uveitis (retinitis, chor, retinalis vasculitis)

IV. Panuveitis

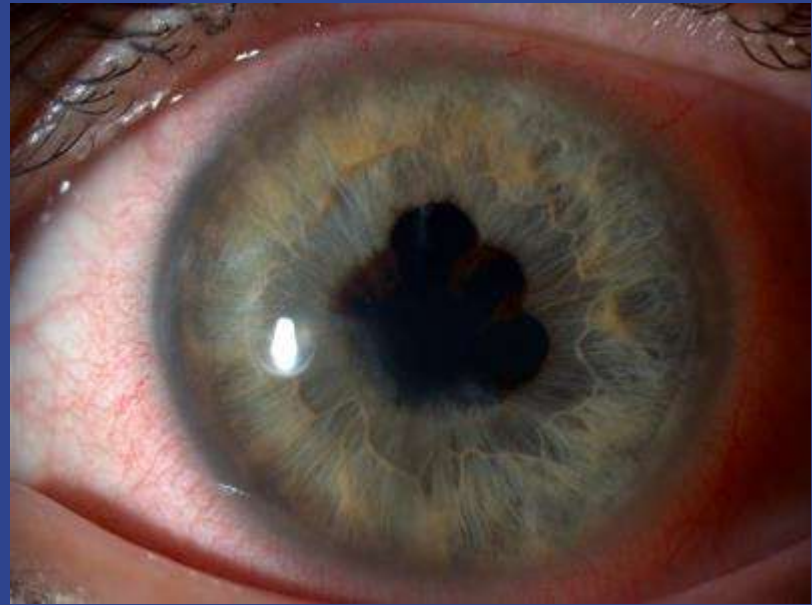
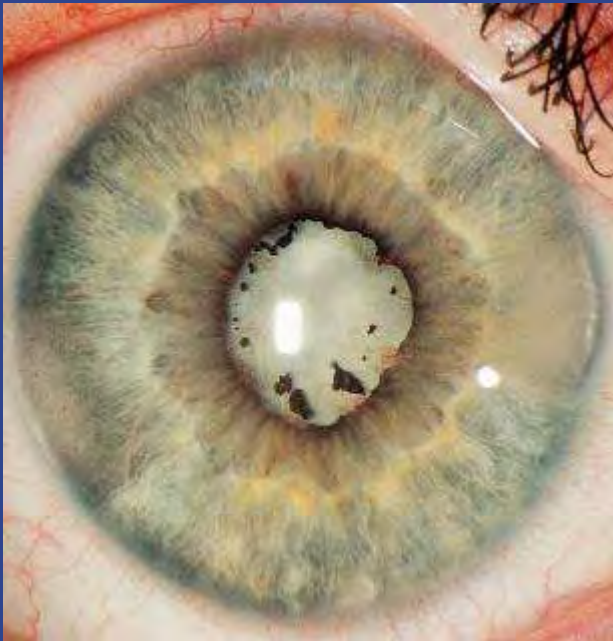


Elülső uveitisek klinikai tünetei:

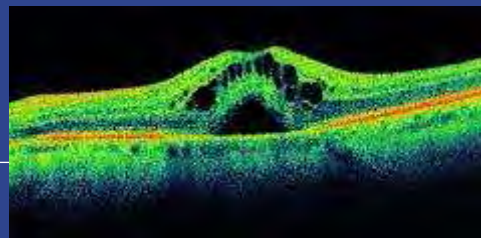
- Fénykerülés (photophóbia)
- Fájdalom
- Könnyezés
- Látásromlás
- Vörös szem (bár krónikus gyulladás esetén nem!)



Elülső uvetisek szövődményei:



- Katarakta
- Synechia posterior
- Secunder glaucoma
- Band keratopathia
- Maculaödéma



Elülső uveitisek etiológiája



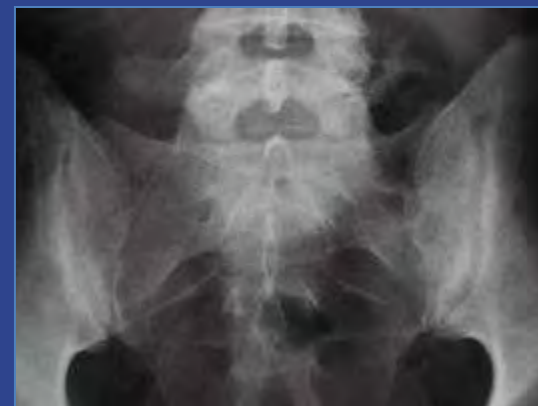
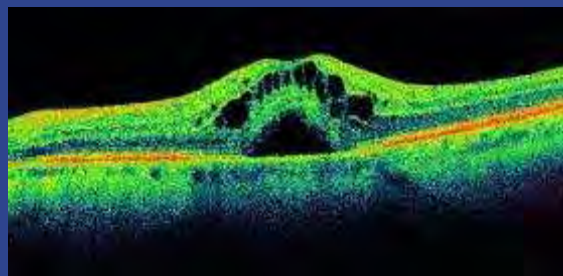
Az uveitisek 80%-a elülső uveitis.

- Szisztémás autoimmun betegségekhez társuló **Seronegativ spondyloarthropathiák**:
Bechterew, Reiter-kór, psoriasis, gyulladásos bélbetegség, reaktív arthritis (HLA-B27 pozitív AAU) (30%)
- **Juvenilis rheumatoid arthritis**
- Traumás
- Fuchs heterochromiás iridocyclitis
- Posner-Schlossmann szindr.
- Fertőzőes eredet (HSV, VZV, CMV)



A spondylarthropathiák (SpA) klasszikus felosztása és alcsoportjai





Szemész

Konzultáció
Kollaboráció



Korai felismerés
Adekvát kezelés



Reumatológus

Autoimmun betegség	Leggyakoribb uveitis típus	Uveitis prevalenciája
SpA	Anterior	12–43%
Behçet's disease ²	Posterior and panuveitis	40–60%-nál szembetegség
PsA ^{3,4}	Anterior	7%
JIA ⁵	Anterior	11–30%
Sarcoidosis ^{6,7}	Anterior/posterior/panuveitis	30–50%
IBD ⁸	Anterior and/or intermediate	2–12%
Psoriasis ³	Anterior	7–20%
MS ⁹	Intermediate	1–10%
Vogt–Koyanagi–Harada's syndrome ⁷	Posterior/panuveitis	—

1. Zeboulon N, et al. Ann Rheum Dis 2008;67:955–59; 2. Dalvi SR, et al. Drugs 2012;72:2223–41;
3. Fraga NA, et al. An Bras Dermatol 2012;1270:269–82; 4. Lambert JR, Wright V. Ann Rheum Dis 1976;35:354–6;
5. Clarke SLN, et al. Pediatr Rheumatol 2016;14:27; 6. Kobak S. Ther Adv Musculoskeletal Dis 2015;7:196–205;
7. Pan J. Curr Allerg Asthma Rep 2014;14:409; 8. Yanoff M, Cameron D. Diseases of the visual system. In: Goldman L, Schafer AJ, eds. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012:2426–2442; 9. Messenger W, et al. Br J Ophthalmol 2015;99:205–9



Bechterew kór

	HLA-B27+
Hirtelen kezdet	Hypopyon, synechiae post.
Anterior	
Unilateralis	Roszbabb prognózis
Recidiváló	
Férfiaknál gyakoribb	

Psoriasis/ IBD

	HLA-B27+
Hirtelen vagy elhúzódó kezdet	hypopyon, synechiae post
Anterior vagy intermedier	Kétoldali is lehet
Recidiváló vagy krónikus	Üvegtest is érintve lehet
Nőknél gyakoribb	

1. Rosenbaum J, et al. Clin Rheumatol 2015;34:999–1002;

2. Power WJ, et al. Ophthalmology 1998 Sep;105:1646–51; 3. Rosenbaum JT. Curr Opin Rheumatol 2017 [Epub ahead of print]



DUET tanulmány

AAU

	SpA	Non-SpA	p-value
HLA-B27+, %	91	25	<0.001
Recidiváló uveitis %	69	32	<0.001
Hátfájdalom	95	49	<0.001



Reumatológia

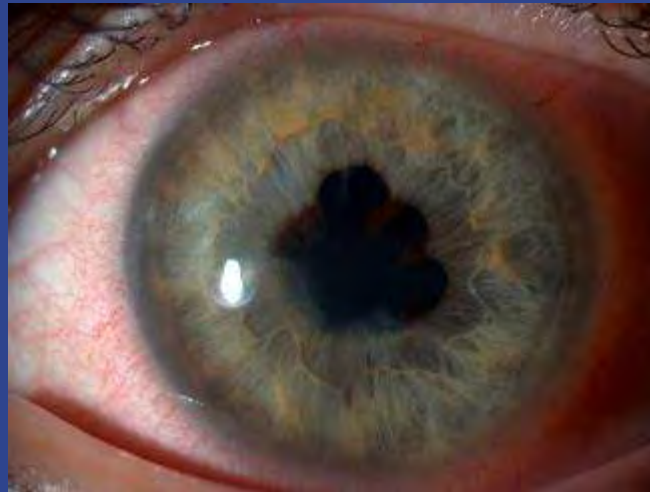


Juvenilis rheumatoid arthritis

Gyermekekori uveitis leggyakoribb oka, össz. uveitis kb. 50%

- Tünetzegény (**fénykerülés!**), **krónikus** elülső uveitis, mindkét szem érintett, lányokon gyakori, ANA pozitivitás
- **Acut recidiváló** elülső uveitis, HLA B27 pozitív, ANA negativitás

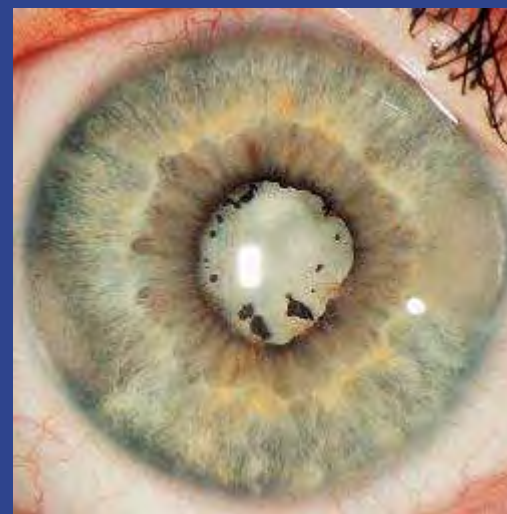
Következményei: cataracta, hátsó synechia, CMO, band keratopathia, secunder glaucoma, maculaödéma



Alcsoport	Megnevezés	Uveitis típusa	ANA/HLA-B27 pozitivitás lehetősége
I.	Szisztémás arthritis	ritka	-
II.	Oligoarthritis	Krónikus anterior uveitis	ANA
III.	Polyarthritis RF negatív	Krónikus anterior uveitis	ANA
IV.	Polyarthritis RF pozitív	ritka	ANA
V.	Enthesitis asszociált arthritis	Akut anterior uveitis	HLA-B27
VI.	Psoriaticus arthritis	Krónikus anterior uveitis / akut anterior uveitis	ANA
VII	Nem differenciált arthritis	Krónikus anterior uveitis / akut anterior uveitis	-

- Finom preipitatumok a cornea hátlapján
- tyndallizáció
- nagyon gyakran már első vizsgálatkor a lencséhez lenőtt pupilla! - **RÉSLÁMPÁS VIZSGÁLAT!**

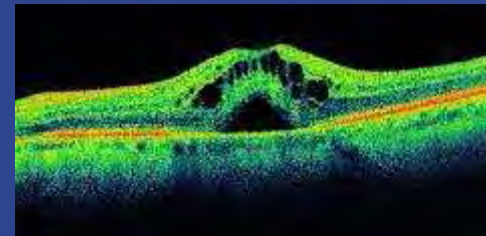
- **FEHÉR SZEM - FÉNYKERÜLÉS**



Magas uveitisrizikó	Alacsony uveitisrizikó
lány	fiú
6 évnél fiatalabb	6 évnél idősebb
oligoartikuláris kezdet	szisztémás
4 évnél rövidebb ideig	4 évnél hosszabb ideig
ANA pozitív	ANA negatív
RF negatív	RF pozitív



Szemészeti szövődmények krónikus elülső uveitisben

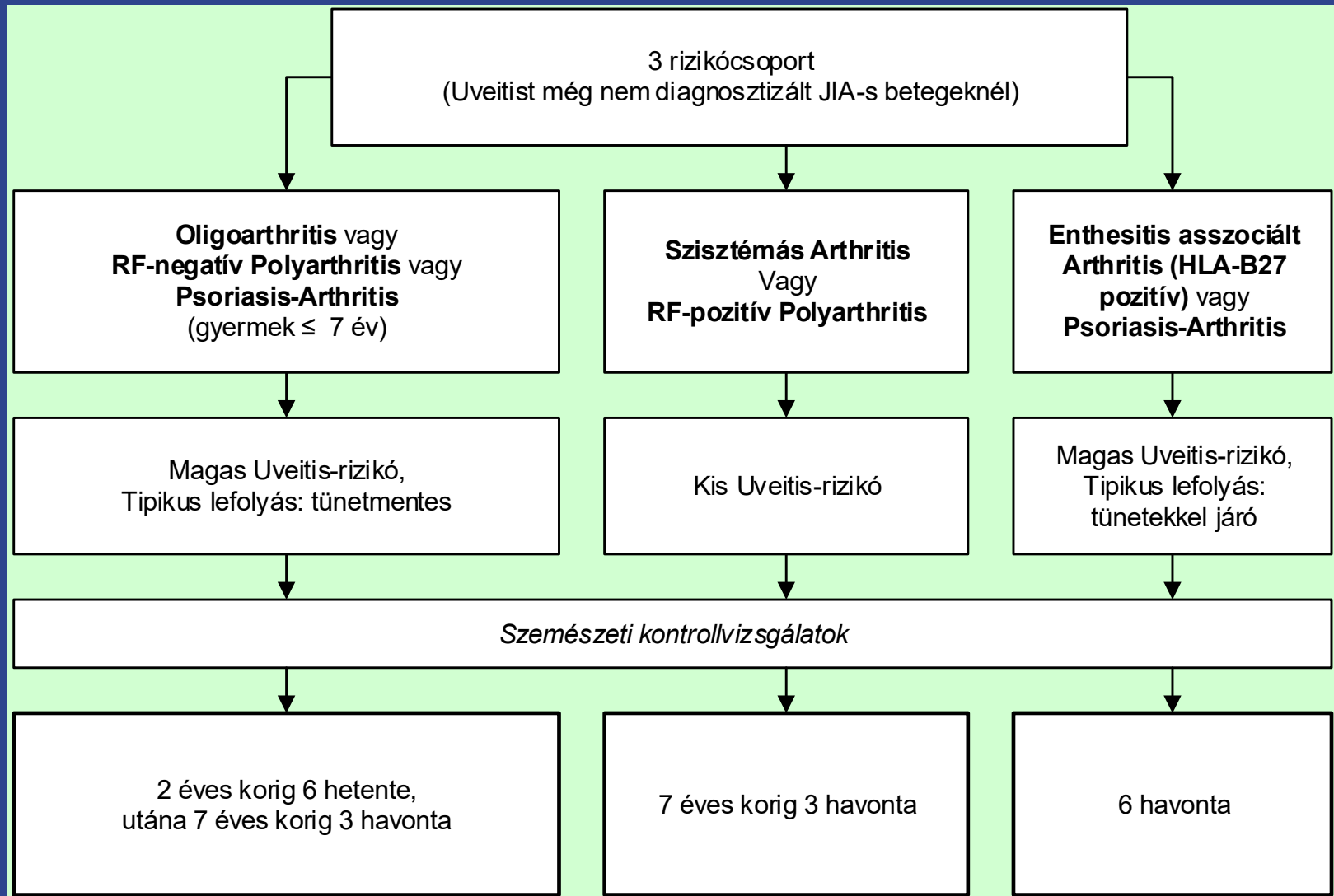


Szemészeti szövődmények	HLA-B27- Idiopathic (n=122)*	HLA-B27+ Sisztémás betegség nélkül (n=143)*	HLA-B27+ Sisztémás betegséggel (n=148)*
Szekunder glaucoma	6 (5)	14 (10)	21 (14)
Cataracta	12 (10)	30 (21)	36 (24)
Synechiae posterior ($\geq 180^\circ$)	9 (7)	28 (20)	31 (21)
Vitritis ($\geq 2+$ cells)	2 (2)	32 (22)	30 (20)
Maculaödéma	8 (6)	41 (29)	48 (32)
Papillitis	3 (2)	22 (15)	30 (20)

Power WJ, et al. Ophthalmology 1998;105:1646–51



Szemészeti kontrollvizsgálatok



Terápia:

biológiai terápia

sebészi terápia (katarakta, glaucoma) –
amblyopia veszélye gyermekekenél

Lokális kezelés - szemész

- Helyi szteroid (csepp, sconj, parabulb.)

STEROID RESPONDER! - szemnyomás mérése

- Rövid hatású pupillatágítók (pupilla nyugalomba helyezése, hátsó lenövések megakadályozása)

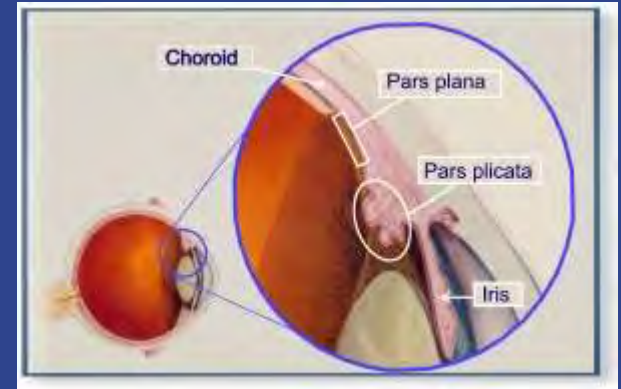


Intermedier uveitis

- Fuchs 1908: cyclitis chronica
- 8% az összes uveitisnek
- 10-15% sclerosis multiplex
- Pars planitis
- Gyulladás elsődleges helyei

Érintett lehet:

- Pars plana
- Perifériás retina
- Elülső üvegtest



Homályos látás, úszkáló homályok

Fájdalom, photophobia nincs!
Látásromlás (0.5 körüli)

Hátsó uveitis

- látáscsökkenés, homályos látás
 - látótérkiesés
 - úszkáló homályok
 - micropsia, metamorphopsia
 - tünetmentes
-
- Vitritis
 - Retinális vasculitis
 - Retinitis, chorioretinitis
 - Papillitis, papillaödéma

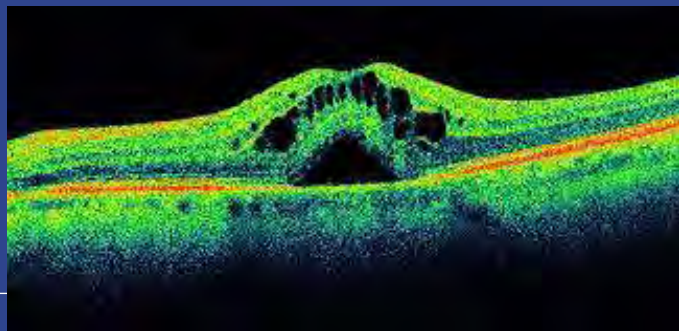
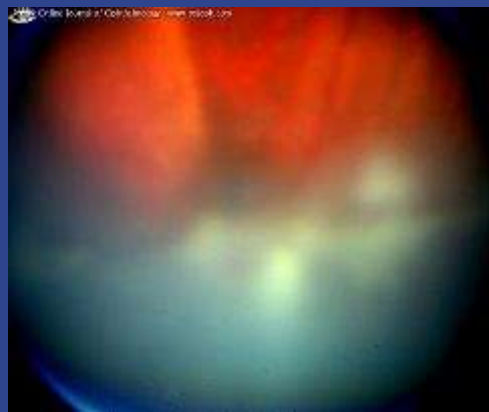


Intermedier és hátsó uveitisek etiológiája

Intermedier uveitis

az összes uveitises eset kb. 10%-a

- Sclerosis multiplex
- Sarcoidosis
- Gyulladásos bélbetegségek



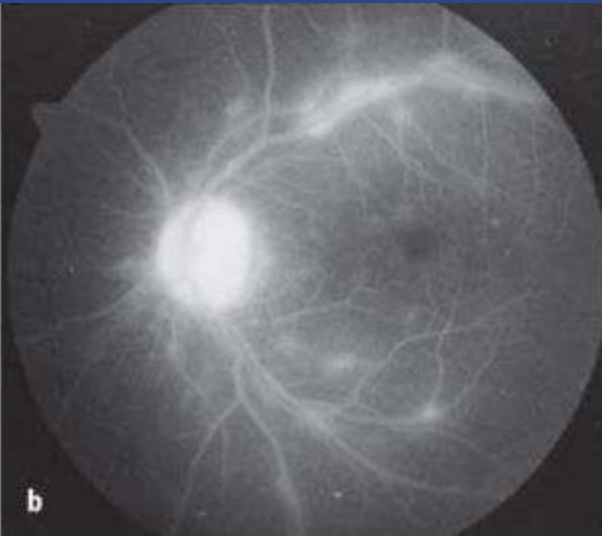
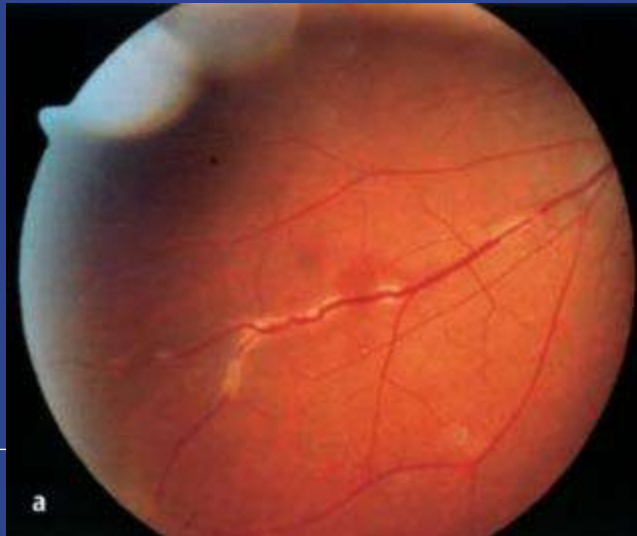
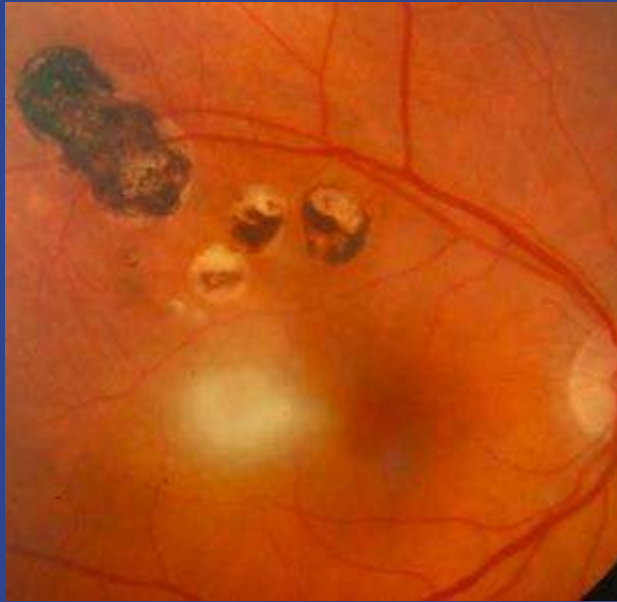
Hátsó uveitis

az összes uveitises eset kb. 30%-a

- Toxoplasma, Toxocara fertőzés
- Minden autoimmun betegséghez kapcsolódhat



Hátsó uvetisek klinikai tünetei:



Nem fertőzős intermedier és hátsó uveitis terápiája

1. Szteroidok (Pb, intravitreális inj., intravitreális implantatumok)
2. Immunszuppresszív terápia
3. Biológiai terápia - **ADALIMUMAB** törzskönyvezett
4. Más biológiai terápia – csak immunológus bevonásával



Szteroid implantátumok



- Nem fertőzőes eredetű uveitis kezelése – gyulladás csökkentése
- Maculaödéma kezelése

Könnyen beadható
Biológiailag lebomló
Kis méretű
Hosszú időtartam



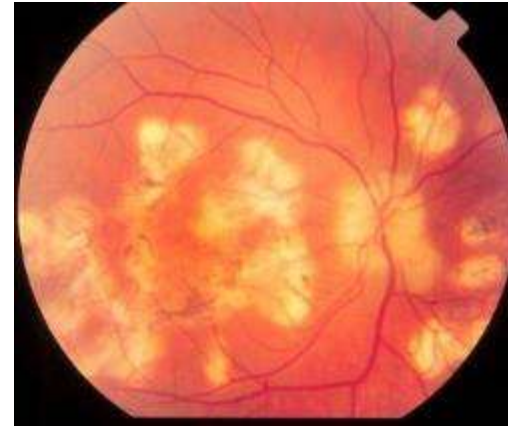
- vízoldékony dexamethason szteroid implantatum
- 700 µg/nap
- biológiailag lebomló implantatum (6 hónap)



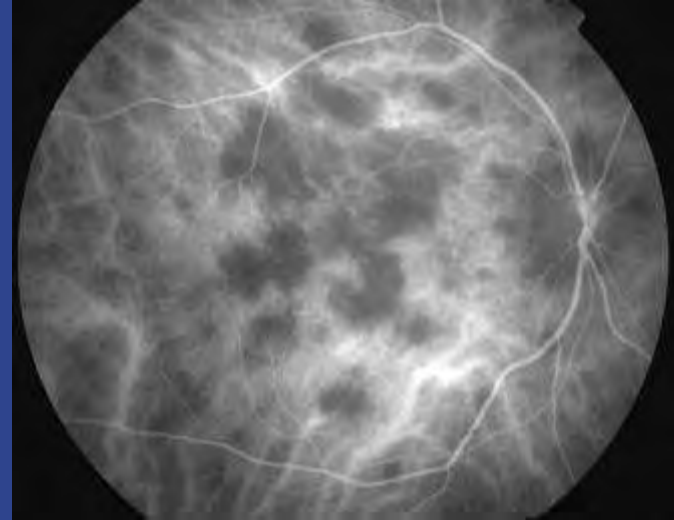
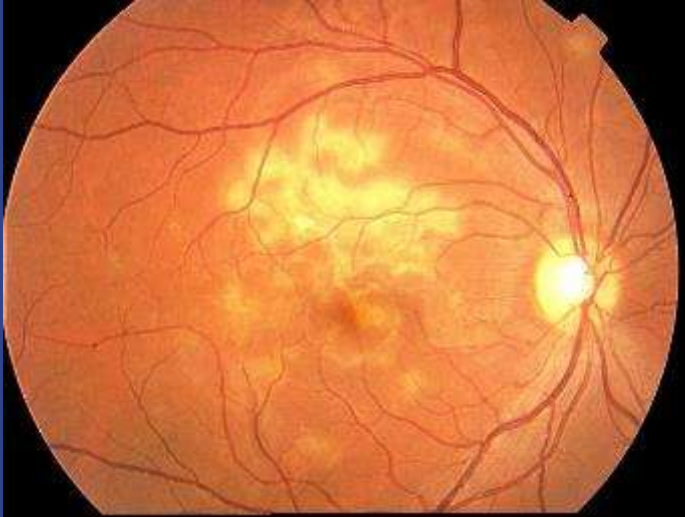
White-dot szindrómák

- ritka, ismeretlen eredetű multifokális gyulladás a retina külső rétegei, a RPE és a chorioidea szintjében
- első leírás: **1968 J.D. Gass:**

→ morfológia alapján akut poszterior multifokális plakoid pigment epitheliopathia

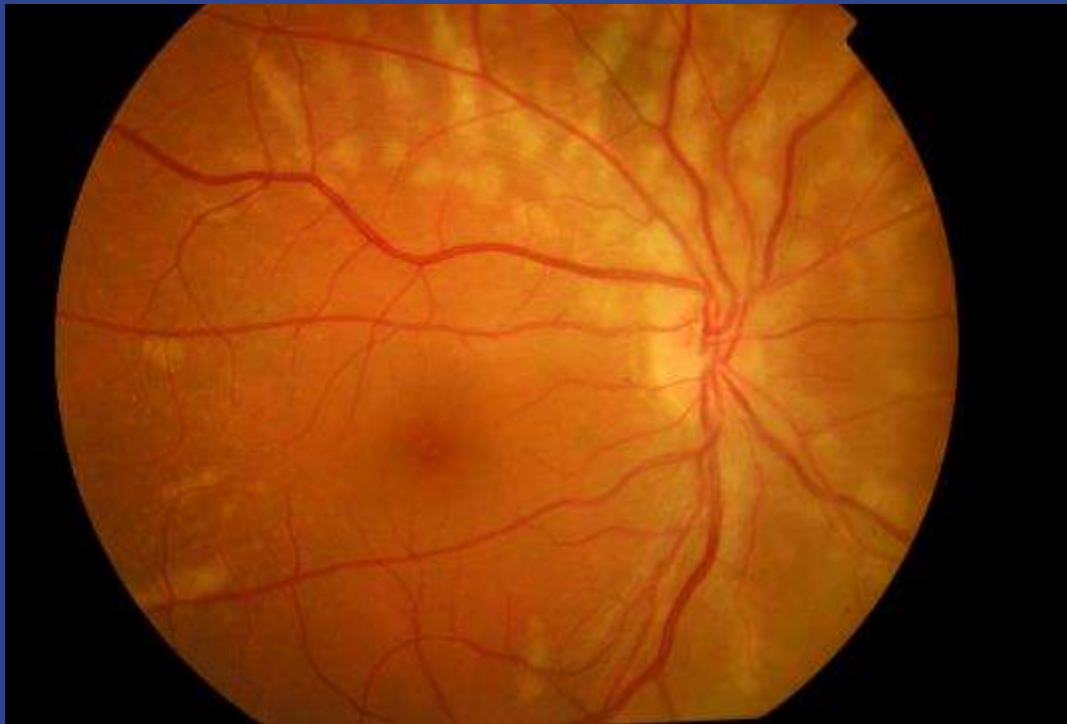


Akut poszterior multifokális plakoid pigment epitheliopathia



APMPPE - neurológia - cerebrális vasculitis !
nephritis

Birdshot chorioretinopathy



HLA-A29 pozitivitás



SZEMFELSZÍNI ELVÁLTOZÁSOK



Allergiás conjunctivitis

- Szem mozgékonyságának biztosítása
- „Izületi” síkos felszín biztosítása
a könnyfilm a kenőolaj
- Védő szerep
a szem nyirokcsomója (lymphocyták,
plasmasejtek)
CALT: conjunctiva-asszociált lymphoid szövet

A leggyakoribb szembetegség

Allergiás conjunctivitis

Allergiás rhinitis– 75 %-a

Asthmások – 10-20 %-a

Allergiás gyermekek – 1/3-a

Teljes gyermekek populáció – 20 %-a

Tavasszal a vörös szem 60-70%



Conjunctivitis tünetei – 5V



Szubjektív

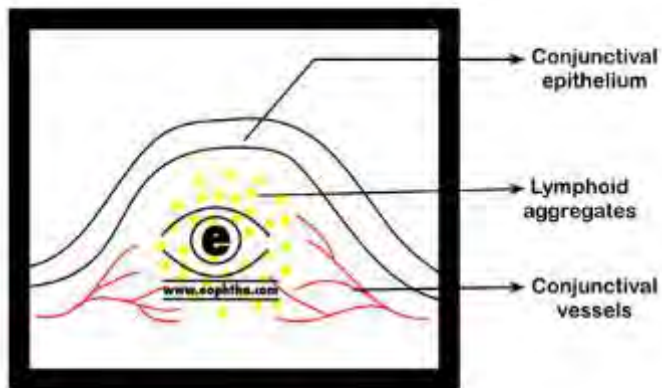
- **Viszketés**, égés, szúrás, idegentest-érzés, fájdalom, fényérzékenység, könnyezés

Objektív

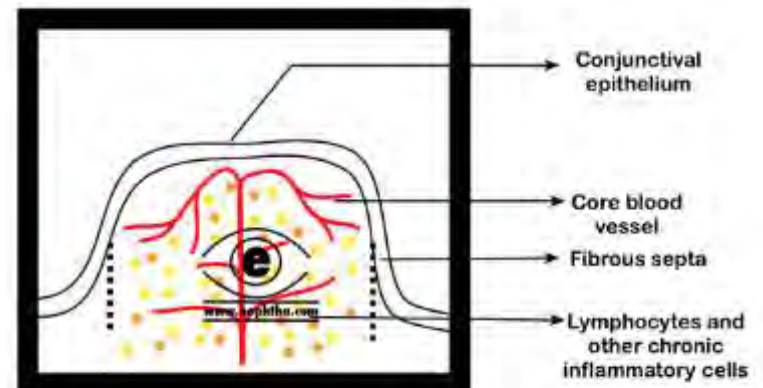
- **Vérbőség** – vörös szem
- **Váladékozás**
- **Vizenyős duzzanat** (oedema, chemosis)
- **Kh. megvastagodás** (folliculusok, papillák)



Conjunctiva sejtes beszűrődése



Conjunctival Follicle



Conjunctival Papilla

Folliculusképződés

Alapszövetben nyiroksejt felszaporodás
- csomók (folliculus) képződnek

Papilláris hypertrophia

Conjunctiva ép adenoid tüszőiben
alakul ki lymphocyta felszaporodás

—
Papillák között ép szövet, papillák
felszínén tágult kapillárisok



Folliculusképződés



Papilláris hypertrophia

Allergiás conjunctivitisek típusai

- Szezonális/perenniális allergiás conjunctivitis
- Keratoconjunctivitis vernalis
- Óriáspapillás conjunctivitis

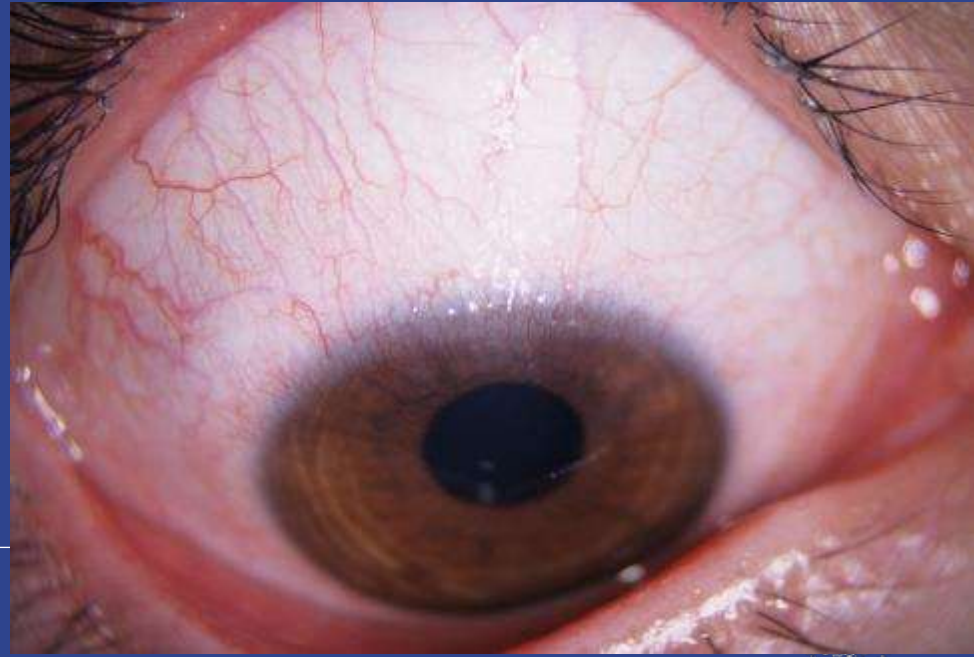
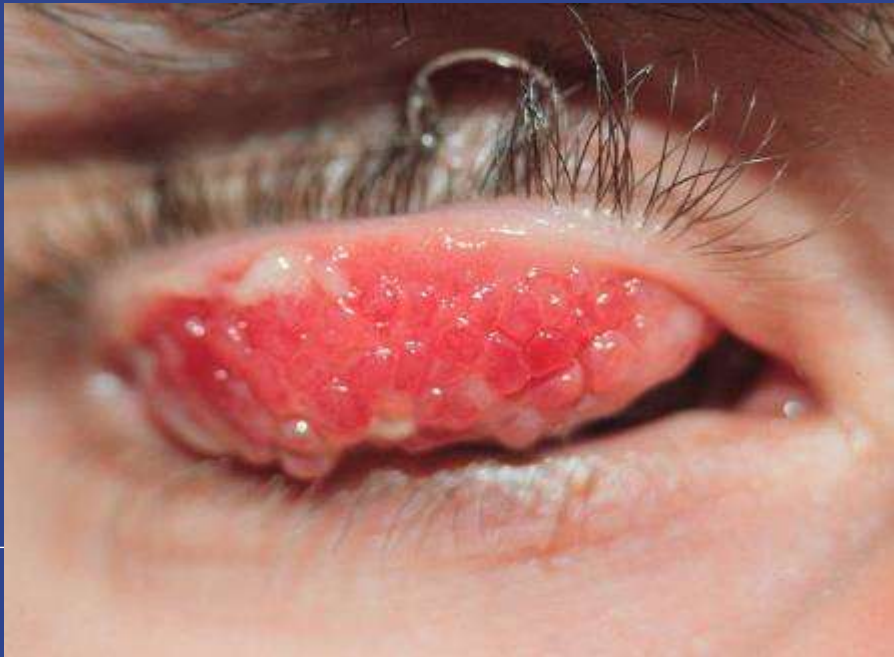


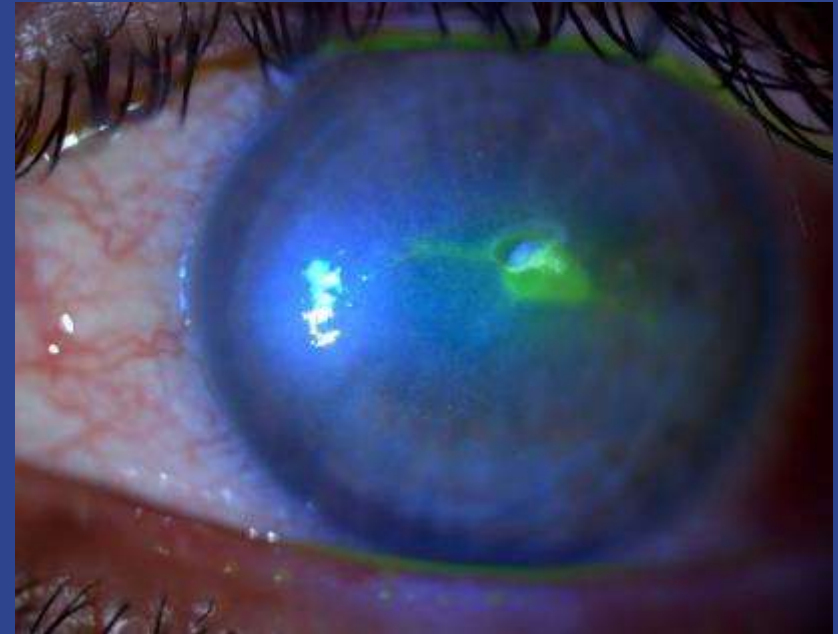
Conjunctivitis vernalis

- 5-10 éves fiúk, utána fiúk-lányok; tavasszal
- Kétoldali megbetegedés
- Könnyezés, fénykerülés, viszketés, mucinosus váladék - PTOSIS
- Mediterrán klíma fellángolását okozza
- Nem gyakori betegség, 40-60%-ban más allergiás betegség is kíséri



- **Palpebralis forma**: utcakő-rajzolat
- **Limbalis forma**: Trantas nodulák
- fehéres nyúlós váladék, tejfehér pszeudomembrán a tarzális conjunctiván -Maxwell–Lyons-jel





- Súlyos formája a szaruhártyát is érintheti.
- Legkésőbb 18 éves korban magától megszűnik általában 4-10 éves fennállás után regrediál

Hatástani csoport	Hatásmechanizmus	Hatóanyagok, készítmények
Hízósejt stabilizáló	gátolják a hisztamin kiáramlást, a komplement kaskádát	kromoglikátok: Lecrolyn, Opticrom, Taleum Iodoxamide: Alomide
Antihisztamin	gátolják a H1 és H2 receptorokat	emedastine: Emadine olopatadine: Opatanol, epinastine: Relestat
Vazokonstriktor+ antihisztamin	csökkentik a kötőhártya-vizenyőt és vérbőrséget	Spersallerg
Non-szteroid gyulladáscsökkentők	gátolják a prosztaglandin termelést	Voltaren Ophtha CD, Indocollyre
Kortikoszteroidok	csökkenti a prosztaglandin és tromboxán képződést, gátolja a leukocyta migrációt	Flucon, Maxidex, Efflumidex
Hízósejt stabilizáló+ antihisztamin	gátolják a hisztamin kiáramlást gátolják a H1 és H2 receptorokat	azelastine: Allergodil ketotifen: Zaditen

Ocularis pemphigoid

1. a hámsejtek közti desmosomák elpusztításával

--- intraepidermalis hólyagképződés

PEMPHIGUS csoport

2. a basalmembrán károsításával

--- subepidermalis hólyagképződés

PEMPHIGOID csoport

Thost 1911-ben különítette el az addig ismert pemphigustól és nevezte el „krónikus pemphigus”-nak.

Leírta, hogy a „mucosus hám, ritkább esetben a bőr hegesezésével járó folyamat, ami a legdestruktívabb a szemfelszínre lehet.”



- 65-90%-a érintett oculárisan, a bőrmanifesztáció 25% körüli.
- A betegek zömében (70%) tapasztalható száj, nyálkahártya vagy egyéb orális érintettség (gingivitis, buccalis nyálkahártya fekély, strictura).
- Ált. 65 éves kor körül kezdődik (idősebb kor, nők, paraneoplasticus jell.)

SZEMÉSZET: Limbális össejt diszfunkció!

Diagnosztika: klinikai kép, Tzank sejtek, szövettan (bullák, acantholysis), IgG ellenanyag direkt vagy indirekt immunfluoreszcens kimutatása



Klinikai megjelenése a szemészetben

- lefolyása lassú, nyugalmi és gyulladásos időszakok váltakoznak.
- ált. kétoldali érintettség
- chr. conjunctivitis
- progrediáló subconjunctivális hegesedés

Enyhe: vizuálisan vékony, fehér fibrillumok, melyek a palpebrális vagy tarsális conjunctiva alatt húzódnak.

Következmény: fornix zsugorodás





I. Stádium



II. Stádium



III. Stádium



IV. Stádium

Stádium beosztás

(Foerest-féle osztályozás)

Grade	Elváltozás
I.	Subepithelialis fibrosis fornix zsugorodás nélkül
II.	I. grade + fornix zsugorodás
<i>A</i>	0-25%
<i>B</i>	25-50%
<i>C</i>	50-75%
<i>D</i>	75% fölött
III. (A-D)	Symblepharon megjelenése (horizontális érintettség mértékétől függően)
IV.	Ankyloblepharon, keratinizáció



Terápia

- lokális kortikoszteroid készítmény (kenőcs, spray).
- immunszuppresszív kezelés
- *keratitis sicca* kezelése --- konzerválószer mentes műkönny
- Antibiotikum tartalmú kenőcs éjszakai alkalmazása --- szemhéj *bakteriális felülfertőzésének megelőzése*
- Entropium --- sebészi beavatkozás ? a conjunctivalis zsugorodást elősegíti ajánlott, ha a conjunctivalis gyulladás mérséklődött vagy megszűnt.
- Amnionfedés --- cornea epithel regenerálódás
- Limbális őssejt transzplantáció
- Keratoprothesis



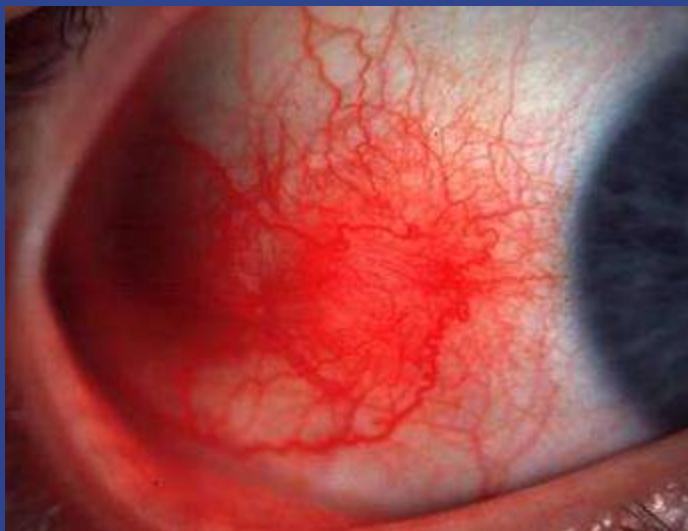
Szisztémás immunbetegségek szemészeti manifesztációi



Rheumatoid arthritis	Keratoconjunctivitis sicca , scleritis, episcleritis, keratitis, ulcerative keratitis, choroiditis, retinal vasculitis
Juvenile rheumatoid arthritis	Uveitis
Sjögren's syndrome	Keratoconjunctivitis sicca
Ankylosing spondylitis	Uveitis
Reiter's syndrome	Conjunctivitis, uveitis, keratitis
Psoriatic arthritis	Uveitis , conjunctivitis, keratitis
Systemic lupus erythematosus	Keratoconjunctivitis sicca, conjunctivitis, uveitis, episcleritis , scleritis , keratitis, retinal vasculitis , optic neuritis , ischemic optic neuropathy, hemianopia, amaurosis
Multiple sclerosis	optic neuritis, retrobulbar neuritis, visual field defects, uveitis
Graves' disease - neuoroophthalmológia	Proptosis/exophthalmos, keratitis, decreased visual acuity, reduced visual fields,
Myasthenia gravis	Diplopia, eyelid ptosis



Episcleritis

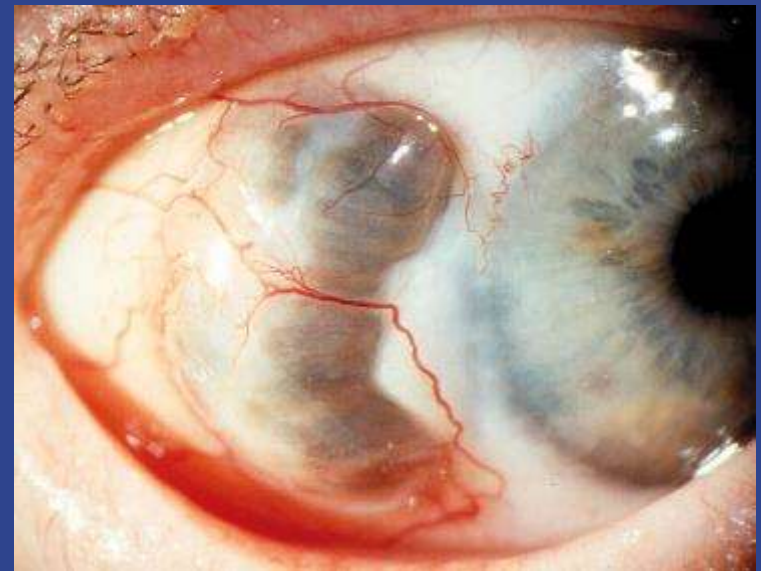
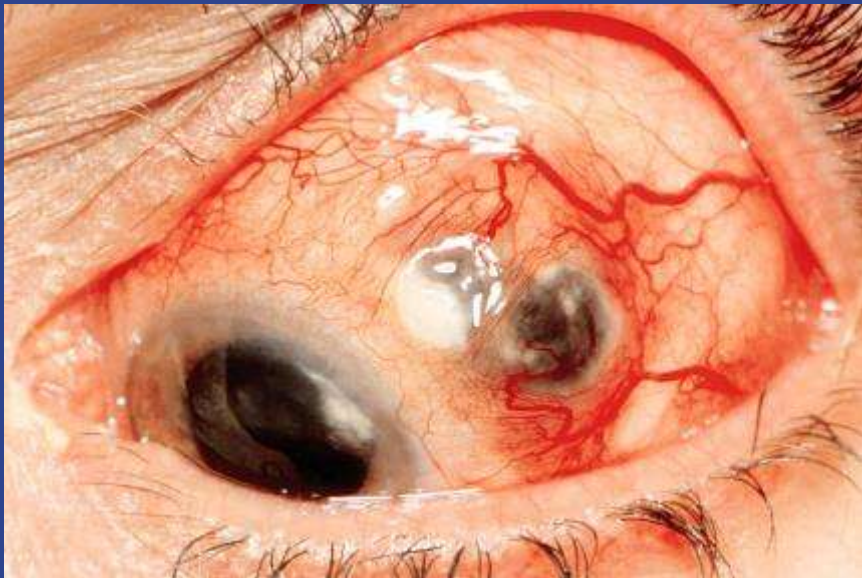


Scleritis



- össz. scleritis 30 %-ban RA
- Gyulladással járó necrotizáló scleritis
- Gyulladással nem járó necrotizáló scleritis (scleromalacia perforans)

Scleritis esetén a RA súlyosabb lefolyású
(Scleritis – Wegener granulomatosis)



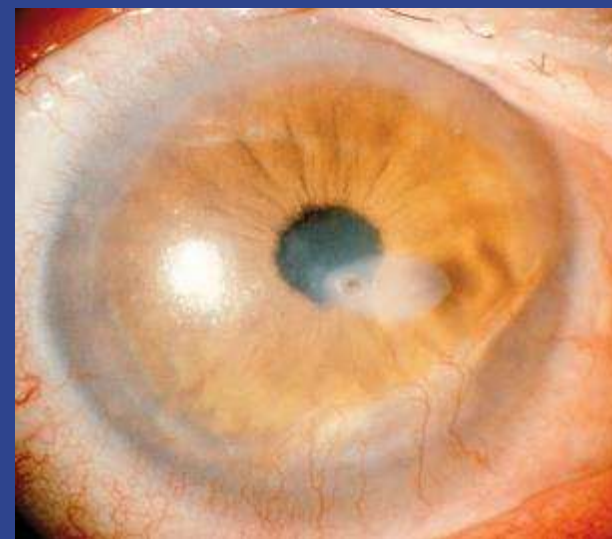
Rheumatoid arthritis



Keratoconjunctivitis sicca 15-25%

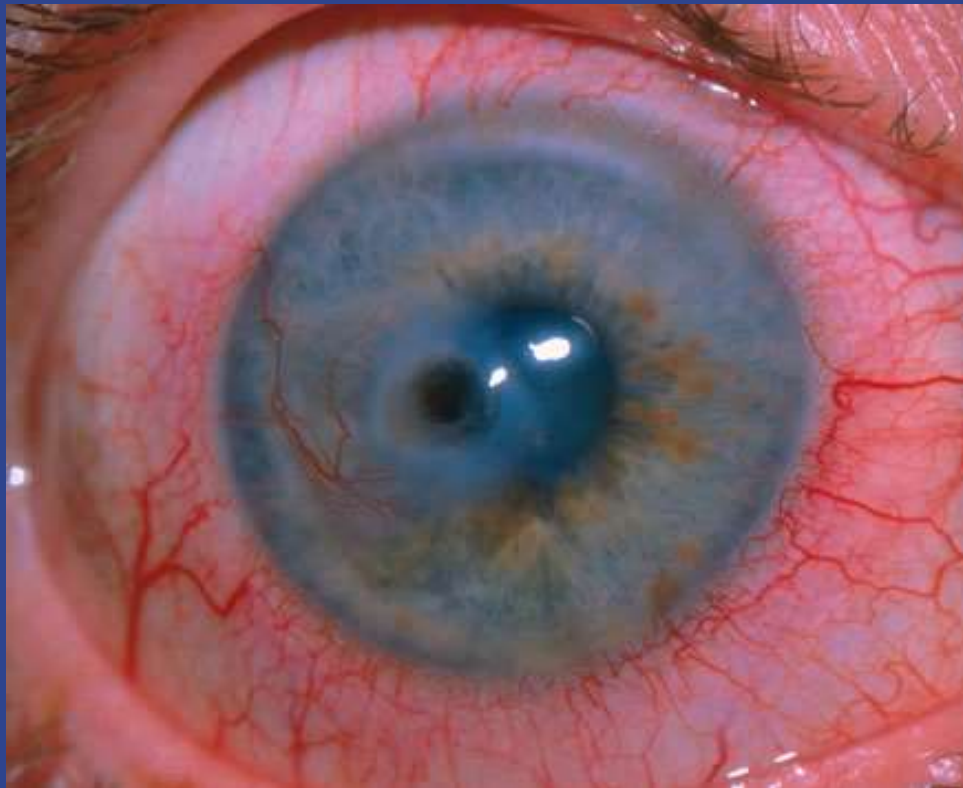
keratitis

limbalis kimélyülés

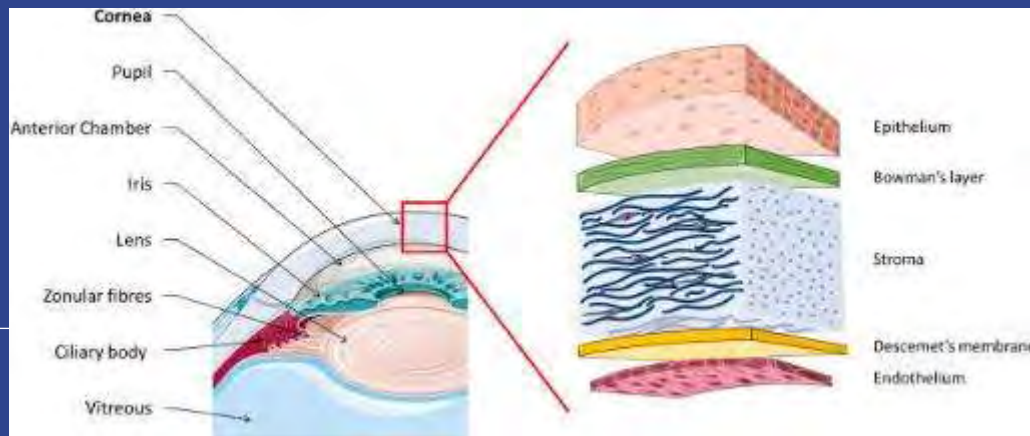


Epithel defektusok - keratitis

Gyakran társul: scleritis, episcleritis



Descemetocoele



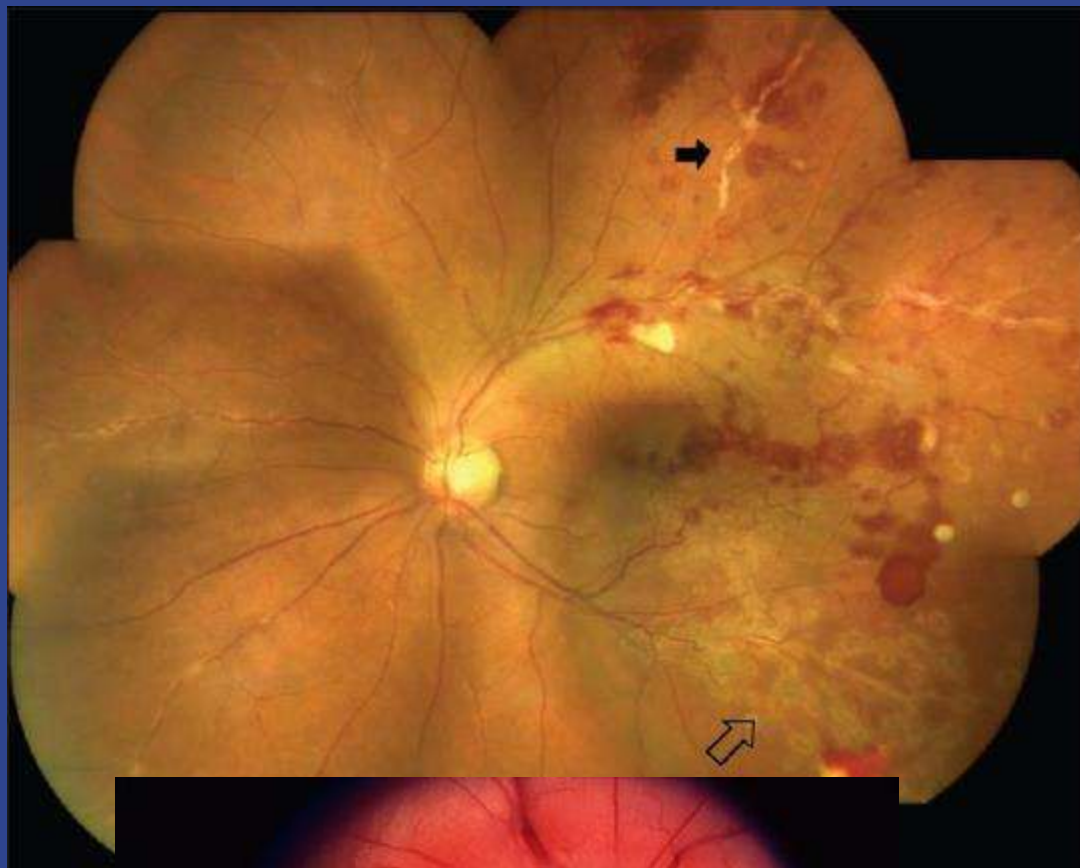
Behçet szindróma

- HLA B51, HLA B12-vel asszociált betegség
- leggyakoribb Japánban 1:10000, férfiaknál gyakoribb

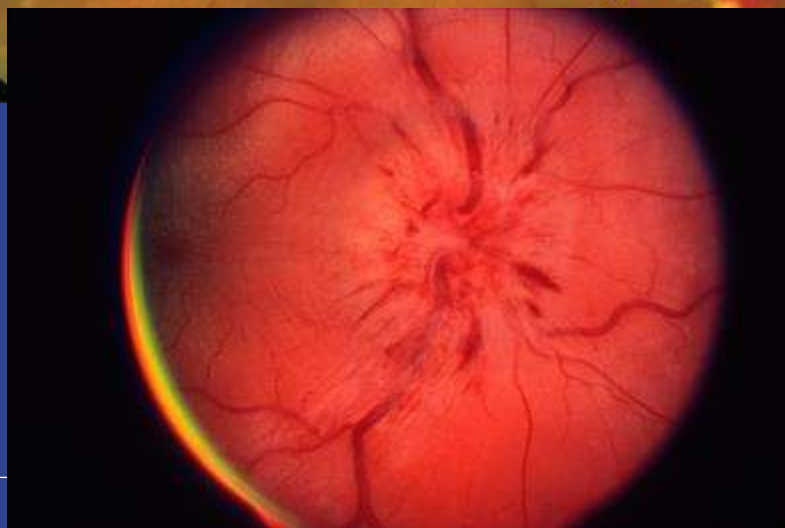
Tünetei:

- szájnyálkahártya fekélyek
- genitális fekélyek
- bőr elváltozások (erythema nod.)
- neurológiai eltérések
(meningitis, pszichés változások)
- **iridocyclitis hypopyonnal**
- conjunctivitis, episcleritis
- hátsó uveitis okklusív vasculitis
- neuritis





Retinális vasculitis



Systemás lupus erythematosus (SLE)

Előfordulás: nők, HLA DR2, DR3

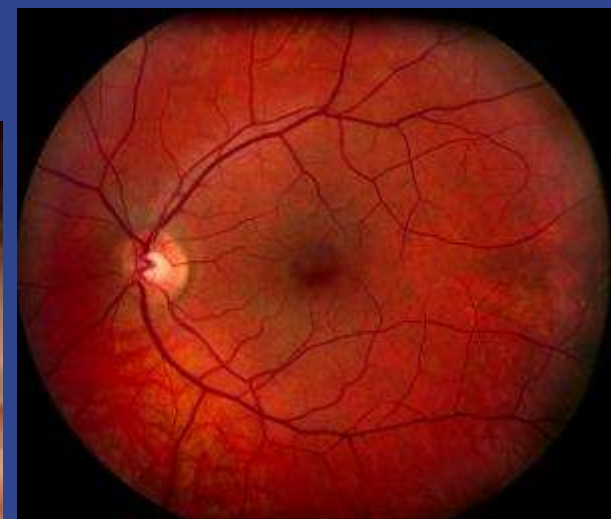
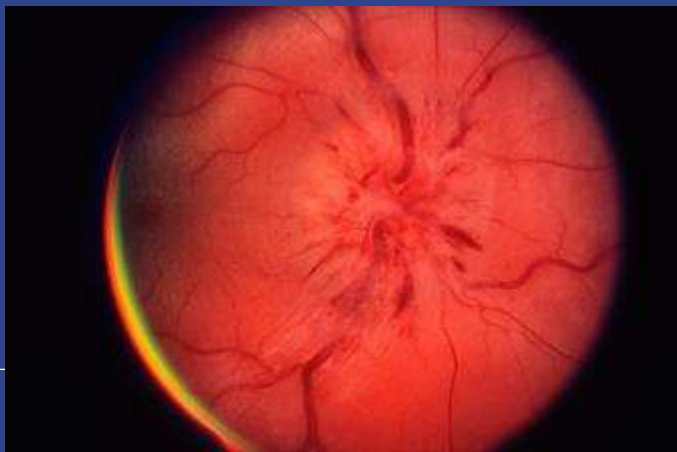
Klinikai jellemzői:

- Arc erythema (pillangószerű), discoid lupus, fotoszenzitivitás
- Arthritis
- Veseérintettség
- Serositis: pleuritis, pericarditis
- Neuro-psychiatriai szövődmények: epilepsia, psychosis
vascularis thromboembóliás események
- Immunológiai eltérések
- ANA

Szemészeti tünetek a kritériumok között nem szerepelnek,
5-10%-ban első tünetként is jelentkezhet



- Szemhéj erythema
- Keratoconjunctivitis sicca --- keratitis, felszínes keratopathia
- Madarosis
- Episcleritis, scleritis (nodularis) ---- aktivitásra utalhat
- Immunkomplex vasculitisek – retinában gyapottépés exsudatumok, ödéma, vérzés
- multifokális artériás elzáródások
- papillitis, neuritis retrobulbaris





Összefoglalás

- Uveitisek
- Episcleritis
- Scleritis
- Retinális vasculitisek - *immunológiai kivizsgálás*
- Szisztémás immunbetegségek - *szemészeti kivizsgálás*



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

