

A szem autoimmun betegségei

Szepessy Zsuzsanna

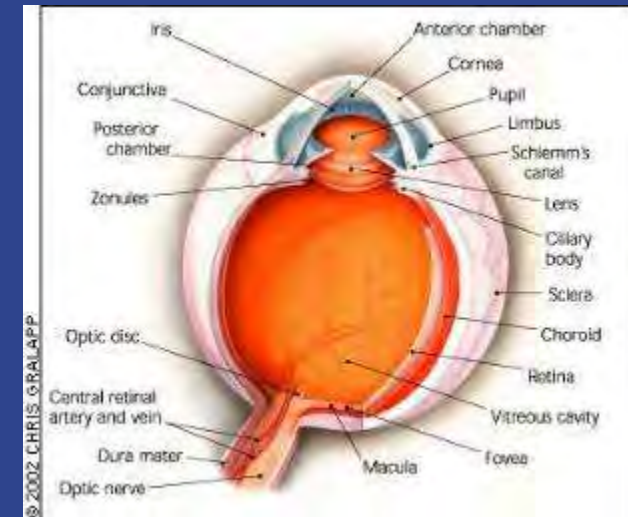
Szem - immunprivilegium

- 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

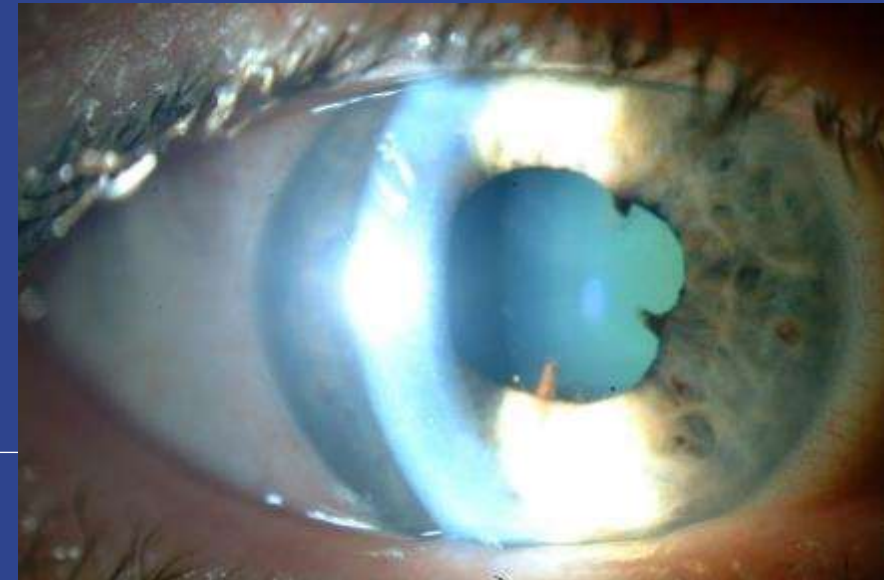
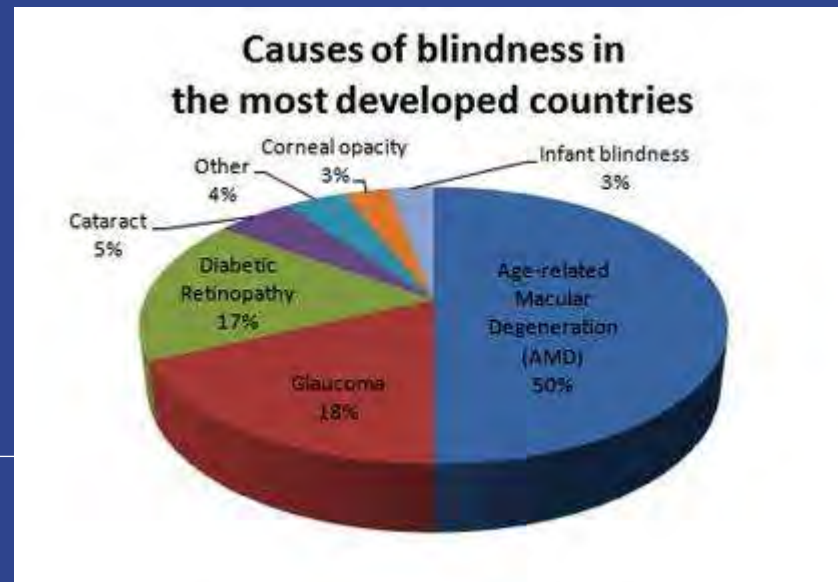
retinális vasculitis

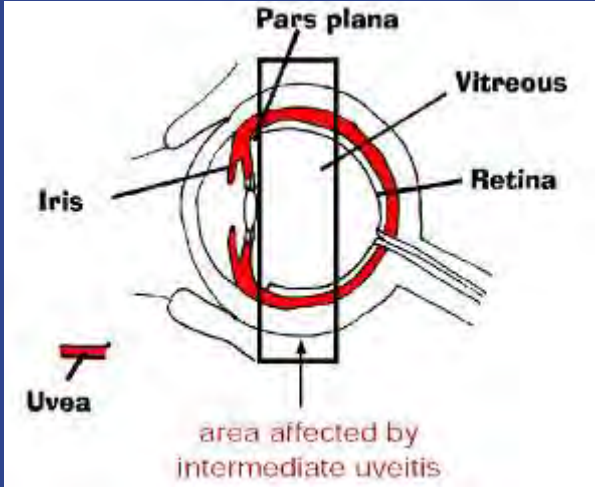
chorioiditis

chorioretinitis

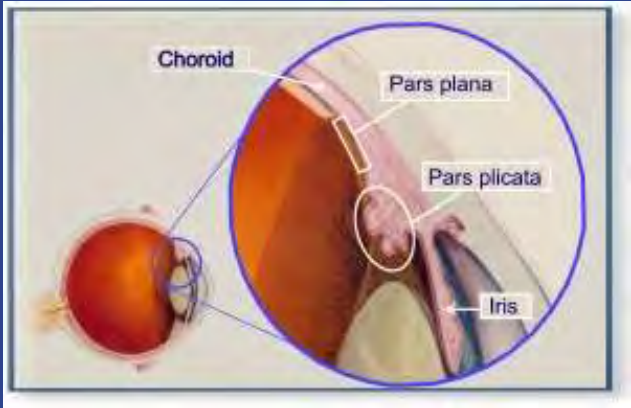
INTRAOCULÁRIS ELVÁLTOZÁSOK

- Az uveitis a világon, és hazánkban is az ötödik leggyakoribb vaksági ok
- Szövődményei jelentősen csökkenthetik a látóélességet és főleg a fiatal, keresőképes korosztályt érintik
- Szisztémás autoimmun betegségek állhatnak a háttérben, **interdiszciplináris** összefogást igényel a diagnosztikája és kezelése





Uveitisek csoportosítása



Heterogén
betegségcsoport

SUN Anatomic Classification of Uveitis			
Típusa	Gyulladás elsődleges helye		Előfordulása
Anterior uveitis	Iris, corpus ciliare elülső része	• Iridocyclitis	51.6–70.6%
Intermedier uveitis	Corpus ciliare hátsó része	• Pars planitis	12.2–13.0%
Posterior uveitis	Choroidea (+ retina) Üvegtest	• Choroiditis • Choirioretinitis • Vitritis • Retinochoroiditis • Retinitis • Neuroretinitis	14.6–19.4%
Panuveitis	Elülső csarnok, üvegtest, retina, choroidea		9.4–16.0%

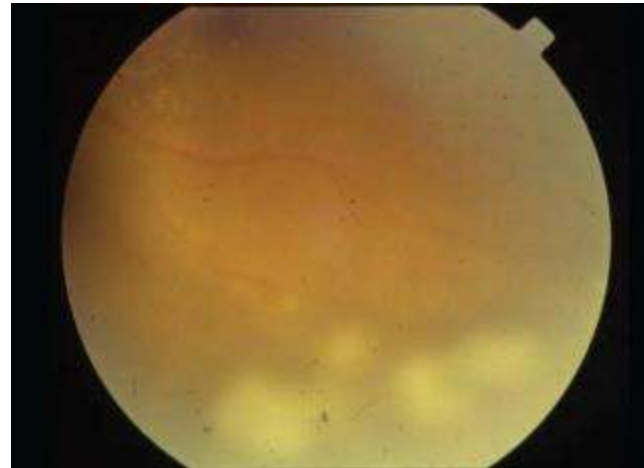
Uveitisek szubjektív tünetei

Elülső uveitis



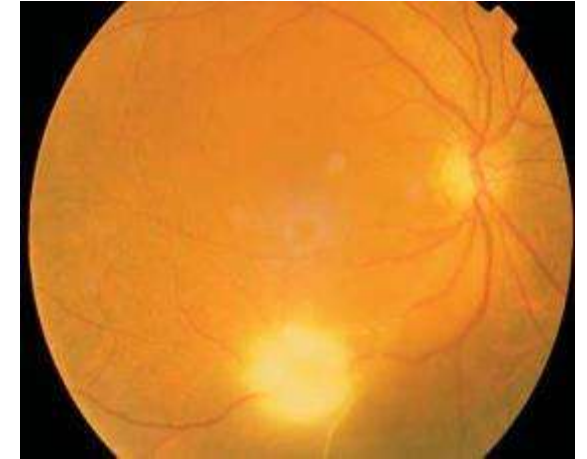
- fénykerülés (photophóbia)
- fájdalom
 - könnyezés
 - látásromlás
 - vörös szem

Intermedier uveitis



fájdalom, photophobia nincs!
látásromlás
úszkáló homályok látása
nincs vörös szem

Hátsó uveitis



Látásromlás, látótérkiesés
úszkáló homályok látása
micropsia, metamorphopsia
Tünetmentes (perifériás
elváltozás esetén)

Elülső uveitisek objektív tünetei



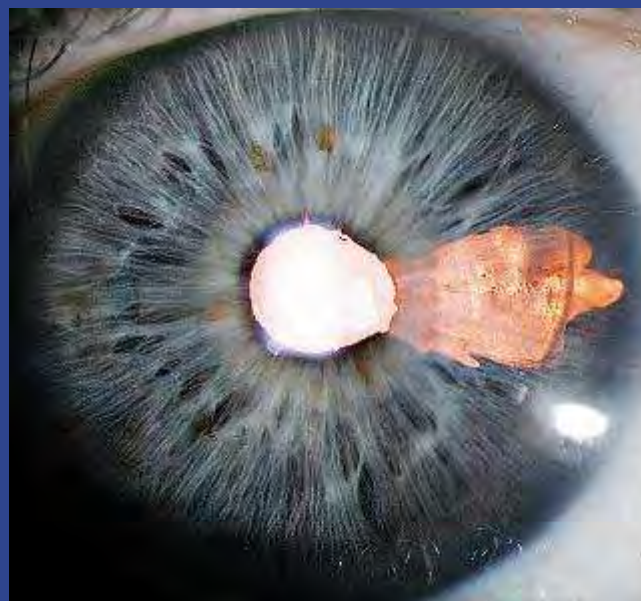
Ciliaris belövelltség



Hypopyon



Precipitátumok



Iris atrophia (herpes)

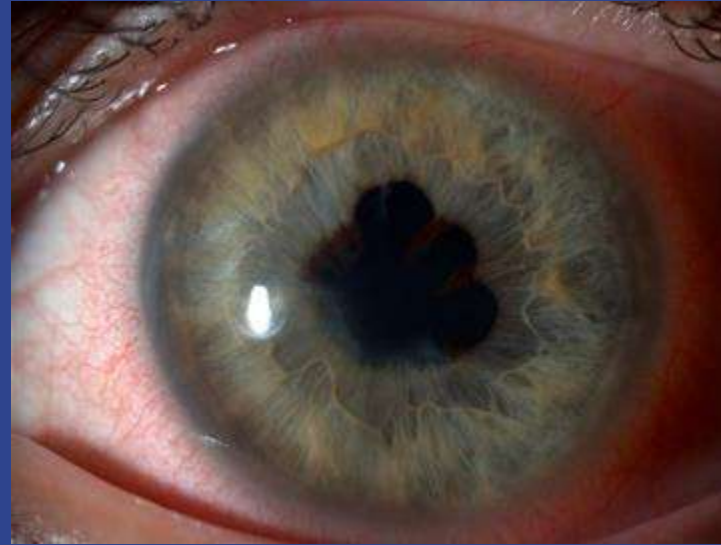


Iris csomók

Elülső uveitisek szövődményei

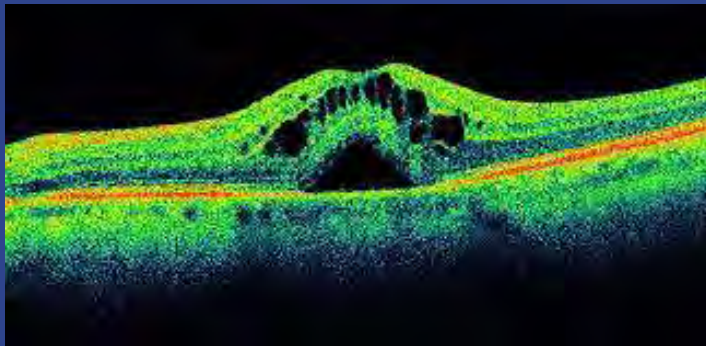


Katarakta



Hátsó synechiák

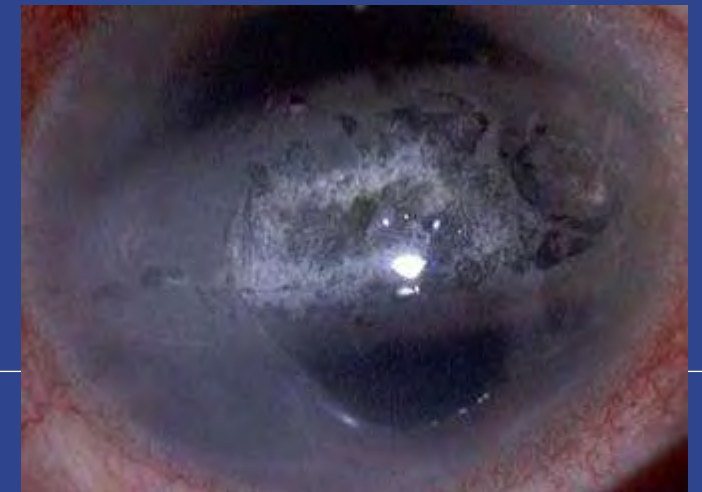
Band keratopathia –
opacitas zonularis



Maculaödéma - OCT



Iris neovascularizáció –
Secunder glaucoma



Elülső uveitisek etiológiája

- Szisztémás autoimmun betegségekhez társul
Szeronegatív spondylarthropathiák (40%):
Bechterew, psoriasis, gyulladásos bélbetegség,
reaktív arthritis

HLA-B27 pozitivitás AAU 40%

- **Juvenilis rheumatoid arthritis** (gyermekkori uveitisek 80%)

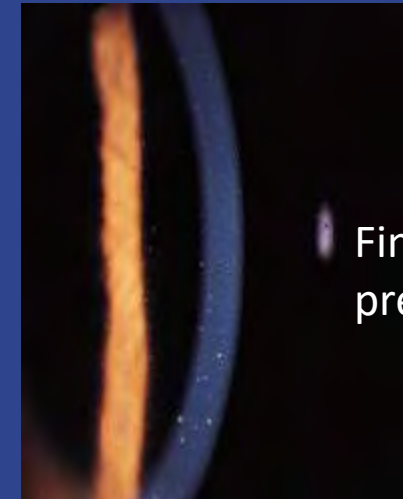


KRÓNIKUS ANTERIOR UVEITIS

- Fertőzőes eredet (vírusok: HSV, VZV, CMV)
- Speciális szemészeti kórképek pl Fuchs heterochromiás iridocyclitis



Hypopyon: Bechterew kórban gyakori



Finom, lisztszerű
precipitátumok





Szemész

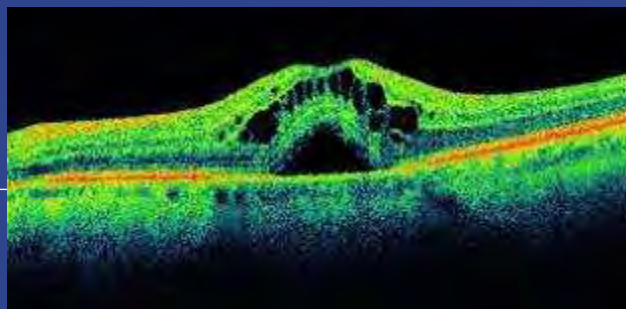
Konzultáció
Kollaboráció



Korai felismerés
Adekvát kezelés



Reumatológus
Gasztroenterológus



A spondylarthropathiák (SpA) klasszikus felosztása és alcsoportjai



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



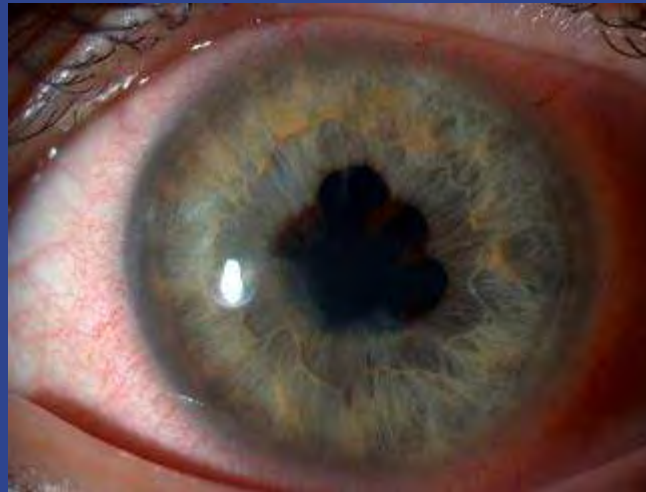
Reumatológia

Juvenilis rheumatoid arthritis

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

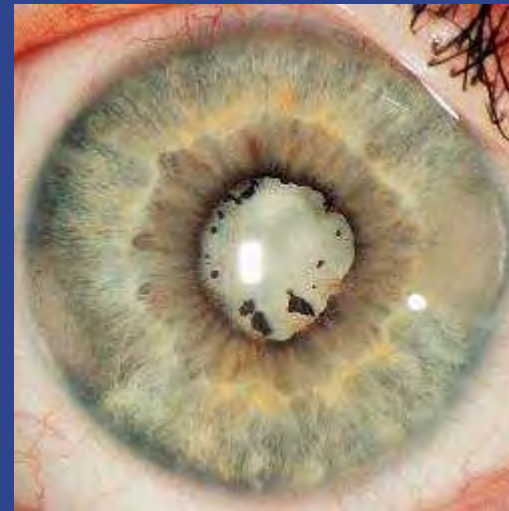
- Tünetzegény (**fénykerülés!**), **krónikus** elülső uveitis, mindkét szem érintett, lányokon gyakori, ANA pozitivitás
- **Acut recidiváló** elülső uveitis, HLA B27 pozitív, ANA negativitás

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



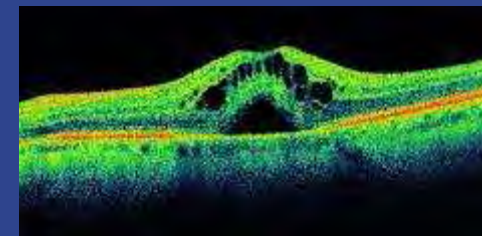
Alcsoport	Megnevezés	Uveitis típusa	ANA/HLA-B27 pozitivitás lehetősége
I.	Szisztémás arthritis	ritka	-
II.	Oligoarthritis	Krónikus anterior uveitis	ANA
III.	Polyarthritis RF negatív	Krónikus anterior uveitis	ANA
IV.	Polyarthritis RF pozitív	ritka	ANA
V.	Enthesitis asszociált arthritis	Akut anterior uveitis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



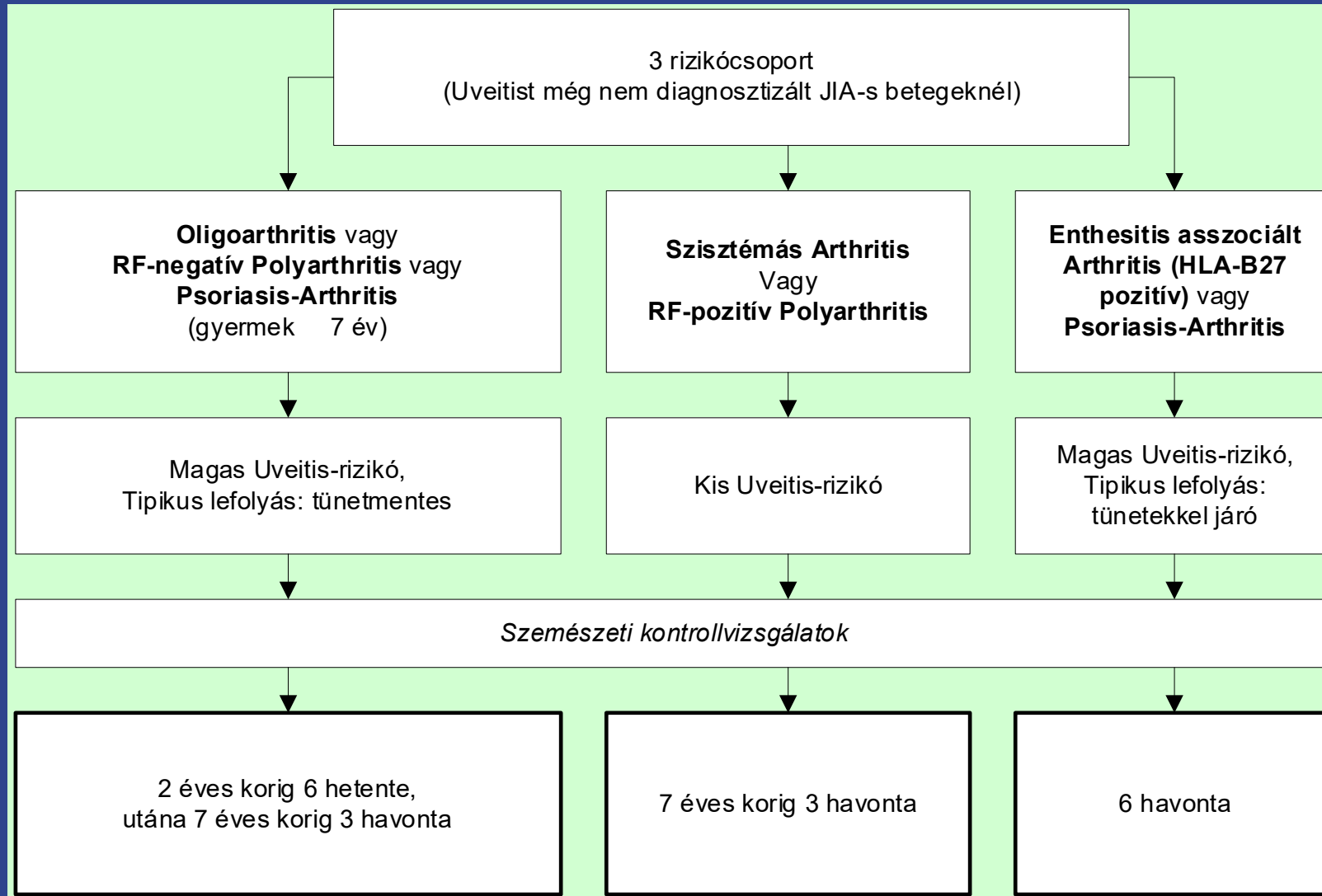
Magas uveitisrizikó	Alacsony uveitisrizikó
lány	fiú
6 évnél fiatalabb	6 évnél idősebb
oligoartikuláris kezdet	szisztémás
4 évnél rövidebb ideig	4 évnél hosszabb ideig
ANA pozitív	ANA negatív
RF negatív	RF pozitív

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)

Szemészeti kontrollvizsgálatok



Terápia:

biológiai terápia

sebészi terápia (katarakta, glaucoma) –
amblyopia veszélye gyermekeknél

Lokális kezelés - szemész

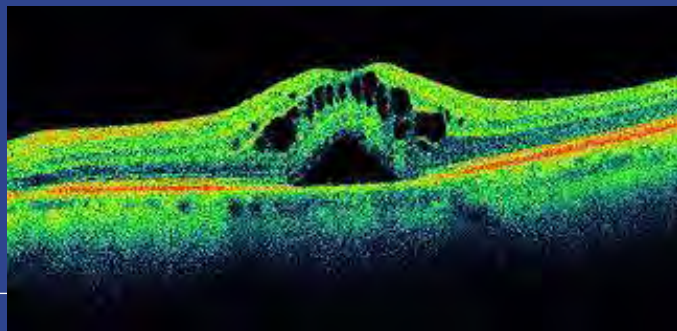
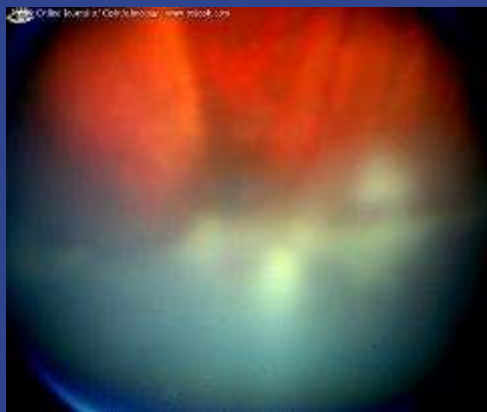
- Helyi szteroid (csepp, sconj, parabulb.)
STEROID RESPONDER! - szemnyomás mérése
- Rövid hatású pupillatágítók (pupilla nyugalomba helyezése, hátsó lenövések megakadályozása)

Intermedier és hátsó uveitisek etiológiája

Intermedier uveitis

az összes uveitises eset kb. 10%-a

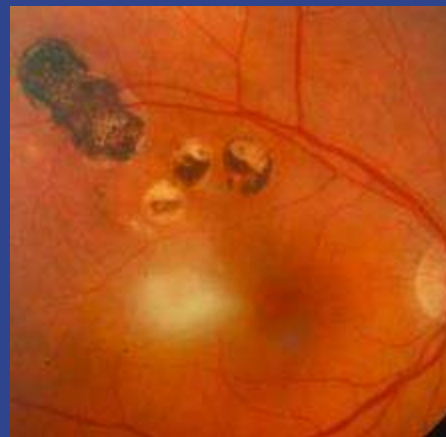
- Sclerosis multiplex
- Sarcoidosis
- Gyulladásos bélbetegségek



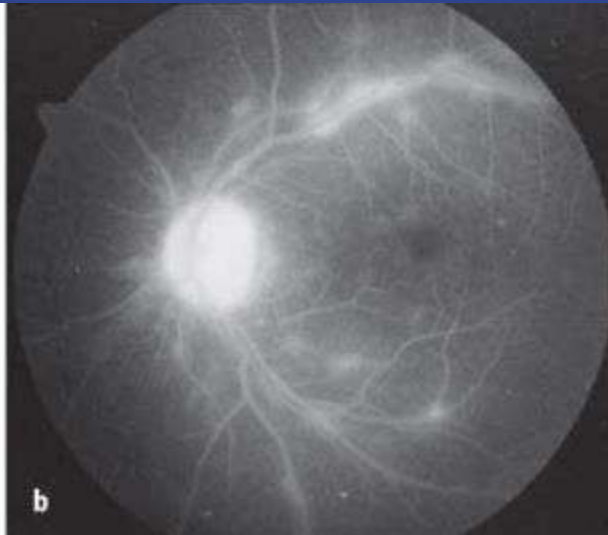
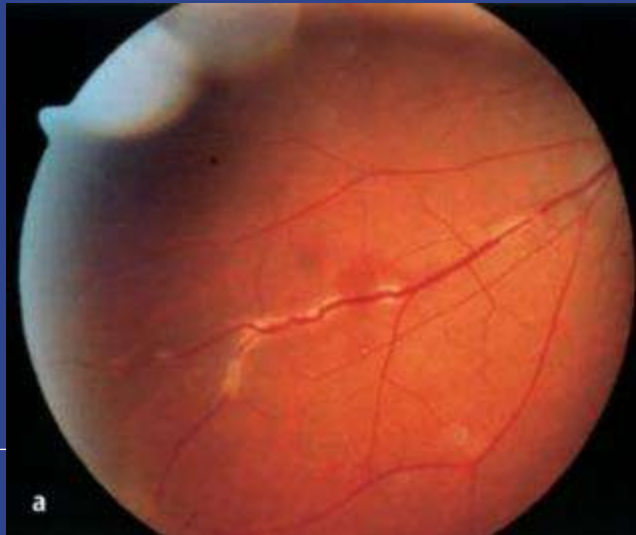
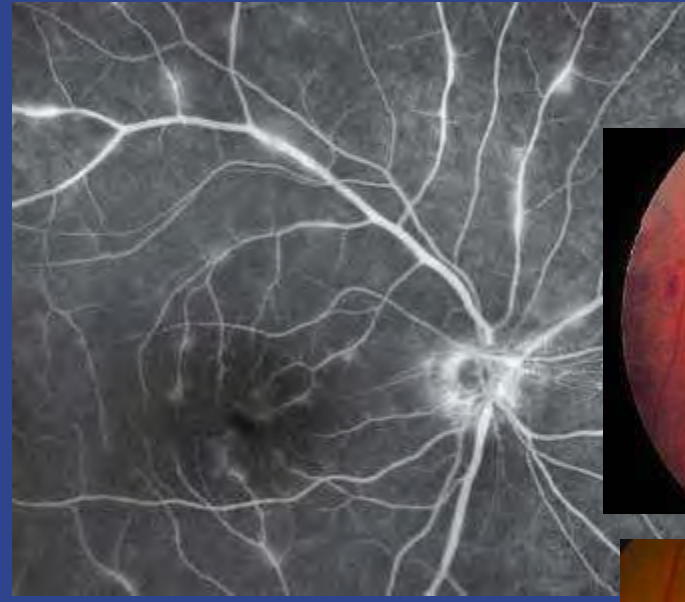
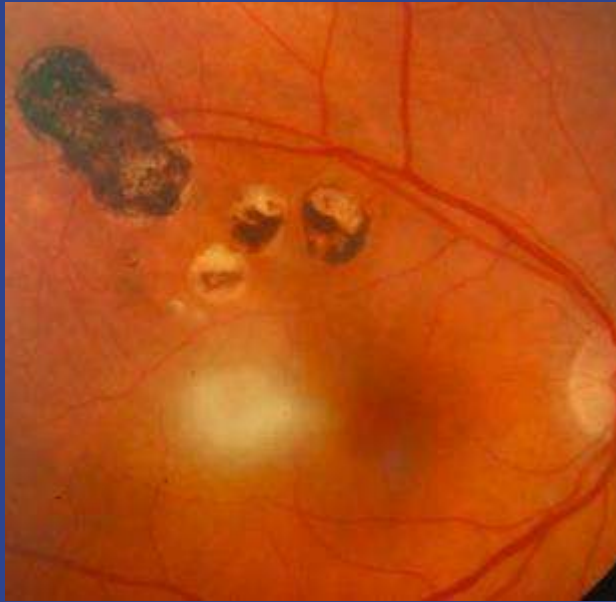
Hátsó uveitis

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 – interdiszciplináris összefogás

Szteroid implantátumok

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

Könnyen beadható

Biológiailag lebomló

Kis méretű

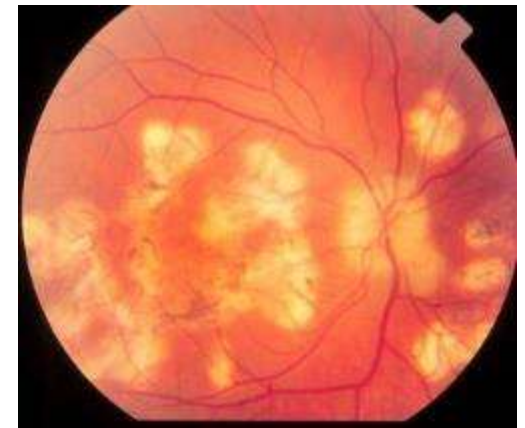
Hosszú időtartam

- vízdékes dexamethason szteroid implantatum
- 700 µg/nap
- biológailag lebomló implantatum (6 hónap)



White-dot szindrómák

- ritka, ismeretlen eredetű multifokális gyulladás a retina külső rétegei, a RPE és a chorioidea szintjében

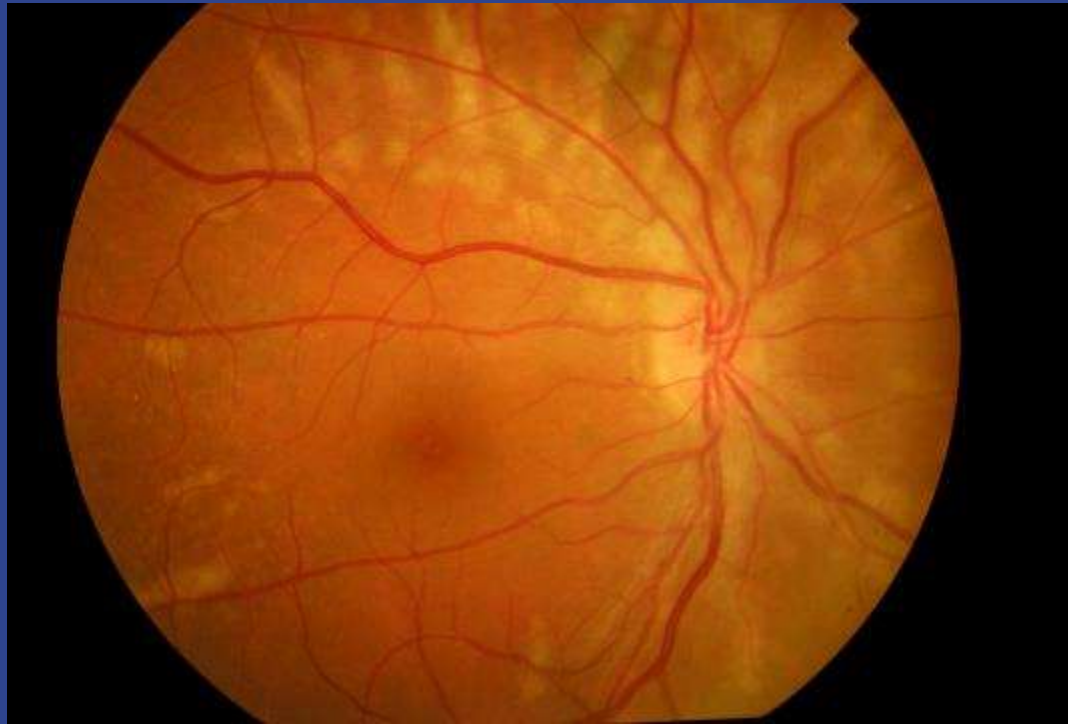


- első leírás: **1968 J.D. Gass:**



→ morfológia alapján akut poszterior multifokális plakoid pigment epitheliopathia

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%

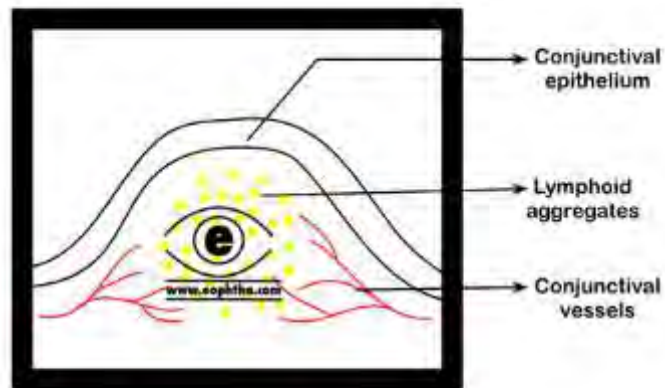
Conjunctivitis tünetei – 5V



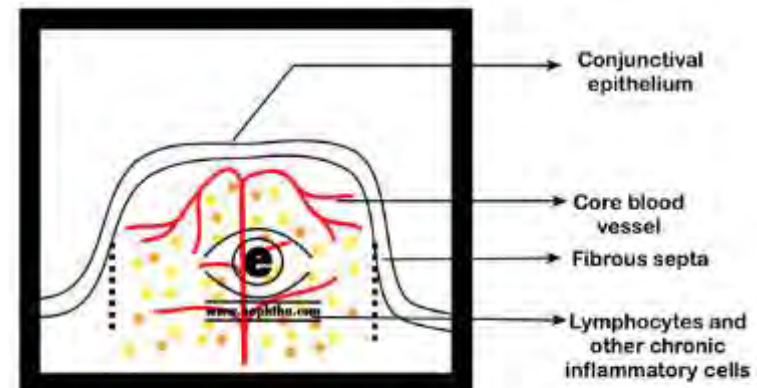
- Szubjektív
 - **Viszketés**, égés, szúrás, idegentest-érzés, fájdalom, fényérzékenység, könnyezés
- Objektív
 - **Vérbőség** – vörös szem
 - **Váladékozás**
 - **Vizenyős duzzanat** (oedema, chemosis)
 - **Kh. megvastagodás** (folliculusok, papillák)



Conjunctiva sejtes beszűrődése



Conjunctival Follicle



Conjunctival Papilla

Folliculusképződés

Alapszövetben nyiroksejt felszaporodás
- csomók (folliculus) képződnek

Papilláris hypertrophia

Conjunctiva ép adenoid tüszőiben
alakul ki lymphocytá felszaporodás

—

Papillák között ép szövet, papillák
felszínén tárgult kapillárisok



Folliculusképződés



Papilláris hypertrophia

Allergiás conjunctivitisek típusai

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

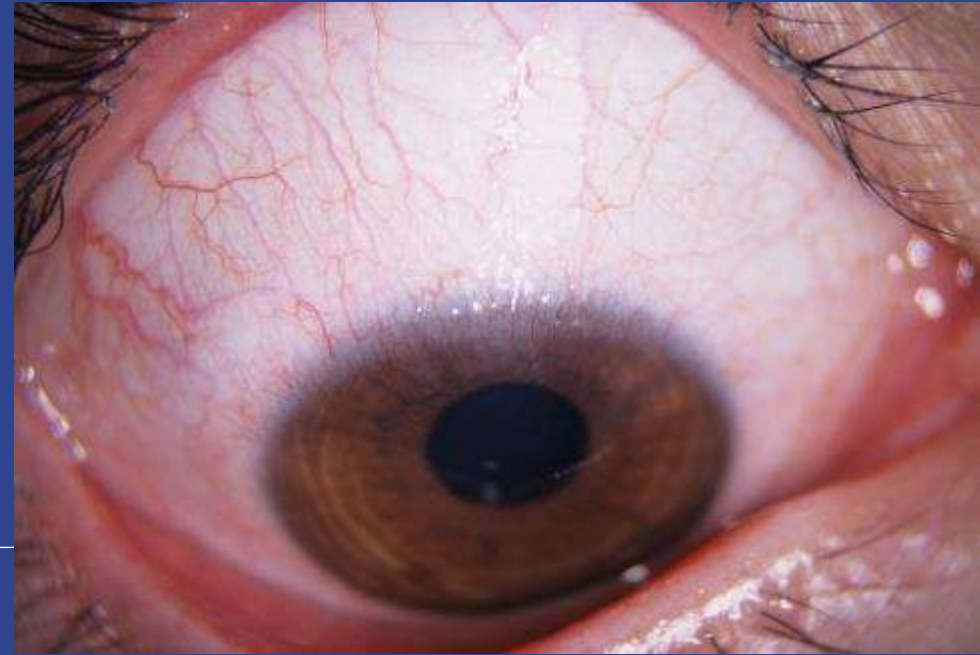


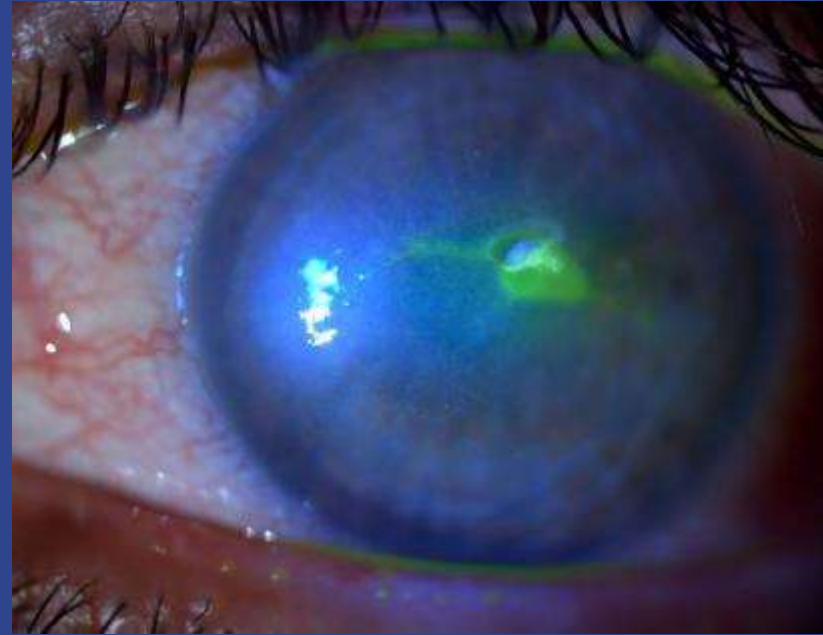
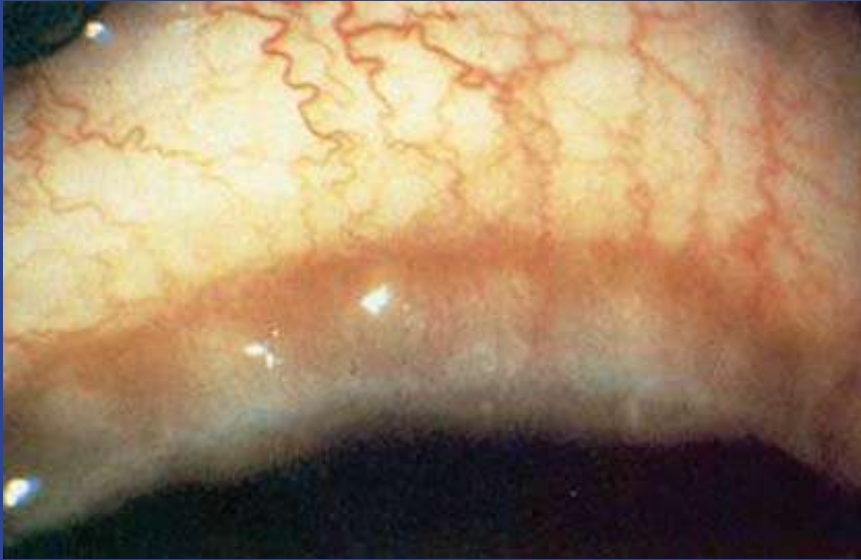
Conjunctivitis vernalis

- 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 vérbőséget	Spersallerg
Non-szteroid gyulladáscsökkentők	gátolják a prosztaglandin termelést	Voltaren Ophtha CD, Indocollyre
Kortikoszteroidok	csökkenti a prosztaglandin és tromboxán képződést, gátolja a leukocytá 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



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



I. Stádium



II. Stádium



III. Stádium



IV. Stádium

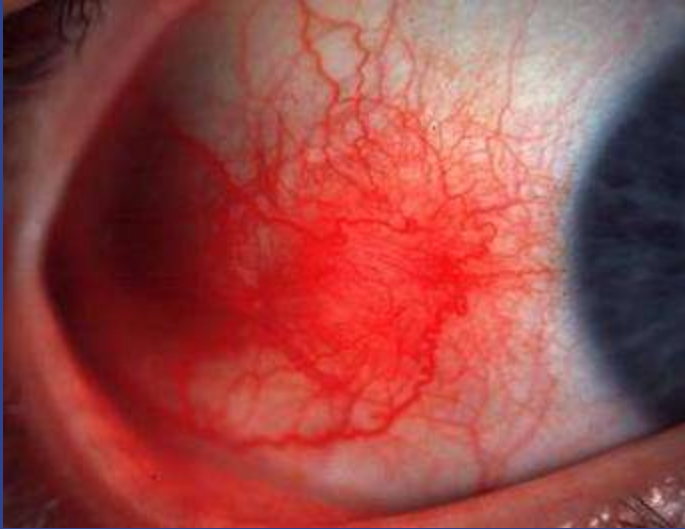
Terápia

- 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 - neuroophthalmológia	Proptosis/exophthalmos, keratitis, decreased visual acuity, reduced visual fields,
Myasthenia gravis	Diplopia, eyelid ptosis

Episcleritis

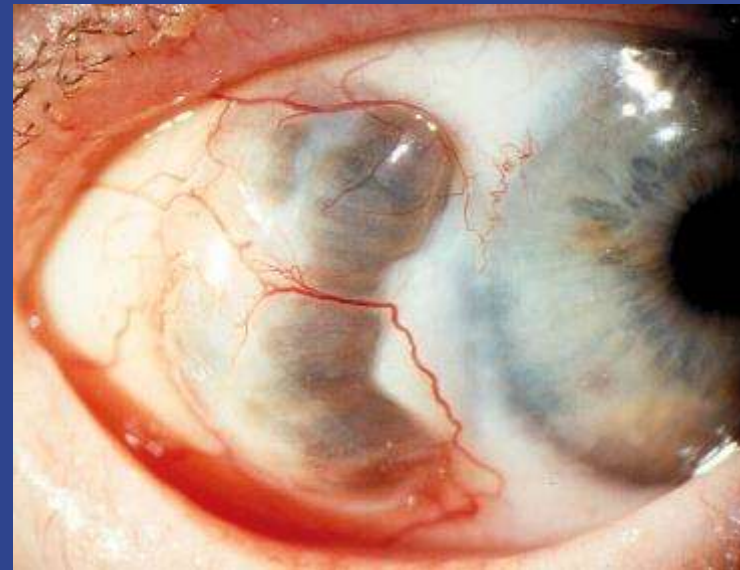
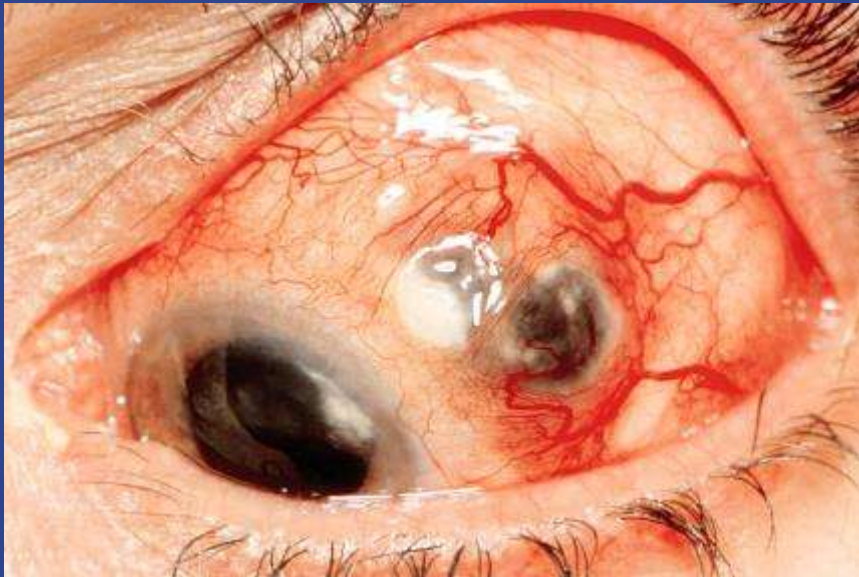


Scleritis



- 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

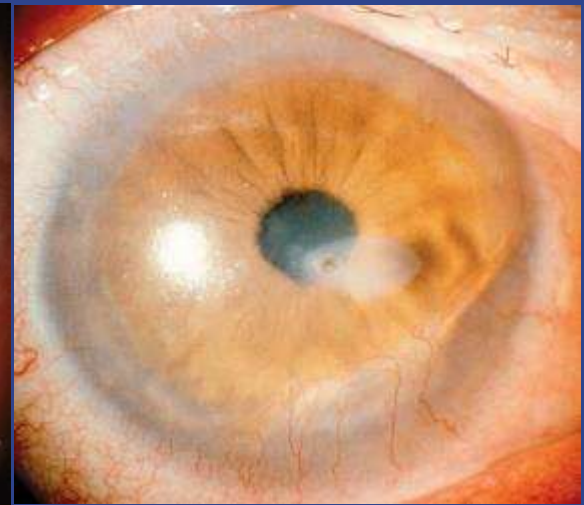


Keratoconjunctivitis sicca 15-25%

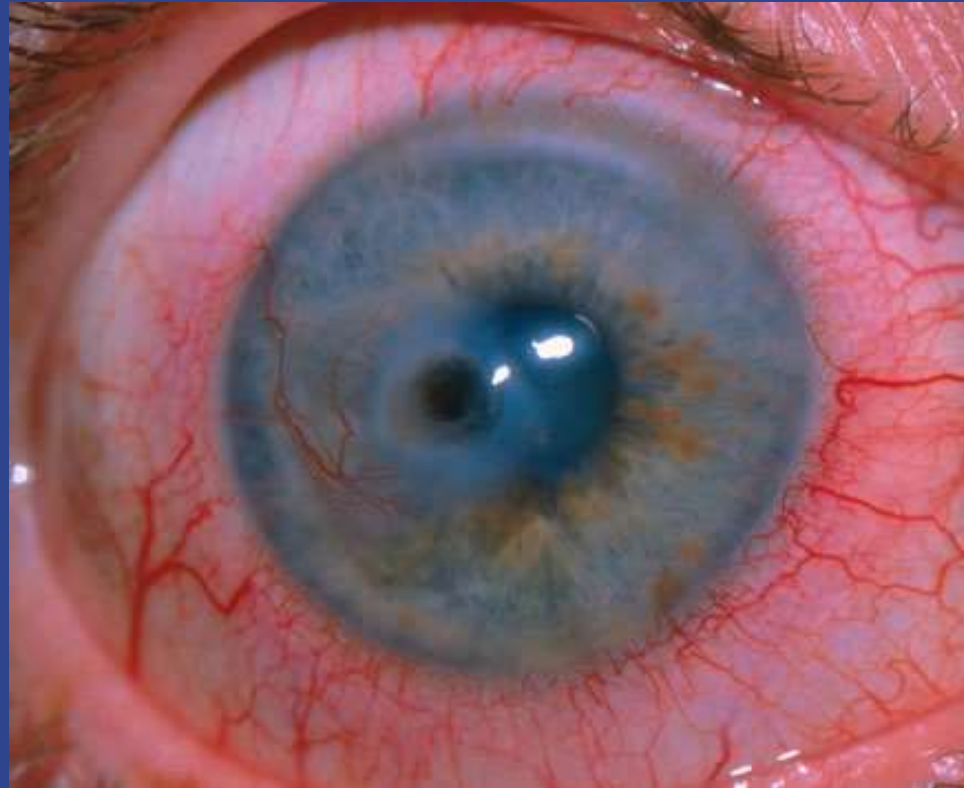
keratitis

limbalis kimélyülés

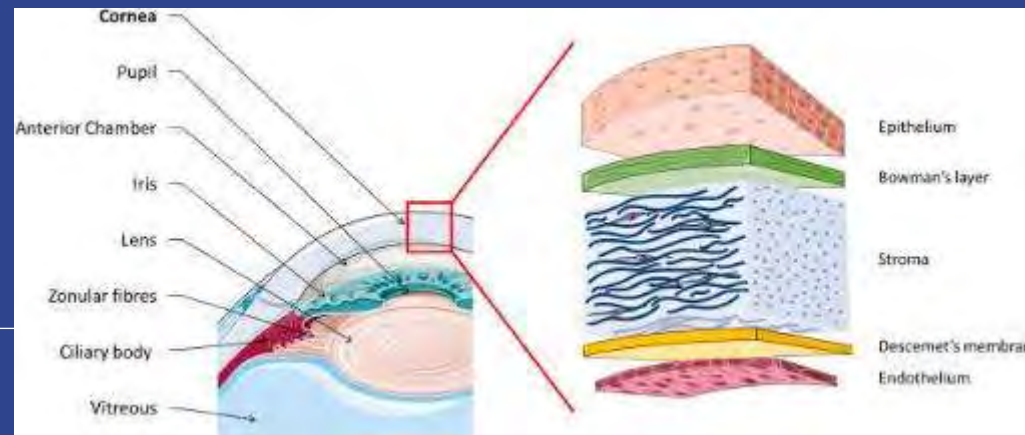
Epithel defektusok - keratitis



Gyakran társul: scleritis, episcleritis



Descemetocoele



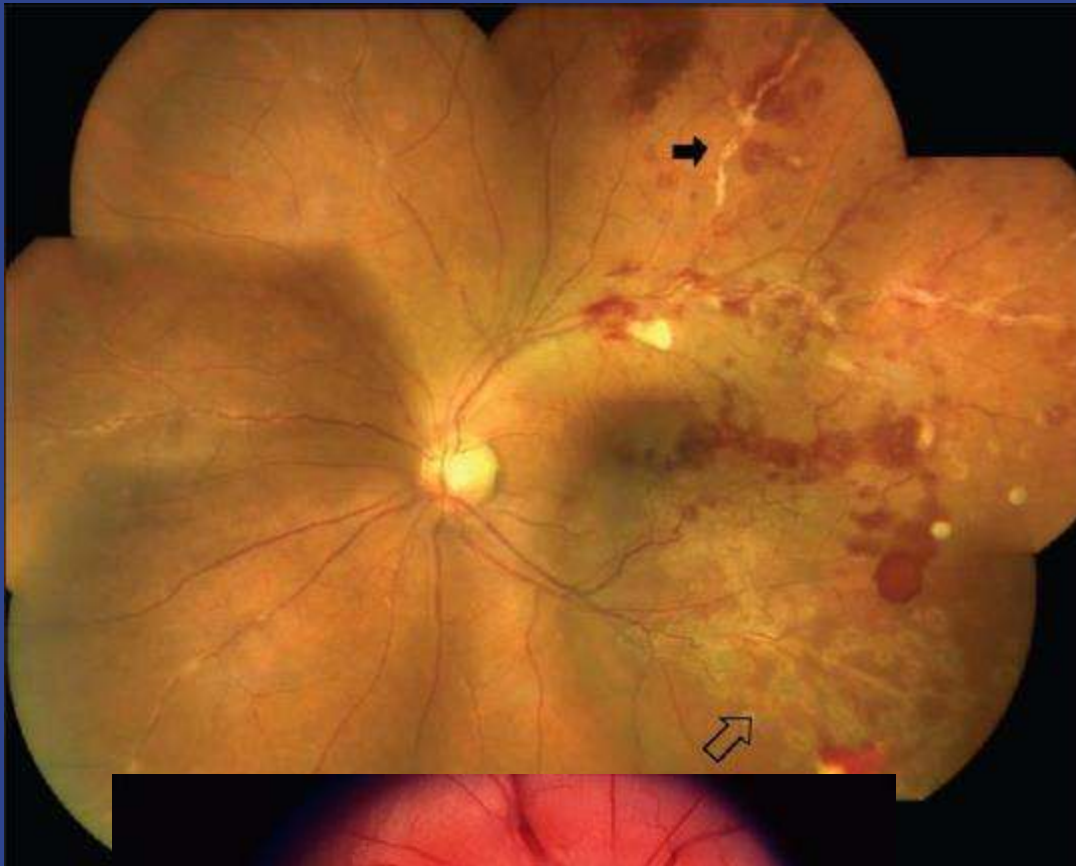
Behçet szindróma

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

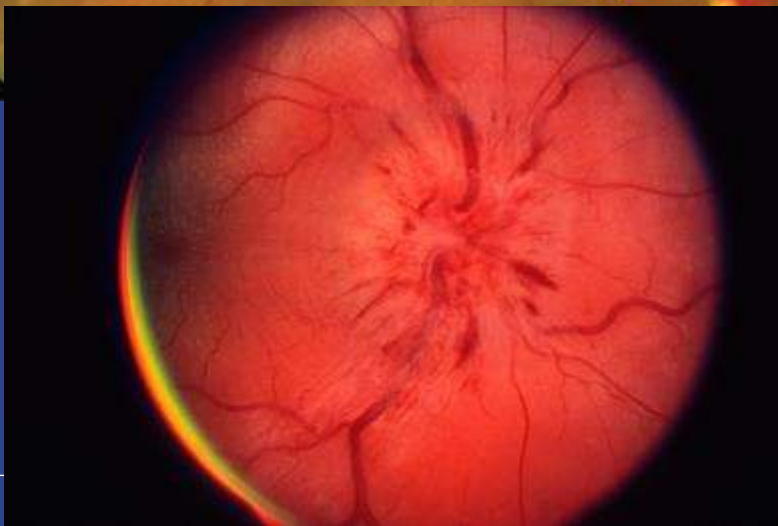
Tünetei:

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

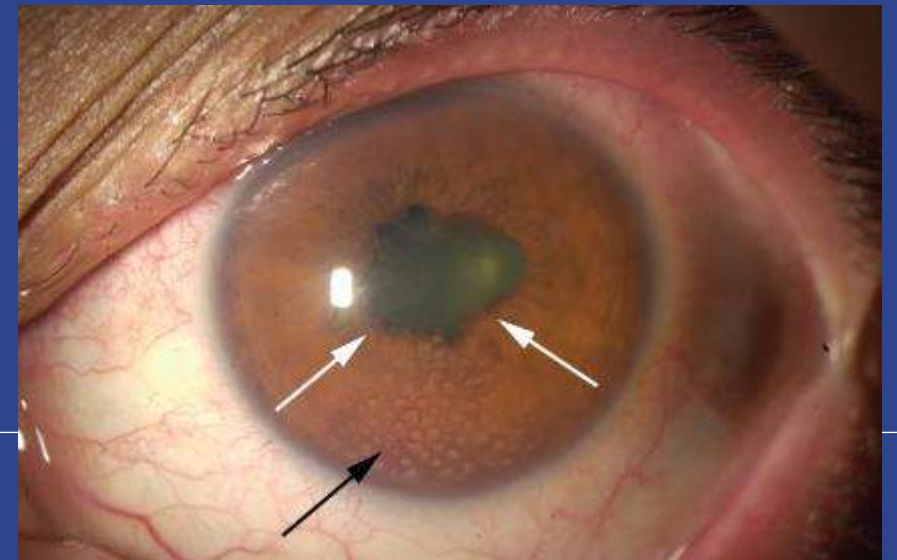
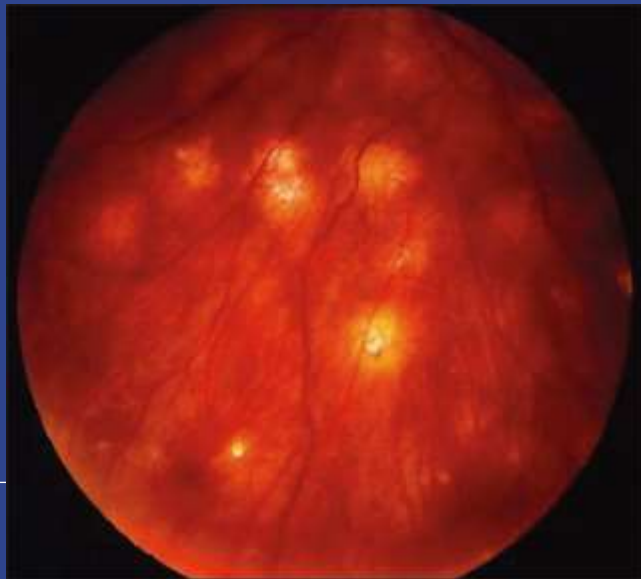




Retinális vasculitis



Sarcoidosis



Systemás lupus erythematosus (SLE)

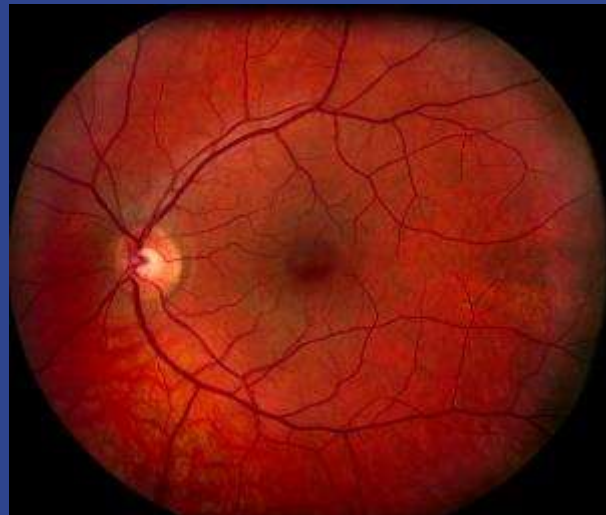
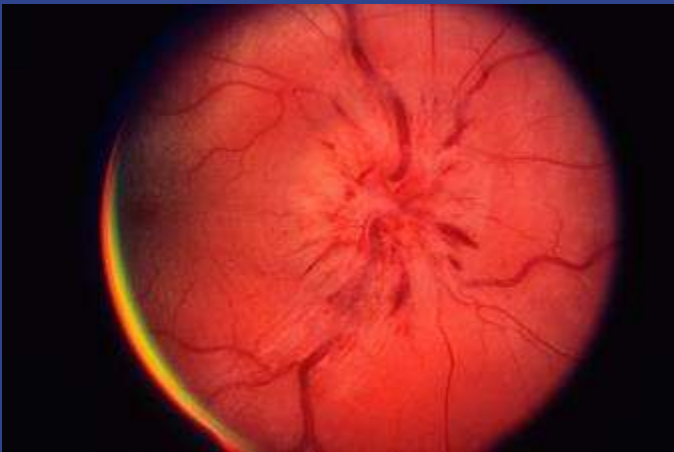
Előfordulás: nők, HLA DR2, DR3

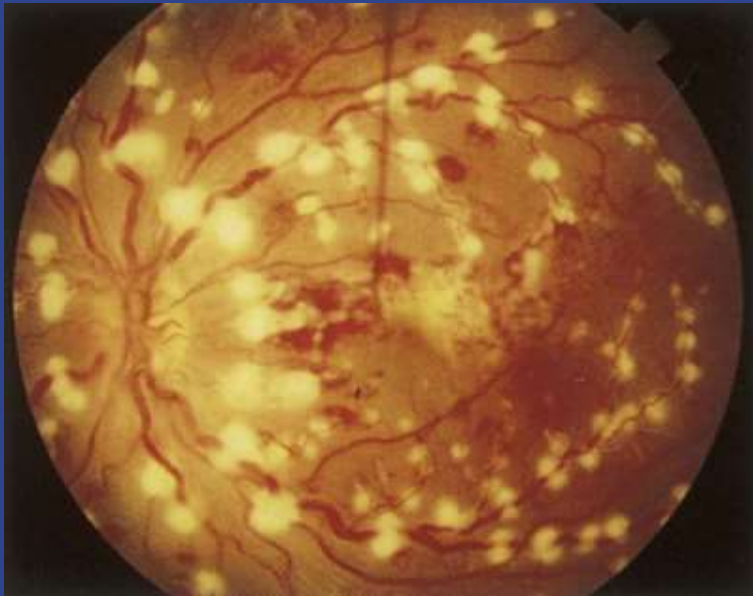
Klinikai jellemzői:

- 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
-
- papillitis, neuritis retrobulbaris





- Immunkomplex vasculitisek – retinában gyapottépés exsudatumok, ödéma, vérzés
- multifokális artériás elzáródások



Összefoglalás

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

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

