

Autoimmun betegségek

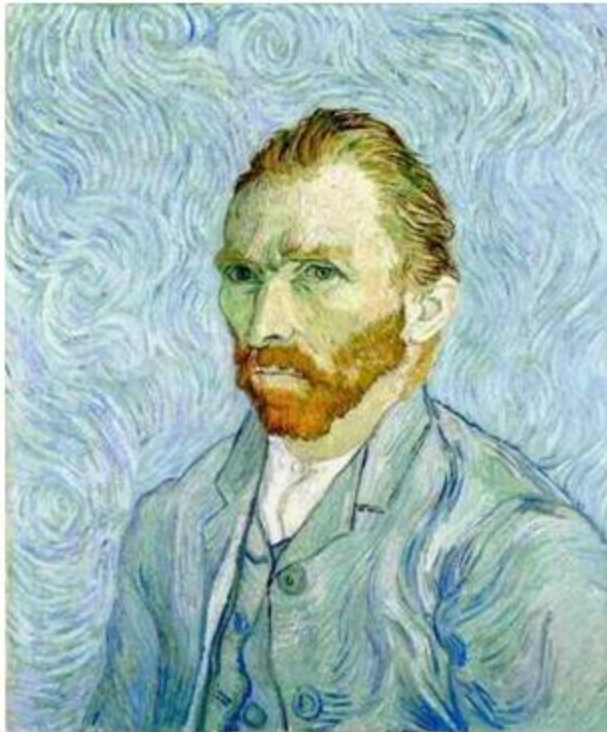
Dr. Kiss Emese



Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
Klinikai Immunológiai, Felnőtt- és Gyermekek Reumatológiai Osztály

SE Hallgatói előadás 2014.12.04.

Az immunrendszer feladata



Saját

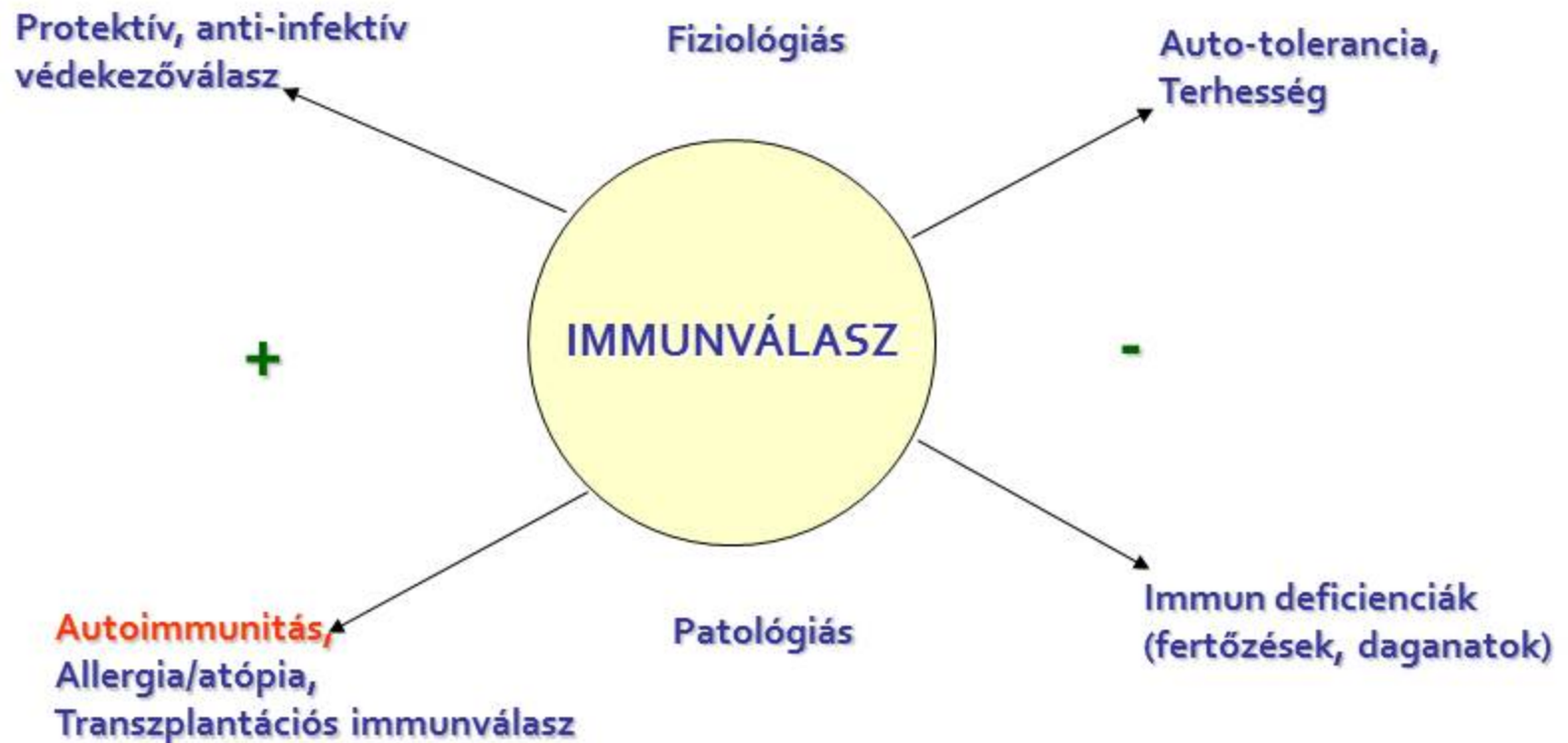


idegen:
fertőző ágens, allergén



megváltozott saját:
vírussal fertőzött sejt, daganat

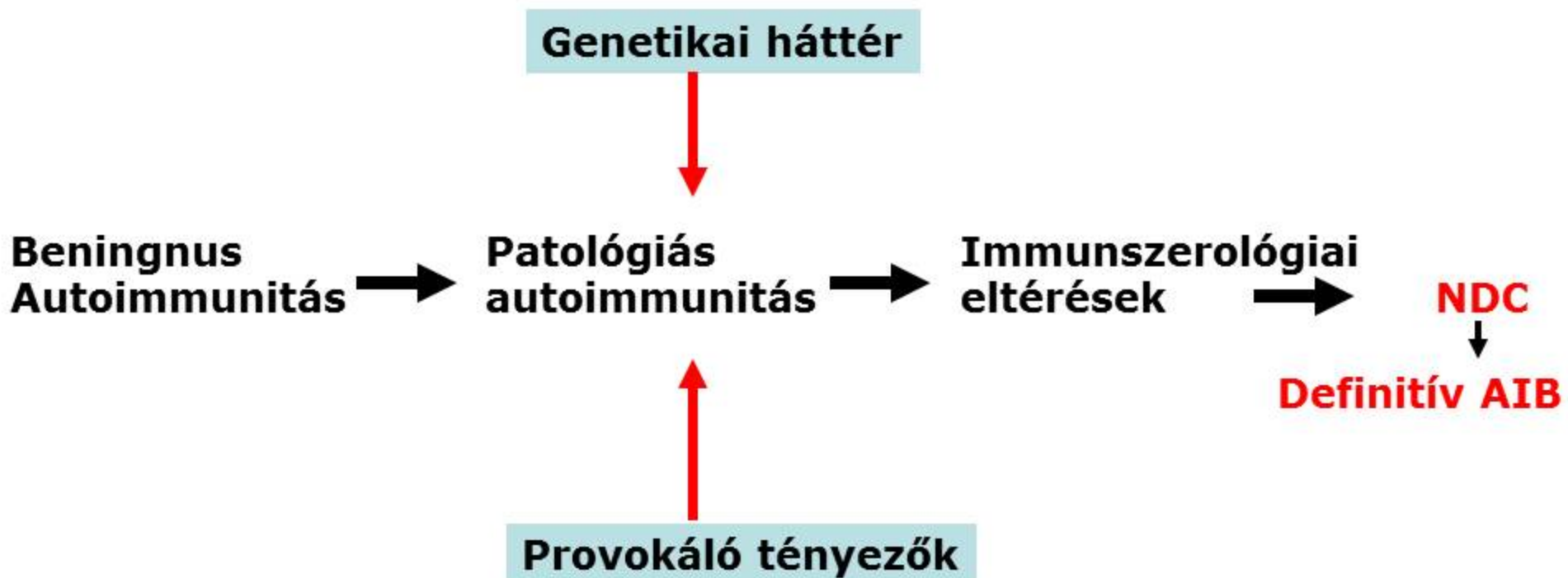
Immunológiai válasz lehetséges változatai



Autoimmun betegségek ismérve (Koch féle posztulátum)

- Autoantigénnel szembeni immunológiai reakció → funkcionális rendellenesség → betegség
- Állatmodellekben létre lehet hozni
- Autoreaktív B- vagy T-sejtekkel átvihető
- Jellegzetes szövettani eltérések

Az autoimmun betegségek evolúciója és etiopathogenesisise



A genetikai meghatározottság jelentősége

- Hajlamot teremt adott autoimmun betegségre.
- Összefüggést mutat a betegség egyes klinikai szövődményeivel.
- Meghatározza az autoantitest profilt.
- Jellemző lehet egy betegség eltérő sajátosságú alcsoportjaira.
- Összefügghet a kórkép súlyosságával.

Trigger tényezők csoportosítása

- Fizikai tényezők (pl.: hideg, UV sugárzás)
- Kémiai hatások (pl.: szerves oldószerek, gyógyszerek)
- Hormonális hatások (ösztrogén túlsúly, hyperprolactinaemia)

Autoimmun betegség:

**autotolerancia elvesztése
klinikai következménnyel**

Az autoimmun betegségek rendszerezése

Szisztémás Sejt-specifikus

SLE
PM/DM
RA
PSS
Sjögren sy
MCTD
NDC
Vasculitis
APS

PBC
Polychondritis
MS
Uveitis
ITP
AIHA
Immune neutropenia

Szerv-specifikus

Myasthenia gravis
Pemphigus
CAH
Hashimoto-thyreoiditis
Basedow-Graves's dis.
IDDM

Szisztémás Autoimmun Betegségek Általános Sajátosságai

- ◆ **Női dominancia**
- ◆ **Genetikai predispozíció**
- ◆ **Családi halmozódás**
- ◆ **Immunszerológiai eltérések**
- ◆ **Szteroidra adott kedvező válasz**

Autoimmun kórképek általános jellemzői

- **Diagnosztikai (klasszifikációs) kritériumok**
- **Eltérő alcsoportok**
- **Prognosztikai faktorok**
- **Aktív és inaktív szakaszok (remisszió-relapszus)**
- **Aktivitás és súlyosság**
- **Krónikus szervi károsodások**

Nem-differenciált Collagenosis (NDC) Undifferentiated Connective Disease (UCTD)

A poliszisztémás autoimmun betegségek korai fázisa

- Immunszerológiai eltérésekkel
és**
- Klinikai tünetekkel**

Szisztémás autoimmun kórképek korai tünetei

- ◆ **Polyclonal hypergammaglobulinaemia**
- ◆ **Autoantitestek**
- ◆ **Magas CRP és We**
- ◆ **Lymphocytás infiltratio az érintett szövetekben**
- ◆ **Immunkomplex depozitumok**
- ◆ **Serositis**
- ◆ **Arthralgia/arthritis**
- ◆ **Vasculitis**
- ◆ **Raynaud jelenség**



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



NDC

Kimenetele:

- ▶ 50-60% progresszió → differenciált autoimmun betegség kialakulása
- ▶ 30-40% NDC marad
- ▶ 10% Komplet remisszió



SLE

Definíció

- Multifaktoriális eredetű
- Szisztémás autoimmun megbetegedés
- Az immunrendszer működésének összetett zavara, gyulladás
- Sokféle autoantitest termelés
- Színes klinikai tünetek
- Hullámzó kórlefolyás

Provokáló tényezők SLE-ben

- Napfény/ UV sugárzás
- Gyógyszerek/ vegyszerek
- Stressz (testi, lelki, műtét!)
- Hormonok/Terhesség
- Fertőzések

EPIDEMIOLOGIAI ADATOK

Incidencia: 2-7/100.000/év

Prevalencia: 5-50-(100)/100.000

Nő:férfi arány: 9-10:1

**Első tünetek
jelentkezése:** 20-30 év



Az SLE klasszifikációs kritériumai az Amerikai Reumatológusok Kollégiumának (ACR) ajánlása szerint

1. Arc erythema
2. Discoid lupus
3. Photosensitivitás
4. Nyálkahártya fekélyek
5. Polyarthrititis
6. Nephropathia
 - a. proteinuria 0.5g/nap felett
 - b. cylindruria
7. Pleuritis/pericarditis
8. Neuropsychiátriai tünetek
 - a. epilepsia
 - b. psychosis

**4 vagy több kritérium tünet
jelentkezése a kórlefolyás során
biztosítja a diagnózist**

(M Hochberg, Arthritis Rheum. 40:1725,1997)

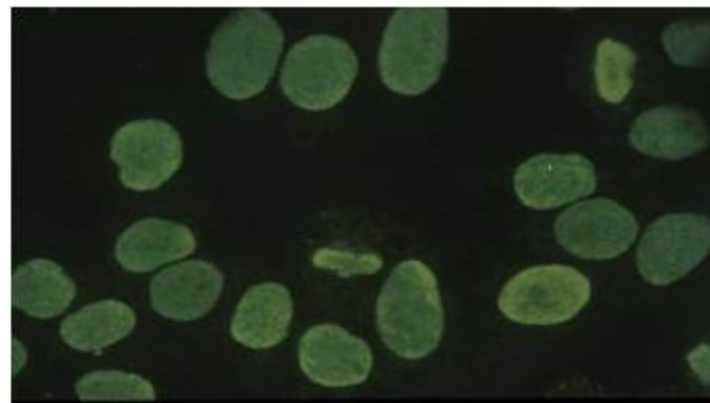
9. Haematologiai eltérések

- a. haemolyticus anaemia
- b. leukopenia (4.0 G/l)
- c. lymphopenia (1.5G/l)
- d. thrombocytopenia (100G/l)

10. Immunológiai eltérések

- a. anti-dsDNA pozitivitás
- b. anti-Sm pozitivitás
- c. anti-KL/LA pozitivitás

11. ANA pozitivitás



Az SLE SLICC/ACR 2012-es klasszifikációs kritériumai

Petri M et al: *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677-2686.

I. Klinikai Kritériumok

1. Akut cutan lupus:

- Pillangó erythema
 - Bullosus lupus
 - Toxicus epidermalis necrolysis
 - Maculopapularis rash
 - Fotoszenzitivitás
- VAGY : Szubakut cutan lupus

2. Krónikus cutan lupus:

- Discoid rash
- Lokalizált
- Generalizált
- Hypertrofiás (verrucosus) lupus
- Lupus panniculitis (profundus)
- Mucosalis lupus
- Lupus erythematosus tumidus
- Chillblain lupus
- Discoid lupus/lichen planus overlap

3. Nyálkahártya fekélyek:

- szájpádon
 - buccalisan
 - nyelven
- VAGY : az orrban

4. Nem heges alopecia (diffúz)

5. Synovitis:

- duzzadt, nyomás érzékeny
- több mint 2 ízületet érint,
- VAGY : reggeli legalább két ízületet érintő merevség

6. Serositis:

- a. Típusos pleuralis fájdalom ≥ 1 napig
VAGY : pleuralis folyadék VAGY : pleuralis dörzsölés
- b. Típusos pericardialis fájdalom ≥ 1 napig
VAGY : pericardiális folyadék
VAGY : pericardiális dörzsölés
VAGY : pericarditis elektrokardiográfiás jelei (kizárva egyéb pericarditis okot)

7. Veseérintettség:

≥ 500 mg/24ó

* Vizelet protein/kreatinine ráta
- (vagy 24 órás gyűjtött vizelet) alapján a fehérjeürítés

VAGY : az üledékben wt-k, cylinderek

8. Neurológiai tünetek:

- Epilepszia
- Pszichózis
- Mononeuritis multiplex
- Myelitis
- Perifériás vagy cranialis neuropathia
- Akut confusus állapot

9. Hemolitikus anemia

10. Leukopenia ($\leq 4,000/\text{mm}^3$ legalább egyszer)

VAGY: Lymphopenia ($\leq 1,000/\text{mm}^3$ legalább egyszer)

11. Thrombocytopenia ($\leq 100,000/\text{mm}^3$) legalább egyszer

II. Immunológiai Kritériumok

1. ANA pozitívítás

2. Anti-dsDNS antitest (legalább kétszerese a normál tartománynak)

3. Anti-Sm pozitívítás

4. Antifoszfolipid antitestek:

Pozitív lupus antikoaguláns

Fals-pozitív szifilis szerológiai teszt

Közepes vagy magas titerben pozitív anti-kardiopilin antitest (IgG, IgM vagy IgA)

Pozitív anti-béta2-glycoprotein I (IgG, IgM vagy IgA)

5. Alacsony komplement szintek

alacsony C3, C4, CH50

6. Direkt Coombs pozitívítás hemolízis jelei nélkül.

BŐRTÜNETEK OSZTÁLYOZÁSA

Lupus specifikus

A. Acut cutan LE /ACLE/

- Pillangó erythema
- Generalizált ACLE, photosens.

B. Subacut cutan LE /SCLE/

- Anularis
- Psoriasiform

C. Chronicus cutan LE /CCLE/

- Klasszikus discoid
- Hypertrophiás DLE
- Lupus panniculitis
- Mucosális ulceratio
- Egyéb (L.tumidus, Lichenoid)

Lupus aspecifikus

A. Cutan vasculáris tünetek

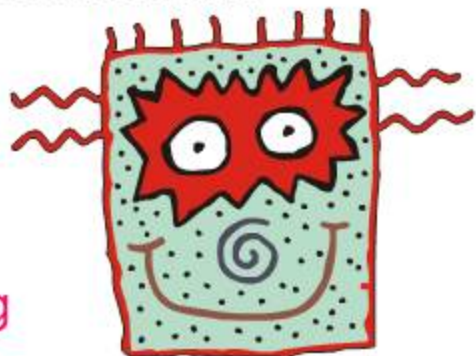
- Vasculitis
- Vasculopathia
- Raynaud syndroma
- Livedo reticularis

B. Nem heges diffúz alopecia

C. Urticaria

D. Erythema exsudativum multiforme

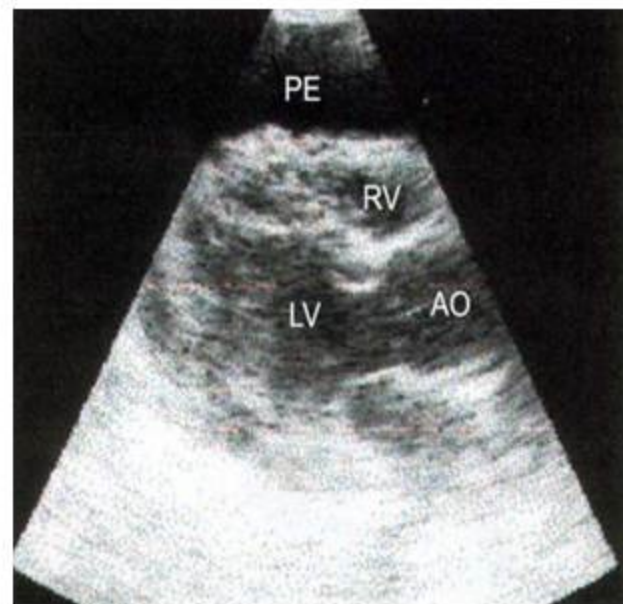
Prognosztikai jelentőség



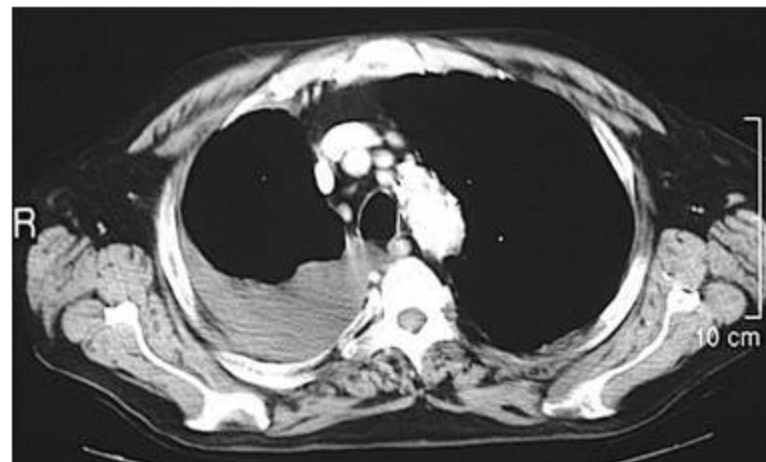




Pericarditis és pleuritis exsudativa



Pericardiális és pleurális folyadék



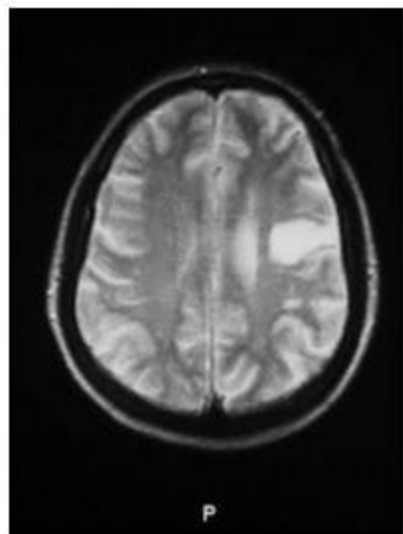
SLE: NEURO-PSZICHIÁTRIAI TÜNETEINEK NEVEZÉKTANA

CNS

- Asepticus meningitis
- Cerebrovascularis laesio
- Demyelinisatio syndroma
- Fejfájás (Migrén is)
- Chorea
- Myelopathia
- Epilepsia
- Psychosis
- Acut confusus állapot
- Cognitiv dysfunctio

PNS

- Acut Guillain-Barré sy.
- Autonom idegrendszer zavarai
- Mononeuritis simplex/multiplex
- Myasthenia gravis like
- Cranialis neuropathia
- Polyneuropathia



Veseérintettség

- **Későn okoz tüneteket!!!!**

- Magasvérnyomás/ödéma

- Labor:

- **Vizelet általános és üledék**

- Napi fehérjevesztés

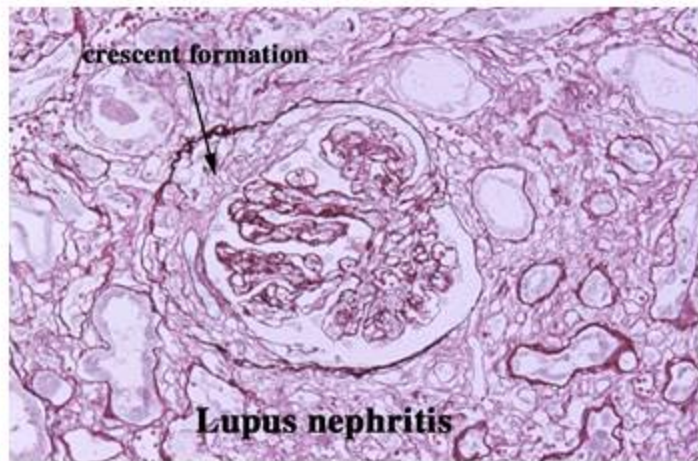
- Vese kiválasztás (GFR, kreatinin clearance)

- Vizelet mennyiség

- Vér: Na, K, Ca, Cl, KN, kreatinin, TP, Albumin,

- Vér: vérkép, We

- Biopszia



AUTOANTITESTEK TARGETJEI SLE-BEN

- Nukleáris antigének: ssDNS, dsDNS, hiszton (H1, H2A, H2B, H3, H4), Sm, RNP
- Citoplazmatikus antigének: SS-A (Ro), SS-B (La), riboszómális p-protein, ANCA (atípusos)
- Sejtfelszíni antigén: endotel, vörösvérsejt, granulocita, limfocita, vérlemezke felszíni antigének
- Egyéb antigének, plazmafaktorok: beta-2-glikoprotein I, foszfolipidek.

ALCSOPORTOK SLE-BEN

- **Neonatális LE* (aSSA, cong. szívblokk)**
- **Subacut cutan LE**
- **Gyógyszer-indukált LE**
- **Időskori SLE**
- **SLE szekunder APS-val**

SLE-T PROVOKÁLÓ GYÓGYSZEREK

a kockázat:

gyógyszer:

nagy

hydralazinok
procainamid
DPA

közepes

INH
hydantoinok
succinimidek

kicsi

sulphonamidok
penicillinek
phenothiasinok
thiouracil
oestrogének

SLE: Túlélés

5 éves túlélés	10 éves túlélés	Szerző	A publikálás éve
70%	53%	Kellum RE	1964
95%	92%	Fries JF	1974
97%	90%	Hochberg MC	1981
82%	71%	Ward MM	1995
93%	-	Abu-Shakra M	1995
95%	-	Cervera R	1999
97%	89%	Kiss E	1998

LEGGYAKORIBB HALÁLOKOK

- Veseelégtelenség
- Thromboemboliás szövődmények
- Akcelerált atherosclerosis
- Cardiovasculáris és cerebrovasculáris okok
- Infekciók
- Tumorok
- Neurológiai szövődmények

SLE és ATHEROSCLEROSIS

†44 év alatti nőknél az SLE 8x-ra emeli az acut cardiovascularis hospitalisatio rizikóját

(Ward MM. Arthritis Rheum. 42: 338-346, 1999)

†35-44 év közötti SLE-s nők esélye AMI-ra 52x-es azonos korú társaikhoz képest a Framingham studyból

(Manzi S et al. Am J Epidemiol. 145: 408-415, 1997)

ANTIFOSZFOLIPID SZINDRÓMA

DEFINÍCIÓ

Hughes GRV: BMJ 1287: 1088-99, 1983



Foszfolipid ellenes antitestek patológiai szerepével összefüggésbe hozható tünetegyüttes, melynek lehetséges klinikai manifesztációi artériás és vénás thrombosisok, ismétlődő vetélések és koraszülések egy meghatározott csoportja.

Az antifoszfolipid/protein kofaktor antitestek

Anti-kardiolipin

Anti- β 2-glikoprotein I

Lupus antikoaguláns

Anti-annexin V

Anti-protrombin

Anti-foszfatidil szerin

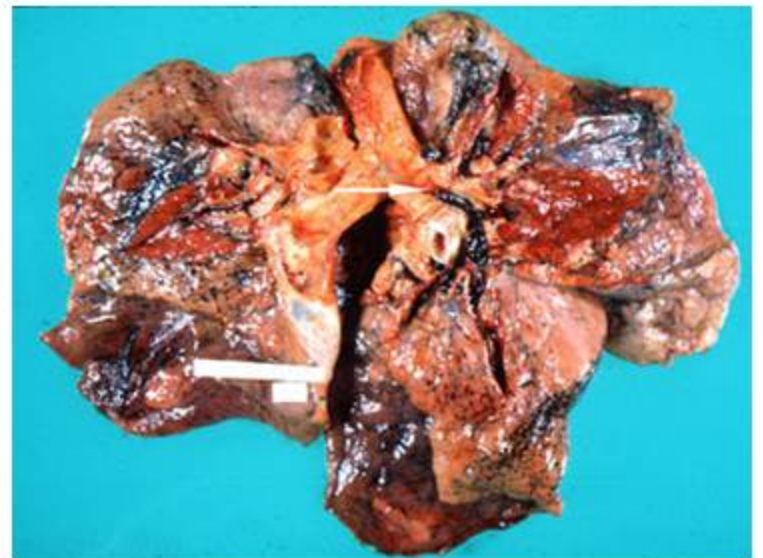
Az antifoszfolipid antitestek laboratóriumi diagnosztikája

1. Immunológiai szerológiai vizsgálat

2. Véralvadási tesztek (APTI, dRVVT)

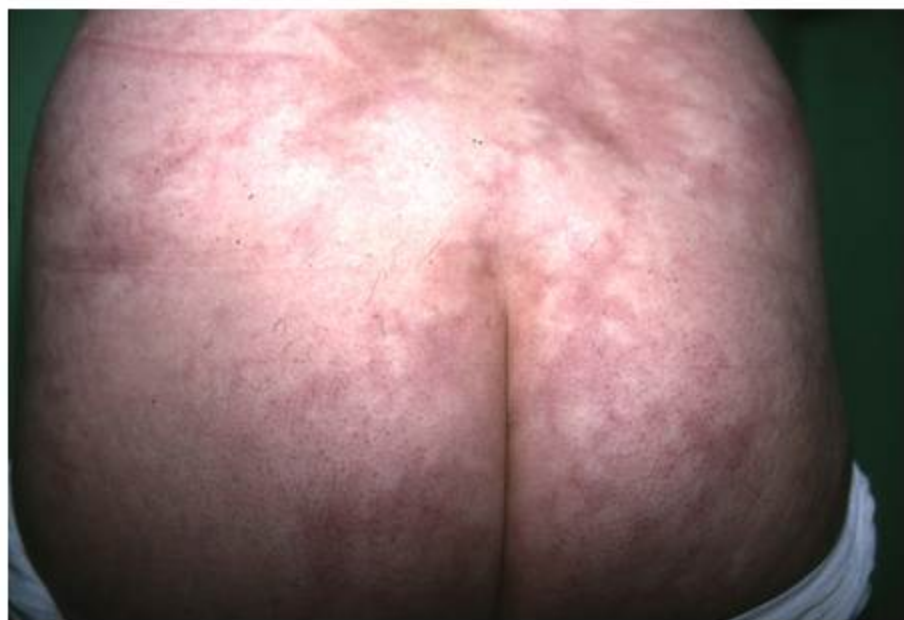
Az antifoszfolipid antitestek hatása

- Fokozott trombózis
készség
- Korai
érelmeszesedés
- Szív-, érrendszeri
szövődmények
- Spontánvetélés,
koraszülés



Antifoszfolipid antitestekhez társuló egyéb tünetek

- Livedo reticularis
- Valvulopathia
- Non-stroke idegrendszeri események
/epilepsia, chorea, myelitis transversa, migren, multi-infarct dementia/
- Autoimmun haemolyticus anaemia
- Thrombocytopenia
- Lábszárfekély
- Asepticus osteonecrosis
- Raynaud jelenség
- Pulmonalis hypertensio



Antifoszfolipid szindróma kezelése

- Aspirin
- Orális antikoaguláns kezelés (Syncumar, Marfarin)
- LMWH
- Ezek kombinációja
- Immunszuppresszív kezelés
- Plasmapheresis
- Supportiv terápia (chloroquin, statin,...)

Sjögren-szindróma

Definíció, Etiológia

- Autoimmun epithelitis
- Külső elválasztású mirigyek működése csökken –
- **sicca szindróma**
- primer és szekunder forma
- etiológia: vírusok szerepe (EBV, CMV, retrovírusok)
- A populáció 1%-át érinti



Sjögren szindróma

Glanduláris tünetek

Obligát

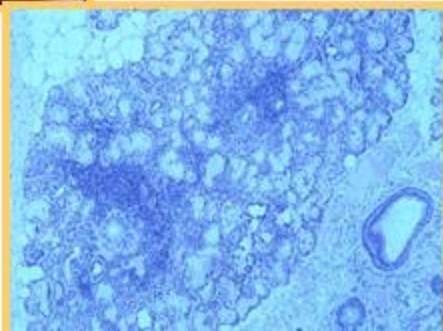
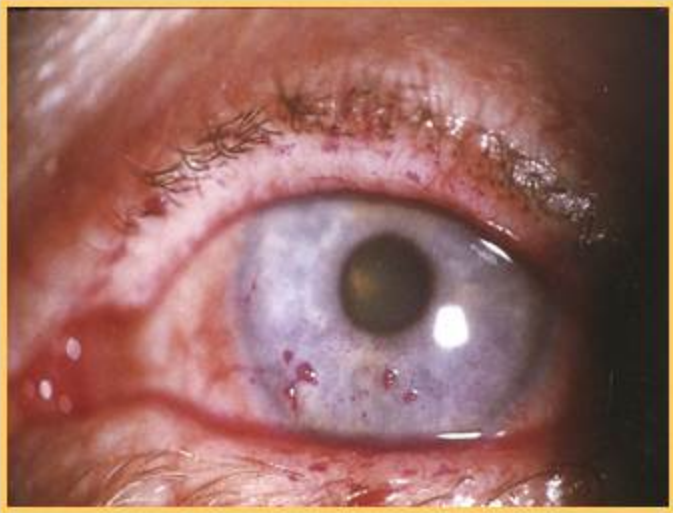
- Keratoconjunctivitis sicca
- Stomatitis sicca

Egyéb

- Chronic gastritis
- Akut and krónikus pancreatitis
- Pharyngitis-, tracheitis-, bronchitis sicca, pneumonitis
- Vaginitis sicca
- Nyálmirigy megnagyobbodás

Panaszok

- Szem szárazság, idegentest érzés
- Szájszárazság
- Fogak gyors romlása
- Torokfájás, ~köszörülés
- Száraz ingerköhögés
- Nyelési nehézség
- Emésztési zavar, meteorismus, csökkent gyomorsav termelés
- Dyspareunia



Sjögren betegség

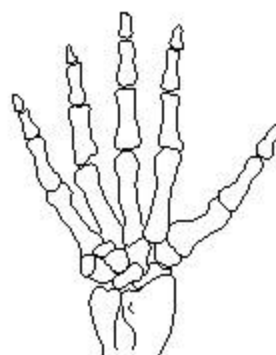
Kétoldali parotis duzzanat



Lymphoma veszély!!!

Extraglanduláris tünetek

Sjögren szindróma



1. **Polyarthrititis**
2. **Vasculitis**
3. **Fokális myositis**
4. **Lymphodenopathia**
5. **Tüdőérintettség (ILD)**
6. **Vese érintettség (RTA)**



Extraglanduláris tünetek

Sjögren szindróma

7. Neurológiai és psychiatriai dysfunctio

- Fáciális paresis
- Perifériás senso-motoros neuropathia, agyideg tünetek
- Epilepsia
- Depresszó
- Kognitív dysfunctio
- Dementia



Rutin és immunológiai laboratóriumi eltérések Sjögren szindrómában

- anti-SS-A and -SS-B autoantitestek
- ANF (homogén, foltos)
- Rf pozitivitás
- Hyper-gammaglobulinaemia
- Gyorsult We
- Anaemia
- Thrombocytopenia
- Leukopenia

Sjögren szindróma kezelése

Glanduláris tünet esetén

Működny, műnyál

Nyálmirigy megnagyobbodás és
extraglandularis tünet esetén

- NSAID, steroid
- Azathioprine
- Chloroquine
- Cyclophosphamide
- Cyclosporin A

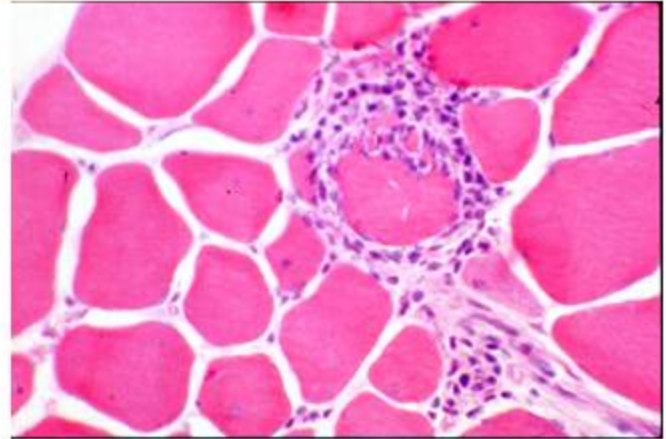


Polymyositis, dermatomyositis

- A proximális végtagizmok szimmetrikus gyengesége (nyelési nehézség, lézgjőizom érintettség)
- laboratóriumi eltérések (CK, LDH)
- pozitív EMG
- pozitív izombiopsia
- bőrtünetek: Gottron papulák, heliotróp rash
(malignitás lehet a háttérben!)

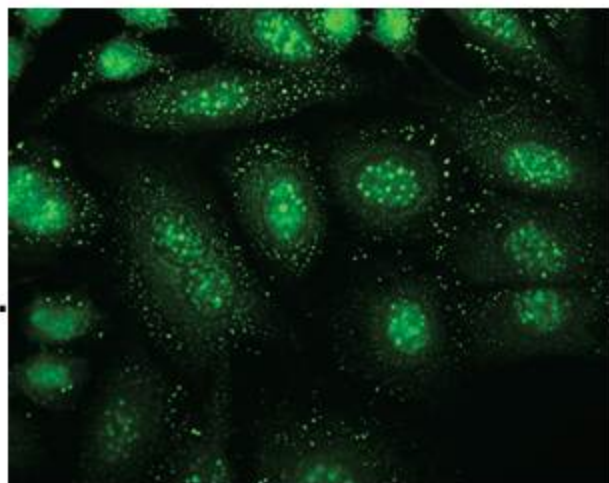
PM/DM - csoportok

1. Felnőttkori PM
2. Felnőttkori DM
3. Myositis tumorraal társulva
4. Gyermekkori PM/DM
5. PM/DM más autoimmun betegséggel társulva
6. Zárványtestes myositis

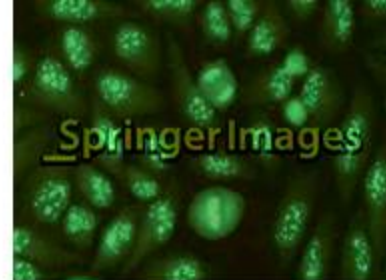


Extramuscularis, extraskeletális tünetek PM/DM-ben

- Arthritis
- Tüdőérintettség (ILD)
- Szívizom érintettség
- Nyelőcső és légzőizom érintettség
- Sicca szindróma
- Immunserológiai eltérés:
 - anti-Jo1 (anti-szintetáz),
 - egyéb myositis specifikus autoantitestek (anti-Srp, anti-Mi2,..)



Szisztémás sclerosis



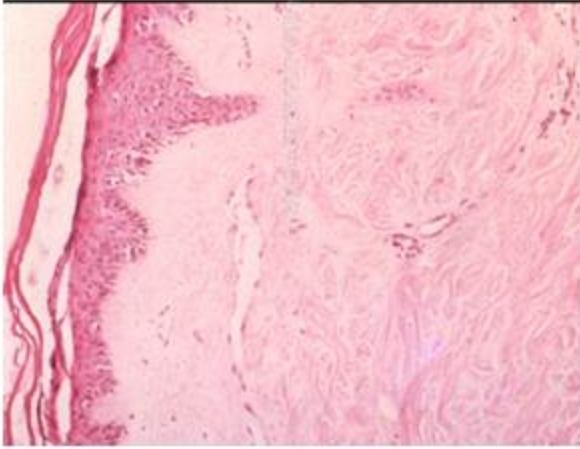
Immunológiai diszreguláció

- ✦ Jellegzetes bőrtünetek
- ✦ Raynaud jelenség
- ✦ Izületi fájdalom és gyulladás
- ✦ Tüdőfibrózis/alveolitis
- ✦ Szívérintettség
- ✦ PAH
- ✦ Nyelőcső - gyomor-bélrendszer érintettsége
- ✦ Veseeltérés! (nem glomerulonephritis)
- ✦ ANA, anti-Sc170, anti-centromer antitest

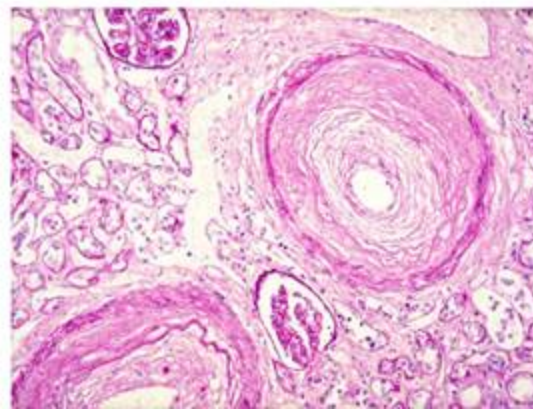
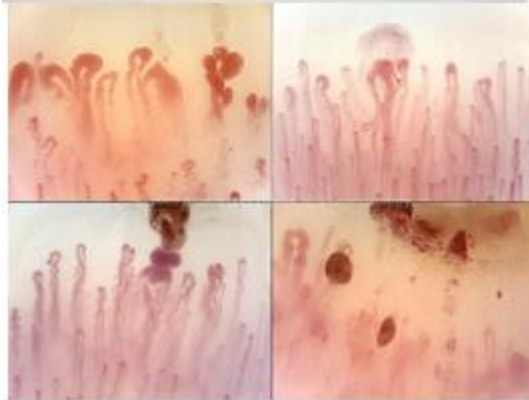
Vaszkuláris eltérések

Fibrózis

Szisztémás sclerosis (Ssc) - scleroderma



Szisztémás sclerosis – Raynaud szindróma



- Tüneti kezelés: **PSS kezelése**
 - Ca csatorna gátlók
 - ACE gátlók
 - Bétablokkoló mellőzése
 - Pentoxifyllin
 - Prostaglandin
 - Endotelin 1 antagonisták
- Immunmoduláns kezelés
 - MTX
 - CPH
 - Plasmapheresis
 - HSCTx
- Nem megoldott!!!
- Steroidot csak pericarditis, társuló myositis és alveolitis esetén szabad adni!!!

Kevert kötőszöveti betegség (MCTD)

- ◆ Raynaud jelenség
- ◆ kézhátduzzanat, az ujjak orsószerű duzzanatával
- ◆ polyarthrititis-polyarthralgia
- ◆ myositis
- ◆ tüdőérintettség
- ◆ anti U1-RNP +

Vasculitisek

- Nagyerek vasculitisei
 - Takayasu arteritis
 - arteritis temporalis
- Közepes erek vasculitisei
 - polyarteritis nodosa (PAN)
 - Kawasaki betegség

Vasculitisek

- Kiserek vasculitisei
 - Wegener granulomatosis (ANCA)
 - Churg-Strauss szindróma
 - mikroszkópos polyangiitis
 - Henoch-Schönlein purpura
 - cryoglobulinaemiás vasculitis
 - bőr-leukocytoclasticus vasculitis

Szisztémás autoimmun kórképek kezelése

- **Immunszuppresszív/immunmoduláns terápia**
 - NSAID
 - corticosteroid
 - citosztatikumok (azathioprin, cyclophosphamid, metothrexat)
 - Immunmoduláns szerek (cyclosporinA, chloroquin, leflunomid, MMF)
 - HIVIG
 - Plasmapheresis
 - HSCTx
 - Innovatív készítmények, biológiai terápia
- **Kiegészítő kezelések**
 - adjuváns terápia (keiringésjavítók, antitensív szerek, antiepilepticumok, sicca kezelése, stb)
 - statinok, aspirin, cardiovascularis prevenció
 - bisphosphonat
 - fizioterápia

Autoimmun betegségek kezelése

Aktív klinikai állapotban

Induktív terápia

- **steroid**
- **immunszuppresszív th.**
- **plasmapheresis**
- **Immunmoduláció**
- **IVIG**

Inaktív klinikai állapotban

Fenntartó kezelés és

Rendszeres ellenőrzés

Mindkét állapotban

szupportív terápia

Take home: www.orfi.hu

- **When?** Mikor gondoljunk szisztémás autoimmun betegségre?
 - Családi halmozódás, sikertelen terhességek
 - Egymástól távol eső szervek érintettsége, gyulladása, szerteágazó klinikai tünetek vagy recidiv thrombosisok
 - Nők
 - ANA+
- **What?** Mit tegyünk?
 - Alapos anamnesis és fizikális vizsgálat,
 - vérkép, We, vizelet, ANA
 - Centrumba irányítás
 - Közös gondozás, előírt kezelés monitorozása, fokozott ellenőrzés
- **Why?** Miért?
 - Klinikai tanulmányok igazolják, hogy a centrumban gondozott, rendszeresen ellenőrzött betegek túlélése és életminősége jobb



