

Autoimmun betegségek

dr Gergely Péter egyetemi tanár

Infekció



Inflammáció



Sejthalál

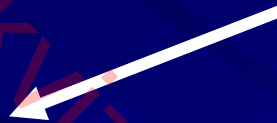


Autoimmunitás



Genetikai háttér

Külső környezeti hatások



GÓCBETEGSÉG ÉS AUTOIMMUNITÁS

AZ INFEKTÍV ÁGENSEK (PARAZITÁK) SZEREPE AZ AUTOIMMUN (IMMUNPATOLÓGIAI) BETEGSÉGEK LÉTREJÖTTÉBEN

A betegségek multicausálisak:

a) belső milieu: - genetikai, hormonális

b) külső: gyógyszerek/ fizikai kórokok
 infektív ágensek (paraziták)
 vírusok
 baktériumok



Helyi (fokális) infekció

direkt

áttét:
abscessus,
sepsis

indirekt

toxin: TSS

immun: allergiás/
autoimmun
betegségek

Definíciók:

„GÓC” = fokális fertőzés = a paraziták ideiglenes vagy állandó jelenléte a szervezet meghatározott helyén
(= primer infekció)

„GÓCBETEGSÉG” = a fokális fertőzés **következménye**,
mely lehet:

- 1) infekciós: a paraziták **lokális** tovaterjedése
(= a gyulladás áttérése a szomszédos szövetekre)
- 2) infekciós: a paraziták véráramba jutása és/vagy távoli **metasztázisa** (= sepsis, tályog, stb.)
- 3) a paraziták **toxikus vagy allergizáló vagy autoimmun**
betegséget provokáló következménye

KÉRDÉSEK:

1. Szerepet játszhat-e a fokális infekció az immunpatológiai betegségek kialakulásában?
2. Az infekció (góc) szanálása gyógyulást eredményez-e?

TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉS

- 1900-tól (William Hunter) - **oralis sepsis** teóriája - gócok eradicationja.
- Az eradication gyakorlat csúcspontja a 20-as évekre tehető
- A gócbetegség legjelentősebb alakjai:
Frank Billings - „Focal Infection” könyv és tanítványa **Edward C. Rosenow** (Mayo Clinics) - szinte minden betegséget a gócból odavándorló baktériumoknak tulajdonított.
- A 30-as évektől egyre többen támadják a Rosenow elméletet és vonják kétségbe a fokális infekció-okozta távoli betegségek létét.
- Ma az USA-ban pl. a „góc” („focal infection”) nem szerepel az immunpatológiai betegségek kóroki tényezőjeként.

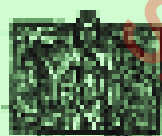
Discarded diagnoses

Focal infection

Focal infection and auto-intoxication (Lewert, 2001, 357: 1717) were both outcroppings of the new bacteriology of the late 19th century, and both theories attributed many systemic diseases to the breakdown products of micro-organisms that colonised our bodies. And both are vulnerable to sharp 'weren't they silly?' comments from smug doctors and caustic medical historians. The history of tonsillectomy says more about the economic trajectory of random surgery than it does about its scientific foundations. Nor was the diagnosis of focal infection a breakthrough for psychiatry. Henry A Cotton (1876–1933), convinced that most mental disorders resulted from them, supervised the surgical excision of increasingly generous portions of the bodies of his charges at Trent State Hospital, New Jersey, USA.

Like intestinal stasis and auto-intoxication, focal infection had many uses in an age when bacteriology was king of the medical sciences, and patients did seem to trust their doctors. But one cannot read the slim volume by Frank Billings (1854–1932), entitled *Focal Infection* (1917), without appreciating how powerful the idea would have been to scientific doctors in the generation before antibiotics.

Billings was the long-serving dean of medicine at the University of Chicago, and the author and editor of several authoritative textbooks in



medicine, medical diagnosis, and therapeutics. His Lane Lectures at Stanford University on focal infection make salutary reading. He reduced intestinal auto-intoxication to a minor role, and concentrated instead on various disorders that seemed to be associated with foci of chronic bacterial infection. The teeth, tonsils, adenoids, and mastoids were routine sources of the bacterisemias that metastasised to distant and vital organs. Certain bacteria, including streptococcus and pneumococcus, had special affinities for target organs like the heart, lungs, brain, and kidneys. Greater attention, he argued, ought to be paid to the association between pyrexia and rheumatic fever, bacterial endocarditis, and nephritis. Chronic infectious arthritis was often associated with remote foci of streptococcus, gonococcus, or tuberculous organisms.

We still fret about occult abscesses, and occasionally remove septic teeth before major surgery. But we are now in the retail business. Billings and his colleagues thought in wholesale terms. This is not surprising when they daily saw patients with rotten teeth, coating tonsils, and an incidence of chronic otitis media so high that the ear was often dubbed the third organ of excretion.

Bill Byrnes

Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL, London NW1 1ND, UK

Az infekció, mint immunpatológiai betegség etiológiai tényezője:

a) bakteriális

bizonyított

febris rheumatica

reaktív arthritisek

immunkomplex glomerulonephritisek egy része

feltételezett

SPA (Mo. Bechterew)

RA

Graves (Basedow) kór

Wegener granulomatosis

Kawasaki szindróma

coeliakia

b) vírusos

bizonyított

kryoglobulinaemiás vasculitis (HCV)

PAN (HBV?)

feltételezett

SLE, SS, RA, vasculitisek, endogén uveitisek
(„autoimmun betegségek” általában)

A góc (=tonsilla) eltávolítása hatásos:

- pustulosis palmaris et plantaris
- krónikus plakkos psoriasis egy része (??)
- juvenilis idiopathiás arthritis (?)
- PANDAS („pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder”)

Az alábbi nem autoimmun/ de gyulladásos/degeneratív betegségek „góc*” eredete bizonyított:

- 1) szív- és érrendszeri betegségek (atherosclerosis, infarctus, stroke)
- 2) diabetes
- 3) pneumonia.

Az alábbiaké vitatott, ill. bizonyításra vár:

- 1) rheumatoid arthritis
- 2) pancreas carcinoma
- 3) metabolikus szindróma
- 4) idült vesebetegség
- 5) Alzheimer kór
- 6) terhességi problémák (koraszülés)
- 7) osteoporosis

* (periodontitis, tonsillitis)

NINCS tehát egyértelmű bizonyítékunk arra, hogy fogászati, fül-orr-gégészeti, nőgyógyászati, urológiai, stb. góc (fokális infekció) általában allergiás vagy autoimmun betegséget okozhat.

Nincs-e ellentmondás a sokféle autoimmun/immunpatológiai betegség infektív etiológiai teóriája és a fokális infekció kezelésének sikertelensége között?

Nincs, mert az infektív ágens ugyanis legtöbbször csak beindítja a folyamatot, de annak manifesztálódásakor már nincs szükségszerűen jelen. Ez a magyarázata annak, hogy hiába kezeljük a beteget a megfelelő antibiotikummal, hiába távolítjuk el a gócot, a betegség már az etiológiai (vagy trigger) faktorok hiányában is halad a maga útján.

Gyulladás - autoimmunitás

- ❑ Tiszta (genetikai) autoinflammációs kórképek (FMF)
- ❑ Inflammációs kórképek – autoimmunitás jelei nélkül –
infekciós kapcsolat nem bizonyított (Osteoarthritis)
- ❑ Inflammációs kórképek – autoimmunitás jelei nélkül –
infekciós kapcsolat valószínű (Sarcoidosis)
- ❑ Inflammációs kórképek – számos autoimmun vonással –
infekciós kapcsolat valószínű (Crohn)
- ❑ Autoimmun betegségek (SLE)
- ❑ Tiszta (genetikai) autoimmun betegségek (APECED)

Egyértelműen autoimmun betegségek

- Szisztémás:
Monogén, ritka autoimmun szindrómák, pl. APECED
Antifoszfolipid szindróma (APS)
Dermatomyositis/polymyositis
SLE
MCTD
Rheumatoid arthritis
Scleroderma
Sjögren szindróma
Vasculitisek (pl. Wegener, stb)
- Szerv-specifikus
Addison kór
Alopecia (areata)
Anaemia perniciosa
Autoimmun hemolitikus anaemia (AIHA)

■ Szerv-specifikus (folytatás)

Autoimmun hepatitis

Autoimmun polyendokrinopátiás kórképek

Bullosus bőrbetegségek

Coeliakia

Colitis ulcerosa

Crohn betegség

Diabetes mellitus (I típusú)

Febris rheumatica

Goodpasture szindróma

Graves-Basedow kór

Guillain-Barré szindróma

Hashimoto thyreoiditis

Immunthrombopeniás purpura (ITP)

Myasthenia gravis

Narcolepsia

Polychondritis

Primer biliaris cirrhosis

Sclerosis multiplex

Uveitis

Vitiligo

Feltételezett/valószínű autoimmun betegségek

Acut disszeminált encephalomyelitis (ADEM)

Autoimmun belsőfül gyulladás/betegség (AIED)

Autoimmun myocarditis

Chagas kór

COPD

SNSA-k (pl. Bechterew kór)

Endometriosis

IgA nephropathia

Intersticiális cystitis

Psoriasis, ill. arthritis psoriatica

Neuromyotonia

stb.....

Halláskárosodáshoz vezető autoimmun betegségek

- Relapsing polychondritis
- SLE
- Vasculitisek
- Rheumatoid arthritis
- Sjögren syndroma
- Systemás sclerosis
- Myasthenia gravis
- Hashimoto thyroiditis
- Goodpasture syndroma
- Vogt-Koyanagi-Harada syndroma
- Cogan syndroma
- Behcet kór
- Sarcoidosis
- Wegener granulomatosis

Vespertilio
SLE-ben





Discoid laesio



Discoid kései
formája

Sjögren szindróma (SS)

Definíció: Az exokrin mirigyek autoimmun gyulladása, melyre elsősorban a csökkent könny- és nyálfeltermelés (xerophthalmia és xerostomia) jellemző.

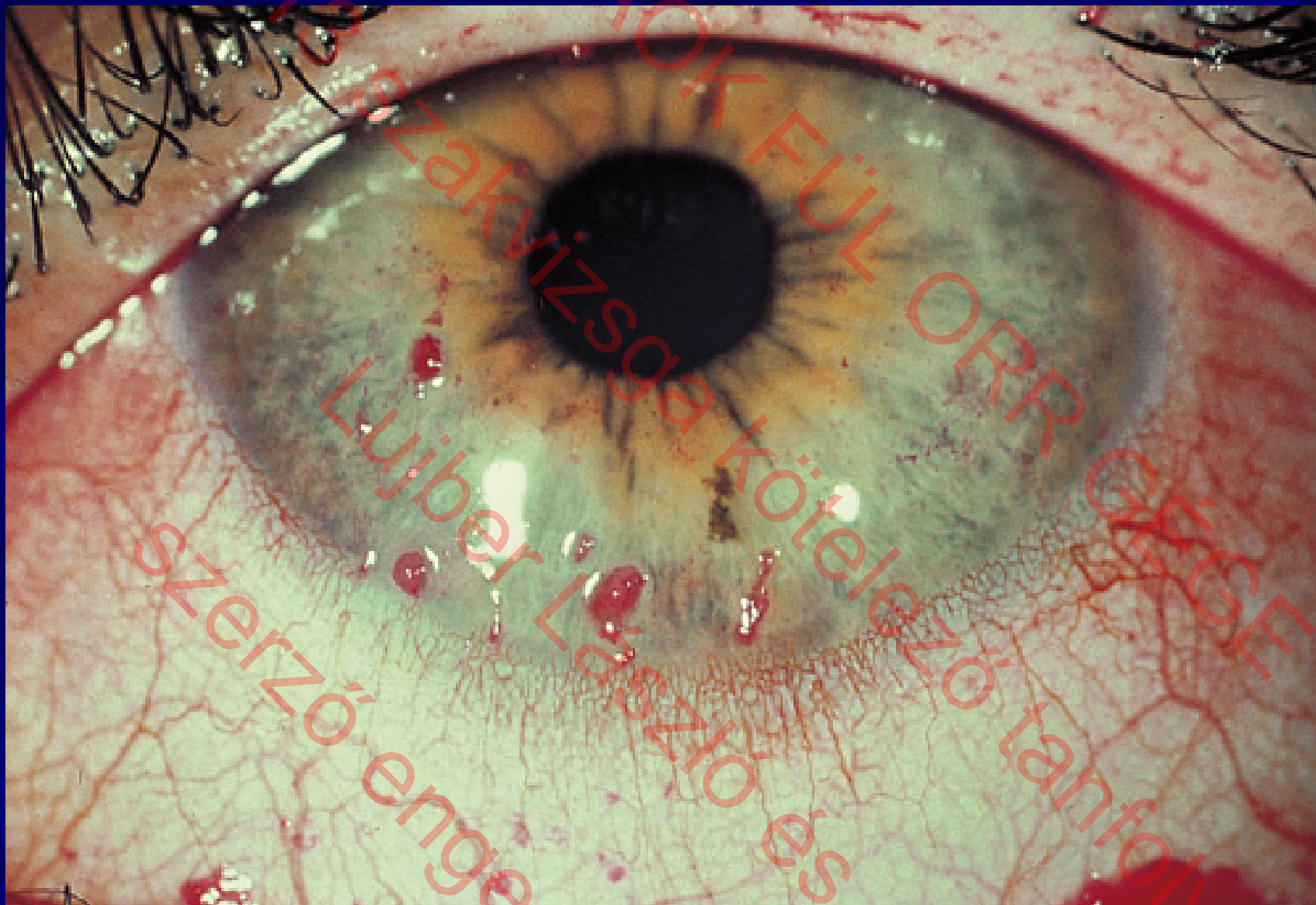
A betegségnek primer és szekunder formáját különböztetjük el. A szekunder formában az „alapbetegség” (SLE, RA, stb.) kísérőjeként lép fel.

Epidemiológia: Az egyik leggyakoribb autoimmun betegség, incidenciáját 1-10/1000-re, prevalenciáját 1% körülire becsülik. Nők között gyakoribb (férfi nő arány 1:9).

Patogenezis: A betegség lényege az exokrin mirigyek gyulladása, lymphocytás infiltratioja (az infiltráló lymphocyták zöme CD4+ $\alpha\beta$ T sejt), majd lassú pusztulása - ezért nevezik autoimmun exocrinopathiának is.

**Parotitis
SS-ban**





Keratoconjunctivitis sicca (bengálvörös festés) SS-ban

A Sjögren szindróma diagnosztikai kritériumai (ECSG, 1993) [≥ 4 krit]

1. Szemtünetek (legalább egy az alábbiakból):
 - a/ panaszt okozó szemszárazság legalább 3 hónapja
 - b/ ismétlődő idegentest érzése a szemben
 - c/ műkönny használata naponta legalább háromszor
2. Szájtünetek (legalább egy az alábbiakból):
 - a/ szájszárazság érzése legalább 3 hónapja
 - b/ ismétlődő nyálmirigy duzzanat
 - c/ gyakran kell folyadékot inni száraz étel fogyasztásakor
3. Pozitív Schirmer teszt (5mm/5perc) (vagy pozitív bengálvörös teszt)
4. Pozitív nyálmirigy (ajakbiopsia) histológiai lelet (legalább egy mononukleáris sejtekből álló góc (50 sejt)/4 mm² mirigyszövet)
5. Nyálmirigy involvatio (legalább egy az alábbiakból):
 - a/ pozitív scintigraphia
 - b/ pozitív parotis sialographia
 - c/ csökkent (stimulálatlan) nyáltermelés (1.5 ml/15 perc)
6. Autoantitestek (legalább egy pozitív az alábbiakból):
 - a/ SS-A (Ro) vagy SS-B (La) antitest
 - b/ antinukleáris antitest (ANA)
 - c/ rheumatoid faktor (RF)

Az Sjögren szindróma extraglanduláris manifestatioi

- arthritis/arthralgia
- Raynaud
- lymphadenopathia/ B sejtes lymphoma
- pneumonitis (fibrotizáló alveolitis)
- bőr vasculitis (hypergammaglobulinaemiás purpura)
- veseinvolvatio (renalis tubularis acidosis)
- neuritis
- myositis

A Sjögren szindróma kezelése:

- 1) tüneti: műkönny, physostigmin (?)
- 2) komplikációk: myositis, pneumonitis, neuritis – szteroid és/vagy Imuran, ill. más immunszuppresszív szer
- 3) parotitis: NSAID vagy szteroid (nyálkő, suppuratio!)
- 4) B sejtes lymphoma

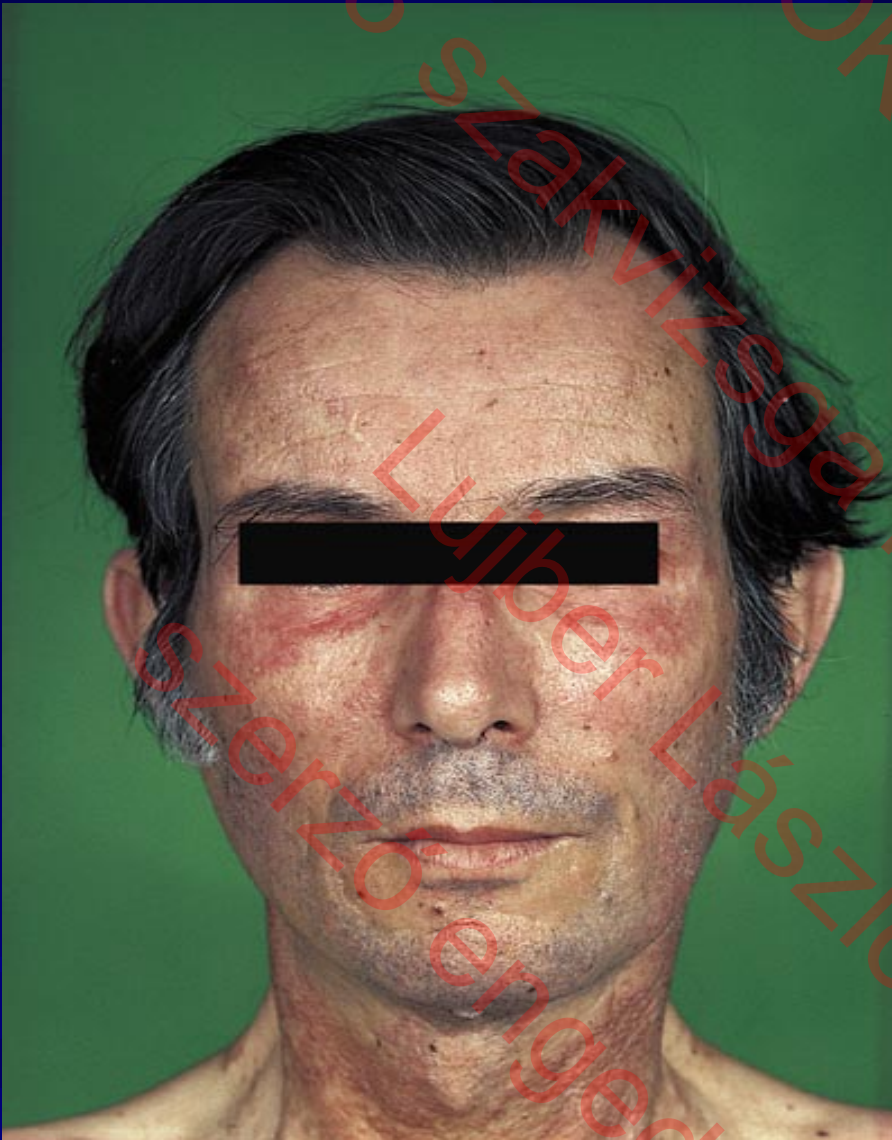


PSS-ben szenvedő beteg arca



Atrophias hegek acrosclerosisban

**Periorbitalis exanthema
(heliotróp kiütés)
DM-ben**



(„Relapsing) Polychondritis

Definíció: Ritka, gyakran egyetlen schubból álló, máskor relapsusokkal tarkított, porcokat, leggyakrabban a fül-, orr-, trachea- és ízületi porcokat destruáló gyulladás.

Patogenezis: a betegség oka a porcok antigénjei (a II típusú kollagén és proteoglikán) elleni autoantitestek képződése, ill. az ezek által kiváltott gyulladás, ill. porcdestrukció.
diagnózisa megállapítható 3 (vagy több) kritérium esetén.

A polychondritis diagnosztikai kritériumai

(McAdam és mtsai, 1976)

1. kétoldali fülporc chondritis
2. nem erosív, szeronegatív polyarthrit
3. orrporc chondritis
4. szeminvolverio (conjunctivitis, keratitis, scleritis/episcleritis, uveitis)
5. Légzőszervi (larynx-, trachea-) porc chondritis
6. ochleáris és/vagy vestibuláris funkciózavar (halláscsökkenés, tinnitus, vertigo)

A polychondritis diagnózisa megállapítható 3 (vagy több) kritérium esetén.

A fülporc poly- chondritise



Autoimmun belsőfül betegség (Autoimmune Inner Ear Disease, AIED)*

- Első leírás: 1979 (*McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol 1979; 88:585–589.*)
- Ritka, a szédülés/halláskárosodás eseteinek 1%-a lehet. A kétoldali Meniére esetek kb. 16%-a, ill., a Meniére esetek kb. 6%-a tartozhat ide
- Gyors lefolyású, fluktuáló, többnyire kétoldali (79%),
- Részben (17%) egyéb autoimmun betegséggel társul
- Kialakulásában autoimmunitás valószínűsíthető: a belső fül antigének elleni antitestek a betegek felében kimutathatók. Egérmodellje van
- Tünetei: halláscsökkenés, tinnitus, vertigo
- Szteroid adására javul (korán adva: a tünetek reverzibilisek), de gyakran egyéb immunszuppresszív szerek adására is szükség van

* Broughton SS et al. Semin Arthr Rheum 2004;

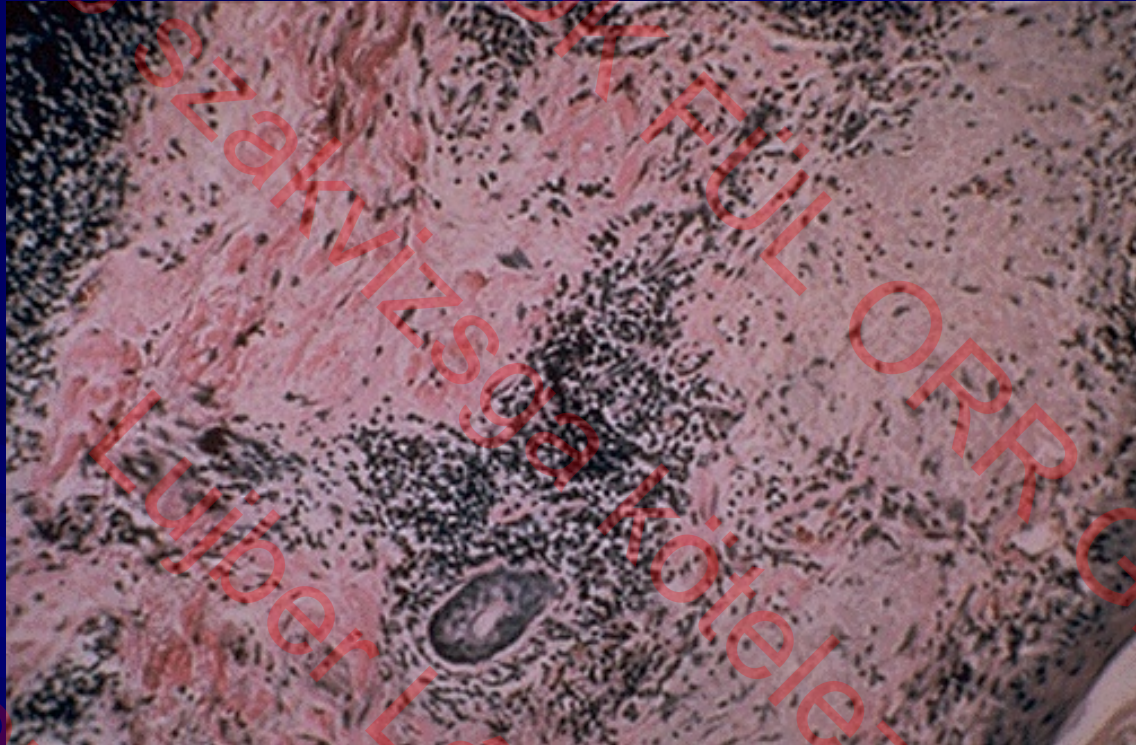
* 43:544; Buniel MC et al. Immunotherapy 2009; 1:425



Aktív nekrotizáló vasculitis



Gyógyult vasculitises hegek



Vasculitis - HE

A szisztémás vasculitisek osztályozása (Chapel Hill-i Konszenzus Konferencia, 1994)

Nagyerek vasculitisei:

Óriássejtes arteritis - az aorta és nagyobb ágainak granulomás gyulladása – elsősorban carotis extracranialis ágain gyakran érinti az a. temporalist
idős (50 feletti) korban fordul elő
gyakran jár együtt polymyalgia rheumaticával

Takayasu arteritis - Az aorta és nagyobb ágainak granulomás gyulladása. 50 évesnél fiatalabbakon fordul elő

Közepes erek vasculitisei

PAN (klasszikus PAN) - a közepes vagy kiserteriák nekrotizáló gyulladása. Glomerulonephritis, arteriola, capillaris és venula gyulladás **NÉLKÜL**

Kawasaki betegség

nagy-, közepes és kiserteriák gyulladása – bőr-, nyirokcsomó és nyálkahártyatünetekkel
a coronariákat gyakran érinti
elsősorban kisgyermekkorban fordul elő

Kiserek vasculitisei:

Wegener granulomatosis

elsősorban a légutak ereinek nekrotizáló gyulladása
a nekrotizáló glomerulonephritis gyakori

Churg-Strauss syndroma - eosinophil granulocytás nekrotizáló
vasculitis, főleg a légutak ereiben

Mikroszkopikus polyangiitis (mikroszkopikus polyarteritis)

arteriolák, capillarisok, venulák nekrotizáló
gyulladása (de közepes méretű arteriákon is lehet)
pauci-immun (nincs IC depozitum)
nekrotizáló glomerulonephritis és tüdő-capillaritis
gyakori

Henoch-Schönlein purpura

capillarisokra, venulákra, arteriolákra lokalizálódó,
IgA depozitummal járó vasculitis
bőr, bél- és glomerularis involvatioval

essentialis kryoglobulinaemiás vasculitis

kryoglobulin és kryoglobulin depozitum

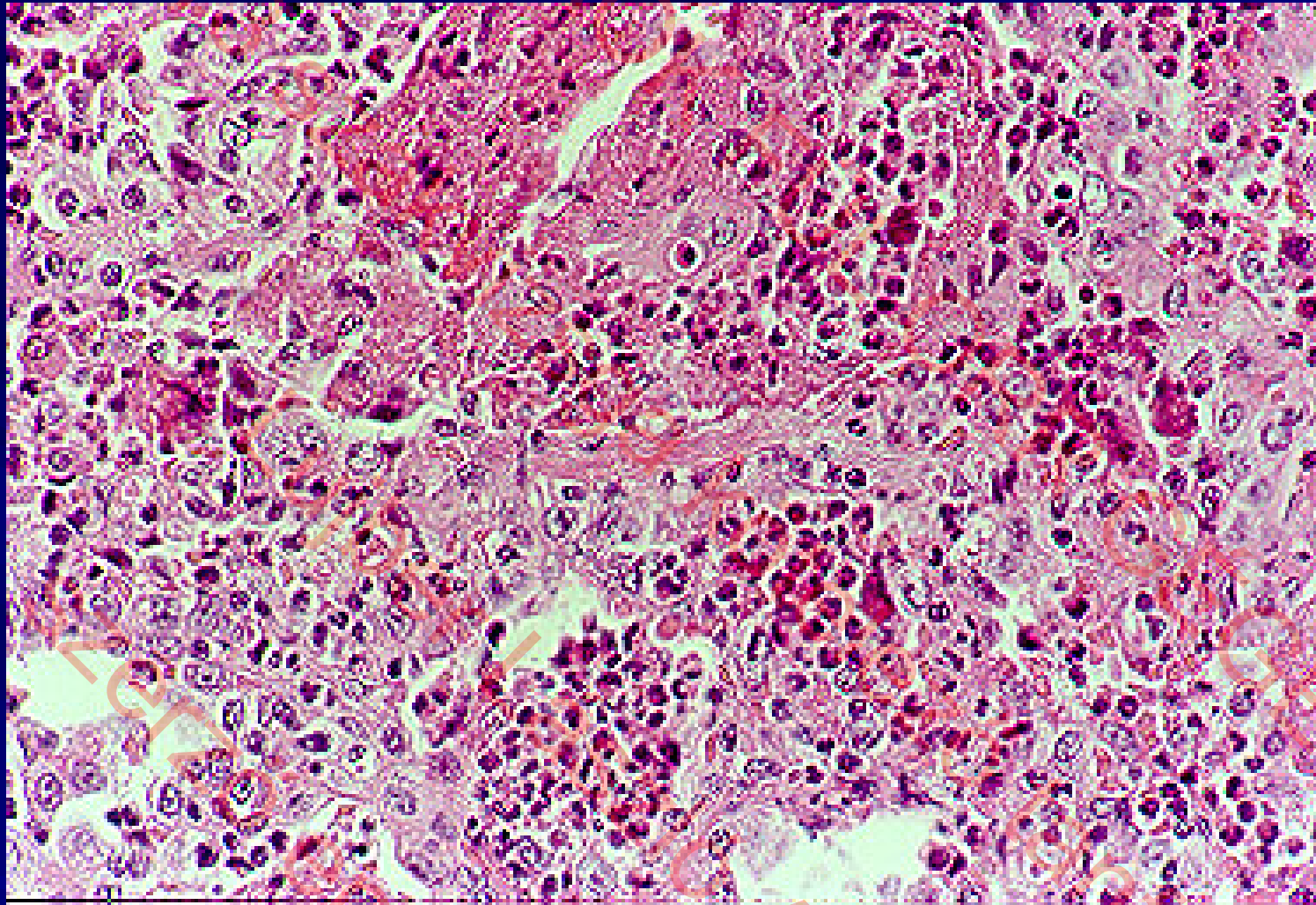
bőr-leukocytoclasticus vasculitis

nincs belszervi involvatio

A Churg-Strauss syndroma (allergiás granulomatosis) klasszifikációs kritériumai (ACR, 1990)

- 1 Asthma (legalább anamnesztikusan)**
- 2 Eosinophilia (>10%)**
- 3. Szezonális allergiás anamnézis: pl. rhinitis, vagy más dokumentált allergia (kivéve a gyógyszer-okozta allergiát)**
- 4 Mono- vagy polyneuropathia**
- 5 Nem fix tüdőinfiltrátumok (migráló, változó infiltrátumok a mellkas rtg-en)**
- 6 Paranasalis sinus eltérések (acut vagy krónikus sinusitis az anamnézisben, vagy radiológiai eltérés)**
- 7 Biopszia (szöveti eosinophilia az arteria, arteriola vagy venula körül)**

A diagnózis 4 vagy több kritérium jelenléte esetén állapítható meg.



Churg-Strauss syndroma - szöveti eosinophilia

A Wegener granulomatosis klasszifikációs kritériumai (ACR, 1990)

- 1 Orr- vagy szájüreg gyulladása (ulceratio, illetve gennyes, véres orrváladék)
- 2 Mellkas rtg eltérés (nodulák, fix infiltratumok, cavitatio)
- 3 Microhaematuria (látóterenként >5 erythrocyta, vagy vörösvérsejt hengerek)
- 4 Biopszia (az arteriafal vagy perivascularis area granulomatózus gyulladása)

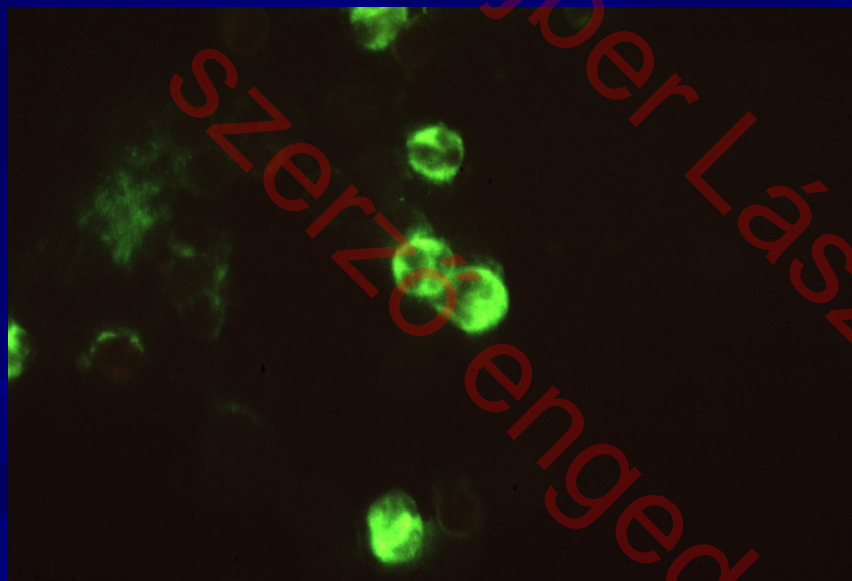
A diagnózis 2 vagy több kritérium jelenléte esetén állapítható meg.
Biopsia hiányában a haemoptoe pozitívumként értékelendő!

Anti-neutrofil citoplazma antitestek (ANCA):

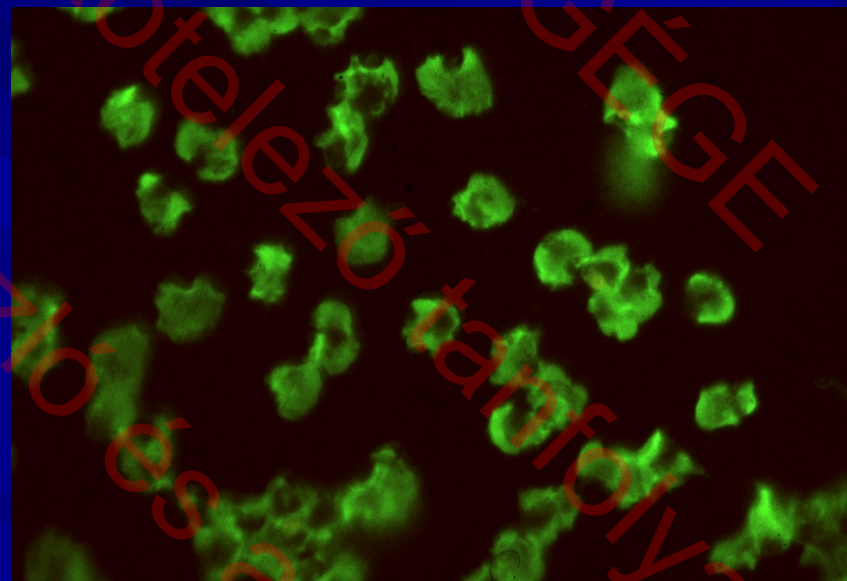
A neutrofilek citoplasmájában lévő antigének gyűjtőneve.

Fontosabb formái: proteináz 3 (PR3), myeloperoxidáz (MPO),
elasztáz, laktoferrin, baktericid permeabilitást fokozó protein (BPI).

A festődés mintázata háromféle: citoplazma (c), perinuclearis (p) és
atípusos lehet. A c-ANCA mintázat leggyakrabban a PR3 és BPI, a
p-ANCA mintázat pedig leggyakrabban a MPO jelenlétére utal, de
ilyet ad az elasztáz és laktoferrin is. A BPI gyakran atípusos
festődést ad.



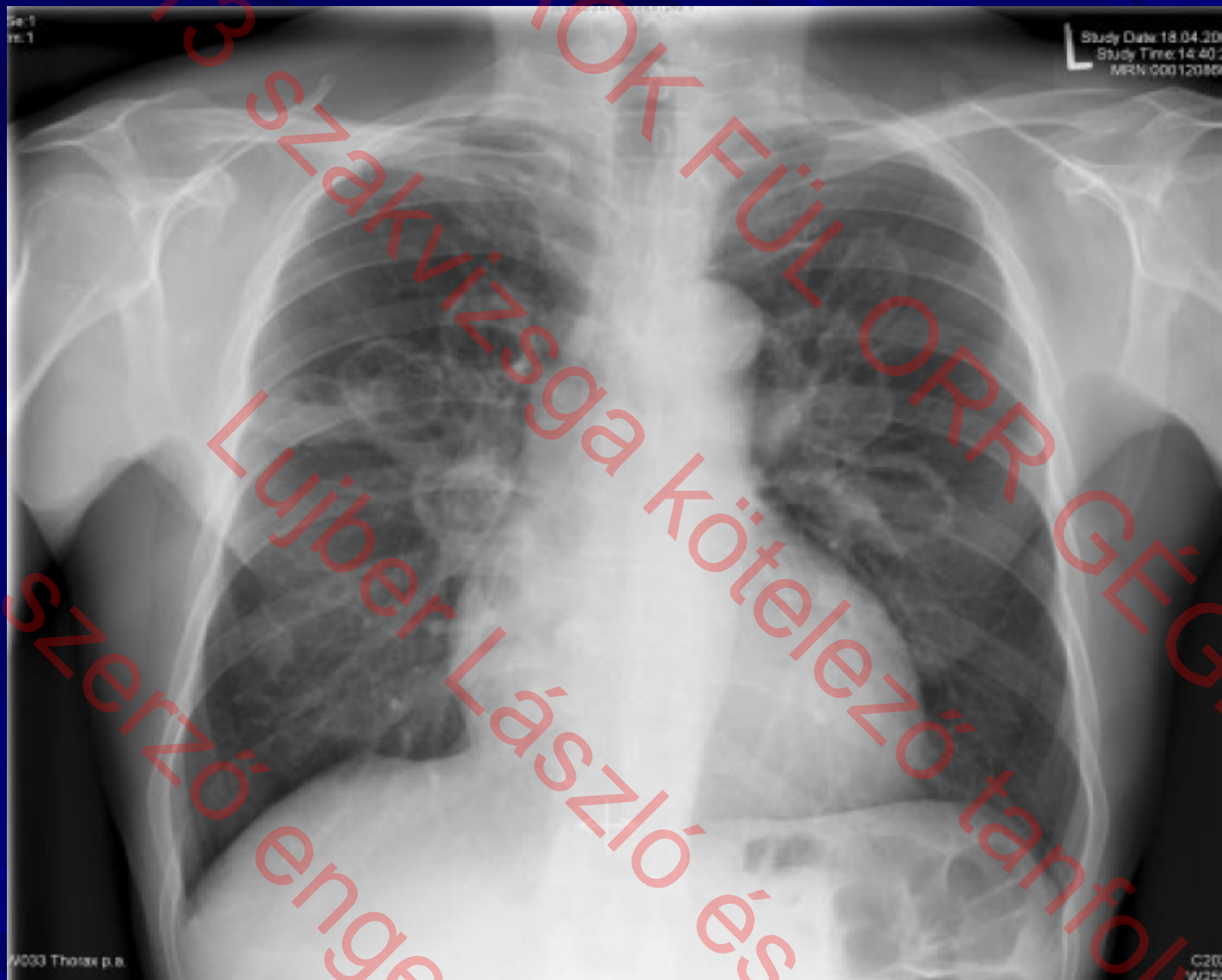
c-ANCA = PR3 ANCA



p-ANCA = MPO ANCA



Wegener granulomatosis - tüdő



Multiplex cavernák a tüdőben WG-ben



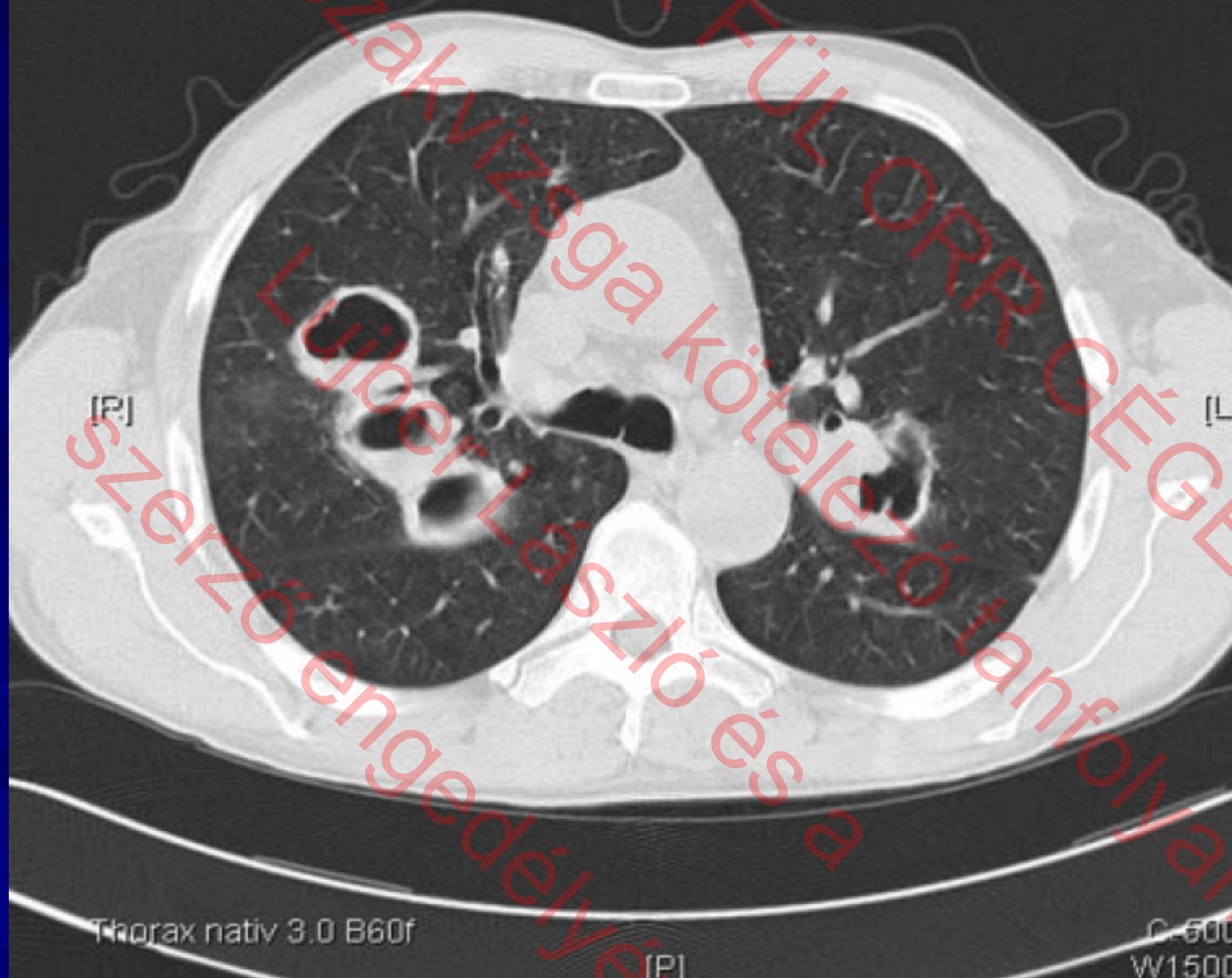
Se:3
Im:35

[A]

Study Date:12.04.2005

Study Time:17:41:33

MRN:0001208607





Krónikus purulens sinusitis képe WG-ben



Szervi manifesztációk WG-ben

- **Szisztémás:** Láz, fogyás
- **Mozgásszervek:** Arthralgia/arthritis, myalgia
- **Bőr/nyálkahártya:** Purpura, ulcus, ujjgangréna, szájnyálkahártya fekély, gingivitis
- **Szem:** Conjunctivitis, scleritis/episcleritis, retro-orbitalis granulomák, blepharitis, retina vasculitis
- **ORL:** Granulomatous orr/paranasalis gyulladás, vezetékes vagy sensorineuralis sükettség, subglotticus stenosis
- **Tüdő:** Pulmonalis nodulák/üregek, pleuritis, infiltrátumok, endobronchialis granulomatous gyulladás
- **Vese:** Pauci-immun necrotizáló glomerulonephritis
- **Idegrendszer:** Mononeuritis multiplex, meningitis

BVAS for Wegener's Granulomatosis Evaluation Form

Tick box (☐ or ☐) only if abnormality is ascribable to the presence of active Wegener's Granulomatosis (chronic damage should be scored separately in the Vasculitis Damage Index, VDI.)

☐ Tick box only if the abnormality is **persistent disease activity** since the last assessment and not worse within the **previous 28 days**.

☐ Tick box only if the abnormality is **newly present or worse** within the **previous 28 days**.

☐ If no items are present in any section, tick "none".

Major items are in bold and marked with *

All WG-related clinical features need to be documented on this form if they are related to active disease. Use "OTHER" category as needed.

1. Clinic ID: _____

2. Patient ID: _____

3. Patient name code: _____

4. Date form completed: _____ - _____ - _____
day month year

5. Visit ID: _____

	Persistent	New/Worse	None
6. GENERAL			
a. arthralgia/arthritis	☐	☐	☐
b. fever ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)	☐	☐	☐
7. CUTANEOUS			
a. purpura	☐	☐	☐
b. skin ulcer	☐	☐	☐
c. * gangrene	☐	☐	☐
8. MUCOUS MEMBRANES/EYES			
a. mouth ulcers	☐	☐	☐
b. conjunctivitis/episcleritis	☐	☐	☐
c. retro-orbital mass/proptosis	☐	☐	☐
d. uveitis	☐	☐	☐
e. * scleritis	☐	☐	☐
f. * retinal exudates/hemorrhage	☐	☐	☐
9. EAR, NOSE & THROAT			
a. bloody nasal discharge/nasal crusting/ulcer	☐	☐	☐
b. sinus involvement	☐	☐	☐
c. swollen salivary gland	☐	☐	☐
d. subglottic inflammation	☐	☐	☐
e. conductive deafness	☐	☐	☐
f. * sensorineural deafness	☐	☐	☐
10. CARDIOVASCULAR			
a. pericarditis	☐	☐	☐
11. GASTROINTESTINAL			
a. * mesenteric ischemia	☐	☐	☐
12. PULMONARY			
a. pleurisy	☐	☐	☐
b. nodules or cavities	☐	☐	☐
c. other infiltrate secondary to WG	☐	☐	☐
d. endobronchial involvement	☐	☐	☐
e. * alveolar hemorrhage	☐	☐	☐
f. * respiratory failure	☐	☐	☐

DETERMINING DISEASE STATUS:

Severe Disease/Flare: ≥ 1 new/worse Major item.

Limited Disease/Flare: ≥ 1 new/worse Minor item.

Persistent Disease: Continued (but not new/worse) activity.

Remission: No active disease, including either new/worse or persistent items.

18. PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT (PGA)

Mark line to indicate the amount of WG disease activity (not including longstanding damage) within the **previous 28 days**:

Remission |-----| Maximum activity
0 10

19. Value in item #18: _____ (distance from 0 to tick mark in millimeters)

20. DATE FORM REVIEWED: _____ day - _____ month - _____ year

21. STUDY PHYSICIAN ID: _____

22. STUDY PHYSICIAN SIGNATURE: _____

23. CLINIC COORDINATOR ID: _____

24. CLINIC COORDINATOR SIGNATURE: _____

A WG-re alkalmazott
BVAS (Birmingham Vasculitis
Aktivitási Score)

Stone et al. Arthritis Rheum
44:912-920, 2001

Javasolt kezelés

1. Remisszió indukció

- a) Kortikoszteroid (1 mg/ttkg/nap) + CP (2 mg/ttkg/nap) p.o; alternatíva: CP infúzió (500-1000 mg/ 2-4 hét)
- b) Súlyos esetben (progresszív vesebetegség esetén): + plazmaferezis
- c) Enyhébb esetben: MTX (20-25 mg/hét)
- d) Refrakter esetben: Rituximab

2. Remisszió fenntartás:

- a) azatioprin (2 mg/ttkg); alternatíva: MMF (2 g/nap)
- b) MTX 20-25 mg/hét; alternatíva: leflunomid (30 mg/nap)
- c) Sumetrolim (2x1 tbl/nap 8-12 hónapig)

Alternatívák:

etanercept – nem vált be

campath (anti-T) – hatásos, de kevés az adat

dezoxispergualin - hatásos

Cogan szindróma

Rendkívül ritka betegség, fiatal korban jelentkeznek. Jellemzője az

- interstitialis keratitis → (ugyanolyan mint a syphilisben!)
- audiovestibularis tünetek,
- szisztémás manifestációk, melyek az esetek 10%-ában vasculitises jellegűek, a bőrt, idegeket és vesét érinthetik.



Vaksághoz, sükettséghez vezethet, sőt súlyos szisztémás esetekben halálhoz is.

Nagyadagú kortikoszteroid kezelés javasolt esetleg citosztatikumokkal kiegészítve.

A Behçet syndrome klasszifikációs kritériumai (ISG 1990)

- A Rekurráló (>3/év) aphthák a szájban
- B
 1. Rekurráló genitális fekélyek
 2. Szemtünetek (uveitis, retina vasculitis)
 3. Bőrtünetek (erythema nodosum, pseudofolliculitis, papulopustularis laesiok, acneiform nodulák)
 4. Pozitív pathergiás teszt (tűszúrás követő papuláris-pustularis reakció)

Diagnózis = A + két B tünet (ki kell azonban zárni minden egyéb lehetőséget!)



Oralis ulceratio - Behcet



Oralis ulceratio - Behcet



Genitalis ulceratio



Papulopustularis laesiok Behcet kórban



Anterior uveitis (hypopyon)

IMMUNOLÓGIAI LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK *(Mikor kérjünk vizsgálatot, és hogyan értékeljük a leletet?)*

1. Az antinukleáris antitest (ANA) - gyűjtőfogalom, mely nagyon sokféle specificitású antitestet jelent. Sokféle szisztémás (és nem szisztémás) autoimmun betegségben, tumorokban, gyulladásokban is pozitív lehet. **Az 1:40 titerben észlelt pozitivitás sok esetben önmagában nem jelent betegséget,** de az 1:160 titerben pozitív lelet mindenképpen további diagnosztikai lépéseket indokol. **Az ANA vizsgálat elvégzendő** szisztémás autoimmun betegségek, SLE és rokon kórképek, ill. autoimmun hepatitis gyanúja esetén, valamint JIA diagnózisa esetén differenciáldiagnosztikai és prognosztikai céllal. Mintázat: homogén (ez a DNS/hisztón elleni antitesteket jelzi és gyakori SLE-ben), perifériás vagy gyűrűszerű (ez a natív DNS elleni antitesteket jelzi és SLE-ben fordul elő), a pettyes/granuláris (ez a leggyakoribb és a legtöbb ENA jelenléte ilyen ad), nucleolaris (elsősorban sclerodermában fordul elő). **A mintázat azonban legfeljebb orientációra szolgál, nem diagnózisra!**

POZITÍV ANA KÜLÖNFÉLE BETEGSÉGEKBEN

(%-ban)

SLE	80-100
Gyógyszer-indukálta LE	70
MCTD	100
Sjögren syndroma	70
Felty syndroma	70-100
PSS	75-85
PM/DM	30
RA	15-30
CAH	40-60
Tüdőfibrosis	20
Tuberculosis	50
Neoplasia	10
Kontroll	<5

Az ANA nagyon sokféle antitestet foglal magába:

Anti-(natív) DNS antitest /nucleosoma antitest

Hisztón antitest

Centromer antitest

ENA (extrahálható nukleáris antigének elleni antitestek)

(PCNA antitest, Ku antitest, stb.)

Szerző engedélyés a kötelező tanfolyam

Anti-(natív) DNS antitest:

az SLE diagnózisához szükséges, de a betegség monitorozására is alkalmas. Negativitása gyakorlatilag kizárja az aktív SLE-t. A jelentősen magasabb érték nagyon nagy valószínűséggel SLE-t jelez. A 100-at meghaladó érték betegségaktivitás mellett szól.

Nucleosoma antitest: az anti-DNS-sel nagyjából azonos érzékenységű és diagnosztikai értékű

Hiszton antitest: nagyon sok szisztémás autoimmun betegségben (SLE, gyógyszer-indukálta lupus, RA, JIA , PSS , stb), előfordul.

Diagnosztikai jelentősége a gyógyszer-indukálta lupus diagnózisa.

Centromer antitest: elsősorban sclerodermában (CREST syndromában) ritkábban PBC-ben fordul elő.

Diagnosztikai jelentősége: scleroderma gyanúja, differenciáldiagnózis (CREST vs. PSS), Raynaud syndroma differenciáldiagnózisa – a pozitivitás a scleroderma későbbi kialakulását jelzi, ill. PBC prognosztikája – a pozitív lelet a scleroderma egyidejű fennállására utal.

Lujber László és a szerző engedélyével kötelező tanfolyam GÉGE

ENA (extrahálható nukleáris antigének elleni antitestek):

SS-A (Ro) és SS-B (La) antitestek:

Diagnosztikai jelentősége: primer vagy szekunder Sjögren syndroma (SS), SLE, SCLE, neonatalis lupus gyanúja ill. diagnózisa esetén van.

Az SS-A és B nagyon gyakran együtt fordul elő.

Scl-70 antitest (DNS topoizomeráz I elleni antitest): PSS-ben fordul elő, és rossz prognosztikai faktor.

A Raynaudos betegek egy része pozitív, ezekben a PSS kialakulásának kockázata nagy.

Jo-1 (aminoacil tRNS szintetáz) antitest: myositisben (anti-szintetáz syndromában) fordul elő.

Diagnosztikai jelentősége: myositis (anti-szintetáz syndroma) diagnózisa/differenciáldiagnózisa, ismeretlen eredetű fibrotizáló alveolitis differenciáldiagnosztikája. Ha a Jo-1 negatív myositisban alveolitis van, a HEp-2 sejtek cytoplazmájának mintázata diagnosztikai jelentőségű lehet.

ENA (folytatás)

(U1)-RNP antitest: MCTD-ben diagnosztikai kritérium, SLE-ben gyakran pozitív és elsősorban a bőr-nyálkahártya laesiokkal függ össze, PSS-ben kevésbé gyakori és a tüdőfibrosissal kapcsolatos..

Sm antitest: SLE-ben diagnosztikai és prognosztikai marker (CNS, vese, ill. bőr involvatio előfordulását jelzi).

További ENA-k: PCNA, Ku, MI-2, PMScI, PM-1, stb.

2. Szervspecifikus antitestek:

Az antimitokondriális antitest (AMA) - pozitivitása primer biliáris cirrhosisban (PBC) diagnosztikus értékű, de ritkán a teszt pozitív lehet egyéb autoimmun (u.n. overlap) hepatitisben is.

A símaizom elleni antitest (SMA) PBC-ben, autoimmun hepatitisben szinte mindig pozitív, de számos (vírusos, alkoholos) májbetegségben is lehet pozitív, ezért diagnosztikus értéke csekély. Az ANA-val együtt az autoimmun hepatitis osztályozására használható: az 1. típusban pozitív.

Az anti-mikroszómális antitest (LKM-1) krónikus hepatitisekben fordul elő, a 2. típusú autoimmun hepatitisre jellemző.

A májspecifikus proteinek elleni antitestek szintén a 2. típusú autoimmun hepatitisre jellemzők.

Az anti-reticulin antitestek jelenléte felveti coeliakia gyanúját.

A parietális sejt elleni antitestek autoimmun eredetű krónikus atrophias gastritisre (ill. idiopathias anaemia pernicosára) jellemzőek.

3. Anti-neutrofil citoplazma antitestek (ANCA): neutrofilek citoplazmájában lévő antigének gyűjtőneve.

Fontosabb formái: proteináz 3 (PR3), myeloperoxidáz (MPO), elasztáz, laktoferrin, baktericid permeabilitást fokozó protein (BPI). A festődés mintázata háromféle: citoplazma (c), perinuclearis (p) és atípusos lehet. A c-ANCA mintázat leggyakrabban a PR3 és BPI, a p-ANCA mintázat pedig leggyakrabban a MPO jelenlétére utal, de illet ad az elasztáz és laktoferrin is. A BPI gyakran atípusos festődést ad.

Szerző: Juhász László és a GÉGE kötelező tanfolyam engedélyes

Az ANCA screen indikációi: ANCA pozitív vasculitisek (Wegener granulomatosis, mikroszkopikus polyangiitis) gyanúja, nephritisek differenciáldiagnosztikája, krónikus gyulladásos bélbetegség (IBD) gyanúja, primer sclerotizáló cholangitis gyanúja, vérzéses alveolitis differenciáldiagnosztikája.

Proteináz 3 (PR3) antitest: nagyon specifikus Wegener granulomatosisra (>95%), még az atípusos formákra (pl. izolált perifériás neuritis, idiopathiás necrotizáló nephritis, stb) is. Előfordul még egyéb vasculitisekben is.

Myeloperoxidáz (MPO) antitest: Előfordulás: mikroszkopikus polyangiitisben (60-80%), egyéb eredetű focalis necrotizáló glomerulonephritisben, gyorsprogressziójú glomerulonephritisekben, ritkán Wegener granulomatosisban, Churg-Strauss syndromában. Goodpasture syndromában (30-40%), illetve a szisztémás autoimmun betegségek (RA, SLE, stb) bizonyos százalékában.

4. Antifoszfolipid antitestek:

Szintén gyűjtőfogalom, különféle anionos és neutrális foszfolipidek, illetve az ezeket kötő különféle glikoproteinek elleni antitestek. A legfontosabb formái: a cardiolipin, ill. a foszfatidil-szerin elleni antitestek, valamint a béta-2-glikoprotein I és a protrombin elleni antitestek – melyeket enzim immunszéssel (EIA) mérünk, illetve a lupus antikoaguláns (LA), és. hexagonális foszfolipid teszt, melyeket funkcionális tesztben mérünk.

Diagnosztikai jelentőség: Az antitestek a primer és szekunder antifoszfolipid syndromában (APS) fordulnak elő. A teszt (EIA + LA) elvégzendő: primer vagy szekunder APS gyanúja esetén, SLE-ben a thrombosisveszély rizikójának felmérésére, valamint ismeretlen thrombopeniában, SLE gyanúja esetén (diagnosztikai kritérium), illetve az APS kezelés monitorozására.

5. A pajzsmirígy elleni antitestek: az anti-thyreoglobulin és anti-microsomális antitestek (más néven anti-peroxidáz, TPO antitestek) autoimmun pajzsmirígy betegségekben (Hashimoto thyreoiditisben és idiopathiás myxoedemában) diagnosztikus értékűek. Gyakran pozitívak, habár mennyiségük kisebb Graves kórban és néha pajzsmirígy adenocarcinomában is.

6. A mellékvese (kéreg) elleni antitestek autoimmun (idiopathiás) Addison kórban mutathatók ki. A diagnózishoz nem szükségesek, csak a betegség kóreredetére utalnak.

7. Az anti-glomeruláris bazálismembrán (GBM) antitest Goodpasture szindrómában (illetve anti GBM nephritisekben) pozitív és egyben diagnosztikus értékű.

9. A rheumatoid faktor (RF)

pozitív rheumatoid arthritisben (RA-ban) (pontosabban a betegek nagyobb részében), és egyúttal az RA-ban diagnosztikai kritérium is. Igen gyakran pozitív Sjögren syndromában és esszenciális kevert kryo-globulinaemiában, negativitása azonban nem kizáró. Az RF nagyon sok betegségben (autoimmun betegségekben, infekciókban, stb.) lehet pozitív, specificitása alacsony.

10. Citrullinált proteinek elleni antitestek (ACPA, CCP)

RA-ra specifikus, már a korai szakban pozitív (diagnosztikai kritérium), a gyorsabb progressziójú formákat jelzi

POZITÍV RF KÜLÖNFÉLE BETEGSÉGEKBEN (%-ban)

RA	50-90
SLE	15-35
SS	75-95
PSS	20-30
Cryoglobulinemia	40-100
MCTD	50-60
Vírus infekciók	15-65
Endocarditis	25-50
Májcirrhosis	15-40
Sarcoidosis	3-33
Tüdőfibrosis	10-50
Silicosis	30-50
Neoplasia	5-25
Kontroll	<5

B/ KOMPLEMENT

A komplement komponensek (C3, C4) meghatározása:

Indikációja: a komplement defektusok kiszűrése, az immun-komplex (IC) betegségek (pl SLE, glomerulonephritisek bizonyos fajtái stb.) monitorozása - aktív stádiumban az értéke csökken, inaktívban normalizálódik, de a betegségaktivitást érzékenyebben jelzik (a C4 szint pl. IC betegségben hamarabb csökken, mint a C3, illetve a CH50 aktivitás).

A keringő immunkomplex (IC) meghatározás diagnosztikus értéke csekély. IC betegségekben, pl. SLE-ben a teszt gyakran pozitív, de specificitása alacsony. Infekciókban általában pozitív.

C/ Immunglobulinok vizsgálata

A kvantitatív immunglobulin (IgG, IgA, IgM) mérés

legfontosabb indikációja: a primer vagy szekunder humorális immundefectus diagnózisa, ill. monitorozása, ill. a plasmocytoma – benignus monoclonalis gammopathia (MGUS) elkülönítése.

Az immunelektroforézis (immunelfo) legfontosabb indikációja a paraproteinaemiák diagnózisa, ill. a hypergammaglobulinaemiák differenciáldiagnózisa, de ehhez mindenképpen szükséges a paraprotein analízise is. Paraprotein gyanúja esetén az első vizsgálat az elfo, M komponens gyanúja esetén további vizsgálatok (pl. immunfixáció) is történnek.

Vizelet fehérje analízis az esetlegesen ürített könnyű lánc azonosítására, illetve a proteinúria szelektivitásának eldöntésére szolgál.

A fehérjevizsgálatok algoritmus

Natív vérből: összfehérje, elfo vizsgálat

alfa-2 globulin szaporulat, poliklonális Ig szaporulat
– gyulladás

M komponens – immunelfo/immunfixáció –

- a paraprotein meghatározása (pl. IgG kappa)
- a paraprotein mennyiségének meghatározása
- kvantitatív Ig meghatározás

D/ Allergia vizsgálatok

Az IgE (össz-IgE) kvantitatív meghatározása ELISA módszerrel történik. Indikációja: a Jób syndroma (egy phagocytá defektus) gyanúja; gyermekkori atopiás betegségek diagnózisához hasznos adatokat szolgáltat, a magas IgE szint ugyanis az atopia indikátora lehet (de kóros szintet észlelhetünk pl. bélférgesség esetén is). Felnőttkori atopiás állapotokban, pl. asthmában az IgE szint diagnosztikus értéke vitatott, a normális szint pl. nem zárja ki az allergiás eredetet.

Az allergénspecifikus IgE az allergén, pl. házior, pollen, stb. azonosítására és nem az allergiás betegség megállapítására szolgál. Bár e vizsgálat haszna nem vitatható, mivel meglehetősen költséges, elvégzése csak akkor indokolt, ha az in vivo tesztek, pl. bőrpróbák, expozíciós tesztek eredménytelenek, vagy különféle okok miatt nem végezhetőek.

E/ Egyéb vizsgálatok

CRP: Gyulladásos betegségekben nagyon sokféle akut fázis protein képződik. A mindennapi gyakorlatban az akut fázis reakció mértékét a C-reaktív protein (CRP) szintjével jellemezzük. Bár a legtöbb autoimmun betegségben (talán az SLE kivételével) a betegség aktivitása és a CRP szintje között elég szoros kapcsolat van, a CRP szintet elsősorban a RA aktivitásának megítélésére használjuk. A CRP vizsgálat – az SLE kivételével – gyakorlatilag bármely gyulladás (pl. vasculitisek) monitorozására alkalmas.

Javasolt tesztek különféle autoimmun betegségekben:

SLE ANA, anti-DNS, ENA (=anti-Sm, Scl-70, RNP, SS-A/B),
neopterin, RF, CRP, anti-CL/LA, C3, C4

RA RF, CRP ANA, C3, C4

JIA RF, ANA, CRP

SS SS-A, SS-B, ANA, RF

PSS Scl-70, anti-centromer, ANA, RNP

MCTD ANA, RNP

PM/DM ANA, Jo-1, Scl-70, RNP

Vasculitisek ANCA, CRP, ANA, RF, kryoglobulin

Autoimmun hepatitisek immunglobulinok, ANA, AMA, LKM-1, SMA, máj
specifikus autoantitestek, kryoglobulin

Hashimoto thyreoiditis anti-TPO, anti-TG

Coeliakia reticulin, gliadin, endomysium, tTG