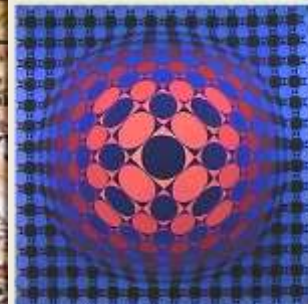


Belgyógyászat továbbképzés

Immunológia

Czirják László



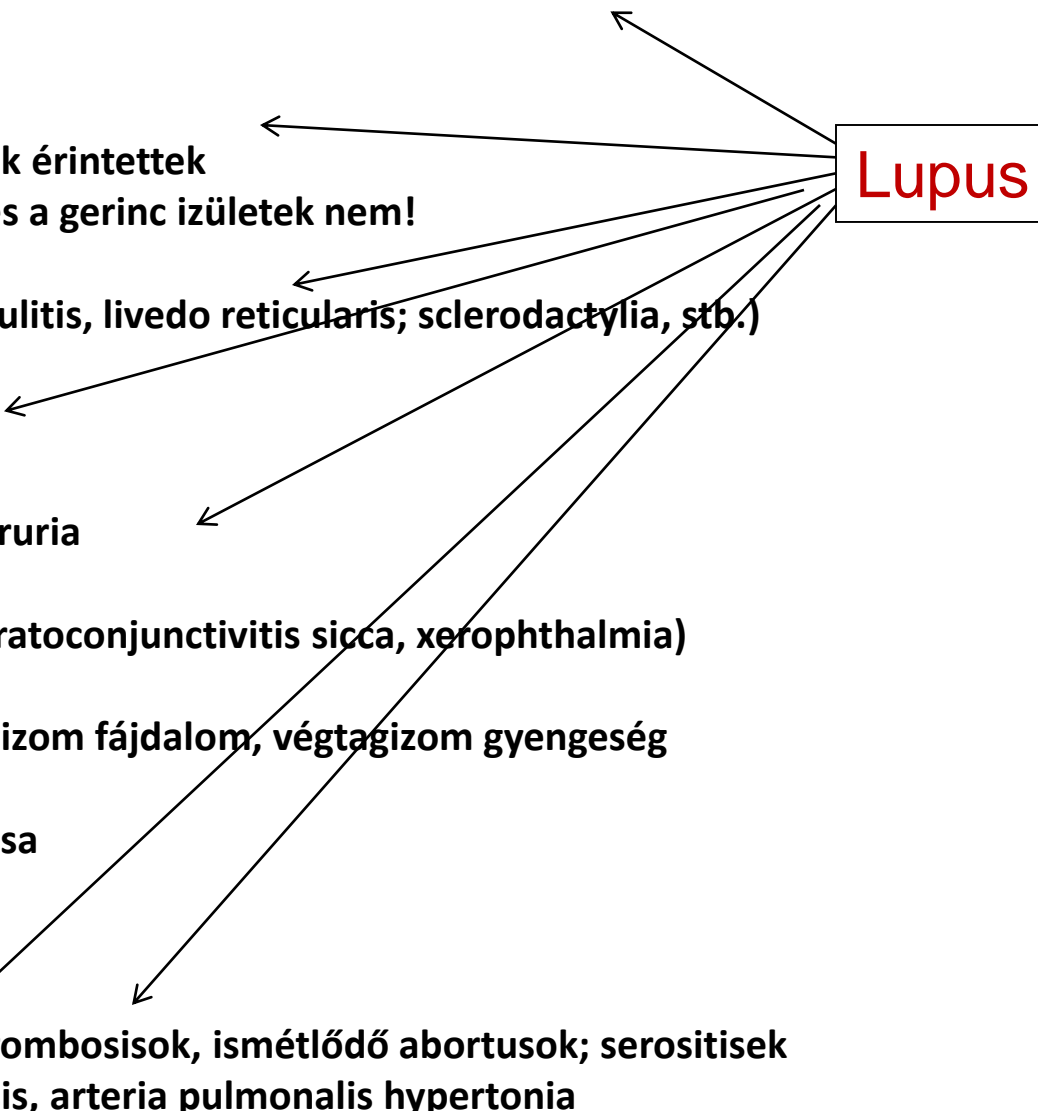
Mikor merül fel szisztémás autoimmun betegség (kötőszöveti betegség) gyanúja?

- ismeretlen eredetű gyulladás esetén (tartósan gyorsult We, subfebrilitas, láz, egyes kórképekben emelkedett CRP)
- szimmetrikus polyarthrit
 - Az MCP, PIP és a nagyízületek érintettek
 - a distalis interphalangealis és a gerinc ízületek nem!
- bőrjelenségek (dermatitis, vasculitis, livedo reticularis, sclerodactylia, stb.)
- Raynaud-jelenség
- proteinuria, haematuria, cylindruria
- sicca-tünetek fennállásakor (keratoconjunctivitis sicca, xerophthalmia)
- szimmetrikus proximális végtagizom fájdalom, végtagizom gyengeség
- szervi tünetek szokatlan társulása
- néhány „szokatlan” eltérés
 - polyneuritis, neuropathia
 - ismétlődő arteriás, vénás thrombosisok, ismétlődő abortusok; serositisek
 - digitális fekélyek, tüdőfibrosis, arteria pulmonalis hypertonia
 - tartós leukopenia

Mikor merül fel szisztémás autoimmun betegség (kötőszöveti betegség) gyanúja?

- ha ismeretlen eredetű gyulladás esetén (tartósan gyorsult We, subfebrilitas, láz, egyes kórképekben emelkedett CRP)
 - szimmetrikus polyarthritis
 - Az MCP, PIP és a nagyízületek érintettek
 - a distalis interphalangealis és a gerinc ízületek nem!
 - bőrjelenségek (dermatitis, vasculitis, livedo reticularis; sclerodactylia, stb.)
 - Raynaud-jelenség
 - proteinuria, haematuria, cylindruria
 - sicca-tünetek fennállásakor (keratoconjunctivitis sicca, xerophthalmia)
 - szimmetrikus proximális végtagizom fájdalom, végtagizom gyengeség
 - szervi tünetek szokatlan társulása
 - néhány „szokatlan” eltérés
 - polyneuritis, neuropathia
 - ismétlődő arteriás, vénás thrombosisok, ismétlődő abortusok; serositisek
 - digitális fekélyek, tüdőfibrosis, arteria pulmonalis hypertonia
 - tartós leukopenia
-
- The diagram illustrates the connections between various clinical features and four autoimmune diseases: Rheumatoid arthritis, Lupus (SLE), Szisztémás scleroderma, and Sjögren syndroma. Arrows indicate which diseases are associated with each feature. For example, 'szimmetrikus polyarthritis' is linked to Rheumatoid arthritis and Lupus (SLE), while 'bőrjelenségek' is linked to all four diseases. 'Szisztémás scleroderma' is linked to 'Raynaud-jelenség', 'szicca-tünetek', and 'szimmetrikus proximális végtagizom fájdalom, végtagizom gyengeség'. 'Sjögren syndroma' is linked to 'bőrjelenségek', 'szicca-tünetek', and 'szimmetrikus proximális végtagizom fájdalom, végtagizom gyengeség'. 'Myositis' is linked to 'szimmetrikus proximális végtagizom fájdalom, végtagizom gyengeség' and 'szerveti tünetek szokatlan társulása'.
- Rheumatoid arthritis
- Lupus (SLE)
- Szisztémás scleroderma
- Sjögren syndroma
- Myositis

Mikor merül fel szisztémás autoimmun betegség (kötőszöveti betegség) gyanúja?

- ha ismeretlen eredetű **gyulladás** esetén (tartósan gyorsult We, subfebrilitas, láz, egyes kórképekben emelkedett **CRP**)
 - **szimmetrikus polyarthrit**
 - Az MCP, PIP és a nagyízületek érintettek
 - a distalis interphalangealis és a gerinc ízületek nem!
 - **bőrjelenségek** (dermatitis, vasculitis, livedo reticularis; sclerodactylia, stb.)
 - **Raynaud-jelenség**
 - proteinuria, haematuria, cylindruria
 - **sicca-tünetek** fennállásakor (keratoconjunctivitis sicca, xerophthalmia)
 - szimmetrikus proximális végtagizom fájdalom, végtagizom gyengeség
 - szervi tünetek szokatlan társulása
 - néhány „szokatlan” eltérés
 - polyneuritis, neuropathia
 - ismétlődő arteriás, vénás thrombosisok, ismétlődő abortusok; serositisek
 - digitális fekélyek, tüdőfibrosis, arteria pulmonalis hypertonia
 - tartós leukopenia
- 
- ```
graph LR; Lupus[Lupus] --> A[ha ismeretlen eredetű gyulladás esetén (tartósan gyorsult We, subfebrilitas, láz, egyes kórképekben emelkedett CRP)]; Lupus --> B[szimmetrikus polyarthrit]; Lupus --> C[bőrjelenségek (dermatitis, vasculitis, livedo reticularis; sclerodactylia, stb.)]; Lupus --> D[Raynaud-jelenség]; Lupus --> E[proteinuria, haematuria, cylindruria]; Lupus --> F[sicca-tünetek fennállásakor (keratoconjunctivitis sicca, xerophthalmia)]; Lupus --> G[szimmetrikus proximális végtagizom fájdalom, végtagizom gyengeség]; Lupus --> H[szervi tünetek szokatlan társulása]; Lupus --> I[néhány „szokatlan” eltérés];
```



# SLE új klasszifikációs kritériumok

Kiindulási kritérium: **antinuclear antitest (ANA) pozitivitás  $\geq 1:80$**  titerben HEp-2 sejtkultúrán vagy ezzel egyenértékű vizsgálattal (most vagy korábban)

További kiegészítő kritériumok:

- Nem használhatók a kritériumok, ha létezik az **SLE-nél valószínűbb magyarázat**.
- Elegendő**, ha egy adott kritérium **egyszer** észlelhető volt.
- SLE kritériumok teljesülnek, ha észlelhető **legalább egy klinikai kritérium** és  **$\geq 10$  pont** teljesül.
- Minden domén esetében csak a **legmagasabb pontszám** számít be az összpontszámba.

| Klinikai domén és kritériumok                          | Pontszám | Immunológiai domén és kritériumok   | Pontszám |
|--------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|
| Konstitucinális                                        |          | Antiphospholipid antitestek         |          |
| Láz                                                    | 2        | Anti-cardiolipin antitestek VAGY    |          |
| Hematológiai                                           |          | Anti- $\beta 2$ GP1 antitestek VAGY |          |
| Leukopenia                                             | 3        | Lupus anticoagulans                 | 2        |
| Thrombocytopenia                                       | 4        | Complement proteinek                |          |
| Autoimmun hemolysis                                    | 4        | Alacsony C3 VAGY alacsony C4        | 3        |
| Neuropsychiatriai                                      |          | Alacsony C3 ÉS alacsony C4          | 4        |
| Delirium                                               | 2        | SLE-specifikus antitestek           |          |
| Psychosis                                              | 3        | Anti-dsDNA antitest VAGY            |          |
| Epilepsia                                              | 5        | Anti-Smith antitest                 | 6        |
| Mucocutan                                              |          |                                     |          |
| Nem hegesedő alopecia                                  | 2        |                                     |          |
| Oralis fekélyek                                        | 2        |                                     |          |
| Subcut cutan VAGY discoid lupus                        | 4        |                                     |          |
| Acut cutan lupus                                       | 6        |                                     |          |
| Serosát érintő                                         |          |                                     |          |
| Pleurális vagy pericardialis folyadékgyűlem            | 5        |                                     |          |
| Acut pericarditis                                      | 6        |                                     |          |
| Musculoskeletalis                                      |          |                                     |          |
| Ízületi érintettség                                    | 6        |                                     |          |
| Renalis                                                |          |                                     |          |
| Proteinuria $>0.5\text{g}/24\text{h}$                  | 4        |                                     |          |
| Renalis biopsia: II. vagy V. osztályú lupus nephritis  | 8        |                                     |          |
| Renalis biopsia III. vagy IV. osztályú lupus nephritis | 10       |                                     |          |

Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, Jayne D, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Diamond B, Gladman DD, Hahn B, Hiepe F, Jacobsen S, Khanna D, Lerstrøm K, Massarotti E, McCune J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Guerrero J, Schneider M, Urowitz M, Bertsias G, Hoyer BF, Leuchten N, Tani C, Tedeschi SK, Touma Z, Schmajuk G, Anic B, Assan F, Chan TM, Clarke AE, Crow MK, **Czirják L**, Doria A, Graninger W, **Halda-Kiss B**, Hasni S, Izmirly PM, Jung M, **Kumánovics G**, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus.. Ann Rheum Dis. 2019; 78: 1151-1159.

# 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

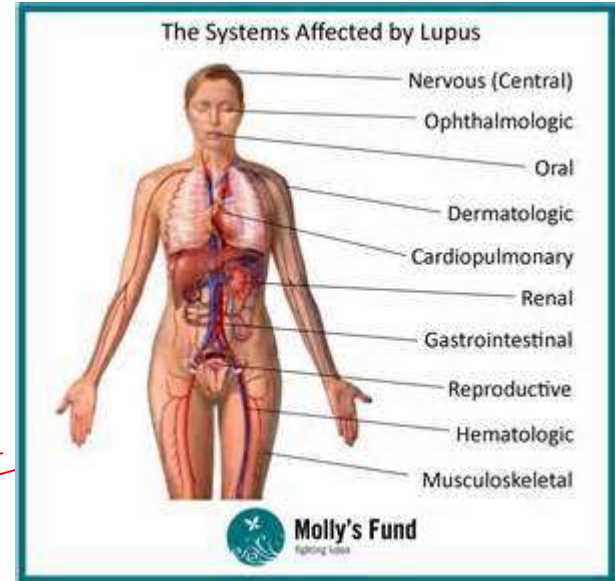
Martin Aringer, Karen H. Costenbader, David I. Daikh, Ralph Brinks, Marta Mosca, Rosalind Ramsey-Goldman, Josef S. Smolen, David Wofsy, Dimitrios Boumpas, Diane L. Kamen, David Jayne, Ricard Cervera, Nathalie Costedoat-Chalumeau, Betty Diamond, Dafna D. Gladman, Bevra H. Hahn, Falk Hiepe, Søren Jacobsen, Dinesh Khanna, Kirsten Lerstrøm, Elena Massarotti, W. Joseph McCune, Guillermo Ruiz-Irastorza, Jorge Sanchez-Guerrero, Matthias Schneider, Murray B. Urowitz, George Bertsias, Bimba F. Hoyer, Nicolai Leuchten, Chiara Tani, Sara K. Tedeschi, Zahi Touma, Gabriela Schmajuk, Branimir Anic, Florence Assan, Tak Mao Chan, Ann E. Clarke, Mary K. Crow, **László Czirják**, Andrea Doria, Winfried B. Graninger, **Bernadett Halda-Kiss**, Sarfaraz Hasni, Peter Izmirly, Michelle Jung, **Gábor Kumánovics**, Xavier Mariette, Ivan Padjen, José M. Pego-Reigosa, Juanita Romero-Díaz, Iñigo Rúa-Figueroa Fernández, Raphaële Seror, Georg Stummvoll, Yoshiya Tanaka, Maria G. Tektonidou, Carlos Vasconcelos, Edward M. Vital, Daniel Wallace, Sule Yavuz, Pier Luigi Meroni, Marvin J Fritzler, Ray P. Naden, Thomas Dörner, Sindhu R. Johnson.

|                      | ACR 1997 criteria | SLICC 2012 criteria | EULAR/ACR 2019 criteria |
|----------------------|-------------------|---------------------|-------------------------|
| Derivation           |                   |                     |                         |
| Sensitivity [95% CI] | 0.85 [0.81-0.88]  | 0.97 [0.95-0.98]    | 0.98 [0.97-0.99]        |
| Specificity [95% CI] | 0.95 [0.93-0.97]  | 0.90 [0.87-0.92]    | 0.96 [0.95-0.98]        |
| Combined [95% CI]    | 1.80 [1.76-1.83]  | 1.87 [1.84-1.90]    | 1.94 [1.92-1.96]        |
| Validation           |                   |                     |                         |
| Sensitivity [95% CI] | 0.83 [0.80-0.85]  | 0.97 [0.95-0.98]    | 0.96 [0.95-0.98]        |
| Specificity [95% CI] | 0.93 [0.91-0.95]  | 0.84 [0.80-0.87]    | 0.93 [0.91-0.95]        |
| Combined [95% CI]    | 1.76 [1.73-1.80]  | 1.80 [1.77-1.84]    | 1.90 [1.87-1.92]        |

# Szisztémás lupus erythematosus

- Változatos tünetek, hullámzó lefolyás
- Bőrtünetek, nyálkahártya fekélyek
- Polyarthrititis
- Pleuritis, pericarditis
- Vese elváltozások
- Neuro-pszichiatriai tünetek

Immuncomplexek



Autoantitestek

- Autoimmun haemolyticus anaemia, immun cytopeniák
- Anti-phospholipid antitestekkel összefüggő tünetek

Károsodás, késői szövődmények

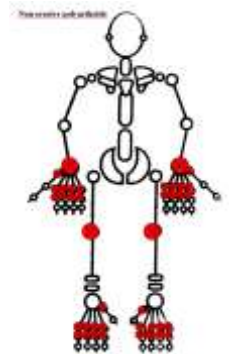
Hosszú távú, a betegséggel/kezeléssel  
összefüggő tényezők

# „A korai felismerés szempontjából „hasznos” tünetek

- Általános tünetek
  - Hőemelkedés-láz, anorexia, testsúly csökkenés
- Polyarthrititis
- Bőrtünetek
- Nephritis (haematuria, proteinuria, cylindruria)
- Neuropsychiatriai tünetek
- Antiphospholipid syndomához kapcsolódó tünetek



Kaposi M. Arch  
Dermat u Syph 1869;  
1: 18-41.

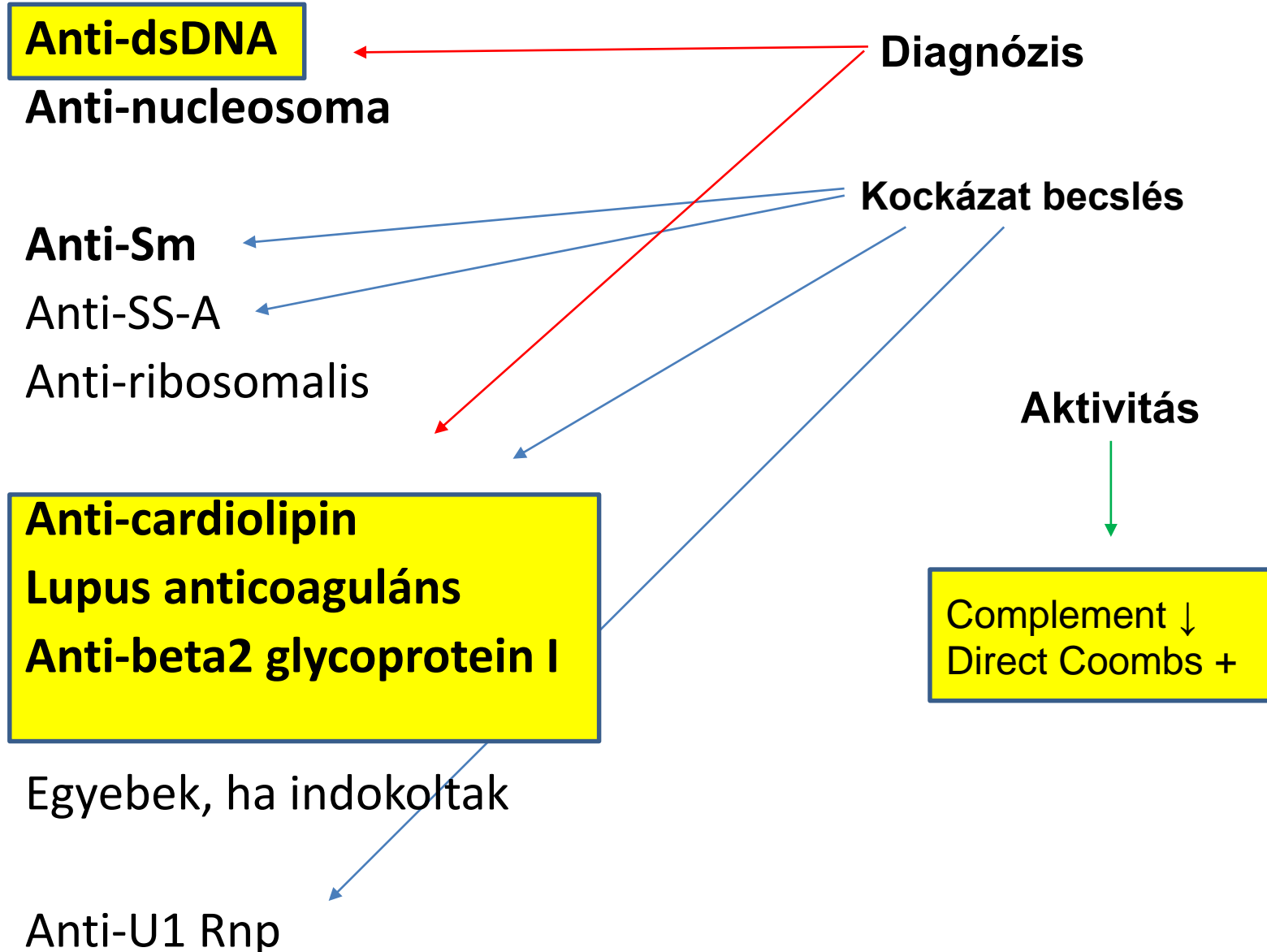


**A korai kockázat becslés nagyon  
fontos!**





# A legfontosabb autoantitestek SLE-ben



# SLE –a terápia célja

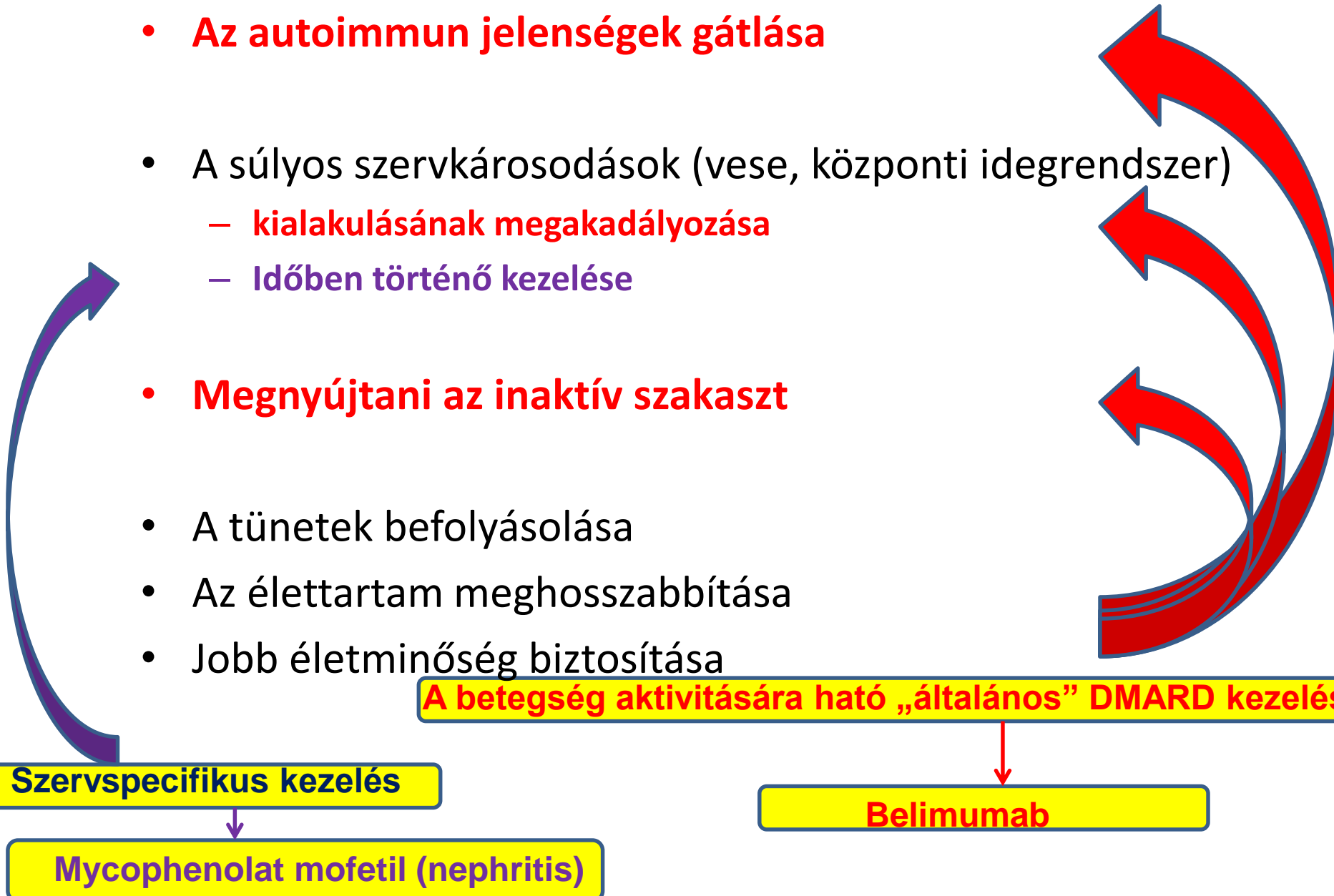
- **Az autoimmun jelenségek gátlása**
- A súlyos szervkárosodások (vese, központi idegrendszer)
  - kialakulásának megakadályozása
  - időben történő kezelése
- **Megnyújtani az inaktív szakaszt**
- A tünetek befolyásolása
- Az élettartam meghosszabbítása
- Jobb életminőség biztosítása

**A betegség aktivitására ható „általános” DMARD kezelés**

**Szervspecifikus kezelés**

**Mycophenolat mofetil (nephritis)**

**Belimumab**



# **Antiphospholipid syndrome (APS)**

- A leggyakoribb **szerzett thrombophilia**
- **Venás és arteriás thrombosisok, terhességi morbiditás**
- Gyakori a **mélyvenás thrombosis** → **pulmonaris embolia**
- Intracranialis arteria occlusio → **stroke**

**Az APS felismerése nagyon fontos!**

# Az antifoszfolipid szindróma diagnosztikai kritériumai

## Klinikai kritériumok

- 1. **Vascularis thrombosis:**
- Artériás, vénás vagy kisérthrombosis egy vagy több alkalommal, bármely szervben vagy szövetben. A thrombosis tényét – a felületes vénás thrombosis kivételével – képalkotó eljárás, Doppler- vagy szövettani vizsgálat támasztja alá. Szövettani vizsgálattal a thrombosis az érfal jelentősebb gyulladása nem kíséri.
- 2. **Terhességi morbiditás:**
- a) Az ultrahanggal vagy a foetus közvetlen vizsgálatával bizonyítottan morfológiailag normális foetus egy vagy több alkalommal bekövetkező halála a gestatio 10. hetében vagy később, vagy
- b) Súlyos prae-eclampsia, eclampsia vagy súlyos placentaelégtelenség miatt bekövetkező koraszülés morfológiailag normális újszülöttel a gestatio 34. hete előtt egy vagy több alkalommal, vagy
- c) Megmagyarázhatatlan spontán vetélés a 10. gestációs hét előtt 3 vagy több alkalommal – anyai anatómiai, hormonális, ill. mindkét szülő kromoszomális eredetű okainak kizárásával.

## Laboratóriumi kritériumok

- 1. **Lupus anticoagulans (LA)** jelenléte a plazmában legalább két alkalommal – egymástól legalább 12 hetes különbséggel –, a nemzetközileg elfogadott eljárás szerint mérve.
- 2. **IgG és/vagy IgM antikardiolipin antitest** jelentése a vérben közepes vagy magas titerben (pl. >40 GPL vagy MPL vagy >99 percentil) legalább két alkalommal – egymástól legalább 12 hetes különbséggel –, standard enzim immunoesszével mérve.
- 3. **Anti-béta2-glycoprotein antitest** (IgG vagy IgM) jelenléte a vérben (>99% percentil titerben) legalább két alkalommal – egymástól legalább 12 hetes különbséggel – az ajánlott standard enzim immunoesszével mérve
- A **definitív APS-diagnózis** megállapításához **legalább 1 klinikai és legalább 1 laboratóriumi kritérium** jelenléte szükséges
- Megjegyzés: A diagnózis nem állapítható meg, ha a **pozitív laboratóriumi teszt és a klinikai manifestatio között kevesebb, mint 12 hét vagy több, mint 5 év telt el**. Egyéb thrombophiliás faktor jelenléte nem zárja ki az APS-t, de ennek alapján két alcsoport különíthető el: a) nincs, b) van további thromboticus kockázati tényező (is).

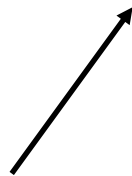




# EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults

Maria G Tektonidou,<sup>1</sup> Laura Andreoli,<sup>2</sup> Marteen Limper,<sup>3</sup> Zahir Amoura,<sup>4</sup> Ricard Cervera,<sup>5</sup> Nathalie Costedoat-Chalumeau,<sup>6</sup> Maria Jose Cuadrado,<sup>7</sup> Thomas Dörner,<sup>8</sup> Raquel Ferrer-Oliveras,<sup>9</sup> Karen Hambly,<sup>10</sup> Munther A Khamashta,<sup>11</sup> Judith King,<sup>12</sup> Francesca Marchiori,<sup>13</sup> Pier Luigi Meroni,<sup>14</sup> Marta Mosca,<sup>15</sup> Vittorio Pengo,<sup>16</sup> Luigi Raio,<sup>17</sup> Guillermo Ruiz-Irastorza,<sup>18</sup> Yehuda Shoenfeld,<sup>19</sup> Ljudmila Stojanovich,<sup>20</sup> Elisabet Svenungsson,<sup>21</sup> Denis Wahl,<sup>22</sup> Angela Tincani,<sup>2</sup> Michael M Ward<sup>23</sup>

A terápiás ajánlásokban is egyre gyakrabban megjelenik a rizikóbecslés



## **Nagy kockázattal járó antifoszfolipid antitestek**

- Lupus anticoaguláns (legalább 12 hét különbséggel)
- Kettős vagy hármas antitest pozitivitás
- Perzisztensen magas antitest titer (>40 egység)

## **Alacsony kockázat**

- Izolált anti-cardiolipin vagy anti-beta2 glycoprotein I antitestek

# Antifoszfolipid szindróma kezelése

- **Kockázat módosítás**
  - Szűrés cardiovascularis és vena thrombosis kockázati faktorokra; beteg edukáció (kezelés adherencia); életmódbeli tanácsadás
- Alacsony dóziszú **aspirin** (LDA): aszimptomatikus aPL carrierek, SLE-s betegek korábbi thromboticus események/nőgyógyászati morbiditás nélkül, nem terhes nők kizárólag nőgyógyászati anamnezissel, minden beteg magas kockázatú aPL profillal
- Antifoszfolipid szindrómás (APS) betegek az első (provokáció nélküli) **mélyvenás thrombosis után** hosszú távú **K vitamin antagonist** kezelésben kell, hogy kapjon (INR: 2–3)
- APS-ben az **első arteria thrombosis után K vitamin antagonist** kezelés javasolt (INR 2–3 vagy INR)
- 
- **Rivaroxaban nem használható APS-ben**, ha három aPL pozitivitás van
- Adekvát kezelés ellenére **visszatérő arteriás vagy venás thrombosisban kisdózisú aspirin hozzáadása, az INR 3–4-re emelése vagy LMWH-ra való átállítás** javasolt
- **Korábbi szülészeti-nőgyógyászati szövődménnyel járó APS-ben kisdózisú aspirin és profilaktikus adagú LMWH** adása javasolt a terhesség alatt. Ismétlődő komplikációk esetén az LMWH terápiás adagra emelése, hydroxychloroquine adása vagy kisdózisú prednisolone alkalmazása megfontolandó az első trimeszterben

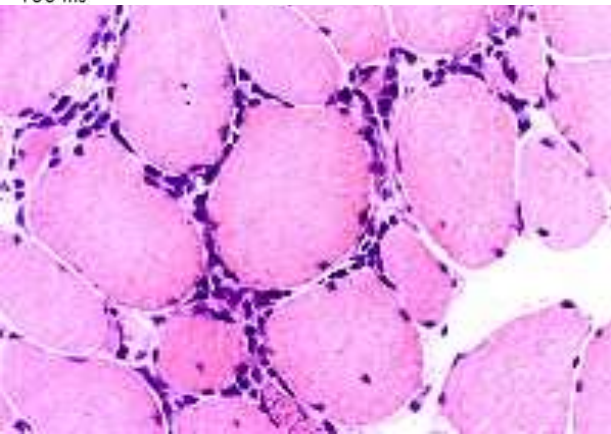
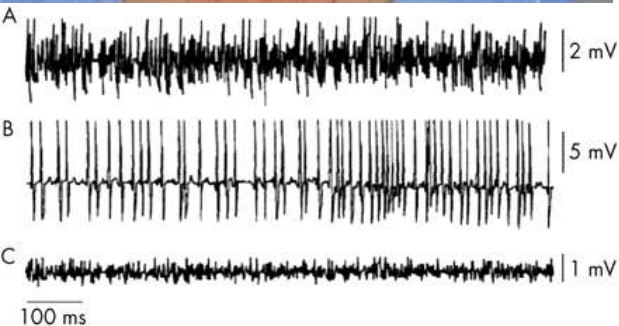
# Polymyositis, dermatomyositis

- A proximalis végtagizomzat **szimmetrikus** gyengesége, (izomlázszerű) fájdalma
- Súlyos esetben: légzőizmok érintettsége, nyelészavar

5-10 új eset évente (1 millió lakosra számolva).

# Diagnosztika

- Klinikai tünetek (± bőrtünetek)
- CK↑↑, LDH, transaminase, aldolase)
- **Jellegzetes EMG**
  - kisamplitudójú, rövid, polifázisos hullámok
  - fibrilláció, irritabilitás
  - spontán, bizarr kisülések
- **Tipikus eltérések képalkotó eljárásokkal (MRI, ultrahang, PET)**
- **Jellegző histologia**
- **Myositis-specifikus autoantitetek**

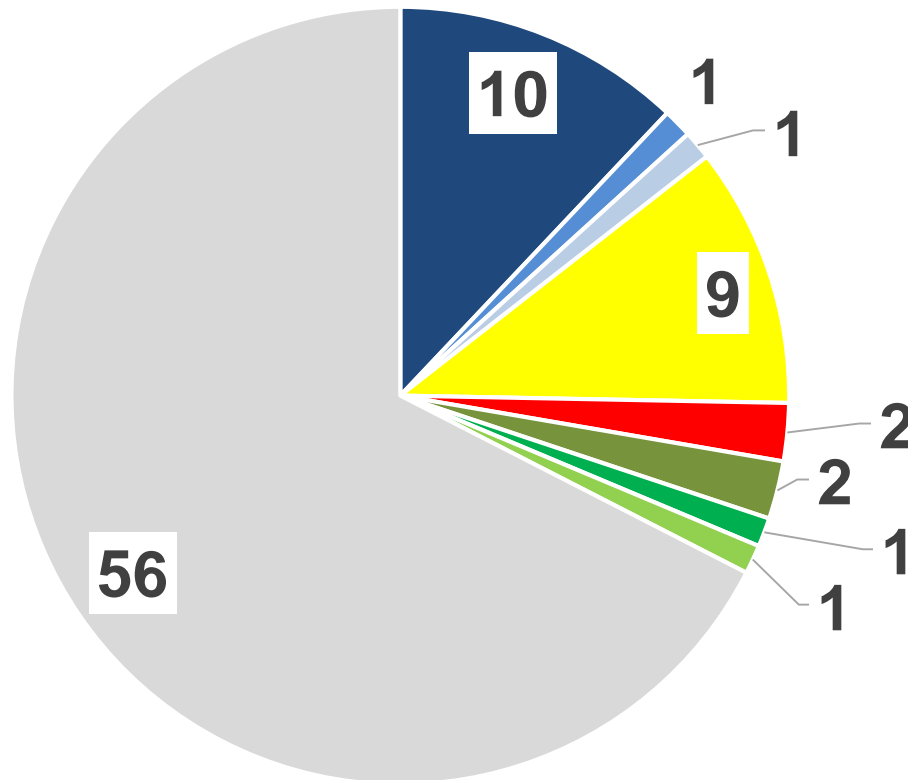


# Anti-szintetáz antitestek

|                  |                                 |               |                                                                                                                                                         |
|------------------|---------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anti szintetázok | aminoacyl tRNA synthetases      | 17-29 %       | <b>Anti-szintetáz szindróma:</b><br>akut kezdetű myositis, gyakran lázzal, intersticiális tüdőbetegség, polyarthrititis, Raynaud sy., szerelő-kéz tünet |
| <b>anti-Jo-1</b> | histidyl tRNA synthetase        | 16-20%        |                                                                                                                                                         |
| anti-PL-7        | <b>threonyl tRNA synthetase</b> | <b>&lt;5%</b> |                                                                                                                                                         |
| anti-PL-12       | alanyl tRNA synthetase          | <5%           |                                                                                                                                                         |
| anti-EJ          | glycyl tRNA synthetase          | 5-10%         |                                                                                                                                                         |
| Anti-HL          | isoleucyl tRNA synthetase       | <1%           |                                                                                                                                                         |
| anti-KS          | asparaginyl tRNA synthetase     | <5%           |                                                                                                                                                         |
| Anti-Zo          | phenylalanin tRNA synthetase    | <1%           |                                                                                                                                                         |



# Myositis specific and myositis associated antibodies of the 82 patients with IIM

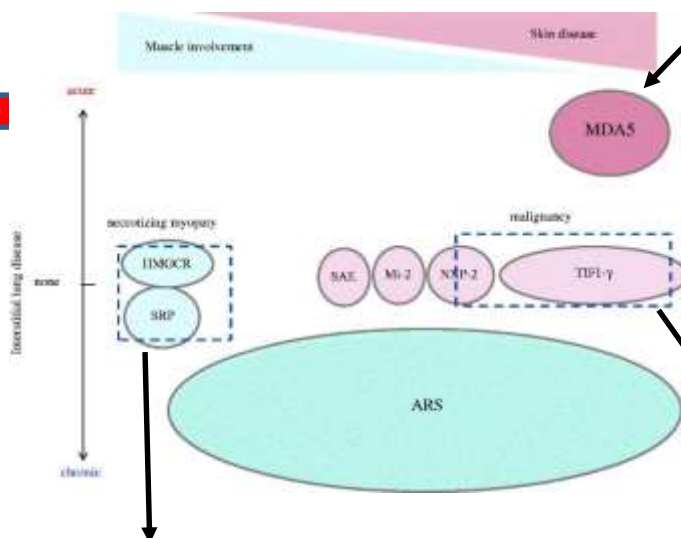
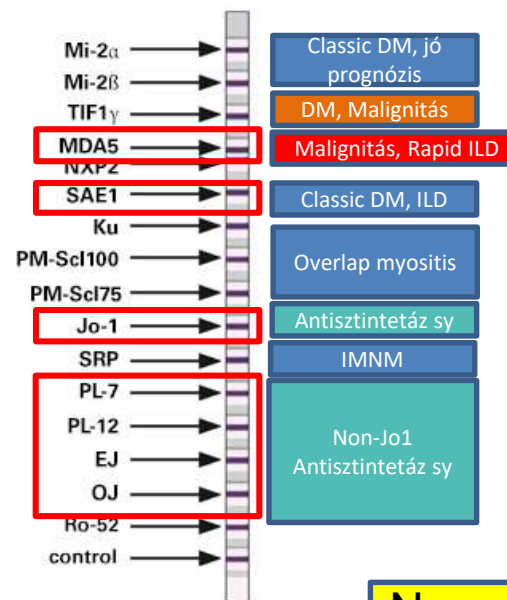


■ Jo-1 ■ PL-7 ■ PL-12 ■ Mi-2 ■ SRP ■ Ku ■ PM-Scl ■ RIB ■ negative

**Anti-szintetáz szindróma:** akut kezdetű myositis, gyakran lázzal, intersticiális tüdőbetegség, polyarthrititis, Raynaud sy., szerelő-kéz tünet

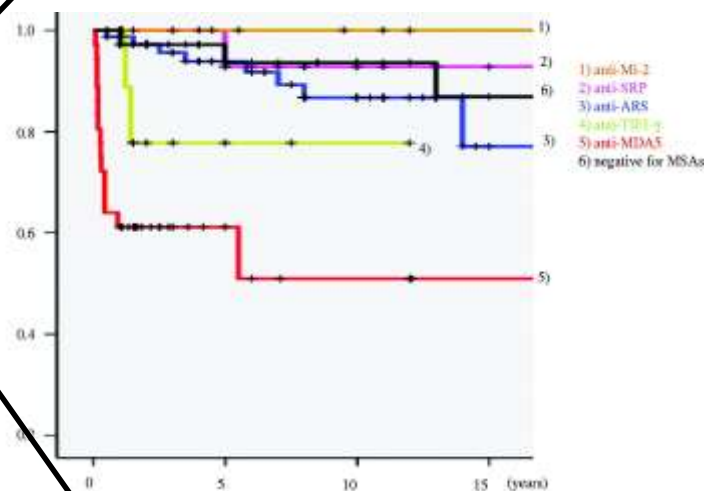
# Autoantitestek és a klinikai kockázat becslés gyulladásos izombetegségekben

Rapid, progresszív intersticiális tüdőbetegség

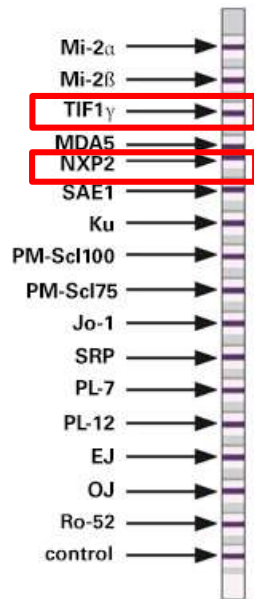


Necrotizáló myopathia

Tumor-asszociált myositis



# Malignitás



- **Anti-TIF1gamma**

- Meta-analízis alapján a daganat DOR-ja 9,37 (95% CI 5.37–16.34)
- 40 év felettiek
- Megjelenhet a daganat tünete előtt

- **NXP2**

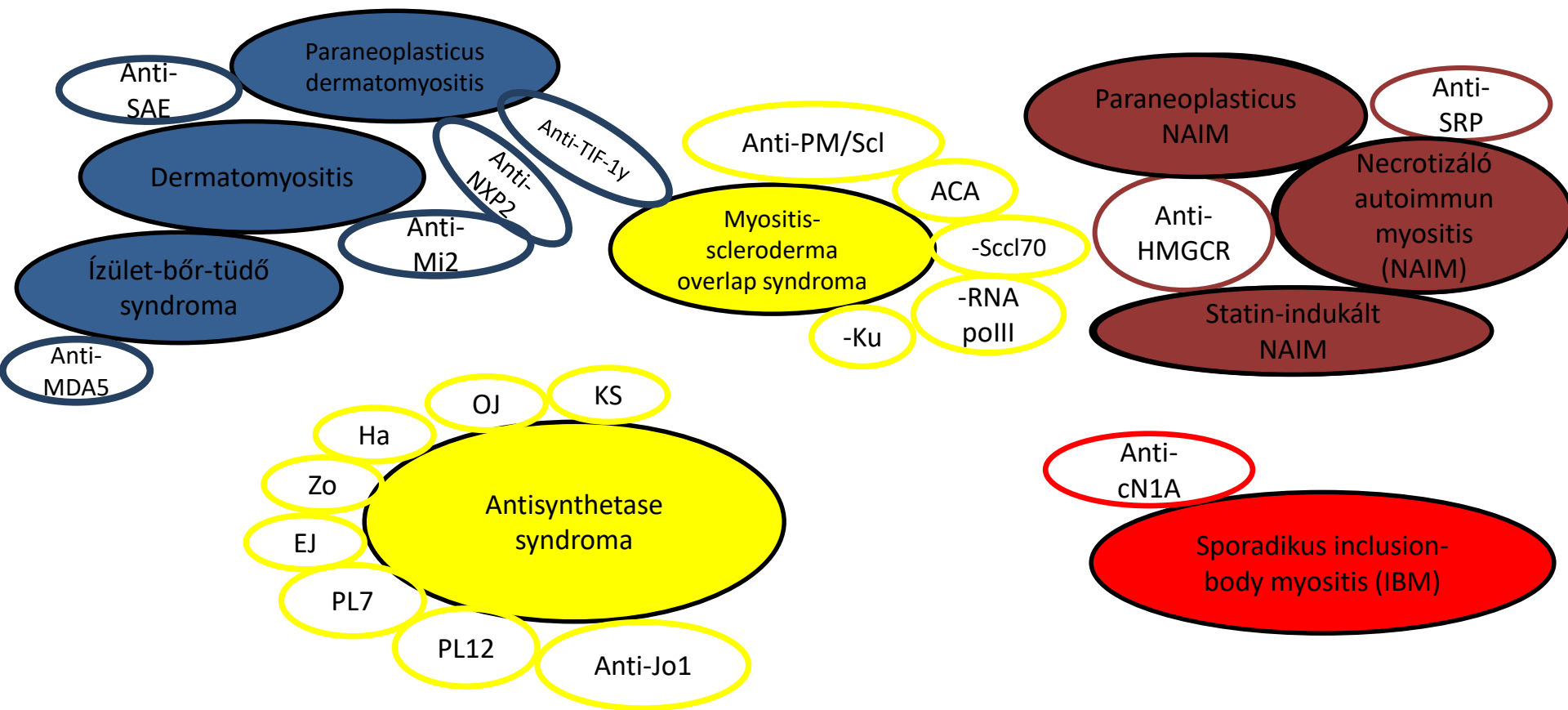
- Japán és amerikai adatok alapján 31-38%-ban fordult elő CAM-ben

Best et al; Acta Derm Venereol 2019; 99: 256–262

L. Dani et al, Clin Exp Rheumatol. 2019 Jul 30

Ran Nakashima. Immunological Medicine, 2018; 41:3, 103-112, DOI: 10.1080/25785826.2018.1531188

Kadota et al: Curr Rheumatol Rep 2019; 21: 10. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0811-3>



Extramuscularis érintettség

Izom érintettség

# **Nekrotizáló autoimmun myopathiák**

(izom biopsziában necrosis jelei vannak)

- **Infectióhoz kapcsolódó (HIV, HCV)**
- **Tumor-indukált**
  - Tumor keresés: az első 2(-3) évben
- **Gyógyszer indukált (statin!)**
- **Anti-SRP**

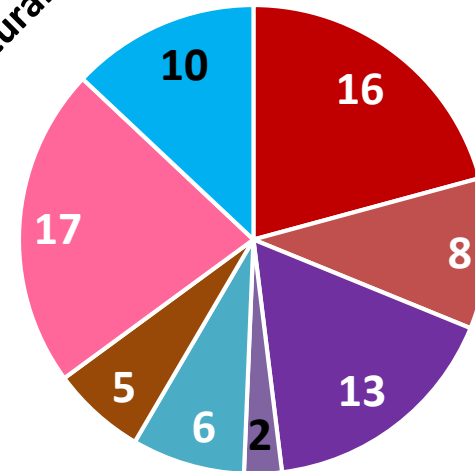
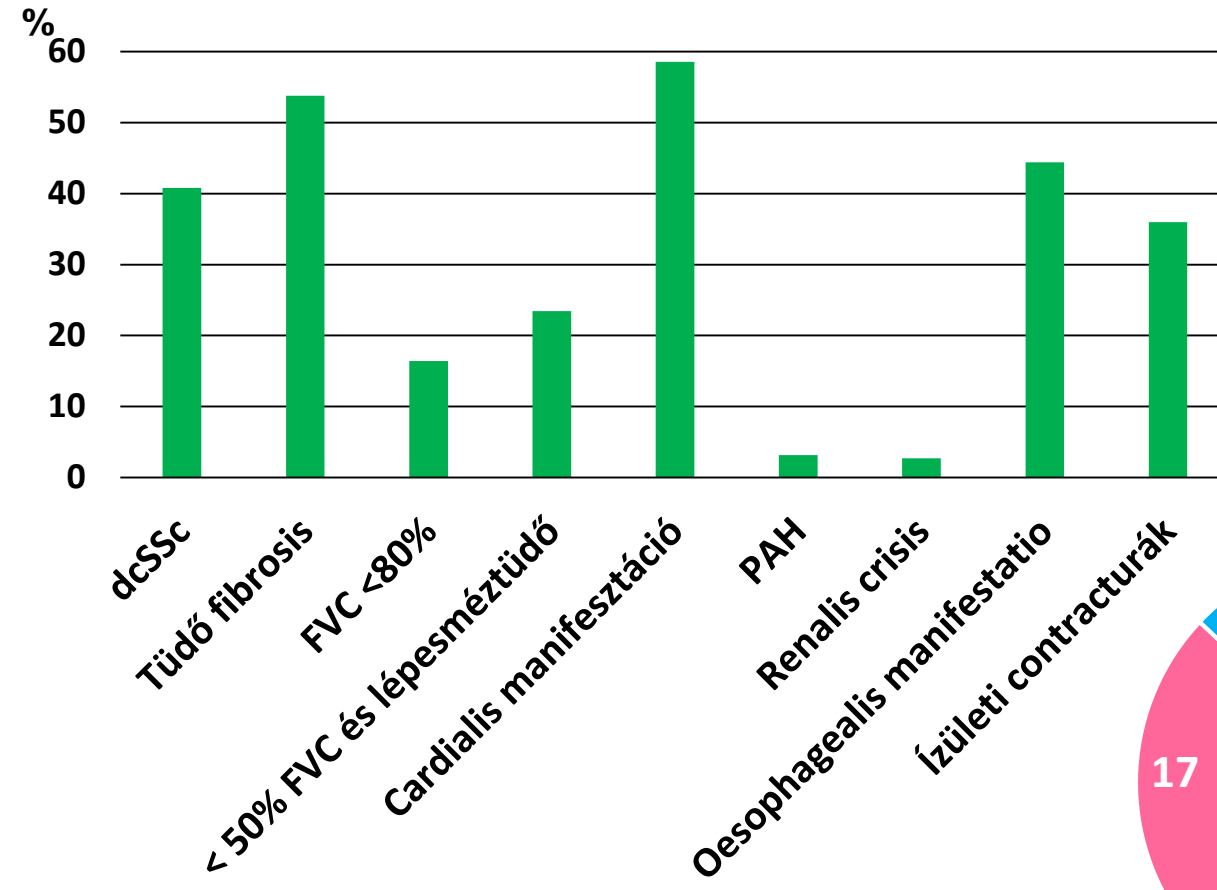


# Nekrózissal járó autoimmun myopathiák

(Antitestekhez kapcsolt)

- **Anti- 3-HMG-CoA reductase fehérje elleni antitest**
  - többségében korábban statinnal kezelt betegeknél
- **Anti-SRP** (signal recognition particle) felnőttkori IIM
  - 4-5 %-ában - őszi gyakoriság jellemzi
  - Súlyos izomgyulladás, magas CK,LDH
  - Gyakoribb szív izomérintettség
  - Steroid + másodvonalbeli szerek (Aza, MTX, CycA)

# 439 szisztémás sclerosisos beteg klinikai adatai

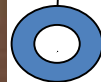


- Szív érintettség
- Pulmonalis artériás hypertonia
- Interstitialis tüdőbetegség
- Scleroderma renalis krízis
- Gastrointestinalis érintettség
- Infekció
- Tumor
- Többszörös halálok

**Diffúz cutan SSc**



**Limitált cutan SSc**



# Szerológiai alcsoportok és klinikai kockázat becslés SSc-ben

50-60%-ban a három „közös” autoantitest valamelyike:

- anti-centromer
- anti-Scl70
- anti-RNA polimeráz III

**Anti- Scl-70 = ILD**

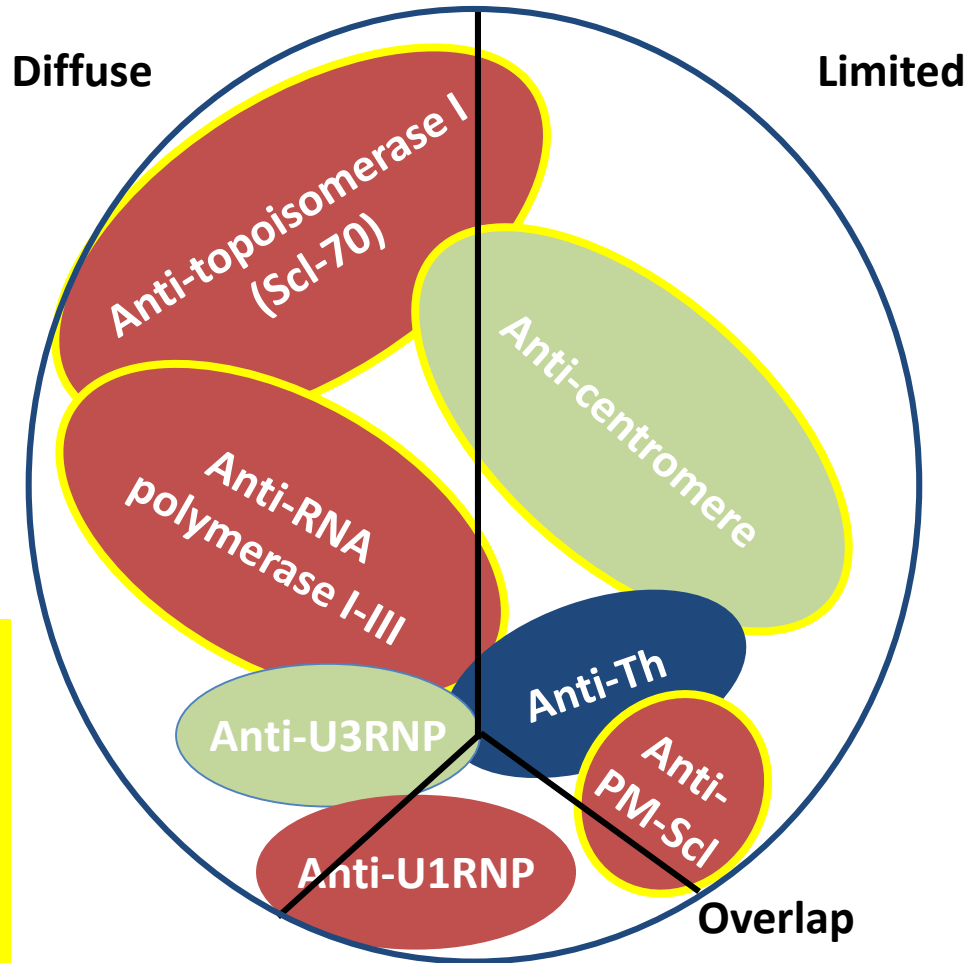
**Anti-centromer = PAH**

**Anti-RNA polimeráz III = renalis crisis**

**Anti-PM-Scl = SSc-myositis, overlap, arthritis, ILD**

**Anti-U3RNP = ILD, PAH, myositis**

**Anti-Th/To = ILD, PAH**

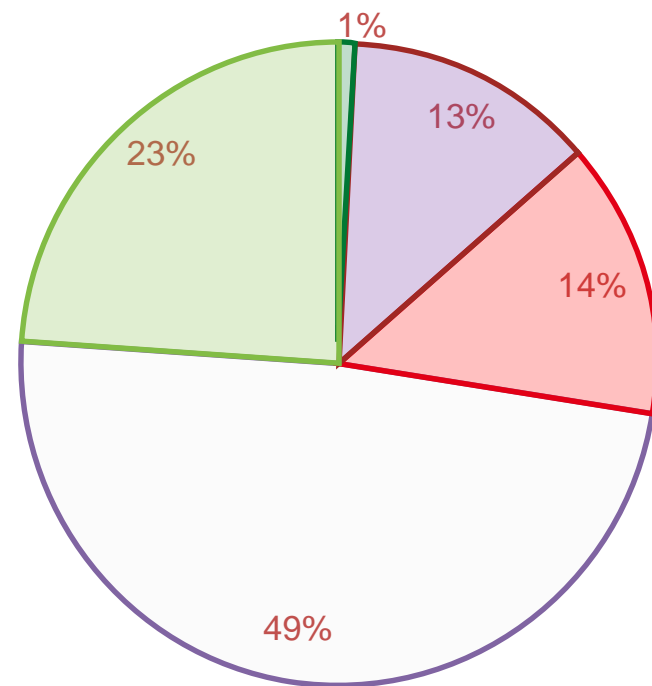


# A progresszív ILD aránya SSc-ben

(egy éves követés során)

- 826 beteg (EUSTAR adatbázis)
- Többség: stabil, vagy javul 12 hónap alatt

- Szignifikánsan progresszív
- Mérsékelten progresszív
- Stabil ILD
- Mérsékelt javulás
- Szignifikáns javulás

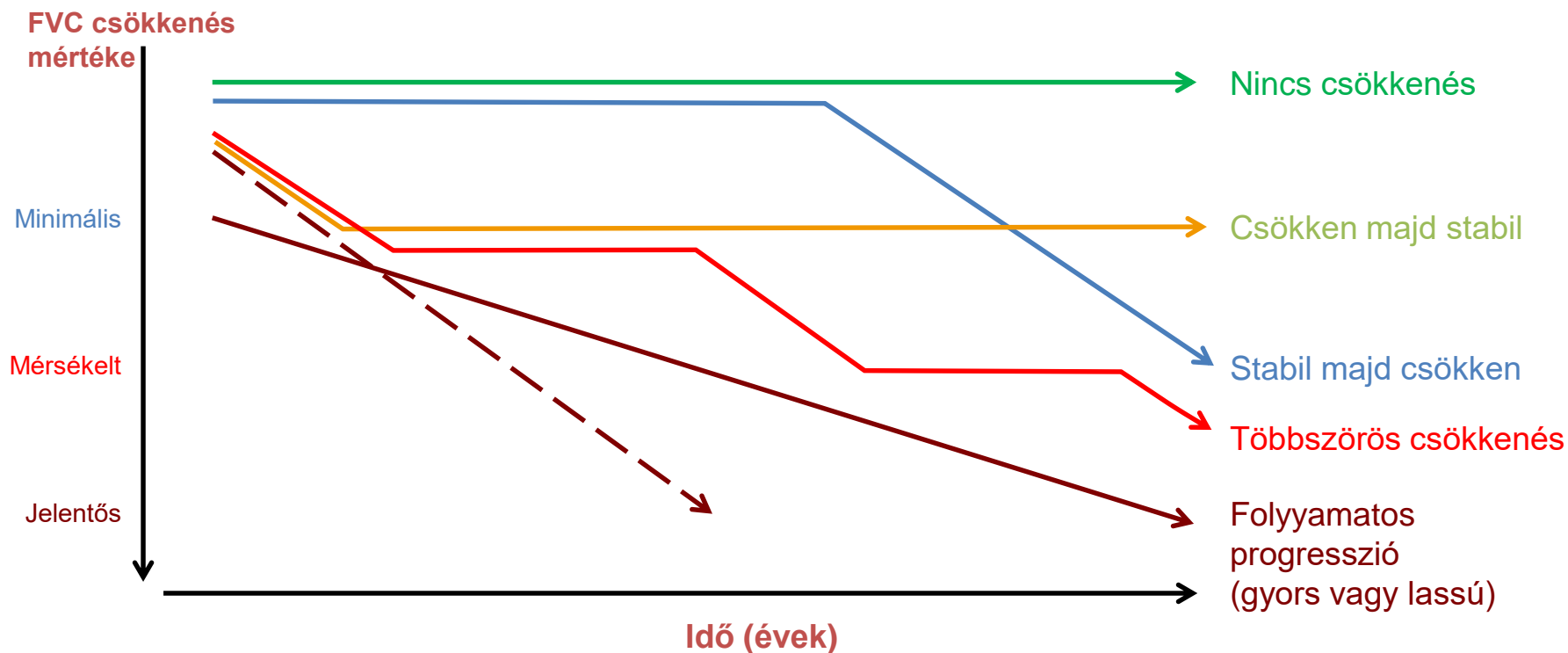


**Anna-Maria Hoffmann-Vold**,<sup>1</sup> Yannick Allanore,<sup>2</sup> Margarida Alves,<sup>3</sup> Nicole Graf,<sup>4</sup> Paolo Airò,<sup>5</sup> Lidia P Ananyeva,<sup>6</sup> László Cziráj,<sup>7</sup> Serena Guiducci,<sup>8</sup> Eric Hachulla,<sup>9</sup> Mengtao Li,<sup>10</sup> Carina Mihai,<sup>11</sup> Gabriela Riemekasten,<sup>12</sup> Petros Sfikakis,<sup>13</sup> Gabriele Valentini,<sup>14</sup> Otylia Kowal-Bielecka,<sup>15</sup> Oliver Distler<sup>11</sup>. Disease course and outcome of progressive interstitial lung disease in systemic sclerosis. EULAR abstract 2019



# ILD lefolyási mintázatok SSc-ben

(öt éves követés)



# Progresszív ILD predikciója szisztémás sclerosisban

- Rizikó faktorok<sup>1</sup>

- SpO<sub>2</sub> csökkenés a 6 perces séta teszt során
- Arthritis

← Az arthritisnek van jelentősége

---

- Rizikó faktorok<sup>2</sup>

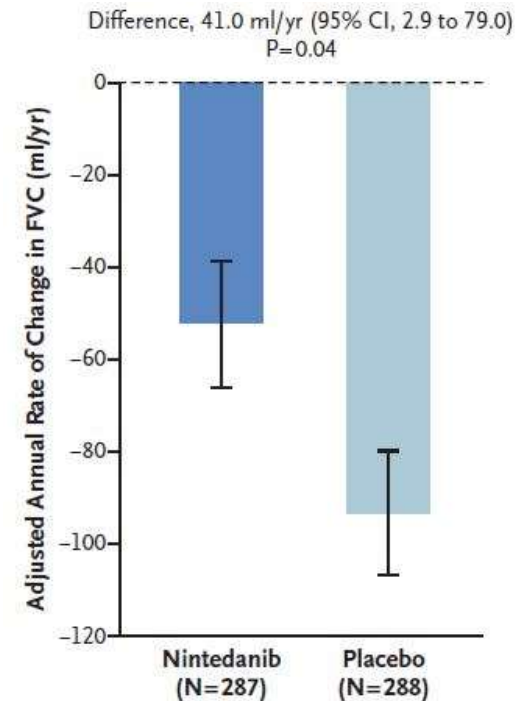
- Kiindulási We
- Rodnan bőrpontszám↑
- Kor
- NYHA osztály
- Reflux (GERD)

<sup>1</sup>Wu et al. Ann Rheum Dis 2019.

<sup>2</sup>Anna-Maria Hoffmann-Vold, Yannick Allanore, Margarida Alves, Nicole Graf, Paolo Airò, Lidia P Ananyeva, László Czirják, et al. EULAR abstract 2019

# Nintedanib terápia SSc-ben

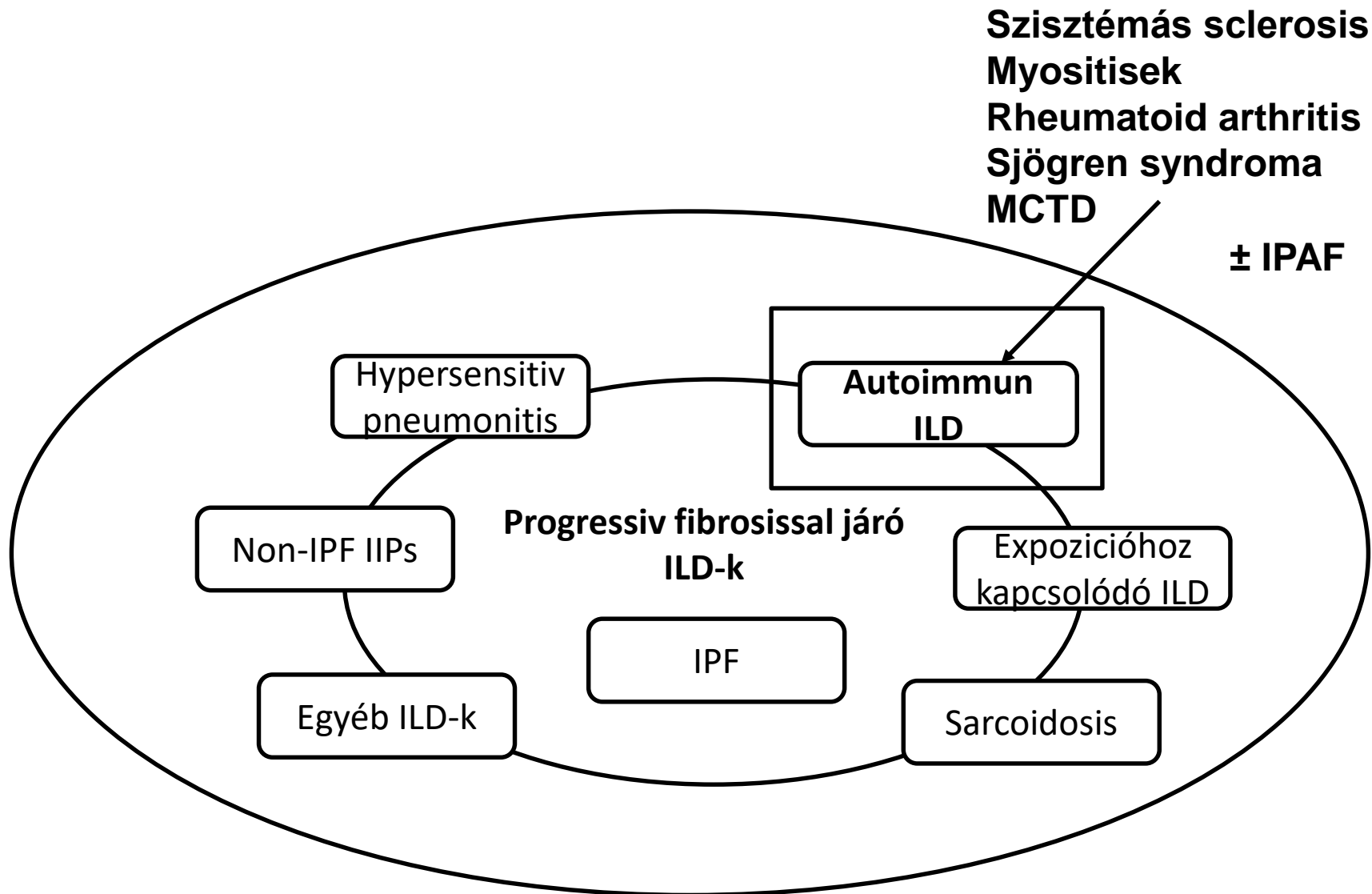
- 576 beteg
  - 51.9% diffúz, 48,4% limitált SSc
  - 48.4% egyidejű mycophenolat kezelés
- Elsődleges végpont: FVC
  - -52.4 ml/év a nintedanib csoportban
  - -93.3 ml/év a placebo csoportban
  - Kevés mellékhatás (főként gastrointestinalis)
- Mind a limitált és a diffúz SSc-ben is hatásos
- Alcsoport analízis: nincs különbség



## **Progresszív SSc-ILD követése**

- Klinikai tünetek monitorizálása 3 havonta
- Légzésfunkció (FVC, DLCO) 3-6 havonta
- Képalkotó (HR-CT) ismétlése indokolt esetben

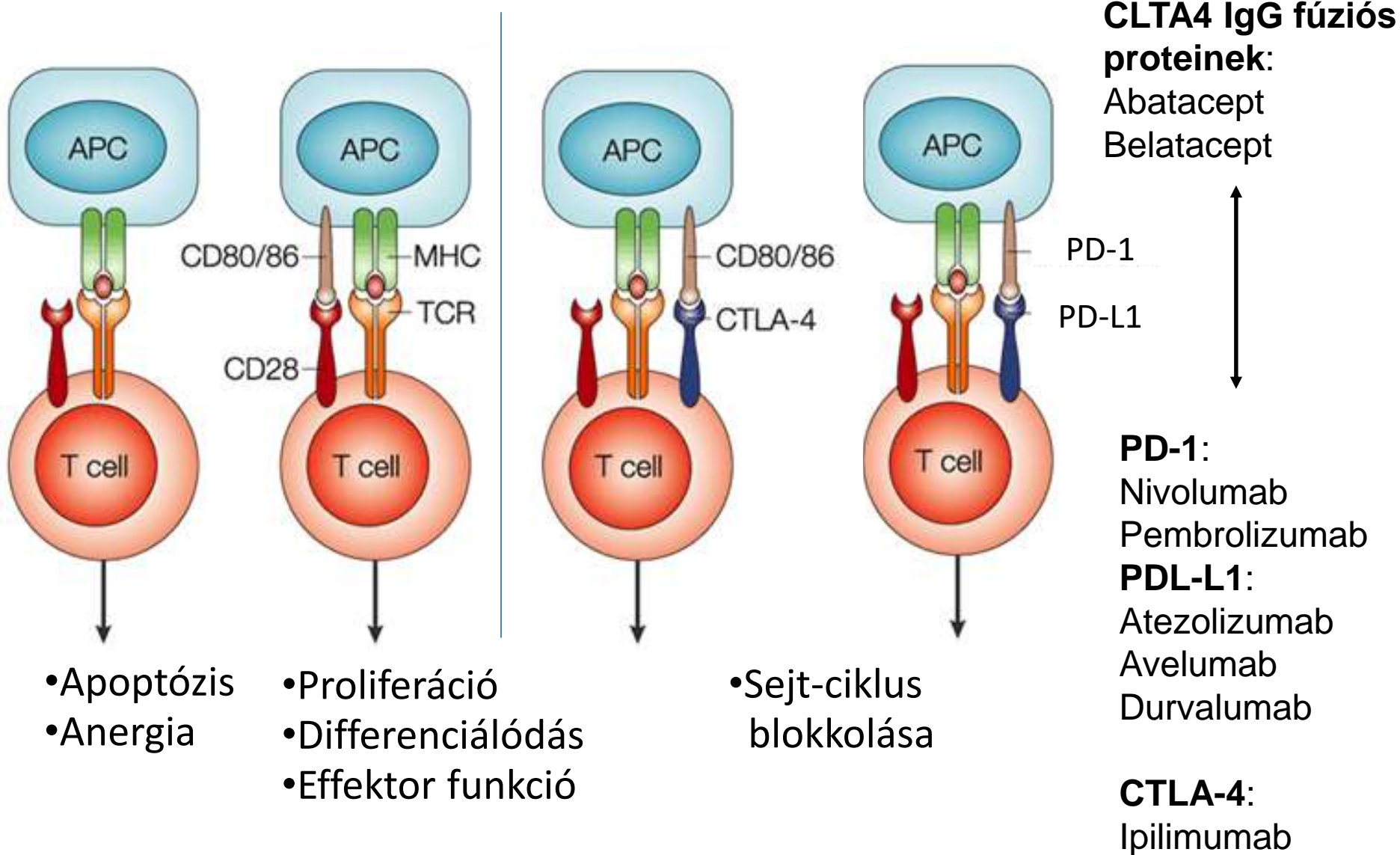
# Az intersiciális tüdőbetegségek főbb csoportjai



# Rheumatoid arthritishez kapcsolódó ILD

- Klinikailag jelentős ILD az RA-s betegek 10%-ában van jelen (UIP/NSIP)
- Az RA-hoz köthető mortalitás 10-20%-áért felelős

# Checkpoint inhibitorok

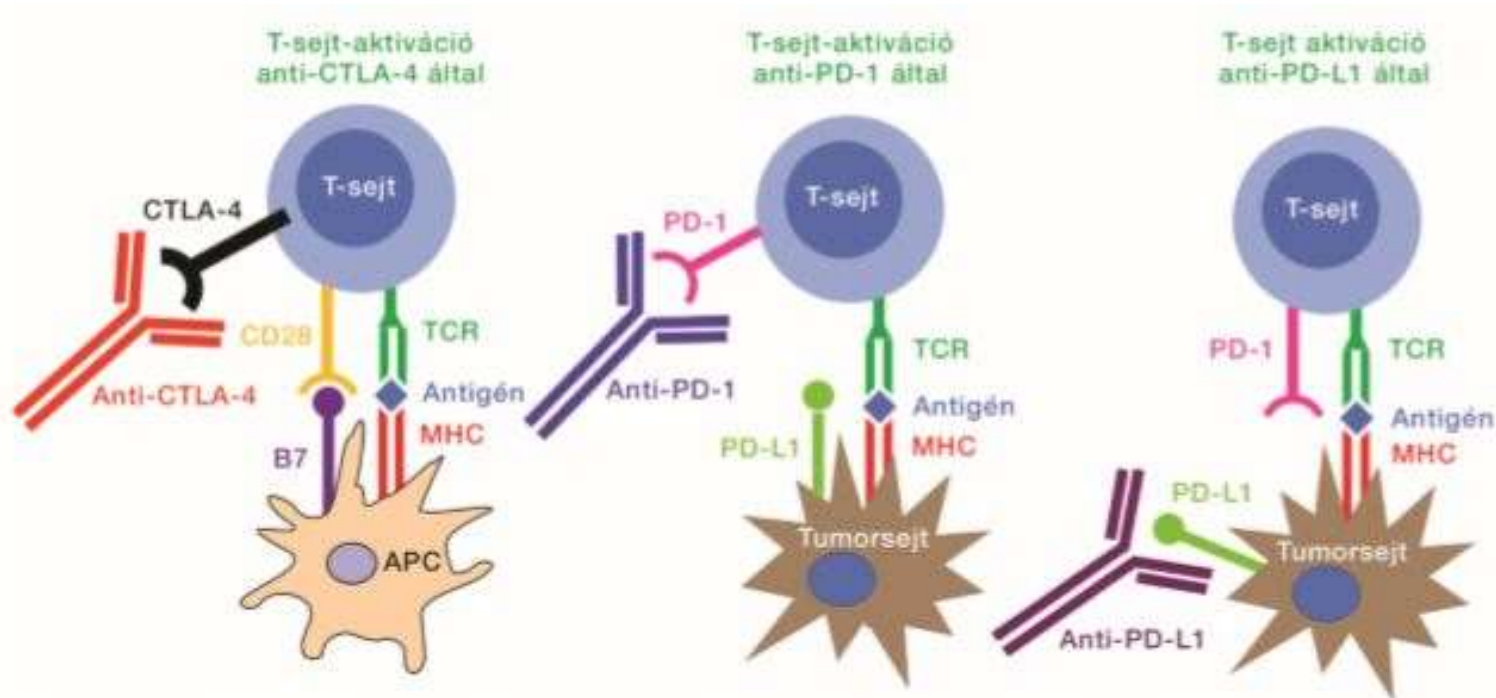




# CTLA4 ± PD-1/PD-L1

- **Csökkent** működése az immunválasz lecsengését hátráltatja – fokozott immunrendszeri aktiváció, autoimmunitás alakulhat ki
- **Fokozott** működése az immunválasz hatékonyságát csökkenti annak korai gátlása miatt

# Checkpoint inhibitorok



TCR: T-sejt-receptor; MHC: fő hisztokompatibilitási komplex; APC: antigénprezentáló sejt; CTLA-4: citotoxikus T-limfocita-antigén 4; PD-1: programozott sejthalál-fehéje-1; PD-L: programozott sejthalál-ligandum-1

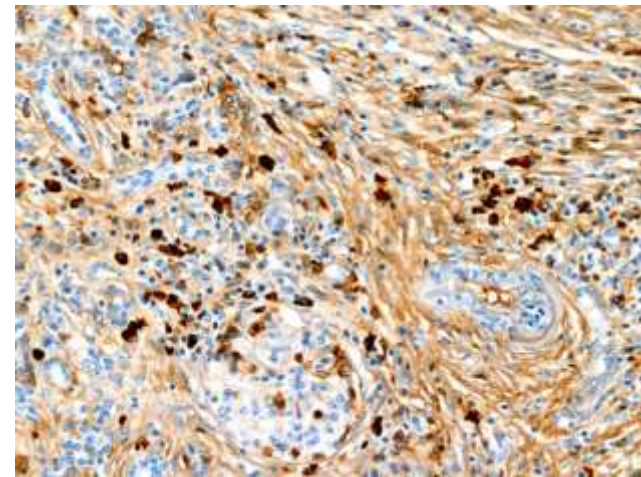
**PD-1:** nivolumab,  
pembrolizumab  
**PDL-L1:** atezolizumab,  
avelumab, durvalumab  
**CTLA-4:** ipilimumab

# Autoimmun kórképek checkpoint inhibitorok adása során

- Dermatológiai mellékhatások (maculo-papularis rash, pruritus)
- Colitis, diarrhoea
- Hepatotoxicitas
- Pneumonitis
- Endocrinopathia (autoimmun pajzsmirigy betegségek, hypophysitis, mellékvese elégtelenség, 1-es típusú diabétesz)
- Egyebek (vese, neurológiai, pancreas, szem, hematológiai)
- Myocarditis
- Musculoskeletális
  - **Arthritis**
  - **Sicca syndrome**
  - **Myositis myocarditisszel (magas mortalitás)**

# IgG4 asszociált szindróma

- Egy vagy több szerv érintett (esetek 60-90%)
- asthma, allergia a betegek 40%-ban
- láz hiányzik
- nagy mértékű fogyás (több szervi érintettségénél)
- serum IgG4 szint kb. 2/3-ban emelkedett
- **pseudotumor** különböző szervekben
  - örvényszerű, gomolygó fibrózis
  - plasmolymphocytás beszűrődés, IgG4+ plazmasejtekben gazdag



# Klinikai megjelenési formák

- IgG4 asszociált dacryoadenitis és sialadenitis/ Mikulicz megbetegedés (nyál és könnymirigy)
- **Retroperitonealis fibrosis**
- IgG4 asszociált **orbita inflammatio**
- IgG4 asszociált vese megbetegedés (**tubulointersticiális nephritis és membranous glomerulonephritis**)
- **Krónikus szklerotizáló aortitis és periaortitis**
- Riedel thyreoditis
- IgG4 asszociált **intersticiális tüdő megbetegedés**
- IgG4 asszociált szklerotizáló cholangitis
- IgG4 asszociált **hypohysitis**

**Köszönöm a figyelmet!**

# Konklúzió

- Egyre több adat áll rendelkezésre a klinikai kockázat becslésre
- Lehetővé válik a betegek jobban személyre szabott követése illetve kezelése
- Ebben autoantitest diagnosztika igen hasznos segítséget nyújt



# Sjögren szindróma

- A diagnózis alapja

- Funkcionális tesztek (könny-, nyáltermelés)

- Autoantitestek (-SS-B, -SS-A)

- Kisnyálmirigy biopszia

-<sup>1</sup>**Anti-CA 6**: anti-carbonic anhydrase 6  
- **Anti-PSP**: anti-parotid secretory protein



<sup>2</sup>**Germinalis centrum-szerű** struktúrák → súlyosabb klinikai lefolyás  
→ lymphoproliferatív betegség **kockázat**

<sup>1</sup>Clinical Immunol 2019; 203: 81-121.

<sup>2</sup>Haacke et al Ann Rheum Dis 2018 77:e32

<sup>2</sup>Mossel et al Ann Rheum Dis 2018, 77: e38

<sup>2</sup>Risselda et al Ann rheum Dis 2014; 73: 1537-41

# Sjögren szindróma – kockázat becslés

- **Férfi betegek**
  - Több extraglandularis manifesztáció
    - tüdő, vasculitis, lymphadenopathia

# Autoantitestek és klinikum

- SSc-ben anti-C1q antitest: **ILD** rizikó és PAH rizikó is!
- Anti-Ku + CK emelkedés: 22x-es rizikó **ILD**-re
- Anti-Ku + dsDNS + : 13x-os rizikó GN-re
- Anti-RNP + SLE: arthritis, súlyos Raynaud