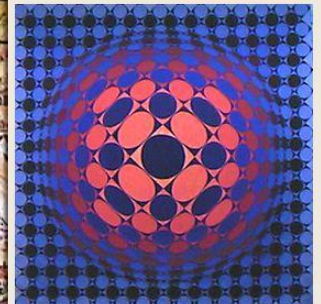


A szisztémás lupus erythematosus klinikai jellezői

Czirják László

Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs



Szisztémás Lupus Erythematosus (SLE)

- Sok szervet érintő rendszerbetegség
- A bőr és a belsőszervek gyulladásos megbetegedésével jár
- Hullámzó klinikai kép, aktív és inaktív szakaszok váltakozása
- Leggyakrabban 20-40 éves kor között kezdődik

- Prevalencia: 15-50 / 100 000
 - 500 új beteg évente
- Férfi- nő arány: 1 : 10

Immunopathologia

Megnövekedett kóros immuncomplex képződés

- Apoptosis - nucleinsav „felszabadulás” – **IFN α termelődés** – autoimmun jelenséges a tolerance károsodása és az antigen-prezentáló sejtek aktiválódása miatt
- **Károsodott “szemét eltakarítás”**
- **Abnormal T – B-cell tolerance**

Gyulladás

- Complement rendszer aktivációja
- Természetes immunrendszer aktiválódása
- Kóros cellularis immunválasz; direkt cytokin hatások

- **Direkt autoantitest hatás**
 - **Antiphospholipid antitestek**
 - **Immun cytopeniák (AIHA, ITP, etc)**

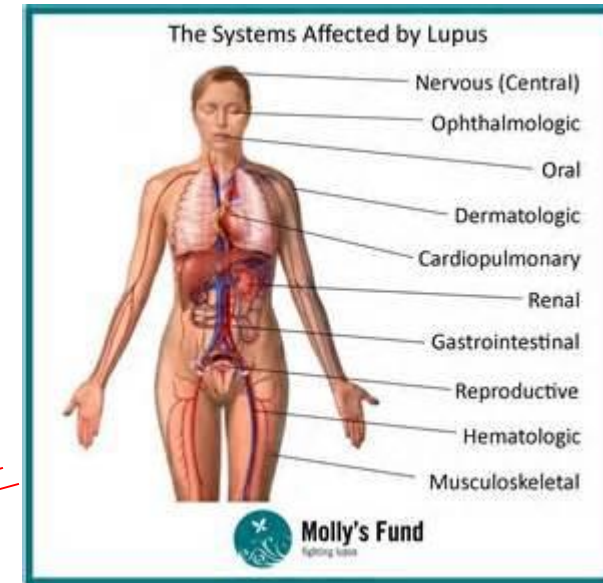
**Autoantites mediált
klinikai jelenségek**

Szisztémás lupus erythematosus

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

Immuncomplexek

Autoantitestek



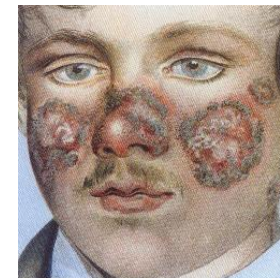
- Autoimmun haemolyticus anaemia, immun cytopeniák
- Anti-phospholipid antitestekkel összefüggő tünetek

Károsodás, késői szövődmények

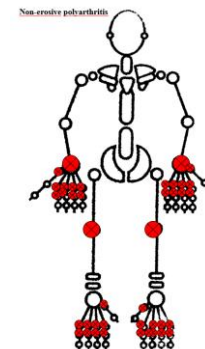
Hosszú távú, a betegséggel/kezeléssel
összefüggő tényezők

„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



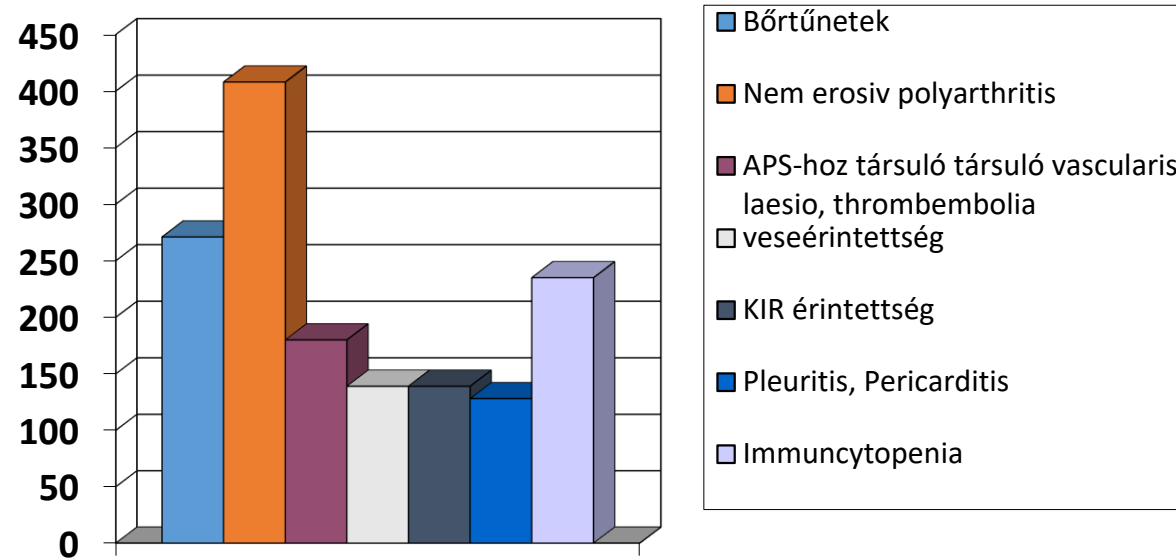
Kaposi M. Arch Dermat u Syph 1869; 1: 18-41.



A korai kockázat becslés nagyon fontos!



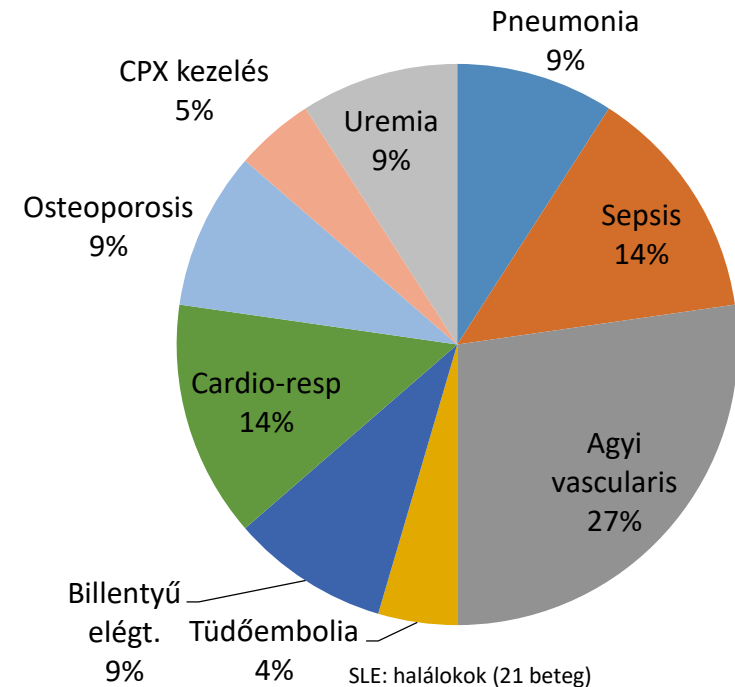
SLE-s betegeink klinikai tünetei



Halálokok:

- **Első évek:** betegség aktivitás miatt (vese-központi idegrendszeri manifesztáció, infekciók a kezelés miatt)
- **Késői:** komplikációk (végstádiumú vesebaj), kezelés komplikációi, cardiovascularis kürképek, stroke

451 nő / 53 férfi
Betegség kezdete átlag: 27 év



Alap laboratóriumi vizsgálatok

- We – CRP

We↑, CRP±

- Sejtszámok

Fvs, vvt, thr ↓

- Vizelet vizsgálat (proteinuria, cylindruria, haematuria)

A korrekt vizelet mintavétel alapvető!!

A legfontosabb autoantitestek SLE-ben

Anti-dsDNA

Anti-nucleosoma

Anti-Sm

Anti-SS-A

Anti-ribosomal

Anti-cardiolipin

Lupus anticoagulans

Anti-beta2 glycoprotein I

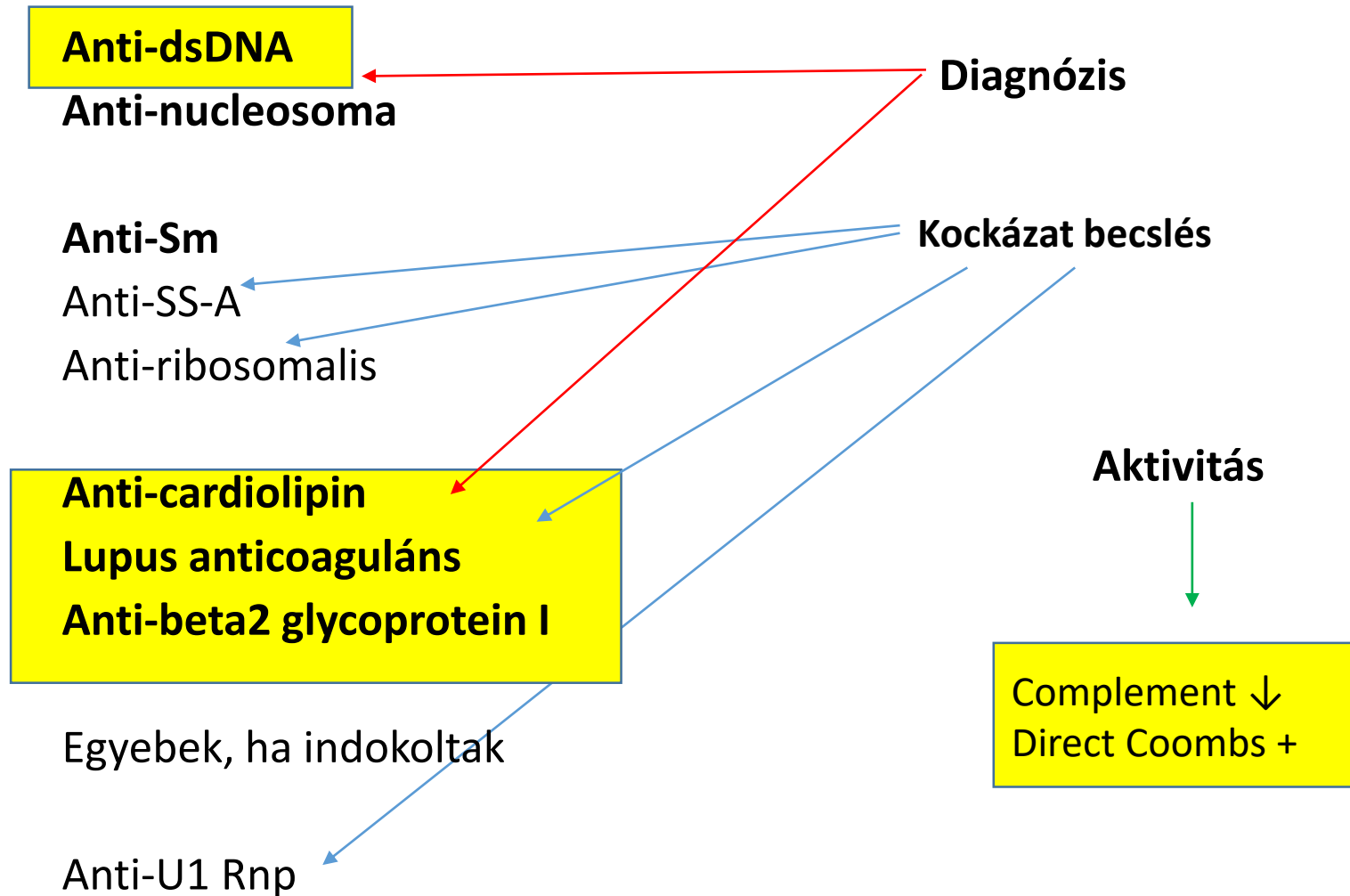
Egyebek, ha indokoltak

Anti-U1 Rnp

Complement ↓

Direct Coombs +

A legfontosabb autoantitestek SLE-ben



SLE új klasszifikációs kritériumok

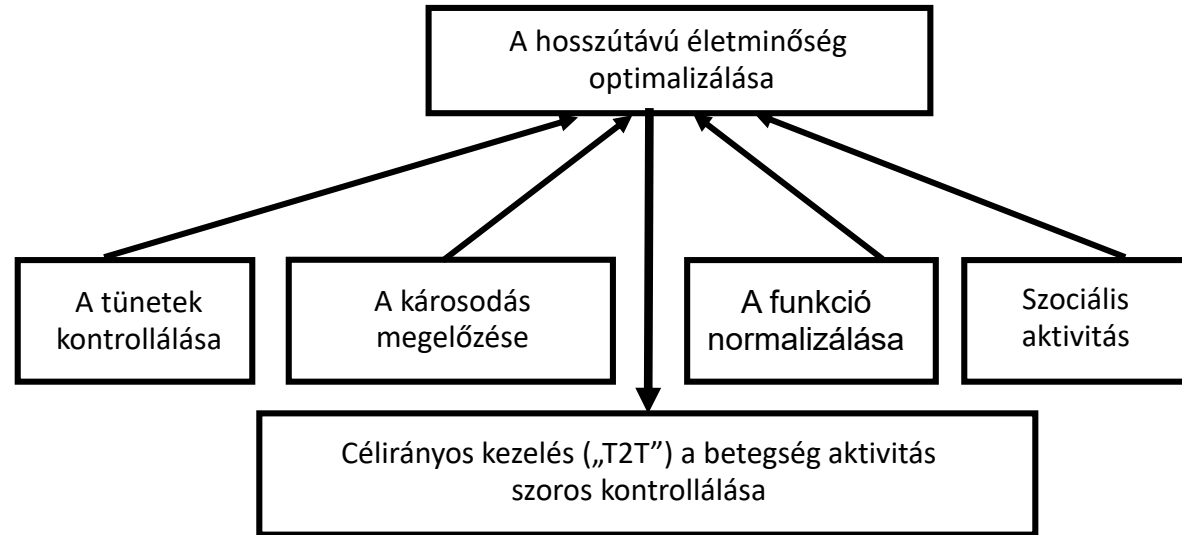
Kiindulási kritérium: **antinuclear antitest (ANA) pozitivitás** $\geq 1:80$ titerben HEp-2 sejtkultúrán vagy ezzel egyenértékű vizsgálattal (most vagy korábban)

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 **≥ 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		
Subacut cutan VAGY diszoid lupus	4		
Acut cutan lupus	6		
Serosát érintő			
Pleurális vagy pericardialis folyadékgyülem	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		

Célirányos kezelés SLE-ben („T2T”: treat to target)



- Betegség-aktivitás csökkentése
- Irreverzibilis károsodás megelőzése
 - Betegség-aktivitás okozta
 - Gyógyszer- (glükokortikoid) okozta
- Életminőség javítása

- Alacsony betegség aktivitás: kisebb kockázat a további károsodás kialakulására
- A **már jelenlévő károsodás** a legjobb prediktora a **további károsodások** kialakulásának (!)
- Már **rövid ideig tartó remisszió is** csökkenti a további károsodás kockázatát

Az SLE aktivitásának jellemzése használt 24 változó (SLEDAI-2K)

- Convulsio 8
- Pszichózis 8
- Pszicho-organikus szindróma 8
- Vizuális defektus 8
- Agyideg tünet 8
- Lupus fejfájás 8
- Cerebrovasculáris ictus 8
- Vasculitis 8
- Arthritis 4
- Myositis 4
- Cylindruria 4
- Haematuria 4
- Proteinuria 4
- Pyuria 4
- Friss bőrkiütés 2
- Alopecia 2
- Nyálkahártya fekély 2
- Pleuritis 2
- Pericarditis 2
- Alacsony komplement szint 2
- Magas anti-DNS szint 2
- Láz 1
- Thrombocytopenia 1
- Leukopenia 1

Károsodási index - SLICC/ACR (Systemic Lupus International Co-operating Clinics)

- 12 szervi manifesztációt értékel
- **Maximális érték: 48**
- **A károsodási index értéke időben csak emelkedhet**
- **A maximum érték variálódhat a rendszeren belül**

A károsodás a terápiával is összefügg!

Rossz megközelítés: fenntartó steroid kezelésem tartom a beteget és „így jó lesz”.

- gyakran nincs szükség a fenntartó steroidra - elhagyható
- hosszabb cytostaticus vagy egyéb kezelés indokolt a betegség-aktivitás miatt, sőt remisszióban levő betegnél is.

„Steroid lökés”: általában kisebb adagokat használunk.

- | | |
|--|---|
| • Ocularis tünet | • Perifériás érzővődmények |
| • Cataracta 1 | • Claudicatio 1 |
| • Retinopathia/Opticus atrophia 1 | • Kis terjedelmű fekély 1 |
| • Neuropszichiátriai tünetek | • Nagyobb szövetlézió (ujj/végtag) 1 (2) |
| • Cognitiv dysfunctio 1 | • Mélyvéna thrombosis 1 |
| • Convulsio 1 | • Gastrointestinális panaszok |
| • Cerebrovascularis katasztrófa 1 (2) | • Belek/ máj/ lép/ epehólyag eltávolítása 1 (2) |
| • Agyideg lézió/perifériás neuropathia 1 | • Mesenterális erek elégtelensége 1 |
| • Myelitis transversa 1 | • Krónikus peritonitis 1 |
| • Veseérintettség | • Stricture, felső GI műtét 1 |
| • Glomeruláris filtrációs ráta <50% 1 | • Mozgásszervi tünetek |
| • Proteinuria >3.5g/nap 1 | • Izom atrophia/gyengeség 1 |
| • Végstádiumú veseelégtelenség 3 | • Deformáló/erosiv arthritis 1 |
| • Légzőszervi tünetek | • Osteoporosis töréssel 1 |
| • Pulmonális hypertensio 1 | • Avascularis csontnecrosis 1 (2) |
| • Pulmonális fibrosis 1 | • Osteomyelitis 1 |
| • „Shrinking lung syndrome” 1 | • Bőrtünetek |
| • Pleurális fibrosis 1 | • Heges alopecia 1 |
| • Pulmonális infarctus 1 | • Kiterjedt hegesedés/panniculum 1 |
| • Cardiovascularis tünetek | • Bőr fekély 1 |
| • Angina/coronaria by-pass 1 | • Korai gonadális elégtelenség 1 |
| • Akut myocardialis infarctus 1 (2) | • Diabetes mellitus 1 |
| • Cardiomyopathia 1 | • Malignus daganat 1 |
| • Vitium 1 | |
| • Pericarditis 1 | |

Aktivitás károsodást szül – meglévő károsodás pedig a további károsodások kialakulásának prediktora

- A szteroid kezelés nagyban hozzájárul a károsodáshoz
- Prednison napi adagja és a károsodás kockázata
 - 0-6 mg 1.16
 - 6-12 mg 1.50
 - 12-18 mg 1.64
 - >18 mg 2.51

Remisszióba kell hozni a beteget, és ehhez szükséges a glukokortikoid kezelés

Ha a beteg nincs remisszióban, a szteroid adagot előbb-utóbb emelni kell: ez pedig jelentősen növelheti az irreverzibilis károsodást

Hatékony remisszió fenntartó kezelés szükséges (gyakran cytostaticumok /többnyire évekig/, hydroxychloroquin, új, hatékony innovatív szerek)

Terápia non-adherencia SLE-ben

- 11 vizsgálat alapján
 - Non adherencia mértéke 43-75%
- Újronnan adott
 - Hydroxychloroquin: 79%
 - Immunosuppressiv szerek 83%
- **Adherencia javító módszerek**
 - Motivációs interjú, „teach back” method, „megosztott döntéshozatal”
 - A kockázat-haszon megbeszélése a beteggel, a remisszió fontosságának megvitatása

A beteg bevonása a döntéshozatalba
Koncentráció a megbeszélendő témára (fókuszálás)
Tervezés

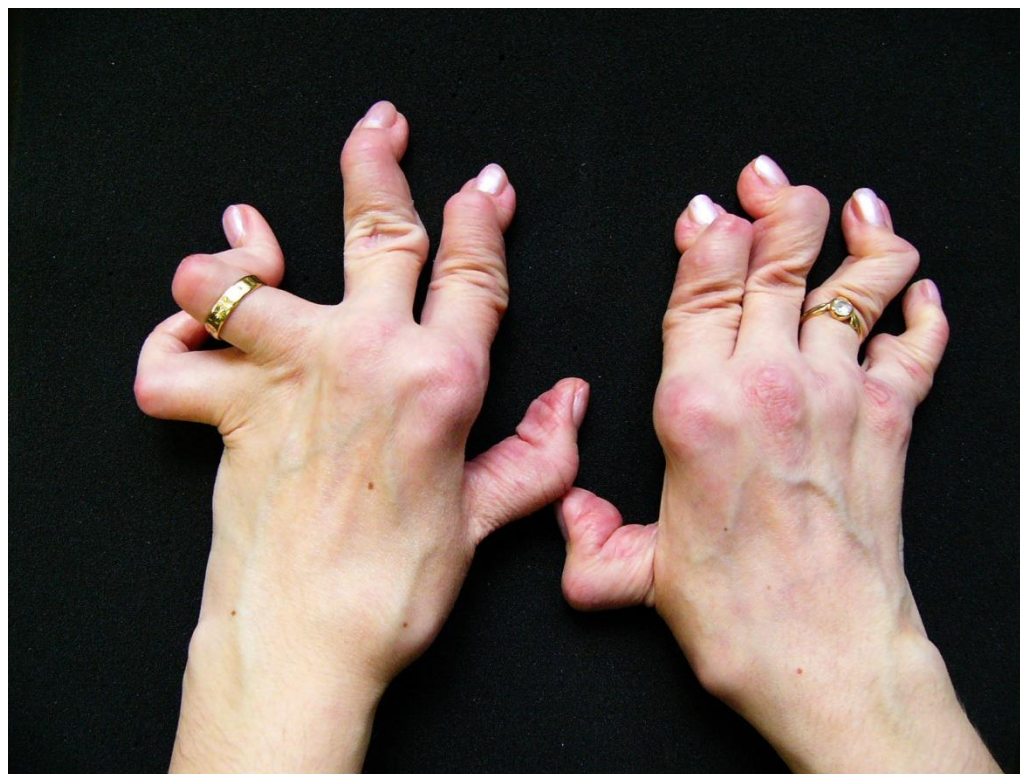
Bőrtünetek

- facialis erythema / típusos pillangó erythema
- (foltos) alopecia
- discoid bőrtünetek
- subacut cutan lupus erythematosus (SCLE)
- photosensitivitas
- nyálkahártya fekélyek (többnyire fájdalomatlan, kevés panaszt okoz)
- cutan vasculitis
- urticaria vasculitis
- livedo reticularis/racemosa (antiphospholipid antitestek jelenléte esetén)

Mozgásszervek

- Arthralgia
- polyarthrititis (csak ritkán destruktív)

- Jaccoud arthropathia
- asepticus osteonecrosis
- myositis, myopathia
- myasthenia-gravis szerű kép



Cardiovascularis rendszer

- **pericarditis** (gyakori)
- myocardium betegség
 - **cardiomyopathia**
 - **myocarditis** (tachycardia, ingerképzési-ingervezetési zavarok)
- coronaritis (vasculitises eltérés - ritka)
- verrucosus nem-infectiv endocarditis (Libman-Sachs endocarditis: antiphospholipid antitest pozitivitásban gyakori)
- gyorsult atherosclerosis
 - **vasculitis**
 - **phlebothrombosis, thrombophlebitis (+ pulmonalis embolisatio)**
 - **thromboticus - degenerativ nem gyulladásos eltérések (arteriákban)**

Légzőszervek

- (Ismétlődő) **pleuritis** (gyakori)
- Interstitialis tüdőbetegség (pneumonitis) acut illetve krónikus formában
- Fibrosis pulmonum
- Egyéb eltérések
 - **Arteria pulmonalis hypertonia, secundaer pulmonalis hypertensio**
(pulmonalis embolisatio miatt)
 - **Pulmonalis vérzés (haemoptoe)**
 - **Bronchiolitis obliterans, diaphragma dysfunctio**
 - „Shrinking lung”

Veseérintettség SLE-ben

- Szövetileg a glomerulonephritisek bármely típusát mutathatja
- Korai vese eltérések átmenetiek lehetnek, egyszeri vizelet vizsgálattal el lehet nézni a vese manifesztációt!
- Fiatal korban lehet tünetszegény diffus proliferatív glomerulonephritis is jelen lehet

Veseérintettség SLE-ben

- Főbb klinikai formák
 - **Minimalis proteinuria és microhaematuria**
 - **Nephrosis syndroma (40-60%)**, amit microhaematuria kísér, telescopos vizelet üledékkel, hypertoniával vagy anélkül
 - **Progresszív vesebetegség** (vascularis involvatio is lényeges)
- Biopsia jelentősége
 - A biopsiás mintából az **aktív gyulladásos jelenségek jelenléte** illetve a már irreverzibilis károsodák (aktivitás, krónicitás) adható meg
 - A vese szövettani képe a **prognosis megítélése** szempontjából is fontos.
 - SLE-ben **más vesebaj is lehetséges** (pl. amyloidosis, gyógyszerhatás, stb).

Lupus nephritis

- I. Minimális mesangialis
- II. Mesangialis proliferatív

További alcsoportok vannak a folyamat aktivitása-kronicitása alapján

-
- III. Focalis
 - Diffus segmentalis proliferatív
 - Diffus globalisan proliferatív

Tartós, agresszív
kezelés!

- IV. Diffus
 - V. Membranosus
-

- VI. Előrehaladott sclerotizáló

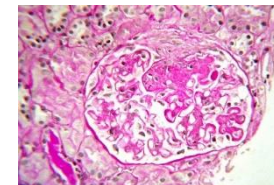
A renális manifestáció korai felismerése és kezelése alapvetően fontos. Biopsia kötelező, viszonylag gyakran rebiopsia is szükséges később
Lupus nephritisben legalább 3 éves immunszuppresszív fenntartó kezelés javasolt a remisszió indukciós kezelést követően.

Tubulointerstitialis gyulladás /60-70%/, tubularis acidosis, sóvesztő vese is jelen lehet.

Nem gyulladásos microangiopathia /10%/ szintén észlelhető.

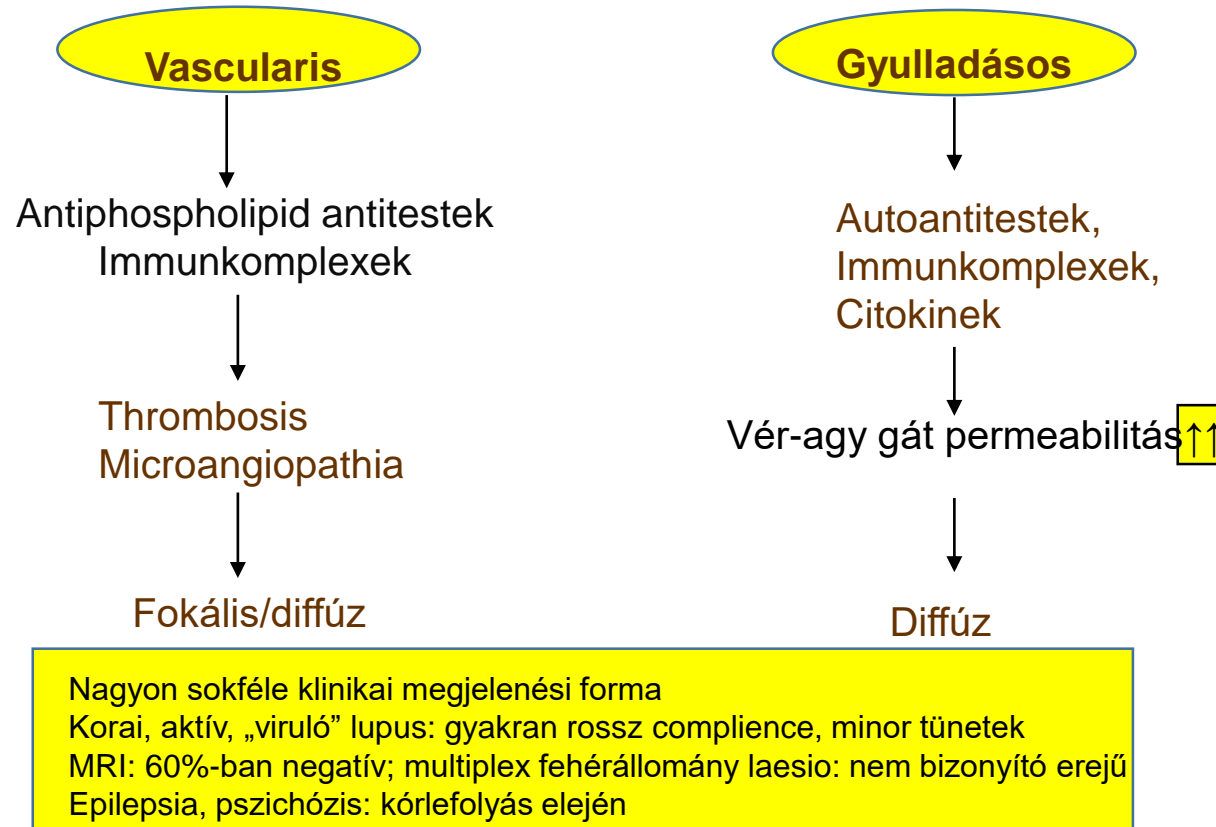
Átfedés ANCA asszociált vasculitisszel (WHO IV: 22%)

Proteinuria mértékének jelentősége van.



Vérnyomás kontroll!! 24 órás monitorozás!

Neuro-pszichiátriai SLE



Antiphospholipid antitest pozitivitással összefüggő jelenségek

- mélyvéna thrombosis
- arteriás thrombosis
- thrombocytopenia
- vetélés, koraszülés
- valvulopathia
- neuropsychiatriai tünetek

SLE-ben: több, mint az **esetek felében van antiphospholipid antitest!**

Klinikailag **manifeszt antiphospholipid syndroma** is észlelhető az **esetek több, mint 10%-ában.**

Új oralis anticoaguláns szerek: veszélyesek is lehetnek!!!

Egyéb SLE-s manifesztációk, tünetek

- Lymphadenopathia (immunoreactiv lymphoid hyperplasia, viszonylag gyakori)
- Splenomegalia
- Sicca syndroma (secundaer Sjögren sy.)
- Episcleritis, iridocyclitis (igen ritka)
- Cytopeniák (igen gyakori)
- Gastrointestinalis rendszer (steril peritonitis a serositis részeként: igen ritka; pancreatitis vagy bél infarctus, necrotisáló vasculitis talaján: ritka; hepatomegalia vagy transaminase emelkedés: ritka).

A terápia célja

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

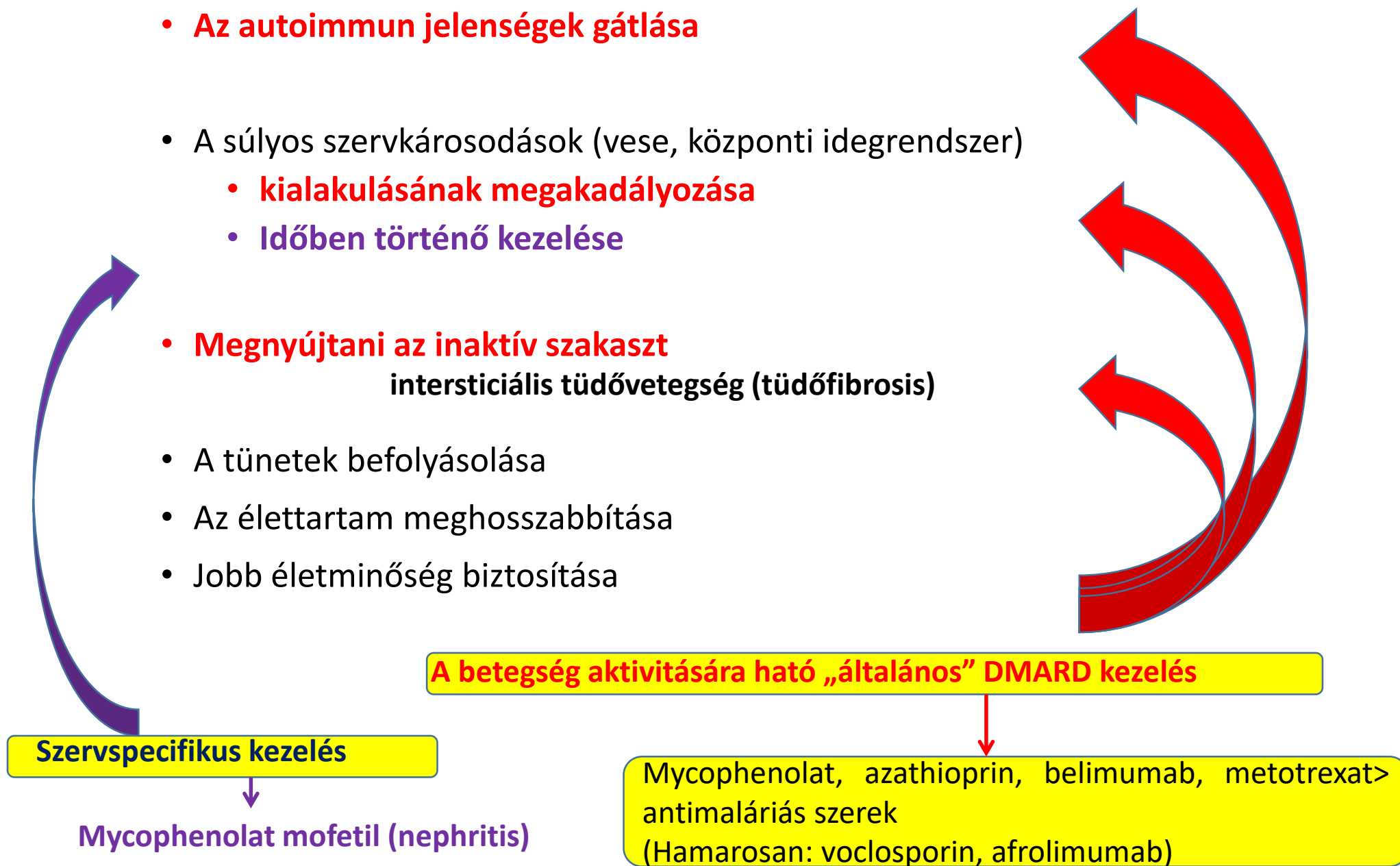


Szervspecifikus kezelés

A betegség aktivitására ható „általános” DMARD kezelés

A terápia célja

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



„Hagyományos” szerek a lupus kezelésében

Gyulladásos jelenségek

- **Corticosteroidok**
 - Ca, D vitamin pótlás
- **Delagil**
 - Tartósan, exacerbáció gátló, elhagyás: óvatosan
- **Cyclophosphamid**
 - Nephritis, kisebb adagú séma; B sejt ellenes hatás
- **Azathioprin**
 - Tartósan
- **Mycophenolat mofetil, metotrexat, stb.**
- **Új innovatív szerek: belimumab** (anti-BLISS antitest, lupus nephritisben is; **voclosporin** (calcineurin inhibitor, lupus nephritisben; **afrolimumab** (I-es típusú interferon receptor elleni monoclonalis antitest)

Antiphospholipid szindróma

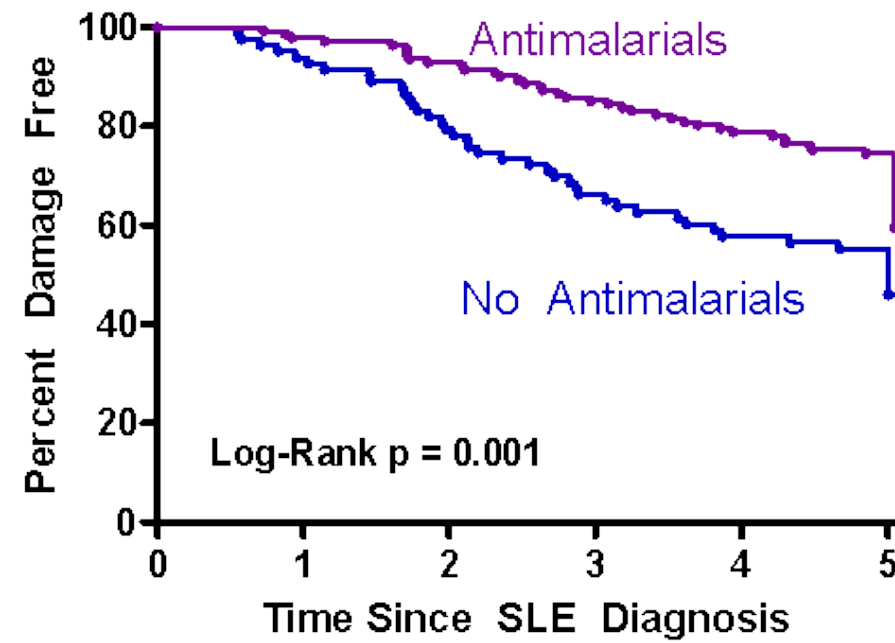
Szalicilát
Anticoaguláns kezelés

Fellángolás megelőzése:

Antimaláriás szerek tartósan (hydroxychloroquine)

Tartós cytostaticus kezelés (steroid nem!)

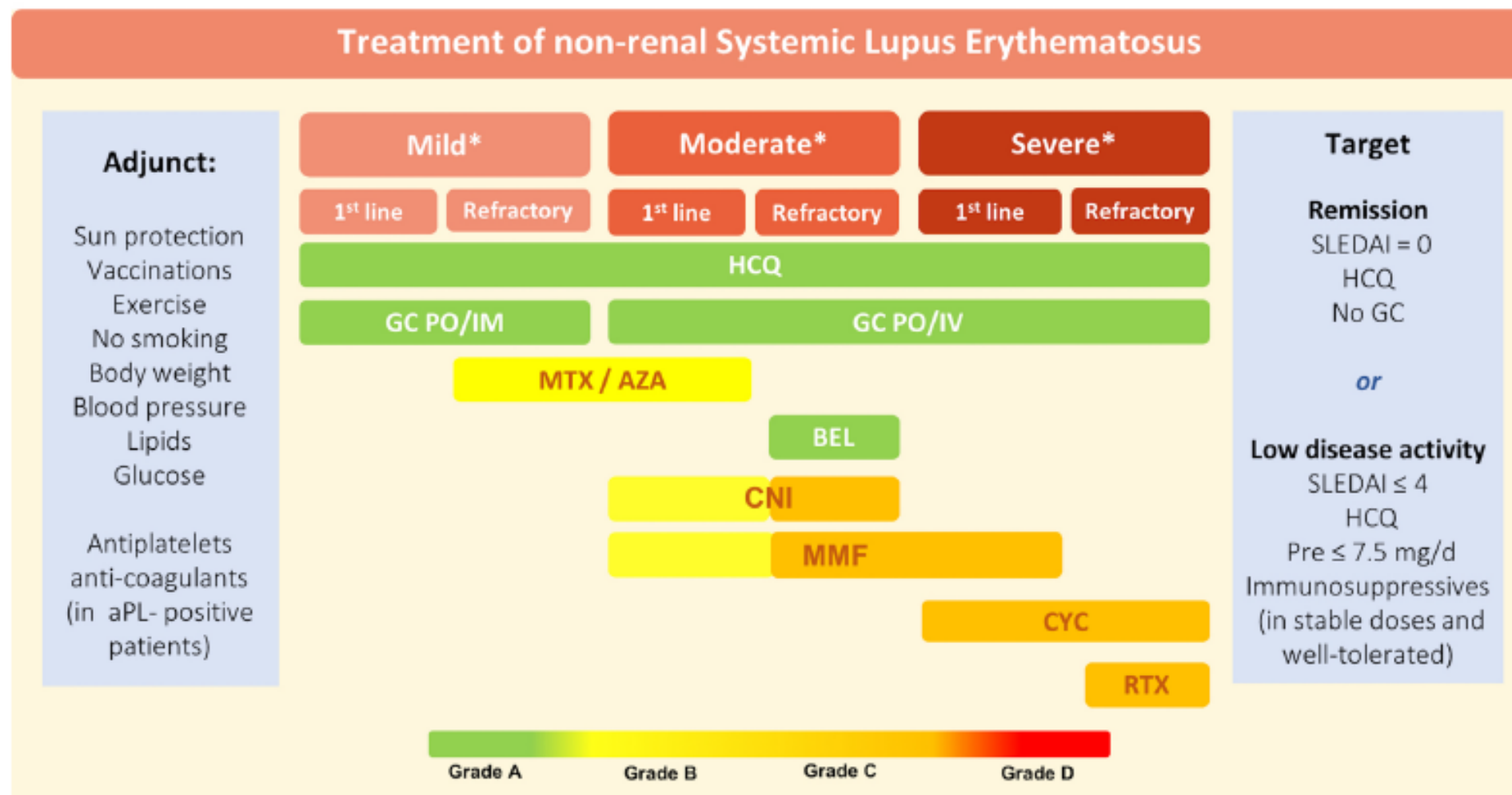
Komorbiditások: felgyorsult atherosclerosis,
steroid indukált osteoporosis megelőzése, kezelése



Szintén hasznos lehet: D vitaminpótlás

Ruiz-Arruza, Gladman et al.

Extra-renális SLE kezelésének algoritmus a betegség súlyossága szerint



Mild: constitutional symptoms/ mild arthritis/ rash ≤9% BSA/PLTs 50-100 x 10³/mm³; SLEDAI≤6; BILAG C or ≤1 BILAG B manifestation

Moderate: RA-like arthritis/ rash 9-18% BSA/cutaneous vasculitis ≤18% BSA; PLTs 20-50x10³/mm³/serositis; SLEDAI 7-12; ≥2 BILAG B manifestations

Severe: major organ threatening disease (nephritis, cerebritis, myelitis, pneumonitis, mesenteric vasculitis; thrombocytopenia with platelets <20x10³/mm³; TTP-like disease or acute hemophagocytic syndrome; SLEDAI>12; ≥1 BILAG A manifestations

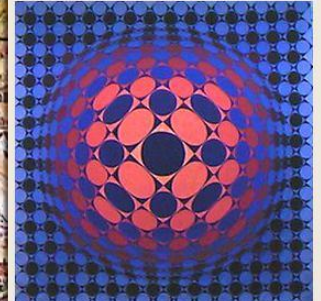


Szisztémás sclerosis

Prof. Czirják László

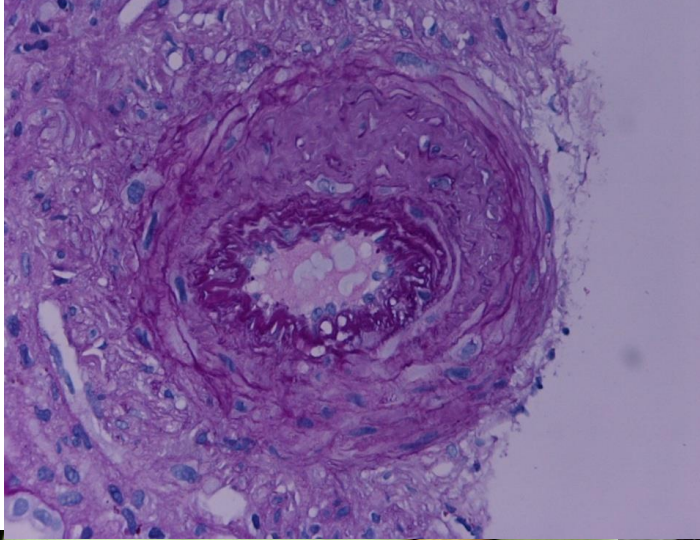
Reumatológiai és Immunológiai Klinika

Pécs



Szisztémás sclerosis

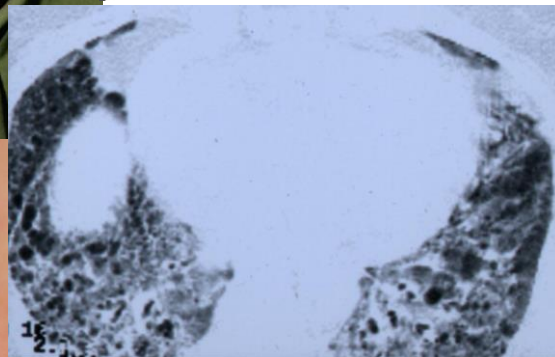
Raynaud szindróma



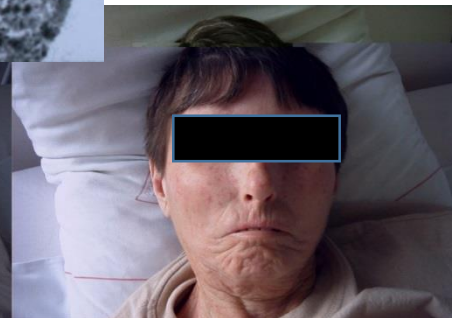
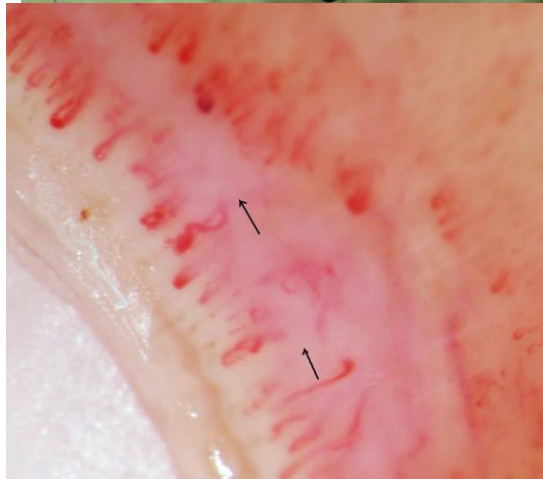
Cutan fibrosis
Bőrfekélyek
Teleangiectasia
Subcutan calcinosis



Intersticiális/vascularis tüdőbetegség
Szívbetegség
Gastrointestinalis manifesztáció
Renalis manifesztáció

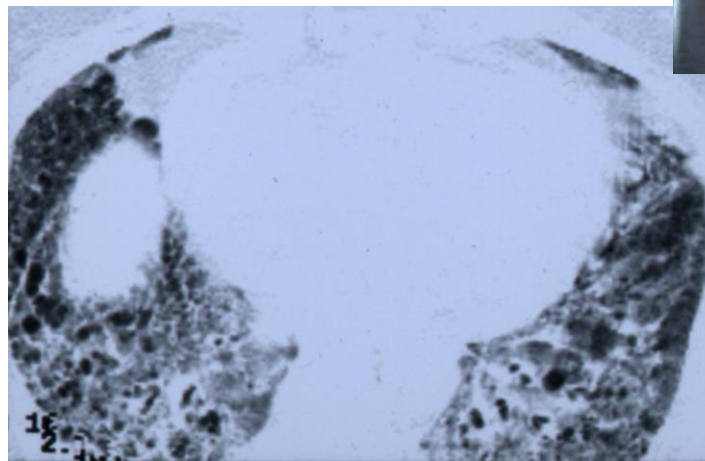


Myositis/Myopathia
Synovitis/Contracturák
Tendonitis



A szisztémás sclerososis (SSc) általános jellemzői

- Vascularis eltérések
- Fibrosis
- Autoimmun jelenségek
- **Végstádium: atrophia és obliteratív vasculopathia**
- **Változatos kórlefolyás**



A kórkép általános jellemzői

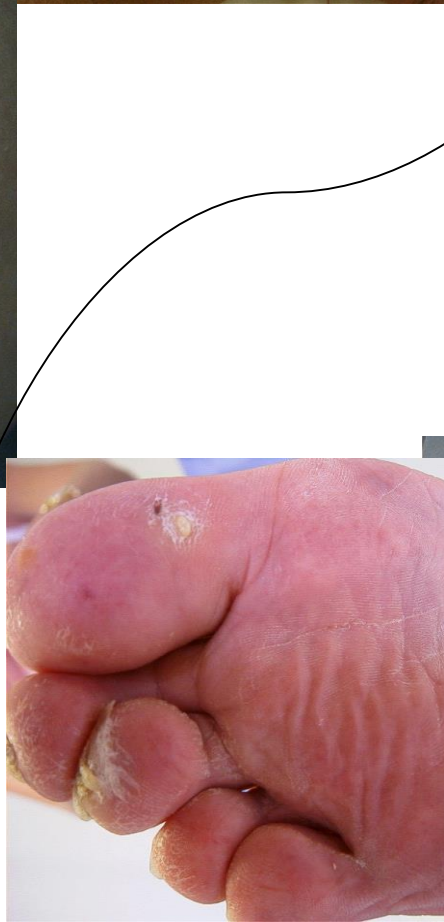
- Női dominancia (9:1)
- Általában a 40-es életévekben kezdődik
- Kezdeti tünetek:
 - Raynaud syndroma
 - Ujj oedema (ízületi határokat nem követi)
 - Sclerodactylia
- Gyakoriság: 0.09%, nő-férfi arány: 9 : 1
- Remissziók - exacerbációk **nem jellemzik**
- Gyulladásos nem gyakoriak
- Általában látványos tünetek nélkül, alattomosan progrediál.



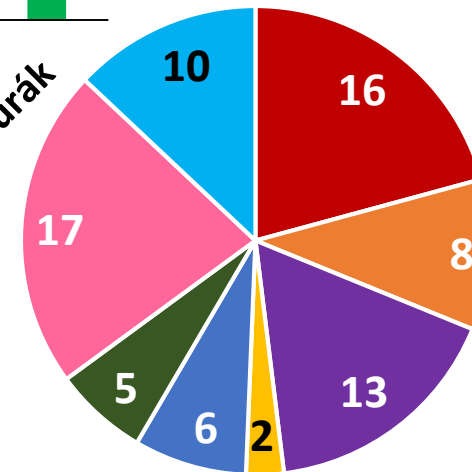
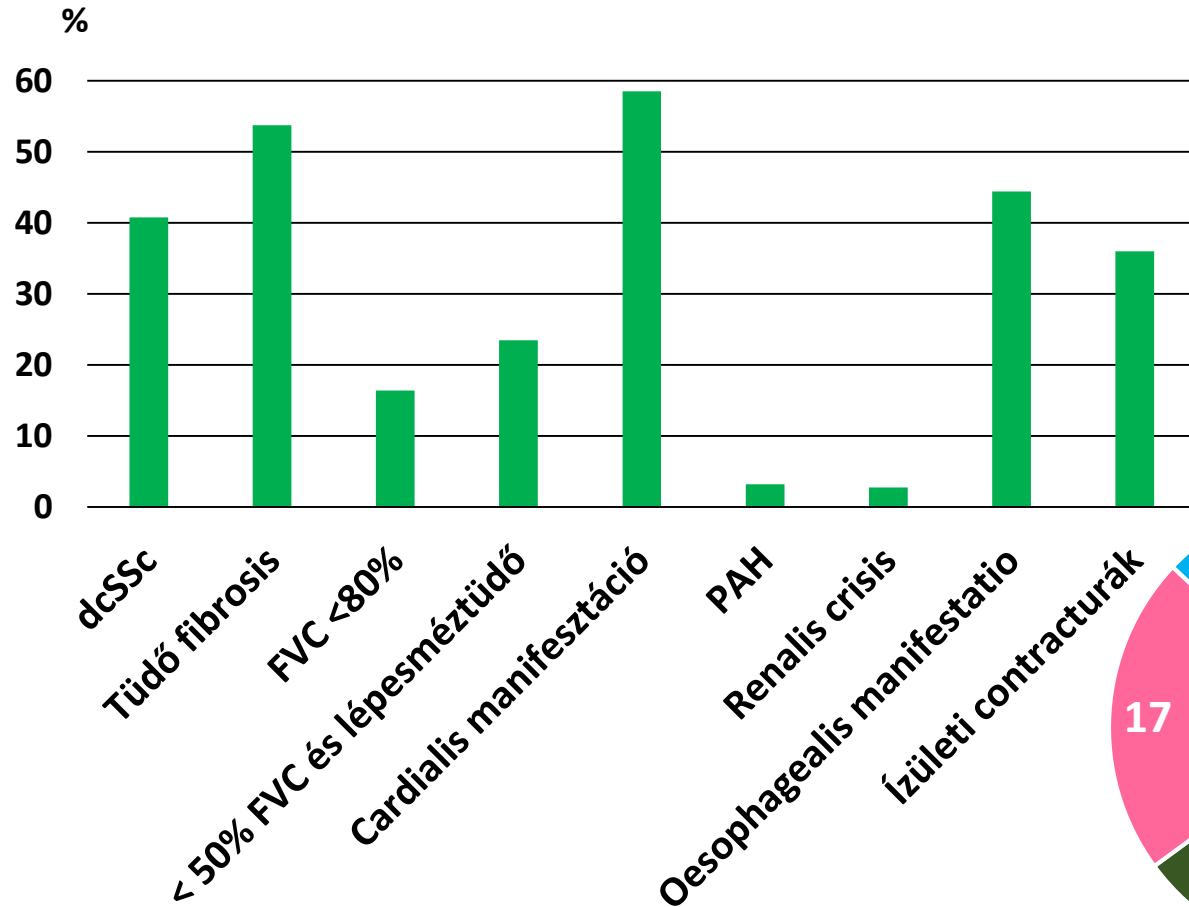
Diffúz cutan SSc



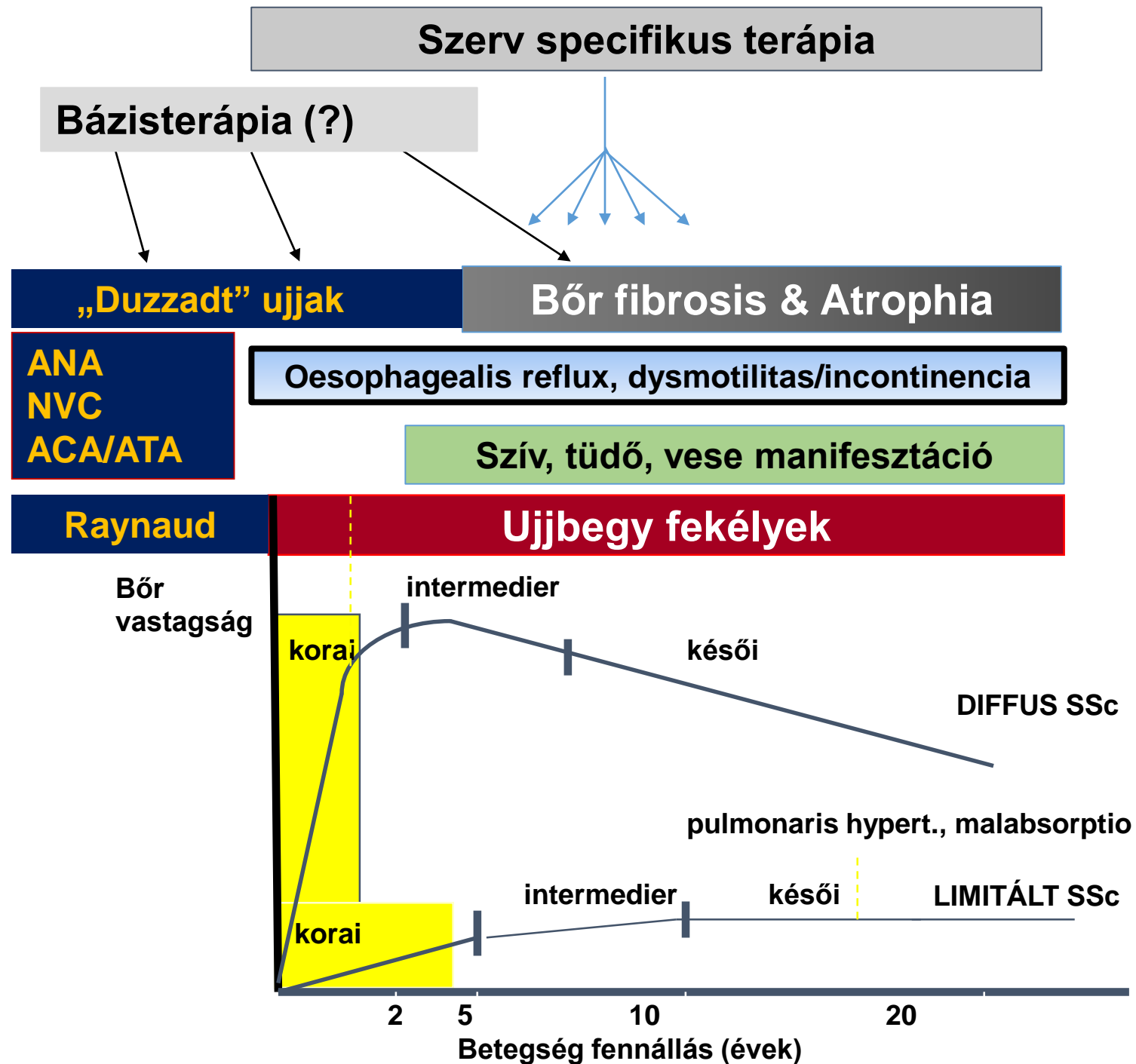
Limitált cutan SSc



439 szisztémás sclerosisos beteg klinikai alapadatai



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



A szisztémás sclerosis klasszifikációs kritérium rendszere

Criterium	Sub-criteriumok	Súlyszám
Ujj bőrvastagodás	Duzzadt („puffy”) ujjak	2
	Az egész ujj az MCP-től distálisan	4
Ujjbegy léziók	Ujjbegy fekélyek	2
	Csillag alakú hegek („pitting scars”)	3
Teleangiectasia		2
Abnormalis capillarisok (capillarmicroscopiával)		2
Arteria pulmonalis hypertonia és/vagy Interstitiais tüdőbetegség		2
Raynaud jelenség		3
Scleroderma aszociált antitestek (anti-centromer, anti-topoisomerase I [anti-ScL 70], anti-RNA polymerase III)		3

Össz pontszám:

9 vagy több pont: szisztémás sclerosis

Bőrvastagodás az MCP vonaltól proximálisan: elegendő criterium önmagában is.

A korai SSc diagnózisa

- Raynaud sy.
- Ujjduzzanat



- I. szint
1. Capillaroscopia
 2. Szerológia (Antinuclearis antitest vizsgálat, anti-topoizomeráz, anti-centromer antitest vizsgálat, stb.)

Pozitivitás esetén további diagnosztikus lépések

II. szint

Echocardiographia, légzésfunkció (FVC, DLCO), (gyakran) mellkas HRCT , kéz rtg felvétel, oesophagealis manometria - bárium nyeletés, endoscopia.

Korai SSc mintázat

Óriáskapilláris

Tág hurok

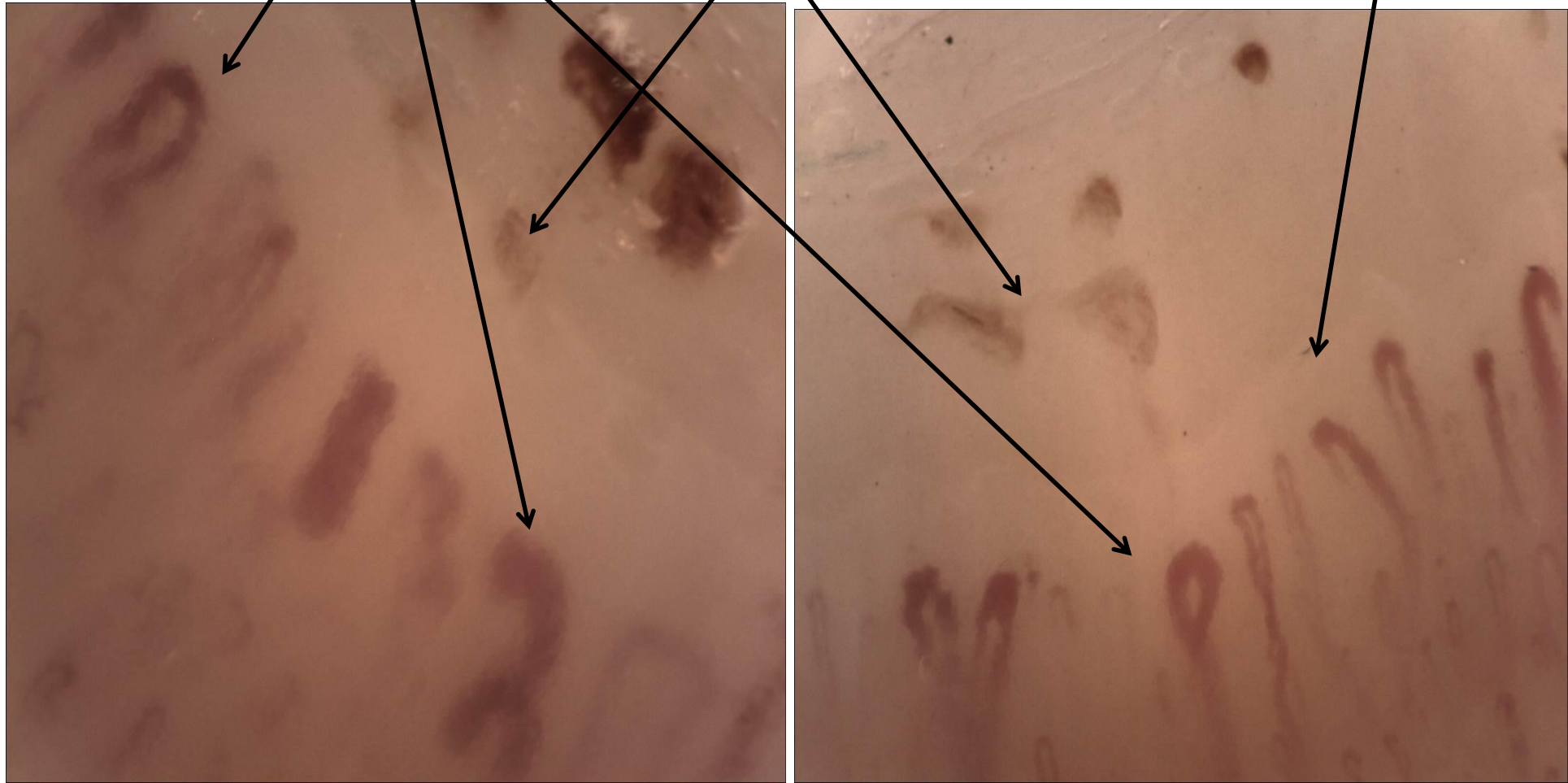


Aktív SSc mintázat

Óriáskapilláris

Bevérzés

Irreguláris széli sor



Késői SSc mintázat

Ramified hurkok

Avascularis terület

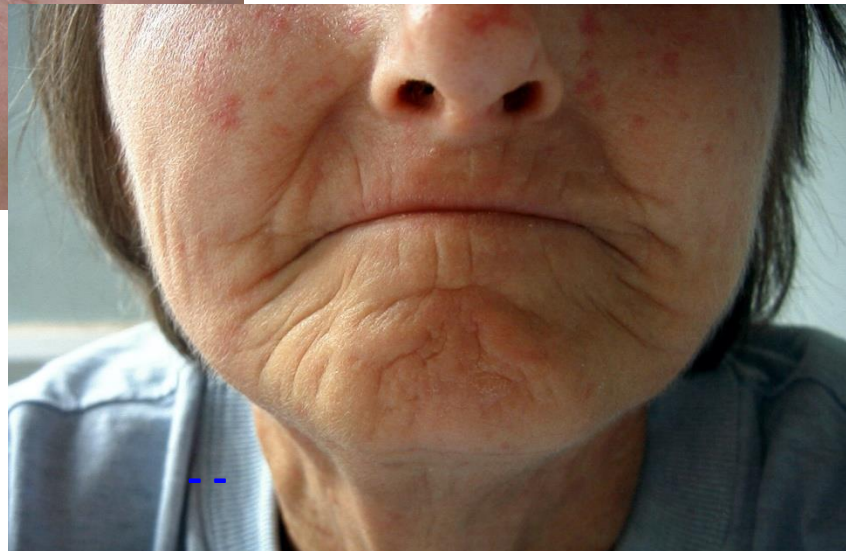
Ramified hurkok



Fontosabb bőrtünetek

- Sclerodactylia vagy proximalis scleroderma (MCP vonaltól proximalisan is involvált bőr) vagy diffus scleroderma
- Bőrfekélyek, amelyek csillag alakú heggel gyógyulhatnak
- Teleangiectasia
- Subcutan calcinosis
- Bőr pigmentatio zavar





Módosított Rodnan-féle bőrpontszám



2008



2010

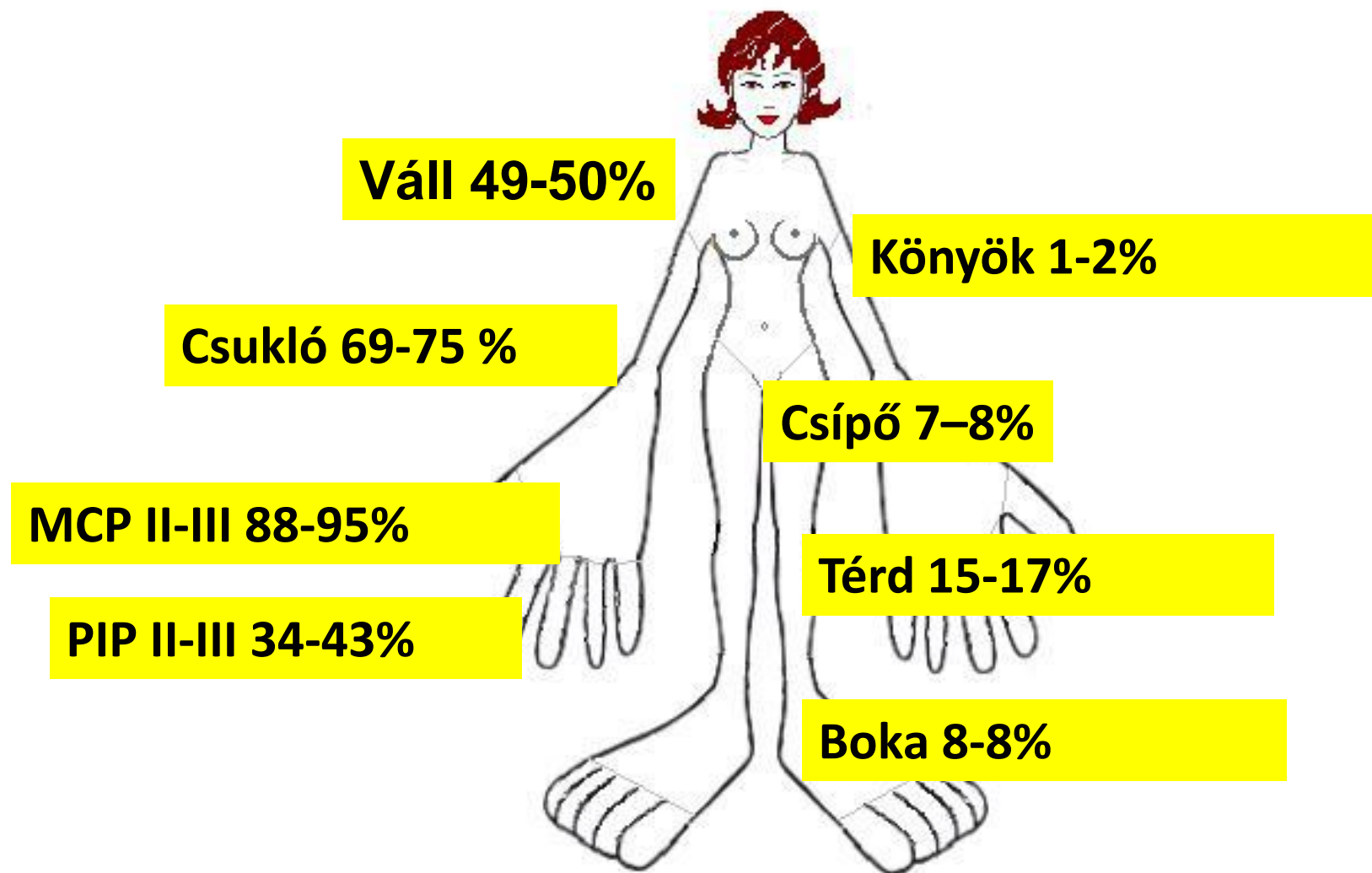


Ízületi és csonttünetek

- Izületi contracturák, súlyos kézdeformitások
- Utolsó ujjperc csontjának resorptiója
- Subcutan calcinosis
- Ínhüvely crepitatio („tendon friction rubs”): diffúz sclerodermára jellemző, korai jel!
- Polyarthrititis (erosiv arthritis)

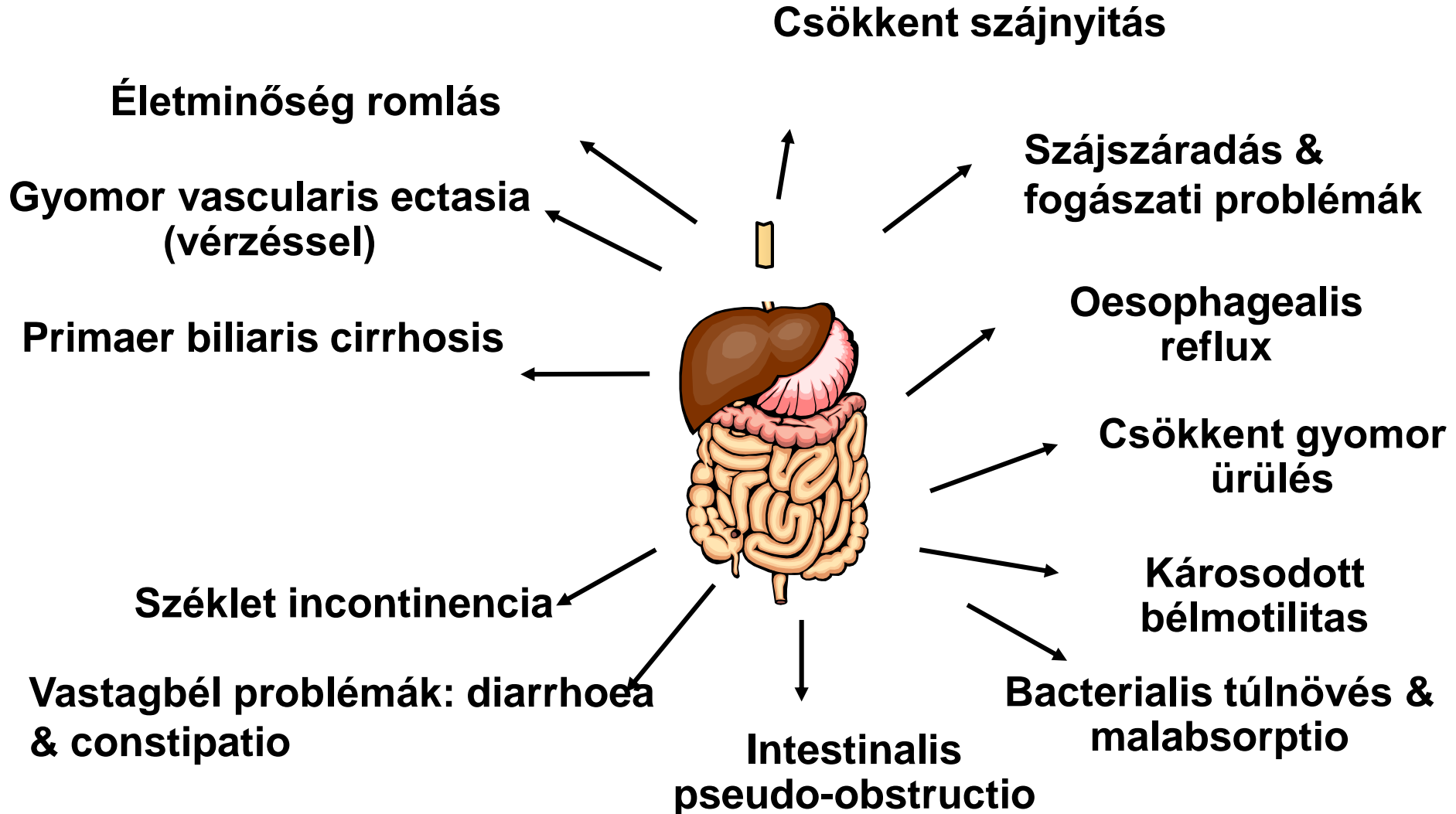


Kontraktúrák előfordulása 131 SSc-s betegen

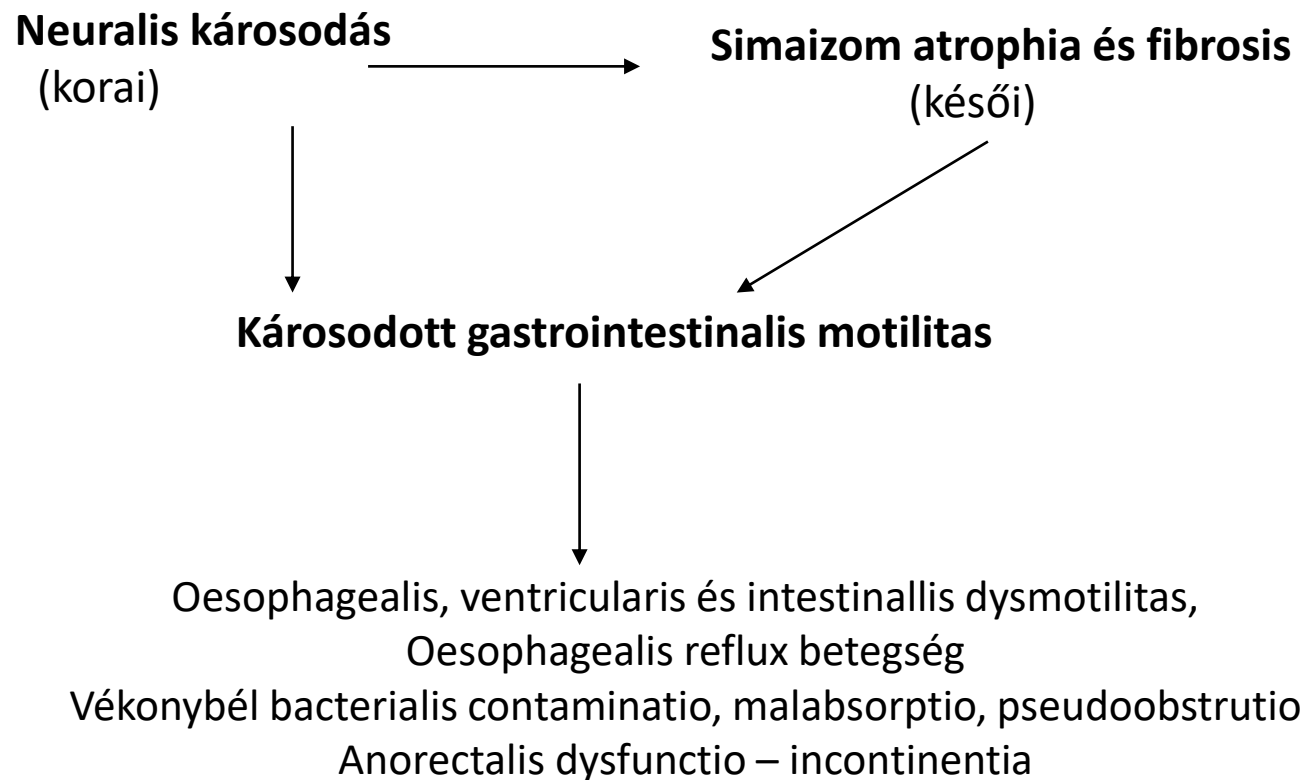


Nem volt különbség a korai és késői esetek átlagos kontraktúra számában

Gastrointestinalis manifesztációk SSc-ben

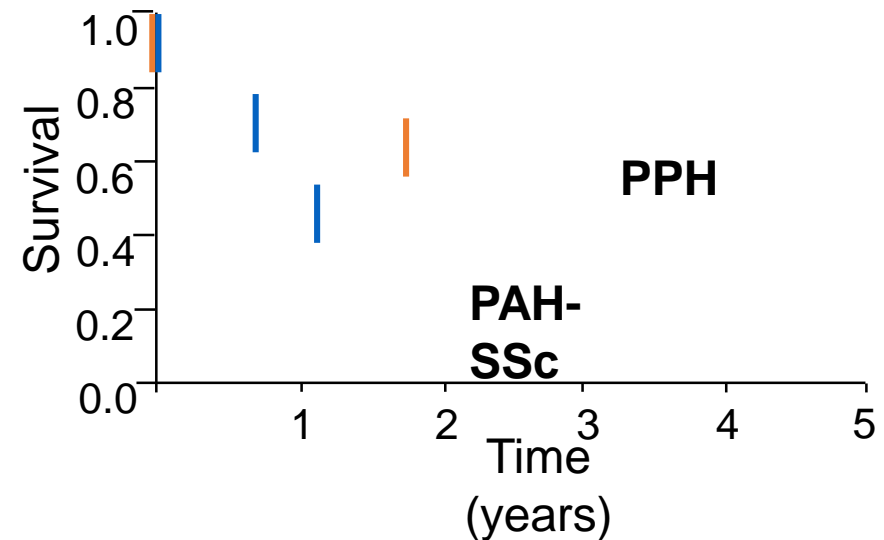


Pathologia (gastrointestinalis manifesztáció)



Pulmonalis manifestáció

- Diffus sclerodermában (dcSSc) gyakori
- Alveolitis / pulmonalis fibrosis
- Interstitialis pneumonitis
- Csökkent diffúziós kapacitás
- Bibasilaris fibrosis - diffus fibrosis - lépésméz tüdő
- Restrictív ventilációs zavar
- Secundaer pulmonalis hypertonia
- Limitált sclerodermában (lcSSc) gyakori
- Pulmonalis hypertonia, jelentős parenchymás tüdőbetegség nélkül (primaer pulmonalis hypertoniára emlékeztet)



Intersticiális tüdőbetegség (tüdőfibrosis) SSc-ben

- Diffus sclerodermában gyakori (dcSSc)
- Alveolitis / pulmonary fibrosis
- Bibasilaris fibrosis - diffuse fibrosis - lépesméztüdő
- DLCO, FVC csökken
- Restrictiv ventillációs zavar
- Másodlagos pulmonaris hypertensio
- Anti-topoisomerase, RNA polymerase, fibrillarin antitest pozitivitás gyakori

PAH (pulmonaris arteria hypertensio)

- **Primer**

- PAH (FVC/DLCO ratio > 1.8)

- Másodlagos PH (pulmonalis hypertensio)

- intersticiális tüdőbetegség (pulmonalis fibrosis)
- bal szívfél elégtelenség miatt
- Egyebek (pulm embolisatio, PBC)

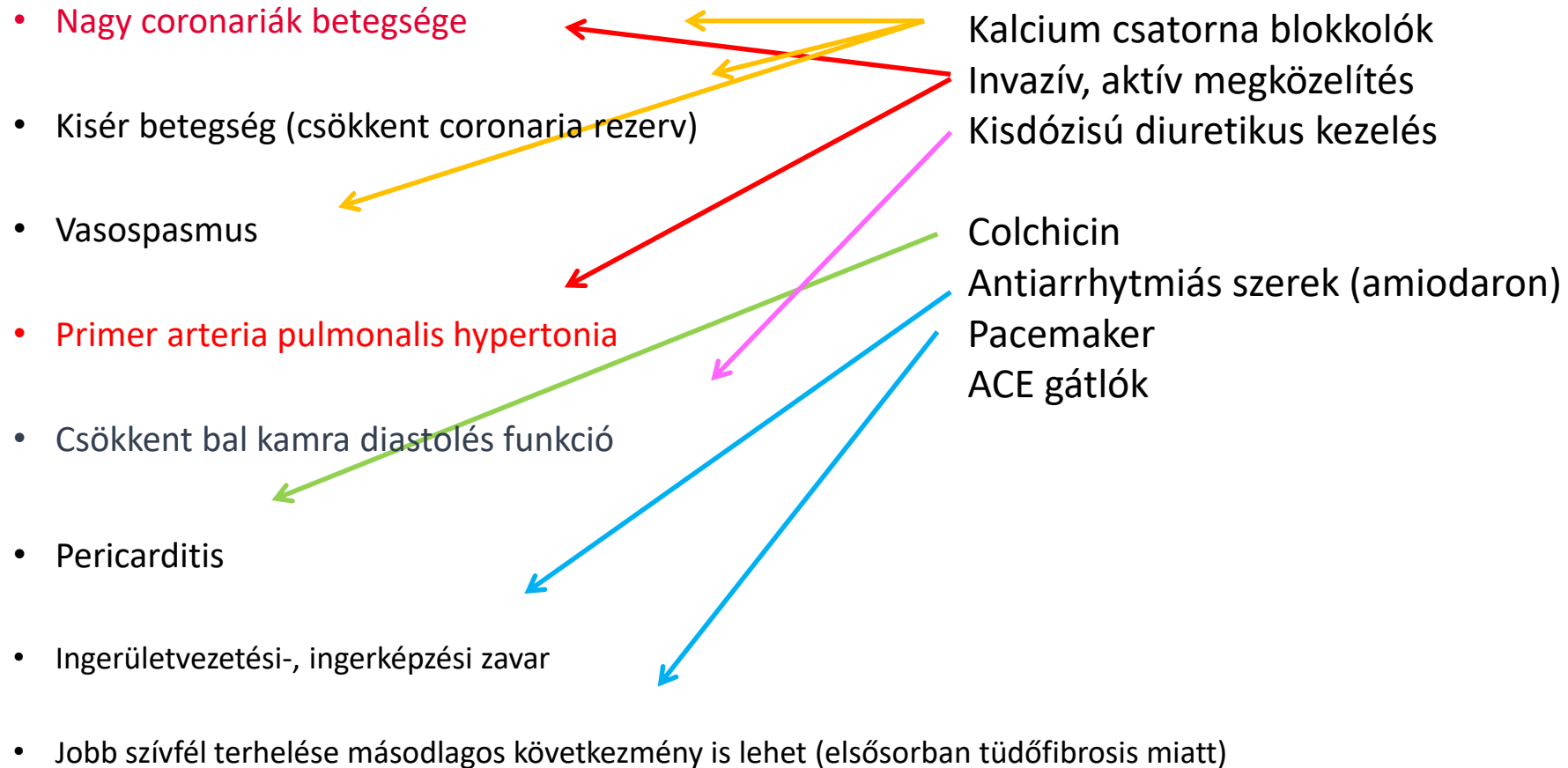
PAH

- Dyspnoe, csökkent fizikai teljesítőképesség
- Kezdeté nehezen meghatározható
- Pulmonalis microembolisatiót ki kell zárni (ventillatiós/ perfúziós scan)
- Korai felismerés fontos
- DLCO monitorozása!
- PAP mérés

Cardialis manifestáció

- Nagy coronariák spasmusa, betegsége
- Kisér betegség (csökkent coronaria rezerv)
- Primer arteria pulmonalis hypertonia
- Csökkent bal kamra diastolés funkció
- Pericarditis
- Ingerületvezetési-, ingerképzési zavar
- Jobb szívfél terhelése másodlagos következmény is lehet (elsősorban tüdőfibrosis miatt)

Cardialis manifesztáció



Scleroderma renalis crisis

- Leggyakoribb a kórlefordyas első éveiben
- Diffus sclerodermában jelentkezik elsősorban
- Idősebb betegeknél intercurrents bacterialis infectio (következményes exsiccosis miatt) renalis crisiszt provokálhat
- A nagyobb adagú korábbi corticosteroid kezelésnek is szerepe van
- Ha cardialis decompensatio is van, igen súlyos lefordyasú
- Scleroderma renalis crisisben: a jó tensio control alapvető: ehhez általában combinált kezelés kell. A nagyon gyors tensio csökkentés sem kívánatos.

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

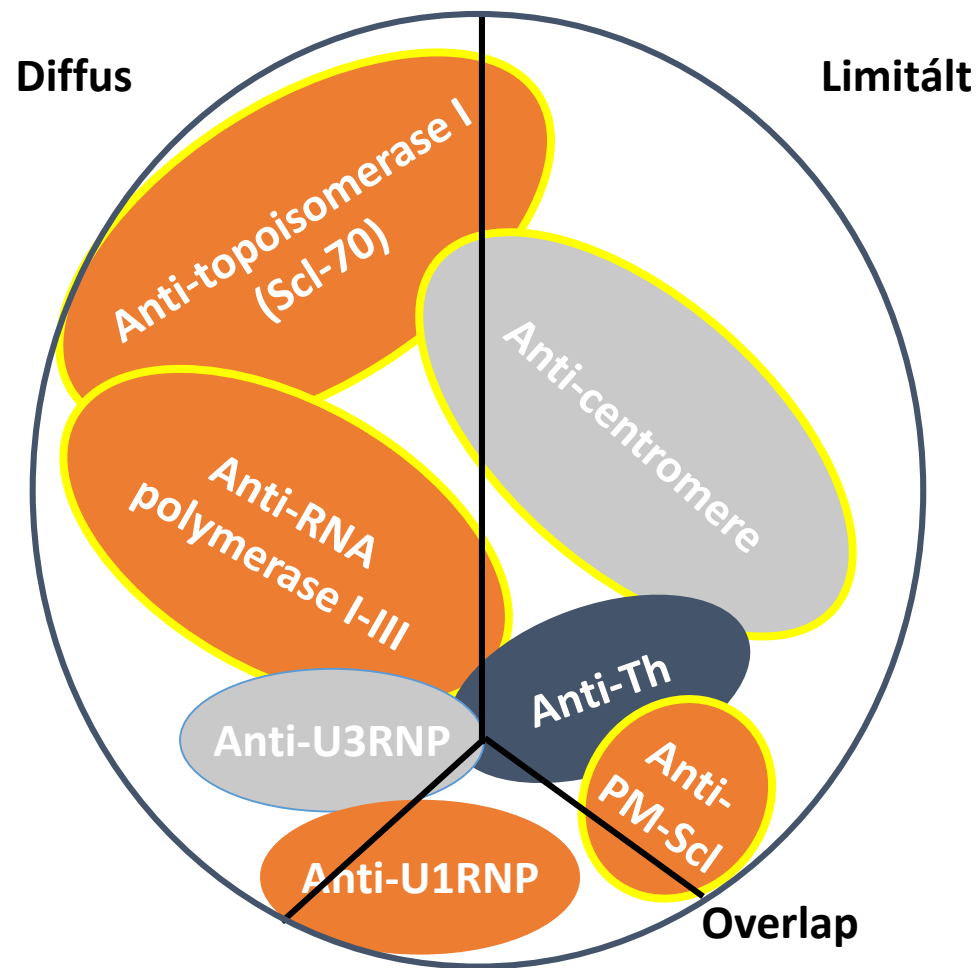
Anti-centromer = PAH

Anti-RNA polimeráz III = renalis crisis

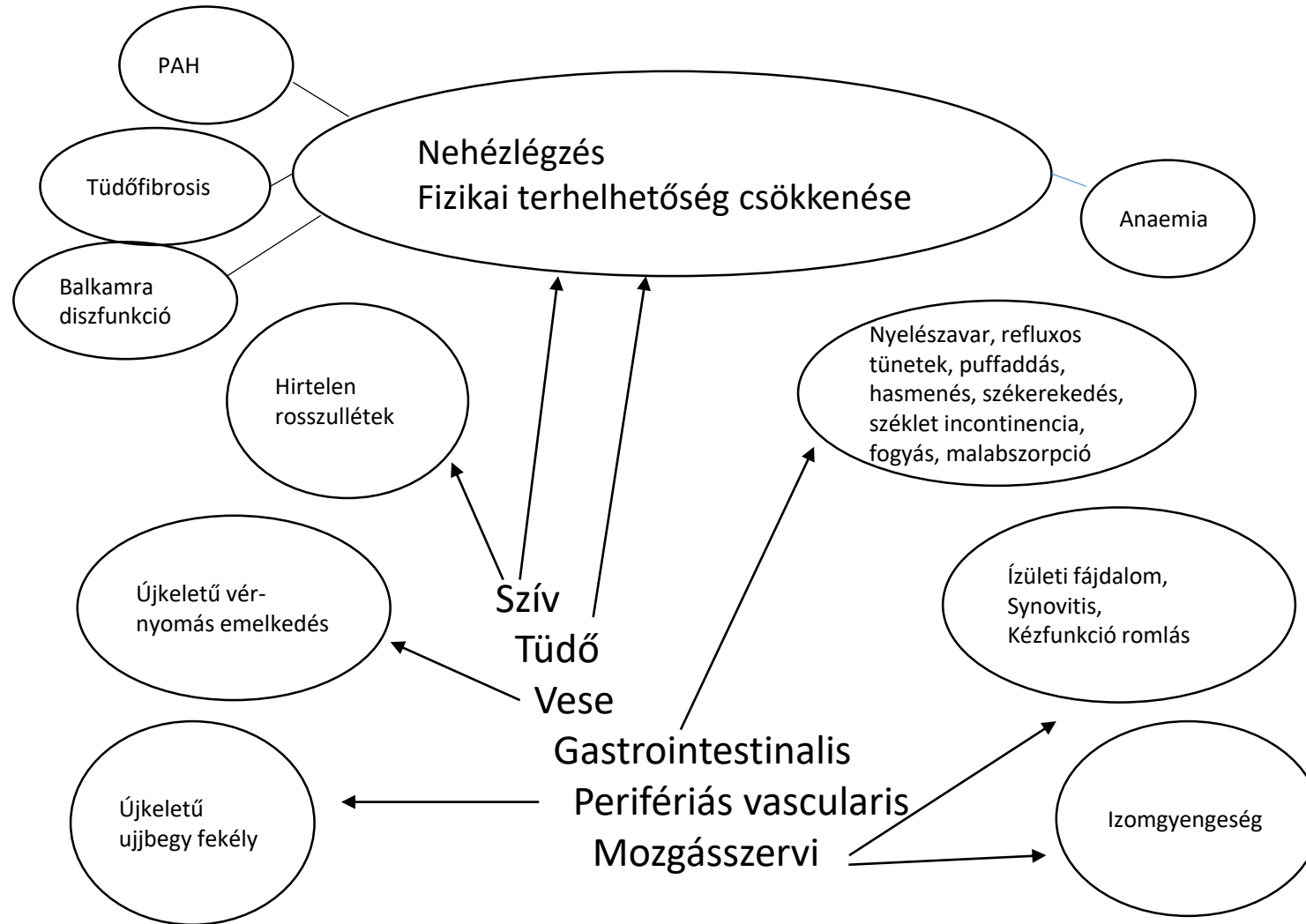
Anti-PM-Scl = SSc-myositis, overlap, arthritis, ILD

Anti-U3RNP = ILD, PAH, myositis

Anti-Th/To = ILD, PAH



Beteg gondozás SSc-ben



A terápia célja

- **A fibrosis, érkárosodás, autoimmun-gyulladásos jelenségek gátlása**

- A súlyos szervkárosodások (tüdő fibrosis, PAH, szív, vese)

- **Kialakulásának megakadályozása**
- **Időben történő kezelése**

- A tünetek befolyásolása
- Az élettartam meghosszabbítása
- Jobb életminőség biztosítása

„Bázisterápia” (HSCT)

A terápia célja

- **A fibrosis, érkárosodás, autoimmun-gyulladásos jelenségek gátlása**

- A súlyos szervkárosodások kezelése-megelőzése

- **Kialakulásának megakadályozása**

- **Időben történő kezelése**

tüdő fibrosis, szív, PAH, vese gastronitestinalis

Kalcium csatorna blokkolók

Cyclophosphamid, MMF, nintedanib

Prostanoidok, foszfodiészteráz inhib.

Endothelin receptor antagonisták, riociguat

Protonpumpa gátlók, ciklikus antibiot.

ACE gátlók

- A tünetek befolyásolása

- Az élettartam meghosszabbítása

- Jobb életminőség biztosítása

„Bázisterápia” HSCT

Szervspecifikus kezelés

Terápia

- Autolog csontvelő transzplantatio (korai, dcSSc-ben, ahol pulmonalis manifestatio is van)
 - Korai terápiához kötött halálozás viszonylag magas, hosszútávú eredmények elfogadhatóak
- Interstitialis tüdőbetegség (ILD)
 - dcSSc-ben illetve lcSSc-ben is, ha alveolitis igazolható: korai esetekben cyclophosphamid bolus kezelést érdemes adni, a mycophenolat mofetil és nintedanib is adható, talán a rituximab és a tocilizumab is hatásos.

Terápia

- Dihidropiridin calcium antagonisták
- D vitamin
- Protonpumpa gátló

- Pentoxifyllin

Vascularis tünetek kezelésére: alapvető cél a szöveti ischemia kivédése

Terápia

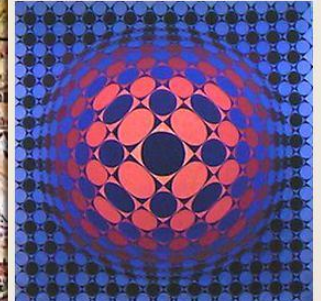
- Fizikoterápia - igen fontos!
- **Kezek- lábak melegen tartása: ez nagyon fontos!**
- Bőr ulcusok gondos kezelése (anaerob infectio!)
- A betegek psychés vezetése

Köszönöm a figyelmet!

Gyulladásos izombetegségek (myositisek)

Prof. Dr. Czirják László

PTE, KK, Reumatológiai és Immunológiai Klinika



Myositisek felosztása

(Bohan & Peter, 1977, ill. Whitaker, 1982)

- Felnőttkori polymyositis
- Felnőttkori dermatomyositis
- Malignus tumorhoz társuló myositis
- Gyermekkori myositis
- Szisztémás autoimmun betegséghez társuló myositis
- Egyéb (zárványtestes (IBM), eosinophiliás és lokalizált) myositis, stb.

Polymyositis, dermatomyositis

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

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

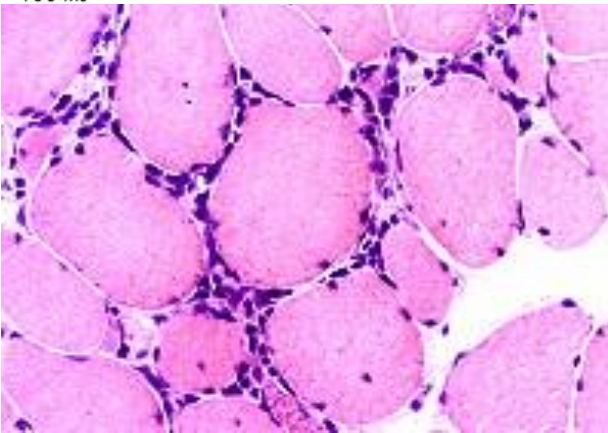
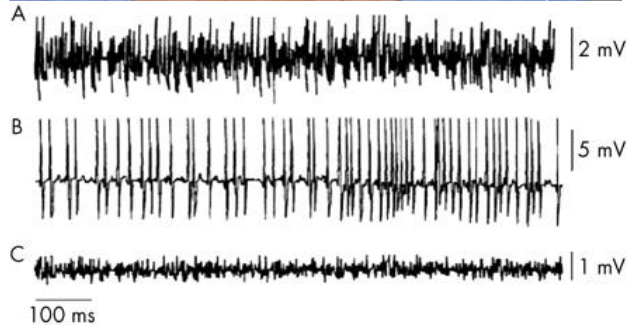
Diagnosztika



- Klinikai tünetek (\pm bőrtünetek)
- CK $\uparrow\uparrow$, LDH, transaminase, aldolase)

- **Jellegzetes EMG**

- kisamplitudójú, rövid, polifázisos hullámok
- fibrilláció, irritabilitás
- spontán, bizarr kisülések



- Tipikus eltérések képalkotó eljárásokkal (MRI, ultrahang, PET)
- Jellemző histologia

Tisztázandó kérdések

- Izomgyengeség, izomlázszerű fájdalom lokalizációja
 - Tapintásra észlelhető izomfájdalom helye
 - Tészta izomtapintat lokalizációja
-
- Bőr erythema („heliotrop rash”)
 - „Szerelő kéz” jelenléte
 - Gottron jel
 - Nyelészavar
 - Nehézlégzés
 - Általános tumortünet

Tisztázandó kérdések

- Van-e a betegnek **más autoimmun megbetegedésre** utaló tünete (overlap szindróma)
- **Gyógyszeres kezelés**
- **Infekció**
- **Van-e a családban valamilyen (öröklődő) izombetegség (myopathia)**

Tisztázandó kérdések

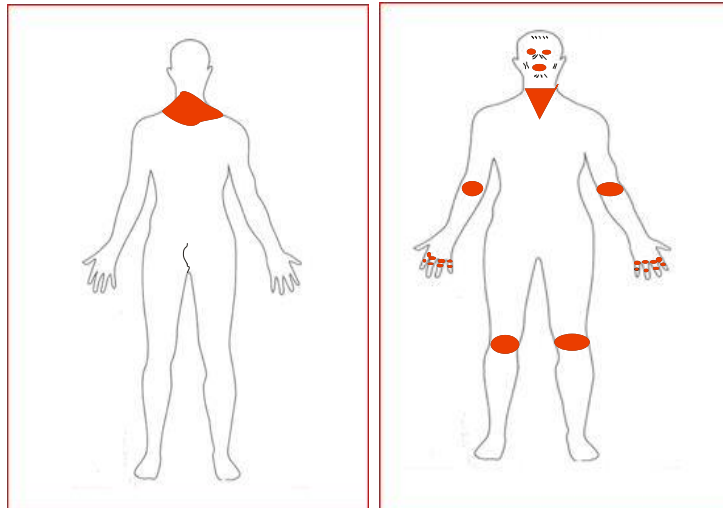
- Az izmok gyengesége fokozódik vagy csak időnként észlelhető-e?
- A fésülködés és a lépcsőn járás jelent-e problémát?
- Az arcizmok érintettek-e? (Gyulladásos myopathiákra **nem** jellemző).
- Szimmetrikus-e az izomgyengeség? (Aszimmetria esetén organicus **neurológiai kórkép**re kell elsősorban gondolni).
- A szemizmok érintettek-e (típusos myositisben ez **nem** fordul elő).

Polymyositis

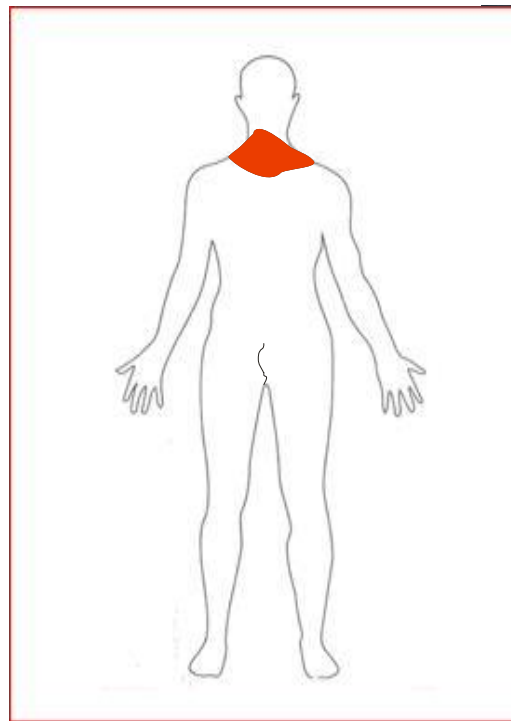
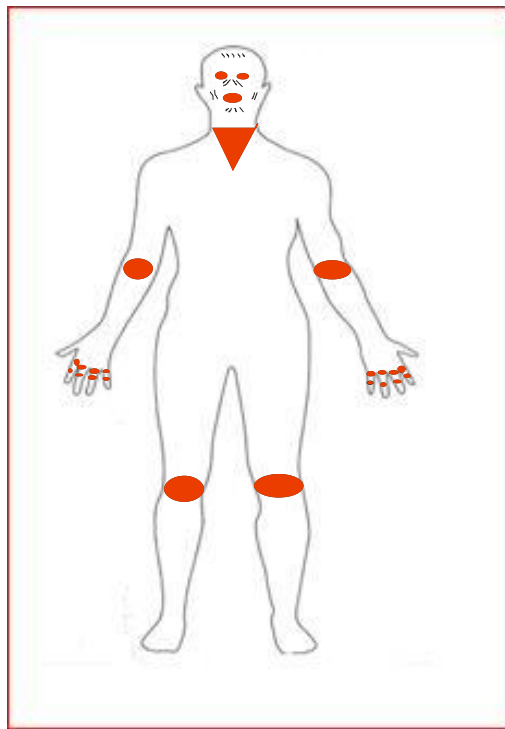
- Kezdeté néha nem látványos (de lehet igen akut is!)
- Nem feltétlenül jár gyorsult We értékkel
- Enyhébb eseteket igen könnyű elnézni
- Van igen súlyos formája is

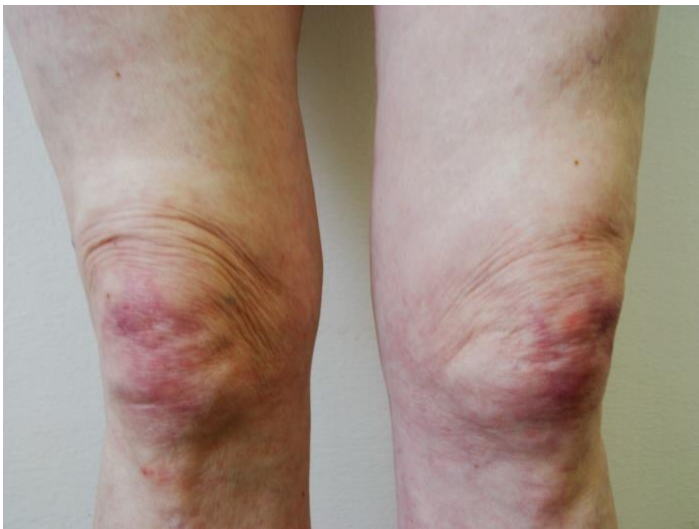
Dermatomyositis

- Rendszerint acut kezdet
- Bőrjelenség
 - Felső szemhéj lilásan elszíneződése
 - Periorbitalis oedema
 - Erythematosus bőrelváltozás - későbbi atrophia
 - arcot, ízületek feszítő oldala, nyak, hát, V alakban a mellkason
 - MCP, PIP ízületek felett erythematosus papulák lehetnek (Gottron vasculitis)
- Polyarthrititis









Gyulladásos myopathiát kísérő egyéb tünetek

- **Interstitialis tüdőbetegség** (anti-szintetáz és Pm-Scl antitest pozitivitás esetén gyakori, súlyos). Korán diagnosztizálendő és kezelendő!
- **Cardialis érintettség**
 - Congestiv szívelégtelenség
 - Pericarditis, myocarditis
 - Ingervezetési- képzési zavarok
- Láz (polymyositisben hiányozhat)
- **Polyarthrit** (nem deformáló jellegű)
- **Raynaud syndrome**

Gyulladásos myopathiát kísérő egyéb tünetek

- **Gastrointestinalis tünetek** – csökkent motilitas
 - Oesophagealis dysmotilitas (reflux is)
 - Csökkent bélmotilitas
- A kórlefolyás első két évében **tumort** is keresni kell (különösen 60 éves kor felett)

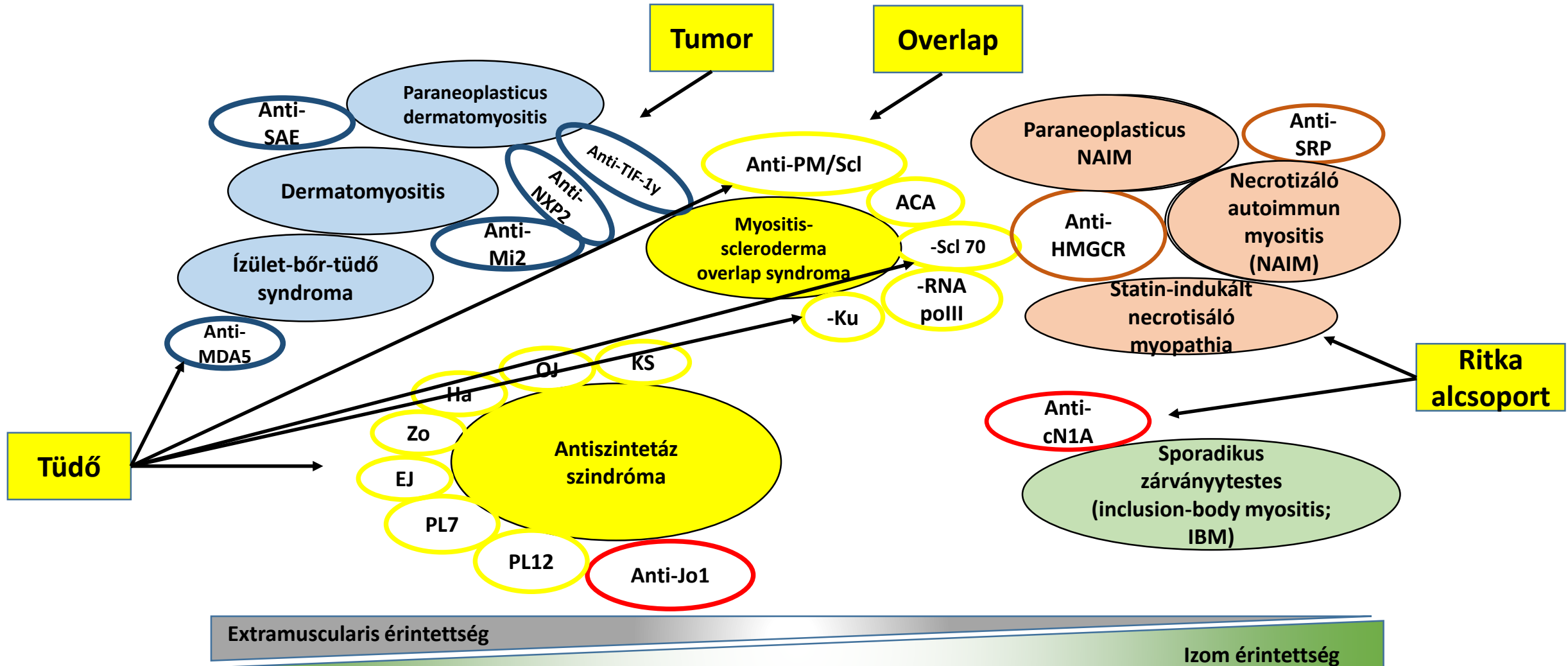
Tumor asszociált myositis

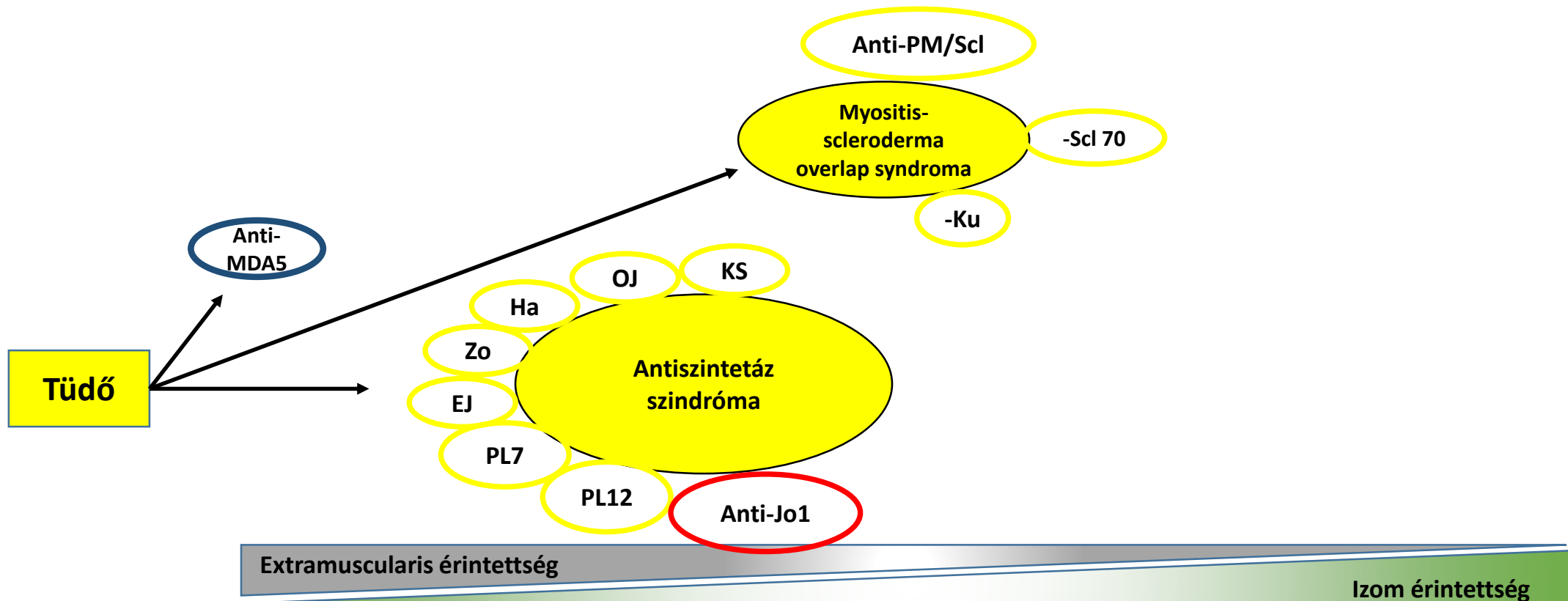
- 50 éves kor felett
- Kockázat (a kórlefolyás első 2-3 évében)
 - Dermatomyositis: **3-6,2 x**
 - Amyopathiás dermatomyositis: **ugyanannyi!**
 - Polymyositis: **1 - 2,2 x**
 - Myositis overlap syndrome: ritka
- Súlyos bőrtünetek
- CK emelkedés nem jelentős, We↑↑
- Gyakran terápia rezisztens
- Nincs anti-Jo-1 pozitivitás
- Sokféle tumor
 - Ovarium, gyomor, tüdő, emlő, pajzsmirigy, here carcinoma, lymphoma

Anti-szintetáz antitestek

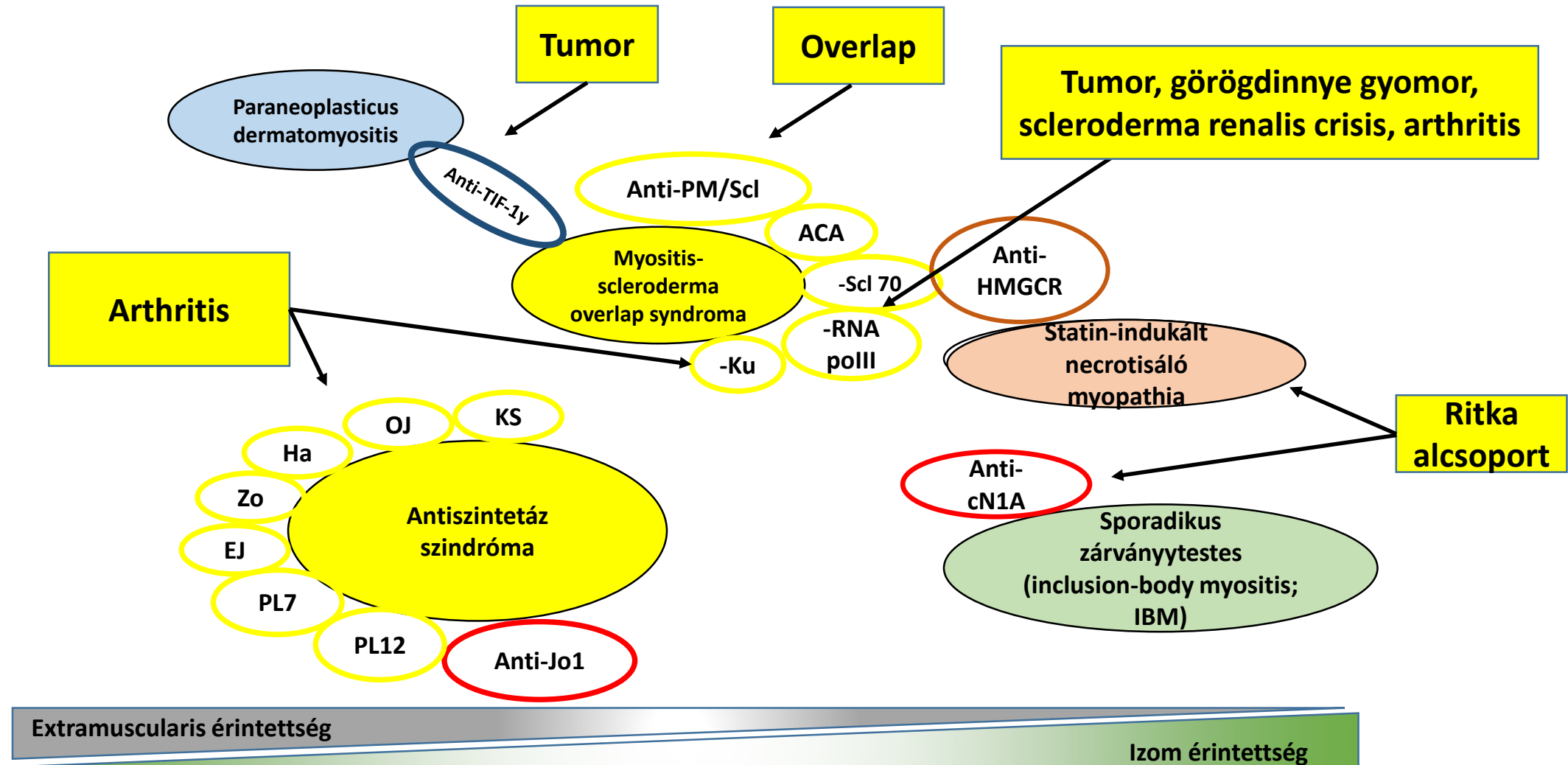
Anti szintetázok	aminoacyl tRNA synthetases	17-29 %	Anti-szintetáz szindróma: akut kezdetű myositis, gyakran lázzal, intersticiális tüdőbetegség, polyarthrititis, Raynaud sy., szerelő-kéz tünet
anti-Jo-1	histidyl tRNA synthetase	16-20%	
anti-PL-7	threonyl tRNA synthetase	<5%	
anti-PL-12	alanyl tRNA synthetase	<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 specifikus és myositis asszociált antitestek





Myositis specifikus és myositis asszociált antitestek



IBM

(inclusion body myositis)

- Idősebbek lassan progrediáló betegsége
- Izomfájdalom ritka (10%)
- Gyakran érintett: **suralis, dorsalis láb flexor, quadriceps, csukló-digitalis flexor** izomzat
- Lehet **asszimmetrikus** az izomérintettség
- Általában nem érintett: deltoideus, pectoralis, kéz interosseus, arc izomzat
- CPK 2 – 5 x
- Kezelése megoldatlan. Corticosteroidokra, cytostaticumokra nem reagál. Talán a torna hatásos.
- Van családi halmozódást mutató és sporadikus formája

Gyulladásos myopathiák differenciáldiagnózisa

- primer metabolikus myopathiák (izomsejtek energiaháztartásának zavarai)
- mitochondriális myopathiák
- muscularis dystrophia
- myasthenia gravis
- vírusfertőzéshez társuló myopathiák
- fibromyalgia syndroma
- gyógyszerek okozta toxikus myopathiák.

Myositist okozó infekciók

- Adeno, coxsackie, echo, CMV, EBV, HBV, **HCV***, **HIV***, mumps, influenza, COVID
- Rubeola, varicella, echovirus A9
- Borrelia burgdorferi
- Clostridium welchii
- Mycobacteriumok
- Mycoplasma pneumoniae
- Rickettsia
- Cryptococcus
- Toxoplasma, Trichinella, Trypanosoma

Myositist provokálhat

(helyesebben: toxicus myopathiát)

- chloroquin
- cimetidin
- clofibrat
- colchicin
- lovastatine (és egyéb **statinok**)
- sulphonamidok
- vincristin
- rifampicin
- griseofulvin
- zidovudine

DM-PM kezelése

- Corticosteroidok
- Azathioprin (steroid kímélő)
- Cyclophosphamid
- Metotrexat
- IVIG (nagy dosisú immunglobulin kezelés)
- Calcinurin inhibitorok, mycophenolat
- Egyebek

Nem a CK értéket kezeljük! Fizikoterápia szerepe fontos! Ha az alapbetegség nem (nagyon) aktív, tornázni kell.

Figyelni kell az esetleges tüdőfolyamatra, ami aktív, agresszív kezelést igényel!

DM-PM kezelése

- A **fizikoterápia** alapvető
 - Korán elkezdett rendszeres torna, a remisszió során végig!
 - Ha az izomzat véglegesen elpusztul, már nem lesz mit helyrehozni!!
 - A **steroid indukálta myopathia** legjobb kezelése is az aktív torna!

Köszönöm a figyelmet!

Kiegészítő anyag

SLE ajánlások a beteg követésére

- **Az SLE kezelése a kellően informált beteg és az orvos közös döntésén kell, hogy alapuljon**
- **Az SLE kezelésének célja a hosszú távú túlélés elérése, a szervkárosodás megelőzése, az optimális életminőség elérése, ami a betegség aktivitás megszüntetésével, a comorbiditások és a gyógyszer mellékhatások minimalizálásával érhető el**

Ajánlások

- **Az SLE kezeléséhez fontos a betegség sokféle aspektusának és szervi manifesztációinak megértése, ami multidiscplináris megközelítésű, célirányos kezelésmódot tesz indokoltá**
- **Az SLE-s betegek rendszeres, hosszú távú monitorozást, ellenőrzést illetve a kezelés szükség szerinti módosítását igénylik**

Ajánlások

- **A cél a remisszió elérése mind a szisztémás tünetek mind a szervi tünetek szempontjából, vagy ha a remisszió nem érhető el, a lehetőség szerint legkisebb betegség aktivitás elérése validált lupus aktivitási index és/vagy szerv specifikus markerek mérése segítségével**

Ajánlások

- **A betegség fellángolásának megelőzése (különösen a súlyos fellángolásoké) reális dolog, és terápiás cél kell legyen**
- **Nem ajánlott, hogy a klinikai szempontból tünetmentes beteg kezelését intenzívebbé tegyük csupán a stabil vagy perzisztáló szerológiai aktivitás miatt**

Ajánlások

- **A renális manifesztáció korai felismerése és kezelése alapvetően ajánlott**
- **Lupus nephritisben legalább 3 éves immunszuppresszív fenntartó kezelés javasolt a remisszió indukciós kezelést követően**

Ajánlások

- **A fenntartó kezelés SLE-ben a betegség kontrollálásához szükséges legalacsonyabb steroid adaggal kell történnjen, és ha lehetséges, a steroid teljes elhagyása ajánlott**

Ajánlások

- **Az antifoszfolipid szindrómával kapcsolatos morbiditás prevenciója éillette kezelése terápiás cél kell legyen SLE-ben, de a terápiás ajánlások nem különböznek a primér APS-ben alkalmazottnál**

Ajánlások

- **Függetlenül az egyéb kezelésektől komolyan meg kell fontolni a (hydroxy-)chloroquine alkalmazását**

Beteg követés SLE-ben

- Aktivitás mértéke
- Az egyes szervi manifesztációk prognózisa

1. Beteg értékelés

- Klinikai kép extrém módon variábilis !
 - **Betegség aktivitás** - minden vizit alkalmával
 - **Szervi károsodás** - évente
 - Gyógyszer toxicitás
 - Életminőség - QoL (?) VAS skála

2. Cardiovascularis rizikó tényezők

- Alapvizsgálatkor és követés során évente egyszer
 - Dohányzás? Fizikai aktivitás?
 - Vascularis esemény (cerebralis/cardialis) ?
 - Orális fogamzásgátlás? Hormonterápia?
 - Családi anamnesisben cardiovasculáris esemény?
 - Labor: vérzsírok, vércukor
 - Vérnyomás, BMI (és/vagy derékkörfogat)

Nota bene: glükokortikoid kezelés esetén gyakrabban

3. Társuló betegségek

- **Osteoporosis** vertabralis törés prev.: 7,6%-37%
 - Adekvát Ca és D vitamin bevitel
 - Rendszeres mozgás, dohányzási szokások
 - OP szűrés
(glucocorticoid th v. <T score-2,5 évente)
- Malignus betegségek
 - átlag populáció szűrései: cervix cytológia
 - Magasabb incidencia:
haematológiai, méhnyak rák, mellrák, tüdőrák

4. Infekció kockázat

- Szűrés
 - HIV – a rizikó faktorok alapján
 - HCV, HBV - a beteg rizikó faktorai alapján, különösen nagy dózisú glükokortikoid illetve immunszpresszív kezelés előtt
 - Tuberculosis a helyi ajánlás alapján, különösen nagy dózisú glükokortikoid illetve immunszpresszív kezelés előtt
 - CMV testi megfontolandó
- Vacinatio
 - **Infuenza, Pneumococcus, Hepatitis B, Tetanus toxoid**
- Monitorozás
 - Az infekciós kockázatok folyamatos értékelése. Figyelembe kell venni:
 - súlyos neutropenia (<500 cells/mm³)
 - súlyos lymphopenia (<500 cells/mm³)
 - Alacsony IgG (<500 mg/dl)

8. Vese

- Abnormalis vizelet üledék, vagy emelkedett creatinin:
 - Vizelet fehérje/creatinin hányados (v. 24h proteinuria)
 - Vizelet üledék mikroszkópos vizsgálata
 - Hasi ultrahang
 - ...vesebiopszia
- Kialakult nephropathia esetén:
 - Vizelet fehérje/creatinin hányados (v. 24h proteinuria)
 - Immunserológia (C3, C4, a-dsDNS)
 - Vizelet üledék mikroszkópos vizsgálata
 - Vérnyomásmérés
 - Első 2-3 évben 3 havonta
- Chr. Vesebetegség esetén (eGFR<60ml, proteinuria>0,5mg/24h)
 - National Kidney Foundation Guideline www.kidney.org

9. Neuropsychiátriai érintettség

- Agyi törtézés, paraesthesia, zsibbadás, gyengeség, fejfájás, epilepsia, depresszió
- Cognitív károsodás:
 - Figyelem, koncentráció, szóértelmezés, memóriai nehézségei