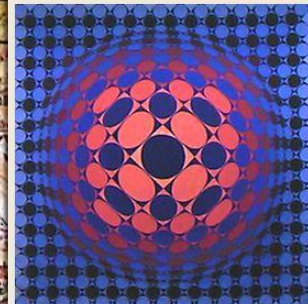


Szisztémás autoimmun kórképek főbb jellemzői, diagnosztikája. Általános bevezető

Prof. Czirják László
Reumatológiai és Immunológiai Klinika
Pécs



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, intersticiális tüdőbetegség (tüdőfibrosis), arteria pulmonalis hypertonia
 - tartós leukopenia

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, intersticiális tüdőbetegség (tüdőfibrosis), arteria pulmonalis hypertonia
 - tartós leukopenia
-
- The diagram illustrates the connections between various clinical features and systemic autoimmune diseases. Arrows point from specific symptoms to the diseases they are most characteristic of:
- symmetric polyarthritis** points to **rheumatoid arthritis** and **lupus**.
 - skin manifestations** (including livedo reticularis and sclerodactylia) point to **lupus**, **systemic sclerosis**, and **Sjögren's syndrome**.
 - Raynaud's phenomenon** points to **lupus** and **systemic sclerosis**.
 - proteinuria, haematuria, cylindruria** point to **lupus**.
 - sicca symptoms** point to **Sjögren's syndrome**.
 - symmetric proximal muscle pain/weakness** points to **lupus** and **myositis**.
 - unusual organ associations** (including interstitial lung disease, digital ulcers, and recurrent thromboses) point to **lupus** and **myositis**.
- The diseases listed on the right are: **rheumatoid arthritis** (green), **lupus** (red), **systemic sclerosis** (blue), **Sjögren's syndrome** (green), and **myositis** (blue).

Szisztémás autoimmun kórképek

A tünetek típusai

- szimmetrikus polyarthrititis
- bőrjelenségek (dermatitis, vasculitis)
- proteinuria, haematuria, cylindruria (glomerulonephritis)
- sicca-tünetek (keratoconjunctivitis sicca, xerophthalmia)
- szimmetrikus proximális végtagizom gyengeség
- néhány „szokatlan” eltérés
 - polyneuritis, neuropathia
 - ismétlődő arteriás, vénás thrombosisok, ismétlődő abortusok; serositisek
 - digitális fekélyek, tüdőfibrosis, arteria pulmonalis hypertonia
 - tartós leukopenia

Mozgásszervi tünetek

Bőr-nyálkahártya

Belsőszervi tünetek

Thrombosis hajlam

Kezelés hatásai:

- Hajlam fertőzésekre
- Osteoporosis

A szisztémás autoimmun betegségek diagnosztikája

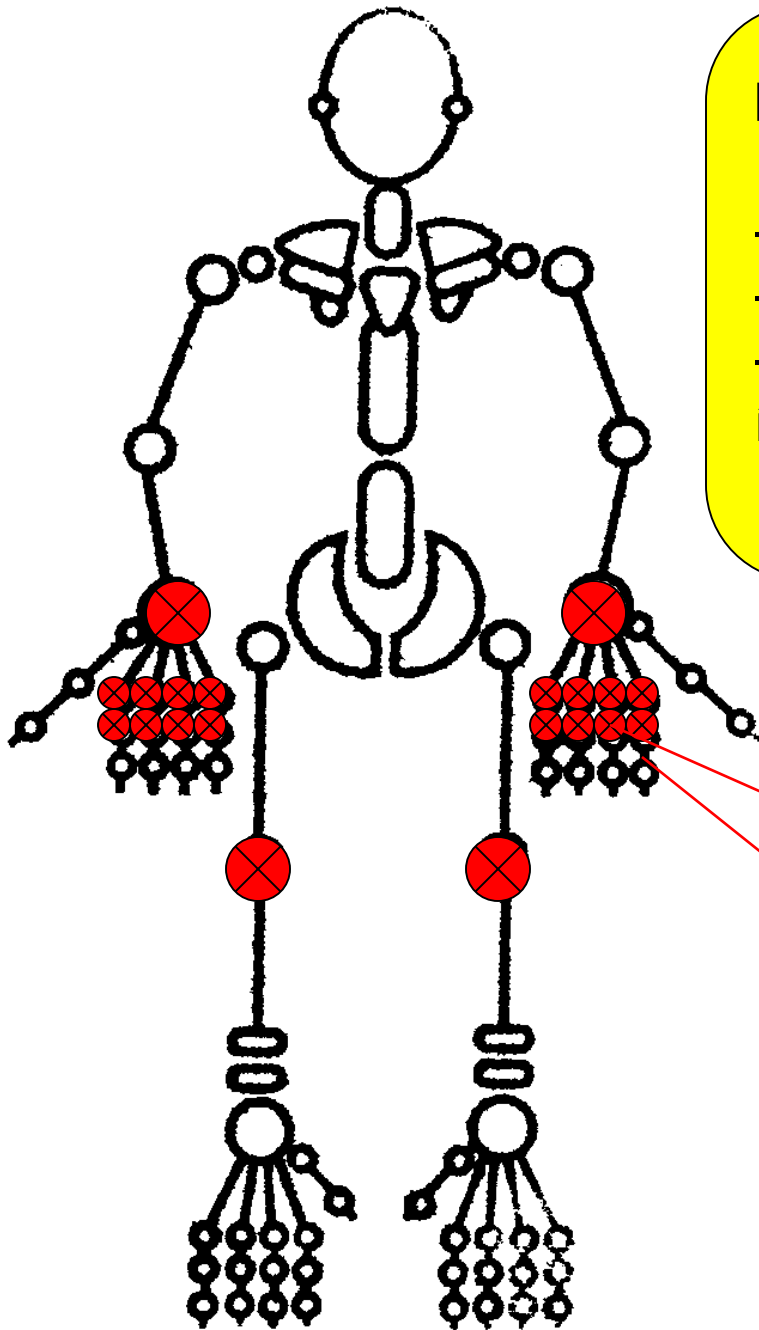
Törekedni kell a korai felismerésre (az egyes kórképek jelentősen eltérő kezelése miatt)

Jellegzetes klinika kép + immunológiai sajátosságok

Kritérium tünetek - definitív, valószínű, lehetséges megbetegedés

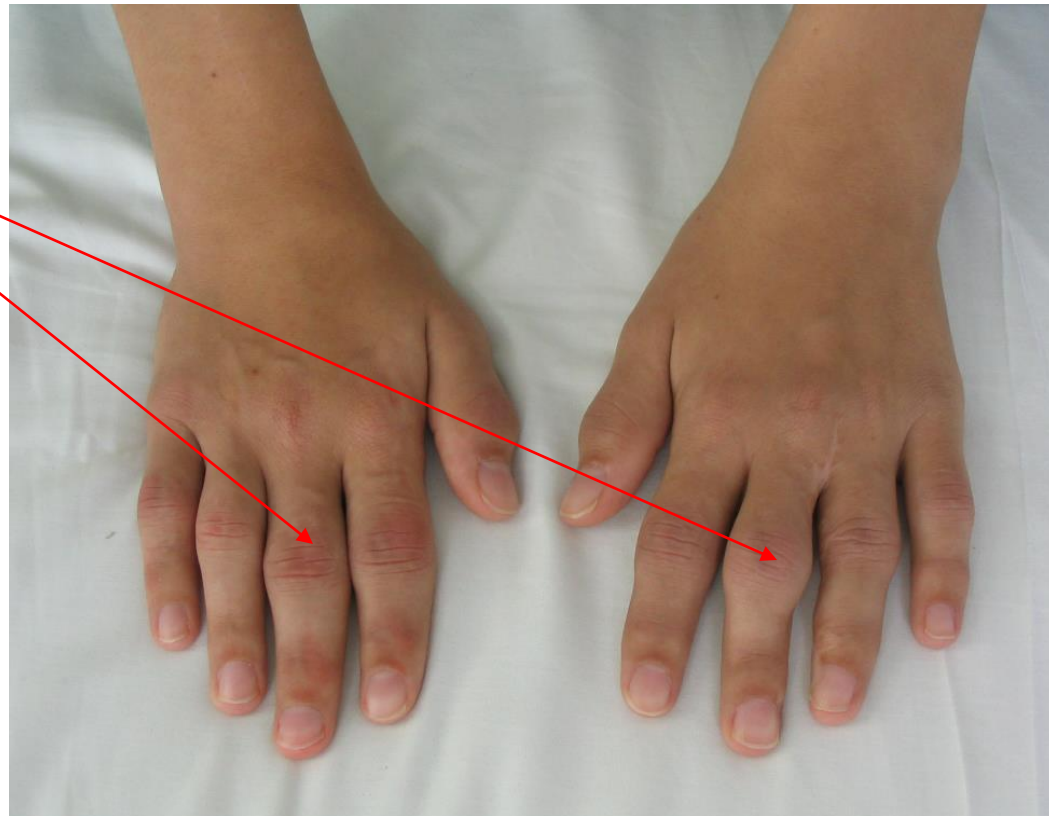
A szisztémás autoimmun kórképek kulcstünetei

- Gyulladás
- Polyarthrititis
- Raynaud szindróma

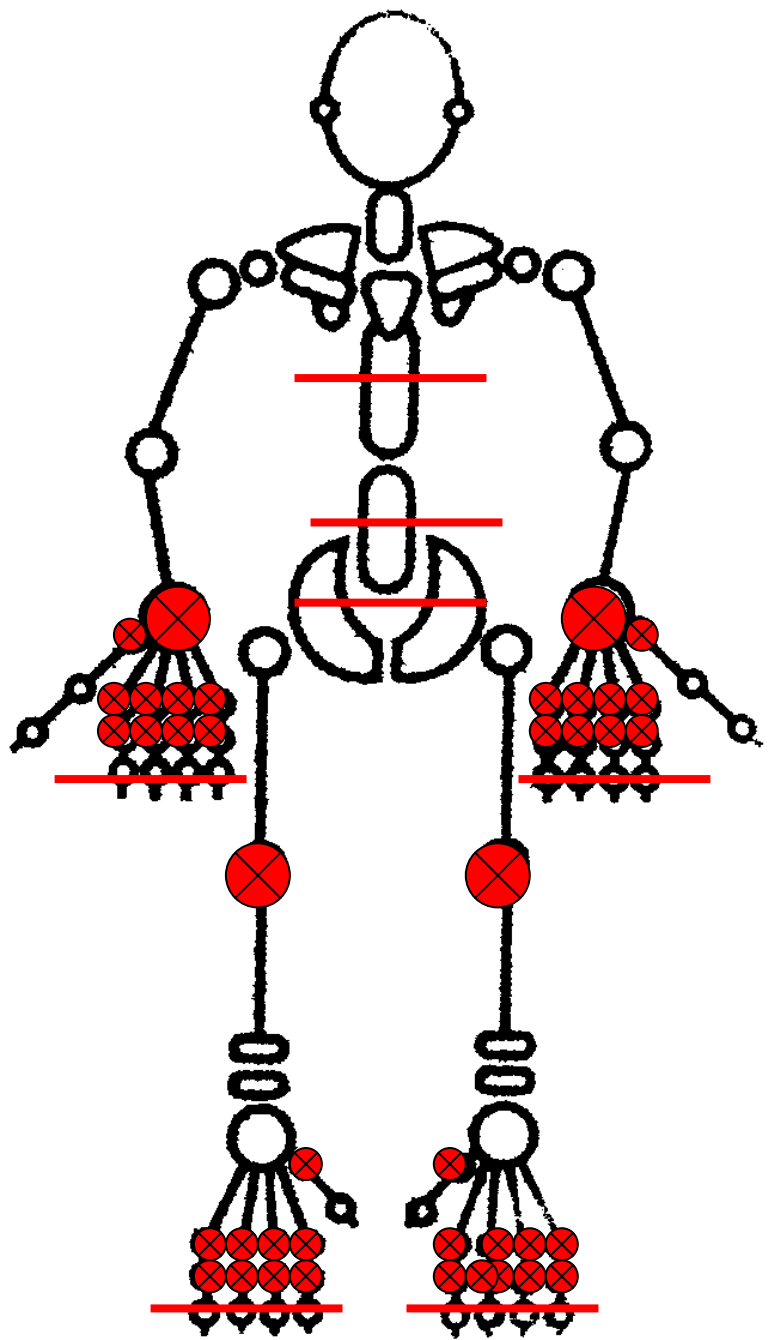


Kötőszöveti betegségek:

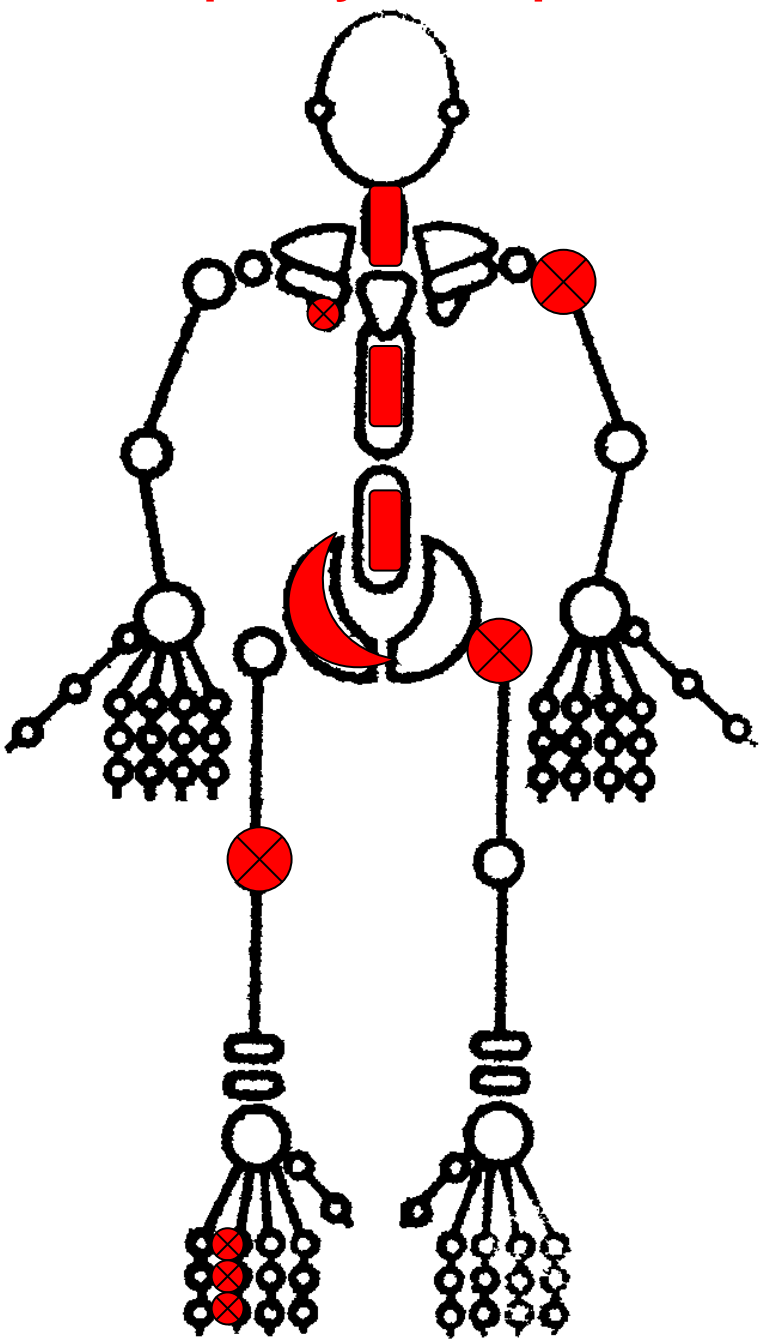
- Szimmetrikus polyarthrititis
- Az MCP, PIP és a nagyízületek érintettek
- A distalis interphalangealis és a gerinc ízületek nem!



Rheumatoid arthritis



Spondylarthropathiák



Polyarthritist okozó kórképek

- **Kötőszöveti betegségek (szisztémás autoimmun kórképek)**
 - **rheumatoid arthritis**, lupus, primer Sjögren-szindróma, dermatopolymyositis, juvenilis idiopathás arthritis, szisztémás vasculitisek, stb.)
- **Infekciók**
 - hepatitis B és C, EBV, CMV, parvovírus B19 infekció, rubeola, COVID, szeptikus polyarthritis, akut bakteriális endocarditis
 - Lyme-kór stb, febris rheumaica, stb.
- **Spondylarthropathiák**
- **Paraneoplasziás szindróma**
 - Szolid tumorok, myeloma multiplex, leukaemia
- **Más reumatológiai kórképek**
 - **krónikus köszvény**, kalcium-pirofoszfát-depozíció, **inflammált/erozív osteoarthritis**, sarcoidosis stb.

Klinikai jelek differenciáldiagnosztikai értéke

- A fájdalom kifejezettebb, mint az ízületi duzzanat
 - febris rheumatica, familiáris mediterrán láz, acut leukaemia, AIDS, parvovirus B19 infectio
- 40⁰c-nál nagyobb láz
 - Still betegség, bacterialis arthritis, SLE
- A láz megelőzi az arthritist
 - viralis arthritis, Lyme kór, reactiv arthritis, Still betegség, bacterialis endocarditis
- Migráló arthritis
 - febris rheumatica, viralis arthritis, gonococcus infectio, acut leukaemia

Az ACR/EULAR 2010-es rheumatoid arthritis klasszifikációs kritériumai

Azokat a betegeket kell megvizsgálni, akiknek:

- 1) legalább egy ízületben definitív synovitis van (duzzanattal)*
- 2) ez a synovitis nem magyarázható más megbetegedéssel

Pontszám $\geq 6/10$: a beteg definitív rheumatoid arthritisesnek tekintendő.

A. Ízületi érintettség

1 nagyízület	0
2–10 nagyízület	1
1–3 kisízület (nagyízület érintettségével vagy anélkül)	2
4–10 kisízület (nagyízület érintettségével vagy anélkül)	3
>10 ízület (legalább egy kisízület)	5

B. Szerológia (legalább egy eredmény kell a klasszifikációhoz)

Negatív RF és negatív ACPA	0
Alacsony pozitív RF vagy alacsony pozitív ACPA	2
Magasan pozitív RF vagy magasan pozitív ACPA	3

C. Akut fázis reakció (legalább egy eredmény kell a klasszifikációhoz)

Normális CRP és normális vörösvérsejt süllyedés	0
Emelkedett CRP vagy gyorsult vörösvérsejt süllyedés	1

D. A tünetek fennállási ideje

<6 hét	0
≥ 6 hét	1

*Ezek a kritériumok az új betegek számára készültek. A jelenleg inaktív régebbi esetek, akiknél a dokumentáció alapján a klasszifikációs kritériumok teljesülnek, szintén RA-ként klasszifikálандók.

Raynaud syndrome



- Primer Raynaud syndrome
- epizodikus színváltozás
- cyanosis vagy pallor vagy mindkettő
- identifikálható precipitáló stimulus (szinte mindig hideg, néha emocionális stress)
- nincs nyilvánvaló egyéb ok
 - Erős, szimmetrikus perifériás pulzusok
 - Nincs digitalis ulceratio, gangraena, (csillag alakú vagy másmilyen) heg
 - Normális körömágy-kapillárisok észlelhetők
 - Negatív antinuclearis antitest teszt
 - Normális Westergreen-érték

Raynaud syndrome

Primer – szekunder Raynaud syndrome

- Erős, szimmetrikus perifériás pulzusok
- Nincs digitalis ulceratio, gangraena, heg
- Normális körömágy-kapillárisok észlelhetők
- Negatív antinuclearis antitest teszt
- Normális Westergreen-érték

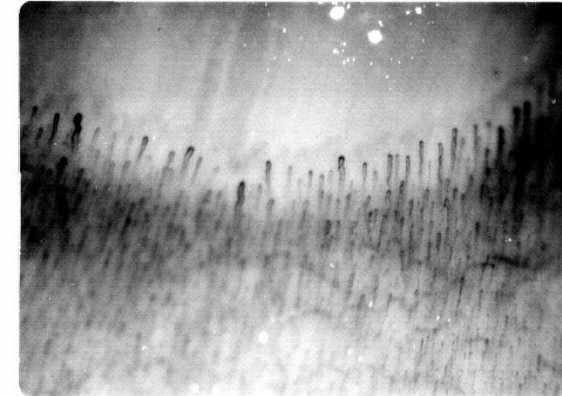


Eltérés észlelhető

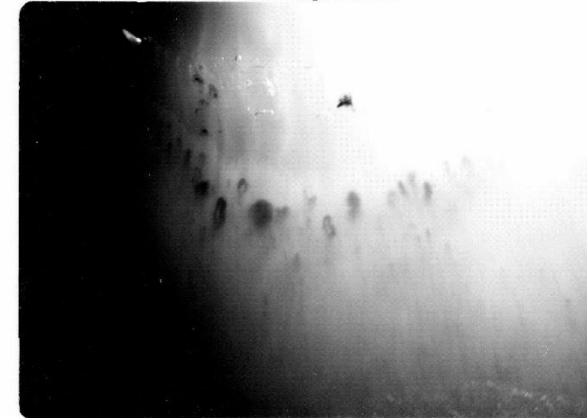
ANA vizsgálat és kapillármikroszkópia

Gondozás: döntés ezt követően

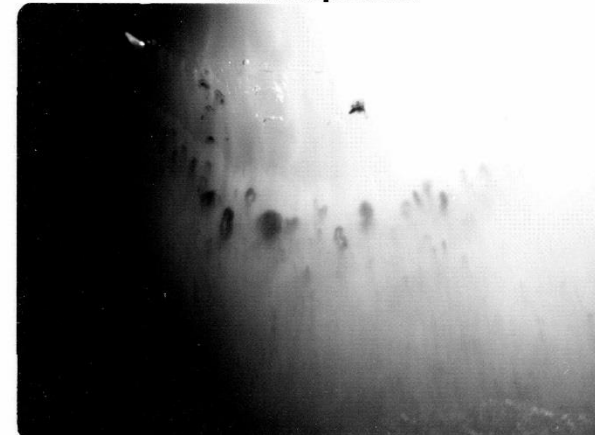
Negatív kapilláris mintázat



Óriáskapilláris

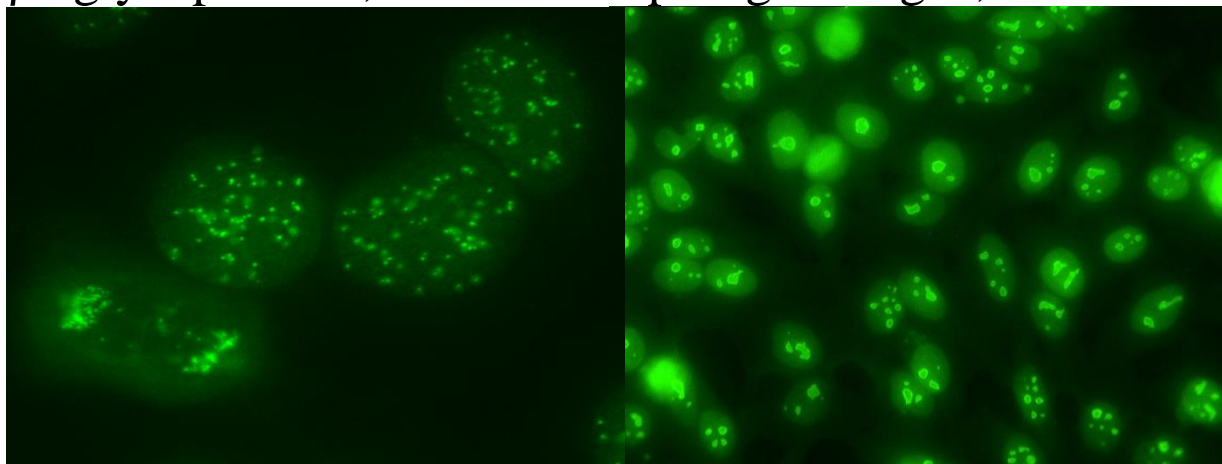


Óriáskapilláris



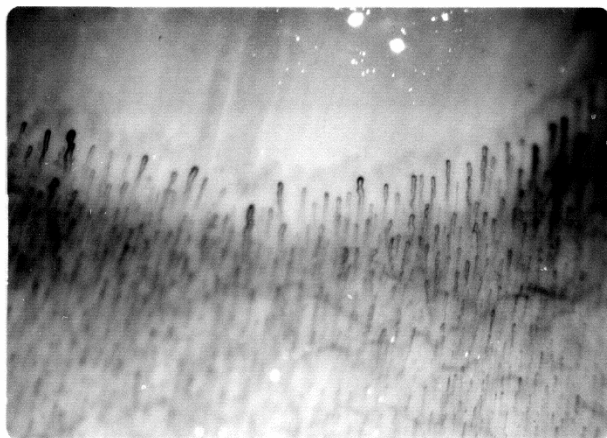
A szisztémás autoimmun betegségek diagnosztikájában alkalmazott szűrőmódszerek

- Antinuclearis antitest szűrővizsgálat
- Anti-foszfolipid antitest (anti- $\beta 2$ glycoproteinI, anti-cardiolipin IgG és IgM, lupus anticoagulans)
- Rheumatoid faktor

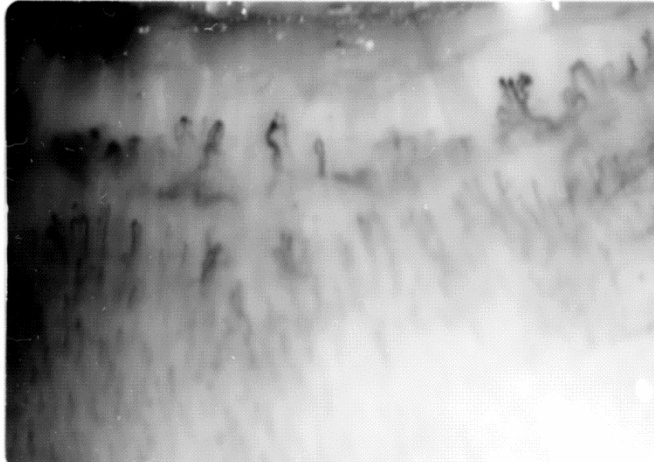


- Kapillármikroszkópia
 - Segít a scleroderma család kórképeit elkülöníteni a többi szisztémás autoimmun kórképtől.

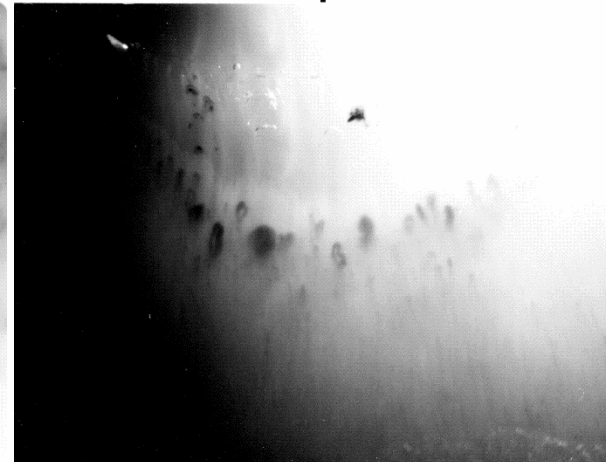
Negatív kapilláris mintázat



Avascularis terület, bozót alakú kapilláris



Óriáskapilláris



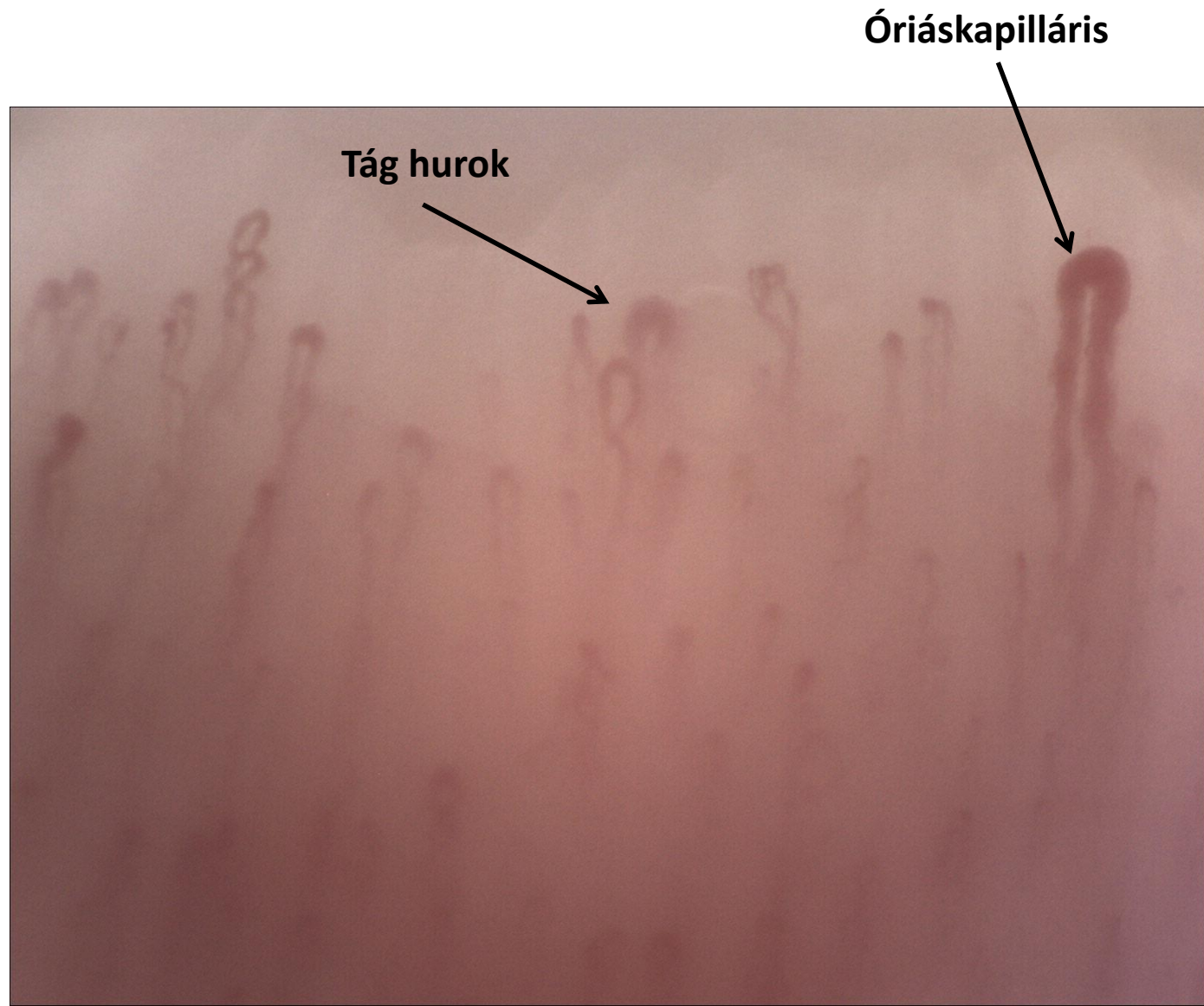
Korai SSc mintázat

Óriáskapilláris

Tág hurok



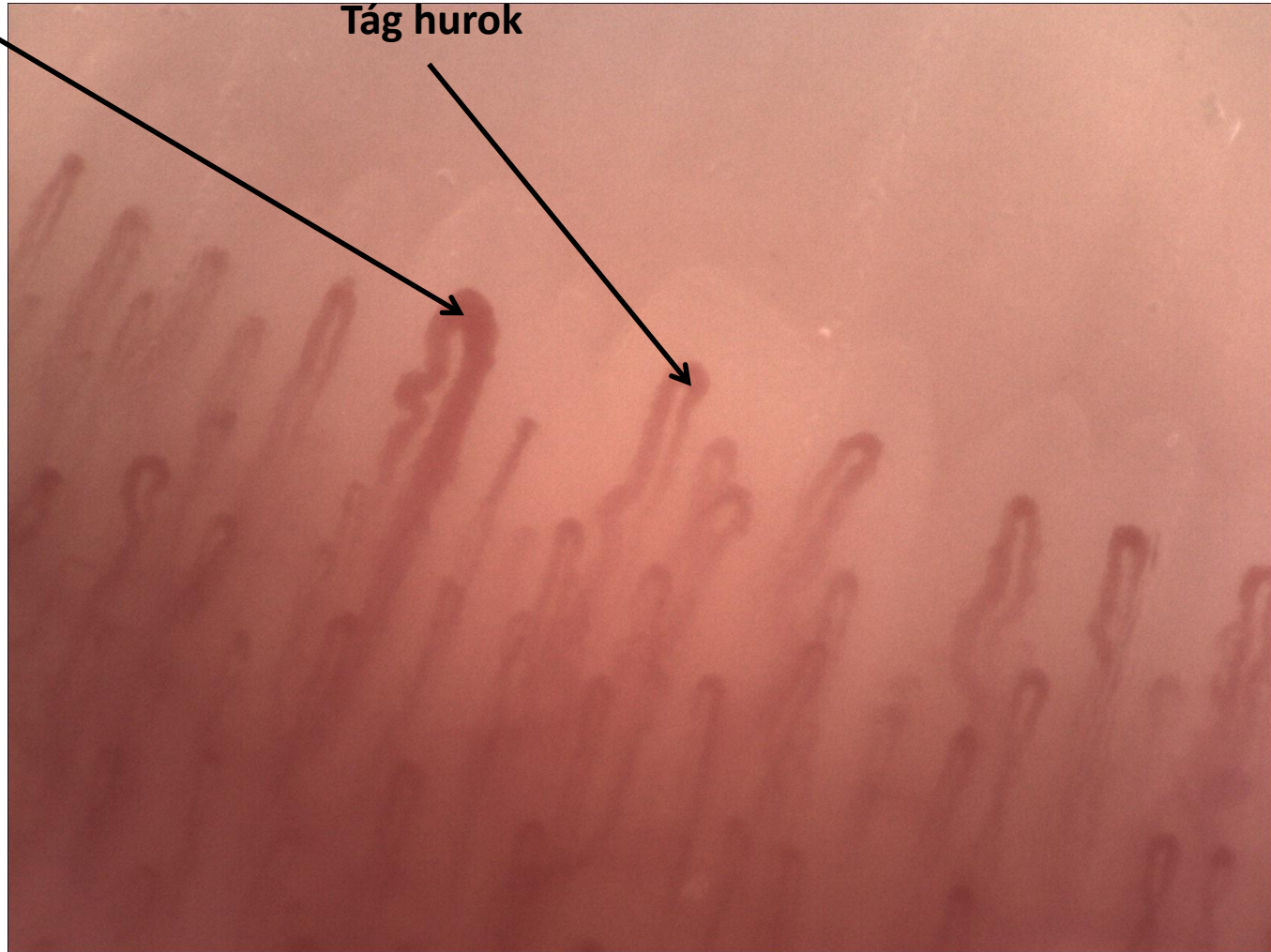
Korai SSc mintázat



Korai SSc mintázat

Óriáskapilláris

Tág hurok

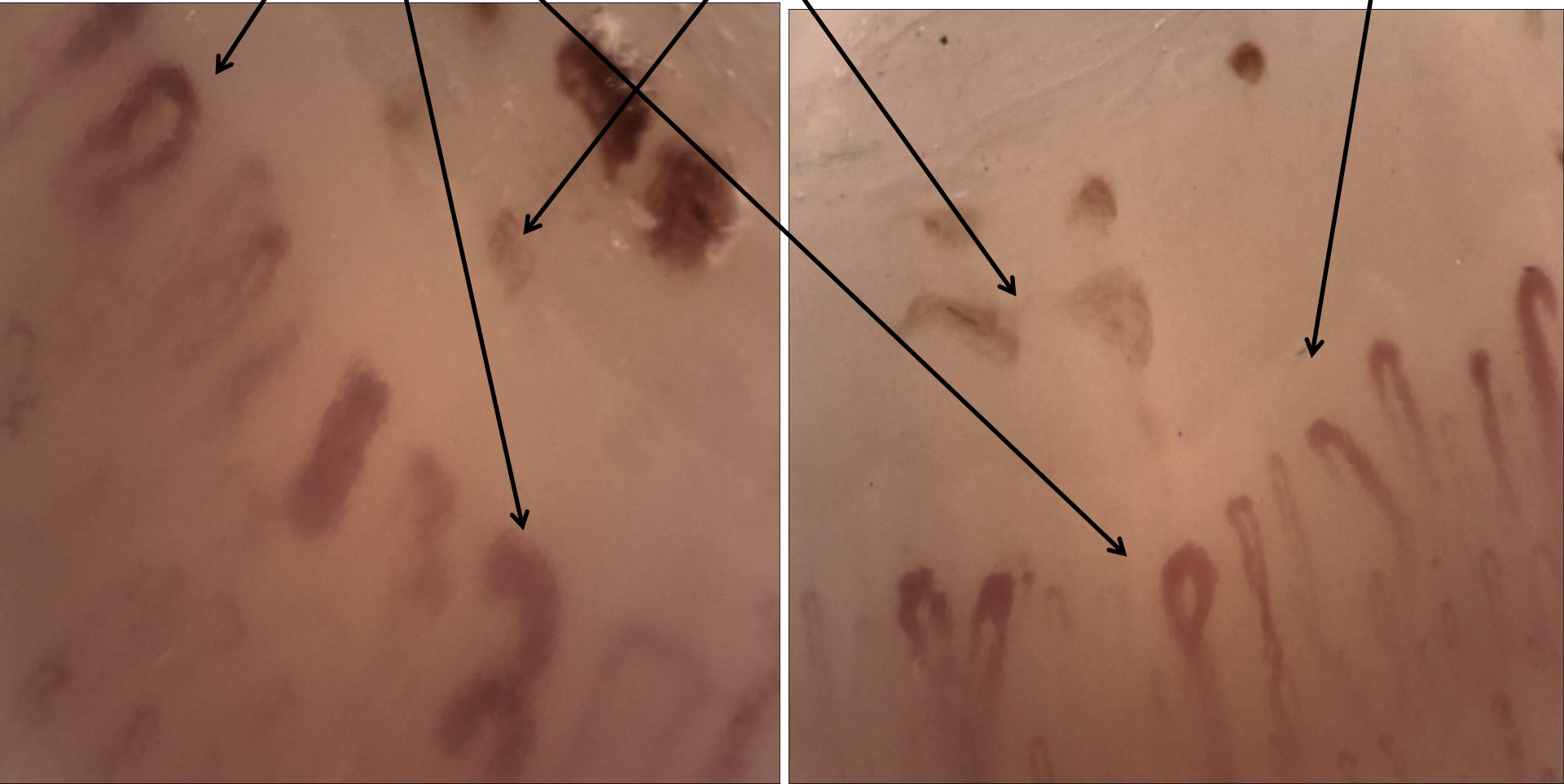


Aktív SSc mintázat

Óriáskapilláris

Bevérzés

Irreguláris széli sor

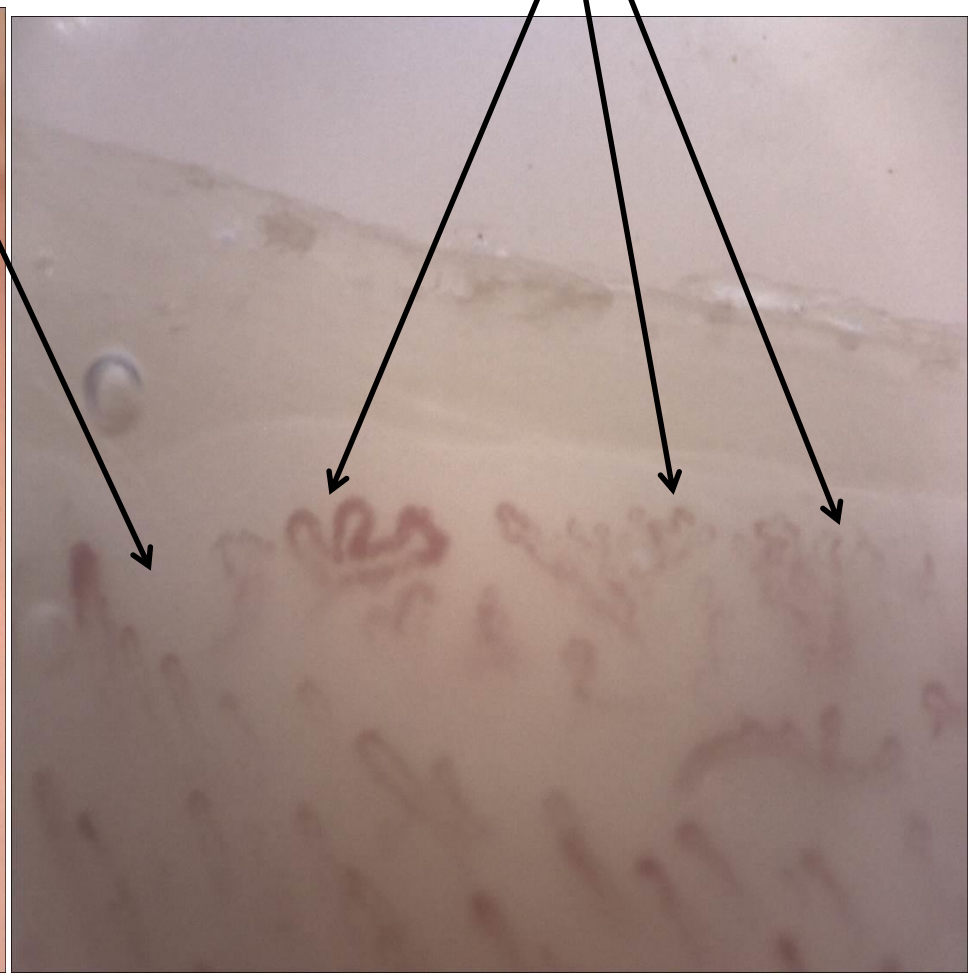
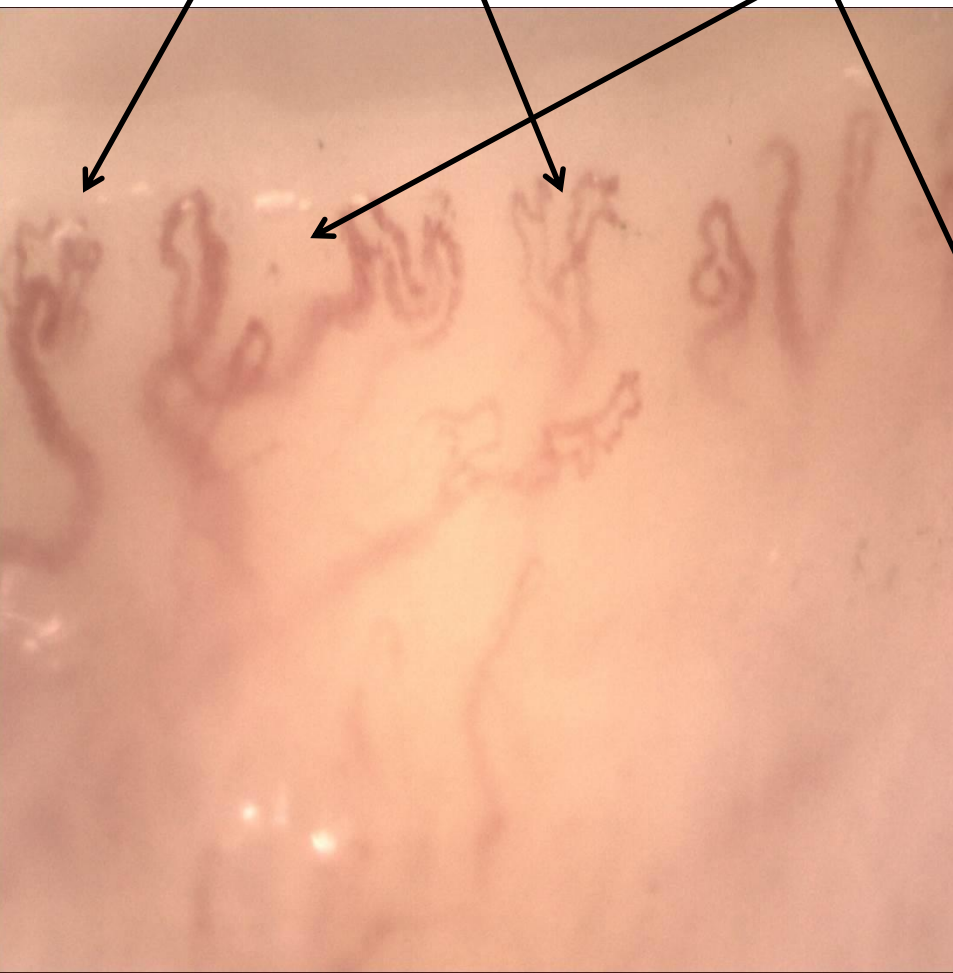


Ramified hurkok

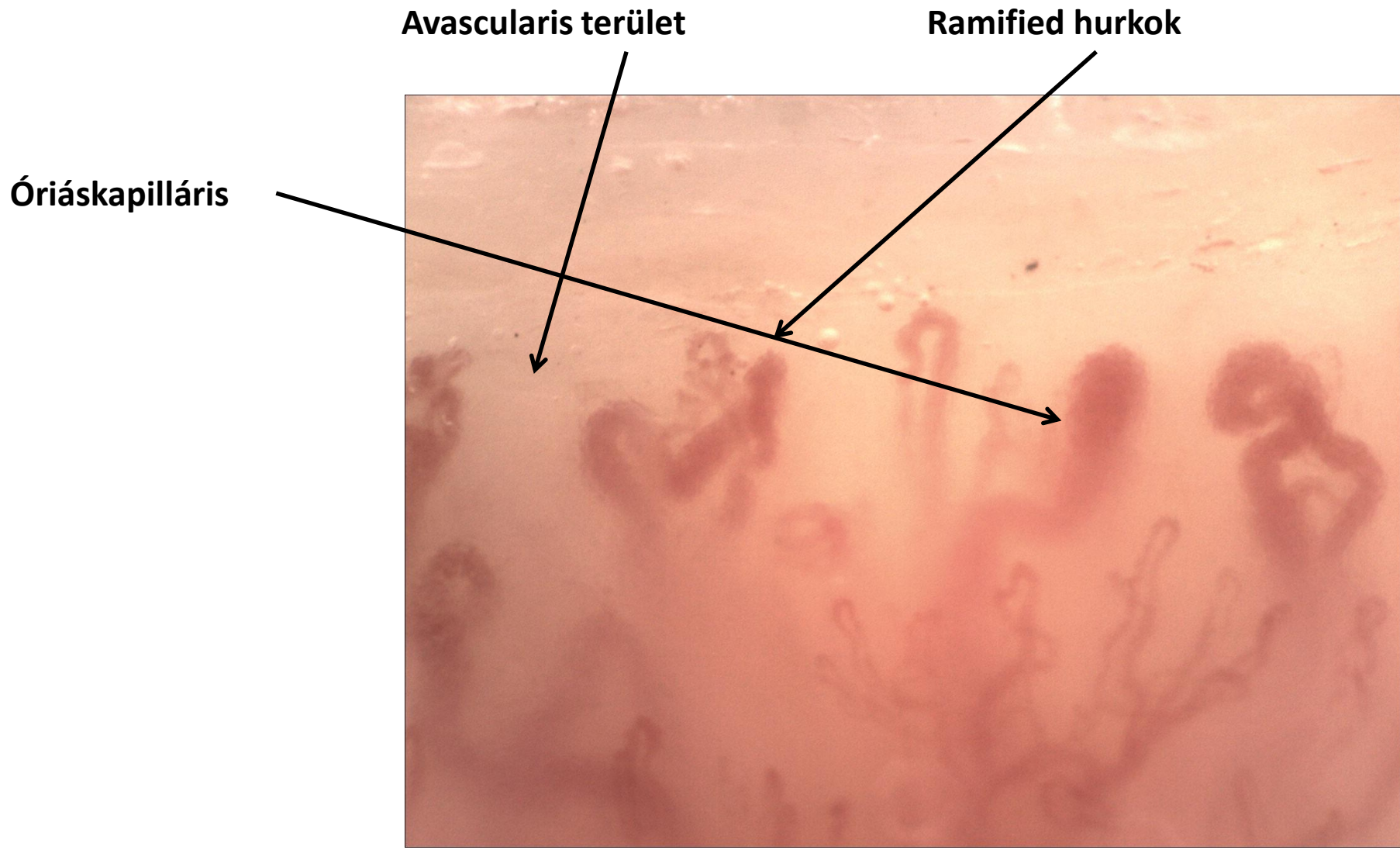
Késői SSc mintázat

Avascularis terület

Ramified hurkok



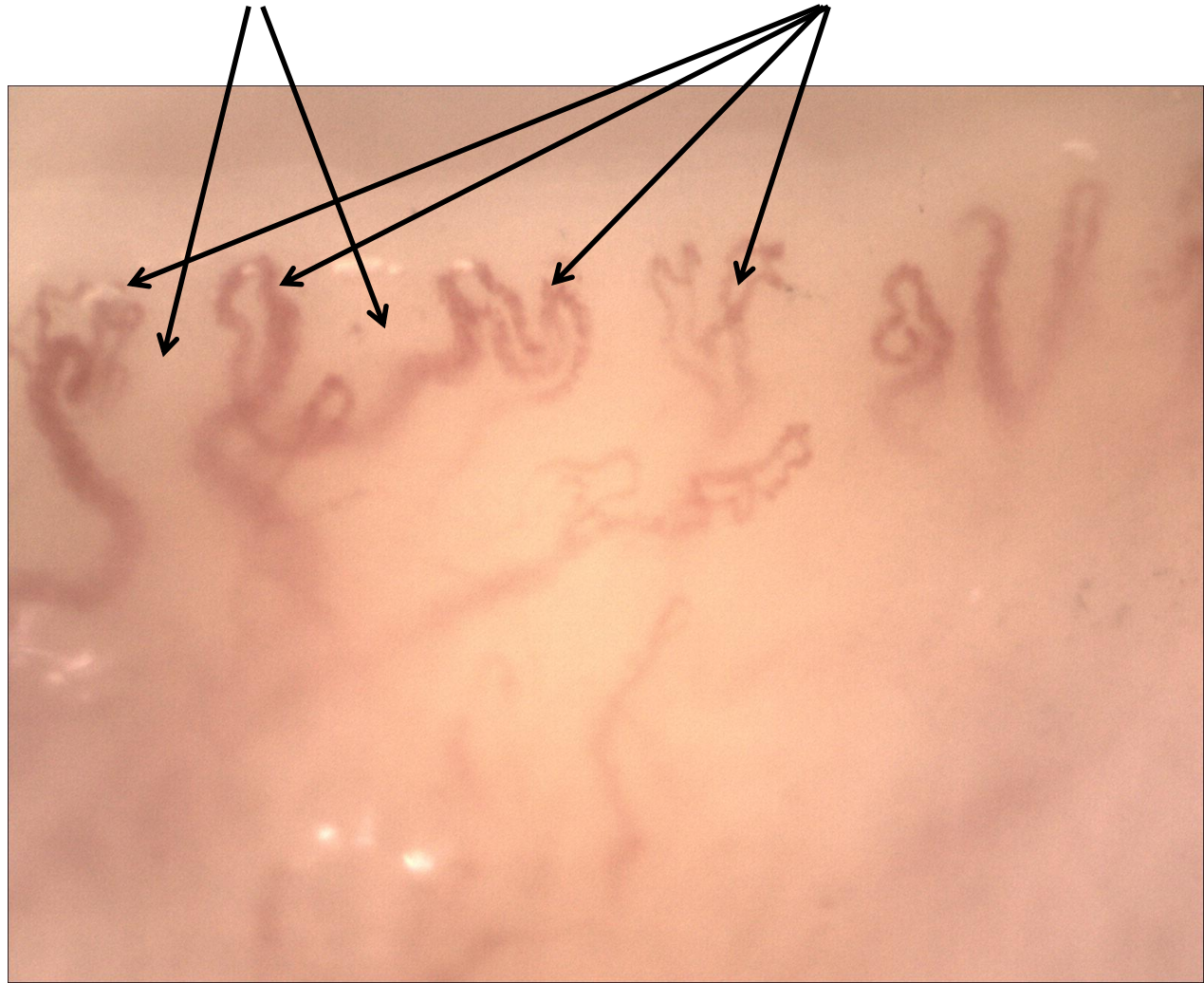
Késői SSc mintázat



Késői SSc mintázat

Avascularis terület

Ramified hurkok



Korai SSc diagnózisa

Diagnosztikus lépések

II° gyanú

I° Vörös zászló

- Raynaud sy.
- Ujjduzzanat



1. Kapillaroszkópia
2. Szerológia (ANA, ENA, TOPO-I, ACA)

I. szint

További diagnosztikus lépések

- Oesophagealis manometria/képalkotó vizsgálat
- Mellkas HRCT (ha indokolt)

II. szint

Differenciáldiagnózist segítő klinikai jelek

Egyenletes ujjbőr duzzanat	korai SSc, MCTD
Subcutan csomók (extensor felszín)	RA
Raynaud jelenség	SSc, MCTD, SLE, myositisek, stb.
Alopecia	SLE
Hosszabb ideig fennálló urticaria	SLE (urticaria vasculitis)
Kézen bőrkeményedések, fissurák	Myositisek
Oralis ulceratiók	SLE, Behcet betegség
Könny-, nagy nyálmirigy duzzanat	Sjögren szindróma
Száraz conjunctiva	Sjögren szindróma
Száraz szájnyálkahártya	Sjögren szindróma

Differenciáldiagnózist segítő klinikai jelek

Lymphadenopathia

SLE

Csökkent, hiányzó perifériás pulsus

Takayasu arteritis,
Buerger kór, APS,
szisztémás vasculitisek

Postthromboticus szindróma

Antiphospholipid sy.

Lábszárfekélyek

Antiphospholipid sy,
necrotizáló vasculitis,
SSc

Proximális izomgyengeség

Myositisek

Proximális izomfájdalom

Myositisek

Laboratóriumi jelek differenciáldiagnosztikai értéke

- Pozitív rheumatoid faktor
 - Rheumatoid arthritis, viralis arthritis, bacterialis endocarditis, tbc, SLE, sarcoidosis, szisztémás vasculitisek
- Leukocytosis
 - rheumatoid arthritis, bacterialis arthritis, bacterialis endocarditis, Still betegség, szisztémás vasculitis, acut leukaemia
- Leukocytopenia
 - SLE, viralis arthritis
- Emelkedett CRP és gyorsult Westergreen együttesen fennáll
 - rheumatoid arthritis, Still betegség, szisztémás vasculitisek, bacterialis endocarditis, tbc, familiáris mediterrán láz, polymyalgia rheumatica, paraneoplasziás szindróma
- Gyorsult Westergreen, normális CRP
 - SLE, Sjögren szindróma, gyulladásos myopathiák

A diagnosist komolyan segítő autoantitest vizsgálatok

Anti-dsDNA

Anti-centromer

Anti-Scl 70 (topo-isomerase I)

Anti-U1 Rnp

Anti-Jo-1

Anti-SS-B, (SS-A)

**Anti-cardiolipin, lupus anticoagulans,
anti-beta2 glycoprotein I**

Anti-citrullinált peptid

Anti-mitochondrialis

ANCA (anti-PR3)

SLE

limitált cutan szisztémás sclerosis

diffus cutan szisztémás sclerosis

MCTD

Myositis

Sjögren syndroma

Primaer, szekunder antiphospholipid
szindróma

Rheumatoid arthritis

Primaer biliaris cirrhosis

Wegener granulomatosis

A kórképen belüli prognosztikus alcsoport kialakítását segítő vizsgálatok

Anti-dsDNA

Anti-centromer

Anti-Scl 70 (topo-isomerase I)

Anti-U1 Rnp

Anti-Jo-1

Anti-SS-B, (SS-A)

Anti-cardiolipin, lupus anticoagulans,
anti-beta2 glycoprotein I

Anti-citrullinált peptid

Anti-mitochondrialis

ANCA (anti-PR3)

SLE

limitált cutan szisztémás sclerosis

diffus cutan szisztémás sclerosis

MCTD

Myositis

Sjögren syndroma

Primaer, szekunder antiphospholipid
szindróma

Rheumatoid arthritis

Primaer biliaris cirrhosis

Polyangiitis granulomatos (Wegener)

„Immun panel”: zavaró, értelmetlen
Seronegatív RA: gondos értékelést igényel!

A legfontosabb autoantitestek SLE-ben

Anti-dsDNA

Anti-nucleosoma

Anti-Sm

Anti-SS-A

Anti-ribosomal

Anti-cardiolipin

Lupus anticoaguláns

Anti-beta2 glycoprotein I

Anti-U1 Rnp

Diagnózis

Kockázat becslés

Aktivitás

Direct Coombs teszt +
Anti-DNA

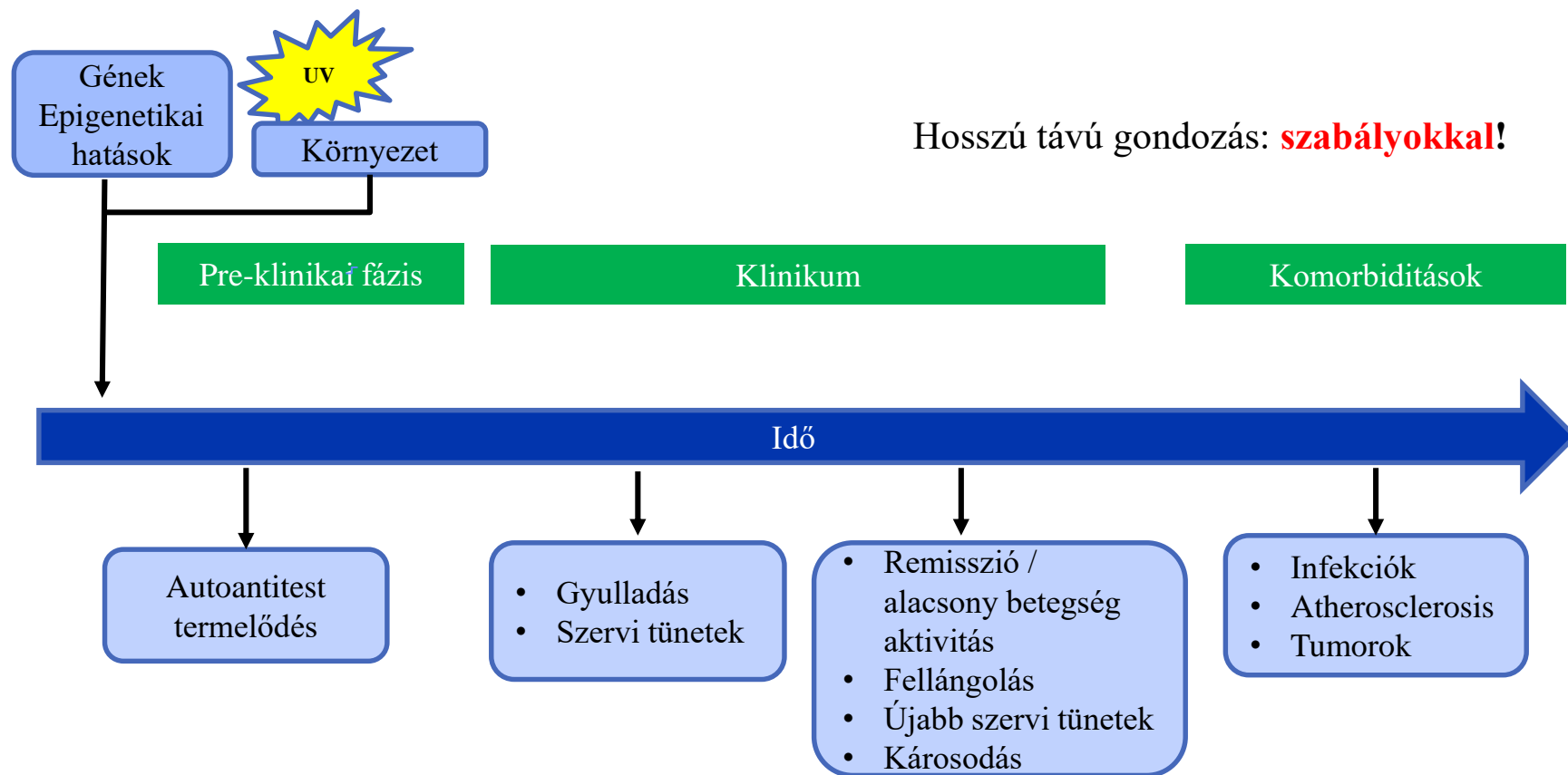
Complement ↓

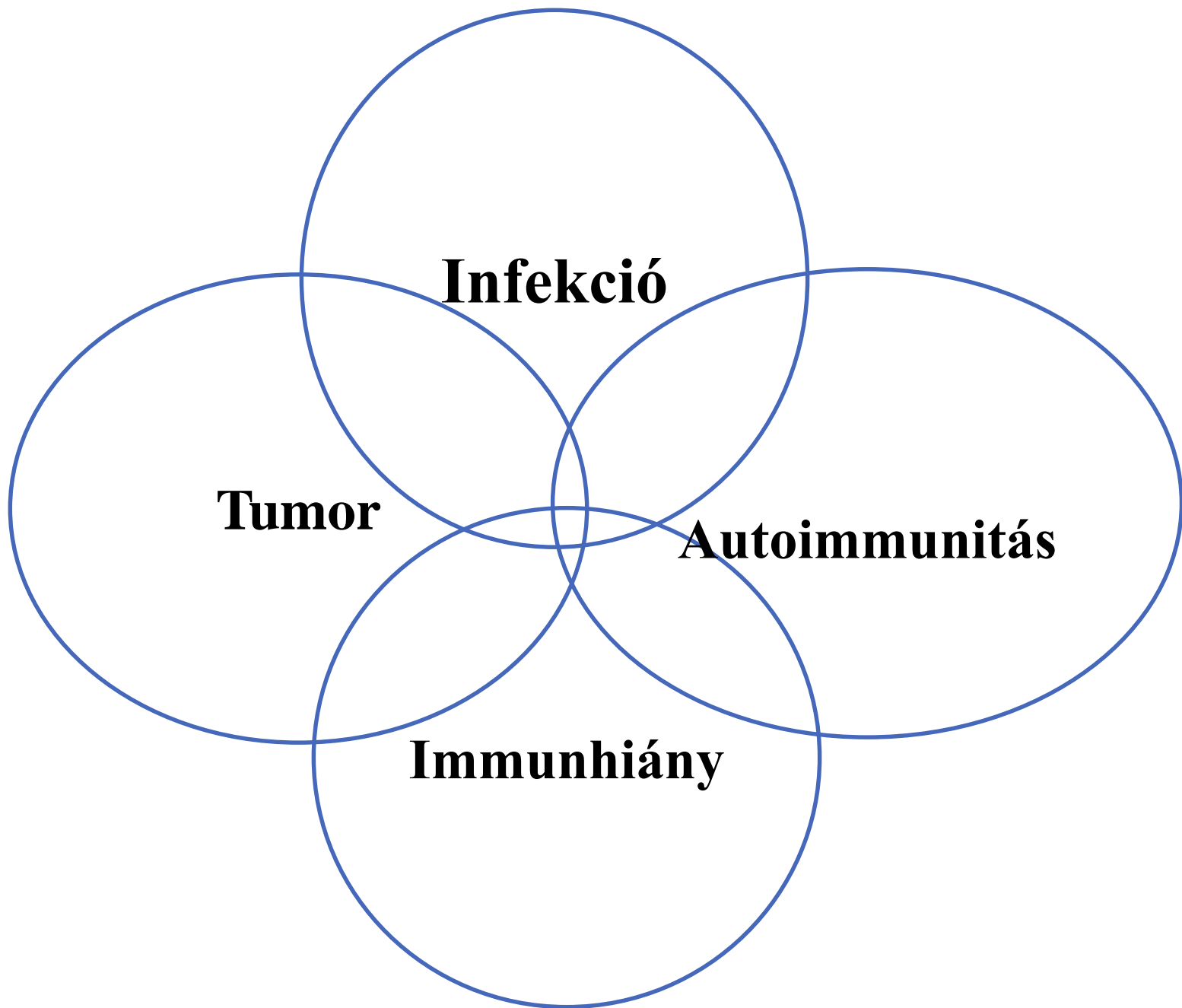
Fontos teendők

- **Korai diagnózis** alapvető a hatékony terápia szempontjából
- **„Kettős” kezelési szemlélet**
 - **Az aktivitás még** agresszív gyógyszeres kezelést kíván
 - Gyakran hosszabb kezelés szükséges: a szabályok szerint!
 - **Már** az irreverzibilis károsodások is vannak, ezek is kezelendők
- **Aktivitás - károsodás mérése** (már amennyire lehet)
- **Terápia mellékhatásainak értékelése**

A lupus gyakran fiatal korban kezdődik

A betegség lefolyás nagyon-nagyon hosszú...





Közönséges variábilis immunhiányos állapot (CVID) diagnózisa

- - IgG <5 g/l felnőttben és IgA (<0.8 g/l) vagy IgM (<0.4 g/l) jelentős csökkenése
 - - 2 év feletti életkor (főként 2-3. évtized)
 - - **Rekurráló, súlyos vagy szokatlan fertőzések** (antibiotikus kezelés/vakcináció ellenére)
 - Évente legalább kétszer: leggyakrabban légúti, gastrointestinalis infekciók
 - - Rossz vakcinációs válasz
 - - **Gyulladásos betegségek vagy autoimmunitás** (pl. AIHA, hepatitis, coeliakia, Hashimoto thyreoiditis) társulása - **az esetek egynegyedében előfordul**
 - - **Autoimmunitás szerológiai jelei**, pl. Coombs teszt
 - - **Granulomatosis betegség** (tüdő, máj, lép, nyirokcsomó)
 - - Hypogammaglobulinaemia egyéb oka kizárható
- A diagnózis felállításához szükséges vizsgálatok közé tartozik az immunglobulin szintek meghatározása mellett a vérkép, mikrobiológiai vizsgálatok illetve HIV-szerológia is.

Gyakori hibák

- Bizonytalanok vagyunk a diagnózisban és „túlgondozzuk” a beteget
 - Nem differenciált collagenosis
 - Súlyos akut tünetekkel kezdődő kórkép
- “Diagnosisist” kezelünk, nem egy adott szervi manifestációt
- Nem tartjuk be a bevált protokollokat (“alulkezelés, túlkezelés”)
- Nincs elképzelés arról, hogy a KEZELÉS HATÁSOSSÁGÁT hogyan fogjuk lemérni?

A kötőszöveti betegségek diagnosztizálása, kezelése során elkövetett gyakori hibák

- Kötőszöveti betegségekben késik az adekvát kezelés elkezdése.
 - Gyakran elhangzik: "Az elmúlt években mindent megtettem, és most már segítséget kérek! ". Ilyenkor az esetek többségében a diagnosztikai vagy terápiás problémák hosszabb ideje fennállnak és a hatásos kezelés szempontjából ideális, korai időponton már rég túl vagyunk.
 -
- Túl sokáig tartó tumor és infekciókutató
 - A sok szervet érintő megbetegedés esetén hónapokig tartó tumor, illetve infekciókutató történik. Mire kiderül, hogy nem ezek állnak a háttérben, az adekvát kezelés már elkésett.
- Az immunszerológiai eredmények abszolutizálása
 - Ha a klinikai kép alapján a megközelítő diagnózis nem állítható fel, az immunológiai vizsgálatok elvégzése sem segít. Az a megállapítás, hogy "majd a laboratóriumi vizsgálatok megmondják" a tanácstalanság biztos jele.

A kötőszöveti betegségek kezelése - gyakori hibák II.

- A kortikoszteroid kezelés nem megfelelő adagú, vagy annak elhagyása túl korán történik
 - Gyakori a felismert (és szteroid kezelést igénylő) esetekben a tartósan túl nagyadagú szteroid kezelés alkalmazása. Máskor olyan súlyos belsőszervi tünetek fennállása esetén, amelyek esetleg nem okoznak jelentős szubjektív panaszt (pl. lupus nephritisben), a kellő adagú viszonylag tartós szteroid kezelés nem történik meg. Szintén előfordul, hogy a fenntartó szteroid kezelés elhagyása már indokolt lenne, de ez nem történik meg, a szteroid a betegen "rajtamarad".
- Minden polyarthritises betegnek febris rheumaticája vagy Lyme borreliosisa van?
 - A mindennapi gyakorlatban (pl. az MCP, illetve PIP sort érintő, szimmetrikus polyarthritis esetén) febris rheumatica vagy Lyme kór fennállása nagyon valószínűtlen. Ezek egyébként sem túl gyakori kórképek. Rheumatoid arthritises eset viszont több mint 50 000 lehet hazánkban.

Mikor merül fel a sürgős beutalás – konzultáció már ismet-gondozott szisztémás autoimmun betegségeknél?

- Újkeletű proteinuria/haematuria; központi – perifériás idegrendszeri probléma (lupus, szisztémás vasculitis!) (gyorsult We, subfebrilitas, láz, többnyire normalis CRP)
- Szimmetrikus, gyorsan kialakuló végtagizom gyengeség-izomláz, nyelészavar (dermato-polymyositis!)
- Raynaud-jelenség + digitális gangraena (vasculitis, scleroderma, antiphospholipid szindróma)
- Súlyos leukopenia, thrombopenia (imunszuppresszív terápia mellett)

