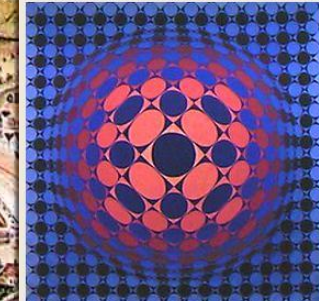


Szisztémás autoimmun kórképek főbb jellemzői, diagnosztikája. Általános bevezető

Prof. Czirják László
Reumatológiai és Immunológiai Klinika
Pécs



Autoinflammáció – IMID - autoimmun kórképek

Periodikus láz szindrómák

Köszvény
Sisztémás JIA
Felnőttkori Still szindr.
Familiáris mediterrán láz
Behcet kór

Psoriasis
Spondylarthritisek
Oligoarticularis JIA
Gyulladásos bélbetegségek
Uveitis

Rheumatoid arthritis
Polyarticularis JIA
Uveitis

Sisztémás: szisztémás sclerosis, SLE, Sjögren szindróma, antifoszfolipid szindróma, gyulladáshoz társuló izombetegségek, ANCA-asszociált vasculitisek, stb.
Szerspecifikus autoimmun betegségek (myasthenia, Graves – Basedow kórú pemphigus, I-es típusú diabetes, stb.)

IMID

Immun-mediált gyulladásos kórkép

Autoinflammációval járó kórképek

Autoimmun betegségek

Veleszületett „innate” immunrendszer



Adaptív immunrendszer

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
- **bőrjelenségek** (dermatitis, vasculitis, livedo reticularis, sclerodactylia, stb.)
- **Raynaud-jelenség**
- proteinuria, haematuria, cylindruria
- **sicca-tünetek** (keratoconjunctivitis sicca, xerophthalmia)
- szimmetrikus proximális végtagizom fájdalom, végtagizom gyengeség
- néhány „szokatlan” eltérés ± szervi tünetek szokatlan társulása
 - polyneuritis, neuropathia; ismétlődő arteriás, vénás thrombosisok, ismétlődő abortusok; serositisek; digitális fekélyek; intersticiális tüdőbetegség, 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

- **bőrjelenségek** (dermatitis, vasculitis, livedo reticularis, sclerodactylia, stb.)

- **Raynaud-jelenség**

- proteinuria, haematuria, cylindruria

- **sicca-tünetek** (keratoconjunctivitis sicca, xerophthalmia)

- szimmetrikus proximális végtagizom fájdalom, végtagizom gyengeség

- néhány „szokatlan” eltérés ± szervi tünetek szokatlan társulása

- polyneuritis, neuropathia; ismétlődő arteriás, vénás thrombosisok, ismétlődő abortusok; serositisek; digitális fekélyek; intersticiális tüdőbetegség, arteria pulmonalis hypertonia; tartós leukopenia

Rheumatoid arthritis

SLE

Systemás sclerois

Sjögren syndroma

Gyulladásos izombetegségek

APS

Szisztémás autoimmun kórképekre gyanús eltérések

Tumoros neoantigénre, vírus- baktérium-
gomba antigénre adott válasz

**EBV, CMV, B-C vírushepatitis, HIV; sepsis, bacterialis
endocarditis, COVID citokin vihar, stb.**

„Klasszikus” paraneopasiás
szindróma
RNS polymeráz III pozitív
diffúz SSc + tumor
Dermatomyositis + tumor

Infekció

Tumor

Autoimmunitás

Citokin vihar

Immunhiány

Autoinflammáció

COVID± I FNα ritkán felül
regulálódhat

Inflammasopathiák (NLPR3, NLPR1, NLRC4): (láz, serositis, urticaria szerű eltérések, meningitis); **NF kappaB regulációs zavar** (aphta, lupus-szerű betegség, IBD, immunhiányos állapot); **TLR7 „gain of function”**; **ADA2 deficiencia** (hypogamma-globulineamia, PAN-szerű megbetegedés, gyulladás); **Heamophagocytosis szindróma** (láz, pancytopenia, magas ferritin, szervelégtelenség); **Interferonopathiák** (felnőttkori Chilblain eltérések, vasculopathia, intersticiális tüdőbetegség, panniculitis, encephalitis) , **VEXAS** syndroma

Gyulladásos citokin útvonalak aktiválódása

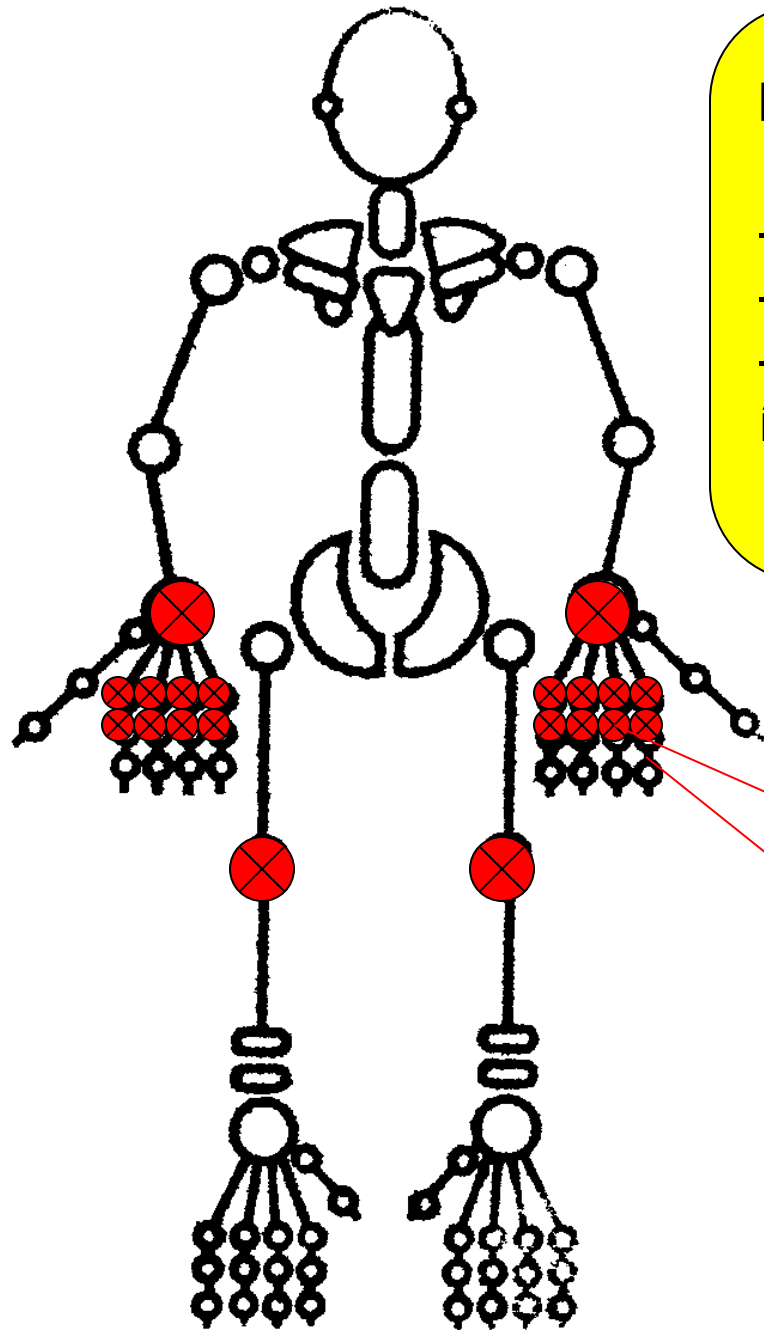
Közönséges variábilis immunhiányos állapot (CVID) diagnózisa

- - 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.

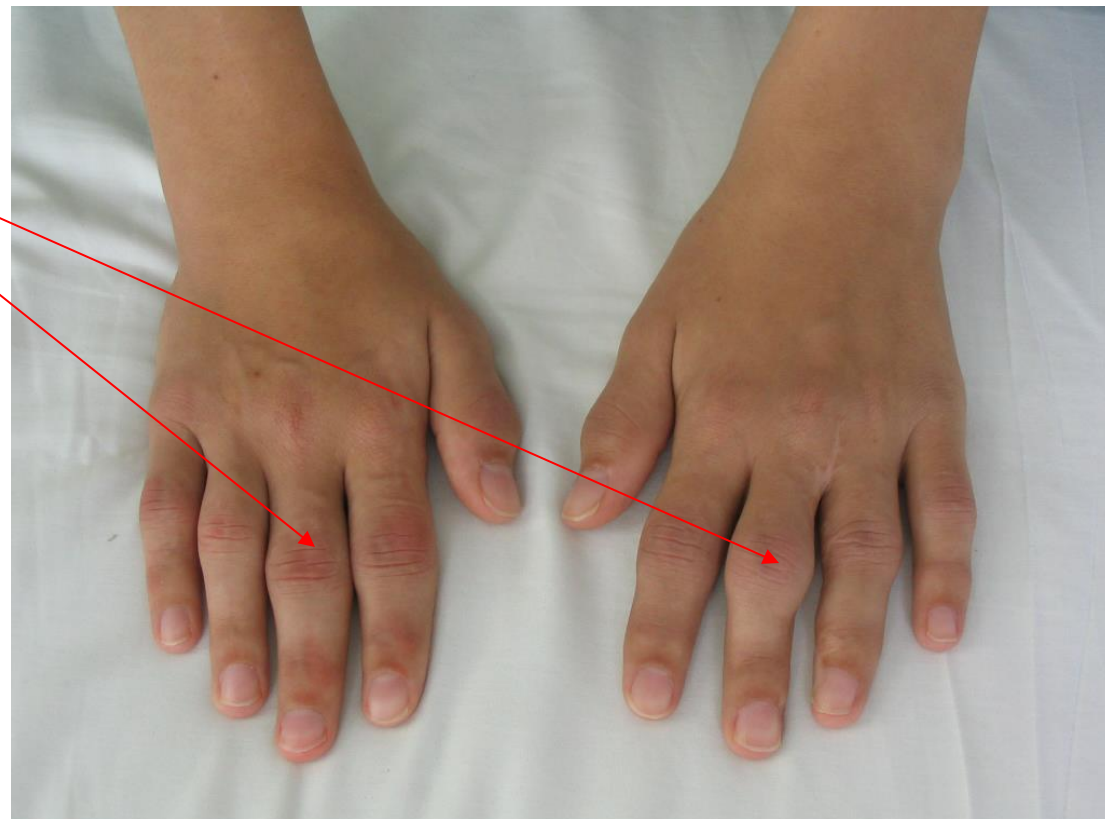
„A kulcstünetek”

- Gyulladás
- Polyarthrititis
- Raynaud szindróma

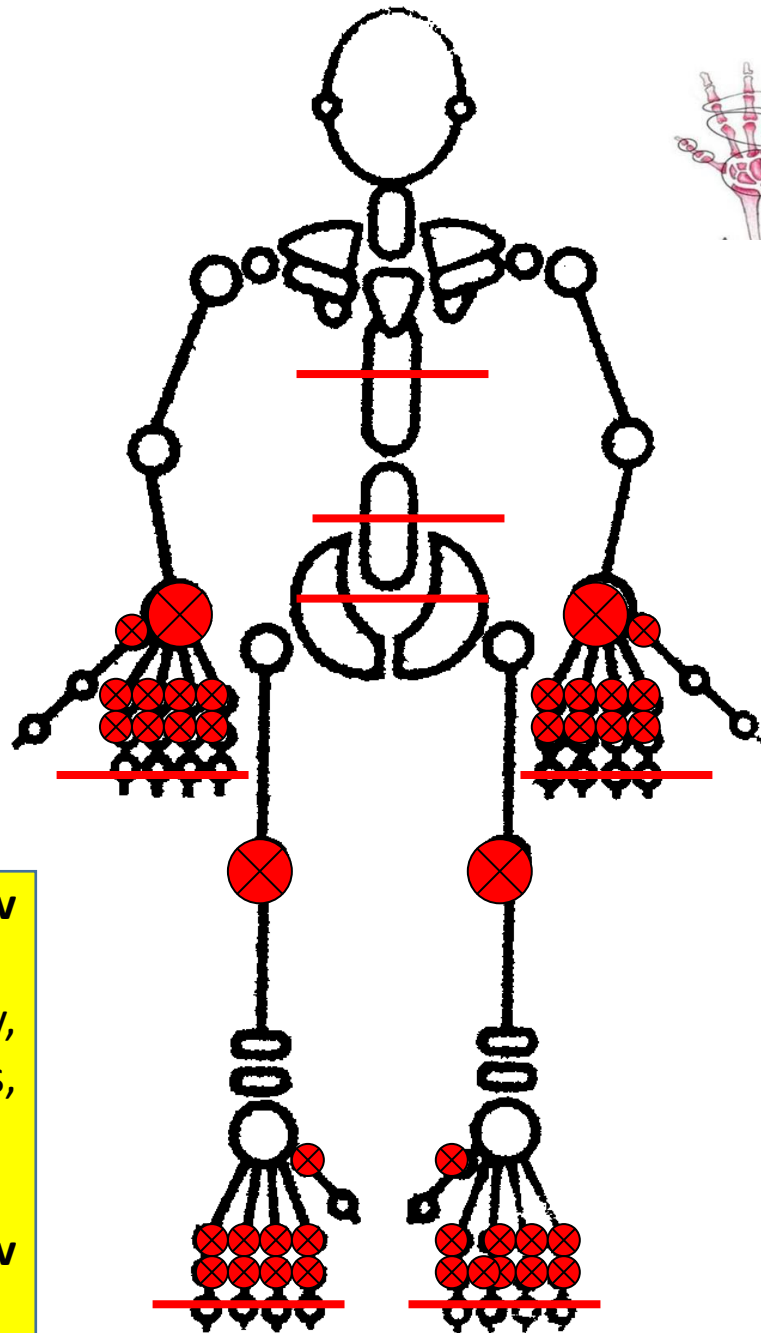


Kötőszöveti betegségek:

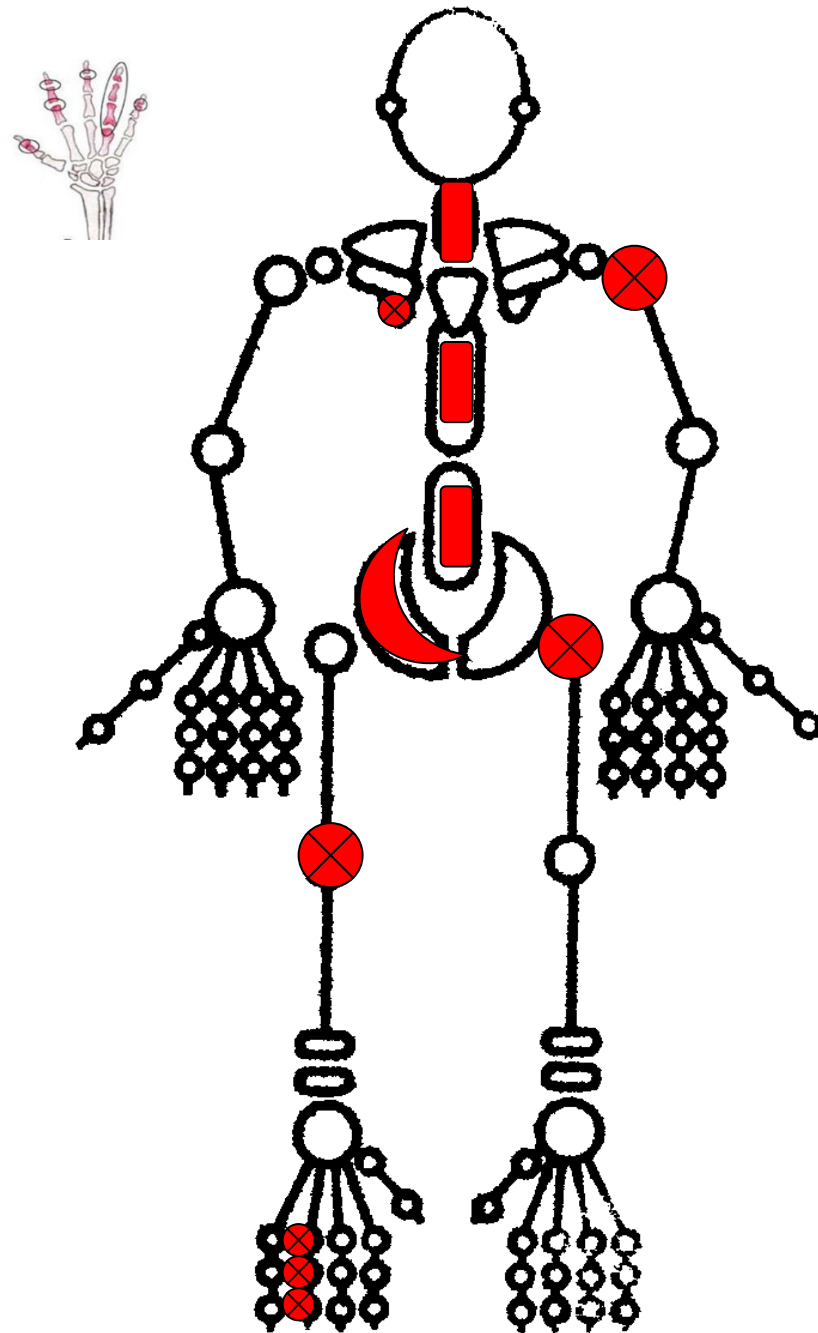
- Szimmetrikus polyarthritis
- Az MCP, PIP és a nagyízületek érintettek
- A distalis interphalangealis és a gerinc ízületek nem!



Rheumatoid arthritis



Spondylarthropathiák



RA: **erozív-destruktív** arthritis

SLE, Sjögren sy,
Sisztémás sclerosis,
gyulladásos izombetegségek,

MCTD: **nem erozív** arthritis

Polyarthritist okozó kórképek

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

Az arthritist kísérő 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

„Szeronegatív” rheumatoid arthritis: a „könnyen” elnézhető esetek

Sjögren szindróma (relative gyakori)	Szem-szájszáradás észlelhető (de nem mindig!). Kisnyálmirigy biopszia!	Anti-SS-B, anti-SS-A antitest pozitivitás (nem kötelező!). Reuma faktor pozitivitás lehetséges. A fehérvérsejt szám sokszor csökkent, a <u>Westergren emelkedik, a CRP gyakran normális.</u>
Polymyositis/dermatomyositis; anti-Jo-1 pozitív polyarthritis (ritka)	Proximális végtagizom gyengeség, Raynaud szindróma, intersticiális tüdőbetegség (tüdőfibrosis; ILD). Van olyan forma is, ami csak polyarthritisszel vagy ILD-vel jár izomtünetek nélkül.	Gyulladásos laboratóriumi jelek, CPK emelkedés. , gyulladására utaló laboratóriumi leletek.

Problémák a szeronegatív RA differenciáldiagnosztikájában:

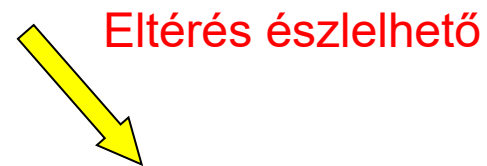
Gyakori: Sjögren szindrómához társuló polyarthritis, arthritis psoriatica

Ritka, de nem szabad elnézni: SLE-hez társuló arthritis, korai diffúz scleroderma, antiszintetáz szindróma, paraneoplasziás szindróma



Primaer Raynaud syndroma

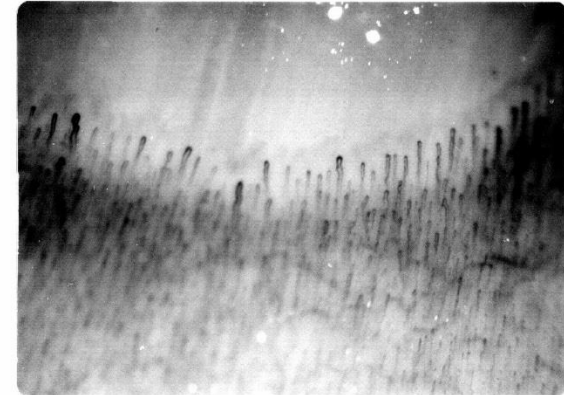
- epizodikus színváltozás
- cyanosis vagy pallor vagy mindkettő
- identifikálható precipitáló stimulus (szinte mindig hideg, néha emocionális stress)
- nincs nyilvánvaló egyéb ok
 - Erős, szimmetrikus perifériás pulzusok
 - Nincs digitalis ulceratio, gangraena, (csillag alakú vagy másmilyen) heg
 - Normális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



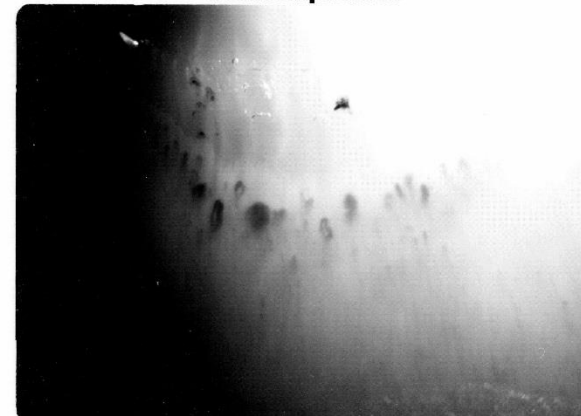
Eltérés észlelhető

ANA vizsgálat és kapillármikroszkópia
Gondozás: döntés ezt követően

Negatív kapilláris mintázat

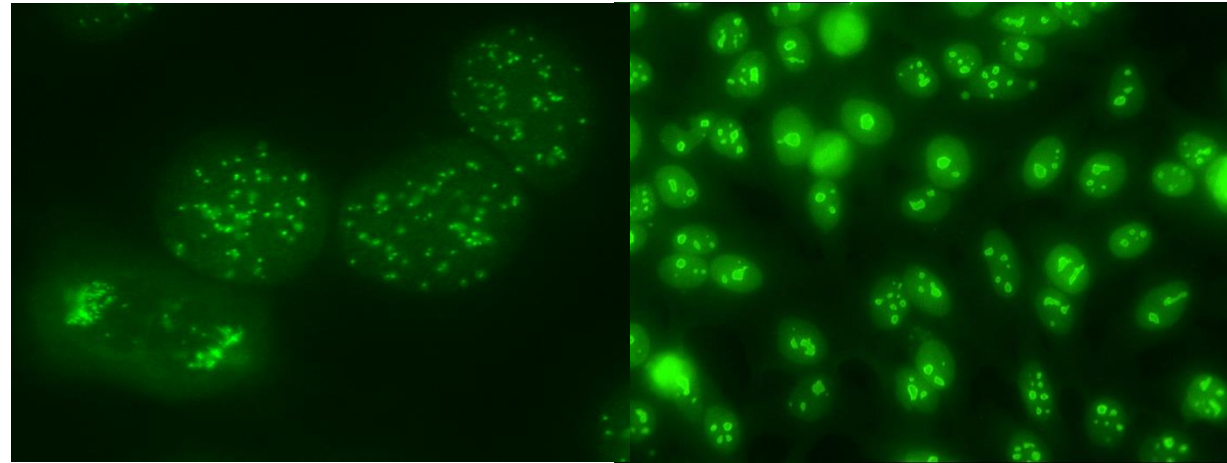


Óriáskapilláris



A szisztémás autoimmun betegségek diagnosztikájában alkalmazott szűrőműszerek

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



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

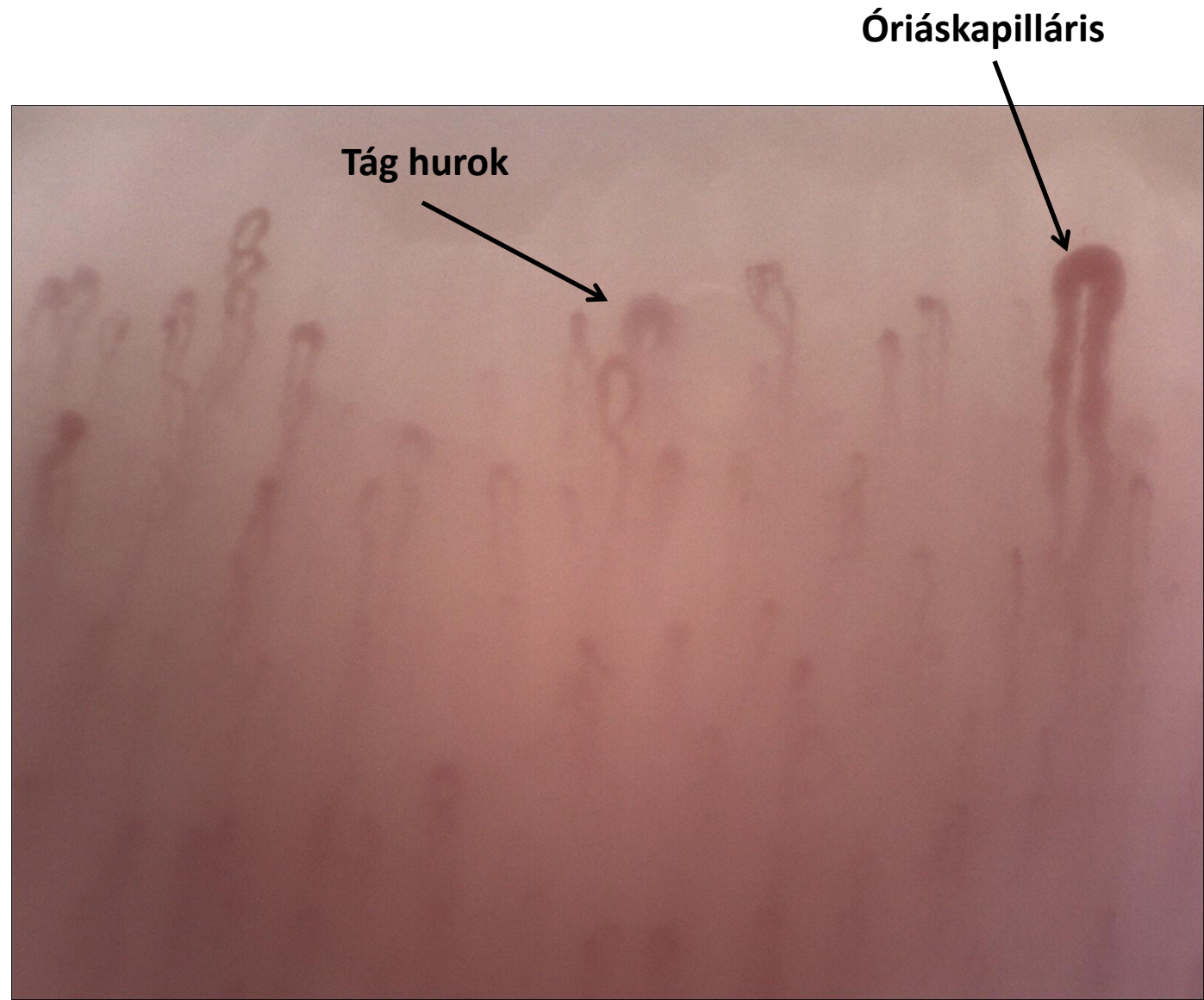
Korai SSc mintázat

Óriáskapilláris

Tág hurok



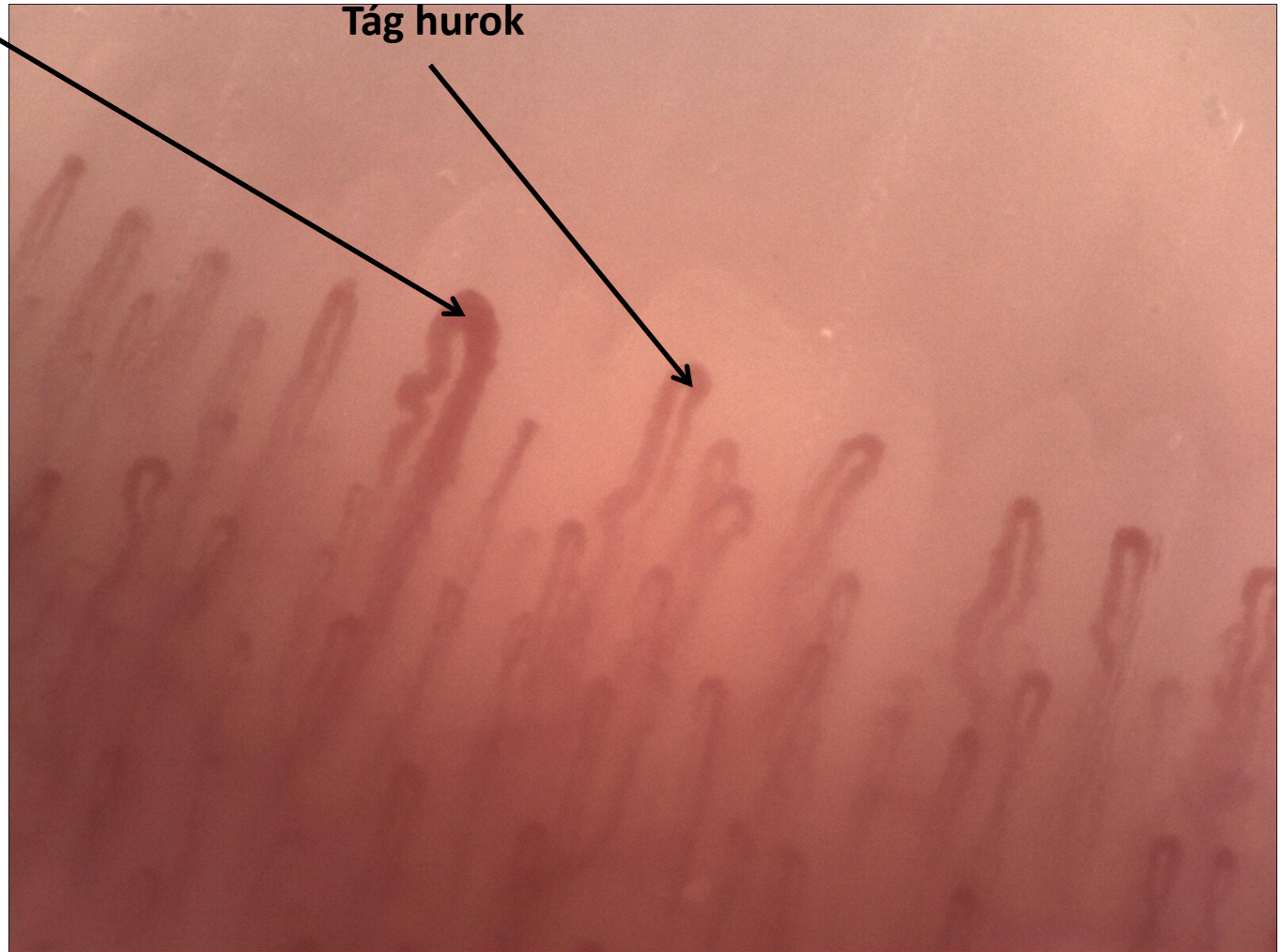
Korai SSc mintázat



Korai SSc mintázat

Óriáskapilláris

Tág hurok

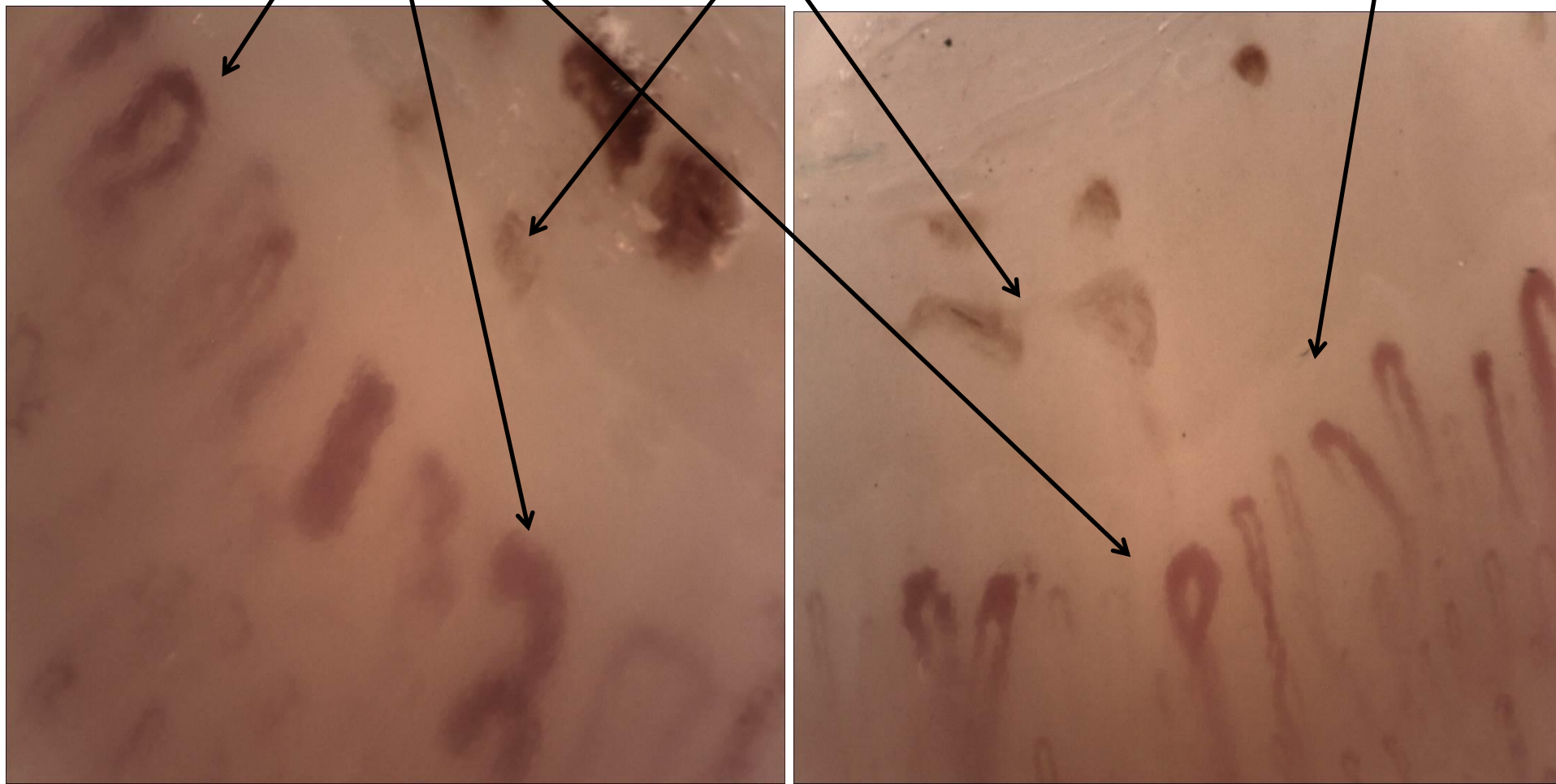


Aktív SSc mintázat

Óriáskapilláris

Bevérzés

Irreguláris széli sor



Ramified hurkok

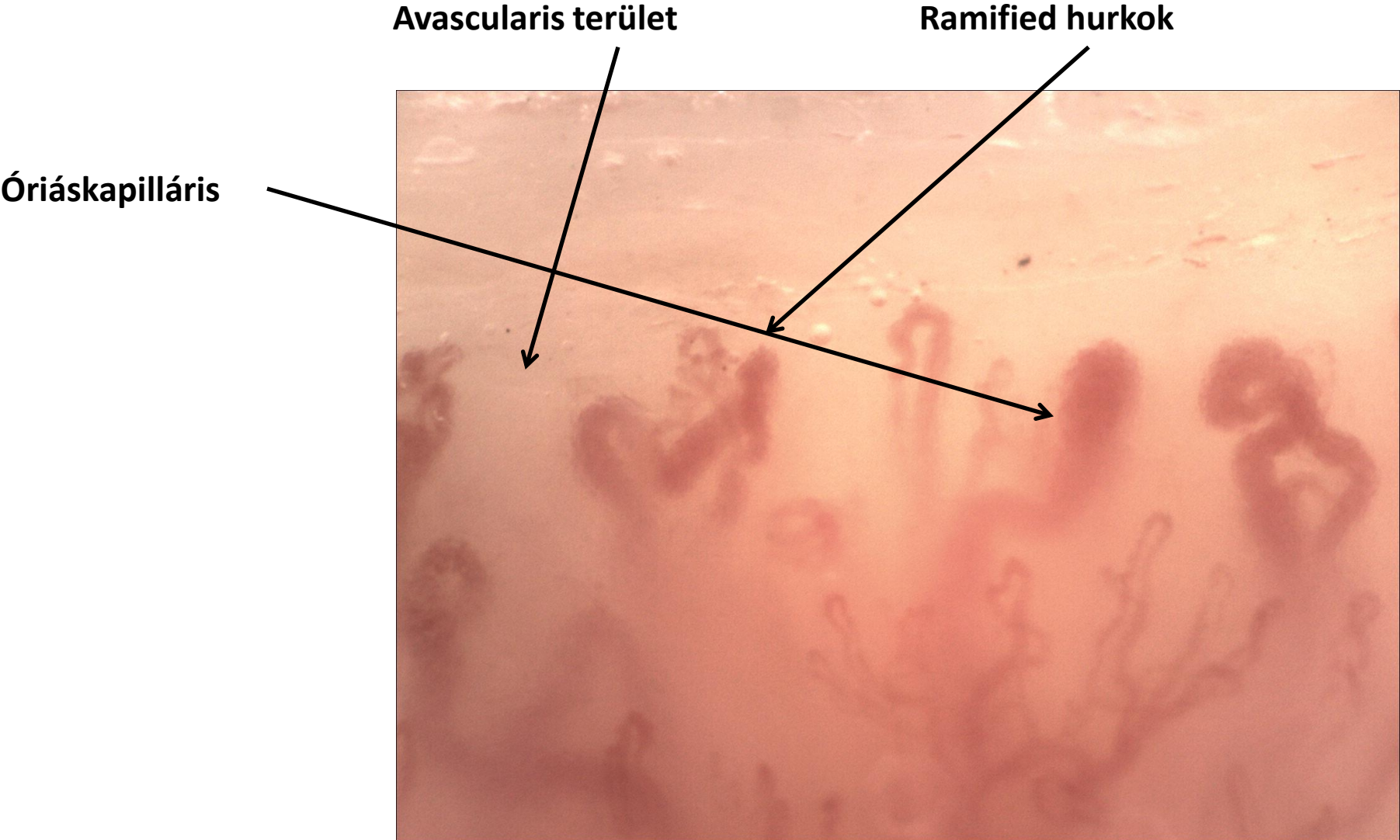
Késői SSc mintázat

Avascularis terület

Ramified hurkok



Késői SSc mintázat



Késői SSc mintázat

Avascularis terület

Ramified hurkok



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, gyulladásoos myopathiák

A napi rutinban a diagnózist komolyan segítő autoantitest vizsgálatok

Ismételt vizsgálat indokolt

Anti-dsDNA

Anti-Sm

Anti-centromer

Anti-Scl 70 (topo-isomerase I)

Anti-RNS polimeráz I-III

Anti-U1 Rnp

Anti-Jo-1

Anti-SS-B, (SS-A)

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

Anti-citrullinált peptid (ACPA)

Rheumatoid faktor

ANCA (anti-PR3)

SLE

SLE

limitált cutan szisztémás sclerosis

diffus cutan szisztémás sclerosis

diffus cutan szisztémás sclerosis

MCTD

Myositis (antiszintetáz szindróma)

Sjögren syndroma

Primaer, szekunder antiphospholipid szindróma, SLE

Rheumatoid arthritis

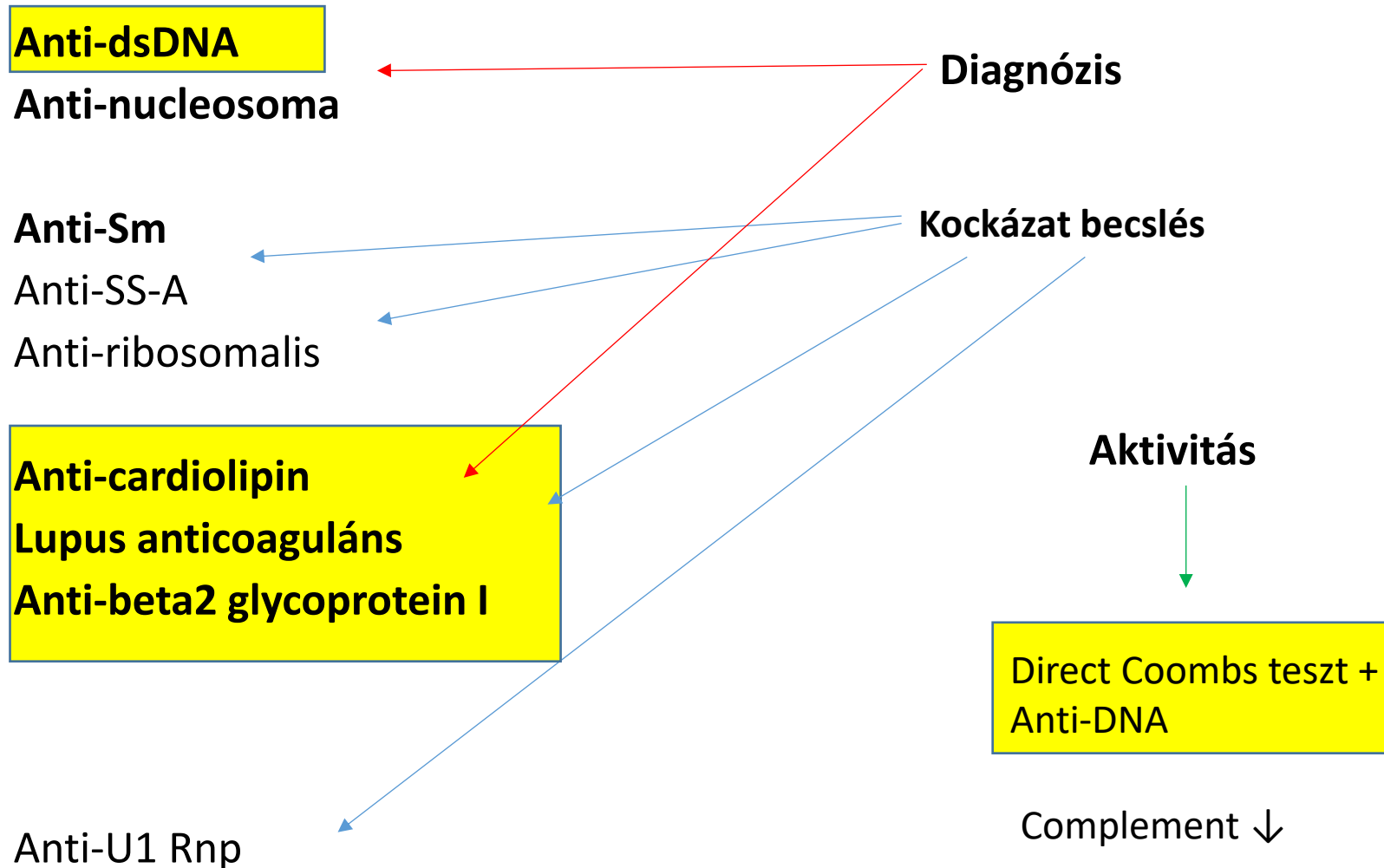
Rheumatoid arthritis

Angiomatosis granulomatosa (Wegener), Churg Strauss sy.

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

SLE, szisztémás sclerosis és gyulladásos izombetegségek:
részletes autoantitest vizsgálat szükséges a **prognosztikus alcsoportok meghatározása** céljából

A legfontosabb autoantitestek klinikai jelentősége SLE-ben

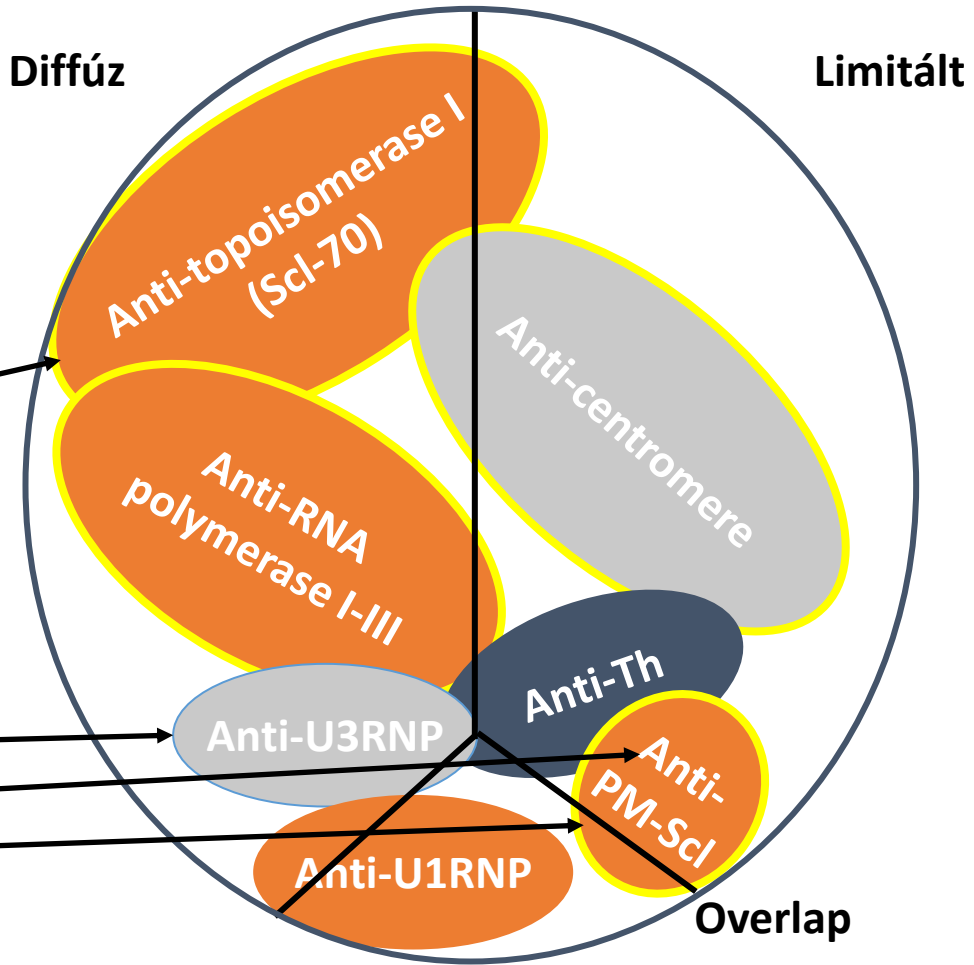


Szerológiai alcsoportok és klinikai kockázat becslés SSc-ben

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

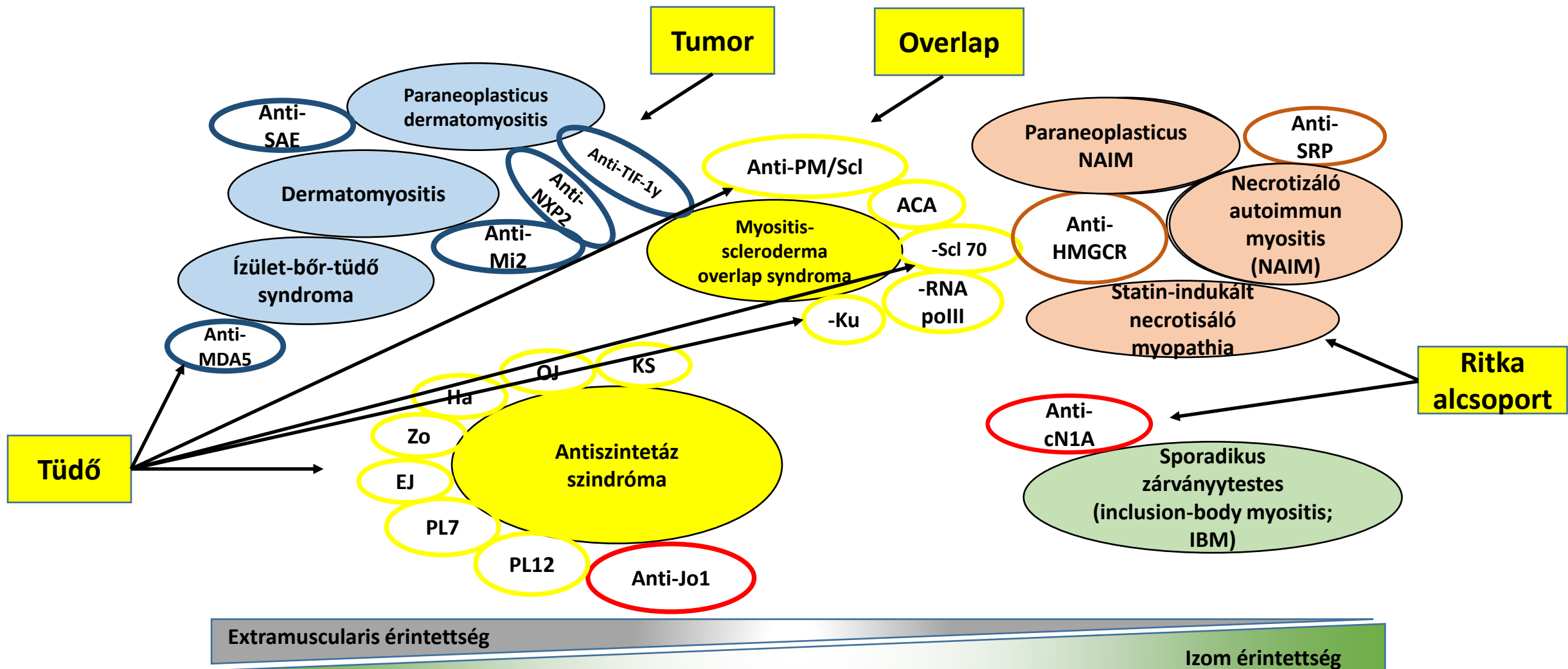
Anti-U3RNP = **ILD**, PAH, myositis
 Anti-PM-Scl = SSc-myositis, overlap, arthritis, **ILD**
 Anti-Th/To = **ILD**, PAH



Fontos a prognosztikus illetve terápiás alcsoportok kialakításában!

Clements PJ and Furst DE. *Systemic Sclerosis*. Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, 2004.

Myositis specifikus és myositis asszociált antitestek



Fontos a prognosztikus illetve terápiás alcsoportok kialakításában!

Antiphospholipid syndrome (APS)

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

A terápiás ajánlásokban is egyre gyakrabban megjelenik a rizikó becslés.

Mérlegelendő: thrombosis rizikó versus vérzéses szövődmény.

Nagy kockázattal járó antifosfolipid antitestek

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

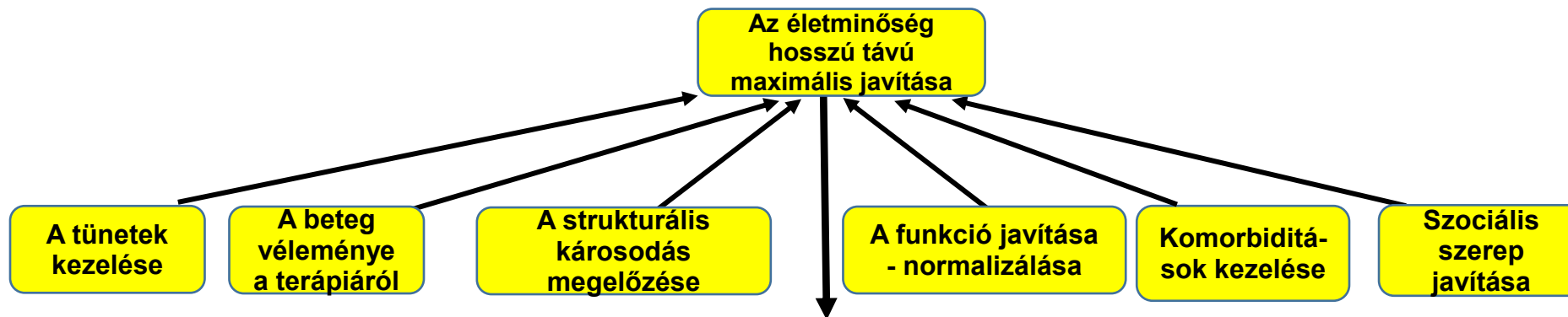
Alacsony kockázat

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

A betegség aktivitás mérése

- „Egyszerű” betegség aktivitás indexek
 - SLEDAI
- **Komplex composite score-ok**
 - DAS28 (rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica polyarticularis formája, szisztémás sclerosis)
 - Napi gyakorlatban nehezen használhatók (SRI, stb.)
- **Remisszió - alacsony betegség aktivitás – magas betegség aktivitás mérése**
 - Komplex betegségekben (SLE) is hasznos lehet

Célok és alapelvek az SLE terápiájában



Alapbetegség DMARD kezelése (**remisszió** – esetleg alacsony betegség aktivitás)

Szervi tünetek (nephritis, arthritis, bőrtünetek, központi idegrendszeri tünetek, thrombosis késztség, stb. kezelése)

A terápia további fontos céljai

Cardiovascularis kockázat becslés, kivizsgálás és kezelés (hypertonia, diabetes, hyperlipidaemia)

Thrombosis, thromboembolia kockázat becslés, kivizsgálás, kezelés. A hagyományos (veleszületett, szerzett) thrombosis rizikófaktorokat is tisztázni kell!

Krónikus vesebetegség kezelése ACE, ARB, SGLT2, MRA, ERA, GLP-1A7; RR kontroll, diabetes, BMI, dohányzás, sóbevitel

Osteoporosis-törésveszély kockázat becslés, kivizsgálás és kezelés. Törés kockázat csökkentés

Köszönöm a figyelmet!

