



Autoimmun betegségek általános jellemzői

- a populáció 3-8%-át érinti
- kialakulásukban a szervezet saját struktúráit pusztító **krónikus gyulladási folyamat dominál**
- általában nehezen, vagy nem gyógyíthatók
- **immunológiai tolerancia** egy adott antigén által előidézett, az adott antigénre nézve fajlagos válaszképtelenséget jelent
- autoimmun folyamat/ betegség alakulhat ki, ha **valamilyen regulációs zavar miatt a saját struktúrák elleni tolerancia megszűnik, vagy nem jön létre**

Autoimmun betegségek általános jellemzői

- Egészséges szervezetben is létrejöhet átmeneti autoimmunválasz: kimutathatók autoreaktív T- és B-lymphocyták és antitestek – fizioiógias autoimmunitás
- Patogének és autoantigének közötti különbség:
 - ✓ a patogének eliminálódnak a szervezetből
 - ✓ az autoantigén állandó jelenléte krónikus lymphocyta aktivációhoz és gyulladáshoz vezet
- Patomechanizmusuk multifaktoriális: **genetikai** és környezeti tényezők

- Kiterjedtségük szerint:
 - egyetlen szervet érintő kórkép: **szervspecifikus** – szövetspecifikus autoantigének elleni antitestek és T-lymphocyták jellemzik
 - több szervet érintő: **szisztémás** – több szerv sejteire jellemző autoantigének ellen irányul
- **Autoantitestek:** képződésük többnyire nem a betegséget okozó immunválasz, hanem az állandósuló szövetkárosodás és gyulladás következménye
- **Diagnosztikus értékű antitestek:** egészségesekben nem mutathatók ki

Autoimmun májbetegségek

- autoimmun hepatitis (AIH)
- primer biliáris cholangitis (PBC)
- primer sclerotisáló cholangitis (PSC)
- átfedő (overlap) szindrómák



Az AIH jellemzői

- bármely életkorban, bármely rasszban előforduló krónikus hepatitis, amely májsejt pusztuláshoz és fibrózishoz vezet
- női dominancia (férfi : nő arány = 1:4)
- ismeretlen etiológia; számszerű és funkcionális T-sejt csökkenés
- társulhat más, extrahepatikus autoimmun betegségekkel
- a krónikus hepatitises megbetegedések 10-20%-a



Az AIH jellemzői

- genetikai prediszpozíció (HLA-A1, -B8,-DR3,-DR4)
- spontán remissziók és relapszusok
- krónikus, aktív hepatitisre jellemző szövettani kép
- gyakran más autoimmun betegségekkel együtt (pl. autoimmun thyreoiditis, I. típusú D.I., R.A. colitis ulcerosa, stb.)

Immunmechanizmusok:

- direkt T-lymphocytá mediált citolízis
- antitestfüggő sejt mediált citotoxicitás



Az AIH laboratóriumi eltérései

- emelkedett **GOT**, **GPT**; csúcsérték a gyulladásos periódusok alatt, akár >1.000 U/l
- emelkedett összfehérje, hypergammaglobulinaemia
- emelkedett **INR**
- epeút érintettség esetén: emelkedett alkalikus foszfatáz (**ALP**) és direkt bilirubin
- vírusos hepatitis kizárása

Gyakran véletlenszerűen, rutin „májpanel” vizsgálatokat követően kerül sor a diagnózisra.



Az AIH klinikai tünetei

- előfordulnak hosszú szubklinikai időszakok
- jelentkezhet fulmináns hepatitis, májelégtelenség képében
- heterogén, váltakozó tünetek
- fáradtság, fáradékonyság
- jobb bordaív alatti fájdalom
- hepatomegalia, splenomegalia
- sárgaság (folyamatos, vagy időszakos)
- anorexia, étvágytalanság, hányinger
- láz
- gyakran egyéb autoimmun betegségekkel jár együtt



Az AIH osztályozása

- AIH 1-es típus: klasszikus AIH
- AIH 2-es típus
- AIH 3-as típus

Diagnózis:

- jellegzetes szerológiai és hisztológiai tünetek, **a krónikus májbetegségek egyéb formáinak kizárásával**
- **hisztológia: portális gyulladás, fibrózis, májsejt necrosis**
- egyértelmű klinikai tünetek és nem invazív laboratóriumi eredmények esetén nincs szükség májbiopsziára
- **pontértékek alapján: ≥ 6 valószínű AIH; ≥ 7 definitív AIH**



Az AIH rutin diagnosztikus pontrendszere

Paraméter		Pont
Autoantitestek	ANA, vagy SMA > 1:40	1
	ANA, vagy SMA > 1:80 vagy LKM > 1: 40, vagy SLA/LP pozitivitás	2
IgG	> > 16 g/l	1
	> > 18 g/l	2
Szövettan	- AIH-val összeegyeztethető (lymphocyta infiltráció)	1
	- típusos AIH (interface hepatitis, ly. infiltráció, májsejt duzzadás/nekrózis, rozetta képződés)	2
Vírus hepatitis	negatív	2

Az AIH 1-es típus

Jellegzetességei:

- a betegek 70%-a 40 év alatti nő
- leggyakrabban 10 és 25, valamint 45 és 70 éves kor között jelenik meg
- ~ 40%-ban krónikus hepatitiszsel kezdődik
- a betegek közel 20%-nak más autoimmun betegsége is van

• Antitestek:

- ANA (50 – 80%) és/vagy SMA /F-aktin (80%)
- ANCA-MPO – marker antitestek, de nem specifikusak



Az AIH 2-es típus

- a betegek 70 – 80%-a 2 és 14 év közti kislány
- rosszabb prognózis az AIH 1-nél, agresszív lefolyású
- gyakoribb extrahepatikus és egyéb autoimmun manifesztálódás
- **Antitestek:** elsősorban LKM-1; LC1



Az AIH 3-as típus

- a klinikai kép és terápia az AIH 1-nek felel meg
- az AIH esetek közel 20%-a
- az esetek több, mint 50%-ban más autoimmun betegséggel társul
- **Antitestek:**
 - SLA/LP antitestek (solubilis máj antigén / máj-pancreas antigén) - pozitív prediktív értéke közel 100%, szenzitivitása 19 – 33%
 - ANA és/vagy SMA



Primer biliáris cholangitis (PBC)

- cirrhosis, vagy cholangitis?
- T-lymphocyták által közvetített **intrahepatikus epeutak** progresszív destrukciója → az epeutak részleges, vagy teljes eltűnése

„Non-suppuratív destruktív cholangitis”

- Gyanú: ALP emelkedés extrahepatikus biliáris obstrukció nélkül

Prognózis: ursodezoxikólsav kezelés hatására a betegek nagy része normál életkilátásokkal rendelkezik, kevesebb a később kialakuló cirrhosis.



A PBC előfordulása

- 90 - 95%-ban 30 – 65 év közötti nő
- előfordult 15 és 93 év között, de gyermekkorban soha
- 4 – 8 eset/100.000 lakos
- családi halmozódás
- földrajzi elterjedés: É-Európában és É-Amerikában gyakoribb
- a nem-kaukázusi populációban a betegség súlyosabb és rosszabb prognózisúnak tűnik
- rizikófaktor **lehet** a visszatérő húgyúti fertőzés, **E. coli**, Toxoplasma gondii, Epstein-Barr vírus



A PBC klinikai tünetei

- diagnóziskor a betegek 50 – 60%-nak nincsenek egyértelmű klinikai tünetei
- hepatomegália, jobb bordaív alatti fájdalom
- fáradtság, letargia
- viszketés
- étvágytalanság
- osteoporózis
- lokális hiperpigmentáció
- heveny megjelenés ritka



A PBC rutin laboratóriumi eltérései

- ❖ **alkalikus foszfatáz (ALP):** a betegség aktivitásának legjobb markere
- az ALP majdnem mindig emelkedett
- GGT: emelkedett
- GOT, GPT: normál, vagy enyhén emelkedett
- IgM emelkedés
- vashiány
- emelkedett koleszterin szint, de emelkedett HDL is
- lehet thrombocytopenia, leukopenia, eosinophilia
- előrehaladott cirrhosisban lehet IgG, IgM és IgA emelkedett



Autoantitestek PBC-ben:

- AMA-M2: a betegek 90 – 95%-ban kimutatható
- ANA akár 50%-ban pozitív; rosszabb prognózis
 - gp210, sp100
 - előfordul ssA, dsDNA, hiszton elleni antitest pozitivitás

Szöveti eltérések:

- stádiumok (I-IV) szerint változó
- fibrózis, granuloma képződés, kis interlobuláris epeutakat érintő, nem gennyes destruktív cholangitis



Primer szklerotizáló cholangitis (PSC)

- az **intra- és extrahepatikus epeutak krónikus fibrotizáló gyulladása**
- cholestasis jellemzi
- 70-90%-ban gyulladásos bélbetegséghez (IBD) társul, leggyakrabban colitis ulcerosához
- a betegek 65 – 70%-a férfi
- leggyakoribb 30 – 50 év között, de minden életkorban előfordul
- „jellegzetes” beteg: 30 és 40 év közötti IBD-s férfi
- prevalencia: 2 – 5/100.000 lakos
- az esetek 10 – 30%-ban epeút karcinómához vezet



A PSC jellemzői:

- diagnóziskor gyakori a tünetmentesség
- legkorábbi tünete a PBC-hez hasonló: fáradtság, bőrviszketés
- ALP, GGT és vvt. süllyedés emelkedése
- hypergammaglobulinaemia ~ 30%-ban
- ~ 10%-ban AIH-val együtt

- a diagnózis felállítása általában *endoszkópos retrográd cholangio-pancreatográfia* vizsgálattal történik



A PSC jellemzői:

- **szövettan:** portális traktus gyulladása, epeutak kerek sejtjes beszűrődése, epeüti proliferáció, periductalis, hagymahéj szerű kötőszövet felszaporodás miatt lumen szűkület
- **antitestek:** diagnosztikai specificitás alacsony; gyakori az ANCA pozitivitás (atípusos ANCA 94%-ban; MPO, PR3, lactoferrin, elastase, stb.); ANA (ssA, dsDNA), cardiolipin



Átfedő (overlap) szindrómák májbetegségekben

- egy időben két különböző *autoimmun* májbetegség állapítható meg
- a diagnosztikus kritériumok nem pontosan egyértelműek
- nem egyértelmű, hogy *egy* autoimmun májbetegség klinikai variánsairól, vagy a különböző betegségek megjelenéséről van-e szó
- lehetséges átfedő szindrómák:
 - **AIH + PBC:** AIH laboratóriumi jellemzői + PBC szövettani képe
 - **AIH + PSC:** társulás colitis ulcerosával
 - de **soha nincs** PBC + PSC együtt



Mitokondrium elleni antitestek (AMA)

- **autoantigén:** a mitokondrium membrán külső és belső fehérjéi ellen
- **osztályozás** (1995): 9 altípus, melyek különböző betegségekben pozitívak
- **legfontosabbak:** **AMA-M2**, -M4, -M8, -M9
- **AMA-M2 klinikai indikációja:**
 - ❖ primer biliáris cholangitis (PBC)
 - ❖ AIH és PBC overlap szindróma
 - ❖ sclerodermás betegek, az emelkedett PBC-re való hajlam miatt



AMA-M2 kimutatása:

- indirekt immunfluoreszcencia (IF)
 - patkány máj-vese-gyomor hármasszöveten
 - Hep-2 sejteken szemcsés, finom pöttyözött hálózat a citoplazmában
- ELISA
- immunodot

➤ Normál cholestasis értékek, de AMA-M2 pozitivitás esetén a májfunkciós teszteket évente ellenőrizni kell!



Antinukleáris antitestek (ANA)

- a sejtmag különböző alkotóelemei ellen irányuló autoantitestek összefoglaló neve
- Kimutatás:
 - immunfluoreszcencia Hep-2 sejten
 - ELISA, screen teszt: milyen antigéneket tartalmaz?
 - immunodot

Hep-2 sejt: Human Epithelioma Type2 cells



Simaizom elleni antitestek (SMA)

- sima izom elleni antitestek (smooth muscle cells) :
 - F-aktin, myosin, desmin
- aktin: globuláris fehérje, amelyből 400 egység képez egy gyöngyszerű láncot, az **F-aktint**
- **F-aktin:** AIH-1 fontos markere (52 – 85% szenzitivitás)
 - alacsony titer: egészségesek (3-18%), PBC (22%), hepatitis C (7%)
- Kimutatás:
 - indirekt immunfluoreszcencia LKS (liver-kidney-stomach) hármasszöveten, vagy Hep-2 sejteken
 - immunodot technika
 - ELISA – nehezen hozzáférhető



Anti-LC1 antitestek

- máj citoszol antigén elleni antitest
- a II-es típusú AIH (AIH-2) esetén a betegek közel harmadában az egyetlen kimutatható antitest
- az LKM-1 pozitivitást mutató hepatitis-C vírus fertőzött betegek 14%-ban kimutatható



Anti-LKM1 antitestek

- máj-vese mikroszóma (liver-kidney **microsome**) elleni antitest
- diagnosztikus marker AIH-2 esetén: fiatal betegekben a szenzitivitása 95 – 100 %
- az esetek ~ 50–60%-ban az LC1 antitestekkel együtt jelenik meg
- hepatitis C vírusfertőzés esetén, elsősorban gyermekekben, 6-10%-ban kimutatható



Anti-sp100 antitestek

- PBC-s betegek Hep-2 immunfluoreszcens mintáiban fedezték fel
- elnevezése az IF mintázat alapján történt: pöttyök (spots) a nucleolus körül, egy ~ 100 kDa elektroforetikus mobilitású fehérje
- PBC-ben: specificitása 97%, a szenzitivitása 30%
- klinikailag és hisztológiailag igazolt AMA negatív PBC-s betegek 48%-ban kimutatható
- májtranszplantációt követően is kimutatható
- kimutatható az esetek kb. 3% RA-ban, akár 10%-ig SLE-ben, 2%-ban Sjögren-sy-ban



Anti-gp210 antitestek

→glycoprotein 210 antitestek

- antigén: a sejtmag póruskomplex 210 kDa tömegű glikoproteinje
- a PBC erősen specifikus markere
- a PBC-s betegek 20 – 40%-ban kimutatható
- az AMA negatív PBC-s betegek 20–47%-ban kimutatható
- negatív prognosztikus marker
- máj transzplantációt követően is kimutatható
- nagyon ritkán: AIH, RA, Sjögren-sy



ASGPR antitestek

- **Asialoglycoprotein receptor**: 46 kDa nagyságú máj specifikus membrán receptor; a máj specifikus lipoprotein membrán komplex fő komponense
- AIH-ban a feltételezhető cél antigén
- aktív AIH-ben 83-88%-ban kimutatható, de remisszióban csak 0-40%-ban
- korrelál a betegség aktivitásával (GOT, GPT, szövetten)
- alkalmas terápiás monitorozásra – immunszuppresszív terápia!



ASGPR antitestek

- a diagnosztikus specificitás nagy mértékben függ az alkalmazott mérési módszertől:
 - ELISA, natív humán, nyúl, vagy patkány antitest; a receptor H1 alegysége elleni humán rekombináns antitest
 - radioimmunoassay nyúl ASGPR antitesttel
 - az immunodot eljárások nem tűnnek megfelelőnek
- előfordulhatnak akut vírus hepatitisekben (B,C), alkoholos máj cirrhosisban és tumor esetén, PBC-ben, más autoimmun megbetegedésben



Pozitív antitest érték \neq autoimmun betegség

Negatív antitest érték \neq autoimmun betegség hiánya

Diagnózis: mindig klinikum és laborértékek együtt



Kommunikáció a labor és klinikum között!!

Nem egyértelmű esetek: **beteg követése**

Mikor ismételjünk???



Hármaszövet (máj, vese, gyomor) vizsgálat immunfluoreszcenciával

Antitest	Máj	Vese	Gyomor	Antigén/megbetegedés
AMA-M2	+++	meduláris: +++ mély cortex: +/- cortex: + glomerulus: -	parietális: +++	PBC
ASMA F-aktin	erek: +	erek: + a tubulusok körül zöld tüske (két tubulus között)	erek: + izom: +++	F-actin / AIH-1
LKM-1	+++	P3+++ > P2 > P1 >		
LC-1	+; nem látszik, ha van LKM-1	disztális tubulus	X	AIH-2, gyerekek!

