

Prof. Dr. Gergely Péter

Autoimmun betegségek

Összefoglalás

Az autoimmun betegségek ismeretlen etiológiájú, gyulladásos-degeneratív betegségek. A közlemény a patogenezis, a diagnosztika és a kezelés alapjait összegzi és vizsgálja a jövő diagnosztikai és terápiás lehetőségeit.

Az „autoimmun” jelző a legtöbb beteg és nagyon sok gyakorló orvos számára ma is a rejtélyes, nehezen felismerhető, nehezen (vagy nem) kezelhető betegséget jelenti. Bár a kutatóknak jócskán maradnak rejtélyek, a gyakorló orvosok számára ma már ez a betegségcsoport is éppen annyira egyszerű (vagy bonyolult), mint a többi. Az autoimmun betegségekkel kapcsolatban felmerülő legfontosabb kérdésekre adható válaszok az alábbiak.

1. Mit jelent az „autoimmun betegség”?

Azokat az ismeretlen etiológiájú gyulladásos-degeneratív betegségeket nevezzük autoimmunnak, amelyeknek patogenezisében az immunrendszer autoagresszív jellege lényeges szerepet játszik. Maga az autoagresszivitás (azaz a szervezet saját antigénjei elleni immunreakció) legjobban a patogén autoantitestek jelenlétével bizonyítható, de természetesen ennél szélesebb körben értelmezendő.

2. Minden autoimmun folyamat kóros-e?

Mai ismereteink szerint a saját antigének elleni immunreakció önmagában nemhogy nem kóros, hanem mindennapi életünk része. Infekciók, sérülések, sebgyógyulás, regeneratív folyamatok nem képzelhetők el átmeneti „autoimmun” irányultságú immunreakciók nélkül¹. Azonban ép (fiziológiás) körülmények között az immunrendszer szabályozza, mintegy kordában tartja ezeket a folyamatokat, ezért ilyen körülmények között ezekből autoimmun betegség nem keletkezik.

3. Milyen megjelenési formái vannak az autoimmun betegségeknek?

Minthogy az autoimmun reakció bármely antigén, azaz bármely szerv, szervrendszer ellen irányulhat, az autoimmun betegségek igen sokféle formában jelenhetnek meg. Elsősorban didaktikus szempontok alapján szokás szisztémás és szervspecifikus autoimmun betegségekről beszélni. A szisztémás betegségek prototípusa a szisztémás lupus erythematosus (SLE). SLE-ben az autoimmun reakció egyrészt mindennél előforduló antigének (mint pl. a sejtmag antigének) ellen irányul, másrészt az autoantigének és autoantitestek által képzett immunkomplexek a szervezetben sokfelé kialakulva és/vagy lerakódva, majd gyulladást okozva igen változatos (=szisztémás) tüneteket okoznak. A szervspecifikus autoimmun betegségekben az autoimmun reakció viszont általában egyetlen antigén (pontosabban egyetlen szerv, egyetlen sejtípus néhány antigénje) ellen irányul, és ennek a szervnek a betegségét (pusztulását) okozza. A szervspecifikus autoimmun betegség közismert példája a Hashimoto thyreoiditis, melyben az autoimmun reakció a pajzsmirigy lassú pusztításával hypothyreosis-hoz vezet.

A legismertebb szisztémás autoimmun betegségek:

- SLE és rokon betegségek (discoid lupus, subacute cutan lupus erythematosus)
- rheumatoid arthritis (RA) és az ezzel rokon betegségek, mint pl. a juvenilis krónikus arthritis (JCA), stb.
- antifosfolipid szindróma (APS)
- Sjögren szindróma (SS)
- progresszív szisztémás sclerosis (PSS) és az ezzel rokon betegségek
- kevert kötőszöveti betegség (MCTD)
- polymyositis/dermatomyositis (az „idiopátiás gyulladásos myopathia” csoportba tartozó betegségek)
- polychondritis

- a szisztémás necrotizáló vasculitisek egy része
- a nem differenciált kötőszöveti betegség (UCTD), más néven: nem differenciált collagenosis (NDC), vagy nem differenciált autoimmun betegség (NDAS) valójában nem önálló betegség, hanem bizonyos szisztémás kórképek (pl. SLE, PSS, stb.) kezdeti, vagy átmeneti („overlap”) formája. A kezdetben ilyen diagnózissal kezelték egy részének betegsége később, újabb tünetek, manifesztációk megjelenése után definitív SLE, PSS, stb. betegséggé alakul.

Egy-egy példa a szervspecifikus autoimmun betegségekre szervek szerint*

Bőr: *pemphigus vulgaris*

Endokrin rendszer: *Hashimoto thyreoiditis*

Gyomor-bélrendszer: *autoimmun gastritis (anaemia perniciosa-val vagy anélkül)*

Idegrendszer: *sclerosis multiplex*

Máj: *primer biliáris cirrhosis*

Szív: *autoimmun myocarditis*

Tüdő: *idiopathiás tüdőfibrosis*

Vese: *Goodpasture szindróma*

Vér: *autoimmun hemolitikus anaemia*

* a szervspecifikus autoimmun betegségek nagy száma miatt csak a legjellegzetesebb példák vannak felsorolva.

4. Mit tudunk az autoimmun betegségek kialakulásáról (etiológiájáról és patogenezisééről)?

Valójában ma sem tudjuk pontosan, hogyan alakulnak ki ezek a betegségek, és melyek a tényleges kiváltó okok. Annyi bizonyos, hogy a kiváltó tényezők egyrészt belsők (genetikusak), melyek mint betegségre való hajlam nyilvánulnak meg. Ezt a hajlamot egyéb (elsősorban hormonális) tényezők befolyásolhatják. Másrészt különféle külső tényezők – valószínűleg elsősorban vírusok – a meglévő hajlam esetén vezethetnek a betegség manifesztálódáshoz, illetve a már nyugvó betegség fellobbanásához.

Prof. Dr. Gergely Péter
Semmelweis Egyetem, ÁOK
Központi Immunológiai Laboratórium
1085 Budapest, Mária u. 41.

5. Örökölhetők-e az autoimmun betegségek?

Az autoimmun betegségek poligénikusak, azaz a „hibák” a génállományban sokféle elszórtan található. Sajnos ma még legjobb esetben is csak sejtjük, milyen génekben lehetnek eltérések. Nem maguk a különféle autoimmun betegségek öröklődnek, csak az autoimmun hajlam. Olyan családban, ahol autoimmun betegség (pl. RA) fordul elő, a hozzátartozókban a manifeszt autoimmun betegség előfordulásának kockázata megnő (de abszolút értékben általában nem nagy).

6. Az autoimmun betegségek diagnózisának kérdései

Az orvosi közvéleményben még ma is tartja magát az a hiedelem, hogy az autoimmun betegségek diagnózisának alapja az autoimmun reakció (tehát pl. bizonyos autoantitestek, stb.) kimutatása. Sajnálatos módon ez nem így van. Az autoimmun betegségek sokfélesége miatt – a legtöbb esetben – az immunológiai laboratóriumi diagnosztikai eljárások szűrővizsgálatra nem alkalmasak – nincs „autoimmun laboratóriumi diagnosztikai panel”. Betegünk diagnózisának megállapításakor jusson eszünkbe, hogy nincs „autoimmun betegség” (mint diagnózis), csak konkrét autoimmun betegségek (pl. SLE, RA, stb.) vannak. Tehát célszerű a betegek anamnézise, tünetei és a rendelkezésünkre álló egyéb leletek alapján valamiféle iránydiagnózist készíteni, s csak ennek megfelelően kérni a speciális vizsgálatokat². Fontos azt is tudni, hogy önmagában egy-egy autoantitest kimutatása egyáltalában nem jelzi az autoimmun betegség jelenlétét. (Tehát ha a kérdéses beteg – pl. antinukleáris antitest (ANA) vagy reumafaktor (RF) pozitív, ettől még akár egészséges is lehet). Az immunológiai laboratóriumi tesztek döntő többsége nem kellően specifikus és nem is eléggé szenzitív. Egyszerűbben fogalmazva ez azt jelenti, hogy pl. a reumafaktor negativitása nem zárja ki a rheumatoid arthritis (RA) létét, pozitívítása pedig az esetleges RA mellett még tucat egyéb más – többnyire gyulladásos – betegséget is jelenthet. Az autoimmun betegségek nagy részének felismerését diagnosztikus vagy klasszifikációs kritériumok segítik. A szisztémás formák közül az SLE, RA, JCA, MCTD, SS, PSS, polymyositis/

dermatomyositis, APS és a szisztémás vasculitisek kritériumrendszere széles körben használatos^{3,4,5}.

7. Az autoimmun betegségek kezelésének kérdései

Az autoimmun betegségek kezelésére ma még oki terápia nincs. A kezelés egyfelől a szövetkárosító immunreakció (= a gyulladás) csökkentésére, másfelől pedig a megszűnt vagy csökkent szervműködés pótlására, illetve korrigálására irányul. Ez utóbbi nagyon sokféle eljárást jelent (pl. pajzsmirigy hormonpótlást a hypothyreosist okozó Hashimoto thyreoiditisben, vagy egyszerűen műkönyv adását Sjögren szindrómában, stb.). Az immunreakciók csökkentését célzó gyógyszeres vagy egyéb eljárásokat immunszuppresszióknak nevezzük. Az immunszuppresszív gyógyszereknek több csoportja is ismert:

a) Kortikoszteroidok – e gyógyszereket szinte minden autoimmun betegségben kell adnunk, nagyon hatékonyak, de a hosszabb távon jelentkező mellékhatások (katarakta képződés, osteoporosis, stb.) miatt, ha tartós kezelést kell adnunk, törekednünk kell a még elégséges – de minimális – fenntartó adag meghatározására. Az osteoporosis megelőzése mindenképpen ajánlatos!

b) A sejtoszlást gátló gyógyszerek (citosztatikumok) közül a ciklofoszfamid tekinthető a legerősebbnek, ennek megfelelően csak a súlyos kórfarmákban (lupus nephritis, Wegener granulomatosis) alkalmazzuk. Az azatioprin sokkal kevésbé veszélyes, ezért nagyon sokféle betegségben adjuk, többnyire éveken át. A metotrexat hetenkénti egyszeri adagolásban ma a RA kezelésében az egyik leggyakrabban alkalmazott bázisterápiás szer, de a psoriasisból kezdve a lupusos bőrtüneteken át a vasculitisekig egyre szélesebb körben alkalmazzuk. A citosztatikumok sokféle mellékhatást okozhatnak, de leggyakoribb a májfunkciók és a vérkép romlása. Ezek rendszeres ellenőrzése nagyon fontos!

Az autoimmun betegségben szenvedők a gyulladásos panaszok csökkentésére gyakran szednek különféle nem-szteroid gyulladásgátlókat, és itt kell megemlíteni a RA kezelésében alkalmazott sulfasalazint, aranyvegyületeket, a malária elleni szereket (nálunk elsősorban a chloroquint). A betegek kisebb része speciális (ritkáb-

ban alkalmazott) gyógyszereket is kaphat, mint pl. ciklosporint, intravénás gamma-globulint, stb..

8. A jövő útja. Milyen lehetőségei vannak az autoimmun betegségek megelőzésének?

Az autoimmun betegséget jelenleg csak akkor tudjuk megállapítani, mikor már tünetei nyilvánvalóak. Ez sajnos nemritkán a kezelés eredménytelenségét is okozza. Az autoimmun betegségek kezelésének jelenlegi alapelve pedig az általános immunszuppresszió, azaz az immunrendszer egészének bénítása, mely még abban az esetben is problémák forrása, ha az alkalmazott kezelés egyébként más mellékhatást nem okoz (persze azt is okoz!). Az általános immunszuppresszió, kivált ha tartós, fokozza az infekciókra és a malignus daganatok kialakulására való hajlamot. Az immunszuppresszió terén a jövő mindenképpen az olyan eljárásoké lehet, melyek általános és súlyos immunszuppressziót nem okoznak. Az ilyen – ma még kísérleti állapotban lévő – eljárások az autoagresszív sejtklonok működésének gátlására irányulnak.

A másik lehetőség a megelőzés. A genetikai hajlam elvileg meghatározható (az persze ma még nem jósolható meg, mikor válnak ezek a vizsgálatok elérhetővé). A megfelelő genetikai vizsgálatokkal a leendő betegek – kivált egy olyan családban, ahol ilyen betegség előfordul – idővel kiszűrhetőek lesznek. Állatkísérletekből számos olyan adat ismert, melyek szerint az autoantigén megfelelő – pl. szájon át történő – adásával, az autoimmun betegségek egy része (pl. sclerosis multiplex, RA, stb.) megelőzhető. Bár vannak biztató adatok emberi autoimmun betegségek (pl. sclerosis multiplex, RA, uveitis) ilyen – toleranciát indukáló – kezelésével is, ne feledjük, hogy az ilyen jellegű terápia alapvetően a megelőzést szolgálja, kevésbé hatékony a már manifesztálódott betegség esetében.

Irodalomjegyzék:

1. Schwartz M, Cohen IR.: *Autoimmunity can benefit self-maintenance*. Immunol Today 2000; 21:265-68
2. Gergely P.: *Immunológiai laboratóriumi vizsgálatok és értékelésük*. MRE Info 2000; 3:12-14
3. Fautrel B, Bourgeois P.: *Systemic disease. Criteria manual*. Pfizer, 1998
4. Gergely P.: *Klinikai immunológia*, Medintel, Budapest, 1997
5. Szegedi Gy (szerk.): *Autoimmun kisokos*, DOTE, Debrecen, 1999