

# A vasculitisek immunpatogenezise

Zeher Margit

A vasculitisek olyan klinikopatológiai entitások, amelyekben a gyulladás az erek károsodásához vezet. A legtöbb vasculitisszindróma immunpatológiai mechanizmusok útján alakul ki. Az „immunvasculitisek” idiopathiásak (primer forma) és szisztémásan jelentkeznek.

Az „immunvasculitiseket” a hiperszenzitivitási reakció alapján osztályozzuk: allergiás angitis, antineutrophil cytoplasmaticus antitest (ANCA)-asszociált vasculitis, immunkomplex-vasculitis és T-sejt mediálta hiperszenzitivitási reakcióhoz asszociált vasculitis.

Immunológiai jellegzetességeik: hypereosinophilia és emelkedett IgE-szint jellemzi az allergiás angitist és granulomatosis (ez a Churg-Strauss-szindróma). ANCA-asszociált vasculitis in situ immundepozitumok nélkül a pauci-immun (immunszegény) vasculitis. Az immunkomplex-vasculitist immunkomplex-lerakódás jellemzi, gyakran alacsony komplementszinttel. Th1-sejt mediálta vasculitis a granulomatous arteritis.

A közlemény a vasculitisek kialakulásában szerepet játszó immunológiai mechanizmusokat tárgyalja.

**vasculitis, immunpatogenezis**

## THE IMMUNPATHOGENESIS OF VASCULITIDES

The vasculitides are clinicopathologic entities characterized by the inflammation and damage to blood vessels. Most vasculitic syndromes are mediated by immunopathogenic mechanisms. Most immune vasculitides are idiopathic (“primary vasculitis”) and systemic.

The “immune vasculitides” are classified according to their hypersensitivity reaction types: allergic angitis, antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -associated vasculitis, immune-complex vasculitis, and vasculitis associated with T cell-mediated hypersensitivity.

Immunological features: eosinophilia plus elevated IgE are characteristic of allergic angitis and granulomatosis (Churg-Strauss syndrome). No immune deposits can be found in situ in ANCA associated vasculitis (“pauci-immune vasculitis”). Immune complex deposits, by contrast, are the hallmark of immune-complex vasculitis, which is frequently associated with low complement levels. Inflammatory infiltration induced by Th1 cells distinguishes vasculitis associated with T cell-mediated hypersensitivity (granulomatous arteritis).

This article is dealing with the immunological mechanisms which may play a central role in the development of vasculitides.

**vasculitis, immunpathogenesis**

dr. Zeher Margit (levelezési cím/correspondence):

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet,  
III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszék/University of Debrecen,  
Medical and Health Science Center, Institute for Internal Medicine, 3rd Department of Medicine,  
H-4004 Debrecen, Pf. 3.

Érkezett: 2004. augusztus 16. Elfogadva: 2005. január 4.

**A** vasculitis heterogén betegségcsoport; az erek falának gyulladással infiltrációja, elzáródása jellemzi. Jelentkezhet primeren, ilyenkor a kiváltó ok nem ismert, és szekunder formában, tumorokhoz, infekcióhoz, autoimmun betegségekhez stb. társulva. A gyulladás mindkét formában immunológiai mechanizmusok útján jön létre. Ezek a megállapítások elsősorban azokon a korai klinikai megfigyeléseken alapulnak, hogy a szérumbetegség kialakulásában idegen antigén játszik szerepet, és ugyanakkor vasculitis is megjelenik. Másrészt az immunkomplex-vasculitisnek létezik állatmodellje, illetve számos humán vasculitis-formában is vannak bizonyító adatok. További megerősítő tény az, hogy a vasculitisek jól reagálnak a különböző immunmoduláns kezelésekre. Természetesen ismert az is, hogy egyes vasculitisek kialakulásában a hiperszenzitív reakciónak nincsen vagy kicsi a szerepe, így például a malignus lymphomákhoz, sugárterápiához, transzplantációhoz társuló vasculitisekben.

Jelen munkámban elsősorban a felnőttkori primer immunvasculitisekre koncentrálok.

A primer vasculitisekben kevés provokáló ágens ismert, így például a hepatitis B és C vírusok a polyarteritis nodosában (PAN) és a kevert cryoglobulinaemiában (1). Az antineutrophil cytoplasmaticus antitest (ANCA) asszociált vasculitisekben kevés adat támogatja az infekció etiológiai szerepét: a Wegener-granulomatosis kifejezett szezonalitást mutat, a tavasszal és ősszel gyakoribb fertőző ágensek triggerelhetik a proteináz 3 elleni antitest (PR3-ANCA) megjelenését, másrészt PR3-ANCA-asszociált vasculitis alakulhat ki akut bakteriális endocarditis gyógyulása után. Hidralazin- és propiltiouracilkezelés alatt nekrotizáló glomerulonephritis és egyéb ANCA-asszociált kisérvasculitist is közöltek.

A genetikai fogékonyságot támogatják azok az adatok, miszerint a HLA-DQ<sub>w7</sub> Wegener-granulomatosis-hoz, míg a DR1 és HLA-B<sub>w52</sub> óriássejtes vasculitishez asszociálódik. Az  $\alpha_1$ -antitripszin ( $\alpha_1$ AT) genetikai polimorfizmusa Wegener-granulomatosisban meghatározza a betegség progresszióját és mortalitását.

A genetikai fogékonyságot támogatják azok az adatok, miszerint a HLA-DQ<sub>w7</sub> Wegener-granulomatosis-hoz, míg a DR1 és HLA-B<sub>w52</sub> óriássejtes vasculitishez asszociálódik. Az  $\alpha_1$ -antitripszin ( $\alpha_1$ AT) genetikai polimorfizmusa Wegener-granulomatosisban meghatározza a betegség progresszióját és mortalitását.

## Nómenklatúra

A vasculitisszindrómáknak több klasszifikációs kritériuma is ismert, napjainkban legáltalánosabban használt a Chapel Hill-i Konferencián megfogalmazott osztályozás. Ez klinikai és hisztopatológiai jellegzetességeken alapul; figyelembe veszi az érintett erek méretét, az immunszerológiai markereket (például ANCA) és a károsodott szövetben lévő elváltozásokat (például immundepozitumok) (2).

A kritériumrendszer nagy lépést tett az újabb diagnosztikai eljárások befogadására, például a PR3-

ANCA (c-ANCA) 95%-ban specifikus a Wegener-granulomatosisra vagy a Henoch-Schönlein-purpura esetén az érintett kiserekben immunhisztokémiai módszerrel IgA-depozitumok találhatók. A Chapel Hill-i klasszifikáció a betegségeket az érintett erek nagysága szerint (kis-, közepes, nagyerek) osztályozza, és kimondja, hogy a klinikai megjelenés az erek méretén túl a gyulladással erek számától is függ. A muscularis arteriák fokális laesiója az érfal és az ér egy-egy szakaszát érintve aneurysmaképződéshez, esetleges ruptúrához vagy teljes elzáródáshoz, distalis infarktushoz vezet. Ha a kísér- (arteriola, kapillaris, venula) vasculitis szisztémásan jelentkezik és sok kiseret érint, a vesében nekrotizáló glomerulonephritist, a tüdőben alveolaris haemorrhagiás szindrómát okoz.

## Immunmediált vasculitis

A vasculitis kialakulásában részt vevő immunológiai mechanizmusok osztályozására tradicionálisan a Goombs-Gell-terminológiát használjuk, amelyben a hiperszenzitív reakciók különböző formáit jellemezzük (1. táblázat).

### Atópiás betegségekkel asszociált vasculitisek

Az I. típusú hiperszenzitív reakció atópiás egyéneken jelentkezik. Környezeti allergénexpozíció után indul az IgE termelődése, ezt a hízósejtek az Fc-receptorokon kötik meg. Az allergénreexpozíció után a hízósejtek degranulálódnak és mediátorok szabadulnak fel. Az allergiás betegségek típusos példája a rhinitis és az asthma bronchiale, amely a Churg-Strauss-szindrómát megelőzi.

A Churg-Strauss-szindróma kialakulásában három fázist különböztetünk meg: 1. prodromális fázis allergiás betegséggel (I. típusú); 2. hypereosinophilia; 3. szisztémás vasculitis.

A betegség teljes képére jellemző a – vérben és a szövetekben – hypereosinophilia, az extravascularis granuloma és a nekrotizáló vasculitis (3). A patogenezisben az IgE-stimulációnak és a hypereosinophilának van jelentősége, ezek létrejöttében a Th2 típusú sejtek által termelt IL-4, -5, -9, -13 játszik szerepet. A CD95 ligand mediálta lymphocita- és eosinophil killing a CD95 receptor izoformáinak expressziójától függ, ez szintén fontos tényezője a patomechanizmusnak. A Th2 sejtek aktivitását gátló gyógyszerek – például az interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) – sikeresen alkalmazhatók a Churg-Strauss-szindróma kezelésében (4).

A felsorolt irodalmi adatok és megfigyelések alapján a Churg-Strauss-szindróma patogenezisében tehát nem vehető el a megelőző allergiás betegség provokáló szerepe. Hangsúlyoznám azonban, hogy a betegség kórfolyamatában a patológiás immunkomplexek képződését és az ANCA szerepét ismertetik, és az ANCA-asszociált vasculitis csoportjába sorolják.

A vasculitisszindrómák legáltalánosabban használt osztályozása klinikai és hisztopatológiai jellegzetességeken alapul.

1. TÁBLÁZAT

A szisztémás vasculitisben előforduló immunológiai jellegzetességek

A betegség neve	Coombs–Gell-típus	Perifériás vér	Érfal-immunhisztokémia
Churg–Strauss-szindróma	I.	IgE↑↑, EOS↑↑, ANCA?*	Pauci-immun?*
Wegener-granulomatosis	II.	PR3-ANCA	Pauci-immun**
Mikroszkópos polyangitis	II.	MPO-ANCA	Pauci-immun**
Kawasaki-betegség	II.	AECA	?
Polyarteritis nodosa	III.	hepatitis B-vírus, C↓	immun-depozitumok
Henoch–Schönlein-purpura	III.	IgA↑	IgA-immun-depozitumok
Essentialis cryoglobulinaemiás vasculitis	III.	hepatitis C-vírus, cryoglobulin, C↓	IgG/mRF immun-depozitumok
Óriássejtes vasculitis	IV.	CD3+/CD8+↓, aktivált CD68+↑	CD3+/CD4+↑, aktivált CD68+↑

*I.: azonnali hiperszenzitivitás; II.: antitest mediálta hiperszenzitivitás; III.: immunkomplex mediálta hiperszenzitivitás; IV.: T-sejt mediálta hiperszenzitivitás; AECA: antiendothel cytoplasmaticus antitest; ANCA: antineutrophil cytoplasmaticus antitest; C↓: komplement-consumptio; CD68: macrophagmarker; EOS↑↑: hypereosinophilia; MPO: myeloperoxidáz; mRF: monoclonalis reumatoid faktor; PR3: proteináz 3*

\* Az irodalomban mind ANCA-pozitív, mind immun-depozitumokra ismertek adatok.  
 \*\* Pauci-immun: immun-szegény, kevés (vagy nincs) immun-depozitum a szövetben.

Autoantitestekhez asszociált vasculitisek

A II. típusú hiperszenzitivitási reakciót sejt felszíni és extracelluláris mátrixantigének ellen irányuló IgG vagy IgM típusú (auto)antitestek okozzák. Az antitestek vagy citotoxikus reakciót (komplement-effektorsejt interakciót), vagy a célsejt (target) aktivációját (AT + sejtreceptor vagy FcγR), vagy gátlást okoznak, ha nem celluláris keringő molekulákhoz – enzimekhez, enzim-inhibitorokhoz – kötődnek.

Az antineutrophil cytoplasmaticus antitest az autoantitestek heterogén csoportját jelentik. Az indirekt immunfluoreszcens festés mintázata alapján megkülönböztethető a klasszikus granularis citoplazma festődésű c-ANCA, a perinukleáris (p-ANCA) és az atípusos (a-ANCA) forma. A c-ANCA a proteináz 3 ellen termelődik, nagyon szenzitív és specifikus a Wegener-granulomatosisra, a generalizált és aktív forma esetén csaknem 100%-osan. A p-ANCA a myeloperoxidáz ellen képződik, elsősorban a mikroszkópos polyangitis szerológiai markere. Napjainkban a Wegener-granulomatosis és a mikroszkópos polyangitis diagnózisa klinikai, immunhisztokémiai és szerológiai jellegzetességekre épül. Szövettani mintát általában tüdőből vagy veséből nyerhetünk: a kisartériák, kapillárisok vagy venulák nekrotizáló vasculitisét láthatjuk. A jellemző granuloma segít a két betegség differenciálásában (5, 6). A proteináz 3 és a myeloperoxidáz a polymorphonuclearis granulocyták, a monocyták azurophil granuláiban tárolódnak, és ezek a major ANCA-antigének az aktivált vagy apoptotikus polymorphonuclearis granulocyták felszínén expresszálódnak. A proteináz 3 multifunkcionális fehérje; proteolyticus aktivitása révén szabályozza a haemopoeticus sejtek növekedését, differen-

ciálódását, befolyásolja a microbicid aktivitást, és különböző citokineket aktivál (7).

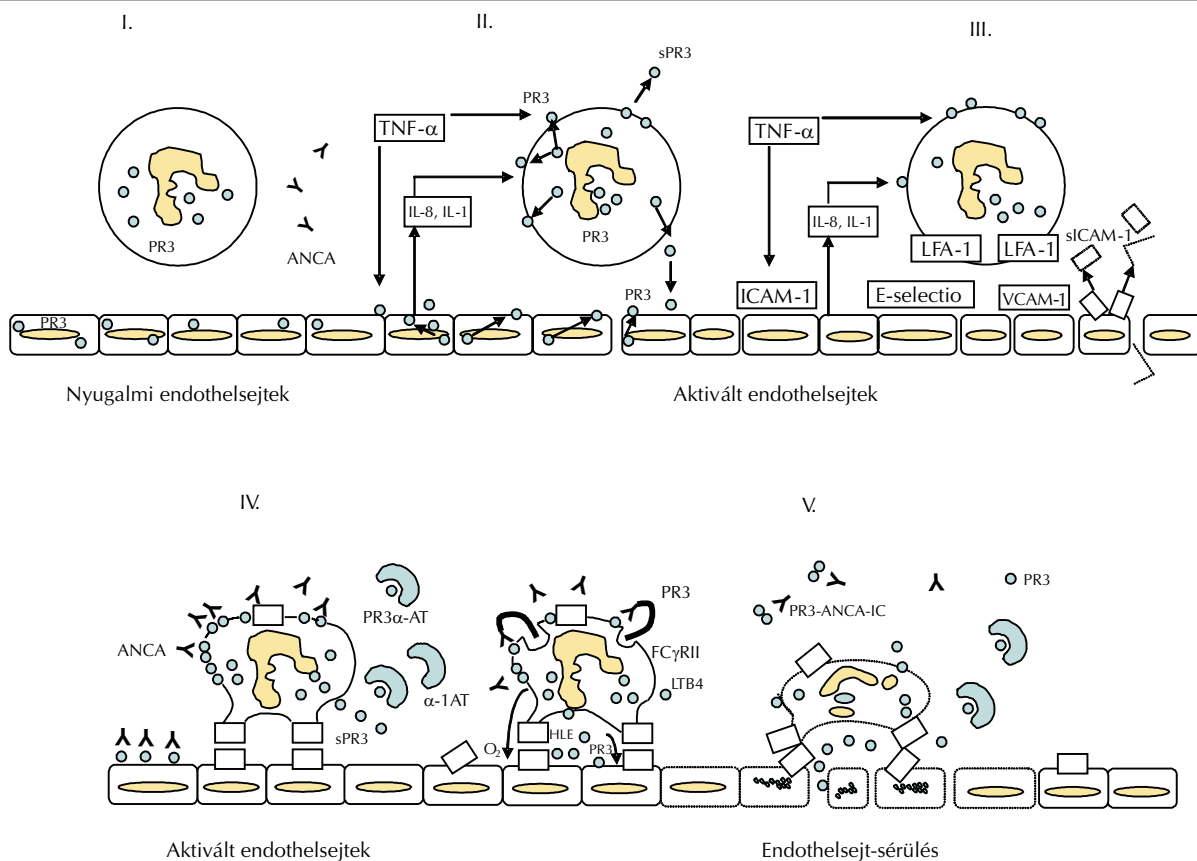
A myeloperoxidáz a reaktív oxigéngyökök termelésében tölt be fontos szerepet. A PR3-ANCA és a myeloperoxidáz-ANCA szokványos konformációs epitopokat ismer fel (8). Az ANCA patogenetikai szerepe a nekrotizáló vasculitisek kiváltásában nem minden részletében tisztázott. In vitro az ANCA aktiválja a már előaktivált stádiumban lévő polymorphonuclearis granulocytákat, kötődik a proteináz 3-hoz, és meggátolja a PR3-α<sub>1</sub>AT-komplexációt és -inaktivációt, amely kifejezett szöveti károsodáshoz és necrosishoz vezet (9). Az ANCA célantigénjeinek expresszióját a proinflammatorikus citokinek idézik elő. Az ANCA-targetantigén kötődés a polymorphonuclearis granulocytá teljes aktivációját eredményezi, amely az endothelsejt és az ér károsodásával jár. Az ANCA aktiválja a TNFα-val előkezelt polymorphonuclearis granulocytákat, reaktív oxigéngyökök termelődnek, lysosomal isoenzyme szabadulnak ki, s ezek károsítják az endothelsejteket. További állatkísérletes adatok az ANCA-asszociált vasculitisek kialakulásának számos részletét tisztázták (10–17). Jelenleg a legelfogadottabb az ANCA-citokin szekvencia-teória, amelyet az 1. ábrán mutatunk be.

Immunkomplex-asszociált vasculitis

Idetartozik a primer vasculitisek közül a polyarteritis nodosa, a Henoch–Schönlein-purpura, az essentialis cryoglobulinaemiás vasculitis, az urticariavasculitis, valamint a szekunder vasculitisek nagy csoportja (például az autoimmun betegségekhez társult vasculitisek). Az immunkomplex-vasculitisekre a keringő immun-

1. ÁBRA

ANCA-citokin szekvenciaterória



I. A neutrophil-proteináz 3 (PR3) az azurophil granulomákban.  
 II. Aktivált és apoptikus PR3 a sejtfelületre transzlokálódik és hozzáférhető az ANCA számára. Adhéziós molekulák expressziója.  
 III. A PMN az endothelsejtekhez tapad.  
 IV. Az ANCA-PR3 kötődése a neutrophilek aktivációját és degranulációját indukálja, oxigéngyökök termelődnek és az endothelsejtek sérülnek.  
 V. A PMN-k intravascularis lysis és nekrotizáló vasculitis.  
 ANCA: antineutrophil cytoplasmaticus antitest, AT: antitest, Fc $\gamma$ RII: Fc- $\gamma$ -receptor II, IC: immunkomplex, LFA: lymphocytafelületi adhéziós molekula, PMN: polymorphonuclearis sejt, sICAM: szolúbilis intercelluláris adhéziós molekula, VCAM: vascularis sejtadhéziós molekula

2. TÁBLÁZAT

Az immunkomplex-vasculitis kialakulásának főbb lépései

1. Az immunkomplex interakciója a komplementtel, a C3a és a C5a stimulálja a vazoaktív aminok felszabadulását, a kemotaktikus faktorok, a proinflammatorikus citokinek (IL-1, TNF- $\alpha$ ) és az adhéziós molekulák (P és E szelektinek az endothelsejtben) termelődését.
2. A vazoaktív aminok indukálta endothelsejt-retrakció után immunkomplex-depozíció az erek falában.
3. Az endothelsejtben szelektinexpresszió indukálódik. A polymorphonuclearis sejtől felszabadult lysosomal enzim nem képesek beborítani a deponálódott immunkomplexeket.
4. Az aktivált polymorphonuclearis sejt in situ (Fc-kötésen keresztül) degranulálódik, reaktív oxigéngyökök képződnek, és gyulladás alakul ki.

IL-1: interleukin-1; TNF- $\alpha$ : tumornekrózis-faktor- $\alpha$

komplexek; a cryoglobulin, a hypocomplementaemia jellemzők, és immunhisztokémiai módszerekkel az erek falában immundepozitumok jelenléte mutatható ki. A 2. táblázatban tüntettem fel a III. típusú hiperszenzitivitási reakció főbb lépéseit, amelyek az immun-

komplex-asszociált vasculitisek kialakulásában játszanak szerepet.

A keringő immunkomplexek önmagukban nem okoznak vasculitist, csak a szövetekhez kötődő immunkomplexeknek van erős, gyulladást kiváltó hatásuk.

Fiziológiás körülmények között a mononuclearis phagocytarendszer felelős az immunkomplexek eltávolításáért. Az immunkomplex-depozíciót sok tényező befolyásolja: az erek áramlási sajátosságai, a kvantitatív vérrellátottság, a vascularis endothelium permeabilitása, az immunkomplex mérete stb. Az immunkomplex-mediált érfalkárosodást vazóaktív mediátorok, komplementből származó anaphylatoxin (C3a, C5a) és mechanikus tényezők idézik elő. Az érfalsérülésből klinikailag is észlelhető vasculitis kialakulása immunológiai és fizikokémiai faktorok befolyásától, illetve a javító (repair) mechanizmus nem megfelelő aktivitásától függ. Ismert, hogy a hepatitis C-vírus-fertőzés gyakran társul az essentialis cryoglobulinaemia II. típusával. A lymphocyták krónikus fertőzése polyclonalis B-lymphocytá-proliferációt indít el, amely „benignus” lymphoproliferatív betegséghez vezet. A hepatitis C vírus celluláris felvételének két útja ismert: a hepatitis C vírus felszíni proteinje kötődik a CD81-et expresszáló hepatocytákhoz és B-sejtekhez, vagy a VLDL-hepatitis C-vírus-komplex az LDL-receptor mediálta endocytosis útján árasztja el a sejteket (18). Hosszabb ideje fennálló betegség esetén az oligoclonalis B-lymphocytá-proliferáció malignus lymphomába transzformálódhat.

A cryoglobulinaemiás vasculitis jellegzetes klinikai tünetei: tapintható purpura (bőrvasculitis), arthralgia arthritis, gyengeség, polyneuropathia és glomerulonephritis. A bőrvasculitis kiváltásában a hepatitis C vírus, IgM, reumatoid faktor és IgG-komplexek deponálódása játszik szerepet, míg a glomerularis laesióban a hepatitis C vírus C22 antigénje mutatható ki, immunkomplex-depozitumok nélkül (19).

A Henoch–Schönlein-purpura etiológiája nem ismert, de igazolták az IgA fontos szerepét a betegség immunpatogenezisében. A Henoch–Schönlein-purpura magas szérum-IgA- (elsősorban IgA<sub>1</sub>-) koncentrációval jár; a keringő immunkomplexben IgA és IgA-reumatoid faktor van. Az IgA kóros glikozilációja az IgA glomerularis depozíciójához és veseérintettséghez vezet. Az IgA- és a fibrinogéndepozíció alapvetően megkülönbözteti a Henoch–Schönlein-purpurát a többi immunkomplex-mediált vasculitistól, ahol a vascularis depozitumok IgG-, IgM- és korai komplement-komponensekből állnak.

A polyarteritis nodosa immunpatogenetikai mechanizmusai nem tisztázottak minden részletükben és heterogének. A betegség gyakran társul hepatitis B-vírus-fertőzéssel, de HIV-fertőzéssel, hajas sejt leukaemiával, illetve egyéb autoimmun betegséggel való társulását is közölték, ennek alapján nem csak primer, de szekunder formája is létezik. A polyarteritis nodosa klaszszikus immunkomplex mediálta vasculitis: a vascularis károsodást előidéző fő mechanizmus az immunkomplex-depozíció, a komplementaktiváció és a neutrophil kemotaxis. Emellett a polyarteritis nodosában kialakuló laesióban CD4-sejtes infiltráció és macrophagakkumuláció figyelhető meg; ennek alapján a vasculitis kifejeződésében és perpetuálódásában az immunkomplex-mediált immunológiai mechanizmus mellett T-sejt-mediált folyamat is részt vesz.

## A T-sejt mediálta hiperszenzitivitással asszociált vasculitisek

A T-helper-sejt-alcsoportok (Th1 és Th2) citokin-termelésben és effektorfunkcióban fennálló eltérései olyan modell felállítására adtak lehetőséget, amely segít megérteni a citokineknek a patológiás immunválaszban és a gyulladással folyamatban betöltött szerepét.

### Wegener-granulomatosis

A Wegener-granulomatosis a kötőszövetben kifejlődő primer granulomákkal kezdődik. Ebben a stádiumban még nincsen vasculitises elváltozás. A granulomaképződés tanulmányozásában a figyelem a T-sejtek szerepére irányult. A Wegener-granuloma „diverz” sejtösszetételű – neutrophil granulocyták, macrophagok, epitheloid sejtek, óriássejtek, lymphocyták, eosinophil granulocyták találhatóak –, indukciójában a Th1- és Th2-citokinek egyaránt részt vehetnek. A granulomában és a perifériás sejtekben végzett citokinvizsgálatok Wegener-granulomatosisban – elsősorban az iniciális fázisban – a Th1-polarizációt igazolták (20). A lokálisan termelődő IFN- $\gamma$  fontos szerepet tölt be a macrophagok és a granulocyták aktivációjában, a termelődött proinflammatorikus citokinek és toxikus metabolitok felelősek a szövetpusztulásban és a gyulladással folyamat amplifikálásában (21).

Az ismertetett T-sejtes mechanizmus mellett lényeges, hogy a Wegener-granulomatosis kialakulásában patogenetikai szerepe van a korábban ismertetett ANCA-mechanizmusnak.

### Óriássejtes arteritis

A nagy artériák gyulladása granulomatosis óriássejtes arteritist okoz, ebbe a csoportba az arteritis temporalis és a Takayasu-arteritis tartozik. A két forma sok hasonlóságot hordoz a klinikai tünetekben, főleg a hisztopatológiai jellegzetességekben, de a Chapel Hill-i Konferencia ajánlása alapján fontos a differenciálásuk. Az ázsiai népcsoportban jellegzetes genetikai asszociációt írtak le, a HLA Bw<sub>52</sub> allél súlyosabb aortaív-szindrómával járt. Az artéria fala a lokális sejt mediálta immunválasz színhelye; a sejt infiltrációban CD4+ T-sejtek, histiocyták, epitheloid sejtek és óriássejtek találhatóak, a betegség a IV. típusú hiperszenzitivitási reakció példája. A macrophagok, az epitheloid sejtek és az óriássejtek adhéziós molekulákat – LFA<sub>1</sub>, LFA<sub>3</sub>, ICAM<sub>1</sub> – és aktivációs antigéneket – HLADR, IL-2R – expresszálják. A gyulladásban Th1 típusú citokinek mutathatók ki, a macrophagaktiváció granulomaképződéshez vezet. A kausatív antigén (autoantigén?) a lamina elastica internában helyezkedhet el, mert a gyulladás erre a területre

---

A vasculitisek immunpatogenezisének pontosabb megismerése jelentős szerepet játszhat a kezelési lehetőségek meghatározásában.

---

összpontosul. Autoantigénként a megváltozott antigénitási elasztint tételezik fel. A gyulladás az adventitiára, a media külső részére és a vasa vasorumra is ráterjed. A perforint termelő, hősokkproteint felismerő  $\gamma\delta$ T-sejtek mint citotoxikus sejtek felelősek a szöveti pusztulásért (22). A betegség kiváltásában részt vevő extrinsic triggererek között megtaláljuk az adeno-, a cytomegalo-, a respiratory syncytial (RS-) vírust és a parvovirus B19-et, valamint a *Mycoplasma pneumoniae*-t. Bár az óriássejtes arteritises betegek szérumban keringő immunkomplexek előfordulnak a gyulladás színterében, immunkomplex-depozíció nem mutatható ki.

## Összefoglalás

A vasculitisek heterogén betegségcsoportot alkotnak; primer és szekunder formában (egyéb betegségekhez társulva) jelentkeznek. A kialakuló érfalgyulladás,

-elzáródás döntően immunológiai reakciók következtében jön létre. A szervkárosodás mértéke alapvetően meghatározza a betegség súlyosságát, és bár ritka kórképekről van szó, hangsúlyozni kell klinikai jelentőségüket (23). Az újabb epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján egyes formák – például a mikroszkópos polyarteritis nodosa, a Wegener-granulomatosis – gyakorisága a különböző népcsoportokban nő.

A vasculitisek immunpatogenezisének tanulmányozása, az egyes lépések pontosabb megismerése számos lényeges momentumra világít rá, amelynek jelentős szerepe van vagy lehet a kezelési lehetőségek meghatározásában (24, 25). Napjainkban a „hagyományos” immunmoduláns kezelés mellett egyre szaporodik a biológiai terápiák hatékonyságát ismertető közlemények száma.

Jelen közleményben az immunpatogenezis áttekintésével elsősorban a klinikai immunológiai ismeretanyag frissítése és bővítése állt szándékomban.

## IRODALOM

- Sundy JS, Haynes BF. Pathogenic mechanisms of vessel damage in vasculitis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:861-81.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
- Chauhan A, Scott DGI, Neuberger J, et al. Churg-Strauss vasculitis and ascariis infection. *Ann Rheum Dis* 1990;49:320-22.
- Kiene M, Csernok E, Müller A, et al. Elevated interleukin-4 and interleukin-13 production by T cell lines from patients with Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:469-73.
- Manger BJ, Krapf FE, Gramatzki M, et al. IgE-containing circulating immune complexes in Churg-Strauss vasculitis. *Scand J Immunol* 1985;21:369-73.
- Gross WL, Csernok E, Helmchen U. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, autoantigens, and systemic vasculitis. *APMIS* 1995;103:81-97.
- Gilligan HM, Bredy B, Brady HR, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies interact with primary granule constituents on the surface of apoptotic neutrophils in the absence of neutrophil priming. *J Exp Med* 1996;184:2231-41.
- Chang L, Binos S, Savige J. Epitope mapping of anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase antibodies. *Clin Exp Immunol* 1995;102:112-9.
- Dolman KM, Stegemann CA, van de Wiel BA, et al. Relevance of classic anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (c-ANCA)-mediated inhibition of proteinase 3-alpha-1-antitrypsin complexation to disease activity in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 1993;93:405-10.
- Lorenz HM, Hieronymus T, Grunke M, et al. Differential role for IL-2 and IL-15 in the inhibition of apoptosis in short-term activated human lymphocytes. *Scand J Immunol* 1997;45:660-9.
- Rastaldi MP, Ferrario F, Crippa A, et al. Glomerular monocyte-macrophage features in ANCA-positive renal vasculitis and cryoglobulinemic nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2036-43.
- Müller A, Trabandt A, Gloeckner K, et al. Localized Wegener's granulomatosis: predominance of CD26 and IFN-gamma expression. *J Pathol* 2000;192:113-20.
- Brouwer E, Huitema MG, Klok PA, et al. Antimyeloperoxidase-associated proliferative glomerulonephritis: An animal model. *J Exp Med* 1993;177:905-14.
- Blank M, Tomer Y, Stein M, et al. Immunization with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) induces the production of mouse ANCA and perivascular lymphocyte infiltration. *Clin Exp Immunol* 1995;102:120-30.
- Harper JM, Thiru S, Lockwood CM, Cooke A. Myeloperoxidase autoantibodies distinguish vasculitis mediated by anti-neutrophil cytoplasm antibodies from immune complex disease in MRL/lpr/lpr mice: a spontaneous model for microscopic angiitis. *Eur J Immunol* 1998;28:2217-26.
- Gencik M, Meller S, Borgmann S, Fricke H. Proteinase 3 gene polymorphisms and Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 2000;58:2473-7.
- Strunz HP, Csernok E, Gross WL. Incidence and disease associations of a PR3-ANCA idiotype (5/7Id) whose anti-idiotypic inhibits PR3-ANCA activity. *Arthritis Rheum* 1997;40:135-42.
- Wong VS, Egner W, Elsej T, et al. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinaemia in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Rheum* 1996;104:25-31.
- Lamprecht P, Moosig F, Gause A, et al. Immunological and clinical follow-up of hepatitis C virus associated cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Intern Med* 2001;60:385-90.
- Csernok E, Gross WL. Cytokines and vascular inflammation. In: Hoffman GS, Weyand C (eds.). *Inflammatory diseases of blood vessels*. New York: Marcel Dekker; 2001.
- Csernok E, Trabandt A, Müller A, et al. Cytokine profiles in Wegener's granulomatosis: predominance of type 1 (Th1) in the granulomatous inflammation. *Arthritis Rheum* 1999;42:742-50.
- Weyand CM, Goronzy JJ. Molecular approaches toward pathologic mechanisms in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:30-36.
- Szegedi Gy, Zeher M. Primer, szisztémás vasculitisek és az anti-phospholipid szindróma. In: *Vascularis medicina. Válogatott fejezetek az angiológiából*. Meskó É (szerk.). Budapest: Therapia Kiadó; 2004. p. 2002-24.
- Ball GV, Bridges SL. Pathogenesis of vasculitis. *Vasculitis*. Oxford Univ Press; 2002. p. 34-52.
- Gross WL. Immunopathogenesis of vasculitis. In: Hochberg MC, Silman A, Smolen J, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.). *Rheumatology (Third Edition)* Mosby 2003;2:1601-11.