

Az autoimmun betegségek sajátosságai

Szegedi Gyula

CHARACTERISTICS OF AUTOIMMUNE DISEASES

A közleményben a szerző az autoimmun betegségek néhány problémakörét tekinti át; definiálja az autoimmunitást és az autoimmun betegségeket. Az epidemiológiai adatok azt mutatják, hogy növekszik a betegek száma, ennek okait is érinti a tanulmány. A patogenetikai háttér, az immuntolerancia-vesztés sajátosságai fogalmazódnak meg. Foglalkozik a patomechanizmus jellemzőivel, a betegségek lefolyásának, progressziójának és a klasszifikációnak a kérdéseivel. Megfogalmazza a klinikusok elvárásait a prediktív molekuláris medicina irányába.

In the article the author reviews some features of autoimmune diseases and defines autoimmunity and autoimmune disease. According to epidemiological data, the number of patients increases and the causes are discussed in this paper. The pathogenetical background, the characteristics of the loss of immunetolerance are detailed. The author deals with the features of the pathomechanism, the course of the diseases and with the problems of the progression and classification. He also presents the expectations of clinicians to molecular medicine.

autoimmun betegségek, immuntolerancia, epidemiológia, klasszifikáció, prognózis

autoimmune diseases, immunological tolerance, epidemiology, classification, prognosis

dr. Szegedi Gyula: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, MTA-Debreceni Egyetem, Autoimmun Kórképek Kutatócsoport/University of Debrecen, Medical and Health Science Centre, Institute for Internal Medicine, 3rd Department of Medicine; Autoimmune Disease Research Group of the Hungarian Academy of Sciences; Debrecen
Levelezési cím/correspondence: H-4004 Debrecen, Móricz Zs. út 22.

Érkezett: 2004. július 1. Elfogadva: 2004. szeptember 7.

Kiknek van szükségük a klinikai immunológia tárgykörét érintő továbbképzésre? Véleményem szerint a betegellátásban közvetlenül részt vevők – függetlenül az ellátási szintektől – szükségét érethetik, hogy klinikai immunológiai ismereteiket időről időre felfrissítsék, illetve bővítsék.

Szükség van erre, mert egyrészt a betegellátás területén dolgozó kollégák immunológiai alapképzettsége – többségében az oktatás nem megfelelő volta miatt – még hiányosnak mondható; másrészt a klinikai immunológián belül is igen gyors az ismeretanyag megújulása. Szükség van az immunológiai ismeretek szélesebb körű terítésére, közkincként kezelésére azért is, mert az immunológiai természetű betegségek, az immunológiával kapcsolatos kérdéskörök szinte valamennyi diszciplínát – az alapellátástól a progresszivitás csúcspontj

ig – érintik, óriási szakmai kihívást jelentve a gyakorló orvos tudomány számára. Nem ritka betegségek ezek, így ellátásuk – sem a finanszírozás oldaláról, sem a szakmai felkészültséget illetően – nem szűk kapacitást igényel. Azokra a tényekre szeretném felhívni a figyelmet, amelyek a gyakorlati betegellátással kapcsolatban is kiemelten fontosak.

Az immunrendszer szerepe

Néhány általános fogalmat célszerű definiálni. Az immunrendszer védelmet nyújt a szervezetnek a veszélyes, káros külső és belső anyagokkal szemben úgy, hogy a saját struktúra lehetőleg ne – vagy csak minimálisan – sérüljön. Saját antigénstruktúráját különböző

Ez a közlemény most induló új sorozatunk bevezetője; célunk a klinikai immunológiai betegellátás hatáskörébe, kompetenciájába tartozó betegségek diagnosztikai, epidemiológiai, terápiás kérdéseinek áttekintésével a továbbképzés ügyét szolgálni. A sorozat létrehozásában nyújtott segítségért a szerkesztőség köszönetet mond dr. Szekanecz Zoltánnak (Debreceni Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika).

komplex szabályozással védelmezi, ezt összefoglalóan immuntoleranciának nevezzük. Az immuntolerancia aktív, igen bonyolult szabályozást jelent; ezzel az immunrendszer azt próbálja folyamatosan biztosítani, hogy a mindenkinben jelen lévő autoreaktivitási potenciál a szervezet számára hasznos formában és mértékben érvényesülhessen, tehát úgy diszkriminál a veszélyes külső-belső antigének és saját antigénjei között, hogy a saját antigének ne sérüljenek (1). Hogy miért nem sikerül ez minden esetben, milyen veleszületett, genetikai és környezeti okok állnak a háttérben, arra itt és most nincs lehetőség kitérni.

Autoimmun betegségek

Az autoimmun betegségek esetében az immunrendszer támadást – immunreakciót – indít a saját szervezet valamilyen antigénjeivel, epitopjaival szemben; ez a patológias autoimmunitás időnként sok szervet, máskor egy-egy szervet, szövetet, sejtet, sejtalkotórészt pusztít, legtöbbször gyulladás formájában jelentkezve. A különböző autoimmun betegségeknek jellemző a morfológiai, hisztológiai képe; magukban foglalják az autoreaktív T- és B-sejtek és termékeik – citokinek, citotoxikus mediátorok, autoantitestek –, valamint az általuk aktivált sejtek – granulocyták, makrofágok – és szolúbilis faktorok (komplement) közreműködésével kiváltott gyulladásos reakciókat.

Autoimmun betegségről az adott konkrét esetben akkor beszélhetünk, ha az autoimmunitáshoz mint immunpatológiai folyamathoz klinikai tünetek, illetve patológiai következmények társulnak. Nem tekinthetők tehát autoimmun betegségnek a klinikai következmények nélküli szerológiai pozitívítások, az autoantitestek jelenléte önmagukban, és különösen nem, ha ezek az ellenanyagok az antigéntet kis affinitással kötő polispecifikus IgM-autoantitestek (2). Ma már tényként fogadhatjuk el, hogy nem minden autoantitest jár patológias következményekkel, sőt, ezek egy része fiziológias feladatokat lát el (2).

A patológias autoimmunitásra való hajlam bizonyos megnyilvánulási formában és eltérő mértékben potenciálisan valamennyiünkben megtalálható. Ez a potenciális lehetőség szerencsére nem mindenkinél realizálódik, és főleg nem olyan mértékben, hogy *tartós* autoimmun betegség alakulna ki. Az egészséges állapot és a tartós autoimmun betegség között átmeneti állapotok is megfigyelhetők, ilyenek bizonyos autoimmun *jelenségek*. Ezek fennállhatnak átmenetileg – például: autoantitest immunkomplex-pozitívítások, arthritisek, vasculitisek stb. – vagy tartósabban; ilyenek az autoimmun mechanizmusokkal kiváltott, klinikai tünetekkel kísért, de a definitív kórkép szintjét el nem érő kórállapotok, *előfázis, nem differenciált autoimmun (kötőszöveti) betegségek*.

Időnként ellentmondásos ezeknek az átmenetinek tekinthető (auto)immun jelenségeknek, továbbá a nem differenciáltnak nevezett autoimmun (kötőszöveti) betegségeknek a megítélése, és az autoimmun kórké-

RÖVIDÍTÉSEK

ADCC: antitest-dependens citotoxicitás.
 AIHA: autoimmun hemolitikus anaemia.
 ALPS: autoimmun lymphoproliferatív szindróma.
 ANCA: antineutrophyl cytoplasmaticus antitest.
 APECED: autoimmun poliendokrin candidiasis ectodermalis betegség.
 DM/PM: dermatomyositis-polymyositis.
 IPEX: immundiszregulációs poliendokrin enteropathia X szindróma.
 ITP: immun- (idiopathiás) thrombocytopenia.
 MCTD: kevert kötőszöveti betegség.
 NDC: nem differenciált collagenosis.
 NKT-sejt: természetes ölő (natural killer) T-sejt.
 PSS: progresszív szisztémás sclerosis.
 SLE: szisztémás lupus erythematosus.
 TGF- α : transzformáló növekedési faktor- α .
 Th₁: T-helper1-sejt.
 Th₂: T-helper2-sejt.
 Tr₁-sejt: T-regulatív1-sejt.

pek közötti szerepeltetésük. Az immunkomplex természetű betegségek besorolása, hovatarozása meglehetősen problémás, hiszen az immunkomplexekben lévő antigén lehet exogén (mikrobiális – virális, gyógyszer), ugyanakkor a szervezeti reakció – arthrititis, nephritis, vasculitis – hasonlíthat ahhoz, mint amikor az immunkomplexben a gazdaszervezet saját autoantigénjei (epitopjai) vannak. Gondoljunk itt a vírus- vagy bakteriális antigént tartalmazó immunkomplexek által kiváltott glomerulonephritisekre, reaktív arthritisekre vagy a kisereket érintő vasculitisekre. A sokszor heteroimmun természetű akut immunológiai reakciók és az általuk kiváltott szervi-szöveti gyulladások körlefolysa több tényezőtől (a keresztrokon antigéntől, az adott szervezet immunológiai regulációjától stb.) függő folyamat; az, hogy a kórfolyamatban az autoimmun patogenetikai láncolat mikortól válik dominálónak – egyáltalán azzá válik-e – csak az adott konkrét esetben mondható meg.

Mikor és milyen kritériumok teljesüléséhez kötik az autoimmun betegség mint autoimmun entitás elismerését?

- Ismerni kell az autoantigéntet, epitopokat.
 - Ki kell tudni mutatni az autoantitesteket, illetve az autoreaktív T-sejteket.
 - Állatkísérletes modell álljon rendelkezésre.
 - Passzív transzferrel bizonyítani kell az autoantitestek, az autoreaktív T-sejtek patogén szerepét.
- Több önálló kórképről tudjuk, hogy az immunológiai effektormechanizmusok jelentős szerepet játszanak a kiváltásukban és fenntartásukban. E kórképek közé tartoznak a gyulladásos bélbetegségek (Crohn-betegség, colitis ulcerosa), a Wegener-granulomatosis, az ANCA-asszociált vasculitisek (ANCA: antineutrophyl cytoplasmaticus antitest), a nagyérvasculitisek, a psoriasis, a sarcoidosis. Általában e betegségeket az autoimmun kórképek között szerepeltetik annak elle-

nére, hogy a megkívánt kritériumoknak még nem minden vonatkozásban felelnek meg. Várható, hogy ezek egy részéről a jövőben kiderül majd, hogy bizonyíthatóan az autoimmun betegségek közé tartoznak.

Az autoimmun betegségek nomenklatúrájával kapcsolatos néhány ellentmondásra szeretném a figyelmet felhívni.

Gyakran használják az úgynevezett *overlap* (átfedés) megjelölést, ez általában két vagy több autoimmun kórkép társulását jelenti. Véleményem, hogy helyesebb az adott autoimmun betegségek társulásáról szólni, és csak meghatározott esetekben célszerű átfedésről beszélni (3). Miután az autoimmun betegségek gyakran társulnak egymással, így ilyen esetekben felesleges és félreérthető primer és szekunder autoimmun betegségekről beszélni. A Sjögren-betegség legtöbbször önmagában áll fenn, de sokszor társul rheumatoid arthritishez, SLE-hez, a pajzsmirigy autoimmun betegségeihez; miután a társuló Sjögren-kórkép lényegében nem különbözik az úgynevezett primer Sjögren-kórtól, így logikus, hogy nem szekunder Sjögren-szindrómáról, hanem társuló autoimmun betegségről írunk (3, 4).

Az egymással társuló autoimmun betegségek esetében az időbeliséget, a társulások sorrendjét jórészt az adott, konkrét betegségek fellépésének szokásos átlagos ideje szabja meg. (A Sjögren-kór ezért legtöbbször már valamilyen meglévő poliszisztémás betegséggel társul.)

Nem egységes az irodalom az autoimmun betegségek mint szindrómák megítélésében sem. Úgy gondolom, nem követünk el hibát, ha az eddig használt nomenklatúrát alkalmazzuk, még akkor is, ha tudjuk, hogy az egyes konkrét autoimmun betegségek fenotípusa meglehetősen variábilis, és az egyes kórképeken belül alcsoportokat alakítottak (vagy alakítanak majd) ki, s így gyakorlatilag valamennyi autoimmun betegség szindromatológiai alcsoportokból áll össze.

A fent felsorolt feltételek teljesítése által válik tehát egy kórkép elfogadottan autoimmun eredetűvé. A posztulátumok szigorúak, ennek ellenére ma összesen több mint 80 konkrét autoimmun betegség ismert. A leggyakoribb autoimmun betegségeket az 1. táblázatban tüntettem föl.

Ismertek olyan kórképek – például a krónikus autoimmun urticaria vagy a gluténszenzitív enteropathia –, amelyekben az autoimmunitás csak bizonyos feltételek, megfelelő körülmények között tud kialakulni. A krónikus idiopathiás autoimmun urticaria az IgE-t kötő Fc-receptor α -lánc elleni autoantitestek következtében akkor manifesztálódik, ha a receptor nem köt IgE-t (5–7).

A kondicionális típusú autoimmun enteropathia a transzglutamináz elleni autoimmun reakció, hiszen akkor alakul ki, illetve akkor áll fenn, ha tartós a glutén- (gliadin-) fogyasztás; ennek hiányában – gliadinmentes táplálkozás esetén – a betegség megszűnik. Az egyes konkrét autoimmun betegségek patogenezisének pontosabb ismerete, a külső feltételek precízebb felderítése az úgynevezett egyéb kondicionált autoimmun kór-

1. TÁBLÁZAT

A leggyakrabban előforduló autoimmun betegségek

Alopecia (areata, universalis)
 Anaemia perniciosa (autoimmun gastritis)
 ANCA-asszociált vasculitisek
 Antifoszfolipid-szindróma
 Autoimmun carditisek (rheumás myocarditis)
 Autoimmun krónikus urticaria
 Autoimmun cytopeniák (ITP, AIHA)
 Autoimmun hepatitisek
 Autoimmun hólyagos bőrbetegségek
 Autoimmun thyreoiditisek
 Autoimmun uveitisek
 Basedow–Graves-betegség
 1-es típusú diabetes mellitus
 Glomerulonephritisek (Goodpasture-szindróma)
 Gluténszenzitív enteropathia
 Guillain–Barré-szindróma
 Kevert kötőszöveti betegség
 Myasthenia gravis
 Polymyositis-dermatomyositis
 Progresszív szisztémás sclerosis
 Psoriasis
 Rheumatoid arthritis
 Sclerosis multiplex
 Szisztémás lupus erythematosus
 Sjögren-betegség

A felsorolt betegségek (betegségcsoportok) jórészt magukba foglalják az Egyesült Államokban elfogadott és epidemiológiai adatokkal bizonyított 24 leggyakoribb autoimmun betegséget is. A betegségcsoportok különböző entitásokat foglalhatnak egybe.

képek – például a gyógyszerek indukálta autoimmunitás stb. – számát is növelni fogja (5).

Mindemellett emelkedik az autoimmun betegségek száma; ha nem is rohamos gyorsasággal, de újabb és újabb kórállapotról bizonyosodik be annak autoimmun eredete. Gondoljunk az ALPS-re (az autoimmun lymphoproliferatív szindrómára), az APECED-re (autoimmun poliendokrin candidiasis ectodermalis betegségre), az IPEX-re (immundiszregulációs poliendokrin enteropathia, X-hez kötötten); ezek viszonylag újabb – bár ritka –, az etiopatogenetikai okok miatt nagyon izgalmas kórképek (8–10). A kevésbé ismert autoimmun kórképek között itt említhetjük az autoimmun alopeciát (11), az autoimmun pancreatitist, prostatitist és cystitist, de kiemelhetjük az autoimmun antifoszfolipid-szindrómát is.

Az autoimmun betegségek egy csoportja speciális feltételek (a magzat fejlődése) között jön létre; ezek a neonatalis autoimmun betegségek – neonatalis SLE, immunthrombopenia, Basedow–Graves-kór, myasthenia gravis –, többségükben átmenetiek, és amikor az anyai autoantitestek eltűnnek az újszülött szervezetéből, megszűnnek.

Amikor tehát autoimmun betegségről beszélünk, akkor feltételezzük vagy tudjuk, hogy az immuntolerancia – primeren az immunszisztéma regulációs zavara következtében – oly mértékben károsodik, hogy a saját antigénkészlet célpontként szerepel. Az autoimmun

betegségek nagy csoportját ezek az idiopathiás primer autoimmun kórképek jelentik. Ugyanakkor tudnunk kell, hogy vannak egyéb patológiás folyamatok (idült gyulladások), amelyekbe autoimmun reakciók léphetnek be, és tehetik teljessé a patológiai képet. Természetesen ezeket a másodlagosan csatlakozó autoimmun reakciókat nem tekinthetjük autoimmun betegségeknek.

Epidemiológiai adatok

Növekszik-e valójában az autoimmun betegek száma? Igen. Elsősorban azért, mert a jobb diagnosztika miatt több beteget ismernek föl; az eredményesebb terápia miatt jobbak a túlélési lehetőségek is.

A debreceni III. Sz. Belgyógyászati Klinika tekintélyes számú betegeinek adatai alapján azt az általános következtetést fogalmazhatjuk meg, hogy a betegségeket hamarabb ismerik föl, de még most sem ritka, hogy csúszik a korrekt diagnózis ideje. Ez utóbbi leginkább a primer szisztémás vasculitisekre, a polymyalgia rheumaticára és a korai tüneteket adó, úgynevezett nem differenciált collagenosis (NDC) eseteire vonatkozik (12).

Az újabban felismert és bizonyítottan elfogadható autoimmun betegségek – valamint a fent említettek – miatt is nő az autoimmun betegek száma, de abszolút értelemben is növekedés észlelhető.

A nemzetközi epidemiológiai adatok azt mutatják, hogy a jól ismert atópiás-allergiás megbetegedések száma drasztikusan emelkedik, s ezt az autoimmun betegségek egy szerényebb, de határozott növekedése kíséri. Ez jól megfigyelhető a fejlettebb életszínvonalú országokban, elsősorban a fiatalkori autoimmun diabetes mellitus, a sclerosis multiplex és a Crohn-betegség incidenciájának emelkedésében (13).

Nincsenek pontos adataink az autoimmun betegségek előfordulási gyakoriságáról, de a nemzetközi prevalenciastatisztikák is meglehetősen hiányosak. Az Amerikai Egyesült Államokban a 24 leggyakoribb autoimmun betegség prevalenciáját – az 1996-os évben – 3,2%-ban adták meg (14). A mintegy 80 autoimmun betegség előfordulását 5–8% közöttire becsülték. Az Amerikai Egyesült Államokban a daganatos betegek száma kilencmillió, a szívbetegé száma körülbelül 22 millió; az elmúlt években mindkét betegségecsoportban csökkenés tapasztalható, ez nem mondható el az autoimmun betegségekről (15, 16).

Saját adataink alapján mi is arra a következtetésre jutottunk, hogy a magyar lakosság hozzávetőleg 5-6%-a szenved valamilyen autoimmun betegségben. A becsült hazai 400-500 ezer beteg óriási egészségügyi, társadalmi és szociális gondot jelent (17, 18).

Az autoimmun betegségek között feltűnő aránytalanságok fordulnak elő a nemi megoszlásban. A női

nem aránya SLE, kevert kötőszöveti betegség, progresszív szisztémás sclerosis, Sjögren-szindróma esetén közel 90%-os, a pajzsmirigy autoimmun betegségében mintegy 80%-os, sclerosis multiplexben és myasthenia gravisban körülbelül 60–75%-os. A sarcoidosisban, gyulladásozós bélbetegségben, 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedőknél közel azonos a két nem előfordulási aránya, spondylitis ankylopoetica esetén viszont férfi dominancia figyelhető meg (15, 19).

Ismertek azok az adatok, amelyek az autoimmun betegség egyes faji és etnikai csoportok közötti előfordulási különbözőségeire, megoszlási eltéréseire mutatnak rá. Így többek között az afroamerikaiak között jóval gyakrabban fordul elő SLE-megbetegedés, szemben az európai bevándorlókkal. Ugyanakkor az európai származású amerikaiak között gyakoribb a sclerosis multiplex és az 1-es típusú diabetes mellitus. Egyes amerikai népcsoportok között feltűnő arányban fordul elő a progresszív szisztémás sclerosis; a dél-amerikai népcsoportban (Brazília) a pemphigus foliaceus előfordulása sokszorosan gyakoribb más területekhez képest. Az ázsiai származású amerikaiak között Hawaiiiban jóval ritkábban fordul elő 1-es típusú diabetes mellitus és sclerosis multiplex, mint az Egyesült Államokban élő ázsiaiak között (15).

Ezek a kiragadott adatok is egyértelműen arra utalnak, hogy az autoimmun kórképek poligénes multifaktoriális betegségek. Ennek megfelelően komplex és heterogén genetikai és környezeti tényezők alakítják ki azt az immunregulációs zavart, ami az autoimmun betegségek képében jelenik meg. A genetikai és környezeti faktorok eltérhetnek az egyes népcsoportoknál, sőt, azon belül is, bizonyos mértékben az egyes betegek esetében is; ez eredményezi a klinikumban megfigyelhető nagyfokú variabilitást. Ebből következik, hogy az autoimmun betegségeket jellemezhető epidemiológiai, genetikai adatokat a hazai betegpopulációra lebontottan kell tudni, hiszen az egyénre szabott kezelés és gondozás csak ennek birtokában képzelhető el.

Az autoimmun kórképek idült természetű betegségek, változó szervi, szöveti, sejtértintettséggel, általában az életminőséget erősen korlátozó kórlefolyással és korábbi elhalálózással járnak. Az autoimmun betegségben szenvedők ellátása, kezelése, gondozása a progresszív ellátási szisztéma valamennyi szintjétől speciális szakmai felkészültséget igényel, az alapellátástól az egyetemi klinikákig. A növekvő előfordulási arányú autoimmun betegségeket mindinkább a modern orvostudomány, a jelen egészségügyi ellátás igazi kihívásának tekintik szerte a világon, hiszen az említett 5-6%-os prevalenciájával szorosan követi a preventív intézkedések következtében mérsékeltlen csökkenő számú szív- és daganatos betegségeket.

Etiológiai tényezők

Az immunszisztéma elsőrendű feladata az ember antigénkészletének védelme: megakadályozni a veszélyes idegen – főleg mikrobiális kórokozók – antigének,

Nem tekinthető autoimmun betegségnek a klinikai következmények nélküli szerológiai pozitívítások, az autoantitestek jelenléte önmagukban.

továbbá a veszélyes saját – necrosis, gyulladással képződő – antigének és az alloantigének beépülését, túlélését. Tehát immunogénként kell kezelnie és tönk-re kell tennie ezeket a veszélyes antigéneket úgy, hogy minél kisebb kárt okozzon a gazdaszervezet számára, vagyis tolerálja saját antigénkészletét.

Az emberi immunszisztéma a törzsfejlődés során strukturálisan és funkcionálisan úgy fejlődött, hogy ennek a feladatának eleget tegyen. Immunrendszerünk igen komplex és jól szabályozott rendszert alkot; alapvető működési elemei:

- a veleszületett germline által kódolt, úgynevezett *innate* (veleszületett) immunitásért felelős rész: ez biztosítja a gyors védekezést, főleg a mikrobiális ágensekkel szemben;

- az adaptív immunitás a specifikus – antitestes B-sejtes, valamint az antigénspecifikus T-sejtes – immunvédekezést szolgáltatja. Az adaptív immunitás a szomatikus génátrendeződés révén alakítja ki az adott antigéneket felismerő T- és B-sejt receptorkészletét, ez az immunitás tehát szerzett, jellemző rá a nagyfokú specificitás, az emlékezés, a memória.

A veleszületett és az adaptív immunitás egységes funkcionális egészet képez, a szoros kapcsolatot döntően az antigén-bemutató dendritikus sejtek képviselik. Fiziológias működésük, hogy a veszélyes antigéneket immunogénként kezeljék és védekezzenek velük szemben, de élettani együttműködésük következménye a centrálisan és perifériásan kialakuló, aktívan és folyamatosan örökődő immuntolerancia is, ami biztosítja, hogy a saját antigénkészletét tolerálja, vagyis tolerogénként kezelje (20).

A centrális és perifériás immuntolerancia fogalomkörébe tartozó komplex szabályozási rendszer gátolja meg az autoreaktív T-sejtek reaktivitását az antigénekkal. Ennek a szabályozásnak alapvető elemei: a thymusban bekövetkező T-sejt-érés, a nagy reakciókészségű T-sejtek deletiója, továbbá a perifériára – a másodlagos immunszervekhez – kijutott autoreaktív T- és B-sejtek toleráns állapotát biztosító úgynevezett ignorancia, az editálás, az anergia és a deletióhoz vezető apoptózis indukciója az autoantigénekkal való találkozások alkalmából. Az egészséges egyén fiziológias immunreaktivitását eredményező immunológiai toleranciájának kialakításához – az említettek mellett – alapvetően hozzájárulnak a szabályozó T-sejtek, így a CD4+CD25+, IL-10-et termelő Tr1-sejtek, TGF- β -t termelő Th3-sejtek, természetes ölő (natural killer, NK-) T-sejtek és egyéb humorális és sejtes mechanizmusok (21).

Az autoimmun betegségek etiopatogenetikai hátterét a fiziológias immuntolerancia valamilyen szinten jelentkező zavara, a fenti regulatív sejtek diszharmóniája képezi. A szabályozási rendellenességet genetikai, hormonális és környezeti tényezők kölcsönhatásai idézik elő.

A genetikai háttér tisztázása miatt eddig jórészt a hagyományos genetikai módszereket felhasználva család- (ikrek, testvérek) és populációs genetikai kutatásokat végeztek, valamint az MHC-I, -II, -III-rendszer kapcsolatának felderítésére irányultak. Korán ismertté vált,

hogy az autoimmun betegségek genetikai kapcsolata szoros, ez egyértelműen tükröződik az ikrek és a testvérek adataiban. Egyértelművé vált az egyes HLA-antigének és betegségek közötti kapcsolat, továbbá az, hogy ezek a kórképek a poligénes multifaktoriális betegségek csoportjába tartoznak, és a HLA-antigének mellett egyéb gének szerepe is bizonyítható. A poligénes jelleg a genetikai vizsgálatok módszertani kivitelezését is bonyolította. Az eddigi genetikai vizsgálatok döntően az egyes autoimmun betegségek genetikai meghatározottságának mértékét bizonyították; azt azonban még nem tudjuk, hogy konkrétan milyen gének, milyen elváltozása, milyen funkcionális sajátossággal és milyen mértékben járulnak a betegség kiváltásához.

Tudjuk, hogy vannak „érzékeny” felelős gének és protektív gének. Sok esetben azt is tudjuk, hogy milyen locuson, kromoszómaszakaszon található ezek az úgynevezett kandidáns gének, de végső identifikálásuk még nem történt meg. A humán genom fokozatos felnyitása mind több konkrét ismerettel jár; ehhez a megfelelő módszerek – így a csiptechnikákkal végzett mikroarray-DNS-nukleotid vizsgálatok a szimultán bekövetkező génexpressziók analízisével – felgyorsították a felelőssé tehető gének azonosítását és azok konkrét pozicionálását (22–24).

Milyen klinikai tapasztalatok magyarázatához várunk válaszokat a genetikai háttér lassan feltáruló sajátosságától?

Az autoimmun betegségek általában – és különösen a poliszisztémás betegségek klinikai lefolyása, szervi érintettsége, fenotípus- és prognosztikai sajátosságai – igen nagy változatos-ságot mutatnak (minden eset egyedi), ez a nagyfokú genotípus-variációkkal magyarázható. Az autoimmun betegségek kialakulása, kezdete ugyancsak magán viseli a betegség poligénes multifaktoriális jellegét. A klinikai immunológia a genomkutatásokról azt várja, hogy nyújtson segítséget az autoimmun betegségben szenvedők egyedi kórlefolásának monitorozásához, valamint azt, hogy a prediktív molekuláris medicina eszközeivel egy adott autoimmun betegséget jelző hajlamot korán ismerjünk föl.

Ugyanakkor, amikor hangsúlyozzuk a genetikai tényezők jelentőségét, figyelembe kell venni, hogy az autoimmun betegség előfordulási aránya még egyiptéjű ikrek esetében sem több 25–50%-nál. Nem szabad tehát figyelmen kívül hagyni a környezeti tényezők, főleg az infektív ágensek etiopatogenetikai szerepét. Az egyes exogén tényezők között említett mikrobiális faktorok mellett ki kell emelnünk az egyéb kémiai anyagok, vegyszerek és főleg gyógyszerek betegségprovokáló hatását.

Az
autoantitestek
egy része
fiziológias
feladatokat
lát el.

A genom-
kutatásokról azt
várjuk, hogy
a prediktív
molekuláris
medicina
eszközeivel
egy adott
autoimmun
betegséget jelző
hajlamot korán
ismerjünk föl.

Az autoimmun betegségek patomechanizmusa

A több mint 80 autoimmun betegség patomechanizmusa valójában csak konkrétan az egyes betegségekre vonatkoztatva értelmezhető. Itt csak néhány új adatot ismertetek, valamint egy-egy általánosabb megállapítást rögzítetek.

Az autoimmun betegségek egyik csoportjában domináns szerephez jutnak az autoantitestek, ezek a 2. táblázatban láthatók.

Meg kell jegyezni azonban, hogy az autoantitestek patogén (citotoxikus immunkomplex) jelentősége mellett ezekben a betegségeken is kimutatható a T-citotoxikus (CD8-pozitív) sejtek, illetve a Th1-sejtek (cito-

kintermelés) közvetlen destruktív szerepe. Az a korábbi megállapítás, hogy a Th2-sejtek dominanciája érvényesül a humorális (autoantitestes) autoimmun betegségeken, így például SLE-ben – részben az SLE-s egérmódellekben, részben az SLE-ben szenvedő betegek adatai alapján – módosult: a Th1-sejtek jelentősége itt is hangsúlyozottabbá vált.

Az úgynevezett szervspecifikus autoimmun betegségek patomechanizmusát korábban szinte kizárólagosan a Th1-sejtekre mint effektorsejtekre vezették vissza. Vitathatatlan a Th1-sejtek fontos, jelentős szerepe; azonban ezekben

az esetekben is bizonyítható az autoantitestek komplemen- vagy ADCC-mediált reakciók citotoxikus hatása (2).

Az autoimmun betegségeken tehát az autoantigén-specifikus T-sejtek és az autoantitestek kölcsönösen idézik elő az autoantigént hordozó sejtek, szervek destruáló károsítását. A két effektorrendszer – a celluláris és a humorális – hatása egymáshoz viszonyítottan betegségenként, a folyamat időbeliségének függvényében is változhat.

Az autoimmun betegségek csoportosítása

Az autoimmun betegségek leginkább elfogadott csoportosítása még ma is a poliszisztémás és a szervspecifikus betegségekre való bontás. Korábban ismételtlen kifejtettem véleményemet e klasszifikációval kapcsola-

latban, amelynek alapját a megtámadott autoantigén természetére és az autoimmun gyulladás kiterjedtségére vonatkoztatták (3). Miután az irodalom ezt széles körben elfogadta, használjuk, attól függetlenül, hogy pontosan tudnánk a két csoportot definiálni; tehát tudjuk a klasszifikáció ellentmondásait, de főleg oktatási céllal továbbra is alkalmazhatjuk, azzal a kiegészítéssel, hogy a poliszisztémás és szervspecifikus csoportosítás mellett a sejt- és szövetspecifikus autoimmun betegség elkülönítése is indokolt.

A jelenlegi autoimmun betegségek klasszifikációjával szemben mind több kifogás merül fel, főleg abban az értelemben, hogy a mostani csoportosítás nem utal az oki tényezőket előidéző, valódi immunológiai regulációs zavarokra. Tudnunk kell azt is, hogy ennek az elvárásnak (az etiopatogenezis hézagossága miatt) a szakma még nem tud megfelelni, és csak remélhető, hogy minden egyes autoimmun betegségre a jellemző konkrét oki tényezők ismertek lesznek, és akkor reálisabb betegségcsoportosítás alakítható ki.

Ugyanakkor természetesen törekedni kell arra, hogy a konkrét autoimmun betegségeken belül a klinikopatológiai fenotípus figyelembevételével egymástól jól elválasztható betegségcsoportokat hozzunk létre.

Az autoimmun betegségek lefolyása

Az autoimmun kórképek általában krónikus lefolyású, legtöbbször progrediáló természetű betegségek. Sokszor mutatnak hullámzó aktivitást; a szervezet adott szerveit, szöveteit, sejtjeit elpusztító gyulladásos folyamattal, funkciókárosítással jellemezhető.

A közel nyolcvan konkrét autoimmun betegségről összesítetten természetesen nem formálható vélemény, csupán egy-egy általánosítás felvetésére van reális lehetőség. Egyébként minden egyes autoimmun betegség, annak keletkezési, lefolyási-prognosztikai sajátosságai az adott konkrét betegségen belül jellemezhető.

Mennyi idő alatt alakulhat ki egy konkrét autoimmun betegség? A kérdés gyakorlatilag nem válaszolható meg, csak általánosságokat lehet megfogalmazni. Fogadjuk el, hogy az egyes konkrét autoimmun kórképek patogenezisében a poligénes genetikai hajlam meghatározó érzékenységet jelent, ez egyéb multifaktoriális endogén (hormonális) és külső tényezőkkel kiegészülve képezi az alapot, hogy a patológiás autoimmunitás elindulhasson. Pillanatnyilag a genetikai hajlamot meghatározó érzékenységi gének, polimorfizmusok sem pontosan ismertek ahhoz, hogy komolyabb rizikócsoportok felállítására adhatnának lehetőséget, legfeljebb a pozitív családi anamnézis (szülők-testvérek autoimmunbetegség-érintettsége) segíthet a nagyobb kockázat valószínűsítésekor.

Minek alapján mondható, hogy az autoimmun betegségek kialakulásához esetleg huzamosabb idő szükséges? Nemritkán találkozunk olyan betegekkel, akik a poliszisztémás autoimmun betegségek kritérium-tünetét ugyan nem érik el, de fennálló panaszai, tünetei és a kimutatható tartós immunológiai abnorma-

A poliszisztémás és szervspecifikus csoportosítás mellett a sejt- és szövetspecifikus autoimmun betegség elkülönítése is indokolt.

2. TÁBLÁZAT

Autoantitestek által kiváltott autoimmun betegségek

Autoimmun thrombocytopenia
Autoimmun haemolyticus anaemia
Myasthenia gravis
Basedow-Graves-betegség
Pemphigus vulgaris

litások alapján előfázis-betegségről, nem differenciált collagenosistról (NDC) beszélhetünk. E betegek sorsának nyomon követésével kiderül, hogy egy-két éven belül mintegy 20–30%-uknál definitív klasszikus poliszisztémás betegség alakul ki (12).

Tapasztalatunk alapján ismételten hangot adtunk annak, hogy az autoimmun betegségek gyakorta társulnak egymással. Ez a társulás a poliszisztémás, a szervspecifikus kórképeken belül jön létre, de nem tartozik a ritkaságok közé, hogy a poliszisztémás betegség szerv- és sejtspecifikus autoimmun betegséggel társul (3). Tehát egy már fennálló autoimmun betegség fokozott rizikót jelent egy újabb patológiás autoimmunitás fellépése szempontjából. Gyakran észlelhető, hogy SLE-ben szenvedő betegen egy idő múlva Sjögren-szindróma lép fel, de ez figyelhető meg az MCTD és a Sjögren-szindróma, a reumatoid arthritis és a Sjögren-szindróma társulásakor; a felsorolt esetekben gyakori az autoimmun thyreoiditis, máskor pedig a Graves-Basedow-kór kapcsolódása is (3).

Meggyógyulhat-e az autoimmun betegségben szenvedő beteg, vagy megszűnhet-e véglegesen a betegség? A feltett kérdésre nem könnyű válaszolni. Amennyiben elfogadjuk azt, hogy minden autoimmun betegség hátterében jelentős szerepet játszanak a – pillanatnyilag nem változtatható – genetikai tényezők, érthető, hogy az autoimmun betegség általában nem szűnik meg. Azonban ez a kérdéskör nem ennyire egyértelmű. Vannak ugyanis olyan átmeneti jellegűnek tartható kórképek, amelyek megszűnnek, és esetleg nem ismétlődnek: ilyen a reumás láz, a reumás carditis és polyarthritis. Annak ellenére, hogy a genetikai hajlam ezeknél a betegeknél természetesen megmarad, nem szükségszerű, és többségében megelőzhető a recidív carditis fellépése. Azokban az autoimmun betegségekben, amelyekben az exogén tényezők betegséget kiváltó szerepe meghatározó jelentőségű, ott a provokáló, indukáló faktorok – infektív ágensek, gyógyszerek, vegyszerek – eliminálása eredményezheti a betegség folyamatának megszakítását. Természetesen ezekben az esetekben is fennáll az adott konkrét betegség ismételt fellépésének a lehetősége.

Más a helyzet a tranzitorikus autoimmun betegségek, a neonatalis autoimmun kórképek esetében. Ezekben az autoimmun beteg anya autoreaktív effektor T-sejtjei és leginkább patogén autoantitestjei transzferálásával jönnek létre a destruktív szöveti károsodások. A neonatalis autoimmun betegségek átmenetiek, az anyai autoantitestek eliminálódását követően elmúlnak. Ezek az újszülöttek későbbi sorsukat illetően lényegében nem vagy alig különböznek a testvéreiktől; fennáll a nagyobb rizikó az autoimmunitásra, de ez jóval kisebb kockázatot jelent, mint a monozigóta ikrek esetében.

Az autoimmun betegségeket általában idült, progresszív kimenetelű, sokszor hullámzó lefolyású kórképekként jellemeztem. Általában nem szűnnek meg; aktivitásuk mérséklődhet, változhat; a szervi következmények, szövettani elváltozások típusai módosulhatnak. Az adott konkrét betegségen belül viszont az egyes betegek kórlefordulása igen nagyfokú változatos-

sággal jellemezhető. A hullámzó lefolyást mutató poliszisztémás betegségek (SLE, MCTD, DM/PM, vasculitisek) az adekvát terápia következtében hosszú időre inaktív állapotba kerülhetnek, amikor aktuálisan nincsenek meg a betegségmeghatározó kritériumok. Ez természetesen nem azt jelenti (miután korábban fennálltak az SLE kritériumai), hogy a beteg az adott állapotban nem szenved SLE-ben. Sajnos a kérdés ilyenkor is az, hogy meddig tart az úgynevezett SLE-mentes periódus? A kérdés mélyebb értelme persze az, hogy meggyógyulhat-e egy SLE-ben vagy egyéb autoimmun betegségben szenvedő beteg? Milyen válasz adható erre? Az SLE-t alapul véve is vannak olyan körülmények, amikor tartós vagy végleges gyógyulásról beszélhetünk. Ez azoknál a betegeknél figyelhető meg, akiknél nagy szerepet játszanak az exogén kiváltó provokáló tényezők, és (ezek) eliminálhatók. Alapjában ilyen „külső” tényező az anyától kapott anti-DNS, a hidantoinok, a hidralazinok, a prokainamid és más exogén faktorok. Amennyiben ezek a külső provokáló tényezők kiiktatódnak, úgy legtöbbször az így kiváltódott SLE is megszűnik, és nem lép fel újra. Abban az esetben viszont, ha a genetikai hajlam olyan határfokkal befolyásolja az immunológiai szabályozást, hogy az önmagában is az immunológiai tolerancia elvesztésével jár, ami az SLE patomechanizmusához vezet, akkor ilyen esetekben is újra felléphet a betegség.

Jelenleg tehát azt mondhatjuk, hogy ritkán egy SLE-típusú autoimmun betegség is meggyógyulhat, de ezt a „beteg” életében véglegesen kimondani nem lehet, mert a genetikai hajlam megmarad, és annak pontos megítélésére egyelőre megfelelő módszerek nem állnak rendelkezésre. Ebből következik tehát, hogy ha egyszer a megfelelő kritériumok figyelembevételével felállítottuk az SLE vagy egyéb autoimmun kórkép diagnózisát, azt a diagnózist akkor is fenn kell tartani, ha aktuálisan hiányoznak az adott betegség klinikai tünetei.

Azokban az autoimmun betegségekben, ahol az autoimmunitás, vagyis a saját antigénstruktúrával szembeni immunológiai támadás kialakulásának folyamata jobban ismert, ott a gyógyulást eredményező terápiás beavatkozás lehetősége is inkább adott. Példaként említhető a gluténszenzitív enteropathia, a coeliakia. Autoantitestek és autoreaktív T-sejtek a bélben és a bőrben autoimmun – citotoxikus – reakcióban támadják az autoantigénként szereplő szöveti transz-glutaminázt. Amennyiben a gliadinbevitel megszűnik, úgy a betegség végleg elmúlhat.

Az autoimmun betegségek progressziója

A poligénes, multifaktoriális betegségekre – és így minden egyes autoimmun betegségre – a fenotípus igen nagyfokú változékonysága jellemző; ez megnyilvánul

Az autoimmun
betegségek
nagyon
szeszélyesek,
nehezen
kiszámíthatók.

az egyes kórképeken belüli klinikai vonatkozású heterogenitásban: szervi érintettségek, progresszivitás, súlyosság, aktivitás, reagálás a terápiára stb. Ennek megfelelően a kórlefolys sajátosságát az egyes konkrét autoimmun betegségekre lebontottan lehet és szükség-szerű tárgyalni, itt is figyelembe véve a fenotípusbeli variabilitást. E közleményben csak néhány általánosítható tanulságot szeretnék megemlíteni.

Az autoimmun betegségek nagy általánosságban idült progrediáló betegségek, sokszor hullámzó (aktív-inaktív) lefolyást tanúsítva. A progresszió megnyilvánulhat az adott betegség célpontját (célpontjait) jelentő struktúra (szerv, szövet, sejt, sejtalkotó) fokozatos vagy felgyorsult károsodásában – vese, idegrendszer, harántcsíktolt izomzat stb. – vagy új célpontok támadásában.

A klinikai progresszió hátterét jelentő és magyarázó autoimmun reakciók intenzitása és irányultsága változhat. Az idő előrehaladtával felszaporodnak a memória-autoreaktív effektor T- és B-sejtek; ezek a korai betegségfázis naiv T- és B-sejtjeihez képest intenzívebb effektorfunkció kifejtésére képesek, könnyebben aktiválódnak, és sajnos mindinkább refraktérré válnak a tolerogén irányú belső szabályozások átmeneti terápiás helyreállítására.

Az immunológiai értelmű progresszió bekövetkezhet úgy is, hogy az autoimmun reakciók irányultsága kiterjed, az immunrendszer új antigének-epitopok elleni támadást indíthat el. Ez a terjeszkedés (spreading) kapcsolatban állhat a korábbi, már célpontot jelentő autoantigén-struktúrával, s így a klinikai következmények az alap-, már meglévő betegség fenotípus-sajátosságait változtatják. Nemritkán az autoimmun folya-

mat új antigénstruktúrákkal szemben indíthat autoimmun reakciót, és ennek következtében a már meglévő konkrét betegség új típusú autoimmun folyamattal egészül ki.

Az autoimmun betegségek kórlefolysának tárgyalása során figyelembe kell venni, hogy milyen a kapcsolat az egyéb betegségtípusokkal, így a daganatos, az infekciós és az atópiás kórképekkel. Most csak egy problémakört említek: az autoimmun, így a poliszisztémás kórképekkel a betegek ma már jóval tovább élnek, a terápiás lehetőségekkel meg tudjuk gátolni a betegek akut immunológiai reakciók miatti elvesztését. SLE-ben szenvedő betegeink nagyobb része megéli betegsége 20 éves fennállási idejét, sajnos ekkor viszont sokszor olyan cardiovascularis szövődmények lépnek fel, amivel szemben nehéz a védekezés.

Az autoimmun betegségek kórlefolysával kapcsolatban elmondottak a kórképek többségével kapcsolatban igazak, de – s ezt ismét hangsúlyozni szeretném – e betegségek nagyon szeszélyesek, nehezen kiszámíthatók, és időnként a nagy szakmai tapasztalatú szakemberek is meglepetésekkel regisztrálják a kórlefolys. Nem hangsúlyozható eléggé, hogy minden egyes beteget az individuális genetikai és környezeti sajátosságai által meghatározott mivoltában lehet és kell tanulmányozni, kezelni, gondozni, értékelni. Ritkábban ugyan az autoimmun betegségben szenvedők kórállapota javulhat, sőt, meg is szűnhetnek a tünetek az idő előrehaladtával – főleg akkor, ha a betegség kiváltásában külső, exogén tényezők játszottak nagy szerepet. A kórlefolys végső megítélésében ilyenkor is legyünk óvatosak, hiszen a genetikai adottság miatt továbbra is fennáll a recidíva, a relapsus veszélye.

IRODALOM

1. Matzinger P. Essay 1: The danger model in its historical context. *Scand J Immunol* 2001;54:4-9.
2. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001;345(5):340-50.
3. Szegedi Gy. Az autoimmun betegségek csoportosításának és társulásának problémái. *Magyar Belorv Arch* 1998;4:233-6.
4. Zehner M. Klinikai és immunológiai sajátosságok vizsgálata primer és szekunder Sjögren-szindrómában. MTA kandidátusi értekezés. 1990.
5. Irianyi B, Aleksza M, Antal-Szalmás P, Sipka S, Hunyadi J, Szegedi A. Cytokine production of CD4+ and peripheral T lymphocytes in patients with chronic idiopathic urticaria. *Act Derm Vener* 2002;82:249-53.
6. Miescher SM, Horn MP, Pachlopnik JM, Baldi L, Vogel M, Stadler BM. Natural anti-FcεR1α autoantibodies isolated from healthy donors and chronic idiopathic urticaria patients reveal a restricted repertoire and autoreactivity on human basophils. *Human Antibodies* 2001;10:119-26.
7. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcεR1α Autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. *J Clin Invest* 1998;101:243-51.
8. Ramsdell F, Ziegler SF. Transcription factors in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2003;15:718-24.
9. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997;17:393-8.
10. The Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* 1997;17:399-403.
11. Kalish RS, Gilhar A. Alopecia areata: autoimmunity – the evidence is compelling. *JID Symposium Proceedings* 2003;8:164-7.
12. Bodolay E, Szegedi Gy. Nem differenciált collagenosisban szenvedő betegek öt éves követésével nyert megfigyelések: 578 beteg klinikai és immunszerológiai sajátossága, kórlefolys, terápia. *Orv Hetil* 2002;143(5):229-33.
13. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347(12):911-20.
14. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84(3):223-43.
15. Rose NR. Autoimmune disease 2002: an overview. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:1-4.
16. Walsh SJ, Rau LM. Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States. *Am J Pub Hlth* 2000;90(9):1463-6.
17. Szegedi Gy. A patológiai autoimmunításról mint az immunológia igazi kihívójáról. *Magyar Tudomány* 2003;4:488-96.
18. Tamási L, Dézsi Á, Sonkoly I, Kiss E, Balázs Cs, Szegedi Gy. Immunpatológiai betegségek epidemiológiai vizsgálata Hajdú-Bihar megyei lakossági mintában. *Orv Hetil* 1987;128(40):2101-5.
19. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001;2(9):777-80.
20. Goodnow CC. Pathways for self-tolerance and the treatment of autoimmune diseases. *Lancet* 2001;357:2115-21.
21. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;299:1057-61.
22. Moser KL, Gaffney PM, Grandits ME, Emamian ES, Machado DB, Baechler EC, et al. The use of microarrays to study autoimmunity. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:18-22.
23. Alarcón-Riquelme ME, Prokunina L. Finding genes for SLE: complex interactions and complex populations. *J Autoimmunity* 2003;21:117-20.
24. Maas K, Chan S, Parker J, Slater A, Moore J, Olsen N, et al. Cutting edge: molecular portrait of human autoimmune disease. *J Immunol* 2002;169:5-9.