

## 2 TULEHDUS JA PARANEMINEN

### TULEHDUKSESTA YLEISESTI

- I. INFLAMMAATIO
  - A. Tulehdusreaktion tarkoituksena on saattaa tulehdussoluja, nestettä ja plasman proteiineja verenkierrasta kudokseen.
  - B. Jaetaan akuuttiin (neutrofiilit pääroolissa) ja krooniseen (lymfosyytit pääroolissa) tulehdukseen. (Kuvat 2.1.1. ja 2.1.2)

### AKUUTTI INFLAMMAATIO

- I. PERIAATTEET
  - A. Edeema ja neutrofiilit kudoksessa ovat tyypilliset piirteet.
  - B. Akuutin tulehduksen aiheuttaja on yleensä joko infektio tai nekroosi (myös vierasmateriaalit, neoplasia, autoimmuunitaudit ja allergiat).
  - C. Nopeaa (minuutteja/tunteja) ja epäspesifiä, sillä synnynnäinen immunitaetti toimii välittäjänä.
- II. SYNNYNNÄINEN IMMUNITEETTI
  - A. Ennen kuin taudinaiheuttaja voi aiheuttaa immuunivasteen, tulee sen läpäistä ulkoiset suojamme – ihon tai ruuansulatuskanavan/hengityskanavan/virtsan- ja sukuelinten limakalvon.
  - B. Seuraava suojaava järjestelmä on synnynnäinen immunitaetti, joka toimii sekä nopeana suojaajana että hankitun immunitaetin aktivoijana ja ohjaajana.
    - 1. Monosyytit kiertävät veressä; ekstravaskulaarisessa tilassa niistä tulee kudismakrofageja.
    - 2. Kudismakrofagit ovat eri nimisiä eri kudoksissa
      - a. Maksa – sinusoidien Kupfferin solut
      - b. Perna – sinusoidien retikkelisolut
      - c. Imusolmukkeet – sinushistiosyytit
      - d. Iho – Langerhansin solut
      - e. Aivot – mikroglija
  - C. Kudoksissa makrofagit tunnistavat invasoituneiden patogeenien ”vaaramolekyylejä” eli PAMPeja (Pathogen Associated Molecular Pattern) Tollin kaltaisilla reseptoreillaan (TLR), jotka ovat PRReja (Pattern-recognition receptor); monilla muilla immuunisoluilla, kuten dendriittisoluilla ja lymfosyyteillä on myös TL-reseptoreita.
    - 1. LPS (lipopolysakkaridi) on tyypillinen PAMP Gram-negatiivisten bakteerien pinnalla; makrofagien TLR:n koreseptori CD14 tunnistaa LPS:n.
      - a. Patogeeneja, joilla ei ole spesifistä PAMP, voidaan tunnistaa niiden aiheuttamien soluvaurioiden kautta; vaurioituneet solut vapauttavat DAMP (damage-associated molecular pattern).
    - 2. Patogeenin tai vaurion tunnistanut makrofagi lisää fagosytoositoimintaansa ja solukalvonsa MHCII molekyylejä sekä tuottaa IL-1, IL-6, IL-8 ja TNF (tumor necrosis factor); johtuu NfκB-transkriptiotekijän aktivoitumisesta.
      - a. IL-1, IL-8 ja TNF toimivat neutrofiilien saamisessa kudokseen (käydään läpi tarkemmin pian).

- b. IL-6 stimuloi akuutin vaiheen proteiinien synteesiä maksassa (esim. CRP) ja neutrofiilien tuotantoa luuytimessä.
      - ii. Akuutin vaiheen/faasin proteiinit ovat maksan tuottamia proteiineja, joiden pitoisuudet muuttuvat suuresti akuutin tulehduksen aikana verrattuna normaalitilaan.
- D. Arakidonista happoa vapautuu vaurioissa fosfolipidikalvoilta entsyymien fosfolipaasi A2 toimesta, jonka jälkeen siihen vaikuttaa syklo-oksigenaasi- (COX) tai 5-lipoksigenaasientsyymit.
  - 1. COX1 ja COX2 tuottavat prostaglandiineja (PG); COX2 pääasiassa aktivoituu tulehduksessa, kun COX1 toimii jatkuvasti.
    - a. PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> ja PGE<sub>2</sub> välittävät vasodilataatiota (rentouttavat verisuonten sileää lihasta) ja lisääntyntä verisuonten läpäisevyyttä (endoteelisolut supistuvat, jolloin niiden väliin syntyy aukkoja).
    - b. PGE<sub>2</sub> välittää myös kipua ja kuumetta.
    - c. Tromboksaani A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>, pääasiassa COX1 tuottamaa) välittää lisääntyntä verihiutaleiden aggregaatiota sekä verisuonten tonusta, kun taas prostasykliini (PGI<sub>2</sub>) välittää näiden vähenemistä.
  - 2. 5-lipoksigenaasi tuottaa leukotrieeneja (LT)
    - a. LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> välittää vasokonstriktiota, hengitysteiden sileän lihaksen kontraktiota ja limatuotantoa sekä lisääntyntä verisuonten permeabiliteettia.
    - b. LTB<sub>4</sub> on neutrofiilien kemokiini ja aktivoija.
- E. Komplementtijärjestelmä - n. 50 eri proteiinin muodostama systeemi, joka toimii taudinaiheuttajien tuhoamisessa ja kehon puhtaanapidossa sekä viestijänä muille immuunisysteemin osille. Komplementtijärjestelmä tulee aktivoida, ennen kuin se voi toimia.
  - 1. Komplementtijärjestelmän lopullinen toiminta ei riipu sen aktivaatioreitistä, sillä kaikki kolme tietä yhdistyvät C3-vaiheessa johtaen solutuhokompleksin (MAC) muodostumiseen.
    - a. Klassinen reitti
      - i. IgG- tai IgM-luokan vasta-aineet sitoutuvat antigeeneihinsa -> C1 voi sitoutua vasta-aineeseen ja aktivoitua -> Pilkkoo C4 ja C2 muodostaen C4b2b (C3-konvertaasi)
    - b. Oikotie
      - i. Keholle vieraat pinnat, kuten mikrobit, toimivat aktivoijina.
      - ii. C3 pilkkoutuu spontaanisti tai lektiini-/klassisessa reitissä C3b:ksi -> C3b sitoutuu mikrobin pinnalle -> proteiini B sitoutuu C3b:hen -> proteiini D pilkkoo palan proteiini B:stä, mikä jättää jälkeensä molekyylin C3bBb (C3-konvertaasi)
    - c. Lektiniitie
      - i. Patogeenien pinnalla on usein mannoosia, johon mannoosia sitova lektiini (MBL) voi sitoutua -> MASP1 ja MASP2 sitoutuvat MBL:ään muodostaen C1-like complexin -> Kompleksi voi pilkkoa C4 ja C2 muodostaen C4b2b (C3-konvertaasi)
      - ii. MBL:n puutokset ovat melko tavallisia (n. 5% väestöstä), ja ne johtavat varhaislapsuuden hieman lisääntyneeseen infektioalttiuteen, joka korjautuu vasta-ainemuodostuksen käynnistyttyä 1-2 vuoden iässä.

2. C3-konvertaasit pilkkovat C3:a C3a:ksi ja C3b:ksi -> C3b yhdistyy C3-konvertaasiin muodostaen C3bBb3b (C5-konvertaasi) oikotiessä ja C4b2b3b (C5-konvertaasi) klassisessa ja lektiini-työssä.
- a. C3b (ja iC3b) on myös tärkeä opsonisoija eli se päällystää kohdepinnan ja auttaa neutrofiilejä sekä makrofageja tunnistamaan ja tuhoamaan kohteen fagosytoosilla.
3. C5-konvertaasi pilkkoo C5 C5a:ksi ja C5b:ksi -> C5b liittyy komplementtiproteiineihin C6-C9 muodostaen MAC:n (membrane attack complex).
- a. C3a, C4a ja C5a toimivat anafylatoksiineina eli ne laukaisevat syöttösolujen degranulaatiota, mikä johtaa histamiinin välittämään vasodilataatioon ja kohonneeseen suonten permeabiliteettiin.
- b. C5a lisää myös neutrofiilien kemotaksista.
4. MAC on siis solukalvolle muodostunut kompleksi, joka muodostaa reiän taudinaiheuttajan pinnalle tuhoten sen.
- a. Puutokset myöhäisistä komplementtiproteiineista (C5-C9) johtaa heikkoon MAC:n tuotantoon ja siten altistaa mm. *Neisseria*-infektioille.

### III. TULEHDUKSEN PIIRTEET

- A. Akuutti tulehdus aiheuttaa verenkierron ja tulehdussolujen toiminnan muutoksia.
- B. Rubor (punotus) ja calor (kuumotus) johtuvat vasodilataatiosta, mikä aiheuttaa lisääntynyttä verenvirtausta tulehdusalueelle.
1. Lisääntynyt verenvirtaus aiheuttaa kapillaarien täyttymistä punasoluilla (staasi eli pysähtyminen).
2. Histamiini, prostaglandiinit, bradykiniini ja NO vaikuttavat.
- a. Hyytymistekijä XII (Hageman-tekijä) aktivoi kiiniinijärjestelmän: Prekallikreiini aktivoidaan kallikreiiniksi, joka pilkkoo bradykiniinin HMWK:sta (high-molecular-weight kininogen).
- C. Tumor (turvotus)
1. Verisuonten seinämien lisääntynyt läpäisevyys aiheuttaa proteiinipitoisen nesteen tihkumisen interstitiaaliseen kudokseen postkapillaarisista pikkulaskimoista (venuli).
- a. Histamiini aiheuttaa endoteelisolujen supistumista.
- b. Suora vaurio endoteeliin voi aiheuttaa lisääntynyttä läpäisevyyttä.
- c. Ekstravaskulaarikudokseen päässyt proteiinipitoinen neste on eksudaattia, joka laimentaa bakteerien toksiineja sekä tuo opsonoja (IgG, C3b) auttamaan fagosytoosissa.
- D. Dolor (kipu)
1. PGE2 herkistää hermopäätteitä bradykiniinin ja muiden kipuvälittäjien vaikutukselle.
- E. Functio laesa (toiminnan vaje) – esimerkiksi käden selluliitin takia vaikeaa sulkea nyrkiksi.
- F. Varsinkin infektioissa ilmenee myös kuumetta.
1. Immuunisolun (esim. makrofagi) tunnistettua pyrogeenin (esim. LPS) se tuottaa sytokiineja, kuten IL-1, IL-6 ja TNF, jotka lisäävät COX-aktiiviteettia hypotalamuksessa indusoiden PGE2 tuotantoa.
2. PGE2 vaikuttaa hypotalamuksen lämmönsäätelyneuroneihin nostaen kehon tavoitelämpötilaa.
3. Eroaa hypertermiasta, joka useimmiten johtuu pitkittyneestä altistumisesta kuumille olosuhteille, eikä kehon tavoitelämpötila ole noussut.

G. Tulehduksen osoittaminen

1. Leukosytoosi - tyyppi ja runsaus riippuu tulehduksen aiheuttajasta; myös mm. luukasvaimet ja leukemia voivat johtaa kohonneeseen valkosolumäärään.
2. Maksan tuottamien akuutin vaiheen proteiinien määrä
  - a. CRP (C-reaktiivinen proteiini) on käyttökelpoinen tulehduskoe, sillä sen määrä kasvaa jo 6-12 tunnissa tulehduksen alusta.
    - i. Opsonisoija, aktivoi komplementtia ja helpottaa fagosytoosia.
    - ii. Mitattua arvoa voidaan käyttää bakteeri- ja virusinfektioiden erottamisessa toisistaan.
  - b. Ferritiini sitoo rautaa estäen sen käytön mikrobien metaboliassa.
  - c. Seerumin amyloidi A (SAA) rekrytoi immuunisoluja tulehduspaikalle sekä indusoi ekstrasellulaarista matriksia tuhoavia entsyymejä.
  - d. On myös "negatiivisia" akuutin vaiheen proteiineja, joiden pitoisuudet laskevat tulehduksessa (esim. albumiini, transferriini).
3. Taudin aktiivisuuden seurannassa mittarina toimiva lasko (senkka) kuvastaa punasolujen laskeutumisenopeutta potilaan omassa plasmassa.
  - a. Kohooa tulehduksessa, sillä lisääntynyt fibrinogeeni (myös akuutin vaiheen proteiini) aiheuttaa punasolujen aggregaatiota (rouleaux), jolloin tiheämmin liimautuneet punasolut vajoavat nopeammin.

IV. AKUUTIN TULEHDUKSEN KEHITTYMINEN – NEUTROFIILIIEN EKSTRAVASAATIO

A. Neutrofiilit ovat akuutin inflammaation ensisijaiset valkosolut.

1. Perifeeriset veren neutrofiilit jaetaan kahteen ryhmään: veressä kiertäviin ja jo valmiiksi endoteeliin tarttuneisiin (marginated pool, pääasiassa pernassa, maksassa, luuytimessä ja keuhkoissa).

B. Tulehdussolujen ja endoteelin toiminta muuttuu niin, että valkosolut (neutrofiilit akuutissa tulehduksessa) pääsevät verisuonista tulehtuneeseen kudokseen (ekstravasaatio).

C. Vaihe 1 – Marginalisoituminen

1. Aikaisin inflammaatiossa verenvirtaus hidastuu tulehdusalueella (staasi), mikä johtaa leukosyyttien kulun keskittymisen suonen reunoille.

D. Vaihe 2 – Kieriminen (valkosolut kierivät endoteelin pintaa pitkin)

1. Pikkulaskimoiden endoteelin sekä valkosolujen pinnoilla esiintyy selektiinejä, jotka ovat adheesiomolekyyliä.
2. Leukosyyttien pinnalla on Sialyl-Lewis<sup>x</sup>, kun taas pikkulaskimoiden endoteelillä on E- ja P-selektiinejä.
  - a. P-selektiini vapautuu intrasellulaarisista Weibel-Paladen kappaleista histamiinin vaikutuksesta.
  - b. E-selektiinia tuotetaan endoteelisoluissa TNF ja IL-1 vaikutuksesta.
3. Näiden selektiinien ja Sialyl-Lewis<sup>x</sup>:n heikot interaktiot hidastavat leukosyyttien kulkua.

E. Vaihe 3 – Valkosolujen liike pysähtyy ja ne takertuvat endoteeliin (adheesio)

1. Leukosyyttien tiukkaa adheesiota endoteeliin välittää integriinit.
2. Kemokiinien aktivoimien leukosyyttien  $\beta 2$ -integriinit muuttuvat korkea-afiiniteettiseen muotoon (kuten LFA-1 eli CD11/CD18) ja tarttuvat endoteelin adheesiomolekyyliin, kuten ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1).
  - a. TNF ja IL-1 lisäävät endoteelin CAM-tuotantoa.
  - b. C5a ja LTB4 aktivoivat leukosyyttien integriinit tarttuvaan muotoon.
3. Adheesiota voi häiritä kortikosteroidit ja periytyvä leukosyyttiadheesio puutos (LAD).

- a. Yleisin LAD tyyppi on LAD-I, jota sairastavilla  $\beta 2$ -integriinigeeni on mutatoitunut, jonka seurauksena integriinialayksikkö CD18 puuttuu tai sen ilmeneminen on vähentynyt.
  - b. Ilmenee toistuvina infektioina, joihin ei liity märkämuodostusta vaikka veren granulosityttimäärä on pysyvästi normaalia suurempi sekä napanuoran tyngän irtaamisen viivästymisenä.
- F. Vaihe 4 – Valkosolut tunkeutuvat endoteelin läpi (diapedeesi eli transmigraatio)
1. Kulku endoteelin läpi tapahtuu pääasiassa postkapillaarisissa pikkulaskimoissa tulehduksen takia suurentuneiden endoteelisoluvälien läpi työntymällä.
  2. PECAM-1 (CD31) sekä leukosyyttien että endoteelin pinnalla välittää diapedeesiin vaadittuja sitoutumistapahtumia.
- G. Vaihe 5 – Valkosolut liikkuvat kohti tulehduspesäkettä (kemotaksis)
1. C5a, LTB<sub>4</sub>, IL-8 ja bakteerien reaktiotuotteet (erit. f-met peptidit) ovat tärkeimmät kemoattraktantit.
- H. Vaihe 6 – Leukosyytit aktivoituvat ja toimivat fagosytoosissa
1. Fagosytoosi on kolmivaiheinen prosessi: (1) sisäänottavan kappaleen tunnistaminen ja siihen kiinnittyminen, (2) nieleminen ja fagosytoitavan vakuolin muodostus sekä (3) tappo tai degradaatio fagolysosomissa.
  2. Neutrofiileillä on solukalvoreseptoreita opsoneille IgG ja C3b, joiden kautta mikrobien tai vieraiden kappaleiden tunnistaminen helpottuu.
  3. Kiinnitettyään itsensä tuhottavaan kappaleeseen, fagosyytin aktiinisäikeiden polymerisaation kautta solukalvoon muodostuu ulokkeita (pseudopodit), jotka ympäröivät kappaleen ja lopulta muodostelma kuroutuu irti solukalvolta ja jää solun sisälle (fagosomi).
  4. Fagosomiin yhdistyy hajottavia entsyymejä sisältäviä lysosomeja, jolloin muodostuu fagolysosomi.
    - a. Autosomaalisesti resessiivisesti periytyvässä Chédiak-Higashin oireyhtymässä fagolysosomien muodostuminen on estynyt, sillä lysosomeja siirtelevien mikrotubulusten toiminta on häiriintynyt (LYST-geenin mutaatio).
    - b. Ominaisia piirteitä ovat osittainen albinismi, verenvuototaipumus, toistuvat bakteeritulehdukset, neutropenia ja erilaiset neurologiset oireet, kuten perifeerinen neuropenia
    - c. Diagnoosi morfologinen – jättijyväsiä leukosyyteissä.
  5. Syödyn kappaleen tuhoamiseen osallistyy reaktiiviset happi- ja typpiradikaalit sekä lysosomaaliset entsyymit.
- I. Vaihe 7 – Intraseellulaarinen fagosytoidun kappaleen tuhoaminen
1. Tehokkain hajoitusreitti hyödyntää happiradikaaleja ja on siten riippuvainen hapestasta.
  2. Happiradikaaleja (ROS) tuotetaan "oxidative burst"-reaktiossa, jonka aloittaa NADPH-oksidaasi (fagosyyttioksidaasi) fagolysosomissa.
    - a.  $O_2 \rightarrow O_2^{\cdot -}$  (superoksidi); NADPH-oksidaasi katalysoi
    - b.  $O_2^{\cdot -} \rightarrow H_2O_2$  (vetyperoksidi); SOD (superoksididismutaasi) katalysoi
      - i.  $H_2O_2$  on jo mikrobien tappaja, mutta ei tehokkain.
    - c.  $H_2O_2 \rightarrow HClO$  (hypokloorihapoke); MPO (myeloperoksidaasi) katalysoi
      - i.  $H_2O_2$  voidaan muuttaa myös  $OH^{\cdot}$ , joka on myös tehokas tuhoaja.
      - ii. Ei enää osa "respiratory burst":a.
  3.  $O_2$ -riippumaton tappaminen tapahtuu leukosyyttien rakkuloiden entsyymeillä, mutta on vähemmän tehokasta kuin hapestasta riippuvaiset reitit.

- a. Leukosyytit pystyvät myös erittämään näitä rakkulaentsyymeitä, mikä voi johtaa kudostuhoon.
- 4. Krooninen granulomatoottinen tauti (CGD) on X- tai autosomaalisesti resessiivisesti periytyvä NADPH-oksidaasin toiminnan heikentyminen.
  - a. Johtaa heikkoon happiriippuvaiseen tuhoamiseen, sillä superoksidin ja siten  $H_2O_2$  sekä  $HClO$  tuotanto on vähäistä.
  - b. Ilmenee toistuvina vaikeina infektioina ja granuloomien muodostumisella; aiheuttajia erityisesti katalaasi-positiiviset mikrobit, esim. *S. Aureus* ja *Aspergillus*.
    - i. Katalaasia tuottavat organismit pystyvät hajottamaan vähäisenkin  $H_2O_2$ :n, jolloin niiden tuhoaminen on heikkoa.
  - c. Diagnoosi tehdään Nitroblue tetrazolium- (tai nykyään dihydrorodamiini-oksidaatio) määrityksillä, jotka mittaavat neutrofiilien NADPH-oksidaasikompleksin superoksidituotantoa.
    - i. DHR-testissä (B-NeutOks) dihydrorodamiini-123:a lisätään verinäytteeseen.
    - ii. Jos NADPH-oksidaasi on toiminnallinen, DHR hapettuu, mikä voidaan havaita virtausytometriassa fluoresenssina.
- 5. MPO puutos on yleensä oireeton, sillä vaikka  $HOCl$ :n tuotto ei ole tehokasta;  $H_2O_2$  riittää tuhoamaan suurimman osan taudinaiheuttajista.
  - a. Oireisena ilmenee yleisinä infektioina, erityisesti *Candida albicans*.

## V. AKUUTIN TULEHDUKSEN HISTOPATOLOGIA

- A. Vaikka akuutin inflammaation morfologiset tyyppipiirteet ovat pienien verisuonten laajeneminen sekä leukosyyttien ja nesteen kertyminen kudokseen, eri tulehduksen aiheuttajat saavat eri kudoksissa aikaan hieman eri morfologioita.
- B. Seroosi ja fibrinoottinen tulehdus
  - 1. Ruumiinonteloa verhoavilla pinnoilla, kuten vatsaontelon mesoteelilla, pleuratilassa ja perikardiumilla.
    - a. Myös epiteelivaurioissa (esim. rakkulat auringon polttamalla iholla)
  - 2. Seroosin tulehdusreaktio johtaa vähäsoluisen effuusionesteen (transudaatti) kertymisen onteloon. (Kuva 2.2.)
  - 3. Jos tulehdus aiheuttaa vaikean vaurion, verisuonten permeabiliteetti kasvaa niin suureksi, että fibrinogeenia vuotaa ontelotilaan, jolloin syntyy fibrinoottinen tulehdus.
    - a. Effuusionesteellä on siis korkea proteiinipitoisuus (eksudaatti).
    - b. Fibrinoottinen tulehdus voi johtaa kiinnikkeisiin ja elimen toiminnanvajaukseen (esim. fibrinoottinen perikardiitti). (Kuva 2.3.)
      - i. Fibrinogeeni muuttuu fibriiniksi, joka stimuloi fibroblasteja aiheuttaen arpeutumista.
- C. Märkäinen (purulentti/suppuratiivinen) tulehdus ja paise
  - 1. Kudokseen tai ruumiinonteloon kertyy märkää eli elävistä ja kuolleista neutrofiileistä, kudoshäätteistä ja mikrobeista koostuvaa sameaa eksudaattia.
    - a. Stafylokokit tyypillisiä aiheuttajia.
  - 2. Paise (absessi) muodostuu, kun pyogeeninen bakteeri aiheuttaa kudokseen märkäontelon. (Kuva 2.4.)
    - a. Paiseen reunoilla tapahtuu granulaatiokudosmuodostusta johtaen sidekudoksiseen kapseliin.
    - b. Kapseli rajoittaa tulehduksen leviämistä.
- D. Haavautuva (ulseroituva) tulehdus

1. Ulkus eli haavauma johtuu tulehtuneen ja nekroottisen kudoksen irtoiluun elimen pinnalta.

a. Tapahtuu vain, kun nekroosi ja sitä seuraava tulehdus tapahtuu elimen tai kudoksen pinnalla tai sen läheisyydessä. (Kuva 2.5.)

i. Yleensä GI-kanavan mukoosapinnoilla.

## VI. AKUUTIN TULEHDUKSEN SEURAUKSET

A. Akuutilla tulehduksella voi olla neljä seurausta: (1) resoluutio, reparaatio joko (2) regeneraatiolla/(3) arpikudoksella tai (4) tulehduksen kroonistuminen.

1. Neutrofiilit houkuttelevat tulehdusprosessin edetessä vaurioalueelle enemmän makrofageja, jotka ohjaavat inflammaation seurauksia.

2. Neutrofiilit ovat lyhytikäisiä ja ne korvataan tulehduspesäkkeessä makrofageilla n. 48h jälkeen.

B. Resoluutiassa tulehdus paranee ilman pysyviä vaurioita.

1. Neutrofiilit eliminoituvat apoptoosilla, makrofagit poistavat tulehdusalueen jätteet ja tuottavat anti-inflammatorisia sytokiineja (esim. IL-10 ja TGF- $\beta$ ).

C. Regeneraatiassa vaurioituneet tai kuolleet solut korvautuvat uusilla.

1. Uusiutumiskyky riippuu kudoksesta – ihmisen solutyypit jaetaan kolmeen luokkaan: labiilit, stabiilit ja uusiutumattomat.

a. Labiilit kudokset ovat sikiökehityksen jälkeenkin jatkuvasti uusiutuvia ja tämä uusiutumiskyky perustuu kantasoluihin. Vaurioituvat helposti, mutta myös korvautuvat nopeasti uudella.

i. Luuydin (hematopoieettiset kantasolut)

ii. Ruuansulatuskanavassa (kantasolut suoliston mukoosan kryptissa) (Kuva 2.6)

iii. Iho (kantasolut basaalikerroksessa) (Kuva 2.7.)

b. Stabiilit kudokset eivät normaalisti uusiudu vaan niiden solut ovat solukierron ulkopuolella G<sub>0</sub>-tilassa, mutta vaurio voi aiheuttaa kantasolujen jakautumista.

i. Maksan solukko

ii. Munuaisten tubulusepiteeli

c. Uusiutumattomat kudokset menettävät jakautumiskykynsä sikiökehityksen päätyttyä eikä voi siten korvautua vaurion jälkeen.

i. Keskus- ja ääreishermoston neuronit

ii. Sydänlihassolut

iii. Luurankolihasilla hyvin rajallinen uusiutumiskyky.

D. Arpireaktio tapahtuu, kun vaurio tapahtuu uusiutumattomassa kudoksessa (esim. sydäninfarkti) (Kuva 2.8.) tai tuhoaa uusiutumiskykyisissä kudoksissa kantasolut (esim. syvä dermikseen yltävä haava ihossa tuhoaa paikalliset kantasolut).

1. Arpireaktio koostuu inflammaatio- (6-48h), granulaatio- (3pv-2vk) ja muovautumisvaiheista (2vk-vuosia).

2. Esim. haavassa tulehduksen tuomat neutrofiilit hajottavat mahdolliset mikrobit (6h-48h), jonka jälkeen makrofagit tulevat paikalle ja jatkavat mikrobien sekä kuolleiden solujen siivoamista.

3. M2 makrofagit sekä muut tulehdussolut erittävät kasvutekijöitä, jotka aiheuttavat angiogeneesia (uusien verisuonien syntymistä) sekä epiteelin ja fibroblastien proliferaatiota.

- a. Muodostuu granulaatiokudos, joka koostuu kapillaareista, fibroblasteista ja myofibroblasteista löyhässä ekstrasellulaarimatriksissa. (Kuva 2.9.)
  - b. Verisuonen endoteelin kasvutekijä (VEGF) stimuloi sekä endoteelisolujen migraatiota että proliferaatiota johtaen angiogeneesiin.
  - c. Fibroblastien kasvutekijä (FGF) stimuloi myös endoteelisolujen proliferaatiota.
  - d. Verihiutalekasvutekijöillä (PDGF) auttaa angiogeneesissa värväämällä sileälihassoluja ja perisytyttejä stabiloimaan uusia suonia sekä lisää fibroblastien proliferaatiota.
  - e. TGF- $\beta$  on tärkein sytokiini sidekudosproteiinien tuotannolle, ja se stimuloi fibroblastien migraatiota ja proliferaatiota, vähentää ekstrasellulaarimatriksin hajotusta sekä hillitsee inflammaatiota (anti-inflammatorinen).
4. Fibroblastit tuottavat reparaation alussa tyypin III kollageenia, joka korvataan kestävämmällä tyypin I kollageenilla joka silloittuu yhä vahvemmaksi formaatioksi.
- a. Tyyppi I yleisin (luu, iho, jänne), tyyppi II (rusto), tyyppi III (tyypin I rinnalla erityisesti sisäelimissä), tyyppi IV (tyvikalvo)
  - b. Matriksin metalloproteiinaasit (MMP) hajottavat lopulta ylimääräisen ekstrasellulaarimatriksin, esimerkiksi kollageenaasi hajottaa tyypin III kollageenia.
    - i. Kollageenaasi vaatii sinkkiä kofaktorikseen.
5. Jotkut fibroblastit erikoistuvat myofibroblasteiksi, jotka tulehdusreaktiota ohjaavien sytokiinien ja kollageenin tuoton lisäksi pystyvät kuromaan muodostunutta väliaineverkostoa ja siten sulkevat haavaa (arpi aina kutistuu).
6. Arven vetolujuus muuttuu haava-alueen parantuessa:
- a. Tikkien poiston jälkeen n. 10%
  - b. Toiminnan palautuessa (2kk) n. 40%
  - c. Lopulta saavutetaan hieman alkuperäistä heikompi taso, n.80%

## VII. PARANEMISTA HÄIRITSEVÄT TEKIJÄT

- A. Heikon paranemisen yleisin syy on haavan infektio.
- 1. Diabetes mellitus voi häiritä verenkiertoa ja immuunisolujen toimintaa ja siten lisätä infektioita.
- B. Ravinto, kuten C-vitamiinin, kuparin ja sinkin puutteet.
- 1. C-vitamiinia ja kuparia tarvitaan kollageenin synteesiin ja linkittymiseen.
    - a. C-vitamiini on tärkeä kofaktori kollageenin muodostamiseen tarvittavien proliinin ja lysiini hydroksylaatioissa.
    - b. Kupari on kofaktori lysiyylioksidaasille, joka katalysoi ristisidosten muodostumista kollageenisäikeiden välille.
  - 2. Sinkki on kofaktori kollageenaasille, jota tarvitaan tyypin III kollageenin muuttamisessa tyypin I kollageeniksi.
- C. Tiettyt lääkkeet, kuten glukokortikoidit voivat toimia anti-inflammatorisina tekijöinä ja estää TGF- $\beta$  tuotantoa ja siten fibroosia.
- D. Syvissä, verinahkaan ulottuvissa, haavoissa voidaan tavata arven liikakasvua, jolloin syntyy hypertrofinen arpi tai keloidi.
- 1. Hypertrofinen arpi on ihosta koholla, mutta kasvaa alkuperäisen haavan alueelle sekä tyypillisesti madaltuu kuukausien ja vuosien kuluessa. (Kuva 2.10.)



- a. Kollageenisäikeet järjestäytyneet yhdensuuntaisesti ihon epiteelin kanssa.
- 2. Keloidi ylittää alkuperäisen haavan rajat eikä regressoidu. (Kuva 2.11.)
  - a. Kasvaa yleensä korvalehdille, kasvoille, kaulalle ja yläraajoille.
  - b. Vahva geneettinen alttius, esiintyy eniten tummaihoisilla ja kiinalaisilla.
  - c. Kollageenisäikeet ovat paksuja ja sattumanvaraisesti suuntautuneita.

## KROONINEN TULEHDUS

### I. PERIAATTEET

- A. Jos tulehduksen aiheuttajaa ei saada poistettua, kudokseen kertyneet makrofagit eivät poistu kudoksesta, vaan tuottavat kroonista tulehdusta (viikkoja-vuosia) aktivoimalla T-soluja.
- B. Krooninen tulehdus voi seurata akuuttia tulehdusta tai se voi syntyä vähitellen ilman selkeitä alkureaktion merkkejä.
- C. Tarkkaa rajaa akuutin ja kroonisen tulehduksen välille on vaikeaa määritellä. (Kuva 2.1. ja 2.1.2.)
  - 1. Akuutti inflammaatio: neutrofiili-infiltraatio, turvotus ja suonimuutokset
  - 2. Krooninen inflammaatio: mononukleaaristen solujen infiltraatti (lymfosyytit, plasmakolut ja makrofagit), kudostuho ja korjausyritykset (angiogeneesi, fibroosi)
- D. Aiheuttajia ovat mm.
  - 1. Sinnikäs infektiot (vaikeasti hävitettävä patogeeni)
  - 2. Vierasmateriaali (esim. implantit)
  - 3. Immuunijärjestelmän häiriöt (autoimmuunitaudit ja allergiat)
  - 4. Kasvaimet

### II. T-LYMFOSYYTIT

- A. Tuotetaan luuytimessä ja kypsyvät kateenkorvassa.
  - 1. Kypsyvät joko CD4-positiivisiksi auttajasoluiksi tai CD8-positiivisiksi tappajasoluiksi.
    - a. CD4 ja CD8 toimivat T-solureseptorin (TCR) koreseptoreina.
    - b. CD4 sitoutuu MHCII- ja CD8 MHCI-luokan molekyyleihin.
- B. Aktivaatio vaatii kaksi erillistä signaalia:
  - 1. CD4/CD8 ja TCR sitoutuminen MHC-antigeeni-kompleksiin
    - a. MHCI esittelee solun sisällä tuotettuja proteiineja
      - i. Esiintyy kaikilla paitsi punasoluilla.
    - b. MHCII esittelee solun ulkoa fagosytoitujen kappaleiden proteiineja
      - i. Esiintyy vain antigeenia esittelevillä soluilla.
  - 2. Toinen signaali:
    - a. Auttajasoluilla T-solun CD28 ja antigeenia esittelevän solun B7 interaktio
      - i. Makrofagit, dendriittisolut ja B-solut ovat antigeenia esitteleviä soluja.
    - b. Tappajasoluilla IL-2, jota aktivoituneet auttajasolut tuottavat.
- C. Aktivoituneet CD4+ T-solut erittävät sytokiineja, jotka auttavat makrofagien ja B-solujen toiminnassa.
  - 1. TH1-solut erittävät soluvälitteistä immunitettä auttavia sytokiineja.
    - a. TNF ja IFN $\gamma$  aktivoivat makrofageja
    - b. IL-2 aktivoi NK- ja sytotoksisia T-soluja
  - 2. TH2-solut erittävät humoraalista immunitettä välittäviä sytokiineja.
    - a. IL-4 IL-5, IL-10 ja IL-13

3. TH17-solujen tuottavat sytokiinit houkuttelevat paikalle neutrofiilejä ja monosyyttejä.
    - a. IL-17, IL-21 ja IL-23
  4. TH1- ja TH17-solut tärkeitä siis bakteereita ja viruksia vastaan sekä autoimmuunitaudeissa, kun taas TH2-solut ovat tehokkaita parasiittejä vastaan ja toimivat allergioissa.
- D. Aktivoituneet CD8-positiiviset tappajasolut tappavat TCR-MHCI-interaktiolla tunnistaviaan soluja aktivoimalla niissä apoptoosin.
1. Erittävät perforiinia ja grantsyymi B:tä kohdesolun pinnalle ja lopulta grantsyymi B pääsee solun sisälle aktivoiden apoptoosin.
  2. Fas-välitteisessä tapossa FasL tappajasolun pinnalla sitoutuu kohdesolun Fas-reseptoriin johtaen apoptoosiin.

### III. B-LYMFOSYYTIT

- A. Tuotetaan sekä kypsyvät luuytimessä.
- B. Aktivaatio vaatii kaksi erillistä signaalia:
1. B-solureseptorit (BCR, solukalvolle kiinnittyneitä vasta-aineita) tunnistaa antigeenin.
  2. Auttaja-T-solun CD40L sitoutuu B-solun CD40
    - a. On myös olemassa T-soluista riippumatonta aktivaatiota, joka vaatii vain antigeenin tunnistamisen; aiheuttaa vain IgM:n tai IgD:n tuotantoa.
- C. Aktivaatio aiheuttaa IgM tuottoa sekä myöhemmin luokanvaihdon seurauksena IgA, IgE tai IgG.
1. CD40L-CD40-interaktio saa auttaja-t-solun erittämään interleukiineja, jotka ohjaavat luokanvaihdon suuntaa.
- D. IgA suojaa limakalvoja taudinaiheuttajilta sekä erittyy äidinmaitoon.
- E. IgE suojaa loisilta sekä osallistuu allergisten reaktioiden syntyyn.
1. Ohjaa allergiareaktioita aiheuttaen syöttösolujen degranulaatiota.
- F. IgG toimii opsonisoijana ja komplementin aktivoijana (samoin kuten IgM) sekä pystyy kulkemaan istukan läpi.

### IV. GRANULOMATOOTTINEN TULEHDUS

- A. Kroonisen tulehduksen alaluokka, jonka tyypillisenä piirteenä on granulooma eli epiteloidisolujen kerääntymä, jota yleensä ympäröi lymfosyyttejä ja Langhans-tyyppiset jättisoluja.
1. Eiteloidisolut ovat aktivoituneita makrofageja, joilla on runsas pinkki sytoplasma.
  2. Jotkut aktivoituneet makrofagit saattavat yhdistyä muodostaen Langhans-tyyppisen jättisolun.
- B. Immunogranulooma
1. Tyypillisesti syntyy, kun T-soluja aktivoivaa patogeenia ei pystytä hajottamaan.
  2. Makrofagit esittelevät partikkelin antigeenejä CD4+ lymfosyytille.
  3. Makrofagi tuottaa IL-12, joka saa auttajasolun erikoistumaan TH1-alaluokan soluksi.
  4. TH1-solu tuottaa sytokiineja, kuten IL-2 (aktivoi T-soluja) ja IFN- $\gamma$ :aa (aktivoi makrofageja).
  5. Aktivoidut makrofagit lopulta muuttuvat epiteloidi- ja jättisoluiksi.
- C. Vierasesinegranulooma
1. Syntyy, kun makrofagit eivät pysty fagosytoimaan kudokseen joutunutta vierasmateriaalikappaletta.

2. Makrofageista kehittyvät epiteloidisolut ympäröivät kappaleen ja pyrkivät eristämään sen muusta kudoksesta.
- D. Jaetaan myös sen mukaan, onko granuloomilla keskustassaan nekroottista kudosta vai ei.
1. Kaseationekroosin tyypillinen piirre on granulooma ja sen sisäinen nekrotisoitunut alue. (Kuva 2.12.)
    - a. Klassisesti tyypillistä tuberkuloosille.
  2. Ei-kaseoivilla granuloomilla ei ole nekroottista ydintä. (Kuva 2.13.)
    - a. mm. vierasainegranuloomat (esim. talkki), sarkoidoosi, Crohnin tauti, jotkut autoimmuunitaudit (esim. GPA)

## AUTOIMMUUNITAUDIT

### I. PERIAATTEET

- A. Sairauksia, joissa immuunijärjestelmä kohdistuu virheellisesti omia kudoksia vastaan ja aiheuttaa kudostuhoa.
- B. Johtuvat immunologisen toleranssin häiriöistä; toleranssi tarkoittaa kykyä välttää reagoimista elimistön omiin rakenteisiin.
1. Autoreaktiivisia lymfosyyttejä tuoteaan jatkuvasti luuytimessä, jonka jälkeen toleranssi muodostuu ensin sentraalisesti ja myöhemmin perifeerisesti.
  2. Luuytimessä kehittyneet T-solut kehittävät toleranssin sentraalisesti kateenkorvassa.
    - a. Positiivinen selektio – tunnistaako T-solu kortikaalisen kateenkorvan epiteelisolun (cTEC) MHC-molekyylin?
    - b. Negatiivinen selektio – jos T-solu sitoutuu voimakkaasti oman MHC-molekyylin ja oman peptidin yhdistelmään, solu kuolee apoptoottisesti.
      - i. AIRE-geenin puuttuminen johtaa APECED-oireyhtymään.
  3. B-solut käyvät läpi negatiivisen selektion luuytimessä ja voivat myös myöhemmin aktivoituessaan T-solujen ohjaamina muokata antigeenireseptoreitansa ja vasta-aineidensa spesifisyyttä.
  4. Perifeerinen toleranssi sisältää lymfosyyttien eristämisen kudosanantigeeneista, anergia (antigeenin tunnistus ilman kostimulaatiota) ja apoptoosi (jatkuva aktivaatio johtaa FasL-Fas-välitteiseen solukuolemaan, AICD).
    - a. Fas-apoptoosireitin mutaatiot voivat johtaa autoimmuuniin lymfoproliferatiiviseen oireyhtymään (ALPS).
  5. Autoimmuniiteettia vähentää lisäksi säätelijä-T-solut (Treg), jotka hillitsevät muiden T-solujen toimintaa periferiassa.
    - a. Ilmentävät FOXP3-transkriptiotekijää; FOXP3-mutaatiot johtavat IPEX-oireyhtymään.
- C. Autoimmuunisairaudet ovat huomattavan paljon yleisempiä naisilla; estrogeenillä saattaa olla autoreaktiivisten B-solujen apoptoosia estävä funktio.
- D. Tautien laukeamiselle altistavat perinnölliset tekijät ja niiden yhteydessä mm. infektiot tai kudonsvauriot.
1. Tärkeimmät perinnölliset tekijät ovat HLA-antigeenit.
  2. Infektiot ja kudonsvauriot voivat johtaa paikalla olevien immuunisolujen tarkoittamattomaan aktivaatioon mikrobin ja isäntäpeptidien samankaltaisuuden takia (molecular mimicry).
- E. Ennen taudin puhkeamista voidaan todeta jo immunisoitumiseen viittaavia merkkejä, kuten autovasta-aineita ja autoreaktiivisia T-soluja.

## II. SYSTEEMINEN LUPUS ERYTEMATOSUS (SLE, HAJASIROTTEINEN PUNAHUKKA)

- A. Useita elimiä affisoiva reumasairauksiin kuuluva krooninen autoimmuunisairaus; Suomessa n. 1600 sairastavaa.
  - 1. 90% potilaista naisia ja tyypillisesti todetaan 17-55 -vuotiailla; joskus myös lapsilla tai vanhuksilla.
- B. Patogeneesille on tyypillistä tyypin III yliherkkyyssreaktion (antigeeni-vasta-ainekompleksien sitoutuminen ja kertyminen soluihin ja kudoksiin) aiheuttamat kudonsvauriot.
  - 1. SLE:n tunnuspiirre on useiden eri vasta-aineiden muodostuminen; johtuu huonosti siivotusta apoptoottisesta kudosjätteestä, joka aktivoi autoreaktiivisia lymfosyyttejä.
  - 2. Dendriitit ”syövät” vasta-aine-antigeeni-komplekseja, jotka vahvistavat TLR:ien kautta immuunivastetta, mikä johtaa vasta-aineiden lisääntyneeseen tuotantoon.
  - 3. Vasta-aine-antigeeni-kompleksit voivat kertyä eri kudoksiin ja aktivoida komplementtia.
    - a. Kompleksien poistaminen perustuu komplementin toimintaan; aikaisten komplementtiproteiinien puute (esim. C1q, C4 ja C2) altistaa SLE:lle.
- C. Oireet kehittyvät yleensä hitaasti; oireiden pahentumisvaiheet ja remissiot ovat yleisiä.
  - 1. Ensioireita ovat tavallisesti kuumeilu, imusolmukkeiden suurentuminen, väsymys, laihtuminen ja Raynaud’n ilmiö.
    - a. Usein jo alkuvaiheessa munuaiskerästulehdus; diffuusi proliferatiivinen glomerulonefriitti on yleisin ja vakavin vauriomuoto.
  - 2. Nivelsärkyä ja -turvotusta esiintyy lähes kaikilla
  - 3. Monimuotoisia iho-oireita – klassisesti punainen perhosenmuotoinen ihottuma molemmissa poskissa tai diskoidi ihottuma; erityisesti auringonvalolle altistuessa (Kuva 2.14.)
  - 4. Limakalvohaavautumia – erityisesti suussa tai nenänielussa; yleensä kivuttomia
  - 5. Kardiovaskulaariset oireet - sydän- tai keuhkopussintulehdus, Libman-Sacks endokardiitti, kiihtynyt ateroskleroosi
  - 6. Mielialan ja tiedonkäsittelyn häiriöt (delirium, psykoosi) ja jopa epileptiset kohtaukset
  - 7. Anemiaa, trombosytopeniaa ja/tai leukopeniaa
    - a. Johtuvat tyypin II yliherkkyyssreaktiosta.
  - 8. Lisääntynyt laskimo- ja valtimotukosten riski ja raskauskomplikaatiot.
    - a. Liittyvät fosfolipidivasta-aineisiin; n. 30-40% potilaista.
      - i. Antikardiolipiini – väärä positiivinen VDRL ja RPR -syfilisseuloissa
      - ii. Anti-beeta-2-glykoproteiini I
      - iii. Lupusantikoagulantti – väärin koholla oleva PTT
    - b. Antifosfolipidioireyhtymässä havaitaan hyperkoagulatiivinen tila fosfolipidi-vasta-aineista johtuen; tapahtuu yleensä primaarisesti.
- E. Diagnoosi perustuu oirekuvaan sekä laboratoriolöydöksiin, jotka pisteytetään ja lasketaan yhteen.
  - 1. SLE-diagnoosin asettamiselle tumavasta-aineet (ANA) ovat edellytys.
  - 2. Yllä mainitut oireet pisteytetään eri painoarvoilla.
  - 3. Laboratoriolöydöksistä pisteytettäviä ovat antifosfolipidivasta-aineet, komplementtiproteiinit ja SLE:lle spesifit vasta-aineet.
    - a. Komplementtiproteiineista matala C3 ja/tai C4 lasketaan pisteisiin.

- b. Anti-dsDNA- ja anti-Sm-vasta-aineet ovat SLE:lle spesifejä, mutta eivät ole kovin sensitiivisiä (n. 60-70% ja 30% vastaavasti).

F. Monet eri lääkeaineet voivat laukaista SLE:n kaltaisen oireyhtymän (drug induced lupus); lääkkeen lopettaminen yleensä johtaa remissioon.

1. Aiheuttajia ovat mm. prokainamidi, hydralatsiini ja kinidiini.
2. Antihistoni-vasta-aineet ovat tyypillisesti koholla.
3. Ei tyypillisesti vaikuta keskushermostoon tai munuaisiin.

G. Hoidossa tärkeää on ihon suojaaminen auringonvalolta ja infektioiden välttäminen; lääkehoito riippuu taudin aktiivisuudesta ja affisioituneista elimistä.

1. Vaikeusasteesta riippuen hydroksiklorokiini on ensisijainen lääkehoito.
2. Aktiivisissa vaiheissa glukokortikoidit tärkeässä roolissa; myös muita immunosuppressiivisia lääkkeitä voidaan käyttää tarvittaessa.

H. 10-vuotiselossaoloennuste on n. 85-90%; tärkeimmät kuolinsyyt ovat infektiot, munuaisten vajaatoiminta ja kardiovaskulaariset taudit (erit. kiihtynyt ateroskleroosi).

## V. SJÖGRENIN OIREYHTYMÄ

A. Reumasairauksiin kuuluva krooninen autoimmuunitauti, jolle on tyypillistä sylki- ja kyynelrauhasten krooninen tulehdus ja tuhoutuminen.

B. Patogeneesille on tyypillistä ympäristötekijän laukaisema lymfosyyttivälitteinen (tyypin IV yliherkkyys) avoeritteisten rauhasen tulehdus ja niiden fibrotisoituminen.

C. Taudin oirekuvalle ovat tyypillisiä sicca-oireet, jotka johtuvat limakalvojen kuivumisesta.

1. Kuivat silmät (keratokonjunktiviitti, kseroftalmia) – silmien kirvely ja roskan tunne
2. Kuiva suu (kserostomia) - nielemisvaikeudet ja lisääntynyt hampaiden reikiintyminen sekä ientulehdukset
3. Voivat johtaa kornean tai suun haavautumiseen.

D. Voi olla primaarista tai sekundaarista.

1. Sekundaarisessa muodossa oireyhtymä liittyy toiseen reumaattiseen sairauteen, erityisesti reumatoidiin artriittiin; primaarisessakin muodossa reumatekijä on kuitenkin usein havaittavissa.

E. Laboratoriotutkimuksissa löydetään potilaasta riippuen erilaisia vasta-aineita.

1. ANA- (80%) ja erottelussa (ENA) anti-RNP-vasta-aineet ovat keskeisimmät löydökset.
  - a. Anti-RNP-vasta-aineista tavataan taudille tyypillisiä SS-A- (anti-Ro, 70-90%) ja SS-B- (anti-La, 50-70%) vasta-aineita.
2. Anti-RNP-vasta-aineet voivat kulkea istukan läpi ja aiheuttaa sikiölle synnynnäisen sydänblokin tai lupuksen.

F. Kohonnut riski MALT-lymfoomalle.

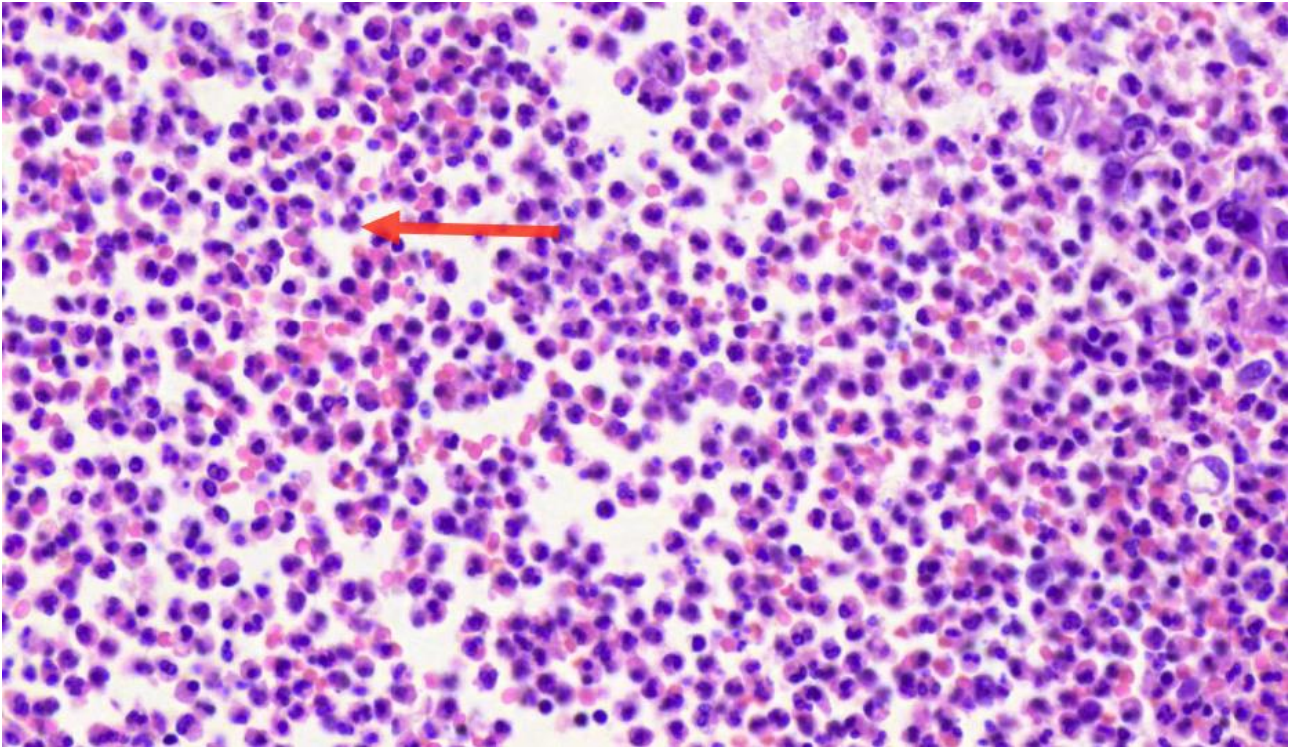
## VI. SYSTEEMINEN SKLEROOSI (SKLERODERMA)

A. Reumasairauksiin kuuluva autoimmuunitauti, jolle on tyypillistä useiden elinten fibroosi.

B. Patogeneesille tyypillistä on kudosten vaurioituminen, fibroblastien aktivoituminen ja kollageenin kertyminen.

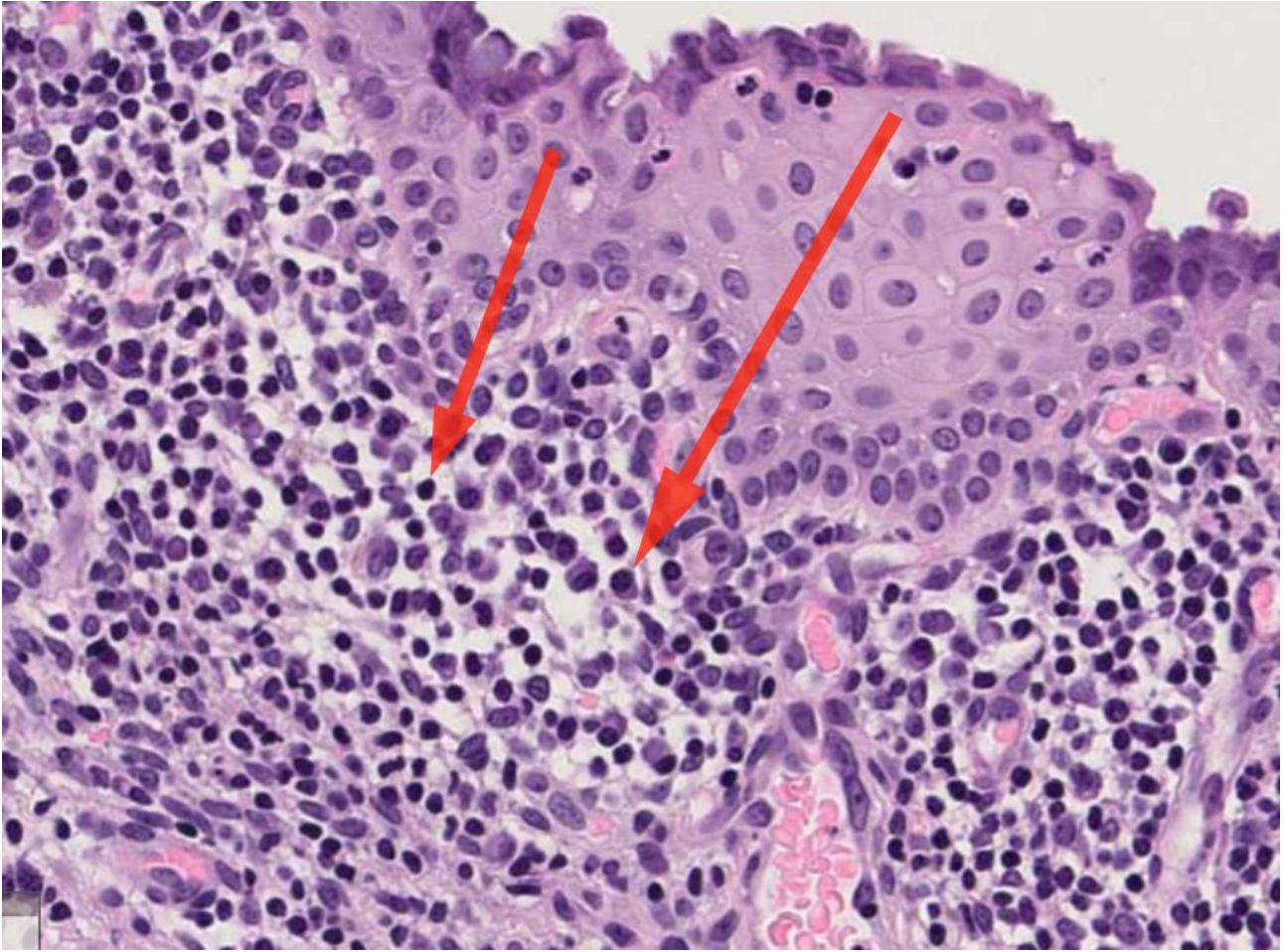
1. Laukaisevan tekijän oletetaan olevan autoimmuunivaurio pieniin verisuoniin, joka johtaa inflammaatioon, vasokonstriktioon ja kasvutekijöiden erittymiseen.
2. Jatkuvat vauriot ja tulehdukset johtavat fibroosiin, joka on aluksi perivaskulaarista, mutta etenee kudosten iskeemisten vaurioiden avittamana laajalti ympäröiviin elimiin.

- C. Systeeminen skleroosi voidaan jakaa rajoittuneeseen ja yleistyneeseen muotoon; vain ihoa affisioivaa tautia kutsutaan lokalisoiduksi sklerodermaksi. On myös olemassa systeemistä skleroosia ilman ihoaffisioitumista.
- D. Rajoittuneessa systeemisessä skleroosissa iho kovettuu vain rajoitetulla alueella (tyypillisesti kasvoilla ja sormissa) ja sisäelinmuutokset ovat lieviä ja myöhäisiä.
1. Kutsutaan myös CREST-oireyhtymäksi: calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasia (kalsinoosi, Raynaud'n ilmiö, ruokatorven hypomotiliteetti, sklerodaktylia, teleangiektasiat). (Kuva 2.15)
- E. Yleistyneessä (diffuusissa) systeemisessä skleroosissa ihomuutoksia havaitaan koko vartalolla ja sisäelinvauriot ovat laajoja ja varhaisemmin kehittyviä.
1. Yleisimmin affisioituneet elimet ovat verisuonet, GI-kanava, keuhkot, munuaiset ja muskuloskeletaalin järjestelmä.
    - a. Verisuonet – Raynaud'n oire (tavallisin ensioire)
    - b. GI-kanava – ruokatorven jäykistyminen (nielemisvaikeudet ja närästys), ummetus, ulosteen karkailu
    - c. Keuhkot – pulmonaalinen hypertensio ja keuhkojen interstitiaalinen fibroosi, hengenahdistus
    - d. Munuaiset – malignin hypertension kaltaisia muutoksia; munuaisten vajaatoiminta, proteinuria ja hypertensio, sklerodermakriisi on vaikein komplikaatio
    - e. Muskuloskeletaalin – nivel- ja lihaskipu esiintyy usein
- F. Tuma-vasta-aineet ovat positiiviset lähes kaikilla potilailla; erottelussa tärkeimmät ovat sentromeeri-vasta-aineet (rajoittunut systeeminen skleroosi) ja RNA-polymeraasi III sekä topoisomeraasi-I (Sc-70) vasta-aineet (yleistynyt systeeminen skleroosi).
- VII. SEKAMUOTOINEN SIDEKUDOSTAUTI (MCTD)
- A. Autommuunisairaus, jossa on piirteitä useista muista autoimmuunisidekusossairauksista, erityisesti SLE:stä, systeemisestä skleroosista ja polymyosiitista.
1. Yleisin yksittäinen oire on valkosormisuus.
- B. Ominaispiirre on korkeat anti-U1-ribonukleoproteiini-vasta-ainepitoisuudet.



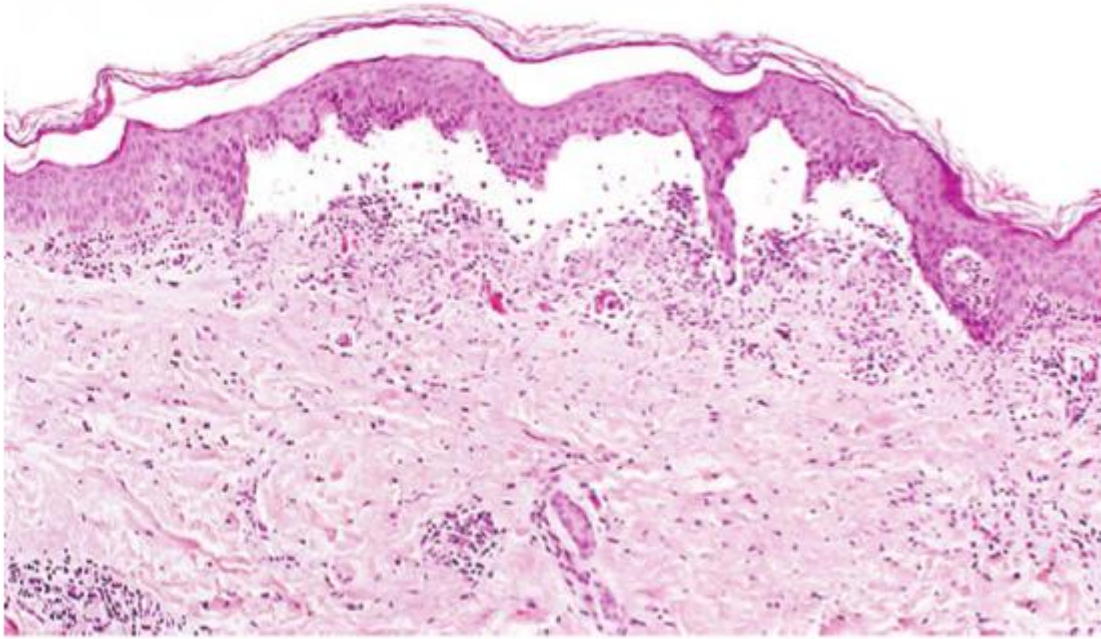
Kuva 2.1.1. Akuutti tulehdus (appendisiitti)





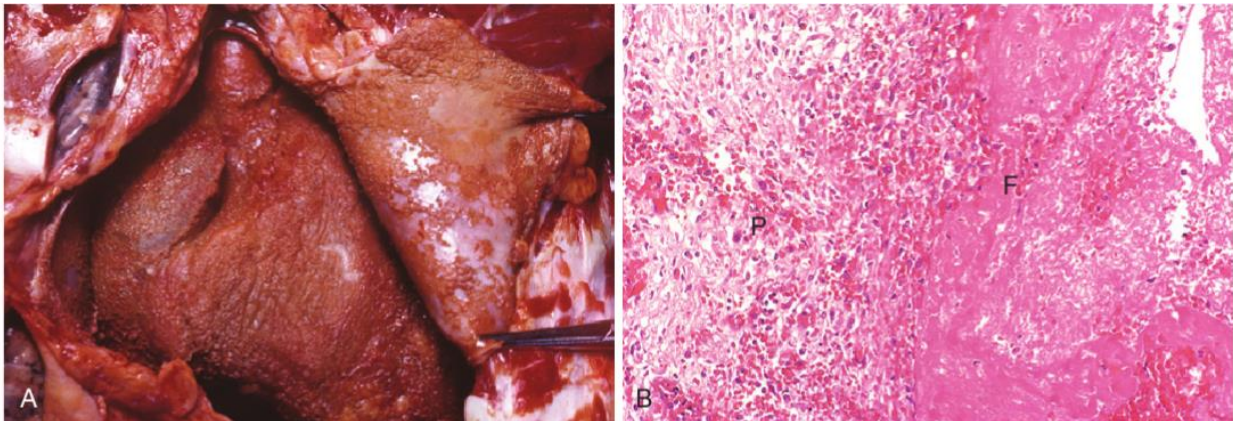
Kuva 2.1.2. Krooninen tulehdus (servisiitti)





**Fig. 3.12** Serous inflammation. Low-power view of a cross section of a skin blister showing the epidermis separated from the dermis by a focal collection of serous effusion.

Kuva 2.2. Seroosi tulehdus (ihorakkula)



**g. 3.13** Fibrinous pericarditis. (A) Deposits of fibrin on the pericardium. (B) A pink meshwork of fibrin exudate (*F*) overlies the pericardial surface (*P*).

Kuva 2.3. Fibrinoottinen tulehdus (perikardiitti)



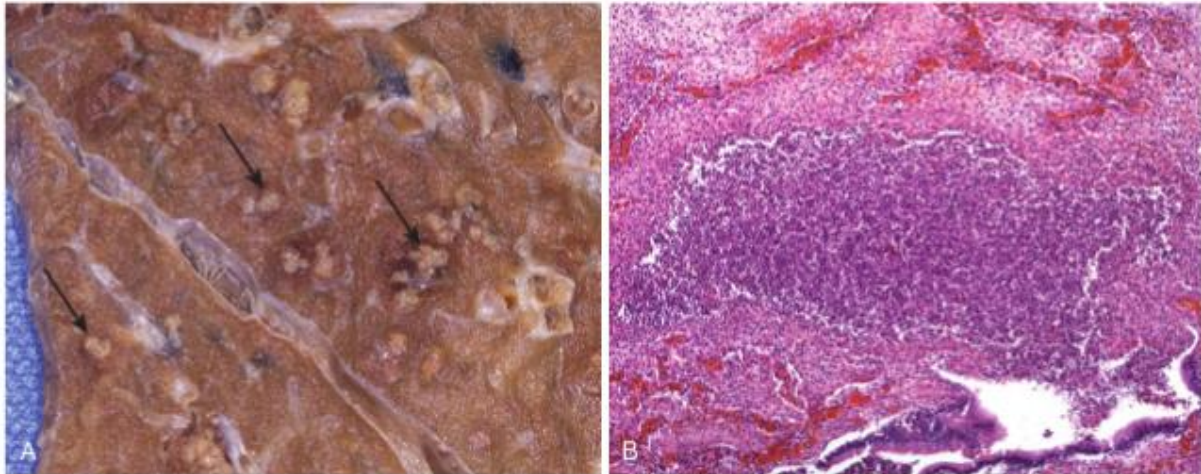


Fig. 3.14 Purulent inflammation. (A) Multiple bacterial abscesses (arrows) in the lung in a case of bronchopneumonia. (B) The abscess contains neutrophils and cellular debris, and is surrounded by congested blood vessels.

Kuva 2.4. (bronkopneumonia)

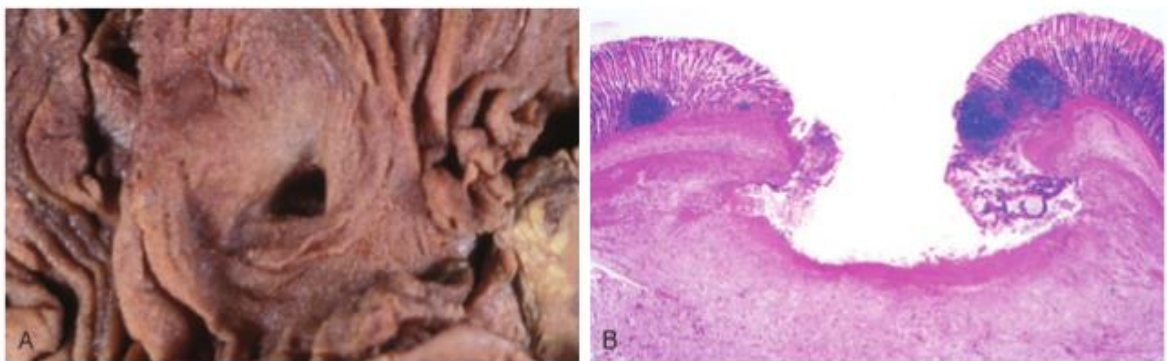
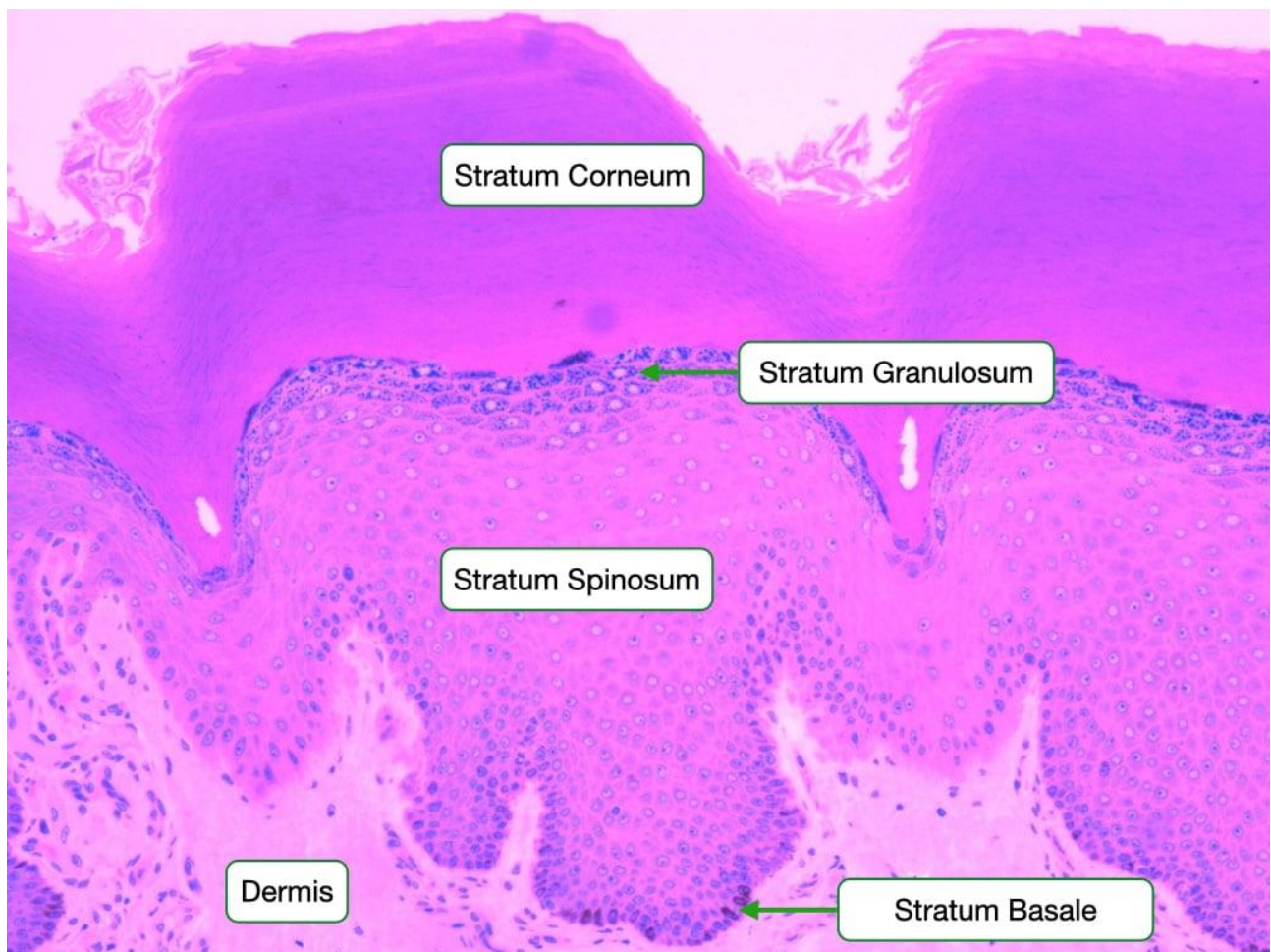


Fig. 3.15 The morphology of an ulcer. (A) A chronic duodenal ulcer. (B) Low-power cross-section view of a duodenal ulcer crater with an acute inflammatory exudate in the base.

Kuva 2.5. Ulkus (peptinen ulkustauti)



Kuva 2.6. Normaali suoliston histologia

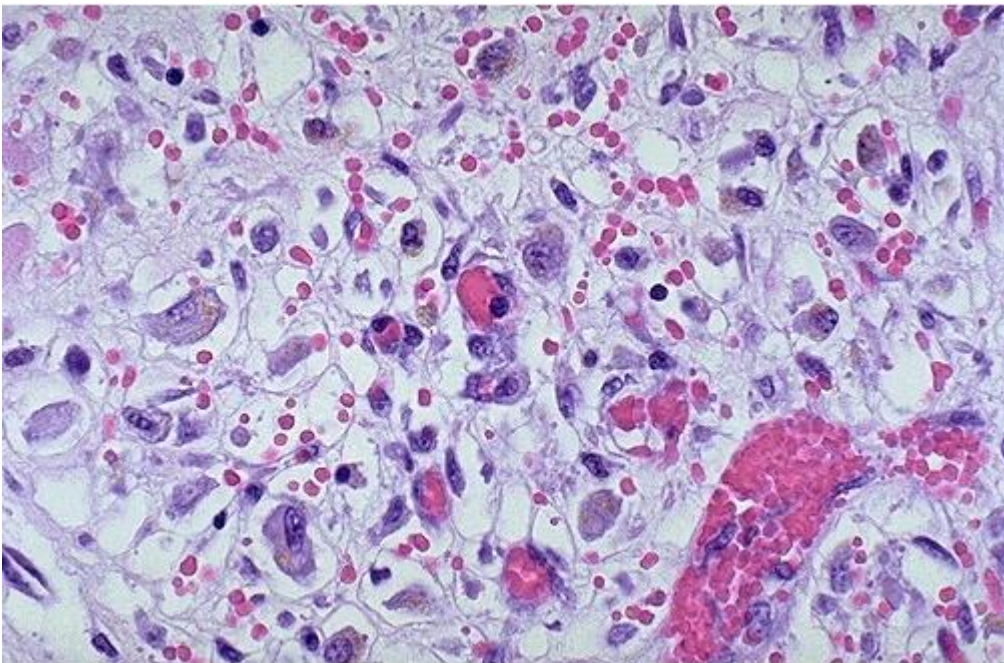


Kuva 2.7. Normaali ihon histologia





Kuva 2.8. Sydäninfarktin jälkeistä arpeutumista

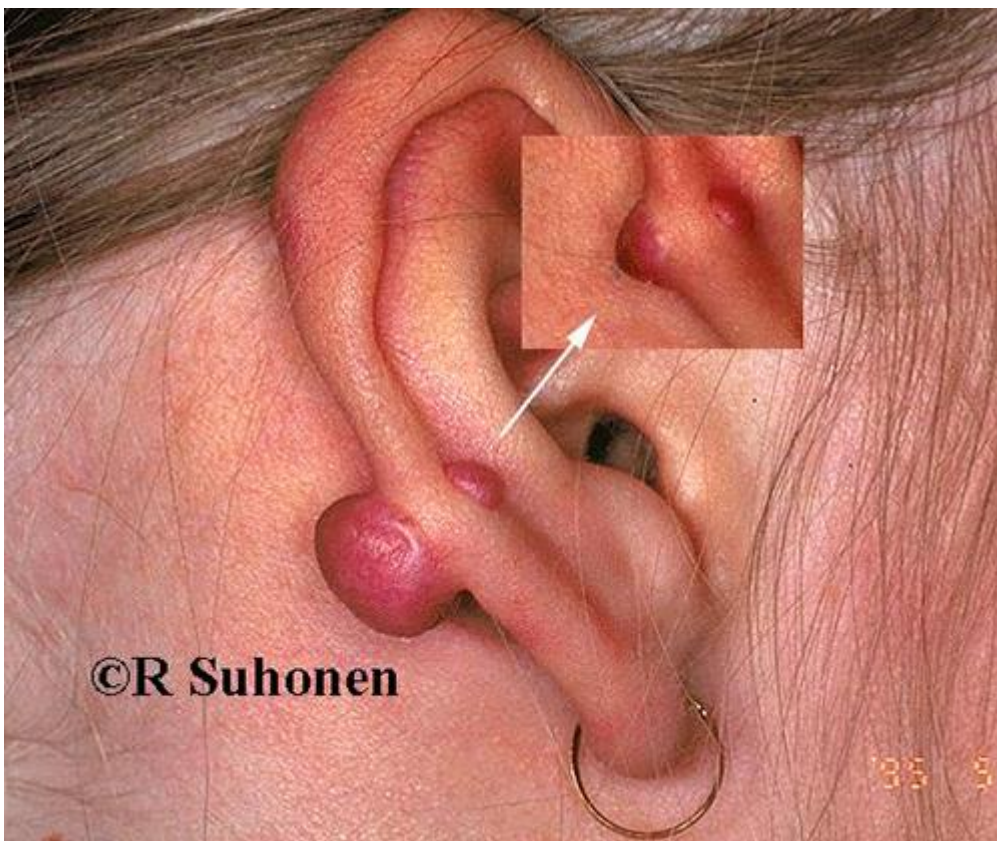


Kuva 2.9. Granulaatiokudos



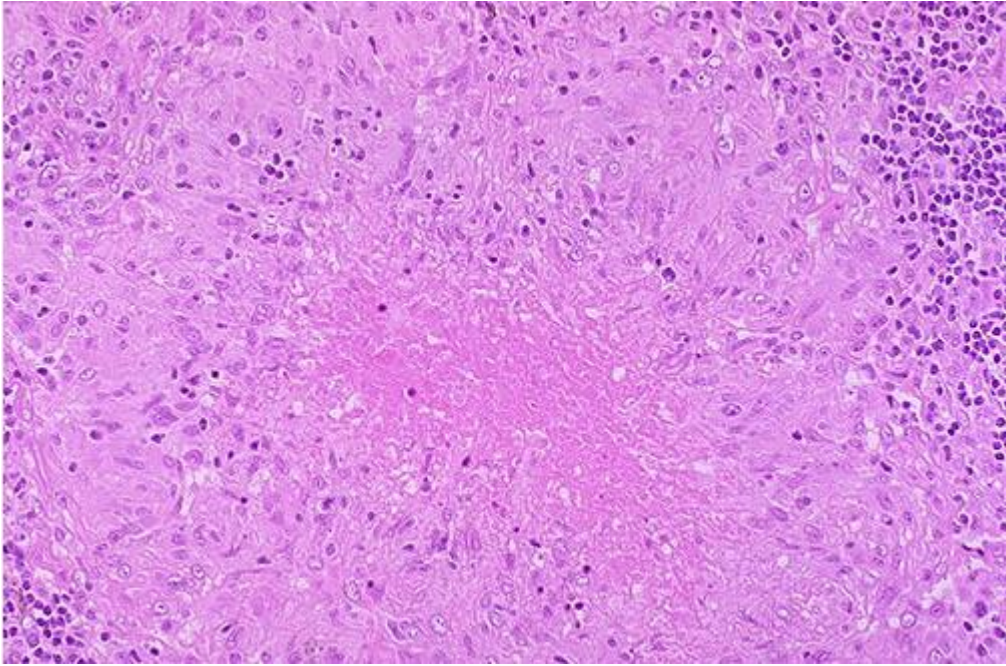


2.10. Hypertrofinen arpi

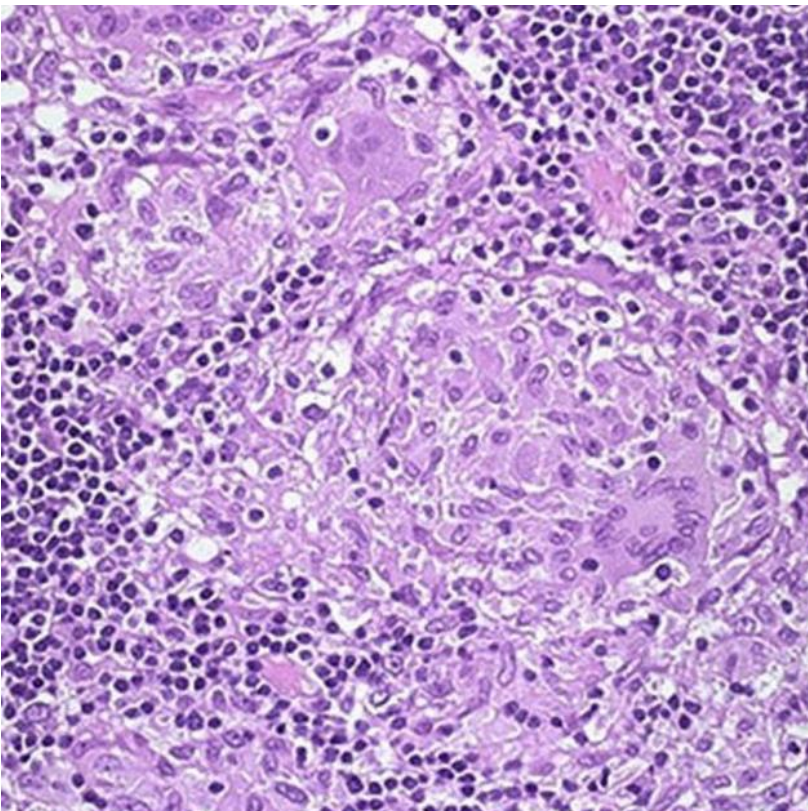


Kuva 2.11. Keloidi korvalehdessä





Kuva 2.12. Kaseoiva nekroosi



Kuva 2.13. Ei-kaseoiva granulooma (Crohnin tauti)



Kuva 2.14. SLE:n diskoidi ihottuma ja perhosihottuma

## CREST



☐ Sclerodactyly



Calcinosis



Telangiectasia



Raynaud

Kuva 2.15. CREST-oireyhtymä