

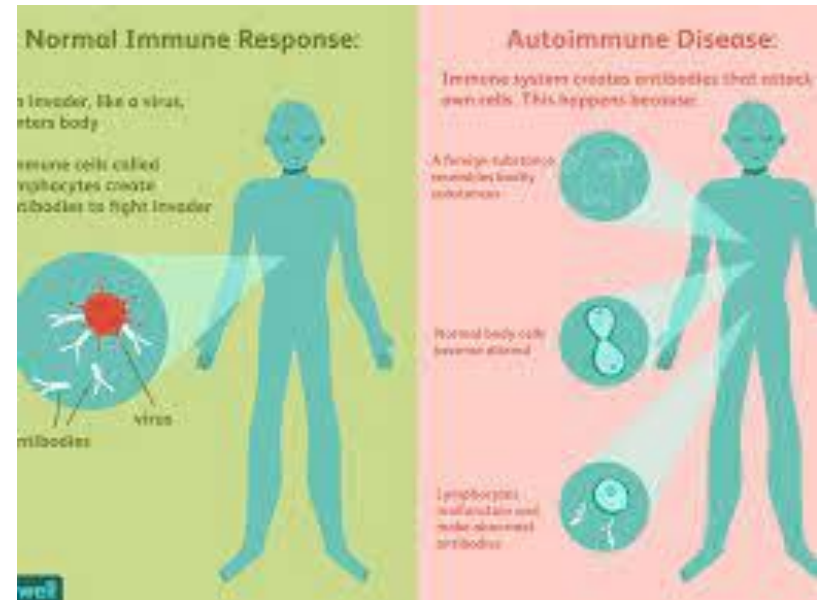
Αυτοάνοσα νοσήματα

Κουμουνδούρου Δήμητρα
Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών



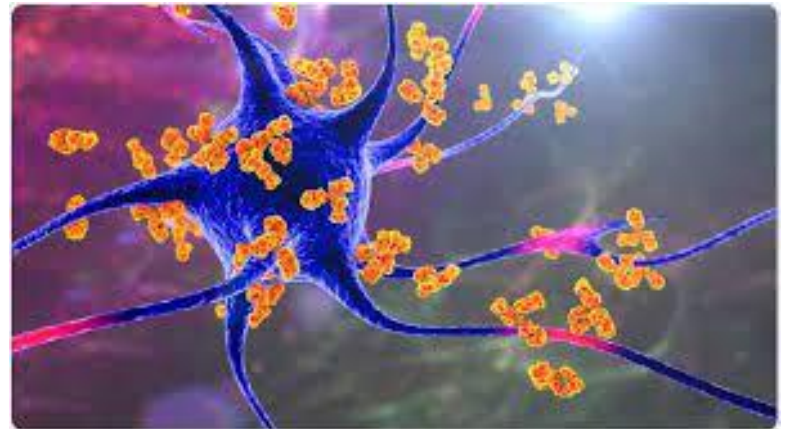
Αυτοανοσία

- Ανοσοαντιδράσεις έναντι αυτοαντιγόνων
- 1-2% του πληθυσμού στις ΗΠΑ
- Αυτοαντισώματα υψηλής συγγένειας, ενεργοποίηση αυτοαντιδραστικών T λεμφοκυττάρων, ίσως όχι αποδεδειγμένη αιτία
- Είτε εναντίον συγκεκριμένου οργάνου ή κυτταρικού τύπου: οργανοειδικές αυτοάνοσες νόσοι

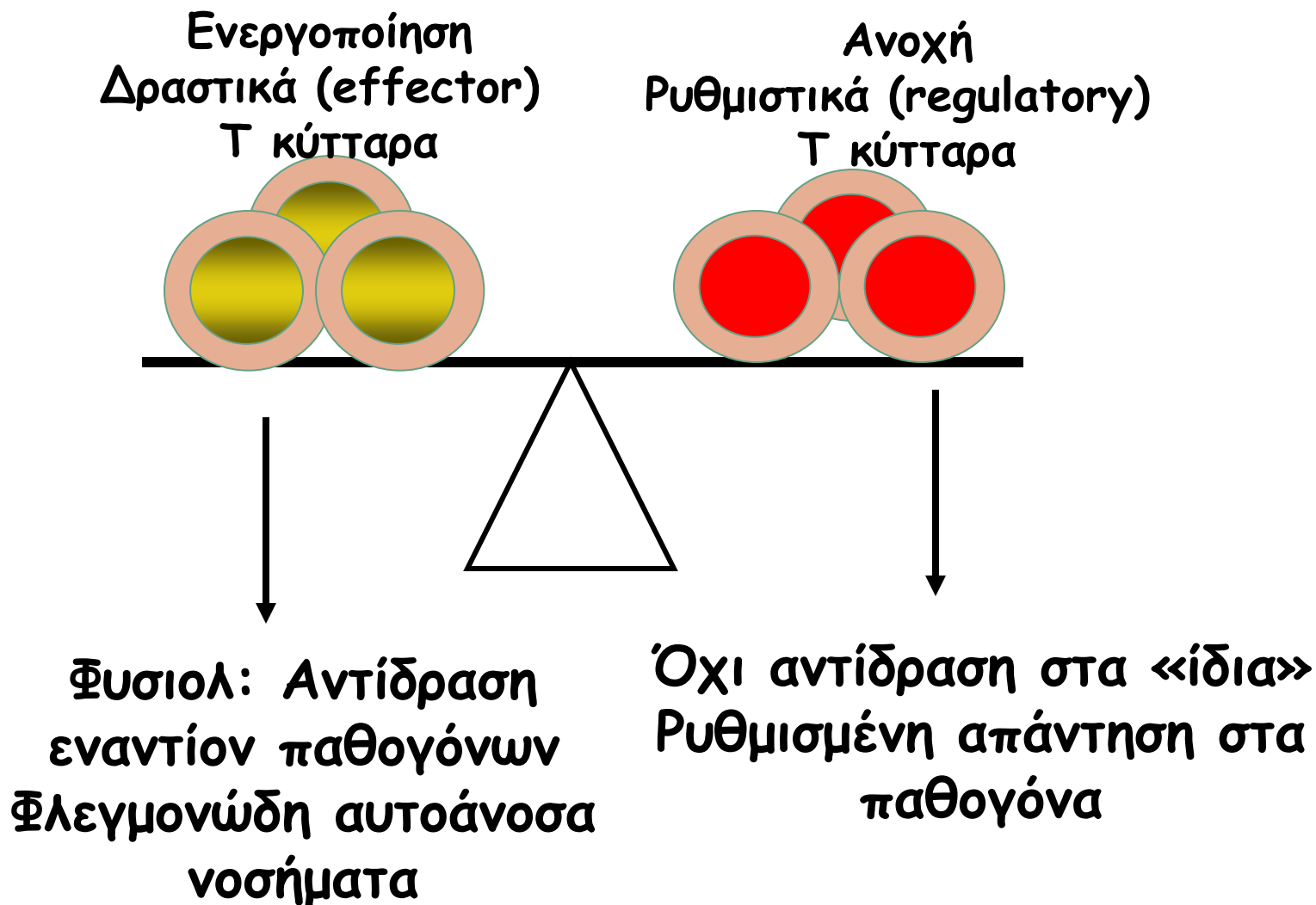


Αυτοανοσία

- Είτε βλάβες σε πολλαπλά όργανα: συστηματικές αυτοάνοσες νόσοι με προσβολή κυρίως του συνδετικού ιστού και των αγγείων : νόσοι κολλαγόνου- αγγείων ή συνδετικού ιστού
- Φυσιολογικά άτομα : ανοχή έναντι αυτοαντιγόνων
- Απώλεια ή διαταραχή αυτοανοχής οδηγεί σε αυτοανοσία



ΑΝΟΣΟΡΡΥΘΜΙΣΗ: Ισορροπία μεταξύ λεμφοκυτταρικής ενεργοποίησης και ελέγχου



Η σημασία της ανοσορρύθμισης

- Να αποτραπεί εκσεσημασμένη λεμφοκυτταρική ενεργοποίηση και ιστική βλάβη κατά τη διάρκεια φλεγμονώδους αντίδρασης π.χ σε μια λοίμωξη
- Να αποτραπεί η αντίδραση έναντι ιδίων αντιγόνων (“ίδιο-ανοχή”)
- Η αποτυχία των ρυθμιστικών μηχανισμών είναι η αιτία των **αυτοάνοσων νοσημάτων** (*immune-mediated inflammatory diseases*)

Γενικές αρχές ρύθμισης ανοσολογικής απάντησης

- Η ανοσολογική αντίδραση εναντίον των παθογόνων περιορίζεται καθώς ελέγχεται η λοίμωξη
 - Απόπτωση λεμφοκυττάρων τα οποία χάνουν τα σηματοδοτικά μόρια επιβίωσης (αντιγόνο, κλπ)
 - Επιβιώνουν μόνο τα κύτταρα μνήμης
- Ενεργοί μηχανισμοί ελέγχου μπαίνουν σε λειτουργία για να περιορίσουν την αντίδραση σε επίμονα αντιγόνα (ίδια αντιγόνα, όγκοι, επίμονες λοιμώξεις)
 - Ομαδοποιούνται ως "ανοχή"

Ανοσολογική ανοχή



- **Ορισμός:**

- **Εξειδικευμένη μη ανταπόκριση σε ένα αντιγόνο, η οποία επάγεται από την πρόιμη έκθεση των ειδικών λεμφοκυττάρων στο αντιγόνο αυτό**
- Παραγωγή δισεκατομμυρίων αντιγονικών υποδοχέων στα αναπτυσσόμενα T και B λεμφοκύτταρα, μεταξύ αυτών και υποδοχείς που αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα

Ανέφικτο να κρυφτούν όλα τα αυτοαντιγόνα από το σύστημα ανοσίας επομένως είναι απαραίτητοι τρόποι εξάλειψης των αυτοαντιδρώντων λεμφοκυττάρων

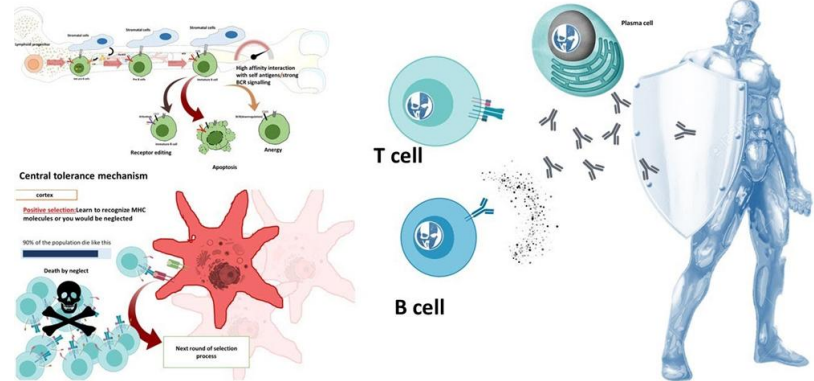
- **Σημασία:**

- Όλα τα άτομα είναι ανοχικά στα δικά τους αντιγόνα (**ιδιο-ανοχή**):
- Η κατάργηση της ιδιο-ανοχής οδηγεί στην **αυτοανοσία**

Ανοχή

- Οι μηχανισμοί κατά της αυτοαντιδραστικότητας διακρίνονται σε δύο μεγάλες ομάδες
- Κεντρική ανοχή
- Περιφερική ανοχή

Immune tolerance and autoimmunity



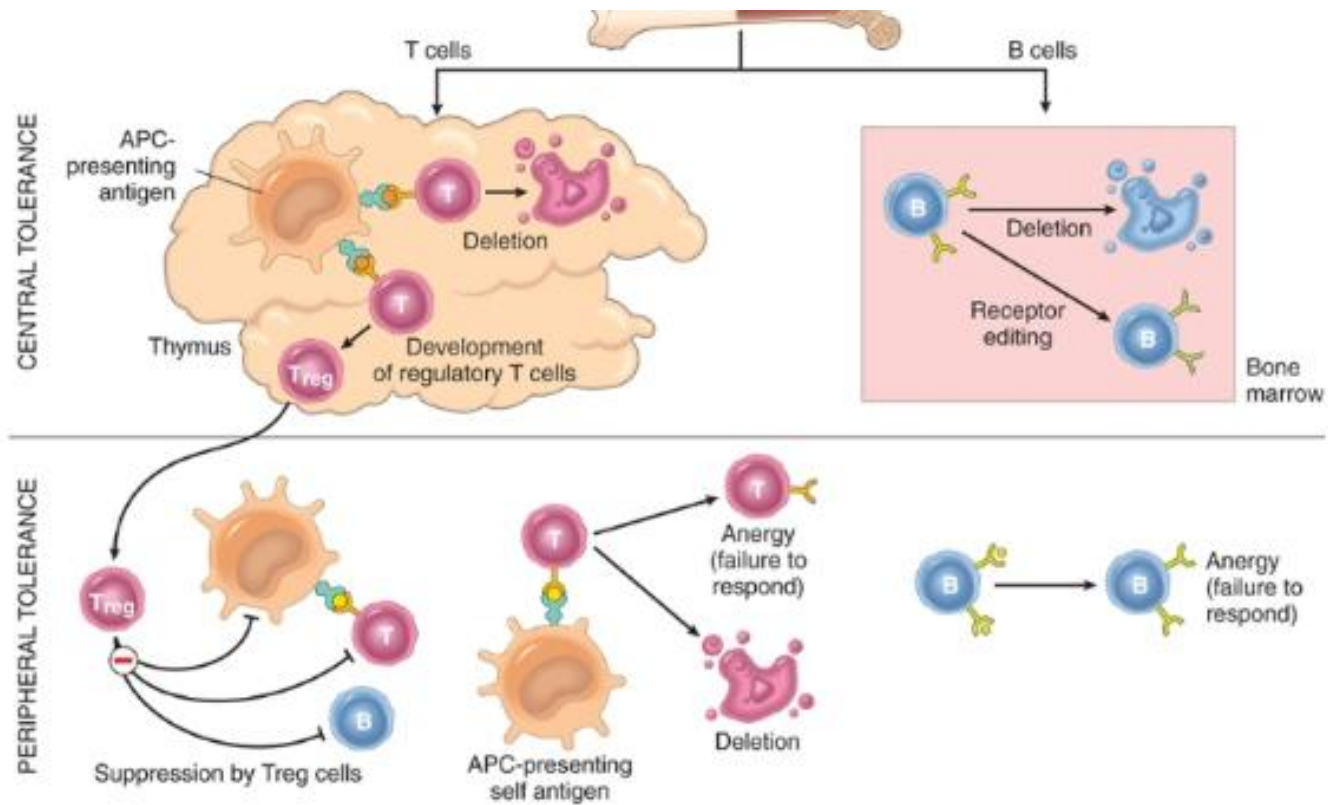
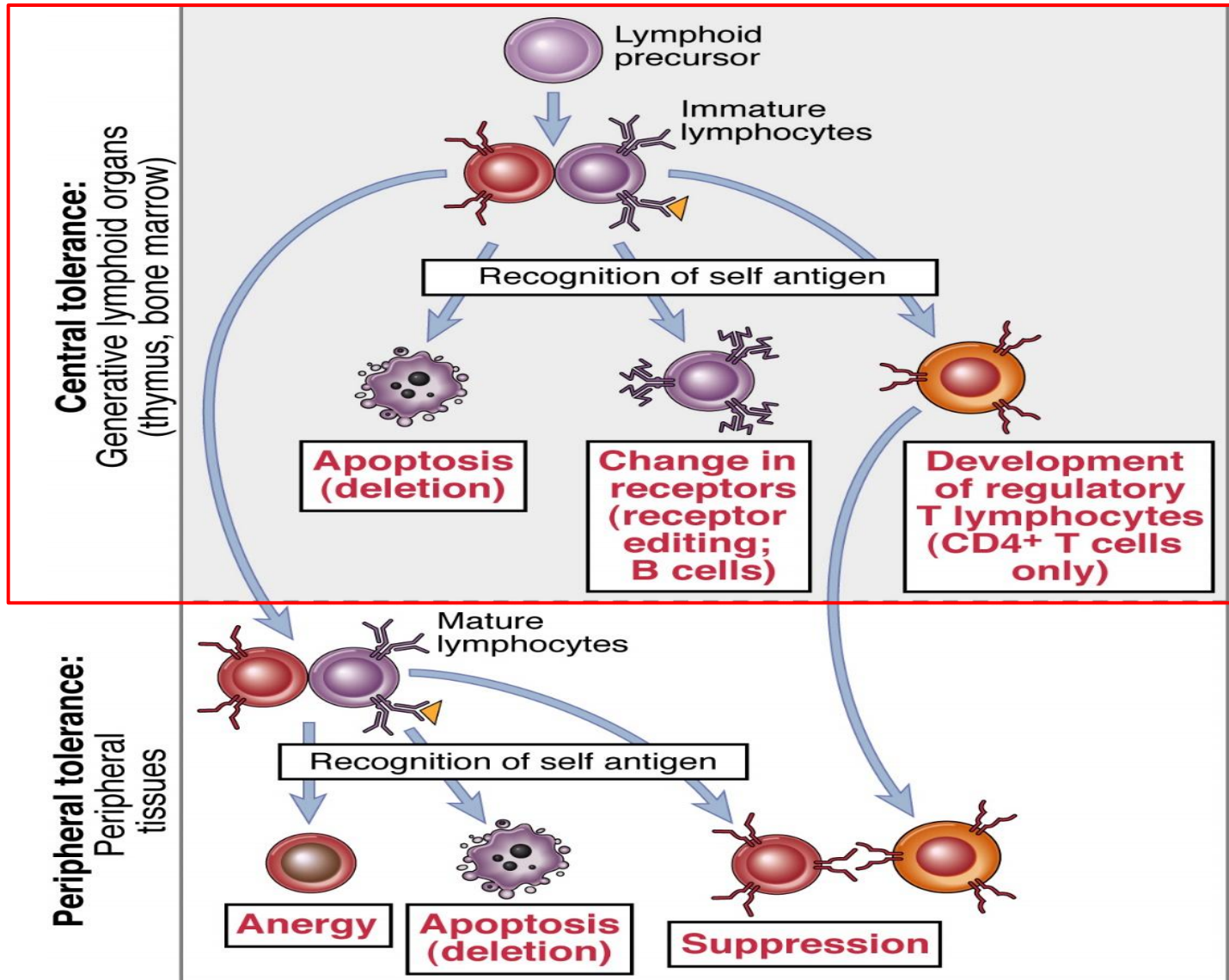


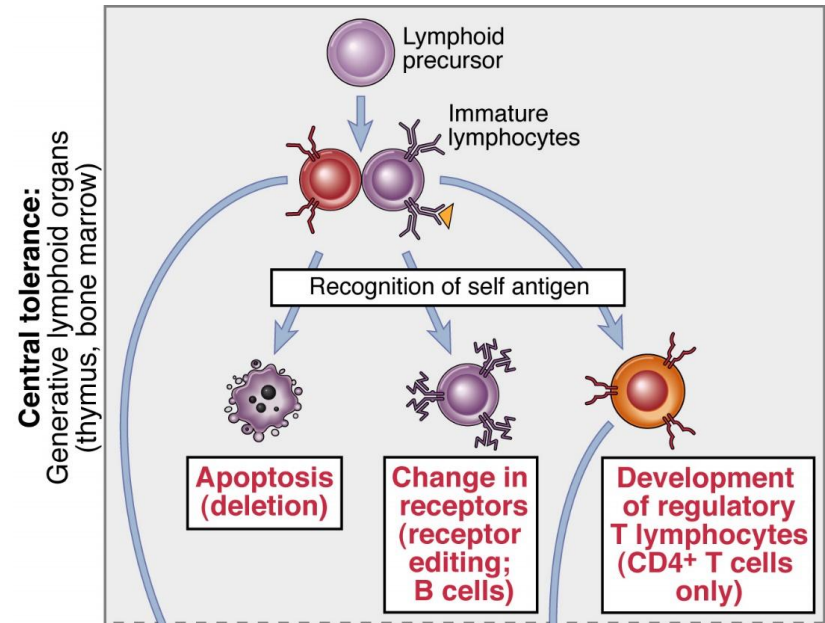
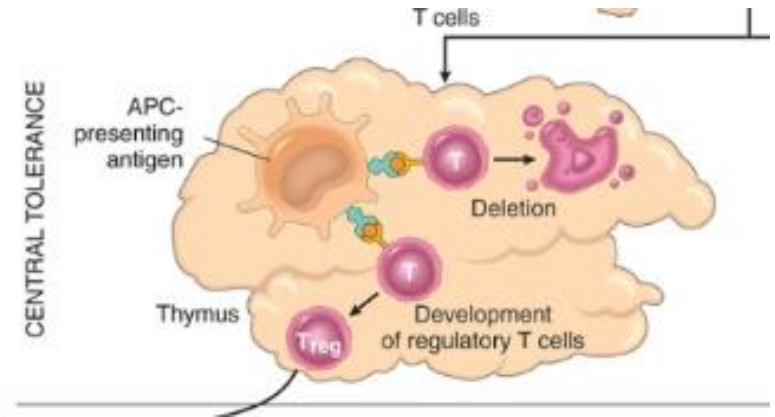
FIG. 5.19  Mechanisms of immunologic tolerance to self antigen...

Κεντρική και περιφερική ανοχή



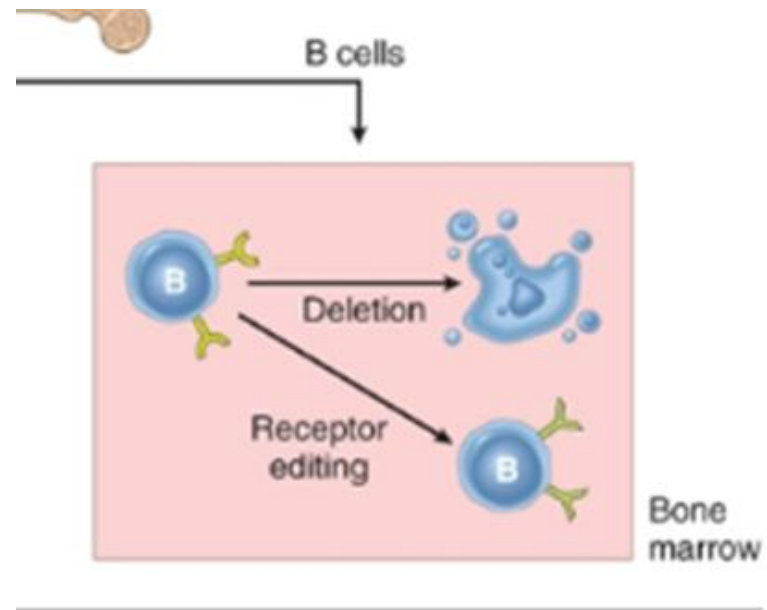
Κεντρική ανοχή

- Κύριος μηχανισμός: Θάνατος (προκαλούμενος από αντιγόνο) των αυτοαντιδρώντων T-και B-κλώνων κατά την ωρίμανσή τους στα κεντρικά λεμφικά όργανα (θύμο και μυελό οστών αντίστοιχα)
- Στο θύμο γίνεται παρουσίαση των αυτόλογων αντιγόνων από APC και όποια άωρα T τα συναντούν υφίστανται εξάλειψη ή αρνητική επιλογή (θάνατος με απόπτωση) στο θύμο (πρωτεΐνη AIRE)
 - Δεν εξαλείφονται όλα: Μερικά CD4 T αυτοαντιδραστικά κύτταρα επιβιώνουν και μπορεί να διαφοροποιηθούν σε ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα



Κεντρική ανοχή

- Αυτοαντιδρώντα άωρα B κύτταρα με υψηλή συγγένεια: απόπτωση στο μυελό ή διασκευή του υποδοχέα (αναδιάταξη γονιδίων αντιγονικών υποδοχέων και έκφραση νέων που δεν είναι πλέον αυτοαντιδρώντες)
- Δεν είναι όλα τα αυτοαντιγόνα παρόντα στο θύμο και στο μυελό, με αποτέλεσμα διαφυγή λεμφοκυττάρων με υποδοχείς για αυτοαντιγόνα προς την περιφέρεια και δυνητική ιστική βλάβη (εκτός αν φιμωθούν στους περιφερικούς ιστούς)
- Η διαδικασία λαμβάνει χώρα σε πολύ μικρότερο βαθμό σε όλη τη διάρκεια της ζωής καθώς παράγονται νέα λεμφοκύτταρα από τα αρχέγονα κύτταρα του μυελού

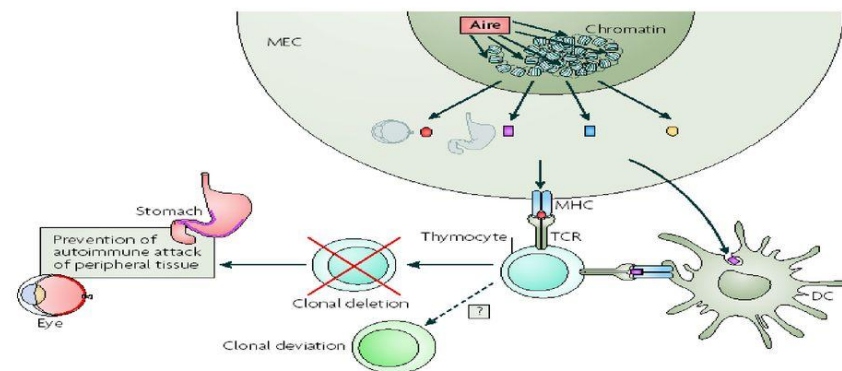


Κεντρική ανοχή

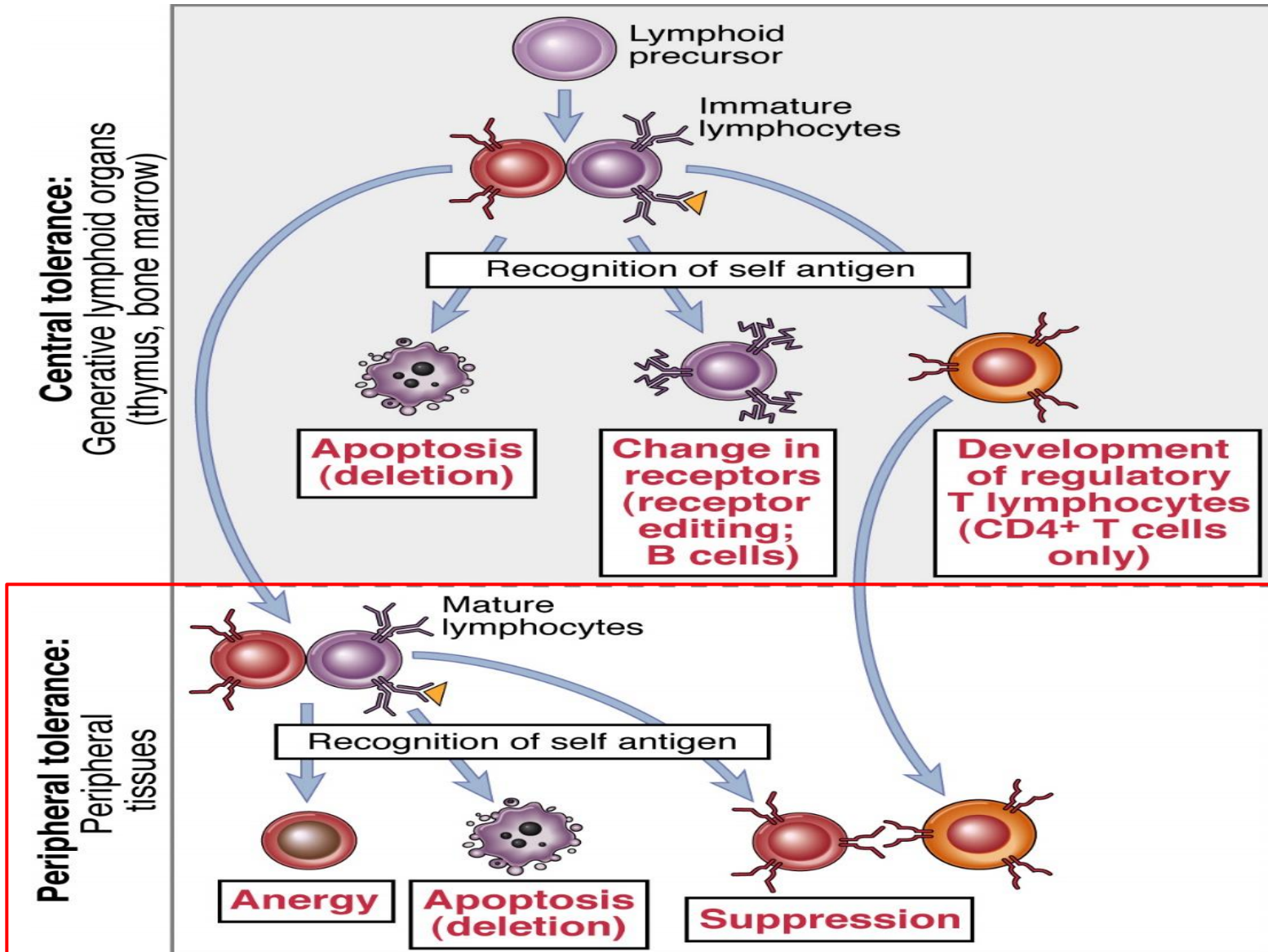
- Ρόλος της πρωτεΐνης αυτοimmune regulator (AIRE): διεγείρει θυμική έκφραση μερικών ιστικών αντιγόνων-επάγει την έκφραση περιφερικών αντιγόνων στο θύμο και είναι κριτικής σημασίας για την εξάλειψη άωρων αυτοαντιδρώντων T
- Μεταλλάξεις στο AIRE: αυτοάνοσο πολυενδοκρινοπάθειας

AIRE (Autoimmune Regulator)

A gene or its encoded protein, which functions to stimulate expression of peripheral tissue protein antigens in medullary thymic epithelial cells



Κεντρική και περιφερική ανοχή



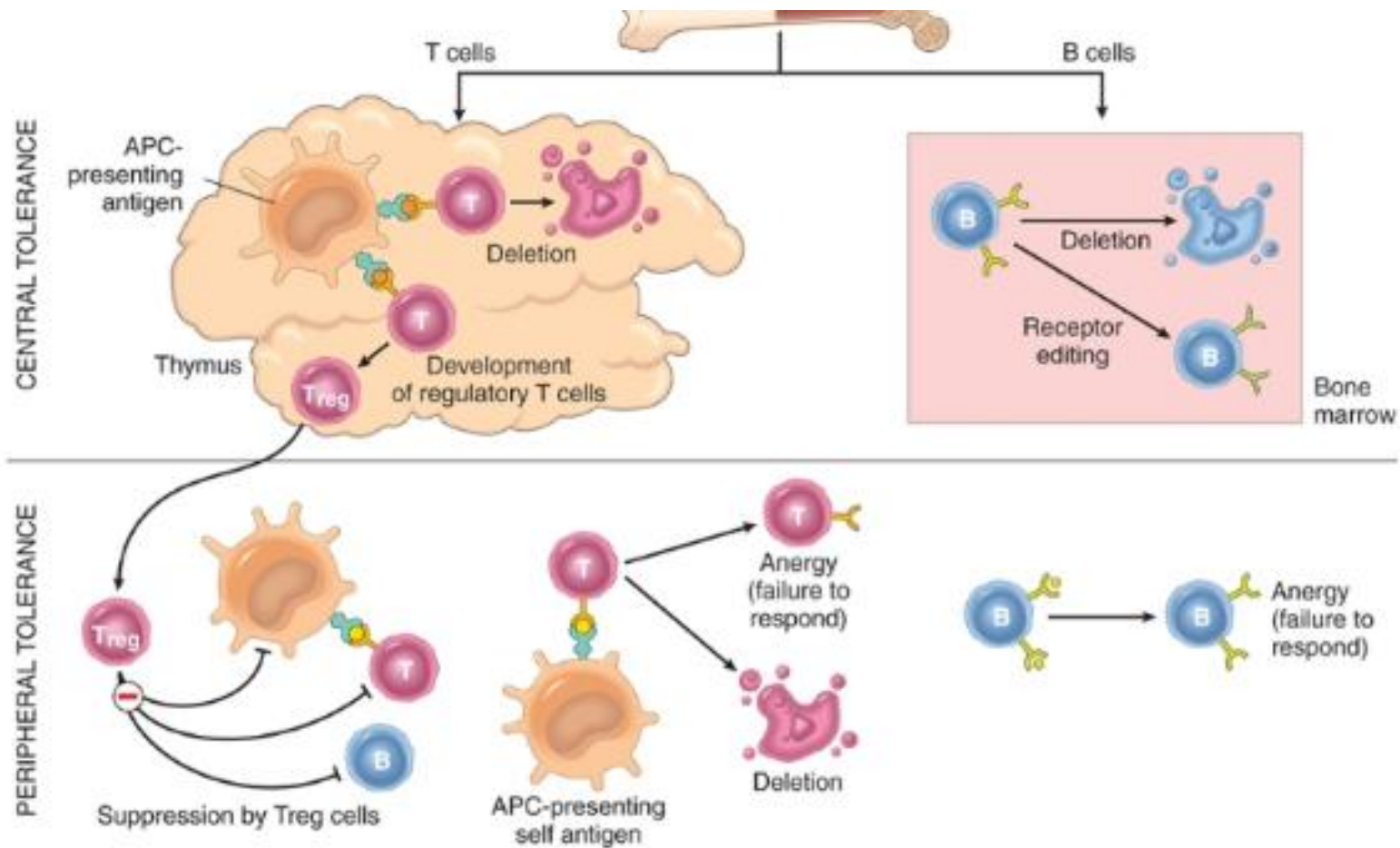



FIG. 5.19  Mechanisms of immunologic tolerance to self antigen...

Περιφερική ανοχή

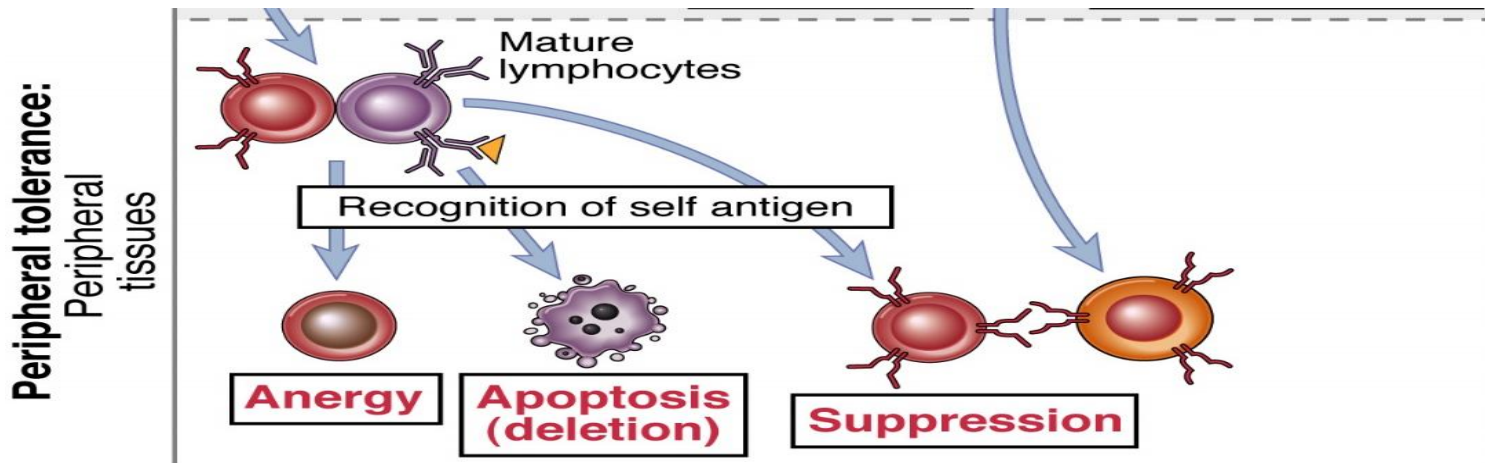
Η κεντρική ανοχή και η περιφερική ανοχή συμβαδίζουν, στην περίπτωση που η κεντρική ανοχή δεν είναι απολύτως αποτελεσματική. εν μέρει επειδή δεν εκφράζονται όλα τα αυτοαντιγόνα στον θύμο αδέννα

Αρκετοί αυτοαντιδραστικοί κλώνοι βρίσκονται στο περιφερικό αίμα υγιών ανθρώπων και μερικά λεμφοκύτταρα από άτομα χωρίς σκλήρυνση κατά πλάκας αντιδρούν *in vitro* στο MBP (στόχος της ανοσοαπόκρισης σε σκλήρυνση κατά πλάκας)

Οι περιφερικοί μηχανισμοί ανοχής εξαλείφουν ή καταστέλλουν τους αυτοαντιδραστικούς κλώνους που διαφεύγουν στην περιφέρεια

Περιφερική ανοχή

- Αρκετοί μηχανισμοί αδρανοποίησης αυτοαντιδραστικών Τ κυρίως και Β κυττάρων στους περιφερικούς ιστούς

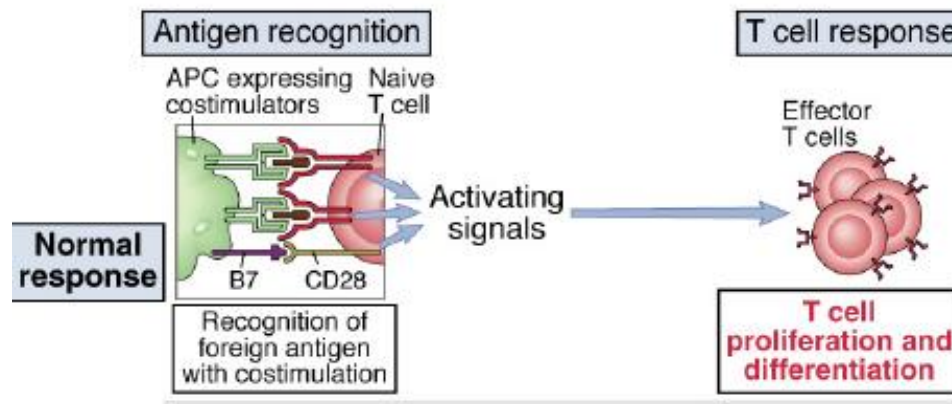


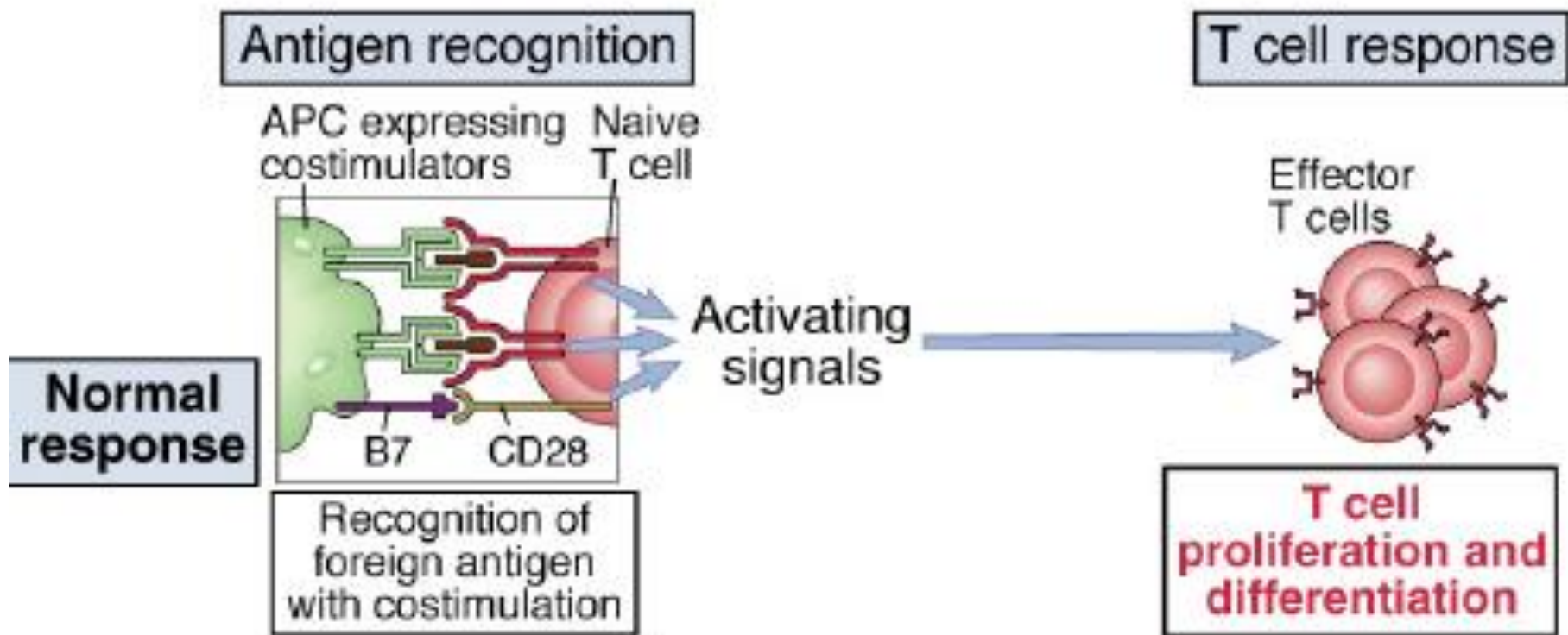
Περιφερική ανοχή

T κυτταρική ανεργία

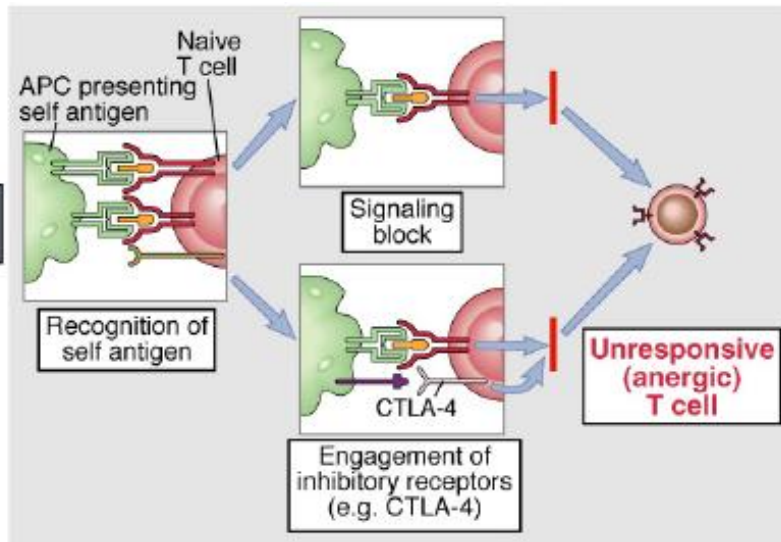
Ανεργία: Αυτός είναι ένας σημαντικός μηχανισμός λειτουργικής απενεργοποίησης των περιφερικών αυτοαντιδραστικών κλώνων T-κυττάρων

Η ενεργοποίηση των T κυττάρων απαιτεί δύο σήματα: αναγνώριση αντιγόνου σε σχέση με μόρια MHC πάνω σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC) αλλά και ένα σύνολο συνδिएγερτικών σημάτων από τα APC





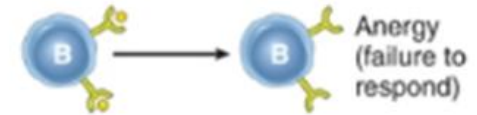
Περιφερική ανοχή- T κυτταρική ανεργία



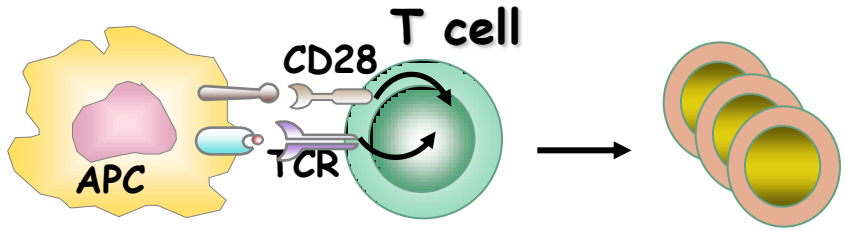
Εάν αυτά τα συνδιεγερτικά
σήματα απουσιάζουν το
T κύτταρο γίνεται
ανεργικό όταν συναντά
το αυτοαντιγόνο
Χαμηλή ή καθόλου
έκφραση συνδιεγερτικών
μορίων σε αυτοαντιγόνα
(πχ B7)

Περιφερική ανοχή B κύτταρα

- Συνάντηση ώριμων B με το αυτοαντιγόνο: επί απουσίας T-helper καθίστανται ανίκανα να αποκριθούν σε αυτό
- Επιπλέον έκφραση ανασταλτικών υποδοχέων από τα B λεμφοκύτταρα που αποτρέπουν την απόκριση σε αυτοαντιγόνα

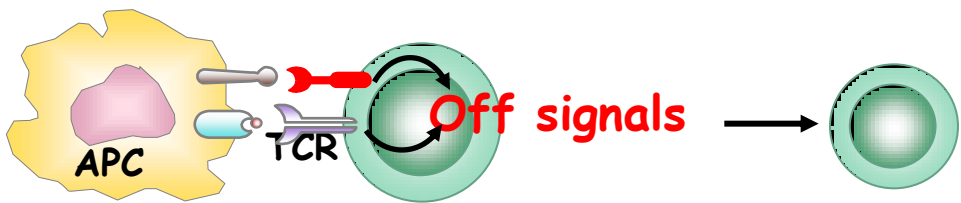


Φυσιολογική Τ
κυτταρική απάντηση



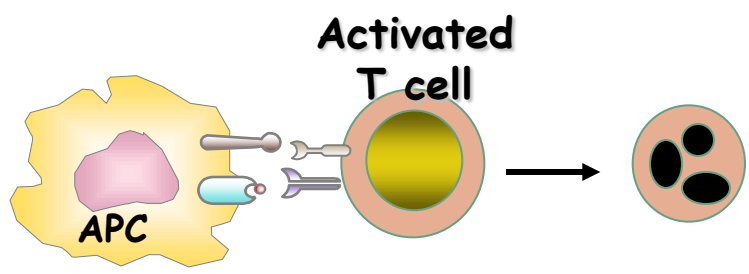
Ενεργοποίηση Τ
κυττάρων

Ανεργία



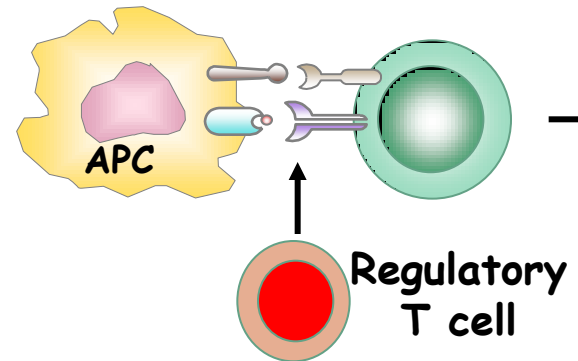
Functional
unresponsiveness

Καταστροφή



Apoptosis
(activation-induced
cell death)

Καταστολή

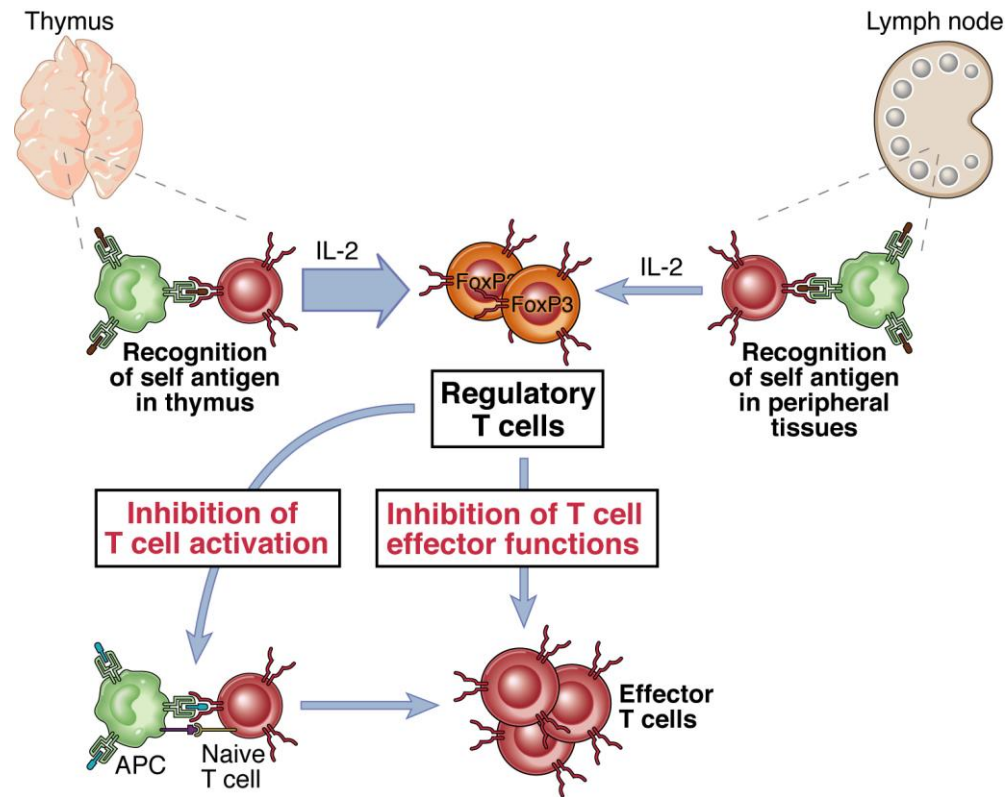


Block in
activation

Περιφερική ανοχή

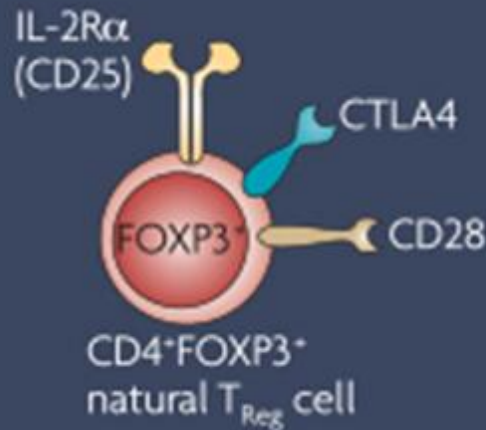
2 Καταστολή από ρυθμιστικά T (Treg) κύτταρα:

Τα ρυθμιστικά T κύτταρα αναπτύσσονται στον θύμο Διαμένουν στους περιφερικούς ιστούς έτσι ώστε να αποτρέψουν αντιδράσεις αυτοανοσίας



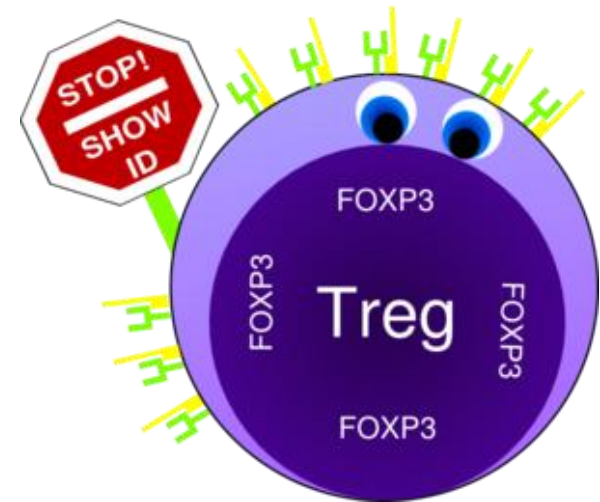
Καταστολή από ρυθμιστικά T (Treg) κύτταρα:

Είναι κυρίως CD4⁺ και εκφράζουν κυρίως CD25 που είναι η αλυσίδα του υποδοχέα της IL-2 και τον μεταγραφικό παράγοντα FOXP3 (IL-2, FOXP3 απαραίτητα για τη λειτουργία τους)



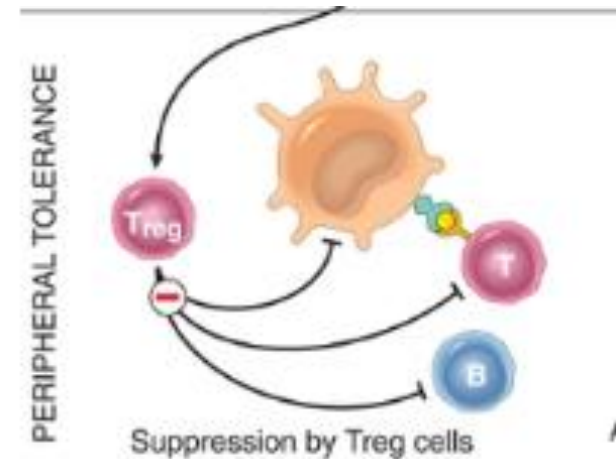
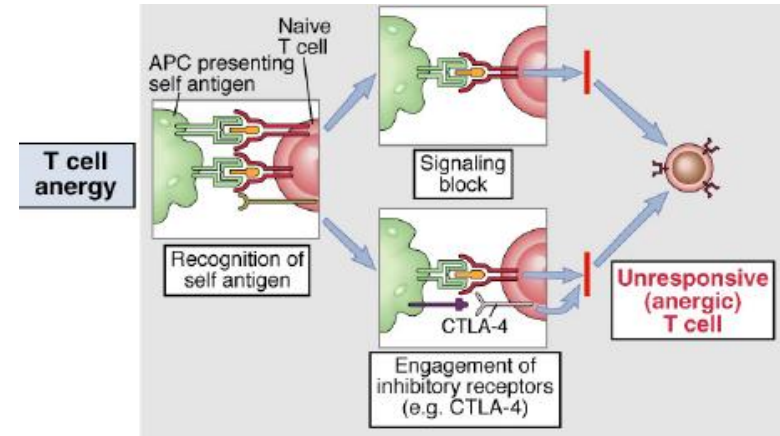
Περιφερική ανοχή

Μεταλλάξεις του FOXP3 προκαλούν αυτοανοσία (IPEX immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome)



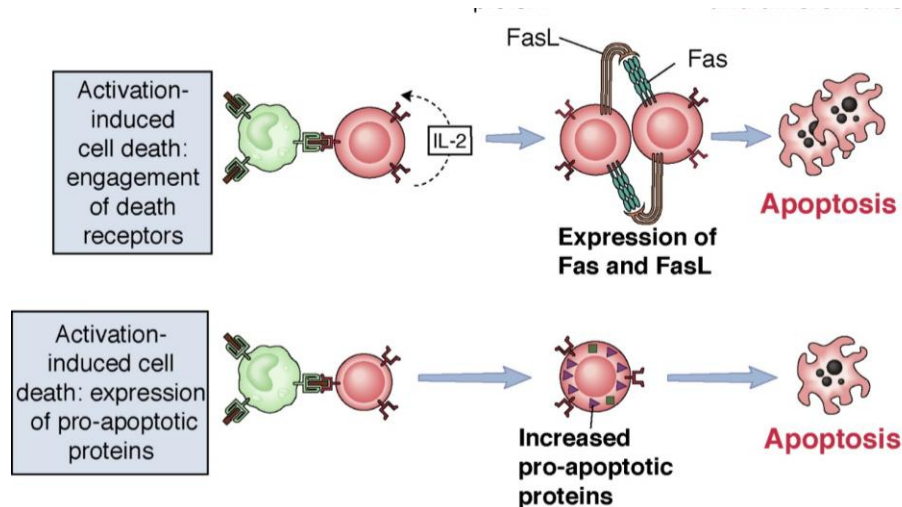
Περιφερική ανοχή Treg

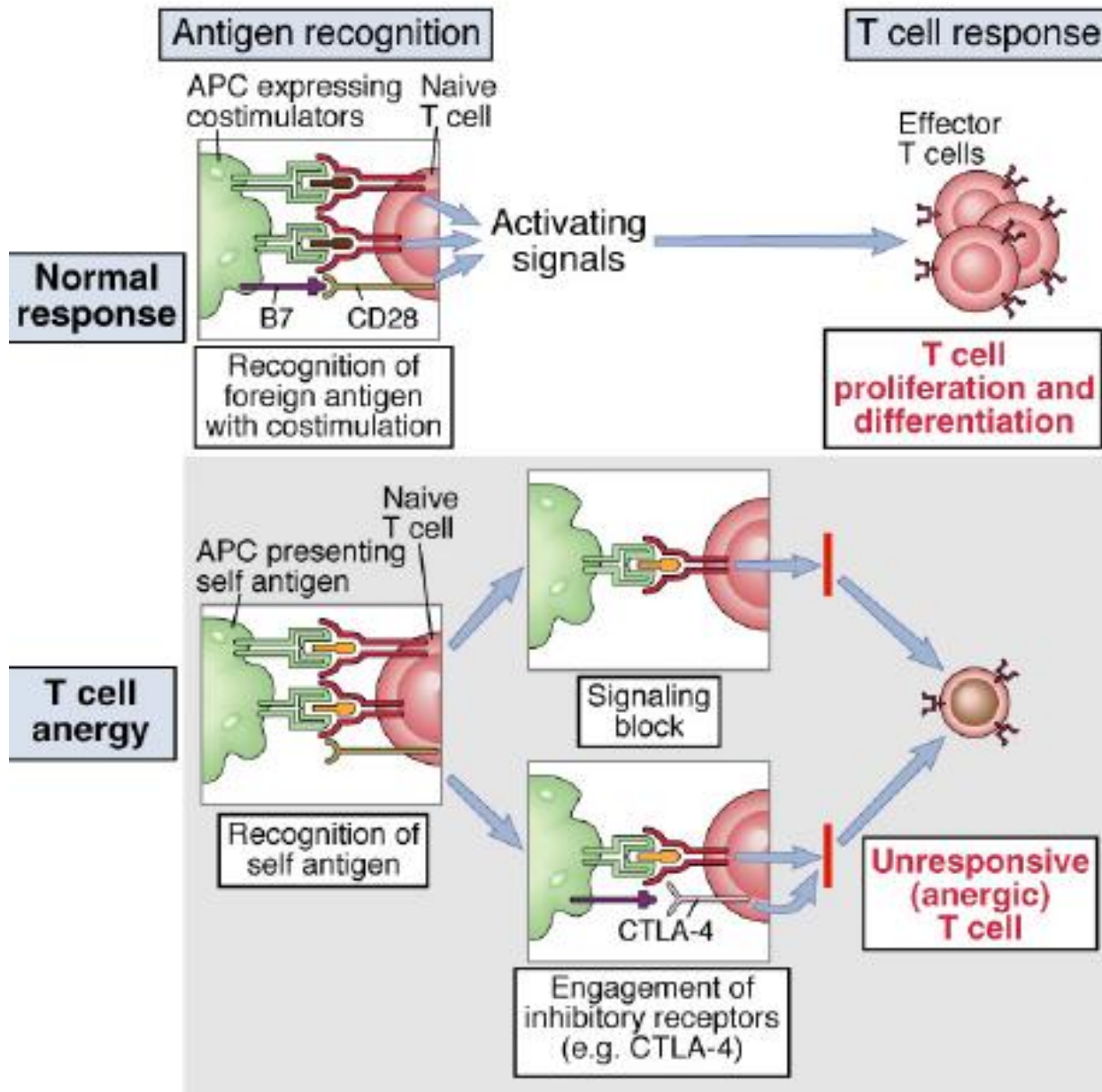
- Δεν είναι σαφές πώς τα ρυθμιστικά κύτταρα καταστέλλουν την ανοσοαπόκριση
- Πιθανή δράση των Treg μέσω ανοσοκατασταλτικών κυτταροκινών (IL10, TGF-beta) έκφραση CTLA-4 (σύνδεση με B7 των APC μειωμένη ικανότητα ενεργοποίησης T κυτταρων μέσω CD28)



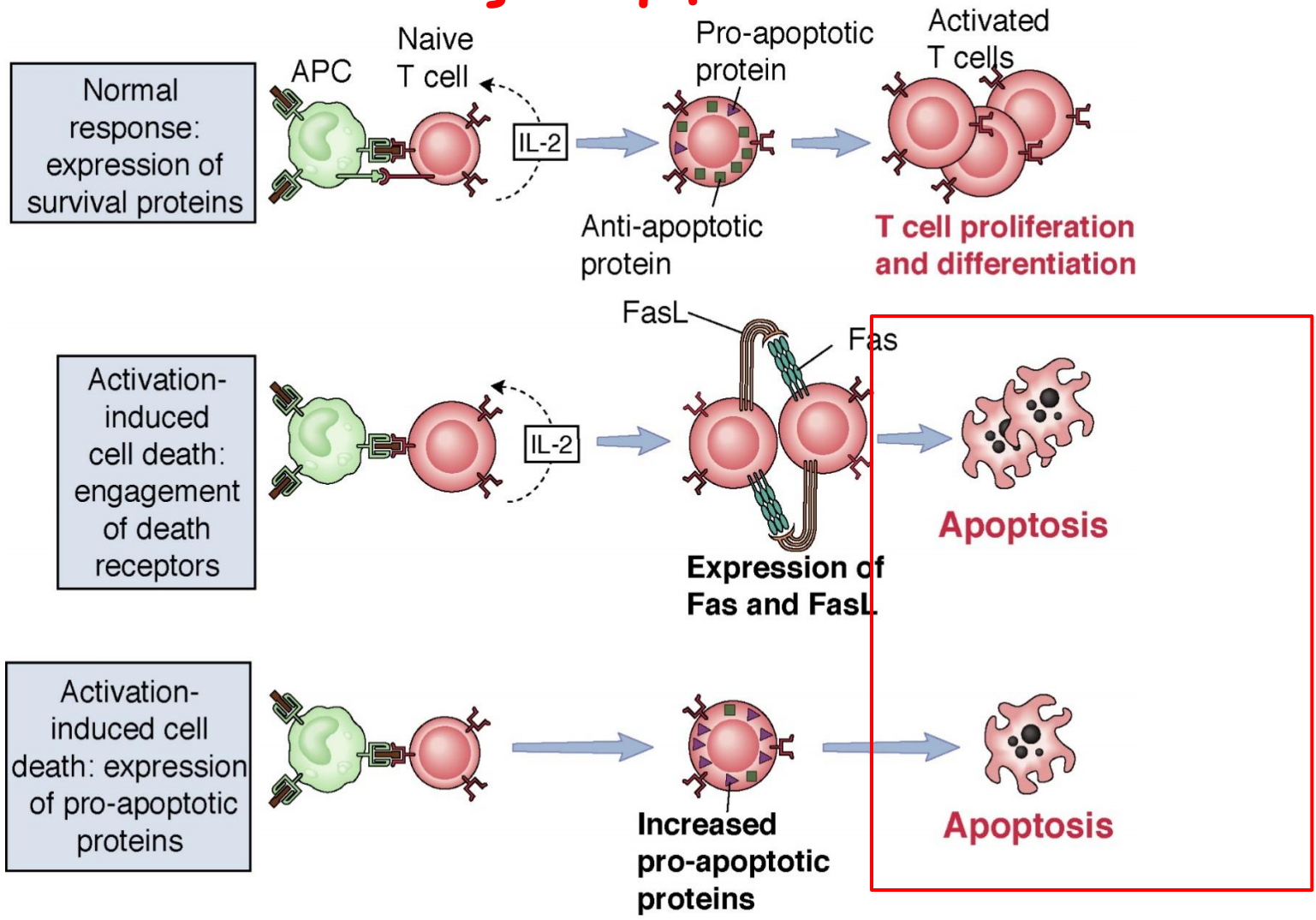
Περιφερική ανοχή

- 3) εξάλειψη μέσω απόπτωσης
- Όταν συναντήσουν αυτοαντιγόνα τα αυτοαντιδρώντα T κύτταρα παίρνουν σήματα που υποκινούν τον θάνατό τους μέσω απόπτωσης
- Δύο δυνητικοί μηχανισμοί: είτε εκφράζουν Bim και πυροδοτούν την απόπτωση μέσω της μιτοχονδριακής οδού είτε δεσμεύουν τον υποδοχέα θανάτου Fas (σε μεταλλάξεις Fas αυτοάνοσο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο)





Καταστροφή Τ-κυττάρων με απόπτωση/κλωνική εξάλειψη

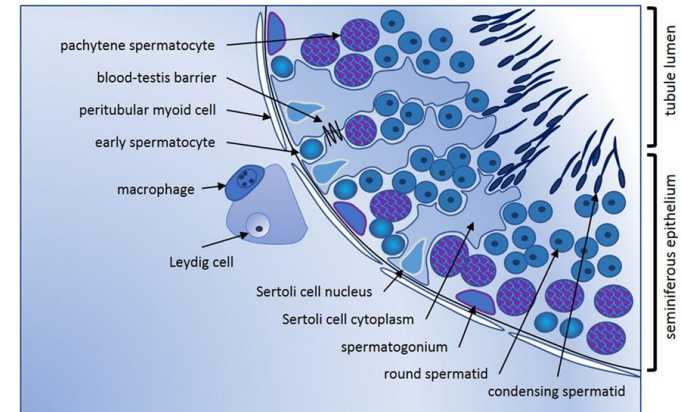


Και οι δυο αποπτωτικές οδοί συνεργούν στην πρόληψη αντιδράσεων εναντίον του ίδιου

From Abbas and Lichtman. Basic Immunology 2nd ed, 2006

Περιφερική ανοχή

- 4) Ορισμένα αντιγόνα κρύβονται από το σύστημα ανοσίας (περιχαρακωμένα σε ιστούς που δεν επικοινωνούν με το αίμα ή τη λέμφο) και αγνοούνται από το σύστημα ανοσίας (αντιγόνα που βρίσκονται στους όρχεις, οφθαλμούς, εγκέφαλο-ανοσοπρονομιούχες θέσεις) σε απελευθέρωση τους στην κυκλοφορία από τραύμα ή λοίμωξη, πρόκληση ανοσοαπόκρισης με παρατεταμένη φλεγμονή και ιστική βλάβη (μετατραυματική ορχίτιδα ή ραγοειδίτιδα)

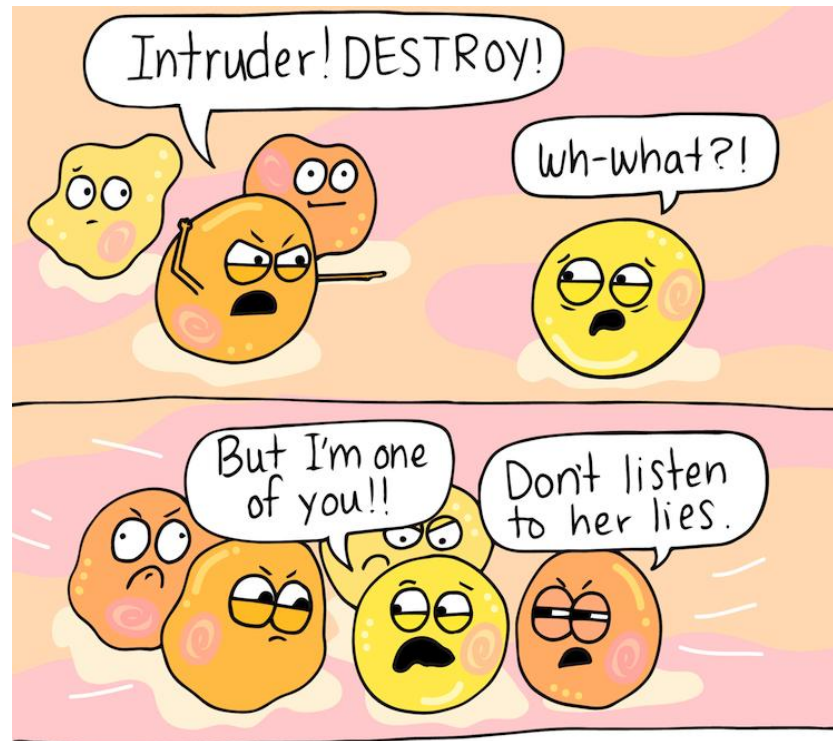


Ρυθμιστικά T κύτταρα

- Μερικά αυτοάνοσα νοσήματα σχετίζονται με ελαττωματική λειτουργία ή μειωμένη παραγωγή των Tregs ή αντίσταση των δραστικών κυττάρων στην καταστολή από τα Tregs
- **Θεραπευτικός στόχος:** επιλεκτική ενεργοποίηση Treg στα αυτοάνοσα νοσήματα

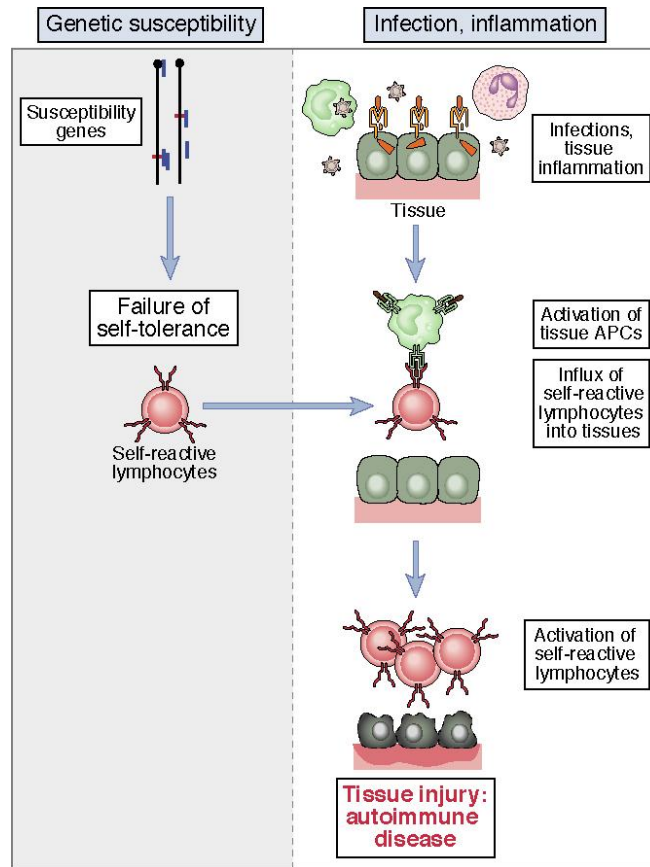
ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

- Ορισμός: ανοσολογική απάντηση έναντι ίδιου (αυτο-) αντιγόνου, εξ ορισμού «παθολογική»
 - Αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα



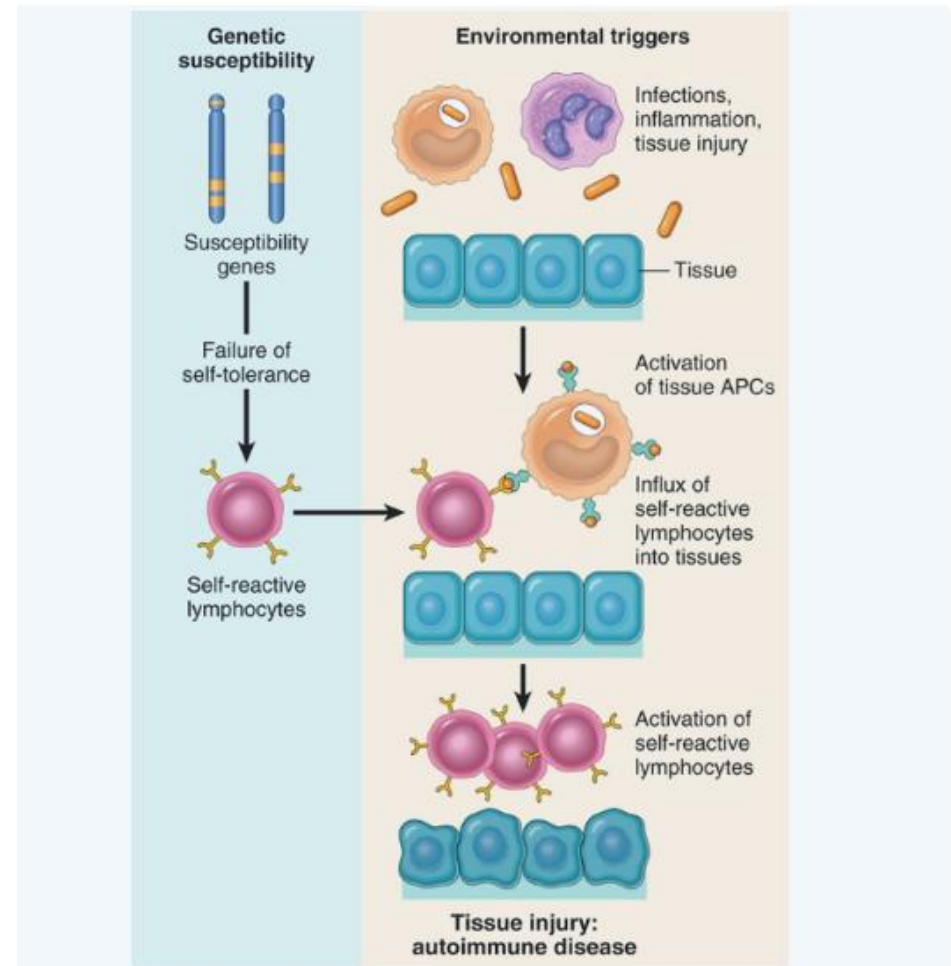
Autoimmune disorders in a nutshell.

•Beatrice the Biologist•



Μηχανισμοί αυτοανοσίας - γενικές αρχές

- Όχι απόλυτα κατανοητοί
- Κατάρρευση αυτοανοχής:
Αποτέλεσμα συνδυασμού
γονιδίων προδιάθεσης
(επίδραση στην ανοχή των
λεμφοκυττάρων) και
περιβαλλοντικών παραγόντων
(λοιμώξεις, ιστική βλάβη) που
μεταβάλλουν την παρουσίαση
και τις αποκρίσεις των
αυτοαντιγόνων



Χαρακτηριστικά αυτοάνοσων νοσημάτων

- Κυρίαρχο πρόβλημα: ανισορροπία μεταξύ ανοσολογικής ενεργοποίησης και ρύθμισης
 - Υποκείμενοι αιτιολογικοί παράγοντες: **Γονίδια υπερευαισθησίας + περιβαλλοντικά αίτια**
 - Η ανοσολογική απάντηση είναι λάθος κατευθυνόμενη ή μη ελεγχόμενη
 - Οι εκτελεστικοί μηχανισμοί της βλάβης είναι οι ίδιοι με εκείνους των φυσιολογικών ανοσολογικών αντιδράσεων σε μικρόβια
- Η φύση της νόσου καθορίζεται από τον τύπο της επικρατούσας ανοσολογικής αντίδρασης
- Πολλά αυτοάνοσα νοσήματα είναι χρόνια και αυτο-διαιωνιζόμενα
- Συστηματικά ή οργανοειδή

Παθογένεια αυτοανοσίας

Γονίδια υπερευαισθησίας

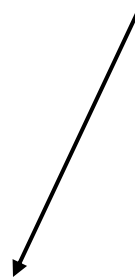


Αποτυχία της
ιδιοανοχής



Παραμονή λειτουργικών
αυτοδραστικών
λεμφοκυττάρων

Περιβαλλοντικό ερέθισμα
(π.χ. λοιμώξεις,
ιστική βλάβη)



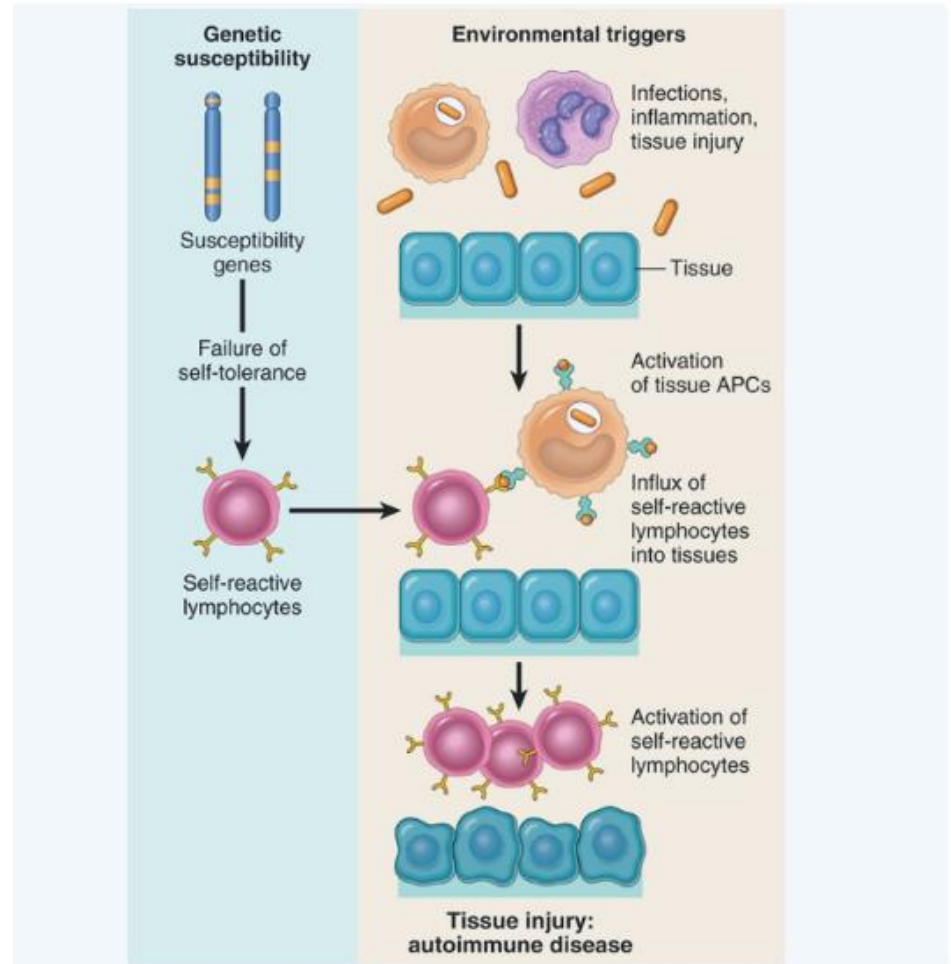
Ενεργοποίηση
αυτοδραστικών
λεμφοκυττάρων



Ανοσολογικές αντιδράσεις εναντίον του ιδίου

Παθογένεια της αυτοανοσίας

- Γονίδια προδιάθεσης που ίσως παρεμβαίνουν στην αυτοανοχή
- Πυροδοτικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες
- Μεταβολή παρουσίασης αυτοαντιγόνων
- Ενίσχυση ενεργοποίησης αυτοαντιδρώντων λεμφοκυττάρων



Γενετικοί παράγοντες της αυτοανοσίας

Υπάρχουν άφθονες ενδείξεις για γενετική ευπάθεια (π.χ. υψηλότερος επιπολασμός σε οικογένειες, μονοζυγωτικούς διδύμους, συγκεκριμένες εθνολογικές ομάδες κ.λπ.)

Τα πρώτα γονίδια που φαίνεται να έχουν ισχυρή σχέση με πολλές αυτοάνοσες ασθένειες βρίσκονται εντός του τόπου HLA
HLA τόπος, ειδικά class II αλληλία (HLA-DR, -DQ) (odds ratio or relative risk)

Γενετικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με αυτοάνοσες παθήσεις (εμπλοκή γονιδίων γενικών μηχανισμών ρύθμισης αυτοανοσίας και αυτοανοχής, ασαφής ο μηχανισμός)

Σπάνια, οι μεταλλάξεις ενός γονιδίου οδηγούν σε αυτοανοσία (μονογενείς ασθένειες, π.χ. ALPS), αλλά οι περισσότερες αυτοάνοσες ασθένειες είναι πολυγονιδιακές (30+ γονίδια)

Γενετική της αυτοανοσίας

Table 4–7 Association of Human Leukocyte Antigen (HLA) Alleles with Autoimmune Diseases

Disease	HLA Allele	Odds Ratio*
Rheumatoid arthritis (anti-CCP Ab–positive)†	DRB1	4–12
Type 1 diabetes	DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 haplotype	4
	DRB1*0401- DQA1*0301-DQB1*0302 haplotype	8
	DRB1*0301/0401 haplotype heterozygotes	35
Multiple sclerosis	DRB1*1501	3
Systemic lupus erythematosus	DRB1*0301	2
	DRB1*1501	1.3
Ankylosing spondylitis	B*27 (mainly B*2705 and B*2702)	100–200
Celiac disease	DQA1*0501-DQB1*0201 haplotype	7

*The *odds ratio* (also called *relative risk*) is the approximate value of the increased risk of the disease associated with the inheritance of particular HLA alleles. The data are from European-derived populations.

†Anti-CCP Ab, antibodies directed against cyclic citrullinated peptides. Data are from patients who tested positive for these antibodies in serum.

Table courtesy of Dr. Michelle Fernando, Imperial College London.

Γενετική της αυτοανοσίας: πρόσφατες ανακαλύψεις μη HLA γονίδια

Table 4–8 Selected Non–Human Leukocyte Antigen (HLA) Genes Associated with Autoimmune Diseases

Putative Gene Involved*	Diseases	Postulated Function of Encoded Protein and Role of Mutation/Polymorphism in Disease
Genes Involved in Immune Regulation		
<i>PTPN22</i>	RA, T1D, IBD	Protein tyrosine phosphatase, may affect signaling in lymphocytes and may alter negative selection or activation of self-reactive T cells
<i>IL23R</i>	IBD, PS, AS	Receptor for the T _H 17-inducing cytokine IL-23; may alter differentiation of CD4+ T cells into pathogenic T _H 17 effector cells
<i>CTLA4</i>	T1D, RA	Inhibits T cell responses by terminating activation and promoting activity of regulatory T cells; may interfere with self-tolerance
<i>IL2RA</i>	MS, T1D	α chain of the receptor for IL-2, which is a growth and survival factor for activated and regulatory T cells; may affect development of effector cells and/or regulation of immune responses
Genes Involved in Immune Responses to Microbes		
<i>NOD2</i>	IBD	Cytoplasmic sensor of bacteria expressed in Paneth and other intestinal epithelial cells; may control resistance to gut commensal bacteria
<i>ATG16</i>	IBD	Involved in autophagy; possible role in defense against microbes and maintenance of epithelial barrier function
<i>IRF5, IFIH1</i>	SLE	Role in production of type I IFN, involved in the pathogenesis of SLE (see text)

*The probable linkage of these genes with various autoimmune diseases has been defined by genome-wide association studies (GWAS) and other methods for studying disease-associated polymorphisms.

AS, ankylosing spondylitis; IBD, inflammatory bowel disease; IFN, interferon; MS, multiple sclerosis; PS, psoriasis; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; T1D, type 1 diabetes.

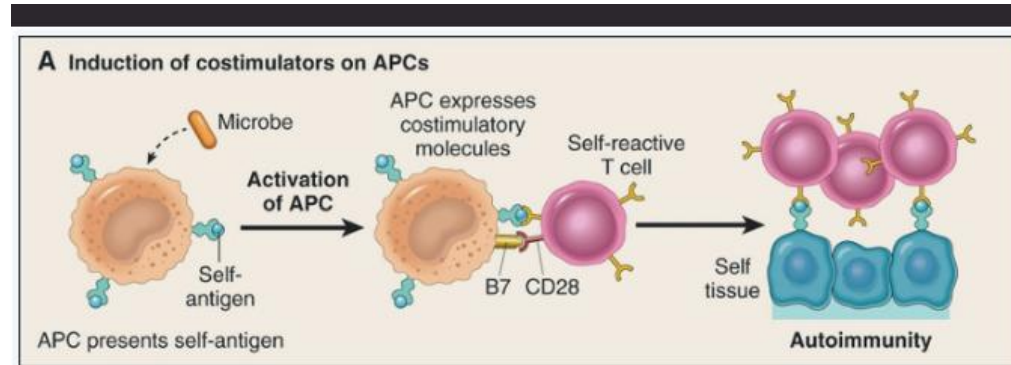
Adapted from Zenewicz L, Abraham C, Flavell RA, Cho J: Unraveling the genetics of autoimmunity. Cell 140:791, 2010.

Γενετική της αυτοανοσίας: πρόσφατες ανακαλύψεις

- **PTRN22:** τα συχνότερα σχετιζόμενο με αυτοανοσία γονίδιο; Πολυμορφισμοί σχετιζόμενοι με ΡΑ, ΣΕΛ, άλλα
 - Φωσφατάση που επηρεάζει τη σηματοδότηση και ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων
- **CD25 (IL-2R α):** σχετιζόμενο με πολλαπλή σκλήρυνση (MS) κ.α
 - Ρόλο στα Tregs
- **NOD2:** πολυμορφισμοί σχετιζόμενοι με νόσο Crohn's (~25%)
 - Αισθητήρες μικροβίων κυττάρων paneth

Λοιμώξεις και αυτοανοσία

- Πυροδότηση αυτοανοσίας από μικρόβια όπως βακτηρίδια, μυκοπλάσματα ιούς, επαγωγή αυτοανοσίας με πολλούς τρόπους:
- Αύξηση συνδιεγερτικών μορίων στα Apc από φλεγμονή και τη νέκρωση με αποτέλεσμα άρση ανοχής και ενεργοποίηση T κυττάρων



Λοιμώξεις και αυτοανοσία

- Ιοί και μικροοργανισμοί έχουν κοινούς επίτοπους με αυτοαντιγόνα προκαλώντας διασταυρούμενες αντιδράσεις, επέκταση απόκρισης κατά ιδίων Ag: μοριακός μιμητισμός πχ ρευματική καρδιακή νόσος: η ανοσοαπόκριση εναντίον του στρεπτόκοκκου προκαλεί διασταυρούμενη αντίδραση με αντιγόνα του μυοκαρδίου

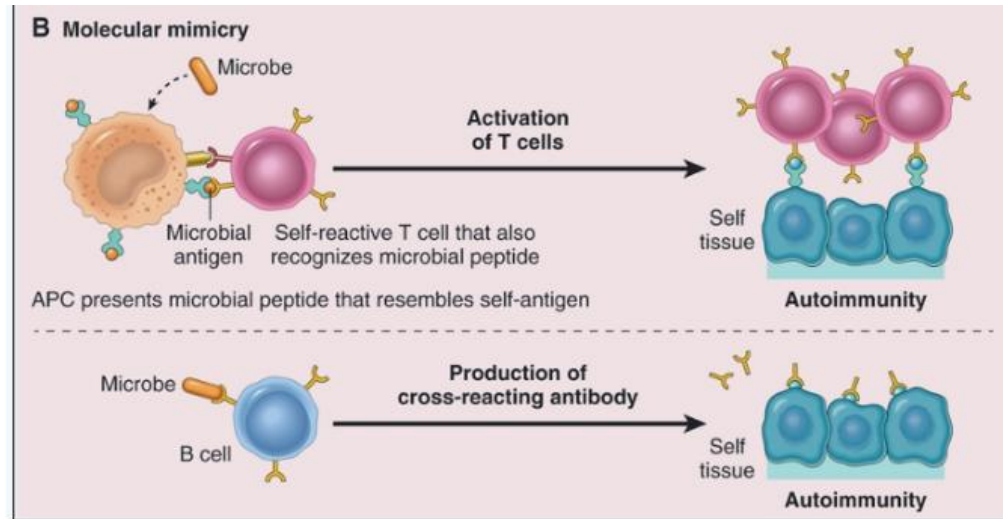


FIG. 5.21 Postulated role of infections in autoimmunity. Infections may promote activa...

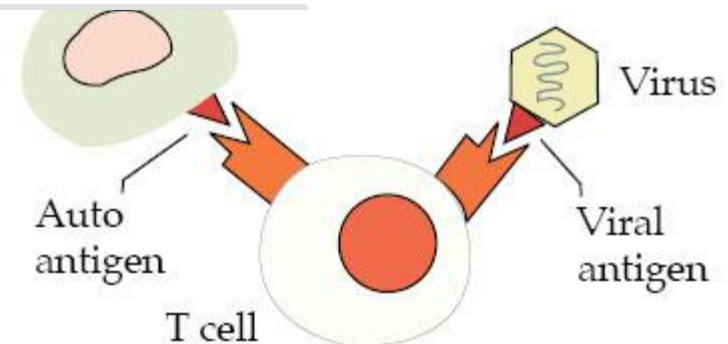
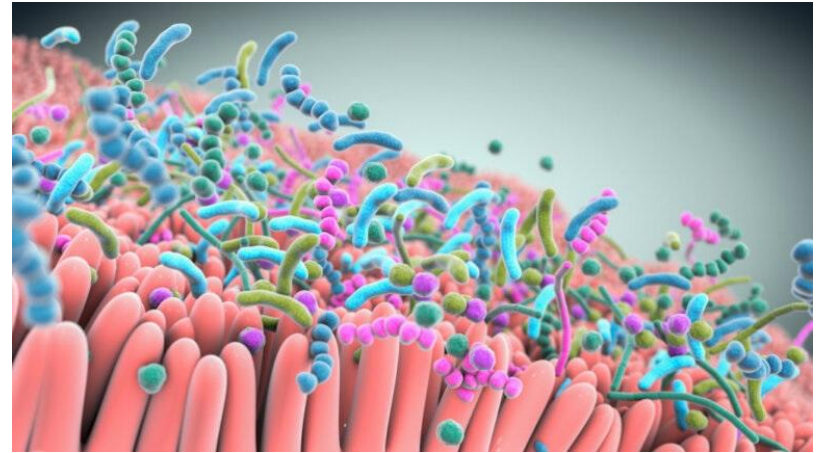


Fig. 1 : Diagram showing Molecular Mimicry Hypothesis. The molecular mimicry hypothesis suggest that a certain antigen (Viral / Bacterial) has a great degree of similarity with endogenous structures. Mistaken identity triggers the host immune system (autoantibodies) to attack the foreign as well as endogenous targets when infected with organism.

Λοιμώξεις και αυτοανοσία

- Επίδραση του φυσιολογικού μικροβιώματος (συλλογή μικροβίων που συμβιώνουν μαζί μας) δέρματος και εντέρου στις αναλογίες εκτελεστικών και ρυθμιστικών Τ κυττάρων και στη διαμόρφωση της απόκρισης του ξενιστή
- Πιστεύεται ότι υπάρχουν και προστατευτικές για την αυτοανοσία λοιμώξεις (ΣΔ I, MS, Crohn)



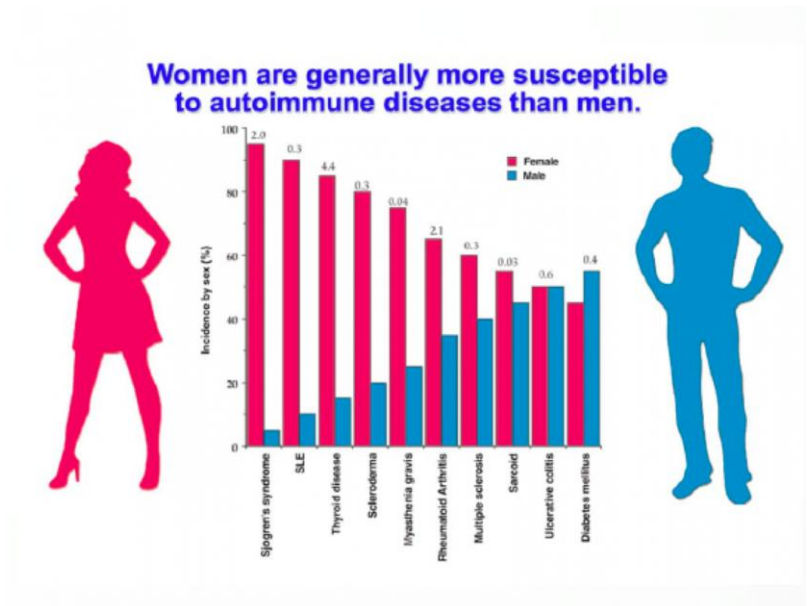
Περιβαλλοντικές επιδράσεις

- Μεταβολή έκθεσης ιστικών αντιγόνων (υπεριώδης ακτινοβολία, επακόλουθος κυτταρικός θάνατος, έκθεση πυρηνικών αντιγόνων παθολογικές ανοσοαποκρίσεις στον ΣΕΛ)
- Κάπνισμα χημική τροποποίηση αυτοAg, παράγοντας κινδύνου στη RA
- Ιστική βλάβη οποιασδήποτε αιτιολογίας απελευθέρωση αυτοαντιγόνων



Περιβαλλοντικές επιδράσεις

- Ορμόνες (υπεροχή γυναικών)
- Η κύηση συνδέεται με ύφεση της ΡΑ
- Διαταραχές της σχέσης του υποθαλαμο-υποφυσιό-επινεφριδιακού άξονα και κυτταροκινών παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς



Χρονιότητα των αυτοάνοσων νοσημάτων

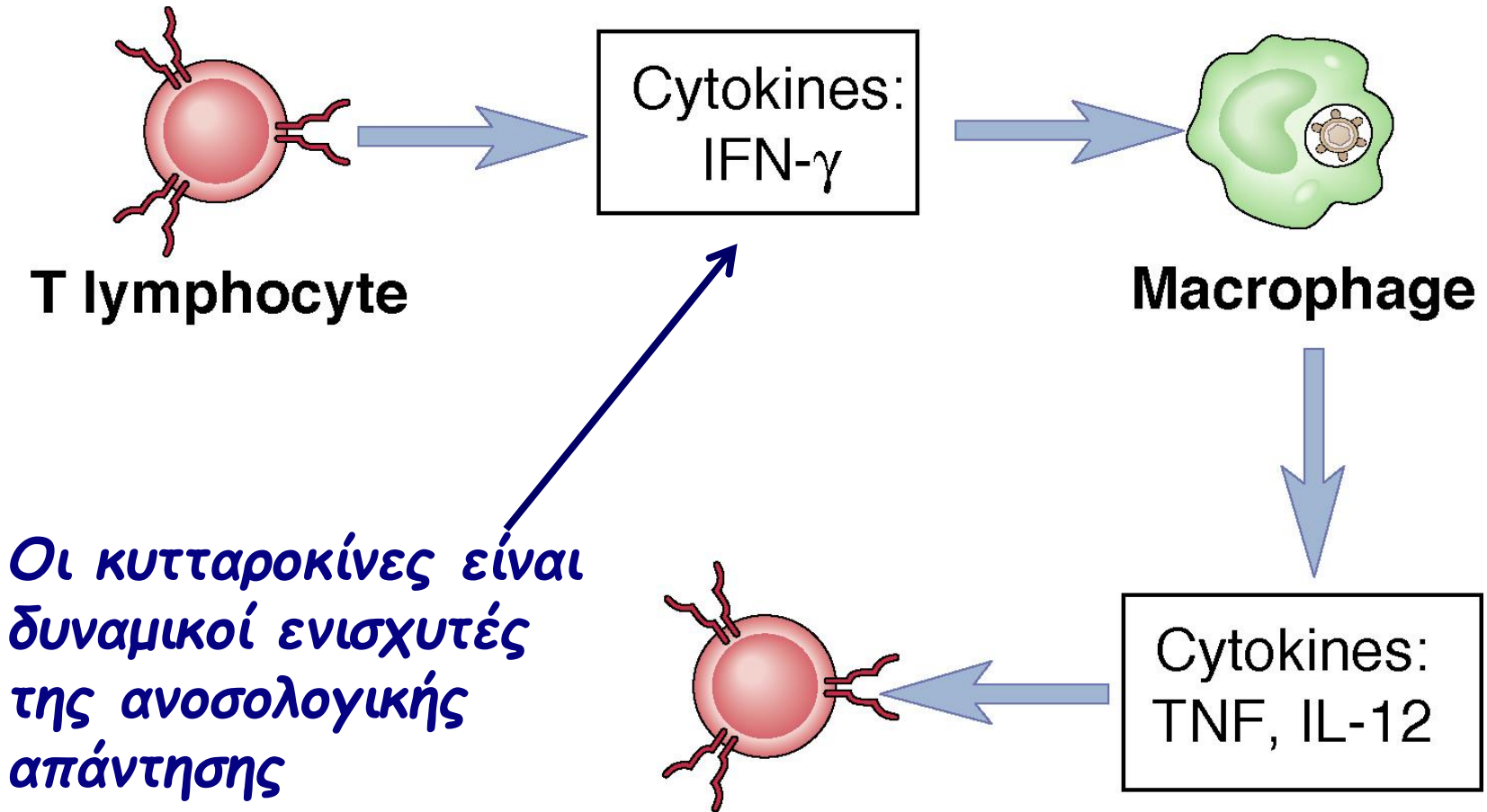
- Η ιστική βλάβη από την ανοσοαπόκριση προκαλεί έκθεση επιτόπων αυτοαντιγόνων που ήταν καλυμμένοι, παρουσίαση στα Τ κύτταρα με ανοσογόνο μορφή
- “Διασπορά επιτόπων” εξάπλωση ανοσοαπόκρισης σε επίτοπους που δεν είχαν αναγνωρισθεί αρχικά.

Φάρμακα και αυτοανοσία

Πίνακας 3-10 Σύνδρομο αυτοάνοσης αιτιολογίας που εκκλύονται από φάρμακα

ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΦΑΡΜΑΚΟ
Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα	Αιθεθάνιο (γενικό αναισθητικό)
Αιμολυτική αναιμία	Μεθυλ-ντόπα (αντιυπερτασικό)
Αντι-σπειραματικής βασικής μεμβράνης	D-πενικιλλαμίνη (ρευματοειδής αρθρίτιδα)
Μυασθένεια	D-πενικιλλαμίνη
Πέμφιγα	D-πενικιλλαμίνη
Συστηματικός ερυθματώδης ρύκος	Υδραλαζίνη (αντιυπερτασικό) Προκαϊναμίδη (αντιαρρυθμικό) D-πενικιλλαμίνη
Σπειραματονεφρίτιδα	Μινοκυκλίνη (αντιβιοτικό χορηγούμενο για την ακμή)
Σύνδρομο ομοιάζον με σκλήρροδεμα	D-πενικιλλαμίνη Τρυπτοφάνη (αντικαταθλιπτικό)

Κύκλος ενίσχυσης της Τ-κυτταρικής ανοσίας



Συμπεράσματα

- Ανοχή: θεμελιώδης ιδιότητα του συστήματος ανοσίας
- Κατάρρευση ανοχής: βάση αυτοάνοσων
- Κεντρική ανοχή: απόπτωση (και διασκευή B) άωρων T και B λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα στα κεντρικά λεμφικά όργανα
- Περιφερική ανοχή: ανεργία ώριμων λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα, καταστολή από T-reg ή απόπτωση ή λειτουργική αδράνεια

Αυτοάνοσα νοσήματα

Γενικές αρχές

- Η εκδήλωσή τους είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών, περιβαλλοντικών, ορμονικών και ψυχολογικών παραγόντων
- Διακρίνονται σε: **οργανοειδικά - συστηματικά**
- Χαρακτηρίζονται από εξάρσεις και υφέσεις χωρίς η πορεία τους να είναι πάντα εξελικτική
- Η παρουσία αυτοαντισωμάτων δεν αποτελεί ικανή συνθήκη εκδήλωσης αυτοάνοσου νοσήματος
- Συχνά παρατηρείται συνύπαρξη ή αλληλοεπικάλυψη νοσημάτων (π.χ. ΡΑ και ΣΣ)
- Αυξημένη επίπτωση λεμφωμάτων σε μερικά αυτοάνοσα

Δυο τύποι αυτοάνοσων νοσημάτων

Εγκέφαλος
σκλήρυνση κατά πλάκας(;)

θυροειδής
θυροειδίτιδα Hashimoto
πρωτοπαθές μυξοίδημα, θυρεοτοξίκωση

στομάχι
κακοήθης αναιμία

επινεφρίδια
Νόσος Addison

πάγκρεας
ινσουλινοεξαρτώμενος
σακχαρώδης διαβήτης



μύες
δερματομυοσίτιδα

νεφρός
ΣΕΛ

δέρμα
σκληρόδερμα, ΣΕΛ

αρθρώσεις
ρευματοειδής αρθρίτιδα

οργανοειδικά

συστηματικά

Το φάσμα των αυτοάνοσων νοσημάτων

Οργανοειδικά

Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
Πρωτοπαθές μυξοίδημα
Θυρεοτοξίκωση
Κακοήθης αναιμία
Αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα
Νόσος Addison
Πρόωρη εμμηνόπαυση
Ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης
Σύνδρομο Goodpasture
Βαριά μυασθένεια
Ανδρική υπογονιμότητα
Πέμφιγα
Πεμφιγοειδές
Συμπαθητική οφθαλμία
Φακογενής ραγοειδίτιδα
Πολλαπλή σκλήρυνση
Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
Ιδιοπαθής λευκοπενία
Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
Αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου I
Ελκώδης κολίτιδα
Σύνδρομο Sjogren
Ρευματοειδής αρθρίτιδα
Δερματομυοσίτιδα
Σκληρόδερμα
Μικτή νόσος κολλαγόνου
Δισκοειδής ερυθρηματώδης λύκος
Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος

Συστηματικά

Αυτοάνοσα

- Ανεπάρκεια αυτοανοχής:
- Κληρονομούμενα γονίδια προδιάθεσης
- Λοιμώξεις, ιστική βλάβη

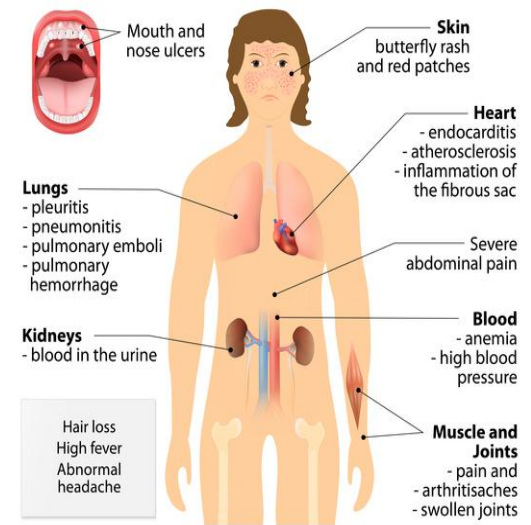
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ



Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

- Χρόνια φλεγμονώδης νόσος η οποία μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε σύστημα (κυρίως: δέρμα, αρθρώσεις, νεφρούς, αιμοποιητικό και νευρικό σύστημα)
- Υποτροπιάζουσα και υφέσιμη διαδρομή
- Αυτοαντισωματική απάντηση σε πυρηνικά και κυτταροπλασματικά αντιγόνα.
- Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων και δέσμευση αντισωμάτων σε ιστούς και κύτταρα

Systemic lupus erythematosus

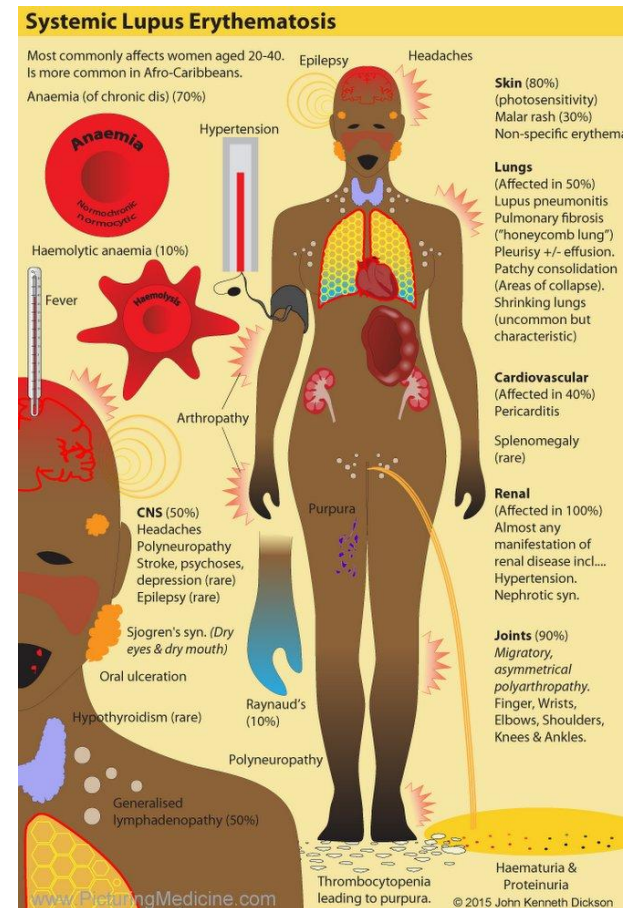


Επιδημιολογία

- Εως 400 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού.
- Άτομα ηλικίας **20-30** ετών, αλλά και στα παιδιά και τους ηλικιωμένους.
- Οι **γυναίκες** (17-55) προσβάλλονται 9 φορές συχνότερα από τους άνδρες.
- Ο ΣΕΛ είναι συχνότερος στους Κινέζους, τους κατοίκους της Νοτιοανατολικής Ασίας (1/1,000) και τους Αφρο-Καριϊβικανούς (1/500).
- Ο επιπολασμός του είναι μικρότερος στις γυναίκες Βόρειας Ευρωπαϊκής καταγωγής (1/2,800).

Πως παρουσιάζεται ο ΣΕΛ ;

- Μπορεί να παρουσιασθεί και διαδράμει από τελείως **αθόρυβα**, έως **απότομα και κεραυνοβόλα**.
- Κλασικά παρουσιάζεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με **πυρετό, αρθραλγίες και εξάνθημα**. Τα συμπτώματα αυτά πρέπει να οδηγούν επειγόντως σε έλεγχο προς την κατεύθυνση του ΣΕΛ.
- **Δέρμα, νεφροί, αρθρώσεις, καρδιά**
- Πολύπλοκο σύνολο διαγνωστικών κριτηρίων



Παθογένεια

- Αδυναμία να διατηρηθεί η ιδιοανοχή
- Συνδυασμός γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων
- Παραγωγή αυτοαντισωμάτων ή ανοσοσυμπλεγμάτων τα οποία καταστρέφουν τους ιστούς

Γενετικοί παράγοντες

- **Οικογενής συσχέτιση:** Αυξημένη οικογενής προδιάθεση, 20% υγιών συγγενών πρώτου βαθμού εμφανίζουν αυτοαντισώματα
- Μονοζυγωτικοί δίδυμοι(25%) vs διζυγωτικοί δίδυμοι(1% to 3%).
- **HLA συσχέτιση:** Ο σχετικός κίνδυνος (odds ratio - relative risk) για τα άτομα με HLA-DR2 ή HLA-DR3 είναι 2 με 3, ή 5 αν υπάρχουν και οι δυο απλότυποι.
- **Άλλα γονίδια σε 10 % περίπου των ασθενών:** γενετικές ανεπάρκειες των C1q, C2, or C4: 10% των ασθενών με ΣΕΛ ελαττωματική κάθαρση των ανοσοσυμπλεγμάτων και των αποπτωτικών κυττάρων, και αποτυχία της Β-κυτταρικής ανοχής.
- **Πολυμορφισμός στον ανασταλτικό Fc υποδοχέα, FcγRIIb** → ανεπαρκή έλεγχο της Β κυτταρικής ενεργοποίησης.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

- **Υπεριώδης ακτινοβολία (UV)** (sun exposure) επιδεινώνει τις βλάβες του ΣΕΛ (απόπτωση, αλλαγές στο DNA, ενίσχυση αναγνώρισης από υποδοχείς τύπου Toll)
- **Κάπνισμα:** πρόκληση ΣΕΛ, εμφάνιση αυτοαντισωμάτων
- **Φυλετικές ορμόνες:** σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη της νόσου (10 φορές συχνότερος στις γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία αλλά μόνον 2-3 φορές αργότερα). Εν τούτοις η θεραπεία με οιστρογόνα και προγεστερόνη δεν επηρεάζει τη συχνότητα ή βαρύτητα της νόσου
- **Φάρμακα (προκαϊναμίδη, υδραλαζίνη)** επάγουν SLE-like νόσο, χωρίς σπειραματονεφρίτιδα. Αυτά τα φάρμακα προκαλούν απομεθυλίωση του DNA η οποία επηρεάζει έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων.

Ανοσολογικές διαταραχές στον ΣΕΛ

Παρεκκλίσεις που έχουν ως αποτέλεσμα την εμμένουσα και μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση αυτοαντιδρώντων λεμφοκυττάρων

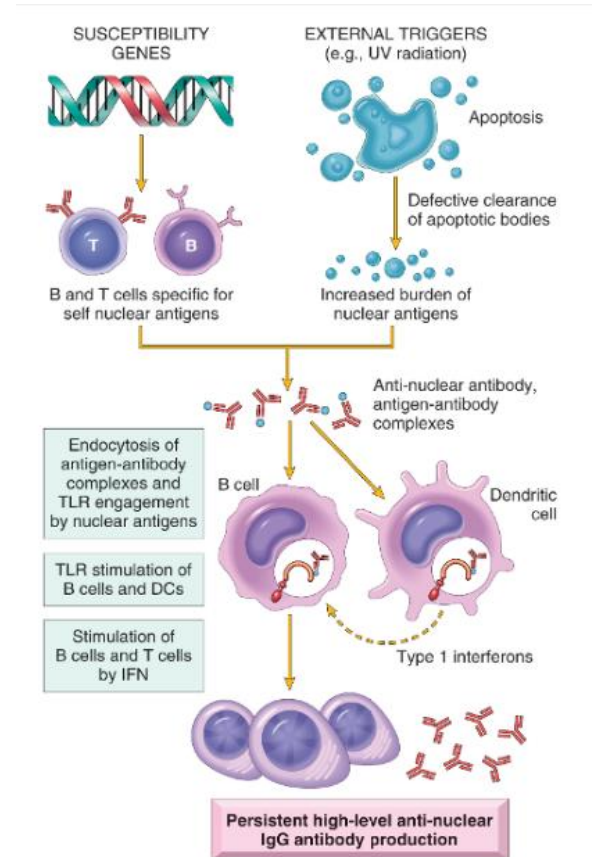
- Αποτυχία αυτοανοχής στα Β κύτταρα: Ελαττωματική εξάλειψη στον μυελό ή ελαττώματα περιφερικής ανοχής
- Διαφυγή ανοχής των CD4+ επικουρικών λεμφοκυττάρων που είναι ειδικά για αντιγόνα νουκλεοσωμάτων και συμβολή στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων υψηλής συγγένειας (αυτοαντισώματα που εξαρτώνται από T κύτταρα).
- Σε ασθενείς με ΣΕΛ: αύξηση του αριθμού των Helper στο αίμα

Ανοσολογικές διαταραχές στον ΣΕΛ

- **Type I ιντερφερόνες:** παραγωγή μεγάλων ποσών interferon-α (IFN-α), type I interferon από τα πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα (μοριακή υπογραφή δείχνει έκθεση σε IFN-α)
- **TLR (Toll receptors) σήματα:** TLRs οι οποίοι αναγνωρίζουν DNA και RNA, κυρίως με τους επίτοπους TLR9 (DNA-recognizing) και TLR7 (RNA-recognizing), σε ασθενείς με ΣΕΛ παράγουν σήματα τα οποία ενεργοποιούν Β-κύτταρα τα οποία έχουν εξειδίκευση σε πυρηνικά αυτοαντιγόνα
- **Μη ρυθμιζόμενη Β ενεργοποίηση από κυτταροκίνες (BAFF)**

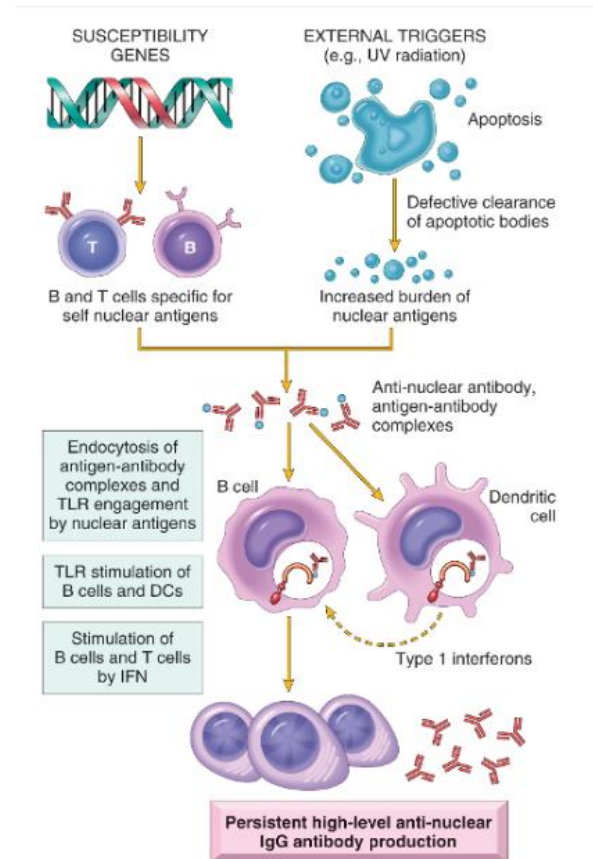
Μοντέλο Παθογένειας ΣΕΛ

- Αποτυχία μηχανισμών διατήρησης αυτοανοχής
- Ακτινοβολία και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες οδηγούν σε κυτταρική απόπτωση
- Ανεπαρκής απομάκρυνση, μεγάλο φορτίο πυρηνικών αντιγόνων
- Διαταραχή αυτοανοχής, επιβίωση αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων, τα οποία διεγείρονται και παράγουν αντισωμάτων έναντι πυρηνικών αυτοαντιγόνων
- Σύνδεση ανοσοσυμπλεγμάτων στους Fc υποδοχείς των B και δενδριτικών κυττάρων, μεταφορά στο εσωτερικό του κυττάρου

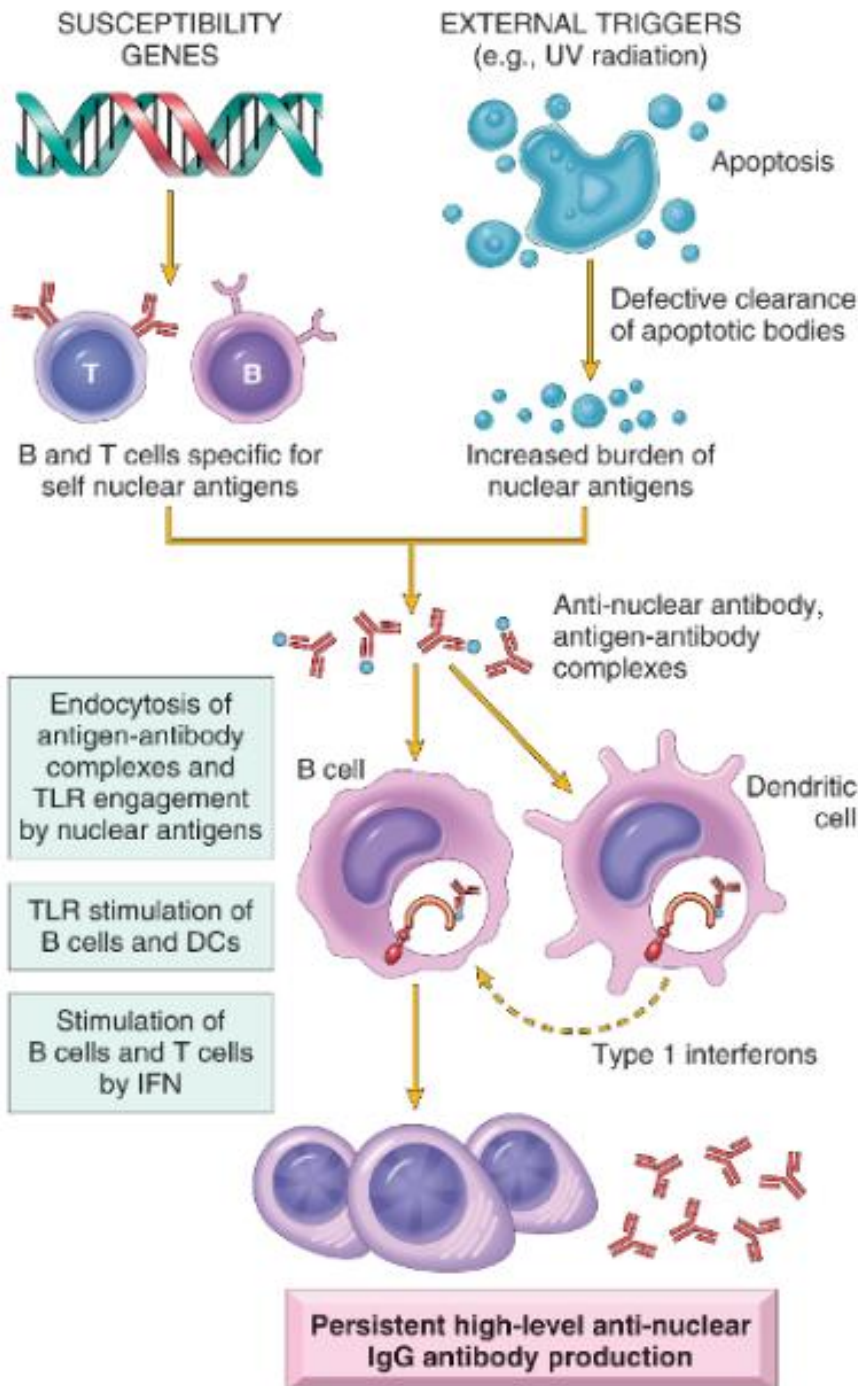


Μοντέλο Παθογένειας ΣΕΛ

- Δέσμευση των συστατικών νουκλεϊνικών οξέων στους υποδοχείς τύπου Toll, διέγερση παραγωγής και άλλων αυτοAb από τα B κύτταρα και κυτταροκινών (IFN) από τα δενδριτικά, που ενισχύουν την ανοσοαπόκριση και την απόπτωση
- Κύκλος παραγωγής αντιγόνου, ενεργοποίηση αυτοανοσίας, παραγωγής αυτοαντισωμάτων



Μοντέλο Παθογένειας Του ΣΕΛ



Συντήρηση αυτοανοχής από επιρρεπή γονίδια, επίμονη παρουσία πυρηνικών αντιγόνων από εξωτερικά ερεθίσματα

- Αντίδραση αντισώματος έναντι πυρηνικών αυτοαντιγόνων που ενισχύεται από την παραγωγή IFN και τους υποδοχείς Toll

ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΣΕΛ






- Έναντι πυρηνικών, κυτταροπλασματικών συστατικών, αντιγόνων της κυτταρικής επιφανείας ερυθρών
- Σημασία στη διάγνωση, αντιμετώπιση και την παθογένεια

Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)

- 4 κατηγορίες
- Αντιπυρηνικά αντισώματα εναντίον
- (1) DNA, (2) ιστονών, (3) μη ιστονικών πρωτεϊνών οι οποίες συνδέονται με το RNA, και (4) αντιγόνων πυρηνίων
- Ανιχνεύονται με έμμεσο ανοσοφθορισμό (IIF), ο οποίος ελέγχει για αυτοαντισώματα εναντίον DNA, RNA, και πρωτεϊνών.

ANA

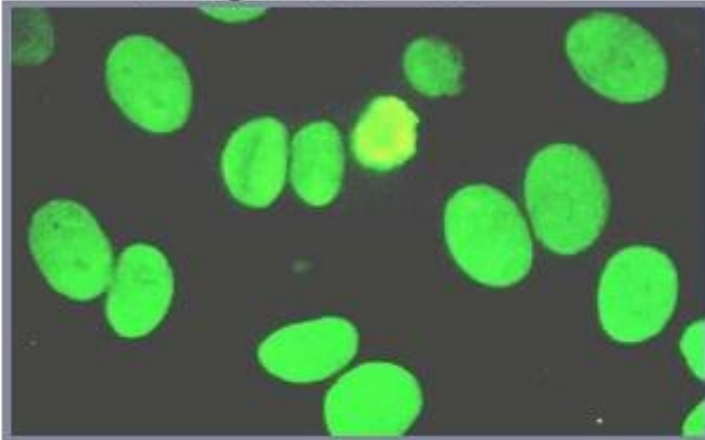
- Πέντε πρότυπα κατανομής της φθορίζουσας χρώσης: ομοιογενές ή διάχυτο (έναντι χρωματίνης, ιστονών), δακτυλιοειδές ή περιφερικό (έναντι ds DNA), στικτό κοκκιώδες (μη ειδικό έναντι μη DNA συστατικών), τύπου πυρηνίου (έναντι RNA) τύπου κεντρομεριδίου

Medscape®		www.medscape.com	
Peripheral (rim)		anti-DNA (not seen on HEp-2)	SLE
Homogeneous (diffuse)		anti-DNA anti-histone anti-DNP (nucleosomes)	RA & SLE Misc. Disorders (anti-ssDNA)
Speckled		anti-Sm & RNP anti-Ro & La anti-Jo-1 & Mi-2 anti-Scl-70	SLE & SS PM/DM PSS (Systemic)
Centromere		anti-centromere	PSS (CREST)
Nucleolar		anti-nucleolar	SLE & PSS

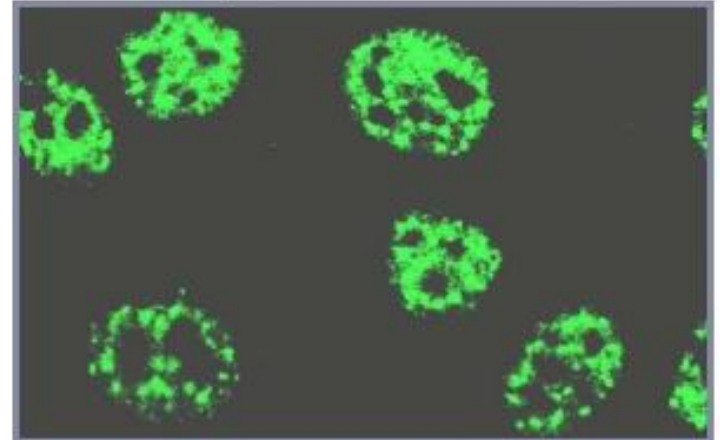
Screening Techniques

IIF (Indirect Immunofluorescence)

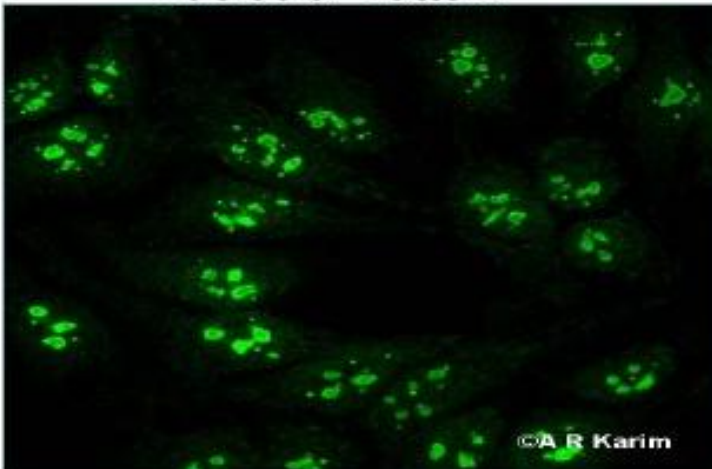
Homogeneous Pattern



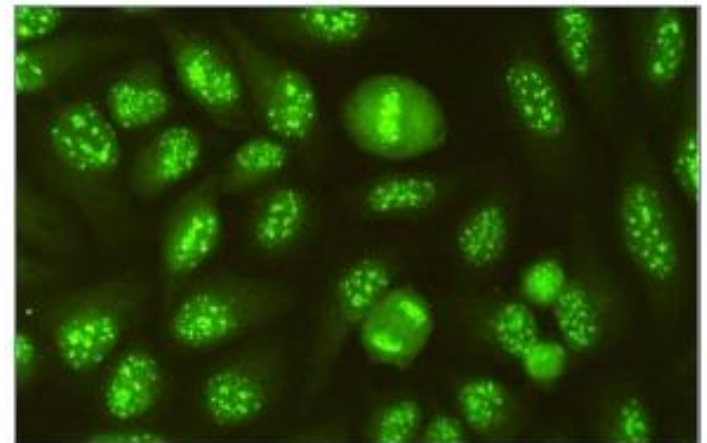
Speckled Pattern



Nucleolar Pattern

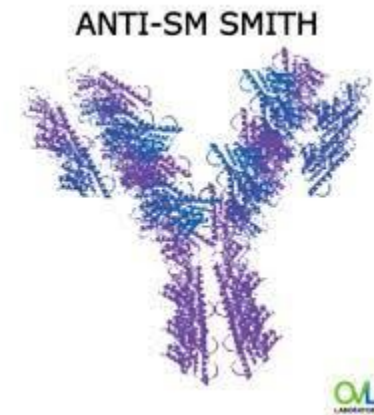


Centromere-B Pattern



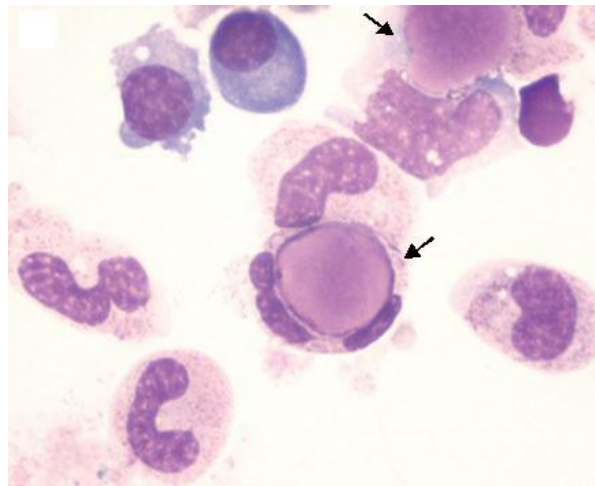
ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (ANA)

- Η ανίχνευση ANA με IIF είναι εξαιρετικά ευαίσθητη δοκιμασία: 95% των ασθενών με ΣΕΛ έχουν ANA, αλλά η ειδικότητα είναι περιορισμένη γιατί ασθενείς με άλλα αυτοάνοσα αλλά και λοιμώδη νοσήματα και καρκίνο μπορεί να είναι ANA+.
- ANAs : 5% - 15% σε υγιείς, αύξηση με την ηλικία
- IIF έχει αντικατασταθεί από multiplex flow cytometry immunoassays (μέτρηση ταυτόχρονα πολλών αυτοαντισωμάτων): περιορισμένη ευαισθησία
- Αντισώματα εναντίον **double-stranded DNA (dsDNA)** καθώς και το **Smith (Sm) antigen** (a non-histone nuclear protein) ανιχνεύονται με ELISA ή multiplex flow methods και είναι ειδικά για τον ΣΕΛ.



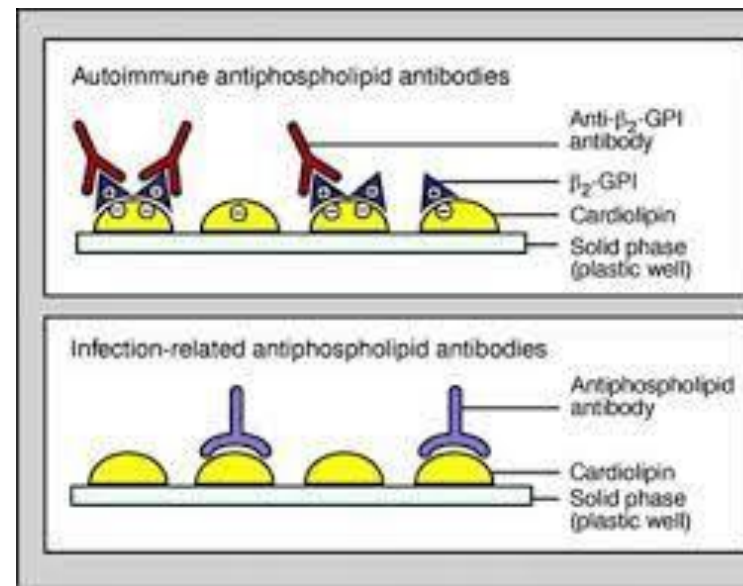
ANA

- Τα ANA δεν προσβάλλουν υγιή, άθικτα κύτταρα αλλά μόνον κύτταρα στα οποία έχει προηγηθεί απογύμνωση και έκθεση των πυρήνων
- Στους ιστούς, οι πυρήνες των κατεστραμμένων κυττάρων αντιδρούν με τα ANA, χάνουν το χρωματινικό pattern και καθίστανται ομοιογενή (*LE bodies* or *hematoxylin bodies*).
- **In vitro LE κύτταρο: ουδετερόφιλο ή μακροφάγο το οποίο έχει καταβροχθίσει το γυμνό πυρήνα ενός άλλου κυττάρου**
- Δοκιμασία LE κυττάρου: θετική σε 70% των ασθενών με ΣΕΛ, τώρα ιστορικού ενδιαφέροντος



Άλλα αυτοαντισώματα.

- Αντισώματα εναντίον ερυθρών, αιμοπεταλίων και λεμφοκυττάρων
- Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα: 40% των ασθενών και αντιδρούν με ευρεία ποικιλία πρωτεϊνών σε σύμπλοκο με φωσφολιπίδια



Τα αντισώματα εναντίον μιας β₂ γλυκοπρωτεΐνης συνδέονται με την καρδιολιπίνη η οποία χρησιμεύει στις ορολογικές δοκιμασίες της σύφιλης, και οι ασθενείς με λύκο εμφανίζουν ψευδώς θετικές τις ορολογικές δοκιμασίες της σύφιλης

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα συντελούν στις διαταραχές πήκτικότητας και μπορεί να παρατείνουν τον χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης in vitro: αντιπηκτικά λύκου ωστόσο in vivo σχετίζονται με θρομβώσεις

Table 4–10 Selected Autoantibodies Associated with Presumed Autoimmune Diseases

Autoantibody (Specificity)	Major Disease Association(s)	Likely Role(s) in Disease
Anti-dsDNA (double-stranded DNA)	SLE*	Formation of immune complexes
Anti-Sm (ribonuclear core protein, Sm antigen)	SLE*	Formation of immune complexes
Anti-RNP UI (ribonuclear protein)	SLE, mixed connective tissue disease	Formation of immune complexes
Anti-SS-A (Ro), anti-SS-B (La) (ribonucleoproteins)	Sjögren syndrome, SLE	Role in Sjögren syndrome not known
Anti-Scl-70 (DNA topoisomerase I)	Systemic sclerosis*	Unknown
Anti-histones (histone proteins)	SLE	Formation of immune complexes
Anti-centromere (centromere proteins)	Limited scleroderma, systemic sclerosis [†]	Unknown
Antiphospholipid (phospholipid–protein complexes involved in blood coagulation)	Antiphospholipid syndrome, SLE	Thrombotic episodes
Anti-Jo1 (histidyl tRNA ligase)	Inflammatory myopathies*	Unknown
Anti-mitochondrial	Primary biliary cirrhosis*	Unknown
Anti-eTg (transglutaminase)	Dermatitis herpetiformis	Unknown
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) (proteins in neutrophil cytoplasm)	Various vasculitides*	Formation of immune complexes? Neutrophil degranulation?
Anti-smooth muscle	Chronic autoimmune hepatitis	Unknown

Each antibody specificity is detected in 30% to 90% of patients with a particular disease. Asterisks indicate high correlation between the antibody specificity and the disease.

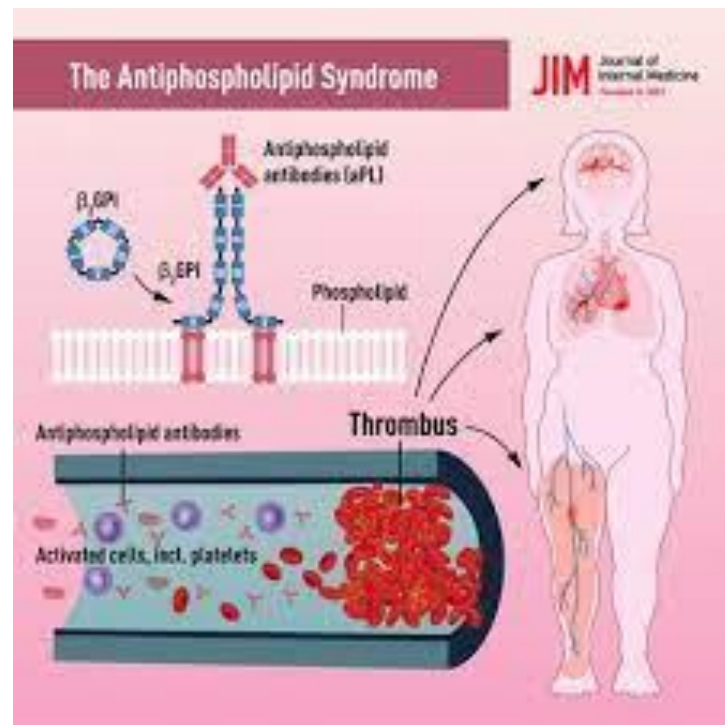
SLE, systemic lupus erythematosus.

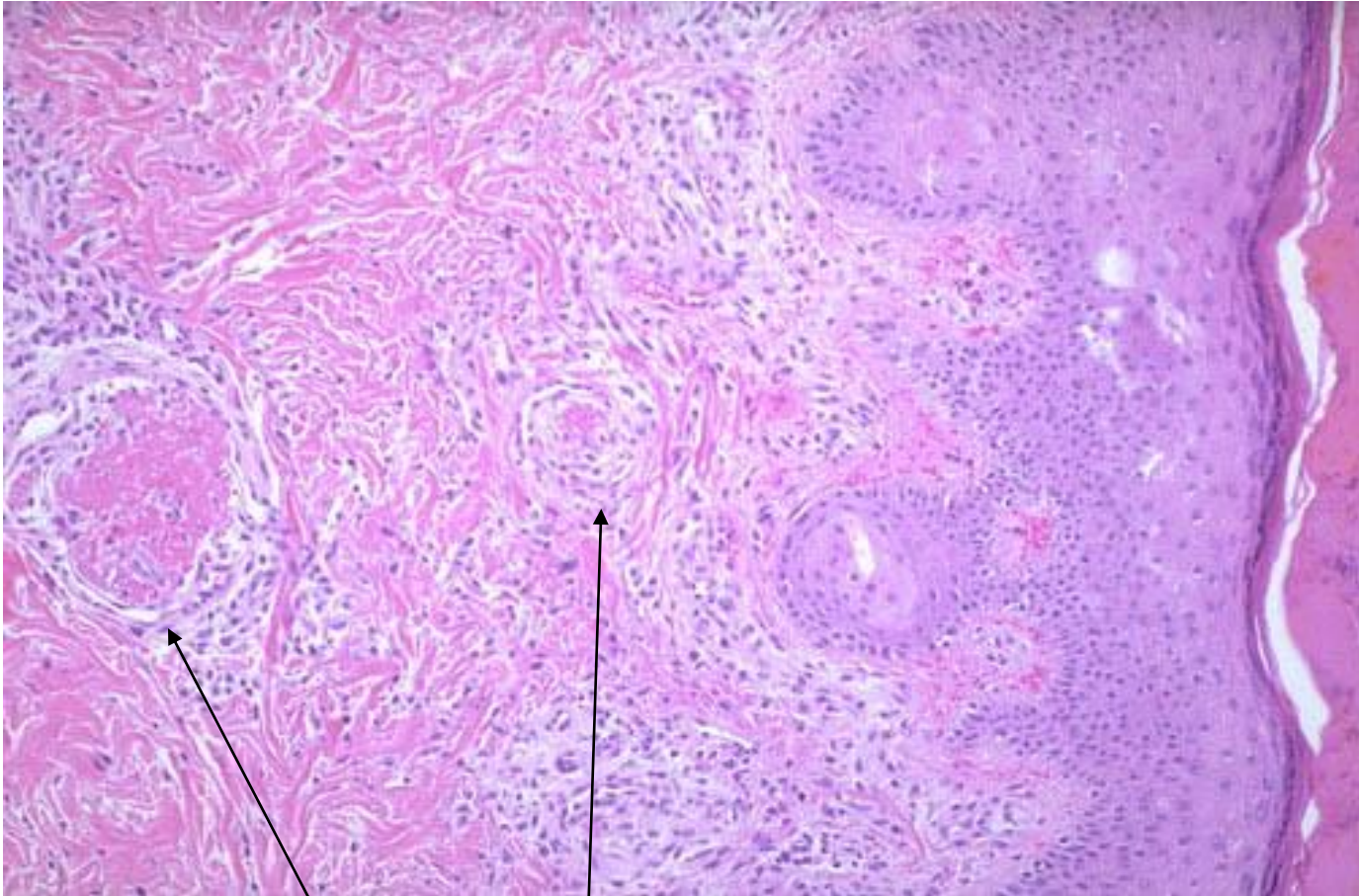
Μηχανισμοί ιστικής βλάβης

- **Κυρίως από ανοσοσυμπλέγματα (υπερευαισθησία τύπου III)** συμπλέγματα DNA- anti-DNA αντίχνευση σε σπειράματα και μικρά αιμοφόρα αγγεία
- Χαμηλά ποσά συμπληρώματος (λόγω κατανάλωσης των πρωτεϊνών του συμπληρώματος) και κοκκιώδεις εναποθέσεις συμπληρώματος και ανοσοσφαιρινών
- Συμβολή αυτοαντισωμάτων (υπερευαισθησία τύπου II) αυτοαντισωματα έναντι ερυθρών, λευκών, αιμοπεταλίων οψωνινοποιούν αυτά τα κύτταρα και προκαλούν φαγοκυττάρωση με αποτέλεσμα κυτταροπενίες
- Αντίδραση ANA με πυρήνες κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη οι οποίοι χάνουν τη χαρακτηριστική κατανομή της χρωματίνης και γίνονται ομοιογενείς (σώματα LE,) Κύτταρα λύκου: φαγοκύτταρα που έχουν εγκολλώσει εκφυλισμένο πυρήνα))

Μηχανισμοί ιστικής βλάβης

- Φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις σε ασθενείς με **αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα αυτόματες αποβολές, ισχαιμία εγκεφάλου, οφθαλμού** (πιθανά υπεύθυνη η παρουσία αντισωμάτων έναντι παραγόντων πήξης, αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακών κυττάρων)
- Αντισώματα (που διέρχονται τον ΑΕΦ) εναντίον νευρώνων ή υποδοχέων νευροδιαβιβαστών: πρόκληση νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων





Αγγειακή θρόμβωση στο χόριο του δέρματος σε ασθενή με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο antiphospholipid syndrome (APS).

Δεδομένου ότι οι περισσότερες δοκιμασίες είναι μη ειδικές, πως διαγιγνώσκεται ο ΣΕΛ?

- 11 κριτήρια για τον ΣΕΛ (American Rheumatism Association)
 - ≥ 4 των κριτηρίων: υψηλή πιθανότητα ΣΕΛ

Table 4-9 1997 Revised Criteria for Classification of Systemic Lupus Erythematosus*

Criterion	Definition
1. Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
2. Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
3. Photosensitivity	Rash occurring as an unusual reaction to sunlight, reported in patient history or as physician observation
4. Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a physician
5. Arthritis	Nonerosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
6. Serositis	Pleuritis—convincing history of pleuritic pain or rub heard by a physician or evidence of pleural effusion or Pericarditis—documented by electrocardiogram or rub or evidence of pericardial effusion
7. Renal disorder	Persistent proteinuria >0.5 g/dL or $>3+$ if quantitation not performed or Cellular casts—may be red blood cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
8. Neurologic disorder	Seizures—in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, (e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance) or Psychosis—in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, (e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance)
9. Hematologic disorder	Hemolytic anemia—with reticulocytosis or Leukopenia— $<4.0 \times 10^9/L$ ($4000/mm^3$) total on two or more occasions or Lymphopenia— $<1.5 \times 10^9/L$ ($1500/mm^3$) on two or more occasions or Thrombocytopenia— $<100 \times 10^9/L$ ($100 \times 10^3/mm^3$) in the absence of offending drugs
10. Immunologic disorder	Anti-DNA antibody to native DNA in abnormal titer or Anti-Sm—presence of antibody to Sm nuclear antigen or Positive finding of antiphospholipid antibodies based on (1) an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, (2) a positive test for lupus anticoagulant using a standard test, or (3) a false-positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by negative <i>Treponema pallidum</i> immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
11. Antinuclear antibody	An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with drug-induced lupus syndrome

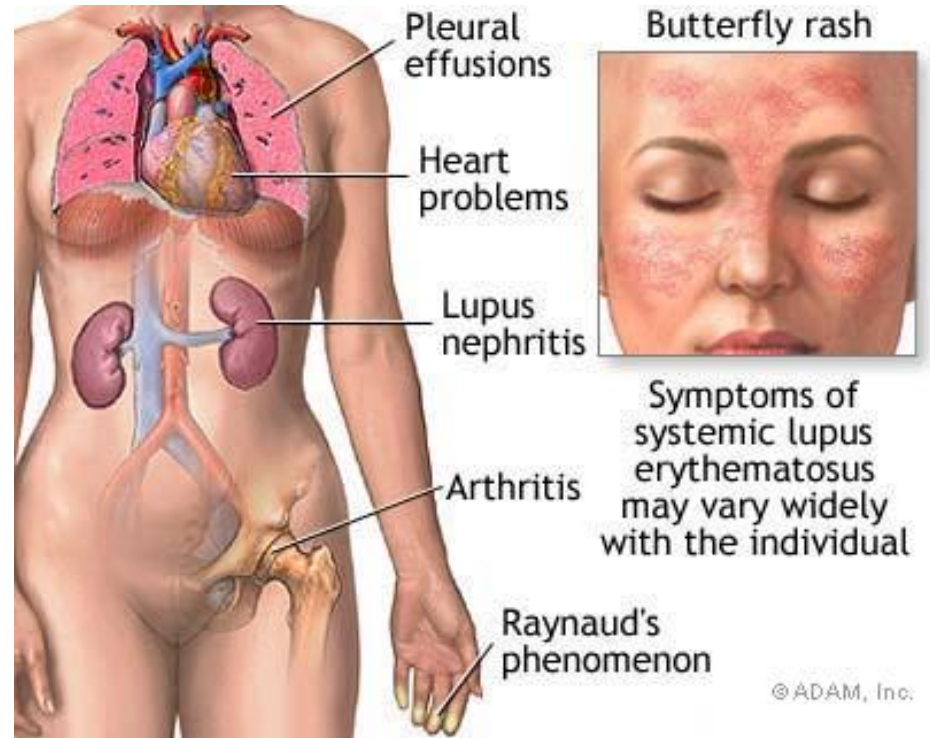
Ερυθροϊώδες ερύθημα με ήπια απολέπιση
στη ράχη της μύτης και τα μάγουλα

- Ερύθημα δίκην πεταλούδας



SLE

- Δισκοειδές ερύθημα
- Φωτοευαισθησία
- Στοματικά έλκη
- Δυο ή περισσότερες διογκωμένες επώδυνες αρθρώσεις
- Νευρολογικά συμπτώματα
 - Σπασμοί ή ψύχωση (εγκεφαλίτιδα του λύκου)
- Πλευρίτιδα ή περικαρδίτιδα



- Κυτταροπενίες (περιφερικό αίμα)
- Νεφρικές ανωμαλίες
 - Πρωτεϊνουρία
- Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)
- Άλλα αντισώματα
- Anti-dsDNA, anti-Sm, αντιφωσφολιπιδικά

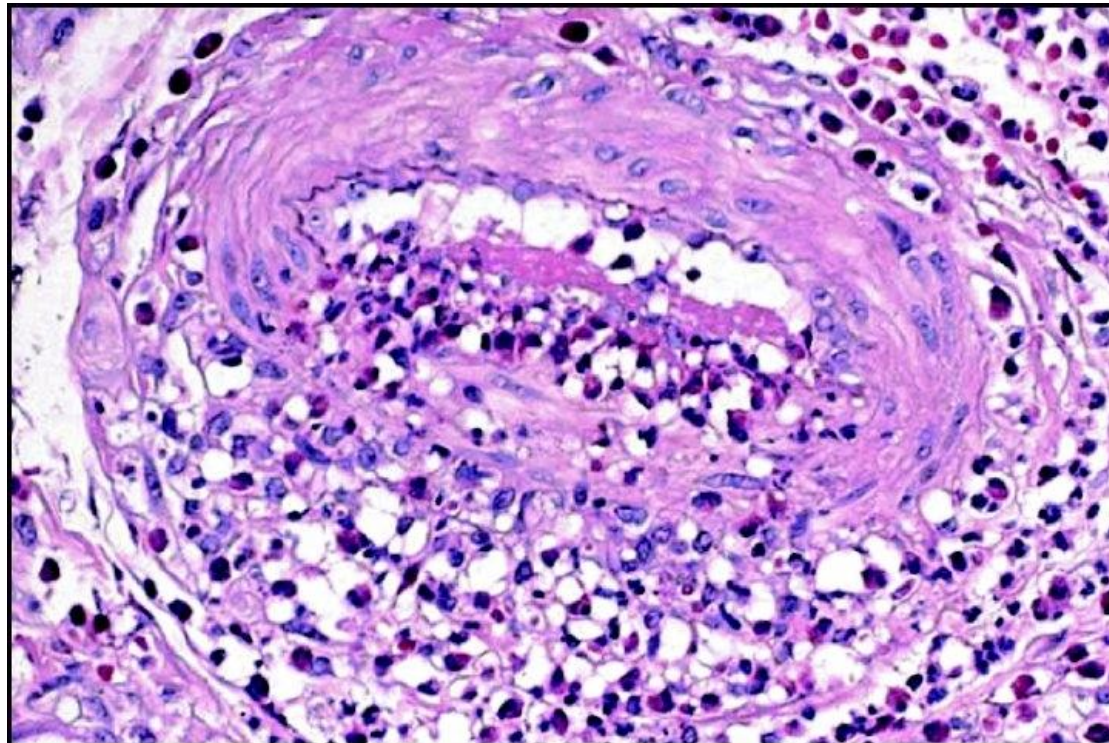


Βλάβες οργάνων στο ΣΕΛ

- Αγγεία
- Νεφροί
- Δέρμα
- Αρθρώσεις
- Καρδιά
- Ορογόνοι
- Άλλα όργανα

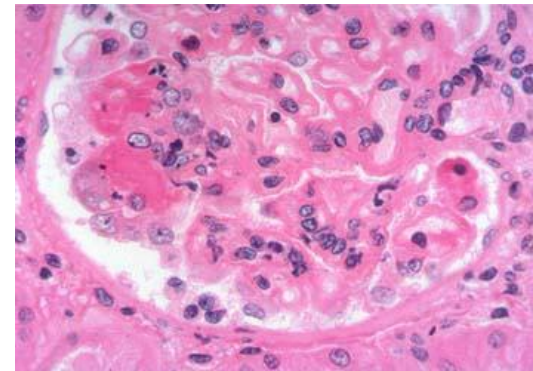
Αγγεία

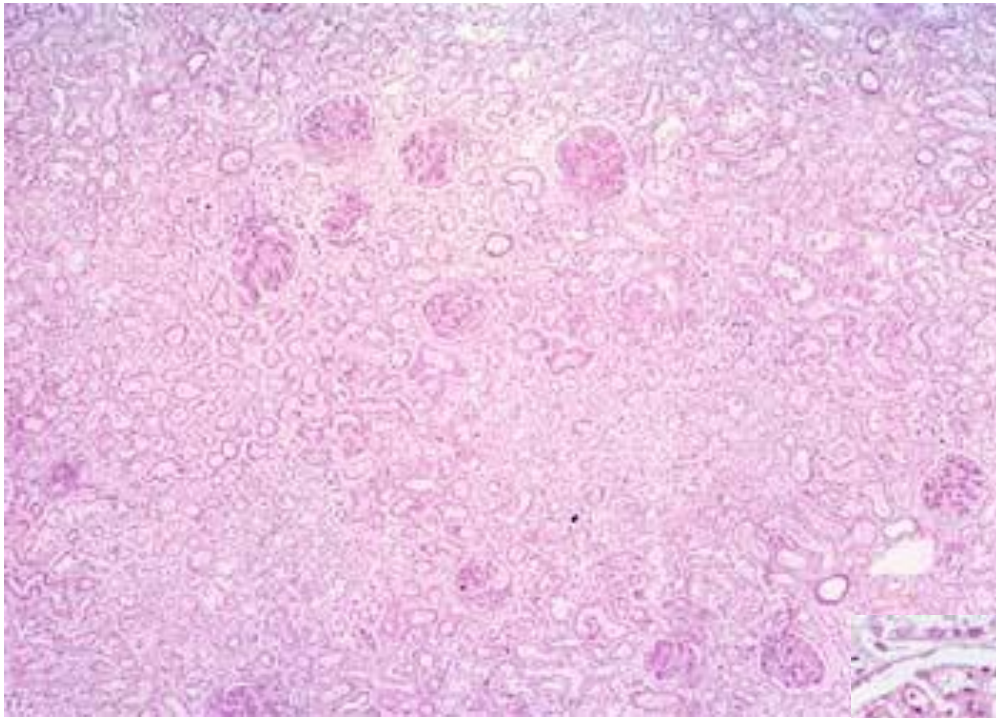
- Οξεία νεκρωτική αγγειίτιδα σε μικρές αρτηρίες και αρτηριόλια
 - Νέκρωση
 - Ινιδοειδείς εναποθέσεις: αντίσωμα, DNA, συμπλήρωμα ινωδογόνο
 - Διατοιχωματική και περιαγγειακή λευκοκυτταρική διήθηση
- Χρόνια στάδια: ινώδης πάχυνση του τοιχώματος με στένωση του αυλού



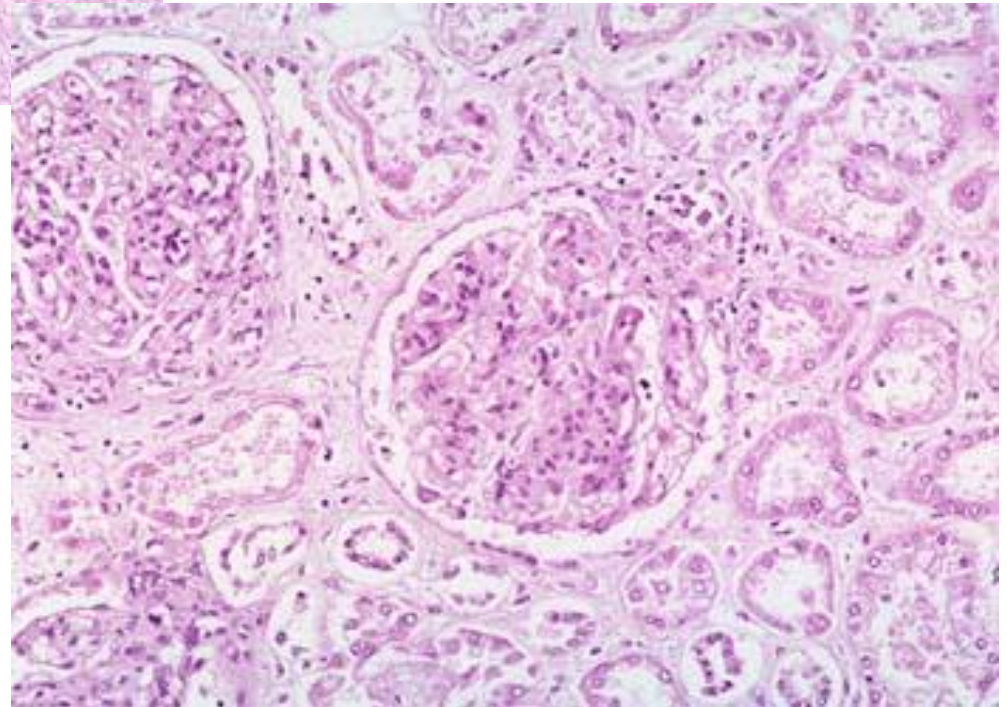
Νεφροί

- **Σημαντικότερη κλινική προσβολή του ΣΕΛ**
- 50% προσβολή των σπειραμάτων (σπειραματονεφρίτιδα)
- Εναπόθεση DNA-anti-DNA συμπλόκων στο σπείραμα τα οποία προκαλούν φλεγμονώδη αντίδραση που έχει σαν αποτέλεσμα υπερπλασία των ενδοθηλιακών, μεσαγγειακών ή/και επιθηλιακών κυττάρων και σε σοβαρές περιπτώσεις νέκρωση του σπειράματος
- 25-30% των ασθενών: φυσιολογικά σπειράματα στο οπτικό μικροσκόπιο
- Συχνές και οι αλλοιώσεις στο διάμεσο ιστό και τα νεφρικά σωληνάρια
- Όλες οι περιπτώσεις ΣΕΛ: νεφρικές αλλοιώσεις στον ανοσοφθορισμό ή το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο





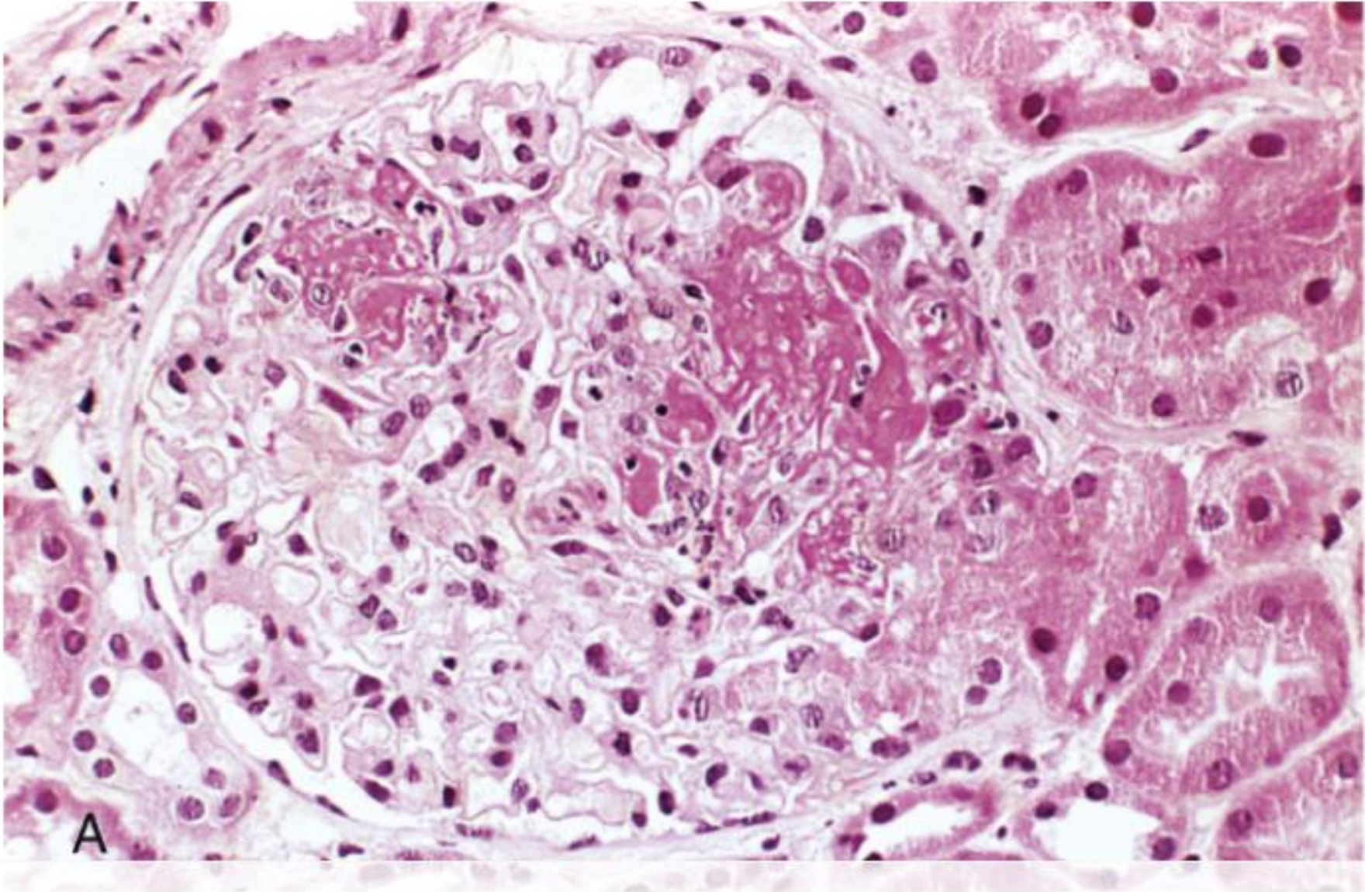
**Προσβολή μερικών
σπειραμάτων: εστιακή
προσβολή**



Μορφολογική ταξινόμηση της νεφρικής βλάβης

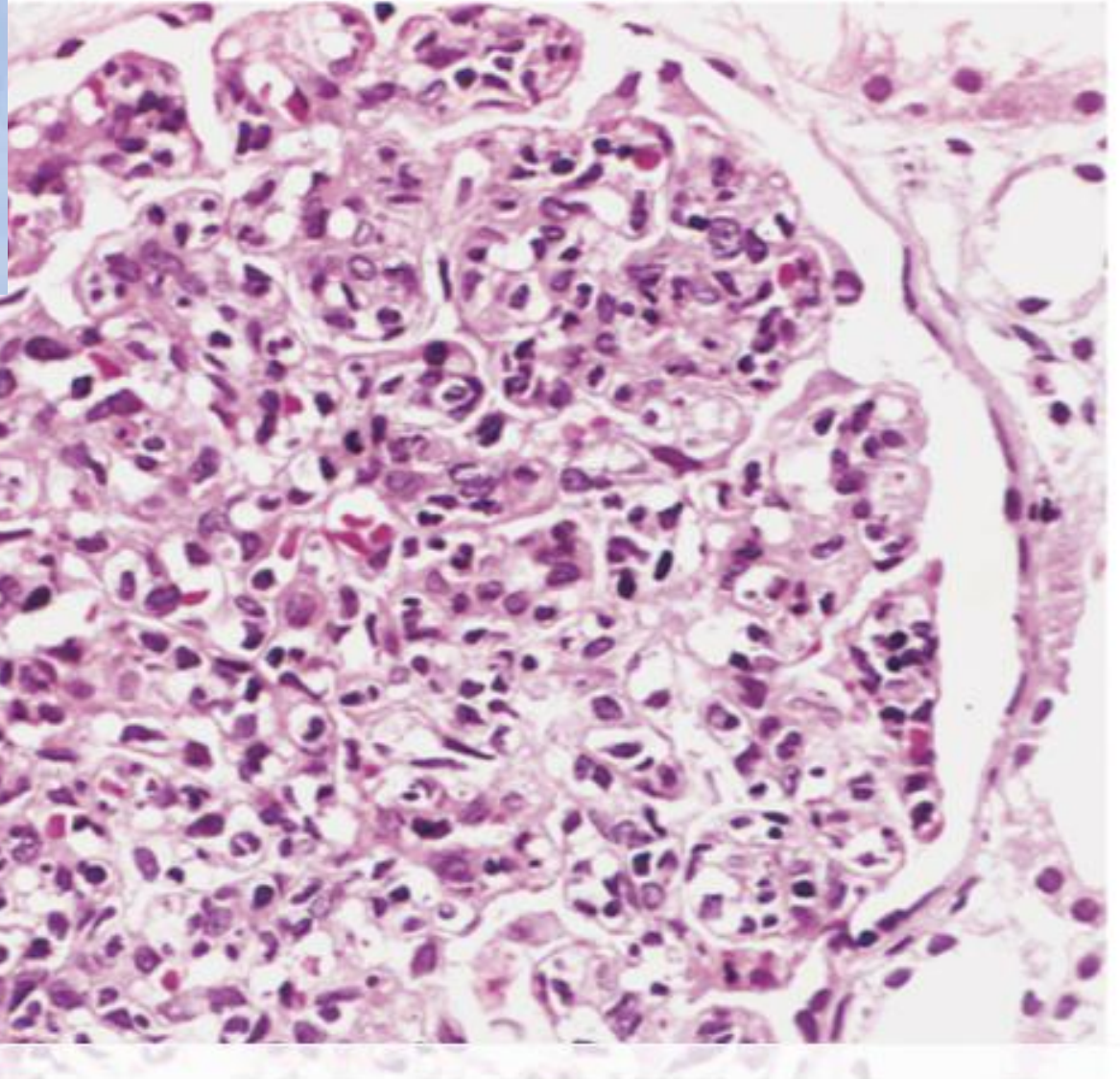
- Έξι τύποι σπειραματικής νόσου στον ΣΕΛ
(κανένας ειδικός της νόσου)
- class I, ελάχιστη μεσαγγειακή σπειραματονεφρίτιδα
- class II, μεσαγγειακή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (10-25%)
- class III, εστιακή σπειραματονεφρίτιδα (20-35%)
- class IV, διάχυτη σπειραματονεφρίτιδα (35-60 %)
- class V, μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα (10-15%)
- class VI, προχωρημένη σκληρυντική σπειραματονεφρίτιδα

Τμηματική κατανομή στο σπείραμα

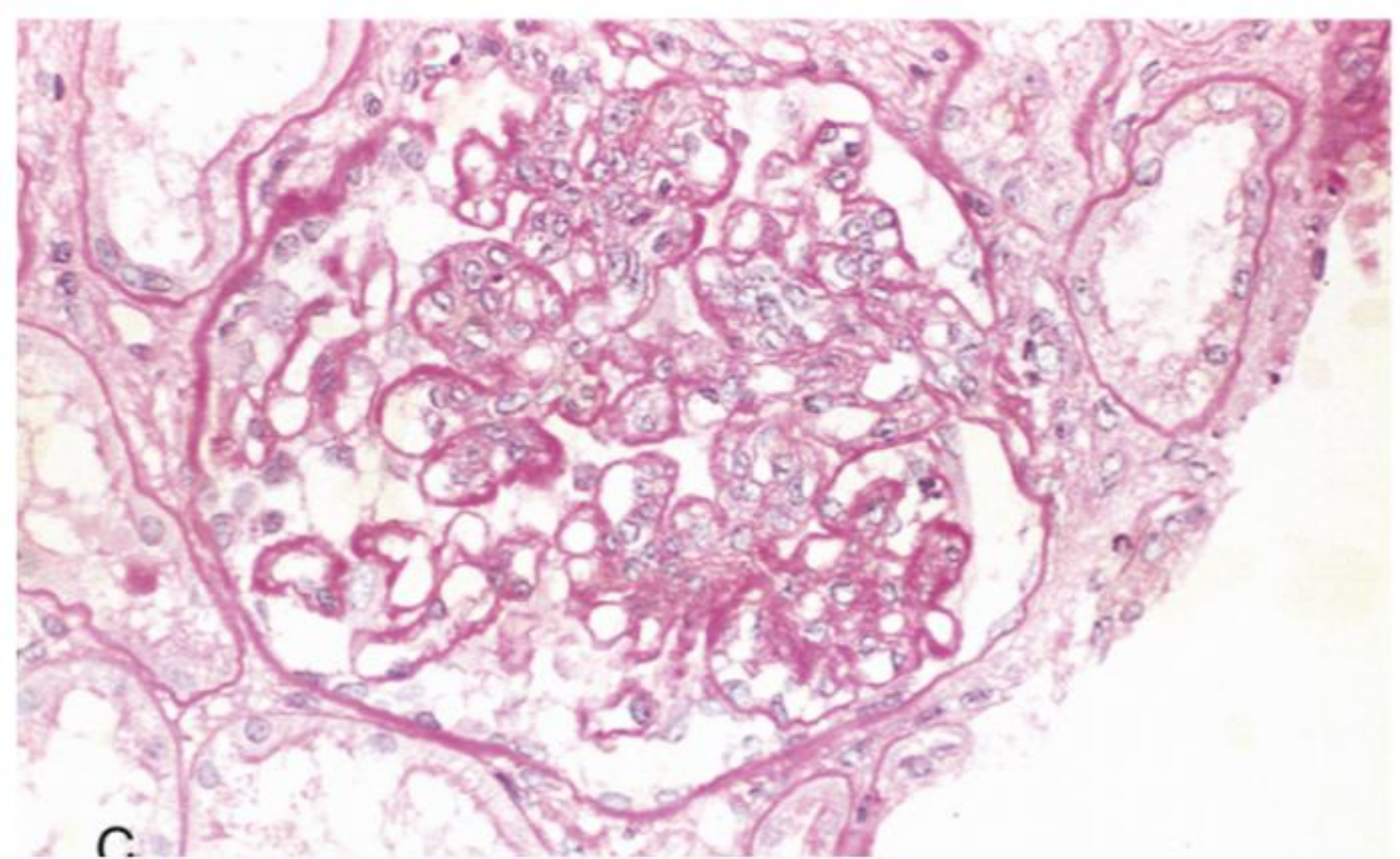


A: Focal lupus nephritis, with two necrotizing lesions in a glomerulus (segmental distribution) (H&E stain).

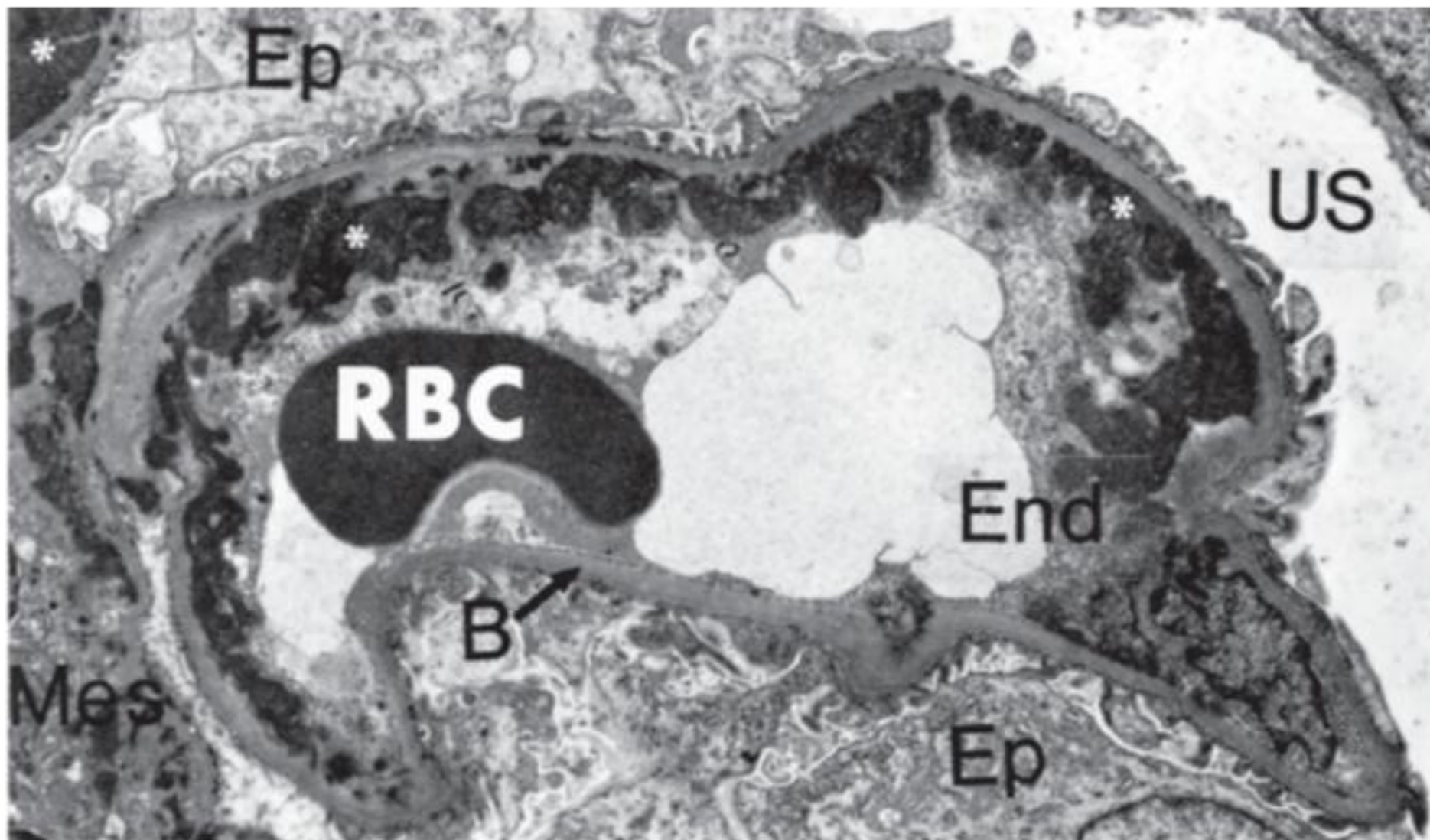
Διάχυτη προσβολή του σπειράματος



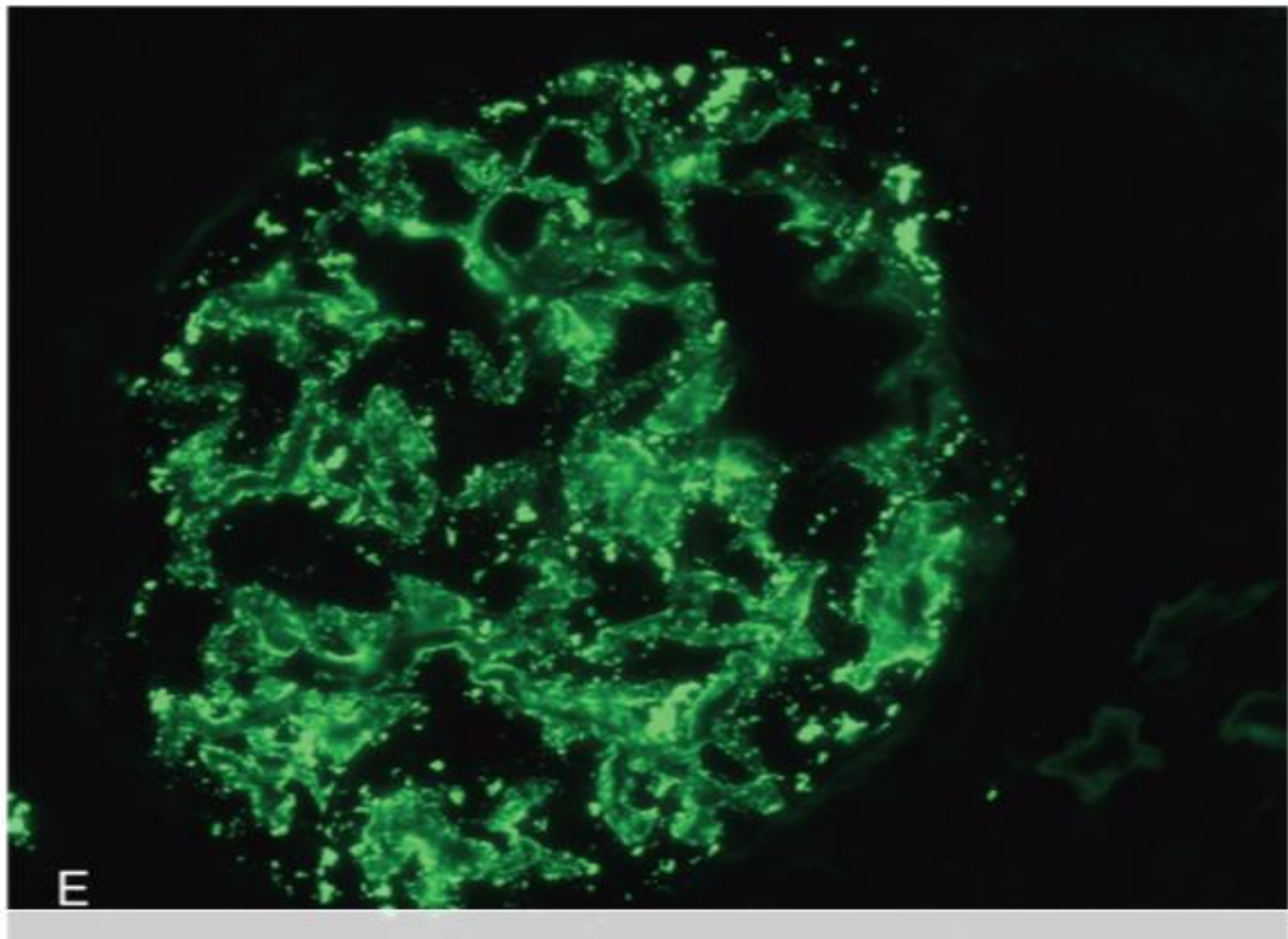
B: Diffuse lupus nephritis. Note the marked global increase in cellularity throughout the glomerulus (H&E stain).



C: Lupus nephritis showing a glomerulus with several "wire loop" lesions representing extensive subendothelial deposits of immune complexes (periodic acid Schiff stain).



DD: Electron micrograph of a renal glomerular capillary loop from a patient with SLE nephritis. Confluent subendothelial dense deposits correspond to "wire loops" seen by light microscopy. B, basement membrane; End, endothelium; Ep, epithelial cell with foot processes; Mes, mesangium; RBC, red blood cell in capillary lumen; US, urinary space; *, electron-dense deposits in subendothelial location.



E: Deposition of IgG antibody in a granular pattern, detected by immunofluorescence.

Δέρμα



- Πλειοψηφία των ασθενών
- Χαρακτηριστικό ερυθματώδες ή κηλιδοβλατιδώδες ερύθημα στα ζυγωματικά και τη ράχη της μύτης δίκην πεταλούδας ("butterfly pattern"): 50% των περιπτώσεων
- Δισκοειδής λύκος προσβάλλει σχεδόν αποκλειστικά το δέρμα - καλοήθους πορεία - 10-15% εξέλιξη σε λυκο
- Η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (UV light) επιδεινώνει το ερύθημα (φωτοευαισθησία) και παρόμοιες αλλοιώσεις μπορούν να απαντήσουν και σε άλλες περιοχές του κορμού και των άκρων



Systemic Lupus Erythematosus



BUTTERFLY RASH



PHOTOSENSITIVE
ERYTHEMA



ERYTHMATOUS BULLOUS LESIONS



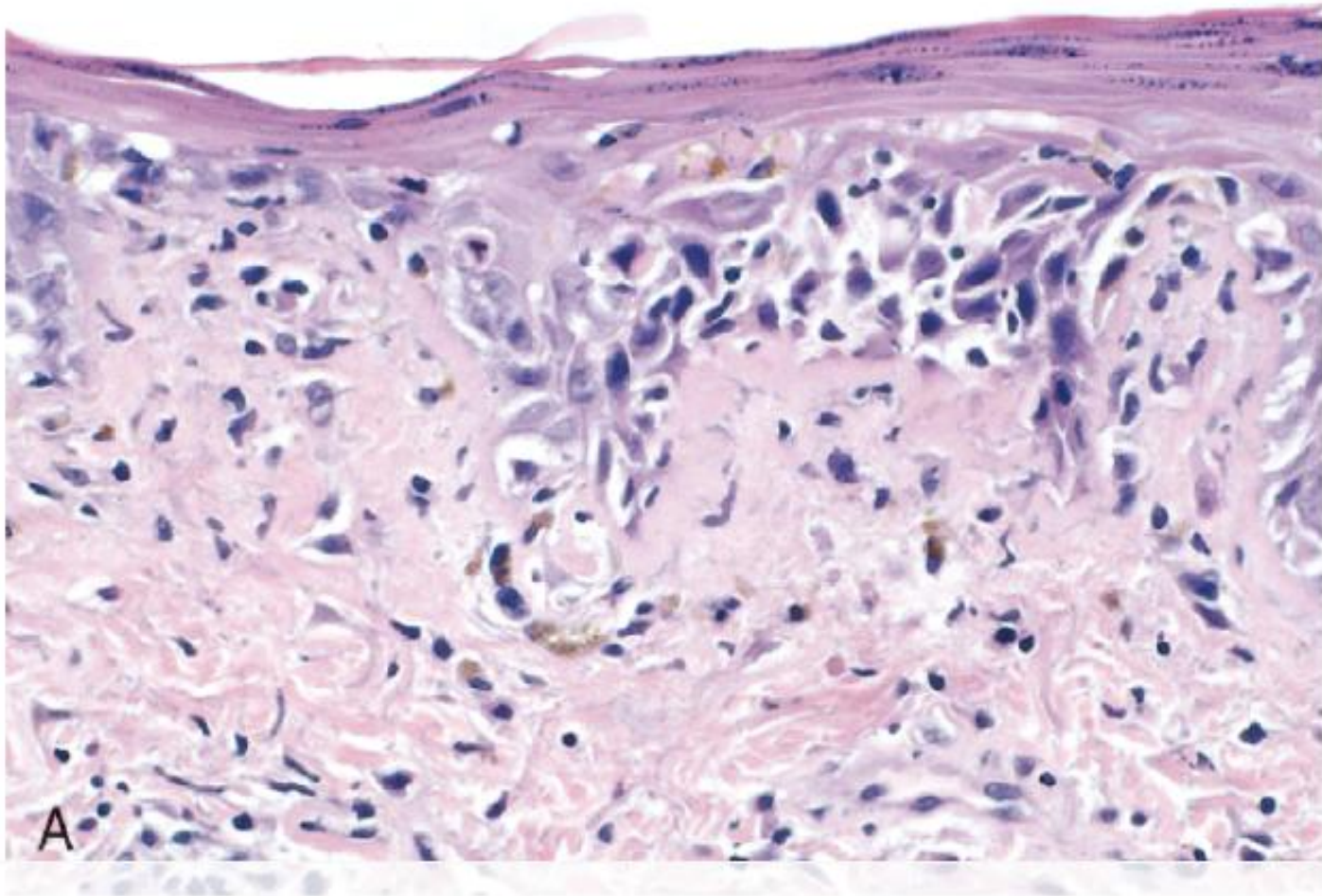
SUBACUTE CUTANEOUS RASH



DISCOID LUPUS

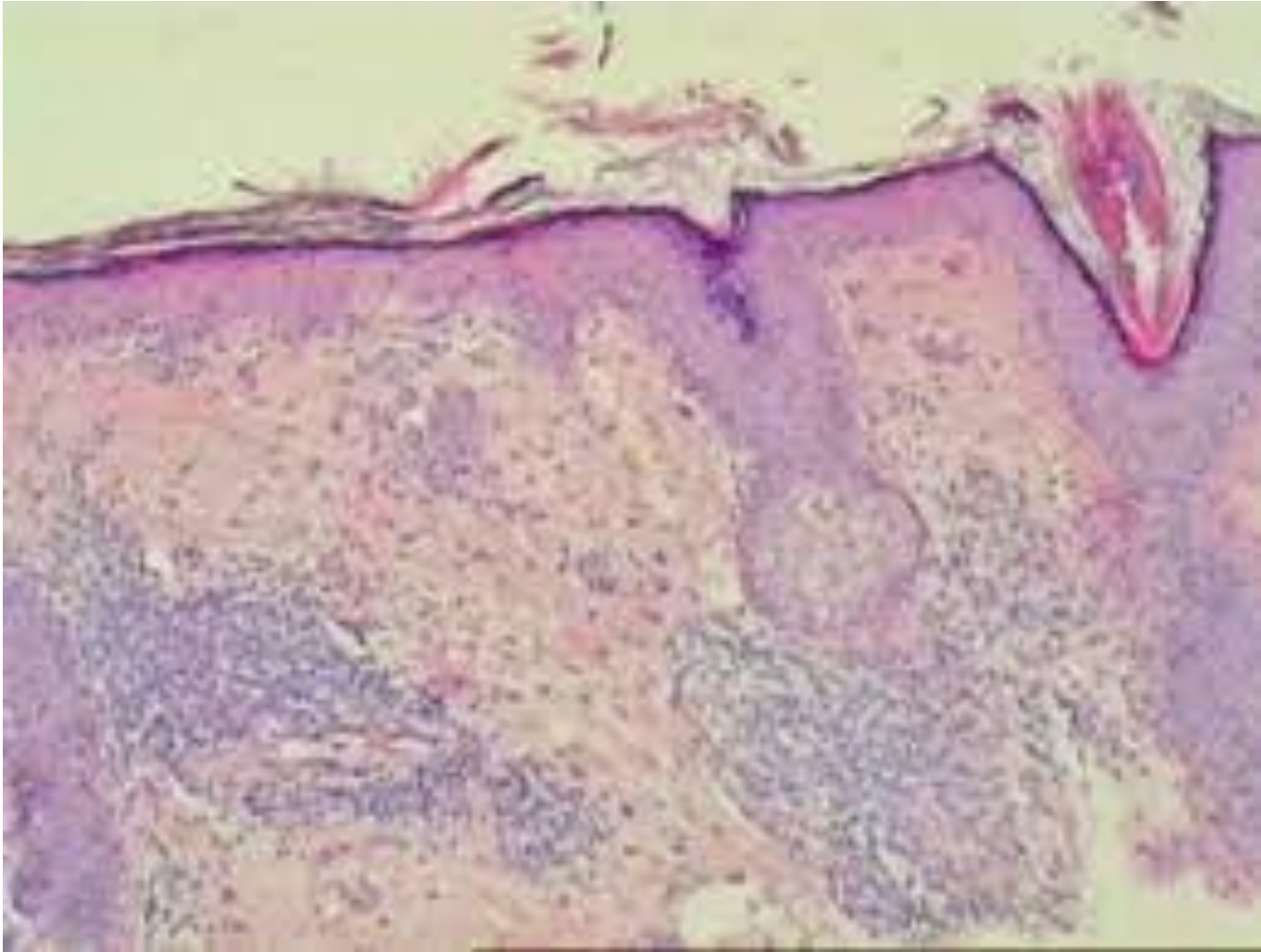


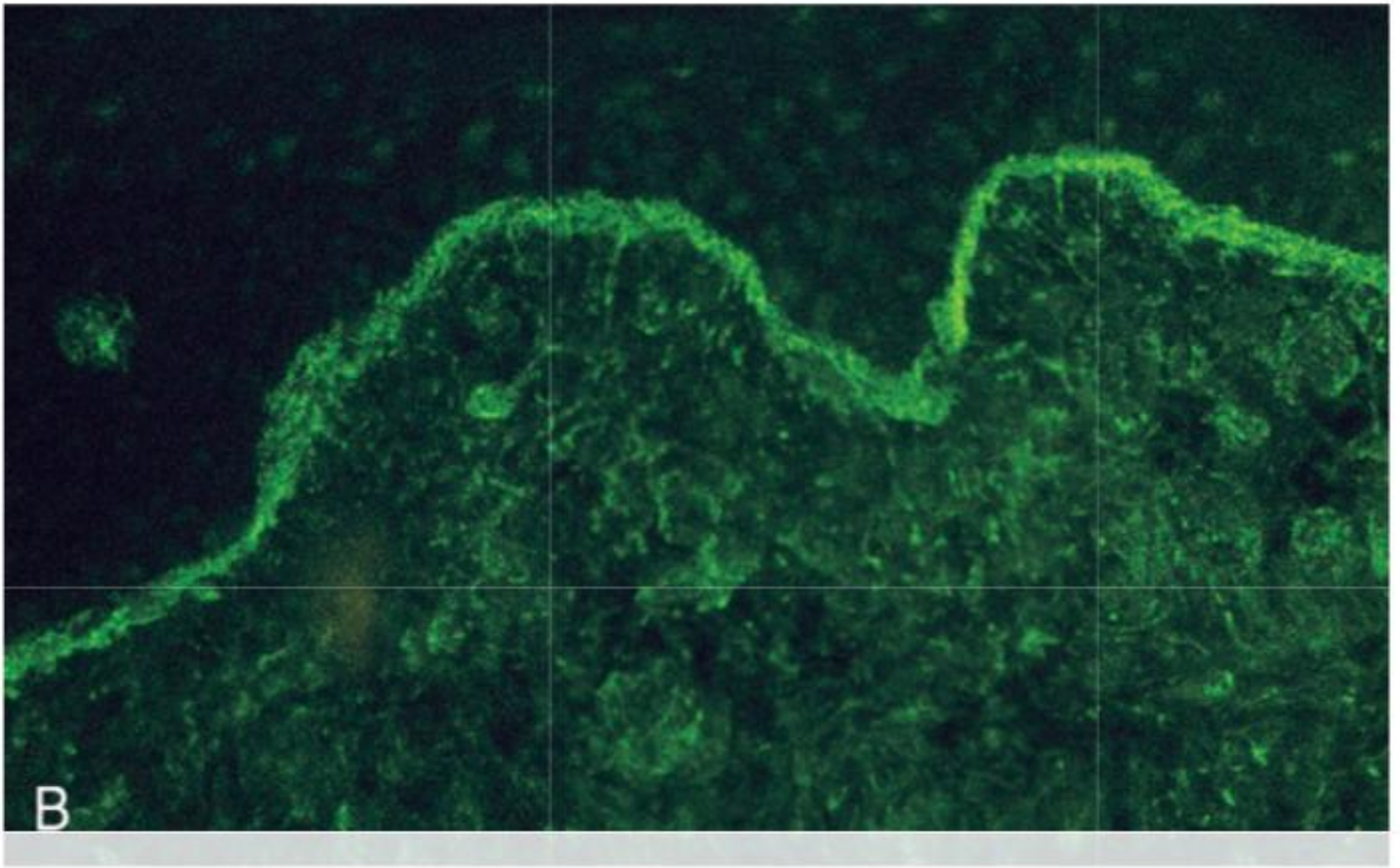
Images :
dermatlas.org



A: An H&E-stained section shows liquefactive degeneration of the basal layer of the epidermis and edema at the dermoepidermal junction.

Ιστοπαθολογικά ευρήματα: υδρωπική εκφύλιση της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας, οίδημα στη δερμοεπιδερμική συμβολή και λεμφοκυτταρική διήθηση γύρω από τα αγγεία και τα εξαρτήματα του δέρματος



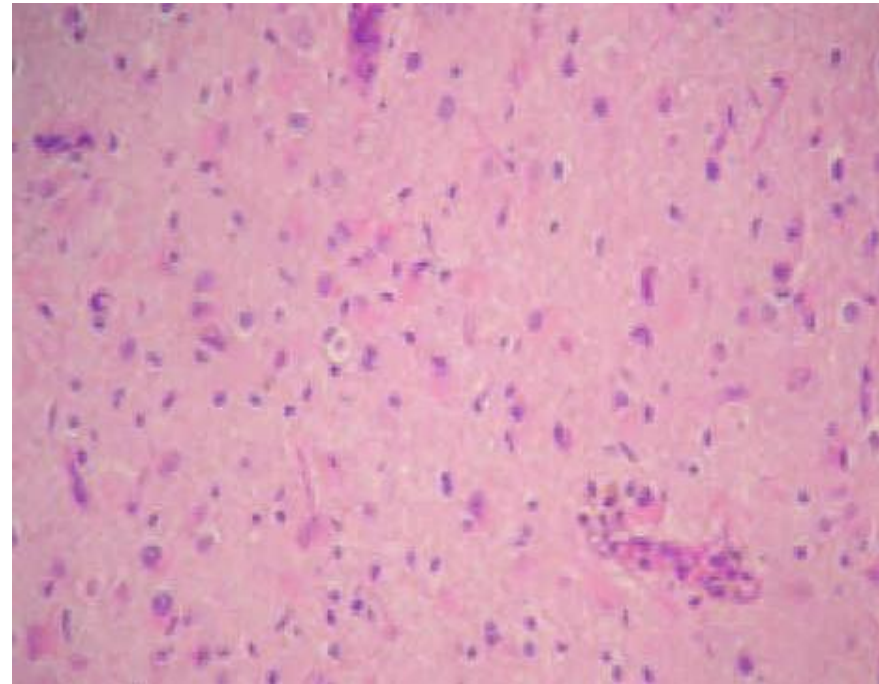


Fluorescence micrograph stained for IgG reveals deposits of immunoglobulin along the dermoepidermal junction. H&E, hematoxylin-eosin; IgG,

Ανοσοφθορισμός: εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης και συμπληρώματος κατά μήκος της δερμοεπιδερμικής συμβολής ακόμη και σε φαινομενικά υγιές δέρμα

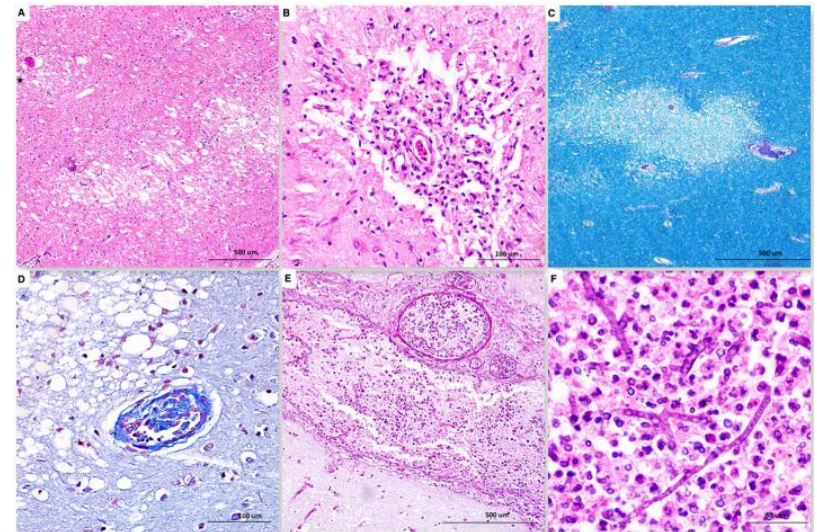
Κεντρικό νευρικό σύστημα (ΣΕΛ)

- Πολύ συχνή προσβολή με εστιακά νευρολογικά ή/και νευροψυχιατρικά συμπτώματα
- Προκαλεί αγγειακές βλάβες οι οποίες οδηγούν σε ισχαιμία ή πολλαπλά εγκεφαλικά μικροέμφρακτα
- Ιστοπαθολογικά: βλάβη των μικρών αγγείων η οποία χαρακτηρίζεται από μη φλεγμονώδη υπερπλασία του έσω χιτώνα . Αληθής αγγείτιδα είναι σπάνια



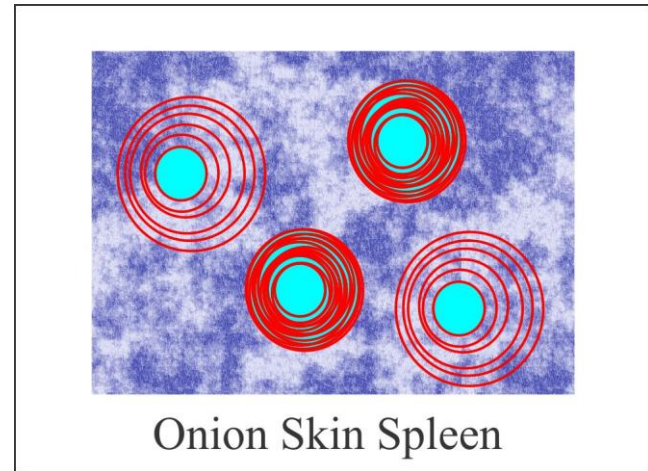
Κεντρικό νευρικό σύστημα (ΣΕΛ)

- Η αγγειοπάθεια μπορεί να είναι το αποτέλεσμα **θρόμβωσης** η οποία προκαλείται από τα **αντιφωσφολιπιδικά** αντισώματα
- Συχνά μη φλεγμονώδη έγκλειστα από ενδοθηλιακή βλάβη
- **Πρόωρη αθηροσκλήρυνση** συνήθως συμμετέχει στην ισχαιμία και επιδεινώνει τις αλλοιώσεις.
- Άλλος πιθανός μηχανισμός της βλάβης του ΚΝΣ είναι η παρουσία των **αντι-νευρωνικών αντισωμάτων**



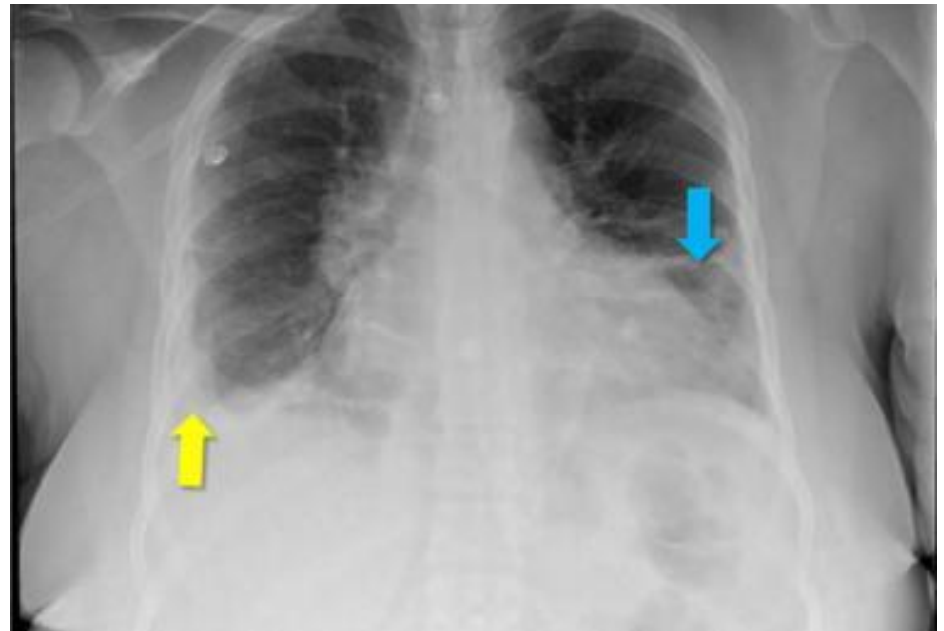
Σπλήνας

- Μετρίως διογκωμένος, πάχυνση κάψας
- Λεμφοζιδιακή υπερπλασία στον ερυθρό πολφό με πολλά πλασματοκύτταρα.
- Κεντρικές θυσανωτές αρτηρίες: πάχυνση και περιαγγειακή ίνωση με δημιουργία βλαβών τύπου φλοιού κρομμύου «onion-skin»



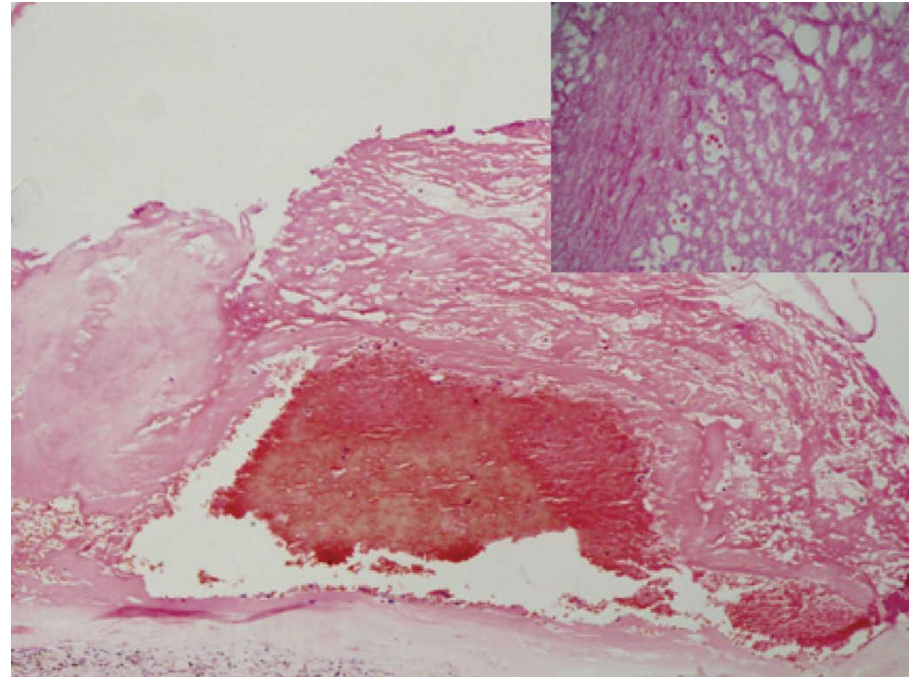
Ορογόνοι

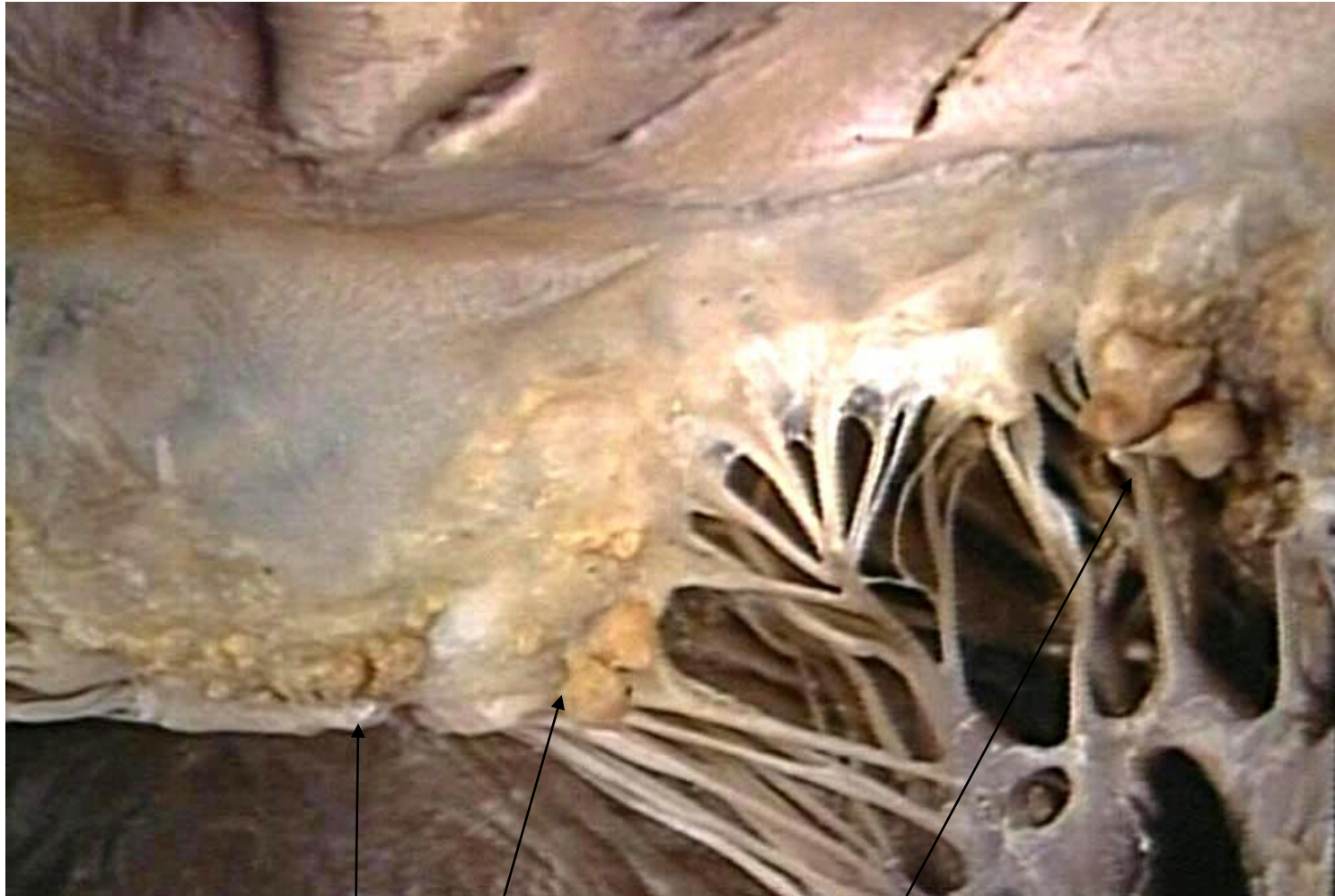
- Περικάρδιο και υπεζωκότας: οξεία-υποξεία-χρόνια προσβολή, φλεγμονώδεις αλλοιώσεις ποικίλουσες από ορώδες και ινιδώδες εξίδρωμα σε ινώδη, αδιαφανή, πάχυνση των υμένων



Καρδιά

- Κυρίως με τη μορφή περικαρδίτιδας
- Μυοκαρδίτιδα (μη ειδική λεμφοκυτταρική διήθηση) λιγότερο συχνή
- Βλάβες στις βαλβίδες **Libman-Sacks ενδοκαρδίτιδα**, σχετικά σπάνια σήμερα, μετά την εφαρμογή της κορτιζόνης
 - μη βακτηριακή εκβλαστική ενδοκαρδίτιδα (**nonbacterial verrucous endocarditis**) ακανόνιστες 1-3χιλ θηλώδεις προσεκβολές, και στις δυο επιφάνειες των βαλβίδων

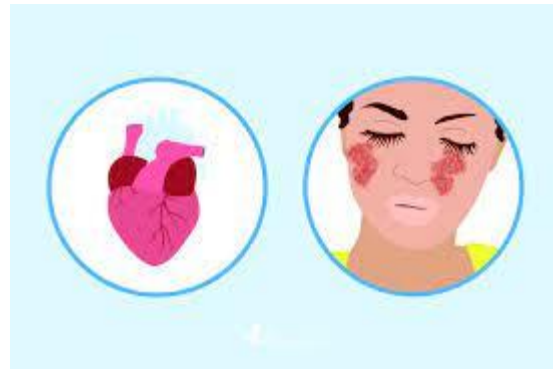




Libman-Sacks ενδοκαρδίτιδα

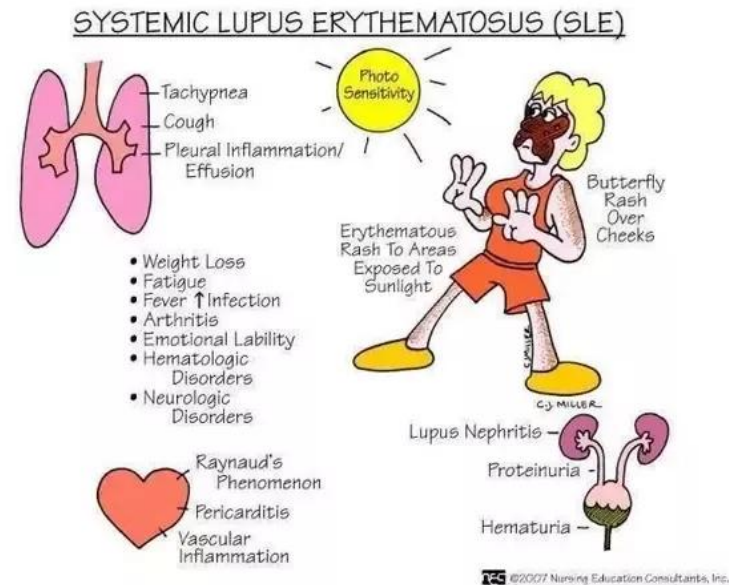
Καρδιά

- Στεφανιαία νόσος (στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου) λόγω επιδεινούμενης αθηροσκλήρυνσης, πολυπαραγοντικής αιτιολογίας
- Ανοσοσυμπλέγματα και αντιψωσφολιπιδικά προκαλούν κάκωση ενδοθηλίου
- Η κορτιζονοθεραπεία αλλάζει το μεταβολισμό των λιπιδίων
- Η νεφρική νόσος οδηγεί σε υπέρταση



Κλινικές εκδηλώσεις

- ΣΕΛ: πολυσυστηματική νόσος με ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων
- Τυπικά: νέα γυναίκα με εξάνθημα δίκην πεταλούδας στο πρόσωπο, πυρετό, πόνο ή/και διόγκωση των περισσότερων περιφερικών αρθρώσεων, πleuritικό πόνο και φωτοευαισθησία
- Ενίοτε η προσβολή είναι ήπια και αινιγματική, παίρνει την μορφή εμπύρετου νοσήματος αγνώστου αιτιολογίας με ανώμαλα εργαστηριακά από το ουροποιητικό ή αρθροπάθεια η οποία μιμείται ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ρευματικό πυρετό.



Κλινικές εκδηλώσεις

- **ANAs:** 100% των ασθενών, μη ειδικά
- **Νεφρική προσβολή:** αιματουρία, εκμαγείο ερυθρών, πρωτεϊνουρία, κλασσικό νεφρωσικό σε ορισμένες περιπτώσεις
- **Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις** (ψύχωση, σπασμοί) ή στεφανιαία νόσος
- **Λοιμώξεις** λόγω ανοσολογικής δυσλειτουργίας και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων .
- **Αιματολογικές διαταραχές** (αναιμία - θρομβοπενία)

Πορεία νόσου

- Η πορεία νόσου είναι ποικίλη και απρόβλεπτη.
- Σπάνιες κεραυνοβόλες περιπτώσεις οδηγούν στο θάνατο σε μερικούς μήνες
- Πιο συχνά, με την κατάλληλη θεραπεία η νόσος εμφανίζει εξάρσεις και υφέσεις διατρέχοντας διάστημα ετών και ενίοτε δεκαετιών (μείωση του συμπληρώματος στην περίοδο έξαρσης).
- Οι εξάρσεις θεραπεύονται με κορτικοειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά

Θεραπεία

- Τρέχουσες Θεραπείες: Καταστολή των Β λεμφοκυττάρων με αντι-CD20 αντίσωμα (Rituximab) καθώς και άλλους ανασταλτικούς αυξητικούς παράγοντες.
- Ακόμη και χωρίς θεραπεία πολλοί ασθενείς διατρέχουν καλοήγη κλινική πορεία για χρόνια (δερματικές εκδηλώσεις, ήπια αιματοουρία)
- 5ετής επιβίωση: 95% των ασθενών.
- Αιτίες θανάτου: νεφρική ανεπάρκεια, λοιμώξεις, καρδιαγγειακή νόσος
- Αυξημένη η επίπτωση καρκίνου και Β-λεμφωμάτων ιδιαίτερα στους ασθενείς υπό θεραπεία με κορτιζόνη και ανοσοκατασταλτικά

Δισκοειδής λύκος

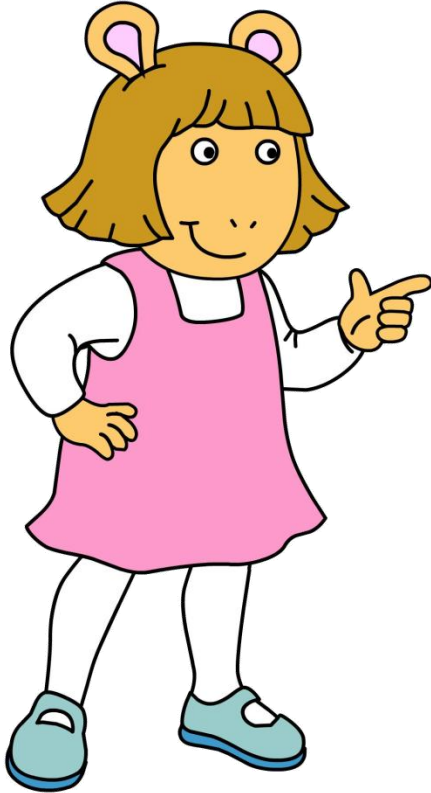
- Χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις
- Δερματικές πλάκες σε πρόσωπο και τριχωτό
- 35% ANA σπάνια τα anti ds DNA

Κλινική περίπτωση



- Η Μ. Π. είναι γυναίκα ασθενής 25 ετών μητέρα 3 παιδιών ηλικίας <5 ετών. Εδώ και 7 μήνες παραπονείται για διαλείπουσα κόπωση, αρθραλγίες, ήπια πυρετική κίνηση και απροσδόκητη απώλεια βάρους.
- Η ιατρός που την εξέτασε διαπίστωσε μικρές εστίες λεύκης στο δέρμα καθώς και ένα αποφολιδωτικό ερύθημα στη μύτη, τα μάγουλα, την πλάτη και το θώρακα

Εργαστηριακές δοκιμασίες της ΜΠ:



- Θετικά **antinuclear antibody (ANA)** (αντιπυρηνικά αντισώματα)
- Θετικά αντι-**dsDNA** (έναντι διπλής έλικας DNA)
- Θετικά **anti-Smith**
- Υψηλή **erythrocyte sedimentation rate (ESR)** (ΤΚΕ - ταχύτητα καθίζησης ερυθρών)
- Ελαττωμένο **C3 and C4** συμπλήρωμα ορού

Κλινική περίπτωση (συνέχεια)

- Η ακτινογραφία των αρθρώσεων έδειξε διόγκωση αυτών χωρίς διάβρωση των οστών
- Η ασθενής ΜΤΤ διαγνώσθηκε με **συστηματικό ερυθματώδη λύκο**
- Αρχικά έλαβε θεραπεία με hydroxychloroquine (Plaquenil) 400mg και Prednisone (Prezolon) 20mg PO daily, και συστήθηκε ανάπαυση και παγωμένα επιθέματα στις αρθρώσεις
- Η ΜΤΤ ανταποκρίθηκε καλά στη θεραπεία, έγινε σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών και συστήθηκε παρακολούθηση κάθε 6 μήνες, εκτός αν επιδεινωθούν τα συμπτώματα

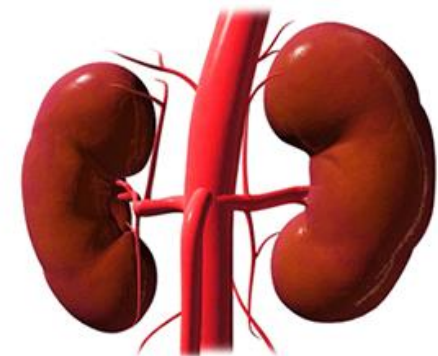
Εξέλιξη της νόσου της ΜΠ

18 μήνες μετά τη διάγνωση η ΜΠ αναφέρει διογκωμένα χέρια και πόδια και αυξημένη κόπωση. Η ΜΠ το αποδίδει στο γεγονός ότι εργάζεται περισσότερο τον τελευταίο καιρό λόγω απουσίας συναδέλφων



Εργαστηριακές δοκιμασίες 18 μήνες μετά τη διάγνωση:

Sodium	143mmol/L	Norm =135-145
Potassium	4.2mmol/L	Norm=3.5-5.2
Chloride	106mmol/L	Norm=96-106
Total CO2	21mmol/L	Norm=20-29
BUN	34mg/dL	Norm=8-20
Creatinine	2.6mg/dL	Norm=0.6-1.1
Glucose	123mg/dL	<140
Urinalysis	2+ protein 1+ RBCs	



Ποιός πρέπει να είναι τώρα ο σκοπός της Θεραπείας?



- Σταθεροποίηση των εργαστηριακών
- Μείωση της αρθρικής διόγκωσης και κόπωσης
- Βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας
- Μείωση του κινδύνου των λοιμώξεων

Ποιά είναι η θεραπεία?

- Κυκλοσφαιμίδη (Endoxan) και ώση κορτιζόνης (1γρ Solumedrol X3 d)
 - Αλκυλοποιητικός παράγοντας ο οποίος δίδεται ως ανοσοκατασταλτικό



Εξέλιξη της νόσου

Η κατάσταση της μετά τη συνδυασμένη θεραπεία παρουσίασε βελτίωση

Η ΜΤΠ παρακολουθείται από το Ρευματολογικό Ιατρείο 2 φορές το μήνα για τους επόμενους 3 μήνες.