

Systemový lupus erythematoses, imunopatologie, kazuistika



MUDr. Lenka Randáková,
praktická lékařka pro dospělé, Praha

SLE je chronické zánětlivé onemocnění s abnormálními imunitními reakcemi, které je řadí do kategorie autoimunitních onemocnění.

V etiopatogenezi hrají roli vlivy genetické, abnormality v imunitní regulaci, hormonální vlivy, infekce, toxiny, léky, věk.

SLE se častěji vyskytuje u osob s HLA haplotypem A1-B8-DR3-DR52-DQ2, dále u osob s vrozeným deficitem C2, C3 či C4 složek komplementu, také u nositelů zvláštních alel pro Fcβ receptor. Ženy onemocní častěji (až v 90 %) ve věku 20 – 40 let, což svědčí o úloze především estrogenů a prolaktinu. Suspektním vyvolávajícím faktorem jsou také viry (EB viry, CMG viry, Herpes viry, endogenní retroviry).

Abnormální imunitní reakce je reprezentovaná polyklonální hyperaktivitou B buněk s polyklonální hypergamaglobulinemií a součinností T lymfocytů s porušenými jemnými regulačními mechanismy, které by stimulovanou odpověď utlumily. Podílí se také změněný mechanismus apoptózy buněk. Výsledkem je kontinuální produkce patogenních autoprotilátek (IgG anti DNA), z nichž některé způsobují přímé cytotoxické poškození a jiné se účastní tvorby imunitních komplexů vytvářejících tkáňová depozita, která vedou k zánětu v cílové tkáni a ke klinickému syndromu SLE.

U SLE všeobecně dochází k mírnému nárůstu jak Th 1 cytokinů (IL 2, INF gama/ tak i Th 2 / IL 4). Všeobecně u autoimunitních chorob jsou nízké hladiny INF gama a IL 4, tím nedochází ke stimulaci Th0 lymfocytů k diferenciaci na Th 1 a Th 2, a tím je umožněna exprese IL 6, který stimuluje Th17 lymfocyty k produkci IL 17, který je spouštěčem autoimunitních chorob. U lupusové nefritidy je charakteristické zvýšení IL 6 prokazatelně v moči (IL 6 se ovlivňuje IL 4). U SLE je dále zvýšena hladina IL 10. Hladiny IL 10 jsou spojeny s anti DNA, anti Ro a anti La odpovědí, tedy přímo ovlivňuje autoimunitní odpověď a tvorbu autoprotilátek. Tento IL 10 je např. přímo produkován Herpes viry.

Systemic lupus erythematoses - physiological regulating medicine as a therapeutic option: a case study

Lenka Randáková, MD, general practitioner, Prague

Systemic lupus erythematoses (SLE) represents a chronic inflammatory illness, which ranks among autoimmune diseases. There are many etiopathogenetic factors in SLE, e.g. genetic influences, abnormalities of immunological regulations, hormonal influences, some infections (primarily viral – e.g. EB, CMG, Herpes). SLE occurs more frequently in people with HLA haplotype A1-B8-DR3-DR52-DQ2, with congenital deficit of C2, C3, C4 components of complement. Women suffer from SLE more frequently (90%) in the age between 20 – 40 let; the fact is indicative of role of estrogens and prolactin in evolution of SLE.

Abnormal immune reaction in SLE patients represents B cells polyclonal hyperactivity with polyclonal hypergamaglobulinemia, T cells involvement, damaged fine regulatory mechanisms which would moderate the increased stimulated immune reaction. Consequence of the immune situation is increased production of pathogenic autoantibodies (IgG anti-DNA), some of them causing cytotoxic damage, immunocomplex production with tissue depositions causing inflammation in target tissues and clinical manifestation of SLE.

In SLE patients experience an increase in Th 1 cytokines / IL 2, INF-gama/ and also Th 2 cytokines / IL 4/ production, IL-6 expression stimulates Th17 lymphocytes to produce IL-17, the trigger of autoimmune diseases. TNF-alfa concentration in SLE patients is usually decreased. Clinical manifestation depends of specific tissue composition of target organs, common denominator being damage of vascular wall. In 80% of SLE cases skin is affected („butterfly exanthema“), also other organs (e.g. kidneys, joints, muscles, lungs, myocard, blood) can be affected.

We present a man, age 40, suffering from SLE. The first symptoms (skin manifestation, primarily on the face and chest) occurred at age 36 following a herpes genitalis infection that was treated with aciclov. After a skin biopsy, the diagnosis was established as SLE, specifically Erythematoses chronicum discoides. Therapy with chloroquine was started, but, in spite of positive results, the patient disrupted therapy by himself (he was afraid of possible unwanted effect of the medication), and within 2 weeks a relapse occurred. The patient decided to try physiological regulating medicine (PRM) therapy. It began with combination of Guna-Matrix, Guna-Liver, Eubioflor, Guna-Dermo (which was lately replaced by Anti-Age skin). After 2 months of PRM therapy, skin manifestations of SLE practically disappeared. (As a beneficial side effect of PRM therapy also other skin problems- erythrasma inguinae, fimosis, onychomycosis - improved.) The state further improved after start of TNF-alfa administration (other PRM medications included: Guna-Cell, Guna-Male, Colostro noni). Also laboratory immunological findings normalized. PRM therapy proved to be an effective option for therapy of patients suffering from SLE.

Přehledně

- SLE – zvýšení II 6, II 10, INF gama, susp. II 5, částečné snížení TNF alfa
- INF gama – je produkován mononukleární periferní krve a dokáže indukovat polyklonální aktivitu B buněk, také indukuje switch IgG1 na IgG2 a 3, což jsou podtypy zastoupené hlavně v patogenezi SLE.
- SLE: navýšení INF gama = arthritická symptomatologie, navýšení II 4 = serositis, postižení CNS, navýšení Th 1 = především renální postižení

Úloha TNF alfa

Je secernován monocyty, plicními makrofágy, Kupferovými buňkami, peritoneálními makrofágy. Stimuluje uvolňování neutrofilů z kostní dřene, podporuje diferenciaci monocytů na makrofágy a jejich aktivaci, stimuluje syntezu proteinů akutní fáze, aktivuje komplementovou kaskádu a vnější systém koagulace, podporuje cévní trombosu, ovlivňuje metabolismus lipidů a tím aterosklerotický proces, působí anorekticky, má kachektizující účinek. V nadbytku spouští nadměrnou zánětlivou odpověď. U pacientů s SLE působí jako ochranný faktor.

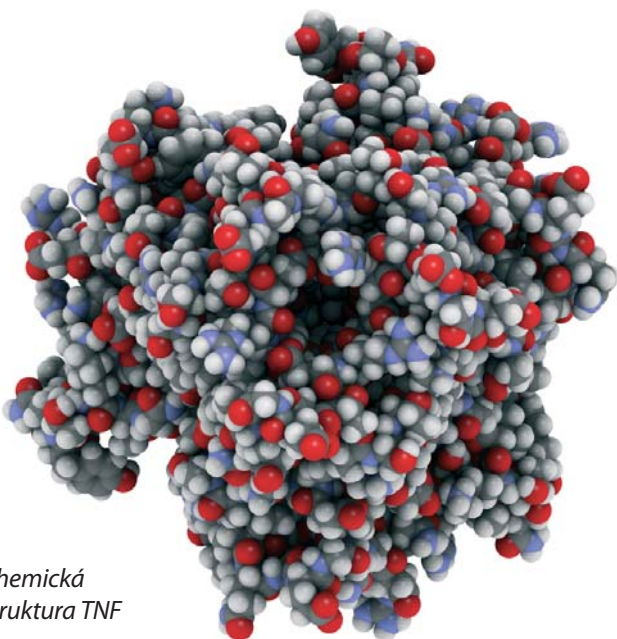
Koncentrace TNF alfa u pacientů s SLE jsou buď nižší (snížená produkce makrofágy) nebo stejné, jako u zdravé populace. Důležitý pro aktivitu onemocnění je poměr k některým cytokinům. Především poměr TNF alfa / II 10 – je vyšší u pacientů s neaktivním onemocněním.

V terapii je třeba zvýšit solubilní receptor pro TNF alfa, na který se TNF alfa vychytává, a tím dochází k inhibici biologické aktivity TNF alfa.

II 12 participuje také na aktivitě onemocnění. U aktivních onemocnění je poměr II 12/II 4 a poměr II 12/II 10 vyšší.

Morfologicko-histologický obraz se mění podle specifického složení postiženého orgánu. Společným jmenovatelem je poškození cévní stěny buď zánětem, nebo nezáánětlivou vaskulopatií, postihující tepny i žíly. Charakteristický je nález fibrinoidu a hematoxylinem barvitelných tělísek.

Imunopatologické nálezy – ANA - antinukleární protilátky a specifický imunofluorescenční nález, LE buňky (lupusbandtest – imunofluorescenční průkaz složek komplementu v bioptickém vzorku kůže). RF je ve 4 0% pozitivní.



Chemická
struktura TNF

Klinika

V 80% jde o postižení kožní – erytematosní a makulopapulozní změny v obličejí vytvářející charakteristický motýlový erytem. Arthralgie, kloubní, svalové obtíže, febrilita, ulnární deviace prstů bez destrukce kloubů. Glomerulonefritidy projevující se proteinurií, SLE může vést k selhání ledvin. Leukocytopenie, trombocytopenie, normochromní hemolytické anemie, Sjögrenův syndrom. Plíce – pneumonitida, pleuritida. Srdce endokarditis, perikarditis, ekg změny. Hepatomegalie, CNS – funkční změny, psychóza, křeče. Postižení GIT.

American Rheumatism Asociation – ARA, obsahuje 11 kritérií, z toho pro diagnózu SLE je nutnost splnit 4.

- motýlovitý erytem
- diskoidní erytem
- fotosensitivita
- ulcerace na sliznici dutiny ústní
- arthritid- serositis
- postižení ledvin
- postižení CNS
- mononeuritis, psychotické změny
- hematopoetické změny
- imunopatologické nálezy
- antinukleární protilátky

Kazuistika Erythematodes chronicum discoides

Pacient: Ing. J. H. nar. v r. 1973

RA: Otec nar. v r. 1941, zdrav, matka nar. v r. 1947 art. hypertenze, bratři nar. v r. 1972, 1979, zdraví, syn nar. v r. 2000 potravinové alergie

OA: V 6. měs. scarlatina, operace ing. hernie ve 4 letech, polinosis, alergie na pyly trav, solární erytem, atopický ekzém neměl, Myopia I. utr., korekce – 2,5d bilat., úraz – po pádu z kola frct. palce LHK, od puberty akne vulg., nyní více v oblasti zad až jizvíciho se charakteru, v inguinách erytrasma, onychomycosis. 4/2010 vyšetřen kolonoskopicky pro dráždivý tračník, rectorhagii – normální nález do lienální flexury.

NO: V září 2009 dovolená na Menorce. Po návratu výsev Herpes genitális, přeléčen Herpesin 400mg tbl, zhojen. Následně se objevil erytem na pravé líci – nyní 2,5cm x 4cm hřejivá, zarůžovělá palpačně plastická skvrna, tuhé konzistence, lehce šupinatá, centrálně nabledlá. Nesvědí, nebolí. Levá labiální rýha zarůžovělá v pruhu šíře 1 cm. Na obou tvářích po jednom drobném fibromku. Prchavé erytemy v dekoltu a nad sternální kostí. Na zádech v horní polovině folikulárně vázané papuly, místy pustuly s maximem axiálně.

Pacient byl léčen na kožní ambulanci zpočátku pro dermatitis seborrhoica faciei, Acne vulgaris – Nizoral crm na obličej, Eclaran 5 na záda (10. 2. 2010). Změna na Advantan, centrálně výbled, vysazeno po týdnu. Pro nelepšící se stav odeslán na konsilium na kožní kliniku VFN Praha 27. 4. 2010 provedena biopsie z ložiska. Rozměr ložiska tehdy rozsahu 3x3 cm.

Nález

Makro: světlá částka, velikost excise 3x3x3mm. Epidermis je výrazně nepravidelně akantotická, vykazuje spongiozu, lymfocytární exocytosu, parakeratozu s exudátem v rohové vrstvě. V horním koriu jsou patrné perivaskulární periadnexální mononukleární infiltráty, jsou za-

stíženy hyperplastické vlasové folikuly. Bez přítomnosti mucinu. Houbové struktury a mucin neprokázán.

Pacient diagnostikován – Erythematodes chronicum discoides. Ordinován Delagil tbl. 5. 5. 2010 – pacient bez klinických projevů. Pacient ale vysadil léčbu z důvodu nežádoucích možných účinků léku uvedených na příbalovém letáku. Do 16 dnů došlo k recidivě. Pacient se rozhodl pro možnost terapie FRM.

Pacienta jsem převzala do péče 8. 11. 2010.

Zahájena terapie – drenáž – GUNA Matrix gtt 20 kapek denně, GUNA Liver 2x3 pelety denně, Eubioflor gtt 15 kapek večer – úprava mikroflory střeva, drenáž, GUNA Dermo gtt 20 kapek odpoledne (P.N.E.I. – II 1,2, protizánětlivé působení, symptomatická terapie kožní). Citomix 3 pelety dopoledne. GUNA Dermo postupně nahrazena Anti Age skin pelety – remodelace dermální matrix.

Pacient docházel na kontroly 1 – 2x měsíčně. **25. 1. 2011** – normální konzistence kožní v oblasti afekcí. Vpravo lehké zarůžovění 4,5x2 cm, povrch hladký, lehce šupinatí, bez nablednutí, v levé nasolabiální rýze pruh 5 mm x 2,5cm, lehce zarůžovělý. Afekce již podstatě neznatelné.

03/2011 – mírné polinotické obtíže, pravá tvář afekce ve stejném rozsahu zarůžovělá, ale již konzistence a vzhledu normální kůže, více vlevo zarůžovění v nasolabiální rýze, normální turgor kožní, nešupinatí. Došlo jako vedlejší nález jednak k uvolnění fimosy, vymizení erytrasmu inquinae a orostly mykotické nehtové ploténky na DK.

Pacient objednan na interní vyšetření včetně laboratoře. **6. 4. 2011** – KO fyziologické hodnoty, diferenciál neproveden, urea, kreatinin, GF, JT fyziologické hodnoty. Interní vyšetření včetně ekg v normě. Polinotické obtíže řešeny dle stavu homeopaticky (Sabadila 9 CH, Polens 15CH).

GUNA Cell gtt, II 4 – po 20 kapkách do 1 l vody popíjet celý den, pondělí až pátek. Anti Age skin 2x denně 5 pelet. Eubiomed 1 tbl denně, Silicea 15 CH 5 granulí 1x denně (chron. zánětlivý proces, akne, prevence jizvení).

Přestože pacient klinicky se při této terapii zlepšoval a projevy základního onemocnění byly již minimální, základní zvrat nastal v okamžiku nasazení do terapie TNF alfa gtt od 09/2011.

Ordinováno GUNA Cell, Male, TNF alfa gtt od pondělí do pátku po 20 kapkách do 1 l vody, dále Anti Age vein 5 pelet denně, Colostro noni 1 sáček večer.

Imunologické vyšetření **16. 12. 2011** Medical center Myslíkova 55



Před léčbou (duben 2010 – stav po biopsii)

Praha 5. Imunologické vyšetření bez patologie (včetně ENA, CIK, ACLA), neutropennie 21% z 5,3 leukocytů (norma 45,0-70,0).

Kontrola **23. 2. 2012** – pacient bez klinických projevů onemocnění. Pokračujeme v uvedené terapii.

Kontrolní laboratorní vyšetření zvláště vzhledem k neutropenii dne 25.5.2012- leukocyty 6,2, neutrof.segmenty 43,8% (45-70), dále norma, FW 3/1h, urea 6,1, kreatinin 80, glykémie 5,0 mmol/l, ALT 0,46, AST 0,42 mikrokat./l, moč pH 6,0 chem. neg., sediment bez patol.nálezů.

21. 9. 2012 – Pacient bez obtíží, na doporučení nyní GUNA TNF alfa 20 kapek 1x týdně preventivně. Kontrola 15. 10. 2012 idem.

Pacient doužíval léky v **12/2012**, byl bez obtíží, v terapii nepokračoval. Dostavil se až 22. 3. 2013. Začínají mírné polinotické obtíže, kůže obličej klidná, normální barvy bez zarůžovění, palpačně mírně hmatná drobná zatvrdlinka v obl. vpravo centrálně pod os zygomaticum. Bilat. – fibromky / průměr vlevo příčné 1 cm, vpravo 0,5cm. Pokračujeme GUNA TNF alfa 20 kapek obden střídat Anti Age vein 5 pelet. Thuja AKH 2 tbl denně.

Kontrola **17.5.2013** – turgor kožní v normě, fyziologický, barva kožní fyziologická, dva fibromky viz. Medikace idem.

Pacient objednan na kontrolní vyšetření laboratoře.

Rozvaha: Pacient splňuje kriteria pro diagnózu SLE – motýlovitý erytem, diskoidní erytem, fotosensitivita, hematopoetické změny.

ZÁVĚREČNÁ KONSTATOVÁNÍ:

Uvedena kazuistika SLE a rozbor imunopatologické situace u tohoto onemocnění. TNF alfa je stěžejním pro terapii u této diagnózy. Dochází jak k vymizení klinické symptomatologie, tak také k úpravě hematopoetických laboratorních nálezů, tedy k fyziologické regulaci imunitních reakcí.

V Praze dne 1. 8. 2013

Literatura

Doc. MUDR. Jiří Vencovský, CSc. Autoimunitní systémová onemocnění

Doc. MUDr. Ivan Šterzl, CSc. Přehledná imunoendokrinologie

Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., RNDr. Milan Paulík, CSc. Vyšetřovací metody v imunologii

Prof. Ivo Bianchi, MD, PharmDr. Lucie Kotlářová Cytokines The Language of the Cells



Po léčbě (září 2013)

fotografie z archivu lékařky