

# Autoimunitné choroby kože I. Vitiligo, alopecia areata, psoriasis

doc. MUDr. Dušan Buchvald, CSc.

Detská dermatovenerologická klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Imunologická tolerancia je komplexný mechanizmus brániaci imunitnému systému spustiť imunitnú odpoveď proti vlastným bunkám a tkanivám. Jej zlyhanie môže mať za následok vývoj autoimunitnej choroby. V patogenéze týchto chorôb sa okrem imunitných mechanizmov významne uplatňuje aj genetická predispozícia a spúšťacie faktory vonkajšieho prostredia, medzi ktoré patria predovšetkým infekcie, stres a trauma. Autoimunitné choroby predstavujú širokú škálu ochorení s rôznymi klinickými obrazmi, ale spoločnou etiopatogenezou, ktorá zahŕňa imunitnú odpoveď proti autológny antigénom. Dobre definovanú skupinu predstavujú autoimunitné bulózne dermatózy sprostredkované autoprotilátkami proti rôznym epidermálnym/subepidermálnym autoantigénom. U viacerých iných dermatóz (napr. vitiligo, ložisková alopecia, psoriáza) sa predpokladá patogenetické uplatnenie bunkových autoimunitných mechanizmov, ich autoantigény však zostávajú doteraz neznáme. Postihnutie kože je súčasťou klinického obrazu aj početných systémových autoimunitných chorôb.

**KLúčové slová:** imunologická tolerancia, autoimunita, vitiligo, alopecia areata, psoriáza.

## Autoimmune skin diseases I. Vitiligo, alopecia areata, psoriasis

Immunological tolerance is a complex series of mechanisms that impair the immune system to mount responses against self antigens. Failure or breakdown of these mechanisms results in autoimmunity and autoimmune diseases. Such events are related to both genetic and environmental factors, the latter being mainly represented by infections, stress factors or trauma. Autoimmune diseases represent a diverse family of disorders with different clinical presentations but with a common etiology that involves an immune response to autologous antigens. Autoimmune bullous dermatoses represent well-defined group of skin diseases mediated by autoantibodies directed against different epidermal/subepidermal autoantigens. There are several other dermatoses (e.g. vitiligo, alopecia areata and psoriasis) with presumed important role of cellular autoimmunity in pathogenesis, although the autoantigens are still unknown. Skin involvement is characteristic feature of clinical picture also of many systemic autoimmune diseases.

**Key words:** immunological tolerance, autoimmunity, vitiligo, alopecia areata, psoriasis.

Dermatol. prax, 2012, 6(1): 18–21

### Úvod

Základnou funkciou imunitného systému je rozpoznanie a eliminácia cudzích, potenciálne škodlivých látok (infekčných agens, toxínov, zmenených vlastných buniek, a pod.) s cieľom zachovania integrity organizmu. S rovnakým cieľom musí byť imunitný systém schopný nereagovať na zložky vlastného organizmu. Táto vlastnosť sa označuje ako **imunologická tolerancia**. Imunitný systém je za fyziologických podmienok schopný rozlíšiť medzi vlastným (*self*) a nevlastným (*non-self*), vlastné toleruje a nevlastné likviduje. Zlyhanie mechanizmov imunologickej tolerancie môže viesť k útoku efektorových zložiek imunitného systému proti vlastným bunkám a tkanivám. Stav, pri ktorom sú imunitné reakcie namierené proti vlastným zložkám organizmu, sa označuje ako autoimunita a jej následkom môže byť vývoj autoimunitnej choroby.

### Mechanizmy tolerancie a autoimunity

Tolerancia vlastných antigénov sa vyvíja počas ontogenézy a zabezpečujú ju viaceré mechanizmy. Potenciálne autoreaktívne klony lymfocytov sú v týmuse (T lymfocyty) alebo v kostnej dreni (B lymfocyty) eliminované – bun-

ky rozpoznávajúce vlastné antigény odumierajú mechanizmom programovanej bunkovej smrti (apoptózy) a vlastné (auto)antigény tak zostávajú nerozpoznané a chránené pred útokom imunitného systému. Pokiaľ niektoré potenciálne autoreaktívne klony unikli tomuto centrálnemu mechanizmu, tolerancia vlastného antigénu môže byť udržiavaná aj v periférnych tkanivách, napríklad prostredníctvom inhibičného pôsobenia regulačných T lymfocytov alebo neposkytnutím kostimulačných signálov nevyhnutných na aktiváciu imunitnej odpovede.

Imunitný systém si však musí ponechať určitú mieru schopnosti rozpoznať a v prípade potreby reagovať aj na antigény vlastných tkanív. Aj za fyziologických podmienok je tak možno napríklad detekovať v sére jedinca nízke hladiny autoprotilátok s nízkou afinitou väzby s vlastnými štruktúrami. Tieto protilátky sa uplatňujú v rámci homeostatických mechanizmov, napríklad pri odstraňovaní starých buniek. O autoimunitnej chorobe hovoríme až vtedy, keď autoimunitná reakcia vedie k poškodeniu tkaniva.

Zlyhanie mechanizmu imunologickej tolerancie môže mať teda za následok autoimunitnú reakciu proti bunkám a tkanivám vlastného or-

ganizmu a vývoj autoimunitnej choroby. Podľa mechanizmu poškodenia vlastného tkaniva môžu byť autoimunitné reakcie sprostredkované autoprotilátkami alebo autoreaktívnymi lymfocytmi. Autoprotilátky poškodzujú tkanivo cytotoxickým pôsobením alebo tvorbou a ukladaním imunokomplexov (II. a III. typ imunopatogenetického mechanizmu); autoreaktívne lymfocyty (predovšetkým Th1, Tc1 a Th17 (1)) vyvolávajú poškodzujúci zápal produkovanými cytokínmi a cytotoxickým pôsobením.

### Etiopatogenéza autoimunitných reakcií

O príčinách zlyhania viacnásobne zabezpečenej ochrany vlastných tkanív pred poškodzujúcim pôsobením imunitného systému vieme zatiaľ len veľmi málo. Predpokladá sa, že pri vzniku autoimunitnej choroby sa musí uplatniť kombinácia dvoch základných faktorov – vnútornej genetickej predispozície a vonkajšieho spúšťacieho faktora. U rôznych jedincov aj pri rôznych autoimunitných chorobách sa uvedené faktory uplatňujú v rôznej miere. Tá istá autoimunitná choroba môže byť preto u rôznych pacientov vyvolaná rôznymi spúšťacími faktormi a ten istý genetický faktor môže viesť

k rozdielnym klinickým obrazom v závislosti od vplyvov vonkajšieho prostredia.

Konkordancia výskytu choroby u monozygotných dvojčiat sa u autoimunitných ochorení pohybuje okolo 30 % – 70 %, čo svedčí o síce významnej, ale nie výlučnej väzbe na dedičnosť. Genetické faktory môžu zohrávať úlohu napríklad pri spôsobe prezentácie antigénov alebo metabolizme niektorých látok, napríklad liekov. Vznik a priebeh autoimunitných chorôb ovplyvňujú predovšetkým niektoré alely antigénov hlavného histokompatibilného systému (HLA), klasickým príkladom je asociácia HLA B27 s Bechterevovou chorobou, pemfigus sa významne asociuje s HLA DR4, DQ8, a pod. Významne sa uplatňuje aj polymorfizmus génov pre niektoré cytokíny (napr. faktora nekrotizujúceho nádory – TNF). S geneticky podmienenou náchylnosťou súvisí aj častá asociácia autoimunitných chorôb s imunodeficienciami, pri ktorých oslabenie fyziologickej funkcie imunitného systému môže viesť k odblokovaniu autoimunitného procesu. Z endogénnych faktorov môžu ovplyvniť manifestáciu autoimunitného ochorenia aj hormonálne vplyvy, predovšetkým pôsobenie pohlavných hormónov – výskyt väčšiny autoimunitných chorôb je až niekoľkonásobne vyšší u žien, ich incidencia sa zvyšuje v období puberty a znižuje v tehotenstve (2).

Z vonkajších provokačných faktorov sa uplatňujú predovšetkým infekcie (vírusové aj baktériové) a pravdepodobne aj stres, lieky, trauma a UV žiarenie. Mechanizmy sú rôznorodé – infekcia alebo trauma môžu odkryť dovtedy imunitnému systému neprístupné autoantigény; pri podobnosti mikróbných antigénov s niektorými vlastnými štruktúrami (molekulové mimikry) sa môže pôvodne protiinfekčná imunita obrátiť proti vlastným tkanivám a zmeniť sa na autoimunitu; superantigény baktérií môžu polyklonovou aktiváciou vysokého počtu lymfocytov spustiť dovtedy zablokované autoimunitné reakcie a pod. Lieky a UV žiarenie môžu modifikovať vlastné, dovtedy tolerované antigény a zmeniť ich na autoantigény.

### Autoimunitné choroby

Podľa rozsahu postihnutia možno **autoimunitné choroby** rozdeliť na **systémové** (orgánovo nešpecifické), pri ktorých proces postihuje viacero orgánov s výskytom zodpovedajúceho autoantigénu (napr. systémový lupus erythematosus, systémová sklerodermia alebo dermatomyozitída), a **orgánovo špecifické**, pri ktorých imunopatologická reakcia prebieha v jednom orgáne. Hranica medzi nimi však nie je ostrá, niektoré autoimunitné choroby sa síce klinic-

ky manifestujú prejavmi postihnutia prevažne jedného orgánu, ale sú sprevádzané výskytom autoprotilátok aj proti ďalším, orgánovo nešpecifickým autoantigénom – do tejto skupiny možno zaradiť napríklad celiakiu alebo autoimunitné zápalové choroby čreva (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída). Aj orgánovo špecifické autoimunitné choroby majú často tendenciu zoskupovať sa a postihovať u jedného pacienta viacero orgánov. Tento fenomén, označovaný aj ako „kaleidoskop autoimunity“, dokazuje, že u pacientov dochádza k celkovej poruche mechanizmov tolerancie, ktorá sa potom klinicky manifestuje rôznymi autoimunitnými chorobami u jedného pacienta. Asociácia rôznych autoimunitných chorôb s tým istým HLA antigénom (napr. Gravesovej-Basedowovej choroby aj *myasthenia gravis* s HLA DR4) tiež nasvedčuje, že dedičná je skôr len predispozícia k ochoreniu, a nie konkrétna choroba.

**Prevalencia autoimunitných chorôb** v populácii je približne **5 %** a patria teda medzi choroby, ktoré predstavujú závažný medicínsky problém.

### Autoimunitné choroby kože

Autoimunitný patogenetický mechanizmus je súčasťou viacerých kožných chorôb. Prototypom je skupina autoimunitných bulózných dermatóz. Sú dobre definované známymi autoantigénmi a dokázateľnými autoprotilátkami cirkulujúcimi v krvi a/alebo deponovanými v epiderme. Autoprotilátky proti vysokoafinitnému receptoru pre IgE sú pravdepodobne patogenetickým mechanizmom uplatňujúcim sa pri niektorých chronických urtikáriách. Bunkové autoimunitné mechanizmy sa veľmi pravdepodobne podieľajú na patogenéze ďalších chorôb kože – niektorých formách ložiskovej alopecie, vitiliga, psoriázy. Pri týchto dermatózach je však ich dôkaz problematickejší, autoantigén nie je jednoznačne identifikovaný a autoreaktívne lymfocyty sa dokazujú len veľmi ťažko. Postihnutie kože je súčasťou klinického obrazu aj viacerých systémových autoimunitných chorôb (systémový *lupus erythematosus*, systémová sklerodermia, dermatomyozitída) a prejavy na koži môžu sprevádzať aj autoimunitné vaskulitidy, endokrinopatie alebo choroby gastrointestinálneho traktu. Pri niektorých chronických zápalových chorobách kože (napr. atopickej dermatitíde) môžu byť laboratórne dokázateľné znaky autoimunity – autoprotilátky proti rôznym antigénom vlastných tkanív. Vo väčšine prípadov však ide pravdepodobne len o epifenomén, ktorý nezohráva v etiopatogenéze danej dermatózy rozhodujúcu úlohu (3). Chronický zápal spojený



... životom bez  
obmedzení

## Neotigason acitretin

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

**Neotigason 10 mg, Neotigason 25 mg**  
**Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie:** acitretinum 10,0 mg alebo 25 mg v jednej kapsule. **Lieková forma:** tvrdé kapsuly. **Farmakoterapeutická skupina:** dermatologikum, antipsoriaticum na systémové použitie. **Indikácie:** retinoid na perorálnu liečbu ťažkých foriem psoriázy a ochorení postihujúcich keratinizáciu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** dávkovanie je individuálne, úvodná dávka je 25 mg alebo 30 mg podávaná počas 2 – 4 týždňov, udržiavacia dávka 25 mg až 50 mg počas 6 – 8 týždňov, maximálna denná dávka je 75 mg. U detí je denná dávka 0,5 mg/kg, dávka 35 mg/deň sa nesmie prekročiť v prípade, ak zlyhali všetky alternatívne spôsoby liečby. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek pomocnú látku, gravidita, ženy v reprodukčnom veku, ak neužívajú spoľahlivú antikoncepciu, pacienti s ťažkým poškodením pečene alebo obličiek, súčasné používanie vitamínu A, metotrexátu, antibiotík tetracyklínového radu. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** pacienti (ženy aj muži) musia byť informovaní o teratogénnom riziku lieku a opatreniach na ochranu pred počatím, pravidelná kontrola funkcie pečene, sérového cholesterolu, osifikačné zmeny. **Liekové a iné interakcie:** zamedzenie súčasného podávania vitamínu A a ostatných retinoidov. Opatrnosť je potrebná pri používaní fenytoínu, požívaní alkoholu, liekov s nízkym obsahom progesterónu. **Gravidita a laktácia:** používanie lieku je kontraindikované. Použitie je kontraindikované aj u žien v reprodukčnom veku alebo v priebehu 2 rokov od jej liečby, ak sa nespĺnia všetky podmienky týkajúce sa zabráneniu počatia z dôvodu teratogénneho účinku na plod. **Nežiaduce účinky:** úvodné zhoršenie symptómov psoriázy, príznaky hypervitaminózy A, napr. suchosť pier, krvácanie z nosa a nádcha, očné poruchy (xerofthalmia, konjunktivitída), neznášanlivosť kontaktných šošoviek, ulcerácie na rohovke, helitída, ragády v mieste ústnych kútikov, sucho v ústach a smäd, erytém, svrbenie kože, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, bolesť svalov, kĺbov a kostí, gastrointestinálne poruchy, reverzibilné zvýšenie hladiny sérových triglyceridov a sérového cholesterolu. **Čas použiteľnosti:** 36 mesiacov. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať do + 25 °C, na suchom mieste. **Druh obalu a obsah balenia:** PVC/PVDC blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľov. **Veľkosť balenia:** 30 x 10 mg; 30 x 25 mg **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Actavis Group PTC ehf., Island. **Registračné číslo:** 46/0661/95-S. **Dátum poslednej revízie textu:** marec 2008.

Určené pre odbornú verejnosť. Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis. Ďalšie informácie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku.



Popradská 34  
Bratislava 821 06, t +421 2 3255 3800 e actavis@actavis.sk  
Slovakia f +421 2 45 52 06 06 w www.actavis.sk

s deštrukciou tkaniva môže viesť k senzibilizácii na rôzne autoantigény, čo môže pridať autoimunitnú zložku k zápalu s inou patogenézou (napr. alergickou alebo chronickou iritačnou).

### Vitiligo

Základným patogenetickým procesom pri **vitiligo** je deplécia melanocytov, ktoré odumierajú cestou apoptózy. Príčina tohto procesu nie je známa a je pravdepodobné, že u rôznych foriem vitiliga sa uplatňujú rôzne mechanizmy alebo ich kombinácie. Výsledky štúdií poukazujú na komplexné interakcie biochemických a imunitných procesov, ktoré môžu mať u geneticky vnímavého jedinca vystaveného provokačným faktorom prostredia za následok vymiznutie melanocytov z epidermy a následnú absenciu melanínu v keratinocytoch (4).

Z biochemických dejov sa pri štúdiu etiopatogenézy vitiliga najväčšia pozornosť sústreďuje na toxické pôsobenie kyslíkových radikálov a peroxidu vodíka. Nadbytok reaktívnych zlúčenín môže poškodzovať funkcie mnohých proteínov a peptidov, vrátane kľúčových enzýmov melanogenézy (napr. tyrozinázy). Oxidačný stres je pravdepodobne dôležitým patogenetickým procesom pri vzniku vitiliga a jeho účasť na ovplyvňovaní biologických procesov v nových, aktívnych ložiskách tejto choroby bola opakovane dokumentovaná (5).

Na druhej strane, len pôsobením reaktívnych zlúčenín kyslíka je ťažko vysvetliť selektívnu deštrukciu melanocytov v epiderme a jestvuje dostatok dôkazov pre účasť imunitných procesov, predovšetkým pri nesegmentálnej forme choroby. Rozhodujúcu úlohu v nich zohrávajú cytotoxické autoreaktívne T lymfocyty a porucha periférnej tolerancie regulačnými T lymfocytmi (6).

Pre účasť autoimunity na patogenéze depigmentácie pri vitiligo svedčia viaceré poznatky. Choroba sa často vyvíja u pacientov postihnutých inou chorobou s autoimunitnou etiopatogenézou, najmä s endokrinopatiami (choroby štítnej žľazy, Addisonova choroba, diabetes mellitus), primárnou biliárnou cirhózou, Crohnovou chorobou, pernicióznou anémiou a mnohými inými. U pacientov s vitiligom sa často dokazujú najrôznejšie autoprotilátky (proti antigénom štítnej žľazy, parietálnym bunkám žalúdka, bunkám kôry nadobličiek), zriedkavejšie aj autoprotilátky proti melanocytom (7). V okolí depigmentovaných ložísk sa však často dokazujú T lymfocytové infiltráty, v koži aj v cirkulácii mnohých pacientov boli zistené cytotoxické T lymfocyty so špecifickosťou proti (auto)antigénom melanocytov. Pozorovaný vývoj vitiliga u príjemcu kostnej

**Obrázok 1.** Vitiligo



drene od darcu trpiaceho touto chorobou tiež svedčí o imunopatogenetickom mechanizme vývoja choroby (8). O úlohe imunitného systému hovorí aj možnosť terapeutického efektu imunosupresívnej liečby (UV fototerapia, lokálne kortikosteroidy a imunomodulátory) (9).

Autoantigén pri vitiligo nebol doteraz jednoznačne identifikovaný, štúdie z ostatných rokov však poukazujú na diferenciačné antigény melanocytov ako pravdepodobné cieľové štruktúry autoreaktívnych cytotoxických T lymfocytov. Spomedzi týchto antigénov sa najčastejšie dokazujú melanozómový proteín Melan-A a enzým tyrozináza (10).

Autoimunita môže byť spúšťajúcim procesom, ale rovnako môže pôsobiť aj ako faktor podporujúci progresiu choroby a jej chronický priebeh. Primárne poškodenie melanocytov a modifikácia vlastných štruktúr reaktívnymi zlúčeninami kyslíka môže viesť k vzniku autoantigénov a sekundárne k vývoju autoimunitnej odpovede. Tento scenár by mohol predstavovať spojenie medzi oxidačným stresom a autoimunitou v patogenéze vitiliga (11). Naopak, o primárnej úlohe autoimunity svedčia výsledky štúdie, v ktorej holandskí autori dokázali schopnosť perileziózných cytotoxických T lymfocytov u pacientov s vitiligom špecificky eradikovať melanocyty v autológnej, normálne pigmentovanej koži (12).

### Alopecia areata

Niektoré orgány ľudského tela sú chránené pred akoukoľvek zápalovou reakciou sprostredkovanou mechanizmami získanej imunity, označujú sa ako **imunologicky privilegované orgány** a patria k nim **mozog, oko a maternica**

**Obrázok 2.** Alopecia areata



**Obrázok 3.** Psoriasis



**splodom.** Zápalová reakcia by mohla viesť k ich ireverzibilnému poškodeniu s ťažkými následkami, a preto sa v nich vyvinul systém brániaci aktivácii, systému získanej imunity a vývoju zápalovej reakcie, fyziologickej (obrannej) aj patologickej (alergickej, autoimunitnej). V ostatných rokoch sa ukazuje, že k takýmto imunologicky privilegovaným orgánom patrí aj **vlasový folikul**. Jeho ochrana pred spustením imunitnej odpovede je niekoľkonásobná. Na membránach buniek vlasového folikulu sa nenachádzajú HLA antigény, vo folikule sú prítomné len minimálne počty Langerhansových buniek, ktoré navyše nemôžu prezentovať antigény, pretože im k tomu chýbajú molekuly HLA, a v epiteli folikulu sú produkované vysoké hladiny imunosupresívnych cytokínov (13). Takto je vo vlasovom folikule zablokovaná špecifická imunitná odpoveď, funkčná však zostáva imunitná odpoveď vrodená, ako to dokazujú napr. folikulitída alebo akné.

Etiopatogenéza **areátnej alopecie** je nejasná, na základe epidemiologických aj experimentálnych štúdií sa pri nej predpokladá účasť imunitných mechanizmov, genetických vplyvov, endokrinných porúch a/alebo stresových faktorov. Asociácia areátnej alopecie s inými

autoimunitnými chorobami (napr. tyreoiditídou), charakteristický perifolikulárny zápalový infiltrát, terapeutická účinnosť imunosupresívnej alebo imunomodulačnej liečby a asociácia s určitými HLA antigénmi (HLA DQB1\*03) svedčia o imunopatogenetickom mechanizme vývoja choroby (14). Spomedzi viacerých teórií etiopatogenézy tejto choroby v súčasnosti vystupuje do popredia hypotéza považujúca vypadanie vlasov pri areátnej alopecii za následok autoimunitného procesu, ktorý sa rozbehol v dôsledku zlyhania systému ochrany imunitne privilegovaného orgánu – vlasového folikulu (15). U geneticky predisponovaného pacienta (16) môžu faktory vonkajšieho prostredia (stres, infekcia, mikrotrauma) spôsobiť zníženie produkcie imunosupresívnych cytokínov a viesť tak k oslabeniu ochranného mikroprostredia vo vlasovom folikule. Stres alebo iná trauma môže tiež ovplyvniť produkciu neuromediátorov (napr. substancie P), ktoré vedú k akumulácii cytotoxických T lymfocytov produkujúcich interferón-gama v oblasti vlasového folikulu. Účinkom interferónu-gama sa zvyšuje expresia HLA antigénov bunkami vlasového folikulu a výsledkom je strata imunologických privilégii a spustenie autoimunitnej reakcie vedenej cytotoxickými T lymfocytmi (17).

V sérach pacientov s areátnou alopeciou boli síce opakovane dokázané autoprotilátky namierené proti proteínom vlasových folikulov, ale štúdie experimentálneho pasívneho prenosu choroby sérom skončili neúspechom a je pravdepodobné, že autoprotilátky sú len epifenoménom a nezohrávajú patogenetickú úlohu (14).

## Psoriáza

Napriek mimoriadnej pozornosti, ktorú dermatológovia v ostatnom čase venujú psoriáze, doteraz zostáva jej etiopatogenéza nie celkom jasná. Psoriáza sa považuje za autoimunitnú chorobu, ktorá sa vyvíja u geneticky predisponovaného jedinca pod vplyvom spúšťacích faktorov z vonkajšieho prostredia (baktériová infekcia, mikrotrauma, stres, a pod.). Pre úlohu dedičnosti pri vzniku psoriázy hovorí napríklad dvoj- až trojnásobne vyššia konkordancia výskytu choroby u jednovajčkových dvojčiat v porovnaní s dvojavajčkovými (18). Z patogenetického hľadiska pri jej vývoji dominujú dva procesy – zápalová reakcia v koži a abnormálna proliferácia a diferenciácia

keratinocytov. V súčasnosti sa všeobecne akceptuje, že imunitným systémom iniciovaný zápal a nefyziologická reakcia epidermy sú prejavmi porušenej interakcie medzi keratinocytmi a komponentmi imunitného systému (19). Zápalová zložka psoriázy má mnohé znaky bunkami sprostredkovaného autoimunitného procesu, autoantigén však nie je známy a zatiaľ nebola jednoznačne potvrdená ani hypotéza skříženej reakcie antigénov streptokokov s antigénmi kože (20).

Výsledky štúdií z ostatných rokov však významne prispeli k poznaniu faktorov, ktoré spúšťajú proces aktivácie imunitného systému pri psoriáze. Ukazuje sa, že ním je porucha periférnej tolerancie fragmentov vlastnej nukleovej kyseliny. Fragmenty DNA a/alebo RNA uvoľňované z odumretých buniek do extracelulárneho priestoru sú za fyziologických podmienok rýchlo enzymaticky odbúravané a neiniciujú imunitnú odpoveď. Pri psoriáze však keratinocyty produkujú veľké množstvo antimikróbného peptidu označovaného LL37, ktorý viaže a chráni fragmenty nukleových kyselín pred degradáciou. Tieto potom stimulujú dendritické bunky k produkcii cytokínov aktivujúcich Th1 a Th17 lymfocyty, efektorové bunky imunitného zápalu pri psoriáze (21). Výsledný klinický prejav ložiskovej psoriázy, charakteristické erytematoskvamózne ložisko, je teda výsledkom vzájomného ovplyvňovania sa buniek imunitného systému a keratinocytov. Dendritické bunky a lymfocyty vyvolávajú zápalové prejavy a aktivujú abnormálnu proliferáciu keratinocytov, ktoré na druhej strane produkujú antimikróbného peptidu a chemotaktických mediátorov umožňujú aktiváciu imunitného systému (22).

## Literatúra

1. Koenders MI, van den Berg WB. Translational mini-review series on Th17 cells: are T helper 17 cells really pathogenic in autoimmunity? *Clin Exp Immunol* 2010; 159: 131–136.
2. Rose NR. Autoimmune disease 2002: an overview. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 1–4.
3. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1483–1494.
4. Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *J Dermatol Sci* 2006; 41: 3–10.
5. Shalhaf M, Gibbons NC, Wood JM, Maitland DJ, Rokos H, Elwary SM, Marles LK, Schallreuter KU. Presence of epidermal allantoin further supports oxidative stress in vitiligo. *Exp Dermatol* 2008; 17: 761–770.
6. Basak PY, Adiloglu AK, Ceyhan AM, Tas T, Akkaya VB. The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 256–260.

7. Chow S, Rizzo C, Ravitskiy L, Sinha AA. The role of T cells in cutaneous autoimmune disease. *Autoimmunity* 2005; 38: 303–317.
8. Alajlan A, Alfadley A, Pedersen KT. Transfer of vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 606–610.
9. Sandoval-Cruz M, Garcia-Carrasco M, Sanchez-Porras R, Mendoza-Pinto C, Jimenez-Hernandez M, Munguia-Realpozo P, Ruiz-Arguelles A. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 762–765.
10. Lang KS, Caroli CC, Muhm A, Wernet D, Moris A, Schitteck B, Knauss-Scherwitz E, Stevanovic S, Rammensee HG, Garbe C. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 891–897.
11. Glassman SJ. Vitiligo, reactive oxygen species and T-cells. *Clin Sci (Lond)* 2011; 120: 99–120.
12. van den Boorn JG, Konijnenberg D, Dellemijn TA, Van D, V, Bos JD, Melief CJ, Vyth-Dreese FA, Luiten RM. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2220–2232.
13. Meyer KC, Klatte JE, Dinh HV, Harries MJ, Reithmayer K, Meyer W, Sinclair R, Paus R. Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1077–1085.
14. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007; 117: 2019–2027.
15. Kang H, Wu WY, Lo BK, Yu M, Leung G, Shapiro J, McElwee KJ. Hair follicles from alopecia areata patients exhibit alterations in immune privilege-associated gene expression in advance of hair loss. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2677–2680.
16. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, Norris D, Price V, Shimomura Y, Kim H, Singh P, Lee A, Chen WV, Meyer KC, Paus R, Jahoda CA, Amos CI, Gregersen PK, Christiano AM. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature* 2010; 466: 113–117.
17. Gilhar A. Collapse of immune privilege in alopecia areata: coincidental or substantial? *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2535–2537.
18. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496–509.
19. Tonel G, Conrad C. Interplay between keratinocytes and immune cells—recent insights into psoriasis pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 963–968.
20. Sabat R, Philipp S, Hoflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Wolk K. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* 2007; 16: 779–798.
21. Gilliet M, Lande R. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 401–407.
22. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866–873.

**doc. MUDr. Dušan Buchvald, PhD.**  
*Detská dermatovenerologická  
 klinika LF UK a DFNsP  
 Limbová 1, 833 40 Bratislava  
 buchvald@nextra.sk*



Viac informácií nájdete na

[www.dermatologiapreprax.sk](http://www.dermatologiapreprax.sk)