

Immunmekanismer vid inflammatoriska hudsjukdomar, en överblick.

Pontus Jonsson

Specialistläkare

Hud, Karolinska Universitetssjukhuset

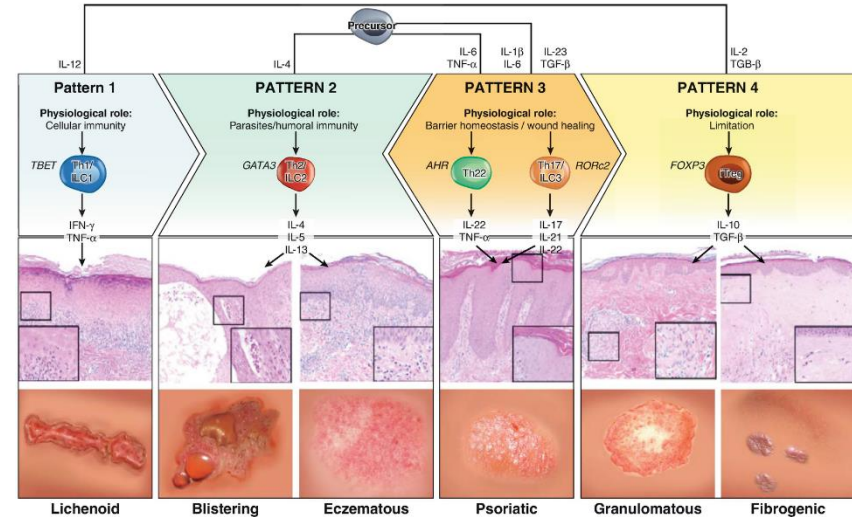
Doktorand, Institutionen för Medicin, Solna

- Immunologiska mekanismer– Indelning
- Inflammatoriska reaktionsmönster vid hudsjukdomar:
 - Lichenoid (Typ 1)
 - Eksematös (Typ 2a)
 - Bullös (Typ 2b)
 - Psoriasiform (Typ 3)
 - Fibrotiserande (Typ 4a)
 - Granulomatös (Typ 4b)
- Implikationer för precisionsmedicin och behandlingsval

Kunskap om underliggande immunmekanismer underlättar förståelse av hudsjukdomar...



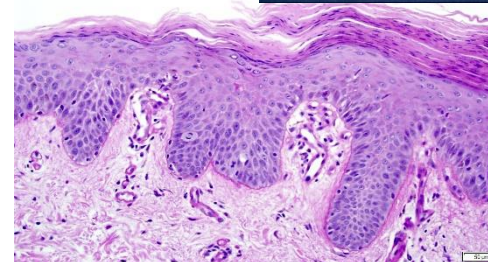
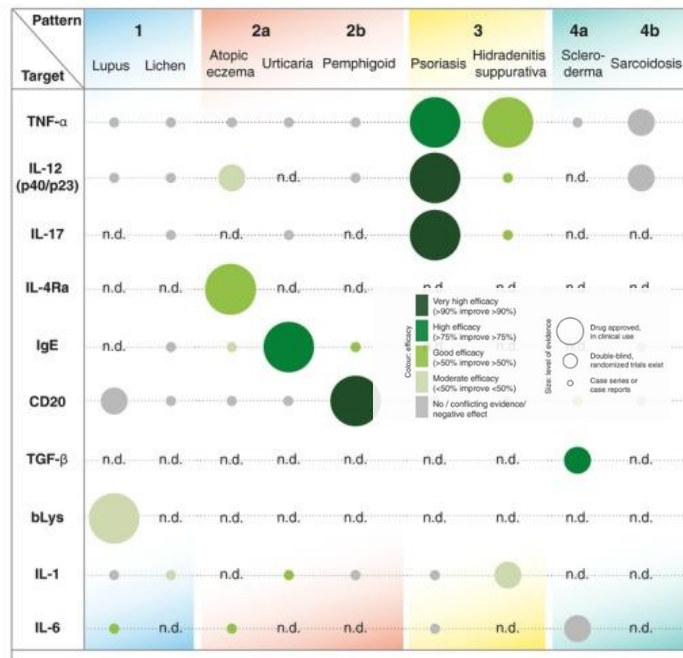
Klassisk deskriptiv diagnosindelning.



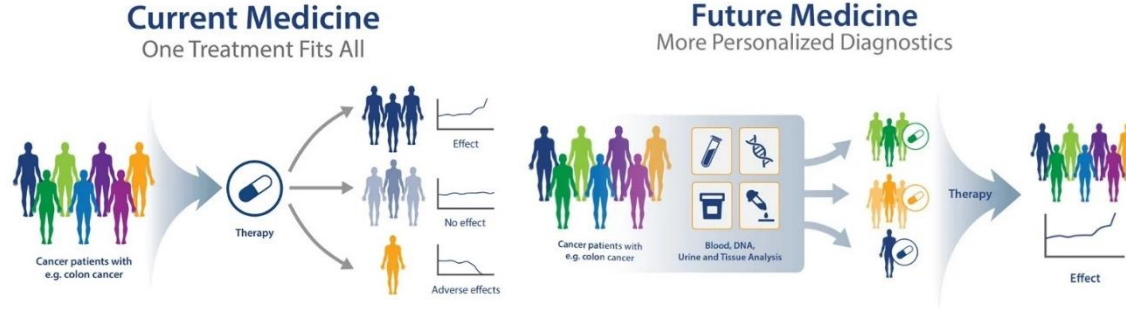
Mekanistisk indelning av inflammatoriska hudsjukdomar.

... och resonemang kring behandling.

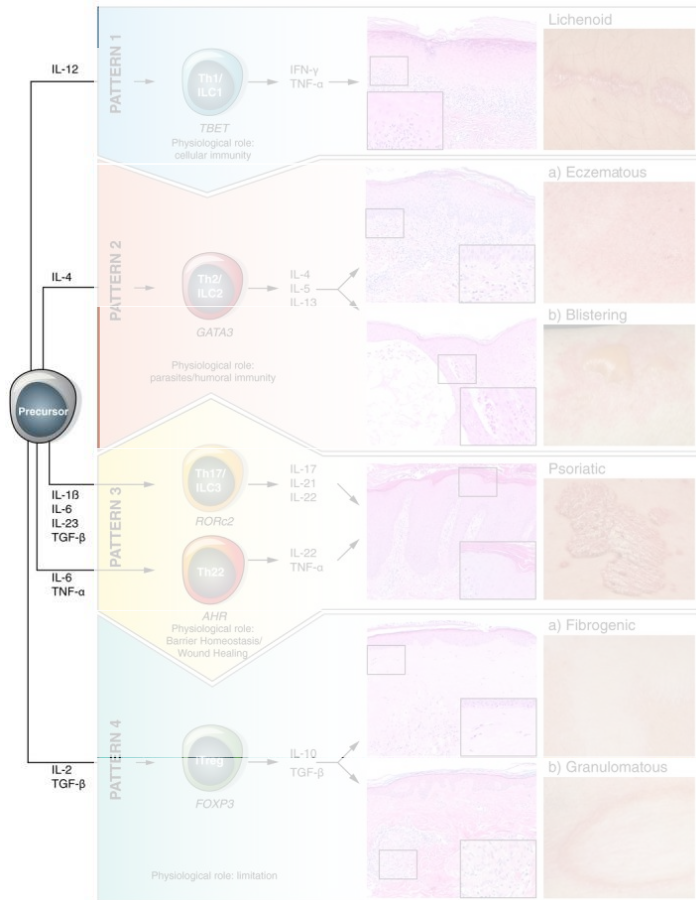
- Val av effektiv behandling vid känd diagnos.
- Behandling utifrån bakomliggande mekanism vid osäker klinisk diagnos.



Stratifiering av patienter utifrån immunprofil som möjlig grund för precisionsmedicin inom dermatologi.



Immunologiska mekanismer - Indelning



Funktion – Försvar mot:		Roll i sjukdom	
	Intracellulära mikrober. DNA-skadade celler.	Inflammation. Autoimmunitet.	Lichen planus, lupus erythematosus
	Extracellulära parasiter	Allergi. Astma	Eksem
	Toxiner		Blåsdermatoser
	Extracellulära bakterier och svamp	Inflammation. Autoimmunitet.	Neutrofila dermatoser – psoriasis.
	Sårläkning. Avgränsning av inflammation.	Immunmodulering. Induktion av extracellulärmatrix (fibros).	Sklerodermi
	Isolera och eliminera skadliga antigen– T.ex. mykobakterier	Infektion. Inflammation	Sarkoidos, granuloma annulare

Diagnosklassificering – Mekanistisk indelning

1 Lichenoid - Cytotoxic	2a Eczematous	2b Bullous	3 Psoriatic	4a Fibrogenic	4b Granulomatous
Alopecia areata	Atopic eczema/ dermatitis	Adult linear IgA bullous dermatosis	Acne vulgaris	Amyloidosis (Ear amyloid; nodular)	Actinic granuloma
Ashy dermatosis (Erythema dyschronicum perstans)	Childhood granulomatous periorificial dermatitis ^a	Brunsting-Perry cicatricial pemphigoid	Acne keloidalis (Folliculitis keloidalis nuchae)	Atrophoderma (Pierini-Pasini)	Annular elastolytic giant cell granuloma
Benign lichenoid keratosis	Chronic urticaria	Bullous pemphigoid	Hidradenitis suppurativa	Eosinophilic fasciitis (Shulman)	Cheilitis granulomatosis
Contact dermatitis ^a , allergic/ photo-allergic/ photo-toxic/ irritant/ systemic	Contact dermatitis ^a , allergic/ photo-allergic/ photo-toxic/ irritant/ systemic	Chronic bullous dermatosis of childhood	Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)	Graft-vs.-host disease, sclerodermatous ^a	Childhood granulomatous periorificial dermatitis ^a
Dermatomyositis	DRESS syndrome	Cicatricial pemphigoid	Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet)	Lichen amyloidosis	Drug reaction, interstitial granulomatous
Drug eruption (lichenoid, fixed)	Dyshidrotic eczema	Dermatitis herpetiformis (Duhring)	Acute generalized exanthematous pustulosis	Keloid	Facial aseptic granuloma
Erythema multiforme/TEN	Drug eruption, spongiotic	Epidermolysis bullosa acquisita	Dissecting cellulitis of the scalp	Lichen myxedematosus	Foreign body granuloma
Graft-vs.-host disease	Eosinophilic cellulitis (Wells syndrome)	Lichen planus pemphigoides ^a	Drug eruption, psoriasiform	Lichen sclerosus et atrophicus	Granuloma annulare
Lichen nitidus	Lichen simplex chronicus	Pemphigoid gestationis (Herpes gestationis)	Folliculitis decalvans	Morphea/ scleroderma (linear/ profunda)	Interstitial granulomatous dermatitis
Lichen striatus	Nummular eczema/ dermatitis	Pemphigus foliaceus	Impetigo herpetiformis	Prethibial myxedema	Necrobiosis lipoidica
Lichen planus	Perioral dermatitis	Pemphigus erythematosus (Senear-Usher)	Palmoplantar pustulosis	Reticular erythematous mucinosis (REM)	Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis
Lichen planus pemphigoides ^a		Pemphigus herpetiformis	Pityriasis rubra pilaris	Scleromyxedema	Rosacea ^a
Lupus erythematosus	Polymorphic eruption of pregnancy	Pemphigus, IgA type	Prurigo pigmentosa ^a	Systemic sclerosis	Sarcoidosis
Lymphocytic infiltration (Jessner-Kanof)	Polymorphic light eruption ^a	Pemphigoid vegetans	Psoriasis		
PLEVA/PLC	Prurigo nodularis	Pemphigus vulgaris	Rosacea ^a		
Polymorphic light eruption ^a	Prurigo pigmentosa ^a				
Vitiligo	Seborrheic dermatitis				

Typ 1 inflammation – Cytotoxisk

- Syftar till att avlägsna celler med intracellulär infektion eller DNA-skada.
- Kännetecknas av en cytotoxisk (celldriven) immunreaktion mot keratinocyter basalt i epidermis = interfaserdermatit.
- Immunologisk profil med T-mördarceller (CD8+), T-hjälparceller av Th1-typ (CD4+), NK-celler och makrofagaktivering
- Huvudcytokiner: Interferoner (IFN- α/β , IFN- γ)

Vakuolisering

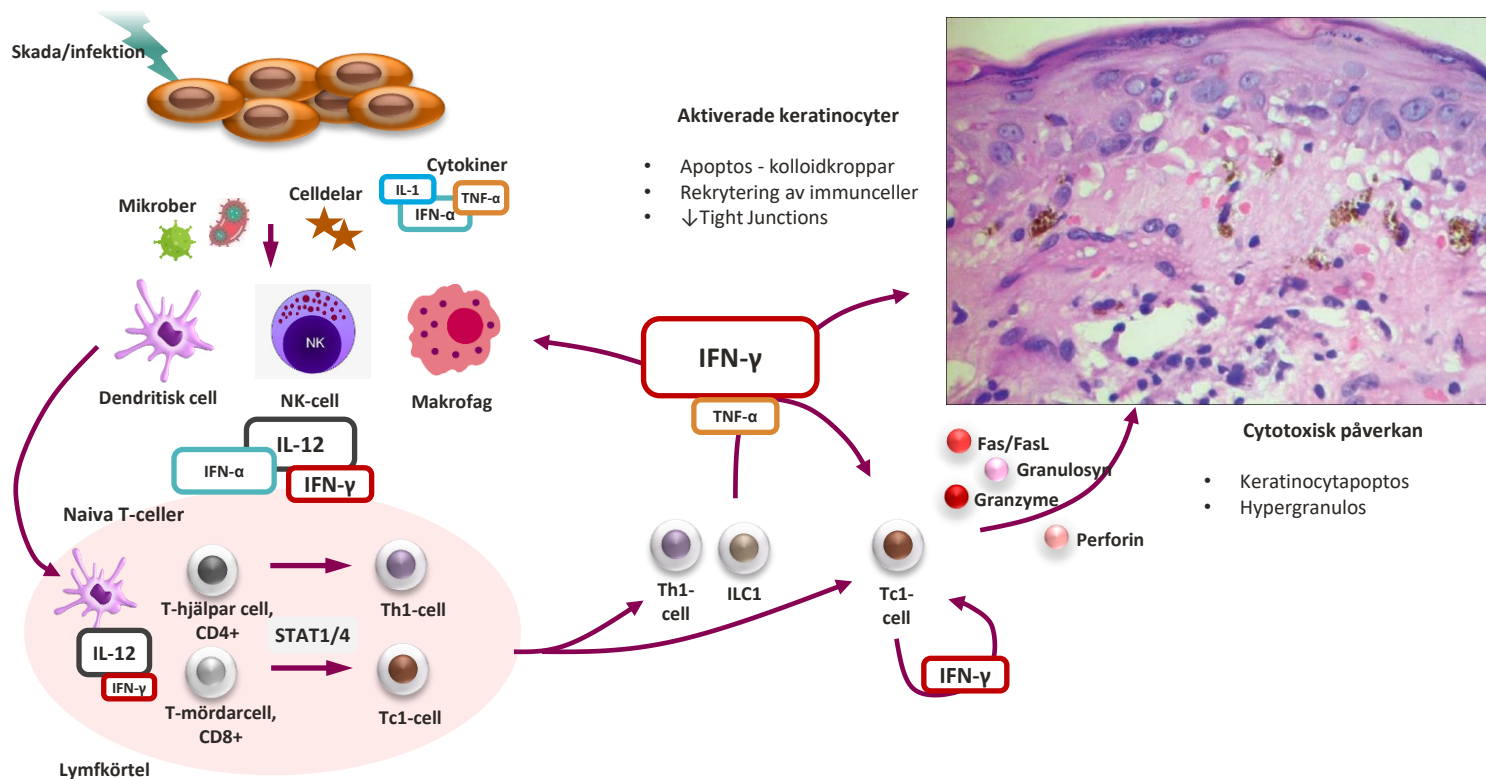
Kolloidkropp = apoptotisk keratinocyt

Lupus erythematosus

Lichen planus

Lichenoidt infiltrat =
tätt T-cellsinfiltrat

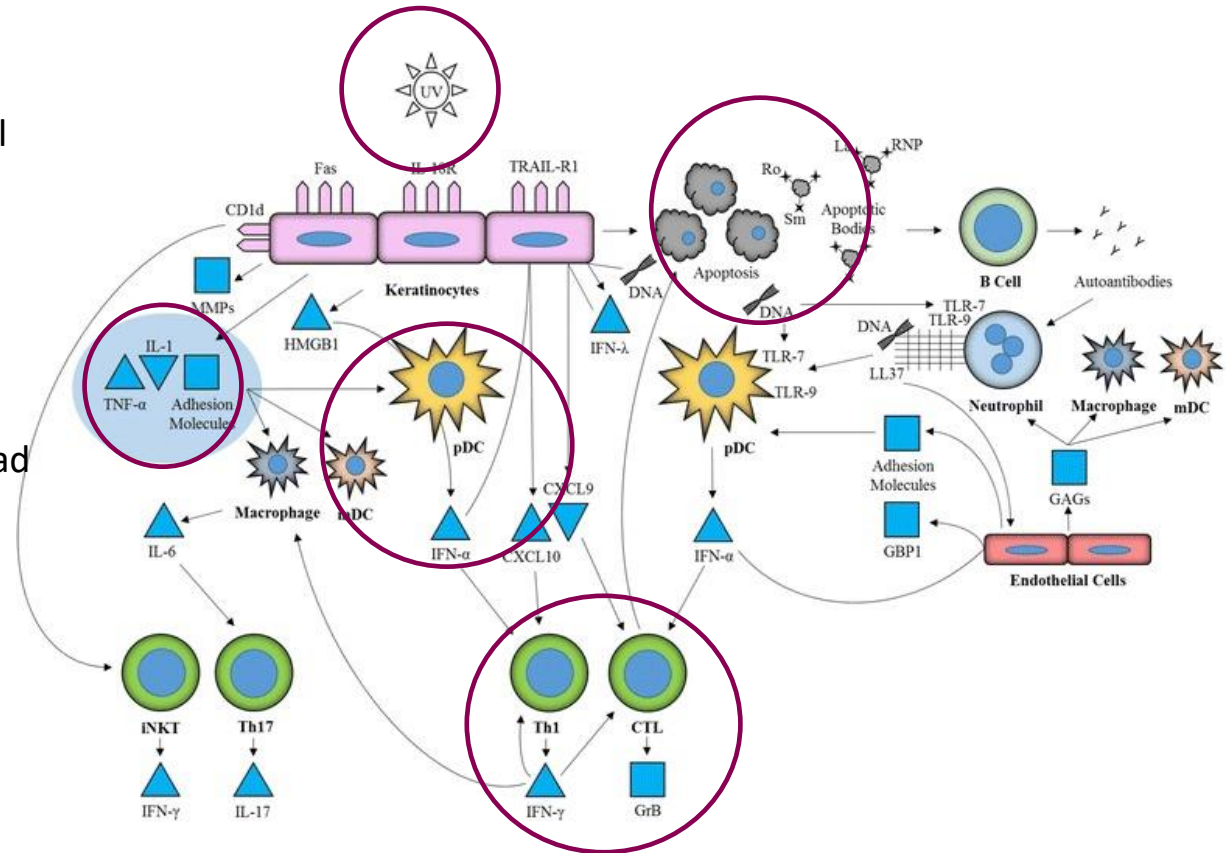
Typ 1 inflammation i huden - Mekanismer



IL, interleukin; ILC, innate lymphoid cell; Th, T-helper; Tc1, type 1 T-cell (CD8+)

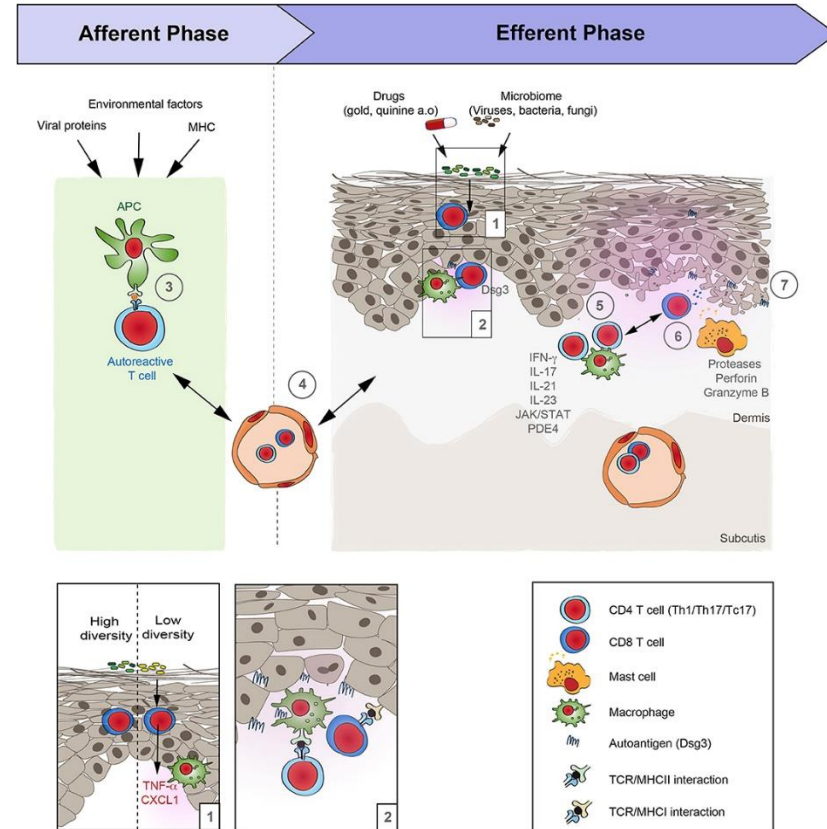
Kutan Lupus - Immunmekanismer

- Cytotoxiskt immunrespons mot keratinocyter efter initial trigger såsom UV-skada.
- Kännetecknas av typ I interferonsignalering (IFN- α)
- Leder till CD8+ T-cellsmedierad apoptos av keratinocyter



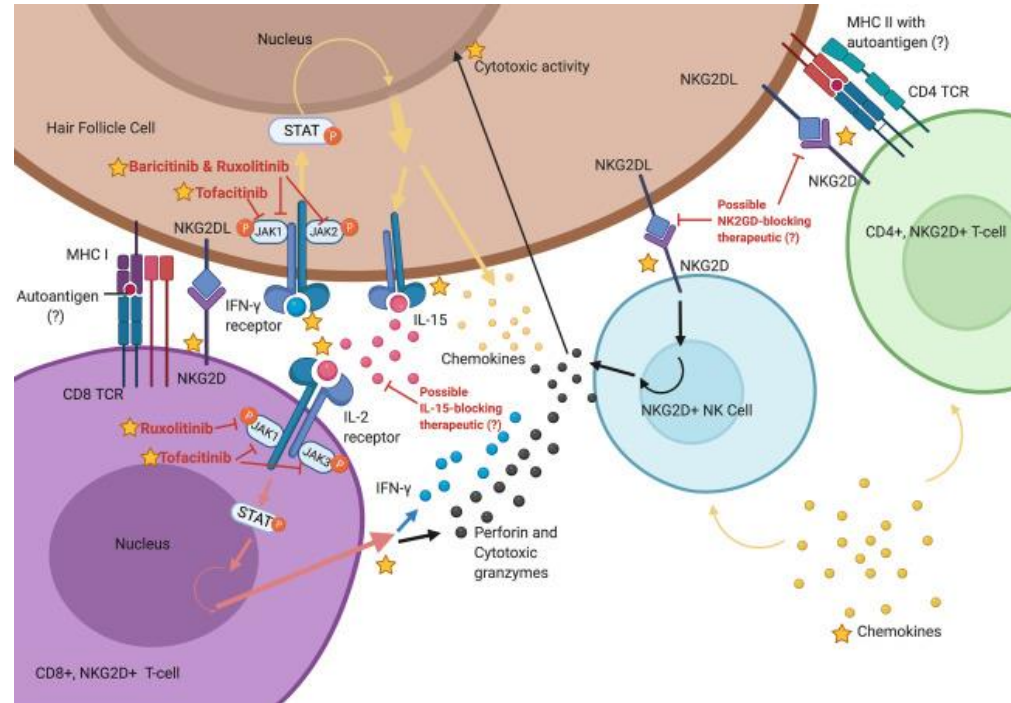
Lichen Planus - Immunmekanismer

- Yttre faktorer bidrar till förlust av självtolerans hos keratinocyter – autoreaktiv T-cellsklon uppstår. Autoantigen ej identifierat.
- IFN- γ central cytokin.
- Även inslag av flera andra cytokiner såsom IL-6, TNF- α , IL-17, IL-23.
- Leder till CD8+ T-cellsmedierad apoptos av keratinocyter.



Alopecia Areata - Immunmekanismer

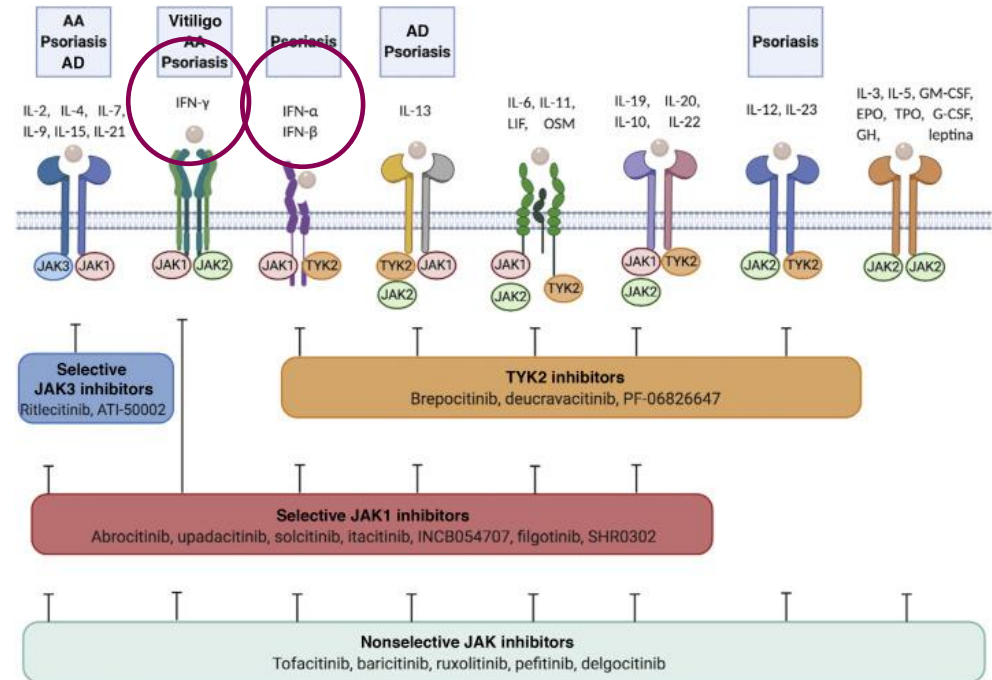
- Hårfollikelceller vid AA tappar sin immunprivilegerade status – presenterar autoantigen via MHC I/II.
- IFN- γ och IL-15 nyckelcytokiner.
- IFN- γ från NK- och T-celler attraherar ytterligare leukocyter och driver inflammation.
- Apoptos av celler i hårfollikeln och övergång till vilofas med håravfall som följd.



AA, alopecia areata. MHC, major histocompatibility complex

JAK/STAT-signalering vid hudsjukdomar

- JAK-STAT för vidare signaler från transmembrana receptorer till cellkärnan där gener uttrycks.
- Olika receptorer använder olika uppsättningar av JAK-enzym.
- Interferonsignalering sker via JAK/STAT.



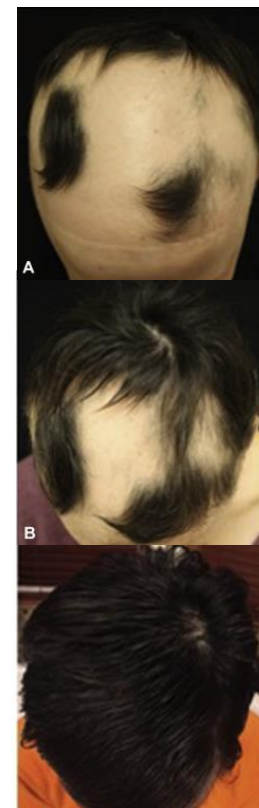
JAK 1/3 blockad vid kutan typ 1-inflammation



Oral lichen planus



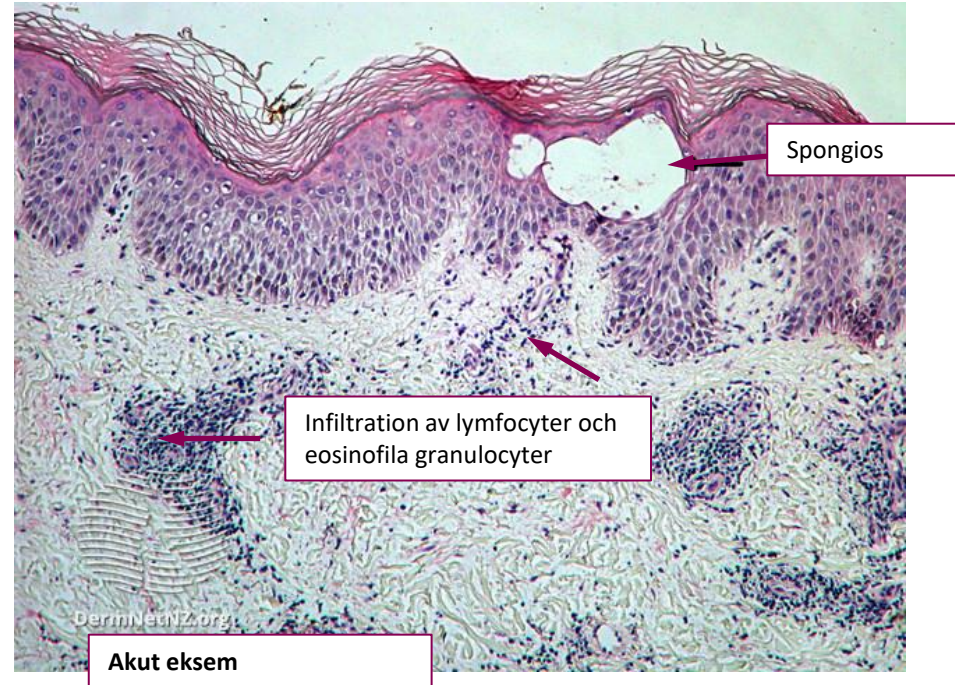
Kutan lupus erythematosus



Alopecia areata

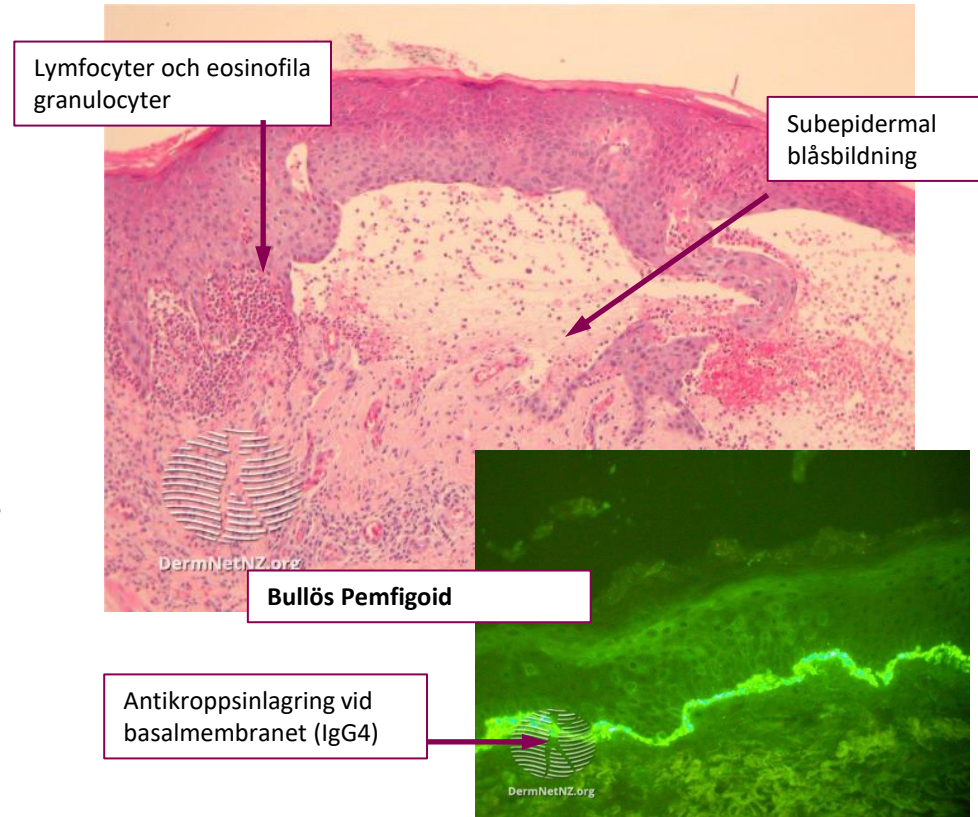
Typ 2 inflammation – Eksematoid

- Försvar mot extracellulära parasiter och toxiner.
- Fenotyp med hudbarriärdysfunktion, mikrobiell dysbios och klåda.
- Histologiskt ses spongios, eosinofiltillblandat lymfocytinfiltrat och vid kroniskt eksem förtjockning av epidermis.
- Kännetecknas av T-hjälparceller av Th2-typ och eosinofiler.
- Huvudcytokiner: IL4 och IL-13 (IL-5, IL-31)

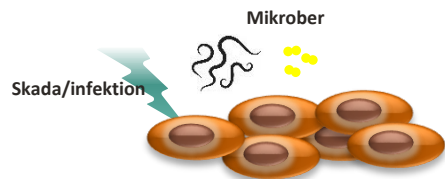


Typ 2 inflammation – Bullös

- Neutralisering av extracellulära mikrober genom antikroppsproduktion.
- Histologisk och klinisk blåsbildning i olika nivåer av huden: Akantolys i epidermis eller subepidermal blåsbildning.
- Eosinofil- eller neutrofiltillblandat lymfocytinfiltrat. Påvisbar antikroppsinslagring.
- B-celler och plasmaceller producerar antikroppar under påverkan av IL-4 (IgE, IgG1, IgG4) eller IL-5 (IgA).

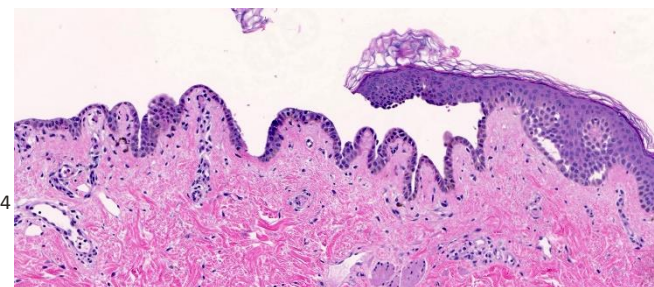
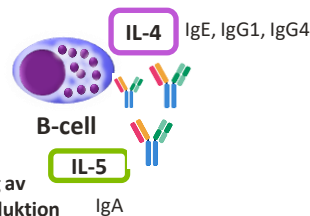
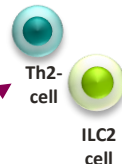
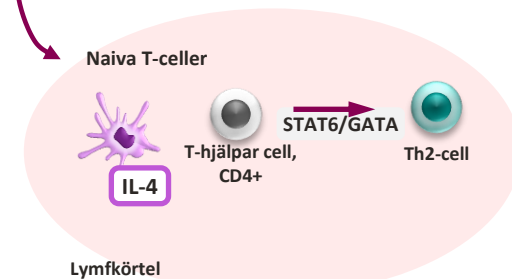
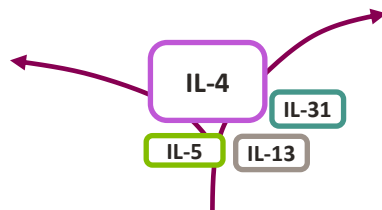
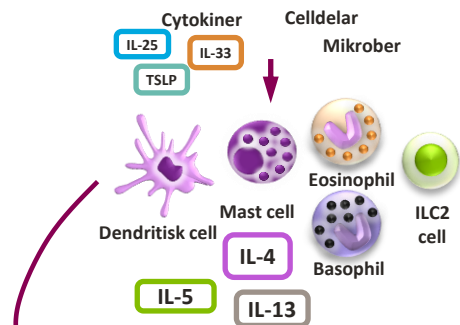
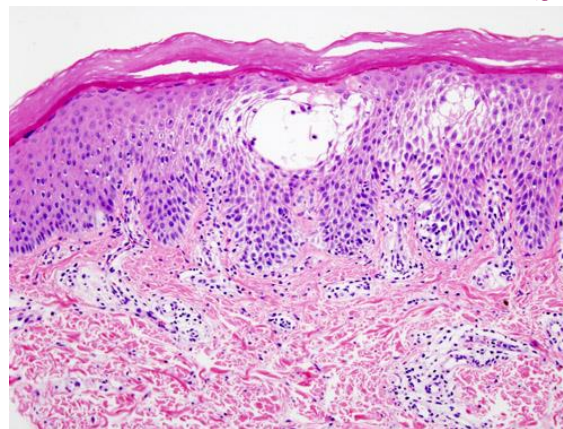


Typ 2 – inflammation i huden - mekanismer



Inflammation och barriärpåverkan

- Rekrytering av leukocyter.
- Aktivering av eosinofiler och basofila – inflammatoriska mediatorer – ödem.
- Minskad produktion av lipider, barriärproteiner och antimikrobiella peptide.
- Aktivering av klådfibrer



Antikropsmedierad vävnadsskada

IL, interleukin; ILC, innate lymphoid cell; Th, T-helper; TSLP, thymic stromal lymphopoietin

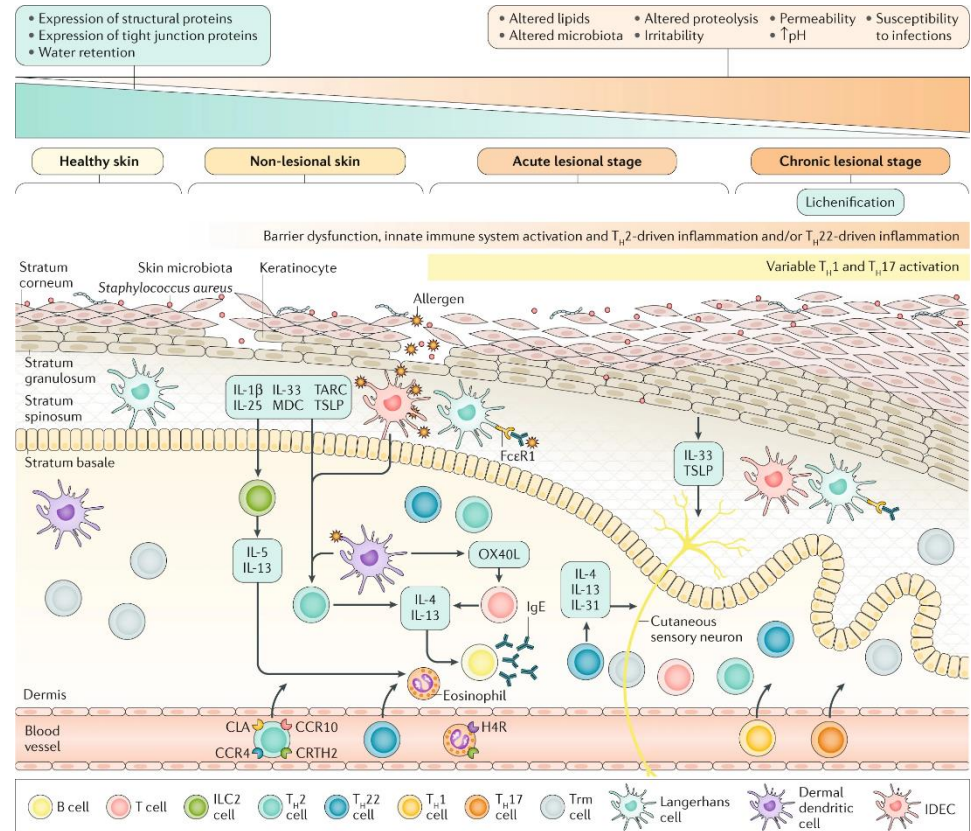
Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. J Allergy Clin Immunol. 2015. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. Lancet. 2020

Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018

Images: pathologyoutlines.com

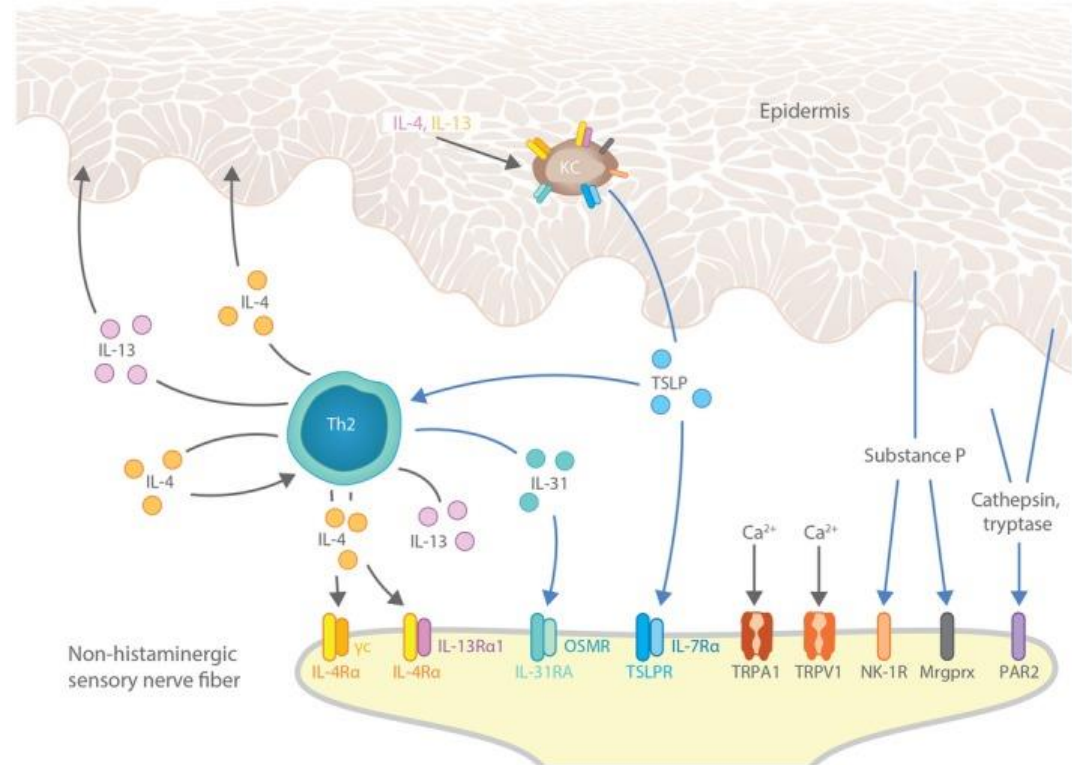
Atopisk Eksem - Immunmekanismer

- Typ 2-dominerad inflammation i initierings- och akutfas.
- I kronisk fas med tilltagande lichenifiering och akantos ökande komponent av typ 1 och typ 3 – inflammation (genom IFN- γ , IL-17) och IL-22 aktivitet).



Typ 2 inflammation – Klåda vid atopiskt eksem

- Klåda vid AD drivs primärt av typ-2 cytokiner (IL4, IL-13, IL-31).
- Även keratinocytdriverade molekyler (t.ex. TSLP) bidrar.
- Histaminberoende klådsignaler bidrar ej i någon större grad till kronisk klåda vid AD.



AD, atopic dermatitis; TSLP, thymic stromal lymphopoietin

IL-4/IL-13 blockad vid kutan typ 2-inflammation

Atopiskt Eksem



Bullös Pemfigoid



Prurigo Nodularis



Toxicodermi – en typ 2 reaktion?

CASE SERIES



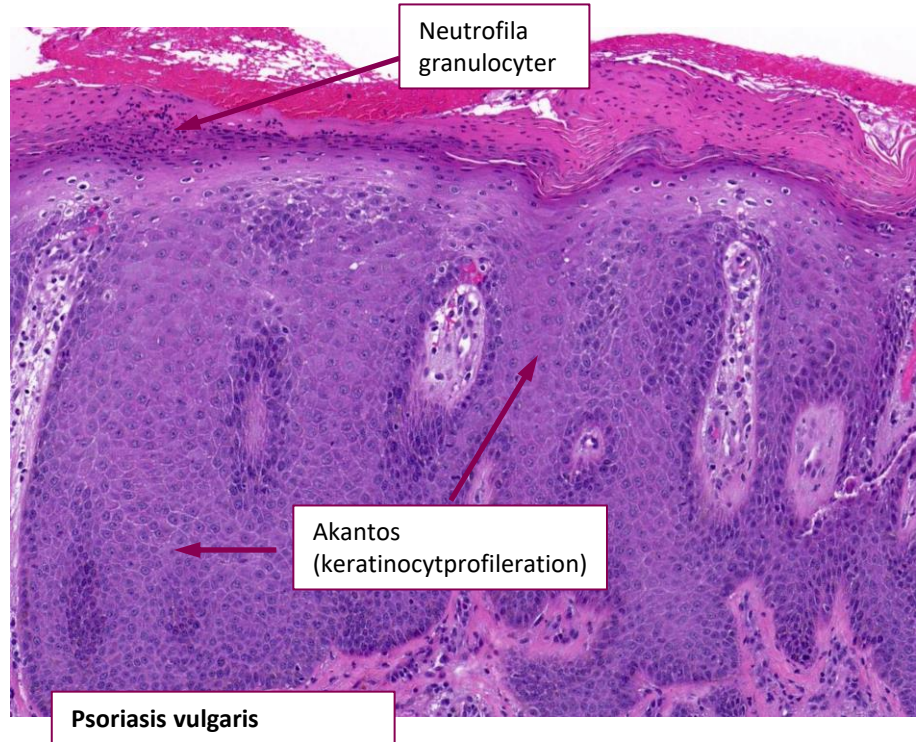
Six cases of refractory pruritus and histologic dermal hypersensitivity reaction successfully treated with dupilumab

Nicole Edmonds, BA, Margaret Noland, MD, and R. Hal Flowers, MD
Charlottesville, Virginia

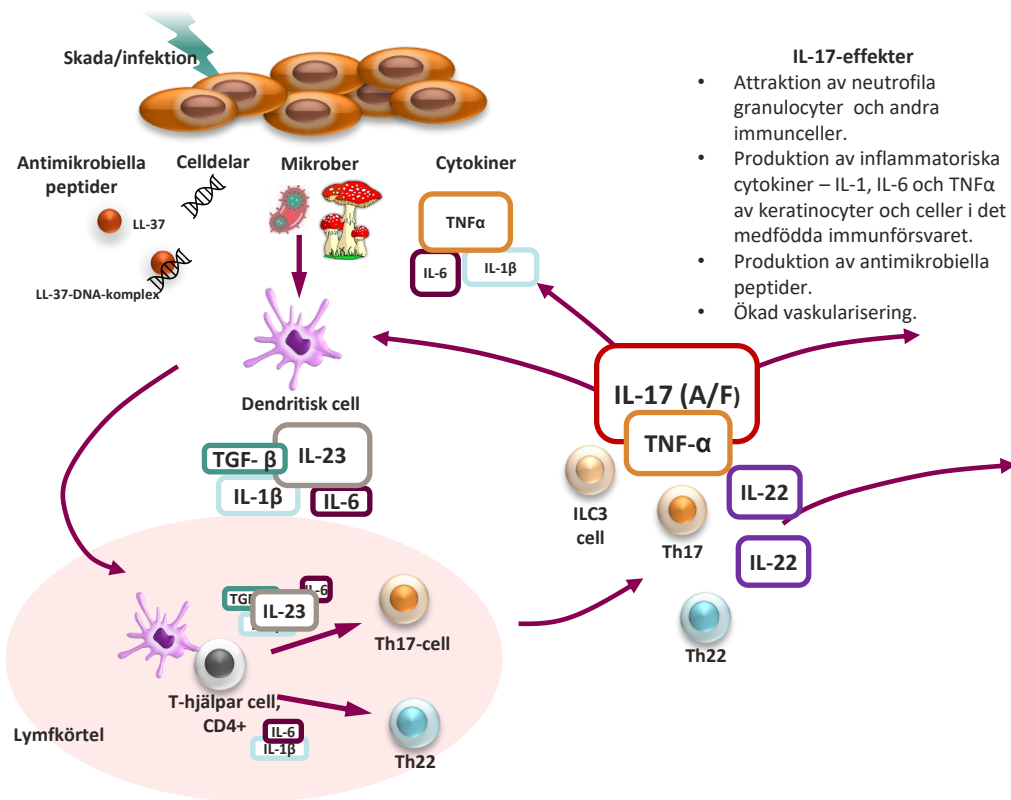
- Ospecifikt histopatologiskt mönster med dermalt perivaskulärt lymfocytinfiltrat och eosinofili med lätt eller ingen epidermal påverkan.
- Idiopatiskt eller vid exempelvis bett- eller läkemedelsreaktioner och eksem.
- Närbesläktade begrepp: "Itchy red bump disease", "toxicodermi" och "urtikariell dermatit"

Typ 3 inflammation – Psoriasiformt mönster

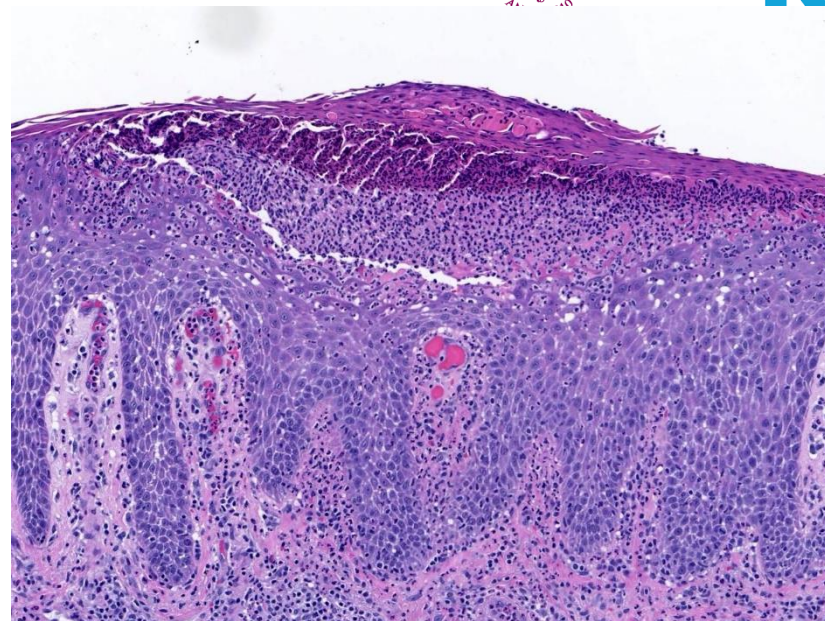
- Sårläkningslik vävnadsrespons –
Upprätthåller barriärhomeostas och skyddar
mot extracellulära mikrober (svamp, bakterier)
- Kännetecknas av ökad epidermal aktivitet och
neutrofilrekrytering. Histologiskt ses akantos,
hyperparakeratos, mikroabscesser, vidgade
dermala kapillärer.
- Immunologisk profil: Th17 och Th22-celler, ILC3,
neutrofila granulocyter.
- Huvudcytokiner: IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23



Typ 3 – inflammation i huden - mekanismer



- IL-17-effekter**
- Attraktion av neutrofila granulocyter och andra immunceller.
 - Produktion av inflammatoriska cytokiner – IL-1, IL-6 och TNFα av keratinocyter och celler i det medfödda immunförsvaret.
 - Produktion av antimikrobiella peptider.
 - Ökad vaskularisering.



- IL-21/22-effekter**
- Ökad keratinocytproliferation och minskad differentiering. Ger akantos och parakeratos.

IL, interleukin; ILC, innate lymphoid cell; Th, T-helper;

Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. J Allergy Clin Immunol. 2015.

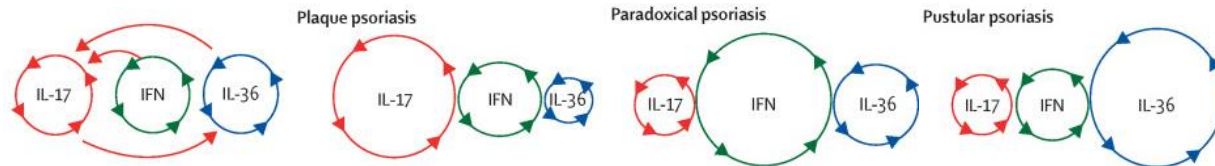
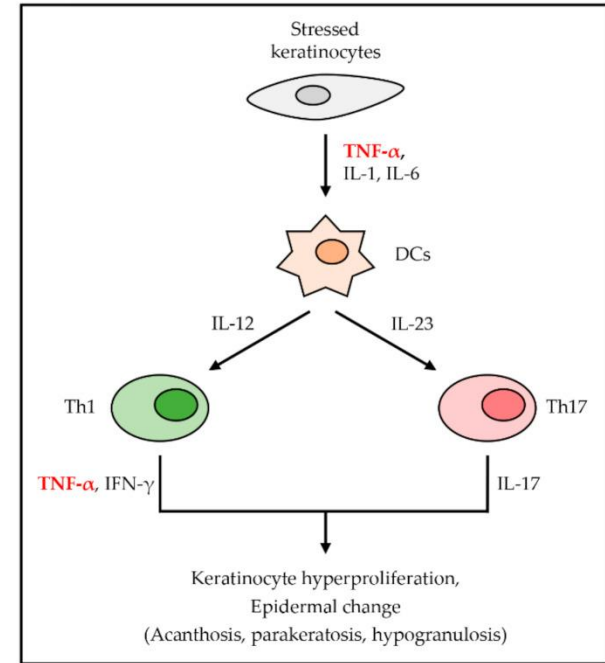
Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. Lancet. 2020

Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018

Images: pathologyoutlines.com

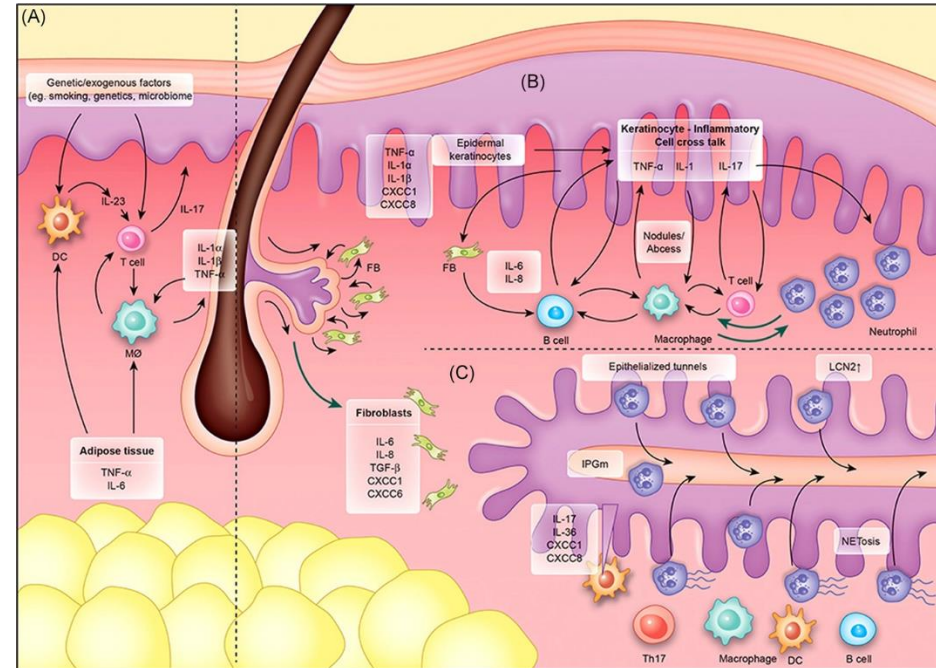
Psoriasis - Immunmekanismer

- Dominerande typ 3 inflammation med IL-17 och IL-23 som nyckelcytokiner vid plackpsoriasis och IL-36 vid pustulär psoriasis.
- Th1-signalering via IFN- α dock mer framträdande vid paradoxal psoriasisreaktion och i akuta stadier av psoriasis.
- TNF- α -signalering sker genom flera mekanismer.



Hidradenitis Suppurativa - Immunmekanismer

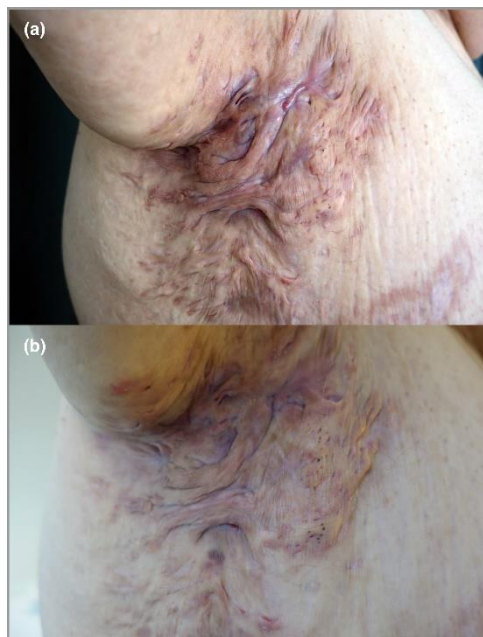
- Follikulär hyperkeratos leder till follikelruptur och efterföljande inflammation, abscess- och fistelbildning.
- Samspel mellan T-celler, keratinocyter, makrofager, neutrofila granulocyter och fibroblaster.
- $\text{TNF-}\alpha$, interleukin-17 och $\text{IL-1}\beta$ är nyckelcytokiner.



IL-17A-inhibering vid kutan typ 3 - inflammation



Psoriasis vulgaris

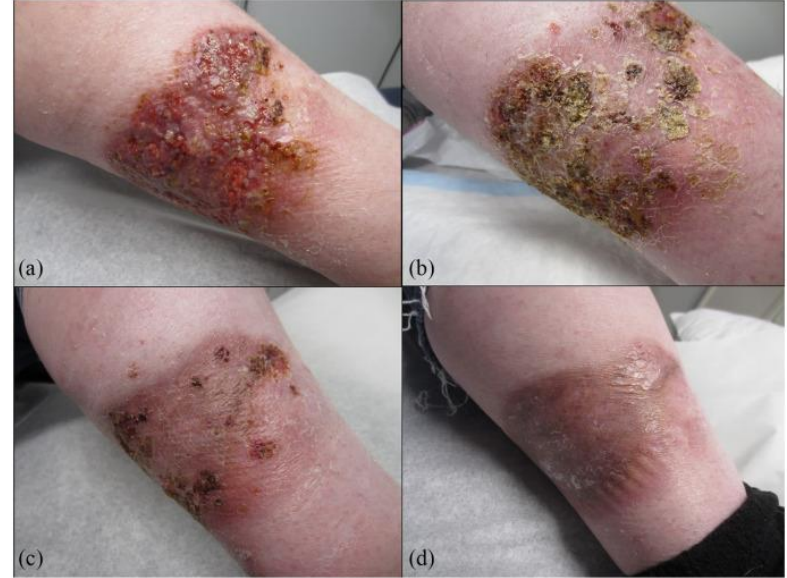


Hidradenitis Suppurativa



Pityriasis Rubra Pilaris

IL23/Th17-blockad vid neutrofila dermatoser



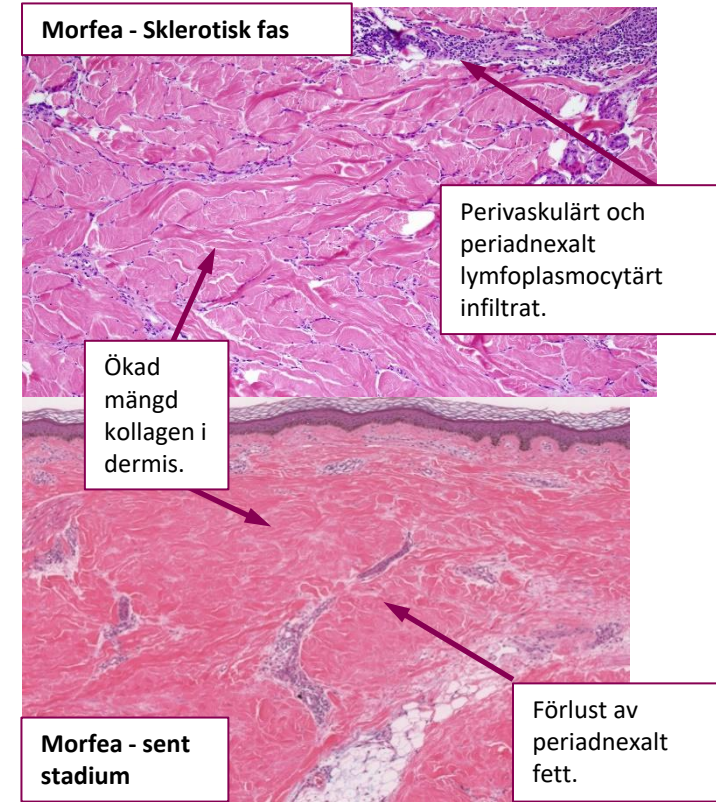
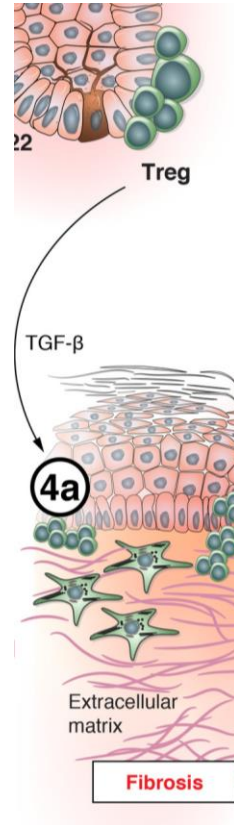
Pyoderma Gangrenosum

anti IL12/23-Ak

anti IL-17A-Ak

Immunmönster 4a - Fibros

- Syftar till att begränsa inflammation och underlätta sårhäkning.
- Huvudcytokiner: TGF- β och IL-4, IL-6, IL-10
- TGF- β stimulerar fibroblasters produktion av kollagen och andra komponenter av extracellulärmatris.
- IL-4 stimulerar fibroblastproliferation och kollagensyntes samt produktion av TGF- β .



TGF- β , transforming growth factor beta.

Morfea – JAK-hämning som riktad behandling?

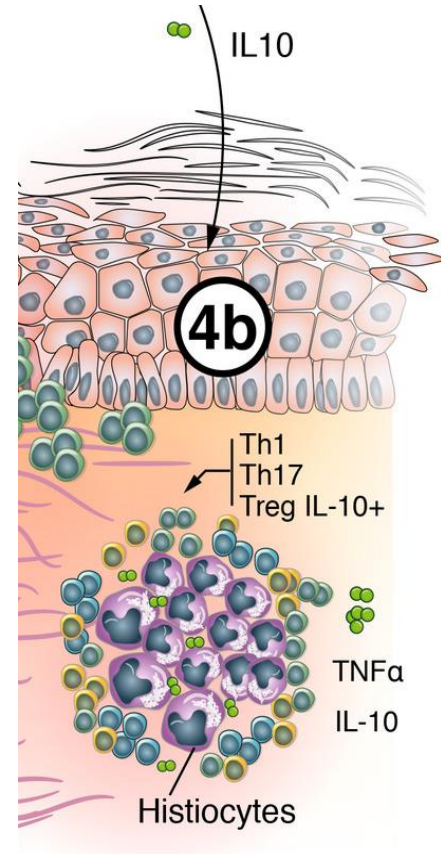
- Initial inflammatorisk fas med typ 1/3 profil, senare fibrotisk fas med typ 2-inflammationsprofil.
- Flera av dessa signaleringsvägar sker genom JAK-STAT-systemet.
- Konventionell behandling med perorala steroider, methotrexate, fallrapporter finns även med behandlingseffekt av JAK-hämmare.



Djup morfea – behandlingseffekt efter åtta månaders behandling med JAK 1/3-hämmare.

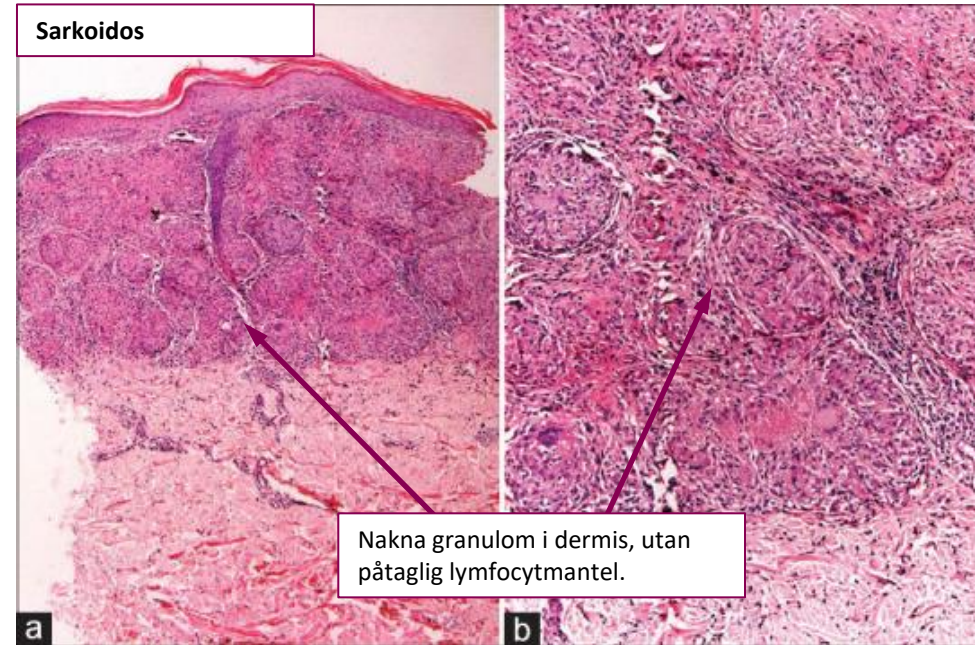
Immunmönster 4b - Granulom

- Det minst väl karaktäriserade immunmönstret.
- Inkapsling av främmande eller kroppsegna ämnen som ej kan elimineras på annat sätt.
- Histiocytter/makrofager och epiteloidceller som kan bilda jätteceller eller en central nekrotisk massa. Omges av varierande grad av lymfocythölje.
- IFN- γ driver makrofagansamling och aktivering, TNF- α underhåller granulomets funktion.
- Balans mellan TNF- α och IL-10 styr risk för kronisk granulomutveckling.



Granulomatös inflammation - Sarkoidos

- Th1-viktad inflammation där T-hjälparceller producerar IL-2, TNF- α och IFN- γ .
- TNF- α och IFN- γ stimulerar makrofagansamling och aktivering.
- Anti-TNF- α -Ak har visat effekt vid sarkoidos och kan övervägas vid behandlingssvikt.
- Rapporterad effekt finns även vid JAK 1/3-hämning.



Granulomatösa hudsjukdomar – riktad behandling?

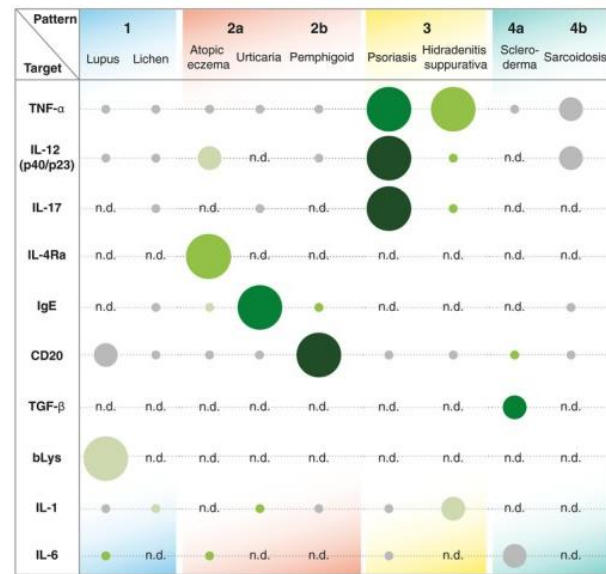
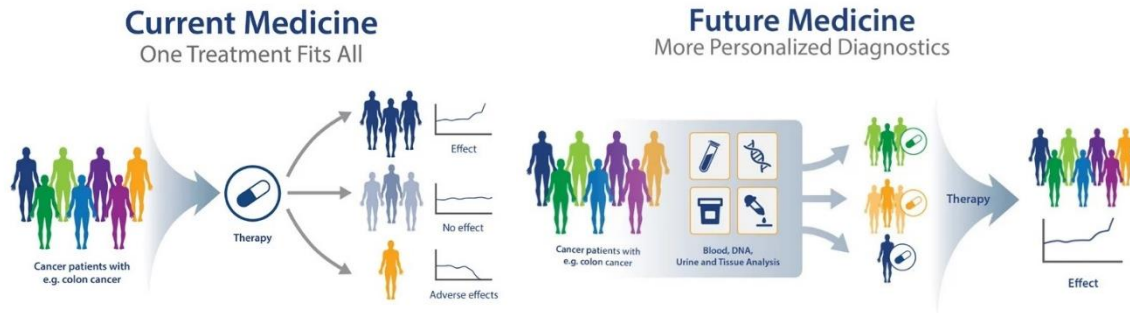


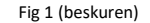
Kutan sarkoidos, före och efter tio veckors behandling med adalimumab



Generaliserad granuloma annulare, före och efter fyra veckors behandling med JAK 1-hämmare.

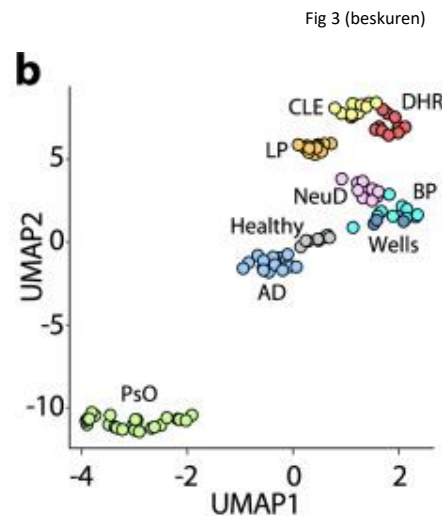
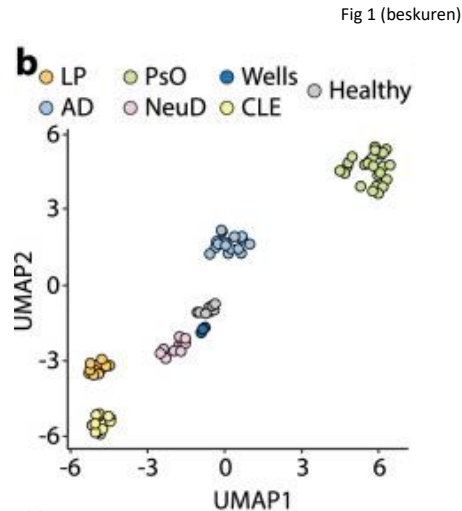
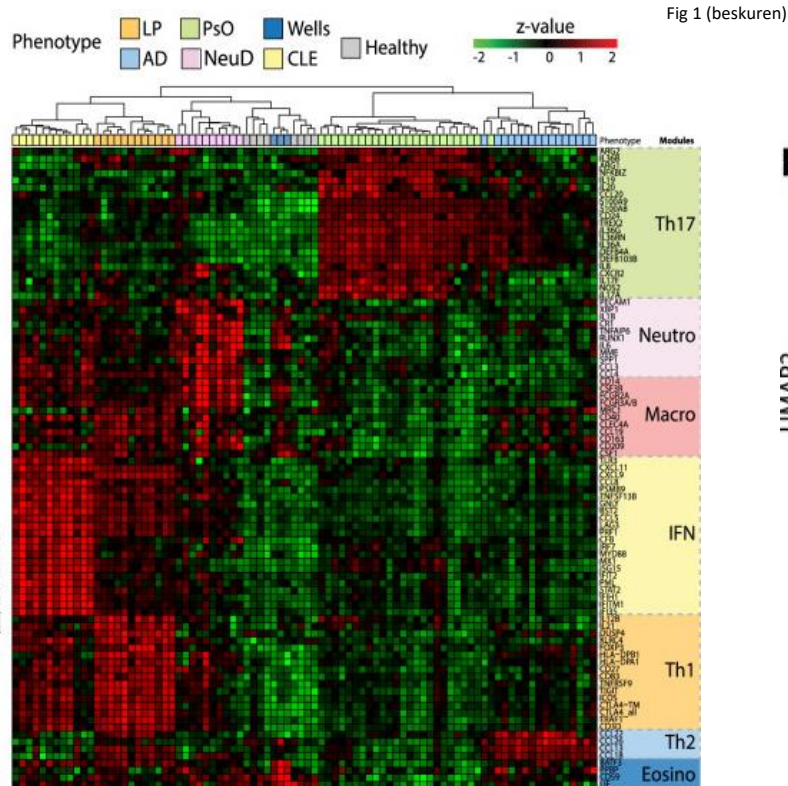
Kan vi omsätta kunskapen om immunprofil till behandlingsval hos enskild patient?





AD, atopic dermatitis; PsO, psoriasis; NeuD, neutrophilic dermatoses; LP, lichen planus; CLE, cutaneous lupus erythematosus; Wells, Wells syndrome

Stratifiering av patienter utifrån immunprofil



AD, atopisk dermatit, PsO, psoriasis, NeuD, neutrofilisk dermatos, LP, lichen planus, CLE, kutanet lupus erytematosus, Wells, Wells syndrom, DHR, drug hypersensitivitets reaktion, BP, bullous pemfigoid.

Patienter med erythrodermi samt oklar diagnos kan stratifieras utifrån immunprofil

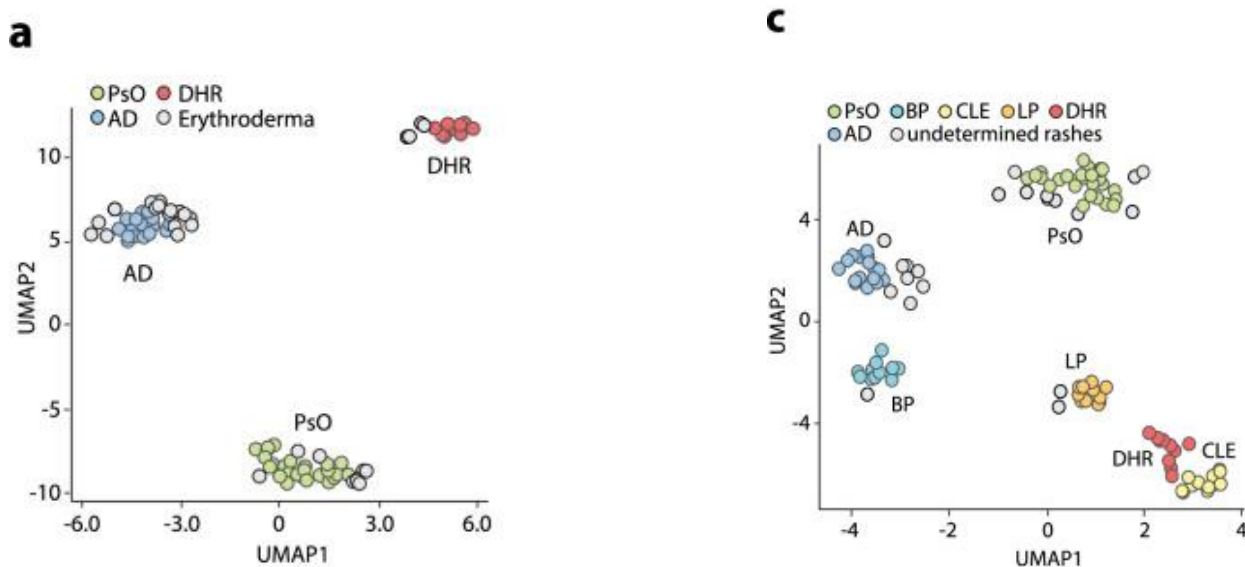


Fig 4 (beskuren)

Relativ aktivering av de olika immunmönstren kan analyseras, och styra behandlingsval.

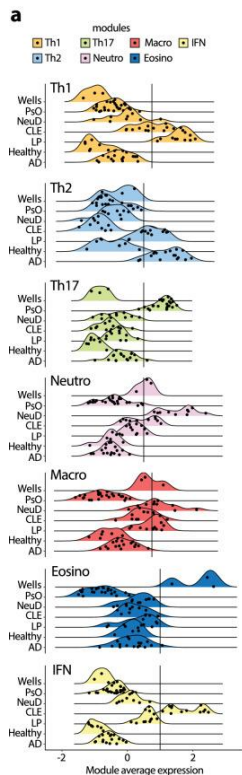


Fig 2 (beskuren)

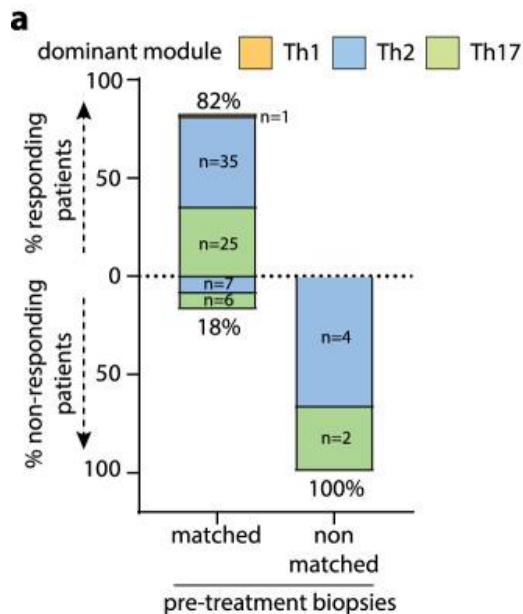
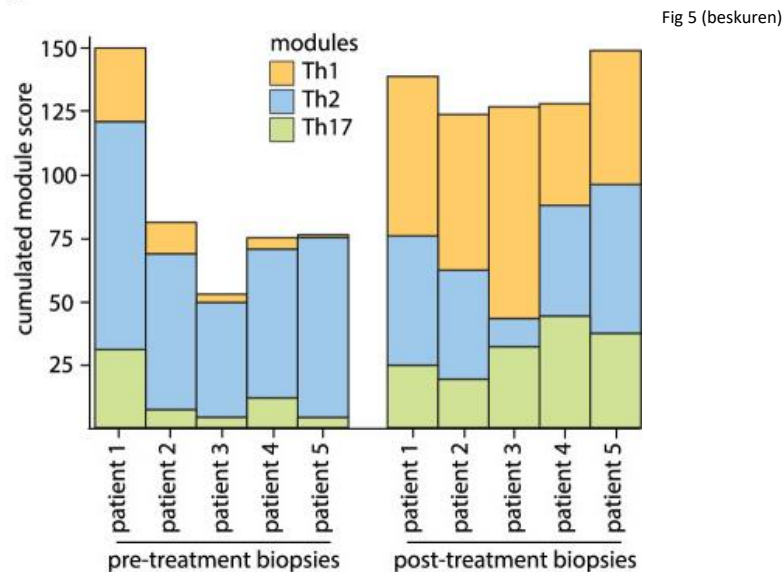


Fig 5 (beskuren)

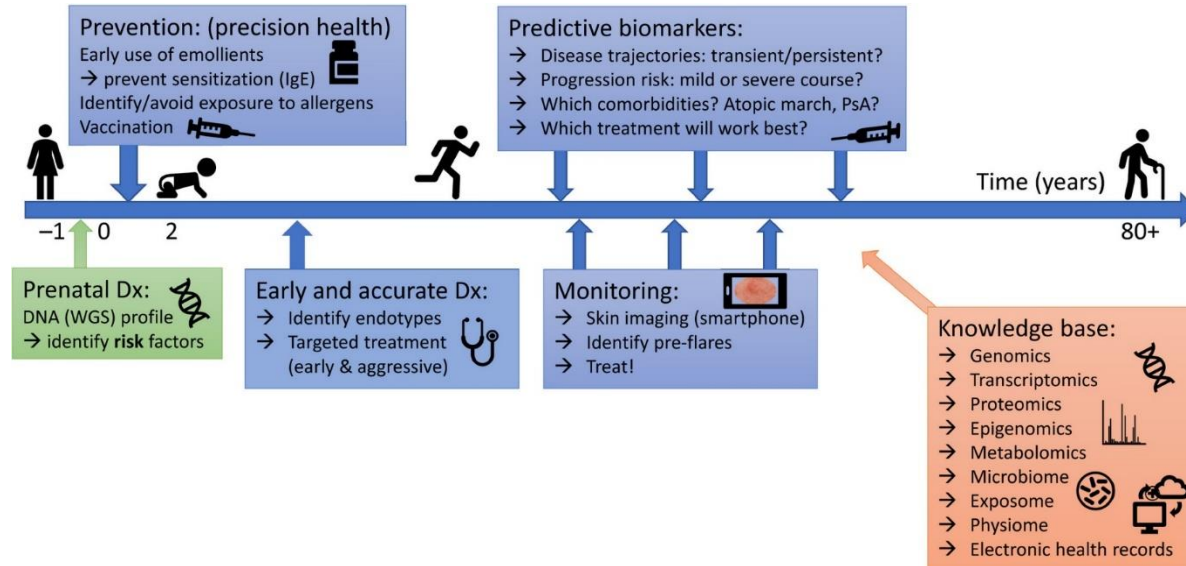
Upprepad immunprofilering under behandling visar Th1-switch hos AD-patienter som ej svarar på Th2-blockad

b



Dessa fem patienter uppnådde komplett utläkning vid terapibyte till JAK1/2-inhibitor.

Personalised Medicine – Prevention och behandling



- En bredare term som omfattar både preventiva åtgärder och medicinsk behandling.

Tack!

Frågor?