

Патофизиологија коже и везивног ткива

Системске болести везивног ткива

Циљеви учења

- да студенти науче узроке и механизам настанка кожних промена и врсте кожних болести
- да студенти науче узроке и механизам настанка системских болести везивног ткива

Садржај предавања

- Патофизиологија коже и везивног ткива
- Системске болести везивног ткива:
 - Реуматоидни артритис
 - Серонегативне артропатије
 - Системски еритемски лупус
 - Антифосфолипидни синдром
 - Системска склероза
 - Сјоегренов синдром
 - Полимиозитис, Дерматомиозитис
 - Системски васкулитиси

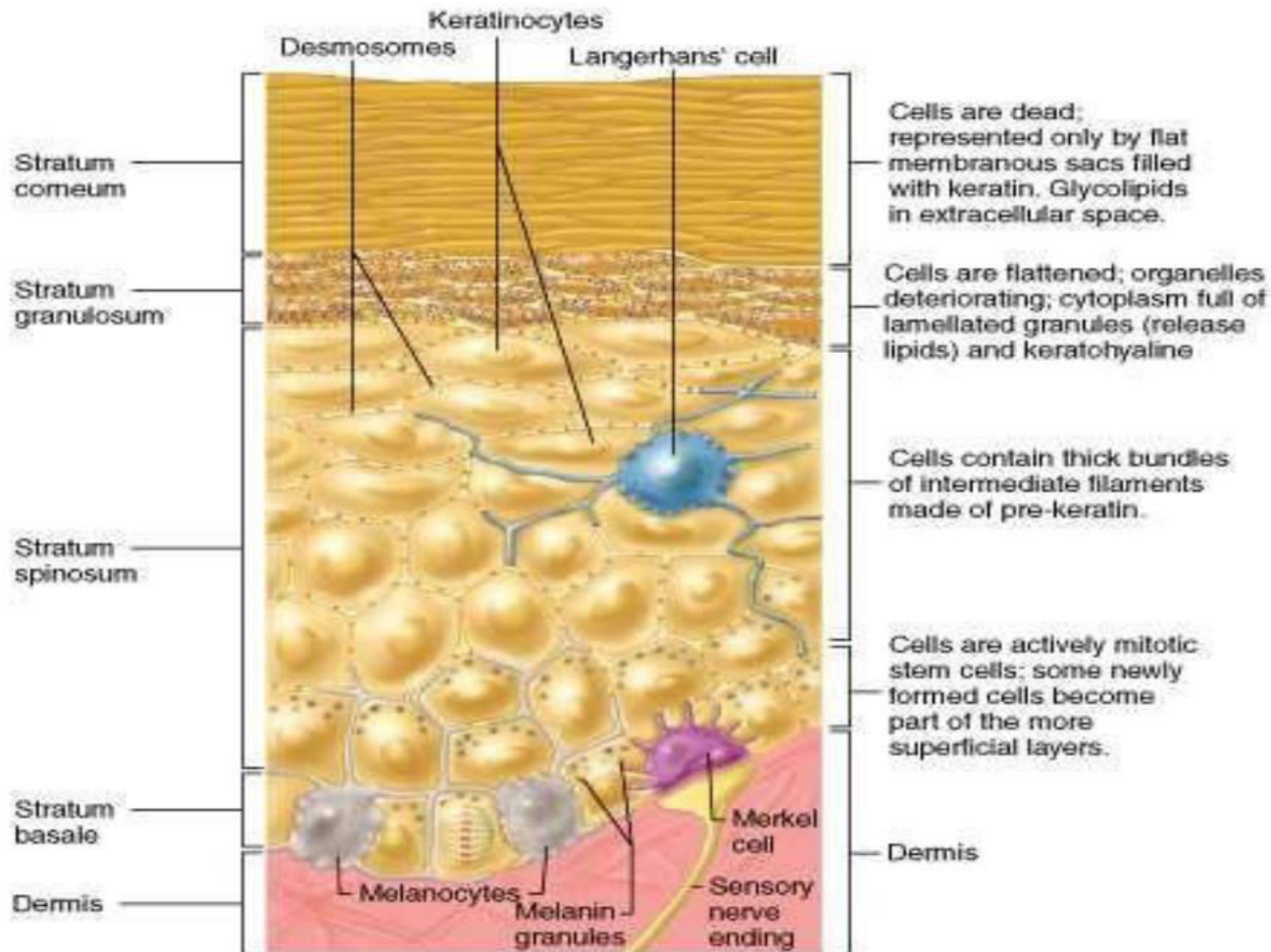
Кожа

- Кожа је највећи орган, површине 1,5 до 2 m², који раздваја унутрашњост организма од окружења и штити га од спољашњих утицаја
- Заједно са акцесорним структурама, длаком, ноктом, знојним и лојним жлездама чини **покривни (интегументарни) систем**

Епидермис

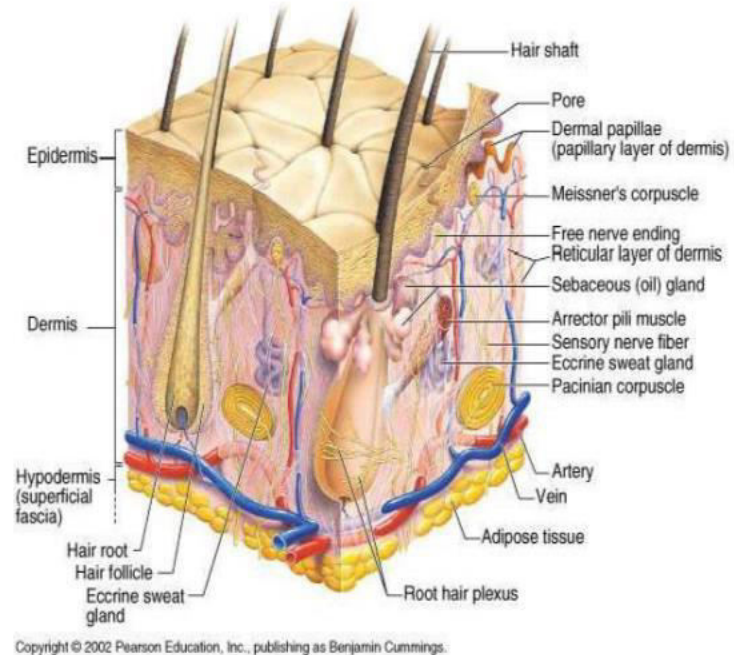
- Спољашњи слој коже који се састоји од кератизованог сквамозног епитела
- Епидермис чине 4 типа ћелија:
- **кератиноцити**—продукују кератин, протеин са протекивном улогом, чврсто повезани дезмозомима, потичу из базалног слоја, континуирано се деле, према спољашњем делу постају кератинизоване.
- **меланоцити**—синтетишу меланин, најдубљи слој епидермиса
- **Langerhans-ове ћелије**—потичу из костне сржи, антиген презентујуће ћелије
- **Merkel-ове ћелије**—на споју епидермиса и дермиса, сензорни рецептори
- **Слојеви епидермиса:**
 - Stratum corneum
 - Stratum lucidum
 - Stratum granulosum
 - Stratum spinosum
 - Stratum basale (germinativum)

Епидермис



Дермис

- **Дермис чини везивно ткиво**
- Богато инервисано и васкуларизовано
- Садржи фоликуле длаке, знојне и лојне жлезде, лимфне судове и сензорне рецепторе
- Два слоја дермиса:
 - **Папиларни слој**—садржи дермалне папиле, капиларне петље и Meissner-ове корпускуле (фини додир)
 - **Ретикуларни слој**—густо везивно ткиво



Функције коже

- **Хемијска баријера** —дефензини
- **Биолошка баријера** —Langerhans –ове ћелије и макрофаге
- **Физичка баријера** —неке супстанце пролазе (липиди, органски растварачи, соли тешких метала)
- **Терморегулација** —знојне жлезде, крвни судови
- **Сензорна функција**
- **Метаболичка функција** —Витамин Д
- **Резервоар крви**
- **Екскреторна функција**

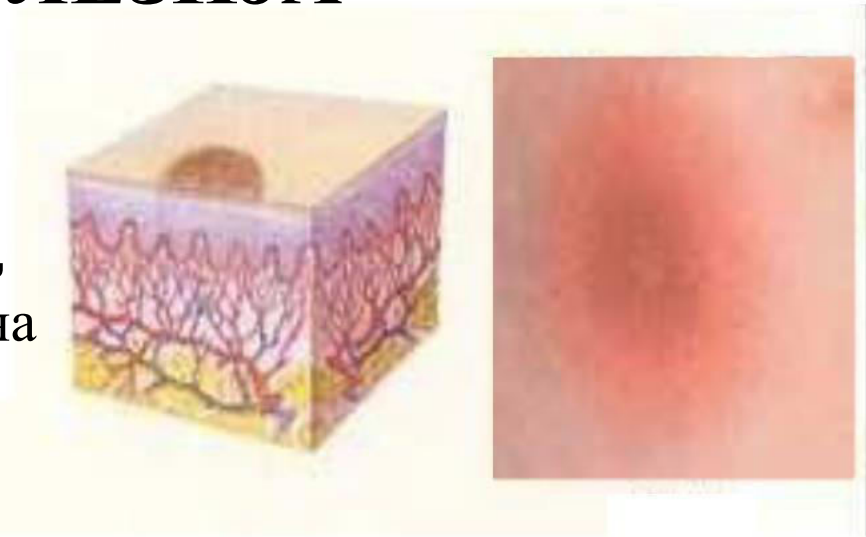
Патофизиолошки механизми кожних промена

- *Примарне и секундарне кожне лезије*
- **Основне карактеристике кожних лезија:**
 - Дистрибуција кожних ерупција
 - Тип примарних или секундарних лезија
 - Облик појединачних лезија
 - Распоред (образац) по коме се лезије јављају
- Препознавање, анализирање и правилно интерпретирање кожних лезија је *Conditio sine qua non* дерматолошке дијагнозе

КАРАКТЕРИСТИКЕ ПРИМАРНИХ ЛЕЗИЈА

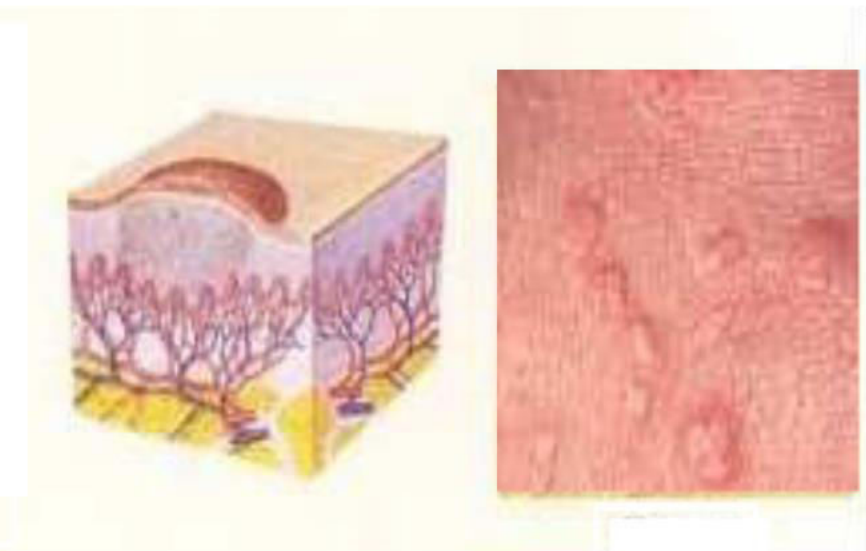
МАКУЛА

Једнолична промена боје или конзистенције, дијаметра < 2 cm, у равни околне коже. Не бледи на притисак. Пега је прототип пигментисане макуле.



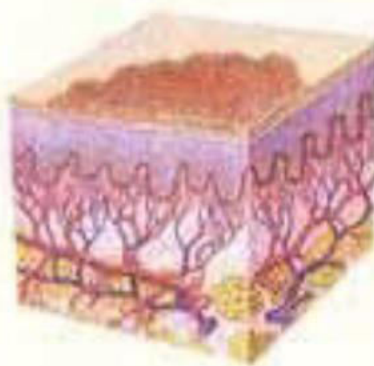
ПАПУЛА

Мала чврста лезија, < 0.5 cm у дијаметру, издигнута изнад површине околне коже и стога палпабилна (затворени комедон код акни).



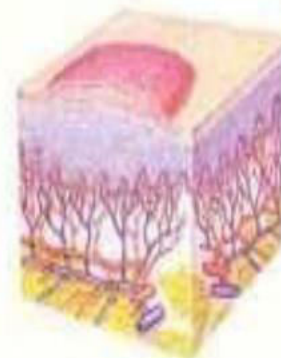
eng. PATCH

Велика (>2 cm) равна лезија која се по боји разликује у односу на околну кожу. Од макуле се разликује само по величини. Витилиго.



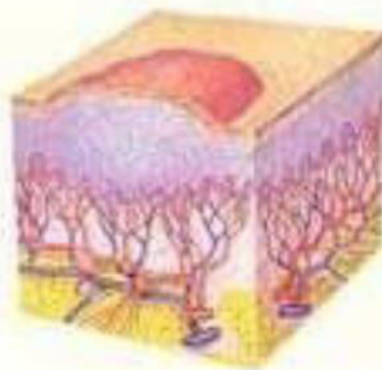
ПЛАК

Велика (>1 cm) издигнута лезија равне површине; ивице могу да буду истакнуте (псоријаза) или да се постепено стапају са околном кожом. Псоријаза.



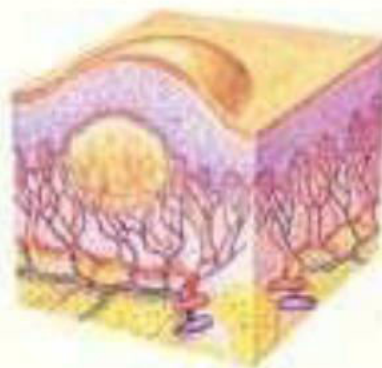
ПЛИК

Издигнута, еритематозна папула или плак, који настаје услед краткотрајне вазодилатације и повећане пропустљивости крвних судова



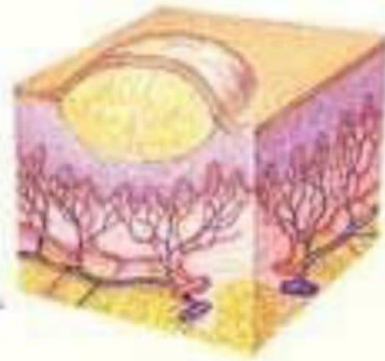
НОДУЛА

Већа (0,5–5,0 cm), чврста лезија издигнута изнад површине околне коже. Разликује се у односу на папулу само на основу величине



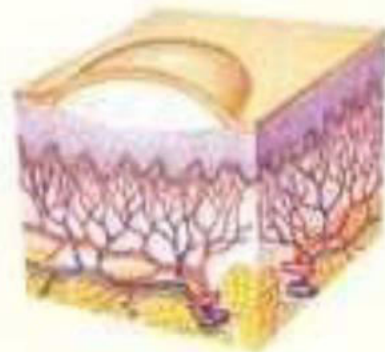
ТУМОР

Чврста, издигнута
израслина већег
дијаметра ($>5\text{ cm}$).



ВЕЗИКУЛА

Мала, течношћу
испуњена лезија, $<0.5\text{ cm}$, издигнута изнад
равни околне коже.
Течност је често
видљива.
Херпес инфекција.



БУЛА

Течношћу испуњена,
издигнута, често
прозирна лезија (>0.5
cm). Пемфигус.



ПУСТУЛА

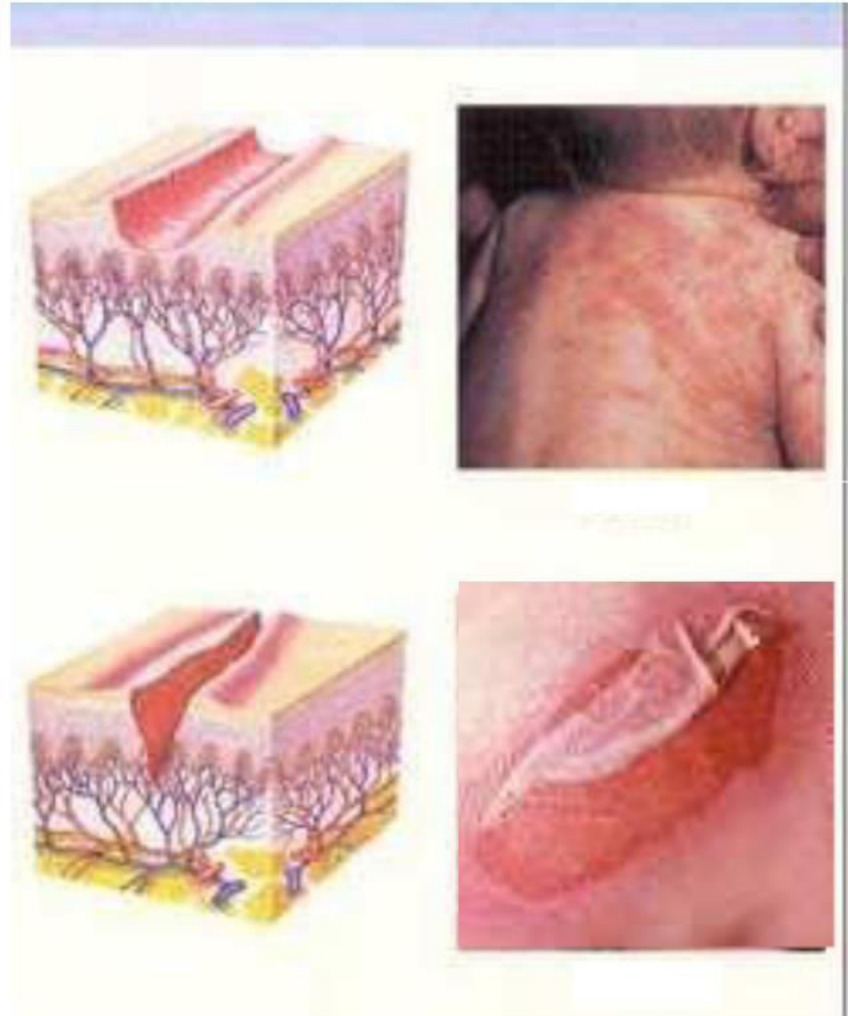
Везикула испуњена
леукоцитима. Акне.



КАРАКТЕРИСТИКЕ СЕКУНДАРНИХ ЛЕЗИЈА

ЕКСКОРИЈАЦИЈА (ОГРЕБОТИНА)

Линеарне, шиљате ерозије
које могу бити покривене
крустом, а изазване често
чешањем



ЕРОЗИЈА

Губитак епидермиса без
упоредног оштећења
дермиса

АТРОФИЈА

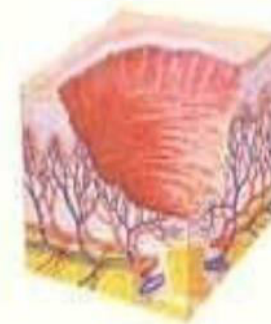
Стечени губитак супстанце,
улегнуће са интактним
епидермисом (атрофија дерма) и
сјајне наборане лезије (атрофија
епидерма)

ОЖИЉАК

Промена у кожи услед трауме или
инфламације: еритематозне,
хипопигментисане,
хиперпигментисане

УЛКУС

Губитак епидермиса и
најмање једног дела
припадајућег дермиса



Инфламаторне болести коже

КОНТАКТНИ ДЕРМАТИТИС

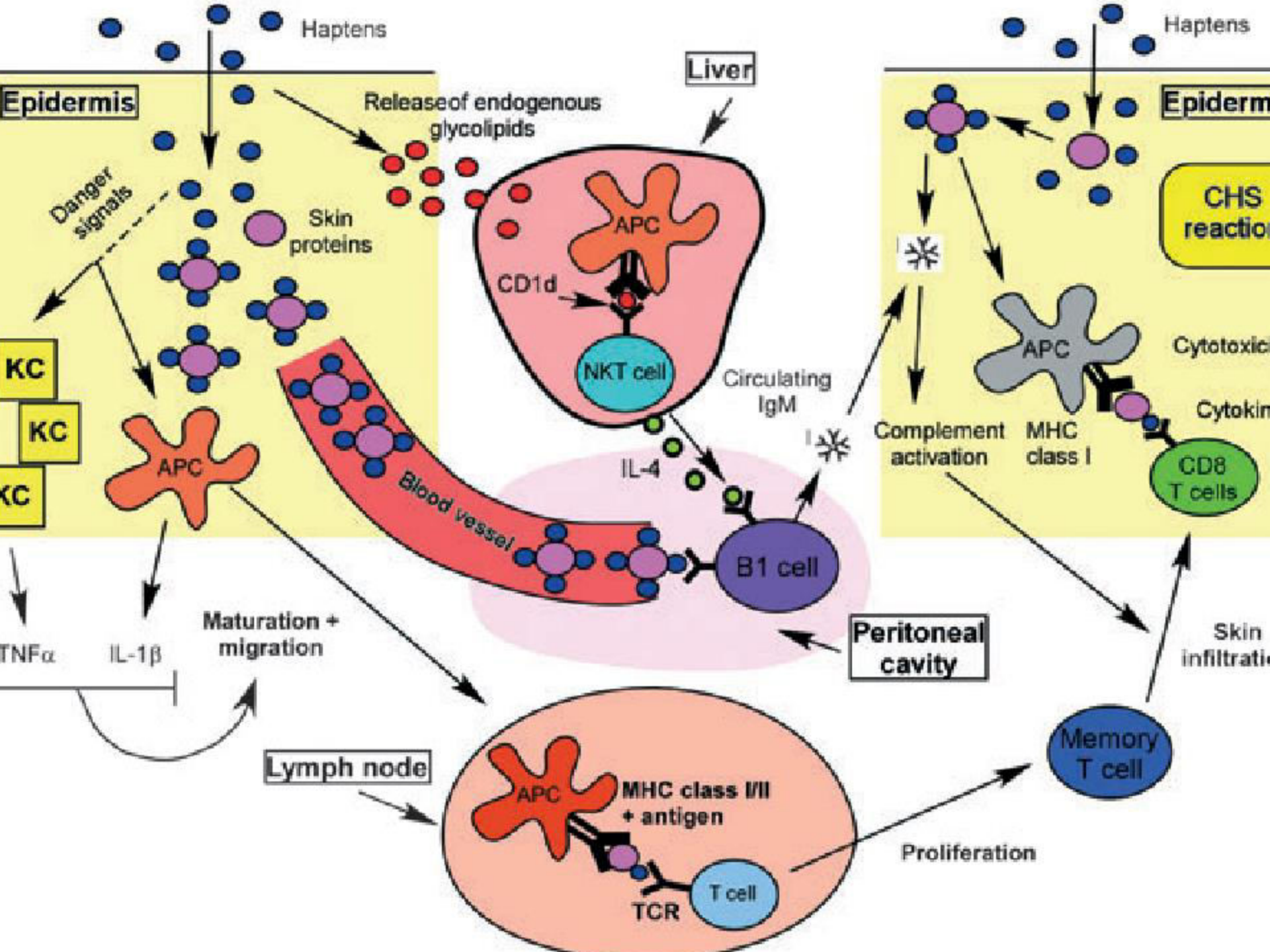
Иритација коже настала
услед хемијског или механичког агенса

Алергијски дерматитис

Метали, Козметика,
Сапуни, Хемикалије
Биљке

- Реакција преосетљивости IV типа
настаје при првом излагању супстанцама
- Patch-еви, плакови, црвенило, пруритус





УРТИКАРИЈА

• Анафилактички тип преосетљивости (IgE посредовано ослобађање хистамина) или анафилactoидна реакција, које могу да покрену:

- Шкољке
- Јагоде
- Лекови (аспирин, пеницилин)
- Интестинални паразити
- Физички агенси, хладноћа или топлота

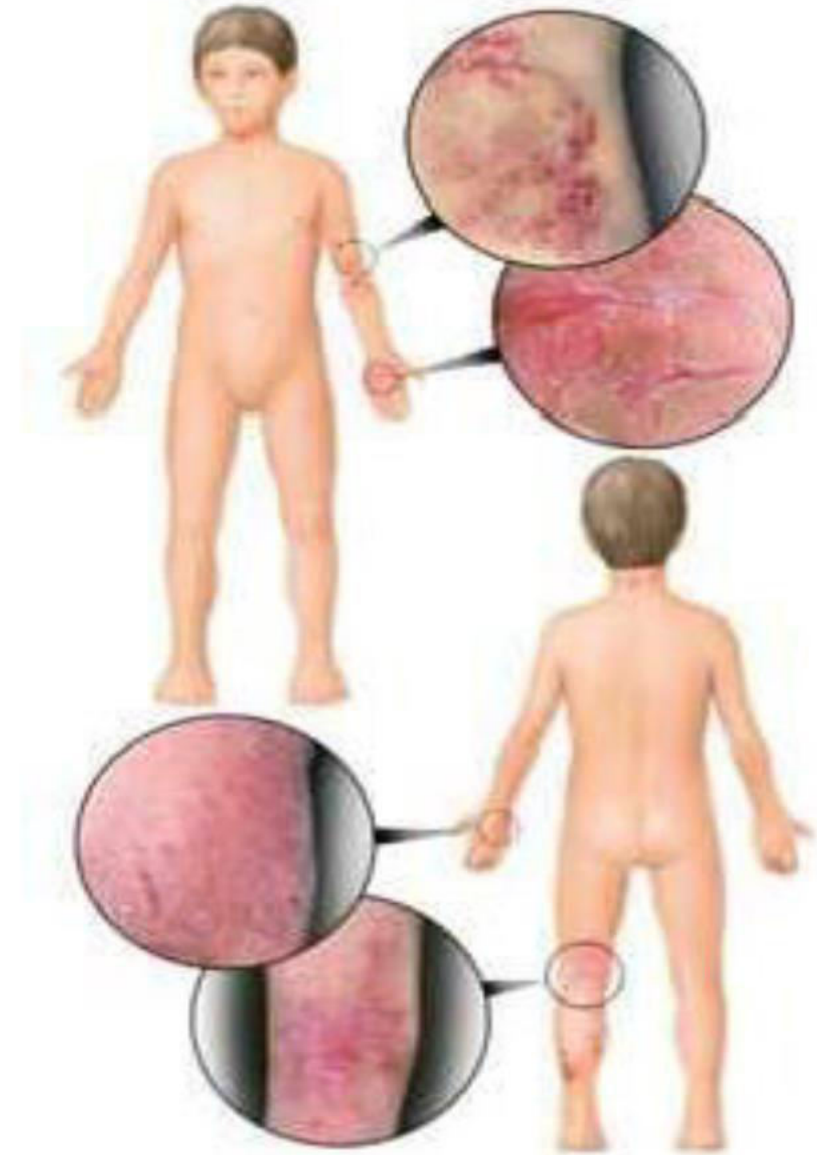
• Ослобођени хистамин доводи до ерупције чврстих, издигнутих пликова на кожи, по читавом телу, пруритус

• Ларинкс - тешкоће при дисању



АТОПИЈСКИ ДЕРМАТИТИС (Eczema)

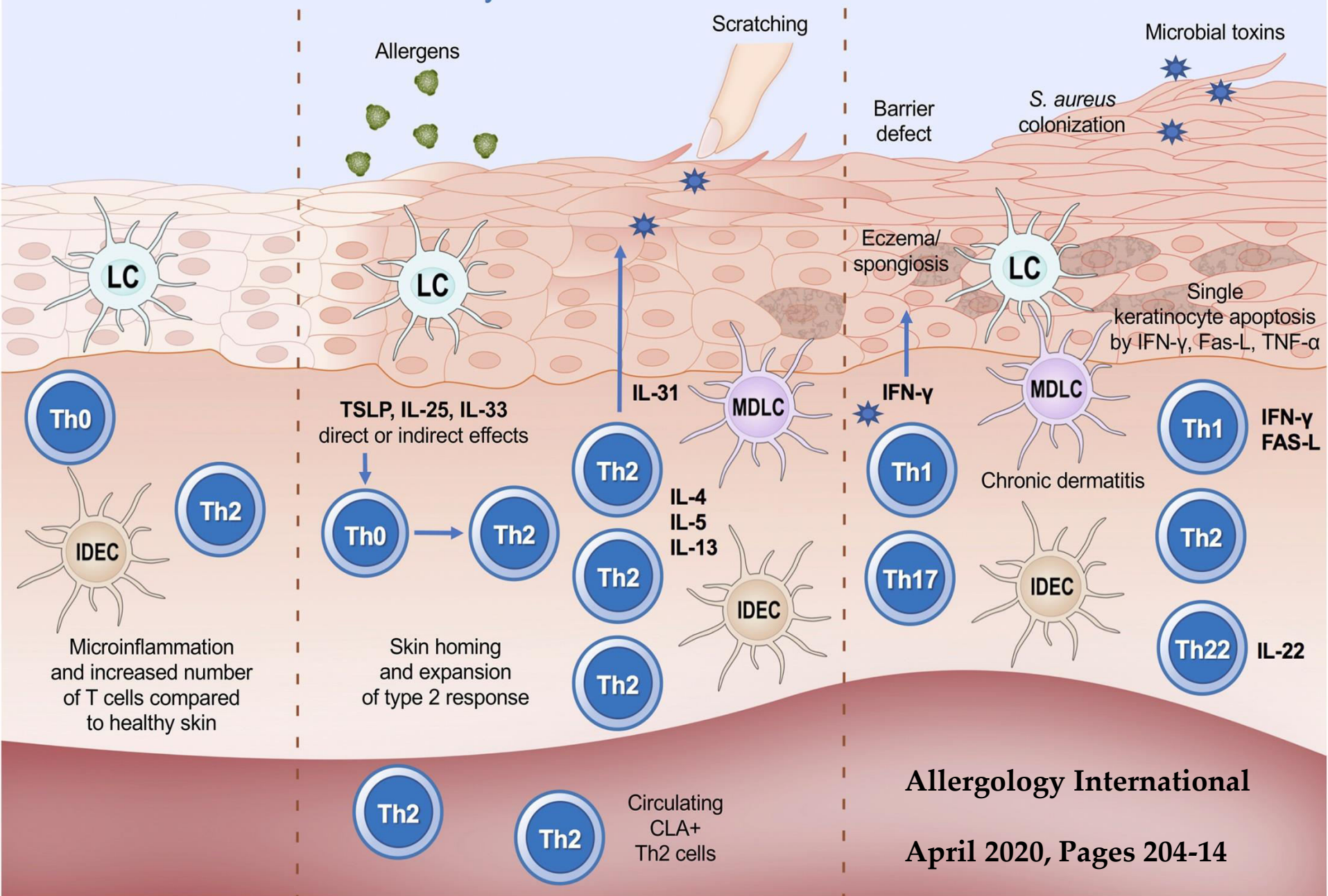
- I тип реакције преосетљивости (повишена концентрација IgE у крви)
- Чест код деце, јавља се и код одраслих
- Влажне лезије, црвенило, везикуларне промене са крустама, праћено сврабом
- Код особа са предиспозицијом према алергијским стањима (алергијски ринитис, астма)



Nonlesional skin

Early lesions/acute

Late lesions/chronic



ПСОРИЈАЗА

- хронично запаљенско обољење коже непознатог узрока (?) (аутоимунско)
- Повећана пролиферација ћелија доводи до задебљања дермиса и епидермиса
- Имунски механизми, активација Т лимфоцита (Th1/Th17), антиген презентујућих ћелија (LC), продукција цитокина који индукују повећану пролиферацију и измењену диференцијацију кератиноцита
- Папуле и плак, покривене сребрнастим љускама



Псоријаза - патогенеза

Настанак псоријазе је повезан са кожним инфекцијама (*Candida albicans*, *HPV*). Посебан облик псоријазе је повезан са инфекцијом грла (стрептокок групе А), такозвана псоријаза у облику капљица, и она спонтано пролази

– У патогенези болести важну улогу имају антимикробни пептиди, нарочито LL-37 (кателицидин). Њега продукују моноцити, кератиноцити, Т лимфоцити. У псоријатичним лезијама је значајно повећана количина LL-37, због чега нема инфекције

– LL-37 може да се веже за сопствени ДНК и покрене аутоимунски процес. **Комплекс LL-37-сопствена ДНК** активира pDC тако што се везује за TLR-9. Активиране pDC почињу продукцију IFN- α

– IFN- α сада активира мијелоидне DC да продукују IL-20

– IL-20 стимулише продукцију IL-23 и следствени настанак Th17 лимфоцита. Истовремено IL-20 стимулише пролиферацију кератиноцита и ослобађање TNF- α (који стимулише хемотаксу неутрофила и лимфоцита, преко IP-10 и IL-8)

– Th17 продукују IL-22 и IL-6 који стимулишу пролиферацију кератиноцита и IL-17 који стимулише кератиноците да продукују дефензине и IL-8

- IL-1, TNF- α и IP-10 стимулишу ангиогенезу

Инфекције коже

БАКТЕРИЈСКЕ ИНФЕКЦИЈЕ КОЖЕ

ЦЕЛУЛИТИС (Erysipelas)

- Целулитис је инфекција дермиса и субкутаног ткива, обично после повреде, фурункула или улкуса
- Узрочник најчешће *Staphylococcus aureus* или бета-хемолитички стрептокок
- Доњи екстремитети
- Црвенило, оток, бол



Инфекције коже

ВИРУСНЕ ИНФЕКЦИЈЕ КОЖЕ

ХЕРПЕС

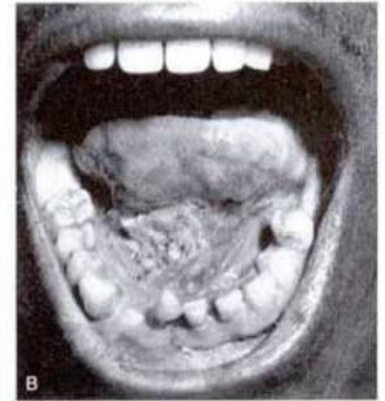
- *Herpes simplex virus HSV-1* је најчешћи узročник карактеристичних промена које се појављују на уснама и око њих (*herpes simplex labialis*)
- *HSV-2* (генитални херпес) може да буде узročник оралних лезија.
- Честе су мешане инфекције
- Примарна инфекција може бити асимптоматска, вирус остаје у латентној форми у сензорним нервним ганглионима тригеминалног нерва
- Вирус може да се реактивира када даје промене на кожи у виду чврстих везикула



Тумори коже

СКВАМОЗНИ КАРЦИНОМ КОЖЕ

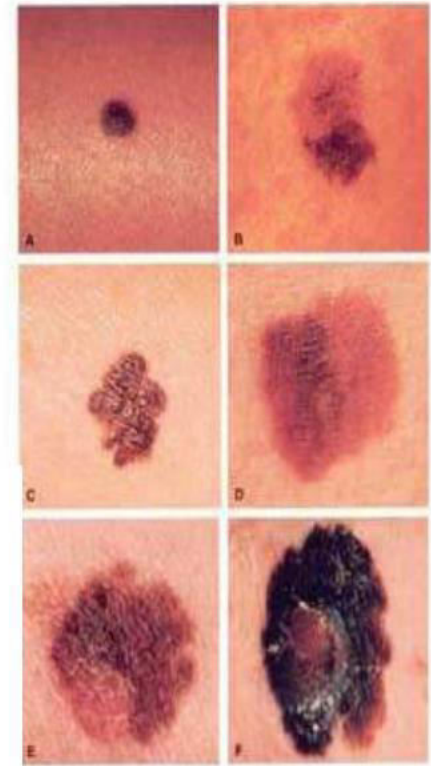
- Сквамозни карцином коже је безболан малигни тумор епидермиса
- Изложеност сунчевим зрацима, главни фактор ризика
- Лезије се налазе на местима где је кожа највише изложена, лице и врат
- Пушачи имају већу инциденцу појаве сквамозног карцинома на доњој усни и усној дупљи



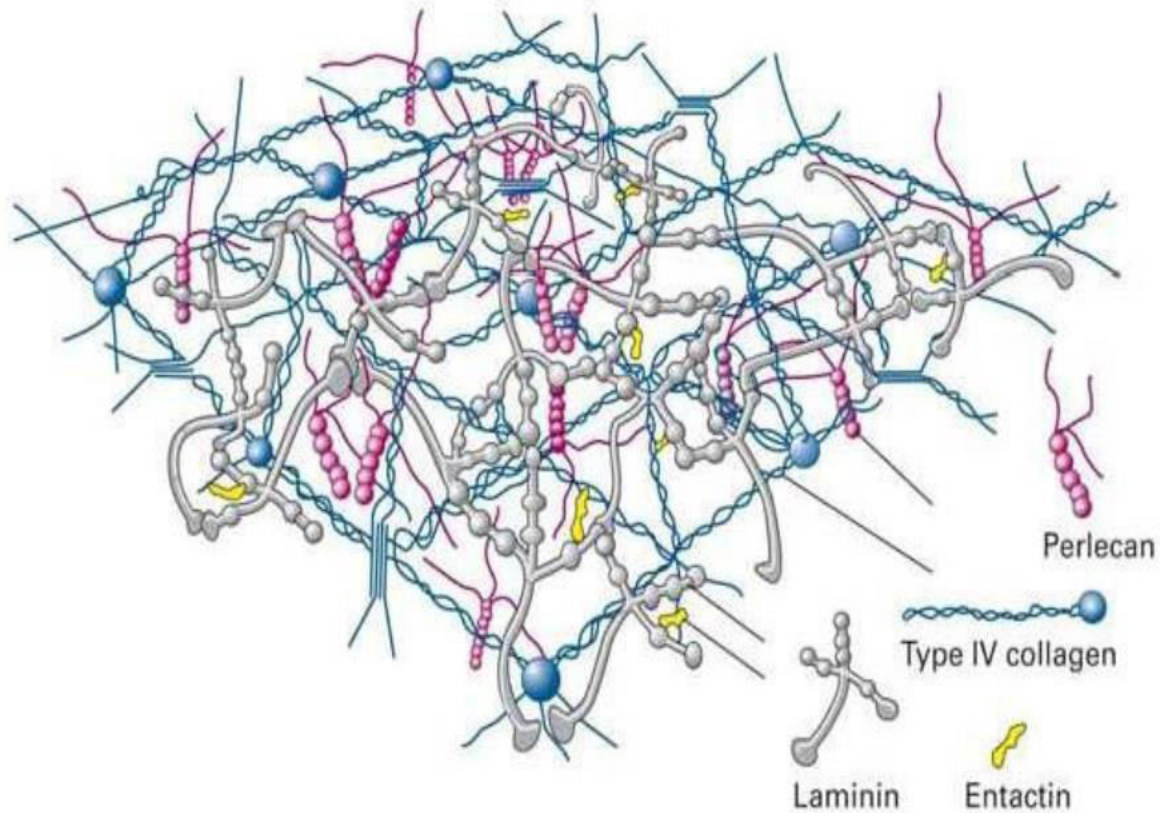
Тумори коже

МАЛИГНИ МЕЛАНОМ

- Развија се из меланоцита у базалном слоју епидерма или из постојећег младежа
- Брзо расте и брзо метастазира у регионалне лимфне чворове
- Лоша прогноза уколико се не уклони рано



Везивно ткиво



Грађа везивног ткива

- Заједно са коштаним и хрскавичавим ткивом чини групу **потпорних ткива**
- Заједничка **стем ћелија**
- Чине га:
 - **ћелије** (фиксне и мобилне)
 - **влакна**
 - **међућелијска супстанца**
- влакна и међућелијска супстанца чине **међућелијски матрикс**

Везивно ткиво - подела

1. Густо:

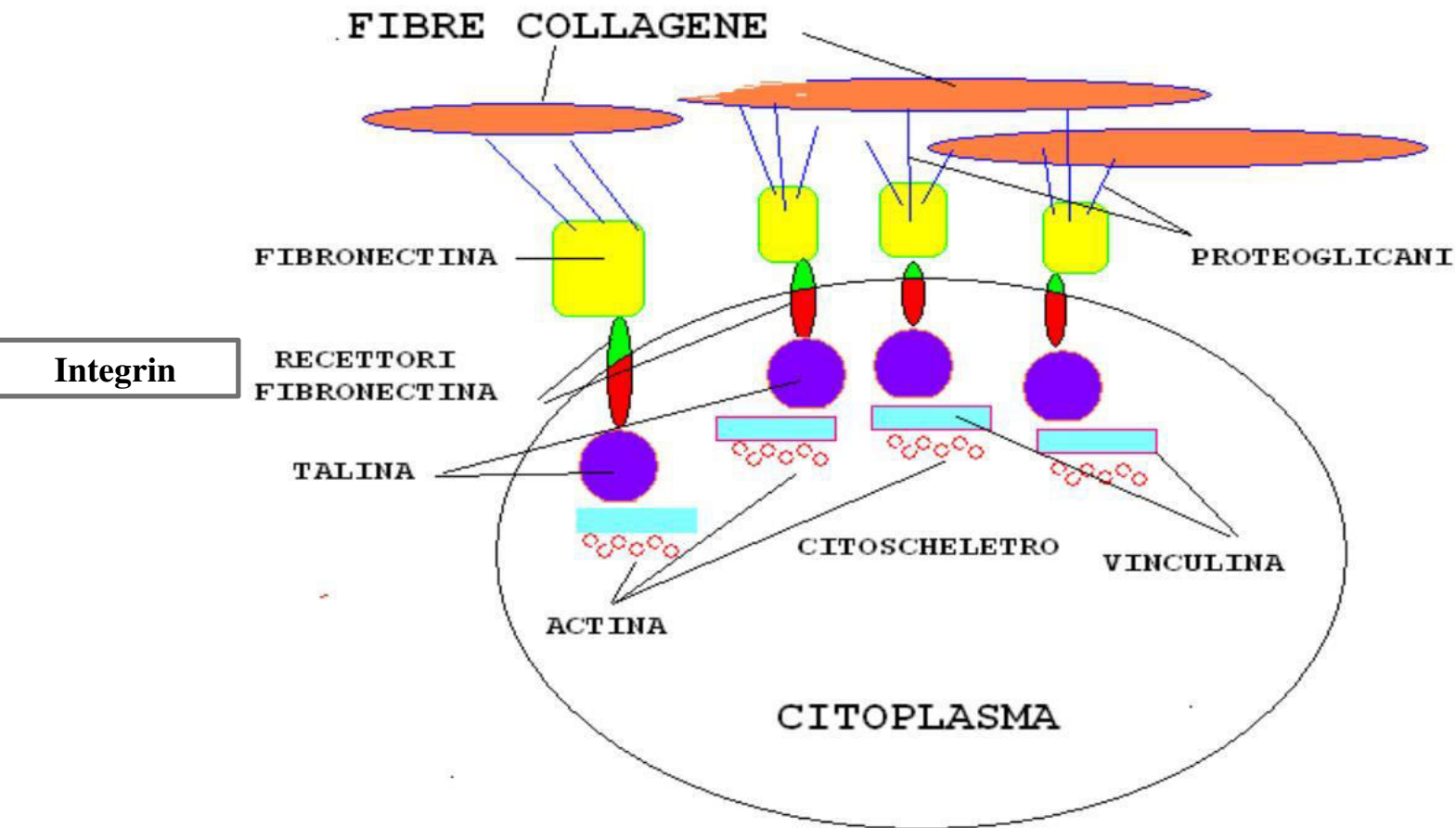
- **организовано** (паралелни снопови колагена) у тетивама, апонеурома и лигаментима
- **неорганизовано** (густо испреплетана колагена влакна у периосту, кожи и фасцијама)

2. Растресито: дифузно распоређено као **интерстицијско ткиво** или **строма** у висцералним органима

Интерфибриларни матрикс

- **Аморфна супстанца** у коју су уроњени фибробласти и везивна влакна.
- **Састављена** од:
 - интерстицијске течности
 - протеогликана
- **Протеоглици** – протеинско језгро везано за гликозаминогликане и на другом (N) крају за хијалуронску киселину

Веза између међућелијске супстанце и ћелијског цитоскелета



У људском организму је нађено 28 типова колагена

Разликујемо:

Интерстицијски (I, II, III)

Колаген базалне мембране (IV)

ТИП I је најраспрострањенији (90%) и претежно се налази у кожи, тетивама и лигаментима, крвним судовима, костима

ТИП II се налази у хрскавици

ТИП III се налази у кожи, лигаменти, крвним судовима (често заједно са типом I) и унутрашњим органима (лимфни систем, јетра, плућа....)

ТИП IV се налази у базалној мембрани многих ткива

ТИП V се налази у плаценти, коси, дермо-епидермалном споју, скелетним мишићима

Најбржи метаболизам колагена је у материци након порођаја

Наследни поремећаји у метаболизму колагена

Osteogenesis imperfecta

Наслеђује се углавном аутозомно-доминанто

Мутација гена за **тип I** колагена

Карактерише је **остеопенија** (крте кости са настанком фрактура)

Наследни поремећаји у метаболизму колагена

Марфанов синдром

Наслеђује се аутозомно-рецесивно

Мутација гена FBN1 (на дугом краку хромозома 15) за синтезу **фибрилина I** (гликопротеин који везује калцијум) повезан са еластином у кожи, аорти, периосту.

Поремећај вида (дислокација очног сочива)

Анеуризма аорте

Промене на скелету (арахнодактилија, високи раст, кифосколиоза, **високо готско непце**)

Наследни поремећаји у метаболизму колагена

Хомоцистинурија

Наслеђује се аутозомно-рецесивно

Акумулација хомоцистеина који инхибира лизил-оксидазу и ремети стварање колагена у међућелијском простору

Ектопија очног сочива

Артеријске и венске тромбозе

Екстремитети су издужени и танки

Ментална ретардација

Стечени поремећаји у метаболизму колагена

Скорбут

Недостатак витамина Ц

Системске болести везивног ткива

Болести које карактерише **бол** и **запаљење зглобова и везивног ткива**

Другачије се називају:

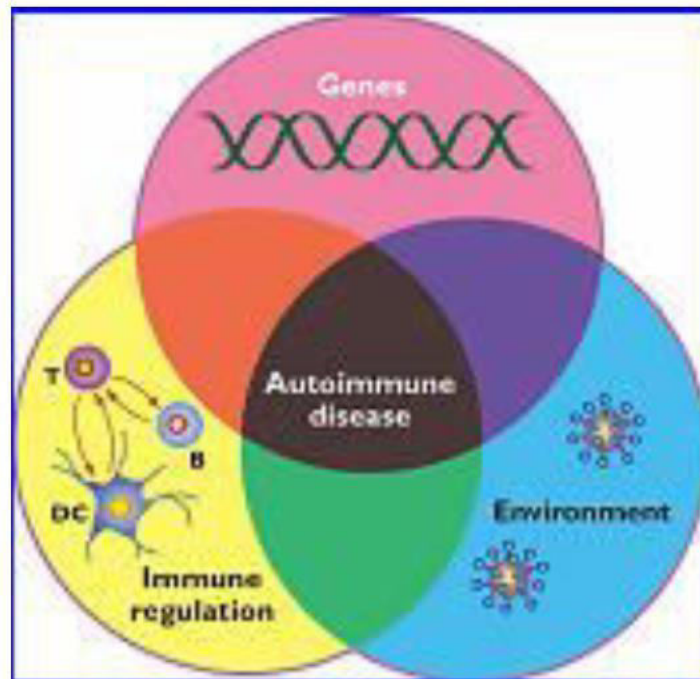
- **Системске аутоимунске болести**
- **Реуматске болести**
- **Колагенозе** “collagen-vascular diseases”

Етиопатогенеза:

- Поремећај функције имунског система
- Имунски одговор усмерен према молекулима сопствених ткива/органа

Етиологија системских болести ВЕЗИВНОГ ТКИВА

- Недовољно разјашњена (генетска предиспозиција, окидач ???, поремећај у функционисању имунског система...)

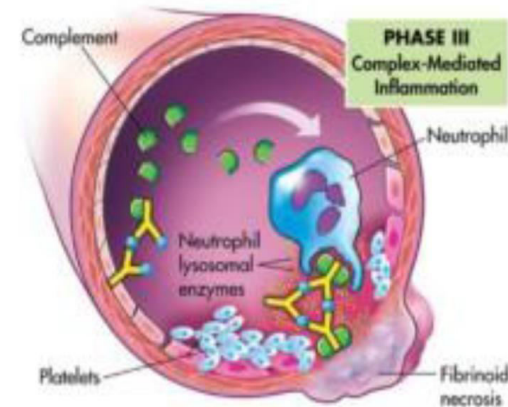
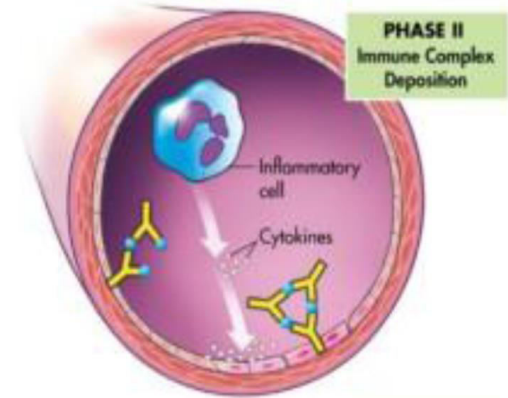
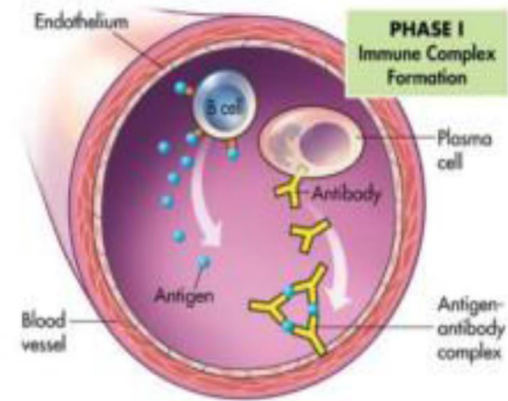


Патогенеза системских болести ВЕЗИВНОГ ТКИВА

- **Реакција преосетљивости** (трећи тип, таложење имунских комплекса, запаљење,...)
- **Аутоимуност** (имунски одговор усмерен према сопственим ћелијама и молекулима...)

III тип преосетљивости

- Имунски комплекси (IC) садрже **катјонске антигене** који се везују за негативно наелектрисане компоненте базалне мембране крвних судова и гломерула бубрега.
- IC активирају **мастоците и базофиле**, ослобађање вазоактивни медијатора, пермеабилност крвних судова и таложење IC.
- IC, преко Fc рецептора, **активирају систем комплемента и неутрофиле и макрофаге**. Ове ћелије продукују про-инфламаторне цитокине и хемокине и настаје запаљење и оштећење ткива. Ослобађање **слободних кисеоничних радикала, лизозомалних ензима и хемотактичних супстанци** из перманентно активираних ћелија узрокује оштећење зида крвних судова, следствена агрегација тромбоцита, и ткива.
- Масовна депозиција IC** и њихово неуклањање, може узроковати облитерацију и обструкцију лумена крвног суда, што резултира исхемијом ткива и органа.



Имунска регулација и аутоимуност: питање равнотеже (баланса)



Инхибишући сигнали

- Cytokines (IL-10)
- CD28/CTLA-4
- Treg



Активишући сигнали

- MHC-II peptide
- Cytokines (IFN- γ)
- CD40/CD40L
- CD28/CD80,86
- T-bet TF

Преваленца неких системских болести везивног ткива

- RA 1-3%
- SLE 1/4000
- Sjögren-ов синдром 1/20 000
- васкулитис 1/100 000

★ Преваленца аутоимунских болести

5-10% популације

Повезаност пола са аутоимунским болестима

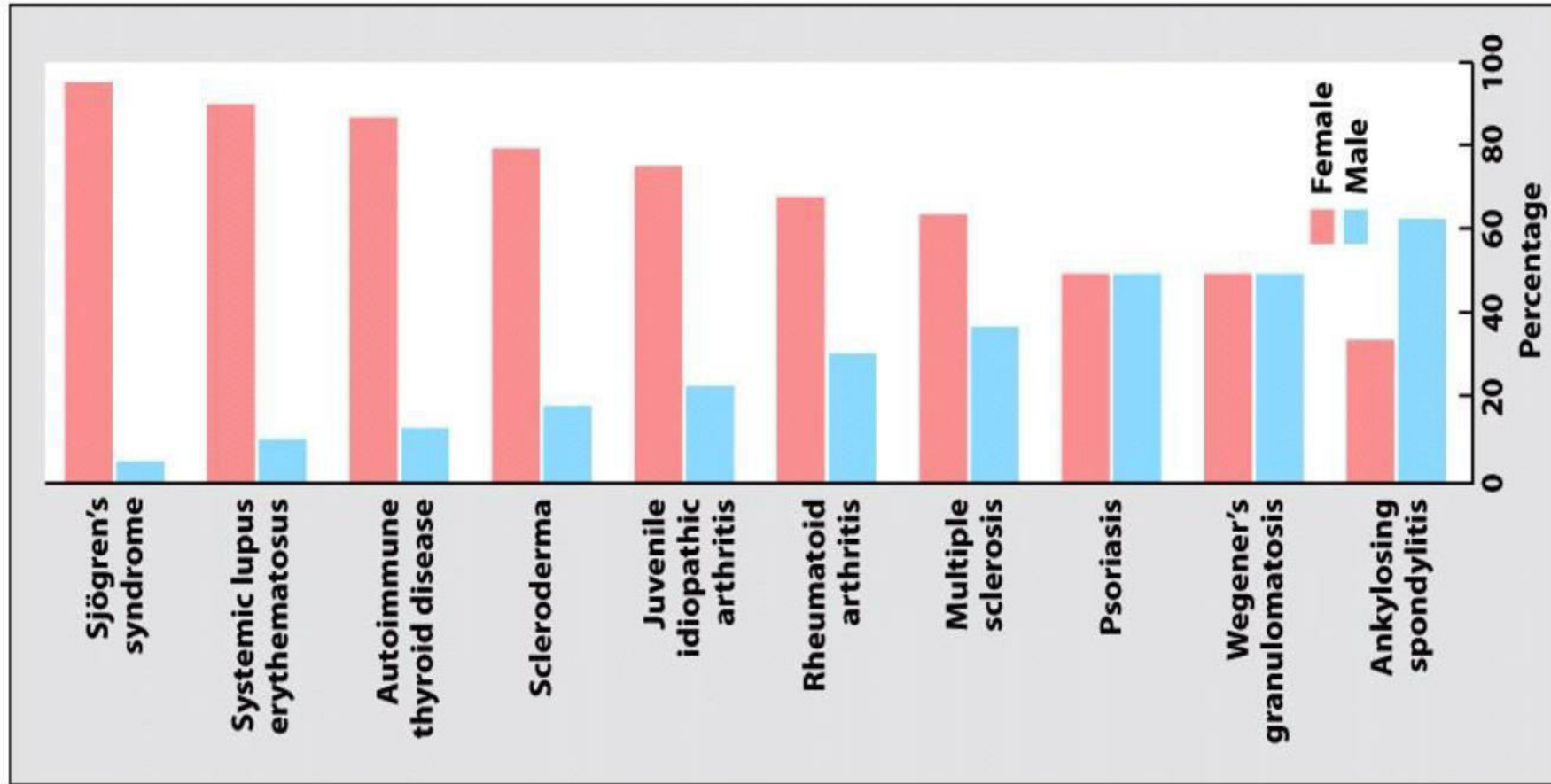


Figure 13.18 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Имунски одговор је усмерен против....? веома разноврсних аутоантигена

Реуматоидни артритис:

колаген тип II

IgM (реуматоидни фактор)

цитрулинисани протеини (arginine residues modified)

Системски еритемски лупус (интра- и екстра-ћелијски антигени):

нуклеарни антигени:

рибонуклеопротеини

хистони

dsDNA

површни антигени леукоцита

кардиолипин

Заједничко клиничко испољавање системских болести везивног ткива

- артралгије, мијалгије
- Raynaud-ов феномен
- оспа
- серозитис (плеуритис, перикардитис)
- Плућна фиброза
- Плућна хипертензија
- плућно-ренални синдроми
- Кутани васкулитис
- Системски васкулитис

Системске болести везивног ткива

- Реуматоидни артритис
- Серонегативне артропатије
- Системски еритемски лупус
- Антифосфолипидни синдром
- Sjögren-ов синдром
- Системска склероза
- Идиопатске инфламаторне миопатије
- Мешана болест везивног ткива и синдроми преклапања
- Синдроми васкулитиса

Реуматоидни артритис

- **системска аутоимунска болест** која предоминантно захвата **зглобове**
- **Запаљење** зглобова
 - **започиње** у синовијалној мембрани
 - **касније** захвата зглобну **хрскавицу**, зглобну **капсулу, лигаменте, тетиве и кост**

Реуматоидни артритис

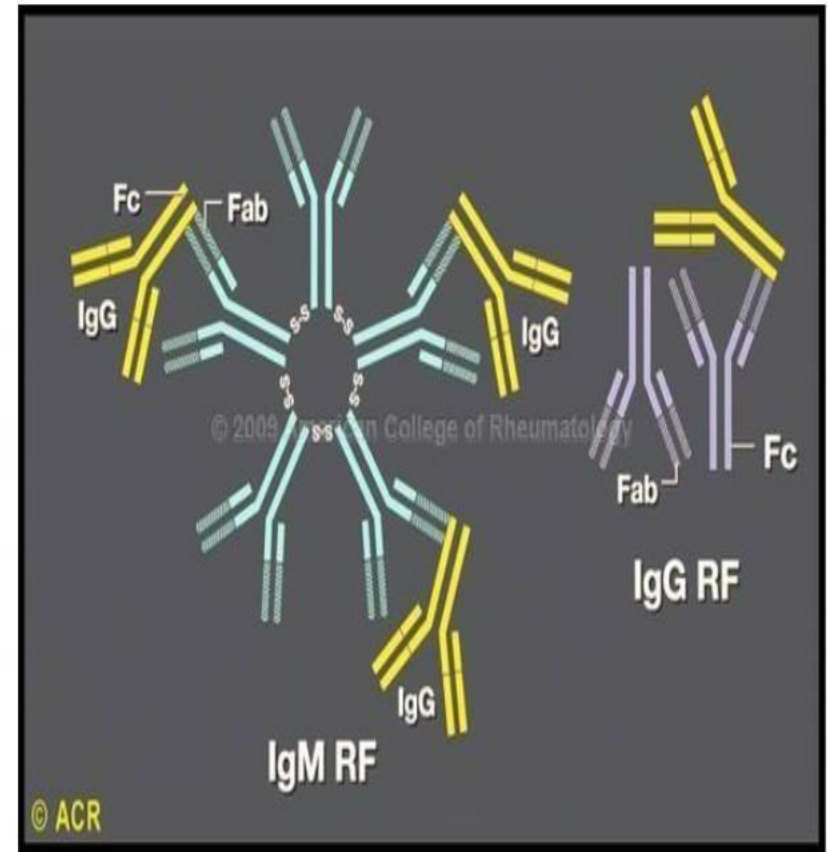
Хронична, системска инфламаторна болест са предоминантним променама у зглобовима.

На основу присуства реуматоидног фактора (RF: аутоантитело специфично за Fc регион IgG) у серуму пацијената, реуматоидни артритис се **класификује** као:

- (1) серопозитиван реуматоидни артритис**, око 75% пацијената оболелих од реуматоидног артритиса: у серуму се може дијагностиковати RF, има гору прогнозу и најчешће је реч о системској болести
- (2) серонегативан реуматоидни артритис**, око 25% пацијената оболелих од реуматоидног артритиса: у серуму се не може дијагностиковати RF, има бољу прогнозу.

Реуматоидни фактор

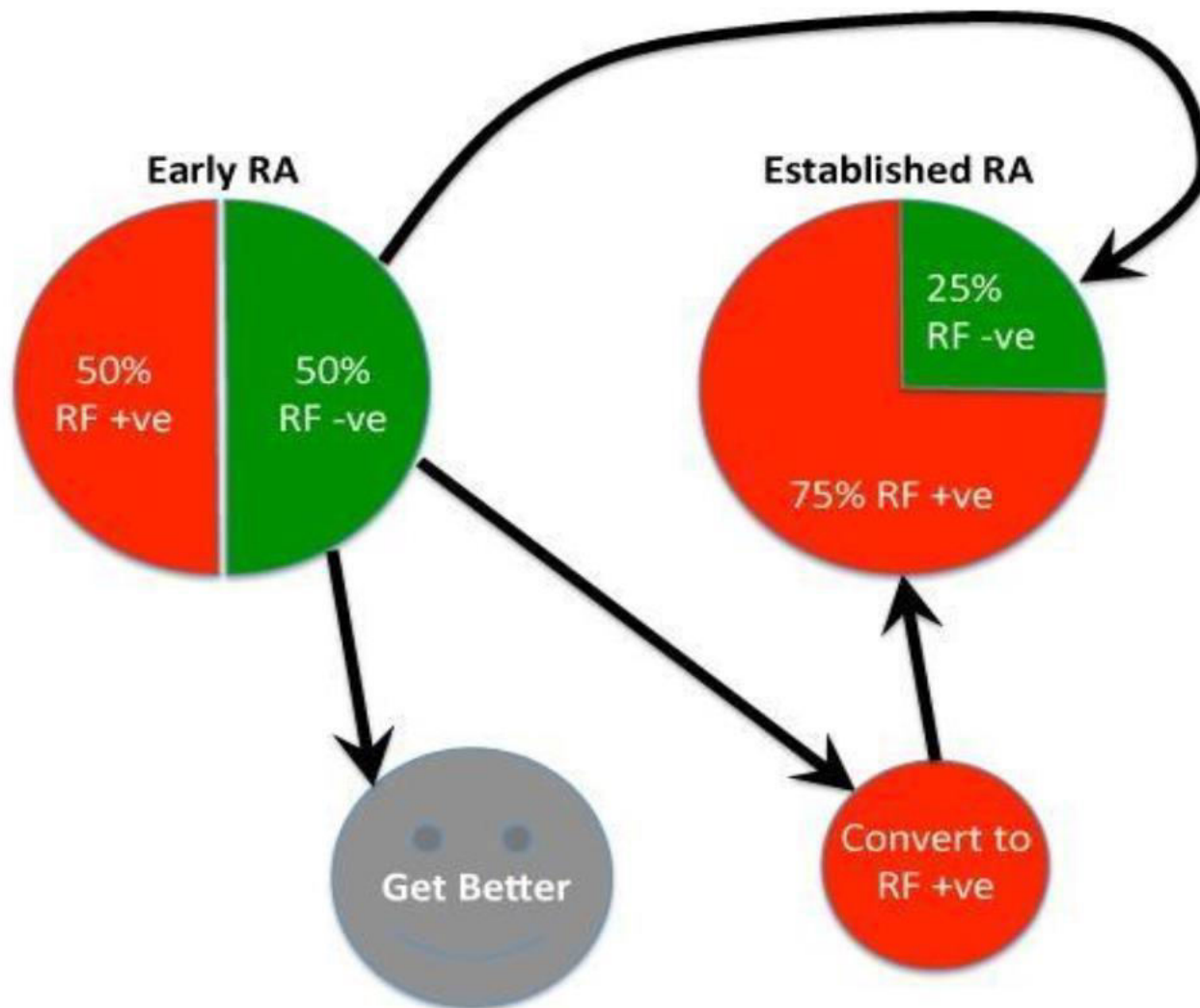
- Реуматоидни фактор (РФ) је аутоантитело према Fc фрагменту IgG
- Најчешће се одређује РФ класе IgM, али РФ могу бити класе IgG, IgE и IgA
- РФ је присутан у многим реуматским и нереуматским болестима



Реуматоидни фактор

- Користан тест за дијагнозу реуматоидног артритиса
 - 70-80% болесника са РА има детектабилан РФ, док је 15-20% болесника са РА РФ негативно посебно у раним фазама болести
 - 2-10% здравих особа, као и болесници са другим системским реуматским болестима РФ позитивни
 - Повезаност виших концентрације РФ са тежим облицима болести, екстраартикуларним манифестацијама и лошом прогнозом болести

Реуматоидни фактор

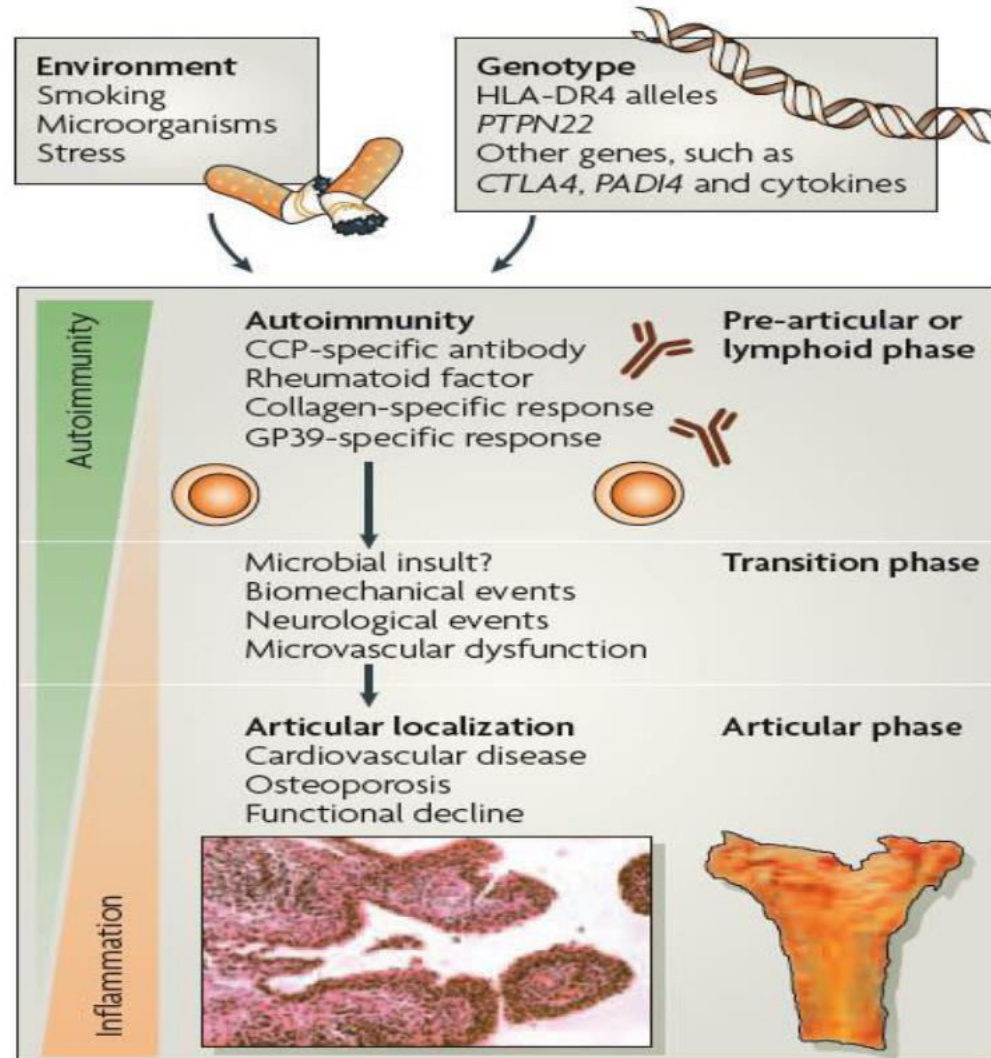


Реуматоидни артритис

-Етиологија-

- Болест је **непознате етиологије**
- Сматра се да важну улогу у настанку болести има **генетска предиспозиција** (експресија МНС молекула II класе: DR1, DR4 корелира са симптомима болести код Европљана) и **инфективни агенс** (*Parvovirus*, *Epstein-Barr virus*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Mycoplasma spp.*). Поједини алели МНС молекула II класе (HLA-DRB1*0101, 0401, 0404), чија експресија високо корелира са манифестацијом реуматоидног артритиса, имају заједничку секвенцу од 5 аминокиселина у DR β ланцу, у делу који је одговоран за презентацију пептида Т лимфоцитима, те се ова секвенца сматра важном у настанку артритиса.
- Иако је улога естрогена у настанку и прогресији реуматоидног артритиса и даље дискутабилна, чињеница је да се ова болест чешће јавља код жена (2:1) у односу на мушкарце

Етиологија реуматоидног артритиса



Реуматоидни артритис

-имунопатогенеза-

У имунопатогенези реуматоидног артритиса централно место заузимају **Т лимфоцити, макрофаги и $\text{TNF-}\alpha$** , мада се у последње време све више указује на значај В лимфоцита за настанак ове болести.

Све ове ефекторске ћелије активирају се на присуство, до сада непознатог, аутоантигена експримираног у зглобовима. Поједине студије указују на улогу читавог низа потенцијалних аутоантигена (**колагена тип 2, филамина А, Hcgr39, енолазе...**) важних за настанак реуматоидног артритиса.

Активирани макрофаги продукују про-инфламаторне цитокине $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 и хемокине који омогућавају инфлукс неутрофила и лимфоцита у инфламрани зглоб. CD4+Th1 лимфоцити продукују IFN- γ којим додатно активирају макрофаге.

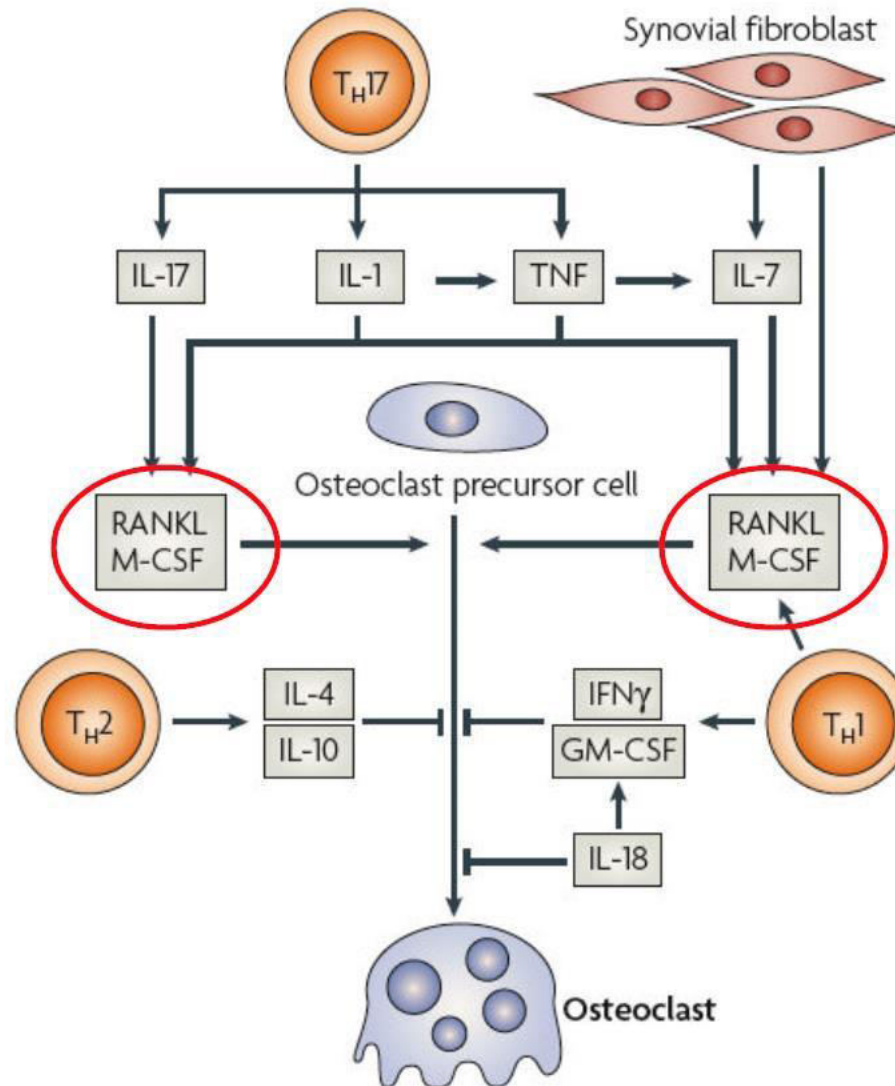
Под утицајем $\text{TNF-}\alpha$ и IL-1 активирају се **хондроцити** да продукују **матрикс металопротеиназе** које разарају ткиво, а **фибробласти** пролиферишу и облитеришу зглобну шупљину.

Про-инфламаторни цитокини подстичу и ангиогенезу у зглобу, јављају се венуле са високим ендотелом, високо специјализоване за „прихватање” лимфоцита из циркулације. На овим ендотелним ћелијама су експримирани бројни адхезивни молекули који омогућавају масовни инфлукс леукоцита. Као резултат насталог запаљења, у инфламираним зглобовима пацијената оболелих од реуматоидног артритиса присутна је тзв. „супа про-инфламаторних цитокина”, активирани макрофаги, Т и В лимфоцити, неутрофили.

Th17 лимфоцити експримирају лиганд за рецептор активатор NF- κ B (RANKL) који се везује за свој рецептор (RANK) и **активира остеокласте** који разарају кост изазивајући трајно оштећење зглоба

Налаз аутоантитела специфичних за аминокиселину цитрулин (*anti-CCP antitela*) која су у високом титру уочена код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса (нарочито код пацијената са прогресивним обликом болести), као и системска болест која се среће код серопозитивних (RF+) пацијената, указују на значај активације В лимфоцита за настанак и прогресију реуматоидног артритиса.

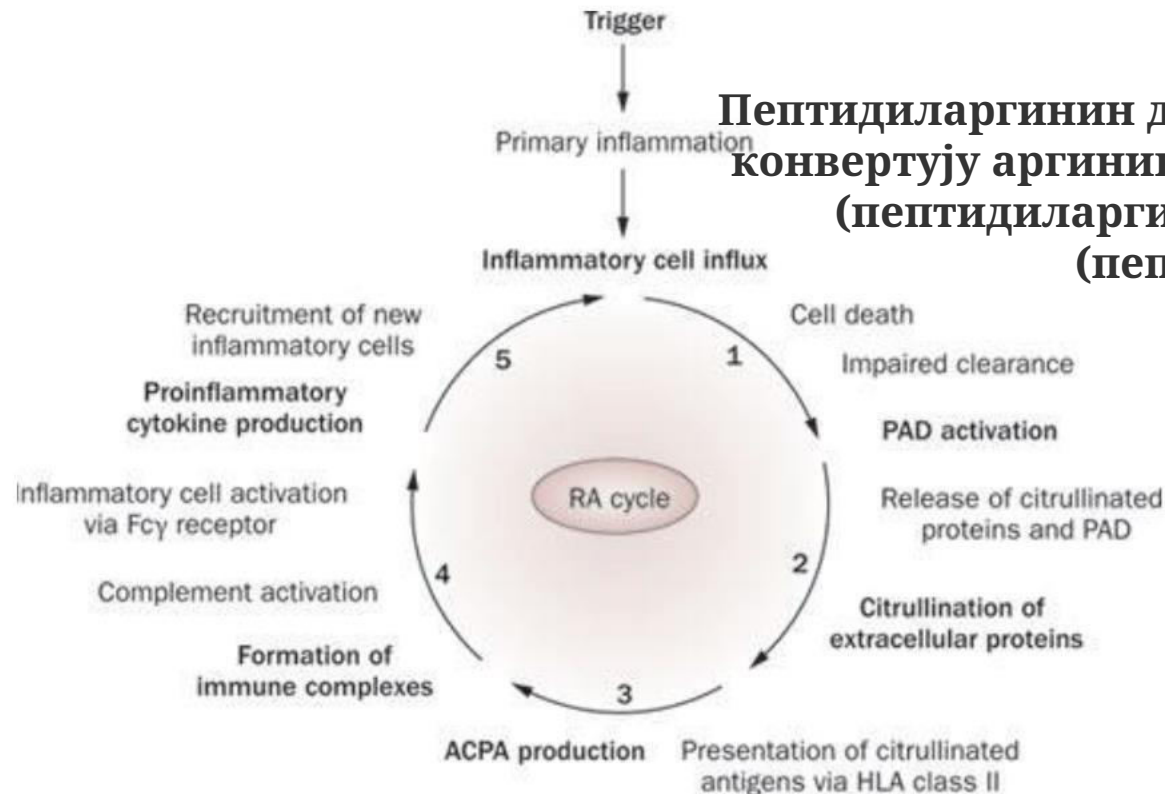
Фактори који регулишу диферентовање остеокласта у артритису



Антитела према цитрулинисаним пептидима (*anti-CCP antitela*)

- *anti-CCP antitela* су управљена према цитрулинским резидуама које настају у посттранслационим модификацијама аргинина (*anti-keratin antitela* (АКА), *anti-filagrin antitela* (АФА), *anti-perinuklearni faktor* (APF)...)
- присутна код болесника са реуматодним артритисом, сензитивност 30% до 60% и специфичност 95% до 98%
- висока специфичност и присутност у раној фази реуматоидног артритиса, када указују на бржи развој оштећења захваћених зглобова
- могу бити присутна и неколико година пре почетка РА
- негативан резултат теста не искључује дијагнозу РА

Улога цитрулинисаних протеина у патогенези РА



Реуматоидни артритис -имунопатогенеza-

Инфламација



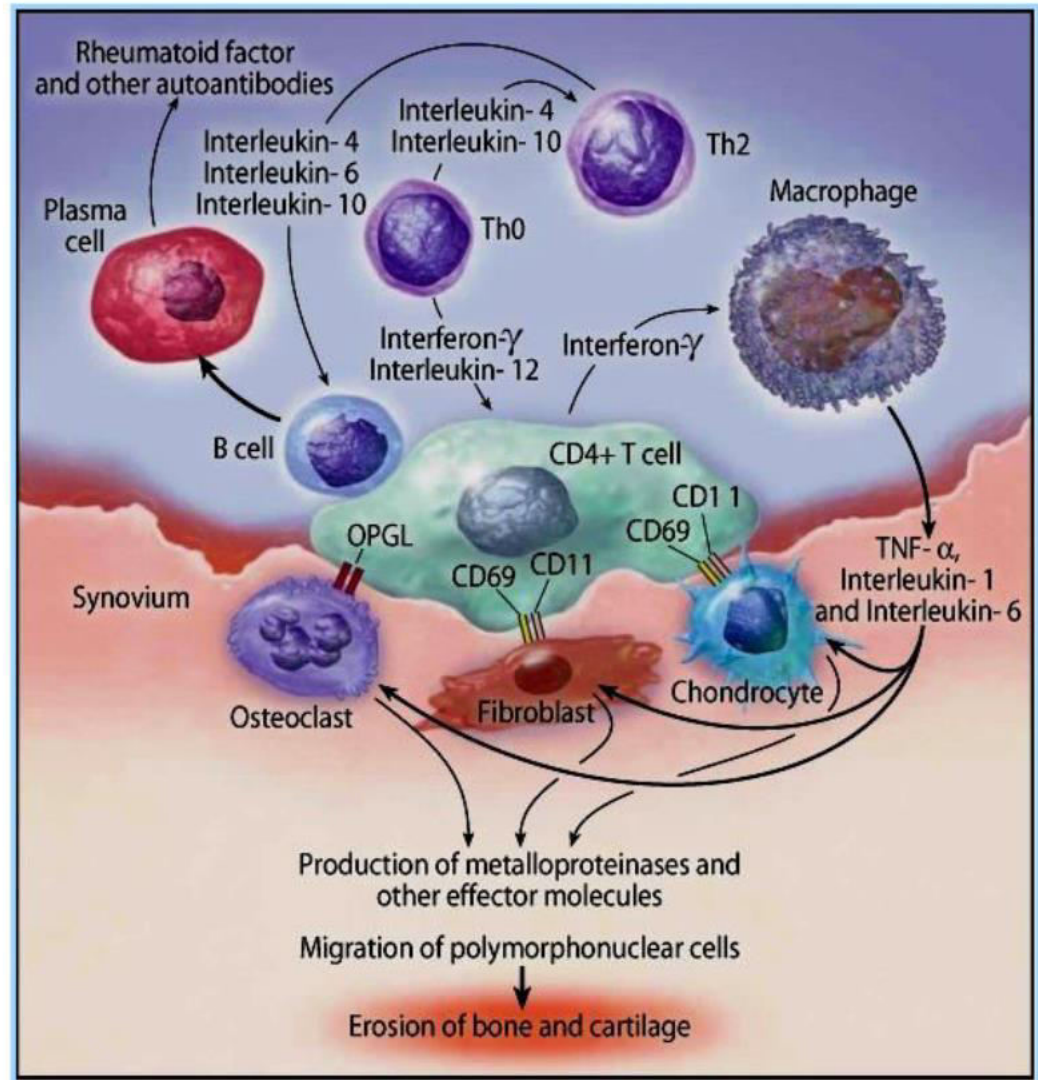
Синовијска
пролиферација



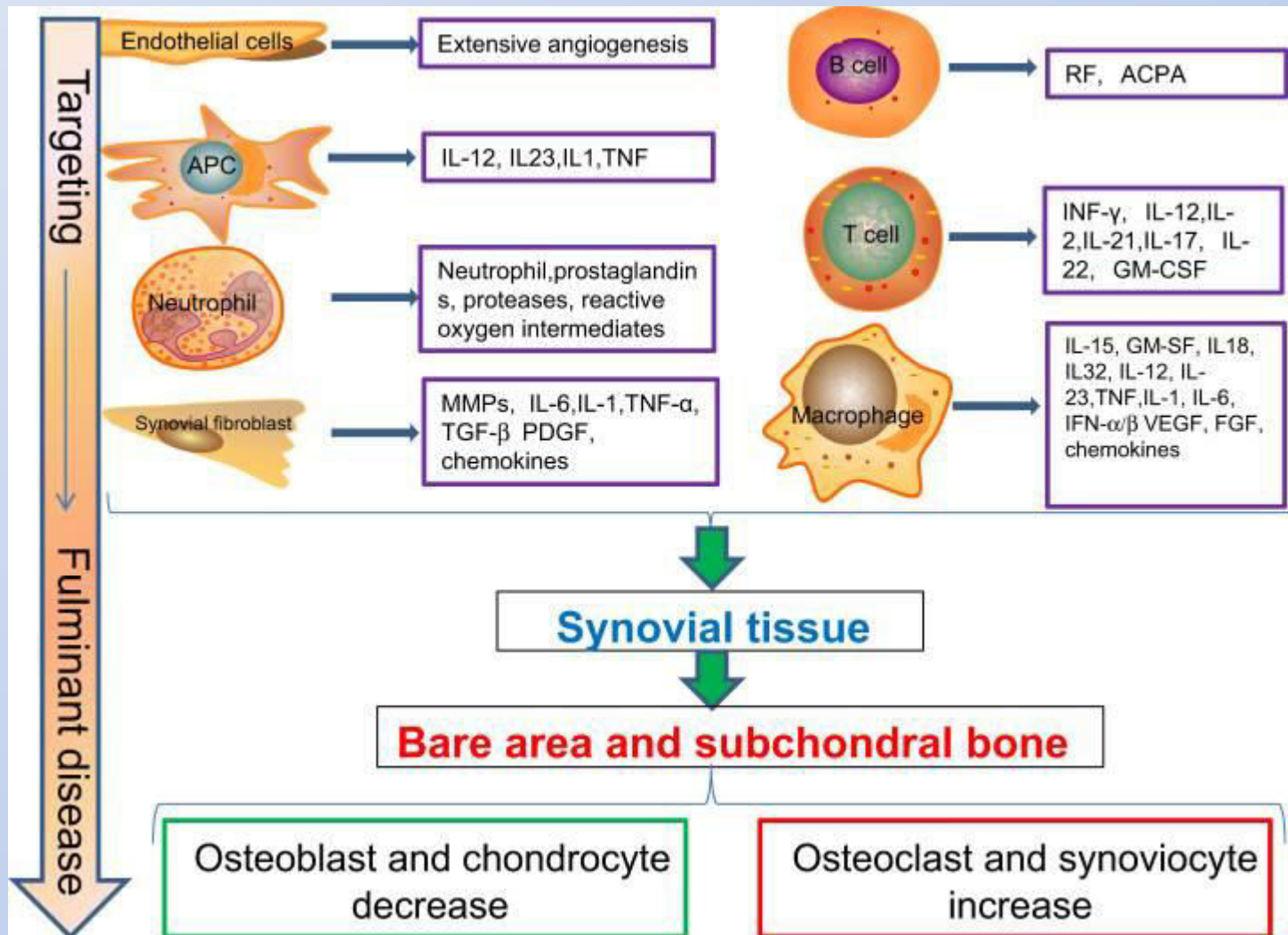
Зглобна
деструкција и
деформације



Поремећај
функције



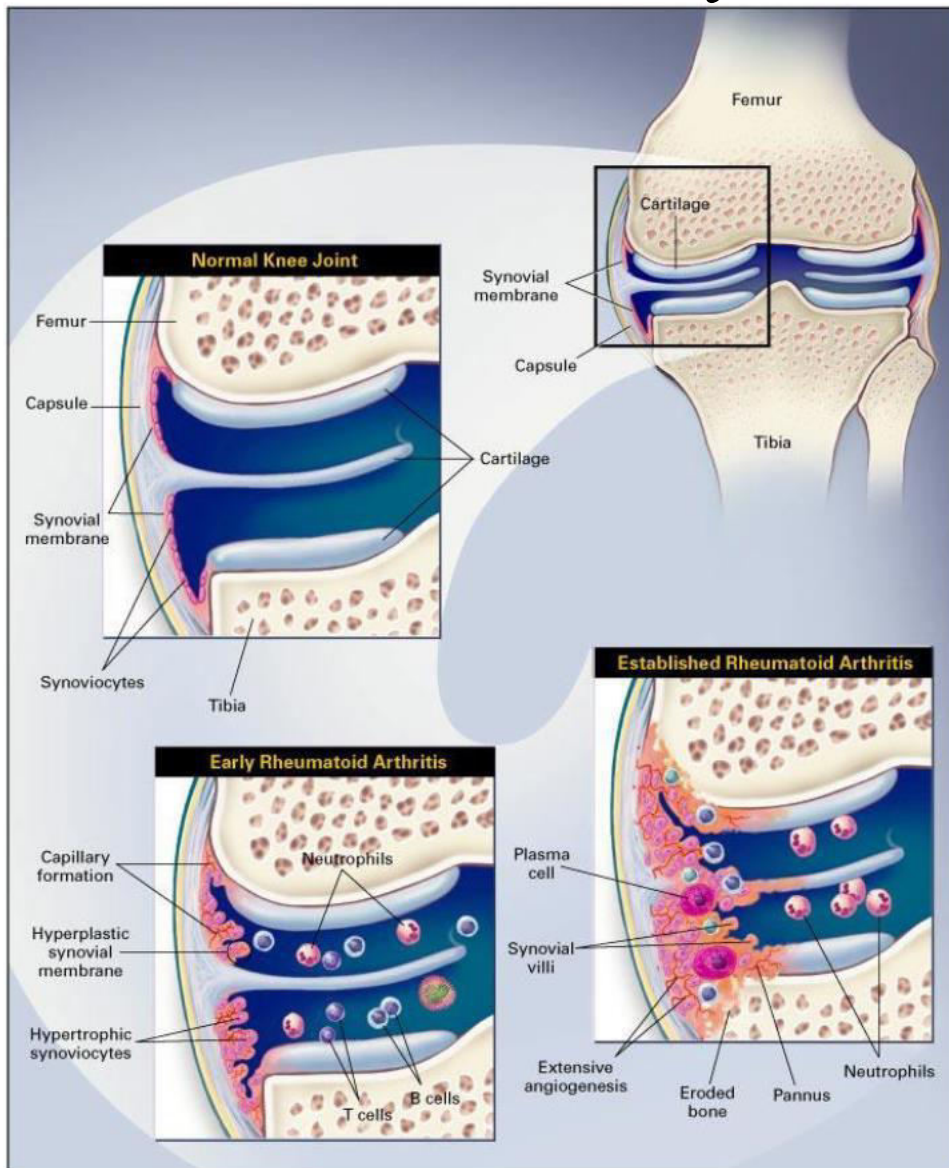
Реуматоидни артритис -имунопатогенеza-



Реуматоидни артритис -имунопатогенеза-

Запаљење синовијалног ткива (синовитис)

- **пролиферација синовиоцита** и **вилозна хиперплазија**
- **акумулација ћелија запаљења**
Т лимфоцита, В лимфоцита,
макрофага и плазмоцита
- **ослобађање цитокина и протеаза**
- **повећана васкуларизација**
- **само-појачавајући процес**



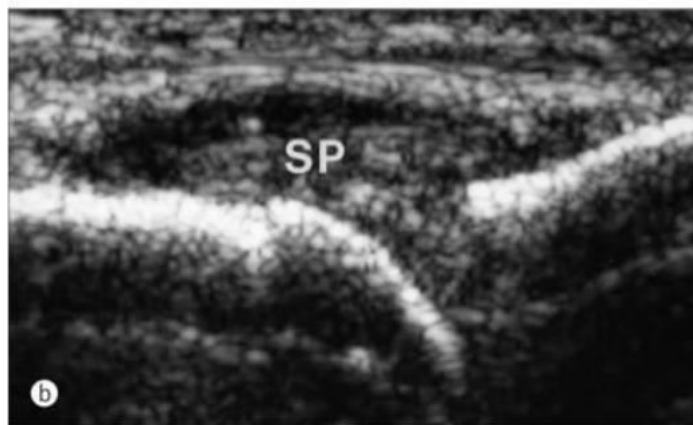
Клиничка слика реуматоидног артритиса

Болест најчешће почиње инфламацијом ситних зглобова шака и стопала и јутарњом укоченошћу. Кожа изнад зглобова је црвена, упаљења, јављају се отоци око зглобова, њихова ограничена покретљивост, бол и губитак функције.

- **У почетку болести:**
 - бол, јутарња укоченост зглобова и оток малих зглобова шака и стопала, настаје постепено
 - полиартикуларни симетрични синовитис
 - општи симптоми - умор, субфебрилне температуре, губитак ТТ

Клиничка слика реуматоидног артритиса

У почетку болести



Клиничка слика реуматоидног артритиса

Прогресију болести карактерише захваћеност већег броја зглобова (чак и већих зглобова: коленског, зглоба рамена, ...) као и деструкција зглобних површина уз појаву деформитета.

- **У каснијем току болести:**
 - захваћени **рамени зглобови, цервикална кичма, лактови, кукови и колена**
 - **деформације и сублуксације зглобова, анкилозе, контрактуре зглобова и инвалидитет**

Клиничка слика реуматоидног артритиса

У каснијем току болести



Екстра-артикуларне (системске) манифестације реуматоидног артритиса

- Руматоидни чворићи **у кожи**
(најчешће локализовани
око олекранона и у пределу
метакарпофалангеалног зглоба)



- Екстраартикуларне манифестације (код серопозитивног артритиса)
 - ✓ серозитис (плеуритис, ендокардитис, перикардитис)
 - ✓ амилоидоза
 - ✓ фиброза у плућима

Domain	Weighted Score
Joint Involvement (0–5)	
1 medium to large joint	0
2–10 medium to large joints	1
1–3 small joints	2
4–10 small joints	3
>10 joints (with at least one small joint)	5
Serology (0–3)	
Neither RF- or ACPAs-positive (\leq ULN)	0
At least one test, low positive titer ($>1 \leq 3 \times$ ULN)	2
At least one test, high positive titer ($>3 \times$ ULN)	3
Duration of Synovitis (0–1)	
<6 weeks	0
≥ 6 weeks	1
Acute-Phase Reactants (0–1)	
Neither ESR or CRP abnormal	0
Abnormal ESR or CRP	1
TOTAL (≥ 6 indicates <i>definite</i> RA):	

Реуматоидни артритис - терапија

-Стандардна терапија: MTX

(Metotrexat), Pronison, NSAID

-Физикална терапија

-У последње време се

експериментално, али и клинички

примењује тзв. „**биолошка терапија**”

која подразумева примену антитела

усмерених против проинфламаторних

citoкина или молекула селективно

експримираних на ефекторским

ћелијама важних у имунопатогенези

реуматоидног артритиса.

Иако су први резултати примене

„биолошке терапије” охрабрујући, овај

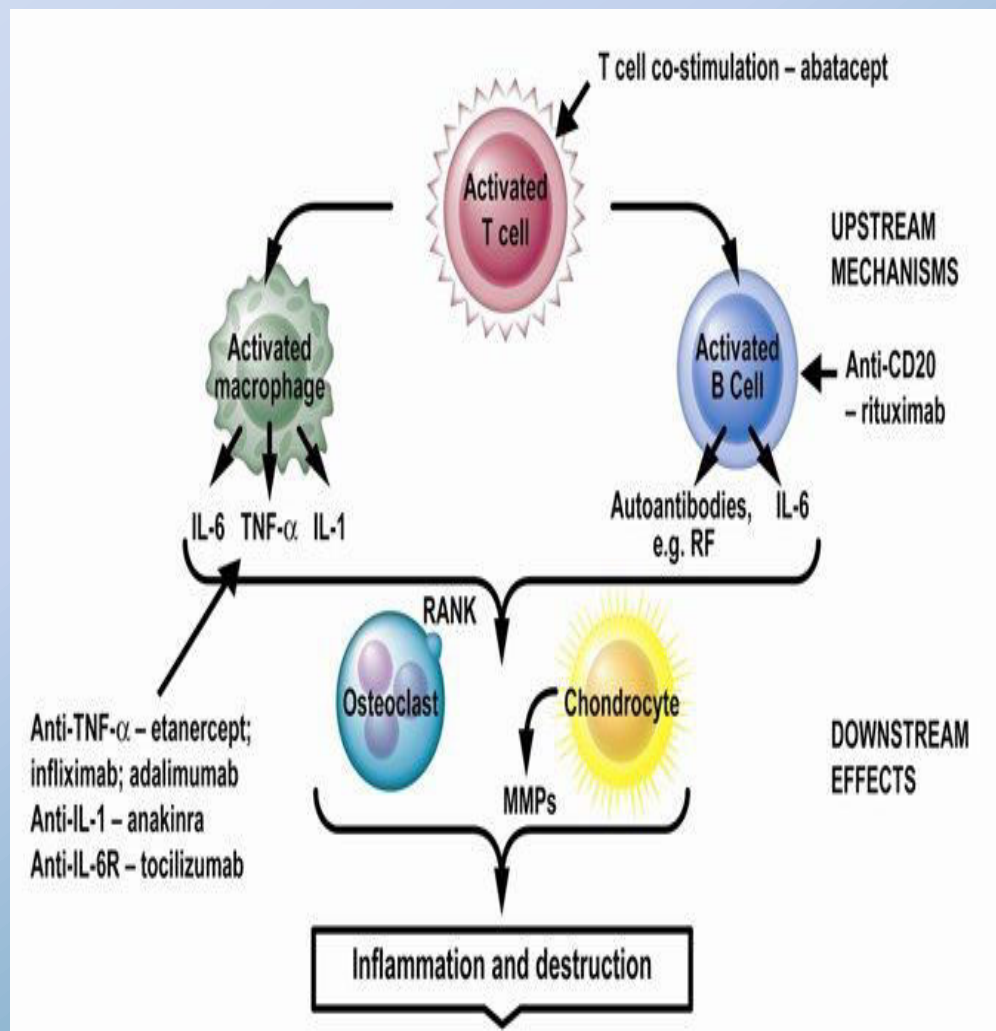
терапијски приступ захтева посебан

опрез како код избора лека, дозе,

нежељених ефеката, тако и због

могућег ефекта наглог прекида

терапије (rebound effect).



Терапија реуматоидног артритиса

Adalimumab је хумано моноклонско антитело које специфично везује цитокин TNF- α и користи се у терапији реуматоидног артритиса

За терапију РА коришћење је одобрено још 2001. године

Јувенилни идиопатски артритис

Јавља код деце млађе од 16 година

Као и реуматоидни артритис и јувенилни артритис може бити серонегативан (RF-) и серопозитиван (RF+) у зависности од присуства RF у серуму.

Непознате етиологије, сматра се да важну улогу има генетска предиспозиција (HLA-DR4, HLA-DR5, HLA-DR8, HLA-B27) и инфективни агенс (непознат)

Посебна форма болести је тзв. „Still”-ова болест (системска болест која се манифестује код старијих пацијената)

Имунопатогенеза је слична имунопатогенези реуматоидног артритиса

Постоје олигоартикуларна и полиартикуларна форма болести:

(1) Олигоартикуларна форма јувенилног артритиса

- До 4 зглоба захваћена инфламацијом
- Најчешће присутна инфламација зглоба ручја или колена
- Iritis и uveitis

(2) Полиартикуларна форма јувенилног артритиса

- Више од 5 инфламираних зглобова
- Најчешће присутна инфламација ситних зглобова шака и стопала
- Ригидитет врата

Серонегативне артропатије

- Хроничне болести непознате етиологије које карактерише: инфламација у пределу **кичме** (припоји мишића, паравертебрално најчешће), инфламација периферних зглобова (чешће унилатерално захваћени велики **зглобови**) и **одсуство реуматоидног фактора** у серуму.
- **Заједничке карактеристике:**
 - **одсуство IgM** реуматоидних фактора у серуму болесника (негативан Waaler-Rose-ов тест)
 - Клиничке и радиолошке промене на **сакроилијачним зглобовима и кичми**
 - **Генетска предиспозиција** (велика заступљеност HLA-B27 и породични карактер болести)
 - Запаљење **периферних зглобова**
 - **Мукокутане промене**
 - **Одсуство реуматоидних чворића**

Серонегативне артропатије

Серонегативни спондилоартритиси

Анкилозирајући спондилитис

Псоријазни артритис



Сакроилиитис

Реактивни артритис
(Reiter-ов синдром)

Ентеропатски артритис
(улцерозни колитис,
Crohn-ова болест)

Анкилозирајући спондилитис

Morbus Bechterew

- **хронично, прогредијентно** обољење непознате етиологије, чешће код **млађих мушкараца** (15-30 година)
- захвата **аксијални скелет**
 - **сакроилијачне зглобове,**
 - зглобове и везивно **ткиво кичменог стуба**
 - **околна везивна влакна** (најчешће припоје тетива за кости)
- Настаје **метаплазија** (замена везивног ткива коштаном ткивом) и карактеристичне **анкилозе** зглобова

Анкилозирајући спондилитис

- ✓ **Етиологија** анкилозирајућег спондилитиса за сада **није тачно утврђена**
- ✓ Због сличности са реактивним артритисом (који настаје код цревних инфекција), сматра се да **ентеробактерије** могу имати улогу у иницијалној фази болести. Поједине студије су указивале на могућност инфекције као „окидача” за настанак ове болести, нарочита пажња била је усмерена ка бактеријама из рода *Bacteroides*
- ✓ У серуму болесника са анкилозирајућим спондилитисом повећана је концентрација **IgA антитела** (која имају важну улогу у мукозном имунитету) и протеина акутне фазе запаљења
- ✓ АПТ мукозног порекла имају значајну улогу у патогенези.

Анкилозирајући спондилитис

- један од **најбољих примера** повезаности болести са генима HLA комплекса (**HLA-B27**)
- Више од **90%** пацијената са анкилозирајућим спондилитисом **има HLA-B27**, али мање од **5%** особа B27+ ће развити анкилозирајући спондилитис
- Сложена болест, **генетску предиспозицију чини више од једног гена**



Патогенеза анкилозирајућег спондилитиса

- **Непотпуно разјашњена**

- Интеракција између **HLA-B27** и одговора **T-лимфоцита**

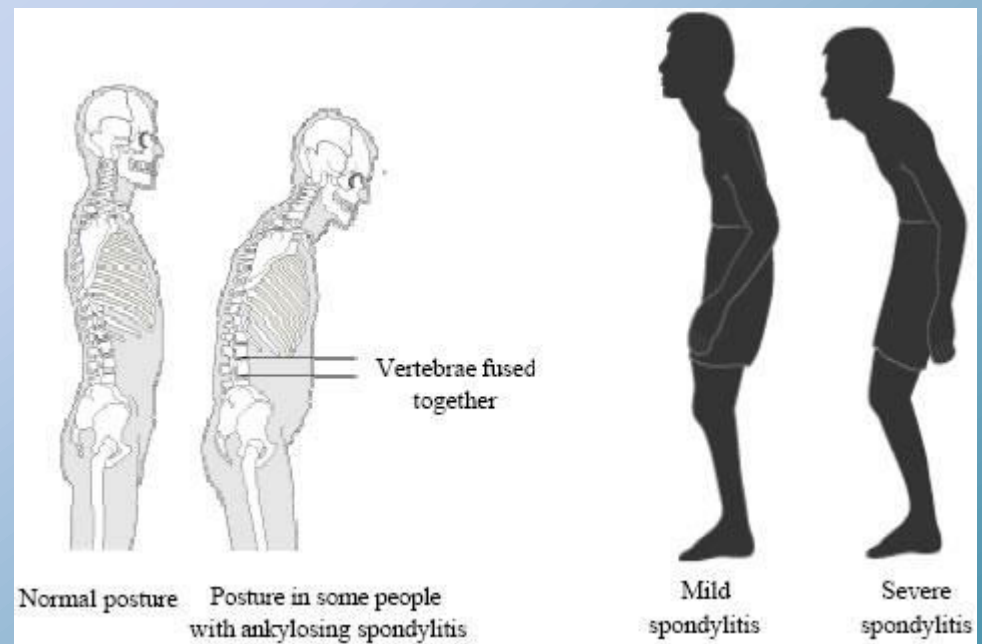
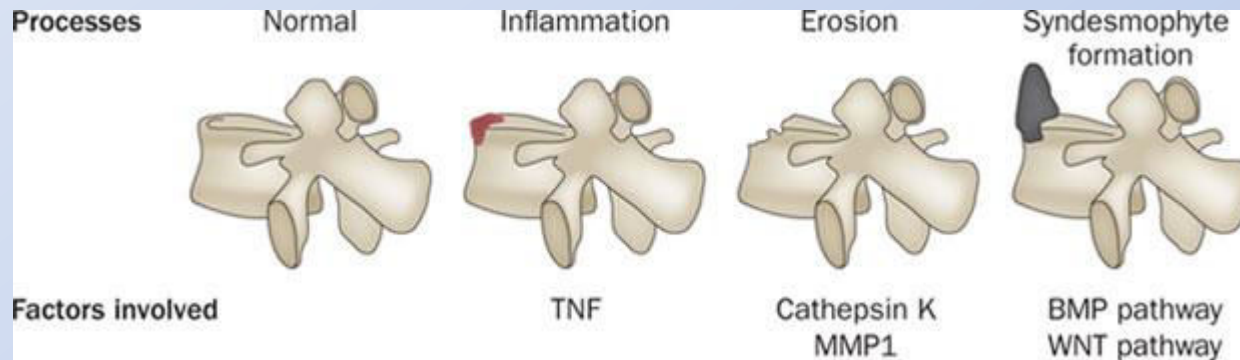
- **Повећана концентрација** T-лимфоцита (Th17), макрофага, DC (CD14-CD16+) и проинфламаторних цитокина (IL-6).

Улога **TNF- α** :

Међу цитокинима, централно место у патогенези ове болести заузима **TNF- α** , одговоран за локалну паравертебралну инфламацију. Након инфламације под дејством матрикс металопротеиназа и катепсина настаје ерозија кости, формирање синдесмофита и „окоштавања” кичменог стуба (доминантно у лумбо-сакралном делу) што узрокује ограничену покретљивост, бол.

- **Инфламаторне реакције** →опредељују болест

Анкилозирајући спондилитис



- Радиографски кичмени стуб има изглед „бамбусовог штапа”

Терапија анкилозирајућег спондилитиса

Secukinumab (Cosentyx) је хумано IgG1к антитело које везује IL-17A и користи се у терапији анкилозирајућег спондилитиса

Коришћење одобрено 2015. год. (за терапију АС од 2016. год.)

Ixekizumab (Taltz) хуманизовано IgG4 моноклонско антитело које специфично веује IL-17A и користи се у терапији анкилозирајућег спондилитиса.

Коришћење одобрено 2016. год. (за терапију АС од 2019. год.)

1. Taltz даје мање нежељених ефеката у односу на Cosentyx.
2. Cosentyx има бржи почетак дејства, али Taltz показује дужу ефикасност

Реактивни артритис

- Јавља се у току **инфекције анатомски удаљене** од зглобне шупљине
- Од почетка инфекције до развоја артритиса **1-3 недеље**
- Из синовијалне течности **не може да се изолује узрочник**, и не реагује на антибиотску терапију
- Реактивни артритис **обухвата**:
 - **Reiter-ов синдром**
 - Артритис код **реуматске грознице**
 - Артритис који се јавља код **бруцелозне инфекције**
 - Артритис код **лајмске болести**

Реактивни артритис

- **Реактивни артритис** (најчешће сакроилиитис) могу изазвати: *Chlamidiae*, *Mycoplasmae*, *Yersiniae*, *Shigellae*, *Salmonellae* и *Helicobacter*
 - Карактерише их **способност преживљавања у инфицираним ћелијама** сисара
- **Особе код којих ће се развити** реактивни артритис имају:
 - **мање дигестивних симптома** у току цревне инфекције,
 - **слабији иницијални IgM** одговор,
 - **снажнији и дуготрајнији IgA и IgG** одговор,
 - већу концентрацију **секреторних IgA антитела** и
 - ослабљен одговор Т лимфоцита на антигене узрочника
 - Постоји **неуобичајено перзистирање хуморалног имунског одговора** на инфективни агенс, уз **ослабљен целуларни имунски одговор** (слаб антибактеријски одговор, много регулаторних Т ћелија и IL-10)

Рајтеров синдром

-Чешће се јавља код мушкараца (3:1) у односу на жене. Чешћи је код мушкараца млађих од 40 година.

-Карактерише га: **артритис** (често унилатералан, најчешће зглоб колена), **неинфективни уретритис и коњуктивитис**. Могу се јавити и бурзитис и тендинитис у пределу Ахилове тетиве, улцерације у усној дупљи и промене на полним органима.

-Најчешће настаје **после урогениталних** или **цревних инфекција** (*Chlamydia trachomatis*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*). код особа које имају HLA-B27 ген, око 75% оболели.

-Иако вијабилних бактерија нема у инфламираном ткиву пацијената оболелих од Рајтеровог синдрома, антигени и ДНК ових бактерија су уочени у инфламраним зглобовима, као и цитотоксични Т лимфоцити специфични за ове антигене. Т ћелијски одговор важан је у патогенези болести.

Псоријазни артритис

- **Артритис** код пацијената са:
 - псоријазом и
 - експресијом HLA-B7 и HLA-B27
- **Патолошке промене** у **кожи** и **зглобовима** су:
 - инфламаторне природе
 - са знацима активације система комплемента
- Присутна су **антинуклеарна антитела** и антитела на кератин и цитокератин-18

Ентеропатски артритис

- Код **инфламаторних болести црева** (Crohn-ове болести и улцерозног колитиса)
- Експресија HLA-B27 гена, периферни артритис
- **Дигестивне тегобе нису у корелацији** са зглобним променама
- Најчешће зглобне промене су **спондилоартропатије**
- **Тачна патогенеза** зглобних промена **није позната**, сматра се да:
 - инфекција може **повећати пропустљивост у интестиналном тракту** за стране антигене
 - **циркулишући имунски комплекси** формирани током имунског одговора на адсорбоване антигене могу да се таложе у зглобовима и индукују настанак артритиса

Системски еритемски лупус

Системски еритемски лупус

(прототип системске аутоимунске болести)

- Системско аутоимунско обољење нејасне етиологије које захвата већи број органских система
- Потенцијално захвата **сва ткива и органе** (“велики имитатор”)
- Имуносеролошки налаз **бројних аутоантитела**
(антинуклеарна и друга)
- **Патогенетски механизми:**
 - Аутоимунски посредована **инфламација**
 - **Орган специфична** оштећења
 - **Орган неспецифична** имунски комплекси
 - Разна **васкуларна оштећења**

Епидемиологија системског еритемског лупуса

- Однос оболелих **жена** и мушкараца 9 : 1
- углавном болест младих жена, најчешће између **15 и 40 године живота**
- **Почетак болести** у млађем животном добу:
 - **тежа клиничка слика** и
 - **прогресивнији ток** болести
- Болест се може јавити код два или више чланова породице, што указује на **генетску предиспозицију**
- Код оболелих или чланова њихове породице могу постојати **и друге аутоимунске болести**

Генетска предиспозиција

- HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DR25, C4A локус („null alleles)-HLA III регион
- мутације гена за молекуле одговорне за спровођење сигнала са рецептора до једра, односно за унутарћелијску сигнализацију: IRF5, STAT4, BLK киназа
- C1q, C2, C4 дефицијенција (поремећај уклањања имуних комплекса)
- FcγRIIb дефицијенција (активација В лимф., макрофага, дендритичних ћелија)
- CTLA-4 дефицијенција (поремећена функција Tregs)
- Естроген – ↑ В пролиферације и секреције антитела. Показано на експерименталним моделима да блокада естрогена узрокује побољшање, а апликација естрогена изазива егзацербацију болести

Фактори спољашње средине

- UV зраци (ДНК оштећење и апоптоза кератиноцита и експресија аутоантигена тзв. Ro, La антигени)
- Вируси - Epstein-Barr virus (EBV)???
- Бактерије ???
- Лековима индукован SLE (procainamid, hydrazin, phenitoin....)

Хипотезе које указују на могући узрок настанка системског лупуса

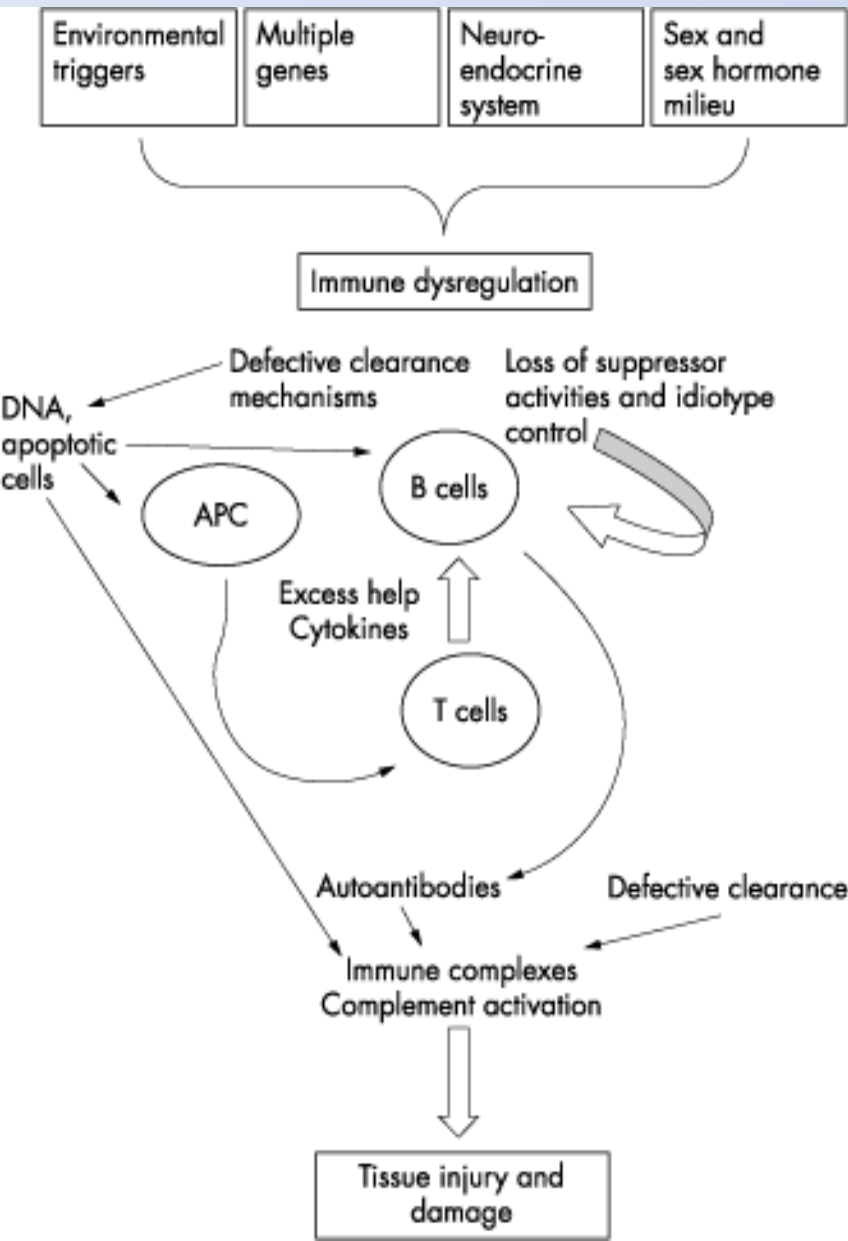
Постоје две хипотезе које указују на могући узрок настанка системског лупуса:

- (1) Поремећај уклањања апоптотично измењених ћелија као важан механизам у настанку системског лупуса „**хипотеза чишћења**”

Наследна или стечена дефицијенција C1q и C4 протеина, који се везују за апоптотичне ћелије и важни су у процесу њиховог уклањања, узрокује настанак системског лупуса. Уз то, и **дефицијенција пентаксина** (Ц реактивног протеина и серумског амилоид П протеина) који се везују за ДНК фрагменте или друге компоненте нуклеозома, такође узрокује појаву симптома карактеристичних за системски лупус.

Неуспешно уклањање апоптотичних ћелија (услед дефицијенције пентаксина и протеина система комплемент) омогућава презентацију аутоантигена из апоптотичних ћелија аутореактивним В и Т лимфоцитима. Иначе, ови аутоантигени се нормално деградирају унутар ћелије. Али, током настанка лупуса они се јављају на површини апоптотичних телашаца и постају видљиви аутореактивним В и Т лимфоцитима као и ћелијама неспецифичне имуности

Дефект у уклањању апоптотичних ћелија



Апоптотичне ћелије представљају одличан извор аутоантигена. Неуклоњене апоптотичне ћелије су присутне у герминативним центрима, због чега се развија аутоимунско обољење.

1. Аутоантигени активирају систем комплемента
2. FDC (приказују аутоантигене В лимфоцитима)
3. Поремећај Т лимфоцитне толеранције, због поремећаја фагоцитозе

■ Дисбаланс \downarrow IL-12 / IL-10 \uparrow

\uparrow IL-10 \uparrow аутоантитела

\uparrow IL-12 \downarrow аутоантитела

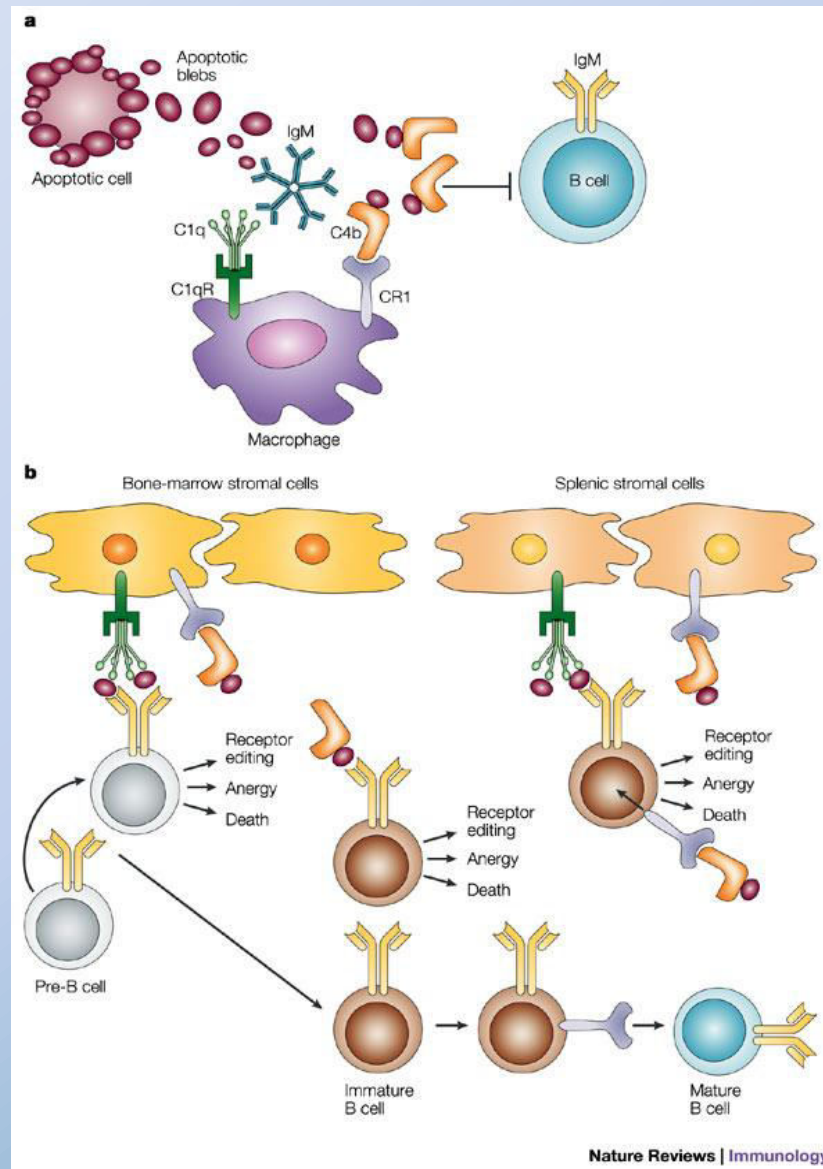
Хипотезе које указују на могући узрок настанка системског лупуса

(2) Поремећај у процесу сазревања В лимфоцита „хипотеза толеранције”

Током сазревања В лимфоцита, стромалне ћелије костне сржи презентују аутоантигене посредством C1q и C4 протеина. Незрели В лимфоцити који јаким афинитетом препознају сопствене антигене мењају рецептор („*receptor editing*”), па ако поново јаким афинитетом препознају аутоантигене умиру апоптозом. У условима дефицијенције C1q и C4 протеина механизам презентација аутоантигена је поремећен што узрокује спречавање делеције клонова аутореактивних В лимфоцита.

Исти механизам може бити одговоран и за поремећај у процесу периферне толеранције В лимфоцита (онемогућена презентација аутоантигена на стромалним ћелијама слезине услед дефицијенције C1q и C4 протеина).

Хипотезе а) „чишћења” и б) „толеранције”



Значај вирусне инфекције у настанку системског лупуса

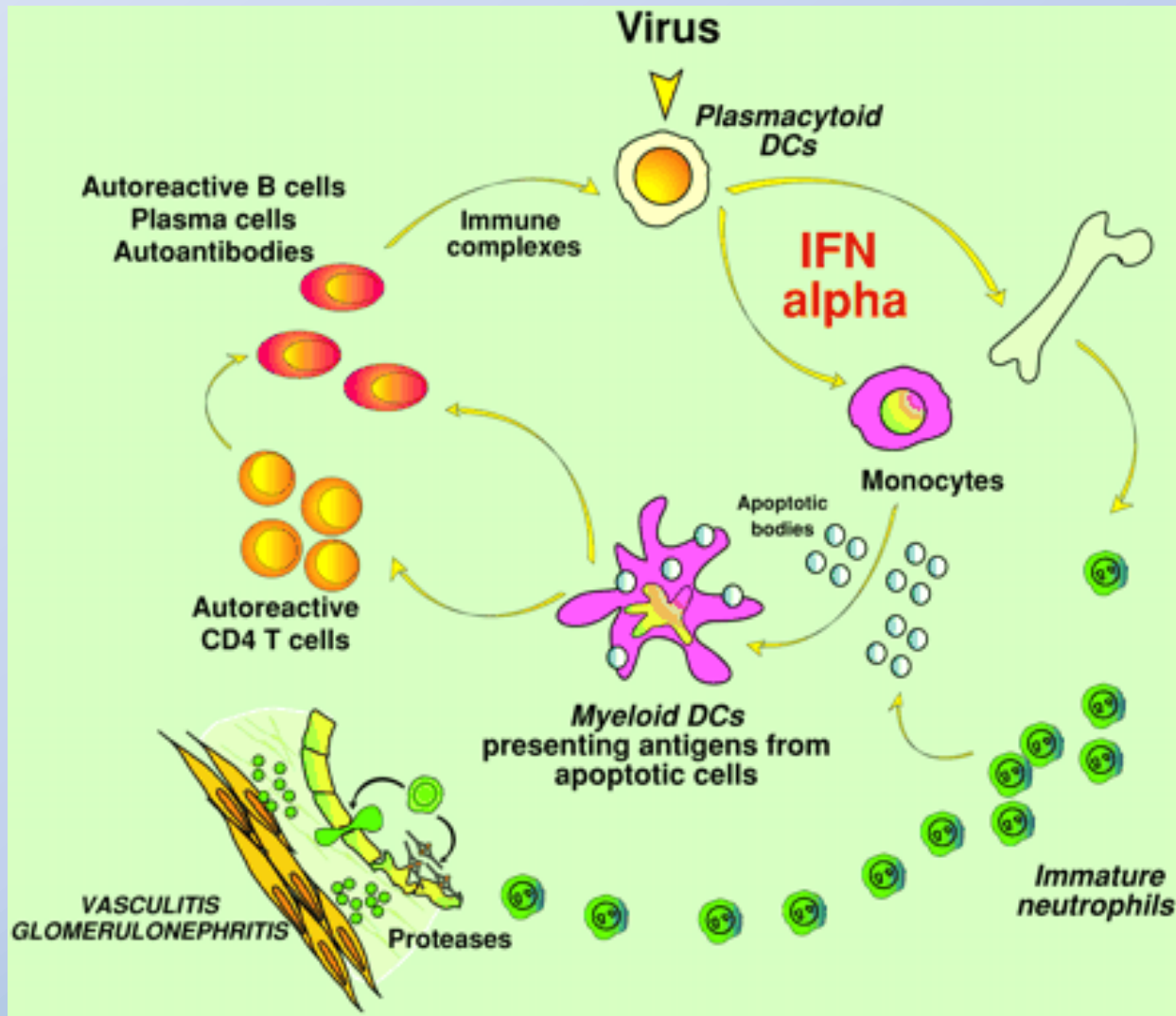
Постоји хипотеза која указује на значај (за сада непознате) вирусне инфекције у настанку системског лупуса.

Вирус препознају **плазмацитоидне дендритичне ћелије**, ове ћелије се активирају продукују IFN- α под чијим утицајем се у костној сржи убрзано синтетишу полиморфонуклеари и мобилишу се незреле форме неутрофила.

Уз то, **мијелоидне дендритичне ћелије** препознају аутоантигене из апоптотичних телашаца, обрађују их и презентују аутореактивним В и Т лимфоцитима. Аутореактивни В лимфоцити продукују аутоантитела која се везују за аутоантигене формирајући имунске комплексе.

Хемокини на место инфламације привлаче леукоците „мобилисане“ из костне сржи.

Значај вирусне инфекције у настанку системског лупуса



Системски еритемски лупус

имунопатогенеза

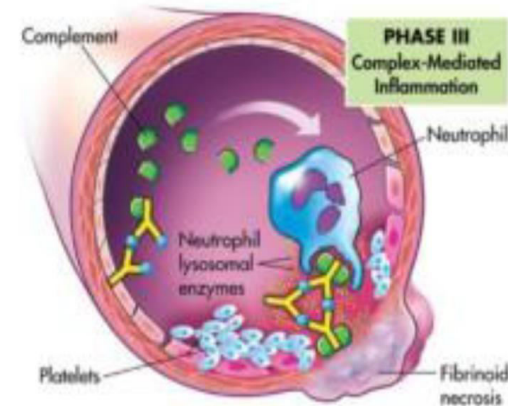
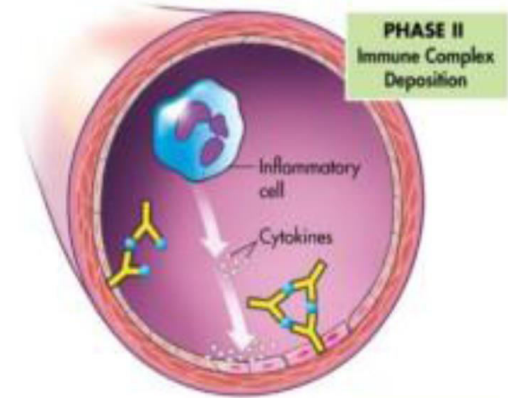
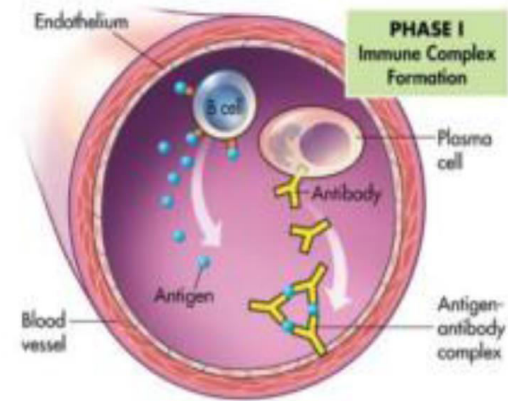
У имунопатогенези системског лупуса централно место заузима присуство анти-нуклеарних антитела, формирање и депозиција имунских комплекса.

Механизми другог и трећег типа преосетљивости најодговорнији су за патолошке промене у системског лупусу. Аутоантигене препознају аутореактивни В лимфоцити, презентују антигене Т лимфоцитима, пролиферишу, „мењају класе” антитела. Аутоантитела препознају аутоантигене и формирају имунске комплексе. Имунски комплекси депонују се у зиду малих и средњих крвних судова, као и на местима филтрације (бубрег, синовија зглобова) активира се систем комплемента, а преко Fc рецептори мастоцити, неутрофили, макрофаги.

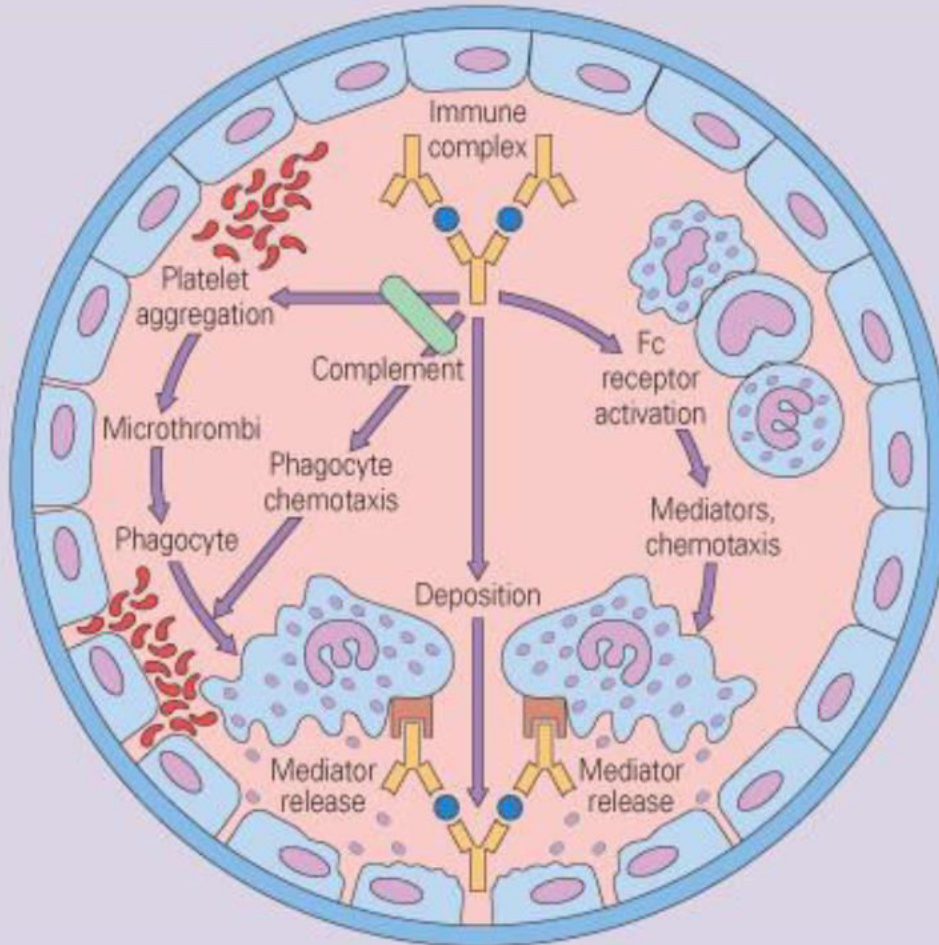
Присуство бројних анти-нуклеарних антитела указује на **неспецифичну поликлоналну активацију В лимфоцита**. Аутоантитела су усмерена углавном против молекула одговорних за транскрипцију и транслацију и показују све већи афинитет како болест напредује што указује на перзистентно присуство антигена. Поједине студије указују да је **нуклеозом**, који садржи ДНК и хистоне, прва и „главна” мета ауто-антитела која се по мишљењу бројних аутора стварају неколико година пре појаве првих симптома.

III тип преосетљивости

- Имунски комплекси (IC) садрже **катјонске антигене** који се везују за негативно наелектрисане компоненте базалне мембране крвних судова и гломерула бубрега.
- IC активирају **мастоците и базофиле**, ослобађање вазоактивни медијатора, пермеабилност крвних судова и таложење IC.
- IC, преко Fc рецептора, **активирају систем комплемента и неутрофиле и макрофаге**. Ове ћелије продукују про-инфламаторне цитокине и хемокине и настаје запаљење и оштећење ткива. Ослобађање **слободних кисеоничних радикала, лизозомалних ензима и хемотактичних супстанци** из перманентно активираних ћелија узрокује оштећење зида крвних судова, следствена агрегација тромбоцита, и ткива.
- Масовна депозиција IC** и њихово неуклањање, може узроковати облитерацију и обструкцију лумена крвног суда, што резултира исхемијом ткива и органа.



IMMUNE COMPLEX ACTIVATION OF INFLAMMATION



© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)

Имунски комплекси

активирају комплемент

Ослобађају се **фрагменти C3a и C5a**

Фрагменти комплемента **привлаче инфламаторне ћелије**

Из инфламаторних ћелија се ослобађају **медијатори запаљења** и ензими (фрустрирана фагоцитоза)

Оштећују се ендотелне ћелије у зиду крвног суда, **појачава се запаљење и настаје агрегација тромбоцита**

Почетак болести

моносистемски

**Захватање једног
система**

- Плеуритис/перикардитис
- Тромбоцитопенија
- Аутоимунска хемолизна анемија
- Нефритис

мултисистемски

**Више система
истовремено**

- Зглобови, кожа, серозе, хематолошки знаци, нефритис, ЦНС

Аутоантитела код пацијената оболелих од SLE

✓ Антинуклеарна антитела (ANA) – нису специфична за SLE

Anti-dsDNA – специфична за ренални нефритис

Anti-RNP (ribonucleoprotein)

Anti-SSA; Anti-SSB (срећу се и код Сјогрен Sy)

Anti-Jo1 (срећу се и код Полимиозитиса)

Anti-Scl70 (срећу се и код Склеродерме)

Anti-centromerna (срећу се и код Склеродерме)

✓ Антиеритроцитна и антитромбоцитна антитела

✓ Антифосфолипидна антитела

✓ Антицитоплазматска антитела

Анти-митохондријална

Анти-рибозомална

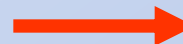
Анти-лизозомална

Клиничка слика SLE

Кожне промене

Акутни:

Еритематозни раш („лептир”) – нема ожиљка
честа појава системских манифестација болести



Хронични:

Дискоидне лезије – формирање ожиљка
5% појаве системских манифестација болести



Алопеција



Мукокутане улцерације
(орална и генитална мукоза)



Клиничка слика SLE

Васкулитис

Често инфламација у пределу *a. centralis retinae* што може узроковати слепилом на том оку

Церебро-васкуларни поремећаји

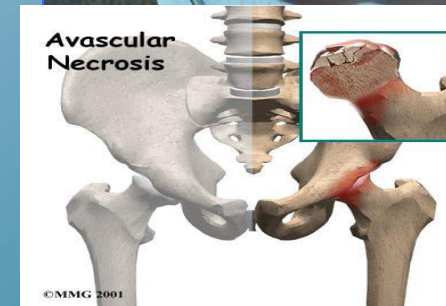
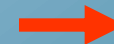
Секундарни Raynaud (Рејноов) феномен: услед поремећаја периферне васкуларизације



Промене на ноктима



Аваскуларна некроза кости



Клиничка слика SLE

Локомоторни систем

- Артралгије и Артритиси

- Углавном је присутан бол
- углавном су захваћени мали зглобови руку
- симетричано
- ретко се развијају деформитети

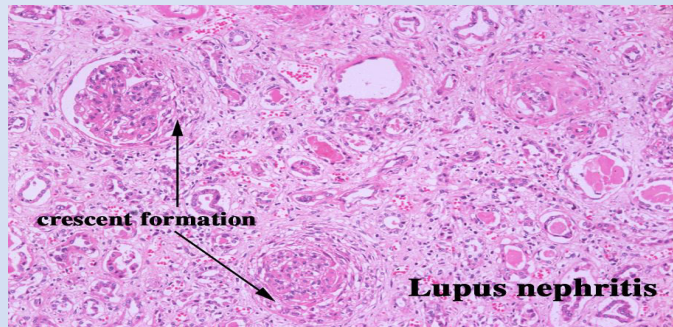


- Мијалгије и миозитиси

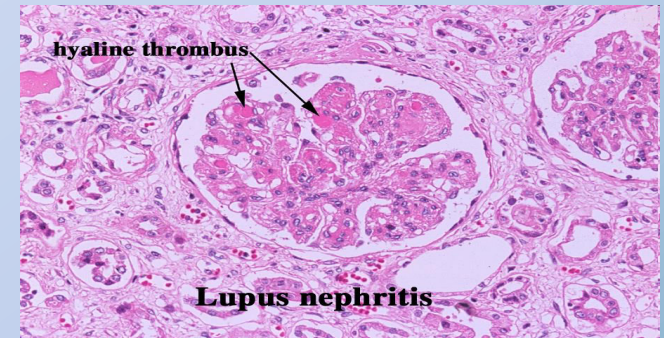
- генерализовани

Lupus nephritis

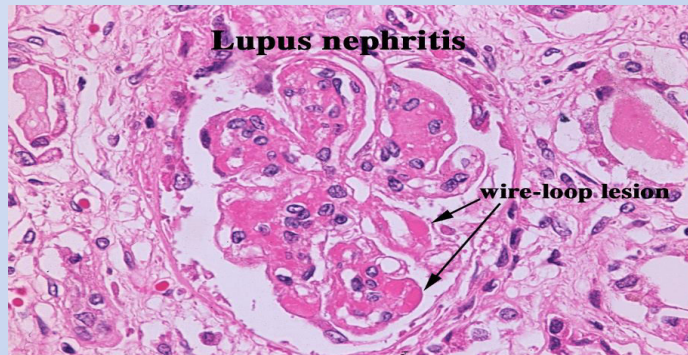
1. *Mesangial glomerulonephritis*



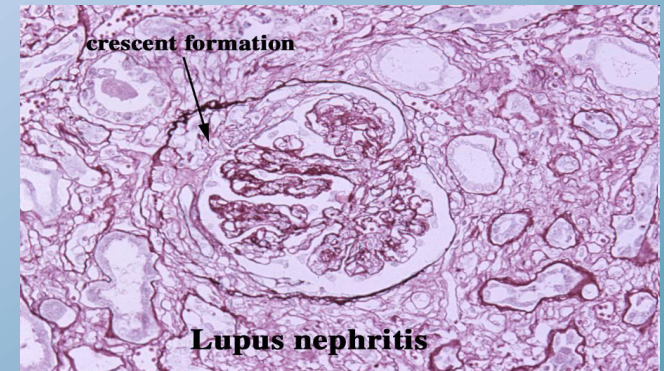
2. *Focal glomerulonephritis*



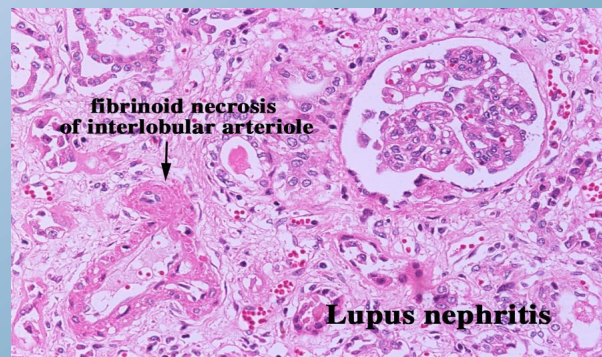
3. *Diffuse proliferative glomerulonephritis*



4. *Membranous glomerulonephritis*



5. *Sclerosing glomerulonephritis*



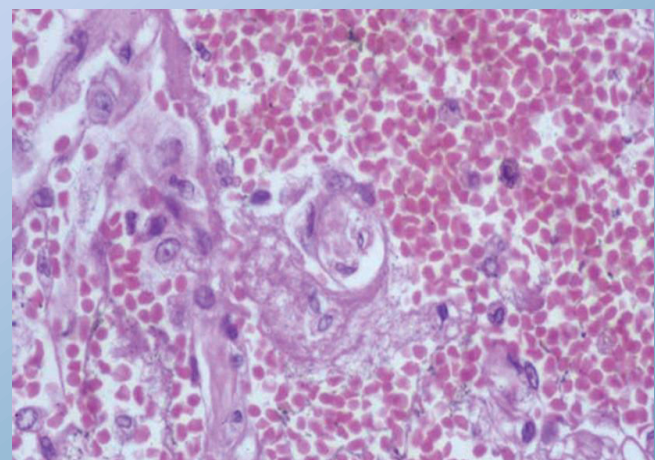
Клиничка слика SLE

Нервни систем

Промене понашања
Депресија
Конвулзије
Главобоље
Периферни неуритис

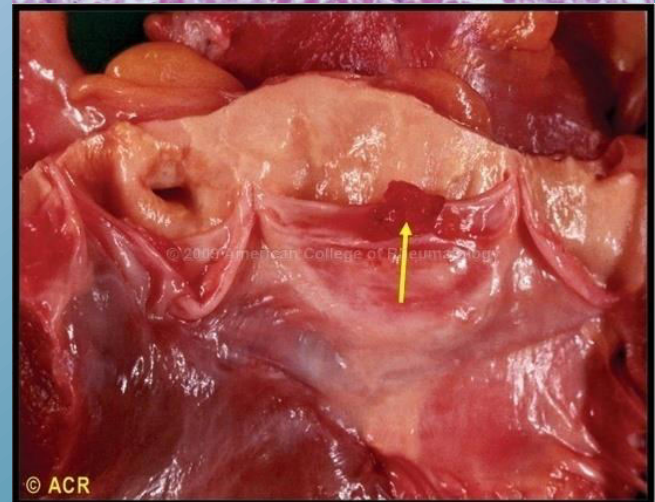
Респираторни систем

Плеуритис
Алвеоларне хеморагије



Кардиоваскуларни систем

Миокардитис
Libman-Sacks ендокардитис (веруке на валвулама)
Аритмија
Инфаркт - атеросклероза



Гастроинтестинални систем

Услед васкулитиса:
Дисфагија, абдоминални бол, дијареја, хеморагије

Клинички спектар SLE



Лакши облици

- кожа, зглобови, серозе

Тежи облици

- нефритис
- лупус CNS
- Тешки хематолошки поремећаји

ДИЈАГНОЗА SLE

Клиничка слика

Да би се поставила дијагноза системског еритемског лупуса неопходно је да се код пацијента уочи **најмање 4 од наведених симптома или знака:**

- Тачкасти раш на кожи
- Дискоидни раш на кожи
- Фотосензитивност
- Улцерације у усној дупљи
- Неерозовни артритис
- Серозитис (плеуритис/ перикардитис)
- Поремећај функције бубрега
- Поремећај функције ЦНС-а
- Хемолитичка анемија/ леукопенија/ лимфопенија/ тромбоцитопенија
- Антинуклеарна/ Anti-dsDNA/ антифосфолипидна/ антицитоплазматска антитела

ДИЈАГНОЗА SLE

■ Лабораторијски налаз

- Антинуклеарна антитела (ANA) – 98% оболелих
IgG/IgM однос ↑ 0,8 нефритис; ↓ 0,8 оштећење коже
LBT (lupus band test) - дермоепидермални спој
- Нормоцитна, нормохромна анемија
- Леукопенија $<4.0 \times 10^9/l$
- Тромбоцитопенија $<100 \times 10^9/l$
- Висока седиментација
- Хематурија, протеинурија
- Налаз еритроцита и леукоцита у мокраћи

Антинуклеарна антитела (ANA)

- Антинуклеарна антитела (ANA) су управљена према различитим једарним антигенима која се могу детектовати у серуму болесника са реуматским и нереуматским болестима, као и код здравих особа
- Детекција и карактеризација ANA- индиректна имунофлуоресценција (IIF), ензимски имуноесеј (ELISA), имуноблот
- Имунофлуоресцентна микроскопија на хуманој епителијалној ћелијској линији (HEP-2) се користи за иницијални скрининг
- Резултати теста-позитиван или негативан, титар

ANA

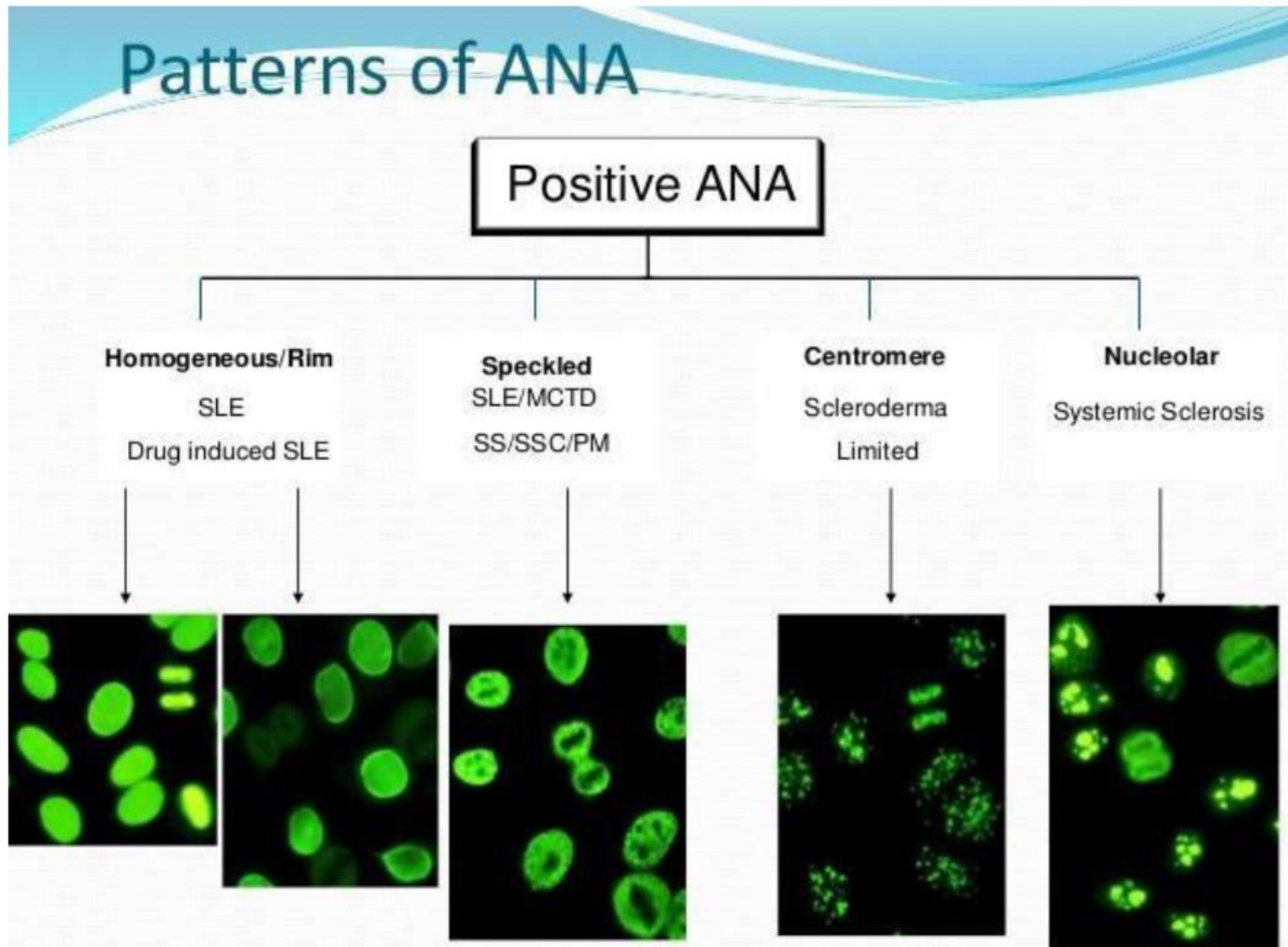
Типови једарне имунофлуоресценције

Tip fluorescencije jedra	Antigen odgovoran za tip fluorescencije
Homogeni	DNP, histoni, DNK
Ivični	dsDNK
Tačkasti	Sm (Smith), U1 RNP, SS-A(Ro), SS-B(La), Jo-1, Scl-70
Nukleolusni	PM-Scl, fibrilarin, U3RNP, RNK polimeraza I, NOR-90

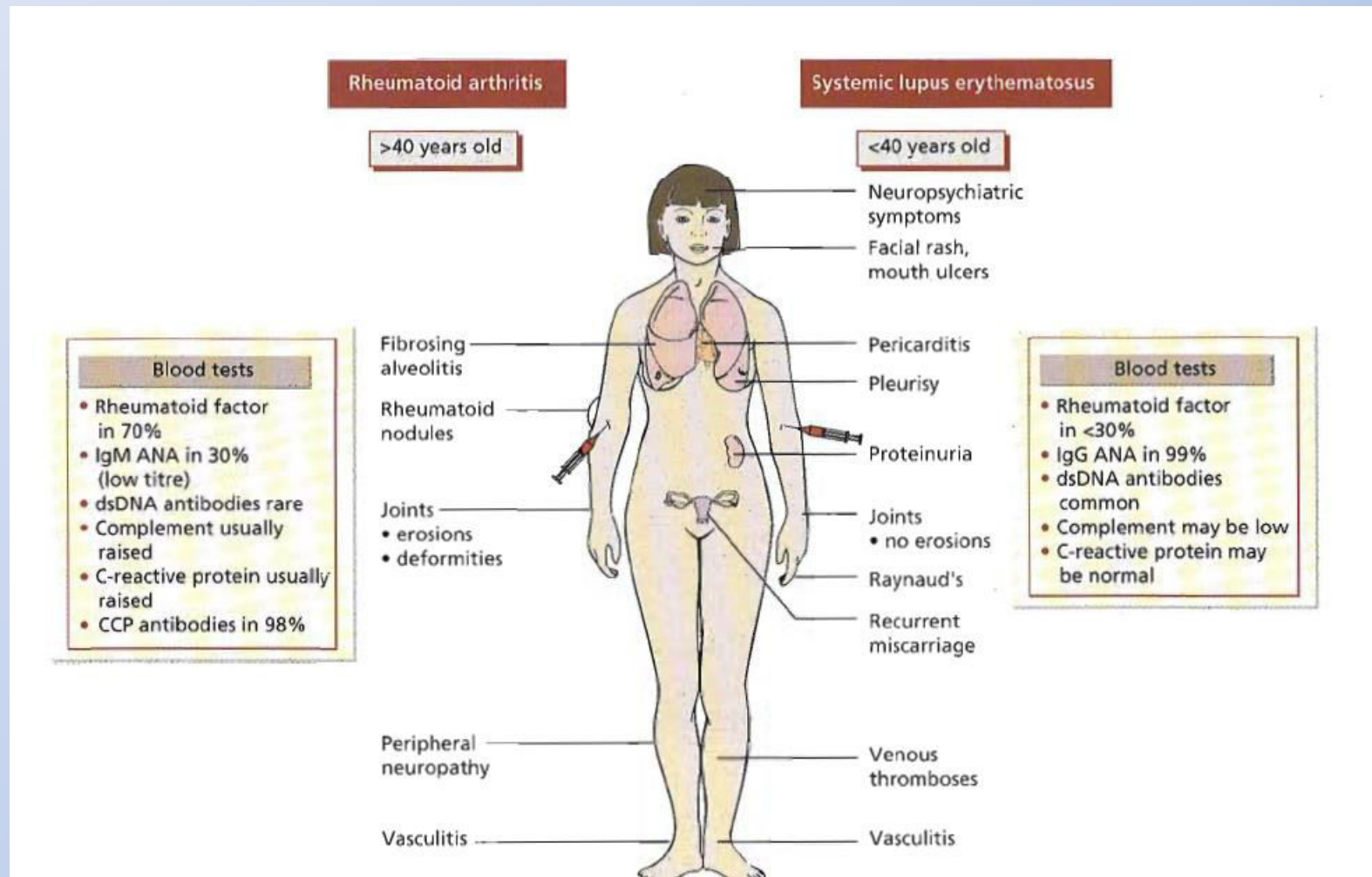
АНТИГЕН/тип имунофлуоресценце	БОЛЕСТИ
ХОМОГЕНИ	
histoni	СЛЕ (50-80%) Лековима индуковани СЛЕ (95%) РА (15-50%)
ПЕРИФЕРНИ (ИВИЧНИ)	
dsDNA	СЛЕ (60-90%)
МРЉАСТИ	
U1-nRNP	МБВТ (95-100%), СЛЕ (15-40%)
Scl-70	Системска склероза (дифузна форма) (25%-75%)
Sm	СЛЕ (5%-40%)
SS-A (Ro)	Sjögren-ов синдром (40%-95%) СЛЕ (20%-60%), неонатални лупус (100%)
SS-B (La)	Sjögren-ов синдром (40%-95%) СЛЕ (10-20%)
НУКЛЕОЛАРНИ	
Nukleolarna RNA, RNA polimeraza 1	Системска склероза-дифузна форма (4%)
PM-Scl (PM1)	Поли/дерматомиозитис (50-70%)
ЦЕНТРОМЕРНИ	
CENP	Системска склероза-ограничена форма (80-95%)

ANA

Типови једарне имунофлуоресценције



Значајне разлике за дијагнозу реуматоидног артритиса и системског еритемског лупуса



Терапија SLE

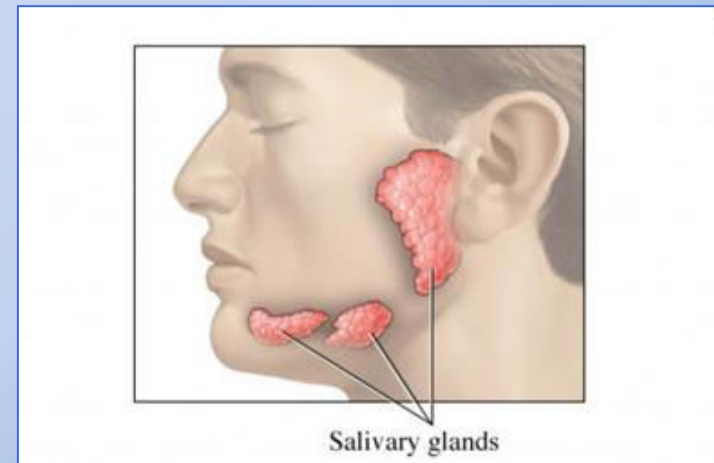
- Анти-маларици (Chloroquine, Hydrochloroquine)
Кожне и мишићне промене
- NSAID (артритис)
Кожне и коштано-мишићне промене
- Кортикостероиди:
 - > 0,5 mg/kg/d бубрежне и хематолошке промене, ЦНС, васкулитис
 - < 0,5 mg/kg/d хематолошке, кожне и коштано-мишићне промене
- Имуносупресиви
(Cyclophosphamide, Methotrexate (MTX), Azathioprine)
бубрежне промене, ЦНС, васкулитис

Терапија SLE

Belimumab је хумано моноклонско антитело које специфично веује фактор активације Б лимфоцита (BAFF од енг. B-cell activating factor) и користи се у терапији системског еритемског лупуса. За терапију SLE је одобрено 2011. године

Сјогренов синдром

Хронично аутоимунско обољење коју карактерише инфламација епителног ткива са израженим поремећајима секреције сузних и пљувачних жлезди услед лимфоцитне инфилтрације и деструкције њиховог паренхима (**аутоимунска егзокринопатија**)



■ Жене : мушкарци - 9:1

Жене 30-50 година

- 30% са RA (секундарни Сјогренов синдром)
- 15% са SLE, PSS (прогресивна системска склероза) и PNH (примарни билијарни холангитис (секундарни Сјогренов синдром))

■ **Примарни** Сјогренов синдром
(**sicca синдром**, *kertoconjunctivitis sicca*)

■ **Секундарни** Сјогренов синдром (**sicca комплекс**, удружен са другим аутоимунским болестима односно са другим СБВТ)



Генетска предиспозиција и фактори спољашње средине

- Гени за: HLA-DR3, HLA-DQ2, IRF5

- Вируси

- Херпес вируси ???

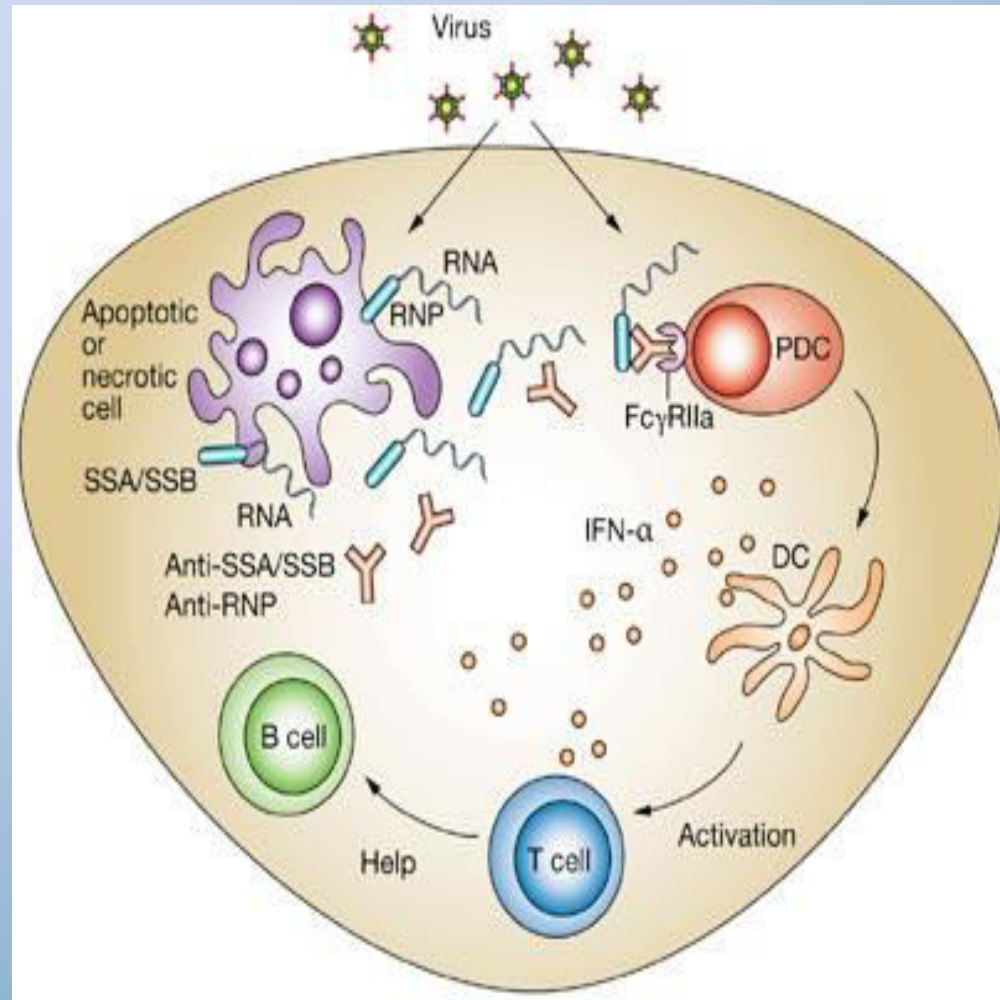
- *Coxsackie* вирус ???

- Бактерије

- *H. pylori* ???

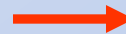
Патогенеза

Вирус препознаје плазмацитоидне дендритичне ћелије, активирају се и продукују IFN- α који узрокује апоптозу епителних ћелија сузних и пљувачних жлезди. На апоптотским телашцима експримирани су Ro/SSA, La/SSB антигени и рибонуклеопротеин. Дендритичне ћелије преузимају апоптотска телашца и активирају CD4+Th1 лимфоците који активирају B лимфоците специфичне за SS/A, SS/B антигене и рибонуклеопротеин и продукују аутоантитела на ове антигене. Аутоантитела се везују за антигене, формирају имунске комплексе које Fc γ RIIa рецепторима препознају плазмацитоидне дендритичне ћелије и као одговор додатно продукују IFN- α што формира „зачарани круг”.



Патогенеза

- Лимфоцитна инфилтрација (доминантно Т лимфоцити) егзокриног и епителног ткива (смањена апоптоза Т лимфоцита)



- Доминантан Th1 имунски одговор



- Повећана пролиферација, диференцијација и хипереактивност В лимфоцита
 - anti-SSA антитела
 - anti-SSB антитела
 - anti-M3R антитела – блокада секреције продуката егзокриних ткива

Клиничка слика

■ Xerostomia

Сувоћа усне дупље, отежано гутање,
сув и избраздан језик, каријес



■ Keratoconjunctivitis sicca

Фотофобија, пецкање ока
Ширмеров тест (< 5mm за 5 min.)



■ Увећање пљувачних жлезда

(паротидних или субмандибуларних)

■ Периферна неуропатија, повремене епистаксе, дисфонија, трахеобронхитис, пнеумонија

Системске манифестације Сјогреновог синдрома

- Артралгије/артритис
- Температура (субфебрилна)
- Малаксалост
- Раунауд-ов феномен
- Васкулитис - кожа, плућа (интерстицијски пнеумонитис), бубрези (интерстицијски нефритис), GIT, CNS
- Рецидивирајуће уртикарије, нодозни еритем, улцерације на кожи
- Mononeuritis multiplex
- Депресија

Аутоантитела код Сјогреновог синдрома

- ANA
- RF (90%)
- антитела специфична за два антигена који се могу екстраховати из једра (енгл. extractable nuclear antigens):
 - анти Ro/SSA (50-90%)
 - анти La/SSB (50-90%)
- Орган специфична антитела

Дијагностички критеријуми за Сјогренов синдром

1. Симптоми сувоће очију
2. Симптоми сувоће уста
3. Позитиван Schirmer или Rose-Bengal тест
4. Патолошки налаз сцинтиграфије или сијалологије
5. Патохистологија биопсије пљувачних жлезда
6. Позитивна anti-Ro/SSA или anti-La/SSB антитела

Kriterijumi Evropske studijske grupe 1993.

Терапија

- Одржавање хигијене усне дупље
- Употреба вештачких суза
- NSAID
- У узнапредовалој болести:
 - Кортикостероиди
 - Имуносупресиви
 - Azathioprine
 - MTX
 - **IFN- α** (\downarrow xerostomia)



Системска склероза (склеродермија/склеродерма)

Системска склероза

СС

Хронична мултисистемска инфламаторна (аутоимунска) болест нејасне етиологије, коју карактерише **прогресивна фиброза коже и висцералних органа** и **функционални и структурни поремећаји малих крвних судова.**

Жене : мушкарци - 4:1

Генетска предиспозиција и утицај спољашњих фактора доприносе губитку ауто толеранције

Генетска предиспозиција и фактори спољашње средине

■ Још није потврђена јасна повезаност одређених HLA гена и СС.

■ Гени за: IRF5, IL-23R...

■ Вируси

- cytomegalovirus (CMV)???
- parvovirus B19 ???

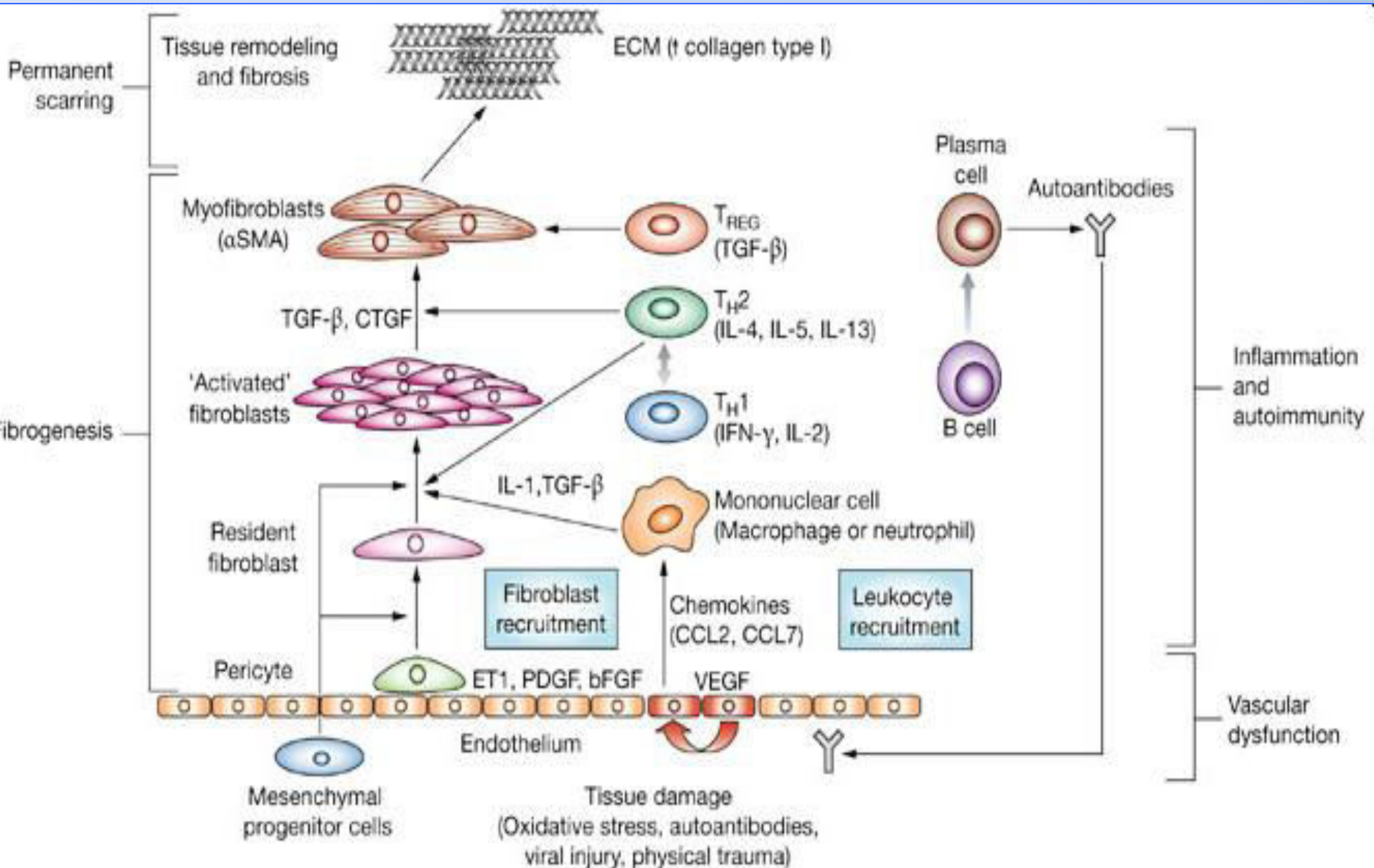
■ Органски растварачи, исхрана (уља), силицијум (импланти), лекови (блеомицин....)

Патогенеза системске склерозе

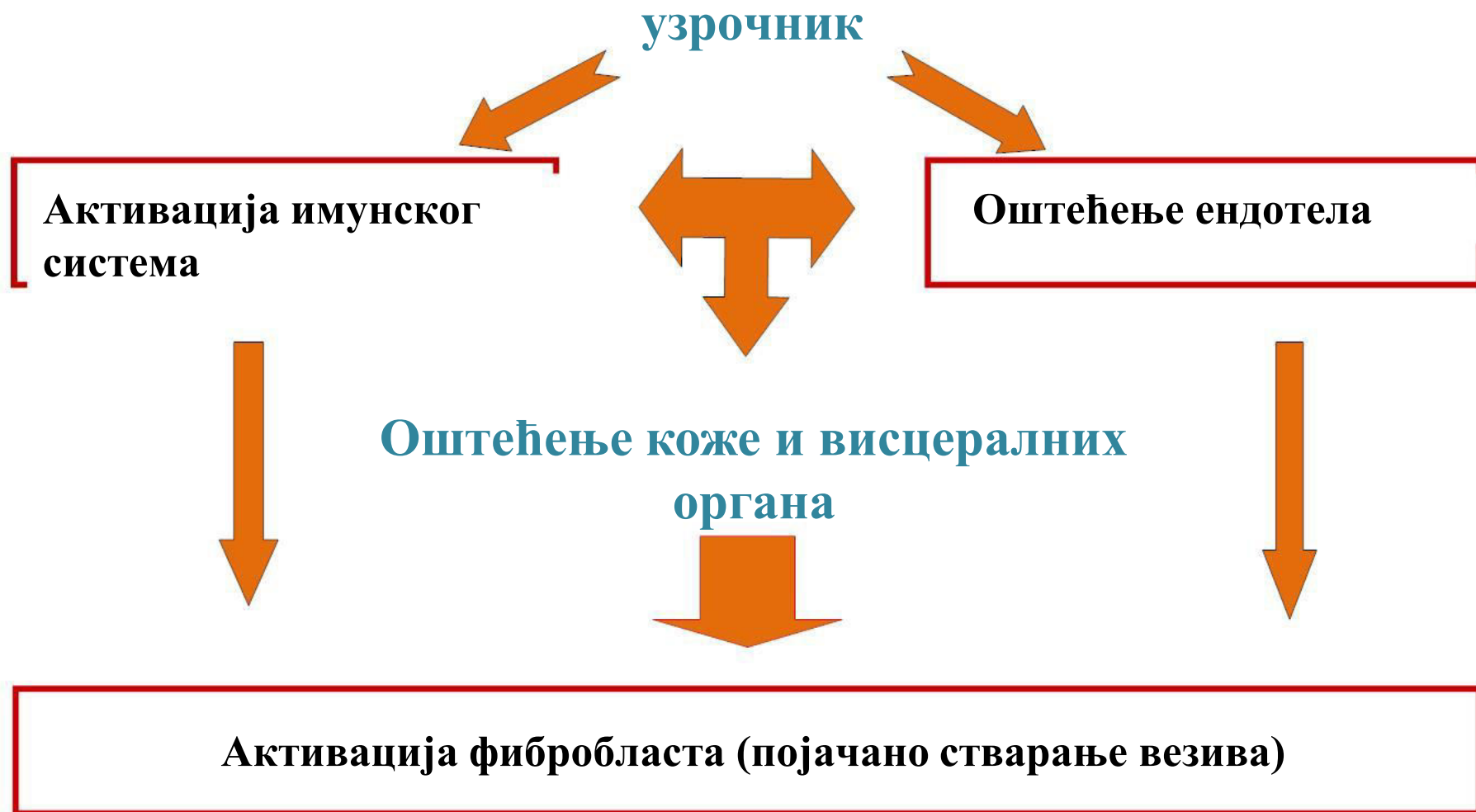
- ✓ У имунопатогенези склеродерме важну улогу имају **CD4+Th2** лимфоцити, **макрофаги и фибробласти**. Васкуларно оштећење (вируси, механичко оштећење, лекови) покреће развој СС. Након оштећења ендотела, на месту повреде су присутни леукоцити и ћелије које учествују у репарацији (ћелије мезенхималне лозе: перицити и резидентни фибробласти).
- ✓ Покреће се **активација и пролиферација фибробласта** услед цитокина (IL-1, TGF- β) које продукују макрофаги, CD4+Th2 лимфоцити. Уз то, аутореактивни В лимфоцити се такође активирају и продукују аутоантитела (антинуклеарна антитела, анти-центромерна антитела (локализована форма), антитела на топоизомеразу, anti Scl70 антитела (системска болест).
- ✓ Активирани фибробласти се под утицајем TGF- β и CTGF диференцирају у **миофибробласте**. Продукује се велика количина колагена тип 1 и 3 који се депонује у ткиву узроковајући фиброзу.

У кожи се налазе инфилтрати меморијских CD4+ Т лимфоцита (Th1, Th2, Th17)

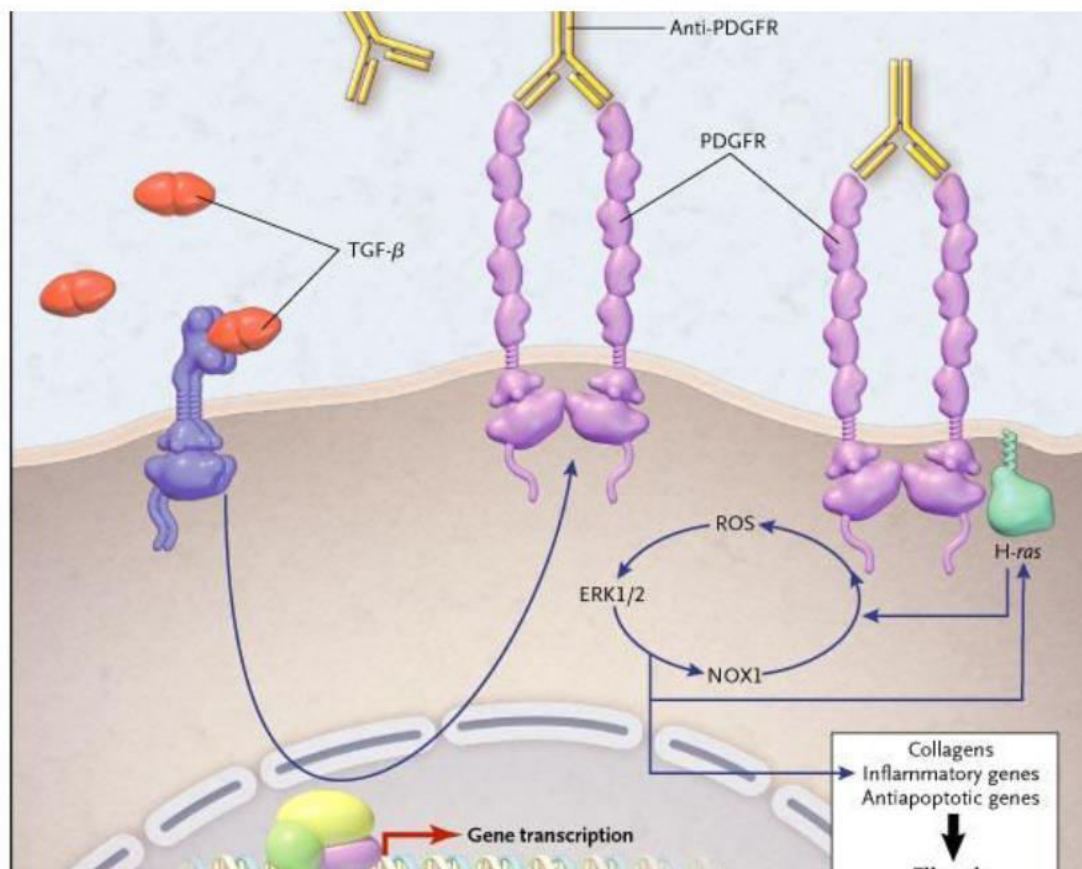
Патогенеза



Патогенеза системске склерозе



Патогенеза системске склерозе



Селективна регулација (**up-regulation**) **рецептора за PDGF** (PDGFR) **на фибробластима** у системској склерози

Класификација СС

- **Дифузна кутана склеродерма** – промене и на кожи (тело, лице, екстремитети) и на висцералним органима
- **Ограничена кутана склеродерма** – промене и на кожи (дистално од лакта и колена, ређе на лицу) и на висцералним органима
- **CREST синдром**
- **“Sine” склеродерма** – захвата висцералне органе без промена на кожи.
- **“Overlap” синдром** – истовремено постоји и еритемски лупус, полимиозитис...
- **Рана болест** - секундарни Raynaud феномен + СС

Клиничка слика

Дифузна кутана склеродерма

Промене на кожи

- прво се региструје Raynaud феномен , а убрзо затим се региструју отоци на прстима, шакама, лицу.
- касније настаје фаза фиброзе са атрофијом коже, губитком косе, улцерације на кожи

Промене на висцералним органима

- Плућа: интесртицијална фиброза плућа, плућна хипертензија
- Гастроинтестинални систем: губитак апетита и тежине, дисфагија, малапсорпција, хипомотилитет црева, перзистентна дијареја
- Бубрези: ренална криза (анти- РНК полимераза III антитета): прогресивно оштећење бубрега, малигна хипертензија
- Срце: аритмија, фиброза миокарда
- Локомоторни систем: флексионе контрактуре (колена, шаке, рамена)

Клиничка слика

Ограничена кутана склеродерма

Промене на кожи

- прво се региструје Raynaud феномен , а тек након неколико година се региструје фиброза коже (дистално од лакта и колена, а ретко и на лицу) и телеангијектазије на прстима, уснама и лицу

Промене на висцералним органима

- Гастроинтестинални систем: дисфагија, гастроезофагеални рефлукс
- Плућа: плућна хипертензија (ретко)
- Тежак Raynaud феномен са развојем гангрене прстију

Клиничка слика

CREST SY

Углавном је добра прогноза
Анти-центромерна антитела

- Calcinosis (субкутана)
- Raynaud феномен
- Esophageal dysmotility
- Sclerodactylia
- Telangiectasias

Raynaud феномен (бледило, цијаноза, хиперемија)



- дифузни безболни оток
шака



- склеродермија



Клиничка слика системске склерозе

телеангиектазије



Клиничка слика системске склерозе

- скраћен френулум језика
- испадање зуба
- бразде око усана
- атрофија коже око усана и врха носа (птичје лице)
- сужен отвор уста



Клиничка слика системске склерозе

ранице и ожиљци



Склеродерма-лабораторија

- Дифузна кутана склеродерма - anti-ScL-70
- Ограничена кутана- антицентромерна антитела
- Повећана СЕ, анемија, ANA,
- хипергамаглобулинемија, RF

Терапија

Терапија зависи од степена активности и клиничког фенотипа болести.

Raynaud феномен:

Блокатори Ca^{2+} канала (nifedipin), Ангиотензин II рецепторни антагонисти (losartan)

Ограничена кутана склеродерма:

Инхибитори протонске пумпе, лечење Raynaud феномена

Дифузна кутана склеродерма:

NSAID, кортикостероиди, антифибротици, имуносупресиви (Cyclophosphamide), IFN- γ

Идиопатске инфламаторне миопатије

Дерматомиозитис и полимиозитис

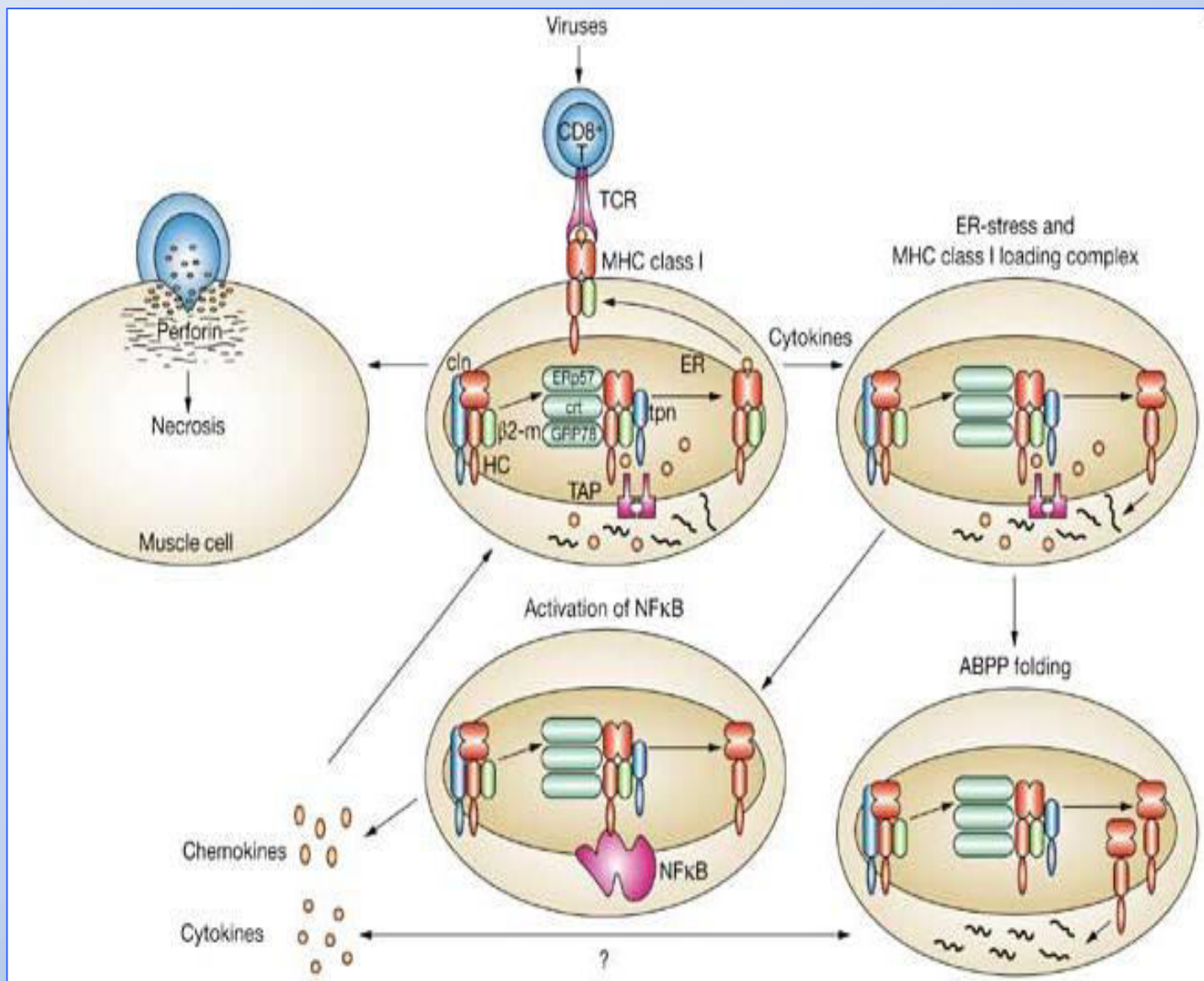
Полимиозитис и дерматомиозитис

- Хронична инфламаторна (аутоимунска) болест мишића (полимиозитис) и коже (дерматомиозитис)
- Чешће код жена
- Генетска предиспозиција и значај инфекције за настанак полимиозитиса и дерматомиозитиса
HLA-DQA1, HLA-DRB1

Имунопатогенеза

- За оштећење мишића у полимиозитису одговорни су **аутореактивни цитотоксични CD8+ Т лимфоцити** који препознају (до сада непознат) аутоантиген експримиран на мишићним ћелијама МНС молекулима I класе и перфоринима и гранзимима оштећују мишићне ћелије. Услед активације CD8+ Т лимфоцита, као и под дејством IFN- α кога продукују плазмацитоидне дендритичне ћелије активирани вирусом, активирају се унутарћелијски сигнални путеви у миоцитима резултирајући активацијом транскрипцијског фактора NF κ B. Мноштво нових МНС молекула I класе које представљају нове аутоантигене експримиране су на мембрани миоцита што омогућава „де ново” активацију цитотоксичних CD8+ Т лимфоцита и прогресију болести.
- У имунопатогенези **дерматомиозитиса** важна је активација и периваскуларна инфилтрација **CD4+Th1 лимфоцита и В лимфоцита**. Формирани имунски комплекси (аутоантитела/аутоантигени) депонују се у микроваскулатури и узрокују инфламацију.

Патогенеза полимиозитиса



Системске промене код идиопатских инфламаторних миопатија

Системски “таргет”:

- **Кожа** (дерматомиозитис)
- **Зглобови** (артритис)
- **Плућа** (скраћено дисање, фиброза, аутоантитела у серуму)
- **Гастроинтестинални тракт** (тешкоће при гутању, улцерације)

Идиопатске инфламаторне миопатије

- *myo* = мишић; *-itis* = инфламација
- “инфламаторне миопатије” назив који се чешће користи
- **Хетерогена група** аутоимунских синдрома
- **Карактерише их:**
 - инфламација мишићног ткива
 - коју прати мишићна слабост
- **Системске компликације**
- **Узрок непознат** (идиопатске инфламаторне миопатије)

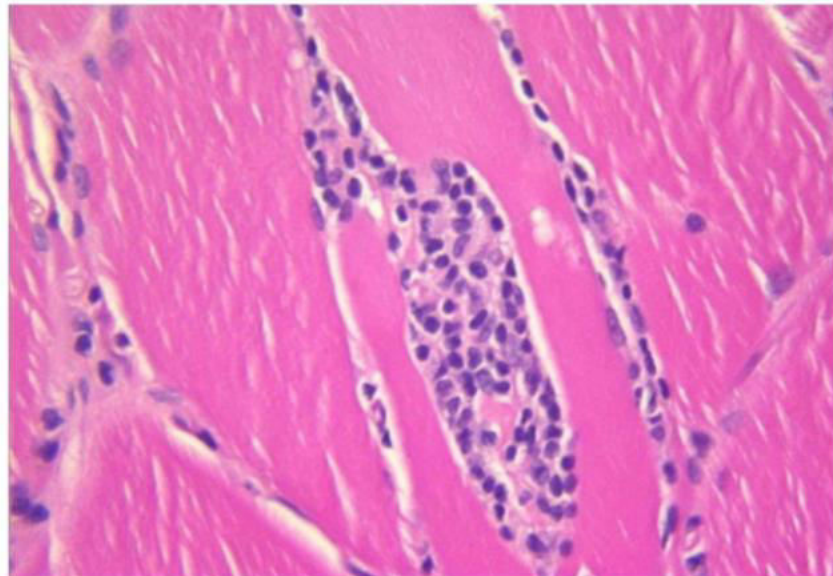
Идиопатске инфламаторне миопатије

Клинички симптоми:

- Прогресивна слабост проксималне мускулатуре
 - Слабост мишића врата
 - Тешкоће у говору,
 - назална регургитација
 - Дисфагија
 - Аспирациона пнеумонија
- Кожне промене (хелиотропна оспа, Gottron-ове папуле)

Идиопатске инфламаторне миопатије

- **Повећана концентрација мишићних ензима** у серуму (CK, ALT, AST, LDH)
- **Миопатске промене** на **електромиографији**
- **Патохистолошки налаз** при биопсији мишића (инфилтрација у мишићном ткиву)



Клиничко испољавање инфламаторних миопатија

- **Много различитих облика**, који се развијају **брже** или **спорије**
- **Слабост** – тешкоће при ходању/пењању, чешљању, подизању предмета
- **Озбиљан замор** који ремети нормалну активност
- **Раш или ранице по кожи**
- **Бол или оток у зглобу**
- **Проблеми са гутањем**, рефлукс, дијареја или крварење
- **Скраћено дисање** или кашаљ
- **Грозница**, презнојавање или губитак ТТ

Клиничко испољавање инфламаторних миопатија

- Могу се **испољити**:
 - на **много начина**
 - захватајући **различите делове** тела
 - **имитирајући** многе друге болести
 - зато их је **тешко дијагностификовати**

Клиничко испољавање инфламаторних миопатија

- Готронов (Gotttron) знак:
 - еритематозне, љуспаве промене на екстензорним странама метакарпофалангеалних зглобова и прстију



Клиничко испољавање инфламаторних миопатија

- Хелиотропни раш



Црвенило у облику шала



Промене на ноктима (Periungual erythema)



Терапија

■ Кортикостероиди

Pronison

■ Имуносупресиви

Azathioprine

MTX

Cyclosporine

Дијагностички критеријуми за идиопатску инфламаторну миопатију

1. Прогресивна слабост проксималне мускулатуре
2. Повећани мишићни ензими (СК, ALT, AST, LDH)
3. Миопатске промене на EMNG
4. Кожне промене (хелиотропна оспа, Готронов знак)
5. Патохистологија налаза биопсије мишића

Bohan i Peter 1975. godina

Сигурна дијагноза – испуњена 4 од 5 критеријума

Вероватна дијагноза – 3 од 5 критеријума

Могућа дијагноза – 2 од 5 критеријума

Системске болести везивног ткива које **не припадају јасно дефинисаним ентитетима**

20% болесника

недиферентована
СБВТ

синдроми
преклапања
СБВТ

мешовита
болест
везивног
ткива

Недиферентована СБВТ

стари назив: колагеноза, мезенхимопатија

- **скуп симптома и знакова и лабораторијских показатеља:**
 - који се налазе код СБВТ,
 - али нису довољни за дијагнозу једне јасно дефинисане СБВТ,
 - или се налазе код више СБВТ

Синдроми преклапања СБВТ

Удružена појава главних симптома и/или знакова више од једне СБВТ

Основна клиничка обележја:

Најчешћи клинички знаци:

Raynaud феномен, артритис и склеродактилија

Најчешће тешке манифестације болести:

Полимиозитис и фиброзирајући алвеолитис

Синдроми преклапања СБВТ

примери

- Сјогренов синдром / SLE
- Системска склероза/ полимиозитис
- Rhuropus (rupus) : RA/SLE

знаци SLE + ерозивни полиартритис, реуматоидни чворићи

Мешовита болест везивног ткива

- **Посебан синдром:**
 - одлике **више СБВТ**
 - уз јасно **дефинисану серолошку специфичност** (налаз антитела специфичних за рибонуклеопротеин - U1RNP)
- **Молекулска хомологија** ретровирусног антигена или антигена вируса инфлуенце В и протеина који је део молекула U1RNP

Синдроми васкулитиса

- Дефиниција
 - **Инфламација и фибриноидна некроза крвних судова**
 - **Идиопатска** (непознат узрок, примарни аутоимунски васкулитиси)
 - **Секундарна** (инфективни узрочници, лекови, реакције преосетљивости, тумори...)
- **Етиологија/патогенеза**
 - **Оштећење** ћелијским или хуморалним **имунским** одговором
 - **Инфламација води:**
 - **сужењу или оклузији** васкуларног лумена,
 - са **исхемијом**, локалном **анеуризмом**, и могућом **руптуром**
- Епидемиологија
 - Ретко се јавља

Који крвни судови могу бити захваћени?


- Варијације су велике, **сваки крвни суд може бити захваћен**:
 - Артерије
 - Артериоле
 - Капилари
 - Вenuле
 - Вене
- Васкулитиси могу да проузрокују **оштећење било ког органа** или ткива

Класификација васкулитиса

Доминантан КС	примарни	секундарни
Велике артерије	Arteritis džinovskih ćelija Takayasu arteritis	Aortitis u sklopu RA Infektivni (syphilis, TBC)
Srednje артерије	Polyarteritis nodosa PAN M. Kawasaki	Hepatitis B Ubikvitarni antigen *Candida
Mali krvni sudovi i srednje артерије	Wegener-ova granulomatoza Churg-Strauss-ov sindrom mikroskopski poliangiitis	Vasculitis u sklopu RA, SLE, Sjogren-ovog sindroma, primene lekova, HIV infekcije
Mali krvni sudovi Leukocitoklastični vaskulitis (preosetljivost, alergijski vaskulitis)	Henoch-Schonlein-ova purpura, krioglobulinemija	Lekovi, udružen sa Hepatitis-om C

Класификација васкулитиса према етиологији

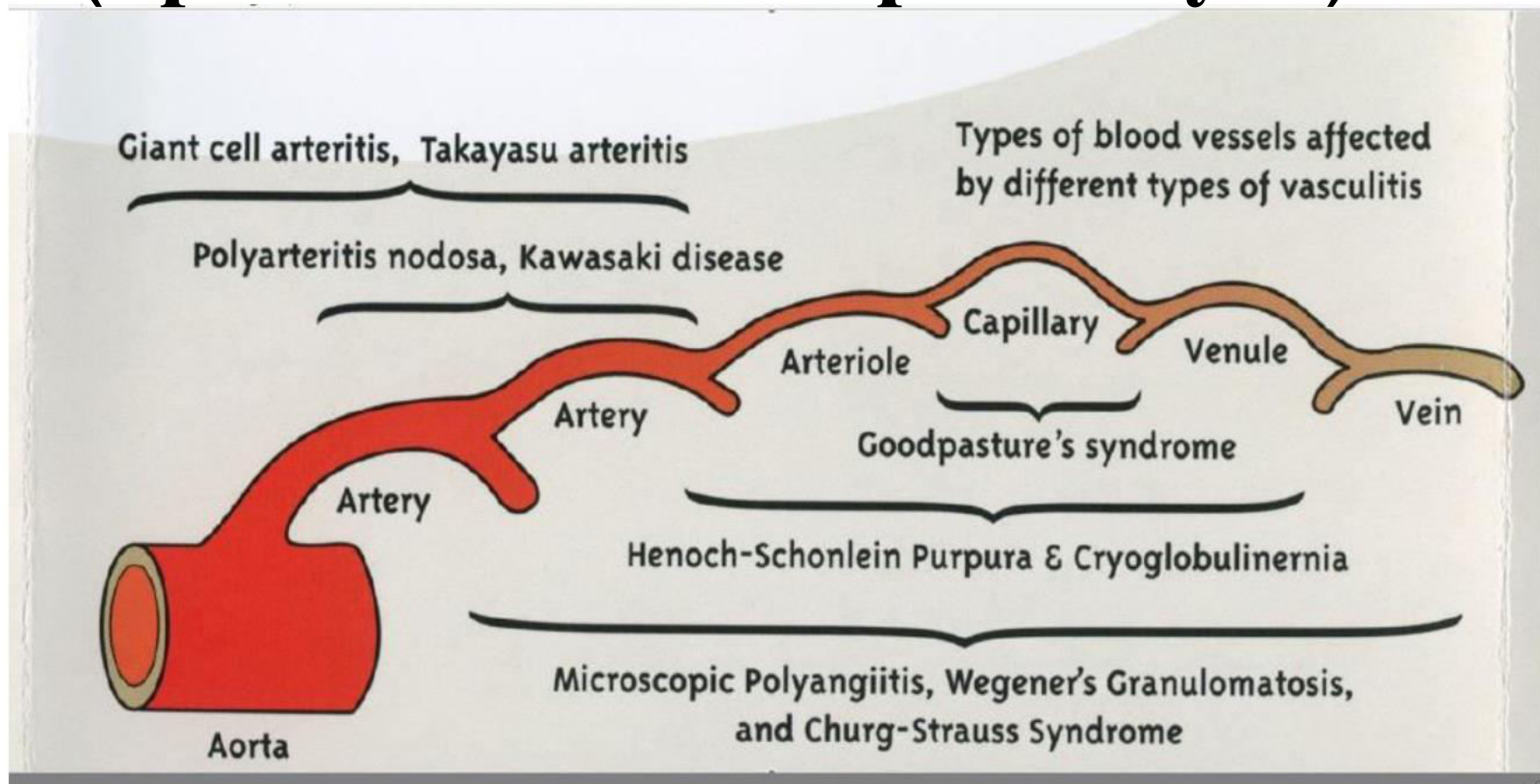
Примарни (аутоимунски) и секундарни (знатно чешћи)

примарни	секундарни	
	категорија	пример
	❖ Реуматске болести	RA, SLE, MCTD, DM, RF, SS
	❖ Инфективне болести	HBV, HCV, SBE
	❖ криоглобулинемија	секундарни код мијелома, код лимфома

Примарни аутоимунски васкулитиси (према величини крвног суда)

Величина крвног суда	Болест
1-велики крвни с. (аорта и гране аорте)	*Giant cell arteritis (GCA- PMR) *Takayasu's arteritis
2-средњи крвни с. (главне висцералне артерије)	*Polyarteritis nodosa (PAN) *Kawasaki disease
3-мали к.с. (венуле, капилари, артериоле и мале артерије)	*Churg-Strauss syndrome (CSS) *Wegener's granulomatosis (WG) *Henoch-Schönlein purpura (HSP)

Примарни аутоимунски васкулитиси (према величини крвног суда)



Примарни (аутоимунски) васкулитиси

- Могу се развити у **било ком животном добу** (од новорођенчета до старих особа)
- Могу бити **локални или системски**
- Системски могу да **захвате многе органе** и ткива
- Нелечени локални аутоимунски васкулитиси **могу да прогредирају у системски облик**

Клиничко испољавање синдрома васкулитиса

- **Клиничко испољавање** васкулитиса веома разноврсно
- Две особе са **истим обликом** аутоимунског васкулитиса могу имати **различно испољавање** болести (симптоме)

Клиничко испољавање синдрома васкулитиса

- оспа по кожи
- замор
- необјашњива грозница
- мишићна слабост
- главобоља
- неочекиван губитак тежине
- бол у мишићима
и/или зглобовима
- хронични кашаљ
- крв у урину
- закрвављене очи
- промене у уву
- промене у меморији и координацији покрета
- проблеми са видом
- и други симптоми ...

Примарни аутоимунски васкулитиси

- Полиартеритис нодоза
- Henoch-Schönlein пурпура
- Churg-Strauss синдром
- Wegener-ова грануломатоза
- Артеритис циновских ћелија
- Thrombangitis obliterans (M.Burger)

Полиартеритис нодоза (PAN)

- Васкулитис средњих и малих крвних судова нејасне етиологије и без потврђене генетске предиспозиције
- Доказано је да код 30% оболелих васкулитис настаје таложењем имунских комплекса (IC) које садрже антигене вируса хепатитиса В.

ПАТОГЕНЕЗА

- Иmunски комплекси (IC) садрже катјонске антигене који се везују за негативно наелектрисане компоненте базалне мембране крвних судова и гломерула бубрега. IC се таложе у субендотелу крвних судова.
- IC активирају мастоците и базофиле из којих се ослобађају вазоактивни медијатори који ↑ пермеабилност крвних судова и таложење IC.
- IC, преко Fc рецептора, активирају систем комплемента и неутрофиле и макрофаге. Ослобађање слободних кисеоничних радикала, лизозомалних ензима и хемотактичних супстанци из перманентно активираних ћелија узрокује оштећење зидова крвних судова и ткива.

Клиничка слика

- Температура, малаксалост, губитак тежине
- Кожа:
 - livedo reticularis, субкутани нодуси, улцерације на ногама.
- Периферни нерви: првенствено се развијају сензорни поремећаји.
 - mononeuritis multiplex – перонеус, тибialis, медианус...
- Гастроинтестинални систем: периумбиликални бол (30 мин. након јела).
- Бубрези: ренин посредована хипертензија, хематурија.
- Срце: перикардна ефузија, инфаркт.

Кутани PAN без системских манифестација болести

Дијагноза

- Клиничка слика

- Лабораторијски налаз

 - анемија

 - висока седиментација

- Хистологија

 - васкулитис

 - одсуство гранулома

- Ангиографија

 - микроанеуризме у слезини и бубрезима

Терапија

■ Истовременом применом:

имуносупресива и високих доза кортикостероида

Cyclophosphamide 3-6 мес.

Pronison

затим Azathioprine још 12 мес.

6-12 мес.

При апликацији Cyclophosphamide сваких 15 дана
обавезна провера WBC ($<4000/\text{ml}$)

■ Антивирална терапија

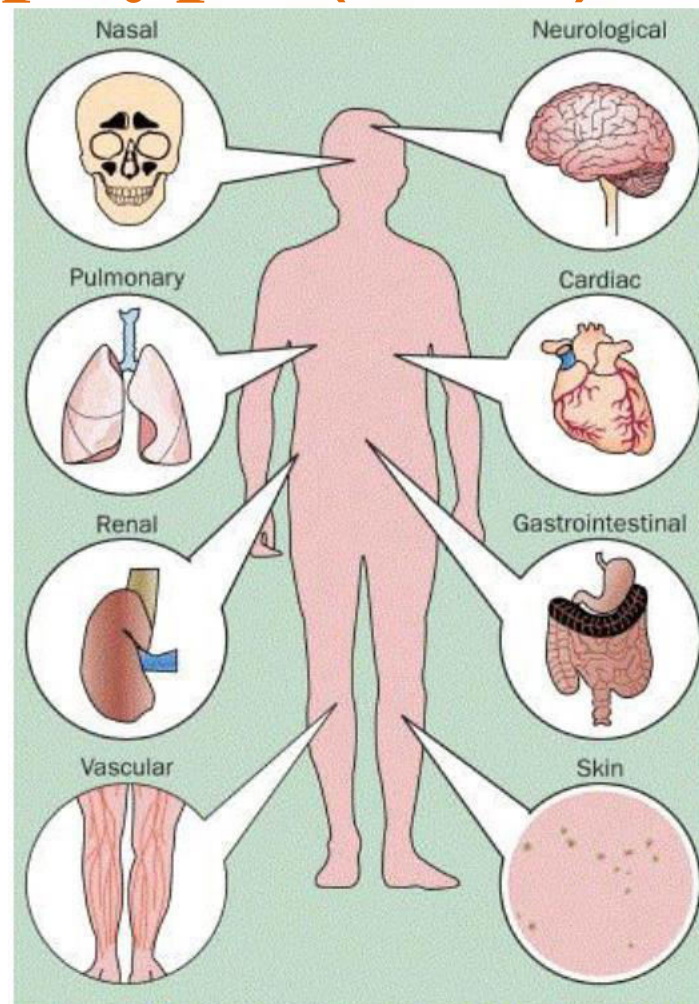
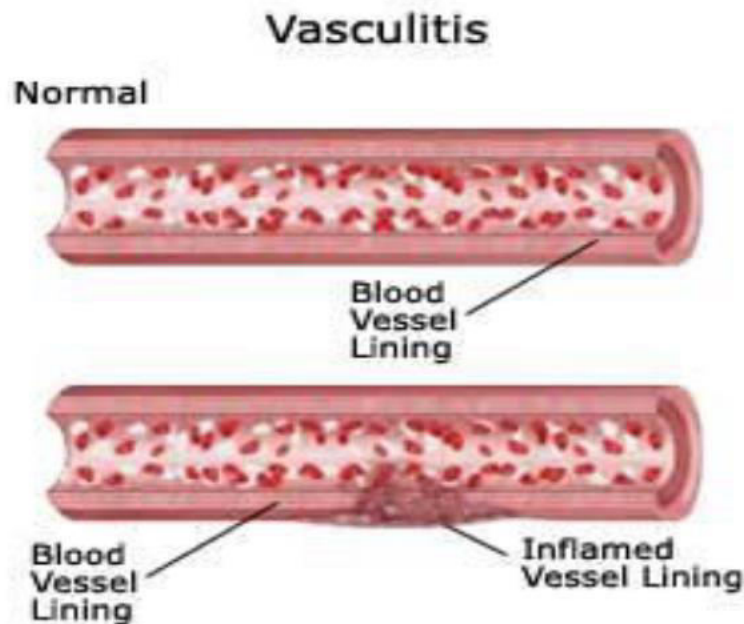
lavimudine

■ Пегировани интерферон-alpha 2b

■ Плазмафереза

Примарни аутоимунски васкулитиси

Henoch-Schönlein пурпура (HSP)



- инциденца: **14** : 100 000 дечје популације
- већина: не захтева лечење
- Повећана инциденца: зима+рано пролеће

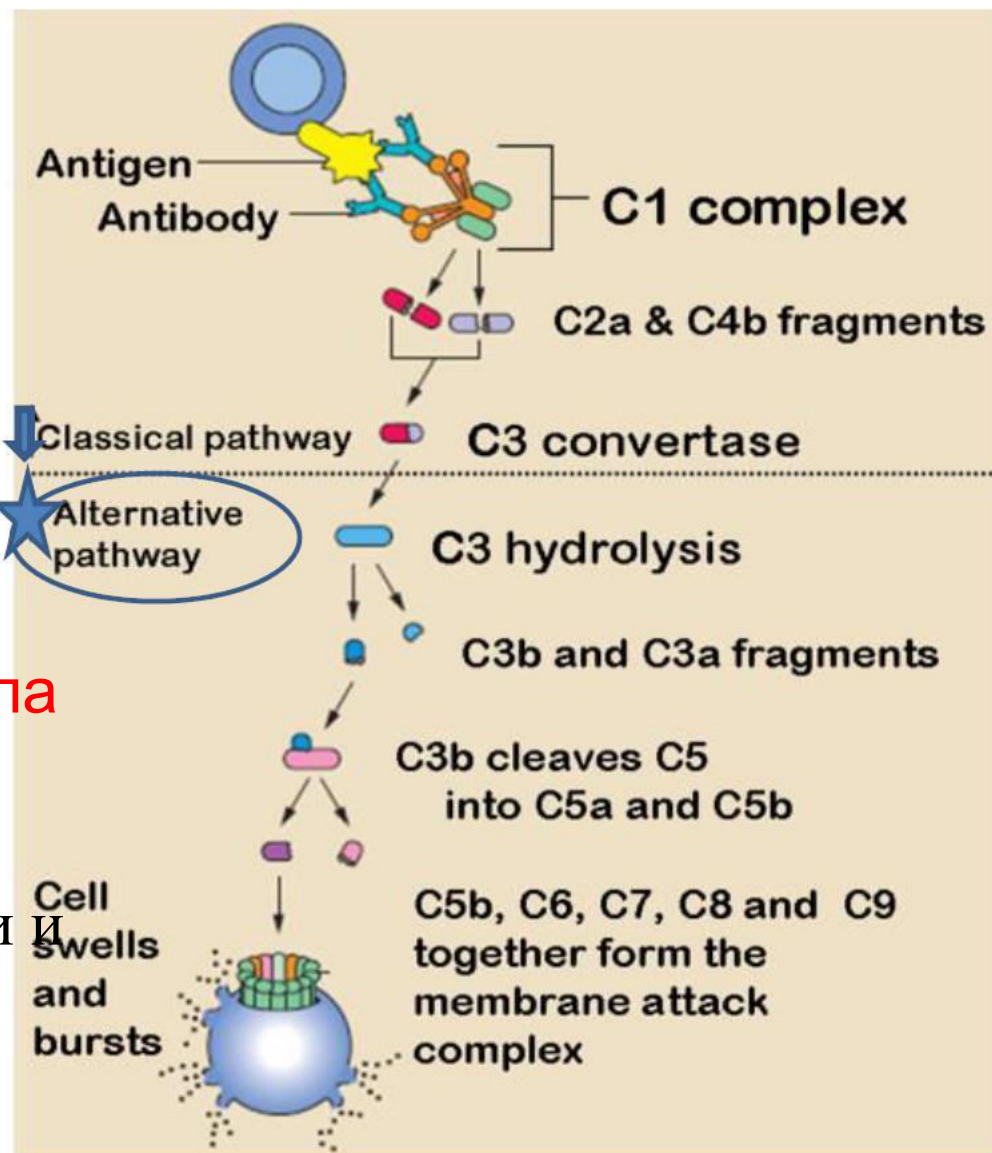
Патогенеза Henoch-Schönlein пурпуре

- Последица II и III типа преосетљивости коју узрокују лекови (пеницилин, аспирин..) и инфективни агенси (β хемолитички стрептокок). Најчешће се ради о инфекцијама горњих респираторних путева
- IgA1 антиендотелна антитела
- Полимерна - pIgA1 имунски комплекси у IgA васкулитису са нефритисом и IgA нефропатији
- (кожни, GIT, гломеруларни капилари)

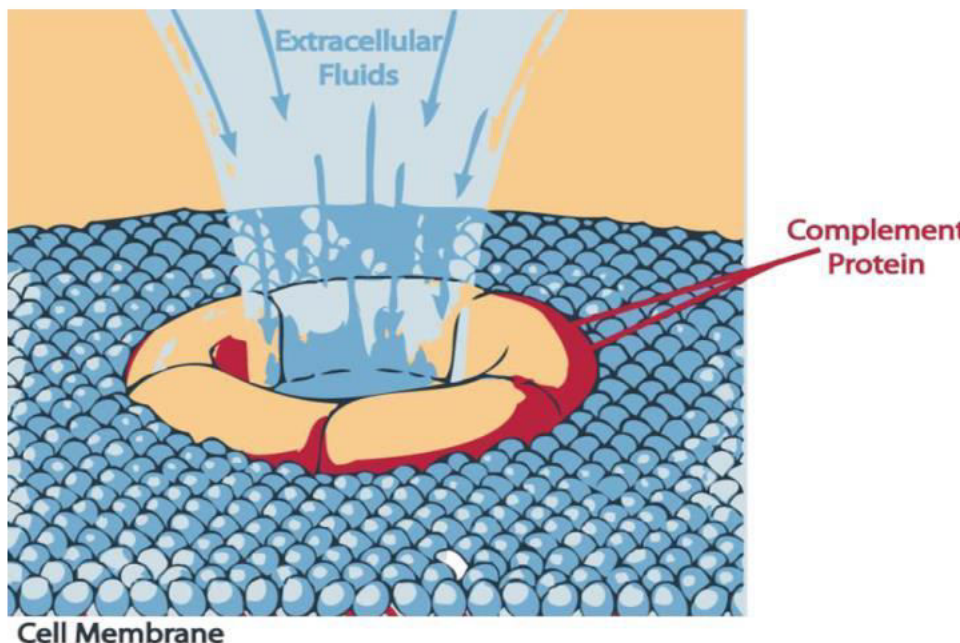
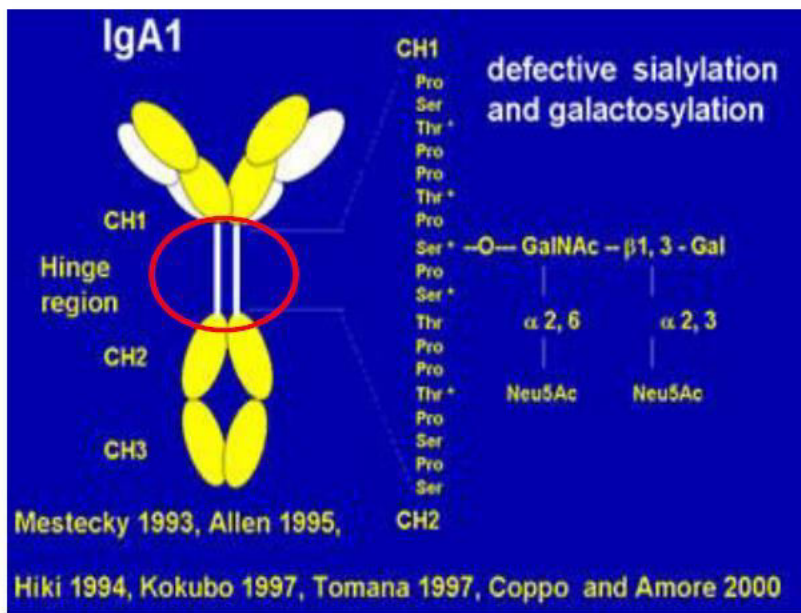


Патогенеза Henoch-Schönlein пурпуре

- Последица II и III типа преосетљивости коју узрокују лекови (пеницилин, аспирин..) и инфективни агенси (β хемолитички стрептокок).
Најчешће се ради о инфекцијама горњих респираторних путева
- **IgA1** антиендотелна антитела
- **pIgA1** имунски комплекси у IgA васкулитису са нефропатијом и
- (кожни, GIT, гломеруларни капилари)



Патогенеза Henoch-Schönlein пурпуре



↑ IgA синтеза

↓ IgA елиминација

Понављано излагање антигенима
и дефект имуности слузница
резултира агрегацијом абнормално
гликозилираних **IgA1 - pIgA1**



↑ C1C продукција и ↑ депоновање IgA R са
протеинима матрикса, IgA R и C –
депоновање у капиларима и мезангијуму –
лезија ћелија и инфламација

Клиничко испољавање Henoch-Schönlein пурпуре

- Палпабилна пурпура
- Артралгије
- Симптоми од стране дигестивног тракта (абдоминални бол)
- гломерулонефритис



A



B

Примарни аутоимунски васкулитиси

Churg-Strauss-ов синдром

- Системски некротизирајући васкулитис са **грануломима**
- Може да захвати мале и велике крвне судове(**васкулитис**)
- Често захвата плућа
- Повезан је са **астмом** и **еозинофилијом**
- Симптоми: замор, ноћно знојење, повишена температура, мијалгије

Вегенерова грануломатоза

- ANCA(антинеутрофилна цитоплазматска антитела) асоцирани васкулитис (AVV) малих крвних судова
- Системски некротизирајући васкулитис
- Генетска предиспозиција и утицај спољашњих фактора доприносе губитку ауто толеранције

Генетска предиспозиција и фактори спољашње средине

- Гени за: FcγRIIIB, CTLA-4, α1-антитрипсин (АТТ)..
- Микроорганизми???
- Силицијум

ПАТОГЕНЕЗА

■ с-ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies) – анти серим протеиназа 3 антитела (PR3) углавном IgG класе. Ензим је присутан у неутрофилима и макрофагима

■ ↑ активираних CD4+ Th1, моноцита и В лимфоцита

■ продукција Th1 цитокина: IFN- γ , TNF

■ продукција M1 цитокина: TNF, IL-12

■ секреција ANCA , презентација антигена

■ TNF ↑ транслокацију и експресију PR3 на мембрани неутрофила; интеракција са екстрацелуларним ANCA

■ ANCA ↑ активацију и дегранулацију неутрофила

■ Ослобађање слободних кисеоничних радикала, лизозомалних ензима и хемотактичних супстанци из перманентно активираних неутрофила узрокују оштећење ендотела крвних судова

■ PR3 и хемотактичне супстанце → ендотелне ћелије да продукују IL-8

■ PR3 ↑ експресију VCAM-1 на ендотелним ћелијама што ↑ адхезију неутрофила и моноцита за ендотел.

ПАТОГЕНЕЗА

- Некротизирајући **грануломи** у респираторном систему
- Некротизирајући **васкулитис** артерија и вена
- Сегментални **гломерулонефритис**

Клиничка слика

- Назалне манифестације: >90% пацијената
 - крварење, обструкција, перфорација септума,

седласт нос →



- Деструктивне промене на костима синуса
- Субепиглотисна стеноза (стридор)
- Оштећење слуха:
 - поремећај у кондукцији (otitis media);
 - парализа фацијалиса
- Артритис и артралгија (велики зглобови)

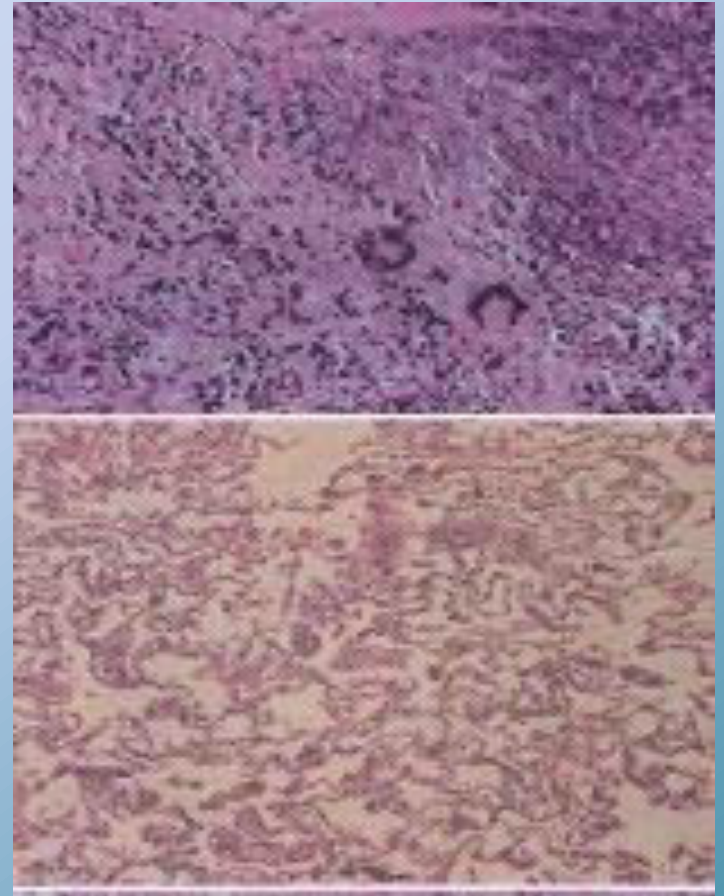
■ Окуларне лезије

- птоза (ретробулбарна маса)
- губитак вида (исхемија оптичког нерва)
- некротизирајући склеритис, улцерозни кератитис, увеитис

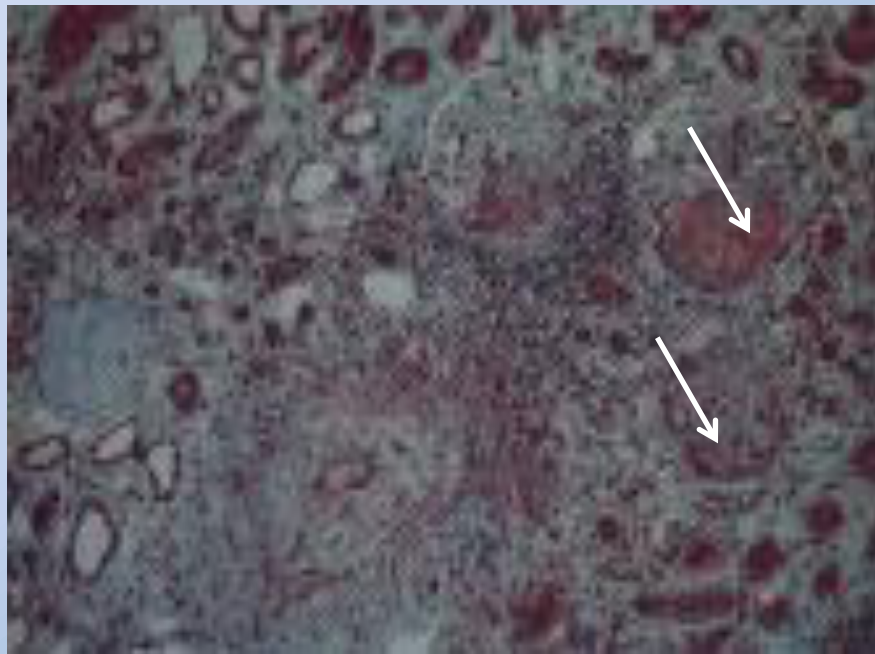


■ Оштећење респираторног тракта

- од присуства
асимптоматских нодуса
до тешких плућних
хеморагија



■ Оштећења бубрега - протеинурија, хематурија, бубрежна инсуфицијенција



Дијагноза

- Клиничка слика
- Прво IF, а онда код позитивног налаза потврда ELISA тестом
 - Анти-неутрофил цитоплазматска антитела – ANCA
 - присутна C-ANCA (серин протеиназа 3 PR3) у 80- 90% пацијената
- Дефинитивна дијагноза се поставља биопсијом

Терапија

■ Истовременом применом:

имуносупресива и високих доза кортикостероида

Cyclophosphamide 3-6 мес.

Pronison

затим Azathioprine још 18 мес.

При апликацији Cyclophosphamide сваких 15 дана
обавезна провера WBC ($<4000/\text{ml}$)

■ Испитивања:

- IVIG

- Солубилни TNF инхибитор

- Плазмафереза

Примарни аутоимунски васкулитиси

Артеритис циновских ћелија

- други назив: **темпорални артеритис**
- хронично запаљење великих крвних судова, посебно каротидне артерије и њених грана
- Болест захвата артерије богате еластичним влакнима
- Грануломатозно запаљење највише заступљено у медији,
- Доминирају лимфоцити, епителоидне и циновске ћелије

Примарни аутоимунски васкулитиси

Thrombangitis obliterans (M.Burger)

- **Дефиниција:** Запаљенска, оклузивна болест малих и средњих артерија и вена екстремитета
- **Етиологија** непозната, постоји више теорија:
 - алергијска реакција на никотин код генетски предиспонираних (HLA A9 и B5)
 - аутоимунска реакција на колаген тип I и III у крвним судовима

Thrombangitis obliterans

- **Патофизиологија:**

- **сегментни артеритис** без калцификација и тромбофлебитис површних вена, који хистолошки одговарају панартеритису односно панфлебитису (инфилтрација лимфоцитима, фибробластима и гигантским ћелијама)
- **инфламаторни процес** се шири периваскуларно и захвата артерију, вену и нерв
- долази до **тромбозе захваћених крвних судова**

Thrombangitis obliterans

- Thrombangitis obliterans

Diminished blood supply causes damage and death of tissue

