**Наставна јединица 6**

**БОЛЕСТИ КРВИ И КРВОТВОРНИХ ОРГАНА И ЖЛЕЗДА СА УНУТРАШЊИМ ЛУЧЕЊЕМ**

**БОЛЕСТИ КРВИ И КРВОТВОРНИХ ОРГАНА**

Имунски механизми играју значајну улогу у неким хематолошким обољењима, као што су анемија, тромбоцитопенија, неутропенија и поремећај коагулације крви. Сва ова наведена обољења настају услед присуства **антитела која су усмерена на ћелијске компоненте крви**. У већини случајева ова антитела су аутоантитела. Међутим, нека обољења су посредована и алоантителима приликом трансфузије или у трудноћи. Генерално, редукција броја циркулишућих ћелија може бити или последица њиховог смањеног стварања или последица њихове прекомерне деструкције имунским механизмима (слика1).



**Слика 1.** Патофизиологија анемија

Имунски систем може да разори како зреле еритроците, тромбоците и неутрофиле, тако и неке хематопоетске прекурсорске ћелије у костној сржи. Деструкција еритроцита **имунским механизмима** је најбоље позната, мада **ови механизми су заједнички** и узрокују деструкцију и других ћелијa крви (табела 1).

|  |
| --- |
| **Механизми деструкције у цитопенијама** |
| * Антитела се везују за антиген на површини ћелија а затим се ове ћелије фагоцитују у слезини-најчешће * Лиза посредована комплементом након везивања антитела-ређе * Директна лиза комплементом без учешћа антитела-ретко * Солубилни имунски комплекси се везују за CR1 рецепторе * Солубилни имунски комплекси се везују за Fc рецепторе |

**Табела 1.**

**АУТОИМУНСКЕ ХЕМОЛИТИЧКЕ АНЕМИЈЕ**

Аутоимунска хемолитичка анемија je тип анемије коју карактерише продукција аутоантитела одговорних за деструкцију еритоцита (хемолизу). Хемолиза може бити интаваскуларна и екстраваскуларна. Код интраваскуларне хемолизе, деструкција еритроцита се дешава у циркулацији и резултат је каскадне активације система комплемента. Код екстраваскуларне хемолизе, еритроцити су обложени антителима које затим фагоцитују макрофаги. Аутоимунска хемолитичка анемија може бити **примарнa** (идиопатскa, непознатог узрока) или **секундарнa** која се надовезује на већ постојеће обољење.

**Дијагноза** аутоимунске хемолитичке анемије се заснива на доказивању аутоантитела која су везана за еритроците пацијената, као и слободних антитела, у серуму. Скрининг тест који се користи је *Coombs*-ов тест. Антитела и комплемент се детектују на површини еритроцита помоћу антиглобулинског реагенса. Aнтиглобулински реагенс је микстура антитела која реагују са IgG, IgM и C3 компонентом. Помоћу ове микстуре не може да се утврди специфичност антитела. Антитела специфична за IgG, IgM и C3 компоненту могу да се инкубирају на различитим температурама и на тај начин се дијагностикују различити типови аутоимунских хемолитичких анемија (табела 2). Везана антитела могу да се одвоје од површине еритроцита и да се типизацијом одреди њихова специфичност.

|  |
| --- |
| **Антитела у аутоимунској хемолитичкој анемији** |
| * Топла реактивна IgG аутоантитела најбоље се детектују на температури од 37ºC * Хладна реактивна IgМ аутоантитела се детектују на температури испод 37ºC * Имунска хемолитичка анемија провоцирана лековима * IgG која активирају комплемент код пароксизмалне хемоглобинурије на хладноћу |

**Табела 2**

**Хемолитичка анемија изазвана "топлим" антителима**

Хемолитичка анемија изазвана "топлим" антителима може да се јави код особа свих узраста и код оба пола. Најчешће се јавља код особа изнад 30. године живота. Ово обољење може да буде пролазно или може да перзистира годинама. Око половине оболелих има идиопатску анемију, док код осталих анемија се јавља секундарно у слопу лимфома или аутоимунских болести као што је системски еритемски лупус (слика 2). Етиологија примарне идиопатске аутоимунске хемолитичке анемије је непозната, а постоје и случајеви код којих се ова болест јавља спорадично у породици. Већина **"топлих"** антитела су класе IgG која се везују за површину еритроцита на температури организма (37ºC) и индукују екстраваскуларну хемолизу**.** Другим речима, макрофагиу слезини,"обложене"еритроците тј. еритроците опсонизоване само антителима или и антителима и компонентама комплемента (укључујући C3b) уклањају из циркулације.

**Директни *Coombs*-ов тест** је позитиван код оболелих од аутоимунске хемолитичке анемије. У 50% случајева, на површини еритроцита су везани IgG и C3 компонента, а у 40% су везани само IgG. У преосталих 10% случајева, детектује се само комплемент и то скоро увек C3d компонента. Имуноглобулини су скоро увек поликлонски.

**Слободна аутоантитела** такође могу да се детектују у серуму код једне трећине оболелих индиректним *Coombs*-овим тестом. У већини случајева, аутоантитела класе IgG су неаглутинишућа и у хематологији се још зову "некомплетна" антитела. Позитиван налаз слободних аутоантитела је удружен са веома тешком хемолизом.

**Лечење** се заснива на покушају да се редукује продукција антитела, као и да се смањи прекомерна деструкција еритроцита. Котрикостероиди су главна потпора у лечењу и знатно смањују морталитет. Користе се и други имуносупресивни лекови, као што су циклофосфамид и азатиоприн. Нажалост, могући су релапси када се прекине давање азатиоприна.

В лимфоцити који секретују аутоантитела такође могу да се успешно уклоне помоћу Rituximab-а (анти-CD20 моноклонског антитела) код 70% оболелих. Међутим, на овај начин разарају се и сви зрели В лимфоцити што резултира пролазном дефицијенцијом антитела. *Трансфузија крви је контраиндикована, сем ако анемија угрожава живот оболелих.*

****

**Слика 2.** Узроци различитих типова хемолитичких анемија

**Хемолитичка анемија изазвана "хладним" антителима**

У периферној циркулацији, на нижим температурама (испод 37°C), "хладна" антитела (углавном IgM) се везују за полисахаридне антигене на површини еритроцита. Хемолитичка анемија изазвана "хладним" антителима може бити примарна или секундарна (слика 2). Код пацијената са **обољењем хладне аглутинације** (**CHAD**, енгл. *Cold Haemagglutination Disease*) присутна је хронична хемолитичка анемија (анемија, хемоглобинурија и жутица) и тежак Рејнов феномен након излагања хладноћи. У периферној циркулацији, на акралним деловима тела (прсти, уши и нос), хладни аглутини се везују за еритроците. Идиопатска CHAD је најчешћа форма и јавља се код старих особа, док секундарна CHAD је повремено удружена са не-Хоџкиновим лимфомом, инфекцијом изазваном *Mycoplasma*-ом *pneumoniae* или са инфективном мононуклеозом. Ретко, код особа које годинама болују од идиопатске CHAD може да се развије лимфом.

Код **особа са хладним екстремитетима**, еритроцити су обложени IgМ што узрокује аглутинацију еритроцита. Када се крв загреје, систем комплемента се активира на обложеним еритроцитима што резултира интраваскуларном хемолизом. Ово је један од неколико познатих примера директне хемолитичке улоге система комплемента *in vivo*. Код свих особа оболелих од CHAD детектују се IgМ на површини еритроцита на температури од 4ºС; загревањем крви, ова антитела се одвајају од површине еритроцита, али C3d компонента остаје и даље фиксирана на површини еритроцита и може да се детектује *Coombs*-овим тестом.

Слободна "хладна" аутоантитела (**хладни аглутинини**) су присутна у серуму оболелих. Деведесет процената хладних антитела су специфична за "I" антиген. Овај антиген је исказан само на адултним еритроцитима, док је "i" антиген исказан само на ћелијама крви из пупчане врпце. Осам процената хладних антитела су специфична за "i" антиген; а такви случајеви су обично удружени са инфективном мононуклеозом. Код идиопатске CHAD или CHAD која је у вези са лимфомом детектују се моноклонска хладна антитела. Хладна антитела која настају после инфекције су поликлонска.

**Лечење** је непотребно под условом да оболела особа загрева екстремитете. Лечење основне болести као што је лимфом може да заустави хемолизу, а нарочито ако се користи Rituximab. Код тешких форми обољења, изменом плазме брзо се уклањају IgМ.

**Аутоимунска хемолитичка анемија индукована лековима**

Лекови могу да индукују аутоимунску хемолитичку анемију помоћу три механизма (табела 3). Не развија се значајна хемолиза код свих пацијената са позитивним *Coombs*-овим тестом и само код оних особа код којих се клинички манифестује потребно је да се лек повуче.

|  |
| --- |
| **Механизми одговорни за настанак аутоимунске хемолитичке анемије индуковане лековима** |
| * Већина антитела усмерена на лекове (нпр. дапсон) из непознатог разлога унакрсно реагују са антигенима *Rhesus* система * Лекови могу да делују као хаптени након активног или пасивног везивања за еритроците; антитела која су усмерена на лекове опсонизују еритроците и индукују њихову фагоцитозу * Имунски комплекси које граде антитела и лекови адсорбују се на површини еритроцита |

**Табела 3**

**Пароксизмална ноћна хемоглобинурија**

Пароксизмална ноћна хемоглобинурија је редак поремећај матичних ћелија хематопоезе у којима је присутна мутација гена *PIG-A* што резултира **продукцијом абнормалног усидравајућег протеина** (**GPI**) на еритроцитима, гранулоцитима и тромбоцитима. Хемолитичке манифестације настају јер активација система комплемента на површини абнормалних еритроцита није инхибирана. Мада назив овог обољења указује на то да се дешава ноћу, пароксизмална ноћна хемоглобинурија може да се јави у било које време, на махове, а нарочито је удружена са рекурентним инфекцијама, хируршким операцијама и имунизацијом.

Проценат абнормалних ћелија код оболелих особа је **изузетно варијабилан**. Особе које имају мали проценат абнормалних ћелија немају значајну хемоглобинурију и код њих се не развија хронична хемолитичка анемија. Код неких пацијената постоји тенденција да се развије тромбоза што је последица присуства абнормалних тромбоцита, док су други склони инфекцијама што је вероватно резулат поремећене функције неутрофила.

Основни поремећај лежи у ћелијском мембранском GPI (енгл. *glycosylphosphatidylinositol*) протеину за који се између осталог везују протеини који инхибирају активацију комплемента. Нормални еритроцити су заштићени од хемолизе захваљујући присуству **два инхибиторна протеина система комплемента** DAF (енгл. *Decay-Accelerating Factor*) и CD59 на својој површини. Због присуства абнормалног усидравајућег протеина, ови регулаторни протеини комплемента недостају код оболелих од пароксизмалне ноћне хемоглобинурије.

**Лечење** умерене пароксизмалне ноћне хемоглобинурије је углавном симптоматско, док код оболелих са тешком формом ове болести индикована је трансплантација костне сржи.

**ИМУНСКА ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА**

Тромбоцитопенија је појам којим се означава смањен број тромбоцита (˂150Х 109/l), мада не мора да буде симптоматска све док се број ових ћелија не смањи испод ˂10 Х109/l. Тромбоцитопенија може бити изазвана смањеном продукцијом, краћим преживљавањем, повећаном потрошњом или секвестрацијом тромбоцита (слика 3).

**Аутоимунска тромбоцитопенија** може бити идиопатска или секундарна као последица аутоимунских обољења (нпр.системски еритемски лупус), инфекција (нпр. HIV) или узимања лекова (нпр. кинин). За разлику од хемолитичке анемије, код овог обољења антитела нису температурно зависна. Аутоантитела су усмерена против специфичних антигена тромбоцита.

**Алоантитела** такође могу да узрокују тромбоцитопенију. Ова антитела, чије је присуство провоцирано трудноћом, могу да изазову неонаталну тромбоцитопенију, док она антитела која су индукована трансфузијом изазивају посттрансфузијску пурпуру.



.

**Слика 3.** Познати узроци тромбоцитопеније

**Акутна имунска тромбоцитопенија** се карактерише брзом појавом генерализоване пурпуре код претходно здраве деце или ређе код одраслих. Велике модрице се јављају након минималне трауме. Хеморагијске буле могу да се јаве у устима, а чести су епистакса и хеморагије у конјунктивама. Гастроинтестинална хеморагија и хематурија су ретки. Други физикални знаци су одсутни.

Акутна имунска тромбоцитопенија је најчешћа **форма имунске тромбоцитопеније код деце,** са пиком инциденце око 7. године живота (табела 4). Ова болест се јавља у више од 50% деце након имунизације или чешће након вирусне инфекције. Код већина деце (85%) је присутан бенигни ток болести који не захтева лечење и повлачи се спонтано у року од 3 месеца. Лечење је неопходно код хеморагија опасних по живот (нпр. церебралне хеморагије) које су изузетно ретке. Тромбоцити су функционални и неколицина ових ћелија је довољна да спречи тешку хеморагију. Код мање од 10% деце болест прогредира у хроничну имунску тромбоцитопенију.

**Хронична имунска тромбоцитопенија** има подмукао почетак са минорним модрицама и расутим петехијама (табела 4). Епизоде крварења су одвојене месецима или годинама, и у периоду између ових епизода број тромбоцита је нормалан. Ово је углавном обољење одраслих и чешће се јавља код жена. Анализа костне сржи указује на повећан број мегакариоцита што сугерише на то да је тромбоцитопенија вероватно последица повећане деструкције тромбоцита а не смањене продукције ових ћелија. Код оболелих слезина није увећана.

**Тест за доказивање анти-тромбоцитних антитела** је директни тест који детектује IgG фиксиране на површини тромбоцита (тромбоцитни *Coombs*-ов тест). Слободна антитела у серуму која су специфична за антигене тромбоцита могу бити анализирана индиректним тестом. Међутим, овај тест је позитиван само код 30% оболелих од хроничне имунске тромбоцитопеније.

Код имунске тромбоцитопеније, слезина је главно место синтезе аутоантитела. Тромбоцити са IgG везаним на својој површини, су секвестрирани у црвеној пулпи слезине (слика 3) где се овакви тромбоцити уклањају фагоцитозом.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Акутна** | **Хронична** |
| **Година почетка** |  | Детињство | 20-50 године |
| **Пол** |  | Оба пола | Ж:М=3:1 |
| **Претходна инфекција** |  | Редовно | Није удружена |
| **Крварење** |  | Изненадно | Подмукло (притајено) |
| **Тромбоцити** |  | Низак (≤20Х109/l) | Варијабилан (≤10-40Х109/l) |
| **Спонтана резолуција** |  | Код већине оболелих | Ретко |
| **Трајање** |  | Неколико недеља | Месецими или годинама |
| **Лечење** |  | Не лечи се | Кортикостероиди±спленектомија |
| **Патогенеза** |  | Вероватно имунски комплекси | Специфична анти-тромбоцитна антитела |

**Табела 4**. Поређење акутне и хроничне имунске тромбоцитопеније

Циљ **лечења** је да се број тромбоцита врати на нормалу, али активна терапија није индикована сем ако постоји акутно крварење. Код већине деце, број тромбоцита се спонтано враћа на нормалу без компликација.

Код деце и одраслих са **активним крварењем** неопходна је примена кортикостероида како би се спречила даља деструкција тромбоцита. Кортикостероиди супримирају макрофаге да фагоцитују тромбоците обложене антителима и то у слезини и у јетри. Код особа код којих изостаје одговор на терапију, или постоје пролазани релапси крварења месец дана после давања кортикостероида може да се индикује **спленектомија**. Спленектомијом се уклања место фагоцитозе, као и место синтезе аутоантитела, а овај поступак је успешан код већине пацијената. Интравенски имуноглобулини су корисни код особа који су рефракторни на терапију. Ова антитела пролазно блокирају Fc рецепторе за IgG на фагоцитима и редукују везивање аутоантитела за тромбоците. Код оболелих примењује се и Rituximab. Цитотоксични лекови могу да се користе код одраслих као друга линија терапије ако спленектомија није могућа.

**Неонатална тромбоцитопенија**

Неонатална тромбоцитопенија настаје услед проласка антитела класе IgG мајке кроз плаценту која се затим везују за тромбоците плода и индукују њихову деструкцију. Ова антитела су аутоантитела мајке оболеле од хроничне имунске тромбоцитопеније или алоантитела мајке која су формирана на антигене тромбоцита оца који су присутни и на тромбоцитима плода. Серум оних жена, које наводе да су након претходне трудноће њихове бебе имале модрице или тромбоцитопенију, мора увек да се тестира на присутво антитела која су усмерена на тромбоците супруга.

**НЕУТРОПЕНИЈА**

Неутропенија може да настане услед изостанка продукције или, ређе, услед смањеног изласка неутрофила из костне сржи. Алтернативно, повећана потрошња или секвестрација (обично у слезини) такође узрокују неутропенију. Неутропенија је појам којим се означава смањен број неутрофила (испод 1.5Х109/l), а клиничке манифестације се развијају ако се број ових ћелија смањи испод 0.5Х 09/l.

**Неонатална неутропенија** се јавља када антинеутрофилни IgG алосензибилисане мајке или мајке оболеле од аутоимунске неутропеније прођу кроз плаценту и индукују деструкцију неутрофила плода. Неутропенија се јавља одмах на рођењу и спонтано се повлачи. Ова мајчина антитела се обично разграђују око 12-15 недеље, мада често могу да перзистирају и дуже (24 недеља).

**Примарна аутоимунска неутропенија** је обољење посредовано антителима и најчешће се јавља у раном детињству. На рођењу, оболела деца имају нормалан број ћелија крви, а неутропенија се развија од 3.-36. месеца живота. Примарна аутоимунска неутропенија (у одсуству манифестација других болести) се ретко јавља код одраслих.

Код већине оболелих од активног системског еритемског лупуса поред глобалне леукопеније развија се и **секундарна неутропенија** и то услед присуства имунских комплекса или антинеутрофилних IgG. Може да се јави као компликација код Сјогреновог синдрома и других системских аутоимунских болести. Неутропенија може да се јави секундарно и код лимфопролиферативних болести, као што је хронична лимфоцитна леукемија.

**Неутропенија индукована лековима** се јавља при коришћењу различитих лекова (сулфасалазина, клозапина, фенотиазина, пропилтиоурацила и метимазола). У овом случају, деструкција неутрофила може да буде посредована антителима, док други лекови делују токсично на прекурсоре у костној сржи.

Најчешћа мета антитела је FcγRIIIB експримиран на неутрофилима. HNA-1a и HNA-1b су две сродне полиморфне форме гена за FcγRIIIB. Неонатална неутропенија је удружена са мајчиним изо- или ауто- IgG који могу да буду генерисани у одговору на полимофне форме FcγRIIIB. Имунска неутриопенија у детињству је најчешће удружена са IgG усмереним против аутоантигена HNA-1a и/или HNA-1b. Поред овог рецептора идентификовани су и други антигени на неутрофилима, као што је гликопротеин CD177. Антитела усмерена на CD177 се региструју у изоимунским и аутоимунским неутропенијама.

**ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНИ ПОРЕМЕЋАЈИ**

Ћелије укључене у имунском одговору могу да подлегну малигној трансформацији и последично моноклонској пролиферацији што резултира развојем леукемије, лимфома или мијелома. Супротно томе, у току имунског одговора на инфекције и инфламацију, јавља се реактивна поликлонска пролиферација ћелија имунског система.

**Леукемија** се дефинише као малигна пролиферација ћелија костне сржи. Ове циркулишуће малигне ћелије често инфилтришу друге органе, као што су лимфне жлезде и централни нервни систем. Као компликације, јављају се губитак функције костне сржи, крварење, инфекције и иритација менингеа.

Малигна трансформација ћелија периферних лимфних органа (лимфних жлезда и слезине)узрокује **лимфоме**. Дисеминација ових малигних ћелија за последицу има инфилтрацију других органа, као што су слезина, јетра, мозак, костна срж или плућа.

Свака леукемија или лимфом потиче од једне ћелије, вероватно од матичне ћелије која подлеже **малигној трансформацији** што за последицу има њену непланску пролиферацију при чему настаје клон идентичних ћелија. И у леукемијама и у лимфомима региструју се мутације бројних гена укључених у физиолошку диференцијацију матичних ћелија у зреле ћелије крви.

**Биологија малигне трансформације**

Већина тумора настаје спонтано, док мала група тумора се наслеђује. Тако на пример, наследна мутација BRCA гена региструје се код карцинома дојке. Већина карцинома је последица стечених генетских мутација које се акумулирају у ћелији осетљиве јединке. Мутације се дешавају на оним генима који су одговорни за ћелијску пролиферацију, апоптозу и поправку ДНК. Познато је и да вируси, на пример *Epstein-Barr Virus* (EBV), је укључен у развој лимфома, док је *Human T-cell leukaemia Virus- 1 (*HTLV-1) укључен у развој Т-лимфоцитне леукемије/лимфома код одраслих. Међутим, за развој ових малигнома неопходни су и други додатни фактори као што су абнормалности гена за поправку ДНК (нпр. атаксија талангиектазија) и спољашњи фактори (нпр. радијација или инфекција изазвана другим микроорганизмима).

**Прото-онкогени** су укључени у ћелијску пролиферацију и диференцијацију тако што кодирају факторе раста, рецепторе за факторе раста, сигналне молекуле и др. Мутацијом ових гена настају онкогени који су укључени у малигну трансформацију ћелије. Активација онкогена постаје дисрегулисана услед мутације што за последицу има непланску пролиферацију ћелије (слика 4). С друге стране, **тумор-супресорски гени (антионкогени)** су одговорни за заустављање ћелијског циклуса и омогућују поправку ДНК или ако поправка није успешна овакву ћелију уводе у апоптозу. Инактивација ових гена за последицу има бесмртност ћелије и акумулацију генских мутација.



**Слика 4. Хромозомска транслокација.** Abl ген је онкоген на хромозому 9. Bcr је такође онкоген локализован на хромозому 22. Хромозомска транслокација између ова два хромозома, узрокује фузију Abl и Bcr онкогена при чему настаје нови ген чији је продукт константно активан и функционише као тирозин киназа. Овако настали протеин је укључен у непланску пролиферацију ћелије. При наведеној хромозомској транслокацији настаје нов хромозом означен као Филаделфија хромозом и региструје се код свих пацијената са хроничном мијелоидном леукемијом и код неких пацијената са акутном лимфобластном леукемијом.

**ЛЕУКЕМИЈЕ**

**Акутна леукемија**

Акутна леукемија може бити лимфоцитног, мијелоидног, моноцитног и мијеломоноцитног порекла; ове ћелије задржавају неке своје оригиналне карактеристике. Међутим, многе од малигно трансформисаних ћелија су слабо диферентоване због чега имају мало сличности са оригиналним ћелијама.

Акутна лимфобластна леукемија (ALL, енгл. *Acute Lymphoblastic Leukaemia*) је у великој мери обољење деце и младих особа, а ређе се јавља код особа изнад 20. године живота. Код оболелих присутни су анемија, крварење или инфекција. У око 70% оболелих региструје се палпабилна **лимфаденопатија**, а код малог процента оболелих медијастинална маса која је видљива на рендгенграфији. Више од 80% оболелих има **тромбоцитопенију** која је код неких тешка што резултира петехије. Уз, то оболели имају **низак хемоглобин** (испод 80g/l). Број леукоцита је обично смањен, мада код малог процента оболелих постоји повећан број леукоцита. Већина ових ћелија су малигно трансформисане незреле ћелије. Постоји и знатна супресија зрелих леукоцита што резултира бактеријским инфекцијама. **Дијагноза** се поставља анализом ћелија костне сржи када се уочи да ˃20% ћелија су лимфобласти. ALL може бити пореклом од Т- и В- лимфоцита.

У акутној В- лимфобластној леукемији, малигно трансформисани лимфоцити исказују површинске маркере В лимфоцита као што су CD10, CD19 и CD24, а у цитоплазми CD79. У акутној Т- лимфобластној леукемији, малигно трансформисани лимфоцити исказују маркере као што су CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 и CD8.

Ако се не лечи, ALL је фатално обољење. Агресивна хемотерапија и радиотерапија елиминишу клонове малигних ћелија и тако спречавају настанак комликација. **Компликације** су анемија и тромбоцитопенија што за последицу има крварење и то услед инфилтације малигних ћелија у костној сржи. Неопходна је надокнада еритроцита и тромбоцита. Инфекција је најчешћа компликација ALL и у овом случају се профилактички користе антифунгицидни и антивирусни лекови.

Висока доза хемотерапеутика се користи да индукује ремисију, а затим следи трансплантација костне сржи. Болест "калем против домаћина" је друга честа компликација након трансплантације костне сржи, мада у око 80% оболелих има користан антилеукемијски ефекат.

**Компликације** удружене са терапијом (хемотерапија и трансплантација костне сржи) приказане су на табели 5. Изражена неутропенија (последица интензивне терапије) се редукује применом GM-CSF, док се бактеријске инфекције које се јављају касније редукују профилактичким коришћењем антибиотика и имунизацијом. **Дуготрајне компликације**, данас, постају значајне па је због тога њихова превенција важна. На пример, спорим давањем кардиотоксичних хемотерапеутика могу да се избегну иреверзибилна оштећења срца.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Компликације услед болести** |  | **Компликације услед лечења** |
| ***Ране*** | |  |
| Анемија-супресија костне сржи или хипреспленизам |  | Инфекција-лоша функција неутрофила што је резултат хемотерапије  Смањен број тромбоцита услед хемотерапије |
| Инфекција- неутропенија услед супресије костне сржи |  |
| Крварење-смањен број тромбоцита |  |
| ***Касне*** | |  |
| Инфилтрати малигних ћелија |  | Зрачење читавог тела-фиброза плућа, превремени пубертет, тумори тироидее  Мали раст  Интелектуални поремећај- кранијално зрачење  Срчана дисфункција |

**Табела 5.** Компликације као последица болести или хемотерапије и трансплантације костне сржи

**Хронична лимфоцитна леукемија**

Хронична лимфоцитна леукемија (CLL, енгл. *Chronic Lymphocytic Leukaemia*) је релативно често обољење код старијих особа (˃60 год.). Ретко се јавља код особа старости испод 50 година и обично има релативно бенигни ток, мада брзина прогресије је изузетно варијабилна. Прекомеран број малих лимфоцита је присутан у периферној крви. У више од 90% случајева CLL, неопластичне ћелије су В лимфоцити. Карактерише се малигном трансформацијом зрелих циркулишућих В лимфоцита. Сматра се да је у основи овог обољења акумулација имунокомпетентних и минимално самообнављајућих В лимфоцита. CLL се класично карактерише акумулацијом оних зрелих В лимфоцита који повећаном експресијом Bcl-2 избегавају апоптозу. Међутим, регистрован је известан степен ћелијске пролиферације (више од 1% дневно) што указује на то да CLL није искључиво акумулативно обољење већ има и пролиферативне елементе.

Процена броја ћелија са површинским κ или λ лаким ланцем је корисна за **разликовање реактивне од малигне лимфоцитозе**. У реактивном стадијуму, као што је вирусна инфекција, лимфоцити потичу од различитих клонова и однос ћелија са κ или λ лаким ланцем је 3:2. Код моноклонске В-ћелијске пролиферације, овај однос је измењен и фаворизован је малигни клон тј. *све ћелије исказују исти тип лаког ланца*. Овакве ћелије се прогресивно акумулирају у крви, лимфним жлездама, слезини, јетри и костној сржи.

Иако је код већине старих особа оболелих од CLL присутан бенигни ток болести и преживљавају више од 8-10 година, **прогноза овог обољења је варијабилна**. Лечење није увек потребно. Циљ **лечења** је контрола симптома. Последице хиперспленизма су анемија, тромбоцитопенија и неутропенија и овим случајевима слезина се зрачи или се дају цитостатици као што је хлорамбуцил. Неке особе које се нису лечиле имају тешке рекурентне бактеријске инфекције и код ових особа често су присутни низак ниво имуноглобулина у серуму и редукована продукција заштитних антитела. Супститутивна терапија имуноглобулинима превенира тешке бактеријске инфекције. Лечење оболелих од CLL са цитотоксичним и имуносупресивним лековима повећава подложност ових особа на инфекције, а нарочито на вирусне инфекције (изазване *Herpes Zoster Virus*-ом и *Herpes Simplex Virus*-ом), као и на бактеријске инфекције. Касне компликације као што су хемолитичка анемија и тромбоцитопенија, или прогресивна болест захтевају агресивнију хемотерапију као што је флударабин (инхибитор аденозин деаминазе) или ритуксимаб (моноклонско антитело специфично за CD20 молекул који је исказан на В лимфоцитима).

**ЛИМФОМИ**

Термин "лимфом" се односи на **малигну трансформацију ћелија лимфног чвора** или **слезине**. Разликују се два типа: Хоџкинов и не-Хоџкинов лимфом. Код ових особа, од **клиничких манифестација** присутни су болна лимфаденопатија, повишена телесна температура, ноћно знојење, губитак телесне тежине, свраб или тешке инфекције које изазивају *Herpes Zoster virus* и *Herpes Simplex virus*.

Патогенеза лимфома је комплексна (слика 5). Као и код других лимфних малигнома, етиологија овог обољења је непозната, мада онкогени активирани транслокацијом у току пролиферације у одговору на вирусну инфекције је вероватни механизам у патогенези овог обољења. Пример је лимфом провоциран EBV који се виђа код пацијента који су због трансплантације примали агресивну имуносупресивну терапију односно циклоспорин и анти-CD3 моноклонско антитело. Важан етиолошки фактор неких субтипова лимфома су онкогени вируси, као што су *Epstein-Barr virus*, *Human Herpes virus 8* и *Human T-Lymphotropic virus* *1*. Поред вирусне инфекције, аутоимунска обољења и примена имуносупресивних лекова су у вези са повећаним ризиком за развој лимфома. На пример, постоји 13-15 пута већи ризик за настанак Хоџкиновог и не-Хоџкиновог лимфома након примене алкилирајућих лекова који се користе у терапији реуматоидног артритиса.

****

**Слика 5.** Патогенеза лимфома

**Хоџкинов лимфом**

Присуство карактеристичних бинуклеарних Рид-Штернберг (*Reed-Sternberg*) ћелија и њихових варијанти (мононуклеарне Хоџкинове ћелије) је **дијагностички показатељ** Хоџкиновог лимфома. Ове ћелије експримирају површинске маркере В лимфоцита.

Хоџкинов лимфом се често јавља код млађих од 30 година. Најчешћа **манифестација** је болна лимфаденопатија, а нарочито у пределу врата и медијастинума.

**Терапија** зависи од стадијума болести. Локална болест (1 и 2. стадијум) захтева радиотерапију. У овим стадијумима 15-годишње преживљавање је у 70-90% случајева. Код особа са узнапредовалим обољењем (3. и 4. стадијум) неопходна је агресивна хемотерапија. Хоџкинов лимфом је излечив у око 80% случајева.

Хоџкинов лимфом је удружен са значајном депресијом Т-ћелијског имунитета због чега су оболели склони бактеријским, гљивичним и вирусним инфекцијама, пре и у току терапије. Дуготрајне компликације су токсично оштећење срца и плућа, као и секундарни тумори удружени са хемотерапијом, као и губитак тироидне функције након зрачења врата.

**Не-Хоџкинов лимфом**

Не-Хоџкинов лимфом је онај лимфом код кога се не региструју типичне хистолошке карактеристике Хоџкиновог лимфома; може бити пореклом од Т- и В- лимфоцита. У већини случајева не-Хоџкинов лимфом је пореклом од В лимфоцита.

**Клиничке манифестације** су сличне као и код Хоџкиновог лимфома. Присутни су губитак телесне тежине, повишена телесна температура, ноћно знојење и лимфаденопатија, као и инфилтрати лимфоцита у јетри, кожи, мозгу и плућима. Услед супресије костне сржи јављају се и анемија, као и модрице због тромбоцитопеније.

**Дијагноза** не-Хоџкиновог лимфома се између осталог заснива и на биопсији лимфног чвора. Уочавају се предоминантни В-ћелијски герминативни центри и фоликули који садрже Т лимфоците и паракортекс (Т-ћелијска зона) са неким В лимфоцитима. Анализа костне сржи је важна и уколико је захваћена прогноза је лоша.

**Компликације** не-Хоџкиновог лимфома су аутоимунска хемолитичка анемија и тромбоцитопенија. Низак ниво имуноглобулина у серуму често резултира рекурентним бактеријским инфекцијама.

**Лечење** не-Хоџкиновог лимфома подразумева примену комбиноване хемотерапије, односно ритуксимаба и цитотоксичких лекова. Антифунгална и антивирусна профилакса је корисна у случају имуносупресије и пролазне дефицијенције антитела који настају након примене ритуксимаба. У случају неутропеније примењује се G-CSF. Трансфузија еритроцита и тромбоцита је такође неопходна.

**ДИСКРАЗИЈЕ ПЛАЗМОЦИТА**

**Мултипли мијелом**

Мултипли мијелом је малигна пролиферација једног клона плазоцита. Ови плазмоцити појачано секретују тешке и лаке ланце моноклонског антитела која се детектују или у серуму (комплетан молекул имуноглобулина) или у урину (слободни лаки ланци), или у оба. У костној сржи, интеракција малигних плазмоцита са ћелијама строме резултира повећаном продукцијом IL-6 и других цитокина који омогућују преживљавање малигних плазмоцита. Од **клиничких манифестација** присутне су рекурентне инфекције (услед имуносупресије), инсуфицијенција бубрега (услед хиперкалцијемије или депозита парапротеина у бубрезима), патолошке фрактуре или болови у костима (услед остеолитичких лезија или остеопорозе), или анемија (услед инфилтрације костне сржи). Мултипли мијелом ретко може да узрокује периферну неуропатију и дисфункцију панкреаса. Ово обољење је уобичајено код старијих особа и изузетно се ретко јавља код особа испод 40. године живота.

Налаз парапротеина у серуму не указује на мултипли мијелом јер се ови протеини такође могу наћи у бенигним обољењима. Парапротеини, у серуму оболелих од мултиплог мијелома, су обично IgA, IgG или слободни моноклонски лаки ланци.

Слободни моноклонски лаки ланци, могу да се детектују у урину, оболелих од мултиплог мијелома. Ови ланци су познати као Бенс-Џонсови протеини. Бенс-Џонсови протеини могу бити удружени са серумским парапротеином, и ови **лаки ланци у урину** су истог типа као и у серуму. Региструје се поремећен однос κ:λ, у серуму што је последица повећане продукције или κ или λ лаког ланца.

*Лаки ланци се не могу детектовати рутинским методама за детекцију протеина у урину.* У костној сржи оболелих од мултиплог мијелома обично су присутни **абнормални плазмоцити у вишку**.

На рендгенграфији се уочавају мијеломски депозити. Ови депозити се обично могу наћи у лобањи, мада и у било ком делу скелета. Уз то, присутна је остепороза и последично патолошке фрактуре. Ове литичке лезије на костима оболелих су резултат повећане остеокластне и остеобластне дисфункције. Овакве дисфункције су последица повећане секреције MIP1α (*Macrophage-Inflammatory Protein*) и IL-6, који помоћу NFκB активирају остеокласте и остеобласте. Ове цитокине много више ослобађају ћелије строме него малигни плазмоцити. У око трећине оболелих присутна је хиперкалцијемија, а код свих се јавља анемија.

**Супресија** продукције поликлонских имуноглобулина и изостанак синтезе антитела су удружени са рекурентним инфекцијама.

Мултипли мијелом са продукцијом лаких ланаца је удружен са **тубуларним оштећењем бубрега**. Тубули су проширени са присутним еозинофилима. Уколико се лаки ланци не уклоне диурезом, ћелије тубула атрофирају или чак подлежу некрози.

Ако се не лечи, мијелом брзо прогредира и оболели умиру за годину дана. Одређивање нивоа β2-микроглобулина и серумских албумина су корисни за процену **преживљавања** оболелих. Стандардна терапија се заснива на примени мелфалана и преднизона. Такође, интензивни режим подразумева примену талидомида и циклофосфамида. Корисна је и трансплантација матичних ћелија или костне сржи што све заједно побољшава прогнозу мијелома. Еритропоетин се даје у циљу лечења анемије, док се бифосфонати дају како би се спречила остеопороза. У случају рекурентних инфекција дају се интравенски имуноглобулини.

**БОЛЕСТИ ЖЛЕЗДА СА УНУТРАШЊИМ ЛУЧЕЊЕМ**

Функционални поремећаји ендокриних жлезда настају услед њихове **повећане активности** што за последицу има прекомерну продукцију хормона, или услед **атрофије** ендокриних жлезда због чега изостаје продукција релевантних хормона. Постоје многи узроци жлездане дисфункције, а један од најчешћих је аутоимунска реакција на ендокрино ткиво.

Већина аутоимунских ендокриних поремећаја су клинички тихи све док се не развију карактеристике инсуфицијенције захваћеног органа. У овом стадијуму жлезда је често иреверзибилно оштећена са малим изгледима за опоравак чак иако је аутоимунски процес заустављен.

Механизми аутоимуности у ендокриним обољењима

Аутоимунске реакције могу бити усмерене против ендокриних ћелија, њихових рецептора, хормона или рецептора на циљаним ћелијама.

Аутоантитела на ендокрине ћелије су орган-специфична и детектују се тестовима који се заснивају на коришћењу антигена која су специфична за одређену ендокрину жлезду. Супротно, у системским болестима (нпр. системски еритемски лупус), антигени које имунски систем препознаје нису орган-специфични (нпр. нуклеарни антигени) и присутни су у свим органима и ткивима.

Постоји неколико механизама аутоимунског оштећења, и обично више механизама може бити укључено у настанак обољења. Резултати истраживања указују на то да Т лимфоцити и антитела често заједно учествују у патогенези аутоимунских ендокриних обољења. Т лимфоцити (CD4+ и CD8+ Т лимфоцити) су одговорни за деструкцију жлезданог ткива, док антитела делују тако што ометају физиолошку функцију жлезде. У аутоимунским синдромима код новорођенчади, узрокованих трансплаценталним трансфером IgG, поремећај у ендокриној функцији је пролазан и нестаје после 3 недеље (што одоговара времену полуживота антитела) без значајних оштећења у циљаном органу.

Антитела могу да утичу на функцију или на раст ендокрине жлезде и то тако што реагују са рецепторима за хормоне. Ова антитела могу бити стимулишућа или блокирајућа. Код оболелих може да буде присутна мешавина антитела која су усмерена на рецепторе, при чему нека од ових антитела стимулишу а нека блокирају рецепторе. Шифтом (променом) једног типа антитела у други може да објасни зашто код неких особа постоје флуктуације у функцији жлезде од хиперактивности до хипоактивности.

**БОЛЕСТИ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ**

Идентификовано је неколико тироидних антигена као што су рецептор за TSH, тироглобулин, тироидна пероксидаза (тироидни микрозомални антигени), симпортер Na+ и I- (одговоран за преузимање јода у тироидним ћелијама), површински и други цитоплазматски тироидни антигени. Од ових антигена, тироидна пероксидаза је доступна и клинички се користи у тестовима за детекцију антитела (табела 7). Овај ензим катализује јодирање тирозил група у тироглобулину што резултира синтезом тироидних хормона, Т3 и Т4. Присуство а нарочито висок титар антитела на тироидну пероксидазу су поуздан знак аутоимунског процеса у жлезди. Нису у директној сразмери са активношћу процеса али су свакако обележје аутоимунске реакције.

**Тиреотоксикоза** представља хиперметаболичко стање које је у вези са прекомерном концентрацијом хормона штитасте жлезде у крви, најчешће настало као последица хипертиреоидизма. Јавља се код особа било које старости, али са највећим пиком инциденаце у трећој или четвртој декади живота. У односу на мушкарце, десет пута чешће се јавља код жена. Тиреотоксикоза се најчешће јавља услед *Graves*-ове болести, токсичног аденома и токсичне мултинодозне струме.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клиничке манифестације** |  | **Антитела усмерена на тироидну пероксидазу** |
| ***Тиреотоксикозе*** | |  |
| *Graves-* ова болест |  | Позитиван (низак титар) |
| "Врући" чворићи |  | Негативан |
| ***Гушавост(струма)*** | |  |
| *Hashimoto*- ов тиреоидитис |  | Позитиван (висок титар) |
| Једноставна струма |  | Негативан |
| *De Quervain's thyroiditis* |  | Пролазно позитиван |
| Карцином |  | Негативан |

**Табела 7.** Антитела усмерена на тироидну пероксидазу у различитим тироидним обољењима

***Graves*-ова болест**

*Graves*-ова болест је аутоимунско обољење које се чешће јавља код жена. Ово обољење карактеришу дифузна гушавост и хипертиреотоксикоза и може бити праћено орбитопатијом и дерматопатијом.

Генетски фактори су важни у етиологији *Graves*-ове болести. Историја хипертиреоидизма у породици је регистрована у око 50% оболелих особа. HLA-DR3 и полиморфизам гена за CTLA-4 су у блиској вези са *Graves-*ом болешћу код белаца. Окидачи из спољашње средине су нејасни. Постоје неки ограничени налази вирусне инфекције тироидног ткива код оболелих особа. Постоји веза између почетка *Graves*-ове болести и психолошког стреса. Лечење оболелих од мултипле склерозе које подразумева примену моноклонског антитела (Campath-1H) за уклањање лифоците може индуковати *Graves*-ову болест у око 10% случајева што је вероватно последица деплеције регулаторних Т лимфоцита.

У тиреоидној жлезди оболелих од *Graves*-ова болести региструје се дифузни инфлитрат Т- и B- лимфоцита, као и хиперплазија тиреоцита. У *Graves*-овој болести, Тh лимфоцити постају сензибилисани на антигене у штитастој жлезди и стимулишу В лимфоците да секретују антитела. Дакле, Т лимфоцити играју главну улогу у препознавању антигена, регрутовању инфламацијских ћелија, секрецији цитокина и оштећењу тиреоцита, а инфилтришући В лимфоцити секретују антитела која доприносе хипертиреоидизму. Главни аутоантигени у Graves-овој болести су рецептор за TSH (енгл. *Thyroid-Stymulating Hormone*), ензим тиреоидна пероксидаза (TPO, енгл. *Thyroid PerOxidase*) и тиреоглобулин. Код више од 95% оболелих детектују се циркулишућа аутоантитела специфична за TSH рецептор, док се код око 90% оболелих детектују и TPO антитела.

*Graves*-ову болест карактерише присутво аутоантитела која су специфична за TSH рецептор и стимулишу активност тиреоидне жлезде. Оваква антитела су означена као **стимулишућа антитела**. Најбољи пример који доказује да је ово обољење посредовано антителима је **неонатална *Graves*-ова болест**. Две од 1000 трудница има тиреотоксикозу, а повремено код новорођенчади оболелих мајки јавља се је **неонатална *Graves*-ова болест** која настаје услед проласка мајчиних аутоантитела кроз плаценту што резултује пролазним хипертиреоидизмом новорођенчета. *Graves*-ова болест код новорођенчади може бити тешка. Код оболеле деце се јавља гушавост (струма), егзофталмус, проблем са храњењем, пирексија и тахикардија; ако се ова деца не лече може да се јави и срчана инсуфицијенција. Спонтани опоравак може да се јави после 2-3 месеца што одговара времену метаболизму IgG мајке (полуживот IgG је 3-4 недеље).

Постоје и други докази да су циркулишућа аутоантитела одговорна за *Graves*-ову болест: TSH и серум оболелих од *Graves*-ова болести стимулишу тироидну секрецију, с тим што серум има дуготрајније деловање.

Антитела специфична за TSH рецептор су поткласе IgG1 и њихова мета је мотив који садржи понављајући леуцин на амино крају екстрацелуларног домена TSH рецептора. Ова аутоантитела везивањем за TSH рецептор, активирају интрацелуларне G протеине који затим покрећу транскипцију гена (гена за TPO и за тиреоглобулин) што за последицу има хиперплазију тиреоцита и повећану синтезу тиреоидних хормона. Антитела специфична за TSH рецептор могу бити и блокирајућа тако што спречавају активацију рецептора и резултирају хипoтироидизмом. Ова два типа антитела могу и да коегзистирају што има за последицу флуктуације у функцији штитасте жлезде. Због тога оболели од *Graves*-ове болести, поред присутне офталмопатије, повремено могу бити хипотиреоидне и еутиреоидне.

Анти- TPO антитела могу бити поткласе IgG1, IgG2 и IgG4 и њихова концентрација је 1000 пута већа у односу на концентрацију анти-TSH рецептор антитела. Значај ових антитела се огледа у томе што могу да активирају систем комплемента и да маркирају тиреоците за цитотоксичност посредовану ћелијама. Анти- TPO антитела нити стимулишу нити блокирају активност TPO.

*Graves*-ова офталмопатија је најчешћа екстратиреоидна манифестација *Graves*-ове болести. Код половине оболелих се развија **егзофталмус** (избуљеност очију) који или претходи, или се јавља истовремено или прати хипертиреоидну фазу. Егзофталмус може чак да се повремено јави и код еутиреоидних особа, или може да буде удружен са *Hashimoto-*вим тиреоидитисом. Пушење представља важан фактор ризика. Егзофталмус је резултат два патолошка процеса: миозитиса и пролиферације ретроорбиталног ткива. Миозитис је праћен инфилтрацијом лимфоцита, нарочито CD4+ Т лимфоцита. Серум оболелих особа садржи антитела која се осим за антигене штитасте жлезде везују и за антигене орбите. Претпоставља се да се специфична антитела везују и за TSH рецептор или за неке друге рецепторе на ретроорбиталним фибробластима што индукује њихову активацију. Овако активирани фибробласти секретују цитокине и хемокине којима привлаче лимфоците и друге инфламацијске ћелије. Под утицајем проинфламацијских цитокина, фибробласти почињу да пролиферишу и да у великој мери секретују гликозоамоногликан који индукује акумулацију течности. Покренут запаљенски процес у орбиталном ткиву резултује едемом и увећањем околног ткива. Код особа са тешким егзофталмусом и компресијом оптичког нерва **("малигним егзофталмусом"**), високе дозе кортикостеоида су корисне, понекад се заједно дају са имуносупресивним лековима.

Код релативно малог процента оболелих од *Graves*-ове болести развија се **претибијални микседем;** код ових особа постоји тенеденција да се развије и егзофталмус. Претибијални микседем са манифестује као јасно ограничено, поткожно задебљање на антеролатералној страни ноге. Оток је на притисак тврд, а кожа је сјајна и црвенкасто смеђа. Развој претибијалног микседема није удружен са трајањем или степеном хипертироидизма. Патогенеза овог микседема је непозната, мада као и код очног обољења који настаје услед дисфункције тироидее, аберантна експресија TSH рецептора је присутна и у овом захваћеном ткиву.

Код многих трудница без видљивих знакова тироидне болести развијају се флуктуације у новоу анти-тиреоидних аутоантитела што за последицу има транзиентни поремећај функције штитасте жлезде односно **постпартални тиреоидитис**. Преваленца овог обољења је око 5-10%. Тироидна фисфункција у првој години након трудноће треба да се пажљиво лечи. Код неких жена са постпарталним тиреоидитисом може касније да развије уочљиво аутоимунско обољење.

*Graves*-ова болест може да се успешно лечи са антитироидним лековима, радиоактивним јодом или се лече хируршки.

***Hashimoto*-ов тиреоидитис**

*Hashimoto-* ов тиреоидитис је аутоимунско хронично запаљење штитасте жлезде и чест је узрок струме. Око 75% оболелих од *Hashimoto-* овог тиреоидитиса су еутироидни, 20% су хипотиреоидни, док су 5% оболелих хипертироидни и код њих се развија обољење које подсећа на *Graves*-ову болест (познато и као "Хашитоксикоза"). Око 50% оболелих евентуално постају хипотиреоидни што је последица деструкције штитасте жлезде. *Hashimoto-*ов тиреоидитис је фамилијарно обољење и удружено је са другим орган-специфичним аутоимунским обољењима.

Поремећај у синтези хормонаје резултат апоптотске деструкције тиреоидних ћелија. Када је више од 90% тиреоидних жлезда уништено развија се хипотиреоидизам. Овај аутоимунски тиреоидитис карактеришу апоптоза тиреоидних ћелија и последична деструкција фоликула.

У **патогенезу** *Hashimoto-*овог тиреоидитиса (табела 8) укључени су Т лимфоцити који су сензибилисани на тироидне антигене. Две главне клиничке форме болести су струма и атрофични аутоимунски тиреоидитис. Струма је резултат изражене инфилтрације штитасте жлезде Т лимфоцитима са извесним степеном хипертрофије тироидног ткива. За деструкцију тироидних ћелија одговорни су цитотоксички Т лимфоцити који индукују њихову апоптозу која је посредована Fas молекулом. У *Hashimoto-*овом тиреоидитису, тиреоидне ћелије повећано експримирају Fas молекуле вероватно под утицајем IFN-γ кога продукују Th1 лимфоцити. Додатно, тироидне ћелије истовремено исказују Fas и FasL и подлежу аутоапоптози. Ова деструкција штитасте жлезде резултира смањеном концентрацијом Т3 и FT4 у серуму, као и порастом TSH. Т лимфоцити који реагују на антигене (нарочито на тироидну пероксидазу и тироглобулин) могу се детектовати како у тироидном ткиву тако и у крви.

У ћелијском инфилтрату су углавном заступљени CD4+ и CD8+ Т лимфоцити, као и В лимфоцити који на овом месту формирају лимфоидне фоликуле и герминативне центре. Региструју се и антитела специфична за тироглобулин и TPO чија улога је нејасна. Претпоставља се да ова антитела могу да се вежу за комплемент и да оштећују ћелије. Такође се региструју и антитела специфична за TSH рецептор која функционишу као антагонисти TSH и могу у неким случајевима да изазову атрофичну форму *Hashimoto-*овог тиреоидитиса (раније означен као примарни микседем).

Главна компликација *Hashimoto-*овог тиреоидитиса је прогресивни хипотироидизам.

У **диференцијалну дијагнозу** *Hashimoto-*вог тиреоидитиса су укључени једноставна струма и субакутни (*De Quervain's*) тиреидитис. ***De Quervain's* тиреидитис** је грануломатозно запаљење штитасте жлезде које је изазвано вирусима (*mumps, coxacki, influenza, adenovirusi* и *echovirusi*). Иницијално се дешава деструкција фоликула уз ослобађање тиреоглобулина, Т3 и Т4 што за последицу има хипертироксинемију. Затим следи фаза опоравка уз развој транзиторне хипотиреозе. Код оболелих присутан је бол на предној страни врата који шири се према доњој вилици, као и повишена телесна температура, системски знаци инфекције, иницијално знаци хипертироксинемије а затим хипотиреозе. Око 70% оболелих од субакутног тироидитиса имају HLA-B35 што указује на то да је склоност ка обољевању делимично регулисана MHC генима.

|  |
| --- |
| **Докази да су аутоимунске реакције укључене у патогенезу *Hashimoto*-вог тироидитиса** |
| * Т лимфоцити специфични за тироидне антигене су присутни у циркулацији. Клонови Т лимфоцита пореклом од ових ћелија могу да убију тироидне ћелије у култури * Показано је да аутоантитела у серуму стимулишу или блокирају пролиферацију тироидних ћелија * Инфилтрација штитасте жлезде Т лимфоцитима (CD4+ и CD8+ Т лимфоцитима) и плазмоцитима * Убризгавањем тироидног антигена индукује се експериментални аутоимунски тироидитис посредован ћелијама * Удруженост са другим аутоимунским болестима како код јединке тако и у фамилији |

**Табела 8**

***Diabetes melitus***

*Diabetes melitus* је мултисистемско метаболичко обољење које се јавља услед поремећене продукције инсулина. Ову болест карактеришу хипергликемија и кетоацидоза. Разликују се **инсулин-зависни *Diabetes melitus* (IDDM**, енгл. *Insulin-Dependent Diabetes Melitu*s, или **1 тип дијабетеса**) и **инсулин-независни *Diabetes melitus*** (NIDDM, енгл. *Non-Insulin-Dependent Diabetes Melitus*, или **2 тип дијабетеса**). Карактеристике ова два типа дијабетеса су приказана на табели 9.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Карактеристике** | **1.тип** | **2.тип** |
| **Преваленца** | 1:3000 | 3:100 |
| **Старост** | Обично ˂30 год. | Обично ˃40 год. |
| **Ток болести** | Акутан | Подмукао |
| **Удруженост са аутоимунским обољењима** | Да | Не |
| **Антитела усмерена на ћелије острваца** | Да | Не |
| **Друга аутоантитела** | Понекад | Не |
| **Проценат случајева дијабетеса** | 10-20% | 80-90% |
| **Удруженост са MHC генима** | DR3 и DR4 | Не |

**Табела 9**. Типови *Diabetes melitus*-а

Код 1 типа дијабетеса се разликују две главне форме: **1)** **тип 1А**, који обично почиње у детињству и карактерише се деструкцијом β-ћелија у панкреасним острвцима која је посредована имунским механизмима; **2)** **тип** **1В** са тешком деструкцијом β-ћелија која се јавља и у одсуству уочљивог имунског одговора који је усмерен на панкреасно ткиво. Антитела усмерена на ћелије панкреасних острваца могу да се детектују у 1А типу дијабетеса, али не код 1В типа.

Имунопатогенеза 1 типа дијабетеса

Дијабетес је орган-специфично аутоимунско обољење и удружено је са другим орган-специфичним аутоимунским обољењима као што је тиреотоксикоза. Дефицијенција инсулина у 1 типу дијабетеса је резултат аутоимунске деструкције β-ћелија Лангерхансових остваца. Другим речима, у овом аутоимунском дијабетесу продукција инсулина изостаје услед специфичног имунског одговора на β-ћелије које продукују инсулин. Хистопатолошки знак дијабетеса је инфилтрација панкреасних острваца мононуклеарним ћелијама– **инсулитис**. Ћелијска инфилтарција у острвцима и последично оштећење β-ћелија може да претходи клинички манифестном дијабетесу много година, понекад деценијама. Доминантне ћелије у овом инфилтрату су Т лимфоцити, а нарочито активирани CD8+ T лимфоцити који су активно укључени у секрецију цитокина.

У аутоимунском дијабетесу идентификовани су бројни аутоантигени. Антигени који су најчешће удружени са овим обољењем су **GAD** (*Glutamic Acid Decarboxylase*) и **IA-2** (тирозин фосфатаза), **ZnT8** (*Zinc transporter in β-cells*) и инсулин. **Аnti-islet cell antibodies** **(ICA)** су усмерена како на GAD тако и на друге цитоплазматске антигене ћелија острваца. Ова антитела (IgG2 и/или IgG4) се могу детектовати месецима и годинама пре појаве клиничких симптома.

Т- ћелијски имунски одговор заузима централно место у патогенези дијабетеса и одговоран је за деструкцију ћелија панкреасних острваца. Сматра се да цитотоксички Т лимфоцити убијају β-ћелије, док аутоантитела у томе играју минималну улогу. Још увек недефинисани патогени услови, модификују антигене ћелија острваца. Ове антигене преузимају ћелије које презентују антиген и приказују их CD8+ T лимфоцитима. Активирани CD8+ T лимфоцити оштећују оне ћелије које исказују пептид у склопу I класе MHC молекула. Затим у панкреасним оствцима, ослобођене антигене β– ћелија преузимају незреле дендритске ћелије и транспортују их у регионалне лимфне чворове у којима презентују антигене CD4+ T лимфоцитима. При томе се активирају аутореактивни CD4+ T лимфоцити који одлазе у панкреасна острвца. Ове ћелије продукцијом цитокина стимулишу миграцију и активирају инфламацијске ћелије и на тај начин узрокују insulitis. Инфилтришуће ћелије секретују проинфламацијске цитокине. IL1-β, TNF-α и IFN-γ изазивају селективно разарање β- ћелија и то индукцијом проапоптотских сигнала, уз истовремено подстицање експресије Fas молекула на овим ћелијама.

Етиологија 1 типа дијабетеса

**Генетски фактори** повећавају ризик за развој 1А типа дијабетеса. Око 95% оболелих од дијабетеса у северној Европи поседују HLA-DR3 и –DR4 и око 40% белаца оболелих од 1А типа дијабетеса су DR3/DR4 хетерозиготи. Ови алели су удружени са HLA-DQ варијантама алела. Претпоставља се да је критични фактор аминокиселина на позицији 57 на HLA-DQβ ланцу. Механизам који се крије иза ове веома специфичне молекулске везе је непознат, али аминокиселина на позицији 57 у HLA-DQβ ланцу је смештена у активном месту (жлебу) II класе MHC молекула и потенцијално може да утиче на везивање критичног аутопептида. Није идентификована генетска веза за 1В типа дијабетеса.

Поред HLA алела, полиморфизам других гена је у вези са повећаним ризиком за развој IDDM. Тако на пример, полиморфизам гена за инсулин, CTLA4 и IL-2R могу да повећају ризик за настанак IDDM.

**Фактори спољашње средине** играју важну улогу у започињању IDDM. Примећена је глобално повећање инциденце овог обољења у последњим деценијама, као и сезонске варијације у дијагнози са пиковима у јесен и у зимским месецима. У малом броју случајева, дијабетес може бити у вези са специфичним инфекцијама, а нарочито са оним вирусима (мумпс и коксаки) за које се зна да показују тропизам за панкреас. За покретање аутоимунске реакције након вирусне инфекције одговорна је молекулска мимикрија. Међутим, само инфекција која је недвосмислено у вези са 1. типом дијабетеса је конгенитална рубела, која је данас веома ретка.

**Лечење** дијабетеса се заснива на супституционој терапији инсулином. Покушаји да се заустави деструкција β-ћелија подразумевају интензивну имуносупресивну терапију (нпр. циклоспорин и моноклонска антитела) са којом се почиње након постављања дијагнозе, када је вероватно мање од 10% β-ћелија сачувано. У овим случајевима индуковање ремисије дијабетеса је ограничено.

Компликације дијабетеса

Инфекција је главна комоликација дијабетеса. Механизам повећане осетљивости на инфекцију није у потпуности познат, мада лоше контролисани дијабетес за последицу има поремећај у функцији неутрофила који је реверзибилан и уклања се након адекватне инсулинске терапије. Услед овог функционалног поремећаја неутрофила повећана је инциденца стафилококне и гљивичне инфекције.

Дуготрајне компликације дијабетеса су болести великих артерија (атеросклероза) или капилара (микроангиопатија). Микроангиопатија је одговорна за настанак лезија у ретини и у гломерулима бубрега. У развијеним земљама, ретинопатија код дијабетичара узрокује слепило код младих и средовечних особа. Дуготрајна контрола глукозе у крви и других кардиоваскуларних фактора ризика (хипертензије и холестерола у серуму) редукује инциденцу ових тешких компликација.