**Имунска основа неуролошких болести**

**Мултипла склероза**

Мултипла склероза, хроничнa инфламацијска демијелинизациона болест ЦНС-а, најчешћи је узрок нетрауматског неуролошког инвалидитета код младих одраслих на западној хемисфери. Иако се МС углавном сматра болешћу Северне Америке и Европе, све је више доказа да је честа у другим регионима света, укључујући Азију и Блиски Исток. Просечна старост при појави првих симптома болести је 28–31 година.

**Клинички облици мултипле склерозе**

* У већини случајева (80–85%) мултипла склероза има ток са релапсима и ремисијама.
* Симптоми и знаци болести код оболелих од МС су различити јер се лезије могу формирати
* на било ком месту у централном нервном систему, укључујући оптичке живце, мождано стабло, мозак и кичмену мождину.
* Стопа, озбиљност и симптоми рецидива врло су променљиви и непредвидиви.
* Већина лезија у ЦНС-у оболелих од МС формира се тихо; Магнетна резонанца (МРИ) је осетљивије средство за мерење активности болести у поређењу неуролошким прегледом.
* Акутни рецидиви се временом губе и обично се замењују постепеним нагомилавањем инвалидитета. Ова каснија фаза болести се назива секундарна прогресивна МС (СПМС).

МС са релапсима и ремисијама (РРМС)

У већини случајева, 85–90%, МС се јавља у облику са релапсима и ремисијама, који се карактерише дискретним епизодама неуролошке дисфункције (релапс или погоршање) који су раздвојени периодима без клиничких манифестација (ремисијама). Учесталост рецидива може варирати код различитих пацијената, као и током различитих периода у току трајања обољења код истог пацијента. Знакови и симптоми који се јављају током рецидива такође су разноврсни и непредвидиви, јер се лезије могу формирати на буквално било ком месту у ЦНС-у, захватјући мозак, мождано стабло, церебелум, оптичке живце и кичмену мождину. По дефиницији периферни нервни систем није захваћен. МС лезије се лако визуелизују магнетном резонанцом у белој маси ЦНС-а. Серијске анализе магнетне резонанце су покзале да је већина МС лезија заправо клинички тиха. Сходно томе, оштећење ткива ЦНС-а може да се развије „тихо“ током клиничких ремисија, што МРИ чини осетљивијим показатељем активности болести у поређењу са резултатима неуролошког прегледа.

Секундарно прогресивна МС (СПМС)

Током РРМС-а фреквенција релапса се смањујеи током времена и понекад потпуно нестану. Међутим, у већини случајева они су замењени подмуклим, постепеним нагомилавањем инвалидитета, и таква болест улази у секундарну прогресивну фазу (СП). Симптоми и знакови који карактеришу неуролошки дефицит СПМС-а су различити. Честа је прогресивна мијелопатија, хемипареза и/или неравнотежа у ходу. Субкортикална деменција се све више препознаје као обележје болести. Студије су показале да већина пацијената са РРМС пређе на стадијум СП у року од 10–20 година од почетка болести. Бројни фактори, укључујући мушки пол, присуство моторних поремећаја у почетку болести историја лошег опоравка од рецидива, повезани су са бржим развојем СПМС-е. Ћелијски и молекулски механизми који су у основи преласка из РР облика у СП облик МС су слабо расветљени. Неки истраживачи сматрају да и нема инфламације у СП облику МС и да је неуродегенерација (смрт неурона, дисфункција митохондрија у аксонима, Валеријанова дегенерације и глиоза) кључна за прогресивно пропадање. Супротно томе, постоје и докази о постојању имунске дисрегулације у СПМС, мада се она разликује од РРМС-е (разликују се домиантни цитокини, типови и расподеал ћелија које инфилтришу ЦНС). Лекови који дају ефекте у лечењу РРМС-е нису ефикасни у лечењу СПМС. Тренутно, лечење СПМС-е има за циљ ублажавање симптома, оптимизацију заосталих функција и спречавање компликација.

Примарно прогресивна МС (ППМС)

ППМС се разликује од СПМС по непостојању фазе са релапсима и ремисијама пре почетка ове прогресије. Најчешће клинички манифестује спастичком парапарезом, церебеларном дисфункцијом и хемиплегијом. Међутим, постоје упечатљиве демографске разлике између ППМС и РРМС/СПМС облика болести. ППМС се углавном јаља у старијој доби (најчешће у петој и шестој деценији) у поређењу са РРМС (који је најчешћи у трећој и четвртој деценији). Даље, РРМС се појављује 2-3 пута чешће код жена него код мушкараца, док је у ППМС однос полова 1:1. Међутим неуропатолошке и радиолошке карактеристике ППМС-а и СПМС-а се знатно преклапају што води закљуку да ППМС и СПМС припадају истом спектру болести. Могуће је да се, аналогно СПМС-и, акутне инфламацијске лезије формирају током раних фаза ППМС-е, пре него што се развије клиничка прогресија, али да се јављају искључиво у клинички тихим областима.. Једна студија је показала да лечење моноклонским антителом које блокира В лимфоците одлаже напредовање инвалидитета у подгрупи пацијената са ППМС-ом који су били млађи и/или имали инфламацијске лезије. Скупа, ови налази сугеришу да је патогенеза ППМС сложена и хетерогена и да релативни допринос инфламације и неуродегенерације клиничком исходу варира међу пацијентима.

**Дијагноза МС**

Најчешће коришћене смернице за дијагнозу МС су Мекдоналдови критеријуми, првобитно предложени 2001. године, а затим је ревидиран 2005. и 2010. године. РРМС је, по дефиницији, динамична мултифокална инфламацијска демијелинизирајућа болест ЦНС-а. Стога је налаз ширења лезије у времену и простору пресудан за постављање дијагнозе овог облика. Погоршање МС је дефинисано као симптоми које пријављује пацијент или објективно уочљиви знаци титпични за акутни упални демијелинизациони догађај у ЦНС-у, у трајању од најмање 24 сата, у одсуству грознице или инфекције. Не постоје клиничке карактеристике или биомаркери који су патогномонични за МС. Стога је неопходно искључити конкурентне дијагнозе. Присуство јединствених олигоклоналних трака и/или повишеног индекса имуноглобулина G (IgG) у цереброспиналној течности што указује на продукцију антитела у ЦНС-у, подржава дијагнозу МС, али се ти налази примећују у широком распону неуроинфламацијских стања, укључујући субакутни склерозирајући паненцефалитис, неуросаркоидозу, лајмску болест и системски лупус еритематозус који захвата и ЦНС. Дијагноза ППМС захтева постојање напредовања болести у току једне године плус два од три следећа критеријума: (1) најмање једну Т2 лезију у перивентрикуларној, јукстакортикалној или инфратенторијалној белој маси; (2) најмање две Т2 лезије кичмене мождине; и (3) позитивни налази ликвора дефинисани као присуство олигоклоналних трака или повишени IgG индекс.

**Факотори ризика**

Кључни концепти

* Ризик од развоја мултипле склерозе одређен је комбинацијом генских фактора и фактора околине.
* Већина гена за које је показано да утичу на ризик од развоја миултипле склерозе кодирају молекуле који су укључени у имунске процесе, укључујући гене MHC II локуса, рецептора за IL-2 и IL-17.
* Стопе рецидива опадају током трећег тромесечја трудноће, што је у корелацији са високом концентрацијом естриола у серуму.
* Фактори средине који повећавају ризик од развоја мултипле склерозе су низак ниво витамина D, изложеност вирусу *Epstein-Barr* код одраслих, изложеност дуванском диму и гојазност деце.

**Генски фактори ризика**

Код монозиготних близанаца ако један од близанаца МС други близанац има 20–30% ризика од развоја болести, док је ризик за двојајчане близанце 2–5%. Супротно томе, учесталост МС у општој популацији је приближно 0,1%. Што указује да ризик од МС опада са повећањем генске удаљености и сугерише да гени играју значајну улогу у одређивању осетљивости на МС. Одређени гени ХЛА региона су повезани са значајним повећањем осетљивости на развој МС. Најбоље је описана асоцијација *HLA-DRB1* алелаи МС што указује на улогу CD4 Т лимфоцита у патогенези МС. Студије генома откриле су преко 100 локуса који су удружени са повећаним ризиком од развоја МС а не прпадају ХЛА региону. Већина тих гена кодира молекуле који учествују у имунским реакцијама, а не у процесима нервног развоја или развоја глије. Гени који су укључени у диференцијацију помагачких Т- ћелија су највише заступљени, укључујући α ланац рецептора за IL-2 и α ланац рецептора за IL-7 који модулишу пролиферацију и преживљавање Т-ћелија. Преко једне трећине гена за које је показано да повећавају осетљивост на развој МС преклапа се са регионима претходно идентификованим испитивањем генома у другим аутоимунским болестима, укључујући целијакију, дијабетес типа 1, реуматоидни артритис и инфламацијске болести црева. Ови подаци заједно подржавају примарну улогу имунског система а не дегенерације у развоју МС у. Нерешено питање је да ли генске варијанте утичу на клинички ток РРМС-е, укључујући такве карактеристике као што су брзина релапса или тежина и време до конверзије у стадијум СП.

**Фактори околине**

Преко 70% монозиготских близанаца не развија МС ако један близанац већ болује. Упркос напорним покушајима, нису добијени убедљиви докази за генске, епигенске или разлике у транскрипцији које би објасниле несклад појаве МС-е међу монозиготним паровима близанаца. Чини се да ризик од МС зависи од сложене интеракције генских и фактора околине.

Једна од најубедљивијих илустрација утицаја животне средине на развој МС је њена географска распрострањеност. Преваленција МС највећа је у скандинавским земљама, Канади и Шкотској, а најнижа у екваторијалним регионима. Студије миграције становништва показују да се географски фактор који утиче на развој МС утврђује пре адолесценције. Деца која су се раније преселила преузимају ризик усвојене државе, док одрасли носе ризик локације у којој су провели детињство. Еколошки агенс који се сусреће у детињству и делује као предиспонирајући фактор за развој МС касније у животу морао би да постоји, али још увек није дефинитивно идентификован.

Откривање заштитне улоге витамина D код МС може делимично објаснити географску дистрибуцију повећаног/смањеног ризика од развоја МС. Ултраљубичасто светло проузрокује претварање витамина D у биоактивни облик, а преваленца МС највећа је у регионима са релативно ниским годишњим излагањем сунчевој светлости. У великој проспективној студији, ризик од МС се смањио с повећањем нивоа серумског 25-хидроксивитамина D. Стога интервенције које подижу ниво нивоа 25-хидроксивитамина D могу имати профилактички заштитни ефекат на здраве особе које су предиспониране за развој МС-а, као што су рођаци првог степена оболелих од МС. Заиста, бројне независне проспективне студије откриле су обрнуту везу између дијететског или додатног уноса витамина D код одраслих и будућег ризика од МС. Надаље, постоје докази да ниски нивои 25-хидроксивитамина D у серуму и мали унос витамина D исхраном током трудноће повећавају ризик од МС код потомства. Још увек није утврђено да ли витамина D утиче на клинички ток код особа са утврђеном МС-ом.

**Инфекција**

Поред снижене концентрације витамина D, други фактор који повећава ризик од развоја МС је примарна инфекција вирусом *Epstein Bar* (EBV) у одраслом добу, која се доказује појавом EBV-специфичних IgM антитела у серуму. Анализа серијских узорака серума сачуваних у складишту серума Министарства одбране САД открила је да је ризик од МС био изузетно низак код појединаца који нису заражени EBV-ом, али се нагло повећао код истих особа након инфекцоије овим вирусом (инфекција је доказана сероконверзијом). Недавно је процењено да је ризик за развој МС 10 пута већа међу EBV-позитивним него међу EBV-негативним особама. Један од начина на који EBV инфекција може промовисати развој МС путем молекулске мимикрије, која се дешава када микробни епитоп дели сличне секвенце са сопственим пептидом, у овом случају антигеном мијелина. Т лимфоцити са ћелијским рецепторима (ТCR) специфичним за аутоантигене мијелинског омотача а који могу да унакрсно реагују са структурно хомологним антигенима EBV-а мијелинским антигенима откривени су у репертоару периферних CD4+T лимфоцита особа са мултиплом склерозом. Периферни CD4+T лимфоцити који експримирају такве унакрсне реактивне ТCR могу да се активирају у току инфекције Епштајн Бар вирусом, могу да пређу крвно-мождану баријеру, наиђу на антигене мијелина унутар беле масе ЦНС-а и покрену започну процес оштећења у ЦНС-у. Алтернативна теорија укључује инфилтрацију ЦНС-а В лимфоцитима инфицираних Епштајн Бар вирусом. У структурама налик менингеалним фоликулима и упалним кортикалним лезијама у ткиву мозга у СПМС откривени су В лимфоцити који експримирају малу РНК и протеине EBV-а. Активација В лимфоцита EBV-ом подстиче експанзију клона В лимфоцита у менингеама, стварање структура сличних фоликулима које су повезане са формирањем великим субпиалним кортикалних лезија и агресивнијим клиничким током болести. Иако су инфективни агенси, као што је EBV, укључени у патогенезу МС, инфекција неким другим патогенима може имати терапијски ефекат. Сугерисано је да је поред високог нивоа изложености сунчевој светлости, присуство ендемских инфекција хелминтима једдан од фактора који је одговоран за ниску преваленцију МС у тропским регионима. Инфекција хелминтима (*Heligmosomoides polygyrus, Fasciola hepatica, Schistosoma mansoni* и *Trichinella*) има протективни ефекат у животињским моделима болести. Резултати неколико малих проспективних студија указују да су пацијенти са МС природно заражени различитим врстама хелмината имали блажи ток и бољи налаз на МРИ у поређењу са неинфицираним пацијентима. Лечење антипаразитима било је повезано са погоршањем МС. Паразити делују протективно тако што повећавају фреквенцију IL-10 и TGF- β позитивних регулаторних Т или В ћелија.

**Гојазност**

Бројне студије су показале да особе које су биле гојазне у адолесценцији и прелазу у одрасло доба имају приближно двоструко повећан ризик од развоја МС. Гојазност код девојчица повезана је са повећаним ризиком од развоја МС у дечјем узрасту или од развоја клинички изолованог синдрома. Даље, већа телесна тежина у адолесценцији повезана је с ранијом појавом првих знакова МС-а. Предложене су бројне теорије за механицицтичку везу између гојазности и ризика од МС-а. Прво, познато је да гојазност изазива системско запаљење, вероватно посредовано хормоном који потиче из масног ткива, а које ствара адекватну средину за активацију аутореактивних лимфоцита и диференцијацију у енцефалитогене ћелије. Алтернативно, постоје неки докази да генски детерминисана гојазност смањује концентрацију 25-хидроксивитамина D.

**Навике**

Знатан део литературе указује да дувански дим повећава ризик од МС-а. Недавна мета-анализа открила је однос доза-одговор између паковања година и ризика од МС-а. На основу података прикупљених из Шведског националног регистра МС, процењено је да свака додатна година пушења након дијагнозе убрзава време преласка у СПМС облик. Све је више доказа да је изложеност пасивном пушењу такође фактор ризика за МС. Откривено је да Акролеин, компонента дуванског дима, погоршава клинички ток животињског модела МС, да појачава активацију микроглије. Унос натријума путем соли такође утиче на ризик од развоја МС. Показано је да је стопа погоршања за 2,75–3,95 пута већа код пацијената са РРМС са средњим или високим уносом натријума, у поређењу са групом са малим уносом соли. Супротно томе, висок унос соли није повезан са скраћењем времена до појаве рецидива код деце са МС. Велика концентрација соли промовише развој високо патогених Т ћелија које реагују са антигенима мијелина *in vitro* и *in vivo* у животињама.

**Утицај полних хормона**

Стопе релапса у МС опадају током трудноће, посебно у трећем тромесечју а појачавају се у прва 3 месеца након порођаја што је указало да би одређени женски полни хормони могли да играју заштитну улогу у РРМС-у. Естриол је форма естрогена која се продукује само у трудноћи. Синтетише га фетоплацентна јединица и достиже највеће концентрације у последњем тромесечју. Насумично, двоструко ослепено, плацебоконтролисано Клиничко испитивање примене естриола у комбинацији са глатирамер ацетатом је показало да ова комбинација у поређењу са терапијом плацебо плус ГА више смањује број годишњих релапса у току две године праћења. Студије на животињским моделима показале су да естрогени, укључујући естриол, остварују антиинфламацијски и неуропротективни ефекат стимулацијом естрогених рецептора на леукоцитима и резидентним ћелијама ЦНС-а. Показани су неуропротективни ефекти тестостерона у животињским моделима МС. Мало контролисано клиничко испитивање на 10 мушкараца оболелих од мултипле склерозе је показало да третман тестостероном зауставља губитак сиве масе (па чак и побошава, смањује, атрофију сиве масе у десном предњем кортексу).

**Патохистолошке карактеристике МС**

**Лезије беле масе**

Типична патохистолошка лезија МС фокално поље демијелинизације, или "плак", који се јавља у белој маси оптичких нерава, мозга и кичмене мождине. Акутне лезије су неизбежно повезане са фокалним прекидом крвно-мождане баријере и периваскуларним запаљенским инфилтратима. У инфилтратима ЦНС-а оболелих од мултипле склерозе доминирају Т лимфоцити (са релативно високим односом CD8/CD4) и мијелоидне ћелије (макрофаги који потичу од моноцита переиферне крви и активирана микроглија). Макрофаги/моноцити и активирана микроглија су просторно повезани са оштећеним мијелинским омотачима и активно фрагменте мијелинског омотача. Апоптоза и губитак олигодендроцита варирају међу лезијама. Лезије су најчешће локализоване у субкортикалној и перивентрикуларној церебралној белој маси, медијални педункули церебелума и постериорне колумне цервикоторакалног дела кичмене мождине. Класични активни плакови демијелинизације се пре свега примећују током фазе са релапсима и ремисијам аи како болест напредује смањује и број активних плакова. Лезије које су типичне за прогресивне облике МС-а назвају су "хронично активним" или тињајућим а могу да буду и "хронично тихе", или неактивне. Хронично активни плакови се карактеришу слојем активиране микроглије на периферији и наслагама комплемента на ивицама лезије који окружују хипоћелијски централни део који често садржи глиозу. Активна лезија се полако шири што је последица активне демијелинизације на ивици лезије. Супротно томе, хронични тихи плакови имају оштру границу. Остале карактеристике тихих плакова укључују изразит губитак олигодендроцита и аксона, изражену астроглиозу и недостатак макрофага и активиране микроглије. Имунопатолошке промене у виду плакова се прожимају с нормалним налазом беле масе у прогресивним формама МС-е, али су примећене и код РРМС. У оваквим прожимајућим пољима оштећења присутна су дифизна оштећења аксона и активација микроглије као и распршени лимфоцити. Велики број сегмената нервних влакана који пролазе кроз плакове показује губитак мијелина с углавном очуваним аксонима.

МС се класично описује као хронична демијелинизациона болест али је у скорије време показно да је једна од раних и изражених карактеристика акутних лезија и аксонопатија. Оштећења аксона су праћена појавом дисморфних митохондрија, едема, фрагментације и транссекције. Примећени су поремећаји у митохондријама и фокални едеми у потпуно мијелинизованим аксонима унутар лезија, што сугерише да се могу јавити независно од демијелинизације. Вероватно је да је оштећење аксона директно посредовано директним контактом са инфламацијским ћелијама. Иако се демијелинизација може донекле поравити ремелинизацијом, аксонска трансекција је неповратна. Клиничка испитивања су показала да трајна моторичка инвалидност у МС корелира са губитком аксона кортикоспиналног тракта више него са степеном демијелинизације.

**Лезије сиве масе**

МС се традиционално сматра болешћу беле масе. Скорије је утврђено да је захваћена и сива маса. Описана су три типа кортикалних лезија: леукокортикалне (које обухватају сиву и белу масу), интракортикалне и субпиалне. Све ове лезије карактерише демијелинизација и губитак олигодендроцита, активација микроглија, транссекције неурона, смрт неурона и смањене броја пресинаптичких завршетака. Субпиалне лезије су најчешће. Могу да захвате велики проценат површине кортекса и обично се протежу до кортикалног слоја III или IV. Кортикалне лезије нису видљиве на конвенционалним МРИ снимцима и захтевају примену посебних контрсатних средстава што и објашњава зашто до недавно нису препознате као честа карактеристика МС. У ствари, кортикална демијелинација и атрофија сиве масе су евидентни од најранијих стадијума болести, чак и пре него што се клинички дефинише тачна дијагноза, и настављају да напредују све већом брзином током читавог тока болести. Екстензивна кортикална демијелинација је видљива у предњем мозгу и церебелуму током прогресивне МС. Атрофија сиве масе код особа са МС је у снажној корелацији са когнитивним дефицитом и клиничким онеспособљењем.

**Менингеална инфламација**

Број леукоцита је у границама нормале или је само благо повишен у ликвору већине оболелих од МС, али су често присутни дифузни запаљенски инфилтрати ниског степена и жаришни периваскуларни запаљенски инфилтрати менингеа. Упала менингеа је најистакнутија код прогресивних облика МС, али је значајно присутна и у раним фазама МС. Менингеални инфилтрати су топографски повезани са кортикалним лезијама. На аутопсијама мозгова оболелих од СПМС су у 40% случајева у менингеама забележене структуре сличне фоликулама, састављене од пролиферишућих В ћелија, Т лимфоцита и фоликуларних дендритских ћелија. У скоро сваком случају су ови фоликули локализовани у дубоким сулкусима и ослањају се на субпиалну лезију, што сугерише да медијатори запаљења који ослобађају запаљенске ћелије у фоликулима дифундирају у паренхим мозга. Присуство лимфоидних фоликула повезано је са тежим клиничким током, краћим трајањем болести и ранијом смртношћу.

**Кључне карактеристике патолошких лезија у МС**

* Патохистолошка карактеристика мултипле склерозе је фокална демијелинизациона лезија, или "плак", са периваскуларном запаљенском инфилтрацијом и фокалним прекидом крвно-мождане баријере.
* Аксонопатија је рана и истакнута карактеристика акутних МС лезија.
* Оштећења централног нервног система укључују демијелинизацију, апоптозу и губитак олигодендроцита и едеме трансекције аксона.
* Захваћене су и сива и бела маса.
* Патолошке промене МС су хетерогене и еволуирају током времена.

**Имунопатогенеза МС**

**Животињски модели**

Аутоимунска етиологија је (поред открића гена који повећавају ризик од МС а који кодираку молекуле укључене у имунске процесе и поред терапије која мења ток болести а која делује на ћелије имунског система) подржана налазима добијеним у експерименталном аутоимунскоменцефаломијелитису(ЕАЕ). ЕАЕ је мултифокална инфламацијска демијелинизациона болест ЦНС-а која има упечатљиве хистолошке и клиничке сличности са МС-ом. У овом моделу је показано да су енцефалитогене ћелије (оне косе су кључне за индукцију болести) мијелин-специфични CD4 Т лимфоцити и то Th1 или Тh17 фенотипа који продукују инфламацијске цитокине IFN-γ односно IL-17, као одговор на стимулацију антигеном. И Th1 и Th17 ћелије продукују и GM-CSF који игра кључну улогу у многим моделима ЕАЕ-а. Након активирања на периферији, мијелин специфични CD4 Т лимфоцити повећавају експресију адхезионих молекула и хемокинских рецептора, чиме добијају способност да пређу хематоенцефалну баријеру. Када инфилтришу ЦНС, они се реактивирају у контакту са локалним ћелијама које представљају антиген (периваскуларни макрофаги или микроглија), који конститутивно експримирају антигене мијелина у склопу MHC молекула класе II. Након реактивације се GM-CSF, као и други Th1 и/или Тh17 цитокини ослобађају *in situ* и иницирају запаљенску каскаду, што резултира проидукцијом хемокина и вазоактивних супстанци, повећањем експресије адхезионих молекула на цереброваскуларном ендотелу, а самим тим и регрутовању мијелоидних ћелија и лимфоцита из циркулације. GM-CSF може да индукује диференцијацију инфилтришућих моноцита и резидентне микроглије CD11c + DC, који су најмоћније ћелије које презентују антиген. Т лимфицити специфични за мијелин остају груписани у периваскуларном простору током развоја лезије. Секундарни талас уласка запаљенских ћелија је праћен инфилтрацијом дубоке беле масе ЦНС-а мијелоидним ћелијама које обухватају Ранвиерове чворове и директно оштећују мијелински омотач и аксоне.

**Имунска дисрегулација у МС**

Студије у којима је проучавана учесталост Т ћелија специфичних за мијелин у периферној крви оболелих од МС показале су супротне резултате; неки су показали значајно већу учесталост ових ћелија код оболелих у поређењу са здравим контролама, док други нису утврдили значајну разлику. Многе раније студије у којима није утврђена разлика између оболелих и здравих контрола користиле су пролиферацију као мерило реактивности Т-ћелија на стимулацију антигенима мијелина који нису били хуманог порекла. Супротно томе, неколико лабораторија је открило да нелечени пацијенти са РРМС имају повећану фреквенцију ћелија периферне крви које продукују IFN-γ или IL-17 као одговор на *ex vivo* стимулацију хуманим антигеном мијелина (МBP и PLP). Т ћелије које коекспримирају IFN-γ и IL-17 идентификоване су у можданом ткиву оболелих од МС. У недавној студији је показано да нелечени пацијенти са РРМС имају већу фреквенцију Т ћелија периферне крви које продукују GM-CSF у одговору на стимулацију форбол миристат ацетатом и јономицином, у поређењу са здравим контролама или пацијентима леченим интерфероном- β. Такође, и CD4 и CD8 Т лимфоцити у активним МС лезијама експримирају GM-CSF поред IL-17 и IFN-γ. Разноликост имунских путева који покрећу патологију МС-а има важне импликације за развој персонализованијег приступа лечења у будућности. Можда најјачи докази о аутоимунској основи запаљенске демијелинације код људи потичу из клиничких испитивања имуномодулаторних агенаса. Лекови који спречавају инфлукс лимфоцита у ЦНС, блокирају сигнализацију фактора раста у Т лимфоцитима или елиминишу периферне лимфоците смањују учесталост рецидива МС и нагомилавање МРИ лезија.

**Терапеутици који мењају ток МС**

Одобрење IFN-β (Бетасерон) 1993. за лечење РРМС-ом означио је почетак нове ере у терапији мултипле склерозе. У последње 23 године одобрено је додатних 13 лекова који модификују ток болести, а све су значајно смањиле стопу годишњег релапса (у распону од 25% до скоро 70%) и учесталост акутних МРИ лезија. Пре 1993. године, кортикостероиди су били једина класа лекова која се рутински користила за лечење МС. Иако кортикостероиди убрзавају стопу опоравка од акутних егзацербација, мало је доказа да они мењају крајњи клинички исход или спречавају каснију активност болести.

**Рекомбинантни IFN-β**

IFN-β је интерферон типа 1 са моћним антивирусним својствима. Има плејотропне ефекте на функције урођене имуности. Значајно смањује стопу релапса годишње у МС. У више рандомизираних, двоструко слепих плацебо контролисаних испитивања, показано да је терапија IFN-β смањила годишњу стопу релапса за 20–35%. Међутим, отприлике 30% пацијената са МС не реагује на лек. Механизам деловања IFN-β у МС није дефинитивно разјашњен. Предложени механизми укључују индукцију имуносупресивног цитокина IL-10, инхибицију патогених Тh17 ћелија и стабилизацију крвно мождане баријере директним ефектима на цереброваскуларни ендотел.

**Глатирамер ацетат**

Глатирамер ацетат садржи мешавину полипептида различите дужине и секвенце, синтетизованих случајном полимеризацијом четири аминокиселине, глутаминске киселине, лизина, аланина и тирозина. Ово су најзаступљеније аминокиселине у мијелин базном протеину (MBP). Првобитно се мислило да ће глатирамер ацетат деловати као конкурентски антагонист MBP пептида за везивање за MHC молекуле II класе на ћелијама које презентују антигене. Накнадне механистичке студије нису подржале ту теорију. Механизам деловања тренутно је непознат, али алтернативне хипотезе које су предложене укључују индукцију конверзије мијелин реактвних ћелија од Th1 фенотипа који је патоген до Th2 ћелија и регулаторних ћелија које продукују антиинфламацијске цитокине. Глатирамер ацетат је прихваћен од 1996. као лек који смањује учесталост рецидива, али не и смањењује прогресију до инвалидности.

**Терифлуномид**

Терифлуномид, инхибитор синтезе пиримидина, одобрен је 2012. године за релапсне облике МС. Има имуносупресивно дејство, укључујући цитостатски ефекат на пролиферишуће Т и В лимфоците. У кључном испитивању треће фазе, терифлуномид је смањио стопу годишњег релапса за 31% у поређењу са плацебом. У независном упоредном испитивању утврђено је да терифлуномид има ефикасност сличну интерферону- β. Терифлуномид је тератоген за пацове и зечеве и због тога је контраиндициран у трудноћи.

**Диметил фумарат**

Диметил фумарат је метил естар фумарне киселине. Пре него што је тестиран у МС-у, коришћен је као биоцид у индустрији намештаја и обуће јер спречава раст буђи током складиштења или транспорта. Комбинација диметил фумарата и три друга естера фумарне киселине пласирана је у Немачкој за лечење псоријазе. У два испитивања спроведена 2012. године, показано је да орално примењени диметил фумарат смањује стопу годишњег релапса код одраслих особа са РРМС-ом за отприлике 34–50% у поређењу са плацебом. Показано је и да је ефекат на фреквенцију релапса био исти у поређењу са глатирамер ацетатом али да је диметил фумарат значајно више смањио појаву нових лезија на МРИ. Диметил фумарат је одобрен за лечење МС 2013. године. Механизам којим диметил фумарат оставрује терапијски ефекат у МС остаје нејасан. Најчешћи нежељени ефекти диметил фумарата су гастроинтестинални поремећаји. Пријављено је неколико случајева прогресивне мултифокалне леукоенцефалопатије, ретке вирусне инфекције мозга код пацијената који су узимали овај лек и развили трајну лимфопенију. Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија је такође пријављена као компликација других лекова који се користе за лечење МС укључујући финголимод и натализумаб.

**Финголимод**

Финголимод је модулатор S1P1 (сфингозин 1 фосфат) рецептора који ефикасно заробљава Т-ћелије специфичне за мијелин у лимфним чворовима онемогућава им улаз у циркулацију и долазак у ЦНС. У 24-месечном рандомизованом, двоструко слепом, плацебо-контролисаном испитивању, показано је да финголимод смањује годишњу стопу релапса за 50%. Поред тога, вероватноћа напредовања болести током праћења од 24 месеца била је мања код испитаника који су лечени финголимодом. У 2010. години финголимод је постао први орални лек којим се модификује ток МС који је одобрила ФДА за смањење рецидива и одлагање напредовања инвалидитета код пацијената са релапсним облицима МС. Међутим, финголимод није успорио напредовање болести код пацијената са ППМС. Финголимод заробљава све лимфоците у лимфним чворовим, независно од њихове антигенске специфичности па су компликације лечења бројне опортунистичке инфекције. Пацијенти који узимају финголимод су осетљиви на инфекције вирусом херпеса, у току клиничке студије забелкежена су два случаја смрти од дисеминоване примарне инфекције варичелом зостер и енцефалитиса изазваног херпес симплекс вирусом.

**Натализумаб**

Натализумаб је хуманизовано моноклонско антителоспецифично за интегрин α4 који експримирају лимфоцити и моноцити. Натализумаб блокира интеракције између VLA-4, хетеродимера који се састоји од α4 и β1 ланце интегрина, на леукоцитима са лигандом, VCAM-1 који експримирају цереброваскуларне ендотелне ћелије, што на крају блокира пролазак лимфоцита кроз крвно мождану баријеру. Натализумаб је одобрен од 2004. године за лечење релапса МС. Ефекти натализумаба на кретање леукоцита нису специфични за ЦНС па се као компликација лечења јављају тешке опортунистичке инфекције (прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија).

**Алемтузумаб**

Алемтузумаб је хуманизовано анти-CD52 моноклонско антитело које подстиче елиминацију свих циркулишућих Т и В лимфоцита путем ћелијске цитотоксичности антителима, цитолизе посредоване комплементом и индукције апоптозе. CD52 се примарно експримира на површини Т и В лимфоцита, али се такође експримира и на макрофагима, еозинофилима и NK ћелијама, а не експримирају га матичне ћелије хематопоезе, што омогућава накнадну репопулацију пула циркулишућих лимфоцита након лечења алемтузумабом. Иако је у клиничким студијама показано да алемтузумаб сузбија формирање нових МРИ лезија и фреквенцију релапса у секундарно прогресивној МС то није спречило клиничку прогресију или прогресивну церебралну атрофију. Терапија алемтузумабом само је ретко повезана са опортунистичким инфекцијама и није повезана са повећаном учесталошћу малигнитета. Изненађујуће, главни штетни ефекат алемтузумаба су аутоимунске болести посредоване антителима, најчешће Грeјвсова болест, али ређе и идиопатска тромбоцитопенична пурпура, синдром Гудпасчр.

**Даклизумаб**

Даклизумаб је хуманизовано моноклонско антитело специфично за CD25, α подјединицу рецептора за IL-2. Иако је дализумаб првобитно предложен за лечење РРМС-а на основу хипотезе да ће да блокира експанзију ефекторских Т ћелија које зависе од IL-2. Међутим, механистичка испитивања показала су даклизумаб не инхибира преживљавање и пролиферацију Т-ћелија, а да неки пацијенти лечени даклизумабом показују повећање процента одређене популације NK ћелија у циркулацији, што је у корелацији са одговором на лечење. Даклизумаб такође може да сузбије развој лимфних фоликула у менингеама. Одобрен је 2016. године за лечење МС са релапсима. Нежељени ефекти укључују повећан ризик од инфекција, хепатотоксичност, неинфективни колитис, лимфаденопатију и кожне појаве, попут осипа и екцема.

**Моноклонална антитела која утичу на В лимфоците**

Ритуксимаб је химерно анти-CD20 антитело (CD2 експримирају пре-В ћелије и зрели В лимфоцити) које индукује брзу елиминацију циркулиђућих В ћелија и то траје отприлике 6–9 месеци. У клиничкој студији ритуксимаба у лечењу РРМС-а, испитаници су имали значајно смањење клиничких релапса и формирања нових МРИ-лезија у поређењу са плацебо групом.

Окрелизумаб је хумано рекомбинантно анти-CD20 антитело нове генерације који се везује за другачији епитоп од ритуксимаба и с вишим афинитетом. Овај лек је 2016. одобрен као лек за лечење ППМС. Окрелизумаб и ритуксимаб могу да елиминишу важан ћелијски извор GM-CSF, цитокина који је укључен у патогенезу аутоимуне демијелинизационе болести. Вероватно утичу и на формирање лимфоидних структура у менингеама.

**Миастенија гравис**

Миастениjа гравис је болест коју карактерише слабост попречно-пругастих мишића која је узрокована оштећењем неуромускуларне трансмисије. Оштећење неуромишиће трансмисије је последица смањења броја рецептора за неуротрансмитер, ацетилхолин, на постинаптичком делу синапсе. У већини случајева ово смањење је последица деловања антитела специфичних за рецепторе за ацетилхолин.

Болест се јавља са преваленцијом од 0,5–5 на 100 000 и инциденцом од 0,4/100 000 годишње. Иако се мијастенија може појавити у било ком узрасту, обично се појављује у другој и трећој деценији живота, али се јавља и касније после 50. године живота (болест касног почетка). Ако се јави у првих 40 година живота забележена је већа појава у женској популацији (3:1 до 4: 1); након 40. године учесталост је иста међу половима.

Оболели од мијастеније се деле на две групе:

**Генерализована болест**

У генерализованој болести пацијенти се на основу клиничке активности могу класификовати у оне са благом, умереном или тешком болешћу. Било која група скелетних мишића може бити погођена, али обично су укључени палатални, фарингеални и горњи мишићи једњака (дисартрија, дисфагија и потешкоће са контролом секрецоје пљувачке). Укључивање дијафрагме и интеркосталних мишића ствара диспнеју и може изазвати инсуфицијенцију дисања. Захватање мишића екстремитета и трупа јавља се код 20–30% пацијената на самом почетку болести и узрокује потешкоће у свакодневним активностима. Карактеристика слабости мишића у мијастенији је променљивост током времена, а слабост се обично погоршава у току дана.

Унутар групе болесника са генерализованом болешћу, пацијенти се даље деле на подтипове на основу старости у којој болест почиње, **рана** или **касна мијастенија.** Додатно се пацијенти се могу разликовати **по профилима ауто-антитела** у серуму и **присуству/одсуству патологије тимуса**.

**Окуларне манифестације** (ослабљена покретљивост очних мишића и слабост капака, што се манифестује диплопијом и птозом. Типично ови пацијенти не развијају генераилозвану болест бар две године. Они који имају већи ризик од напредовања болести су а) пацијенти са доказима субклиничке болести на електрофизиолошком испитивању мишића екстремитета; и б) пацијенти који имају изразито повећане титре анти-ацетилхолинских антитела.

**Неонатална мијастенија** се јавља код 10–20% новоређенчади рођених од мајки с миастенијом. Манифестује се као генерализована миастенија, али је болест пролазна, пролази када се метаболишу и уклоне анти-ацетилхолинска антитела која су прешла од мајке кроз плаценту током трећег тромесечја трудноће.

**Кључне клиничке манифестације миастеније су:**

1. Променљива мишићна слабост
2. Слабост мишића које инервишу кранијални нерви
3. Нормални рефлекси и сензација (сензитивни неурони нису укључени)

**Дијагноза миастеније**

Диференцијална дијагноза миастеније је изузетно широка, обухвата неуропатије, примарне и секундарне миопатије, мишићну дистрофију, демијелинизацијске поремећаје, дегенеративне болести, цереброваскуларне инсулте и инфективне болести. Клиничке карактеристике које указују на дијагнозу миастеније укључују променљиву природу мишићне слабости, нормалан осећај и нормалне дубоке тетивне рефлексе. Дијагноза се обично потврђује фармаколошким и електрофизиолошким испитивањем. Типичан налаз за миастенију је опадајући изглед криве која се добија електрофизиолошким испитивањем, а која се нормализује после третмана антиколинестеразним агенсом тенсилоном. Даља потврда почива на откривању антитела специфичних за ацетилхолински рецептор.

**Имунопатогенеза миастеније гравис**

Кључни налази који указују на значај аутоантитела у патогенези миастеније:

* Антитела специфична за ацетилхолински рецептор се налазе у серуму 85–90% обоелелих.
* Новоређенчад чије мајке имају миастенију понекад развијају манифестације болести.
* Имуноглобулин класе G (IgG) и комплемент се таложе на постсинаптичкој мембрани.
* Трансфер IgG из серума оболелог од миастеније у миша изазива код миша блокаду неуромускуларне трансмисије.
* Плазмафереза, која смањује концентрацију антитела специфичних за ацетилхолински рецептор, повезана је са клиничким побољшањем.

**Својства антиацетилхолинских антитела и карактеризација епитопа В лимфоцита**

Антиацетилхолинска антитела продукује мала група плазмоцита (око 1 на 15 000–70 000 мононуклеарних ћелије периферне крви продукује ацетилхолински рецептор). Ове ћелије које продукују IgG специфичне за ацетилхолински рецептор се налазе и код здравих особа али у много мањем броју. Удео плазмоцита који продуку антитела специфична за ацетилхолински рецептор је много већи у герминативним центрима хиперпластичних тимуса, али је и даље само 1 од 1000–10 000 продукованих антитела специфично је за ацетилхолински рецептор. Ова антитела су претежно IgG1 и IgG3, али су пронађени и изотипови IgG2 и IgG4. Код неких пацијената су присутна и IgА и IgМ антитела специфична за ацетилхолин али никада у одсуству IgG класе.

Имунизација животиња са неповратно денатурисаним ацетилхолинским рецептором индукује стварање антитела која се могу везати за нативни рецептор за ацетилхолин, али нису способна да узрокују болест. Ово запажање указује на то да су конформацијски епитопи важни за индукцију болести.

Већина анти-ацетилхолинских антитела код оболелих је специфична за α субјединицу, рецептора посебно за мали екстрацелуларни део који се назива главни имуногени регион 4. Многи оболели такође имају антитела која препознају γ субјединицу коју садржи ембрионални облик ацетилхолинског рецептора, што указује на евентуални ванмишићни извор аутоантигена.

**Однос концентрације антитела специфичних за ацетилхолински рецептор и тежине болести**

Уопштеноконцентрација антитела специфичних за ацетилхолинске рецепторе и тежине болести и нису у у некој корелацији Међу пацијентима унутар једног клиничког степена, нивои антитела могу да варирају за неколико реда величине. Поред тога, отприлике 10–15% пацијената са клиничком сликом мијастеније нема антитела специфична за ацетилхолински рецептор. А опет код неких пацијената повећање или смањење нивоа антитела специфичних за ацетилхолински рецептор често прати погоршање или побољшање клиничке активности. Разлике у специфичности и склоности везивања за ацетилхолински рецептор нису повезане са одређеним функционалним ефектима или тежином болести.

Откривено је, коришћењем врло осетљивих тестова, да пацијенти претходно класификовани као серонегативни имају ниско-афинитетна IgG антитела. Везивање антитела је олакшано ако је концентрација рецептора велика и она надокнађује низак афинитет аутоантитела.

Од 10-15% стварно серонегативних пацијенат (немају антитела специфична за ацетилхолински рецептор) око 50% има IgG антитела специфична за тирозин киназу специфичну за мишиће (*muscle specific tyrosine kinase* (**MuSK**)). Ова тирозин-киназа активира **агрин** и критична је за стварање неуро-мишићне синапсе. Првобитно су антитела специфична за **MuSK** нађена код пацијената са израженом слабошћу лица и покретача очних јабучица, укључујући слабост језика и захватање дисања уз релативну поштеђеност мишића горњег и доњег екстремитета. Каније је постало очигледно да пацијенти са анти- **MuSK** антителама могу такође имати традиционалнији клинички фенотип сличан ономе који се види код пацијената са антиртелима за ацетилхолински рецептор. Код ових пацијената обично изостаје захваћеност тимуса. Већина анти- **MuSK** антитела су IgG4 изотипа. Трансфер ових антитела може да изазове болест код животиња.

**IgG антитела специфична за *lipoprotein-related protein* 4 (LRP4)** такође су недавно откривена у серумима пацијената са мијастенијом а који немају класична антитела на ацетлхолински рецептор. LPR4 је потребан за груписање ацетилхолоинских рецептора и мишићне тирозин киназе (MuSK) које индукује агрин. Око 2-50% пацијената који немају антитела специфична за ацетилхолински рецептор и MuSK имају антитела на LRP4.Антитела специфична за LRP4 нису присутна у серумима великог броја пацијената са другим неуролошким болестима, изузев поремећаја спектра неуромијелитис оптика.

Серуми оболелих од миастеније такође садрже антитела која реагују са **рецептором рианодина**. Ови рецептори, који играју кључну улогу у контракцији мишића, су Са2+ канале смештене у саркоплазматском ретикулуму попречно-пругастих мишића. Антитела на ријанодинске рецепторе налазе се код 50% пацијената са миастенијом који имају тимом, а пацијенти са већим концентрацијама овог антитела имају лошију прогнозу од пацијената са који имају тимом а немају ова антитела.

**Антирапсинска антитела** откривена су код малог броја оболелих од миастеније али присутсво овог антитела није специфично за миастенију, откривени су у серумима оболелих од мултипле склерозе и лупуса.

**Антиагринска антитела** се често налазе двоструко негативним серумом (немају антитела за ацх рецептор и за LRP4), а повремено и код „троструко серонегативни“ пацијената са МГ (немају антитела за ацх рецептор, MuSK и за LRP4**).**

Скоро сви пацијенти са тимомом имају антитела за ацетилхолински рецептор, а већина производи и **антистријациона антитела**. Ова последња антитела реагују са титином, џиновским влакнастим протеином пругастих мишића. Ова антитела се налазе у серуму приближно 50% старијих пацијената са миастенијом који имају атрофију тимуса, али не и тимом. Али налаз ових антитела код оболелих млађих од 40 година снажно указује на присуство тимома. Нема доказа да су антистријациона антитела укључена у настанак мишићне слабости.

**Патогени ефекти антитела специфичних за ацетилхолински рецептор**

Улога антитела специфичних за ацетилхолински рецептор на патологију миастеније гравис

* Смањен број рецептора
* Ширење синаптичке пукотине
* Поремећена геометрија синаптичке мембране

Механизам оштећења

* Оштећење постсинаптичке мембране посредством комплемента
* Појачана стопа деградације рецептора за ацетилхолин
* Блокирање места везивања за ацетилхолин

**Улога Т лимфоцита**

Огромна количина података указује да продукција антитела специфичних за ацетилхолински рецептор зависи од активности CD4 Т ћелија. Испитивањем свеже изолованих CD4 Т ћелија оболелих показано је да се везују за комплетни ацетилхолински рецептор или α субјединица, али су детектовани и одговори на δ, ε и γ субјединице. За разлику од експерименталних животиња, код људи није пронађен имунодоминантни епитоп Т лимфоцита. Међутим, Т ћелије већине пацијената препознају ограничен број АЦхР секвенци. Али Т ћелије већине пацијеанта препознају одређене секвенце ацетилхолинског рецептора. Т ћелије издвојене из здравих особа такође реагују на исте епитопе на које одговарају и Т ћелије особа са миастенијом, мада у мањем броју и мање снажно.

**Тимус у миастенији гравис**

Неколико доказа сугерише да је тимус директно повезан са патогенезом миастеније гравис.

Патолошки налаз

* код 65–75% болесника са миастенијоме у тимусу детектује фоликуларна хиперплазију са герминативним центрима.
* код 10% оболелих јавља се тимом

Клинички налаз

* Побољшање након тиммектомије

Имунски налаз

* Подјединице рецептора за ацетилхолин експримиране су на миодиним и епителоидним ћелијама тимуса
* Т и В ћелије специфичне за ацетилхолински рецептор налазе се у тимусу
* Повећана је кепсресија ацетилхолинског рецептора у тимусу
* Антитела специфична за ацетилхолински рецептор секретују В ћелије присутне у тимусу
* Ослабљена је функција Т регулаторних ћелија у тимусу)
* IL-1β, IL-6, CXCL13, CCL21, and B cell–activating factor (BAFF) су оверекспримирани у тимусу.

Патолошки налаз у тимусу је присутан код 80–90% оболелих од миастеније. Већина пацијената (65–75%) има типичну фоликуларну хиперплазију са формирањем герминативног центра. Архитектура хиперпластичног тимуса је генерално очувана, са добро разграниченим кортикалним и медуларним регионима. Међутим, медула је препуна бројних герминалних центара који приказују архитектонске и ћелијске карактеристике герминативних центара какви се виђају у секундарним фоликулима периферних лимфних чворова.

Тимоми су примећени у отприлике 10% болесника са миастенијом који су старији од оних са хиперплазијом тимуса. За тимоме је карактеристичан губитак кортико-медуларне демаркације и углавном се састоје од неопластичних ћелија епитела помешаних са тимоцитима. Погођене епителне ћелије припадају кортикалним епителним ћелијама, а тимоцити имају имунофенотипска својства нормалних незрелих кортикалних тимоцита.

Даљи докази о патогеној улози тимуса потичу из резултата емпиријских испитивања тимектомије. Упркос непостојању контролисаних клиничких испитивања до недавно, у прошлости је постојало опште сагласност да уклањање тимуса, посебно код младих пацијената са фоликуларном хиперплазијом побољшава клиничку слику.

Интратимусни чиниоци вероватно доприносе локалном одговору и индукцији стварања антитела. Тимус оболелих од миастеније нарочито хиперпластични тимус, има неколико јединствених карактеристика које снажно наговештавају његову кључну улогу у имунопатогенези миастеније. Резидентне ћелије тимуса, укључујући миодине ћелије миоида и ћелију медуларног епитела, екпримирају различите подјединице ацетилхолинског рецептора, укључујући α субдјединица. Додатни фактори који се налазе у хиперпластичном тимусу укључују појачану експресију хемокина који привлаче CD4 Т и B ћелије (CXCL13, CCL21); присуство CD4 T и B ћелија специфичних за епитопе ацетилхолинског рецептора; цитокини који могу да олакшају активацију, диференцијацију и преживљавање В-ћелија IL-1β, IL-6, APRIL, BAFF); плазма ћелије које луче антитела специфична за ацетилхолински рецептор; и вероватно смањена функција регулаторних Т ћелија.

За сада није познато да ли или како такве поремећај тимуса има за последицу прекид аутотолеранције и индукције имунског одговора на ацетилхолински рецептор, мада постоје значајни докази да случајна упална реакција у медули тимуса може да буде непосредни окидач за покретање имунског одговора.

**Етиолошки фактори**

Генски фактори

Као и код већине аутоимунских болести, одређене варијанте гена МХЦ локуса су повезане са већим ризиком од развоја мисатеније (HLA-A1-B8-DR3 хаплотзип је удружен са хиперпластичним тимусом код белаца; HLA-B7-DR2 је удружен са миастенијом која се јавља после 40. године и која је повезана са атрофичним тимусом; а најјача удруженост је показана за алел DRB1\*15:01 и то у норвешкој популацији пацијента са касним почетком миастеније.

Недавна студија открила је снажну повезаност између алела HLA-DQ5 и миастеније са анти- MuSK антителима.

Показана је удруженост варијанти гена за IL-1β и TNF-α повећаног ризика од развоја миастеније, а забележена је и повећана концентрација ових цитокина у серуму оболелих.

Егзогени фактори

Показано је преклапање епитопа неколико бактерија (*Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Proteus vulgaris* и *Yersinia enterocolitica*), херпес симплекс вируса и и епитопа рецептора за ацетилхолин, па је могуће да се аутореактивни лимфоцити активирају механизмом молекулске мимикрије, мада то није доказано.

Развој миастеније повезан је са лечењем пениламином посебно код особа са HLA-DR1 алелом.Али се после прекида уношења пеницламина симптоми и знаци миастеније повлаче.

Пенициламинн вероватно директно омета неуромускуларну трансмисију, без утицаја на имунски одговор.

Тренутно се истражује улога епигенских механизама који објашњавају како фактори животне средине могу да подстакну развој аутоимунских болести. Иако је доказано да неки кључни епигеномски механизми, као што су метилација ДНК, ацетилација хистона и микроРНА, могу имати патогену улогу у неколико аутоимунских поремећаја, анализа ових фактора у мистаенији је у поечтној фази. До данас постоје докази који подржавају повезаност између miR155 и развојa миастеније.

**Лечење миастеније гравис**

* Аантихолинестеразни лекови
* Кортикостероиди
* Тимектомија
* Плазмафереза
* Имуносупресиви
* Интравенски имуноглобулин

Терапијска интервенција у миастеније се обично одвија поступно, почевши од антихолинестеразних лекова. Већина искустава о терапијски модалитетима заснива се на лечењу оболелих од миастеније који у серуму имају анитела специфична за ацетилхолински рецептор.

Антихолинестеразни лекови

Ови лекови су основна терапија. Ова средства штите ацетилхолин од хидролизе холинестеразом, повећавајући на тај начин количину неутротрансмитера и број контаката са смањеним бројем рецептора на постинаптичкој мембрани. То са друге стране повећава вероватноћу постизања потребног прага за неуромускуларни пренос. Три најпопуларнија средства у овој групи су неостигмин бромид (Простигмин), пиридостигмин бромид (Местинон) и амбенонијум хлорид (Мителасе). Иако постоје само незнатне разлике између ових средстава, Местинон се и даље најчешће користи.

Нежељени ефекти ових средстава су узроковани прекомерном стимулацијом никотинских и мускаринских рецептора. Помоћни лекови за које се претпоставља да имају позитиван ефекат на неуромускуларну трансмисију су деривати ефедрина и ксантина (теофилин), за које се сматра да повећавају пресинаптичко ослобађање ацетилхолина. Антихолинестеразна средства често нису корисна код пацијената са миастенијом који имају антитела н**а MuSK и могу** погоршати слабост. Ова средства не изазивају трајну ремисију симптома нити спречавају напредовање болести.

Тимектомија

Корист од тимектомије је највећа код млађих болесника и оних са хиперплазијом тимуса. Током многих година, упркос непостојању контролисане студије, постојало је опште сагласност да уклањање тимуса прати клиничко побољшањ, нарочито код младих пацијената са фоликуларном хиперплазијом. Недавно мултицентрично испитивање је показало бољи ефекат тимектомије и кортикостероида у поређењу са особама који су лечени само лековима. Нису доказани очигледни ефекти тимектомије на имунорегулационе механизме, мада титри антзитела обично падају месецима након процедуре. Тимектомија је такође препоручени третман за пацијенте свих узраста за које се сумња да имају тимоме.

Кортикостероиди

Кортикостероиди се користе код пацијената са генерализованом миастенијом који не реагују на антихолинестеразне агенсе или тимектомију и код пацијената којима је потребна оптимизација клиничког стања у припреми за тиммектомију. Кортикостероиди се у почетку дају свакодневно, а терапија се започиње у болници, почетна доза је 1мг/кг преднизона, а ксаније се наствља са терапијом на свакии други дан. алтернативним даном. Комплетна ремисија је ретка, а већини пацијената ће бити потребна стална терапија стероидима.

Плазмафереза

Плазмафереза је помоћни начин лечења код пацијената са генерализованом миастенијом. Нарочито код особа у миастеничној кризи и код оних који су имали прогресивно погоршање упркос лечењу антихолинестеразама и кортикостероидима. Плазмафереза се такође показала корисном у припреми пацијената за тимемектомију када је којима је захваћена булбарна и респираторна мускулатура. Таквим пацијентима је такође потребна краткотрајна плазмафереза током постоперативног периода. Изгледа да је плазмафереза посебно ефикасна код оболелих који имају у серуму анти-МuSK антитела.

Иако не постоје чврста и брза правила, просечна размена је 1-2 литра дневно, 7–14 дана. Механизам деловања највероватније укључује уклањање патогених аутоантитела, јер смањење титра антитела корелира са клиничким побољшањем.

Интравенски имуноглобулини

Конвенционално дозирање је инфузија од 2 г/кг подељена током 5 дана. Терапија имуноглобулинима генерално је повезана са брзим клиничким побољшањем независно од тога да ли су били подвргнути тимектомији или су истовремено лечени кортикостероидима или имуносупресивним средствима. Код неких пацијената се клиничко побољшање одржавало током неколико недеља. Побољшање није увек праћено смањењем титра антитела. Механизма деловања имуноглобулина у миастенији није познат, иако постоје докази да интравенски имуноглобулини садрже антиидиотипска антитела на антитела специфична за ацетилхолински рецептор.

Имуносупресиви

Имуносупресивни лекови су испробани пре свега код пацијената који нису реаговали на лечење антихолинестеразним лековима, тимектомију, плазмаферезу и кортикостероиде. Већина искуства стечена је са **азатиоприном** који се и користи највише од свих имуносупресива. Цикллоспорин се користи само за случајеве који не реагују на друге имуносупресиве и то у болничким условима. Показан је и одређени позитиван ефекат **метотрексата**. **Циклоспорин и такролимус** се исто користе у специјализованим институцијама за случајеве рефрактарне на азатиприн. Неколико студија указује и на позитивне ефекте примене **микофенолат мофетила**, самостално или у комбинацији са преднизоном, који супримитра и Т и В лимфоците.

**Аутоимунске периферне неуропатије**

Аутоимунске периферне неуропатије (АПН) су болести које се јављају као последица губитка аутотолеранције на компоненте периферних нерава (мијелин, Шванове ћелије, аксони и моторни или ганглијски неурони). У неким од ових неуропатија постоје директни докази да је у основи болести аутоимунска рекација посредована аутоантителима или аутореактивним Т лимфоцитима усмереним на компоненте периферних нерава. У другима неуропатијама је аутоимунска реакција на компоненте периферног нерва секундарна или индиректна, а сумња се да је аутоимунска када неуропатија коегзистира са другом системском аутоимунском болешћу или вирусном инфекцијом.

**Акутна инфламацијска полинеуропатија: *GUILLAIN-BARRÉ* синдром**

*Guillain-Barré* синдром (ГБС) је акутна демијелинизирајућа полинеуропатија коју карактеришу акутна (ако се развија у року од 1 недеље) или субакутна (развија се у року од 4 недеље) узлазна моторичка слабост, благе или умерене сензорне абнормалности, повремена захваћеност кранијалног нерва и мишићни или радикуларни бол. Тетивни рефлекси су смањени, али могу бити нормални, посебно код форми ГБС у којима су захваћени аксони. То је болест свих старосних група, са инциденцом од 0,8–1,9 на 100 000, а јавља се спорадично, иако су забележене неке врсте епидемија. У типичним случајевима, максималан неуролошки дефицит достиже се до четврте недеље, што је знак који се уобичајено користи за разликовање ГБС-а од хроничне инфламацијске демијелинизирајуће полинеуропатије (ЦИДП), у којој болест почиње полако а највеће погоршање се достиже за два месеца.

Након достизања клиничког врхунца, настаје период опоравка који варира од недеља до година у зависности од подтипа и тежине болести или; брзо почетно напредовање током <7 дана, озбиљност на почетку која захтева механичку вентилацију, старост> 60 година и претходна дијареја су знаци повезани са непотпуним опоравком или лошијим исходом. ГБС није један синдром, већ неколико синдрома, који подразумевају различит степен укључености моторних или сензорних нервних влакана и мијелинске овојнице или аксона. Подтипови ГБС-а или њихове варијанте укључују:

1. Акутна инфламацијска демијелинизирајућа полинеуропатија (АИДП), која се јавља у највећем броју случајева (вероватно 80%) кад се говори о овом синдрому. У класичним случајевима слабост почиње од ногу и шири се до руку, интеркосталних и дијафрагматичних мишића и мишића лица или мишића који покрећу очне јабучице, што узрокује дисфагију и дизартрију. Слабост понекад може бити ограничена на један или два екстремитета или на кранијалне живце. Пацијенте треба надгледати јер постоји ризик за појаву респираторне инсуфицијенције. Аутономна дисфункција се јавља у различитим степенима код до 65% пацијената; ако је озбиљна, може бити опасна по живот услед појаве срчаних аритмија или хемодинамских промена, хипертензије, ортостатске хипотензије и смањеног периферног васкуларног тонуса.
2. Акутна моторна аксонска неуропатија (АМАН), која се манифестује примарним оштећењем аксона узрокованим запаљењем и масивном акутном демијелинизацијом, као што се дешава код експерименталног аутоимунског неуритиса (ЕАН) када су животиње имунизоване високом дозом мијелинског антигена, или примарним оштећењем аксона макрофагима. Ови пацијенти имају фулминантни ток са озбиљном парализом и потпуном електричном неексцитабилношћу моторних нерава већ 3-5 дана од почетка болести. За разлику од АИДП-а, захваћеност кранијалних живаца је ретка, а рефлекси су нормални или појачани, посебно у раној фази болести. АМАН је уобичајен у Азији и централној Јужној Америци, чинећи 30–65% свих случајева ГБС-а у овим регионима. Опоравак моторичке функције је променљив; неки пацијенти се опораве у року од неколико дана услед резолцуције проводног блока, али други се споро и слабо опорављају због прекомерне аксонске дегенерације на нивоу корена нерва. За многе од ових случајева је вероватно одговорна претходна инфекција бактеријом *Campylobacter jejuni а ј*едан број пацијената такође има висок ниво аутоантитела специфичних за ганглиозид ГМ1
3. Акутна моторно-сензорна аксонска неуропатија (АМСАН) слична је АМАН-у, али се у овој форми истовремено јавља и оштећење сензорних аксона, имунопатогенеза је слична АМАН-у, укључујући појаву аутоантитела специфичних за ганглиозид ГМ1 и ГД1а након инфекције бактеријом *Campylobacter jejuni.*
4. Милер Фишер синдром (МФС) карактерише акутна појава офталмоплегије, атаксије, уз очуваност сензорних неурона. У трећине пацијената постоји мишићна слабост са захваћеним фарингеалним, фацијалним, абдоминалним и респираторним мишићима; ретка клиничка презентација синдрома може да буде изолована парализа очног нерва. МФС је варијанта која се разликује од остали варијанти ГБС по присуству јединственог IgG сепцифичног за GQ1b ганглиозид.
5. Сензорни атаксични ГБС резултат је захватања корена и ганглијских неурона. Неки од ових пацијената имају антитела на GD1b ганглиозид, вероватно чинећи континуум са МФС.
6. Акутна пандисаутономна неуропатија, где је антиген на који је усмерен аутоимунски одговор наизглед у ганглијским неуронима, иако никада није идентификован. Аутономни симптоми, међутим, могу коегзистирати у свим облицима ГБС током акутне, стабилне или чак фазе опоравка.

**Дијагноза**

На дијагнозу ГБС се често посумња на основу клиничког налаза, али се дијагноза потврђује уколико се нађе повећана концентрација протеина у ликвору и неаадекватан резултат електрофизиолошких испитивања а који указује на активну демијелинизацију или неексцитабилност нерава. Концентрација протеина у ликвору може да буде у границама нормале у раној фази болести, али до шесте недеље може достићи и 1000 mg/dL. Повећање концентрације протеина у ликвору може настати као резултат захваћености корена живаца запаљењем, али, како крвно-мождана баријера постаје оштећена, серумски албумин и имуноглобулини могу слободно да прелазе у ликвор, што додатно повећава концентрацију протеина. Број ћелија у ликвору је нормалан (или благо повећан <50 ћелија по микролитру); постоји, међутим, лимфоцитоза када се ГБС јавља заједно са вирусним инфекцијама, као што су HIV, CMV, EBV и у инфекцији бактеријом која изазива Лајмску болест. Када је концентрација протеина у ликвору изразито повећана може да се услед поремећаја кретања ликвора (реапсорпције) развије повећан интракранијални притисак и едем папиле. Такође, у ликвору могу да се детектују олигоклоналне IgG траке.

**Претходне болести или догађаји**

Две трећине пацијената са ГБС у анамнези наводи да је имало болести сличне грипу или акутне епизоде дизентерије 1–3 недеље пре појаве знакова ГБС. Међу вирусима који се повезују са развојем ГБС CMV, EBV, херпесвирус, хепатитис А, HIV и сада вирус Зика. Међу бактеријама, инфекција микоплазмом пнеумоније и што је најважније, кампилобактером јејуни може бити присутна код> 25% пацијената, а у неким деловима света и до 50%. Кампилобактер је од посебног интереса јер садржи гликоконјугате који имају епитопе сличне епитопима антигена периферног нервног омотача. Две вакцине, једна против беснила, а друга против свињског грипа А груе (Њу Џерси) изазвале избијање епидемије ГБС-а 1976. године и убедљиво су повезане са развојем ГБС-а. Хируршка интервенција може претходити развоју ГБС код неких пацијената; оштећење, али и инфекције које се јављају у току и после хируршке интервенције изазивају ослобађање аутоантигена периферних нерава чиме се објашњава појава болести после интервенције. Три лека - злато, перхексилин и сурамин у великим дозама - узрочно су повезани са акутном демијелинизацијском неуропатијом. ГБС се јавља код особа које болују од неоплазми, посебно лимфома, меланома и Хоџкинове болести.

**Имунопатологија Guillain-Barré синдрома**

ГБС је инфламацијска демијелинизирајућа полинеуропатија у којој су анигени периферног мијелина, аксона, Ранвиеровог чвора или Шванове ћелије мете напада имунског система који је највероватније подстакнут неким претходним догађајима. Обе компоненте имунског система и хуморална и целуларна учествују у имунском одговору на претходно наведене антигене што за последиицу има периферну неуропатију.

**Утицај целуларне имуности**

Две хистопатолошке карактеристике су честе у типичним ГБС: 1. периваскуларни и ендонерални инфламацијски инфилтрати који захватају нерве, корене или плексусе и 2. сегментна демијелинизација у подручјима у којима је присутна инфламацијски инфилтрата посебно ако су присутни макрофаги. Макрофаги, који су у директном додиру са нервним влакнима, пробијају се кроз базалну мембрану здравих Шванових ћелија и успостављају директан контакт са најудаљенијим ламелама мијелина , што за резултат има лизу површине миелинског омотача (демијелинизација посредована макрофагима).

Цитокини и хемокини које ослобађају активирани Т лимфоцити или компоненте настале активацијом комплемента могу повећати пропустљивост капилара и олакшати трансмиграцију додатних макрофага или Т ћелија. Када је демијелинизација опсежна или хронична, следи дегенерација аксона. Степен и ефикасност ремијелинизације и регенерације аксона диктирају степен клиничког опоравка.

Повећане концентрације интерлеукина-2 (IL-2) и солубилних рецептора за IL-2 су забележени у серуму током акутне фазе ГБС, што указује на континуирану активацију Т-ћелија. Даље, лимфоцити пацијената са ГБС показују мијелинотоксичну активност када се додају на културу мијелинизованих аксона.

**Хуморални фактори и антиганглиозидна антитела**

Много су јачи докази да је хуморална имуност кључна за развој ГБС. Клинички, на ово указује благотворно дејство плазмаферезе које је вероватно последица уклањања антитела. Лабораторијски налази који указују на значај хуморалне имуности за развој ГБС су разноврсна аутоантитела која се детектују у серуму оболелих. Серум добијен од обелелих који су у акутној фази ГБС може да, у присуству комплемента, демијелинизује ганглијске екстракте дорзалног корена глодара. Даље, добијен од обелелих, убризган у исхиадичне живце пацова изазива демијелинизацију и блок проводљивости. IgM антитела специфична за гликолипиде омотача периферних нерава који садрђе и угљенохидратне компоненте као антитела специфична за гликосфинголипиде могу да се детектују неким случајевима ГБС. Међутим, како ова антитела изазивају болест, и даље остаје нејасно. Тренутни докази сугеришу да антитела специфична за гликолипиде или сулфатиде могу бити повезана са различитим претходним вирусним или бактеријским инфекцијама.

**Молекуларна мимикрија: веза између Кампилобактера јејуни и ганглиозида у акутној моторно-аксоналној неуропатији**

Претходна инфекција кампилобактером јејуни је често повезана са АМАН. Сој кампилобактера јејуни повезан са АМАН (Penner D: 19 серогрупа) се, међутим, разликује од оног који узрокује уобичајени ентеритис и вероватније је да има гене за ензиме који синтетишу сијалинску киселину која улази у састав ћелијског зида бактерије али и опонаша ганглиозид GM1, GD1a и GQ1b. Оболели од ГБС форма АМАН имају већу учесталост антитела на GM1, што указује на унакрсну реактивност између епитопа у липоолигосахариду ћелијског зида бактерије и у ганглиозиду. Овај анти- GM1 IgG екстрахован из пацијената са ГБС блокира акционе потенцијале мишића у кокултури мишића и кичмене мождине. Будући да је кампилобактер јејуни чест узрок дијареје у свету, а дијареја претходни појави ГБС у 50% случајева ГБС-, чини се да је кампилобактер јејуни окидач за појаву болести код великог броја оболелих, посебно у одређеним деловима света. Изолација кампилобактера из столице рано у акутном ГБС варира од 44% до 88% случајева, а титри IgG и IgM антитела специфичних за кампилобактер се у већем проценту (36%) јављају код оболелих од ГБС него у контролној (10%) популацији.

Молекулска мимикрија можда није ограничена на кампилобактер јејуни, јер се епитопи GM1 и GQ1b такође налазе у ћелијском зиду Хемофилуса инфлуенце, који такође може да буде покретачки фактор за развој ГБС. ГБС изазван инфекцијом цитомегаловирусом такође је повезан са присуством IgM анти- GM2 антитела. Још један потенцијални микроорганизам који може да покрене тазвој ГБС механизмом молекулске мимикрије је микоплазма пнеумоније, инфекција овом бактеријом претходи ГБС у 5% случајева, а познато је да ова бактерија продукцију стимулише антитела специфичних за хумане угљено хидратне антигене, укључујући галактоцереброзид, главни гликолипидни антиген у периферним нервима. Молекулска мимикрија такође може играти улогу у ГБС повезаним са инфекцијом Зика вирусом; антигликолипидна антитела су детектована код 31% особа са овом инфекцијом.

Молекулска мимикрија између епитопа вирусних протеина (који покрећу болест) и састојака мијелина може резултирати сензибилизацијом унакрсних реактивних Т ћелија које могу стимулисати В лимфоците да производе специфична антитела усмерена на компоненте мијелина или могу регрутовати макрофаге као ефекторске ћелије. Чини се да комбинација ћелијских и хуморалних фактора учествује у узроку болести.

**Хронична инфламацијаска демијелинизирајућа полинеуропатија (ХИДП)**

ХИДП је најчешћа форма аутоимунске неуропатије са 9/100 000, али и која се у највећем броју случајева може лечити. Може се сматрати панданом ГБС-а али у хроничној форми због различитих клиничких, електрофизиолошких, хистолошких и лабораторијских сличности. ХИДП се од ГБС-а разликује претежно по темпу развоја симптома, начину еволуције, прогнози и реаговању на стероиде. Прво описан као „релапсна полинеуропатија која реагује на стероиде“, ХИДП дели са ГБС низ уобичајених аутоимуних карактеристика.

**Клиничке карактеристике и варијанте болести**

Типичан ХИДП карактерише прогресивна, симетрична, проксимална и дистална слабост мишића; парестезије; сензорна дисфункција; и поремећена равнотежа која се споро развија током најмање 2 месеца. Тетивни рефлекси су одсутни или смањени. Кранијални нерви ретко могу бити погођени. Ток је често монофазан, са степенастим напредовањем; понекад болест има рецидивирајући ток, са спонтаним ремисијама. Пошто је демијелинизација мултифокална, захвата корене нерава, плексусе и проксимална нервна влакна, клиничко-патолошка слика може бити променљива, узимајући у обзир различите манифестације симптома и знакова.

**Дијагноза**

Концентрација протеина у ликвору особа са ХИДП је повећана до шест пута, без плејоцитозе (осим ако истовремено постоји и инфекција). Биопсија нерва показује демијелинизацију и ремијелинизацију, спорадичне Т ћелије у епинеуријуму или ендонеуријуму и мало макрофага који су у ендонеуријуму или расути или се групишу у мале периваскуларне кластере. Електрофизиолошка испитивања су фундаментална за дијагнозу

• Активирани макрофаги су доминантна популација у ендонеуријиму који замењују цитоплазму Швановић челија, оштећују мијелин и лизују површинске ламеле мијелина.

• Имуноглобулини G (IgG) и IgM који фиксирају комплемент депонују се у мијелинском омотачу.

• У серуму оболелих могу да се детектују IgG специфична за гликолипиде LM1, GM1, or GD1b и за Р0 протеин мијелина тежине 28 килодалтона.

• У Швановим ћелијама и макрофагима повећана је експресија костимулаторних молелула

• IgG из серума оболелих може да изазове блокаду проводљивости када се убризга у нерве пацова.

• До 25% оболелих има антитела специфична за антигене у Ранвиеровим чворовима; код 10% њих показано је да се ова антитела су везују за неурофасцин-155 и изазивају блокаду проводљивости.

**Имунопатогенеза**

У ХИПН-у, активиране Т ћелије, макрофаги, комплемент и аутоантитела заједнички оштећују антигене периферних нерава, али до сада нису идентификовани фактори кпји покрећу реакцију.

Преовлађујуће мононуклеарне ћелије у инфилтратима су макрофаги који су главне ефекторске ћелије у процесу демијелинизацијом, експримирају маркере активације вероватно под утицајем цитокина које ослобађају аутореактивне Т ћелије. Макрофаги продиру у базалну мембрану Шванових ћелија, нарушавају организацију цитоплазме и цепају мијелинске ламеле, што изазива фокалну лизе мијелинске овојнице. У ликвору и серуму оболелих се детектују повећане вредности солубилних адхезивних молекула, хемокина, цитокина и металопротеиназа који олакшавају трансмиграцију имунских ћелија кроз крвно-мождану баријеру. Хуморални одговор вероватно играју доминантну улогу, антитела која се продукују код >10% пацијената су специфична за молекул присутан у Ранвиеровим чворовима, плазмафереза даје добар ефекат. Веровати циљни антигени су неурофасцин-155 (НФ155) contacting/Caspr 1 (CNTN1), антитела IgG4 класе специфична за ове молекуле се откривају код најмање 10% пацијената. Антитела на гликолипиде L1, GM1 или GB1β такође су примећена, али у мањем проценту него код ГБС и чешће него код контрола.

**Лечење** **Guillain-Barré синдрома**

**Плазмафереза**

У неколико двоструко слепих контролисаних студија, плазмафереза се показала ефикасном ако се изведе у првој недељи од почетка болести.

**Високе дозе интравенских имуноглобулина**

Интравеснки имуноглобулини који се дају у дози од 2 г/кг током 2-5 дана, подједнако су ефикасни као и плазмафереза, комбиновање ове две процедуре не даје бољи ефекат. Рани рецидиви се могу јавити након примене имуноглобилина често као и код плазмаферезе, али су терапијски избор широм света јер су лаки за примену и доступнији а време за почетак лечења од суштинске важности.

Стероиди су неефикасни у лечењу ГБС и могу чак повећати учесталост будућих рецидива.

**Лечење хроничне инфламацијске демијелинизирајуће полинеуропатије**

**Преднизон**

ХИДП се лечи високом дозом преднизона, 80–100 mg дневно, што се касније наставља снижавањем дозе сваки други дан.

**Интравенски имуноглобулини**

У огромној контролисаној клиничкој студији је показано да су имуноглобилини представљају ефикасану прву терапијску линију, а треапија одржавања спречава рецидиве. Али што је болест хроничнија и што је већа дегенерација аксона, мање су шансе да ће опоравак бити потпун или значајан

**Плазмафереза**

Плазмафереза је такође била ефикасна у контролисаним студијама, али су интравенски имуноглобулини због лакше процедуре заменили плазмаферезу, иако према искуствима неки пацијенти могу имати више користи од стероида, други више од интравенских имуноглобулина, а трећи више након плазмаферезе.

**Имунска основа кожних болести**

**Булозне дермопатије**

**Пемфигус (*Pеmphigus)***

Група аутоимунских болести које захватају кожу а које карактерише појава интраепидермалних пликова у кожи и слузокожи се означава као пемфигус. Описане су четири различите форме пемфигуса: пемфигус вулгарис (ПВ), пемфигус фолиацеус (ПФ), паранеопластични пемфигус и имуноглобулин А (IgА) пемфигус.

**Патогенеза пемфигуса**

Антигени на које се развија имунски одговор у пемфигусу су компоненте дезмозома, структуре укључене у адхезију кератиноцита (Табела 1). ПФ карактеришу IgG антитела специфична за гликопротеин, дезмогелин 1, Dsg1. Код оболелих од ПВ се у лезијама у слузницама детектује IgG специфичан за Dsg3, епителни кадхерин хомологан Dsg1. Оболели од ПВ који развијају лезије и у кожи слузокожи у лезијама имају присзна антитела специфична Dsg1 и Dsg3. У паранеопластичном пемфигусу су IgG специфична за чланове протеине који припадају фамилији плакина, десмосомалних/хемидесмосомалних протеина као и за Dsg1 и Dsg3. Фактори који покрећу аутоимунски одговор и продукцију ових аутоантитела нису познати. Показана је повећана учесталост HLA DR4 и HLA DR14 у популацији оболелих од ПВ. У популацији оболелих од ПФ већа је учесталост HLA DR4, DR14 и DR1. Јасно је да су аутоантитела укључена у патогенезу болести али механизам којим она изазивају акантолизу акантолизу није познат. Компоненте комплемента (С3, С1) често су присутне у лезијама, али IgG могу да везују кератиноците и самостално индукују прекид адхезије међу ћелијама. Везивање антитела може да покрене и интраћелијску сигнализацију која за полседицу има акантолизу.

***Pemphigus vulgaris***

Најчешћa и најтежa, али и релативно ретка форма пемфигуса је пемфигус вулгарис. Инциденца ПВ је око 0,5–1,6 на 100 000 људи. Иако ПВ може да се јави у било којој животној доби, најчешће се јавља од четврте до шесте деценије. За ПВ је карактеристично присуство меканих пликова и ерозије коже и слузокоже. Скоро сви пацијенти са ПВ у неком тренутку током своје болести развијају ерозије оралне слузокоже. Многима су манифестације болести на оралној слузокожи присутне месецима и годинама. Ове ерозије често захватају читаво подручје оралне мукозе а могу да се прошире на једњак. У тешким случајевима болести захваћене су и назална, анална, цервикална уретрална и слузница конјунктиве. Пликови који се јављају у току ПВ лако руптуирају, јављају се на здравој или инфламираној кожи. По пуцању пликова на кожи остају велике ерозије које не зарастају. Пликови могу да се јаве било где на кожи, најчешће на глави, врату, или трупу. Хистолошке карактеристике пемфигус вулагриса су интраепителни пликови (буле), с акантолизом (разбијањем супрабасиларног дела епидерме). Биопсија раних лезија показује да ћелије базалног слоја епитела коже и слузокоже остају везане за дермис, али се губе везе међу кератиноцитима што резултира формирањем интраепидермалних була. У епителу пацијената са ПВ се детектују IgG антитела, а у серуму IgG антитела која могу да се везују за кожу здравих људи. Ови налази указују да је ПВ аутоимунска болест коју карактерише имунски одговор усмерен на нормалне компоненте плочасто слојевитог епитела.

***Pemphigus Foliaceus***

ПФ карактеристишу интраепидермални пликови који по пуцању остављају површне ерозије са крустама. Пошто су пликови површни од многих пацијената се уочавају еритематозни плакови са крустама, најчешће на глави, врату и трупу. За разлику од пацијената са ПВ, пацијенти са ПФ ретко развијају оштећења слузокоже. Ова форма пемфигуса има бољу прогнозу у поређењу са пемфигус вулгарисом. Хистолошки, ПФ карактерише присуство интраепидермалних пликови са акантолизом површног дела коже (гранулозног слоја), па пликови имају епителну базу, а не основу од базалног епотела као у ПВ. Имуногистохемијске (имунофлуоресцентне) технике показују исти распоред IgG као у ПВ, али је специфичност ових антитела различита.

***Paraneoplastic Pemphigus***

Ову форму пемфигуса карактеришу изражене ерозије оралне слузнице и полиморфне лезије коже које личе на коегзистенцију ПВ и мултиформног еритема. Јавља се код особа које болују од малигних болести, углавном лимфома, хроничне лимфоцитне леукемије и тумора тимуса. Ове лезије коже су хистолошки сличне лезијама које развијају оболели од ПВ, формирају се супрабазални пликови, али се јавља и додатна некроза кератиноцита. Имунофлуоресценцом се у кожи детектују IgG везани за кератиносите и грануларно-линеарни депозити IgG и C3 на базалној мембрани. Серум оболелих садржи IgG која се везују за нормалне ћелије сквамозног епитела.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Имунопатологија булозних дерматоза | | | |
| Болест | Директна IF (кожа) | Индиректна IF (серум) | антиген(и) |
| *Pemphigus vulgaris* | IgG на површини кератиноцита | IgG који се везује за површину нормалних ћелија сквамозног епитела | Dsg3, Dsg1+/- |
| *Pemphigus foliaceus* | IgG на површини кератиноцита | IgG који се везује за површину нормалних ћелија сквамозног епитела | Dsg1 |
| Паранеопластични pemphigus | IgG на површини кератиноцита, грануларно/линеарни депозити С3 на базалној мембрани | IgG који се везује за површину нормалних ћелија сквамозног епитела | Плакин, Dsg3, Dsg1 |
| Булозни пемфигоид | Линеарни депозити IgG и С3 на базалној мембрани епидерма | IgG који се везује за базалну мембране плочасто слојевитог епитела | BPAG1, BPAG2 |
| Дерматитис херпетиформис | Грануларни депозити IgА на врховима папила | негативна | епидермални TGase-3 |

IF-имунофлуоресценца

**Терапија**

Пре увођења терапије глукокортикоидима, пемфигус је био фатална болест. Примена глукокортикоида системски у високим дозама и боља нега рана знатно су смањили смртност изазвану ПВ-ом, али је ова болест и даље озбиљна. Азатиоприн, мофетил микофенолат, циклофосфамид, метотрексат и циклоспорин су имуносупресивни лекови који се често уводе поред глукокортикоида. Биолошка терапија, етанерцепт, инфликсимаб, високе дозе интравенских имуноглобулина и ритуксимаб је показала одређени успех у лечењу пемфигуса.

**Булозни пемфигоид**

**Клиничке карактеристике**

Булозни пемфигоид (БП) се клинички карактерише изразито пруритичним, напетим пликовима на упаљеној, или на кожи без запаљења. Ове лезије могу да буду релативно мале (1–5mm) везикулe, али и велике буле промера неколико центиметара. Оболели од булозног пемфигоида могу да развију и друге лезије по кожи, укључујући уртикаријални или екцематозни дерматитис. Промене могу да се јаве било где на кожи, али најчешће на кожи екстремитета, препона и у аксилама. Лезије оралне и слузнице и конјунктива су ретке. Већина оболелих од БП су особе старије од 60 година, мада се може развити у било којој животној доби. Булозни пемфигоид може да се јави у склопу других болести, укључујући неуролошке болести, дијабетес мелитус, псоријазу, малигнитете. Класични хистолошки налаза у булозном пемфигоиду је субепидермални плик са запаљенским инфилтратом у дерму који се претежно састоји од еозинофила са понеким лимфоцитом, макрофагом и неутрофилом. Епидерм изнад плика је углавном непромењен или са минималном абнормалношћу, док је шупљина плика испуњена запаљенским ћелијама. Дијагноза булозног пемфигоида може да се потврди директном имунофлуоресценцом коже која окружује лезије. Преко 90% пацијената са БП има линеарне С3, а 70–90% има линеарне IgG депозите на дермално-епидермалном споју.

**Патогенеза булозног пемфигоида**

Имунофлуоресцентном микроскопијом се у ламини луциди базалне мембране уочавају IgG. Антитела су специфична за компоненте хемидезмозома. То су места где се цитоскелетни протеини базалних ћелија епидерма пружају кроз плазма мембрану до дермиса. Идентификована су два имунодоминантна антигена, BPAG1 и BPAG2, али улога антитела на ове абтигене у патогенези болести је и даље нејасна. Активација комплемента учествује у патогенези болести. Фактори који индукују развој аутоантитела код пацијената са БП нису познати.

**Tерапија**

Основа лечења булозног пемфигоида је системска примена глукокортикоида.

**Dermatitis herpetiformis**

**Клиничке карактеристике**

Дерматитис херпетиформис (ДХ) карактерише појава пруритичних еритематозних папула/везикула на екстензорним површинама, често груписаних, а који се обично јављају у другој или трећој деценији живота. Лезије су обично симетрично распоређене на екстензорним површинама, посебно na лактовима, коленима, задњици, леђима. Врло ретко се јављају промене на слузокожама. Веома изражен свраб је типичан клинички знак ДХ. Пацијенти осећају снажно жарење или пецкање 12–24 сата пре појаве лезија, које траје док везикули не пукну и не фромирају се крусте. ДХ се генерално сматра доживотном дерматозомом, мада клиничка ремисија може да се јави код чак 12% пацијената. Хистолошлим прегледом раних лезија запажа се инфилтрација неутрофилима, ифилтрација дермалних папила фибрином и неутрофилима, едем и променљиви број еозинофила. Овај хистолошки налаз није специфичан и забележен је и у другим аутоимунским болестима коже. Директном имунофлуоресценцом уочавају се грануларне наслаге IgА на дермо-епидермалном споју. Ови грануларни депозити IgА на дермо-епидермалном су специфични за ДХ и не уочавају се у целијакији без ДХ. Иако неке од особа са ДХ имају циркулишућа антитела специфична за ткивну трансглутаминазу, идентификација грануларних IgА депозита је златни стандард за дијагнозу ДХ. Гастроинтестиналне промене сличне онима које се јављасју у целијакији се детектују код 60–70% болесника са ДХ. Особе које имају ДХ могу да контролишу манифестације на кожи уколико се придржавају дијете без глутена. Међутим, тачна веза између кожне болести, грануларних депозита IgА и целијакије остаје непозната. HLA-DR3 се детектује код 90–95% оболелих од ДХ, у поређењу са ~ 23% у контролној групи.

**Патогенеза ДХ**

За разумевање патогенезе ДХ важно де се имају у виду три чињенице: (1) постојање грануларних наслага IgА на дермо-епидермалном споју; (2) целијакија (иако често асимптоматска); и (3) повећана учесталост HLA-DR3. Механизам везивања IgА за антигене у кожи је нејасан. Код оболелих се нe налазе циркулишућа антитела која могу да се вежу за кожу *in vitro*. Депозити IgА нису узроковани циркулишућим имунским комплексима који садрже IgА. Други могући механизам којим IgА могу да се вежу за кожу у ДХ је да IgА који се продукују у цревима, у одговору на антигене пшенице, дођу до циркулације, а онда могу да се вежу за протеине пшенице депоноване у кожи или унакрсно реагују са нормалним структурама коже. Серуми особа са ДХ садрже IgА антитела специфична за ендомизијум, везивно ткиво које окружује глатке мишиће, и усмерени су против ткивне трансглутаминазе. Оболели од ДХ такође имају IgА антитела специфична за епидермалну трансглутаминазу, веће авидности у поређењу са антителима која се налазе код оболелих од изоловане целијакије. Депозити IgА у кожи оболелих од ДХ су колокализовани са епидермалном трансглутаминазом, што сугерише да је епидермална трансглутаминаза-3 (еTG3) циљани антиген уа који се IgА везују. Продукција IgА специфичних за еTG3 је повезана са продуженим периодима излагања глутену, што сугерише да је продукција ових антитела резултат ширења епитопа. Показано је да је имунски одговор у слузници код оболелих од дерматитис херпетиформиса удружен са системским знацима упале, у серуму је повећана концентрација IL-8 и солубилног рецептора за IL-2, повећана је експресија CD11b на неутрофилима, а ендотелне ћелије коже показују већу експресију Е-селектина. Ови налази указују да имунски одговор у слузници изазива и запаљенске промене у кожи које ако су удуржене и са депозицијом IgА у кожи резултују развојем лезија типичних за ДХ.

**Tерапија**

ДХ може да се лечи дапсоном или дијетом без глутена, а избор терапије треба да се прилагоди сваком пацијенту појединачно.

**ИМУНСКА ОСНОВА ОЧНИХ БОЛЕСТИ**

Имунолошки око може да се подели на 2 дела конјунктивалну врећу и јабучицу. Конјунктивална врећица има сличне одбрамбене механизме као кожа и респираторни тракт. То је главно место уласка антигена у око. Главну баријеру за антигене представљају трептање и слободан проток и дренажа суза. У сузама се налазе и лизин и IgА антитела. Конјунктива је васкуларизована и садржи мастоците.

Очна јабучица садржи аваскуларизована ткива (корнеа, сочиво, стакласто тело и беоњача) и васкуларизована ткива (ретина). Јабучица се дуго сматрала имунски привилегованим местом јер нема лимфне дренаже и због постојања очне крвно ендотелне баријере, али је сада познато и да активна супресија има важну улогу у ограничавању инфламације у оку.

**Увеитис**

Увеитис је запаљење дужице и дели се на предњи, задњи и пан-увеитис. Сви делови система дужице могу да буду захваћени акутном или хроничном инфламацијом и могу да се јаве изоловано или удружено са сисетемским болестима. Предњи увеитис је удружен са прекидом баријере између крви и очне водице па протеини серума и ћелије крви улазе у предњи сегмент ока. Инфламацијски ексудат формира мале депозите на задњој страни корнее, запаљени ирис може да се залепи за сочиво (задње синехије) што може да узрокује неправилан облик зенице и повећан притисак у задњој комори (секундарни глауком).

Благ рекурентни увеитис је обично самоограничавајућа болест која се симптоматски лечи локалном применом стероида и мидријатика (под надзором офталмолога). Хронични предњи увеитис је безболан и јавља се губитак вида због повећања очног притиска и катаркте.

Задњи увеитис или хороидитис је обично безболан и карактерише се поремећајима вида. Чешће се јавља у склопу системских инфламаторних болести. Акутни хороидоретинитис се јавља у склопу Бехчетове болести системског лупуса, али и у склопу тешких инфекција. Хронични постериорни хороидоретинитис се јавља у саркоидози, фомирају се грануломи (Th1 посредована реакција преосетљивости), а блаже форме се јављају у мултиплој склерози.

**Посттрауматски увеитис**

Увеитис који се јаваља око 2 недеље после хируршке интервенције на сочиву је послњедица ослобађања антигена сочива и развоја имунског одговора на до тада скривене антигене. Експерименти на животињама указују да је овај облик увеитиса последица локалне продукције антитела специфичних за оштећено сочиво који унакрсно реагују са очуваним антигенима сочива. Ова антитела се детектују и у оку и у циркулацији.

**Симпатичка офталмија**

Симпатичка офталмија је тежак билатерални прогресивни грануломатозни увеитис који се јавља после перфорације једне орбите. Увеитис у оку које није повређено се јавља због аутоимунског процеса на антигене ослобођене из другог, повређеног ока. Лечење је тешко, циклопсорин понекад може да ограничи прогресију.