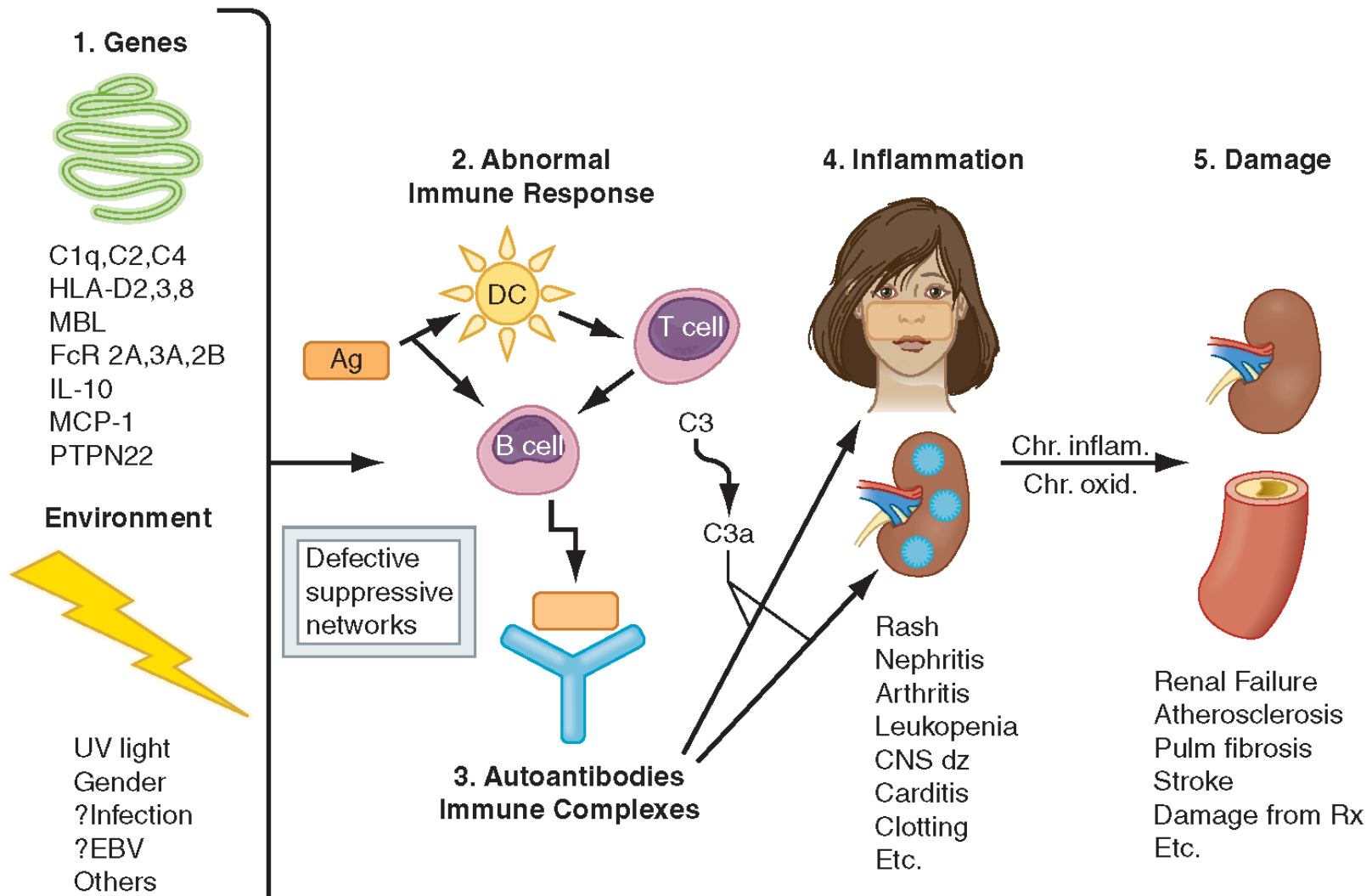


# **Болести зглобова и мишића, срца и плућа**

# Системски еритемски лупус

- Хронична системска болест непознате етиологије коју карактерише повећан титар анти-нуклеарних антитела у серуму.
- Болест се чешће јавља код млађих особа (млађих од 30 година) и чешће код жена (жене: мушкарци 10:1).
- Иако је етиологија непозната, сматра се да су за настанак системског еритемског лупуса одговорни генетска предиспозиција и фактори спољашње средине:
  - експресија HLA-DR2, HLA-DR3 и гена са тзв. HLA III региона
  - мутације гена за молекуле одговорне за спровођење сигнала са рецептора до једра, односно за унутарћелијску сигнализацију: IRF5, STAT4, BLK киназа
  - поремећај уклањања имуних комплекса, односно дефицијенција појединих протеина система комплемент: C1q, C1r, C2, C4
  - UV зраци: апоптоза кератиноцита, експресија аутоантигена тзв. Ro, La антигени
  - естроген: показано на експерименталним моделима да блокада естрогена узрокује побољшање, а апликација естрогена доводи до егзацербације болести; механизам је непознат.
  - лекови: *procainamid, hydrazin, phenitoin*....; тзв. лековима индукован системски еритемски лупус који највероватније настаје након формирања коњугата између лекова и сопствених антигена
  - инфективни агенс ??????

# Системски еритемски лупус



# Хипотезе које указују на могући узрок настанка системског лупуса

- Постоје две хипотезе које указују на могући узрок настанка системског лупуса:
  - (1) Поремећај уклањања апоптотично измењених ћелија као важан механизам у настанку системског лупуса (тзв. „**хипотеза чишћења**“).

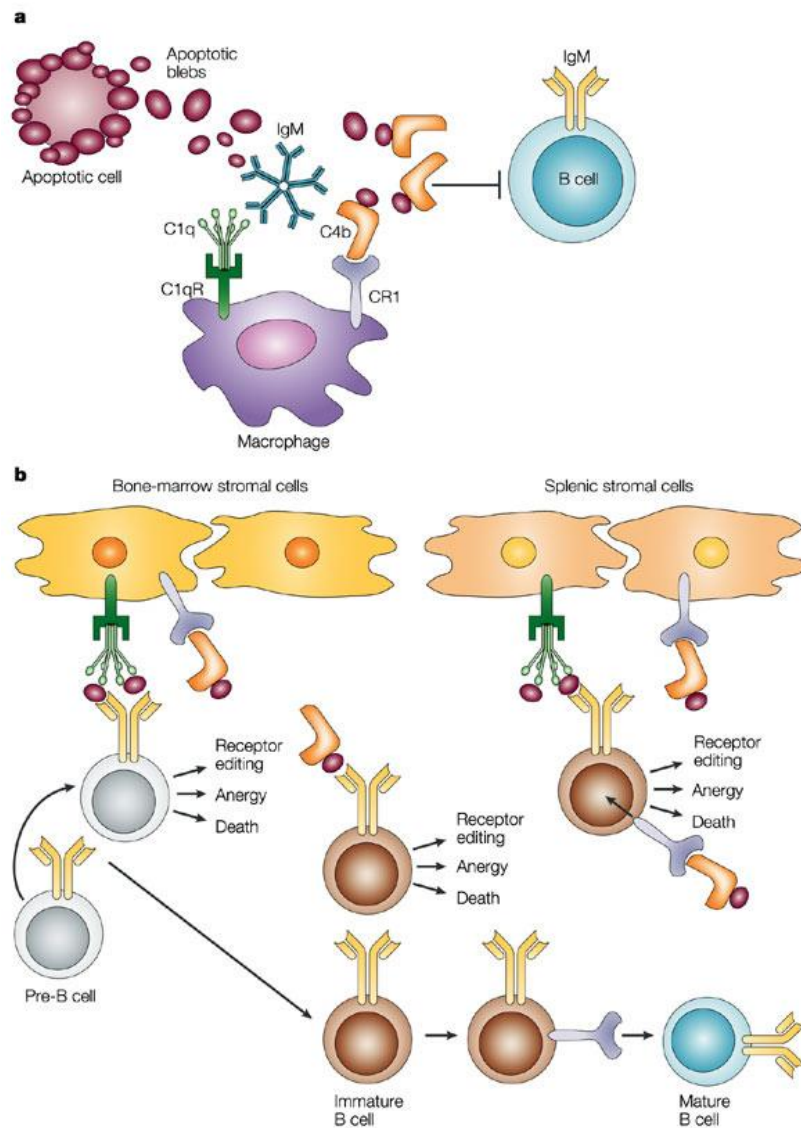
**Наследна или стечена дефицијенција C1q и C4 протеина**, који се везују за апоптотичне ћелије и важни су у процесу њиховог уклањања, узрокује настанак системског лупуса. Уз то, и **дефицијенција пентаксина** (Ц реактивног протеина и серумског амилоид П протеина) који се везују за ДНК фрагменте или друге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

Неуспешно уклањање апоптотичних ћелија (услед дефицијенције пентаксина и протеина система комплемент) омогућава презентацију аутоантигена из апоптотичних ћелија аутореактивним В и Т лимфоцитима. Иначе, ови аутоантигени се нормално деградирају унутар ћелије. Али, током настанка лупуса они се јављају на површини апоптотичних телашаца и постају видљиви аутореактивним В и Т лимфоцитима као и ћелијама неспецифичне имуности.
  - (2) Поремећај у процесу сазревања В лимфоцита (тзв. „**хипотеза толеранције**“).

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

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

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



# Значај вирусне инфекције у настанку системског лупуса

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

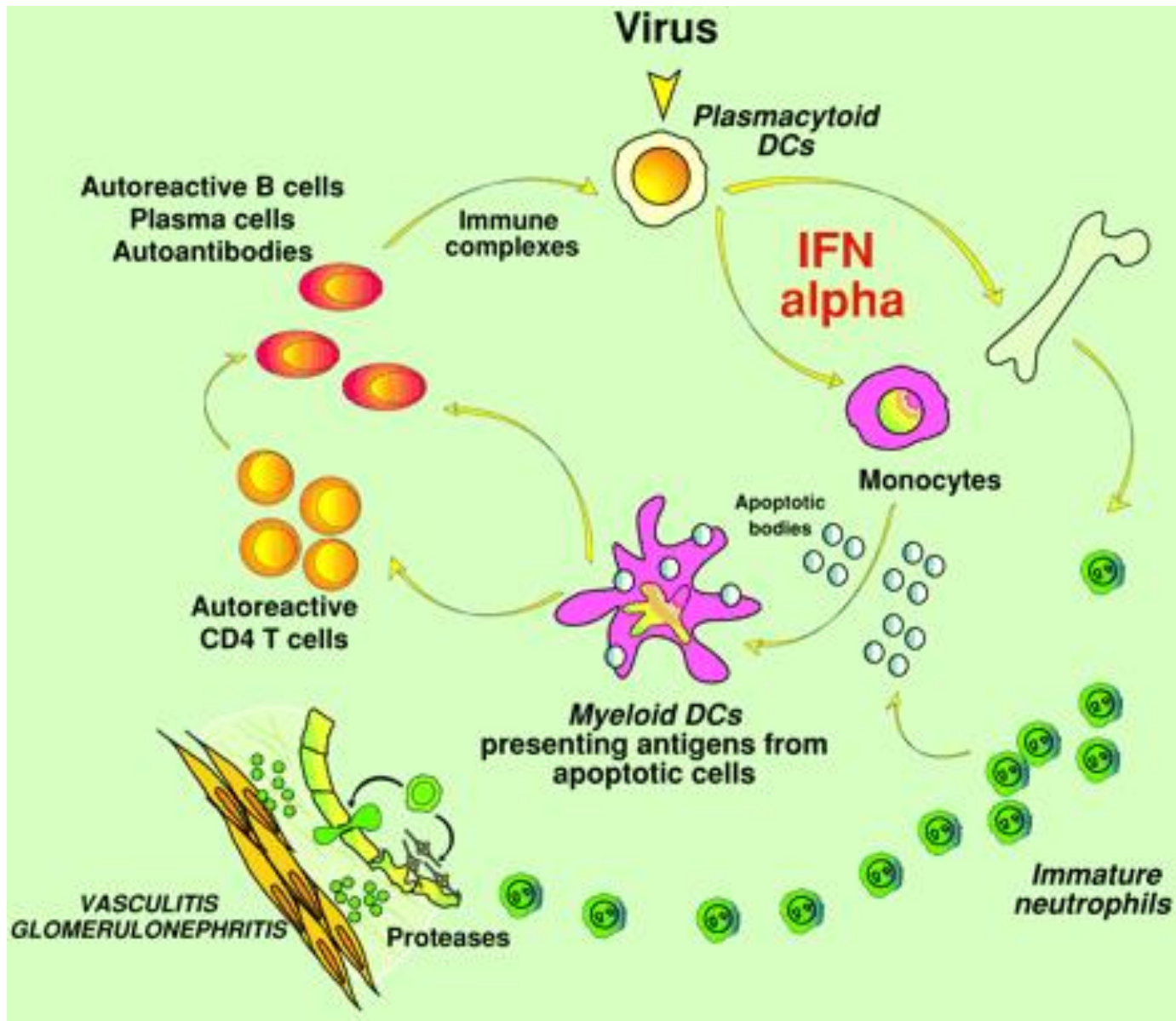
Вирус препознају плазмацитоидне дендритичне ћелије, ове ћелије се активирају и продукују IFN alpha под чијим утицајем се у костној сржи убрзано синтетишу полиморфонуклеари и мобилишу незреле форме леукоцита.

Уз то, мијелоидне дендритичне ћелије препознају аутоантигене из апоптотичних телашаца, обрађују их и презентују аутореактивним В и Т лимфоцитима. Аутореактивни В лимфоцити продукују аутоантитела која се везују за аутоантигене формирајући имунске комплексе. Иmunски комплекси се депонују у зидовима ситних и средњих крвних судова, као и на местима високе филтрације (бубрег, синовија згловова).

Активирају се макрофаги, мастоцити (који Fc рецепторима препознају Fc фрагменте аутоантитела која су везала аутоантигене) и продукују цитокине и хемокине узрокујући инфламацију.

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

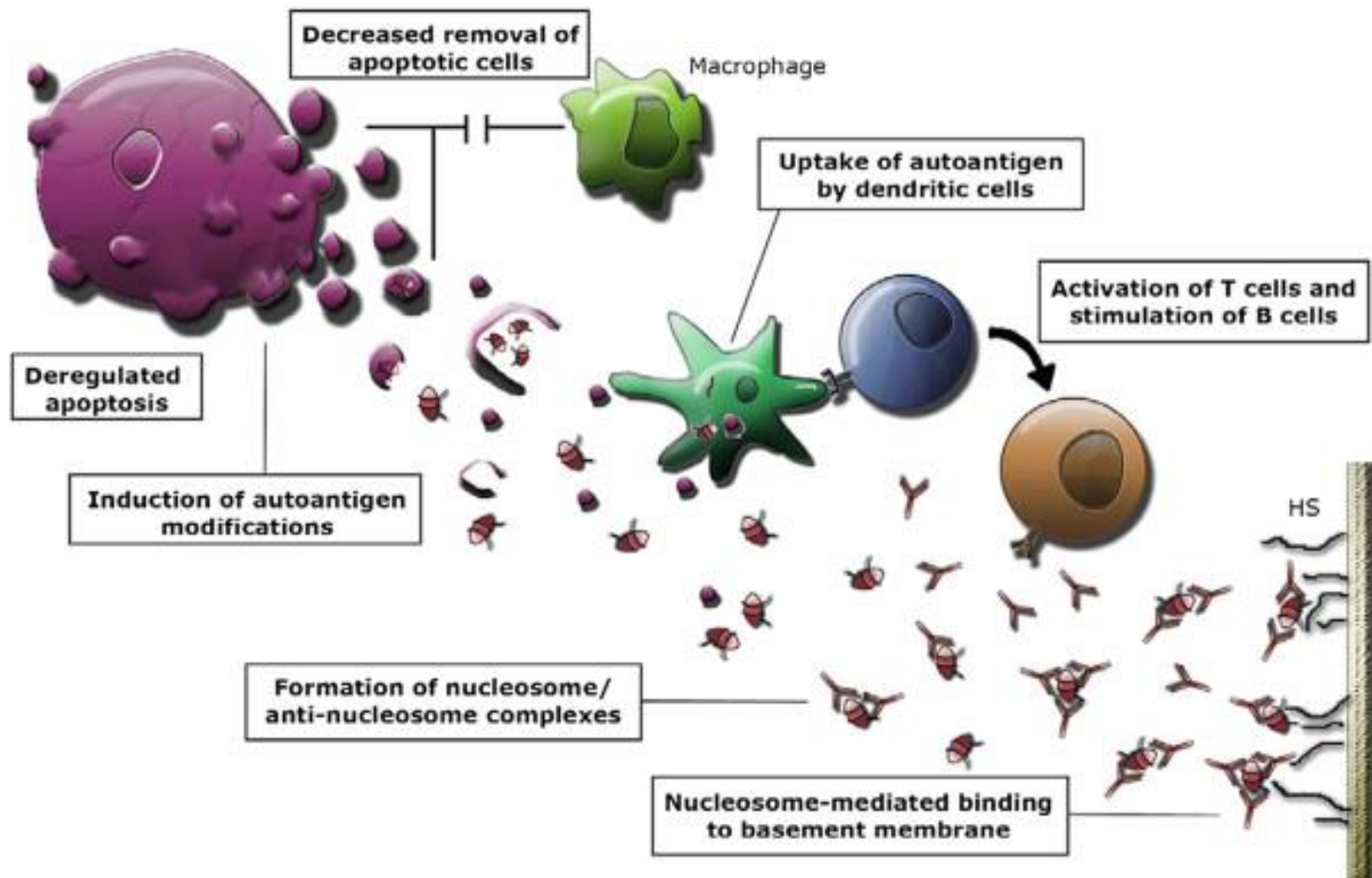
# Значај вирусне инфекције у настанку системског лупуса



# Системски еритемски лупус -имунопатогенеза-

- У имунопатогенези системског лупуса централно место заузима **присуство анти-нуклеарних антитела, формирање и депозиција имунских комплекса.**
- **Механизми другог и трећег типа преосетљивости најодговорнији су за патолошке промене у системског лупусу.** Аутоантигене препознају аутореактивни В лимфоцити, презентују антигене Т лимфоцитима, пролиферишу, „мењају класе” антитела. Аутоантитела препознају аутоантигене и формирају имунске комплексе. Имунски комплекси се депонују у зидовима малих и средњих крвних судова, као и на местима филтрације (бубрег, синовија зглобова). Затим се активира систем комплемент, а посредством Fc рецептора активирају се макрофаги и мастоцити који продукују про-инфламаторне цитокине и хемокине и настаје инфламација. Масовна депозиција имунских комплекса и њихово неуклањање може узроковати облитерацију и обструкцију лумена крвног суда што може узроковати исхемију ткива и органа.
- Присуство бројних анти-нуклеарних антитела указује на **неспецифичну поликлоналну активацију В ћелија.** Аутоантитела су усмерена углавном против молекула одговорних за транскрипцију и транслацију и показују све већи афинитет како болест напредује што указује на перзистентно присуство антигена. Поједине студије указују да је **нуклеозом**, који садржи ДНК и хистоне, прва и „главна” мета ауто-антитела која се по мишљењу бројних аутора стварају неколико година пре појаве првих симптома.

# Системски еритемски лупус -имунопатогенеза-

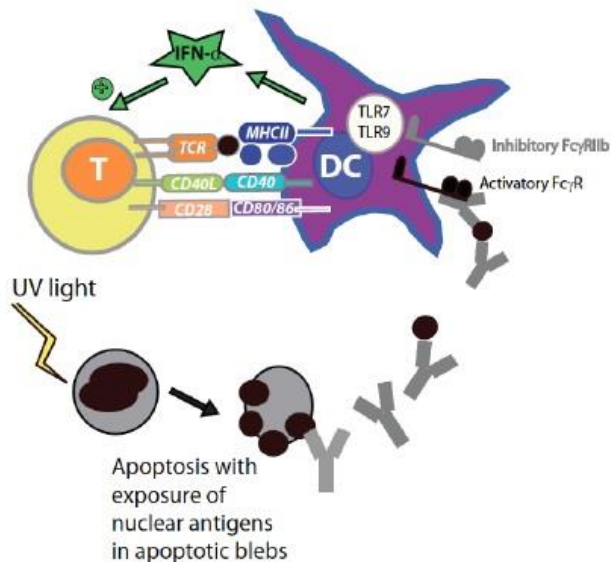


# Системски еритемски лупус -имунопатогенеза -

**Figure 1 : Pathogenesis of SLE**

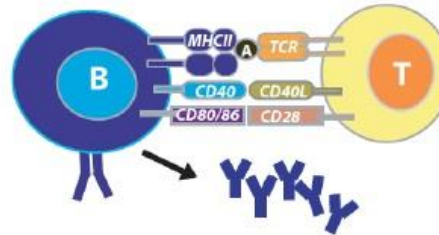
## A. LOSS OF SELF-TOLERANCE

Failure to adequately clear apoptotic cells exposes nuclear antigens to the immune system. Internalisation of nuclear antigens by antigen presenting cells, such as DCs, allow their recognition by intracellular TLRs and may initiate presentation of nuclear self-antigen to autoreactive T cells.



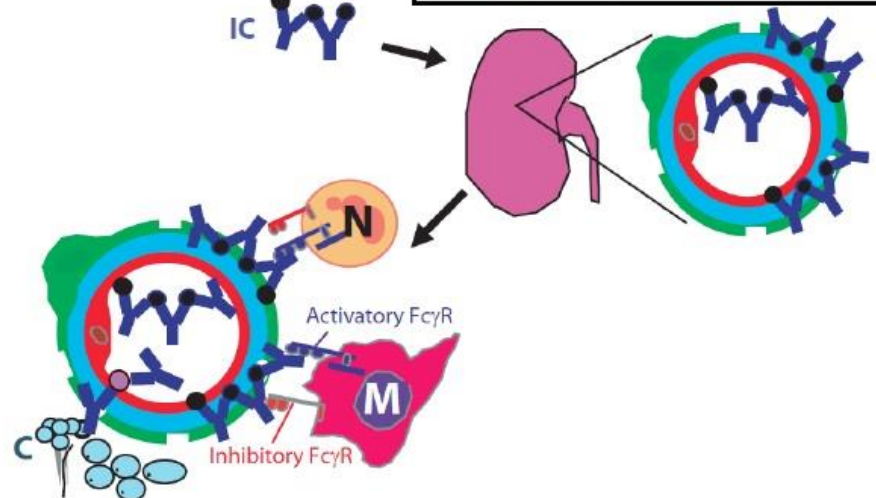
## B. PRODUCTION OF AUTO-ANTIBODY

Autoreactive T cells provide help to B cells which produce large quantities of autoantibody. These autoantibodies form immune complexes (IC).



## C. DEPOSITION OF IMMUNE COMPLEXES

Circulating IC are not adequately cleared and become deposited in tissues such as the kidney or skin.



## D. IMMUNE COMPLEX-ASSOCIATED INFLAMMATION

IC deposited in tissues are not cleared and elicit inflammation via complement (C) activation (classical pathway) and activation of macrophages (M) and neutrophils (N) (via surface Fc receptors which bind IgG).

## E. TISSUE FIBROSIS AND DAMAGE

Production of pro-inflammatory and pro-fibrotic cytokines leads to irreversible tissue damage



# Клиничка слика системског еритемског лупуса

- У клиничкој слици системског еритемског лупуса доминирају кожне промене, васкулитиси, промене у функцији бубрега (*lupus nephritis*), централног нервног система (*CNS lupus*), мада се може јавити поремећај било којег органа.
- **Кожне промене**
  - Еритематозни раш („лептир“)
  - Алопеција (губитак длака)
  - Мукокутане улцерације (орална и генитална мукоза)
  - Атрофија коже
  - Хипо / хиперпигментација



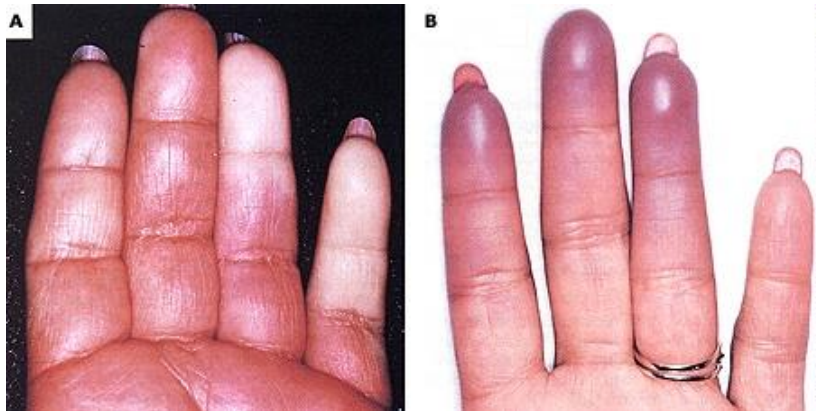
[www.hairlossfemale.blogspot.com](http://www.hairlossfemale.blogspot.com)



# Клиничка слика системског еритемског лупуса

- Васкулитис

- Често инфламација у пределу *a. centralis retinae* што може узроковати слепилом на том оку
- *Raunaud* феномен: услед поремећаја периферне васкуларизације
- Церебро-васкуларни поремећаји
- Аваскуларна некроза кости



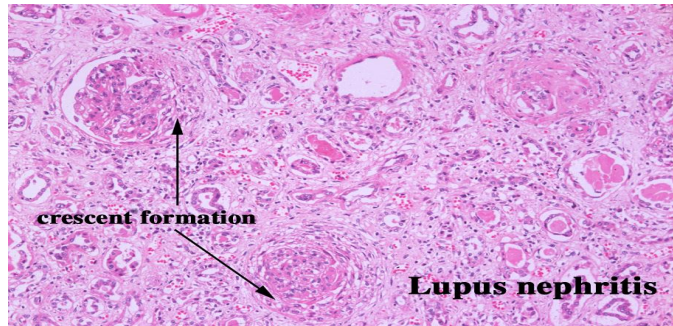
- Поремећаји локомоторног система

- Полиартралгије
- Артритис (симетричан)
- Мијалгије

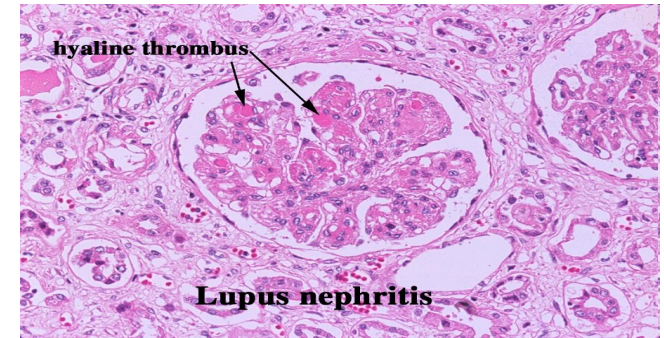


# Lupus nephritis

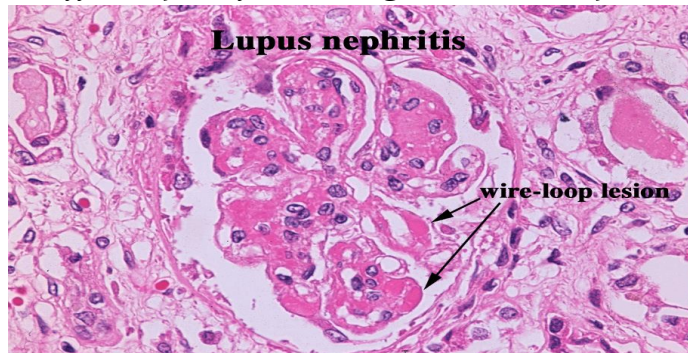
## 1. Mesangial glomerulonephritis



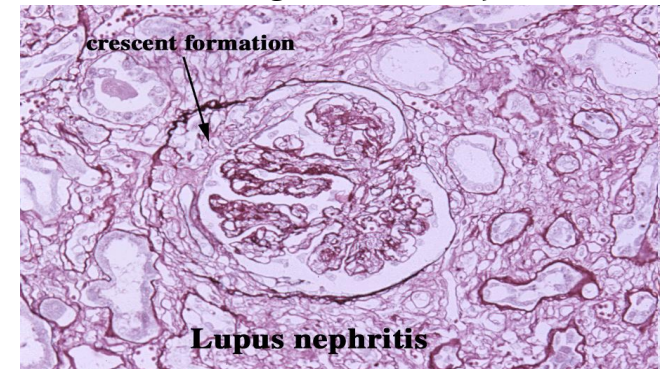
## 2. Focal glomerulonephritis



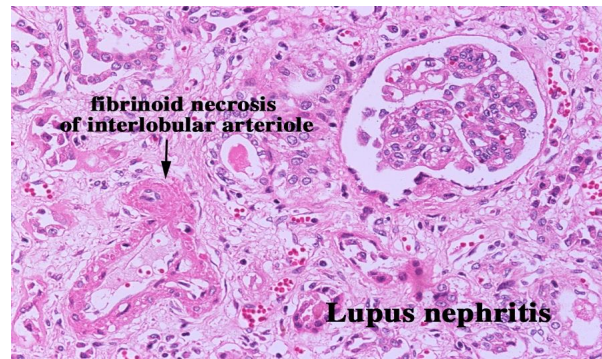
## 3. Diffuse proliferative glomerulonephritis



## 4. Membranous glomerulonephritis



## 5. Sclerosing glomerulonephritis



# Клиничка слика системског еритемског лупуса

- **Нервни систем**

- Промене понашања
- Депресија
- Конвулзије
- Главобоље
- Периферни неуритис

- **Респираторни систем**

- Плеурална ефузија
- Алвеоларне хеморагије

- **Полисерозитис**

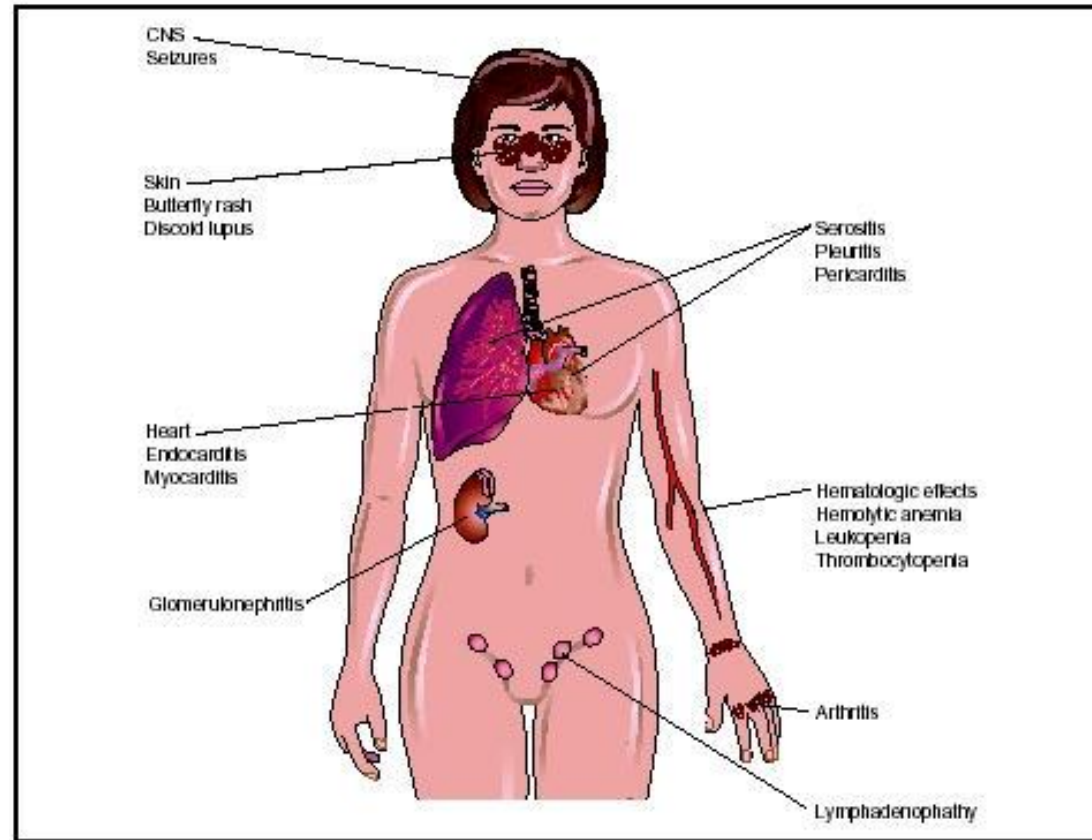
- Плеуритис
- Перикардитис

- **Кардиоваскуларни систем**

- Верукозни ендокардитис (*Libman-Sacks* вегетације)
- Миокардитис
- Аритмија

- **Гастроинтестинални систем**

- Услед васкулитиса: абдоминални бол, дијареја, хеморагије



# Аутоантитела која се могу дијагностиковати код пацијената оболелих од системског лупуса

## 1. Антинуклеарна антитела (ANA)

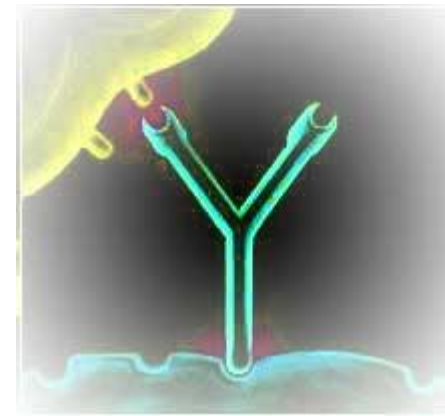
- Anti-dsDNA
- Anti-RNP (ribonucleoprotein)
- Anti-SSA; Anti-SSB (срећу се и код Сјогреновог синдрома)
- Anti-Jo1 (срећу се и код Полимиозитиса )
- Anti-Scl70 (срећу се и код Склеродерме )
- Anti-centromerna (срећу се и код Склеродерме)

## 2. Антиеритроцитна и антитромбоцитна антитела

## 3. Антифосфолипидна антитела

## 4. Антицитоплазматска антитела

- Анти-митохондријална,
- Анти-рибозомална,
- Анти-лизозомална



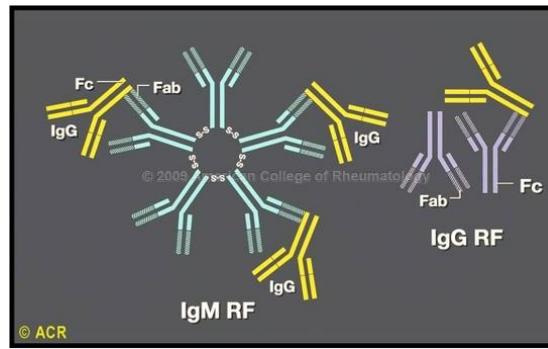
# Системски еритемски лупус

## -дијагноза, терапија-

- Да би се поставила дијагноза системског еритемског лупуса неопходно је да се код пацијента уочи **најмање 4 од наведених симптома или знака**:
  - Тачкасти раш на кожи
  - Дискоидни раш на кожи
  - Фотосензитивност
  - Улцерације у усној дупљи
  - Неерозовни артритис
  - Серозитис (плеуритис/ перикардитис)
  - Поремећај функције бубрега
  - Поремећај функције ЦНС-а
  - Хемолитичка анемија/ леукопенија/ лимфопенија/ тромбоцитопенија
  - Антинуклеарна/ Anti-dsDNA/ антифосфолипидна/ антицитоплазматска антителиа
- **Лабораторијски налаз**
  - Нормоцитна, нормохромна анемија, леукопенија, тромбоцитопенија
  - Висока седиментација
  - Хематурија, протеинурија, налаз леукоцита у мокраћи
- **Терапија**
  - Анти-маларици (*Chloroquine, Hydrochloroquine*) за лечење кожних промена
  - Кортикостероиди (*Pronison*)
  - Нестероидни анти-инфламаторни лекови за лечење артритиса
  - Имуносупресиви (*Cyclophosphamide, Metotrexat, Azathioprine*)

# Реуматоидни артритис

- Хронична, системска инфламаторна болест која се најчешће манифестује запаљењем синовије зглобова.
- На основу присуства **реуматоидног фактора** (RF: аутоантитело специфично за Fc регион IgG) у серуму пацијената, реуматоидни артритис се **класификује** као:
  - серопозитиван реуматоидни артритис**, око 70% пацијената оболелих од реуматоидног артритиса: у серуму се може дијагностиковати RF, има гору прогнозу и најчешће је реч о системској болести;
  - серонегативан реуматоидни артритис**, око 30% пацијената оболелих од реуматоидног артритиса: у серуму се не може дијагностиковати RF, има бољу прогнозу.
- Етиологија је непозната, сматра се да важну улогу у настанку болести има **генетска предиспозиција** (експресија MHC молекула II класе: DR4, DR1 корелира са симптомима болести код Европљана) и **инфективни агенс** (*parvovirus*, *Epstein-Barr virus*, *mycoplasma*, *mycobacteria*). Поједини алели MHC молекула II класе (HLA-DRB1\*0101, 0401, 0404), чија експресија високо корелира са манифестацијом реуматоидног артритиса, имају заједничку секвенцу од 5 аминокиселина у DR $\beta$  лаанцу, у делу који је одговоран за презентацију пептида Т лимфоцитима, те се ова секвенца сматра важном у настанку артритиса.
- Иако је улога естрогена у настанку и прогресији реуматоидног артритиса и даље дискутабилна, чињеница је да се ова болест чешће јавља код жена (2:1) у односу на мушкарце

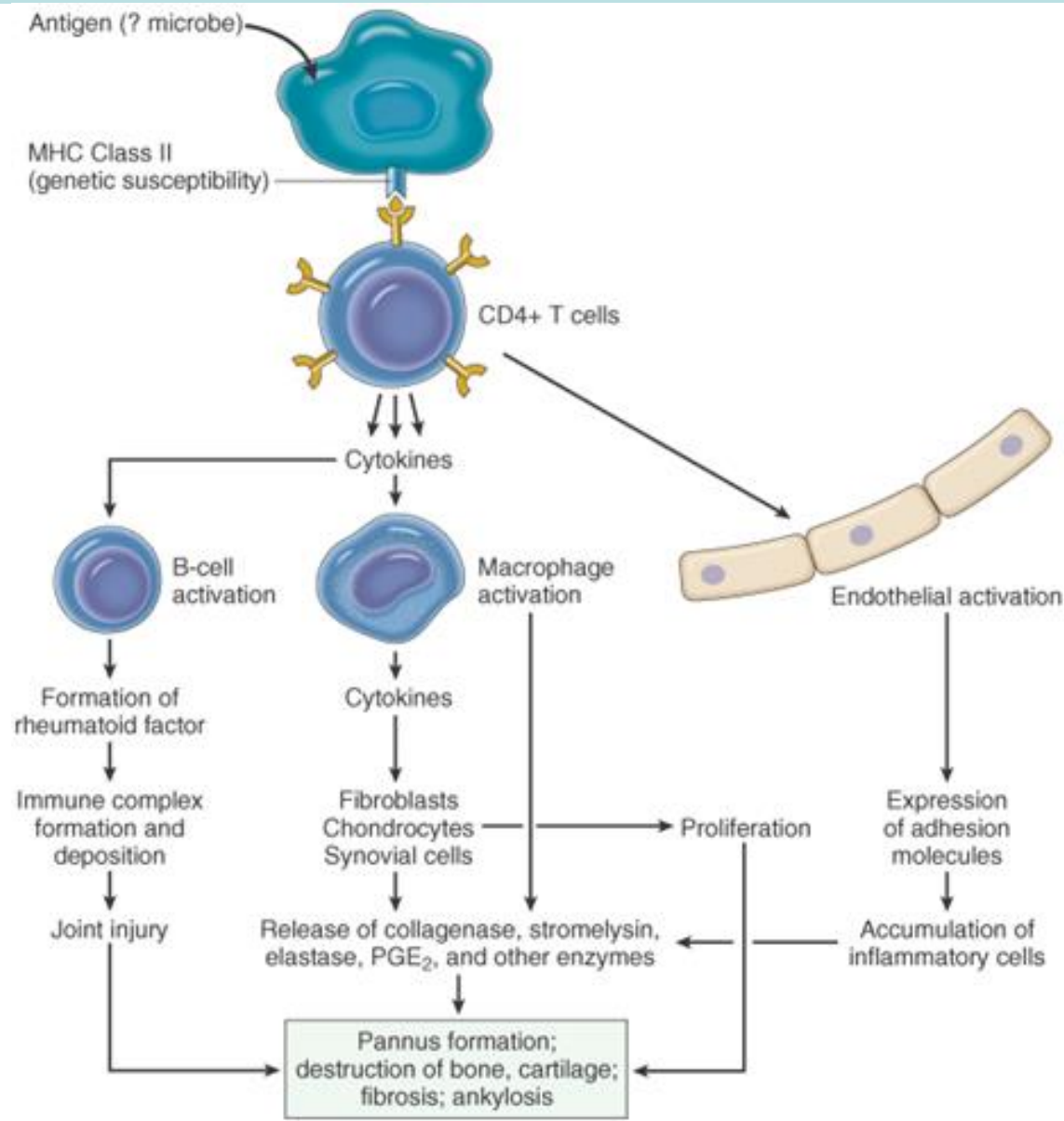


# Реуматоидни артритис

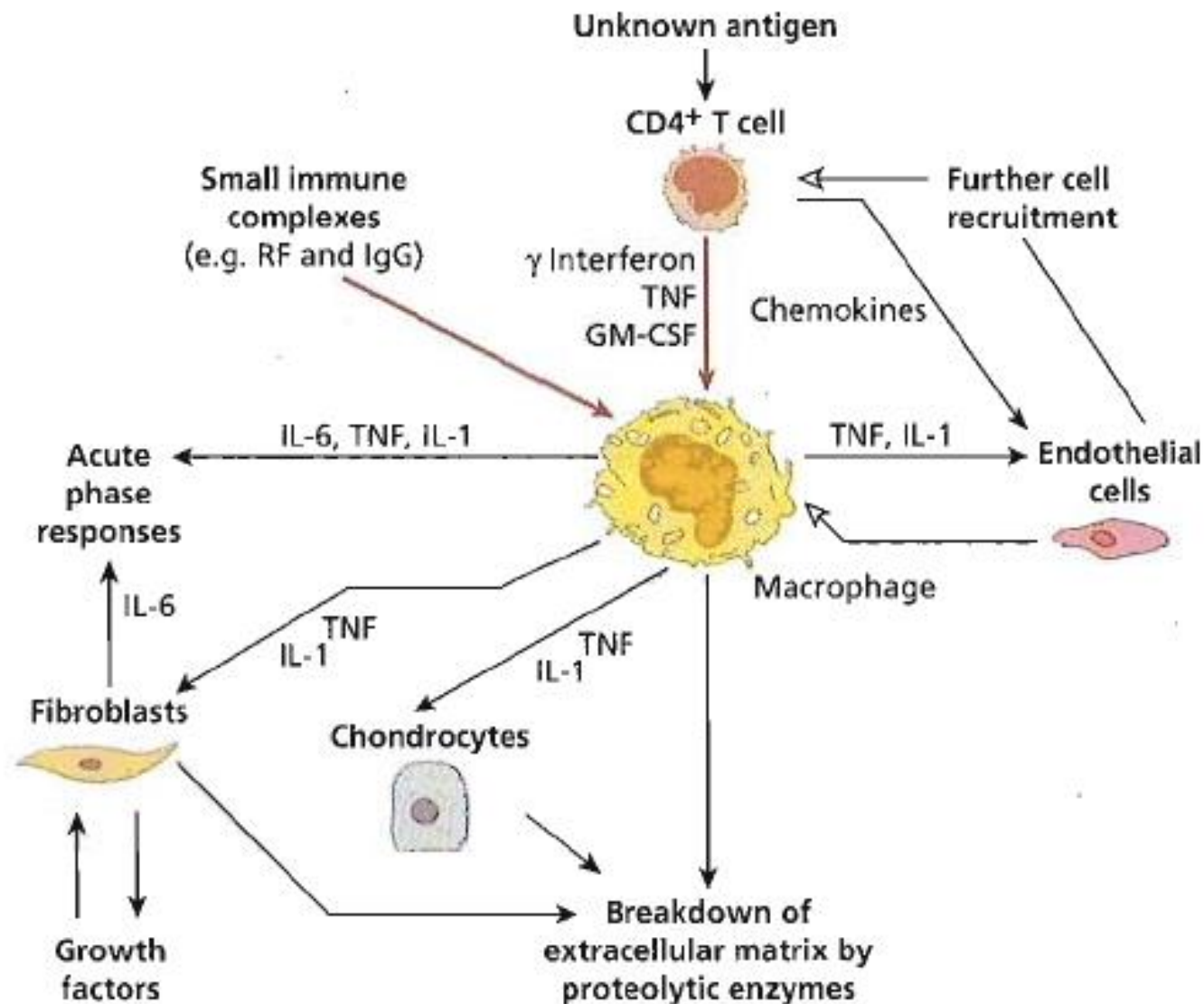
## -имунопатогенеза-

- У имунопатогенези реуматоидног артритиса централно место заузимају **Т лимфоцити, макрофаги и TNF alpha**, мада се у последње време све више указује на значај В лимфоцита за настанак ове болести.
- Све ове ефекторске ћелије активирају се на присуство, до сада непознатог, аутоантигена експримираног у зглобовима. Поједине студије указују на улогу **колагена тип 2** као потенцијалног аутоантигена важног за настанак реуматоидног артритиса.
- Активирани макрофаги продукују про-инфламаторне цитокине TNF alpha, IL-1, IL-6, IL-12 и хемокине који омогућавају инфлукс неутрофила и лимфоцита у инфламирани зглоб. CD4+Th1 лимфоцити продукују IFN gamma којим додатно активирају макрофаге.
- Под утицајем TNF alpha и IL-1 активирају се хондроцити да продукују **матрикс металопротеиназе** које разарају ткиво, а фибробласти пролиферишу и облитеришу зглобну шупљину.
- Про-инфламаторни цитокини подстичу и ангиогенезу у зглобу, јављају се венуле са високим ендотелом, високо специјализоване за „прихватање” лимфоцита из циркулације. На овим ендотелним ћелијама су експримирани бројни адхезиони молекули који омогућавају масовни инфлукс леукоцита. Као резултат насталог запаљења, у инфламираним зглобовима пацијената оболелих од реуматоидног артритиса присутна је тзв. „супа про-инфламаторних цитокина”, активирани макрофаги, Т и В лимфоцити, неутрофили.
- Налаз аутоантитела специфичних за аминокиселину цитрулин (*Anti-CCP antibodies*) која су у високом титру уочена код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса (нарочито код пацијената са прогресивним обликом болести), као и системска болест која се среће код серопозитивних (RF+) пацијената, указују на значај активације В лимфоцита за настанак и прогресију реуматоидног артритиса.

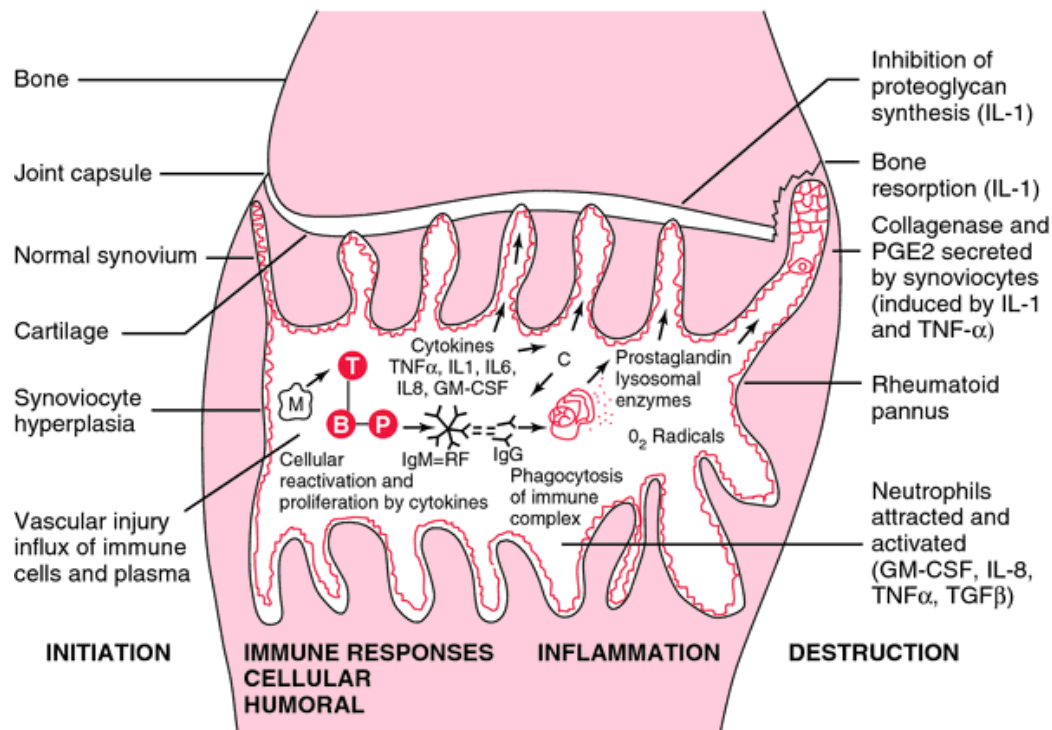
# Реуматоидни артритис -имунопатогенеза-



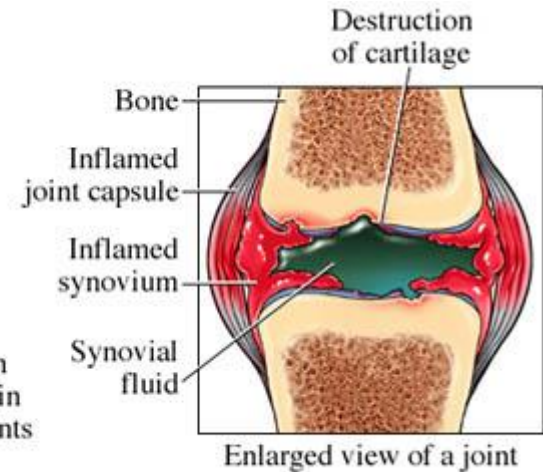
# Реуматондни артритис -имунопатогенеа-



# Реуматоидни артритис -инфламација у зглобу-

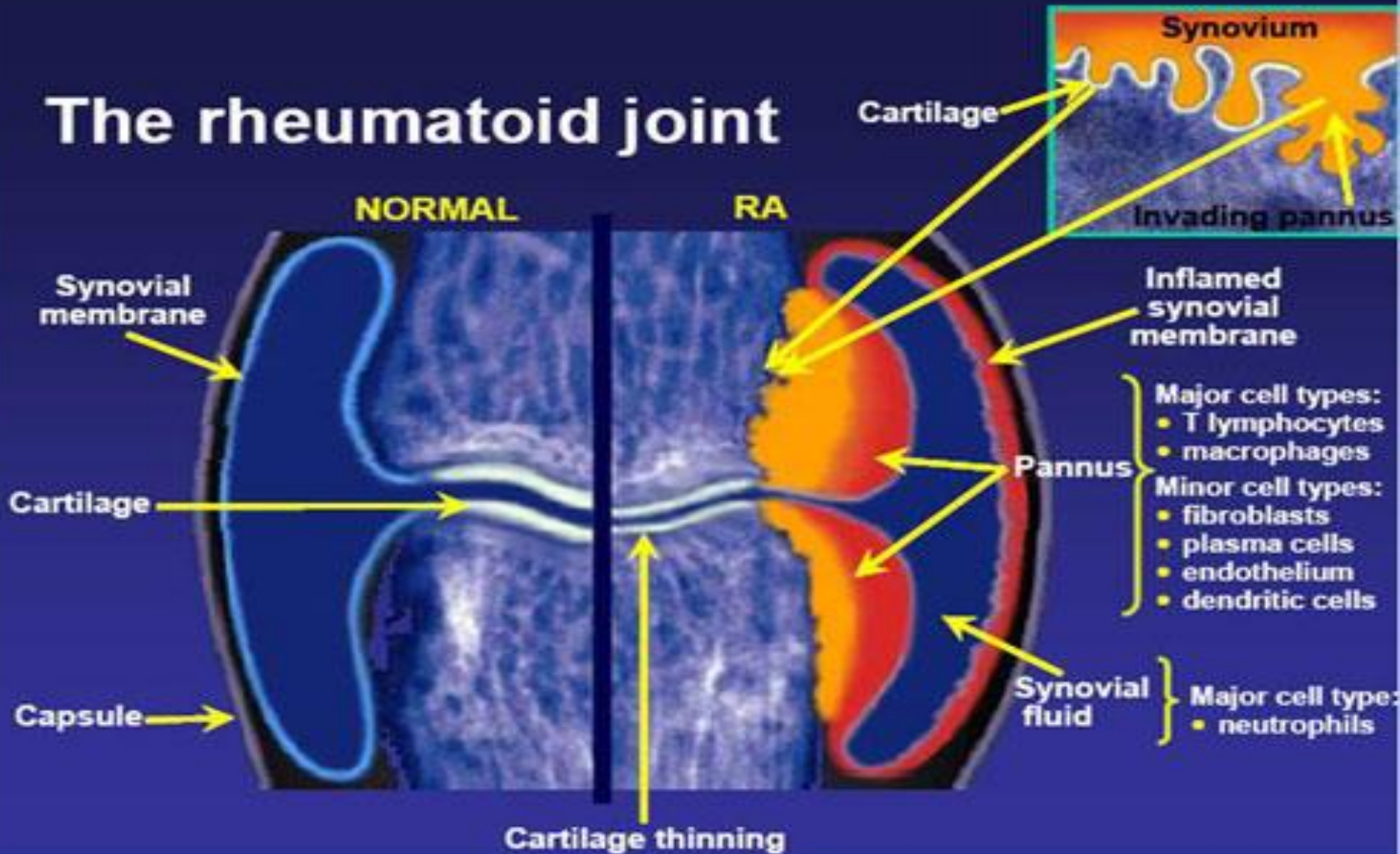


Joint pain occurring in various joints



Enlarged view of a joint

# Реуматоидни артритис -инфламација у зглобу-



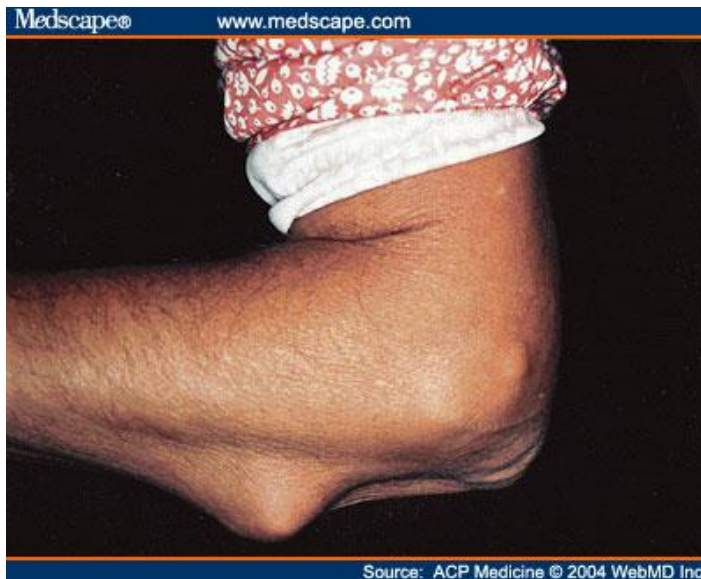
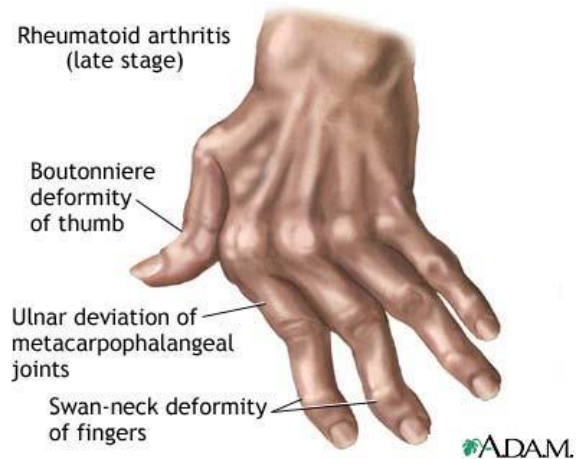
# Реуматоидни артритис

## -клиничка слика и лабораторијски налаз-

- **Полиартритис (запаљење зглобова)**
  - Болест најчешће почиње инфламацијом ситних зглобова шака и стопала и јутарњом укоченошћу. Кожа изнад зглобова је црвена, упаљења, јављају се отоци око зглобова, њихова ограничена покретљивост, бол и губитак функције. Прогресију болести карактерише захваћеност већег броја зглобова (чак и већих зглобова: коленског, зглоба рамена, ...) као и деструкција зглобних површина уз појаву деформитета.
- **Субкутани реуматоидни нодули**
  - Најчешће локализован око олекранона и у пределу метакарпофалангеалног зглоба
- **Екстраартикуларне манифестације (код серопозитивног артритиса)**
  - серозитис (плеуритис, ендокардитис, перикардитис)
  - амилоидоза
  - фиброза у плућима
- **Лабораторијски налаз**
  - нормоцитна или микроцитна анемија
  - убрзана седиментација
  - пораст С-реактивног протеина
  - реуматоидни фактор не мора увек да буде присутан (само код серопозитивног артритиса)

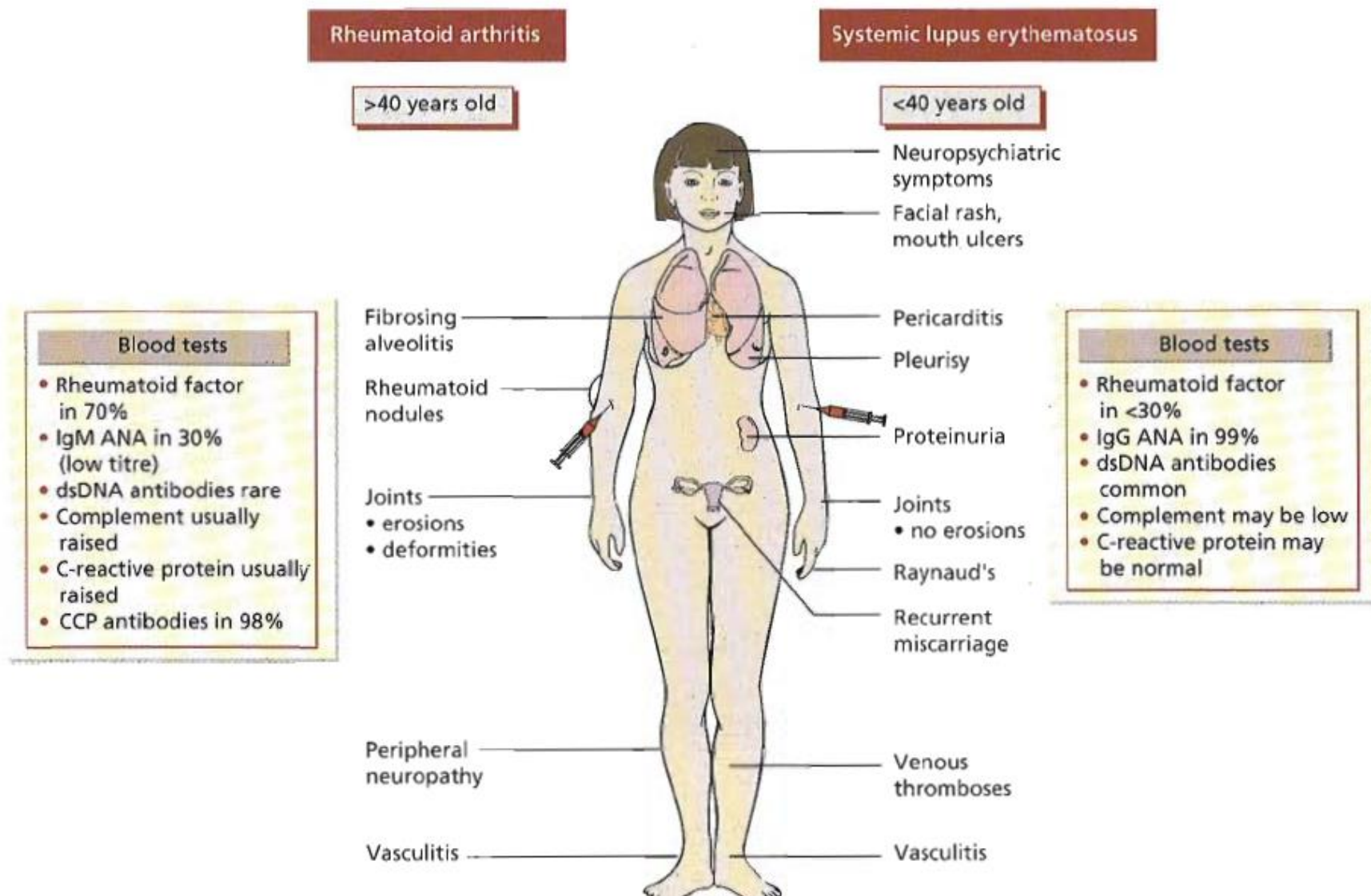
# Реуматоидни артритис

## -КЛИНИЧКА СЛИКА-



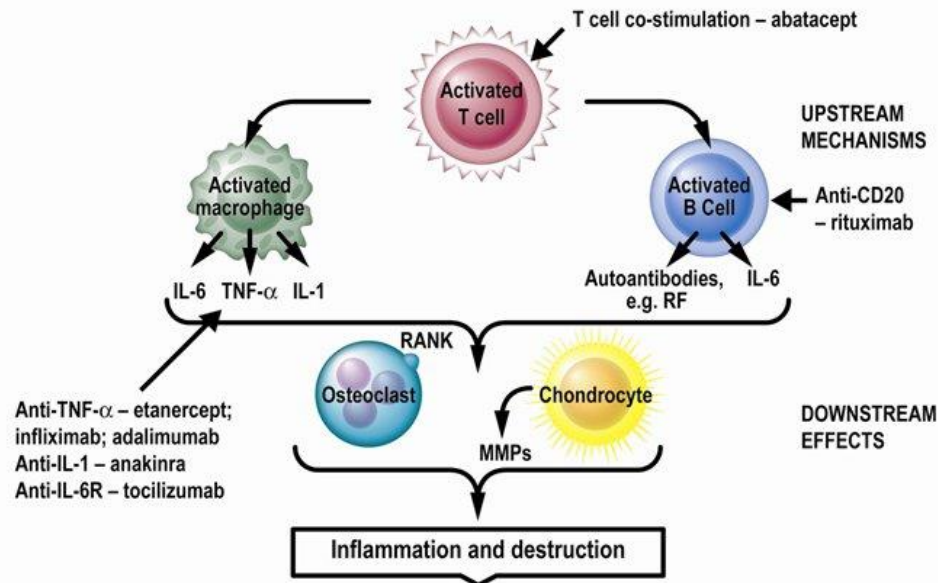
**Rheumatoid nodules**

# Разлике важне у дијагнози реуматоидног артритиса и системског еритемског лупуса



# Реуматоидни артритис -терапија-

- **Стандардна терапија:** MTX (Metotrexat), Pronison, NSAID
  - Физикална терапија
  - У последње време се експериментално, али и клинички примењује тзв. „**биолошка терапија**“ која подразумева примену антитела усмерених против проинфламаторних цитокина или молекула селективно експримираних на ефекторским ћелијама важних у имунопатогенези реуматоидног артритиса.
- Иако су први резултати примене „биолошке терапије“ охрабрујући, овај терапијски приступ захтева посебан опрез како код избора лека, дозе, нежељених ефеката, тако и због могућег „rebound effect-a“ након прекида терапије.



# Јувенилни артритис

- Реуматоидни артритис који се јавља код деце млађе од 16 година
- Као и реуматоидни артритис и јувенилни артритис може бити серонегативан (RF-) и серопозитиван (RF+) у зависности од присуства RF у серуму.
- Непознате етиологије, сматра се да важну улогу има генетска предиспозиција (HLA-DR4, HLA-DR5, HLA-DR8, HLA-B27) и инфективни агенс (непознат)
- Посебна форма болести је тзв. „Still”-ова болест (системска болест која се манифестује код старијих пацијената)
- Имунопатогенеза одговара имунопатогенези реуматоидног артритиса
- Постоје олигоартикуларна и полиартикуларна форма болести:

## **(1) Олигоартикуларна форма јувенилног артритиса**

- До 4 зглоба захваћена инфламацијом
- Најчешће присутна инфламација зглоба ручја или колена
- Iridocyclitis-ом (iritis, uveitis)

## **(2) Полиартикуларна форма јувенилног артритиса**

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

- Терапија одговара терапији реуматоидног артритиса (доза прилагођена деци)



# Серонегативни спондилоартритиси

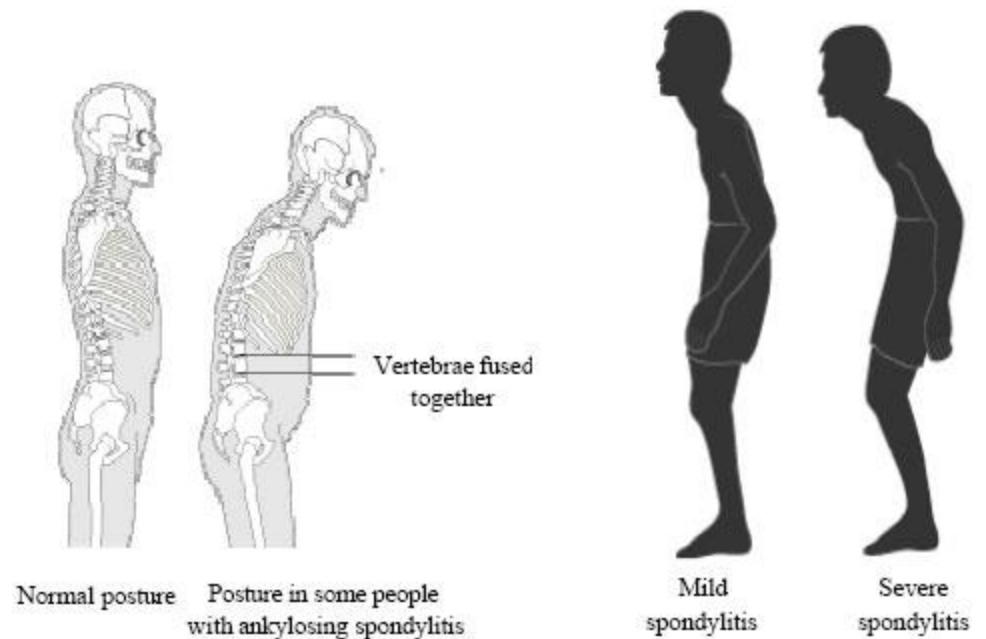
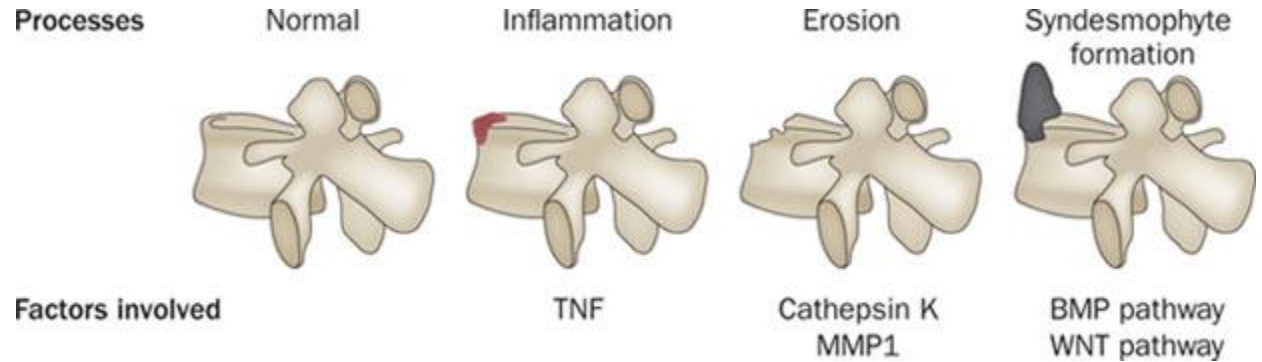
- Хроничне болести непознате етиологије које карактерише: инфламација у пределу кичме (припоји мишића, паравертебрално најчешће), инфламација периферних зглобова (чешће унилатерално захваћени велики зглобови) и одсуство реуматоидног фактора у серуму.
- У ове болести се убрајају: Анкилозирајући спондилитис, Рајтеров синдром, псоријатични и ентеропатски артритис.

## (1) Анкилозирајући спондилитис

- Најчешће се јавља код млађих мушкараца (15-30 година).
- Важна генетска предиспозиција, експресија **HLA-B27** гена. Сматра се да овај молекул или током склапања у ендоплазматском молекулу или касније преузима неки „аритрогени“ антиген који презентује Т лимфоцитима, активира их и покреће аутоимунски одговор.
- Поједине студије су указивале на могућност инфекције као „окидача“ за настанак ове болести, нарочита пажња била је усмерена ка бактеријама из рода *Bacteroides*.
- Међу цитокинима, централно место у патогенези ове болести заузима **TNF alpha**, одговоран за локалну паравертебралну инфламацију. Након инфламације, под дејством матрикс металопротеиназа и катепсина долази до ерозије кости, формирања синдесмофита и „окоштавања“ кичменог стуба (доминантно у лумбо-сакралном делу) што узрокује ограничену покретљивост, бол.
- Радиографски кичмени стуб има изглед „бамбусовог штапа“.
- Болест је прогресивна, а у лечењу се користи физикална терапија, хирушко уклањање синдесмофита, а у последње време (експериментално и клинички) и anti-TNF биолошка терапија.

# Серонегативни спондилоартритиси

## Анкилозирајући спондилитис



# Серонегативни спондилоартритиси

## (2) Рајтеров синдром

- Чешће се јавља код мушкараца (3:1) у односу на жене. Чешћи је код мушкараца млађих од 40 година.
- Карактерише га: артритис (често унилатералан, најчешће зглоб колена), уретритис, коњујтивитис и увеитис. Могу се јавити и бурзитис и тендинитис у пределу Ахилове тетиве, улцерације у усној дупљи и промене на полним органима.
- Сматра се да у етиологији важну улогу има генетска предиспозиција (експресија **HLA-B27 гена**) и инфективни агенс (*Chlamydia trachomatis*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*).
- Иако вијабилних бактерија нема у инфламираном ткиву пацијената оболелих од Рајтеровог синдрома, антигени и ДНК ових бактерија су уочени у инфламраним зглобовима, као и Т лимфоцити специфични за ове антигене. Т ћелијски одговор важан је у патогенези болести.
- Терапија подразумева интра-артикулару инјекцију кортикостероида, анти-инфламаторних лекова и примену физикалне терапије.

## (3) Псоријатични артритис

- Инфламација периферних зглобова код пацијената оболелих од псоријазе

## (4) Ентеропатски артритис

- Експресија HLA-B27 гена, периферни артритис
- Може бити удружен са улцерозним колитисом и Кроновом болешћу

# Серонегативни спондилоартритиси

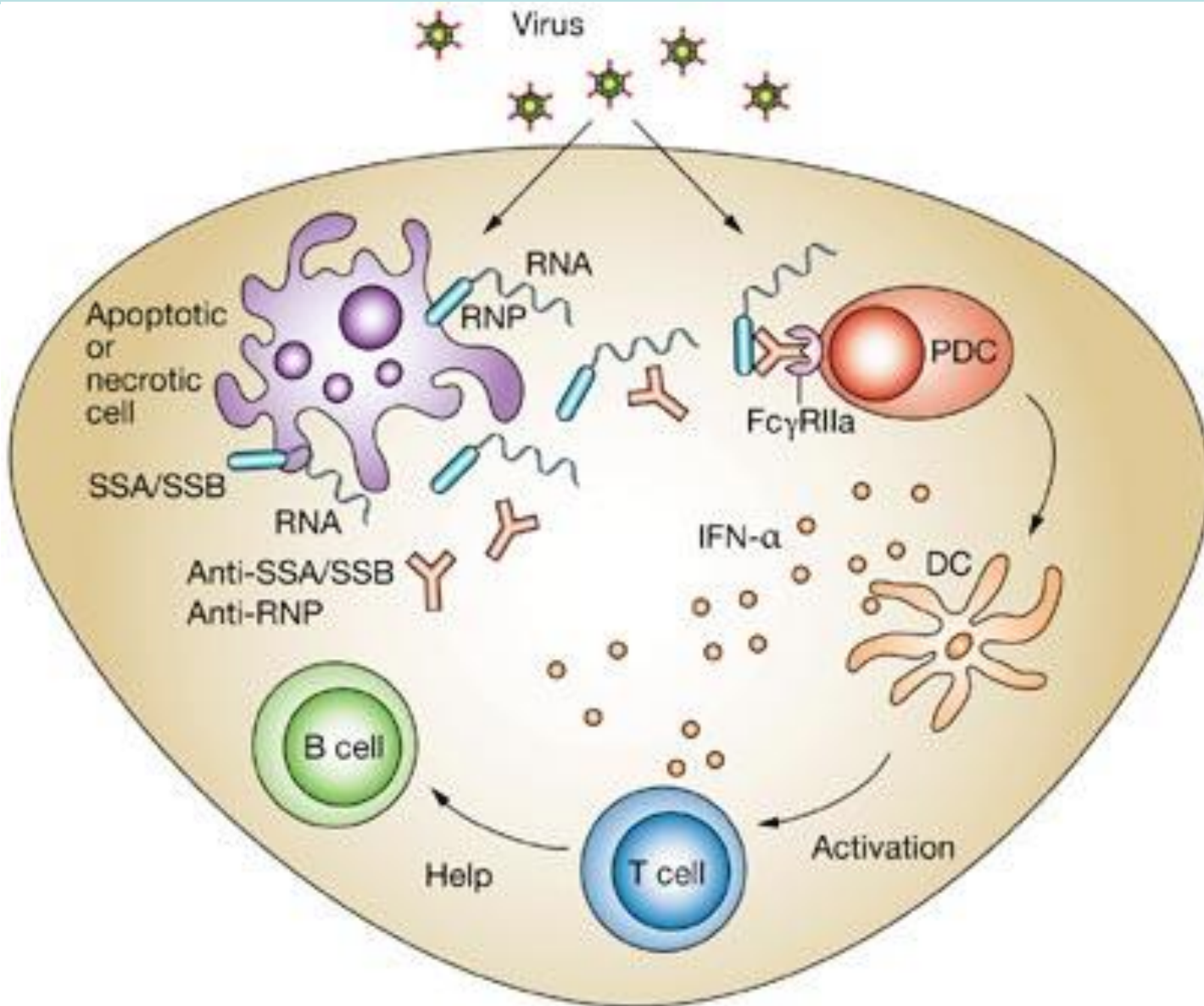
## Рајтеров синдром



# Сјогренов синдром

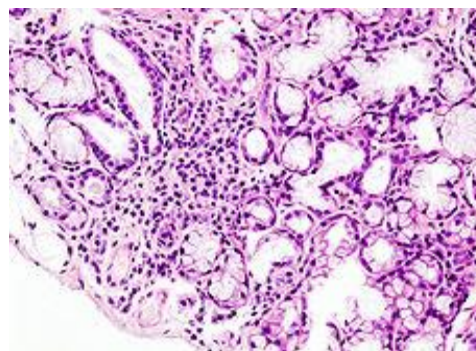
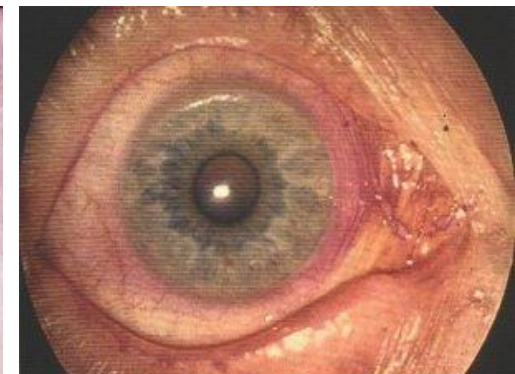
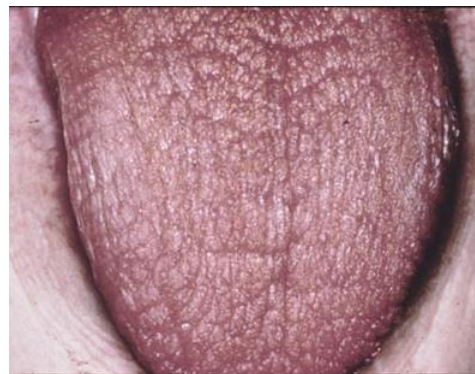
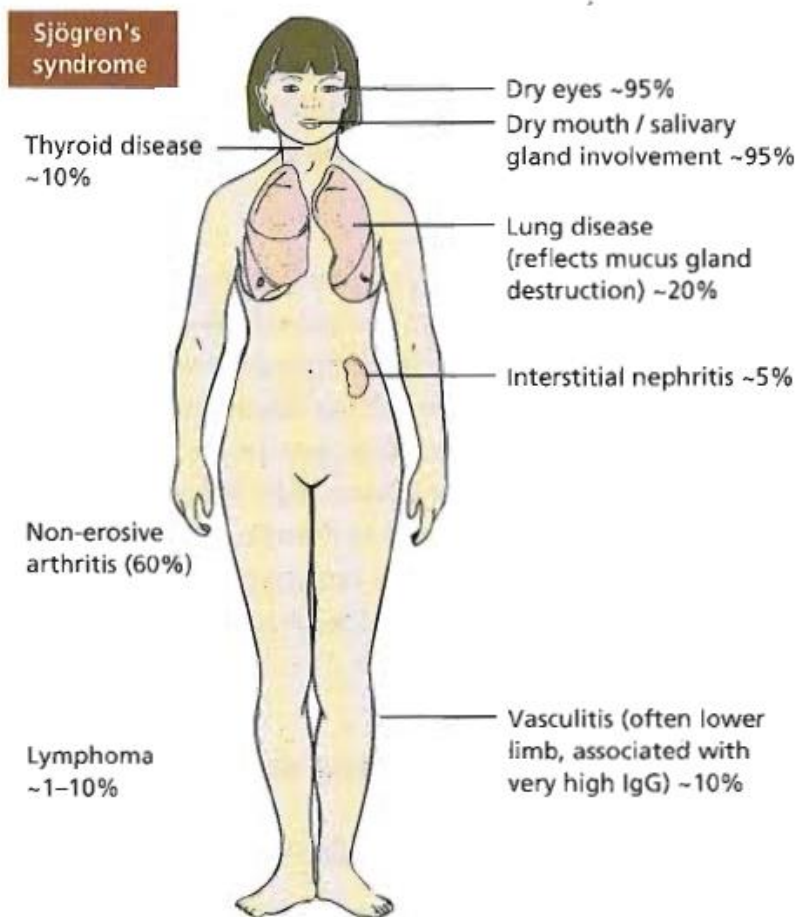
- Хронична инфламаторна болест коју карактерише поремећај секреције сузних и пљувачних жлезди услед лимфоцитне инфилтрације и деструкције њиховог паренхима.
- Може бити **Примарни Сјогренов синдром** и **Секундарни Сјогренов синдром** (удружен са другим аутоимунским болестима, најчешће са Системским лупусом, Склеродермом, Реуматоидним артритисом).
- Етиологија непозната, сматра се да је важна генетска предиспозиција (експресија HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3 гена) и вирусна инфекција (сумња се на ретровирус).
- **Имунопатогенеза:** Вирус препознају плазмацитоидне дендритичне ћелије, активирају се и продукују IFN- $\alpha$  који узрокује апоптозу епителних ћелија сузних и пљувачних жлезди. На апоптотским телашцима експримирани су SS/A, SS/B антигени и рибонуклеопротеин. Плазмацитоидне дендритичне ћелије активирају CD4+Th1 лимфоците који активирају B лимфоците специфичне за SS/A, SS/B антигене и рибонуклеопротеин и продукују аутоантитела на ове антигене. Аутоантитела се везују за антигене, формирају имунске комплексе које FcIIa рецепторима препознају плазмацитоидне дендритичне ћелије и као одговор додатно продукују IFN $\alpha$  што формира „зачарани круг“.
- **Симптоми:**
  - *Xerostomia* (сувоћа усне дупље), отежано гутање, сув и избраздан језик, каријес
  - *Keratoconjunctivitis sicca*, фотофобија, пецкање у оку,
  - могуће повремене епистаксе, дисфонија, трахеобронхитис, пнеумонијане-ерозивни артритис.
- **Дијагноза:**
  - Ширмеров тест секреције суза и биопсија пљувачне жлезде
- **Терапија:**
  - одржавање хигијене усне дупље, употреба вештачких суза
  - Нестероидни анти-инфламаторни лекови
  - У узрапредовалој болести: кортикостероиди и имуносупресиви

# Сјогренов синдром -имунопатогенеза-



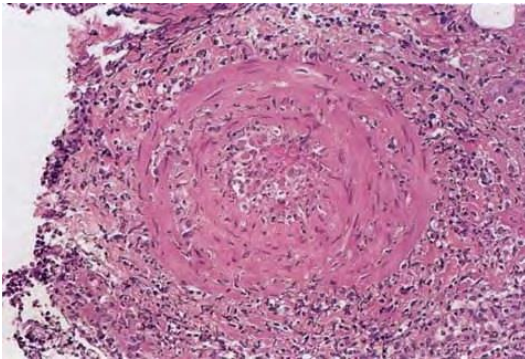
# Сјогренов синдром

## -клиничка слика и дијагноза-



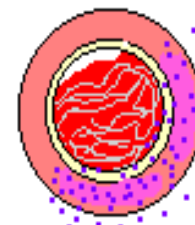
# Polyarteritis nodosa

- Инфламација мишићног слоја најчешће средњих и малих артерија који настаје услед имунског одговора на непознати антиген.
- Поједине студије указују на значај HBV вируса за настанак ове болести.
- Имуни комплекси се инкорпорирају у зид крвног суда, долази до инфламације, леукоцити инфилтришу мишићни слој артерије, јавља се оток, задебљање, а онда и анеуризма крвног суда која може резултирати или руптуром и хеморагијом или исхемијом органа који исхрањује инфламирана артерија.
- **Симптоми** варирају у зависности од артерије која је инфламирана:
  - Малигна хипертензија
  - Инфаркт миокарда
  - Мождани удар
  - Исхемија црева
  - Оштећење периферних нерава
- **Терапија:** кортикостероиди, циклофосфамид



## Polyarteritis Nodosa Large-Vessel Type

Easy to diagnose and treat -- if you think of it.



Patchy inflammation of all 3 layers of larger arteries. Veins are spared.

Remember hepatitis B, hepatitis C, & cryoglobulins as etiologies.



Usually no hematuria

"Migraine"

Vague aches and pains

Lungs spared

Liver infarcts

I told you I was sick!

Stroke

Heart attack

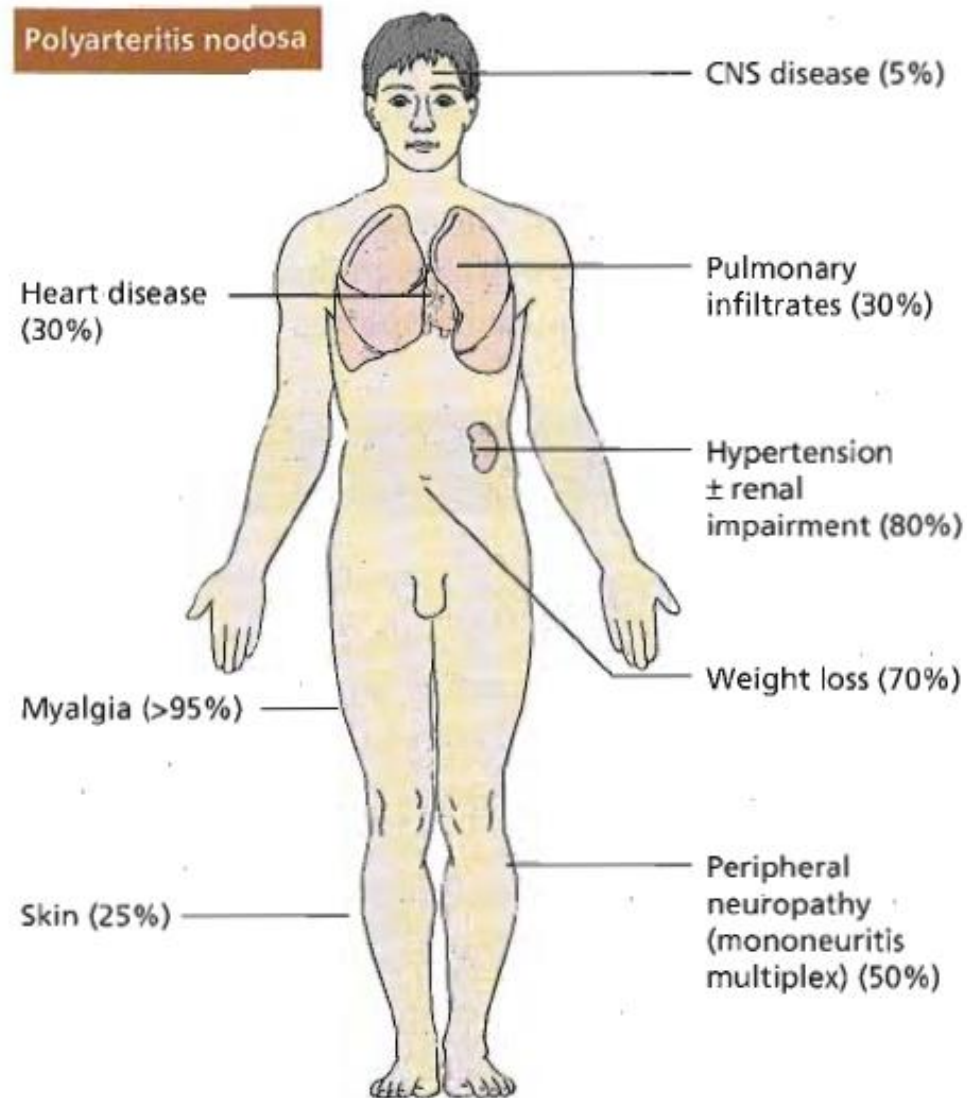
Bowel infarcts

Hypertension

Gangrene

Peripheral nerve damage

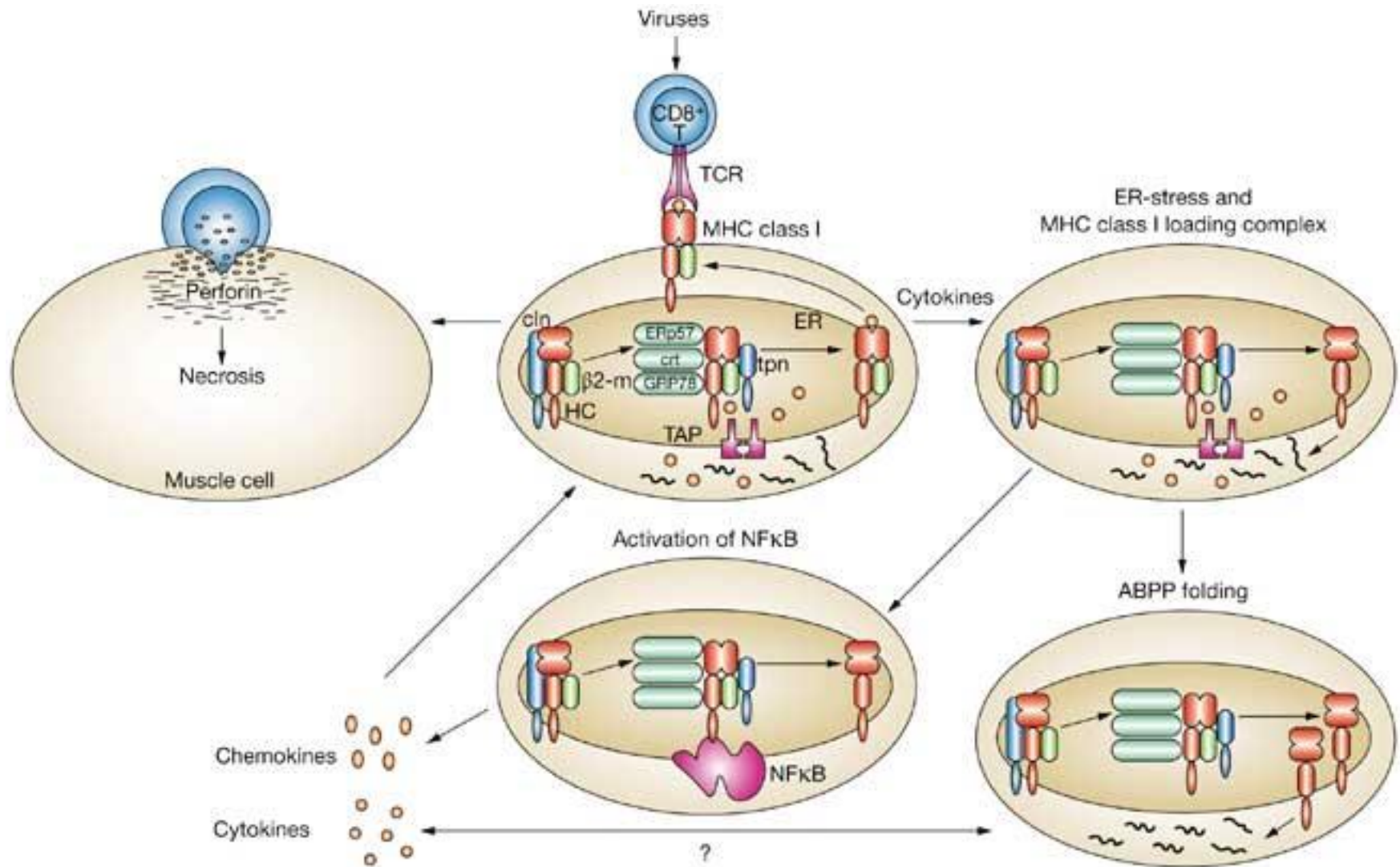
# Polyarteritis nodosa



# Полимиозитис и дерматомиозитис

- Хронична инфламаторна болест мишића (полимиозитис) и коже (дерматомиозитис).
- Етиологија непозната, сматра се да важну улогу за настанак полимиозитиса и дерматомиозитиса има генетска предиспозиција и инфективни агенс (сумња се на Coxsackie virus).
- **Имунопатогенеза:**
  - За оштећење мишића у **полимиозитису** одговорни су **аутореактивни цитотоксични CD8+ Т лимфоцити** који препознају (до сада непознат) аутоантиген експримиран на мишићним ћелијама МНС молекулима I класе и перфоринима и гранзимима оштећују мишићне ћелије. Услед активације CD8+ Т лимфоцита, као и под дејством IFN- $\alpha$ , кога продукују плазмацитоидне дендритичне ћелије активирани вирусом, активирају се унутарћелијски сигнални путеви у миоцитима резултирајући активацијом транскрипцијског фактора NFkB. Мноштво нових МНС молекула I класе које представљају нове аутоантигене експримиране су на мембрани миоцита што омогућава „де ново“ активацију цитотоксичних CD8+ Т лимфоцита и прогресију болести.
  - У имунопатогенези **дерматомиозитиса** важна је активација и периваскуларна инфилтрација **CD4+Th лимфоцита и В ћелија**. Формирани имунски комплекси (аутоантитела:аутоантигени) депонују се у микроваскулатури и узрокују инфламацију.

# Полиммиозитис -имунопатогенеза-



# Полимиозитис и дерматомиозитис

- **Симптоми и знаци:**

- Мишићна слабост (могућа и дисфагија и дисфонија)
- Еритематозни раш (дерматомиозитис); Гортронов знак
- Посумњати и на малигнитет, јер је полимиозитис често удружен са малигним обољењима

- **Дијагноза:**

- Клиничка слика
- Пораст мишићних ензима у крви  
glutamic-oxaloacetic transaminase  
creatine phosphokinase  
aldolase
- Миопатске промене на електромиографији
- Налаз аутоантитела за ензим *histydil s RNA syntetase*: **Anti-Jo1 At**

- **Терапија:**

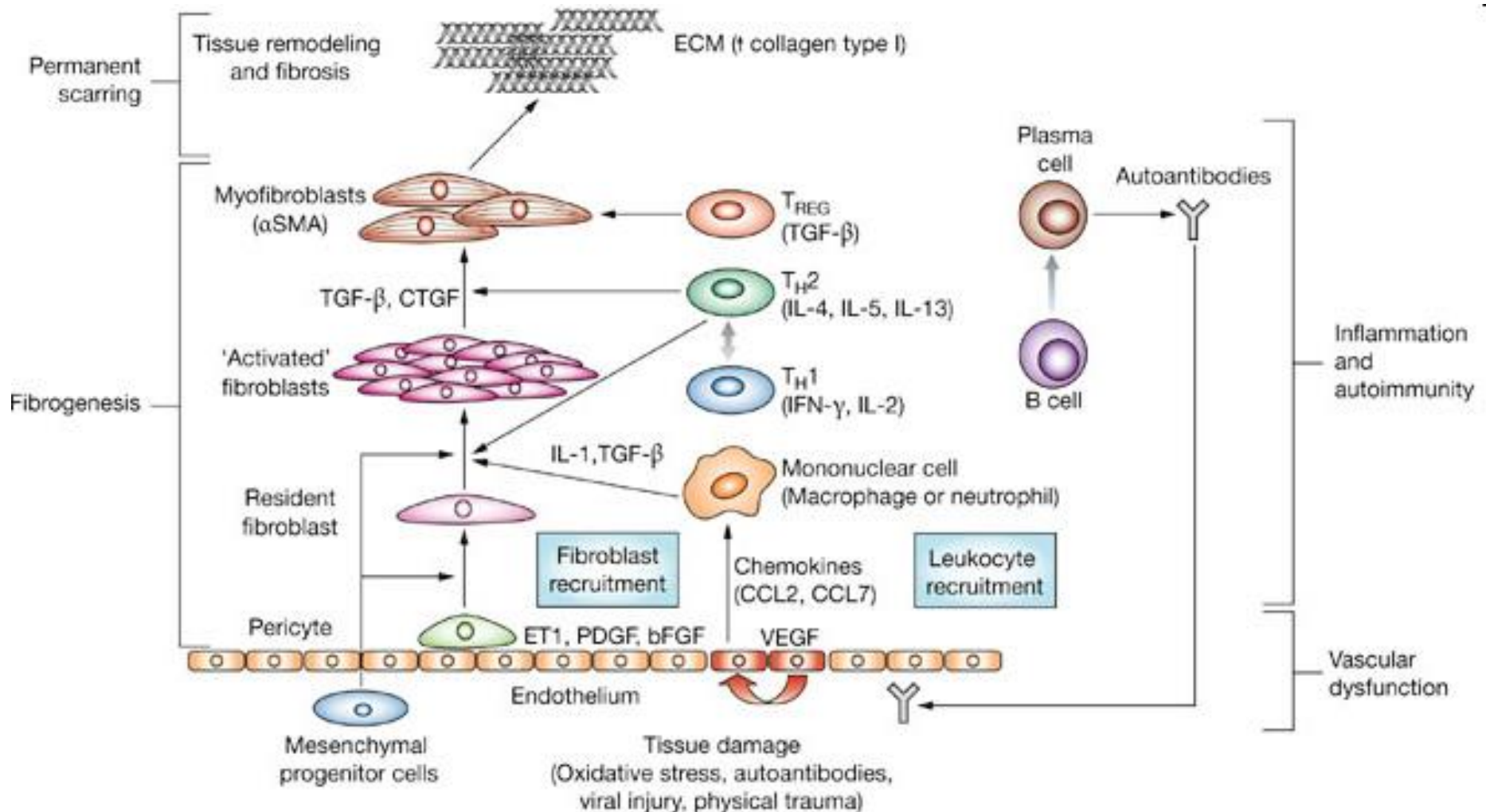
- Кортикостероиди (*Pronison*)
- Имуносупресиви (*Azathioprin, MTX, Cyclosporin*)



# Склеродерма

- Хронична инфламаторна болест непознате етиологије коју карактерише пораст стварања и депоновања колагена.
- Чешће се јавља код жена.
- У **имунопатогенези** склеродерме важну улогу имају **CD4+Th2 лимфоцити, макрофаги и фибробласти**. Након оштећења ендотела, на месту повреде су присутни леукоцити и ћелије које учествују у репарацији (ћелије мезенхималне лозе: перицити и резидентни фибробласти).
- Услед цитокина (IL-1, TGF beta) које продукују макрофаги и CD4+Th2 лимфоцити активирају се и пролиферишу фибробласти. Уз то, аутореактивни В лимфоцити се такође активирају и продукују аутоантитела (антинуклеарна антитела, анти-центромерна антитела (локализована форма), антитела на топоизомеразу, anti Scl70 антитела (системска болест).
- Активирани фибробласти се под утицајем TGF beta диференцирају у миофибробласте. Продукује се велика количина колагена тип 1 и 3 који се депонује у ткиву узроковајући фиброзу.

# Склеродерма -иммунопатогенеза-



# Склеродерма

## -КЛИНИЧКА СЛИКА И ТЕРАПИЈА-

- Две клиничке форме болести:

### (1) Локализована болест: CREST синдром:

- Калциноза (*Calcinosis*)
- *Raunaud phenomenon*
- Поремећај функције једњака (*Esophageal dysmotility*)
- Склеродактилија (*Sclerodactylia*)
- Теленгијектазије (*Telangiectasias*)



### (2) Системска склеродерма

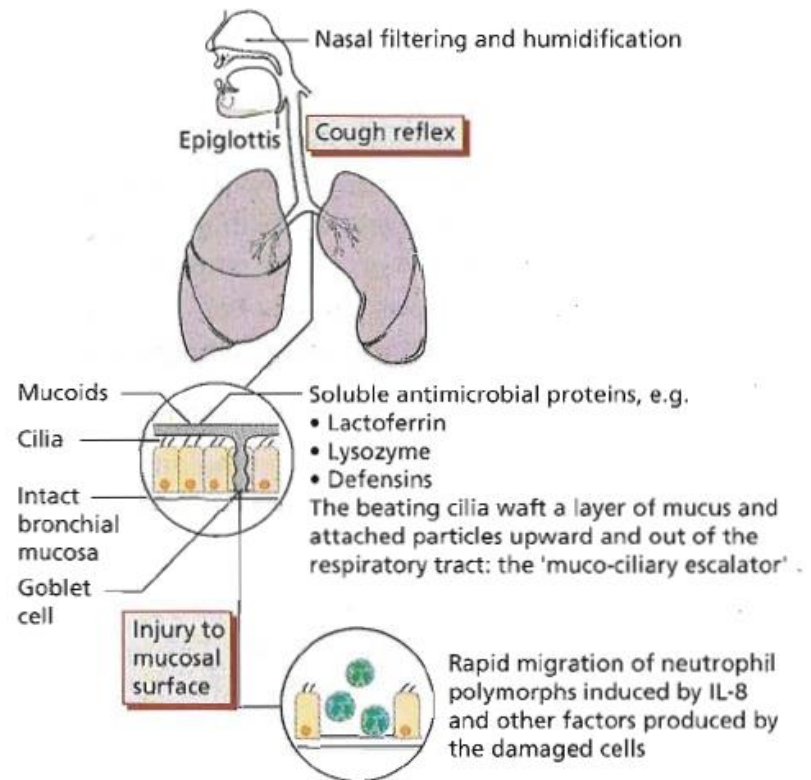
- уз кожне промене присутне и промене на системима органа
- локомоторни систем (артралгија, артритис, миозитис)
- респираторни систем (интестицијална фиброза плућа, плућна хипертензија)
- кардиоваскуларни систем (фиброза миокарда, аритмија, перикардитис, васкулитис)
- гастроинтестинални систем (дисфагија, малапсорпција, хипомотилитет црева, опстипација)

### • Терапија

- За *Raunaud phenomenon*: блокатори калцијумових канала, АСЕ инхибитори
- За системску склерозу: кортикостероиди, нестероидни антиинфламаторни лекови, имunosupresivi

# Респираторни систем (механизми одбране)

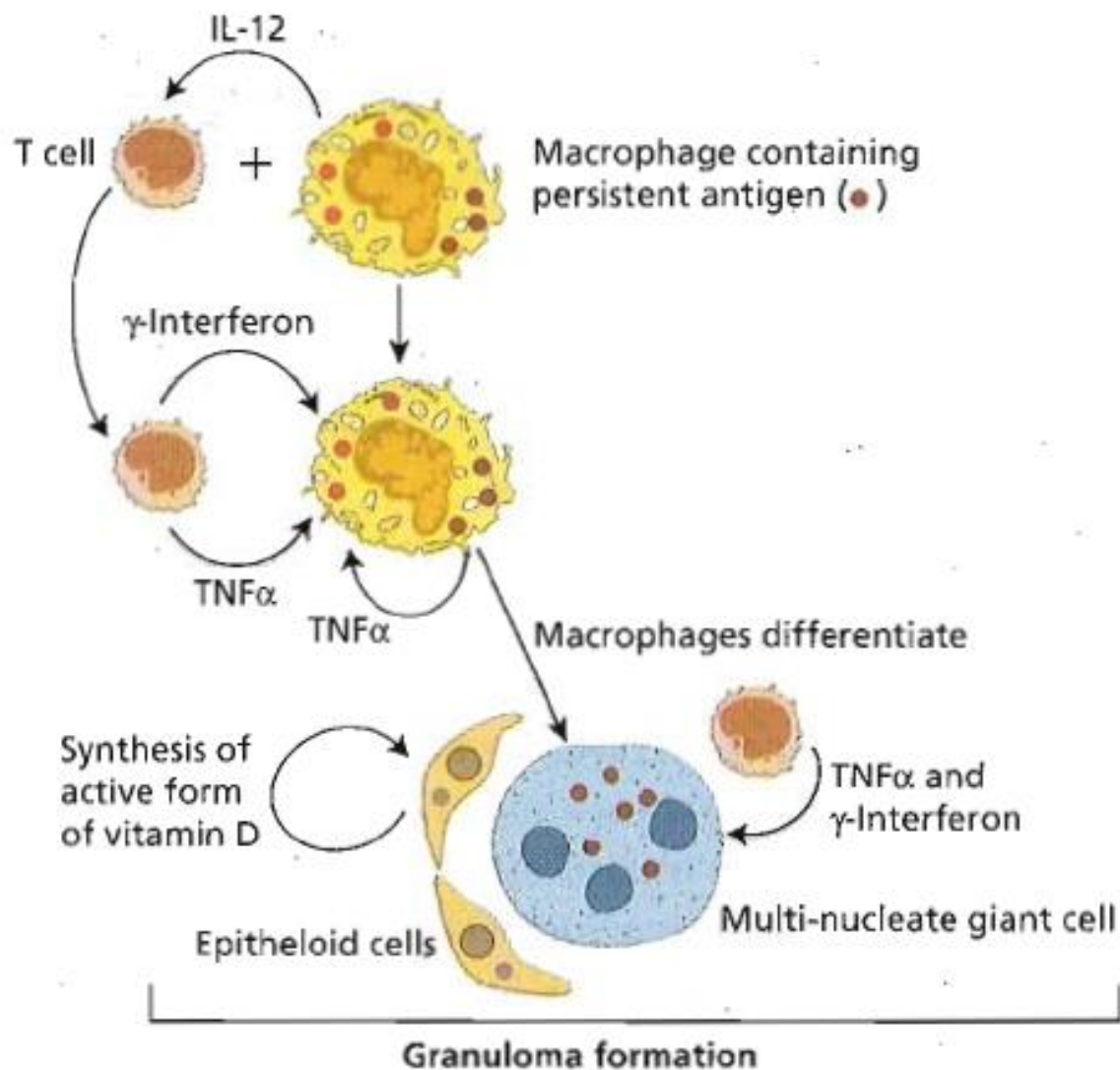
- плућни сурфактант, алвеоларни макрофаги и лимфно ткиво повезано са бронхијама (тзв. Bronchial associated lymphoid tissue-BALT),
- Т и В лимфоцити, IgA антитела



# Саркоидоза

- Мултисистемско **грануломатозно** обољење које се најчешће јавља код млађих особа
- Етиологија непозната (HLA-DR3 ген, микобактерије???)
- **Имунопатологија:** CD4+Th1 лимфоцити, макрофаги, В лимфоцити
- Про-инфламаторна улога IL-12 и имunosупресивна улога TGF-beta
- Клинички постоје два облика: акутна саркоидоза и саркоидоза са подмуклим почетком.
- **Акутна саркоидоза:** еритема нодозум са или без артралгија, грозница, малаксалост, иритис, а на радиографији се може уочити билатерална хиларна лимфаденопатија и инфламаторни инфилтрати у плућима.
- **Саркоидоза са подмуклим почетком:** изражен алвеолитис који узрокује отежано дисање, на радиографији се уочава хилусна лимфаденопатија и изражен инфилтрат у плућима, а у каснијим фазама се јавља и фиброза. Хиперкалцемија са хиперкалциуријом, предњи увеитис, лезије на кожи (еритема нодозум), лимфаденопатија и оштећење јетре (углавном без клиничких симптома).
- Дијагноза: клиничка слика, радиографија и евентуално биопсија (напуштен Квеимеров тест)
- Терапија: кортикостероиди (тежа саркоидоза)

# Саркоидоза (настанак гранулома)



# Идиопатска интерстицијална пнеумонија

- Идиопатска интерстицијална пнеумонија представља групу обољења коју карактерише различит степен инфламације и фиброзе плућног паренхима.
- Етиологија непозната (фактори спољашње средине: дуван, пиљевина, метал...и Epstein-Barr вирус???)
- Аутоимунска болест (честа код пацијената са аутоимунским болестима везивног ткива, присуство АНА, лимфоцита, активираних макрофага (у бронхоалвеоларној течности).
- Хистолошки се уочава присуство CD4+ и CD8+ Т лимфоцити (CD4+ ћелија има значајно више), алвеоларне епителне ћелије експримирају МНС молекуле II класе, а уочава се депозиција имуноглобулина и имунских комплекса.
- Клиничка слика: отежано дисање, недостатак даха, сув кашаљ. Аускултаторно се чују фини пукоти дифузно у плућима.



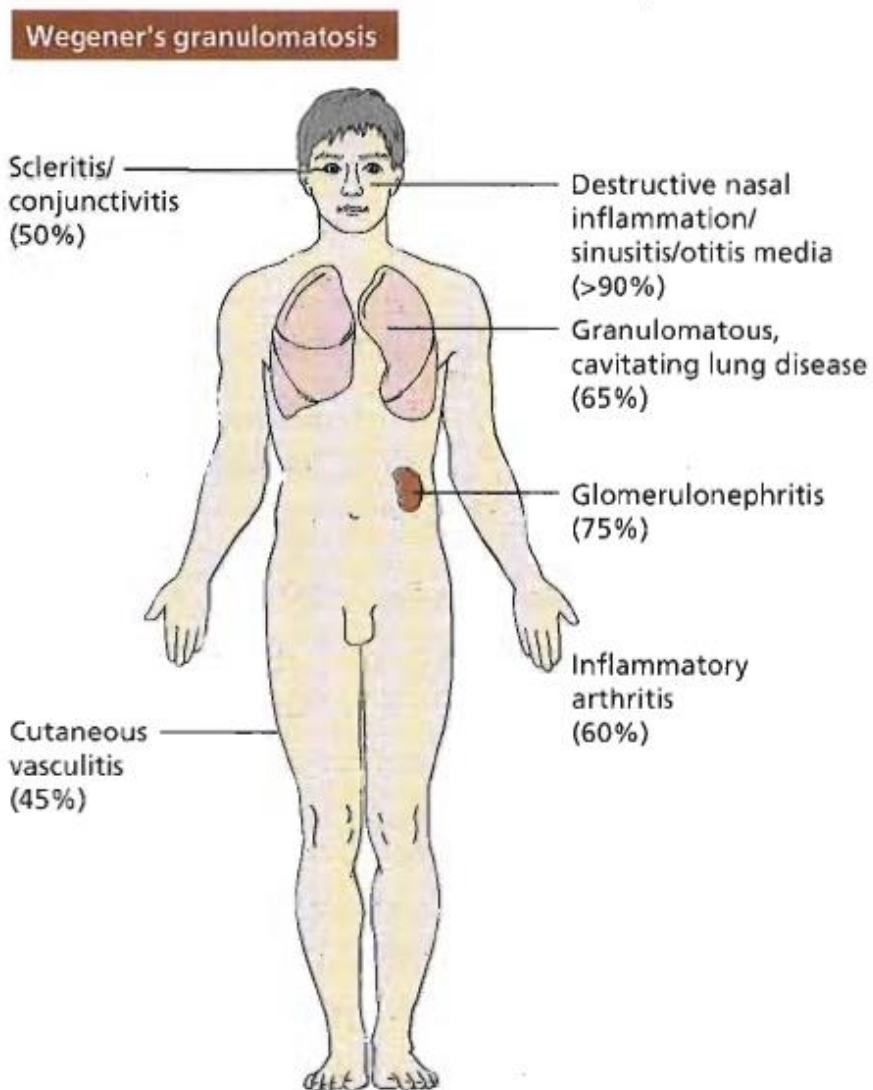
# Идиопатска интерстицијална пнеумонија

- **Идиопатска фиброза плућа** је најчешћа и најозбиљнија форма идиопатске интерстицијалне пнеумоније.
- Најчешће се клинички манифестује подмуклом прогресијом са отежаним дисањем и губитком даха. Има веома лошу прогнозу, од постављања дијагнозе до леталног исхода пролази 3-5 година.
- Радиографски и компјутеризованом томографијом уочавају се поља фиброзе, најчешће базално.
- Хистологија указује на изражену фиброзу, алвеоле су оштећене, плућа имају изглед саћа како болест прогредира.
- Сматра се да су CD4+Th2 лимфоцити одговорни за настанак фиброзе у плућима.
- **Неспецифична интерстицијална пнеумонија** је посебан ентитет идиопатске интерстицијалне пнеумоније.
- Карактерише се присуством „стакласте сенке“ на снимку радиографије плућа, мање израженом фиброзом, бољим одговором на терапију имуносупресивима и знатно бољом прогнозом у односу на идиопатску фиброзу плућа.

# Wegener-ова грануломатоза

- Некротизирајући грануломатозни васкулитис са честом манифестацијом у плућима.
- Пулмонарни васкулитис узрокује инфламацију алвеола, али неретко и фиброзу у плућима.
- Антитела специфична за цитоплазматске антигене неутрофила (енгл. neutrophil cytoplasmic antigen cANCA)
- Симптоматологија може бити локална, у плућима (формирање гранулома у плућима, назофаринксу, параназалним синусима), али може бити и системска (услед васкулитиса осталих органа: гломерулонефритис, васкулитис коже, кератокоњуктивитис и полиартралгије).
- Дијагноза: клиничка слика и хистологија биоптата.
- Терапија: примена преднизолона и циклофосфамида.

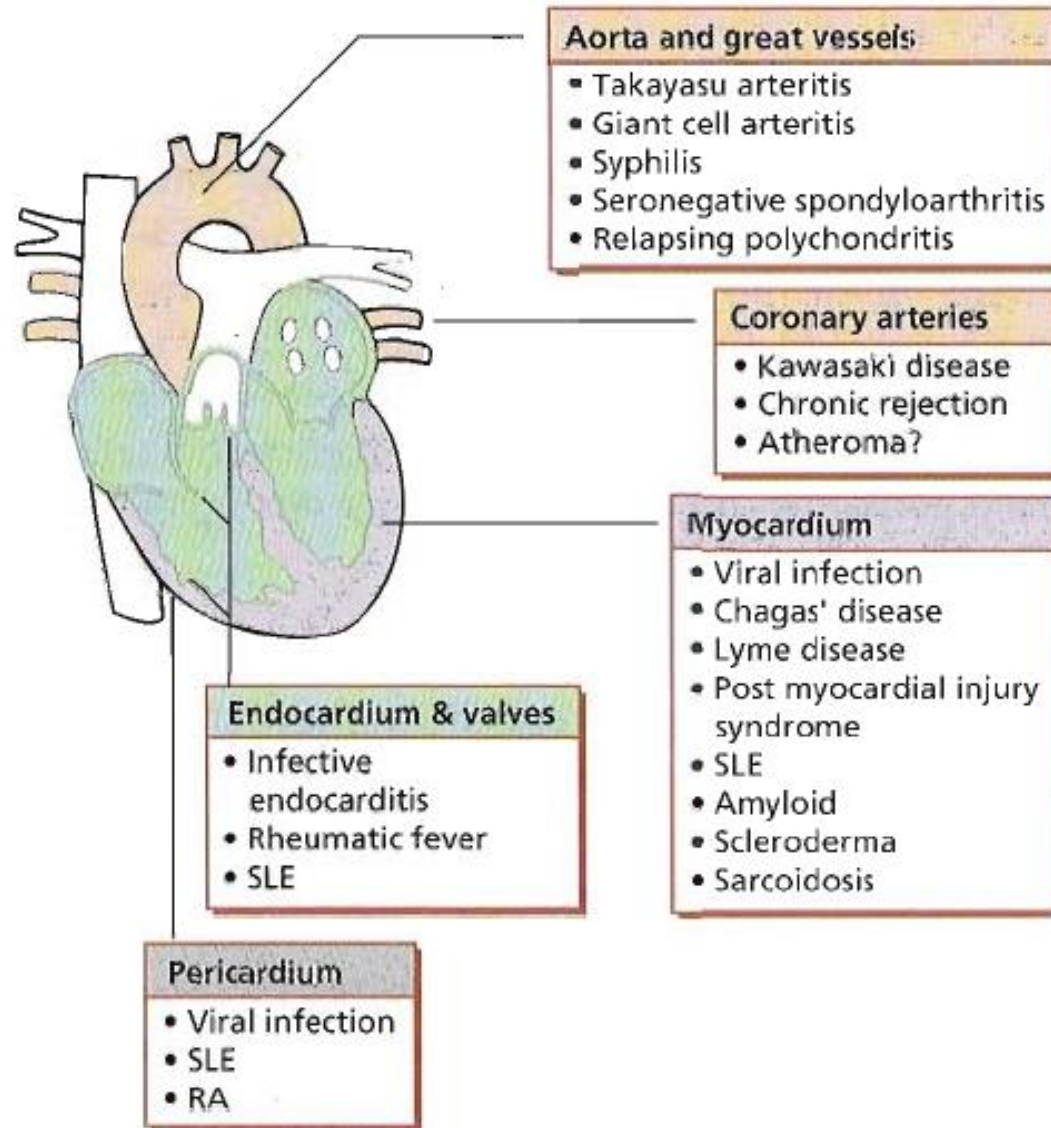
# Wegener-ова грануломатоза



# Имунолошке болести срца и великих крвних судова

- Имунолошке болести срца и великих крвних судова се обично класификују на основу анатомске локализације.
- Инфламација **перикарда** углавном се манифестије болом уз хемодинамске поремећаје (перикардијална ефузија и перикардијална фиброза), најчешће у склопу системских болести везивног ткива (рецимо код оболелих од РА и СЛЕ).
- **Миокардитис** се најчешће манифестује аритмијама и другим абнормалностима срчаног ритма насталим услед поремећаја у спровођењу импулса у срцу.
- Најчешће настаје као последица неке инфекције (*Trypanosoma cruzi*, *Borrelia burgdorferi*, *Coxsackie* вирус)
- **Аутоимунски миокардитис** настаје као последица ослобађања секвестрираних антигена из оштећених кардиомиоцита, 1-2 недеље након инфаркта миокарда или након операција на срцу.
- **Ендокардитис**, посредован имунским механизмима се најчешће среће као последица реуматске грознице.
- Оштећена валвула ремети нормалан проток крви, који онда постаје турбулентан што додатно доприноси оштећењу залистака и омогућава повећану пропустљивост за бактерије и друге микроорганизме чиме настаје инфективни ендокардитис (деструктиван-*Staphylococcus aureus* или субакутан-настајање имунских комплекса).

# Имунолошке болести срца и великих крвних судова



# Васкулитис коронарних артерија

- **Kawasaki синдром**

Узрок је непознат, али неке студије сугеришу на могућу улогу бактеријских суперантигена у патогенези Kawasaki синдрома.

Дијагноза се обично поставља ехокардиографијом на којој се уочавају васкулитис или анеуризматска проширења коронарних артерија.

Kawasaki синдром се лечи применом високе дозе интравенских имуноглобулина (2g/kg) и аспирина.

- Најчешћи узрок обољења коронарних артерија је **атеросклероза**.

У патогенези атеросклерозе важни су инфламација, акумулација липида и тромбоза.

Значај имунског одговора у настанку и прогресији атеросклерозе: механизам није познат, али се сматра да цитокини продуковани током хроничне инфекције узрокују повећану експресију адхезионих и про-коагулатних молекула на ендотелним ћелијама што доприноси настанку или прогресији атеросклерозе.