

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНЕ И ХЕПАТОБИЛИЈАРНЕ БОЛЕСТИ И БОЛЕСТИ БУБРЕГА

Гастроинтестинални тракт

-највећи орган имунског система-

Физичка (епителне ћелије) и хемијска (pH желуца) баријера продору микроорганизама

Лимфно ткиво гастроинтестиналног тракта (GALT: *gut associated lymphoid tissue*) кога чине:

Пајерове плоче у којима су присутне:

- **М ћелије** (од енгл. *microfold*: ћелије са „набораном мембраном”) - епителне ћелије специјализоване за транспорт микроорганизама из лумена црева до Т и В лимфоцита
- **В и Th лимфоцити** Th лимфоцити \rightarrow TGF- β \rightarrow В лимфоцити \rightarrow **IgA**

Лимфоцити:

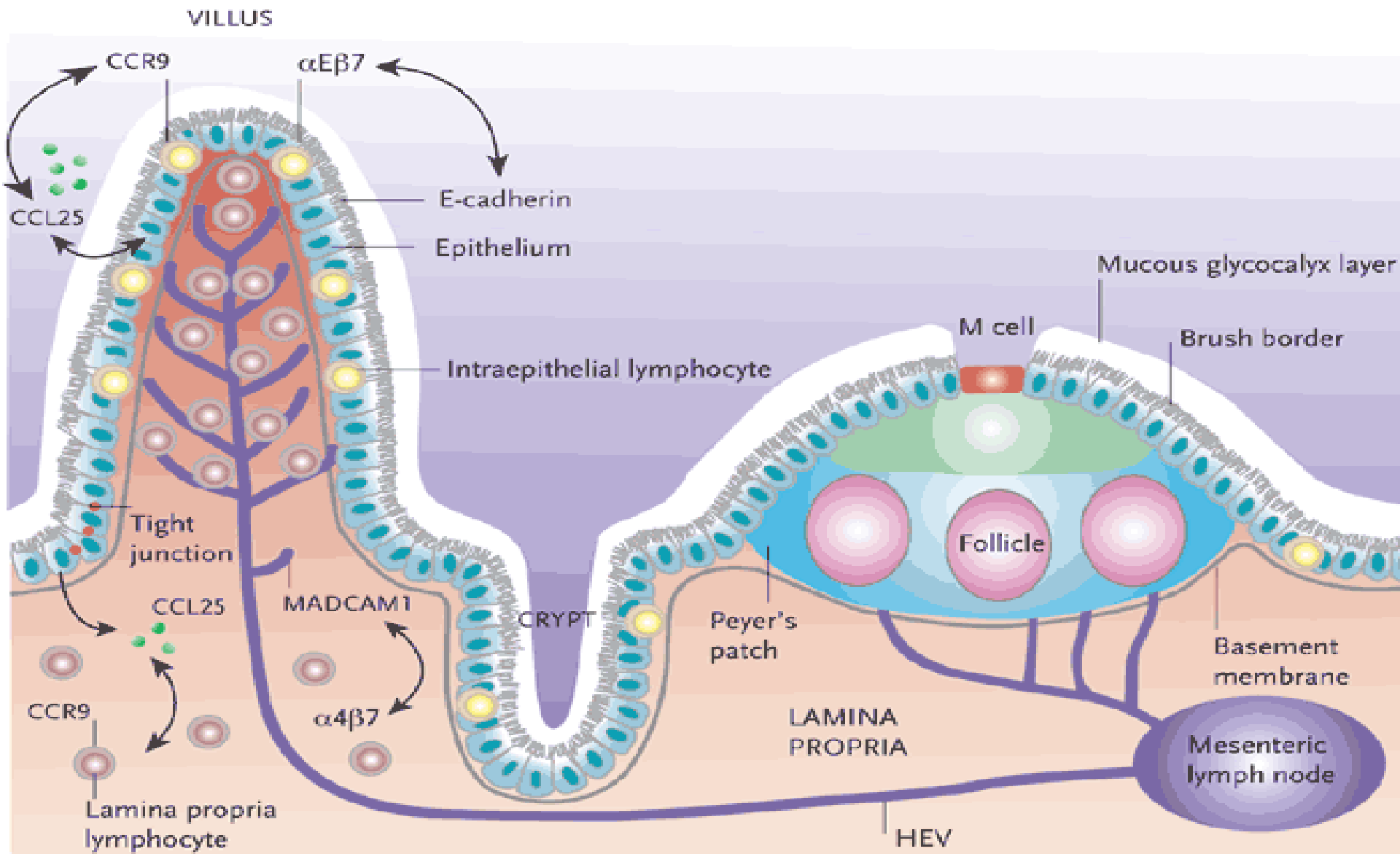
Интраепителни Т лимфоцити

- експримирају HML1- лиганд за Е-кадхерин, интраепително задржавање
- $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$ Т лимфоцити, ограничен репертоар за препознавање антигена
- доминирају цитотоксички CD8⁺ Т лимфоцити, као и NKT ћелије

Лимфоцити *laminae propriae*

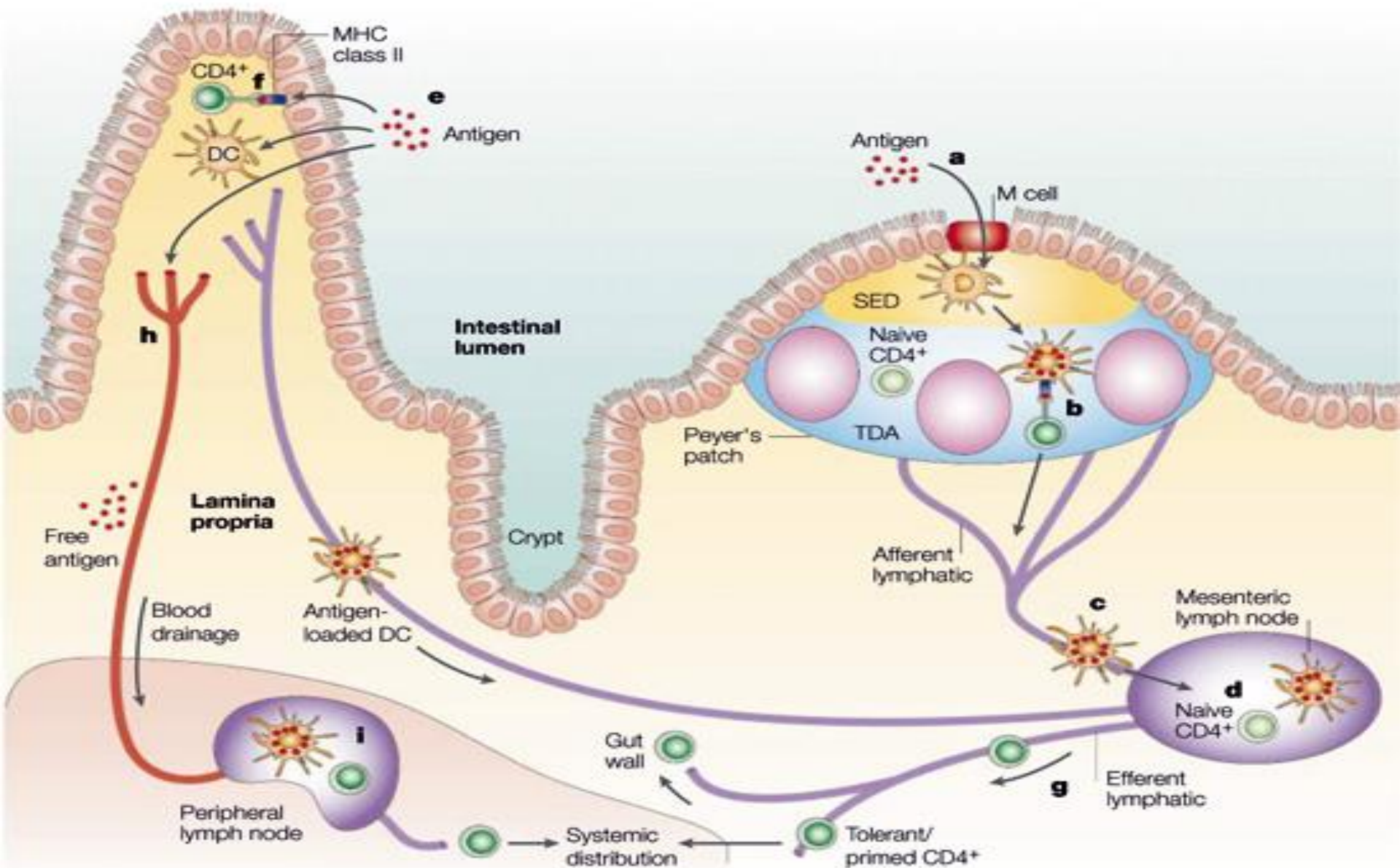
- експримирају $\alpha4\beta7$ интегрин (лиганд за MadCam1) и CCR9
- продукују велике количине TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-2

GALT: *gut associated lymphoid tissue*



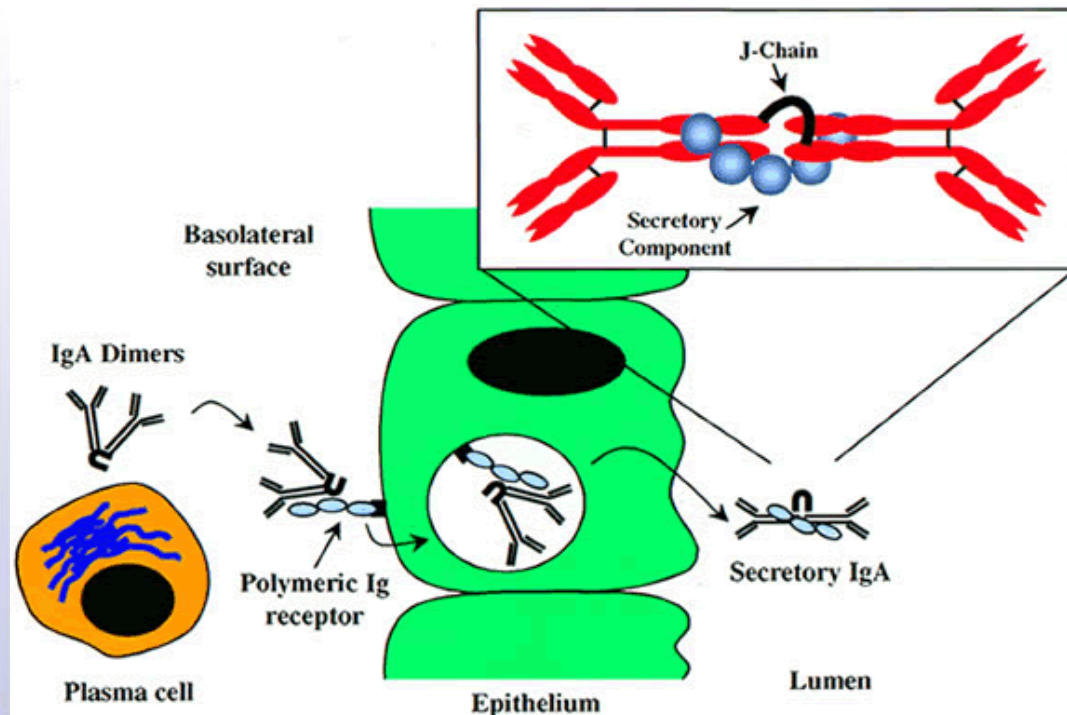
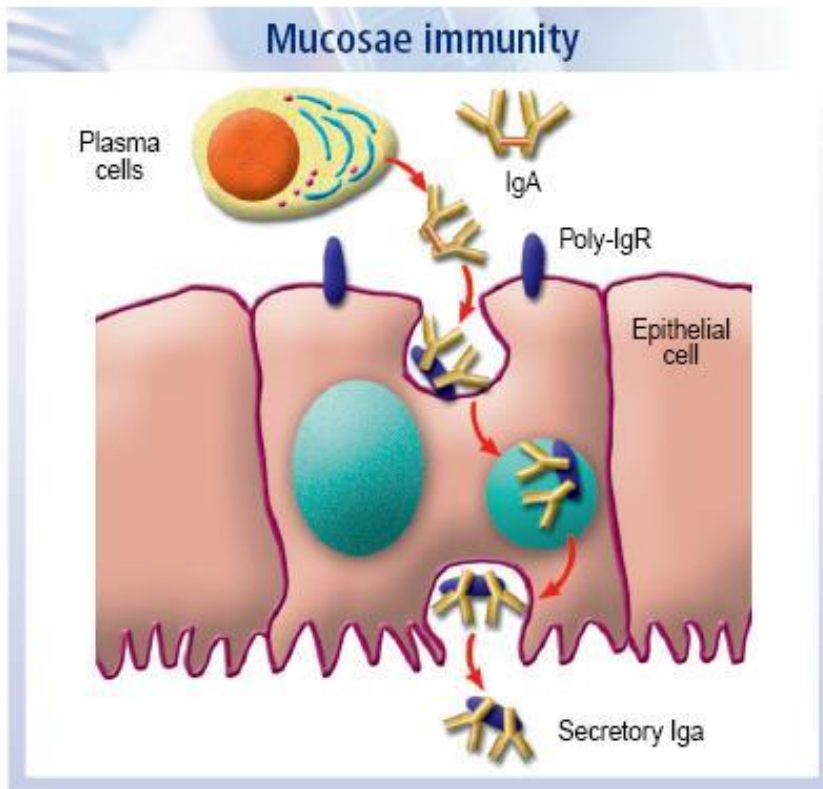
GALT: *gut associated lymphoid tissue*

-улазак антигена-



IgA антитело

- у слузници дигестивног тракта-



The IgA secreted by the plasmatic cells, attaches to the receptors on the internal surface of intestinal epithelial cells. It moves into the cell and then to the gut surface and the intestinal lumen.

Атрофични гастритис и пернициозна анемија

Атрофични гастритис настаје услед инфламације желудачне слузнице (атрофија желудачне слузнице и оштећење паријеталних ћелија).

- **А-аутоимунски** (среће се у комбинацији са другим аутоимунским болестима: аутоимунским тироидитисима, Хашимото тироидитисом, Дијабетесом тип 1, Адисоновом болешћу, Витилигом, Мијастенијом гравис)
- **В-настаје услед инфекције чији је изазивач *Helicobacter pylori***

Пернициозна анемија је мегалобластна анемија која настаје услед малапсорпције витамина В12 (као последица недостатка или дисфункције **унутрашњег фактора** (енгл. *Intrinsic factor*) кога продукују паријеталне ћелије желудачне слузокоже те се среће код пацијената оболелих од атрофичног гастритиса.

Симптоми који указују на пернициозну анемију су:

- умор, поспаност
- отежано дисање, диспнеја
- парестезије
- сув језик

Атрофични гастритис и пернициозна анемија -имунопатогенеза-

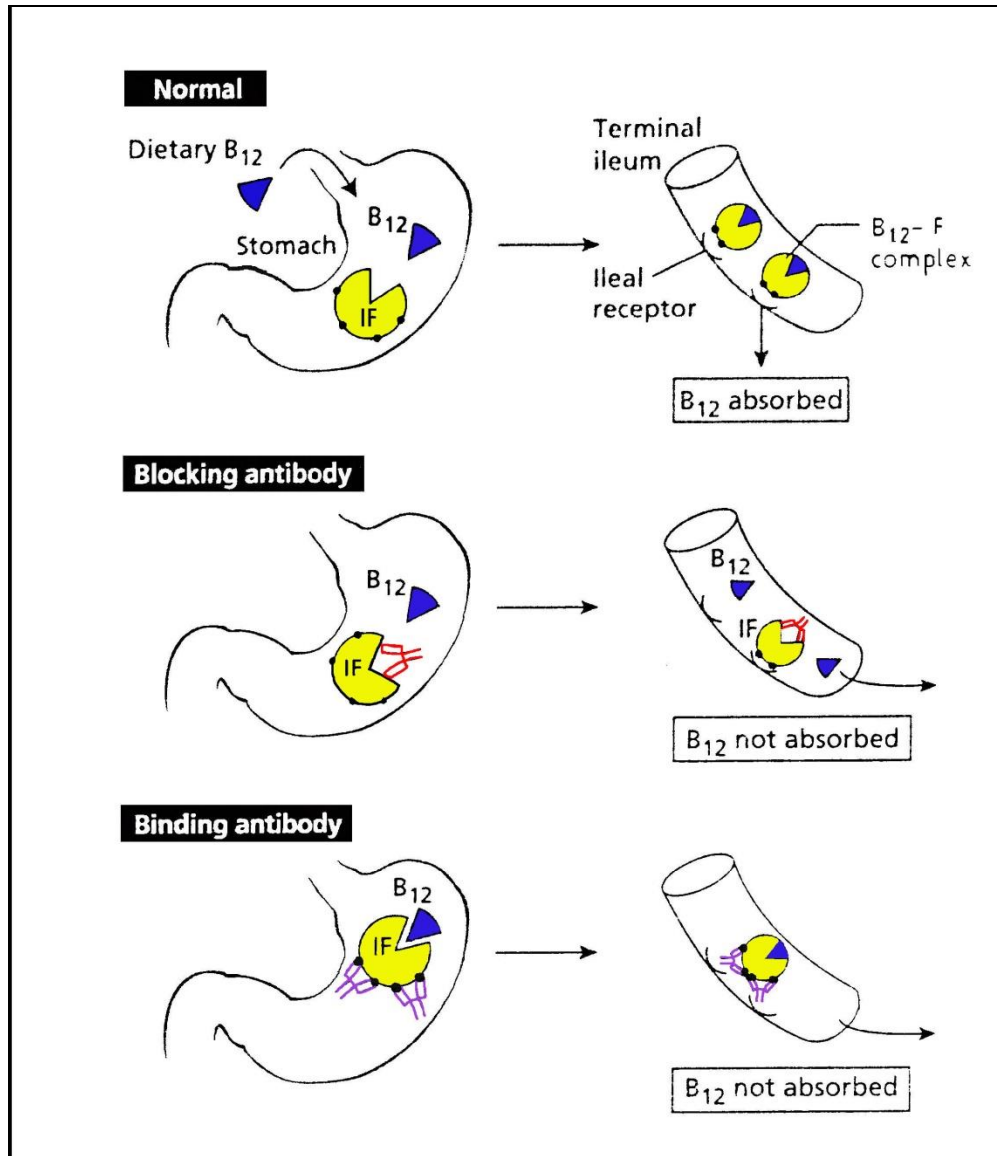
Имунопатогенеза аутоимунског гастритиса:

- Узрок и даље непознат
- Могућ значај **Th1** лимфоцита
- Аутоантитела на протонску пумпу паријеталних ћелија (**GPC Abs**- *gastric parietal cell antibodies*), антиген није експримиран на површини паријеталних ћелија, значај **GPC Abs** дискутабилан

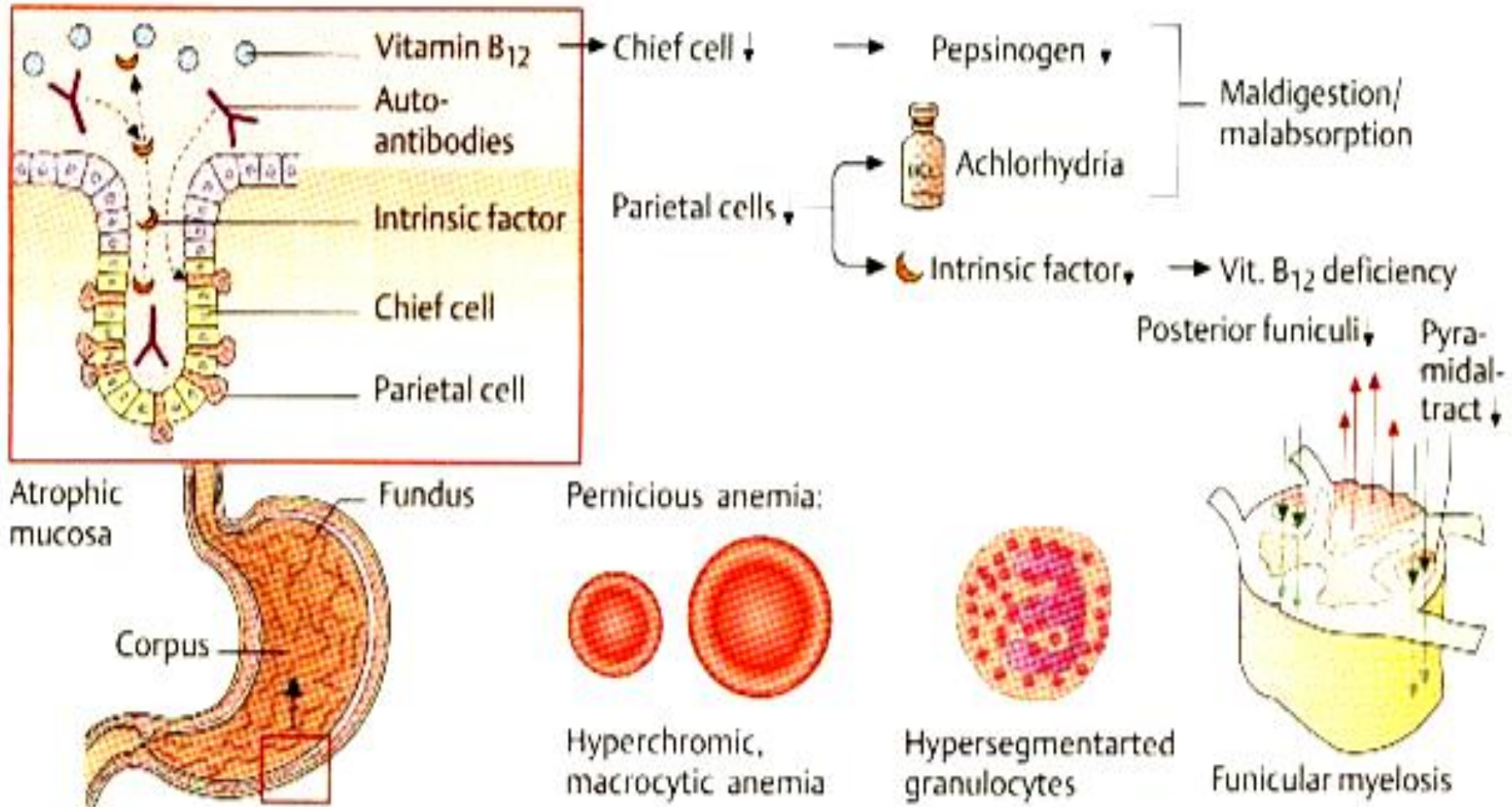
Имунопатогенеза пернициозне анемије:

- **Инфламација** и деструкција паријеталних ћелија које секретују *Intrinsic factor*
- Аутоантитела се везују за *Intrinsic factor* на месту предвиђеном за везивање витамина B12 и блокирају везивање *Intrinsic factor*-а за витамин B12, тзв. **блокирајућа антитела** (енгл. *blocking antibodies*)
- Аутоантитела се везују за комплекс *Intrinsic factor*: витамин B12 и блокирају његову апсорпцију у танком цреву, тзв. **везујућа антитела** (енгл. *binding antibodies*)

Аутоантитела на *Intrinsic factor*



Атрофични гастритис и пернициозна анемија -имунопатогенеза-



Атрофични гастритис и пернициозна анемија -дијагноза и терапија-

Дијагноза:

- антипаријетална и анти-IF антитела у серуму
- ахлоридија и хипергастринемија
- ниска концентрација витамина B12 у серуму

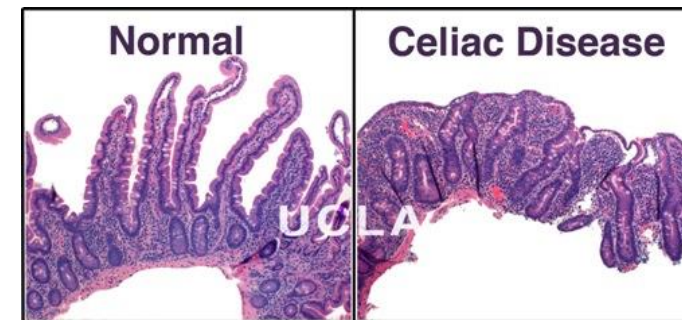
Терапија:

- витамин B12

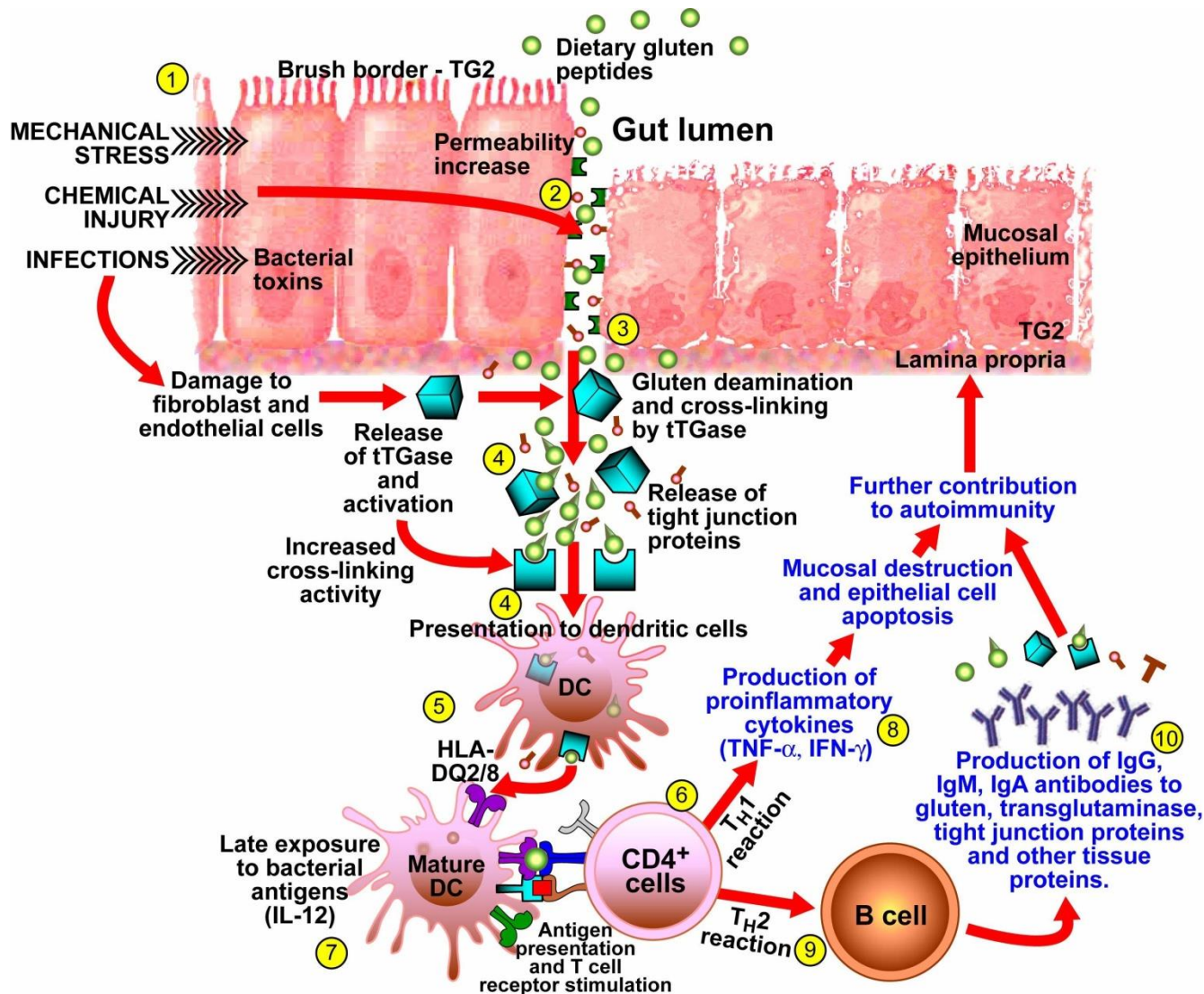


Глутен-сензитивна ентеропатија -Целијачна болест-

- **Сензибилизација на глијадин/глутен** (присутан у житарицама: пшеници, јечму, ражи, зоби) код генетски предиспонираних особа (**HLA-DQ2, HLA-DQ8**)
- **Патохистолошки налаз:** губитак микровила, интраепителна инфилтрација Т лимфоцита, а у *lamini propriae* плазмоцита, активираних CD4+ Т лимфоцита, макрофага...
- **Имунопатогенеза:** активација глутен-специфичних CD4+ Th1 лимфоцита
 - APC (HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8) → Th1 → проинфламацијски цитокини (TNF- α , IFN- γ) → Мф → оштећење епителних ћелија слuzнице црева; В лимфоцити → **антитела на глијадин/глутен**
 - В лимфоцити → **IgA и IgG на трансглутаминазу 2A (ендомизијална антитела)**, сензитивни дијагностички маркери болести
 - CD8+ цитотоксички Т лимфоцити: глијадин → епителне ћелије → IL-15 → NKG2D → MICA, MICB



Глутен-сензитивна ентеропатија -Целијачна болест-



Depiction of the intestinal mucosa with emphasis on the factors involved in the development of celiac disease in individuals with HLA-DQ2/DQ8 positive

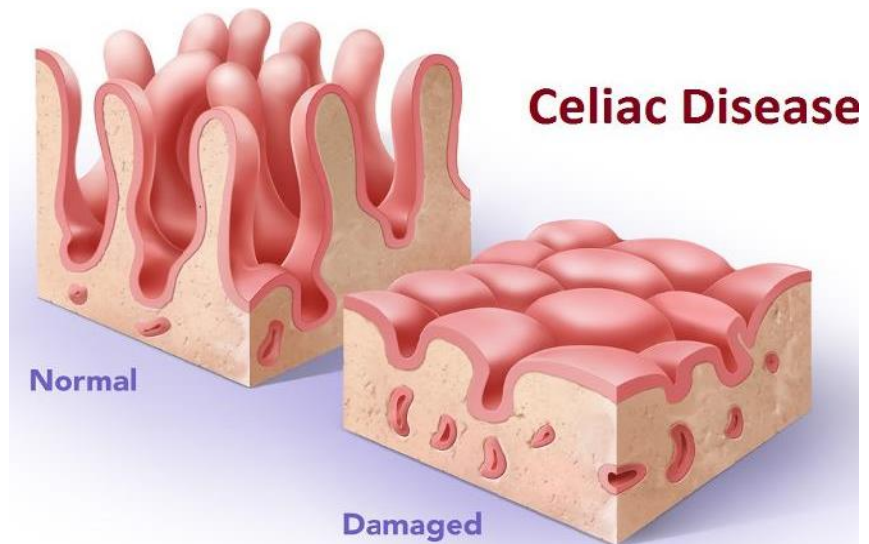
Глутен-сензитивна ентеропатија -Целијачна болест-

Симптоми: малабсорпција, дијареја, може бити и асимптоматска

- Повезује се са Т ћелијским лимфомима и са другим аутоимунским болестима (*Dermatitis herpetiformis*, дијабетес тип 1, Адисонова болест, реуматоидни артритис, системски еритемски лупус ...)

Дијагноза и терапија:

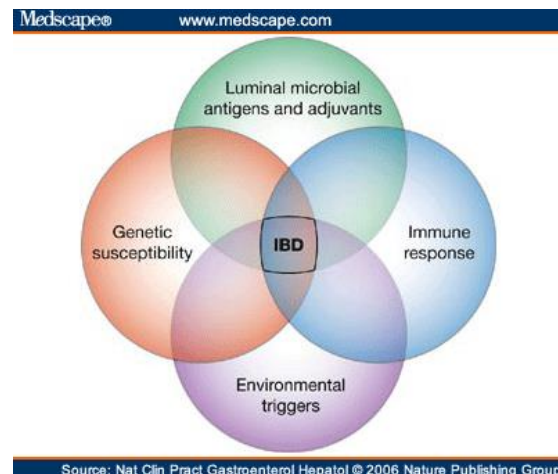
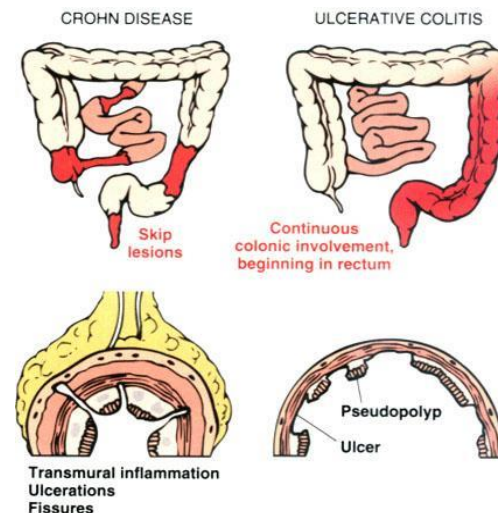
- хистолошка потврда након биопсије
- налаз антитела на глутен / глијадин и на ензим: ткивну трансглутаминазу
- дијета без глутена



Crohn-ова болест и улцерозни колитис

Идиопатске инфламацијске болести црева (енгл. *Inflammatory bowel disease, IBD*) које карактеришу **периоди релапса и ремисије**

- **Улцерозни колитис** - **инфламација** је присутна доминантно **у слузници колона** (понекад и у танком цреву, мада ретко)
- **Crohn-ова болест** - **инфламација** (углавном сегметног и трансмуралног типа) се може видети **у свим деловима дигестивног тракта** (од усне дупље до ануса), најчешће у танком и дебелом цреву
- У етиопатогенези *Crohn*-ове болести и улцерозног колитиса важни су: **наслеђе**, **микроорганизми** и **поремећај имунског одговора**

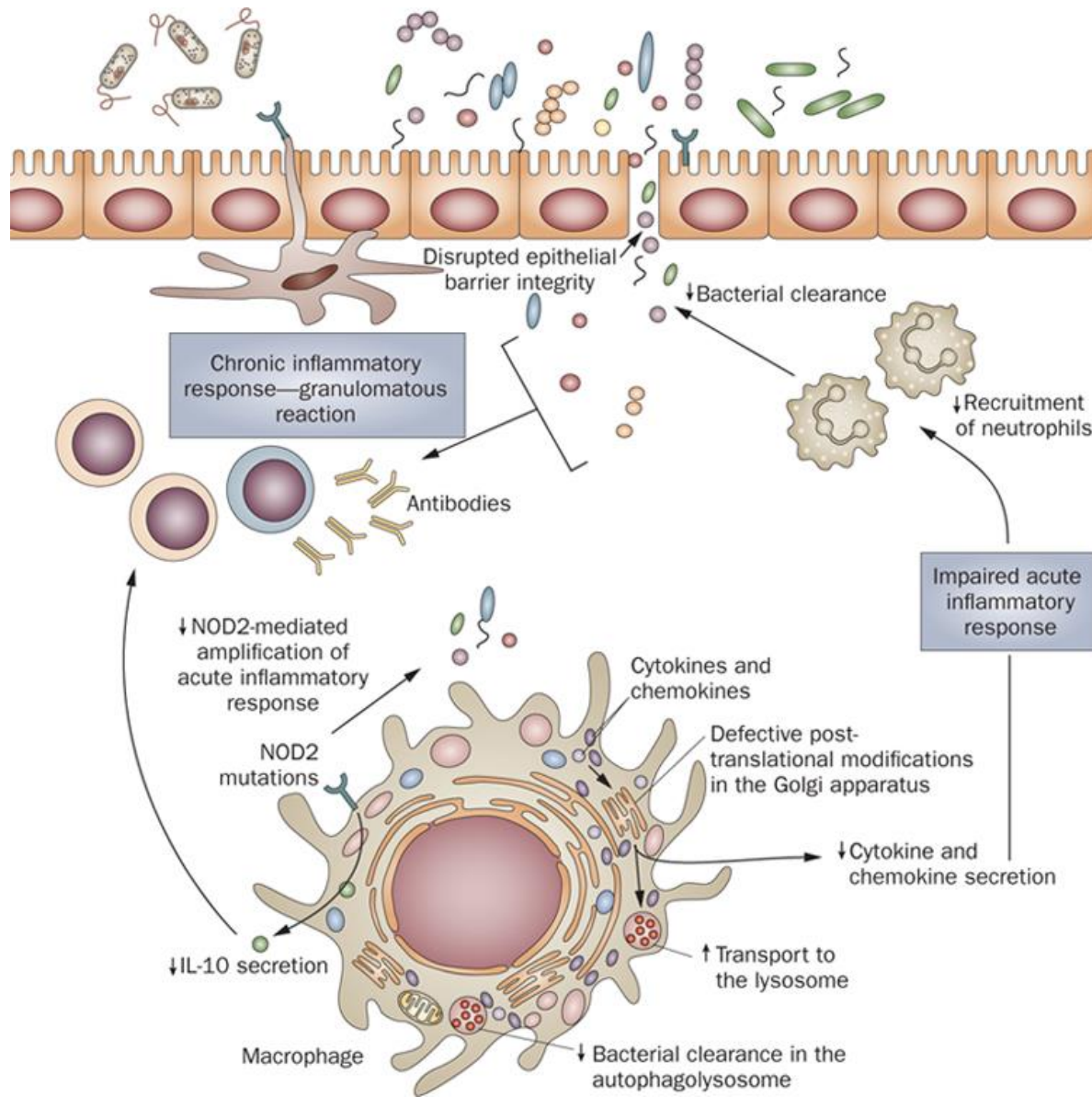


Crohn-ова болест и улцерозни колитис

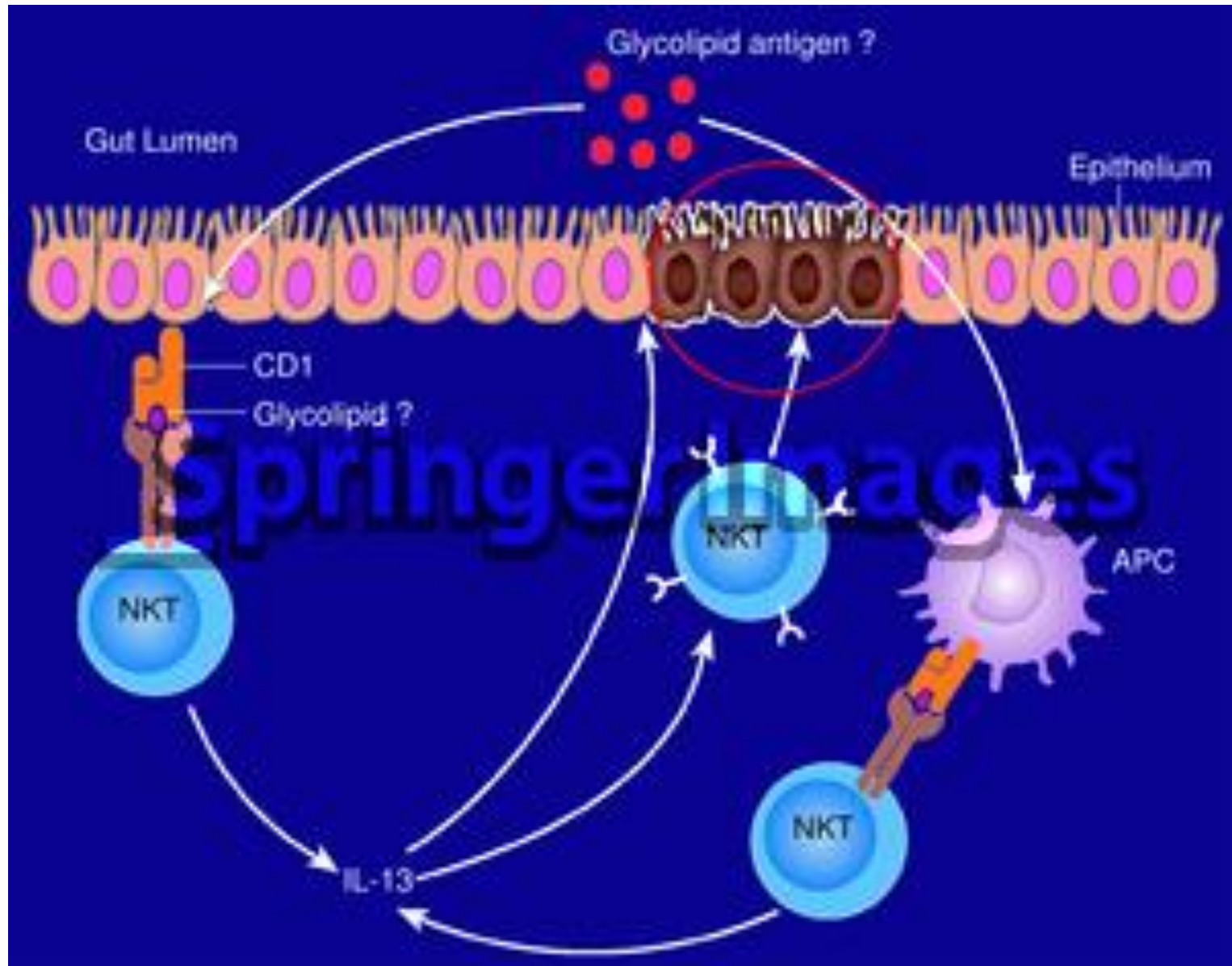
-имунопатогенеza-

- Оштећена епителна баријера и поремећај тесних веза између епителних ћелија → сталан продор микроорганизама
- Поремећај аутофагије у Панетовим ћелијама
- Мутације NOD2 гена → поремећај у елиминацији бактерија и презентацији антигена Т лимфоцитима → ослабљен Т ћелијски имунски одговор
- Т лимфоцити → $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IFN-}\gamma$, IL-12 → инфламација и продукција матриксних металопротеиназа одговорних за деструкцију ткива
- IL-10 игра заштитну улогу
- Регулаторни Т лимфоцити превенирају колитис помоћу продукције $\text{TGF-}\beta$ и IL-10
- NKT ћелије оштећују епителне ћелије (директно цитотоксично дејство или продукцијом IL-13) → улцерација слузнице црева
- Th17. Полиморфизам гена за IL-23 рецептор

Сроhn-ова болест и улцерозни колитис -имунопатогене́за-



Сроhn-ова болест и улцерозни колитис -имунопатогенеза, улога НКТ ћелија-



Crohn-ова болест и улцерозни колитис

-СИМПТОМИ, дијагноза и терапија-

Симптоми *Crohn*-ове болести:

- јак абдоминални бол
- дијареја (са или без крви)
- флатуленција
- могућа фистулизација суседних органа

Симптоми улцерозног колитиса:

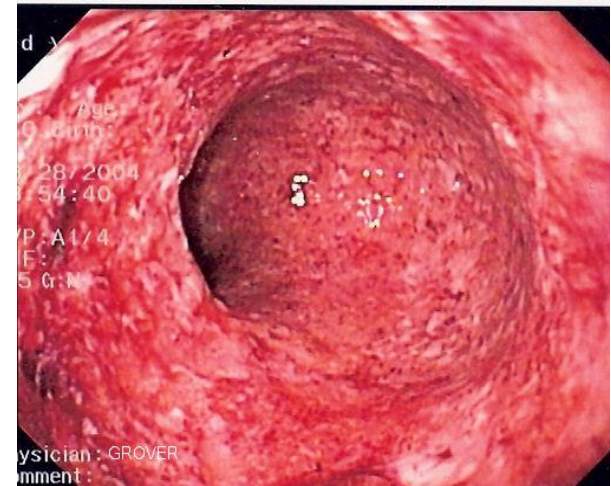
- абдоминални бол
- дијареја (углавном доста крви и слузи)
- губитак телесне тежине

Дијагноза:

- клиничка слика, биопсија

Терапија:

- **анти-TNF- α антитела:** делују анти-инфламацијски
- **анти- $\alpha 4\beta 7$ антитела:** блокирају улазак Т лимфоцита и њихово задржавање у *lamini propriae*



Crohn-ова болест и улцерозни колитис -разлике-

	Ulcerative colitis	Crohn's disease
Disease site	Colon	Any part of gastrointestinal tract
Inflammation	Mucosal	Transmural, granulomatous
Cytokine profile	TH2	TH1
ANCA positivity	50–80%	5–20%
Genetic factors	HLA-DR2	Chromosome 16: NOD2 Chromosome 12: IFN- γ Other loci on chromosomes 6 and 14
Concordance in monozygotic twins	6–14%	45%
Risk in first-degree relatives	$\times 10$	$\times 30$
Smoking	Protective	Harmful

Аутоимунски хепатитис

- Непознат узрок (инфективни агенс и генетска предиспозиција)
- Чешћи код жена (6:1)
- Често удружен са другим аутоимунским болестима (дијабетес тип 1, Хашимото тироидитис, гломерулонефритис, хемолитичка анемија)

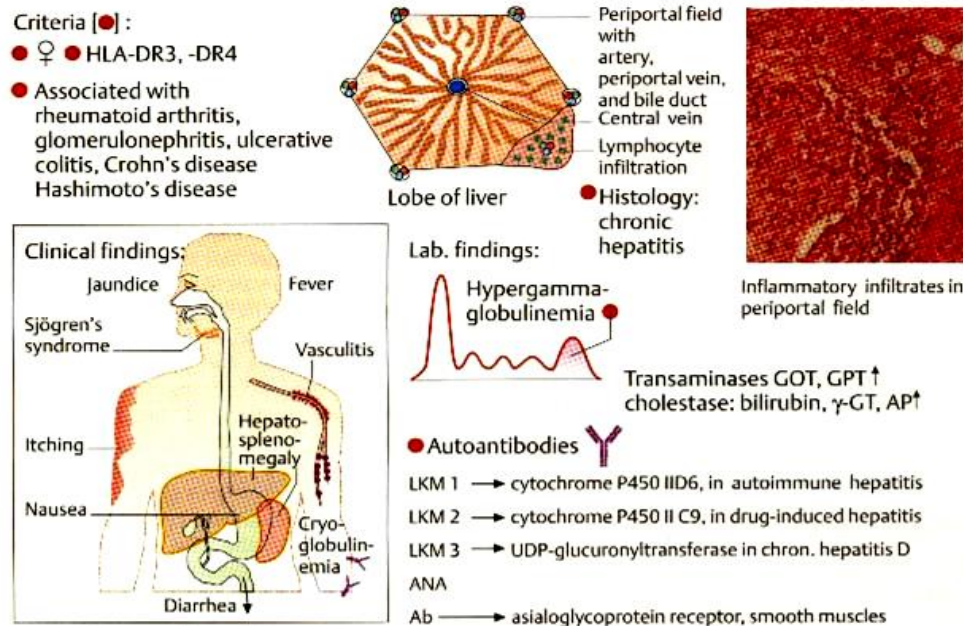
Чест налаз **ауто-антитела против актина глатких мишића** (енгл. *anti-smooth muscle antibodies, ASMA*), **анти-нуклеарних антитела** (енгл. *anti-nuclear antibodies, ANA*) и **анти-микрозомалних антитела јетре и бубрега** (енгл. *antibodies to liver and kidney microsomes, anti-LKM*)

- **Дијагноза:**

- Аутоантитела (ANA, ASMA, anti-LKM)
- Хипергамаглобулинемија
- ↑AST и ALT
- ↑серумски билирубин и ALP
- Хипоалбуминемија

- **Терапија:**

- преднизолон
- азатиоприн

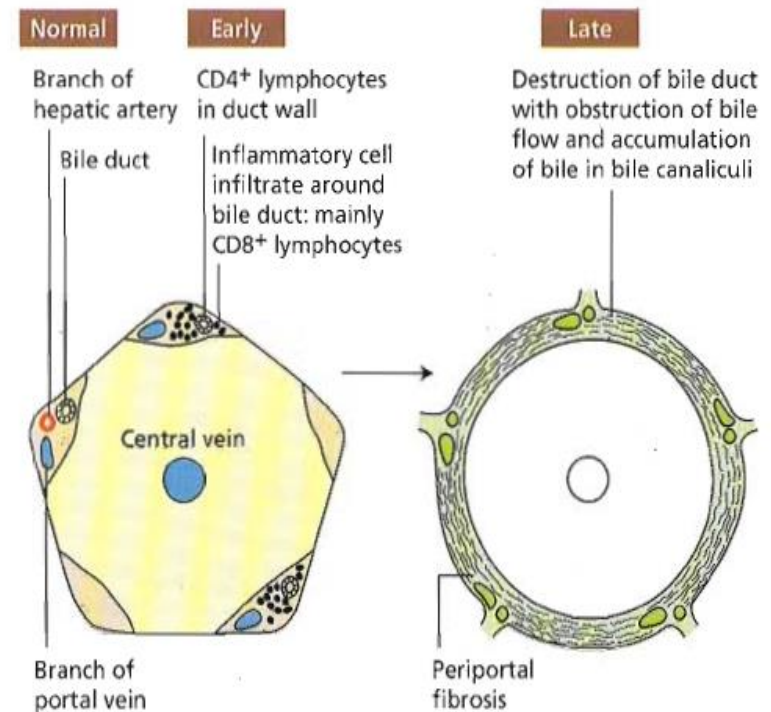
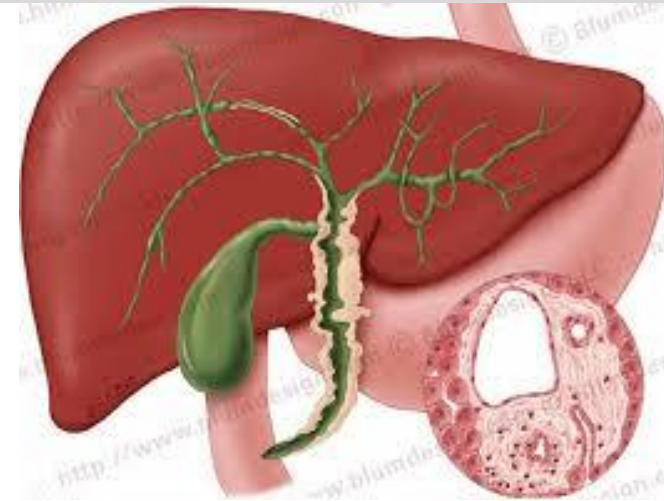


Примарни билијарни холангитис

Хронична инфламација праћена деструкцијом жучних путева, непознате етиологије, која се компликује фиброзом и цирозом

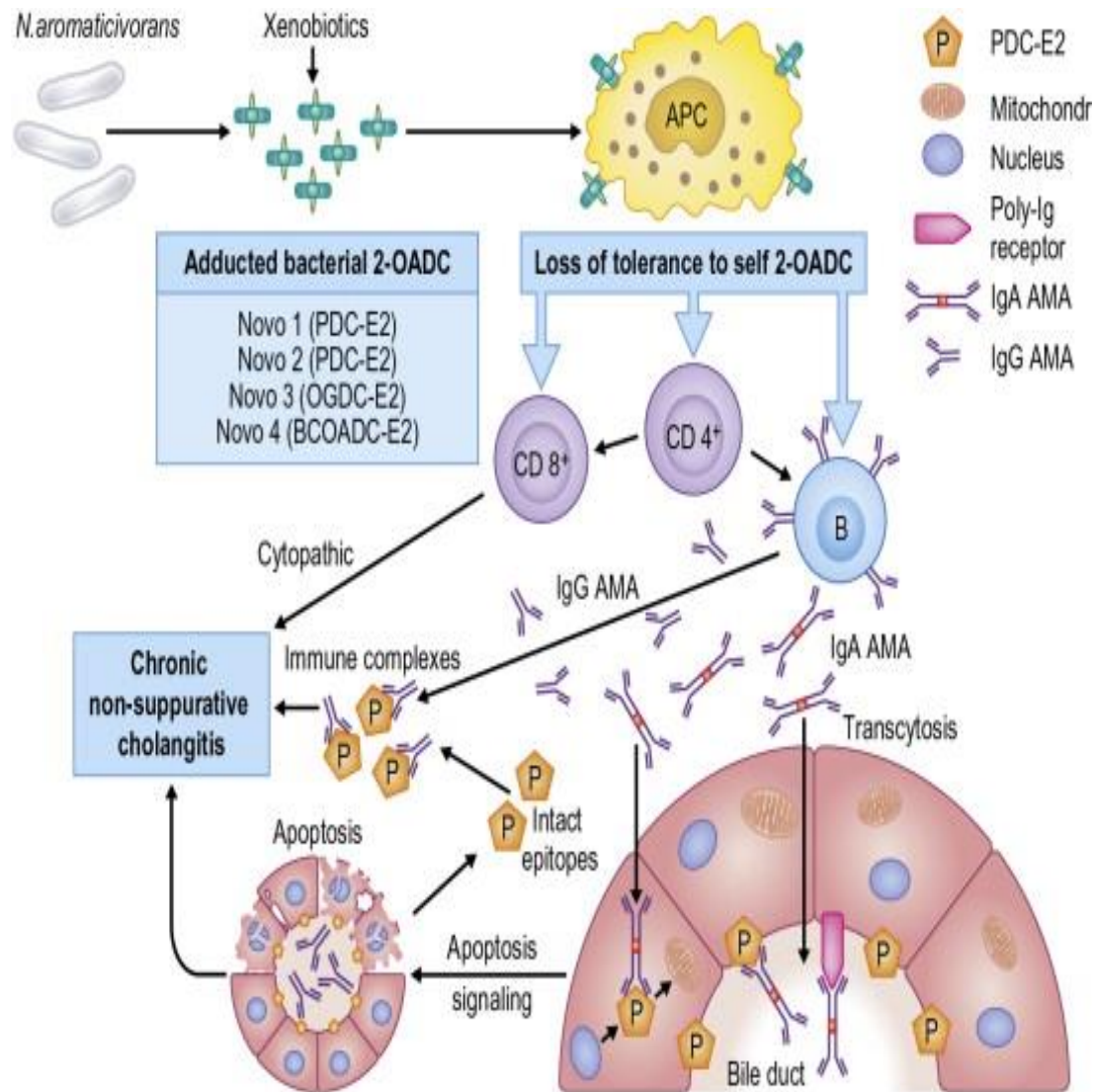
Етиологија:

- аутоимунска болест која се развија код генетски предиспонираних особа изложених факторима околине
- апоптоза епителних билијарних ћелија што објашњава усмереност имунског одговора само на јетру
- адруженост болести и одређених алела гена за IL-12A, IL-12RB2, и STAT4
- фактори околине су пушење, честе уринарне инфекције, употреба лака за нокте
- инфективни агенси (хламидија или ретровируси)



Примарни билијарни холангитис -патогенеза-

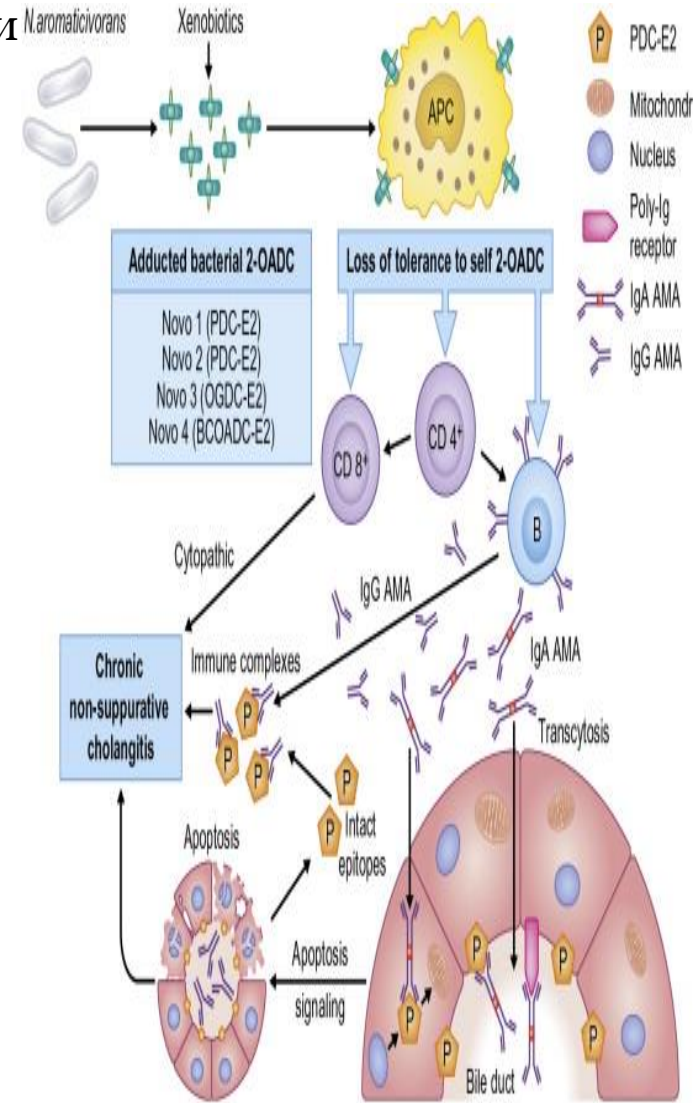
- Сопствени протеини модификовани ксенобиотицима или протеини бактерија → APC мукозе → аутореактивни Т и В лимфоцити
- В лимфоцити → IgG и IgA на PDC-E2 → лумен жучних каналића → интерреагују са митохондријама → апоптоза холангиоцита → PDC-E2
- Епителне билијарне ћелије експримирају и МНС II и B7-1 и B7-2 молекуле што омогућава одржавање инфламације



Примарни билијарни холангитис -патогенеза-

...

- Апоптоза холангиоцита се дешава рано у развоју болести и вероватно има улогу у започињању али и амплификацији аутоимунског процеса
- Интактни PDC-E2 ослобођен из апоптотичних ћелија формира имунске комплексе са циркулишућим AMA IgG антителима → појачавају апоптозу
- У портним просторима → инфилтрат CD8+ лимфоцита и NK ћелија, CD4+ лимфоцита, NKT ћелија, еозинофили → оштећење билијарних епителних ћелија активацијом TNF, CD40 и Fas рецептора
- Лимфоцити долазе у контакт са хепатоцитима што изазива њихову дегенерацију и апоптозу → смрт хепатоцита → активација фибробласта → фиброза јетре



Примарни билијарни холангитис

Симптоми и знаци:

- умор и пруритус, док се физикалним прегледом налази хиперпигментација коже, хепатоспленомегалија
- последње стадијуме болести карактеришу асцитес, хепатична енцефалопатија и крварење из горњег дела дигестивног тракта (цироза јетре)
- болест је често удружена са другим аутоимунским болестима најчешће *Sjögren*-овим синдромом, *Raynaud*-овом болешћу, аутоимунским тироидитисима, склеродермом и системским лупусом



Примарни билијарни холангитис



Дијагноза:

- Присуство барем две од наведне три карактеристике:
 - детектабилна АМА антитела у серуму (титар >1:40)
 - повећање нивоа ензима који указују на холестазу (алкална фосфатаза), дуже од 6 месеци
 - позитиван хистолошки налаз јетре

У серуму пацијената (**100% оболелих**) као дијагностички показатељ обољења (неважан за патогенезу болести) доминира **висок титар анти-митохондријалних антитела АМА, специфичних за Е2 компоненту пируват дехидрогеназе, PDC-E2**. Доминантни епитоп аутоантигена садржи липоичну киселину ковалентно везану за лизин.

Примарни билијарни холангитис

Дијагноза - хистолошки се према класификацији Ludwig-а и сарадника уочава четири стадијума:

- **Стадијум I:** портна инфламација са доминантно лимфоплазмоцитним инфилтратом што резултује губљењем септалних и интерлобуларних жучних каналића (дијаметра $<100\mu\text{m}$), облитерација каналића и налаз гранулома (који могу да се нађу у свим стадијумима)
- **Стадијум II:** перипортна инфламација и знаци холангитиса, грануломи и изразита пролиферација дуктулуса
- **Стадијум III:** карактерише септална фиброза са дуктопенијом (више од половине видљивих интерлобуларних жучних путева је изгубљено).
- **Стадијум IV:** типична фиброза, налаз еозинофила у портном систему је специфичан за болест

Терапија:

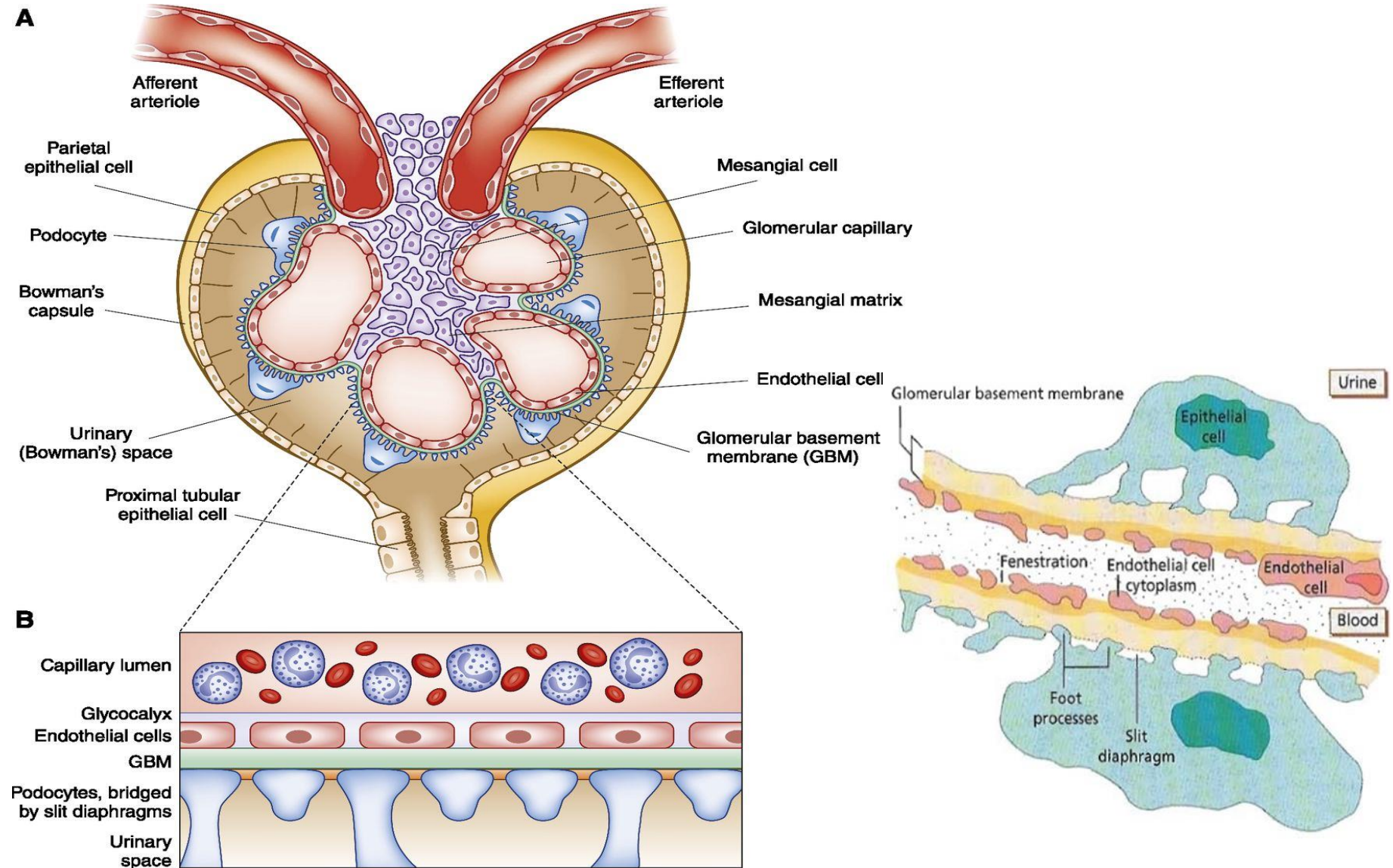
- симптоматска терапија
- урзодезоксихолна киселина
- микофенолат
- трансплантација јетре (прогресивни стадијум болести)

БОЛЕСТИ БУБРЕГА

Оштећење **гломерула**, **тубула** или **интерстицијалног** ткива

Имунски систем учествује у патогенези већине **гломерулонефритиса** (оштећења гломерула), као и у неким облицима **тубулоинтерстицијалног нефритиса** (оштећења тубула и интерстицијума бубрега)

Структура гломерула



Имунски механизми у патогенези гломерулонефритиса

Гломерулонефритис је имунско обољење које настаје на најмање 2 начина:

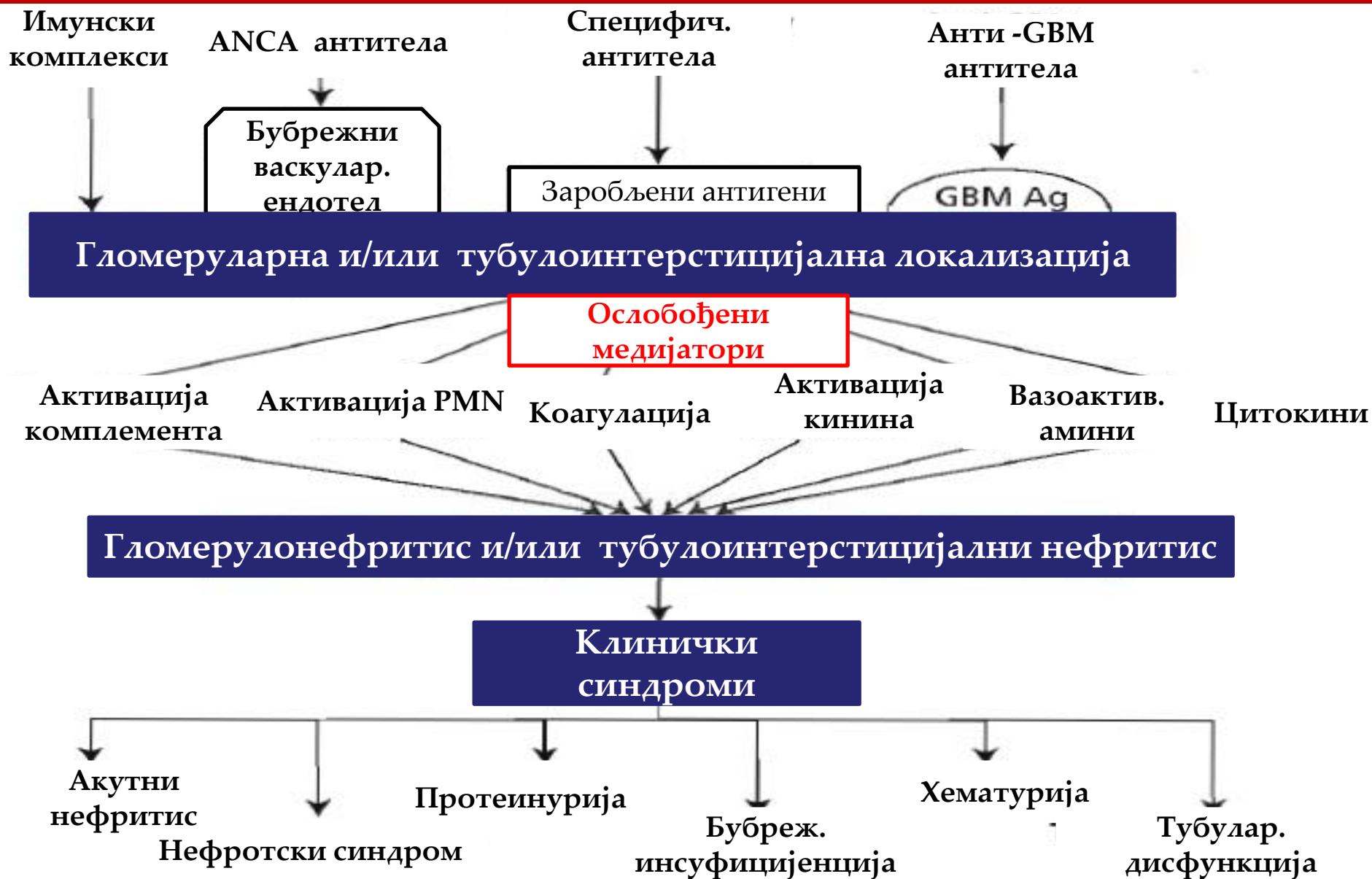
- **депоновањем циркулишућих имунских комплекса** у гломерулима (нефритис који је посредован имунским комплексима)
- **реаговањем циркулишућих антитела са антигенима** који су део гломеруларне базалне мембране (нефритис који је посредован антителима усмереним на гломеруларну базалну мембрану). Ови антигени могу бити или заробљени у базалној мембрани или представљају саставну компоненту васкуларног ендотела бубрега

Након почетног оштећења гломерула, активирају се бројни сигнални путеви (**проинфламацијски медијатори**) како у **инфилтришућим** тако и у **резидентним ћелијама**. Ове активирани ћелије учествују у деструктивним и у регенеративним процесима гломерула.

У току ремоделирања екстрацелуларног матрикса активирају се и пролиферишу резидентне и инфилтришуће ћелије у гломерулима.

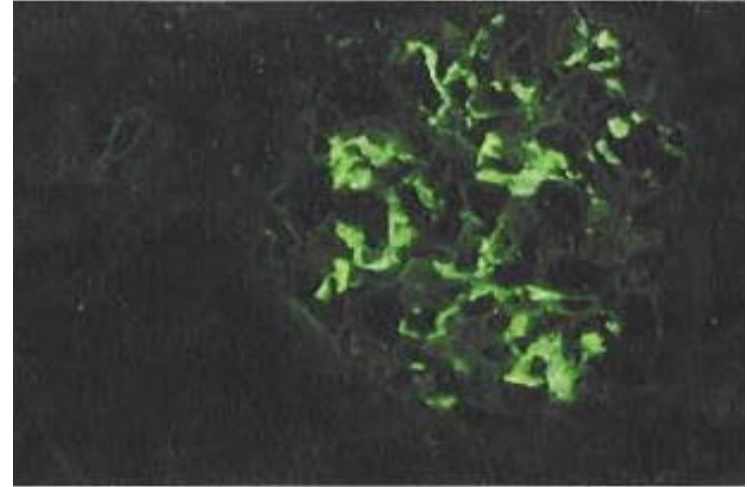
Хемодинамске промене у осталим функционалним гломерулима узрокују хиперфилтрацију, интрагломеруларну хипертензију и интраваскуларно слабљење што све заједно погоршава оштећење у гломерулима. У зависности од тога које ћелије су захваћене, апоптоза може бити важна како у резолуцији оштећења тако и у развоју ожиљног ткива у гломерулима.

Имунопатолошки механизми



Асимптоматска хематурија -IgA нефропатија-

- **Мезенгијална IgA депозиција** или **Бергерова болест** је најчешћи облик примарног гломерулонефритиса
- **Рекурентне епизоде макроскопске хематурије неколико сати или дана после инфекције горњих дисајних путева** (ређе дигестивног и уринарног система)
- IgA дефект: понављано излагање различитим антигенима → IgA
- Агрегација абнормално гликолизираних IgA₁ који интерагују са мезенгијалним ћелијама



Асимптоматска хематурија -IgA нефропатија-

IgA нефропатија је удружена са хроничним обољењем јетре, целијачном болешћу, хипертиформним дерматитисом, као и са осталим болестима која су посредоване имунским комплексима у чији састав улази IgA.

Неспецифична терапија

протеинурија и хипертензија → инсуфицијенција бубрега

Спонтана клиничка ремисија

IgA депозити у мезенгијуму се јављају у **трансплантираним бубрезима.**

Асимптоматска хематурија -Henoch-Schönlein нефритис-

- Најчешћи облик **системског васкулитиса** у коме су захваћени крвни судови различитих органа
- **Пик обољевања** између 4. и 10. године
- Обично се јавља у зимским месецима
- Нетромбоцитопенијска **пурпура коже** (углавном око зглобова), **артралгија**, **абдоминални бол** и **гломерулонефритис**
- Бубрежна инсуфицијенција (10%) је главни узрок смрти
- **Терапија:** кортикостероиди смањују артралгију и абдоминални бол, али немају ефекат на обољење бубрега и коже

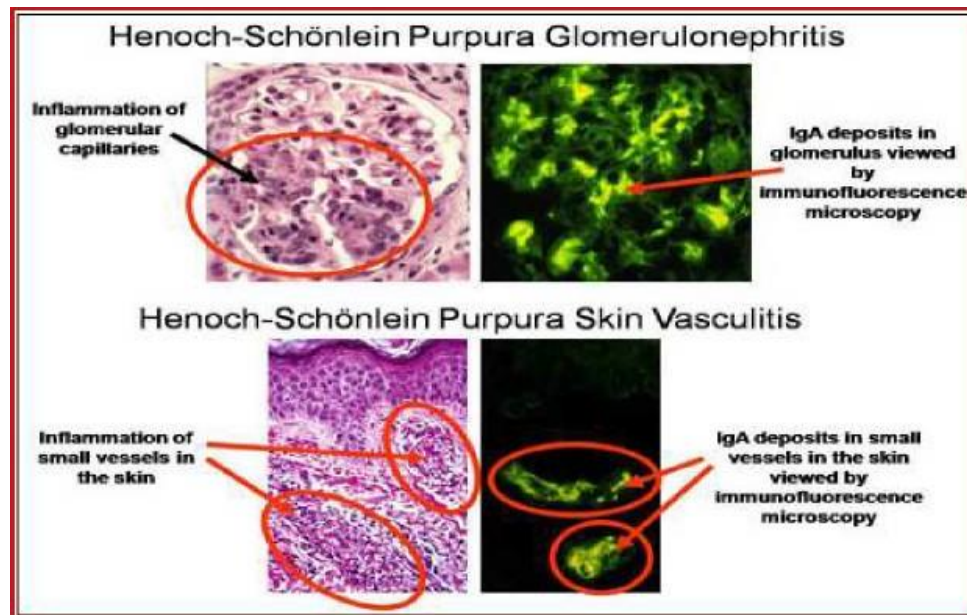


Figure 1 - Purpura and necrotic skin ulcer in a patient with Henoch-Schönlein Purpura (Patient 5).

Асимптоматска хематурија -*Henoch-Schönlein* нефритис-

Биопсија бубрега: **депозити IgA и C3 компоненте комплемента и фибрина у гломерулима**

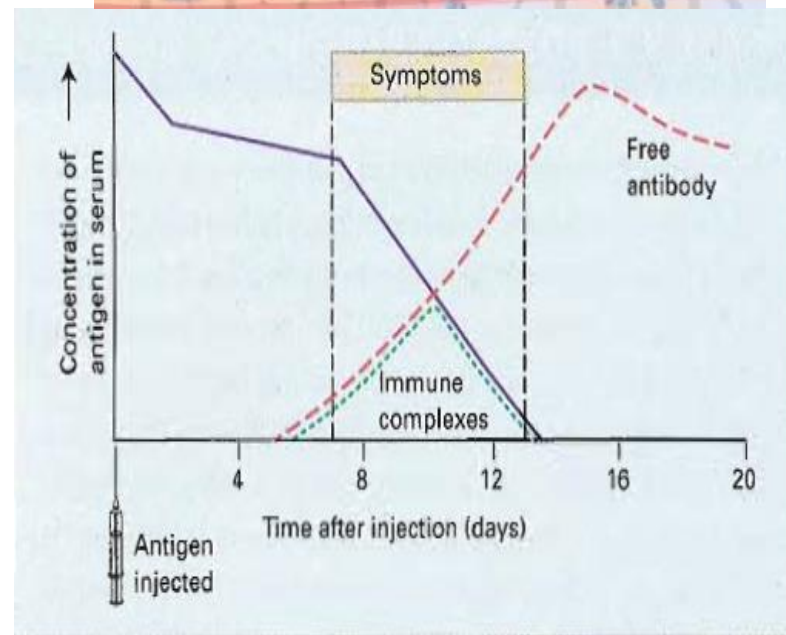
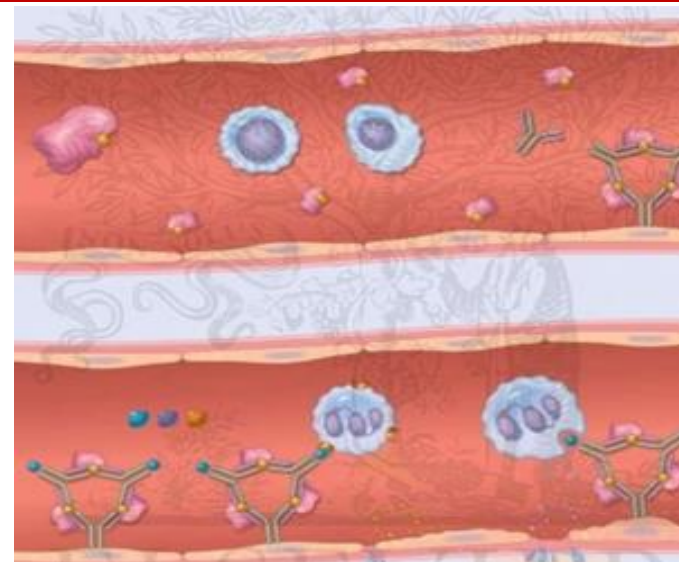
Слично IgA нефропатији, *Henoch-Schönlein* нефритис је удружен са инфекцијама горњих дисајних путева и претпоставља се да у патогенези ове болести улогу играју **имунски комплекси** и **алтернативна активација комплемента**. Сматра се да је IgA нефропатија облик *Henoch-Schönlein* нефритиса који је ограничен на бубреге.



Акутни гломерулонефритис

-Серумска болест-

- Реакција преосетљивости изазвана имунским комплексима
- **Ксеногени серум** (против тетануса или дифтерије) - стварање антитела (IgG и IgM)
- Солубилни имунски комплекси на капиларној мембрани (малих крвних судова, зглобова и гломерула бубрега) - **васкулитис, артритис и гломерулонефритис**
- Бубрежна оштећења су последица регрутовања и активације полиморф-онуклеарних леукоцита у гломерулима који ослобађају медијаторе инфламације



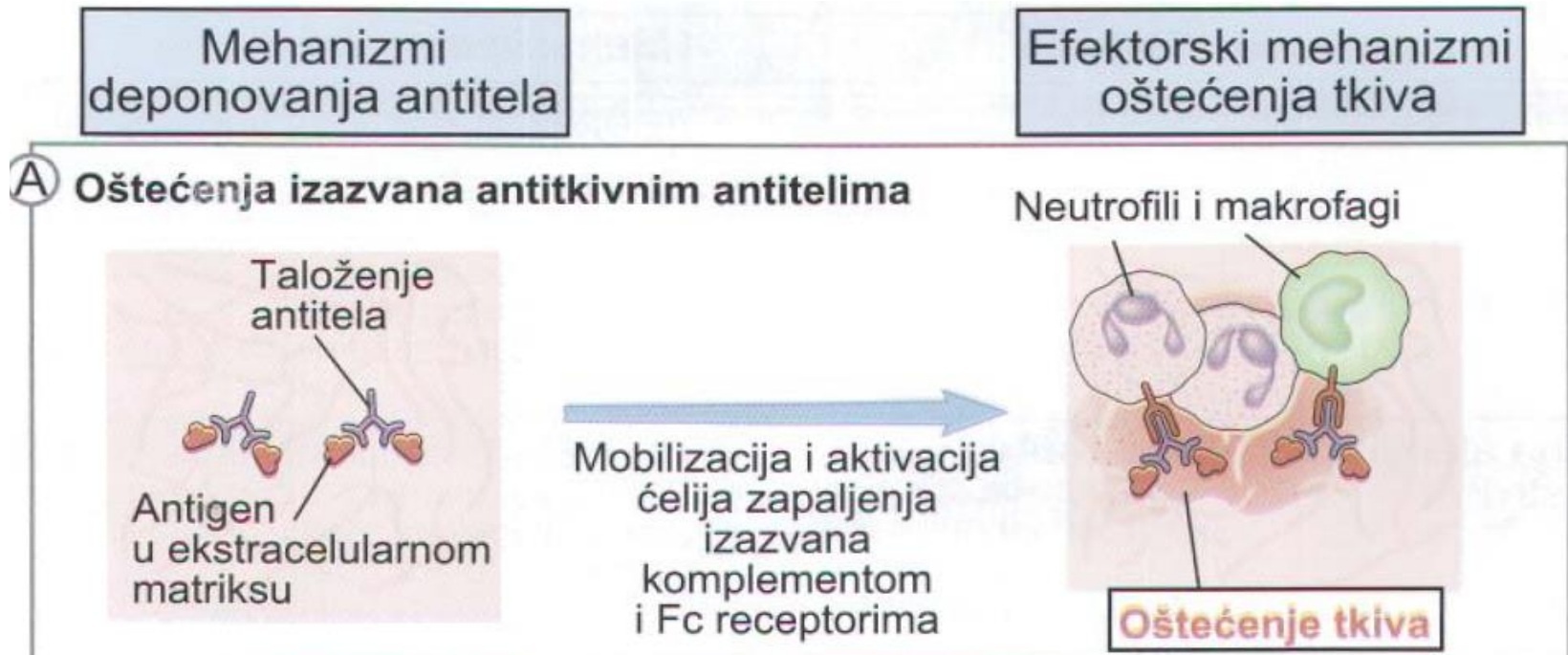
Акутни гломерулонефритис

-Акутни постинфективни нефритис-

- **Акутни постстрептококни гломерулонефритис** је ретко обољење код деце узраста 2-10 година
- Јавља се 7-12 дана после **стрептококне инфекција ждрела** или око 3 недеље после **стрептококне инфекције коже**
- **ASO титар** је повећан у већини случајева после инфекције ждрела, а обично није после кожне инфекције
- Постинфективни гломерулонефритис је 10 пута чешћи у земљама у развоју
- После **паразитарних (маларија, филаријаза)** и **вирусних инфекција (хепатитис В и хепатитис С)**
- Код одраслих се јавља код имунодефицијентних и старих особа

Акутни гломерулонефритис

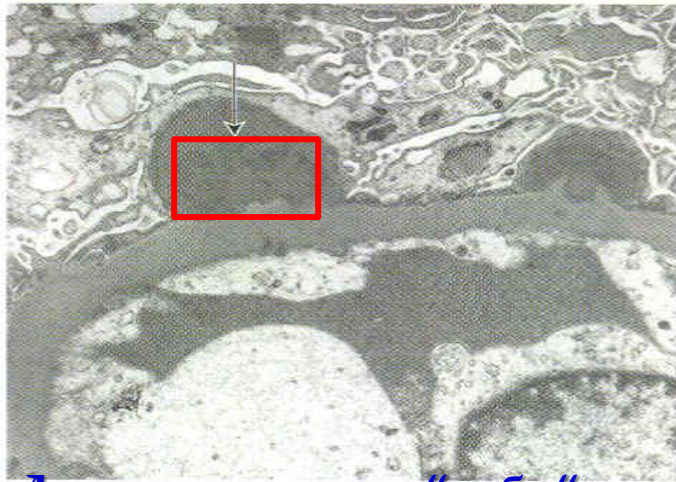
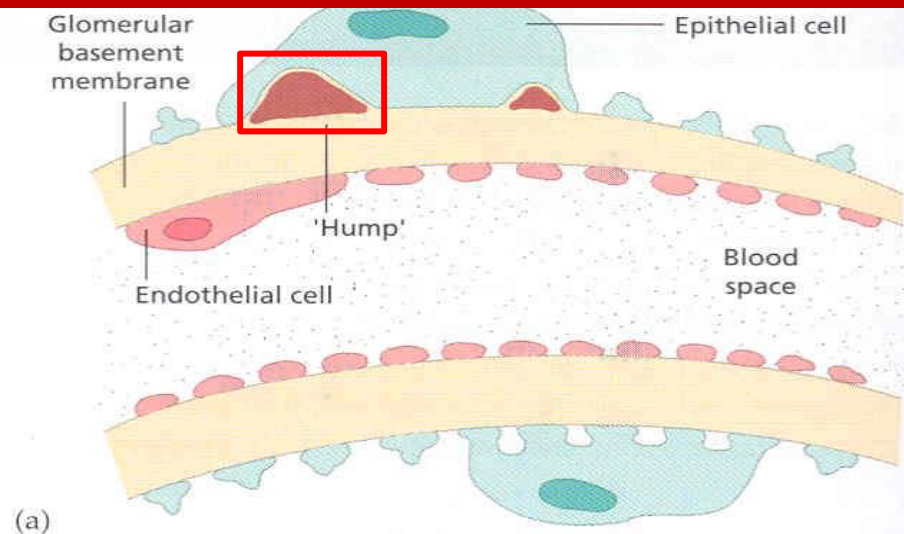
-Акутни постстрептококни нефритис-



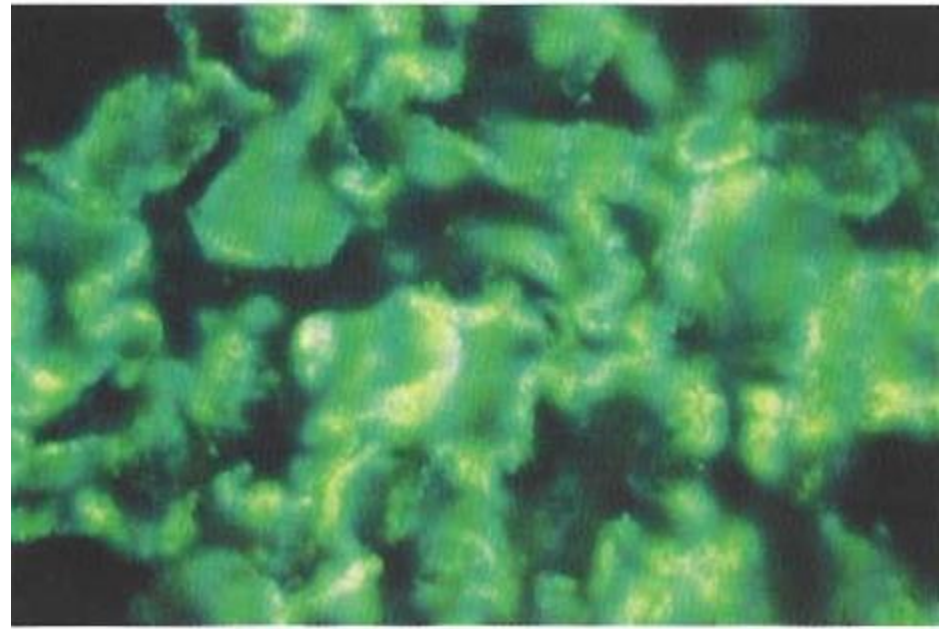
последица унакрсне реакције - **антигенска мимикрија**

Акутни гломерулонефритис

-Акутни постстрептококни нефритис-



Депозити у виду "грбе" на епителној страни гломеруларне базалне мембране



Депозити IgG и C3 компоненте

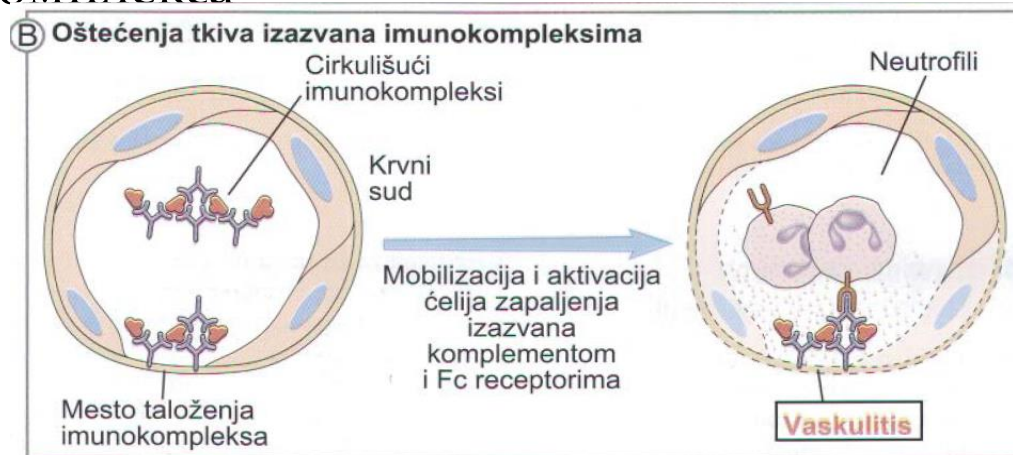
Антигени нефротског соја стрептокока се везују за базалну мембрану гломерула што локализује специфична антитела на овом месту.

После 4-8 недеља настају модификоване хистолошке лезије

Хронични гломерулонефритис

- Гломерулонефритис узрокован имунским комплексима-

- Последица стварања **имунских комплекса** услед **перзистентног присуства антигена**
- Особе са **конгениталном дефицијенцијом комплемента** су подложне обољењима узрокованим имунским комплексима (укључујући и нефритис)
- Класични пут активације комплемента спречава формирање имунских комплекса
- Поремећај било ког пута активације комплемента за последицу има депоноване имунских комплекса
- Мононуклеарни-фагоцитни систем је главни механизам у уклањању имунских комплекса

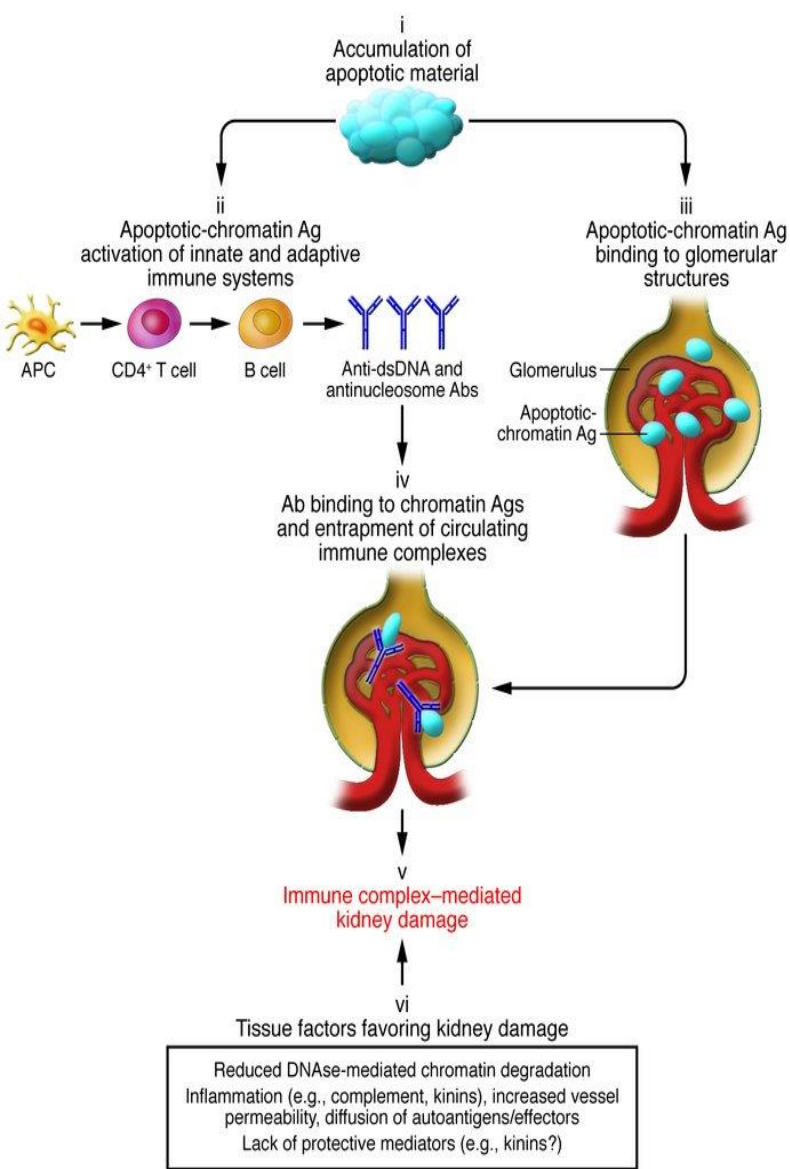


Познати антигени који изазивају или су у јакој вези са гломерулонефритисом који је узрокован имунским комплексима

антигени	болести
Егзогени или страни антигени: јатрогени агенси лекови, токсоиди, ксено серум	Серумска болест, лековима ндукована нефропатија
Инфективни агенси: <i>Nephritogenic streptococci</i> , <i>Staphylococcus albus</i> and <i>S aureus</i> , <i>Corynebacterium bovis</i> , <i>enterococci</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Постстрептококни гломерулонефритис, инфективни А-В шантови, ендокардитис, пнеумонија, сифилис, тифозно стање...
Паразити: <i>Plasmodium malariae</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Malaria</i> , <i>schistosomiasis</i> , <i>toxoplasmosis</i> , <i>hydatid disease</i>
Вируси: <i>Hepatitis B virus</i> , <i>retrovirus-related antigen</i> , <i>measles virus</i> , <i>Epstein-Barr virus</i> , <i>cytomegalovirus</i>	<i>Hepatitis</i> , <i>leukemia</i> , <i>sub-acute sclerosing panencephalitis</i> , <i>Burkitt's lymphoma</i> , <i>cytomegalovirus infection</i>
Гљивице: <i>Candida albicans</i>	<i>Candidiasis</i>
Још увек недефинисани фактори	<i>Endocarditis</i> , <i>leprosy</i> , <i>kala-azar</i> , <i>dengue</i> , <i>mumps</i> , <i>varicella</i> , <i>infectious mononucleosis</i> , <i>Guillain-Barre syndrome</i> , <i>AIDS</i> (?)
Ауто-антигени	<i>SLE</i>
Једарни антигени	
Имуноглобулини	<i>Cryoglobulinemia</i>
Туморски антигени	Тумори
Тиреоглобулин	<i>Thyroiditis</i>

Хронични гломерулонефритис

-Лупус нефритис-

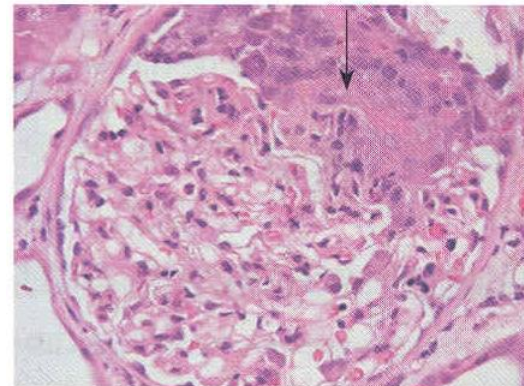


- Акумулација апоптотског материјала услед његовог лошег клиренса
- Иmunски одговор на хроматин
- **Антитела усмерена на антигене апоптотичног хроматина** (нарочито **анти-dsDNA** и **анти-нуклеозомална антитела**) формирају имунске комплексе у бубрезима или се циркулишући имунски комплекси везују или депонују у гломерулима
- **Таложење и/или формирање имунских комплекса → запаљење и ткивна оштећења**
- Локални фактори могу повећати осетљивост ткива бубрега на оштећења

Фулминантни гломерулонефритис

-Обољење узроковано антителима усмереним на базалну мембрану гломерула-

- **Goodpasture-ов синдром** - рапидни прогресивни нефритис и плућна хеморагија
- Оштећења у гломерулима и плућима
- **Антитела на $\alpha 3$ ланац колагена IV у базалној мембрани гломерула и алвеола плућа**
- Антитела + антиген \rightarrow комплемент и протеаза \rightarrow деструкција зида капилара гломерула \rightarrow протеинурија и стварање полумесечастих формација
- Обољење бубрега се обично јавља једну или више година након респираторне симптоматологије
- Хемоптизије узрокују анемију
- **Агресивна имуносупресивна терапија**: велике дозе кортикостероида у комбинацији са циклофосфамидом



Тубулоинтерстицијална нефропатија -интерстицијални нефритис-

- Група бубрежних обољења у којима су захваћени тубули и интерстицијално ткиво бубрега
- **Акутна тубулоинтерстицијална нефропатија** је последица акутног бактеријског пијелонефритиса или узимања лекова. У неким случајевима *Epstein-Barr* вирус може бити укључен у патогенезу овог обољења
- **Хронична тубулоинтерстицијална нефропатија** може да буде идиопатска или може да се јави секундарно у склопу различитих инфективних, токсигених и малигних обољења

Бројни функционални дефекти

Проксималне тубуларне лезије узрокују проксималну тубуларну
ацидозу

Дистална тубуларна дисфункција индукује дисталну тубуларну
ацидозу, хиперкалијемију и губитак соли

Акутни тубулоинтерстицијални нефритис изазван лековима

- Ретка али добро препознатљива компликација употребе лекова (антибиотици и нестероидни антиинфламацијски лекови)
- Јавља се око 10-15 дана од почетка терапије (није дозно зависан)

Грозница, хематурија, протеинурија, артралгија и макулопапулозна оспа по кожи. Код већине пацијената симптоми се комплетно повлаче неколико дана после прекида узимања лекова

- **Повећан број еозинофила** у крви и ткиву
- **Реакција преосетљивости посредована Th2 лимфоцитима**
- **Повећана инфилтрација CD4+ Т лимфоцитима** у интерстицијуму бубрега
- **Линеарни IgG депозити**
- Лекови или њихови хаптени могу се везати за компоненте базалне мембране тубула што резултира формирањем нових антигена

Клинички случај

Goodpasture-ов синдром Анти-GBM болест

- 47-годишња жена се жали на умор, отежано дисање (кратак дах) и кашаљ у трајању од три недеље. Наводи да је приметила крв у испљувку (хемоптизије) и тамнију боју урина.
- Негира друге кардио-респираторне симптоме, инфекцију и грозницу. Наводи да дуго низ година конзумира цигарете.
- На физикалном прегледу, доктор уочава присуство периферних едема, а аускултаторно детектује крепитације у плућима.
- Детектована је и хипертензија (161/92).

GBM-glomerular basement membrane
(гломеруларна базална мембрана)

Почетне лабораторијске анализе:

- Мања концентрација хемоглобина (8.4)
- Број леукоцита у границама референтних вредности
- Повећана концентрација урее 40 (нормално 2.5-7.8 mmol/l)
- Повећана концентрација креатинина 580 (нормално 55-110 μ mol/l)
- Повећана концентрација С-реактивног протеина (CRP)
- Анализа урина: присуство крви + + +, протеини + + + +

Тумачење резултата:

- Повећане концентрације урее и креатинина указују на реналну инсуфицијенцију, што даље потврђује налаз повећаног присуства крви и протеина у урину.
- Лекар сумња на појаву **васкулитиса** који захвата **плућа** и **бубреге**.

Додатне лабораторијске анализе:

- Анти-нуклеарна антитела (ANA) негативна
- Реуматоидни фактор негативан
- Криоглобулин негативан
- Анти-неутрофилна цитоплазматска антитела (ANCA) негативна
- C3 и C4 у границама референтних вредности
- Анти-GBM антитела позитивна: титар 201 iu/ml (нормално < 25)

Тумачење резултата:

- Комерцијалним имуноблот тестом детектована су **анти-GBM антитела специфична за $\alpha 3$ ланац колагена IV**.
- Постављена је дијагноза **анти-GBM (Goodpasture-ове) болести**.
- Дијагноза је потврђена биопсијом бубрега.

Терапија:

- Хемодијализа
- Плазмафереза 14 дана
- Интравенска терапија циклофосфамидом
- Високе дозе кортикостероида *per os*
- Након смањења титра анти-GBM антитела, терапија је настављена азатирином. Имуносупресивна терапија је прекинута након 9 месеци.
- Урађена је трансплантација бубрега.

Анти-GBM болест је васкулитис који захвата или капиларе гломерула бубрега (акутни гломерулонефритис) или капиларе плућа.

Goodpasture-ов синдром је термин који се користи када су оба органа захваћена.

Болест је последица стварања **аутоантитела специфичних за $\alpha 3$ ланац колагена тип IV**.

