

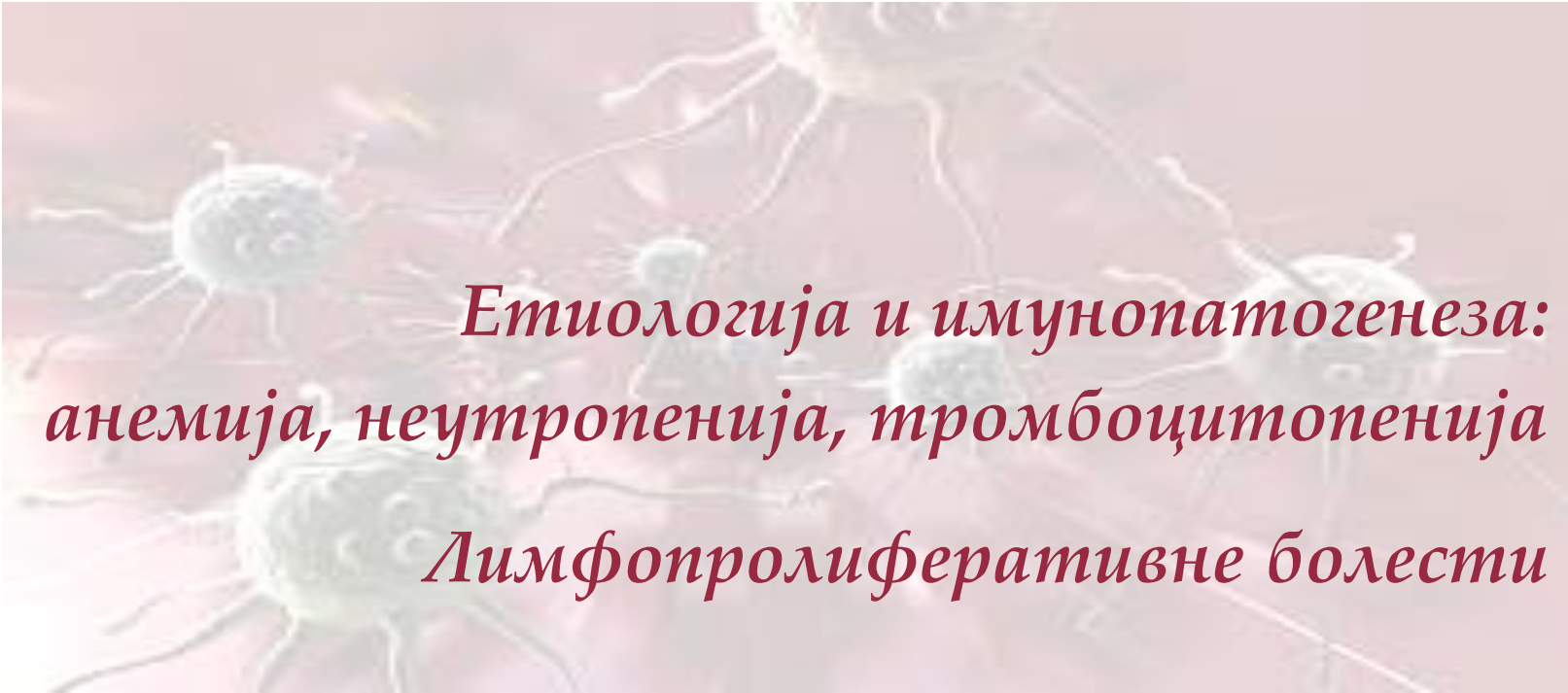
НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 4 (ШЕСТА НЕДЕЉА)

Болести крви и крвотворних
органа

Болести жлезда са унутрашњим
лучењем



Болести крви и крвотворних органа



*Етиологија и имунопатогенеза:
анемија, неутропенија, тромбоцитопенија
Лимфопролиферативне болести*

Болести крви и крвотворних органа

Нека хематолошка обољења ...

... настају услед присуства **антитела** која су **усмерена на компоненте крви**

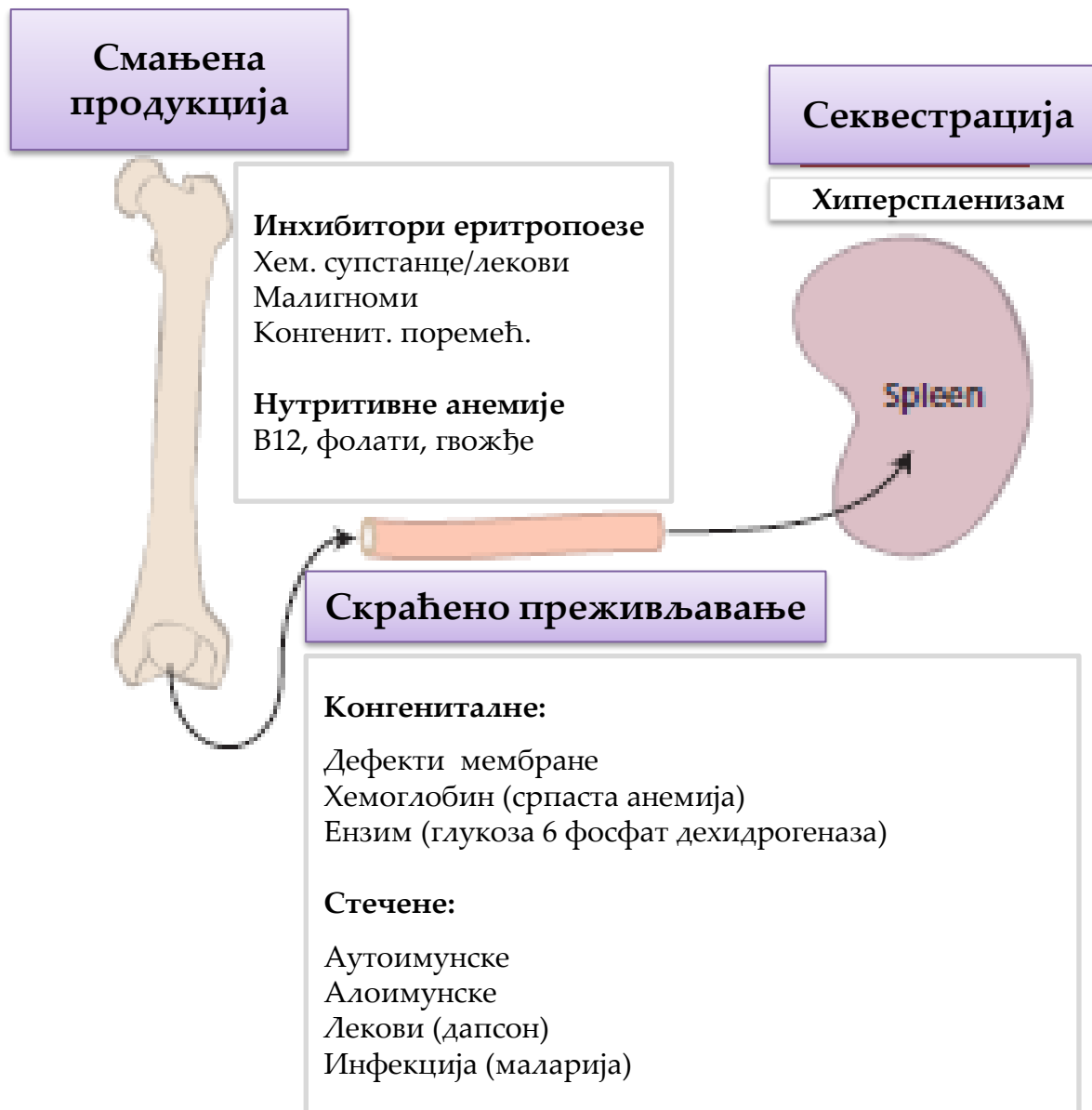
...у већини случајева ова антитела су **аутоантитела**

... могу бити посредована и **алоантителима** приликом трансфузије или у трудноћи.

Механизми деструкције у цитопенијама

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

Патофизиологија анемија



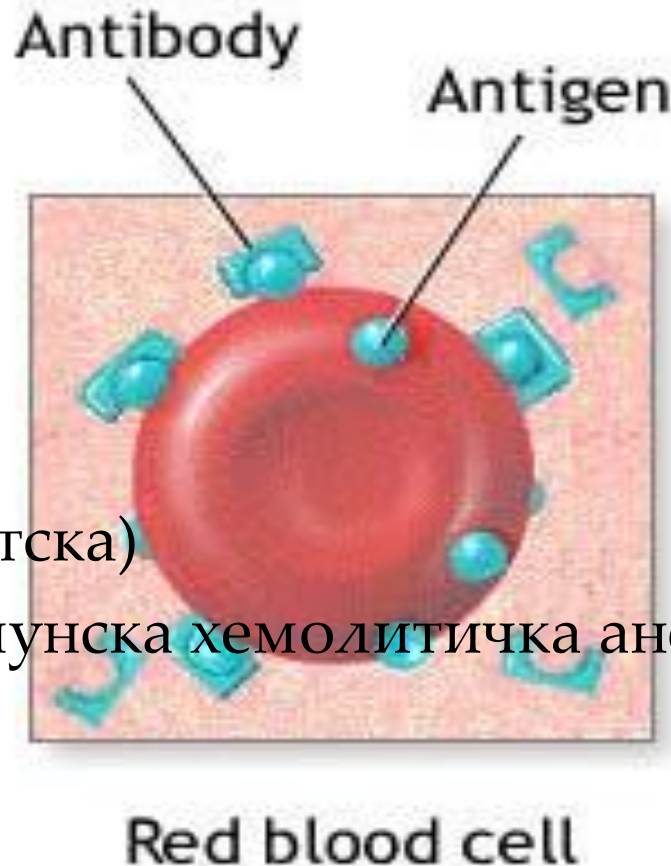
Аутоимунске хемолитичке анемије

Аутоимунска хемолитичка анемија је тип анемије коју карактерише продукција **аутоантитела** одговорних за **деструкцију еритроцита (хемолизу)**.

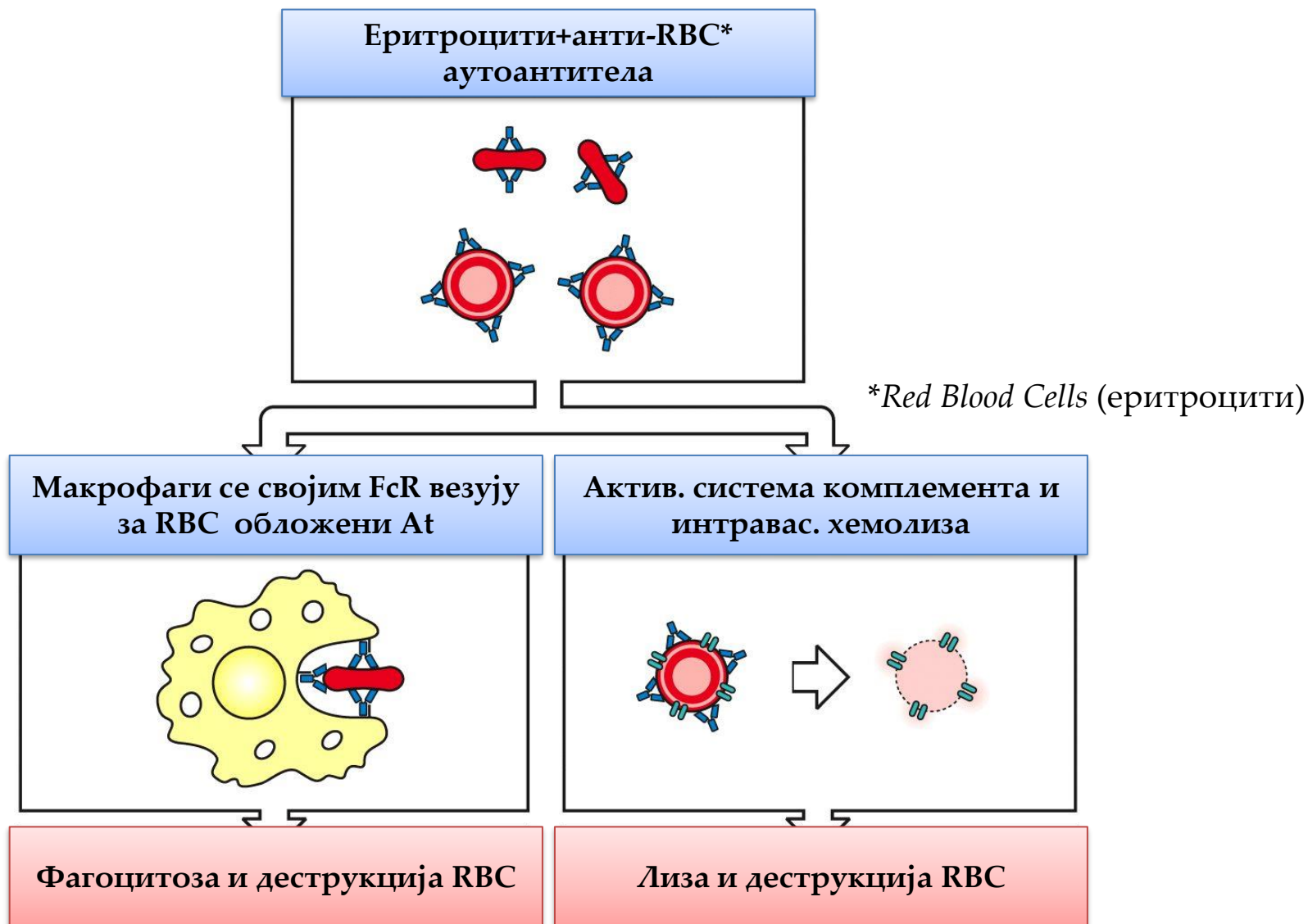


Разликују се:

- **примарна** (идиопатска)
- **секундарна** аутоимунска хемолитичка анемија



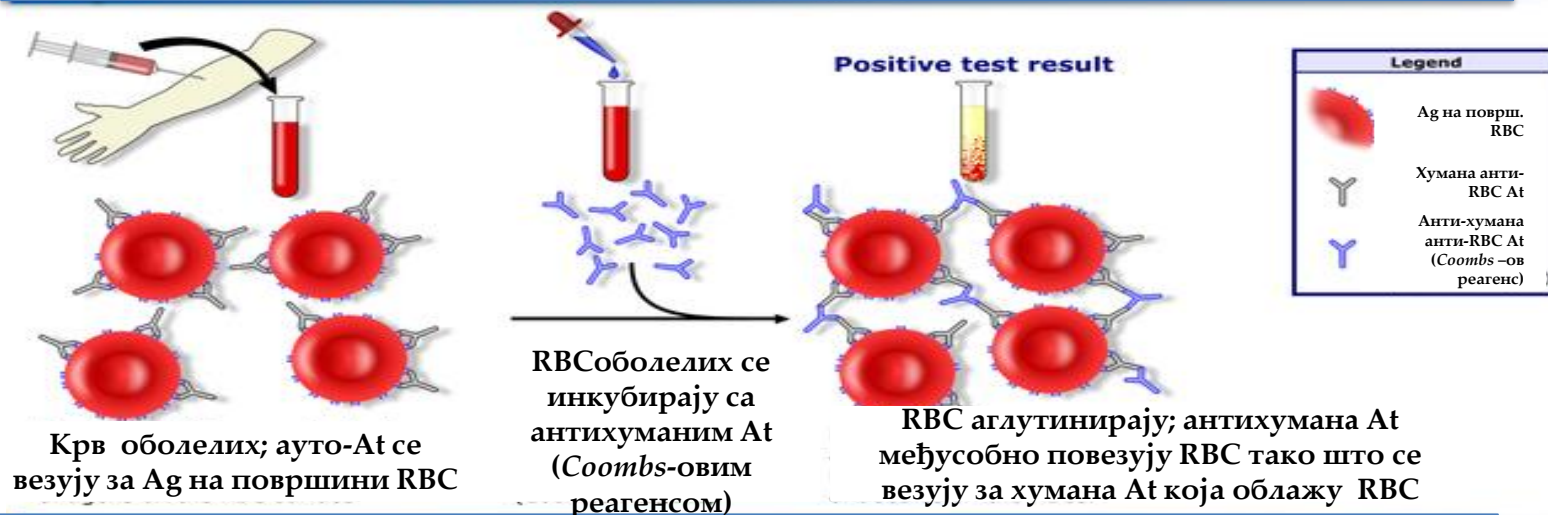
Аутоантитела препознају површинске антигене на еритроцитима и индукују њихову деструкцију.....



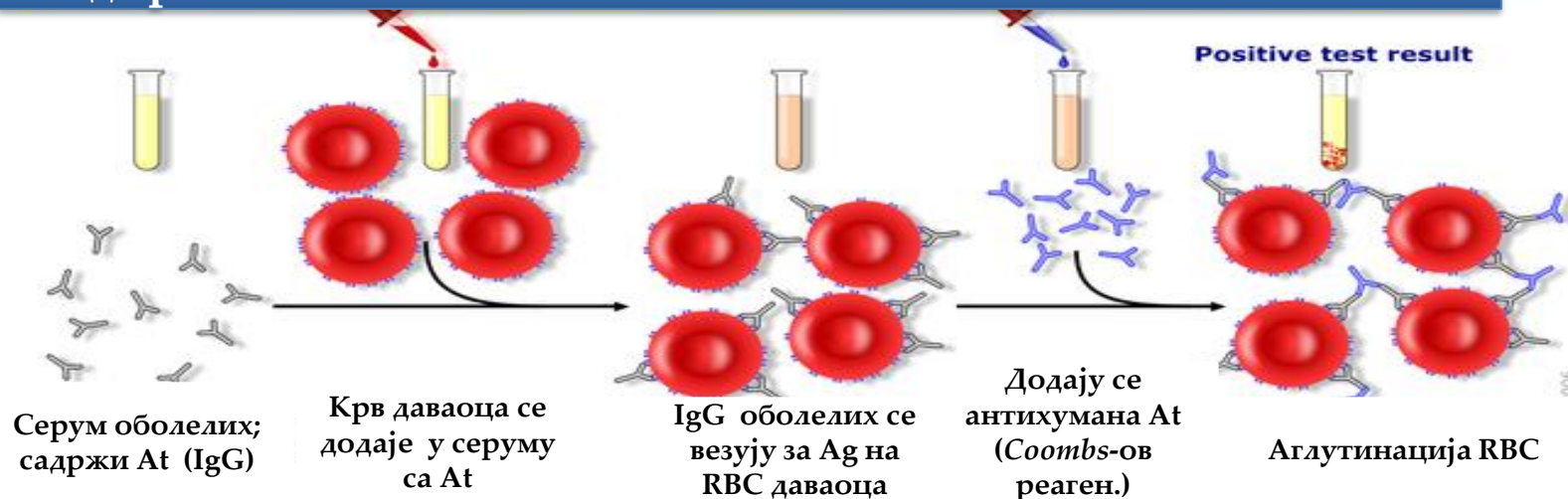
Дијагноза аутоимунске хемолитичке анемије

Сoombs-ов тест – директни и индиректни

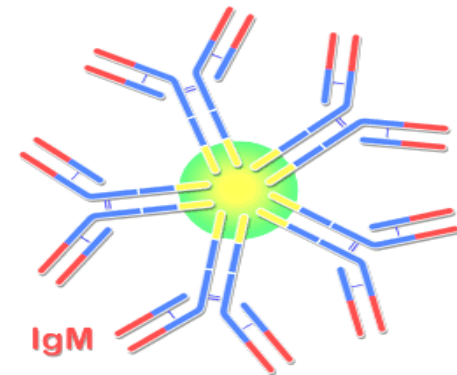
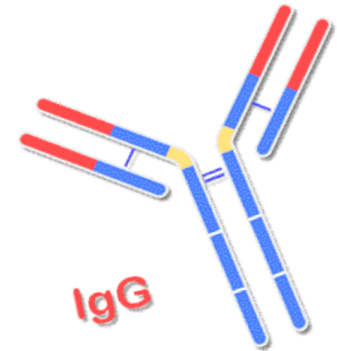
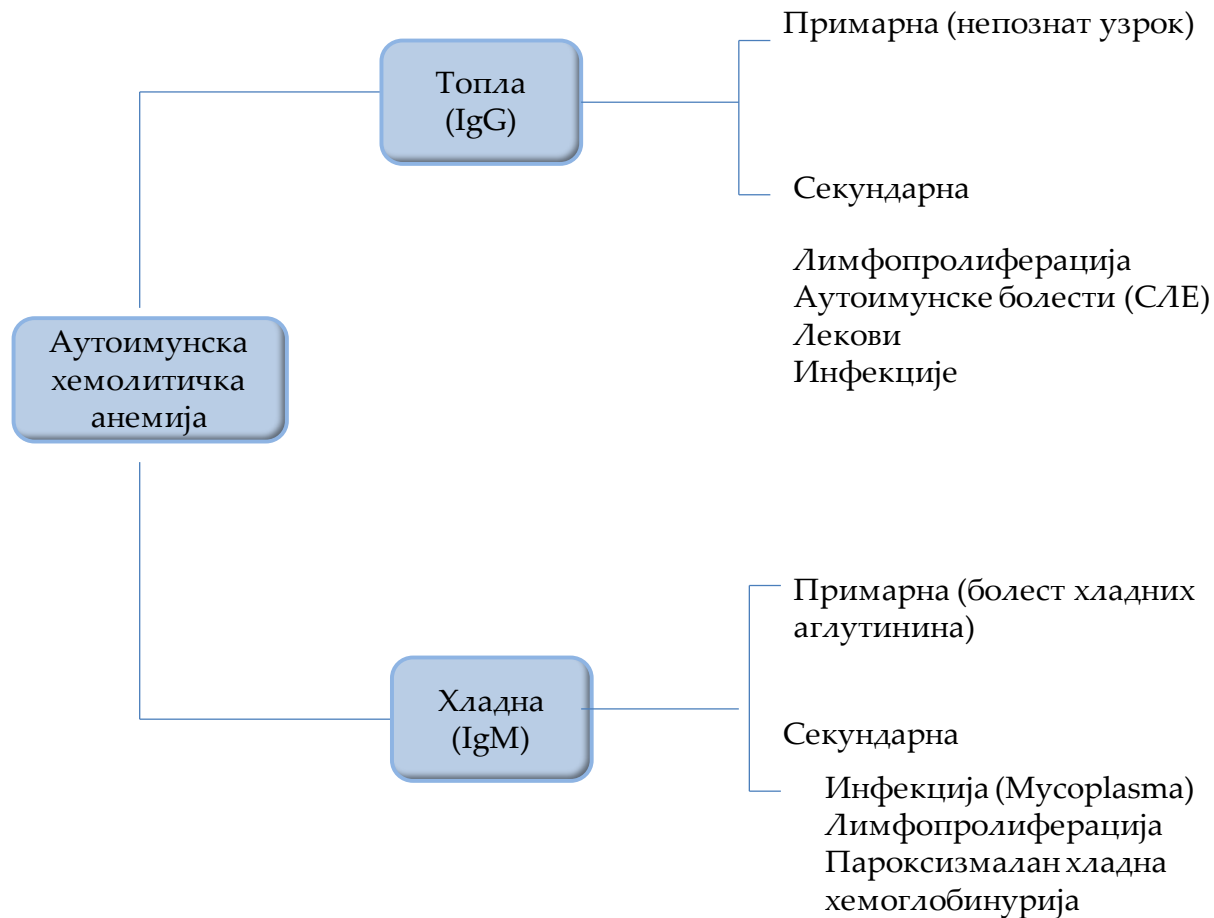
Директан Сoombs-ов тест



Индиректан Сoombs-ов тест

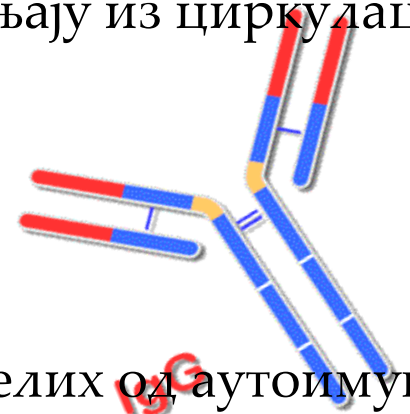


Антитела специфична за IgG, IgM и C3 компоненту могу да се инкубирају на различитим температурама. На тај начин се дијагностикују различити типови аутоимунских анемија.



1. Хемолитичка анемија изазвана "ТОПЛИМ" АНТИТЕЛИМА

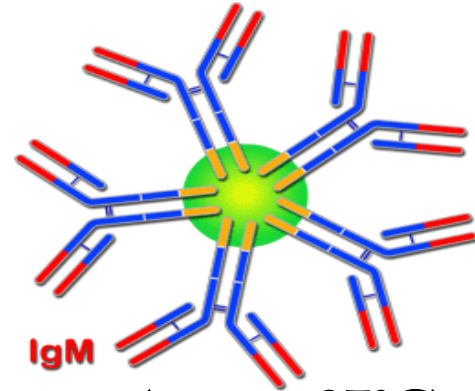
Већина "топлих" антитела су класе **IgG** која се везују за површину еритроцита **на температури организма (37°C)** и индукују екстраваскуларну хемолизу. **Макрофаги у слезини**, овако "обложене" еритроците тј. еритроците опсонизоване само антителима или и антителима и компонентама комплемента (C3b) уклањају из циркулације.



Директни Coombs-ов тест је позитиван код оболелих од аутоимунске хемолитичке анемије. Имуноглобулини су скоро увек поликлонски.

Слободна аутоантитела такође могу да се детектују у серуму код једне трећине оболелих, индиректним Coombs-овим тестом. Позитиван налаз слободних аутоантитела је удружен са веома тешком хемолизом.

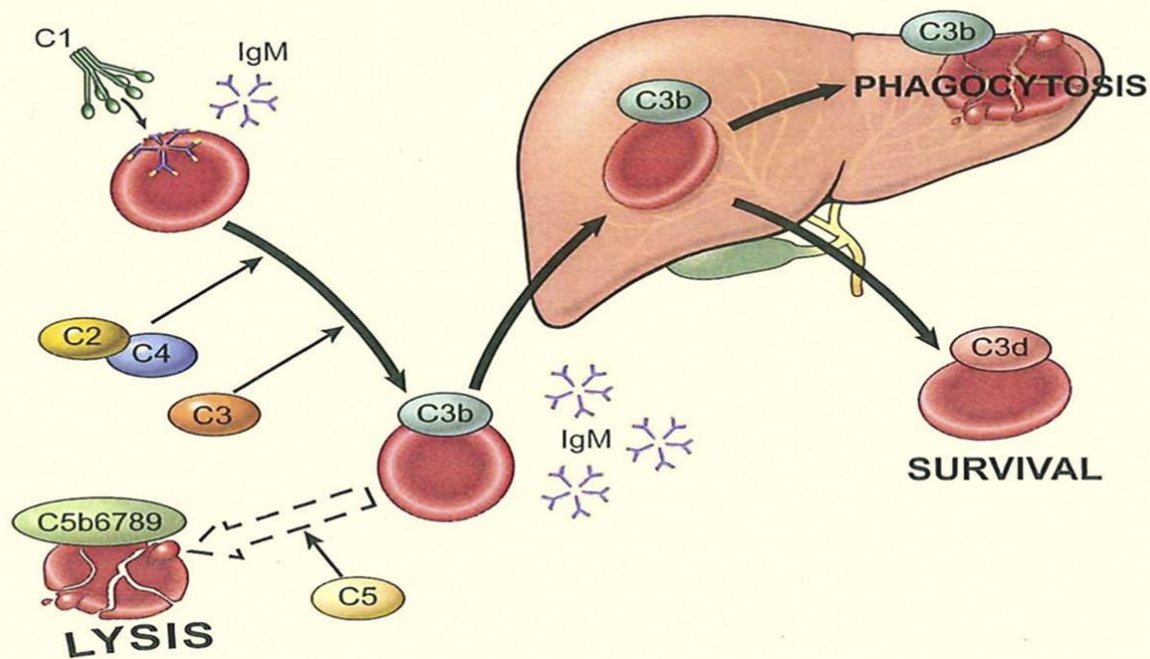
2. Хемолитичка анемија изазвана "хладним" антителима



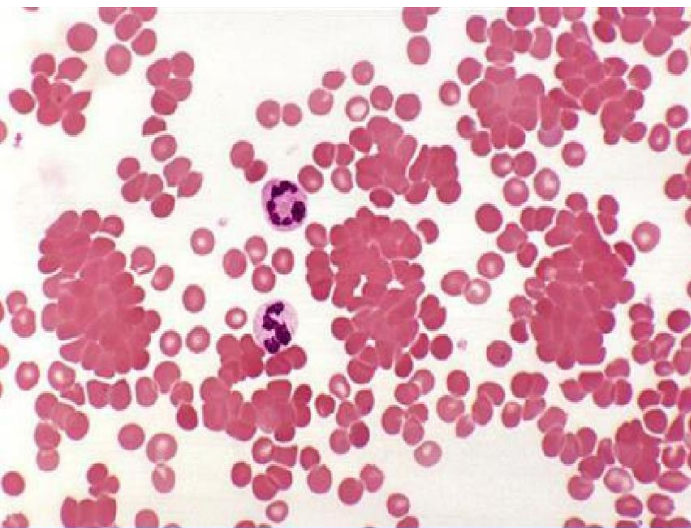
У периферној циркулацији, на нижим температурама (испод 37°C), "хладна" антитела (углавном **IgM**) се везују за гликопротеине на површини еритроцита

Код обољења хладне аглутинације (CHAD, енгл. *Cold Haemagglutination Disease*) присутна је хронична хемолитичка анемија (анемија, хемоглобинурија и жутица) и тежак Рејнов феномен након излагања хладноћи.

Идиопатска CHAD је најчешћа форма и јавља се код старих особа, док секундарна CHAD је повремено удружена са не-Хоџкиновим лимфомом, инфекцијом изазваном *Mycoplasma*-ом *pneumoniae* или са инфективном мононуклеозом.



Болест хладне аглутинације



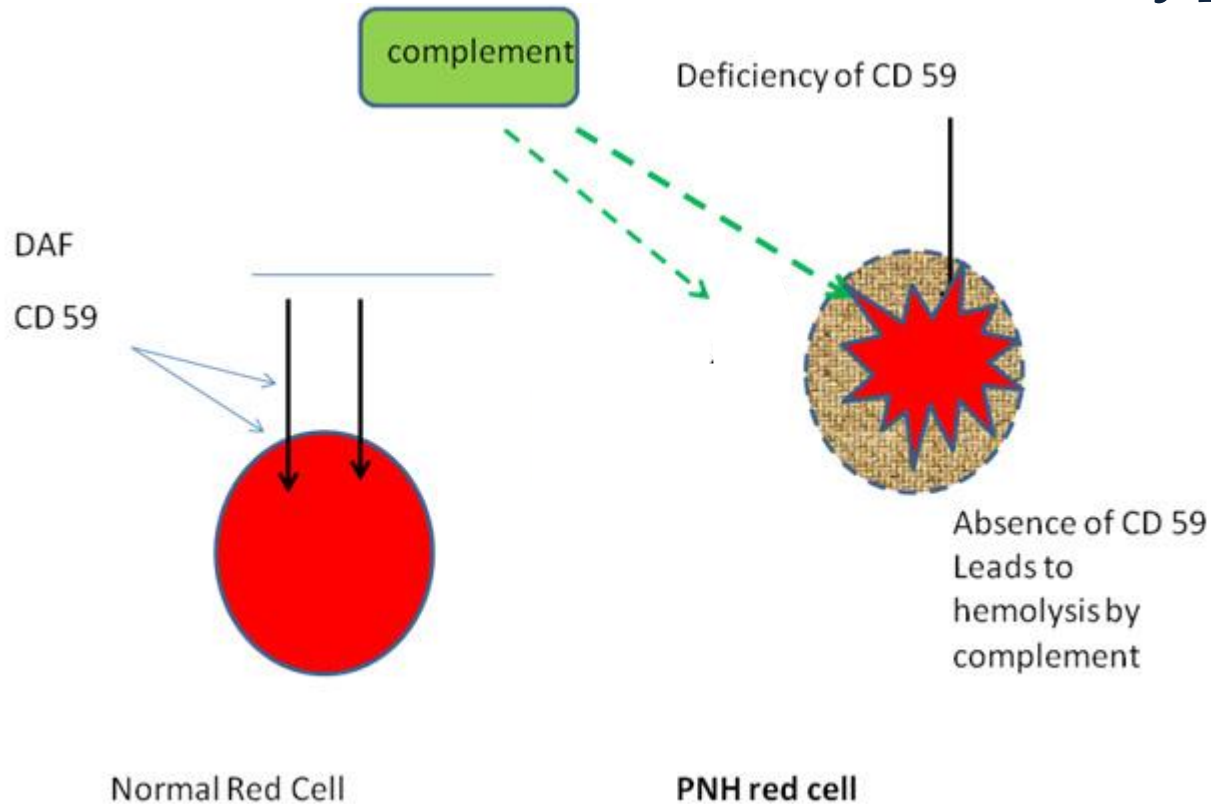
3. Аутоимунска хемолитичка анемија индукована лековима

Само код оних особа код којих су присутне клиничке манифестује потребно је да се прекине са узимањем лека

Механизми у патогенези аутоимунске хемолитичке анемије индуковане лековима

- Већина антитела усмерена на лекове (нпр. дапсон) су специфична за антигене *Rhesus* система из непознатог разлога
- Лекови могу да делују као хаптени након активног или пасивног везивања за еритроците; антитела усмерена на лекове опсонизују еритроците и индукују њихову фагоцитозу
- Имуни комплекси које граде антитела и лекови се адсорбују на површини еритроцита

4. Пароксизмална ноћна хемоглобинурија



Пароксизмална ноћна хемоглобинурија - мутација PIG-A гена резултира **продукцијом абнормалног усидравајућег протеина (GPI)** на еритроцитима, гранулоцитима и тромбоцитима.

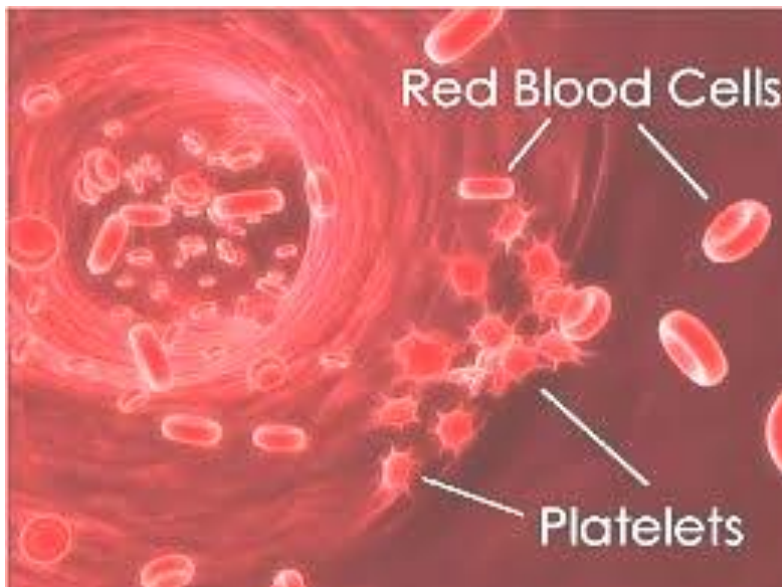
Хемолитичке манифестације настају јер **активација система комплемента на површини абнормалних еритроцита није инхибирана.**

Основни поремећај лежи у ћелијском мембранском протеину GPI. Поремећај овог протеина омогућује даљу активацију алтернативног пута система комплемента што резултира хемолизом.

Имунска тромбоцитопенија

Тромбоцитопенија -смањен број тромбоцита ($<150 \times 10^9/l$), мада не мора да буде симптоматска све док се број ових ћелија не смањи испод $<10 \times 10^9/l$

Може бити изазвана...



... смањеном продукцијом
... краћим преживљавањем
... повећаном потрошњом
...секвестрацијом тромбоцита.

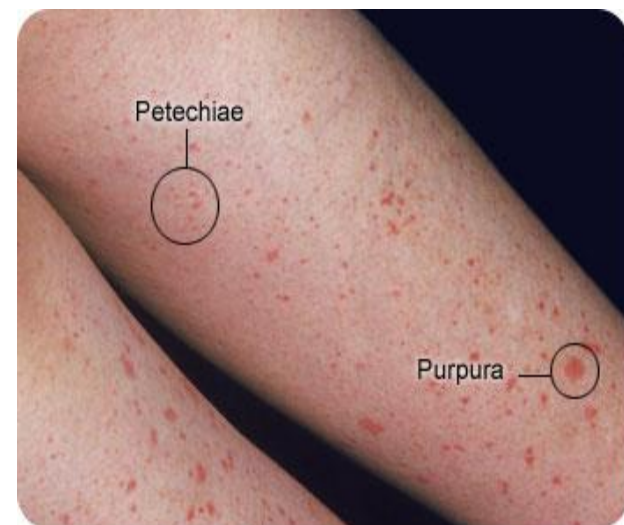
Код аутоимунске тромбоцитопеније **аутоантитела** су усмерена против специфичних антигена **тромбоцита**

У неким ситуацијама и алоантитела такође могу да узрокују тромбоцитопенију.

Слезина је главно место синтезе аутоантитела.

Тромбоцити на чијој површини су везани IgG секвестрирају се у црвеној пулпи слезине и затим се уклањају фагоцитозом.

1. Акутна имунска тромбоцитопенија -брза појава генерализоване пурпуре код претходно здраве деце или ређе код одраслих. Велике модрице се јављају након минималне трауме. Хеморагијске буле могу да се јаве у устима, а чести су епистакса и хеморагије у конјунктивама. Ова болест се јавља у више од 50% деце након имунизације или чешће након вирусне инфекције.



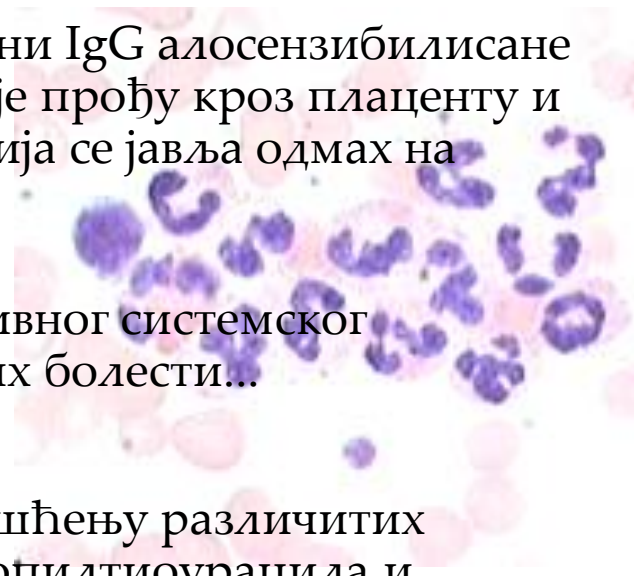
2. Хронична имунска тромбоцитопенија -подмукао почетак са минорним модрицама и расутим петехијама. Епизоде крварења су одвојене месецима или годинама, и у периоду између ових епизода број тромбоцита је нормалан.

Неутропенија

Неутропенија -смањен број неутрофила (испод $1.5 \times 10^9/l$), али клиничке манифестације се јављају ако се њихов број смањи испод $0.5 \times 10^9/l$.

- ▶ **Неонатална** неутропенија -када антинеутрофилни IgG ало сензибилисане мајке или мајке оболеле од аутоимунске неутропеније прођу кроз плаценту и индукују деструкцију неутрофила плода. Неутропенија се јавља одмах на рођењу и спонтано се повлачи.
- ▶ **Секундарна** неутропенија- код оболелих од активног системског еритемског лупуса , као и од лимфопрлиферативних болести...
- ▶ Неутропенија **индукована лековима** -при коришћењу различитих лекова (сулфасалазина, клозапина, фенотиазина, пропилтиоурацила и метимазола).

Најчешћа **мета антитела** је **FcγRIIIb** експримиран на неутрофилима.



Лимфопролиферативни поремећаји

Леукемија -малигна пролиферација ћелија костне сржи. Ове циркулишуће малигне ћелије често инфилтришу друге органе, као што су лимфне жлезде и централни нервни систем. Компликације: губитак функције костне сржи, (крварење и инфекције) и иритација менингеа.

Лимфоми- малигна трансформација ћелија периферних лимфних органа . Ове малигне ћелије дисеминују и затим инфилтришу друге органе (јетру, мозак, костну срж или плућа).

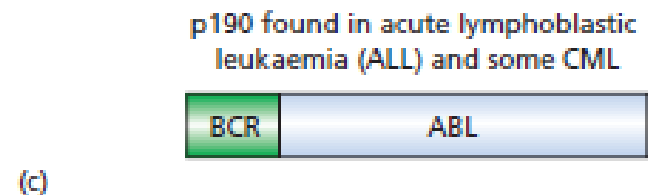
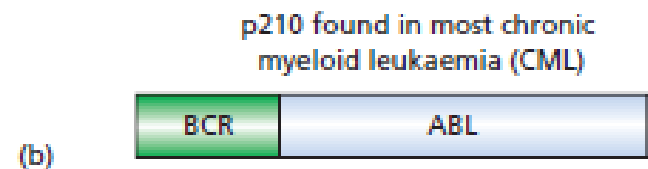
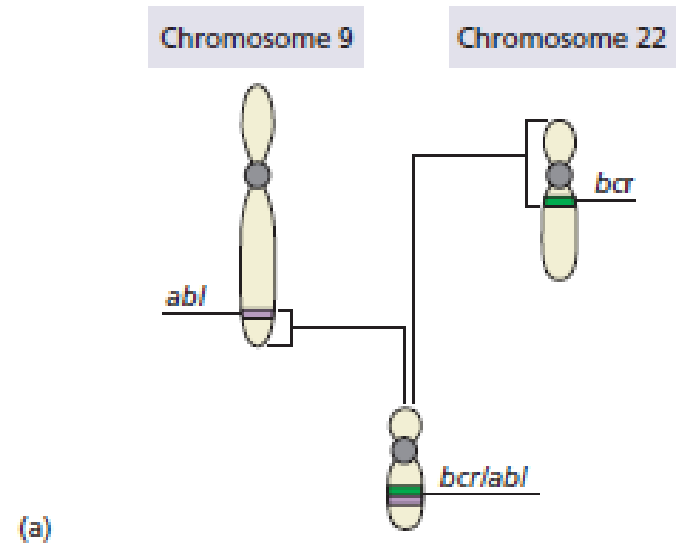
Биологија малигне трансформације...

Већина карцинома су последица генске мутације које се акумулирају у ћелији осетљиве јединке. Ове мутације се дешавају на оним генима који су одговорни ...

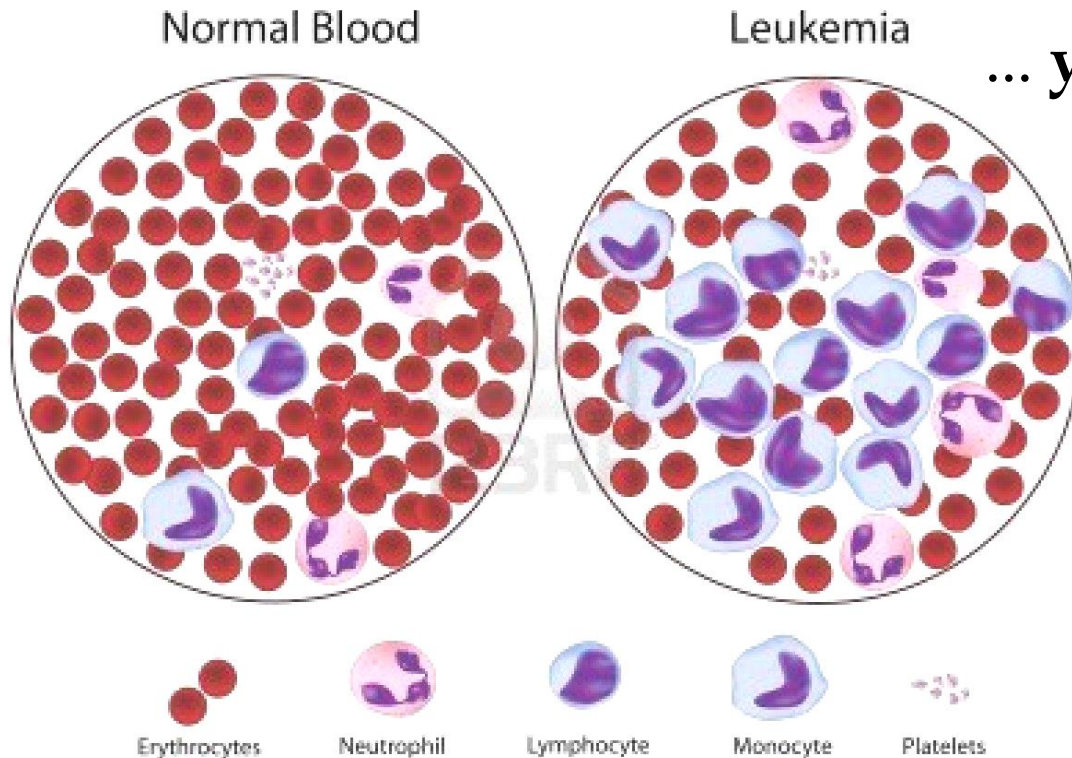
...за ћелијску пролиферацију,
...апоптозу
...и поправку ДНК.

Активација **онкогена** постаје дисрегулисана услед мутације што за последицу има непланску пролиферацију ћелије.

С друге стране, **тумор-супресорски гени (антионкогени)** су одговорни за заустављање ћелијског циклуса и омогућују преправку ДНК или ћелију уводе у апоптозу ако ова преправка није успешна.
Инактивација ових гена за последицу има бесмртност ћелије и акумулацију генских мутација.



Акутна лимфобластна леукемија (ALL, *Acute Lymphoblastic Leukaemia*)



... у великој мери обољење
деце и младих особа.

Више од 80% оболелих има **тромбоцитопенију** која је код неких тешка што резултира петехије. Многи (60%) имају **низак хемоглобин** (испод 80g/l). Већина леукоцита су **малигно трансформисане незреле ћелије**. Постоји и знатна **супресија зрих леукоцита** што резултира бактеријским инфекцијама.

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

Хронична лимфоцитна леукемија (CLL, *Chronic Lymphocytic Leukaemia*)

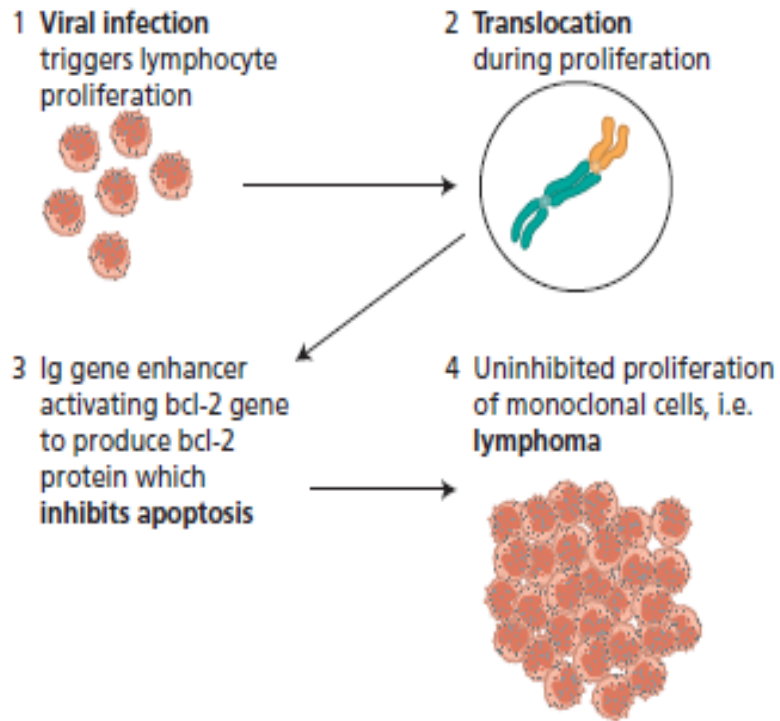


... релативно често обољење код старијих особа (>60 год.).

У више од 90% случајева CLL, неопластичне ћелије су В лимфоцити.

Карактерише се **малигном трансформацијом зрелих циркулишућих** В лимфоцита. CLL се класично карактерише акумулацијом зрелих В лимфоцита који повећано експримирају Bcl-2 и на тај начин избегавају апоптозу. Известан степен ћелијске пролиферације (више од 1% дневно) указује на то да CLL није искључиво акумулативно обољење већ има и **пролиферативне елементе**.

Лимфoми



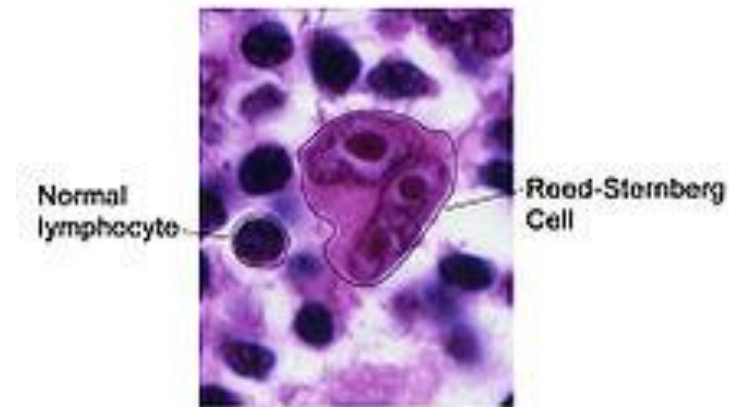
Разликују се два типа:

Хоџкинов и не-Хоџкинов лимфом.

Клиничке манифестације - болна лимфаденопатија, повишена телесна температура, ноћно знојење, губитак телесне тежине, свраб или тешке инфекције које изазвају *Herpes Zoster Virus* и *Herpes Simplex Virus*.



Хоџкинов лимфом



Присуство карактеристичних **Рид-Штернбергових ћелија** и њихових варијанти је дијагностички показатељ.

Најчешћа манифестација је лимфаденопатија, а нарочито у пределу врата и медијастинума.

Хоџкинов лимфом је удружен са значајном депресијом Т-ћелијског имунитета због чега су оболели склони бактеријским, гљивичним и вирусним инфекцијама пре и у току терапије.

Не-Хоџкинов лимфом

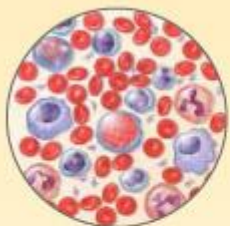
Не-Хоџкинов лимфом је онај лимфом у коме се не региструју типичне хистолошке карактеристике Хоџкиновог лимфома; може бити пореклом од Т- и В- лимфоцита. У већини случајева не-Хоџкинов лимфом је пореклом од В лимфоцита....

....Клиничке манифестације -губитак телесне тежине, повишена телесна температура, ноћно знојење и лимфаденопатија. Услед супресије костне сржи јављају се и анемија, а модрице због тромбоцитопеније. Јављају се и инфилтрати лимфоцита у јетри, кожи, мозгу и плућима.

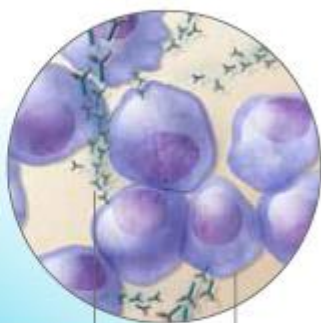
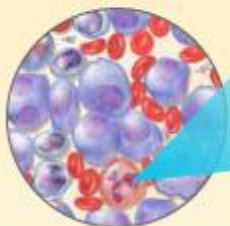
Мултипли мијелом...

... малигна пролиферација плазмоцита

Healthy Bone Marrow
with Normal Plasma Cells

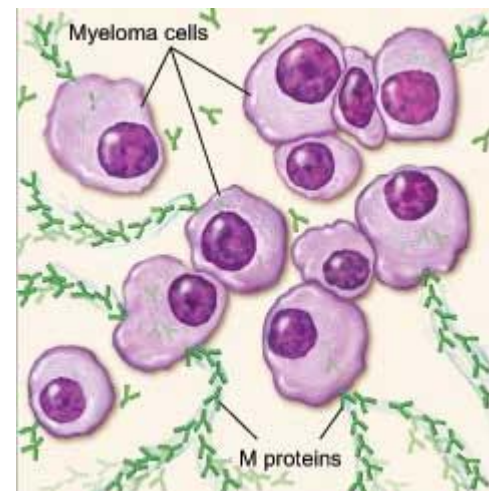


Unhealthy Bone Marrow
with Abnormal Plasma Cells
(multiple myeloma)



Plasma Cells

M Protein



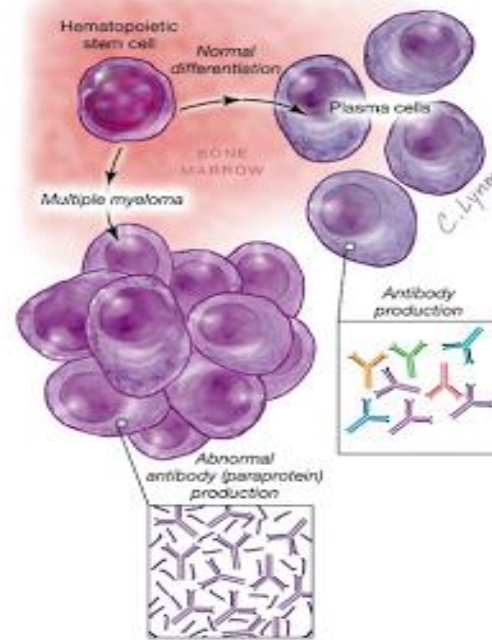
Myeloma cells

M proteins

Ови плазмоцити појачано **секретују моноклонска антитела** која се детектују или у серуму или у урину, или и у оба.

Клиничке манифестације -рекурентне инфекције, инсуфицијенција бубрега, патолошке фрактуре или болови у костима, или анемија

Дијагноза...



Парапротеини у серуму оболелих од мултиплог мијелома су обично IgA, IgG или слободни моноклонски лаки ланци. Слободни моноклонски лаки ланци, ако се нађу у урину познати су као **Бенс-Џонсови протеини**.

У костној сржи оболелих обично су присутни **абнормални плазмоцити у вишку**.

На рендгенграфији се уочавају **мијеломски депозити**.

Болести жлезда са унутрашњим лучењем

Етиологија и имунопатогенеза:

Graves'-ове болести

Hashimoto-вог тиреоидитиса

Diabetes melitus-а типа 1

Имунска основа болести штитне жлезде

- Функционални поремећаји ендокриних жлезда настају услед њихове повећане активности, што резултира прекомерном производњом хормона, или услед атрофије ендокриних жлезда, што узрокује одсуство производње релевантних хормона.
- Аутоимунске реакције могу бити усмерене против ендокриних ћелија, њихових рецептора, хормона или рецептора на циљним ћелијама.

Механизми аутоимуности код обољења штитасте жлезде...

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

Обично је више механизма укључено у настанак обољења.

Т лимфоцити (CD4⁺ и CD8⁺ Т лимфоцити) су одговорни за деструкцију жлезданог ткива.

Антитела делују тако да ометају физиолошку функцију жлезде и могу бити стимулишућа или неутралишућа.

Тироидни антигени: TSH рецептор, тироглобулин, тироидна пероксидаза (тироидни микрозомални антигени), симпортер Na^+ и I^- (одговоран за преузимање јода у тироидним ћелијама), површински и други цитоплазматски тироидни антигени.

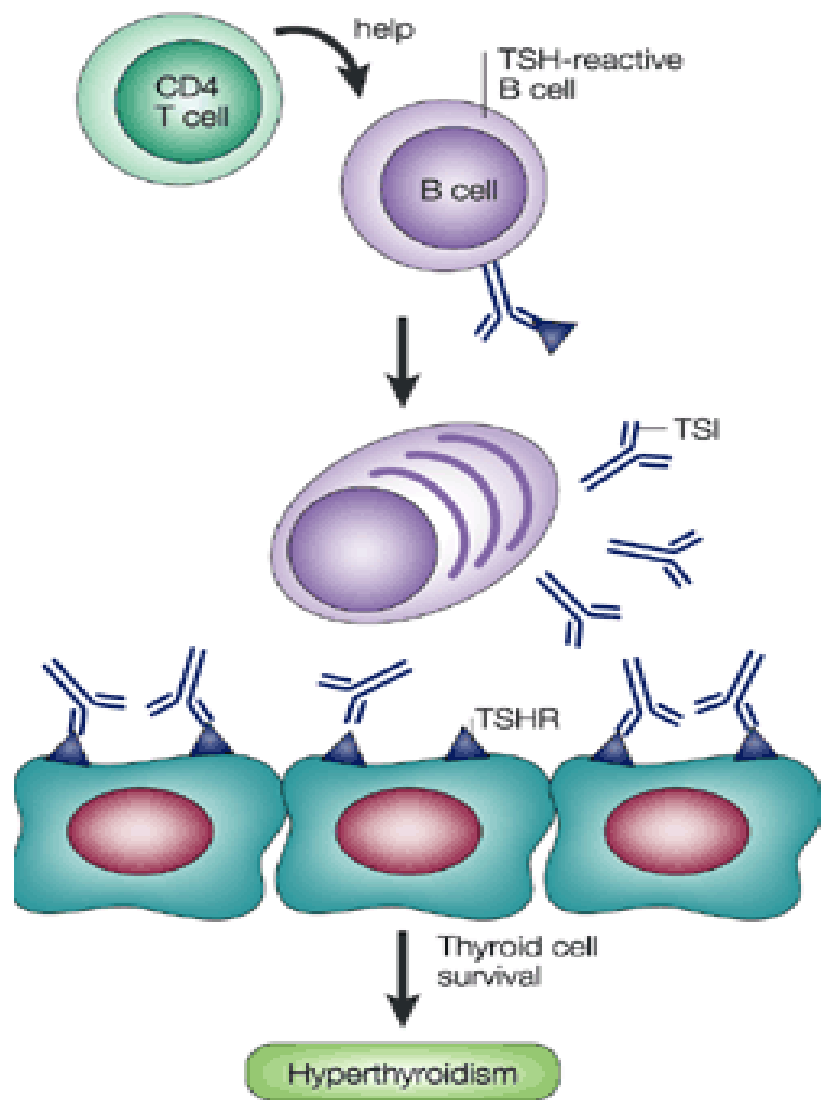
Клиничке манифестације	Антитела усмерена на тироидну пероксидазу
<i>Тиреотоксикозе</i>	
<i>Graves</i> -ова болест	Позитиван (низак титар)
"Врући" чворићи	Негативан
<i>Гушавост(струма)</i>	
<i>Hashimoto</i> -ов тиреоидитис	Позитиван (висок титар)
Једноставна струма	Негативан
<i>De Quervain's thyroiditis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

Graves-ова болест

.... аутоимунско обољење које карактерише присуство аутоантитела специфичних за TSH рецептор. Ова антитела стимулишу активност тиреоидне жлезде тзв.
стимулишућа антитела

Генетски фактори - HLA-DR3 и полиморфизам гена за CTLA-4

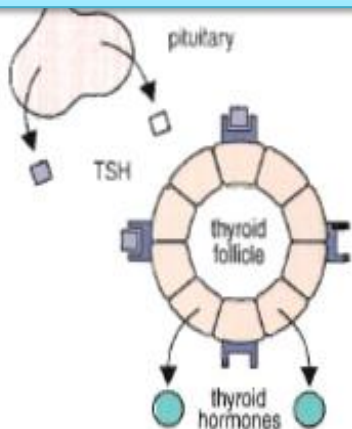
b Graves' disease



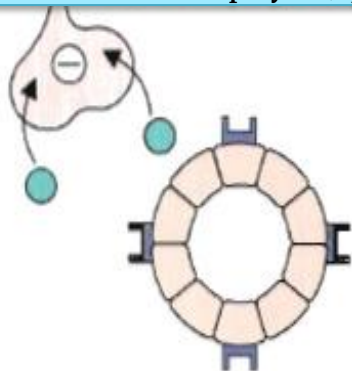
.... У *Graves*-вој болести, Th лимфоцити постају сензибилисани на антигене у штитастој жлезди и стимулишу B лимфоците да секретију антитела.

Ова антитела су усмерена на TSH рецептор на површини тиреоидних ћелија што резултира повећаним растом и функцијом штитасте жлезде.

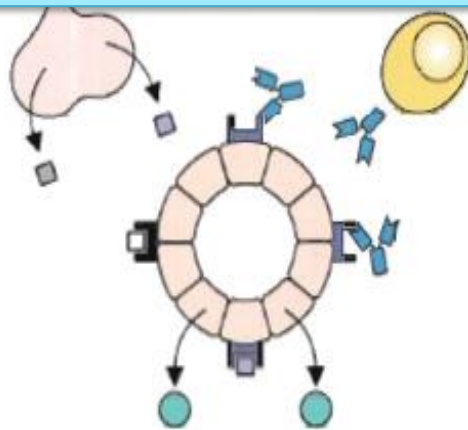
Хипофиза секретује TSH који делује на штитасту жлезду (стимулише ослобађање тироид. хормона



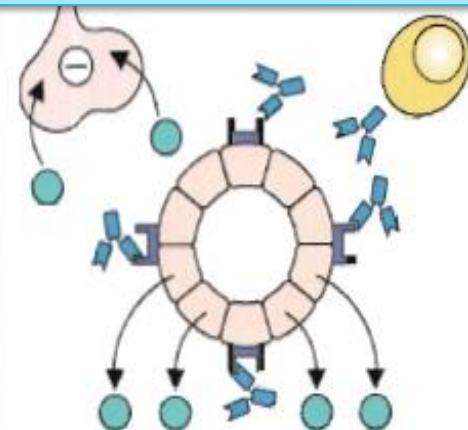
Тироид. хормони делују на хипоталамус због чега се у хипофизи зауставља продукција TSH. Последица тога је супресија даље синтезе тироид. хормона (feedback регулација)



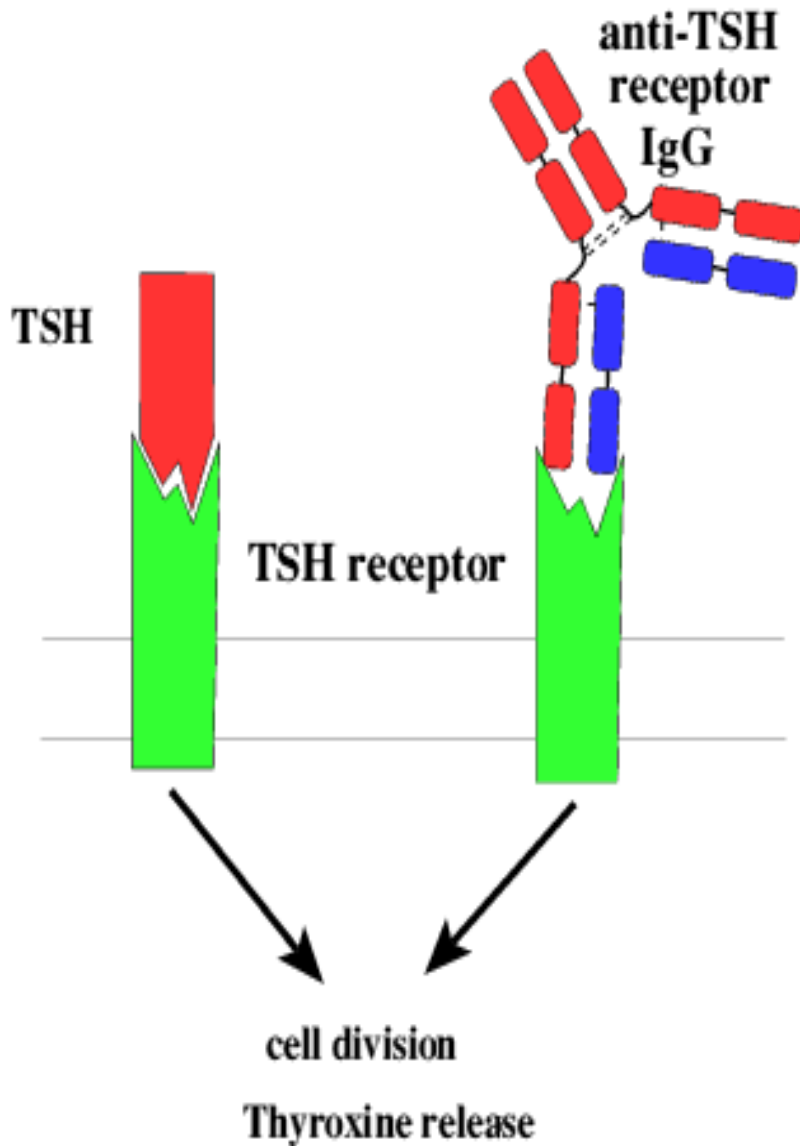
Аутореактив. В Лу секретују At против TSH што стимулише продукцију тироид. хормона



Тироид. хормони заустављају продукцију TSH али немају утицај на синтезу At која и даље стимулише прекомерну продукцију тироид. хормона



... *Feedback* регулација продукције тироидних хормона је поремећена код *Graves* -ове болести

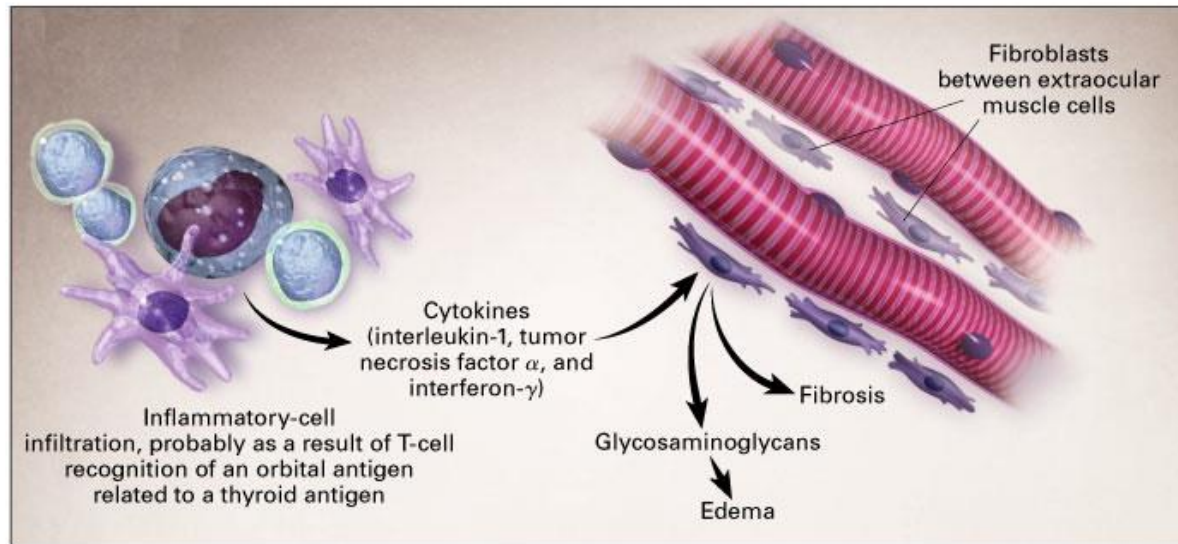


Антитела специфична за TSH рецептор су поткласе IgG1 и њихова мета је **мотив који садржи понављајући леуцин** на amino крају екстрацелуларног домена TSH рецептора.

Ова аутоантитела активирају интрацелуларне G протеине који затим **покрећу транскрипцију** гена као што су **гени за TPO и тиреоглобулин** што за последицу има хиперплазију тироцита и повећану синтезу тиреоидних хормона.

Антитела специфична за TSH рецептор могу бити и **бломирајућа** која спречавају активацију рецептора што резултира хипотироидизмом

Graves-ова офталмопатија



Специфична антитела се везују за TSH рецептор или за неке друге рецепторе на ретроорбиталним фибробластима што индукује њихову активацију. Активирани фибробласти секретују цитокине и хемокине којима привлаче лимфоците и друге инфламацијске ћелије. Под утицајем цитокина, фибробласти почињу да пролиферишу и да у великој мери секретују гликозоамногликан (акумулира у екстраокуларним мишићима).

“Малигни егзофталмус” – компресија оптичког нерва

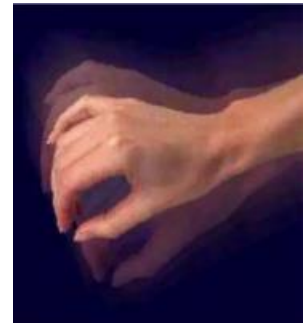
Претибијални микседем -јасно ограничено, поткожно задебљање на антеролатералној страни ноге. Оток је на притисак тврд, а кожа је сјајна и црвенкасто смеђа.

Патогенеза овог микседема је непозната, мада као и код очног обољења који настаје услед дисфункције тироидеје, аберантна експресија TSH рецептора је присутна у захваћеном ткиву.



Клинички симптоми

- Губитак тежине са повећаним апетитом
- Палпитације
- Нетолеранција на топлоту
- Дрхтање руку, црвени дланови
- Офталмопатија је могућа у 5-10%
- Могућ је губитак косе
- Агитација (емоционални поремећаји)



Дијагноза



- Медицински преглед
- Лабораторијски тест: Комплетна крвна слика, процена глукозе у крви наташте и после јела, преглед урина, рендген грудног коша укључујући врат, индиректна ларингоскопија
- Серум: Високе вредности слободног Т3 и Т4
- Антитела на штитну жлезду су повишена
- Ултразвук штитне жлезде
- Сцинтиграфија са 99-Тц или 123-И може показати дистрибуцију функционалног ткива жлезде.

Лечење

- Антитироидни лекови: пропилтиоурацил, метимазол
- Радиоактивни јод
- Хируршко лечење



ANTITHYROID DRUGS



RAI



SURGERY

Hashimoto-ов тиреоидитис

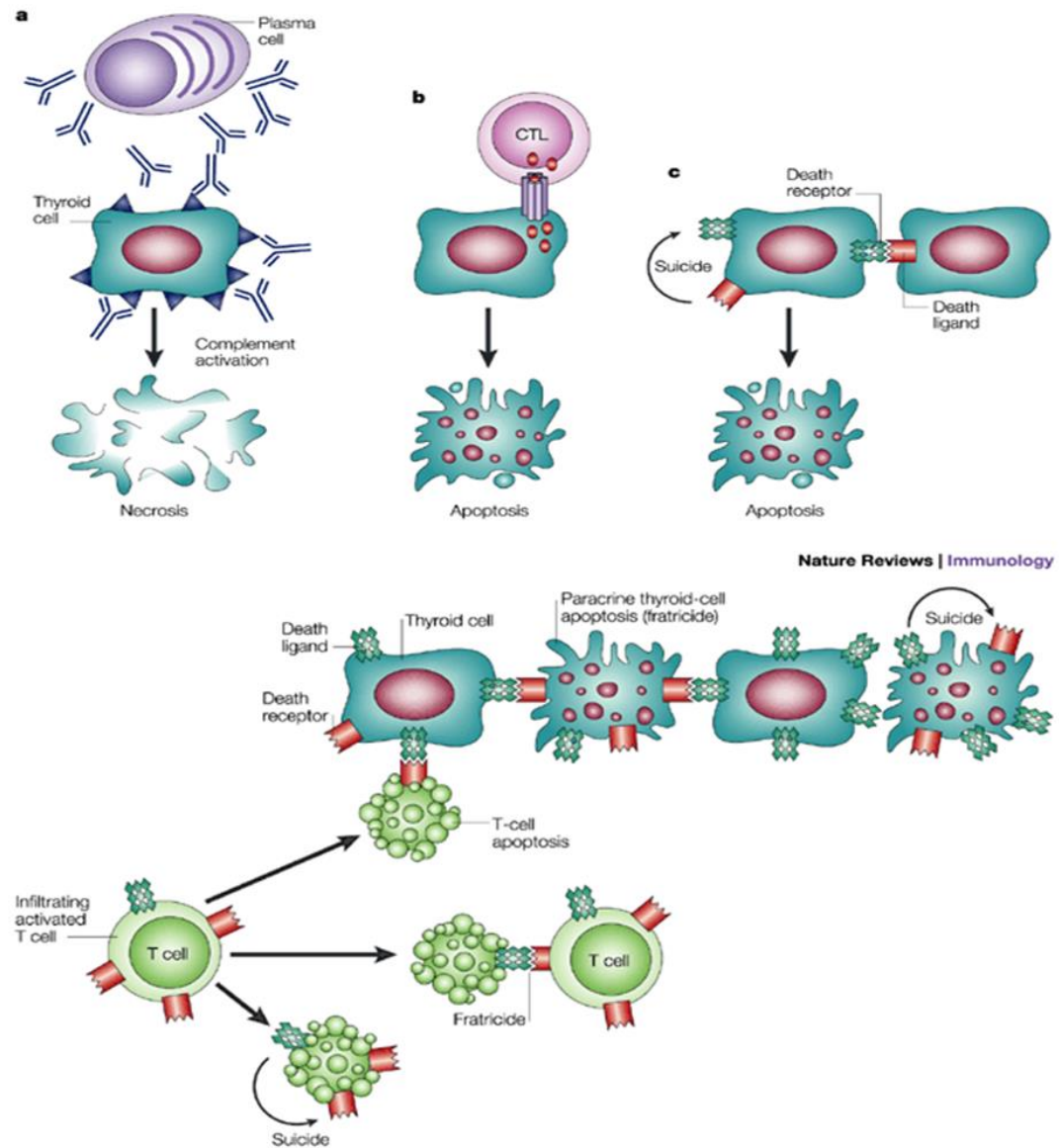
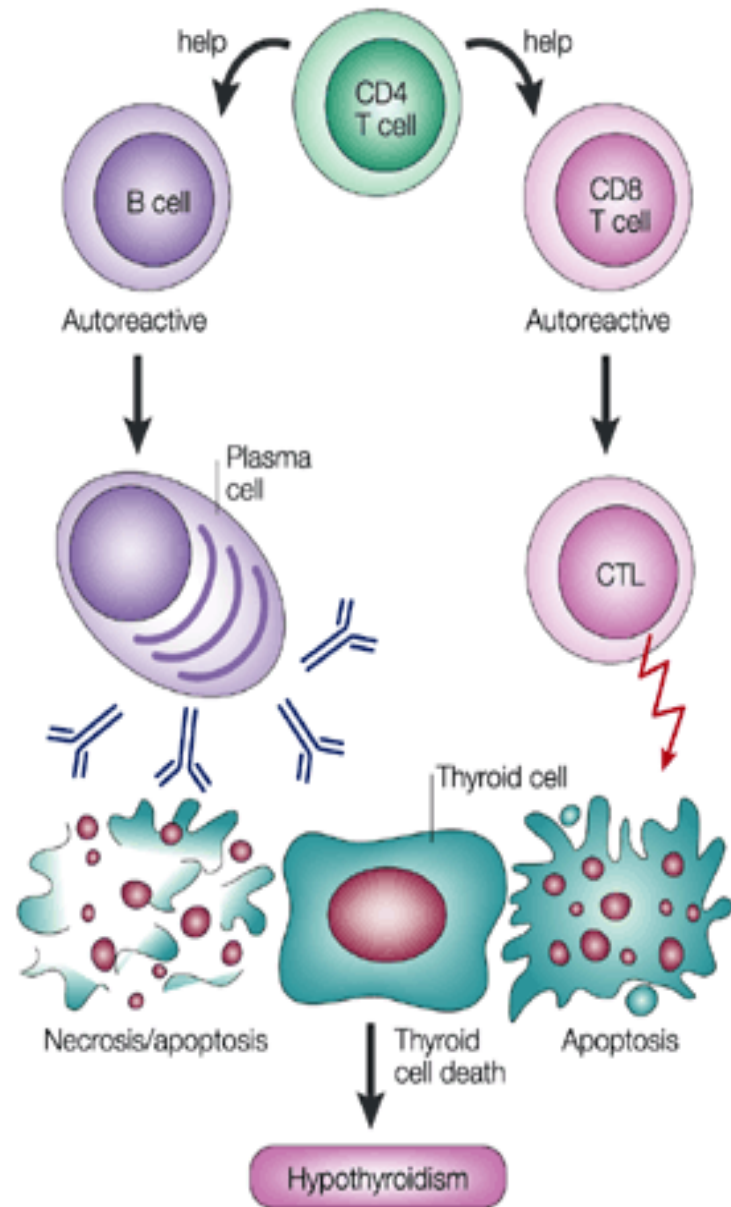
Hashimoto-ов тиреоидитис је **хронично запаљење** штитасте жлезде и чест је узрок **хипотиреоидизма** и **струме**

Најчешће се јавља код жена

Удружено је са другим орган-специфичним аутоимунским обољењима.

Главна компликација је прогресивни хипотиреоидизам.

a Hashimoto's thyroiditis



Nature Reviews | Immunology

Nature Reviews | Immunology

У диференцијалну дијагнозу *Hashimoto*-овог тиреоидитиса су укључени **једноставна струма** и **субакутни (*De Quervain's*) тиреоидитис**

De Quervain's тиреоидитис - је **грануломатозно запаљење** штитасте жлезде изазвано вирусима (*mumps, coxacki, influenza, adenovirusi* и *echovirusi*). Иницијално се дешава деструкција фоликула уз ослобађање тиреоглобулина, Т3 и Т4 што за последицу има хипертироксинемију.

Око 70% оболелих од субакутног тиреоидитиса има HLA- B35 алел што указује на то да је склоност ка обољевању делимично регулисана MHC генима.

Дијагноза

Биохемијска слика: Низак ниво укупног T4 или слободног T4 у присуству повишеног нивоа TSH потврђује дијагнозу примарног хипотиреозе.

Присуство антитела на тироидну пероксидазу и анти-тиреоглобулинских антитела. Међутим, 10% пацијената може бити негативно на антитела.

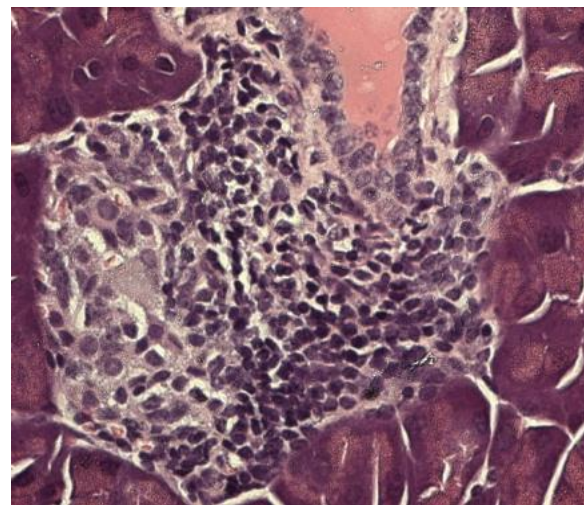
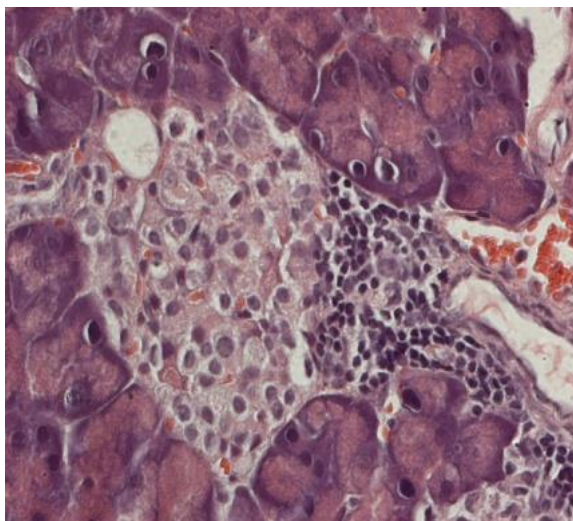
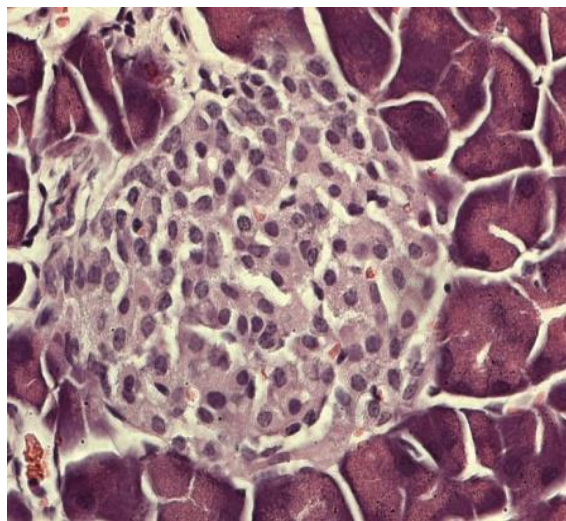
Ултразвук штитасте жлезде процењује величину штитасте жлезде, ехотекстуру и да ли су присутни тироидни чворови; међутим, то обично није неопходно за дијагнозу стања код већине.

Diabetes melitus

- **Инсулин-зависни *Diabetes melitus* (IDDM, *Insulin-Dependent Diabetes Melitus*, или 1. тип дијабетеса)**
- **Инсулин-независни *Diabetes melitus* (NIDDM, *Non-Insulin-Dependent Diabetes Melitus*, или 2. тип дијабетеса).**

Карактеристике	1. тип	2. тип
Преваленца	1:3000	3:100
Старост	Обично <30 год.	Обично >40 год.
Ток болести	Акутан	Подмукао
Удруженост са аутоимунским обољењима	Да	Не
Антитела усмерена на ћелије острваца	Да	Не
Друга аутоантитела	Понекад	Не
Проценат случајева <i>Diabetes melitus</i> -а	10-20%	80-90%
Удруженост са МНС генима	DR3 и DR4	Не

- ✓ IDDM је орган-специфично аутоимунско обољење
- ✓ Продукција инсулина изостаје услед специфичног имунског одговора и деструкције β -ћелија
- ✓ Лангерхансова острвца су интензивно инфилтрисана (активираним $CD4^+$ и $CD8^+$ Т лимфоцитима, као и макрофагима), Редукован је број β -ћелија и релативно је оскудан број α -ћелија које продукују глукагон.

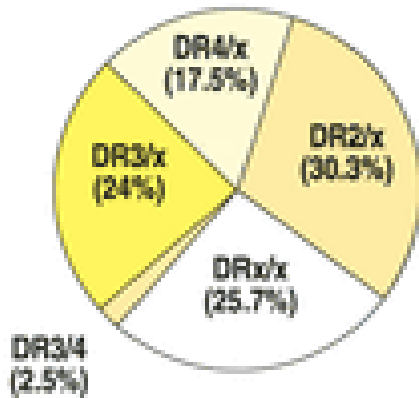


Anti-islet cell antibodies (ICA) – усмерена како на GAD тако и на друге цитоплазматске антигене ћелија острваца. Ова антитела (IgG2 и/или IgG4) се могу детектовати месецима и годинама пре појаве клиничких симптома.

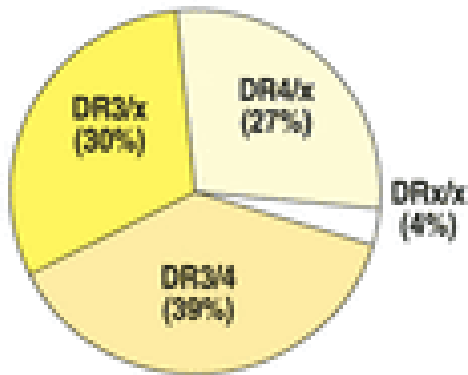
Сматра се да цитотоксички Т лимфоцити убијају β -ћелије, док аутоантитела у томе играју минималну улогу

Етиологија...

Здрава контрола



Оболели од дијабетеса



Генетски фактори - Око 95% оболелих од дијабетеса у северној Европи поседују HLA-DR3 и – DR4 и око 40% белаца оболелих од IDDM типа 1 су DR3/DR4 хетерозиготи.

Ови алели су удружени са HLA-DQ варијантама алела (аминокиселина на позицији 57 на HLA-DQ β ланцу). Аминокиселина на позицији 57 у HLA-DQ β ланцу је смештена у активном месту (жлебу) II класе МНС молекула и потенцијално може да утиче на везивање критичног аутопептида.

У малом броју случајева, дијабетес може бити у вези са специфичним **вирусним инфекцијама**, а нарочито са оним вирусима (**мумпс и коксаки**) за које се зна да показују тропизам за панкреас.

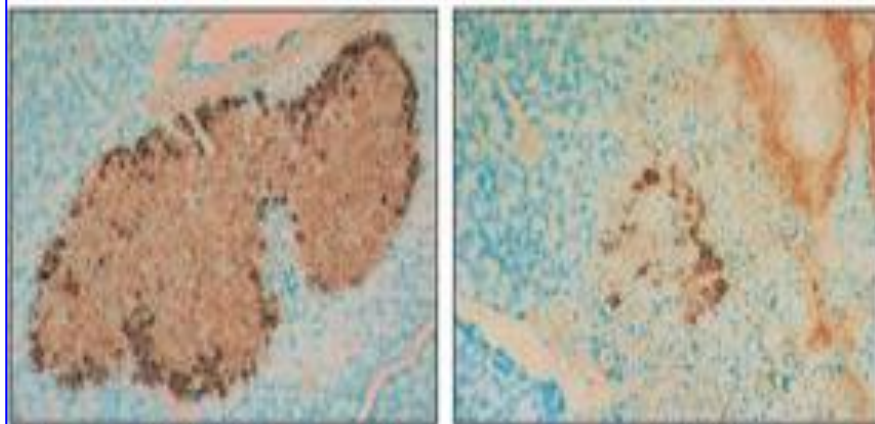
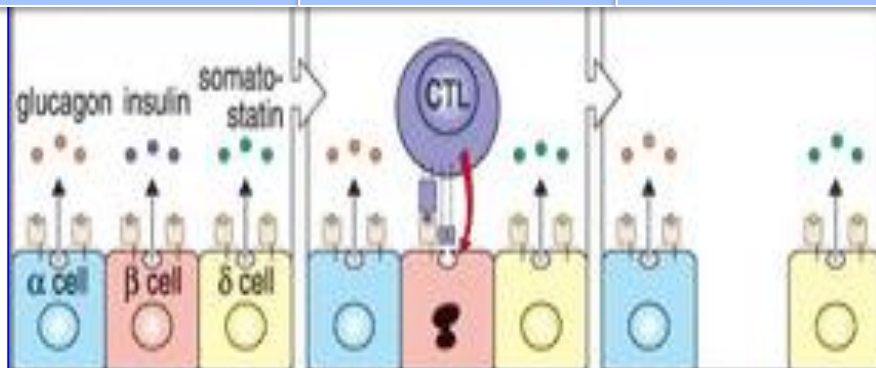
Инфекција која је недвосмислено у вези са 1. типом дијабетеса је **конгенитална рубела**, која је данас веома ретка.

Патогенеза...

Лангерханс. острвца садрже неколико врста ћелија која секретују различ. hormone. Свака ћелија исказује различ. ткивно-специфичне протеине

У IDDM ефекторски Т_H1 препознају пептидне фрагменте протеина специфичних за β -ћелије и убијају ове ћелије

Глукагон и соматостатин се још увек продукују у α - и δ -ћелијама, али не и инсулин



Т- ћелијски имунски одговор заузима **централно место** у патогенези дијабетеса и одговоран је за деструкцију ћелија панкреасних острваца.

Хистолошки знак дијабетеса је инфилтрација панкреасних острваца мононуклеарним ћелијама –**insulitis**.

Доминантне ћелије у овом инфилтрату су Т лимфоцити а нарочито активирани CD8⁺ Т лимфоцити који су укључени у активну секрецију цитокина.

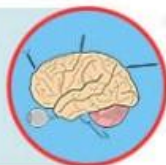
Клинички знаци

- Полиурија
- Полифагија
- Умор и слабост
- Грчеви у мишићима
- Поремећаји вида
- Периферне неуропатије
- Гастроинтестинални поремећаји

Komplikacije dijabetesa

Velika oštećenja krvnih žila:

MOZGA
moždani udar



SRCA
ishemična bolest srca,
infarkt miokarda



NOGU
gangrena i amputacija



Lezije malih krvnih žila:

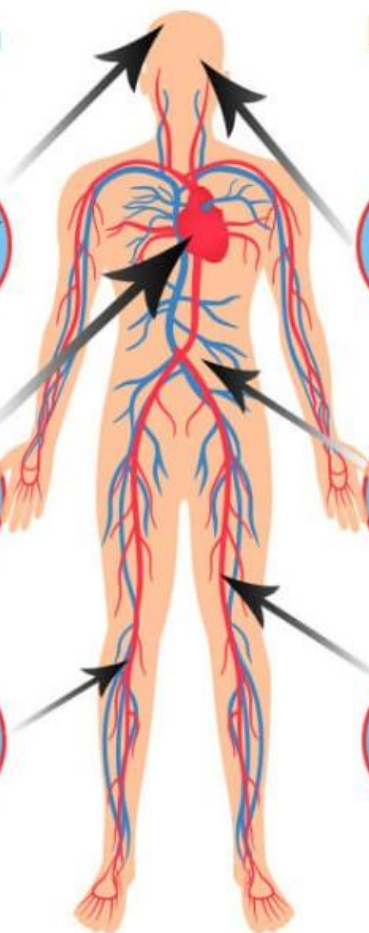
OČIJU
gubitak vida



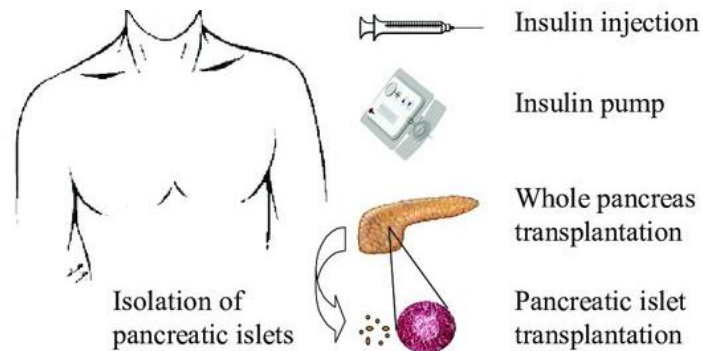
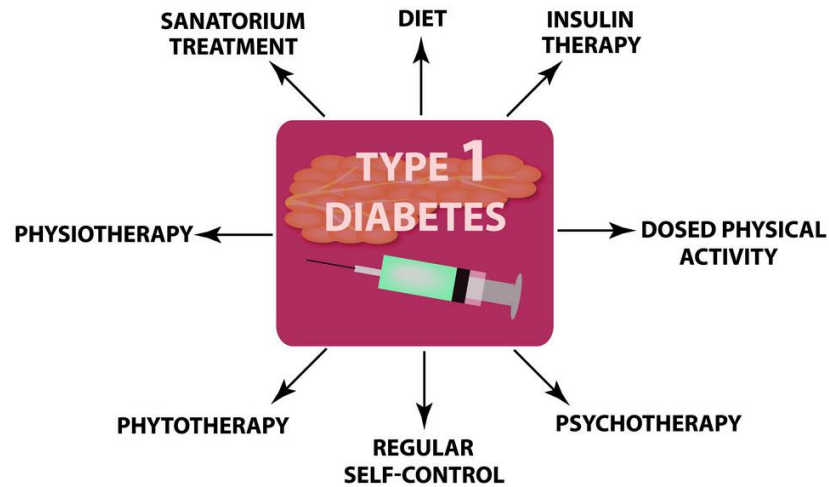
BUBREGA
dijabetička nefropatija, potreba za
hemodijalizom



NERVA
dijabetička neuropatija



TREATMENT OF TYPE 1 DIABETES



Клинички случај 1

- 31-годишња жена са шестомесечном историјом тремора, палпитација, нетолеранције на топлоту, вртоглавице и губитка тежине од 6 кг
- Њен лекар примарне здравствене заштите пријавио је следеће резултате: TSH < 0,05 mU/l, слободни T4 29,2 pmol/l.
- Кратка историја пацијента указује на симптоме хипертиреозе.

Анамнестички подаци

- Симптоми које је пацијент пријавио укључују *повремено лупање срца, прекомерно знојење и повећана раздражљивост са кратким распоном пажње*. Такође је изгубила 6 кг за 6 месеци упркос добром апетиту.
- Заиста, ова пацијенткиња је признала да је њен отац *приметио је да јој очи изгледају истакнутије, али је порицала да има бол или осећај присуства песка у очима*.
- *Нема претходних поремећаја штитасте жлезде* или друге повезане аутоимунске болести.
- *Непушач* (Историја пушења је важна јер је Грејвсова офталмопатија чешћа међу пушачима. Такође је показано да пушачи слабо реагују на лечење у поређењу са непушачима)
- Има двоје здраве деце од 6 и 11 година
- Њена мајка има хипотиреозу, а њена прабака је патила од хипертиреозе и пернициозне анемије
- Њени тренутни лекови укључују лекове за контрацепцију и окситетрациклин за лечење акни

да поновимо






Клинички знаци

- Губитак тежине са повећаним апетитом
- Палпитације
- Нетолеранција на топлоту
- Дрхтање руку, црвени дланови
- Офталмопатија је могућа у 5-10%
- Могућ је губитак косе
- Агитација (емоционални поремећаји)



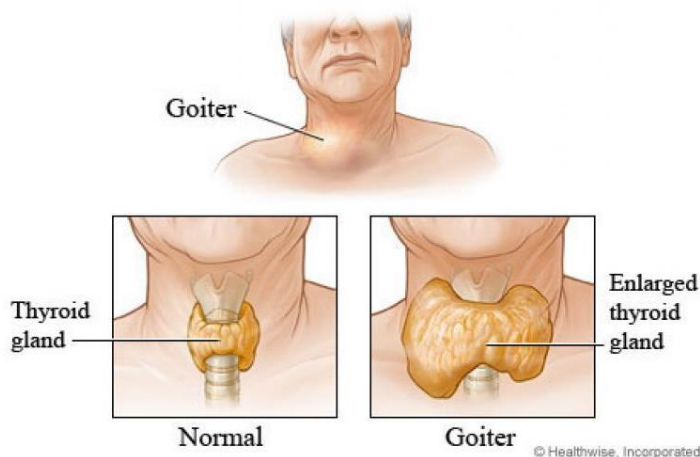
Symptoms of Graves' Disease

Graves' disease is the most common cause of hyperthyroidism, which causes the following symptoms:

 Rapid heartbeat (palpitations).	 Increased appetite.	 Weight loss.
 Feeling shaky and/or nervous.	 Diarrhea and/or more frequent bowel movements.	

Медицински преглед

- Физички преглед је открио дифузно увећање струме удружено са модрицама, палмарним еритемом и тремором у обе руке.
- Притисак 130/70; пулс 88/мин - Пулс јој је био уредан, 88 откуцаја у минути, а рефлекси нормални.
- Чинило се да су њене очи проптитичке, без поремећаја кретања или црвенила.
- Све ове карактеристике су у складу са тиреотоксикозом



Дијагноза



- Медицински преглед
- Лабораторијски тест:
 - Комплетна крвна слика, процена глукозе у крви наташте и после јела, преглед урина, рендген врата, индиректна ларингоскопија
- Серум: Високе вредности слободног T3 и T4
- Антитела на штитасту жлезду су повишена
- Ултразвук штитасте жлезде
- Сцинтиграфија са 99-Tc или 123-I може показати дистрибуцију функционалног ткива жлезде.

Статус штитасте жлезде се одређује биохемијским анализама у серуму:

- слободни тироксин (FT4)
- слободни тријодотиронин (FT3)
- концентрација тироидног стимулирајућег хормона (TSH).
- Серумски ниво TSH је веома осетљив тест за тиреотоксикозу. Важно је да у свим случајевима праве примарне хипертиреозе, TSH је потпуно потиснут (тј. $<0,05 \text{ mU/l}$), пошто код неких не-тироидних болести и неколико лекова обично могу довести до ниске, али не потпуно потиснуте концентрације TSH ($0,1\text{--}0,4 \text{ mU/l}$)
- $\text{TSH} < 0,05 \text{ mU/l}$, слободни T4 $29,2 \text{ pmol/l}$.

тријодтиронин (Т3) и тироксин (Т4)

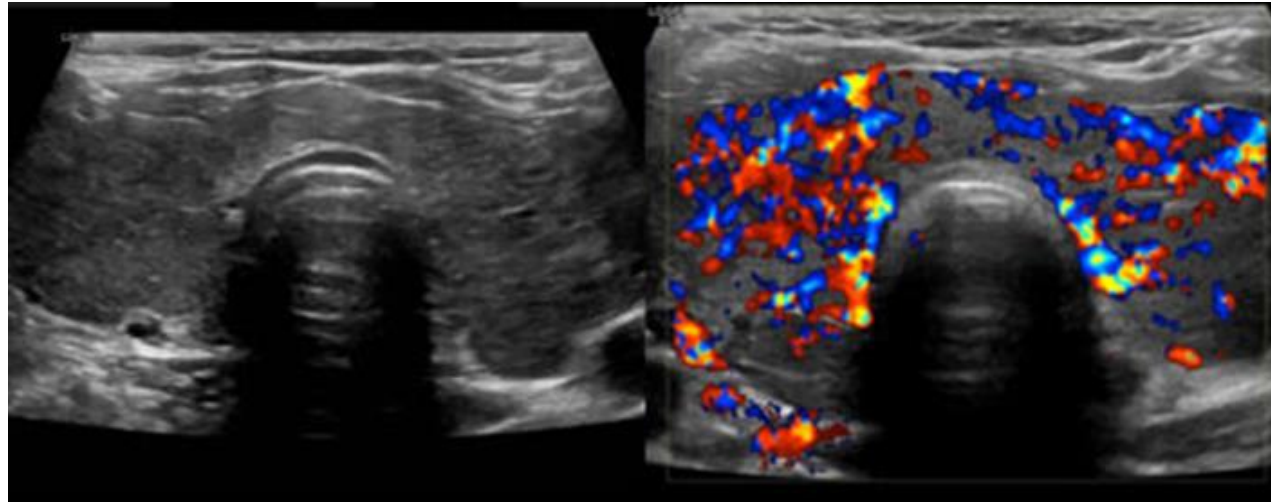
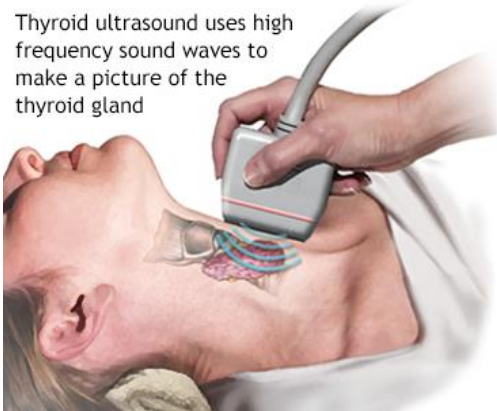
- Серумски FT3 је следећи најосетљивији тест за хипертиреозу, а стање "Т3 тиреотоксикозе" је дефинисано изузетно сниженим TSH са повишеним серумским FT3 али нормалним FT4.
- У развоју хипертиреозе, серумски FT4 је последњи који постаје повишен.
- Однос слободног Т4/слободног Т3 (pmol/l:pmol/l) од 3 или мање типичан је за Гравесов хипертиреоидизам

- Мерење тироидних аутоантитела, као што су анти -TSH и антитело на тироидну пероксидазу (ТПО) неопходно је да би се потврдила дијагноза Грејвсове болести у одсуству очних знакова.
- Анти TSH тест је позитиван код више од 95% пацијената са Грејвсовом болешћу и мерење је посебно корисно код:
 - еутиреоидне особе које имају карактеристике болести ока штитне жлезде
 - да се разликује токсична нодуларна струма од Грејвсове болести,
 - за процену ризика од феталне или неонаталне дисфункције штитасте жлезде код трудница са аутоимунским поремећајима штитасте жлезде.
- ТРО антитела су мање корисна јер се повишени нивои налазе код само 80% пацијената са Грејвсовом болешћу.

Ултразвук штитасте жлезде

Слика у сивој скали са леве стране показује дифузно абнормалну штитасту жлезду; увећану, хетерогену и хипоехогену. Доплер слика са десне стране показује дифузно повећану васкуларност у целој штитастој жлезди. Ова појава се назива 'пакао штитасте жлезде'. Ово су типичне сонографске карактеристике Грејвсове болести.

Thyroid ultrasound uses high frequency sound waves to make a picture of the thyroid gland



Третман

- Антитироидни лекови:
пропилтиоурацил, метимазол
- Радиоактивни јод
- Хируршко лечење



ANTITHYROID DRUGS



RAI



SURGERY

Клинички случај 2

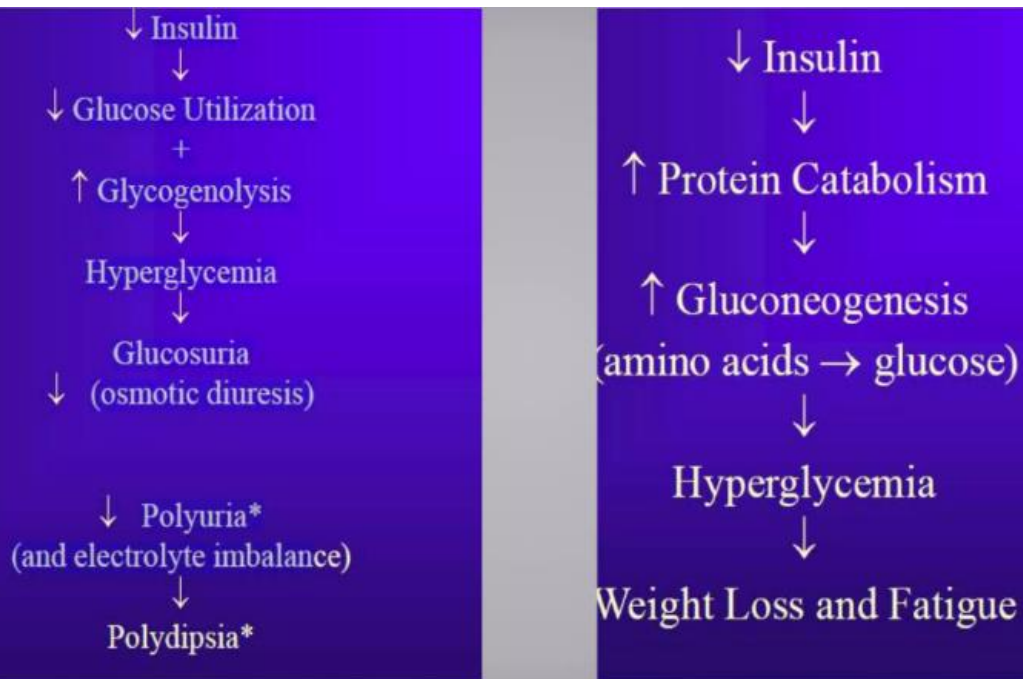
- **Име пацијента:** ЗП
- **Старост:** 8 година
- **пол:** Женско
- **Тежина:** 23 кг

Присутни симптоми

- Прехлада и грозница
- Ниска телесна маса
- Повећана учесталост мокрења
- Мучнина, повраћање
- Осећај прекомерне глади и жеђи
- Осећај умора или недостатка енергије

Насумични ниво шећера у крви: 14 mmol/l (3,5-10 mmol/l)

Механизми



ALTERED FAT METABOLISM



Дијагностички тестови

- **Одређивање нивоа глукозе у крви наشته:** Овај тест обезбеђује нивое глукозе у крви у стању гладовања преко ноћи. Узорак крви се узима ујутру, најмање осам сати након последњег оброка пацијента.
- Ниво глукозе у крви наташте већи од 126 mg/dl (7 mmol/l) означава присуство хипергликемије.
- Ниво глукозе у крви наташте између 100 и 125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l) указује на ризик од хипергликемије.
- **Насумично одређивање шећера у крви:** Овај тест се користи за дијагностику пацијената са високим нивоом глукозе у крви, где се узорак крви узима у било које време (насумично) и шаље на анализу.
- Насумични ниво глукозе у крви већи од 200 мг/дЛ (11,1 ммол/Л) указује на то да пацијент пати од хипергликемије.

Дијагностички тестови

- **HbA1c**: Тест хемоглобина A1c (HbA1c) је индекс просечног нивоа глукозе у крви пацијента у последњих 120 дана, пошто је нормалан животни век црвених крвних зрнаца око 110 до 120 дана. Овај тест је широко прихваћен за процену контроле гликемије код особа са дијабетесом типа 1. Конкретно, тест мери проценат шећера у крви везаног за хемоглобин.
- *Ниво HbA1c % већи од 6,5%* указују на присуство хипергликемије (*дијабетес тип 1*).
- *Ниво HbA1c између 5,7% и 6,4%* указују на присуство ризика да се развије *хипергликемија*.

Терапија: инсулин



➤ Inject insulin subcutaneously on alternate site

