

Неуролошке болести.  
Болести коже и ока

# Неуролошке болести

# Мултипла склероза (МС)

- МС је хронична инфламацијска демијелинизациона болест ЦНС-а, посредована Т лимфоцитима.
- Просечна старост при појави првих симптома болести је 28–31 година..
- Манифестује се сензорним, моторним, аутономним и неурокогнитивним поремећајима.

# Мултипла склероза (МС)

Јавља се у 4 клиничка облика:

- са релапсима и ремисијама (РР)
- секундарно прогресивни (СП)
- примарно прогресивни (ПП)

РР и СП су најчешћи облици болести (јављају се у приближно 80%-85% оболелих ), а СП облик се углавном надовезује на РР облик болест.

Релапс се карактерише постепеним почетком фокалног неуролошког испада који се спонтано током времена делимично повлачи

# Етиологија МС

је непозната (мултифакторска)

МС изазивају  
аутореактивни Т лимфоцити који се  
активирају на периферији, улазе у ЦНС и  
индукују инфламацију и оштећење ткива

...развија се у генетски предиспонираних  
особа

...изложених фактору околине

# Докази да су имунски механизми важни за патогенезу МС

- целуларни састав инфилтрата ЦНС-а и цереброспиналне течности
- резултати добијени испитивањем експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса (ЕАЕ)
- код оболелих постоји поремећај функције Т лимфоцита и продукције цитокина.
- којава олигоклоналних IgG трака у ликвору
- позитиван одговор на имуносупресивну терапију

# EAE

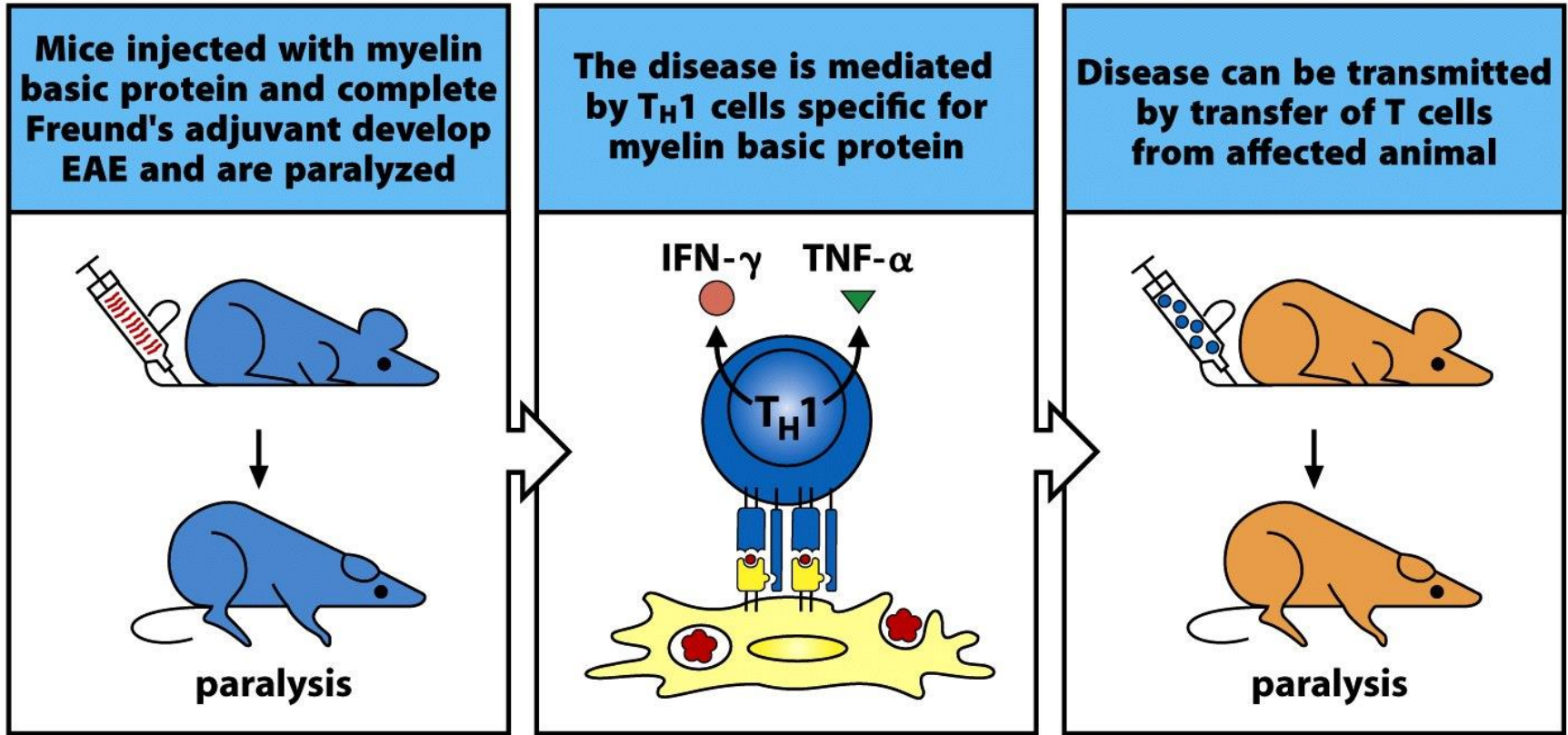


Figure 14-13 part 2 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

- имунизација експерименталних животиња компонентама мијелина у комплетном Фројндовом адјувансу изазива болест посредовану  $CD4^+$  лимфоцитима која је слична мултиплој склерози
- иста болест се у осетљивих наивних животиња развија и након пасивног трансфера енцефалитогених  $CD4^+$  Т ћелија
- не може да се пренесе антителима и само у одређеним случајевима трансфер  $CD8^+$  Т ћелија може да изазове болест

# Етиологија МС: имуногенетска ОСНОВА

- Популационе, породичне и студије близанаца су показале да је ризик за обољевање већи уколико у породици има оболелих
- Повећан ризик за развој МС је повезан са HLA-DR2, HLA-DR15 и HLA-DR4 алелом
- Удруженост HLA I класе са појавом мултипле склерозе је показана за HLA-A3 и –B7 алел, а за HLA-A201 је показано да има протективну улогу



# Етиологија МС: имуногенетска основа nonHLA гени

- Гени који се удружени са DR15 хаплотипом јављају код оболелих од мултипле склерозе су гени за TGF- $\beta$ , CTLA-4, TNF фамилију цитокина, IL-1 рецептор антагонисту и рецептор за естроген.
- Полиморфизам гена за CCR2, IL-10R $\alpha$  и Fas-L може да има протективан утицај;  
а полиморфизам гена за CCR5, IL-10, IL-4 R $\alpha$ , IL-2 R $\beta$ , IFN- $\gamma$ , витамина D и рецептора за естроген указују на ризик од обољевања.

# ЕТИОЛОГИЈА МС: НЕГЕНЕТСКИ ФАКТОРИ

фактор околине:

најмања инциденца болести у појасу екватора, расте идући ка  
половима;

уколико особа мигрира из подручја са високом преваленцом  
МС у подручје ниске преваленце пре 15-16 године живота  
смањује се ризик за појаву болести, међутим уколико се  
миграција догоди касније, ризик се не мења.

Узрок овоме може да буде смањење излагања сунчевим зрацима које зависи од географске ширине што утиче на функцију имунорегулаторних ћелија или на синтезу витамина D. Постоји удруженост полиморфизма гена за рецептор за витамин D и МС у Јапану. Продукција мелатонина зависи од излагања сунцу, мањак сунчевих зрака изазива већу продукцију мелатонина који појачава Th1 имунски одговор.

Гојазност

Дувански дим

Унос натријума

Полни хормони

# МИКРООРГАНИЗМИ КАО ИЗАЗИВАЧИ МС

- релапси често јављају после вирусних инфекција;
- појава МС епидемија у претходно изолованим срединама (Фарска острва) са малом инциденцом болести;
- ЕАЕ: скоро 100% трансгених мишева који експримирају TCR специфичан за енцефалитоген (МВР) развијају ЕАЕ уколико се гаје у нестерилним условима, а ако се гаје у *specific-pathogen-free* условима остају здрави.

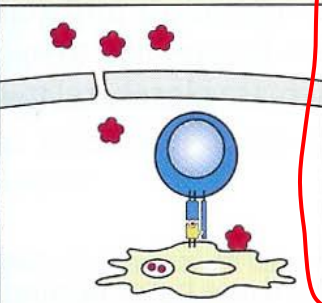
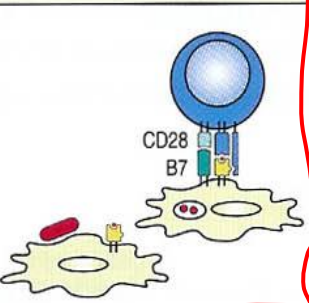
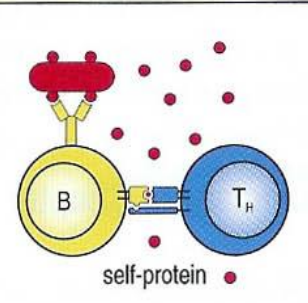
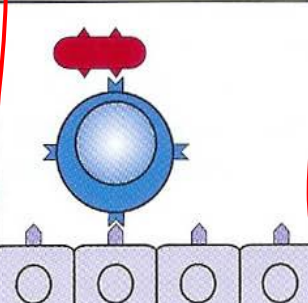
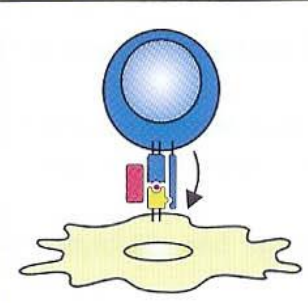
На вирусну етиологију МС могу да укажу

- демиелинизирајуће болести: прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија узрокована JC вирусом; постинфективни енцефалитис и субакутни склерозирајући паненцефалитис узрокован малим богињама, HSV енцефалитис; HIV енцефалопатија.
- експериментални модел демиелинизирајућих болести изазван *Theiler's murine encephalomyelitis virus*-ом (TMEV).

Као највероватнији могући узрочници МС код људи истичу се херпес и ретро-вируси (HNV-6 и EBV) јер дају перзистентне латентне инфекције, показују неуротропизам, убиквитарни су. Као могући бактеријски узрочник МС помиње се хламидија

# МЕХАНИЗМИ КОЈИМА МИКРООРГАНИЗМИ ИЗАЗИВАЈУ МС

- молекулска мимикрија
- *bystander* активација

Mechanism	Disruption of cell or tissue barrier	Infection of antigen-presenting cell	Binding of pathogen to self protein	Molecular mimicry	Superantigen
Effect	Release of sequestered self antigen; activation of nontolerized cells	Induction of co-stimulatory activity on antigen-presenting cells	Pathogen acts as carrier to allow anti-self response	Production of cross-reactive antibodies or T cells	Polyclonal activation of autoreactive T cells
Example	Sympathetic ophthalmia	Effect of adjuvants in induction of EAE	? Interstitial nephritis	Rheumatic fever ? Diabetes ? Multiple sclerosis	? Rheumatoid arthritis
					

# Лезије беле масе - плак

МС се патохистолошки карактерише демијелинизацијом, мултифокалном инфламацијом, реактивном глиозом и оштећењем аксона и олигодендроцита

- Активна лезија: лезија инфилтрисана макрофагима који садрже интрацитоплазматске грануле специфичне за све компоненте мијелинског омотача.
- Инактивна лезија: промена која садржи поља демијелинизације и реминерализације са или без макрофага. Макрофаги не садрже продукте специфичне за све компоненте мијелинског омотача .

# Лезије сиве масе

- Јављају се у виду демијелинизација и губитак олигодендроцита, активација микроглија, трансекције неурона, смрт неурона и смањене броја пресинаптичких завршетака.
- Субпиалне лезије су најчешће.
- Могу да захвате велики проценат површине кортекса и обично се протежу до кортикалног слоја III или IV.
- Кортикалне лезије нису видљиве на конвенционалним МРИ снимцима и захтевају примену посебних контрастних средстава што и објашњава зашто до недавно нису препознате као честа карактеристика МС. У ствари, кортикална демијелинација и атрофија сиве масе су евидентни од најранијих стадијума болести, чак и пре него што се клинички дефинише тачна дијагноза, и настављају да напредују све већом брзином током читавог тока болести.
- Атрофија сиве масе код особа са МС је у снажној корелацији са когнитивним дефицитом и клиничким онеспособљењем.

# Кључне карактеристике патолошких лезија у МС

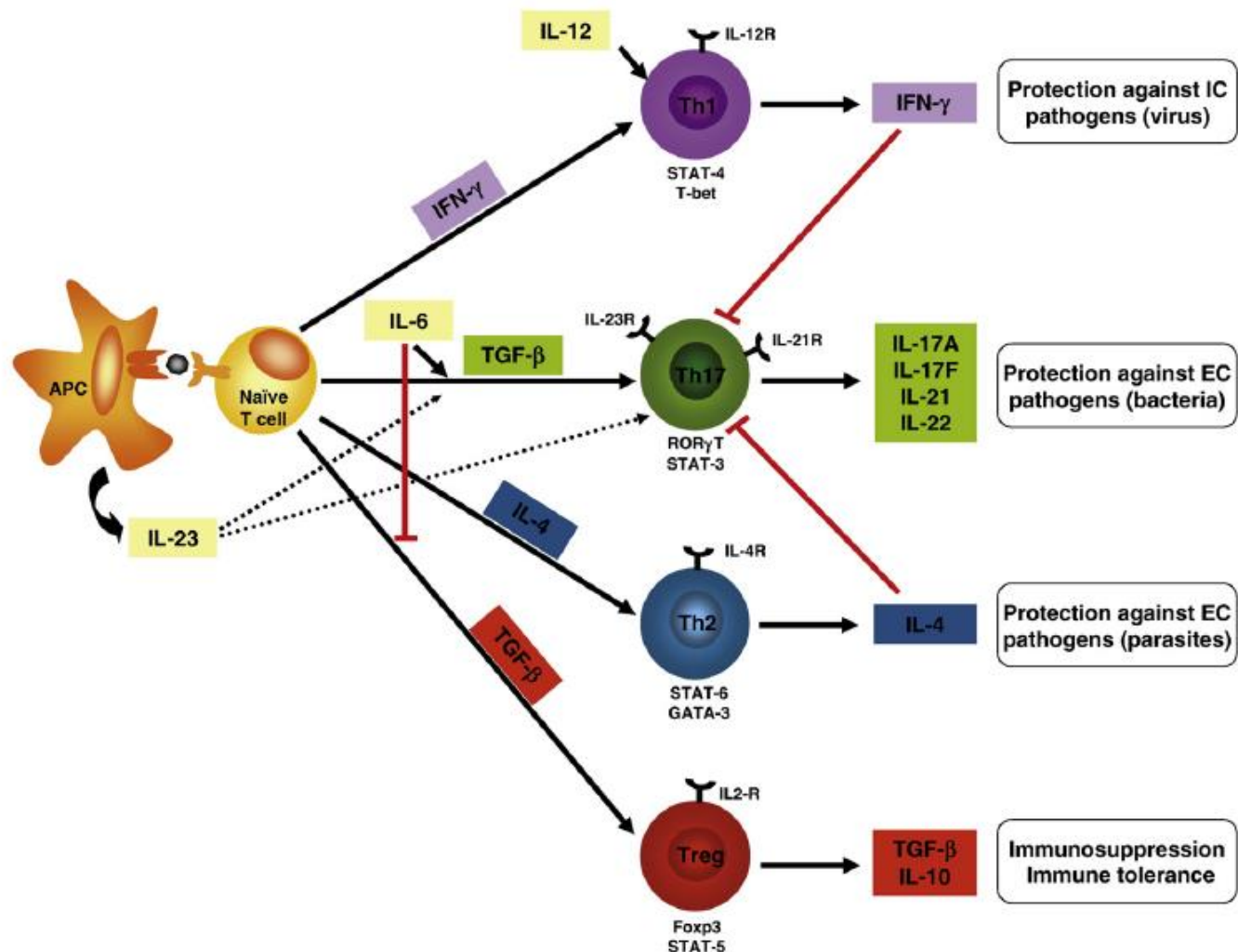
- Патохистолошка карактеристика мултипле склерозе је фокална демијелинизациона лезија, или "плак", са периваскуларном запаљенском инфилтрацијом и фокалним прекидом крвно-мождане баријере.
- Аксонопатија је рана и истакнута карактеристика акутних МС лезија.
- Оштећења централног нервног система укључују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

# Активација аутореактивних Т лимфоцита

- Аутореактивни мијелин специфични Т лимфоцити се налазе у периферној крви и ликвору оболелих од МС у истом проценту као и код здравих али се фенотипски разликују, углавном су меморијски и активирани Т лимфоцити док су код здравих људи присутни наивни.
- Није познат прецизан механизам активације ових ћелија, могуће је да се активирају услед
  - молекулске мимикрије
  - или се активирају у цервикалним лимфним чворовима који конститутивно експримирају антигене мијелина



Активацијом CD4<sup>+</sup> лимфоцита на периферији настају различити субсетови помагачких Т лимфоцита, али су за патогенезу МС важни Th1 и Th17 лимфоцити



# Улога CD8<sup>+</sup> лимфоцита

- CD8<sup>+</sup> лимфоцити су присутни у инфилтратима (често их има више него CD4<sup>+</sup> лимфоцита)
- Постоји клонска експанзија
- Могу да повећавају пермеабилност крвно-мождане баријере
- Пасивни трансфер може да изазове ЕАЕ
- *In vitro* студије указују да могу директно да оштете неуроне

# Улога В лимфоцита

- Анализа В лимфоцита ликвора или из лезија паренхима које се јављају у МС показује клонску пролиферацију
- Постоји перзистентна интратекална синтеза олигоклоналних имуноглобулина
- Могу директно да учествују у демијелнизацији секрецијом антитела која се везују за олигодендроците
- У прогресивним облицима болести се формирају агрегати лимфоцита налик фоликулима који садрже герминативне центре (пролиферација, селекција, сазревање афинитета се дешавају локално у ЦНС-у)
- Антитела која уклањају В лимфоците као што је ритуксимаб (anti-CD20 моноклонско анитело) смањује инфламацију у ЦНС-у и клиничке релапсе

# Дијагностиковање МС

- За постављање дијагнозе неопходно је
  1. јављање типичних симптома дисеминованих у времену и простору у комбинацији са
  2. визуализационим техникама (магнетна резонанца),
  3. прегледом ликвора и
  4. испитивањем евоцираних потенцијала.

# Преглед ликвора

- Лимфоцитна плејоцитоза ( $> 50$  ћел/dl) се налази у акутним егзацербацијама
- Повећан IgG индекс ликвора (70-80% пацијената), јавља се услед интратекалне синтезе, имуноглобулина углавном IgG класе
- Електрофореза ликвора показује типичне дискретне траке имуноглобулина (свака је моноклонска), тзв олигоклоналне траке. Нису присутне у серуму и индикатор су интратекалног хуморалног имунског одговора. 90-95% пацијенат има у ликвору олигоклоналне траке које перзистирају и не мењају се, могу само да се јаве додатне траке. Антигенска специфичност олигоклоналних трака није позната.
- Повећан однос IgG /албумин указује на интратекалну синтезу антитела. Повећан ниво антитела у ликвору настао само као последица нарушавања крвно-мождане баријере увек ће да прати и повећан ниво албумина у ликвору, јер тада и албумини пролазе у ЦНС, а ако постоји интратекална синтеза имуноглобулина овај однос је увек увећан.

# Лекови који мењају ток МС

- Рекомбинантни IFN- $\beta$
- Глатирамер ацетат
- Терифлуномид
- Диметил фумарат
- Финголимод
- Натализумаб
- Алемтузумаб
- Даклизумаб
- Ритуксимаб
- Окрелизумаб

# Миастенија гравис

- Неуромускуларна аутоимунска болест коју карактерише флукутирајућа слабост попречно-пругастих мишића
- Основни поремећај је смањење броја ацетилхолинских (ACh) рецептора на постсинаптичкој мембрани у неуромускуларним синапсама због постојања аутоантитела специфичних за ове рецепторе. Продукција и ослобађање ацетилхолина нису поремећени.
- Нема преноса импулса у неуромускуларној синапси

# Миастенија гравис

## Облици болести

- Генерализована болест
- Окуларне манифестације
- Неонатална миастенија

## Кључне клиничке манифестације миастеније су:

- Променљива мишићна слабост
- Слабост мишића које инервишу кранијални нерви
- Нормални рефлекси и сензација (сензитивни неурони нису укључени)



- Слабост мишића се погоршава после физичке активности а одмором се скоро враћа на нормали
- Ток МГ је варијабилан ремисије су ретко комплетне или сталне
- Инфекције могу да погоршају слабост и могу да изазову тзв кризу
- Криза слабост мишића који учествују у респирацији и гутању што захтева интубацију

# Имунодијагностика МГ

- Анти АСh рецептор антитела се детектују у 80% оболелих од мијастеније гравис
- Анти АСh рецептор антитела класе IgG пролазе кроз плаценту али само 10% деце има неонаталну МГ јер се антитела неутралишу антиидиотипским IgM антителима која се продукују у феталном периоду.

# Налази који указују да је МГ аутоимунска болест

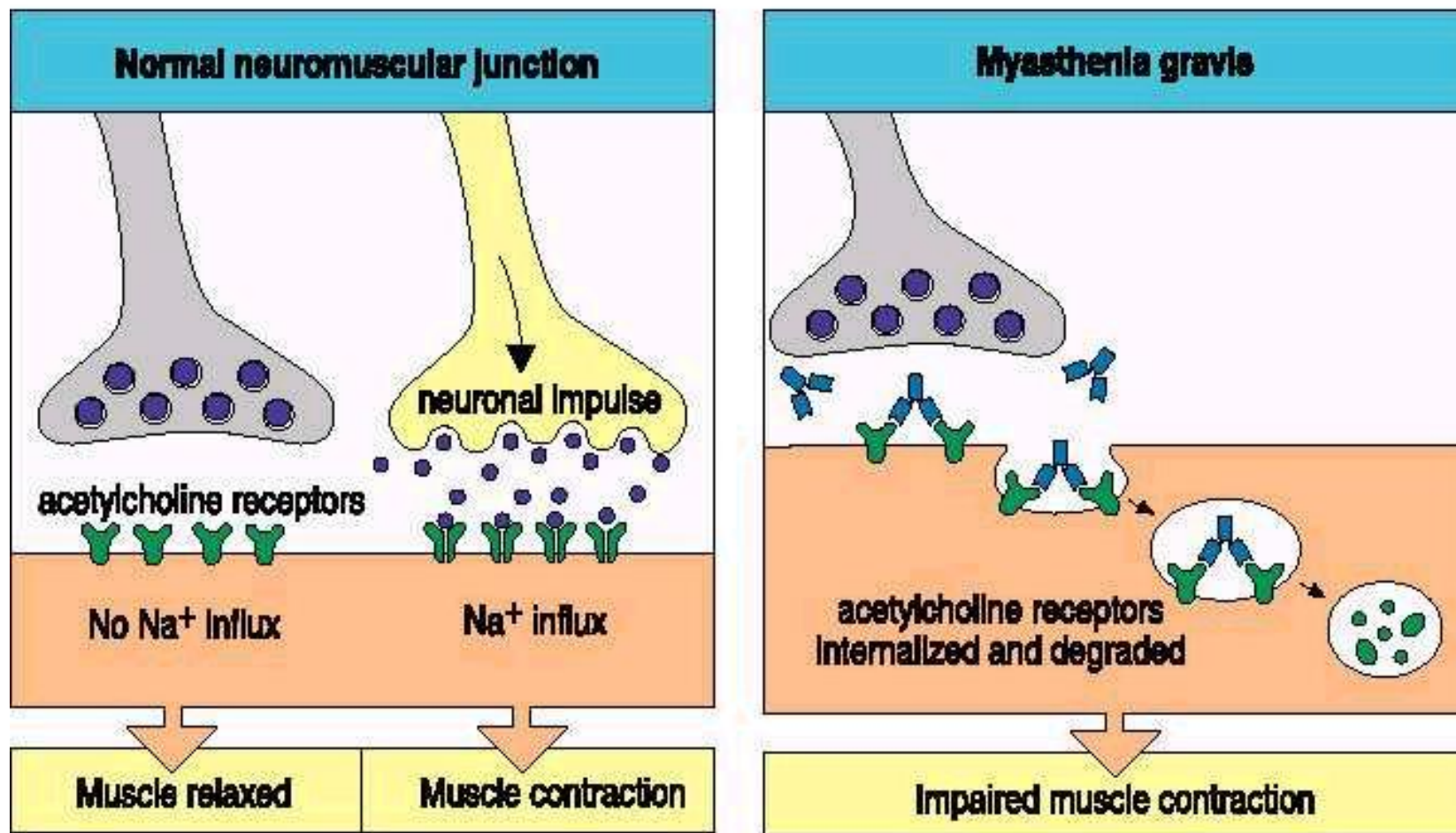
- Антитела специфична за ацетилхолински рецептор се налазе у серуму 85–90% обојелих.
- Новоређенчад чије мајке имају миастенију понекад развијају манифестације болести.
- Имуноглобулин класе G (IgG) и комплемент се таложе на постсинаптичкој мембрани.
- Трансфер IgG из серума оболелог од миастеније у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

# Однос концентрације антитела специфичних за ацетилхолински рецептор и тежине болести

- Концентрација антитела специфичних за ацетилхолинске рецепторе и тежине болести и нису у корелацији
- Отприлике 10–15% пацијената са клиничком сликом мијастеније нема антитела специфична за ацетилхолински рецептор, али је откривено да могу да имају антитела на
  - *muscle specific tyrosine kinase* (MuSK)
  - *lipoprotein-related protein 4* (LRP4)
  - Рианодина
  - Рапсин
  - агрин

# Миастенија гравис (аутоантитела)

Figure 11.14



# Патогенеза

- Неуромускуларни поремећаји у МГ настају због аутоимунског одговора посредованог специфичним анти-Ach рецептор антителима која смањују број ацетилхолинских рецептора
  - Комплемент посредованом лизом
  - Интеранлизацијом
  - Могуће и неутерализацијом

# Тимус у миастенији гравис

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

## Патолошки налаз

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

## Клинички налаз

- Побољшање након тиммектомије

## Имунски налаз

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

# Етиологија МГ није позната

- Могући узрочник може да буде инфективни агенс
- HLA-A1-B8-DR3 хаплотип је удружен са хиперпластичним тимусом код белаца; HLA-B7-DR2 је удружен са миастенијом која се јавља после 40. године и која је повезана са атрофичним тимусом; а најјача удруженост је показана за алел DRB1\*15:01 и то у норвешкој популацији пацијента са касним почетком миастеније
- МГ може да се јави после терапије пенициламином
- Показано је преклапање епитопа неколико бактерија (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* и *Yersinia enterocolitica*), херпес симплекс вируса и епитопа рецептора за ацетилхолин

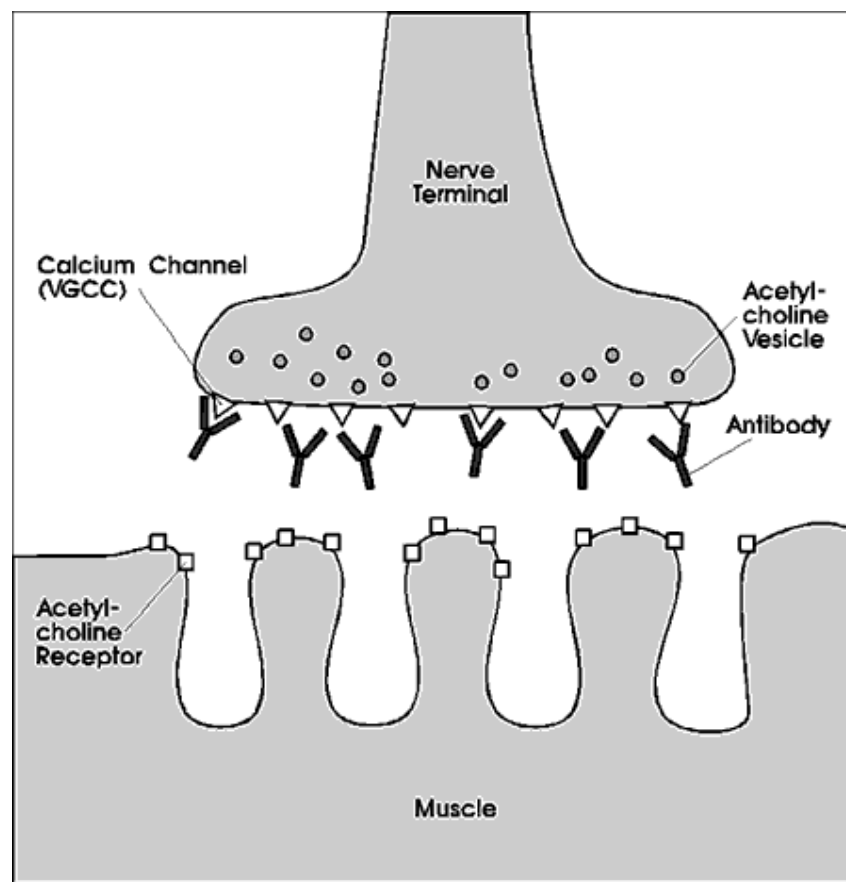


# Лечење МГ

- Антихолинестеразни лекови
- Кортикостероиди
- Тимектомија
- Плазмафереза
- Имуносупресиви
- Интравенски имуноглобулин

# Lambert Eaton-ов синдром

- Пресинаптички поремећај неуромускуларне синапсе који узрокује слабост мишића сличну као у МГ
- Углавном су захваћени проксимални мишићи доњих екстремитета, а птоза и диплопија се јављају у око 70% оболелих



Аутоантитело је специфично за калцијумске канале на крајевима моторних неурона па је поремећено ослобађање ацетилхолина

# Lambert Eaton-ов синдром

- Већина пацијената са овим синдромом има удружено малигно обољење најчешће микроцелуларни карцином плућа
- Дијагноза Lambert-Eaton синдрома може да се јави много раније пре него што тумор може да се детектује
- Терапија подразумева примену имуносупресива и плазмаферезу

# Guillain-Barré синдром

Акутна демијелинизирајућа полинеуропатија коју карактеришу акутна (ако се развија у року од 1 недеље) или субакутна (развија се у року од 4 недеље) узлазна моторичка слабост, благе или умерене сензорне абнормалности, повремена захваћеност кранијалног нерва и мишићни или радикуларни бол.

Тетивни рефлекси су смањени, али могу бити нормални, посебно код форми ГБС у којима су захваћени аксони

# Guillain-Barré синдром

## ПОДТИПОВИ

1. Акутна инфламацијска демиелинизирајућа полинеуропатија (АИДП), која се јавља у 80% случајева (слабост почиње од ногу и шири се до руку, интеркосталних и дијафрагматичних мишића и мишића лица или мишића који покрећу очне јабучице, што узрокује дисфагију и дизартрију, може понекад бити ограничена на један или два екстремитета или на кранијалне живце, постоји ризик за појаву респираторне инсуфицијенције. Аутономна дисфункција се јавља у различитим степенима код до 65% пацијената.
2. Акутна моторна аксонска неуропатија (АМАН), која се манифестује примарним оштећењем аксона узрокованим запаљењем и масивном акутном демиелинизацијом. Ови пацијенти имају фулминантни ток са озбиљном парализом и потпуном електричном неексцитабилношћу моторних нерава већ 3-5 дана од почетка болести. За разлику од АИДП-а, захваћеност кранијалних живаца је ретка, а рефлексии су нормални или појачани, посебно у раној фази болести. Опоравак моторичке функције је променљив; За многе од ових случајева је вероватно одговорна претходна инфекција бактеријом *Campylobacter jejuni* а један број пацијената такође има висок ниво аутоантитела специфичних за ганглиозид ГМ1
3. Акутна моторно-сензорна аксонска неуропатија (АМСАН) слична је АМАН-у, али се у овој форми истовремено јавља и оштећење сензорних аксона, имунопатогенеза је слична АМАН-у, укључујући појаву аутоантитела специфичних за ганглиозид ГМ1 и ГД1а након инфекције бактеријом *Campylobacter jejuni*.
4. Милер Фишер синдром (МФС) карактерише акутна појава офталмоплегије, атаксије, уз очуваност сензорних неурона. У трећине пацијената постоји мишићна слабост са захваћеним фарингеалним, фацијалним, абдоминалним и респираторним мишићима; ретка клиничка презентација синдрома може да буде изолована парализа очног нерва. МФС је варијанта која се разликује од осталих варијанти ГБС по присуству јединственог IgG сепцифичног за GQ1b ганглиозид.
5. Сензорни атаксични ГБС резултат је захватања корена и ганглијских неурона. Неки од ових пацијената имају антитела на GD1b ганглиозид, вероватно чинећи континуум са МФС.
6. Акутна пандисаутономна неуропатија, где је антиген на који је усмерен аутоимунски одговор наизглед у ганглијским неуронима, иако никада није идентификован. Аутономни симптоми, међутим, могу коегзистирати у свим облицима ГБС током акутне, стабилне или чак фазе опоравка.

# Guillain-Barré синдром

Често се јавља после инфекције бактеријом *Campylobacter jejuni*, 10% случајева се јавља после хируршких интервенција

За патогенезу болести је кључна продукција аутоантитела на ганглиозиде периферног нервног ткива.

У ликвору се повећава ниво протеина, нарочито IgG који су углавном олиоклонални

Антитела на ганглиозид GM1b се налазе у око 70% оболелих

# Лечење Guillain-Barré синдрома

## Плазмафереза

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

## Високе дозе интравенских имуноглобулина

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

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

# Хронична инфламацијска периферна неуропатија ХИПН

Најчешћа форма аутоимунске неуропатије са инценцом 9/100 000, али и која се у највећем броју случајева може лечити.

Може се сматрати панданом ГБС-а али у хроничној форми због различитих клиничких, електрофизиолошких, хистолошких и лабораторијских сличности.

Од ГБС-а разликује претежно по темпу развоја симптома, начину еволуције, прогнози и реаговању на стероиде.



# Клиничке карактеристике и варијанте ХИПН

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

# Дијагноза ХИПН

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

- Активирани макрофаги су доминантна популација у ендонеуријуму који замењују цитоплазму Швановић челија, оштећују мијелин и лизују површинске ламеле мијелина.
- Имуноглобулини G (IgG) и IgM који фиксирају комплемент депонују се у мијелинском омотачу.
- У серуму оболелих могу да се детектују IgG специфична за гликолипиде LM1, GM1, or GD1b и за P0 протеин мијелина тежине 28 килодалтона.
- У Швановим ћелијама и макрофагима повећана је експресија костимулаторних молекула
- IgG из серума оболелих може да изазове блокаду проводљивости када се убризга у нерве пацова.
- До 25% оболелих има антитела специфична за антигене у Ранвиеровим чворовима; код 10% њих показано је да се ова антитела су везују за неурофасцин-155 и изазивају блокаду проводљивости.

# Имунопатогенеза ХИПН

- Активиране Т ћелије, макрофаги, комплемент и аутоантитела заједнички оштећују антигене периферних нерава, али до сада нису идентификовани фактори који покрећу реакцију.
- Преовлађујуће мононуклеарне ћелије у инфилтратима су макрофаги који су главне ефекторске ћелије у процесу демиелинизацијом, продиру у базалну мембрану Шванових ћелија, нарушавају организацију цитоплазме и цепају мијелинске ламеле, што изазива фокалну лизе мијелинске овојнице.
- У ликвору и серуму оболелих се детектују повећане вредности солубилних адхезивних молекула, хемокина, цитокина и металопротеиназа који олакшавају трансмиграцију имунских ћелија кроз крвно-мождану баријеру.
- Хуморални одговор вероваттно играју доминантну улогу, а највероватнији циљни антигени су неурофасцин-155 и contacting/Caspr 1 (CNTN1); антитела IgG4 класе специфична за ове молекуле се откривају код најмање 10% пацијената.

# Лечење ХИПН

- **Преднизон**

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

- **Интравенски имуноглобулини**

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

- **Плазмафереза**

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

# Булозне дермопатије – пемфигус (*Pemphigus*)

Група аутоимунских болести које захватају кожу,  
а које карактерише појава интраепидермалних  
пликова у кожи и слузокожи се означава као  
пемфигус.

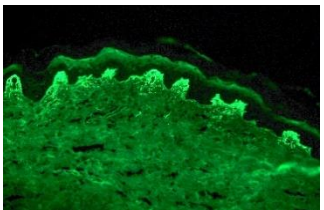
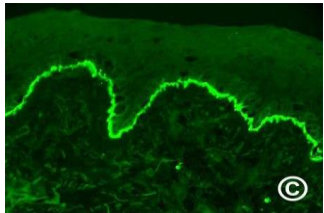
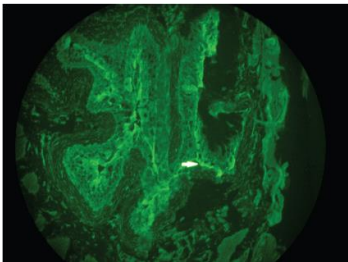
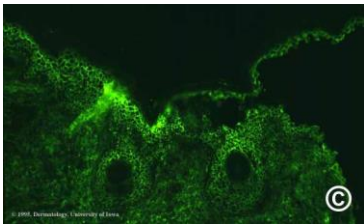
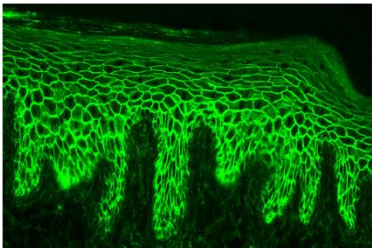
Описане су четири различите форме пемфигуса:  
пемфигус вулгарис (ПВ), пемфигус фолиацеус  
(ПФ), паранеопластични пемфигус и  
имуноглобулин А (IgA) пемфигус.

# Патогенеза пемфигуса

- Антигени на које се развија имунски одговор у пемфигусу су компоненте дезмозома, структуре укључене у адхезију кератиноцита
- Фактори који покрећу аутоимунски одговор и продукцију ових аутоантитела нису познати.
- Показана је повећана учесталост HLA DR4 и HLA DR14 у популацији оболелих од ПВ. У популацији оболелих од ПФ већа је учесталост HLA DR4, DR14 и DR1.
- Јасно је да су аутоантитела укључена у патогенезу болести али механизам којим она изазивају акантолизу није познат.
- Компоненте комплемента (C3, C1) често су присутне у лезијама, али IgG могу да везују кератиноците и самостално индукују прекид адхезије међу ћелијама. Везивање антитела може да покрене и интраћелијску сигнализацију која за последицу има акантолизу.

Имунопатологија булозних дерматоза

Болест	Директна IF (кожа)	Индиректна IF (серум)	антиген(и)
<i>Pemphigus vulgaris</i>	IgG на површини кератиноцита	IgG који се везује за површину нормалних ћелија сквамозног епитела	Dsg3, Dsg1+/-
<i>Pemphigus foliaceus</i>	IgG на површини кератиноцита	IgG који се везује за површину нормалних ћелија сквамозног епитела	Dsg1
Паранеопластични <i>pemphigus</i>	IgG на површини кератиноцита, грануларно/линеарни депозити C3 на базалној мембрани	IgG који се везује за површину нормалних ћелија сквамозног епитела	Плакин, Dsg3, Dsg1
Булозни пемфигоид	Линеарни депозити IgG и C3 на базалној мембрани епидерма	IgG који се везује за базалну мембране плочасто слојевитог епитела	BPAG1, BPAG2
Дерматитис херпетиформис	Грануларни депозити IgA на врховима папила	негативна	епидермални TGase-3



# *Pemphigus vulgaris*

- Најчешћа и најтежа, али и релативно ретка форма пемфигуса
- Карактеристично присуство меканих пликова и ерозије коже и слузокоже.
- Хистолошке карактеристике су интраепителни пликови (буле), с акантолизом (разбијањем супрабасиларног дела епидерме).
- Биопсија раних лезија показује да ћелије базалног слоја епитела коже и слузокоже остају везане за дермис, али се губе везе међу кератиноцитима што резултира формирањем интраепидермалних була.
- У епителу пацијената са ПВ се детектују IgG антитела, а у серуму IgG антитела која могу да се везују за кожу здравих људи што указује да је ПВ аутоимунска болест коју карактерише имунски одговор усмерен на нормалне компоненте плочасто слојевитог епитела.





# *Pemphigus foliaceus*

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



Source: K. Wolff, R.A. Johnson, A.P. Saavedra, E.K. Roh:  
Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical  
Dermatology, Eighth Edition: www.accessmedicine.com  
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

# Паранеопластични *petrphigus*

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



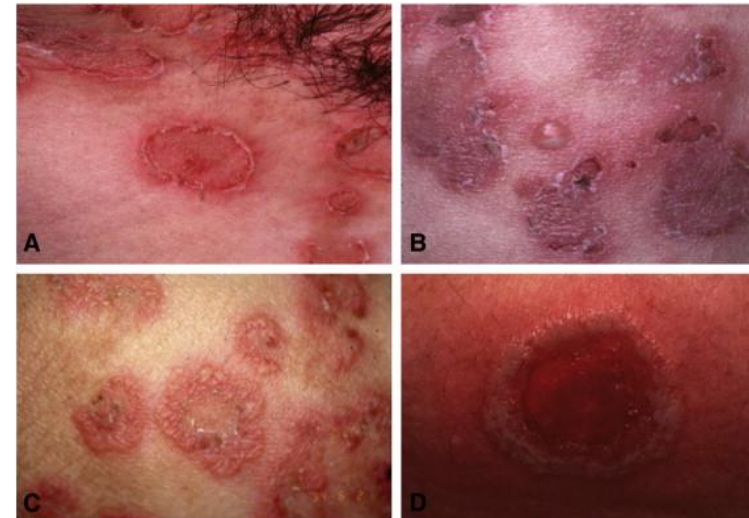
# Булозни пемфигоид

- Карактерише се изразито пруритичним, напетим пливовима на упаљеној, или на кожи без запаљења, најчешће на кожи екстремитета, препона и у аксилама, лезије оралне и слузнице и конјунктива су ретке.
- Класични хистолошки налаза у булозном пемфигоиду је субепидермални плик са запаљенским инфилтратом у дерму који се претежно састоји од еозинофила са понеким лимфоцитом, макрофагом и неутрофилом. Епидерм изнад плика је углавном непромењен или са минималном абнормалношћу, док је шупљина плика испуњена запаљенским ћелијама.
- Преко 90% пацијената са БП има линеарне C3, а 70–90% има линеарне IgG депозите на дермално-епидермалном споју.



# IgA pemphigus –

- Прстенаста, везикулопустуларна ерупција са интраепидермалним пливовима и бројним неутрофилима.
- Присуство **пруритичних** еритематозних папула/везикула на екстензорним површинама, често груписаних, симетрично распоређене на екстензорним површинама, посебно на лактовима, коленима, задњици, леђима.
- Инфилтрација неутрофилима.
- Грануларне насlage IgA на дермо-епидермалном споју (специфични су за ДХ и не уочавају се у целијакији без ДХ).
- Особе које имају ДХ могу да контролишу манифестације на кожи уколико се придржавају дијете без глутена.
- HLA-DR3 се детектује код 90–95% оболелих од ДХ, у поређењу са ~ 23% у контролној групи.



# Лечење булозних дермопатија

- Примена **глукокортикоида** системски у високим дозама и боља него рана знатно су смањили смртност изазвану пемфигус вулгарисом, али је ова болест и даље озбиљна. **Азатиоприн, мофетил микофенолат, циклофосфамид, метотрексат и циклоспорин** су имуносупресивни лекови који се често уводе поред глукокортикоида. Биолошка терапија, **етанерцепт, инфликсимаб, високе дозе интравенских имуноглобулина и ритуксимаб** је показала одређени успех у лечењу пемфигуса.
- Основа лечења булозног пемфигоида је системска примена глукокортикоида.
- Дерматитис херпетиформис може да се лечи дапсоном или дијетом без глутена, а избор терапије треба да се прилагоди сваком пацијенту појединачно.



# Увеитис

- Увеитис је запаљење дужице и дели се на предњи, задњи и пан-увеитис.
- Предњи увеитис је удружен са прекидом баријере између крви и очне водице па протеини серума и ћелије крви улазе у предњи сегмент ока. Инфламацијски ексудат формира мале депозите на задњој страни корнее, запаљени ирис може да се залепи за сочиво што може да узрокује неправилан облик зенице и повећан притисак у задњој комори (секундарни глауком).
- Благ рекурентни увеитис је обично самоограничавајућа болест која се симптоматски лечи локалном применом стероида и мидријатика (под надзором офталмолога).
- Хронични предњи увеитис је безболан и јавља се губитак вида због повећања очног притиска и катаркте.
- Задњи увеитис или хороидитис је обично безболан и карактерише се поремећајима вида. Чешће се јавља у склопу системских инфламацијских болести.
- Акутни хороидоретинитис се јавља у склопу Бехчетове болести системског лупуса, али и у склопу тешких инфекција.
- Хронични постериорни хороидоретинитис се јавља у саркоидози, фомирају се грануломи (Th1 посредована реакција преосетљивости), а блаже форме се јављају у мултиплој склерози.

# Посттравматски увеитис

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

# Симаптичка офталмија

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