

О П Ш Т И П Р Е Г Л Е Д И

Клинички значај одређивања аутоантитела у аутоимунским болестима

Асист. др Бранислава Глишић, потпук. доц. др sc. med. Душан
Стефановић, пук. проф. др sc. med. Милан Поповић, пук. проф. др sc.
med. Драган Митровић

Војномедицинска академија, Клиника за реуматологију и клиничку иму-
нологију, Београд

К л ј у ч н е р е ч и : autoimunske bolesti; autoantitela; imunološki testovi; se-
rološki testovi.

Key words: autoimmune diseases; autoantibodies; immunologic tests;
serologic tests.

Увод

Присуство аутоантитела (аАт) је значајно обележје аутоимунских болести (АИБ). Међутим, и код здравих, и особа старије животне доби, могу се наћи аАт са малим афинитетом, која су мултиспецифична и обично класе М имуноглобулина. Пораст титра и промена изотипа аАт може указати на развој АИБ. Аутоантитела у АИБ су моноспецифична и имају висок афинитет. Још увек за сва аАт није јасно да ли директно учествују у патофизиолошком механизму настанка болести или су њена последица (1, 2). На директну укљученост у патолошки процес упућују: 1. корелација са манифестацијама болести и њеном активношћу; 2. присуство на месту лезије; 3. доказан патогенетски механизам; 4. могућност изазивања болести пасивним трансфером и 5. губитак аАт у ремисији болести (3).

Болести удружене са аАт се деле на орган-неспецифичне или системске болести везивног ткива (СБВТ): 1. системски еритемски лупус (СЕЛ); 2. реуматоидни артритис (РА); 3. Sjögren-ов синдром (SS); 4. полимиозитис/дерматомиозитис (ПМ/ДМ); 5. прогресивна системска склероза (ПСС); 6. васкулитисни синдроми (ВС); 7. комбинована системска болест везивног ткива (КСБВТ) и орган-специфичне:

1. аутоимунска хемолитичка анемија (АИХА); 2. идиопатска тромбоцитопенијска пурпура (ИТП); 3. аутоимунски тироидитис (АИТ); 4. Grawes-ова болест; 5. идиопатски микседем; 6. атрофички гастритис; 7. пернициозна анемија; 8. примарна билијарна цироза јетре (ПБЦ); 9. аутоимунски хепатитис (АИХ); 10. Миастенија гравис (МГ); 11. аутоимунске полинеуропатије и др. (4).

СБВТ карактерише хуморална имунолошка реакција са стварањем бројних аАт на интраћелијске протеине и нуклеинске киселине (табела 1). Поједина од њих су високо специфична за одређену болест, док се друга могу наћи и код болесника са малигним тумором, обољењем јетре или инфекцијом. Само за нека аАт (анти-dsDNA и анти-SS-A, Ro, La) је доказано да директно учествују у настанку болести (5, 6).

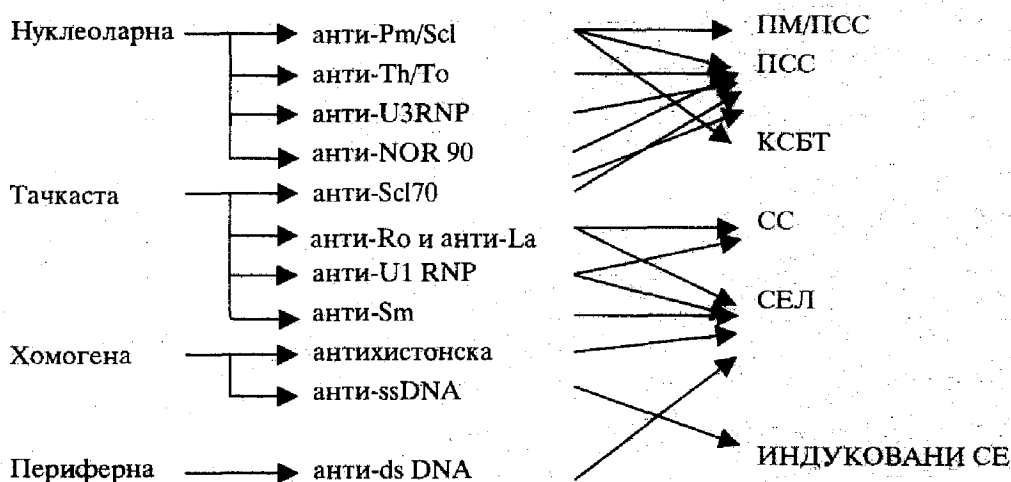
Први корак у утврђивању присуства аАт и разликовању СБВТ од других запаљењских реуматских болести је одређивање присуства антинуклеарних Ат (ANA) индиректном имунофлуоресценцијом (7). На основу облика нууклеарне имунофлуоресценције се може претпоставити о ком аАт се ради (слика 1).

У орган-специфичним АИБ аАт су усмерена ка одређеним ткивним структурама и директно су укључена у патофизиолошки механизам настанка болести.

Табела 1

Спектар аутоантитела код аутоимунских болести

	Антиген	Болест
Анти-dsDNA	Дволанчана DNK	СЕЛ
Анти-Sm	B,D и E протеини U1,2,4,6 snRNP	СЕЛ
Анти-U1RNP	70kDa A и C протеини U1snRNP	КСБВТ, СЕЛ
Анти-SS-A	60 и 52kDa протеини у комплексу са hY1-5 RNP	СС, СЕЛ, неонатални лупус
Анти-SS-B	50kDa фосфопротеин у комплексу са RNK	СС, СЕЛ, неонатални лупус
Анти-Jo1	Хистидил t-RNA синтетаза	ПМ
Антифибриларин	34kDa протеин U3snRNP	PSS
Анти-RNA-polimeraza I	RNK-polimeraza I	Склеродермија
Анти-Scl-70	100kDa DNK полимераза	Склеродермија
Антицентромерна	Центромерни протеини CENP-A, B, C	CREST
Антипротеиназна	Серин-протеиназа	WG
Антиацетилхолинска	Ацетилхолински рецептори	Миастенија гравис
Анти-TSH	TSH рецептори	
Антититиреоглобулинска	Тиреоглобулин	Хронични тиреоидитис
Антитиропероксидазна	Тиреоид пероксидаза	Хронични тиреоидитис
Антимитохондријска	Комплекс пируват-дехидрогеназа	Примарна билијарна цирроза
LKM-1	Цитохром P450IID6	Аутоимунски хепатитис



Сл. 1 – Антинуклеарна антитела према облику нуклеарне имунофлуоресценције

Системске болести везивног ткива

Системски еритемски лупус

СЕЛ је аутоимунска болест, непознате етиологије, која захвата више органских система. Серолошко обележје болести је присуство мноштва аутоантитела (табела 2). Годишња инциденца болести је 1,8-7,6 случајева/100 000 становника. Најчешће се јавља између 15. и 40. године живота, 90% оболелих су жене. У дечијем узрасту и код старијих однос пола је 2:1.

Клиничка слика и ток болести су веома различити. Често почиње постепено, неспецифичним симп-

томима, са спонтаним ремисијама. Болешћу могу бити захваћени само кожа и зглобови или више органских система (плућа, срце, бубрег, централни нервни систем...).

Године 1982. су дати ревидирани (8) ARA (American Rheumatism Association) дијагностички критеријуми (табела 3). Четири критеријума су довољна за постављање дијагнозе. Тежину болести одређује присуство висцералних манифестација.

Некада је СЕЛ сматран фаталном болешћу. Данас је, захваљујући могућностима раног постављања дијагнозе и започињања лечења, петогодишње преживљавање преко 90% (9).

Табела 2

Аутоантитела код СЕЛ (4)		
Ат	%	Значај
ANA	95-100	Дијагностички критеријум
Анти-dsDNA	>48	Дијагностички критеријум
Анти-Sm	20-40	Дијагностички критеријум
Анти-U1RNP	30-40	Raynaud-ов феномен, оток прстију
Анти-SS-A	35	Sicca синдром, субакутни кожни лупус, фото-сензитивност, конгенитални срчани блок, неонатални липусни синдром
Анти-SS-B	15	Sicca синдром, конгенитални срчани блок
Антифосфолипидна Ат	20-50	Венске и артеријске тромбозе, тромбоцитопенија, спонтани побачаји
Анти-R		Неуропсихијатријске манифестације
Антихистонска	>95	Лупус изазван лековима

Табела 3

Ревидирани ARA критеријуми за дијагнозу СЕЛ (8)

Лептираст еритем: фиксан, не захвата назо-лабијалну бразду.
 Дискоидне промене.
 Фотосензитивност: рапн који се јавља после излагања сунцу (анамнестички или га констатује лекар).
 Егзантем: оралне и назо-фарингеалне улперације које констатује лекар.
 Артритис: неерозиван, најмање два периферна зглоба.
 Серозитис: плеуритис и/или перикардитис.
 Обољење бубрега: протеинурија >0,5 g дневно и/или цилиндрурија
 Неуропсихијатријске манифестације: кризе свести и/или психоза
 Хематолошки поремећаји: хемолитичка анемија и/или леукопенија (< 4 000 на најмање две контроле) и/или лимфопенија (< 1 500) и/или тромбоцитопенија (< 100 000).
 Присутне LE ћелије и/или анти-dsDNA и/или анти-Sm Ат и/или лажно позитиван тест на сифилис у последњих 6 месеци.
 Позитивна ANA (под условом да се искључи лековима изазван лупус).

Утврђивање присуства аАт је некада пресудно за постављање дијагнозе. Пораст концентрације појединих од њих може предсказати погоршање болести (10, 11).

Методом индиректне имунофлуоресценције у око 95% оболелих се налазе ANA. Овај тест је веома сензитиван али није специфичан за СЕЛ. Приближно 1% оболелих је увек ANA негативно (12).

Анти-dsDNA Ат

Антитела на двоструку DNK се могу детектовати у више од 70% болесника са активним СЕЛ. Специфичност позитивног теста је 95%. Присуство анти-dsDNK је ARA дијагностички критеријум. Недвосмислено је доказано да су ова антитела директно укључена у патофизиолошки механизам оштећења ткива, пре свега бубрега (3). У великим студијама је јасно показана позитивна корелација са активношћу болести и обољењем бубрега (13, 14). Праћењем концентрације ових аАт се може предсказати погоршање болести (11).

Анти-Sm Ат

Антитела на мали нуклеолусни рибонуклеопротеин (U1, U2, U4-6 snRNA) су строго специфична за СЕЛ и ARA дијагностички критеријум. Налазе се код 15-30% оболелих, у релативно константном титру (15). Директна патогена улога анти-Sm Ат није доказана. Чешће се налазе код болесника са серозитисом и обољењем ПНС-а, а знатно мање код оних са хематолошким манифестацијама болести (16). Субкласа G3 директно корелира са појавом артритиса и високим титром анти-ds DNA.

Анти-U1RNP Ат

Антитела на 70kDa нуклеински полипептид се обично налазе заједно са анти-Sm Ат код приближно 25-35% оболелих. Код лупуса су скоро увек класе М (17). Није доказана њихова директна патогена улога, нити има директне корелације титра са активношћу болести (3). Најчешће се налазе код блажих облика

болести (18,19). Код болесника који истовремено имају анти-Sm и анти-U1RNP Ат обољење бубрега је веома ретко (20).

Висока концентрација анти-U1RNP антитела класе G је серолошко обележје комбиноване системске болести везивног ткива (21).

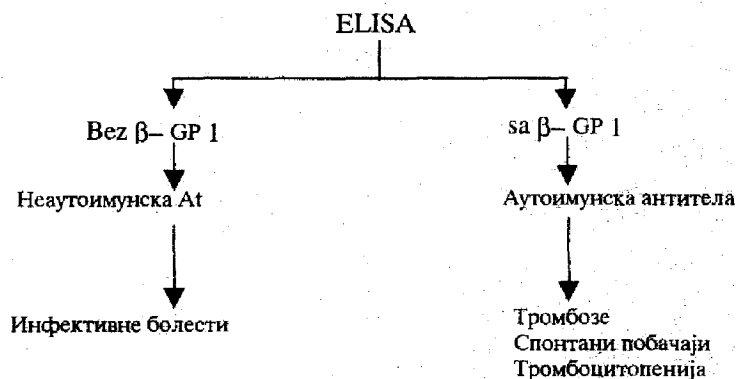
Анти-SS-A и анти-SS-B Аit

Антитела на 60 и 52kDa протеине у комплексу са hY1-5 RNP (анти-SS-A) и на 50kDa фосфопротеин у комплексу са RNK (анти-SS-B) се налазе код 15-35% болесника са субакутним кожним лупусом, дефицијом C2 и C4 компоненте комплемента и неонаталним лупусним синдромом (22).

Код особа са фенотипом HLA-DR3 и сликом Sjögren-овог синдрома се налазе заједно, а у оних са HLA-DR2 фенотипом само анти-SS-A.

Уколико код болесника са знацима APS нема елемената за било коју од СБВТ, малигни тумор или инфекцију ради се о примарном обољењу.

aPL су хетерогена група аАт. Једну подгрупу чине антитела на кардиолипин (1 β дифосфатидил-глицерол). Она могу бити класе G, М или А. Ат класе G су удружена са венским, класе М са артеријским тромбозама, а класе А са венским тромбозама и ливедо ретикуларисом (27). Код болесника са поновљеним губицима плода обично се истовремено налазе антикардиолипинска антитела класе G и М. Концентрација ових антитела може значајно да варира, али стално присутна значе велики ризик за развој тромбоза и спонтаних побачаја (28). Данас је познато да антикардиолипинска антитела (слика 2) делују посредством кофактора (29) који представља β 2-гликопротеин 1 (β 2-GP1). Код приближно 63% болесника се



Сл. 2 – Дијагностички значај антикардиолипинских антитела (29)

Доказана је директна патогена улога ових аАт у настанку конгениталног срчаног блока (6).

Антифосфолипидна Аit

Први опис удружености СЕЛ, венских тромбоза и лажно позитивног теста на сифилис и лупусног антикоагуланса је дат 1977. г. (23). Од тада је доказан значај антифосфолипидних антитела (aPL) и прихваћен термин (24) антифосфолипидни синдром (APS). Манифестације овог синдрома су: венске и артеријске тромбозе, поновљени губитак плода, тромбоцитопенија и, ређе, хемолитичка анемија, ливедо ретикуларис, Speddon-ов синдром, хореја, епилепсија, мигрена, транзиторни исхемијски атак, инфаркт мозга, остеонекроза, обољење срчаних залистака и мноштво промена на кожи. Серолошко обележје синдрома су aPL. Код особа са СБВТ, малигним тумором или инфекцијом и неком од наведених манифестација уколико се докаже присуство aPL говоримо о секундарном APS (25). У 40-50% болесника са СЕЛ (са фенотипом HLA-DRw53, DR5, DQw8,9,6) присутна су и aPL (26).

детектују и анти- β 2-GP1 антитела. Они обично имају само венске и/или артеријске тромбозе.

Друга подгрупа aPL су лупус антикоагуланси (LA) која, такође, делују посредством протеинских кофактора. Присуство LA се утврђује одређивањем активисаног парцијалног тромбoplastинског времена (aPTT), CCT (caolin clotting time) и dRVVT (dilute Russell viper venom time).

У високом проценту болесника са неуролошким манифестацијама (транзиторни исхемијски атак мозга, инфаркт мозга, мигрена) антифосфолипидног синдрома налазе се антифосфатидилсеринска антитела класе G.

Антихистонска Аit

Серолошко обележје лупуса изазваног лековима су антихистонска антитела. Налазе се код преко 95% оболелих. Удружена су са артритисом, миалгијама, плеуритисом и плућним инфилтратима (30).

Код болесника са СЕЛ се могу наћи и многа друга аАт која нису специфична, али значајно корелирају са појединим клиничким манифестацијама бо-

лести. Тако се у случајевима са неуролошким и психијатријским манифестацијама болести често налазе антитела на рибозомски протеин Р (анти-Р Ат), антитела на површини неурона, антилимфоцитна и антитромбоцитна антитела, а код болесника са APS антитела на ендотелске ћелије (31).

Реуматоидни артритис

РА је хронична, системска, аутоимунска запаљењска болест, која примарно захвата синовију. Данас је оболело приближно 0,5-1% укупне светске популације, три пута чешће жене. Уколико се не лечи има прогресиван ток и доводи до трајне инвалидности, са морталитетом сличним као код Hodgkin-ове болести или тросудовне коронарне болести (32). Почетак болести може бити постепен или акутан са израженим ванзглобним манифестацијама. Нема поузданог параметра на основу којег би се на самом почетку предвидео њен даљи ток.

Серолошко обележје болести је реуматоидни фактор (RF). То је аАт на сопствени имуноглобулин G и налази се код 70-90% оболелих. Могући су M, G и A изотипови (табела 4) са различитом специфичношћу (33, 34).

Табела 4

Специфичност појединих изотипова RF (33)

%	IgG	IgM	IgA
Сензитивност	72	69	44
Специфичност	52	86	84

Године 1987. дати су (35) ревидирани ARA дијагностички критеријуми (табела 5). За постављање дијагнозе су довољна четири критеријума уз услов да артритис траје најмање 6 недеља.

Табела 5

Ревидирани АРА критеријуми за дијагнозу РА (35)

1. Јутарња укоченост која траје дуже од сат времен
2. Артритис најмање три групе зглобова
3. Артритис малих зглобова шака
4. Симетричан артритис
5. Реуматоидни чворићи
6. Позитиван RF
7. Радиографски доказане промене

У раној фази болести RF је често негативан (36). Висок титар RF, код особа са фенотипом HLA-DR1 и DR4, указује на почетак тежег облика болести и већи ризик од настанка екстраартикуларних манифестација (37). Изотип А такође указује на тежу болест коју треба агресивно лечити. Дефинитивне ерозивне промене се у највећем броју случајева јављају у прве две године болести. Због тога је веома важно рано поставити дијагнозу и одмах започети лечење. С обзиром на то да у

раној фази болести нема радиографских промена и да је RF често негативан, за постављање дијагнозе би било значајно одређивање анти-RA33, антикератинских антитела и антиперинуклеарног фактора који су високо специфични за РА (38, 39).

У 15-20% болесника се могу наћи и антитела на колаген (тип 2) која су преобладајуће субкласе G3. Она се синтетишу локално и могу изазвати артритис пасивним трансфером.

Sjögren-ов синдром

Код болесника са знацима сувог кератокоњунктивитиса, сувих уста, карактеристичном хистолошком сликом у лабијалној слuzници и одређеним серолошким обележјима (позитиван RF или ANA, присутна анти-SS-A и анти-SS-B антитела), уколико нема знакова друге СББТ, говоримо о примарном SS (40). Учесталост обољења је као код РА. Чешће оболевају жене. Могућа је и појава бројних ванжлезданих манифестација (полиартритис, обољење плућа, нефритис, обољење ПИНС-а и Raynaud-ов феномен) (41). Ако се знаци SS јаве у склопу друге СББТ, онда говоримо о секундарном SS.

Преко 80% оболелих има антитела на рибонуклеопротеине (анти-SS-A и анти-SS-B). Она, међутим, нису специфична за овај синдром (42). Обично се налазе истовремено. Њихова патогена улога није сасвим јасна. Код деце мајки са оба антитела повећан је ризик од неонаталног лупуса. Само анти-SS-A повећавају ризик од конгениталног срчаног блока (6). Титар ових антитела током болести варира, али не корелира са њеном активношћу. Висока концентрација анти-SS-B указује на лошију прогнозу ванжлезданих манифестација.

За СС је карактеристично присуство великог броја орган-специфичних аАт (на глатке мишиће, митохондрије, изводне каналиће плувачних жлезда...).

Полимиозитис/дерматомиозитис

Појам инфламаторне миопатије обухвата хетерогену групу синдрома (табела 6). Водећи знак болести је прогресивна слабост проксималне мускулатуре, која је последица хроничне инфламације непознатог узрока

Табела 6

Инфламаторне миопатије (43)

Тип миопатије
Идиопатски полимиозитис
Дерматополимиозитис
Миозитис код других СБВТ
Миозитис у склопу малигних тумора
Јувенилни миозитис
Инклузиони миозитис

(43). Дефинитивна дијагноза болести се поставља ако се докажу:

1. карактеристичне ЕМГ промене, 2. повишене вредности ензима који се ослобађају из оштећених мишића, 3. типична хистолошка слика и 4. типичне промене на кожи у случају дерматомиозитиса (44).

Инциденца болести је 1-3 случаја/милион становника. Приближно 90% оболелих са ПМ/ДМ има неко од аАт усмерених ка цитоплазматским протеинима и рибонуклеинској киселини (табела 7). Новија испитивања су показала да је одређивање миозитис-специфичних аАт значајно за дефинисање подгрупа миозитиса (45).

Анти-Mi2 Аи

Ова аАт су карактеристична за ДМ. Преваденца обољења плућа код болесника са овим антителом је мала.

Анти-Pm-Scl Аи

Миозитис са овим антиелима добро реагује на терапију и има добру дугорочну прогнозу (47).

Анти-UIRNP Аи

Ова антитела се обично налазе код болесника са истовремено присутним СЕЛ и склеродермијом (45).

Професиона системска склероза

ПСС је аутоимунска болест непознате етиологије са инциденцом 2-10 случајева/милион становника. Чешће обољевају жене (15:1). Са дијагностичког, терапијског и прогностичког становишта значајна је подела на ограничену и дифузну склеродермију (48).

За ограничену ПСС (CREST синдром) је карактеристично да Raynaud-ов феномен годинама претходи променама на кожи, склеродермија је присутна на лицу и дисталним деловима екстремитета, склеро-

Табела 7

Антитела специфична за миозитис (45)

Ат	%	Значај
Анти-Jo1	20-25	Анти-Jo1 синдром /интерстицијска болест плућа, температура, артритис, Raynaud-ов феномен, "механичарски" прсти код особа са HLA-DRw52 и DR3.
Анти-SRP	<5	Акутан, тежак миозитис са лошом прогнозом код особа са HLA DRw52, DR5 фенотипом.
Анти-Mi2	5-10	Дерматомиозитис са добром прогнозом.
Анти-Pm-Scl	5-12	Преклапање са склеродермијом. Добра прогноза.
Анти-Ku	5-12	Преклапање са склеродермијом. Добра прогноза.
Анти-RNP	4-17	Преклапање са СЕЛ. Добра прогноза.

Анти-Jo1 Аи

Антитела на amino-acil-tRNK синтетазу се налазе код 20-40% болесника са знацима миозитиса. Клиничку слику, уз миозитис карактерише, обољење плућа, артритис, Raynaud-ов феномен, температура и "механичарски" прсти. За овај тип миозитиса је прихваћен назив анти-Jo1 синдром. Ефекат терапије је често слаб и болест има лошу прогнозу (46).

Анти-SRP Аи

Присуство антитела на комплекс 6 протеина и 7SL RNA је карактеристично за ПМ/ДМ са акутним почетком, тешком клиничком сликом и slabим одговором на терапију.

Анти-Scl-70

Антитела на топоизомеразу 1 су 98-100% специфична за дифузну склеродермију и налазе се код преко 70% болесника са захваћеним плућима и бубре-

зом је захваћен езофагус, а у касној фази болести развија се плућна хипертензија. У дифузној ПСС промене на кожи се јављају у првој години после појаве Raynaud-овог феномена, склеродермија захвата труп, плућна фиброза и склероза бубрега и миокарда се рано јављају.

Код 40-90% болесника са ПСС присутна су ANA (49). Нека од аАт су строго специфична за ову болест (табела 8). Велики значај има одређивање аАт у пресклеротичној фази болести, када се на основу типа аАт могу предвидети њен ток и исход.

Табела 8

Аутоантитела код ПСС (49)

Ат	Антиген	%	Тип склеродермије
Анти-Scl-70	100kDa+70 kDa деградациони про- дуктDNK топоизомеразе I	28	Дифузна
Антицентромерна	17, 80 и 140 kDa кинетохора	22-36	Ограничена
Анти-RNA- полимераза3	9 протеина 16-155 kDa	>23	Дифузна
Анти-Pm-Scl	11 протеина 20-110 kDa	3	Преклапање са ПМ
Антифибриларин	U3RNA+34 kDa	8	Дифузна
Анти-U1RNP	U1RNA 70 kDa+33 kDa+22 kDa		Преклапање са СЕЛ

зима (50). Титар ових антитела не корелира са активношћу болести. Није доказана локална синтеза нити депозиција у ткива.

Антицентромерна Аи

Налазе се код 70-80% болесника са ограниченом склеродермијом, која има споро еволутиван ток. За теже облике болести (51) карактеристична су антитела на RНК полимеразу 1, 2 и 3.

топлазматских антитела (ANCA). Данас се предлага подела на ANCA позитивне и ANCA негативне васкулитисе (55).

Системски некротизујући васкулитис

У овој групи васкулитиса се обично налазе Ат на мијелопероксидазу (pANCA). Специфичност позитивног налаза је 94-99% (56).

И код других СБВТ се може утврдити присуство pANCA (табела 9).

Табела 9

Дијагностички значај антинеутрофилних цитоплазматских антитела (55)

Облик флуоресценције	Антиген	Болест
P-ANCA	/MPO/	Churg-Strauss-ов синдром Панартеритис нодоза Микроскопски полиангиитис Брзо напредујући ГН СЕЛ, РА, Кронова болест
	Лактоферин	Улцеративни колитис
	Катепсин G	Хронични хепатитис
	Непознат	Wegener-ова грануломатоза
C-ANCA	PR3	

Васкулитисни синдроми

Васкулитисни синдроми су хетерогена група обољења у основи којих је оштећење крвних судова различитог дијаметра. Са клиничког становишта најприхватљивија је подела (52) коју је дао Fauci:

1. Системски некротизујући васкулитис: а) полиартеритис нодоза; б) Churg-Strauss-ов синдром; ц) "оверлап" група
2. Wegener-ова грануломатоза (WG)
3. Лимфоматоидна грануломатоза
4. Артеритис са синовским ћелијама
5. Различити васкулитиси: а) Kawasaki-јева болест; б) изоловани васкулитис ПНС-а; ц) Behcet-ова болест; д) Bйrger-ова болест.

За сваки од наведених облика васкулитиса 1990. г. су дати ARA дијагностички критеријуми (53, 54).

За васкулитисне синдроме је карактеристично присуство, односно одсуство анти-неутрофилних ци-

Wegener-ова грануломатоза

WG карактерише стварање гранулома у респираторном тракту, структурама ока, кожи, нервном систему и бубрегу. Болест се може јавити у сваком узрасту и чешће код жена (2:1). За постављање дијагнозе неопходна је хистолошка потврда (57).

Серолошку потврду болести даје присуство посебног типа антинеутрофилних цитоплазматских антитела (cANCA). То су антитела на протеиназу 3 (PR3) која представља неутралну серин-протеазу у азурофилним гранулама неутрофилних гранулоцита. У иницијалној фази болести налазе се код око 55%, а у активној код преко 90% оболелих. У ремисији болести се не детектују (55). Доказана је њихова локална синтеза у плућима. С обзиром на то да PR3 активира лимфоците вероватна је и њихова патогена улога.

Антиендотелска Ат

Постоје јасни докази о умешаности ових Ат у патогенезу Kawasaki-јеве болести, WG, микроскопског полиартритиса и васкулитиса у склопу СЕЛ и РА. У акутној фази ових болести повећана је концентрација проинфламаторних цитокина (IL, TNF и IFN) који утичу на експресију гена на ендотелским ћелијама који препознају антиендотелска Ат.

Комбинована системска болест везивног ткива

Године 1972. Sharp и сарадници су описали посебан клинички ентитет у коме се "преклапају" манифестације СЕЛ, системске склерозе и миозитиса и назвали га комбинована системска болест везивног ткива (58). Десет година касније Alarcon-Segovia (59) је дао следеће дијагностичке критеријуме:

1. висок титар анти-U1RNP (1:1600 и више) и
2. најмање две од следећих клиничких манифестација: а) оток шака, б) синовитис, в) миозитис, г) Raynaud-ов феномен, д) акросклероза.

Серолошко обележје КСБВТ су анти-U1RNP Ат изотипа G, одсуство анти-Sm и других типова ANA (18). Субкласа G4 корелира са дилатацијом једњака и миозитисом. У већини случајева болест има добру прогнозу и ретко су захваћени бубрег и ПНС. Током времена клиничком сликом доминира једна манифестација која одређује терапијски приступ. Ефекат лечења је у већини случајева добар (60).

Орган специфичне Аутоимунске болести

У великом броју орган-специфичних АИБ значајно је, било са дијагностичког или терапијског становишта, одређивање специфичних аАт (табела 1).

постављања дијагнозе некада протекне и више година. Знаци унапредовања болести су слабост, депресија, повећање телесне масе, зимогрољивост и хладна и сува кожа. Болест карактерише висок титар анти-TG и анти-TPO антитела. Концентрација антитела директно корелира са тежином хистолошких промена.

Graves-ова болест или хипертиреозидизам се обично јавља у 2-4. деценији живота, пет пута чешће код жена. Хиперпродукција тиреоидних хормона узрокује струму, губитак у телесној маси, тахикардију, хиперактивност, неподношење топлоте, губитак концентрације и поремећај сна. Код 30-80% оболелих се налазе анти-TG, а 71-97% анти-TPO антитела.

Примарни микседем карактерише атрофија штитасте жлезде што резултује ниским вредностима хормона T3 и T4 и високим вредностима TSH. Клиничка слика одговара оној у унапредовањем Hashimoto-вом тиреоидитису који је и најчешћи узрок микседема. Одређивање анти-TG и анти-TPO је значајно ради утврђивања узрока болести.

Обољења тасироинтештиналног тракта**Примарна билијарна цироза јетре**

Типичну клиничку слику ПБЦ чине свраб и/или блага жутица, поспаност, хиперпигментација и ксантоми. Већина оболелих су жене у четвртој деценији живота. У основи болести је несупуративна инфламација жучних путева, која доводи до фиброзе и цирозе. Недијагностикована и неслечена болест је фатална (преживљавање је 7 година од почетка болести).

Један од најважнијих дијагностичких критеријума (62) је присуство анти-митохондријских антитела (АМА). Постоји 9 типова антитела на различите структуре митохондрија (табела 10). За ПБЦ су карак-

Табела 10

Спектар анти-митохондријских аутоантитела (62)

Болест	АМА
Примарна билијарна цироза јетре	Анти-M2,4, 8, 9
Инфективне болести	
- сифилис	Анти-M1
- миокардитис	Анти-M7
Системске болести везивног ткива	Анти-M5
Јатрогено изазване болести	
- псеудолупус	Анти-M3
- ипрониазидом изазван хепатитис	Анти-M6

Обољења штитасте жлезде

Утврђивање присуства антитела на тиреоглобулин (TG) и тиреоид пероксидазу (TPO) је веома важно за диференцијалну дијагнозу аутоимунских обољења штитасте жлезде (61).

Hashimoto-ов тиреоидитис је дифузни, лимфоцитни тиреоидитис, који има постепен почетак. До

теристична M2 (антитела на комплекс пируват-дехидрогеназе).

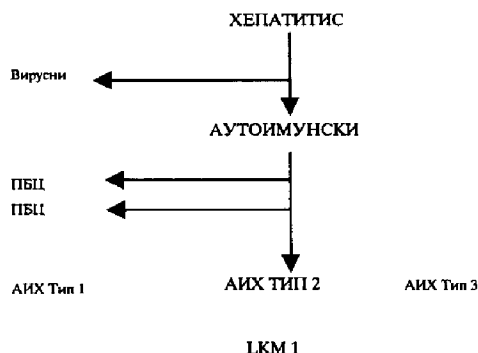
Аутоимунски хепатитис

Аутоимунски хепатитис је болест младих жена са фенотипом HLA-B8-DR3 или DR4. Хистолошки се налази хелијска инфилтрација портних простора и "rease-meal" некроза. Ефекат имunosупресивне тера-

пије је добар. У разликовању АИХ од других обољења јетре (63) пресудно је утврђивање присуства антитела (слика 3) на цитохром Р450IID6 (LKM1 антитела).

Пернициозна анемија

Деструкција паријеталних ћелија, које стварају HCl и унутрашњи фактор неопходан за ресорпцију



Сл. 3 - Диференцијална дијагноза хепатитиса (63)

Хематолошке болести

Аутоимунска хемолитичка анемија

АИХА је хетерогена група обољења у којима се стварају аАт на један или више антигена еритроцитне мембране. Аутоантитела класе G изазивају хемолизу без активације комплемента и на температури тела због чега се називају и топли аглутинини. Аутоантитела класе М изазивају хемолизу активацијом комплемента при излагању тела хладноћи због чега се за њих користи и назив хладни аглутинини (4). Присуство аАт у АИХА се доказује Coombs-овим тестом.

Директним тестом се детектују везана, а индиректни слободна антитела. Стално негативан директни Coombs-ов тест искључује дијагнозу АИХА.

Код особа са позитивним ANA и VDRL тестом може бити позитиван тест на топле аглутинине.

Идиопатичка тромбоцитопенијска пурпура

Аутоантитела се стварају на антигене тромбоцитне мембране. Главни клинички знак су петехије и снижене вредности тромбоцита (4).

витамина B12, узрокована је присуством аАт на H^+ , K^+ АТФ-азу. Ова аАт су присутна код свих оболелих (64).

И у великом броју других орган-специфичних АИБ налазе се карактеристична аАт, али њихов детаљнији опис превазилази тему овог рада.

Закључак

За лекара - практичара је најважније правовремено постављање тачне дијагнозе болести и започињање адекватног лечења. У раним фазама АИБ, када често није испољена пуна и карактеристична клиничка слика, велику помоћ представља утврђивање присуства појединих аутоантитела. Праћење титра појединих од њих може помоћи у процени ефекта терапије и предсказивању погоршања болести или испољавању појединих манифестација. Поред тога, доказом повишеног титра аАт може се одвојити погоршање болести од компликација терапије.

ЛИТЕРАТУРА

1. von Mühlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 323-58.
2. Isenberg DA. Mechanisms of autoimmunity. *EULAR Bull* 1993; 4: 121-7.
3. Horsfall AC. Autoantibodies and autoimmune disease: cause or consequence? *Rheumatol Eur* 1995; 24 (Suppl 2): 13-7.
4. Frank MM, Austen KF, Claman HN, Unanue ER editors. *Samter's immunologic diseases*. 5th ed. Boston: Little Brown and Company; 1995.
5. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastian GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113-24.
6. Julkunen H, Kurki P, Kaaja R, Heikkilä R, Immonen I, Chan EK, et al. Isolated congenital heart block. Long-term outcome of mothers and characterization of the immune response to SS-A/Ro and to SS-B/La. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1588-98.

7. *Swaak AJ, Huysem V, Smeenk RJ.* Antinuclear antibodies in routine analysis: the relevance of putative clinical associations. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 110-4.
8. *Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
9. *Popović M, Popović R, Glišić B.* SLE- Analiza 153 bolesnika lečenih u Klinici za reumatologiju VMA od 1975 do 1991. god. In: Zbornik radova IX Kongresa alergologa i kliničkih imunologa Jugoslavije; 1992 Nov 9-11; Beograd, Jugoslavija; 1992. p. 208-17.
10. *Popović M, Popović R, Stefanović Z, Mičić R.* Correlation between clinical characteristic of SLE, ANA levels and the staining pattern. *Period Biolog* 1979; 81: 271-5.
11. *ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CG.* Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 634-43.
12. *Popović M, Pekić B.* Imunološki fenomeni u sistemskom eritemskom lupusu (SLE). In: Zbornik radova II Kongresa hematologa i transfuziologa Jugoslavije; 1974 Avg 5-8; Ohrid, Jugoslavija; 1974. p. 817-20.
13. *Harley JB, Sestak AL, Willis LG, Fu SM, Hansen JA, Reichlin M.* A model for disease heterogeneity in systemic lupus erythematosus. Relationships between histocompatibility antigens, autoantibodies, and lymphopenia or renal disease. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 826-36.
14. *Gripenberg M, Helve T.* Outcome of systemic lupus erythematosus: A study of 66 patients over 7 years with special reference to the predictive value of anti-DNA antibody determinations. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 104-9.
15. *Gulko PS, Reveille JD, Koopman WJ, Burgard SC, Bartolucci AA, Alarcon GS.* Survival impact of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 224-8.
16. *Yasuma M, Takasaki Y, Matsumoto K, Kodama A, Hashimoto H, Hirose S.* Clinical significance of IgG anti-Sm antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990; 17: 469-75.
17. *Vlachoyiannopoulos PG, Giailis A, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM.* Predominance of IgM anti-U1RNP antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 534-41.
18. *McHugh N, James I, Maddison P.* Clinical significance of antibodies to a 68 kDa U1RNP polypeptide in connective tissue disease. *J Rheumatol* 1990; 17: 1320-8.
19. *Hietarinta M, Viander M, Toivanen A, Lassila O.* Clinical significance of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 1202-3.
20. *Janwityanuchit S, Veraseritnyom O, Vanichapuntu M, Vatanasuk M.* Anti-Sm: its predictive value in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1993; 12: 350-3.
21. *Kahn MF.* UCTD or U1 RNP-associated connective tissue syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 348-9.
22. *Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, Arnett F, Copel I, Friedman D, et al.* Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1263-73.
23. *Johansson EA, Niemi KM, Mustakallio KK.* A peripheral vascular syndrome overlapping with systemic lupus erythematosus. Recurrent venous thrombosis and hemorrhagic capillary proliferation with circulating anticoagulants and false-positive seroreactions to syphilis. *Dermatologica* 1977; 155: 257-67.
24. *Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE.* The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-9.
25. *Mitrović D, Srećanović D, Popović M, Anđelković Z, Popović R, Glišić B, et al.* Antifosfolipidni sindrom u sistemskim bolestima vezivnog tkiva. *Vojnosanit Pregl* 1993; 50: 574-9.
26. *Gulko PS, Reveille JD, Koopman WJ, Burgard SL, Bartolucci AA, Alarcon GS.* Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical correlates, HLA associations, and impact on survival. *J Rheumatol* 1993; 20: 1684-93.
27. *Mitrović D, Popović M, Stefanović D, Pavlović G, Todorović P.* Klinički značaj antikardiolipinskih antitela. *Vojnosanit Pregl* 1991; 48: 435-9.
28. *Ischii Y, Nagasawa K, Mayumi T, Niho Y.* Clinical importance of persistence of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 387-90.
29. *El-Kadi, Keil LB, DeBari VA.* Analytical and clinical relationships between human IgG autoantibodies to beta 2-glycoprotein I and anti cardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1995; 22: 2233-7.
30. *Rubin RL.* Antihistone antibodies. In: *Lahita RG*, editor. *Systemic lupus erythematosus*. New York: Churchill Livingstone; 1992. p. 247-71.
31. *Teh LS, Hay EM, Amos N, Black D, Huddy A, Creed F, et al.* Anti-P antibodies are associated with psychiatric and focal cerebral disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 287-90.
32. *Popović M, Stefanović D.* Savremeni principi terapije reumatoidnog artritisa. In: Zbornik uvodnih predavanja i kratkih sadržaja originalnih radova jugoslovenskih reumatoloških dana '95; 1995 Jun 15-18; Novi Sad, Jugoslavija; 1995. p. 17-22.
33. *Visser H, Gelinck LB, Kampfraath AH, Breedveld FC, Hazes JM.* Diagnostic and prognostic characteristic of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 157-61.

34. Jonsson T, Valdimarsson H. Is measurement of rheumatoid factor isotypes clinically useful? *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 161-4.
35. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: B15-24.
36. van Zeven D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, van der Voort EA, Breedveld FC. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of follow up study. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1029-35.
37. Sany J. Clinical and biological polymorphism of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12 Suppl 11: S59-S61.
38. Cordonnier C, Meyer O, Palazzo E, De Bandt M, Elis A, Nicaise P, et al. Diagnostic value of anti-RA33 antibody, antikeratin antibody, antiperinuclear factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis: comparison with rheumatoid factor. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 620-4.
39. Aho K, von Essen R, Kurki P, Palosuo T, Heliövaara M. Antikeratin antibody and antiperinuclear factor as markers for subclinical rheumatoid disease process. *J Rheumatol* 1993; 20: 1278-81.
40. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-7.
41. Stefanović D, Mitrović D, Popović M. Savremeno shvatanje primarnog Sjögren-ovog sindroma. *Vojnosanit Pregl* 1991; 48: 334-7.
42. Stefanović D. Klinički značaj imunoloških poremećaja u primarnom Sjögren-ovom sindromu [doktorska disertacija]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1993.
43. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344-7.
44. Miller FW. Classification and prognosis of inflammatory muscle disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 811-26.
45. Miller FW. Myositis-specific autoantibodies. Touchstones for understanding the inflammatory myopathies. *JAMA* 1993; 270: 1846-9.
46. Miller FW, Twitty SA, Biswas T, Plotz PH. Origin and regulation of a disease specific autoantibody response. Antigenic epitopes, spectrotpe stability, and izotype restriction of anti-Jo-1 autoantibodies. *J Clin Invest* 1990; 85: 468-75.
47. Reichlin M, Arnett FC Jr. Multiplicity of antibodies in myositis sera. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1150-6.
48. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-5.
49. Rothfield NF. Autoantibodies in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 483-98.
50. Weiner ES, Earnshaw WC, Senécal JL, Bordwell B, Johnson P, Rothfield NF. Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. A study of 355 patients. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 378-85.
51. Reimer G. Autoantibodies against nuclear, nucleolar, and mitochondrial antigens in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 169-83.
52. Fauci AS, Haynes B, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; 89: 660-76.
53. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1065-8.
54. Mitrović D, Popović M, Andelković Z, Stefanović D, Popović R. Sistemski vaskulitis. *Vojnosanit Pregl* 1994; 51: 47-53.
55. Edgar JD. The clinical utility of ANCA positivity. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 494-6.
56. Ramirez G, Khamashta MA, Hughes GR. The ANCA test: its clinical relevance. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 741-2.
57. Mitrović D, Stefanović D, Ivković L, Stefanović Z, Pavlović G, Lilić D. Wegener-ova granulomatoza. *Vojnosanit Pregl* 1994; 51: 554-7.
58. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148-59.
59. Alarcon-Segovia D. Mixed connective tissue disease - a decade of growing pains. *J Rheumatol* 1981; 8: 535-40.
60. Popović M, Bečanović S, Mitrović D, Ivković L, Andelković Z, Krstić S. Clinical and immunological characteristic of mixed connective tissue disease (MCTD)- analysis of 15 patients. *Period Biol* 1986; 88 (1/A Suppl): 371-4.
61. Dane K, Hutchings P, Champion B. Autoantigens in thyroid disease. *Semin Immunopathol* 1993; 14: 285-307.
62. Beng PA, Klein R. Heterogeneity of antimitochondrial antibodies. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 103-16.
63. Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1522-8.
64. Klaassen CH, De Pont JH. Gastric H⁺, K⁺ ATPase. *Cell Physiol Biochem* 1994; 4: 115-34.

Рад је примљен 25. XI 1998. год.