

Upalne reumatske bolesti i infekcije

**Jasenka MARKELJEVIĆ, doc. dr. sc.,
dr. med., specijalist internist**

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti KBC–Zagreb, Rebro, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Ključne riječi

*upalne reumatske bolesti
autoimunost
infekcije*

Key words

*inflammatory rheumatic diseases
autoimmunity
infections*

Primljeno: 2006–10–17

Received: 2006–10–17

Prihvaćeno: 2006–11–23

Accepted: 2006–11–23

Uvod

Upalne reumatske autoimune bolesti obilježava izrazita raznolikost imunoloških i kliničkih parametara koji se često preklapaju sa simptomima infekcije te dodatno suočavaju kliničare s problemom detekcije uzročnika zbog nedostupnosti adekvatnih laboratorijskih testova. U kliničkoj praksi diferencijalno dijagnostički pristup temelji se na razlučivanju upale uzrokovane infekcijskim uzročnikom od upale autoimune etiologije kojoj može biti pridružena i sekundarna, jatrogeno uzrokovana infekcija.

Pregledni članak

Upalne reumatske bolesti obilježava izrazita raznolikost imunoloških i kliničkih parametara koji se često preklapaju sa simptomima infekcije te dodatno suočavaju kliničare s problemom detekcije uzročnika zbog nedostupnosti adekvatnih laboratorijskih testova. U kliničkoj praksi diferencijalno dijagnostički pristup temelji se na razlučivanju upale uzrokovane infekcijskim uzročnikom od upale autoimune etiologije kojoj može biti pridružena i sekundarna, iatrogeno uzrokovana infekcija. Uzročnici infekcije mogu uzrokovati lokalnu ili sistemsku upalu svih struktura mišićno-koštanog sustava, odnosno artritis, buzitis, osteomijelitis, spondilodiscitis ili miozitis; nadalje, nodozni eritem i vaskulitis. Osim toga, postoje dokazi da infekcije mogu potaknuti egzacerbaciju ili direktno uzrokovati autoimunu reakciju iako nije jasno koji tip infekcije iducira ili inhibira autoimunu reakciju. Razumijevanje uloge infekcije u upalnim reumatskim autoimunim bolestima važno je kako u bazičnim istraživanjima i dijagnostičkim postupcima tako i u liječenju različitih kliničkih entiteta u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Inflammatory rheumatic diseases and infections

Review article

Inflammatory rheumatic diseases often overlap with symptoms of infection facing clinicians with a difficult problem because of variations in clinical presentation and disease course and sometimes because of the limitation of currently available diagnostic essays for detection of causative infectious agent. The differential diagnostic approach is focused on differentiating primary infectious from autoimmune diseases, considering possible reactive arthritis and secondary iatrogenic infection. The infectious agents may cause local or systemic inflammation of all structures of musculoskeletal system: arthritis, bursitis, osteomyelitis, spondylodiscitis, myositis, in addition, erythema nodosum or vasculitis. However, there is also solid evidence suggesting that infections can exacerbate or even directly cause autoimmune reaction although it is not clear which type of infections induce, exacerbate or inhibit autoimmunity. The understanding of infectious mechanisms in rheumatic autoimmune diseases is important in basic research as well as in diagnostic procedures and treatment of various clinical syndromes in everyday clinical practice.

Upalne reumatske bolesti

Upalne reumatske bolesti obilježavaju spontane remisije i nepredvidiva pogoršanja uvjetovana biološkim tijekom bolesti ali i primjenom nespecifičnih imunosupresijskih ili imunomodulacijskih terapijskih postupaka. Nepredvidivi klinički tijek odnosno različite komplikacije »kreiraju« i intraartikularni dijagnostički postupci ili implantacije zglobnih endoproteza. Kliničko očitovanje i tijek pojedinih entiteta varira od subkliničkih simptoma bolesti, razvoja karakteristične kliničke slike, sa zahvaća-

njem lokomotornog sustava, kože i sluznica, pa do teških, akutnih i po život opasnih zahvaćanja vitalnih sustava u organizmu [1, 2].

Kako bi se olakšala komunikacija među znanstvenicima, istraživačima i kliničarima, za većinu upalnih reumatskih i autoimunih bolesti su utemeljeni dijagnostički odnosno klasifikacijski kriteriji (tzv »ARA« kriteriji, American Rheumatology Association). Kriteriji omogućuju grupiranje bolesnika s različitim spektrom kliničkih i imunoloških obilježja ali i kriju opasnost od maskiranja simptoma važnih za dijagnostiku pojedinih entiteta [3].

Klasifikacija upalnih reumatskih na tzv. organ-specifične, organ-nespecifične i bolesti preklapanja [4], proširena spoznajama o imunopatološkim obilježjima autoimunih bolesti potaknula je primjenu nove terminologije koja govori o »mozaiku autoimunosti« [5] i o »imunološkom homunuculusu«. To znači da konstantu zdravog imunološkog sustava definira skupina limfocita, autoreaktivnih prema selekcioniranoj skupini dominantnih autoantigena koja je pod kontrolom regulacijskih limfocita [6].

Imunopatogeneza

Upalne reumatske, autoimune bolesti i autoimuni sindromi pripadaju zasebnoj, heterogenoj skupini entiteta u humanoj patologiji koju obilježavaju klinički, serološki i patohistološki znaci aktivacije autoreaktivnih klonova limfocita. Aktivacija imunološkog sustava u tih bolesti očituje se pojavom autoantitijela na jedan ili više autoantigena, taloženjem imunokompleksa u stijenkama krvnih žila; tkivima i organima i/ili upalnom infiltracijom mononukleara. Nastaju kada imunološki sustav izgubi kontrolu nad dijelom limfocita koji su specifično autoreaktivni s vlastitim staničnim, funkcijskim i tkivnim antigenima, odnosno receptorima. Gubitak kontrole je posljedica dugoročnijeg poremećaja regulacije recipročno kontrolirane funkcije neuro-endokrino-humoralnog i mikrovaskularnog endotelnog sustava u genetski predisponiranih osoba. Posljedično, nastaje morfološko i/ili funkcijsko oštećenje stanica, tkiva, organa, krvožilnog sustava, endokrinog i egzokrinog sustava, centralnog i perifernog živčanog sustava i sustava zgrušavanja krvi [1–3, 7].

Etiologija bolesti je nepoznata, dugotrajnije poremećena ravnoteža između protektivnih i provokacijskih čimbenika udružena s genetskom predispozicijom i poremećenom neuro-endokrino-humoralnom regulacijom imunosti pojačava rizik od pojave autoimune bolesti. Danas je prihvaćena hipoteza da te bolesti nastaju u osoba s genetskom predispozicijom koje su izložene provokativnom djelovanju vanjskih čimbenika; infekciji, primjeni silikona u kozmetičke svrhe, stresu, kemikalijama ili sunčevom svjetlu. Genetska predispozicija se odnosi na koordinirano djelovanje različitih gena koji međusobno »poput

orkestra« kontroliraju ekspresiju pojedinih gena odgovornih za aktivaciju humoralnih i celularnih komponenti imunološkog sustava [1]. Virusni mogu biti jedan od provokativnih čimbenika koji potiču lučenje autoreaktivnih antitijela zbog molekularne mimikrije. Teorija molekularne mimikrije je proteklih desetljeća evoluirala od početnih spoznaja o »sličnosti sekvenci« između vlastitih i virusnih antigena do današnjih spoznaja o »strukturnoj homologiji« koja upućuje na direktnu povezanost između infekcije i autoimune upale [9].

Dosadašnjoj paradigmi o imunopatogenezi tih bolesti temeljenoj na redukcionističkom pristupu izdvajanja »trigera«, (peptida, provokacijskih čimbenika; HLA epitopa, citokina ili subpopulacija limfocita) suprostavljen je multifaktorijski, kompleksni pristup, komplementaran heterogenoj prirodi upalnih reumatskih odnosno autoimunih bolesti.

Neuroendokrina regulacija imunosti podrazumijeva homeostazu između centralnog i perifernog živčanog sustava; hormonalnih ciklusa, staničnih i humoralnih interakcija s citokinima, neuropeptidima i kemokinima [1, 2, 10, 11].

Klinička slika

Klinički se ti entiteti očituju različito, ovisno o akutnoj ili kroničnoj fazi bolesti; općim i specifičnim simptomima. Upalne reumatske bolesti se očituju zahvaćanjem različitih struktura lokomotornog sustava; kože i sluznica (oka; usne šupljine, respiratornog, gastrointestinalnog, urogenitalnog sustava), unutrašnjih organa, egzokrinog i endokrinog sustava; centralnog i perifernog živčanog sustava, te sustava zgrušavanja krvi. Tijek bolesti varira od subkliničkih očitovanja, razvoja karakteristične kliničke slike, pa do teških, akutnih i po život opasnih komplikacija odnosno zahvaćanja vitalnih sustava u organizmu – centralnog živčanog sustava, kardiovaskularnog, respiratornog sustava ili bubrega. Bolesti obilježavaju spontane remisije i nepredvidiva pogoršanja uvjetovana biološkim tijekom bolesti ali primjenom nespecifičnih immunosupresijskih ili imunomodulacijskih terapijskih postupaka te komplikacijama nakon intraartikularnih dijagnostičkih postupaka ili implantacije zglobnih endoproteza.

Tijekom vremena pojedine bolesti kao što su reumatoidni artritis (RA), sistemski eritemski lupus (SLE), polimiozitis (PM), reaktivni artritis (ReA) ili sindromi (Sjögrenov sindrom, antifosfolipidni sindrom) evoluiraju jedni u druge ili se pojavljuju istovremeno u jednog bolesnika kao što je sindrom preklapanja, miješana slika bolesti vezivnog tkiva ili miješani seropozitivni i seronegativni artritis [1–3]. Neophodno je izdvojiti i prepoznati aterosklerozu i osteoporozu, ali i učestalu malignu alteraciju kao tri vodeća entiteta pridružena upalnim reumatskim bolestima u kontekstu imunopatološkog zbivanja i primjene immunosupresijskog liječenja [12].

Autoimuni sindromi, Sjögrenov sindrom i antifosfolipidni sindrom javljaju se kao primarni ili sekundarni entiteti uz definiranu upalnu reumatsku odnosno autoimunu bolest [1, 2].

Sjögrenov sindrom nastaje zbog smanjene funkcije egzokrinih žlijezdi: suznih, slinovnica, parotida; žlijezda respiratornog, gastrointestinalnog i urogenitalnog sustava uvjetovane infiltracijom limfocita. Očituje se simptomima zahvaćanja navedenih sluznica ovisno o stupnju poremećene funkcije egzokrinih žlijezdi odnosno o patohistološkoj podlozi oštećenja (erozija, nekroza, perforacija sluznice). Nadalje, benignom ili malignom limfoproliferacijom: ili ekstraglandularnom simptomatologijom odnosno zahvaćanjem svih ostalih organskih sustava, osobito zahvaćanjem intersticija pluća i bubrega [1, 2].

Antifosfolipidni sindrom se klinički očituje hiperkoagulabilitetom na razini malih i velikih vena i arterija, a laboratorijski hipokoagulabilitetom (snižanim trombocitima, produženim APTV; pojavom antikardiolipinskih antitijela, aCl IgG, IgM, IgA, lupusnog antikoagulansa). Odnosno, klinički neurološkim simptomima (cerebrovaskularnim inzultom, tranzitornom ishemijskom atakom); kožnim (livedo retikularis), kardijalnim (infarkt miokarda, angina pectoris); očnim (tromboza centralne vene ili arterije), dubokim i površnim arterijskim i venskim trombozama na razini mikro i makrocirkulacije (unutrašnji organi, ekstremiteti), recidivirajućim spontanim abortusima [1, 2].

Dijagnoza

Dijagnostički postupak se temelji na procjeni kliničke simptomatologije, morfologije i funkcije organa i tkiva; te analize imunološkog statusa: humoralne i celularne imunosti – (antinuklearni faktor – ANF, antitijela na dvostrukosavijenu DNA – dsDNA, antitijela na ekstraktabilni antigen – ENA, reumatoidni faktor – RF, sustav komplementa – CH50, C3, C4, cirkulirajući imunokompleksi – CIC; Th1/Th2 citokini, subpopulacije limfocita T i B, NK-stanice i NK-aktivnost) genetske predispozicije i provokativnih čimbenika u odsutnosti infekcije, maligne ili degenerativne prirode bolesti.

Liječenje

Liječenje se provodi primjenom tzv temeljne terapije; nespecifične immunosupresije (glukokortikoidi, citostatici – ciklofosamid, metotreksat, ciklosporin); ili immunomodulacijom imunološkog odgovora (blokatori TNFalfa, IL1, IL6, IL10 ili CD20 receptora na B-limfocitima; intravenski imunoglobulini). Svi navedeni oblici liječenja djeluju protuupalno, immunosupresijski i mogu »zamaskirati« pridruženu infekciju ili biti predispozicija za razvoj sekundarne infekcije često uzrokovane atipičnim ili opor-

tunističkim bakterijama, gljivicama ili virusima (npr. atipične mikobakterije, nokardije, CMV) [1–3].

Infekcije i upalne reumatske bolesti

U svakodnevnoj kliničkoj praksi pravovremeno razlikovanje infekcijske od autoimune etiologije simptoma lokomotornog sustava, zahvaćenosti kože i sluznica te unutrašnjih organa omogućuje primjereni terapijski pristup i povoljan ishod bolesti. Pri tome, na pojavu i raširenost infekcije utječu endemski rezervoari infekcijskih uzročnika; socioekonomska obilježja društva, ali i pridružene kronične bolesti kao što je diabetes melitus, ciroza jetre; nefropatija i dr.

Imunopatogeneza

Infekcija s mikroorganizmima, bakterijama, virusima ili parazitima potiče autoimunu reakciju u predisponiranih osoba posredovanu mimikrijom antigena ali i intezivnim upalnim odgovorom u organizmu, u tkivima, organima i organskim sustavima. Istraživanja su pokazala da infekcija s bakterijama, virusima i parazitima može, paradoksalno, štiti od pojave autoimune reakcije. Iako je imunopatofiziologija nerazjašnjena i razlikuje se ovisno o modelu istraživanja; pojašnjena je uloga upale uzrokovane virusima, bakterijama s naglaskom na parazite koji mogu potaknuti promjenu ravnoteže između Th1 i Th2 citokina prema stanju immunosupresije. Citokini kao »koordinatori« immunološkog sustava, potiču aktivaciju dendritičkih stanica, NK-stanica, Th1 (luče pro-upalne citokine IFN-gama, IL-2 i TNF-alfa) Th2 stanica (luče protu-upalne citokine) odnosno potiču ili štite i od upalne autoimune reakcije stoga su pogodni cilj za immunomodulaciju. NK-stanice, subpopulacija limfocita koja prepoznaje glikolipidni antigen u kontekstu CD1d biljega na limfocitima T, aktivira Th stanice na lučenje Th1 odnosno Th2 citokina i sudjeluje u kontroli upalne reakcije potaknute infekcijom ili autoimunom reakcijom [8, 11, 13, 14]. Osobita važnost u udruženoj pojavi autoimune reakcije i infekcije pripisuje se istraživanju »zaštitne« uloge regulacijskih T limfocita (Treg) kao i istraživanju uloge tzv Toll-receptora (TLRs, transmembranski proteini koji prepoznaju »patogene« molekule) u interakciji s različitim ligandima koji djeluju kao agonisti ili antagonisti na TLRs [15, 16].

Klinička slika

Mikroorganizmi (bakterije, virusi, gljivice i paraziti) mogu potaknuti infekciju ako su aktivni, živi ili neživi u inaktivnom obliku; toksičnim djelovanjem metabolita iz »fokusa« infekcije; ili indukcijom imunološkog odgovora posredovanog molekularnom mimikrijom. Tradicionalno razlikovanje infekcijskog, reaktivnog i sterilnog artritisa danas gubi djelomice na značaju jer moderna tehnologija

omogućuje detekciju i izolaciju DNA mikroorganizama kada nije moguće identificirati ishod infekcije [17].

Bakterije (gram +/-; aerobi, anaerobi, acidorezistenti, spirohete, mikoplazme) mogu uzrokovati upalu struktura lokomotornog sustava: septički ili reaktivni artritis; burzitis; osteomijelitis; spondilodiscitis; vaskulitis; lokalnim ili hematogenim širenjem [11].

Uloga virusnih infekcija (parvo i retro, HBV; HIV, EBV) u patogenezi akutnih i kroničnih reumatoloških sindroma; osobito tijekom infekcije HIV, danas je fokusirana na zajednički interes reumatologa i infektologa. Virusi se repliciraju u koštanoj srži bolesnika u prekursorima makrofaga, transportiraju se do periferije u makrofagima gdje potiču proliferaciju i upalu sinovije s posljedičnim razaranjem hrskavice i kosti. Pojedini virusi moduliraju tijekom autoimunih bolesti, virusne infekcije provociraju ili štite egzacerbaciju autoimune upalne reakcije. Parvo virusi, B19 se etiopatogenetski povezuju sa SLE, RA ili ReA, retrovirusi uzrokuju (HIV) i leukemiju (HTLV1), a virus rubele može izazvati simetrični poliartritis koji u početku može; uz povišen titar reuma faktora koji se može trazitorno javiti tijekom infekcije, imitirati reumatoidni artritis. Nadalje, infekcija s EBV se povezuje sa sindromom kroničnog umora, a infekcija s bakterijama i CMV se povezuje s pojavom antifosfolipidnog sindroma [8, 11, 13, 14, 17–20].

Gljivice mogu uzrokovati infekciju pojedinih dijelova lokomotornog sustava, odnosno očitovati se poliatralgijama, mialgijama, burzitisom ili osteomijelitisom u imunokompromitiranih bolesnika u okviru razvoja sistemskih simptoma gljivične infekcije; ali i u zdravih osoba koje su u endemskih krajevima, najčešće profesionalno, izložene inhalaciji spora gljivica [17].

Paraziti, najčešće ehinokok, trihinela i toxoplazmoza, osim artritisa; uzrokuju miozitis, u predhodno zdravih osoba; u sklopu sistemske infekcije u imunokompromitiranih bolesnika ili u bolesnika s kroničnim bolestima. Zanimljivi su rezultati istraživanja u Gabonu koji su pokazali da djeca koja su preboljela infekciju s parazitima ne oboljevaju od autoimunih bolesti [17, 19, 21].

Najčešći entiteti, u području reumatologije i infektologije, sigurno uzrokovani mikroorganizmima jesu: *Borrelia burgdorferi*; tuberkuloza (TBC), uzročnici sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS), reumatska vrućica i reaktivni artritis. Entiteti koji mogu biti uzrokovani mikroorganizmima jesu; nodozni eritem, vaskulitis (Henoch Schoenlein, leukocitoklastični vaskulitis) i sindrom kroničnog umora [13, 14, 17, 22–25].

Lymova bolest uzrokovana je spirohetom *Borrelia burgdorferi* koja se adaptira u imunokompetentnom organizmu domaćina od trenutka infekcije sve do diseminacije u različitim dijelovima tijela. Poznavanje te »dvosmjerne« interakcije je nužno u razumijevanju složenih imuno-

patogenetskih zbivanja koja u konačnici potaknu autoimunu reakciju. Klinički se očituje polimorfnom simptomatologijom s intervalima remisije; na koži anularnim, migrirajućim eritemom, na lokomotornom sustavu artritismom, nadalje karditisom, te različitim simptomima koji su posljedica zahvaćanja perifernog i/ili centralnog živčanog sustava. Uzročnik se detektira PCR metodom u uzorku tkiva, seruma ili cerebrospinalnog likvora [24].

Tuberkuloza se može klinički očitovati perifernim artritismom, osteomijelitisom, burzitisom ili spondilodiscitisom. Poncetova bolest, odnosno aseptični poliartritis udružen s primarnom TBC je jedno od nespecifičnih očitovanja TBC-a [17, 23].

Bolesnici inficirani s beta-hemolitičkim streptokokom grupe A su izloženi povišenom riziku pojave reumatske vrućice koja predstavlja jedan od najočiglednijih primjera »postinfekcijske« autoimunosti nastale mimikrijom između lizogangliozida domaćina i antigenskih struktura uzročnika [25]. Reumatsku vrućicu obilježava lučenje autoantitijela križno reaktivnih s antigenskim strukturama pleksusa choroideusa, kože, endokarda, perikarda i miokarda; zglobova, bubrega odnosno klinička slika koreje minor ili major; eritema marginatum, pankarditisa; artritisa, nefritisa uz povišen CRP, produžen PR interval u EKG-u i povišen titar AST.

ReA obilježavaju najčešće asimetrične, migrirajuće poliatralgije, odnosno zahvaćanje aksijalnog skeleta; nadalje konjuktivitis, uretritis uz pozitivan nalaz hlamidije, mikoplazme ili ureaplazme u brisevima cerviksa ili uretre. Nadalje, često uz HLA-B27 pozitivan antigen i infekciju respiratornog ili gastrointestinalnog sustava, klinički se može očitovati karditisom ili nefritisom te zahvaćanjem okolnih struktura zglobova [26, 27].

Nodozni eritem klinički obilježavaju potkožni konfluirajući infiltrati koji mogu biti reaktivni na pridruženu infekciju, sarkoidozu ili su sekundarni, uz upalnu reumatsku bolest ili okultnu neoplazmu [1–3].

Vaskulitisi (leukocitoklastični, Henoch Schoenleinova pupura) također mogu biti uzrokovani primarno infekcijom, ili se javljaju uz upalnu reumatsku bolest ili kao paraneoplastički sindrom uz [1–3].

Sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS) se može u početku klinički i laboratorijski očitovati tzv »lupus like« ili »Sjögren like« sindromom što znači da bolesnici zadovoljavaju gotovo sve kriterije za dijagnozu tih entiteta, ali uz pridruženu, često neprepoznatu HIV infekciju [23].

Iako su uzročnici infekcija koje se očituju simptomima lokomotornog sustava u većini slučajeva jasni i detektabilni; okultne infekcije mogu pridonijeti patofiziološkim procesima u brojnim upalnim reumatskim bolestima.

Dijagnoza i liječenje

Dijagnostički postupak u bolesnika sa sumnjom na infekcijski uzrok simptoma lokomotornog sustava temelji se na integraciji kliničkih i standardnih laboratorijskih postupaka koji diferenciraju primarnu od sekundarne infekcije i ujedno objektiviziraju pridruženu upalnu reumatsku, autoimunu bolest ili sindrom. Osim anamneze, kliničkog statusa i epidemioloških podataka, u dijagnostici je ključna izolacija mikroorganizma (živih, neživih, PCR-DNA) iz obriska sluznica; iskašljaja, tjelesnih tekućina ili tkiva; i rezultati analize serologije na sumnjive uzročnike (titar antitijela u serumu klase IgM i IgG); ili detekcija genetičkih obilježja (DNA, RNA) mikroorganizma. Dijagnostički postupak obuhvaća i analizu humoralne i celularne imunosti (antinuklearni faktor – ANF; antitijela na dvostrukosavijenu DNA – dsDNA; antitijela na ekstraktibilni antigen – ENA; antikardiolipinska antitijela – aCl IgG, aCl IgM; lupusni antikoagulans – LAC; reumatoidni faktor – RF; sustav komplementa – CH50, C3, C4; cirkulirajući imunokompleksi – CIC; subpopulacije limfocita T i B; NK-stanice i NK-aktivnost, Th1/Th2 citokinu) u tjelesnim tekućinama, citološkim uzorcima i tkivima, uz procjenu funkcije i morfologije pojedinih organskih sustava. Bolesti se liječe prema nalazu antibiograma, odnosno osjetljivosti detektiranog uzročnika na antimikrobne lijekove uvažavajući kompetentnost imunološkog sustava bolesnika i postojeći terapijski pristup eventualno pridruženoj upalnoj reumatskoj bolesti. Iako su uzročnici infekcija koje se očituju simptomima lokomotornog sustava u većini slučajeva jasni i detektabilni; okultne infekcije mogu pridonijeti patofiziološkim procesima u brojnim upalnim reumatskim bolestima.

Zaključak

Imunološki odgovor na brojne infekcije pokazuje zajedničke osobine s autoimunim odgovorom. Osim toga, postoje dokazi da infekcije mogu potaknuti egzacerbaciju ili direktno uzrokovati autoimunu reakciju iako nije jasno koji tip infekcije inducira ili inhibira autoimunu reakciju. [28, 29]. Međusobna uzročna povezanost infekcije i autoimune upalne reakcije je kompleksna i otvara pitanje jesu li autoimunost i pridružena infekcija dvije strane istog poremećaja odnosno u kojim okolnostima su povoljni ili nepovoljni za bolesnika [30]. Klinička raznolikost i preklapanje entiteta u kliničkoj imunologiji, reumatologiji i infektologiji zahtijeva interdiciplinarni dijagnostičko-terapijski pristup bolesniku uključujući kontinuirano integriranje novih spoznaja bazične medicine [31–35] relevantnih za svakodnevnu praksu, za pravovremeno prepoznavanje i optimalno tretiranje reverzibilnog, ireverzibilnog i kroničnog oblika bolesti.

Literatura

- [1] Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001.5(345):340–350.
- [2] Markeljević J. Autoimunost-trenutni stavovi. *Nastavni tekst. Medicinar* (47):28–30, 2005.
- [3] Schumacher HR. Classification of rheumatic diseases 1.7.1–7.4. In: Klippel JH et al. *Rheumatology*, Mosby. London 1994.
- [4] Roitt M. Prevailing theories in autoimmune disorders. *Triangle*. 1984. 23:67–76.
- [5] Shoenfeld Y. The mosaic of autoimmunity. *Immunol Today*, 1989. 510-123–136
- [6] Cohen IR. The meaning of the immunological homunculus. *Isr J Med*, 1993. 29:173–174.
- [7] Oberbeck R. Catecholamines: physiological immunomodulators during health and illness. *Current Medicinal Chemistry*, 2006.13(17):1979–89.
- [8] Samarko M, Vaiopoulos G. The role of infections in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Current Drug Targets – Inflammation & Allergy*, 2005. 4(1):99–103.
- [9] Kamradt T, Volkmer-Engert R. Cross-reactivity of T lymphocytes in infection and autoimmunity. *Molecular Diversity*, 2004. 8(3):271–80.
- [10] Burnet FM. The clonal selection theory of acquired immunity. Nashville, Vanderbilt University press 1959.
- [11] Oldstone MB. Molecular mimicry, microbial infection, and autoimmune disease: evolution of the concept. *Current Topics in Microbiology & Immunology*, 2005. 296:1–17.
- [12] Wasko MC. Comorbid conditions in patients with rheumatic diseases: an update. *Current Opinion in Rheumatology*, 2004.16(2):109–13.
- [13] Bach JF. Infections and autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*, 2005. 25 Suppl:74–80.
- [14] Panoutsokopoulous VM, Sanchirico KM, Huster M, Jansson F, Grancci DJ, Shin KW, Wucherpfenning, Cantor H. Analysis of the relationship between viral infection and autoimmune disease. *Immunity*, 2001. 15:137–147.
- [15] Banham AH, Powrie FM, Suri-Payer E. FOXP(3) regulatory T cells: Current controversies and future perspectives (Review). *European J Immunol*, 2006. 36(11):2832–2836.
- [16] Ishii KJ, Uematsu S, Akira S. »Toll« gates for future immunotherapy (Review). *Current Pharmaceutical Design*, 2006. 12(32): 4135–4142.
- [17] Bocanegra T. Mycobacterial, fungal and parasitic arthritides. 4.5.1–5.12. In: Klippel JH et al. *Rheumatology*, Mosby. London 1994.
- [18] Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity*, 2005. 38(7):473–85.
- [19] Ebringer A, Rashid T. Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease triggered by Proteus urinary tract infection. *Clinical & Developmental Immunology*, 2006. 13(1):41–8.
- [20] Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni PL. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2006. 65(1):2–6.
- [21] Zampieri S, Ghirardello A, Iaccarino L, Briani C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Arienti S, Todesco S, Doria A. Polymyositis-dermatomyositis and infections. *Autoimmunity*, 2006. 39(3):191–6.

- [22] Van Den Biggelaar AH, Rodrigues LC, Van Ree JS et al. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect Dis* 2004, 189: 892–900.
- [23] Colmegna I, Koehler JW, Garry RF, Espinoza LR. Musculoskeletal and autoimmune manifestations of HIV, syphilis and tuberculosis. *Current Opinion in Rheumatology*, 2006. 18(1):88–95.
- [24] Singh Sk, Girschick HJ. Molecular survival strategies of the Lyme disease spirochete *Borrelia Burgdorferi*. *Lancet Inf Dis*, 2004. 4:575–58.
- [25] Guilherme LSE, Oshiro KC, Fae E, Cunha-Neto G, Renesto AC, Goldberg AC, Tanaka PM, Pomerantzeff MH, Kiss C, Silva et al. T cell reactivity against streptococcal antigens in the periphery, mirrors reactivity of heart-infiltrating T lymphocytes in rheumatic disease patients. *Infect. Immunol* 2001. 69:5345–5351.
- [26] Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 2005, 17(4):400–500.
- [27] Leirisalo-Repo M, Hannu T, Mattila L. Microbial factors in spondyloarthropathies: insights from population studies. *Current Opinion in Rheumatology*, 2003, 15(4):408–12.
- [28] Christen U, Von Herrath MG. Induction, acceleration or prevention of autoimmunity by molecular mimicry. *Mol Immunol*, 2004. 40:113–1382.
- [29] Kamrdat T, Rolf G, Klaus EJ. Induction, exacerbation and inhibition of allergic and autoimmune diseases by infection, 2005: 5(26): 260–267.
- [30] Christen U. Infections and autoimmunity – Good or Bad? *J Immunology*, 2005. 174:7481–7486.
- [31] Bach JF. Six questions about the hygiene hypothesis. *Cellular Immunology*, 2005. 233(2):158–61.
- [32] Bouwman LH, Roep BO, Roos A. Mannose-binding lectin: clinical implications for infection, transplantation, and autoimmunity. *Human Immunology*, 2006. 67(4-5):247–56.
- [33] Alarcon-Riquelme ME. Role of RUNX in autoimmune diseases linking rheumatoid arthritis, psoriasis and lupus. *Arthritis Research & Therapy*, 2004. 6(4):169–73.
- [34] Cooke A, Zaccane P, Raine T, Phillips JM, Dunne DW. Infection and autoimmunity: are we winning the war, only to lose the peace? *Trends in Parasitology*. 2004. 20(7):316–21.
- [35] Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet*, 2003. 362(9396): 1659–66.

ERRATA CORRIGE

U prošlom broju našeg časopisa došlo je do propusta za koji se Uredništvo ispričava.

U Infektološkom glasniku broj 3, godina 2006, strana 109–126, objavljen je članak pod naslovom **Novi antimikrobni lijekovi**. Kao autori navedeni su Nikola Brdarić, Ivica Brdarić, Ivo Čurić i Nikica Kuzmičić. Svuda gdje se autori spominju (sadržaj i članak) prezime Brdarić treba glasiti Bradarić. Ispravno je da su autori članka Nikola Bradarić, Ivica Bradarić, Ivo Čurić i Nikica Kuzmičić.

Molimo oštećene autore i čitatelje da se isprika uvaži.

Uredništvo