



ایمونولوژی دستگاه اسکلتی - عضلانی

جلسه دوم ۱۳۹۴/۰۷/۲۲

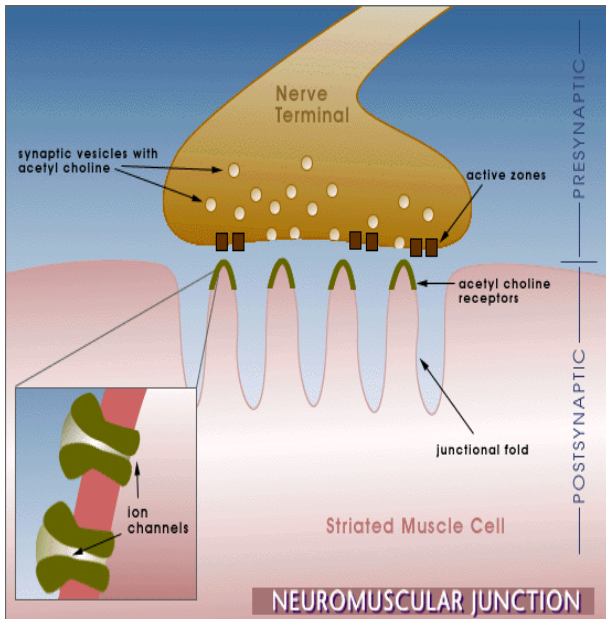
مدرس: خانم دکتر ستاری

* چند نکته ی تکمیلی:

- در صورتی که پاسخ خود ایمنی بر علیه آنتی ژن خودی باشد ، می شود بیماری اتوایمیون (autoimmune) یا همان خود ایمنی.
- مهم ترین سلول برای فرایند ADCC ، NK Cell ها هستند.
- پرفورین از فراورده های سلول های کشنده است (که مهم ترین آن ها NK Cell ها هستند) که موجب سوراخ شدن غشای سلول و از بین رفتن آن می شود .البته علاوه بر این آنیم ها و مواد دیگری نیز ترشح می شوند ، ولی شناخته ترین عامل مرگ سلولی همین پرفورین است.
- بیشترین موارد ادیاد حساسیت تیپ ۲ مربوط به گلبول های قرمز است.
- اگر آنتی بادی بر علیه کلاژن غشای پایه ساخته شود ، تشخیص تیپ دو و سه از یک دیگر بسیار سخت و غیر ممکن است. برای همین در دسته بندی جدید ، دیگر تیپ ۳و۲ نداریم و هردو را باهم میانجی گری شده با آنتی بادی (anti body mediated) می نامیم.
- تیپ ۳ در همه ی موارد با التهاب شدید همراه هست ، بر خلاف تیپ دو که جز در مواردی خاص ، التهاب شدیدی بروز نمی کند.



میاسنتی گراویس:



در پایانه های عصبی، یا محل سیناپس عصب به عضله در عضلات مخطط، نوروترانسمیترها وظیفه ی انتقال پیام را ایفا می کنند. در بیمار مبتلا به این بیماری، بر علیه گیرنده ی استیل کولین آنتی بادی ساخته می شود. آنتی بادی موجود با استیل کولین رقابت می کند (همانند مهار رقابتی که در بیوشیمی داشتیم) و کارایی استیل کولین را پایین می آورد و در انتقال پیام از اعصاب به ماهیچه ها مشکل به وجود می آید. در پی آن ما آتروفی (تحلیل عضلانی) عضلات را ناشی از عدم استفاده مشاهده

خواهیم کرد. این

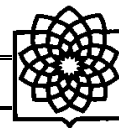


بیماری ابتدا از عضلات صورت، مخصوصا پلک ها آغاز می شود و سپس از گردن به پایین را فرا می گیرد تا این که کم کم تمام بدن فرد را درگیر کند و فرد از لحاظ حرکتی ناتوان شود. ازون جایی که فرد دچار این بیماری به سختی می تواند پلک های خود را باز نگه دارد؛ شکل روبه رو به عنوان نماد این بیماری در نظر گرفته می شود... (البته به نظرم باید نماد دانشجو های پزشکی سر کلاس آناتومی می شد 😊)

روش های تشخیص حساسیت های تیپ ۲:

- ۱) ردیابی اوتوانتی بادی در خون: ردیابی آنتی بادی بر علیه یک آنتی ژن خودی خاص
- ۲) ایمونوفلورسانس برای نمونه های بافتی: رنگ آمیزی فلورسانس بافت مورد نظر... در صورتی که بافت مورد نظر سبز رنگ شد، بدین معنا است که پاسخ آزمایش مثبت است. (تشکر وافره داریم از توضیح کامل استاد در این زمینه :/)

✓ روش های تشخیص کاملا مثل تیپ ۳ است.



واکنش‌های ازدیاد حساسیت تیپ ۳ (بیماری کمپلکس ایمنی):

اتصال آنتی بادی به آنتی ژن را کمپلکس ایمنی می‌گویند. این کمپلکس‌ها را ما در تیپ ۱ و ۲ نیز داشتیم، اما در این تیپ این کمپلکس‌ها fix (مستقر) نمی‌شوند. یعنی بر خلاف تیپ یک و دو این کمپلکس‌ها در خون شناور هستند و می‌توانند هر جایی رسوب کنند. بعضی از جاها نیر برای رسوب نیز مناسب تر هستند، مثل کلیه، پوست، مفاصل و ریه...

آزمایشی به نام CIC test (circulatory immune complex) وجود دارد که در آن میزان همین کمپلکس‌ها در خون اندازه‌گیری می‌شود. اگر همه‌ی ما این آزمایش را بدهیم، نشان می‌دهد که همه‌ی ما این کمپلکس‌ها را در خونمان داریم، اما دچار بیماری نمی‌شویم، زیرا در این کمپلکس‌ها دائما از خون پاکسای می‌شوند. ماموران شهرداری بدن (!) با همکاری ماشین‌های زباله (!) می‌آیند و این زباله‌ها را جمع‌آوری می‌کنند و به زباله‌دانی (!) بدن یعنی طحال و کبد می‌برند و می‌سوزانند.

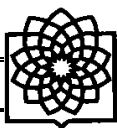
کمپلمان‌ها می‌شوند کارگر شهرداری. کمپلکس‌های ایمنی از طریق مسیر کلاسیک کمپلمان‌ها را فعال می‌کنند و موجب اتصالشان به کمپلکس می‌شوند و C_3d حاصل می‌شود. از طرفی، غشای گلبول‌های قرمز پر از $Ca1$ است که گیرنده‌ی C_3d محسوب می‌شود. برای همین کمپلکس‌ها به گلبول‌های قرمز متصل می‌شوند و از بافت خارج می‌شوند. بنابراین گلبول‌های قرمز نقش ماشین‌های شهرداری را ایفا می‌کنند. گلبول‌های قرمز این کمپلکس‌ها را در کبد و طحال تحویل ماکروفاژها می‌دهند و ماکروفاژها نیز کمپلکس‌ها را مورد فاگوسیتوز قرار می‌دهند و پاکسازی صورت می‌گیرد. توجه کنیم که گلبول‌های قرمز چون بیشترین سطح گیرنده‌ی $Ca1$ را دارند، بهترین کاندیدا برای حمل زباله هستند. ☺

در دو حالت ممکن است تعادل بر هم بخورد و بیماری ایجاد شود. یکی عدم کفایت کارگران شهرداری و دیگری تولید بیش از حد زباله توسط مردم. در اغلب موارد بیماری‌ها ناشی از تولید بیش از اندازه زباله توسط مردم است و بخش اندکی از بیماری‌ها ناشی از ناکفایتی‌های عوامل شهرداری است.



(این جا استاد تشبیه فوق العاده‌ای می‌کنند درس اسکلتی رو به این بیماری‌ها که جا داشت حضار جامه از تن بکنند و به کوه و دشت و دمن‌گریزان شوند)

در صورتی که آنتی ژن وارد شده به بدن فراوان و مستمر باشد، در پی آن نیز مقدار زیادی کمپلکس تشکیل خواهد شد. (توجه شود که ما در تیپ‌های ۱ و ۲ و ۴ استمرار تحریک را نداریم). به طور کلی سه دسته از عوامل می‌توانند موجب حساسیت تیپ ۳ بشوند:
(ادامه در صفحه بعد)



عوامل ایجاد حساسیت تیپ ۳:

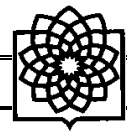
۱) عفونت های مزمن: یکی از مهم ترین عوامل است. برای مثال وقتی مبتلا به هیپاتیت نوع B یا ناقل آن می شویم ، شروع می کنیم به تولید آنتی ژن HBS . (منم اول قاطی کردم وقتی اینو شنیدم!!!دما شروع می کنیم تولید آنتی ژن HBS؟؟؟)؛ بعد رفتیم تحقیق کردم دیدم HBS در اصل مخفف واژه ی hepatitis B surface است که می شود همون آنتی ژن های سطحی هیپاتیت B و منظور استاد این بوده که در بدن ما در اثر تکثیر این ویروس ، این آنتی ژن ها زیاد می شود ؛(پس ازین اتفاق، آنتی بادی ها مربوطه ساخته می شوند و حجم زیادی از کمپلکس های ایمنی تشکیل می شوند که می روند در آرتریول ها (شریان های کوچک) رسوب می کنند و موجب بیماری پلی آرتری نودوزا(Poly Artery Nodosa) می شوند که در آن بسیاری از عروق خونی دچار واسکولیت(Vasculitis) یا همان التهاب عروق خونی می شوند. این بیماری، جزو بیماری های مطرح اسکلتی عضلانی است . افراد مبتلا به مالاریا نیز ممکن است دچار ازدیاد حساسیت تیپ ۳ بشوند.

۲) بیماری های خود ایمنی: بدن ما به یک سری از آنتی ژن های موجود در بدن پاسخ نشان نمی دهد ، زیرا آن هارا نمی بیند ، مثل آنتی ژن های روی هسته و آنتی ژن های روی میتوکندری. اما وقتی یک بیماری خود ایمنی به وجود بیاید و حجم زیادی از این آنتی ژن ها آزاد بشوند ، بدن به آن ها پاسخ خواهد داد و حجم زیادی از کمپلکس ها در خون به وجود خواهند آمد. این کمپلکس ها نیز می توانند به جاهای مختلف حرکت کنند و در جاهای دیگر رسوب کنند و موجب بیماری شوند. ازون جایی که در اغلب موارد تیپ ۳ ناشی از شرایط نقص ایمنی دیگر است(مثل همین دو مورد ذکر شده) این تیپ حساسیت به شدت رو به کاهش است (البته عامل سوم مستثنا ازین قضیه است) ۳) آنتی ژن های محیطی(شغلی): با یک مثال مطلب را توضیح می دهیم... مثلا اگر فردی در آزمایشگاه کار

می کند و در معرض موش صحرایی است ، در صورتی که به مدفوع موش صحرایی از لحاظ ژنتیکی حساسیت داشته باشد ، دچار این بیماری می شود . وقتی آنتی ژن های مربوطه وارد ریه فرد می شوند ، موجب تحریک سیستم ایمنی و تولید آنتی بادی می شود . این آنتی بادی ها با آنتی ژن ها کمپلکس تشکیل می دهند و ازون جایی که حجم



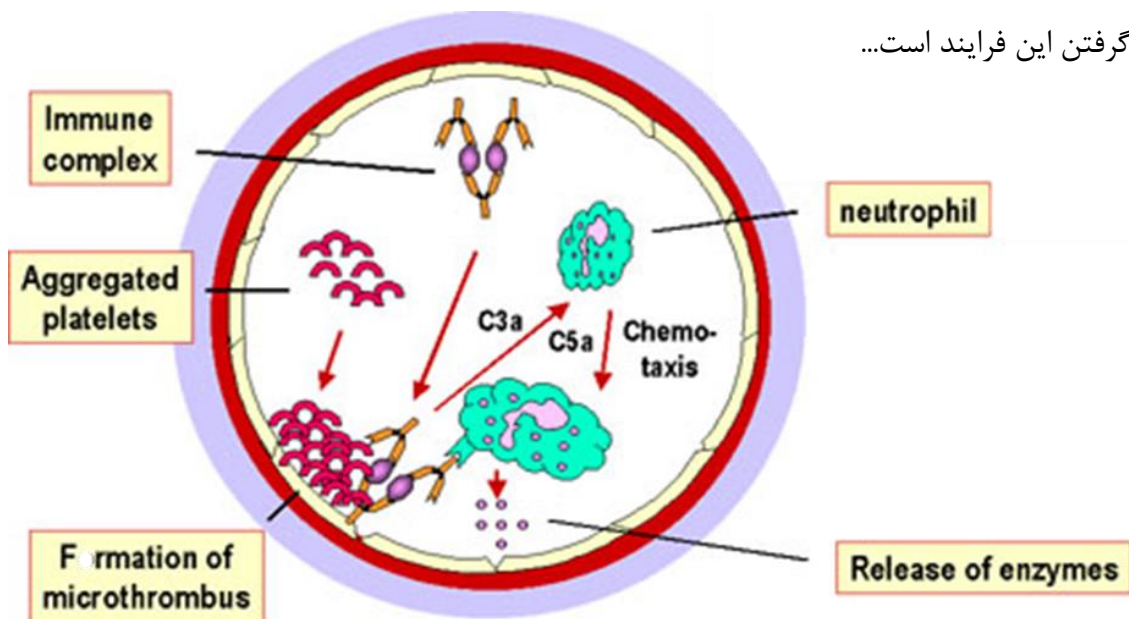
آنتی ژن ها به غایت زیاد است، کمپلکس ها در ریه رسوب می کنند و موجب ایجاد حساسیت های شدید در ریه می شوند که عینا مثل آسم است. ازون جایی که آنتی ژن ها عموما از ریه وارد می شوند ، این دسته بیماری ها از تیپ ۳ موضعی هستند ، در صورتی که اصولا بیماری های تیپ ۳ سیستمیک هستند. یک نمونه ی دیگر ازین بیماری ها Farmer Lung Disease یا همان بیماری ریوی کشاورزان است . کشاورزانی که یونجه می کارند برای دام های خود ، آن ها را در انبار خود ذخیره می کنند . پس از مدتی در میان این یونجه ها قارچ ها رشد می کنند و مقادیر فراوانی هاگ (اسپور) تولید می کنند. این کشاورزان وقتی بعدا می خواهند این یونجه هارا با چنگک خود بلند کنند و جلوی دام ها



بگذارند ، در معرض مقدار بسیار فراوانی از هاگ های قرار می گیرند. این هاگ ها موجب تولید کمپلکس های ایمنی فراوان می شود که در ریه رسوب می کنند و موجب بروز علائم آسم می شوند. همین بیماری می تواند در مورد کفتر باز ها و کسانی که پرندۀ نگه داری می کنند مطرح باشد. اما تفاوت این بیماری با آسم چیست؟ در آسم ایمونوگلوبین IgE مطرح است ولی در این جا IgG فعالیت می کند . علت این تفاوت ، حجم بسیار زیاد آنتی ژن ورودی در این بیماری است. در آسم چون حجم آنتی ژن ورودی بسیار کم است (در حد پیکو گرم) swiching آنتی بادی صورت نمی گیرد و IgG تولید نمی شود ، ولی در این دسته بیماری ها ، به خاطر حجم فراوان آنتی ژن ورودی، سویچ آنتی بادی صورت می گیرد و IgG تولید می شود. پس توجه کنیم که بیماری درست شبیه آسم است ، ولی از لحاظ فیزیولوژیک متفاوت هستند.

کمپلکس های ایمنی تمایل زیادی برای اتصال به غشای پایه دارند که عموماً یا زیر اپی تلیوم هستند یا زیر اندوتلیوم هستند. در تیپ ۳ ، تنها غشای پایه ی اندوتلیوم مطرح است ، زیرا دسترسی به اپی تلیوم عموماً وجود ندارد ، برخلاف تیپ ۲ که می تواند روی غشای پایه ی اپی تلیوم نیز اثر بگذارد.(البته این نظر استاد است و نظرشون محترم:)

برای رسوب به غشای پایه ، باید فضایی به وجود بیاید که بتواند کمپلکس خودش را به آن برساند. یعنی سلول های پوششی باید کنار بروند و خود را جم و جور (منقبض) کنند. برای این که این اتفاق بیافتد، دو سلول بازوفیل و پلاکت وارد کار می شوند. بازوفیل ها از آمینو اسید سیستیدین هیستامین می سازند و پلاکت ها نیز از آمینو اسید تریپتوفان سروتونین می سازند که هر دو این ها به عنوان میانجی گر عمل کرده و موجب نفوذ پذیری سلول های پوششی می شوند. کمپلکس آنتی ژن آنتی بادی این دو سلول را فعال می کنند و این دو سلول با آزاد کردن این دو مدياتور ها ، موجب افزایش نفوذ پذیری می شوند. یکی از ویژگی های این مسیر سرعت زیاد آن است که لازمه ی صورت گرفتن این فرایند است...



*توجه: اون تیکه از شکل که زده رهایی آنزیم اشتباه است و باید می زده رهایی مدياتور ها...



یعنی اگر کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی بخواهند سلول اندوتلیال سریع منقبض شود، باید سریعاً به آن تذکر بدهند. این تذکر سریع باید توسط مدیاتورهایی که زود وارد عمل می‌شوند ایجاد شود (در صورتی که مدیاتور کند عمل کند، در این فاصله کمپلکس‌ها پاکسازی می‌شوند)؛ پس باید مدیاتوهای کوچکی از قبیل هیستامین و سروتونین و نظایر این‌ها که تنها از یک اسید آمینه ساخته شده‌اند و زود عمل می‌کنند وارد عمل شوند. در این جا کمپلکس آنتی‌ژن - آنتی‌بادی دو نوع سلول را فعال کرده‌است: بازوفیل که هیستامین آزاد می‌کند و پلاکت که سروتونین آزاد می‌کند (در بازوفیل از اسید آمینه‌ی هیستیدین، هیستامین (مدیاتور آمینی) ساخته می‌شود و در پلاکت اسید آمینه‌ی تریپتوفان، سروتونین را ساخته است).

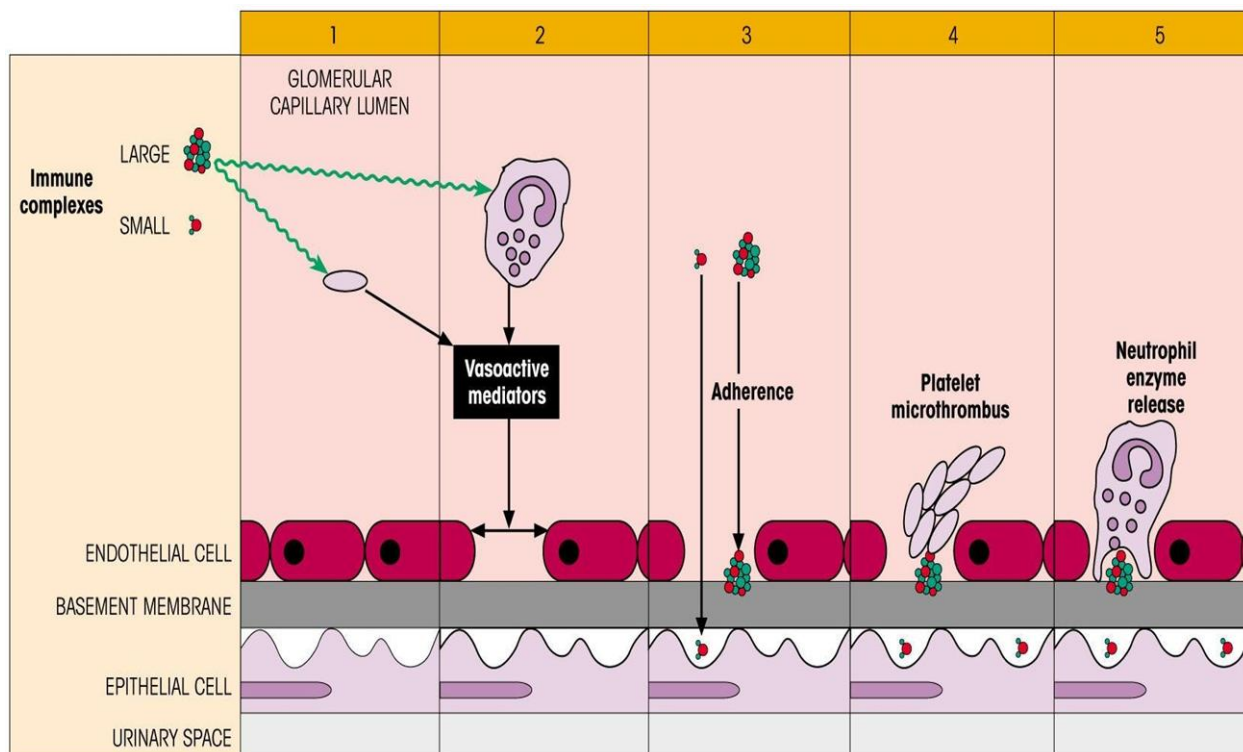
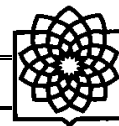
سروتونین در بدن وظایف متعددی دارد: سیستم عصبی مرکزی یکی از محل‌های اصلی فعالیت آن است؛ کاهش سروتونین در بروز افسردگی نقش مهمی ایفا می‌کند. در این جا نیز می‌بینیم که سروتونین به عنوان یک مدیاتور التهابی عمل می‌کند.

سؤال: حال اگر جای مناسبی پیدا شد و کمپلکس آنتی‌ژن - آنتی‌بادی رسوب کرد، آیا صرف رسوب سبب تخریب بافت می‌شود؟ خیر؛ تخریب از دو راه صورت می‌گیرد: (شکل در صفحه‌ی بعد...)

۱- نوتروفیل: پیش‌تر گفتیم که برای پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی، کمپلمان نقش دارد. آن جا گفتیم که وقتی کمپلمان فعال می‌شود C3b به وجود می‌آید، ولی مسلماً C5a هم بعداً ایجاد می‌شود. بعد از پاکسازی کمپلکس‌ها C5a باقی می‌ماند. C5a قوی‌ترین عامل کموتاکتیک کمپلمان است و به عنوان یکی از قوی‌ترین عوامل کموتاکتیک هم به حساب می‌آید. نوتروفیل که به واسطه‌ی C5a به محل جذب شده‌است، می‌خواهد کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی را ببلعد. حال نوتروفیل از خود خل‌بازی نشان می‌دهد!!! به جای این که کمپلکس‌ها را ببلعد و سپس آنزیم‌ها و فراورده‌های سمی خود را روی آن‌ها اثر دهد، آنزیم‌ها و فراورده‌های سمی خود را بیرون می‌ریزد. وقتی این مواد بیرون ریخته شد، رگ آسیب می‌بیند و با آسیب به رگ خون‌رسانی به بافت مختل می‌شود. بافت در ابتدا دچار علائم کمبود اکسیژن شده و بعد در صورت ادامه‌ی کمبود اکسیژن، دچار نکروز می‌شود.

۲- پلاکت: وقتی پلاکت برای تولید سروتونین تحریک شود، در کنار آزاد کردن محتویات خود، تجمع پیدا کرده و تشکیل لخته نیز می‌دهد؛ ایجاد لخته بر سر راه خون‌رسانی برای بافت مشکل ایجاد می‌کند (کمبود اکسیژن و نکروز).

نوتروفیل و پلاکت برای ایمنوگلوبولین IgG گیرنده دارند؛ بنابراین در این جا نیز IgG مهم‌ترین ایمنوگلوبولین است. اما برای IgE نیز نقش فرعی در نظر می‌گیرند؛ چرا؟ علت آن است که در این جا بر اثر تحریک بازوفیل، هیستامین آزاد شد. بازوفیل برای IgE گیرنده دارد؛ پس اگر چه IgG نقش اصلی را ایفا می‌کند، IgE نیز یک نقش فرعی دارد. (مهم‌ترین ایمنوگلوبولین: IgG، ایمنوگلوبولین‌های مهم: IgE و IgG)



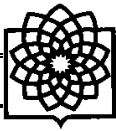
* زمان این واکنش، ۸-۱۰ ساعت بعد از برخورد مجدد با آنتیژن است.

* یک نمونه از بیماری‌های دستگاه اسکلتی-عضلانی که فعلاً آن را مربوط به ازدیاد حساسیت تیپ III می‌دانند: کمپلکس‌های ایمنی در کلیه، مفاصل، عروق خونی، قلب، دستگاه عصبی مرکزی، چشم و... رسوب می‌کنند (نه در همه‌ی این‌ها!!! نهایتاً در ۲، ۳ جا) مثلاً در این شکل پوست را می‌بینیم؛ که به این حالت اصطلاحاً نمای «بال پروانه» می‌گویند. (شاید در مراحل ابتدایی شبیه بال پروانه باشد!!! به هر حال به نظر استاد بال خفاش مناسب‌تر بود... (۱۶))



در این تصاویر که نشان‌دهنده‌ی بیماری لوپوس (SLE) است، رسوب کمپلکس‌های ایمنی در عروق خونی بافت پوست صورت گرفته است. (ممکن است بعدها لوپوس را جزو تیپ IV به حساب آورند)

* بیماری دیگری که به دستگاه اسکلتی-عضلانی ربطی ندارد و امروزه وقوع آن خیلی کم شده، «بیماری سرم» است. در گذشته آنتی‌بادی‌های قوی یا روش‌های واکسیناسیون خوبی علیه عوامل عفونی وجود نداشت. اگر فردی مشکوک به دیفتری یا کزاز بود، سرم اسب را که با سم دیفتری یا کزاز ایمن شده بود به او می‌زدند. ظاهراً علایم دیفتری یا کزاز برطرف می‌شد، ولی بعد از یک هفته یک بیماری رخ می‌داد که کمپلکس‌های ایمنی در عروق خونی پوست رسوب می‌کرد، طحال بزرگ می‌شد، گره‌های لنفاوی بزرگ می‌شدند و درد شدید در مفاصل به وجود می‌آمد.



****سؤال:** چرا بیماری یک هفته بعد از مصرف سرم ایجاد می‌شود؟ بعد از برخورد اول با سرم اسب، یک هفته طول می‌کشد تا علیه آن آنتی‌بادی تولید شود؛ در این فاصله غلظت سرم پایین می‌آید. حال آنتی‌بادی‌های تشکیل شده علیه پروتئین‌های اسب با آن‌ها کمپلکس تشکیل می‌دهد، کمپلکس‌ها رسوب کرده و بیماری کمپلکس ایمنی را به وجود می‌آورد. این بیماری خود به خود رفع می‌شود؛ چرا؟ چون پروتئین‌ها تجزیه می‌شوند و از بین می‌روند.

امروزه در کشور ما سرم درمانی در مورد عقرب گزیدگی و مار گزیدگی کاربرد دارد؛ ولی در کشورهای پیشرفته از لنفوسیت T و یک سری عوامل؟! برای درمان استفاده می‌کنند که آن هم می‌تواند خطرناک باشد؛ چون در این جا نیز لنفوسیت بیگانه است و ممکن است علیه پروتئین‌های آن پاسخ ایجاد شود و نتیجه بروز بیماری‌ای شبیه بیماری سرم باشد.

← پس در بیماری سرم، واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III نقش دارد.

****سؤال:** در کدام بیماری با ازدیاد حساسیت تیپ III موضعی سروکار داریم؟ آنتی‌ژن‌های شغلی و بیماری‌های

شغلی

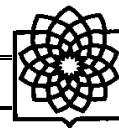
روش‌های تشخیص در واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III:

(۱) **ردیابی اتوآنتی‌بادی در سرم بیمار:** پیش‌تر گفتیم که واکنش‌های تیپ III ممکن است در اثر بیماری‌های خودایمنی که استمرار آنتی‌ژن را باعث شده‌اند، به وجود بیایند. پس می‌توانیم به دنبال اتوآنتی‌بادی علیه اتوآنتی‌ژن‌ها بگردیم.

(۲) **ایمونوفلورسانس برای نمونه‌های بافتی:** مشابه تیپ II؛ واکنش تیپ III از نظر آنتی‌بادی، ساعت بروز و... شبیه تیپ II است.

* چند روش دیگر که روش‌های ابتدایی برای تشخیص بیماری لوپوس یا سایر بیماری‌های روماتولوژیک هستند:

(۳) **ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) سرعت رسوب گلبول‌های قرمز:** یک تست خیلی ساده و ارزان است. گفتیم که گلبول‌های قرمز نظیر ماشین‌های حمل زباله برای پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی هستند؛ اگر به گلبول قرمز کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی وصل شده باشند، این گلبول قرمز از گلبول قرمز معمولی سنگین‌تر است. گلبول قرمز هرچه سنگین‌تر باشد سریع‌تر رسوب می‌کند؛ پس انتظار داریم در واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III سیستمیک (نه موضعی؛ موضعی به خون ربطی ندارد، در یک موضع است) ESR بالا برود. (تست ESR خیلی کلی است؛ مثلاً در عفونت‌های حاد نیز ESR بالا می‌رود. اما اگر ESR بالا بوده و در عین حال نوتروفیل پایین باشد، فرض وجود عفونت حاد از میان می‌رود)



۴) **CIC (Circulated Immune Complexes)**: خیلی تست حساسی نیست. در صورت بالا بودن نشان‌دهنده‌ی وجود بیماری است؛ اما پایین بودن (نرمال بودن) آن دلیلی بر عدم وجود بیماری نیست؛ زیرا ممکن است بیماری وجود داشته و کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی اضافی رسوب کرده باشند، در نتیجه میزان **circulated** نرمال باشد. (بالا بودن: تشخیص بیماری، نرمال بودن: عدم رد بیماری التهابی روماتولوژیک)

* **اتوآنتی‌بادی‌ها در SLE** (یکی از روش‌های تشخیص ازدیاد حساسیت تیپ III، ردیابی اتوآنتی‌بادی بود):

۱) **ANA (Antinuclear Antibody)**: آنتی‌بادی علیه فاکتورهای هسته‌ای (هیستون و...): این آنتی‌بادی حساسیت بسیار بالایی دارد (>۹۰٪). در حساسیت بسیار بالا، منفی بودن تست برای ما مهم است و در رد بیماری به ما کمک می‌کند. وقتی حساسیت بالاست، تست با هر نشانه‌ای مثبت می‌شود؛ پس وقتی منفی شد، یعنی شانس ابتلای مریض به لوپوس خیلی کم است.

۲) **Anti-dsDNA** (علیه DNA دو زنجیره‌ای (double strand)): این آنتی‌بادی اختصاصیت بسیار بالایی (>۹۵٪) دارد؛ یعنی اختصاصی این بیماری است. وقتی تست مثبت شود یعنی آنتی‌ژن‌هایی که اختصاصی آن بیماری هستند پیدا شده است؛ پس در تست، مثبت بودن آن برای ما مهم است و در جهت تأیید تشخیص بیماری است.

واکنش ازدیاد حساسیت تیپ IV (واکنش ازدیاد حساسیت تأخیری)

این واکنش‌ها معمولاً مزمن‌اند؛ غیر از دو نوعشان که بعد از ۲۴ ساعت بروز پیدا می‌کنند (در ۴۸-۲۴ ساعت هنوز در مرحله‌ی التهاب حاد است؛ از ۴۸ ساعت به بعد قطعاً وارد مرحله‌ی التهاب مزمن می‌شویم). واکنش‌های تیپ I فوری بودند، نوع دیررس آن‌ها هم یک ساعت طول می‌کشید. واکنش‌های تیپ IV، پس از برخورد مجدد با آنتی‌ژن، ۴۸-۲۴ ساعت طول می‌کشد تا بروز پیدا کنند.

سؤال: چرا واکنش‌های تیپ IV با تأخیر بروز پیدا می‌کنند؟

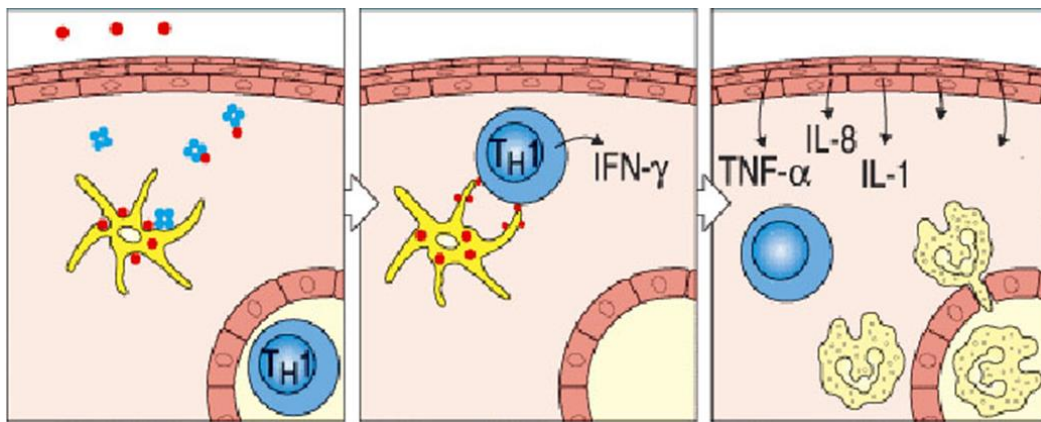
۱) راه اندازی کننده‌ی این واکنش‌ها، لنفوسیت‌های T خاطره (memory T) هستند، اما در موارد قبلی شروع واکنش با آنتی‌بادی بود؛ یعنی آنتی‌بادی‌ای که در برخورد اول ساخته می‌شد، واکنش را شروع می‌کرد (لنفوسیت T برای شناسایی آنتی‌ژن به کمک نیاز دارد؛ به گفته استاد «لنفوسیت T مامان می‌خواد!!!»)

۲) لنفوسیت T پس از شناسایی آنتی‌ژن باید سایتوکاین تولید کند؛ تولید سایتوکاین چند ساعت زمان می‌برد. وقتی سایتوکاین تولید شد، چند ساعت طول می‌کشد تا این سایتوکاین روی سلول‌های دیگر اثر گذاشته و آن‌ها را تحریک کند و سلول‌ها به سایتوکاین پاسخ دهند؛ به همین دلیل واکنش با تأخیر صورت می‌گیرد.



مکانیسم بروز واکنش (تیپ IV کلاسیک):

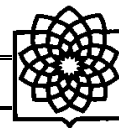
سلول عرضه کننده آنتی ژن، آنتی ژن را می گیرد؛ در تیپ IV سلول های T_H1 مموری آغاز کننده ی واکنش هستند. در برخورد اول T_H1 خاطره ای ساخته می شود (به یاد دارید که در تیپ های I, II و III، T_H2 نقش داشت؛ در تیپ IV، T_H1 نقش دارد. * سؤال: در کدام تیپ، اختلال در فعالیت T_H2 بود؟ پاسخ: تیپ I؛ در این جا T_H2 نا به جا فعال می شود، سایتوکاین ها را زیادی تولید می کند و یک ایمونوگلوبولین غیر معمول یعنی IgE تولید می شود). در برخورد دوم، سلول عرضه کننده ی آنتی ژن (در این جا: لانگرهانس) آنتی ژن را به T_H1 عرضه می کند. در مواجهه با آنتی ژن اختصاصی خود سایتوکاین آزاد کرده و این سایتوکاین ها سبب جذب یک سری سلول التهابی به منطقه می شوند؛ در نتیجه ی فعالیت سلول های التهابی مختلف، بافت آسیب می بیند.



نکته: اگر واکنش های تیپ I، II و III مزمن شوند، به تیپ IV تبدیل می شوند. در واکنش های تیپ I، II و III، سلول T_H2 نقش داشت. پس اگر در طول زمان این بیماری برطرف نشود (مثل آسم مزمن، اگزما مزمن) و به سمت تیپ IV برود، در این صورت T_H2 نقش دارد (اگر التهاب حاد به تیپ IV تبدیل شود، در این جا T_H2 نقش دارد)؛ پس دسته ی کوچکی از موارد ازدیاد حساسیت تیپ IV به علت فعالیت T_H2 به وجود می آیند، نه T_H1 . ولی اگر واکنش از ابتدا به صورت تیپ IV پیش برود، فقط T_H1 نقش دارد؛ که در این صورت به آن واکنش تیپ IV کلاسیک گفته می شود.

انواع واکنش ازدیاد حساسیت تیپ IV کلاسیک:

(۱) تماسی: در محل تماس آنتی ژن با پوست و مخاط ایجاد می شود. مثل اگزما ایجاد شده در پوست دست بعد از استفاده از دستکش لاتکس که حداقل ۲۴ ساعت بعد از تماس ایجاد شده است (در صورتی که اگزما ناشی از واکنش تیپ I بود، یکی دو ساعت بعد از تماس ایجاد می شد) ← واکنش تیپ I و IV را از روی زمان می توان از هم تفریق داد). مثال دیگر، حساسیت نسبت به آلیاژی است که در زیورآلات، ساعت و... به کار می رود؛ امروزه سعی می شود نیکل را که از مهم ترین عوامل حساسیت زاست، از این زیورآلات حذف کنند.



۲) **توبرکولین:** رابرت کُخ قصد داشت واکنشی علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس سل (میکروب ایجاد کننده بیماری سل) تهیه کند. او عصاره‌ی کشت بافت توبرکلوزیس را به بیماران تزریق می‌کرد. در یک مورد در محل تزریق، یک واکنش خیلی شدید به صورت تورم خیلی سفت با درد شدید و نکروز ایجاد شد. اسم این واکنش را به احترام کُخ «واکنش توبرکولین» گذاشته‌اند. بعداً دیده شد که بر اثر تزریق عصاره‌ی لیشمانیا (*Leishmania*) و مایکوباکتریوم لپره (*Mycobacterium Leprae*) عامل بیماری جذام) نیز همین اتفاق می‌افتد.

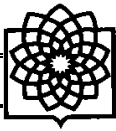
* **نکته:** واکنش توبرکولین یک واکنش تشخیصی است (برای تشخیص سل، جذام، لیشمانیا و... کاربرد دارد)؛ اما واکنش تماسی هم از نظر تشخیصی و هم از نظر بالینی ارزش دارد (مثلاً بیماری ادعا می‌کند که بعد از مصرف یک پماد روی پوست دستش دچار اگزما شده است؛ پزشک پماد را روی دست دیگرش امتحان می‌کند، اگر بعد از ۲۴-۴۸ ساعت واکنش مشابه در دست دیگر ایجاد شد، اگزما ناشی از مصرف آن پماد بوده است؛ در غیر این صورت باید به دنبال علت دیگری بود).

۳) گرانولوماتوز ⇐ التهاب مزمن بافتی

این مورد از نظر دستگاه اسکلتی-عضلانی اهمیت دارد. به یاد دارید که بعضی از انواع ازیاد حساسیت تیپ IV ممکن است به صورت التهاب حاد باشند. واکنش تماسی از نوع التهاب حاد است؛ مثلاً اگزما علائم التهاب حاد از جمله خارش شدید پوست، قرمزی پوست و... را دارد. در واکنش توبرکولین، علائم تورم (به علت هجوم تعداد زیادی سلول به منطقه) و درد شدید دیده می‌شود؛ پس توبرکولین نیز از نوع التهاب حاد است. گرانولوماتوز تنها نوع ازیاد حساسیت تیپ IV است که به صورت التهاب مزمن بافتی است؛ پس برای ما به عنوان یک پزشک این نوع ارزش بالینی دارد. بیماری‌های آسم، لوپوس و... اگر مزمن شوند، به تیپ IV نوع گرانولوماتوز تبدیل می‌شوند.

آرتریت روماتوئید (RA) Rheumatoid Arthritis

قبلاً آرتریت روماتوئید را ناشی از ازیاد حساسیت تیپ III می‌دانستند، امروزه آن را جزوه تیپ IV به حساب می‌آورند؛ یعنی در آن، بروز ازیاد حساسیت تیپ IV نوع گرانولوماتوز را موثر می‌دانند. (هنوز هم دقیقاً مشخص نیست؛ در گذشته می‌گفتند که در بروز RA واکنش تیپ III نقش دارد؛ در آن آنتی‌بادی علیه IgG ساخته می‌شود، این‌ها تشکیل کمپلکس می‌دهند و رسوب می‌کنند؛ اما هیچ توجیهی نبود که چرا کمپلکس‌ها در مفاصل کوچک رسوب می‌کنند؛ پس این فرض که واکنش تیپ III در بروز RA موثر است، رد شد.) در ابتدا به آرتریت روماتوئید، عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی موثرند. مهم‌ترین عامل محیطی کشیدن سیگار است؛ به طوری که مشاهده شده در افرادی که سیگار می‌کشند، شانس ابتلا به آرتریت روماتوئید خیلی بالاست.



تشخیص آرتریت روماتوئید: در التهاب مزمن برخلاف التهاب حاد، علائمی وجود ندارد که بتوان از آن برای تشخیص استفاده کرد. برای تشخیص باید به دنبال اتوانتی‌بادی‌ها بود.

اتوانتی‌بادی‌ها در آرتریت روماتوئید

(۱) RF (Rheumatoid Factor): آنتی‌بادی کلاس IgM است که بدن علیه IgG خودی می‌سازد. حساسیت این تست تا ۸۰٪ (نسبتاً بالا) است. در افراد معمولی در ۱۵٪-۱۰٪ موارد تست مثبت می‌شود. با افزایش سن، شانس مثبت شدن تست افزایش می‌یابد؛ یعنی ممکن است ۲۰٪ افراد مسنی که آرتریت روماتوئید هم ندارند، میزان RFشان بالا باشد. پس این تست خیلی قابل استناد نیست. امروزه قابل استنادترین و یکی از مهم‌ترین آنتی‌بادی‌ها برای تشخیص آرتریت روماتوئید، ACPA است.

(۲) ACPA (Anti-Citrullinated Protein Antibody): آنتی‌بادی علیه پروتئین سیترولینه؛ پروتئین سیترولینه یعنی پروتئینی که در آن اسید آمینه‌ی سیترولین به اشتباه به جای اسید آمینه‌ی آرژینین نشسته است. در مبتلایان به آرتریت روماتوئید و برخی دیگر از بیماری‌های روماتولوژیک، پروتئین سیترولینه دیده می‌شود. آنتی‌بادی‌ای که علیه این نوع پروتئین ساخته می‌شود ACPA نام دارد.

این آنتی‌بادی حساسیت حدود ۷۰٪ و اختصاصیت حدود ۹۰٪ دارد. به علت اختصاصیت بالای تست ACPA، مثبت بودن آن می‌تواند دلیلی برای تشخیص ابتلا به آرتریت روماتوئید باشد. هرچه آرتریت روماتوئید شدیدتر باشد، میزان آنتی‌بادی ACPA بالاتر می‌رود.

موفق باشید