IMMUNOPATHOLOGY

د. حبيب جربوع

ا. المقدمة

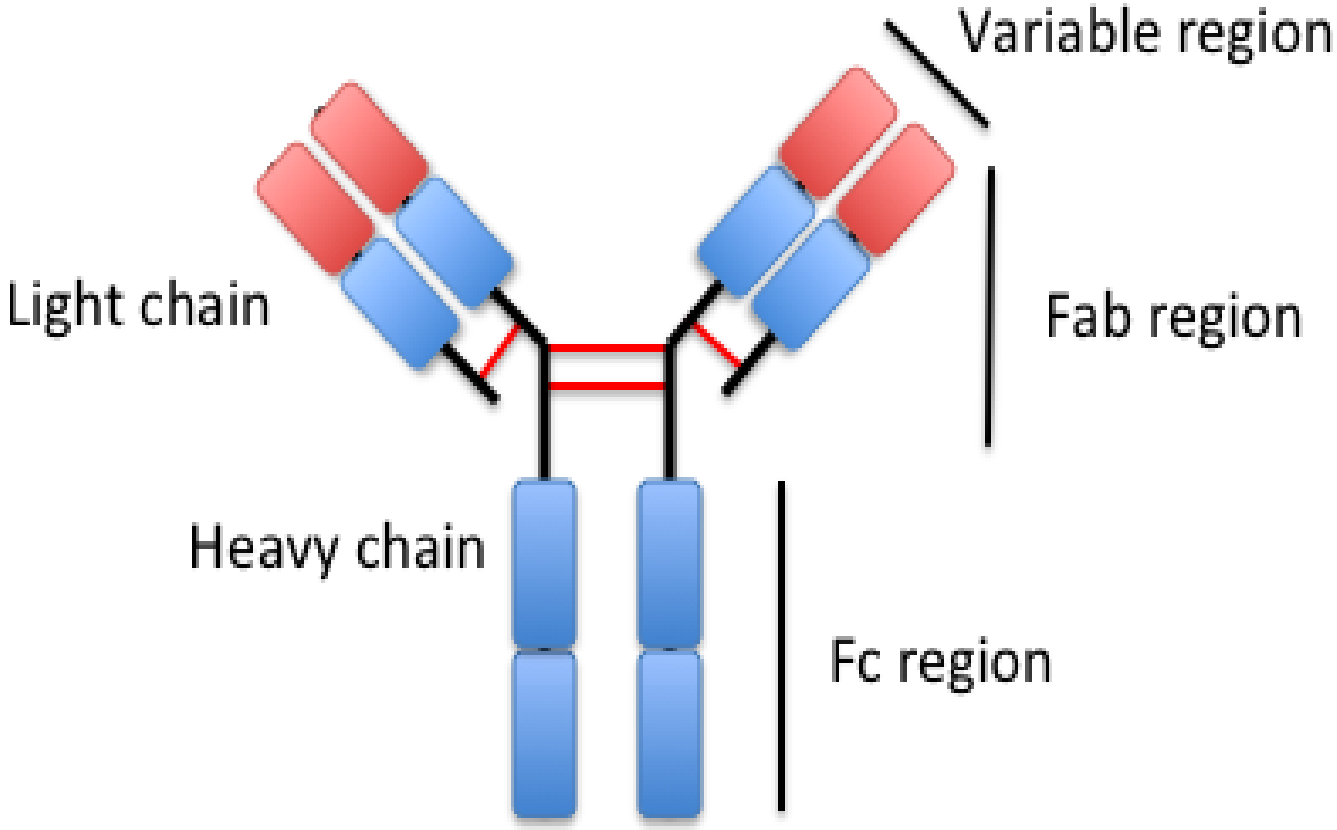
الجهاز المناعي يقوم بوظيفة الدفاع ضد مواد يقدمها الجسم على أنها مواد أجنبية أي ليست ذاتية (non-self).

د. حبيب جربوع

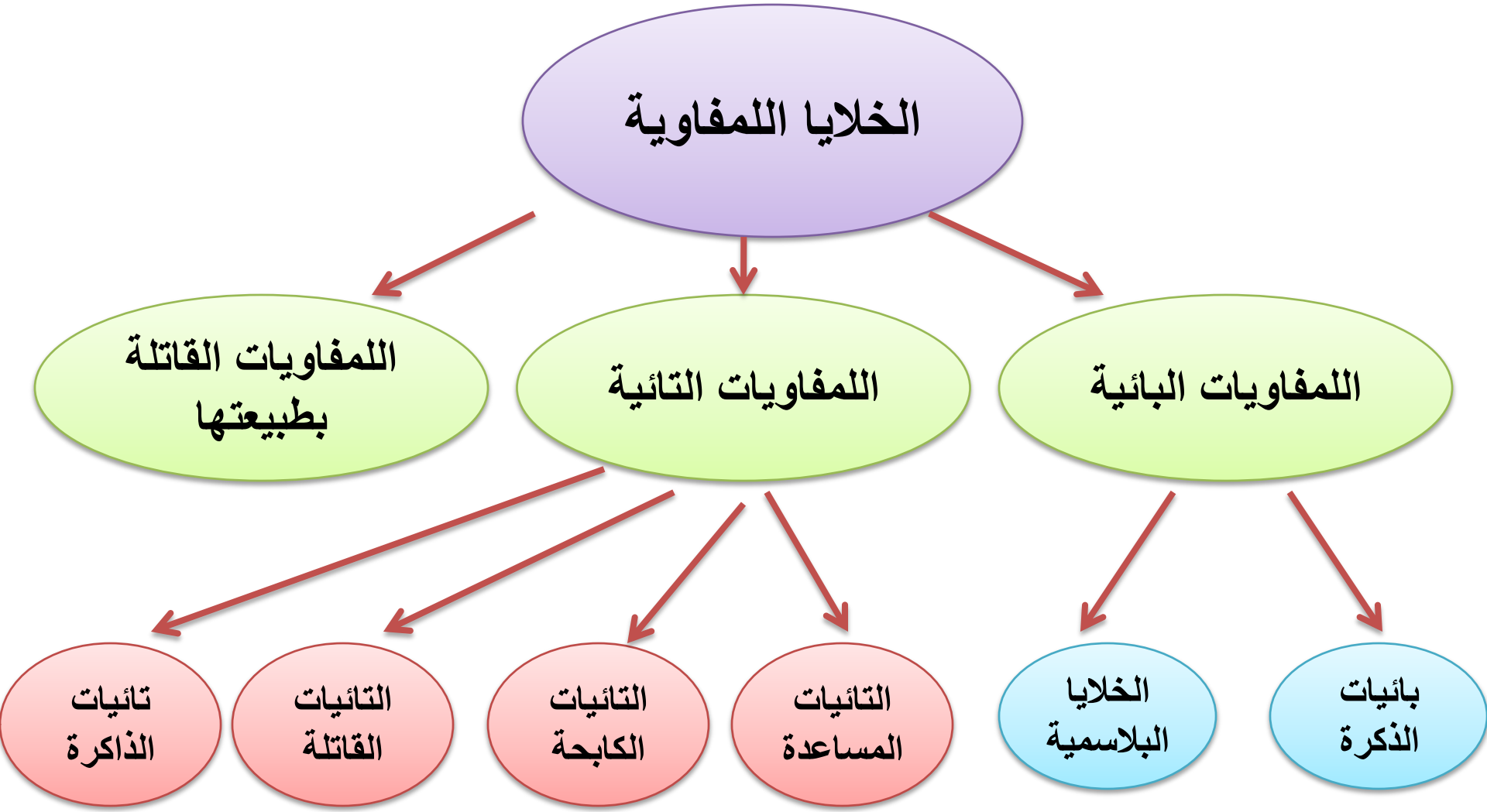
A. أنماط المناعة

١. مناعة طبيعية Natural immunity: وهي لا تتطلب تحسس مسبق للمادة وتتم بواسطة العدلات كثيرات النوى PMNs، والبالعات، واللمفاويات ذات النمط الخلوي القاتل NK: natural killer، ومواد خاصة بالحماية (مثل properdin، ومولد الخميرة zymogen والمتممة coplement)

٢. مناعة مكتسبة Acquired immunity: وتشمل توليد الأضداد من قبل اللمفاويات البائية (مناعة خلطية)، وارتكاسات المناعة الخلوية المفعلة من قبل اللمفاويات التائية (مناعة خلوية)


Variable region
Light chain
Fab region
Heavy chain
Fc region

د. حبيب جربوع


الخلايا اللمفاوية
اللمفاويات القاتلة بطبيعتها
اللمفاويات التائية
اللمفاويات البائية
تائيات الذاكرة
التائيات القاتلة
التائيات الكابحة
التائيات المساعدة
الخلايا البلاسمية
بائيات الذكرة

د. حبيب جربوع

B. الأمراض المعتمدة على المناعة
Immune-mediated Disorders

يمكن أن تكون جهازية أو موضعة في عضو معين.

الأنماط الرئيسية للأمراض المعتمدة على المناعة هي:

١. ارتكاسات فرط الحساسية Hypersensitivity reactions

٢. أمراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases

٣. متلازمات نقص المناعة Immunodeficiency syndromes

٤. الاختلاطات المناعية التالية لزرع الأعضاء
Immunologic complications of organ transplantation

د. حبيب جربوع

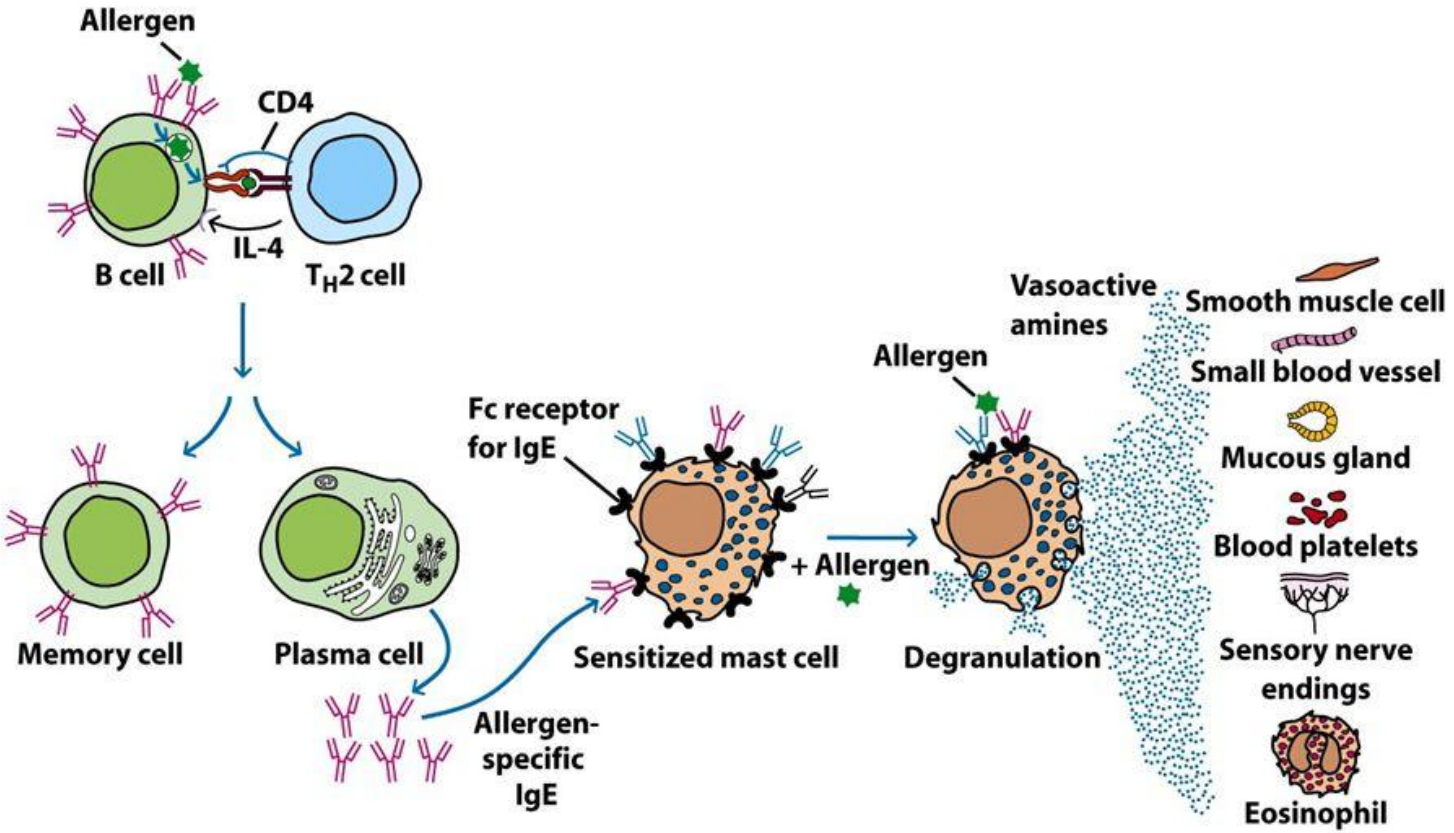
II. ارتكاسات فرط الحساسية

A. ارتكاسات النمط الأول Type I (التأقية anaphylactic)

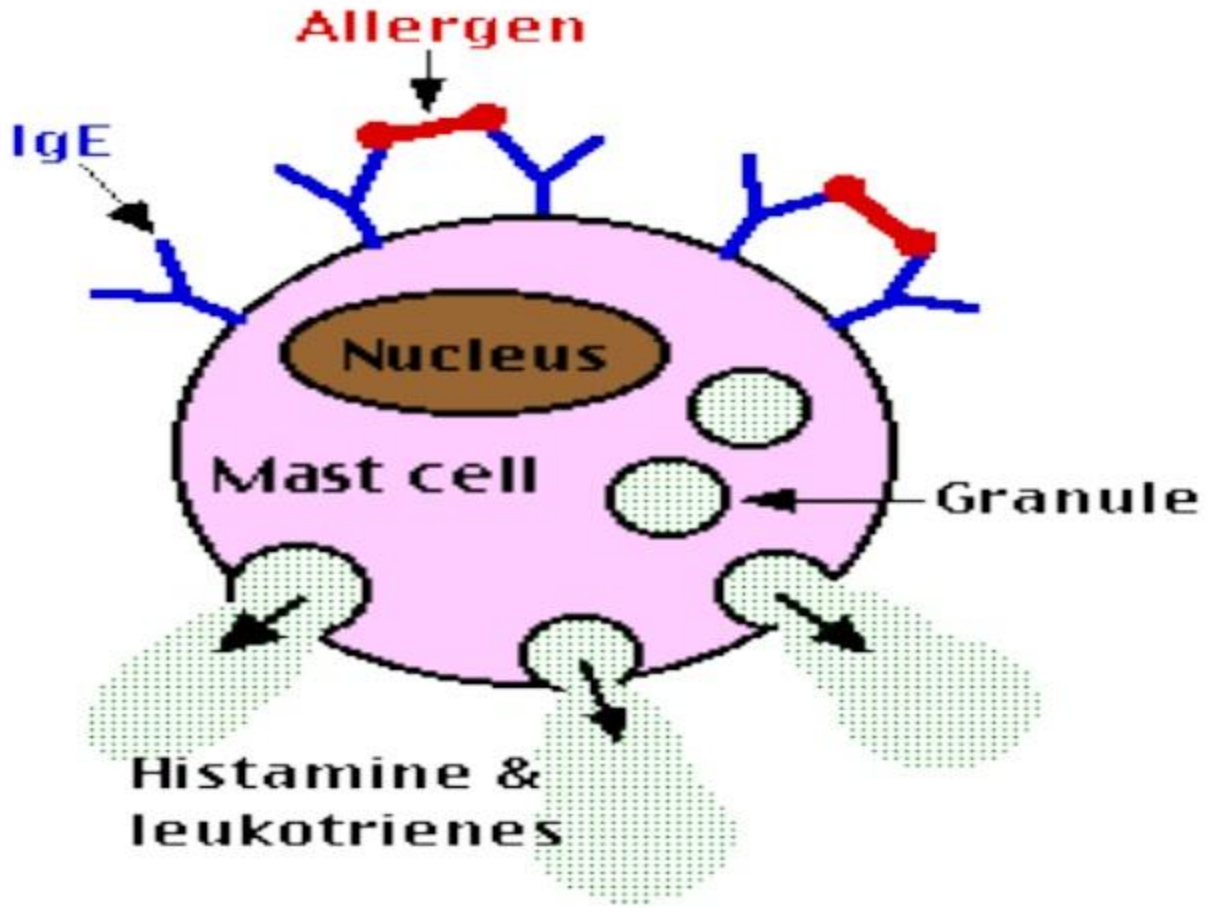
١) الإمراضية: يتفاعل المستضد مع أضداد IgE المرتبطة على سطح الخلايا البدينة في النسيج. تفاعل ضد-مستضد يحرض الخلايا البدينة على تحرير حبيباتها الغنية بالهيستامين والمواد الأخرى الفعالة وعائياً ويحث تصنيع مشتقات حمض الأراشيدونيك والعامل المحفز للصفيحات PAF والسيتوكينات، مما يؤدي إلى التوسع الوعائي والوذمة

٢) من الأمثلة السريرية: حمى القش، الربو القصبي، الصدمة التأقية anaphylactic shock

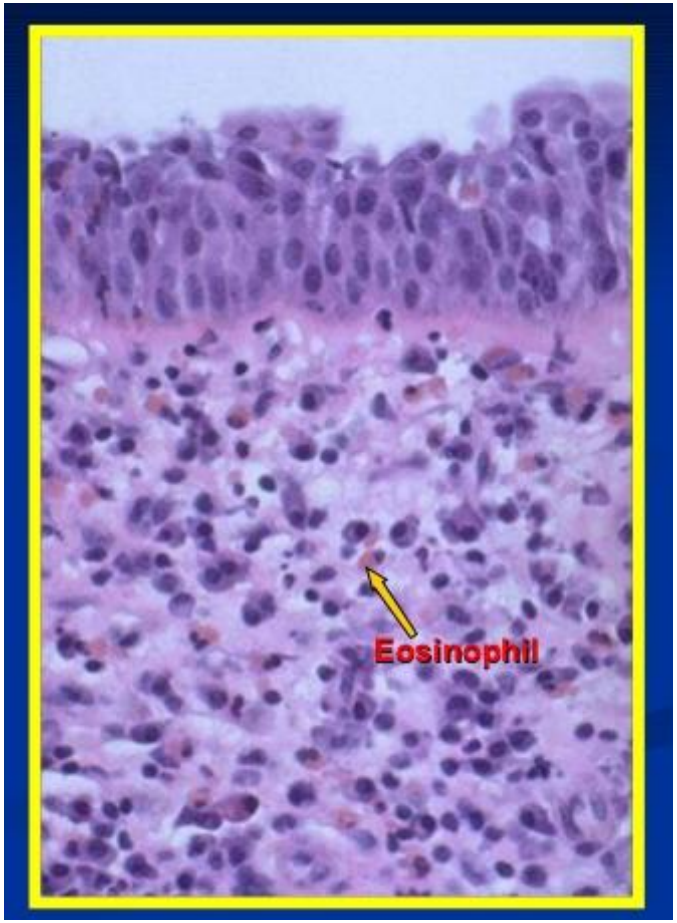
Type I – IgE-mediated Hypersensitivity



د. حبيب جربوع


Allergen
IgE
Nucleus
Mast cell
Granule
Histamine &
leukotrienes

د. حبيب جربوع



د. حبيب جربوع

وذمة حنجرة نتيجة ارتكاس تأقي للبنسلين وهو شكل من أشكال ارتكاسات فرط الحساسية النمط الأول

د. حبيب جربوع

B. ارتكاسات النمط الثاني Type II (المعتمدة على الأضداد Antibody-mediated)

١. الانحلال المعتمد على المتممة Complement-mediated lysis:

a. الإمراضية: إن ارتباط الضد السام للخلايا بالمستضدات الموجودة على سطح الخلية أو الغشاء القاعدي يفعل المتممة، والتي تخرب أو تؤذي البنية المغطاة بالأضداد

b. من الأمثلة السريرية: ارتكاسات نقل الدم، مرض انحلال الدم لدى الولدان (أرام الحمر الجنيني)، فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي، متلازمة غود-باستور، والفقاع الشائع pemphigus vulgaris

٢. الانسمام الخلوي المعتمد على الخلايا المرتبطة بالأضداد

Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC):

a. الإمراضية: المستضد على سطح الخلية المستهدفة يرتبط بالجزء Fab من الضد IgG تاركاً الجزء Fc معرضاً ومكشوفاً. ومن ثم يعمل الجزء Fc كرابط للمستقبلات الموجودة على العديد من الخلايا المؤثرة (مثل الخلايا القاتلة بطبيعتها NK cells، PMNs، البالعات، الإيوزينيات) والتي تخرب الخلايا المغطاة بالأضداد

b. من الأمثلة السريرية: فقر الدم المناعي الذاتي، نقص الصفيحات الدموية، نقص الكريات البيض

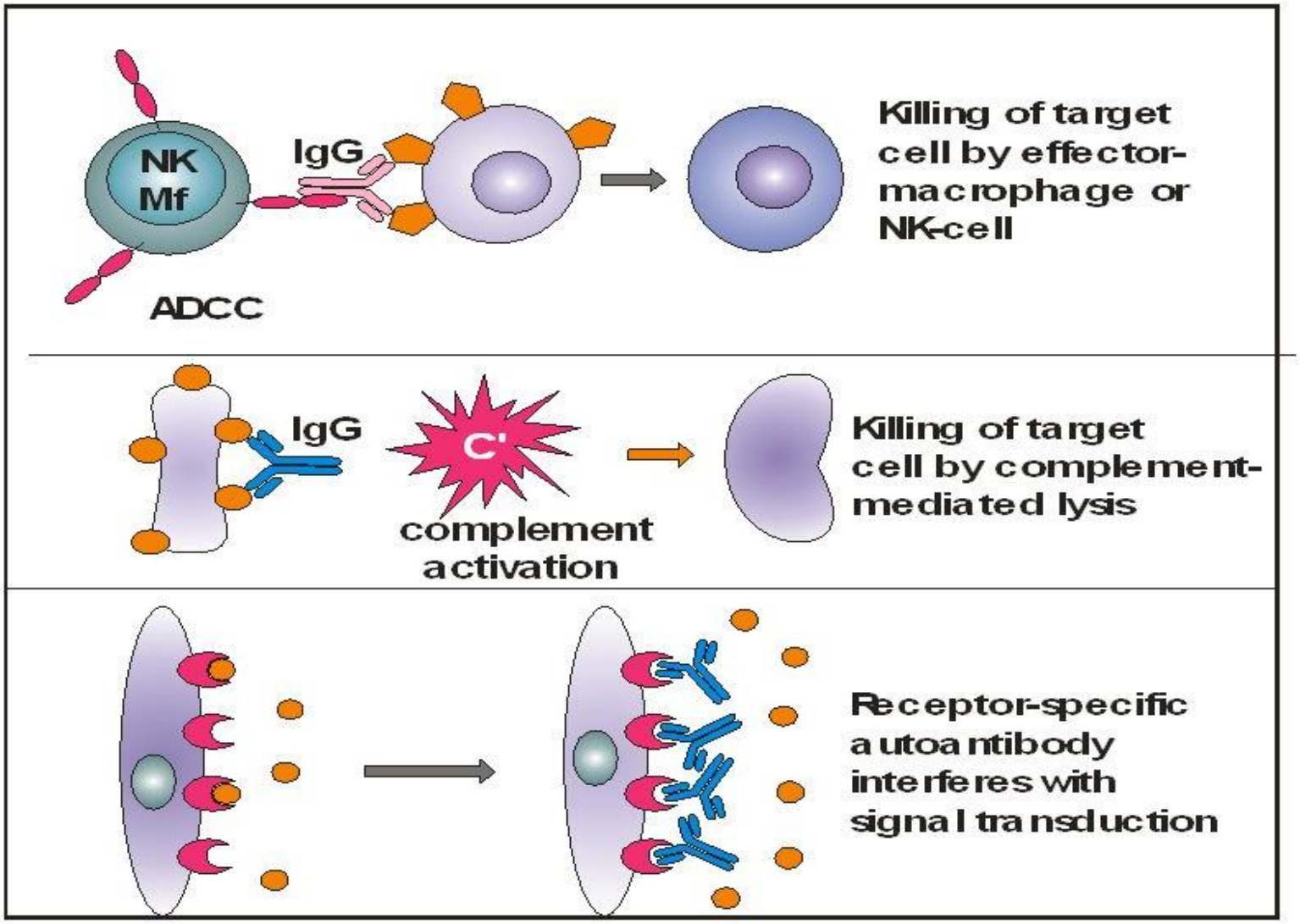
٣. اختلال الوظيفة الخلوية المعتمد على الأضداد

Antibody-mediated cell dysfunction:

a. الإمراضية: تتفاعل الأضداد مع مستقبلات المنبهات الفيزيولوجية الموجودة على سطح الخلية مما يؤدي إما إلى تفعيل أو تثبيط وظائف الخلية

b. من الأمثلة السريرية: الوهن العضلي الوخيم myasthenia gravis وهو مرض عضلي يتصف بضعف دوري بسبب ارتباط أضداد بمستقبلات الأستيل كولين في الوصل العصبي العضلي مما يزيل التأثير المنبه الفيزيولوجي للأستيل كولين. وداء غريف وهو شكل من أشكال فرط نشاط الدرق بسبب ارتباط أضداد بمستقبل الهرمون المحرض الدرقي TSH الموجود على سطح الخلايا الجرابية الدرقية

MECHANISMS OF TYPE II HYPERSENSITIVITY REACTIONS

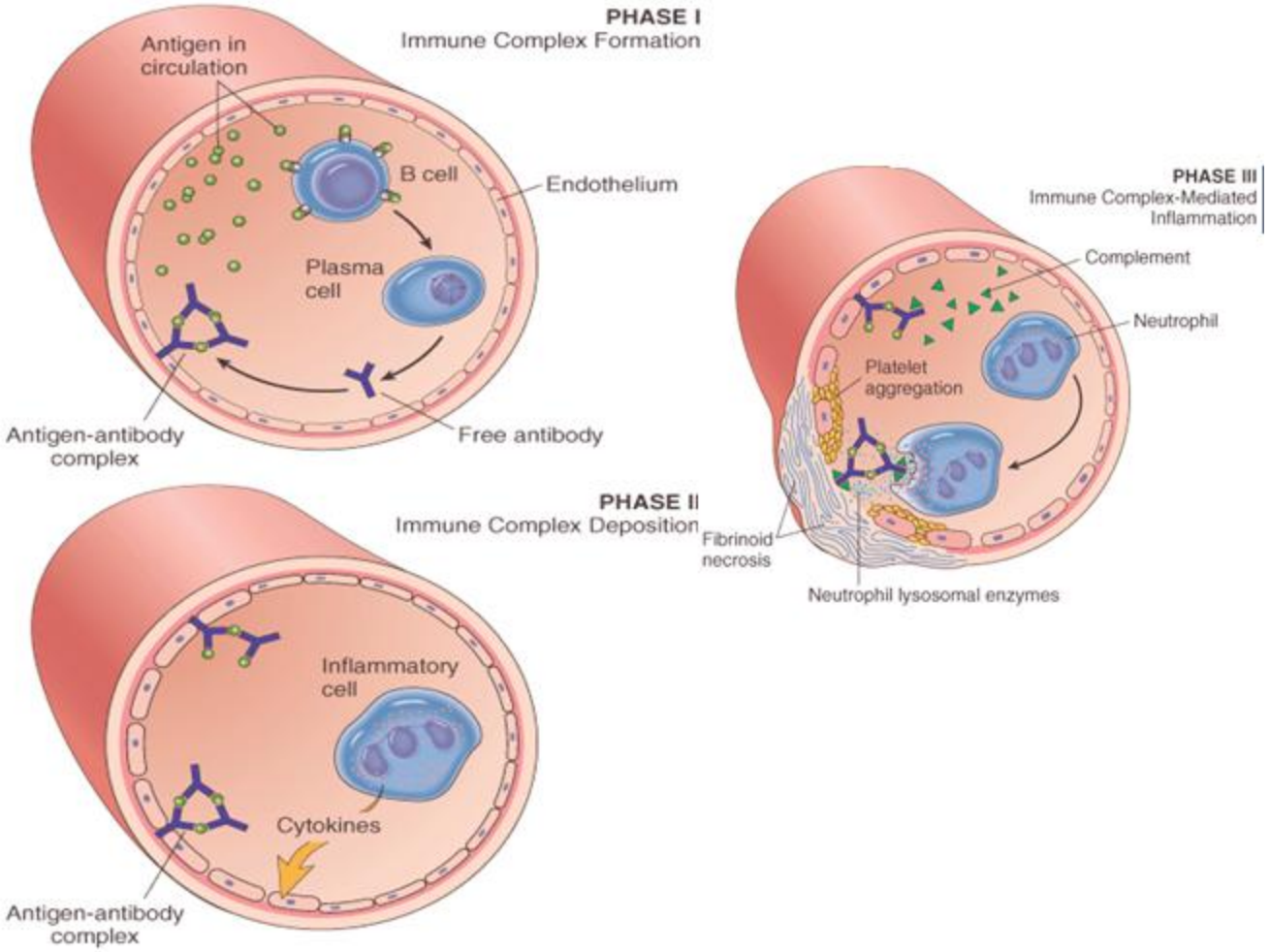


د. حبيب جربوع

C. ارتكاسات النمط الثالث Type III (المعتمدة على المعقدات المناعية)

١. الإمراضية: معقدات مناعية ضد-مستضد تجول في الدم وتتوضع على طول الغشاء القاعدي، عادة على الغشاء القاعدي للكبب الكلوية، على السطوح الزليلية للمفاصل، على الوصل الأدمي البشروي، وعلى السطوح المصلية (مثل الجنب). المعقدات المناعية المتوضعة تفعل المتممة والتي بدورها تضخم الأذية بجذب الكريات مفصصات النوى عبر عوامل الجذب الكيماوي

٢. من الأمثلة السريرية: الذئبة الحمامية الجهازية، داء المصل، التهاب الكبب والكلية التالي للعقديات، اعتلال الكلية الغشائي والتهاب الشرايين العديد العقدي


PHASE I
Immune Complex Formation
Antigen in circulation
B cell
Endothelium
Plasma cell
Antigen-antibody complex
Free antibody
PHASE II
Immune Complex Deposition
Inflammatory cell
Cytokines
Antigen-antibody complex
PHASE III
Immune Complex-Mediated Inflammation
Complement
Neutrophil
Platelet aggregation
Fibrinoid necrosis
Neutrophil lysosomal enzymes

د. حبيب جربوع

D. ارتكاسات النمط الرابع Type IV (المعتمدة على الخلايا)

١. **ارتكاسات فرط الحساسية المتأخرة:** تتصف بتشكيل حبيبومات تتألف من اللمفاويات التائية المساعدة (T_H) والبالعات

a. الإمراضية:

(١) إن تشكيل الحبيبوم يتحرض بالخلايا CD4+ (T_H1). هذه الخلايا تفرز سيتوكينات أهمها IL-12 والإنترفيرون غاما والتي تراكم البالعات في مكان الأذية

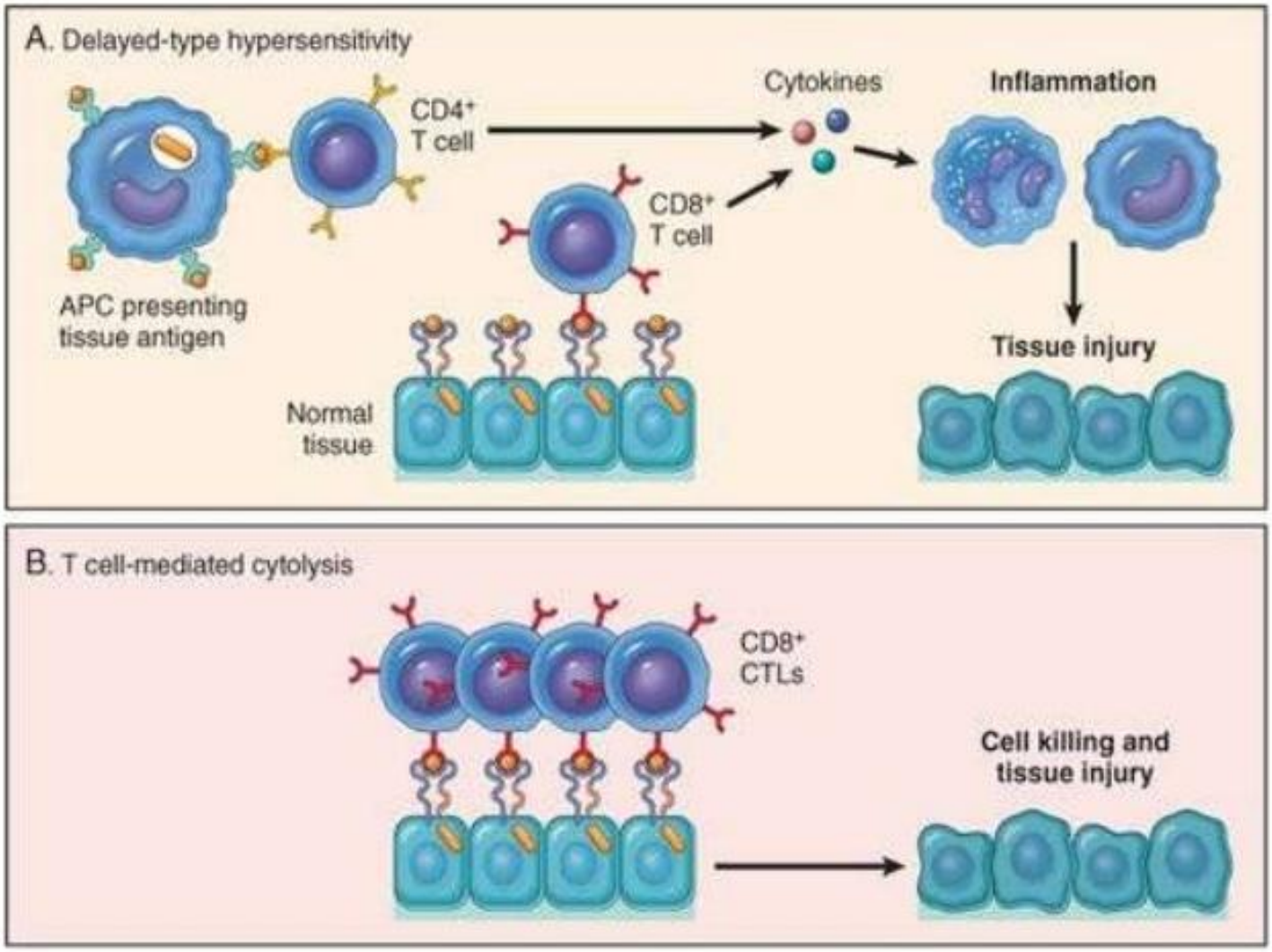
(٢) البالعات تأخذ شكل الخلايا نظائر البشرة أو تلتحم مع بعضها لتشكيل الخلايا العرطلة عديدات النوى. هذه الخلايا تفرز عامل النمو المشتق من الصفيحات (PDGF) وعامل النخر الورمي (TNF-β) ومواد تحرض نمو صانعات الليف (تليف fibrosis)

b. من الأمثلة السريرية: السل tuberculosis، الجذام leprosy، والالتهابات الفطرية العميقة (مثل الهيستوبلاسموزيز والبلاستوميكوزيز)

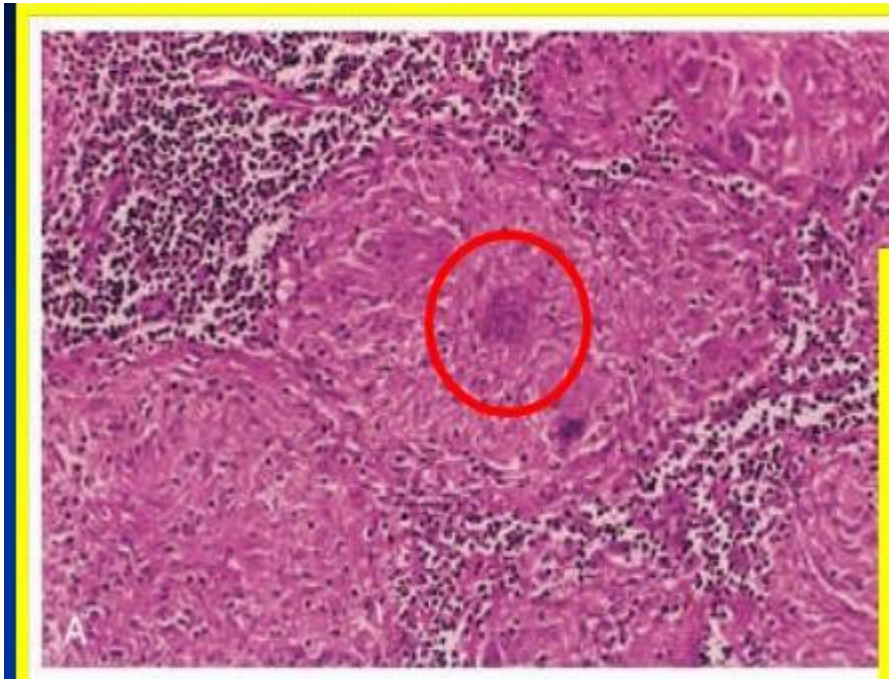
٢. **الانسمام الخلوي المعتمد على اللمفاويات التائية: يعتمد على اللمفاويات التائية السامة للخلايا CD8+**

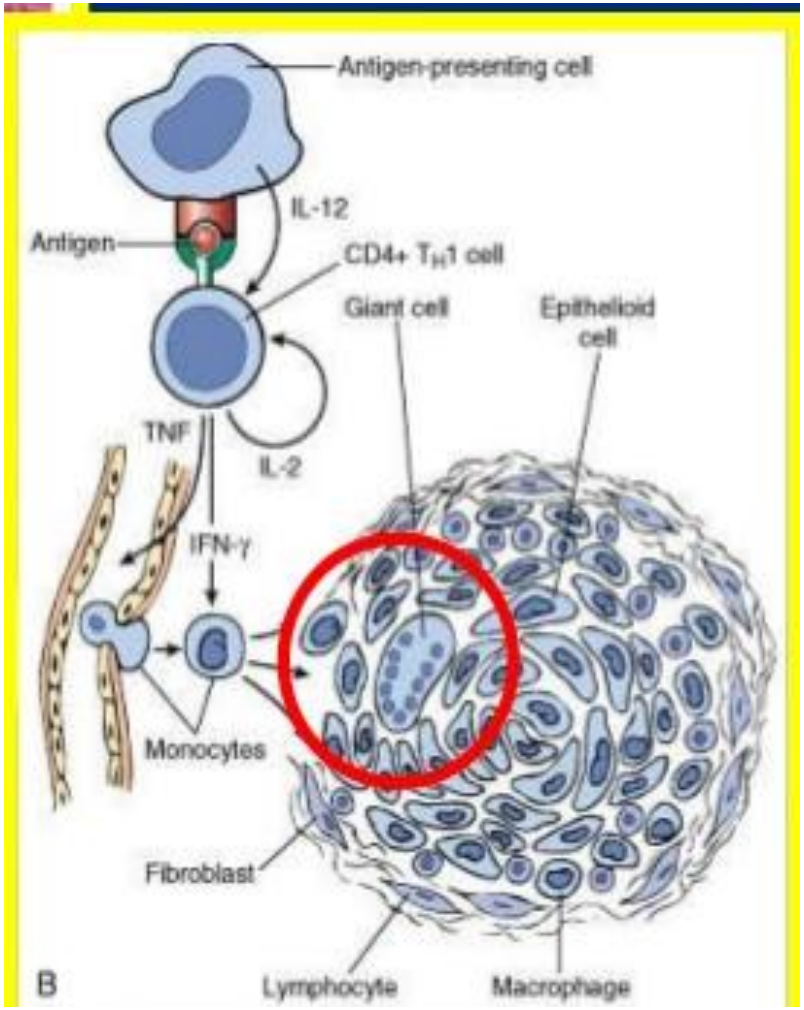
a. **الإمراضية: اللمفاويات التائية السامة للخلايا CD8+ تقتل بشكل مباشر الخلايا الحاملة للمستضد**

b. **من الأمثلة السريرية: رفض الطعم transplant rejection والتهاب الجلد بالتماس contact dermatits (سم اللبلاب). الاستجابة لبعض الأخماج الفيروسية والارتكاسات المناعية للأورام أيضاً تتضمن اللمفاويات السامة للخلايا CD8+**


A. Delayed-type hypersensitivity
CD4+
T cell
Cytokines
Inflammation
CD8+
T cell
APC presenting
tissue antigen
Normal
tissue
Tissue injury
B. T cell-mediated cytolysis
CD8+
CTLs
Cell killing and
tissue injury

د. حبيب جربوع


A


Antigen-presenting cell
IL-12
Antigen
CD4+ T_H1 cell
Giant cell
Epithelioid cell
TNF
IL-2
IFN-γ
Monocytes
Fibroblast
Lymphocyte
Macrophage
B

د. حبيب جربوع

التهاب الجلد بالتماس وهو شكل من أشكال ارتكاسات فرط الحساسية النمط الرابع

د. حبيب جربوع

III. الأمراض المناعية الذاتية

د. حبيب جربوع

A. معلومات عامة:

١. إن آلية وإمراضية الأمراض المناعية الذاتية غير معروفة، لكنها على الغالب متعلقة بفقدان تحمل الذات (self) وفقدان التحكم من قبل اللمفاويات التائية المثبطة suppressor على وظيفة اللمفاويات البائية، مما يقود إلى تفعيل الخلايا البائية متعددة النسائل.

a. التوزع العائلي يقترح الآلية الجينية.

b. بعض الأمراض (مثل التهاب المفاصل الرثياني rheumatoid arthritis، متلازمة جوغرن، التهاب الفقار المقسط ankylosing spondylitis) مرتبطة بمستضدات كريات بيض بشرية نوعية (HLA haplotypes).

٢. الأمراض المناعية الذاتية أكثر شيوعاً لدى النساء.

٣. الأمراض المناعية الذاتية يمكن أن تكون جهازية أو محددة في عضو أو نسيج معين.

د. حبيب جربوع

B. الذئبة الحمامية الجهازية Systemic lupus erythematosus (SLE):

والتي تصيب نموذجياً النساء الشابات تتصف بتشكيل أضداد مناعية ذاتية للعديد من المستضدات داخلية المنشأ (مثل الـ DNA والـ RNA والبروتينات النووية)

١. المظاهر السريرية:

تتوضع المعقدات المناعية الجائلة في الدوران الدموي في العديد من الأنسجة مسببة آفات عضوية نوعية

الآفات النوعية للأعضاء في الذئبة الحمامية الجهازية

النسيج أو العضو	الآفة	الحدوث
المفاصل	التهاب مفاصل	٩٥%
الجلد	التهاب جلدي في المناطق المعرضة للشمس	٨٠%
الكلى	التهاب كبب وكلية	٦٠%
السطوح المصلية	التهاب جنب، التهاب تامور	٥٠%
الدم	فقر دم انحلالي، نقص الكريات البيض، نقص الصفيحات	٥٠%
القلب	التهاب الشغاف (Libman-Sacks)	٤٠%
الجملة العصبية المركزية والعين	احتشاءات دقيقة	٢٠%

د. حبيب جربوع

ملاحظة:

علامة طفح الفراشة النموذجية في الوجه (butterfly) تشاهد فقط في ٥٠% من المرضى.

٢. الفحوص المخبرية للتشخيص:

a. الأضداد المضادة للعدلات antineutrophil antibody (ANA) يعتبر أفضل فحص لتقصي الـ SLE. وهو إيجابي في ٩٥% من المرضى ولكنه غير نوعي.

b. أضداد الـ DNA ثنائي الطوق (anti-dsDNA) وهو عالي النوعية لكنه يوجد فقط في حوالي ٦٠% من المرضى.

c. أضداد سميث للبروتين الريبي النووي (anti-Sm) وهو أيضاً عالي النوعية ولكنه يوجد فقط في ٣٠% من المرضى

d. مستويات المتممة في المصل: إن انخفاض مستويات المتممة يعتبر علامة لفعالية المرض

e. خزعة الجلد: إن إيجابية الاختبار الشريطي للذئبة يتمثل بتوضع حبيبي للمعقدات المناعية على طول الوصل البشروي الأدمي

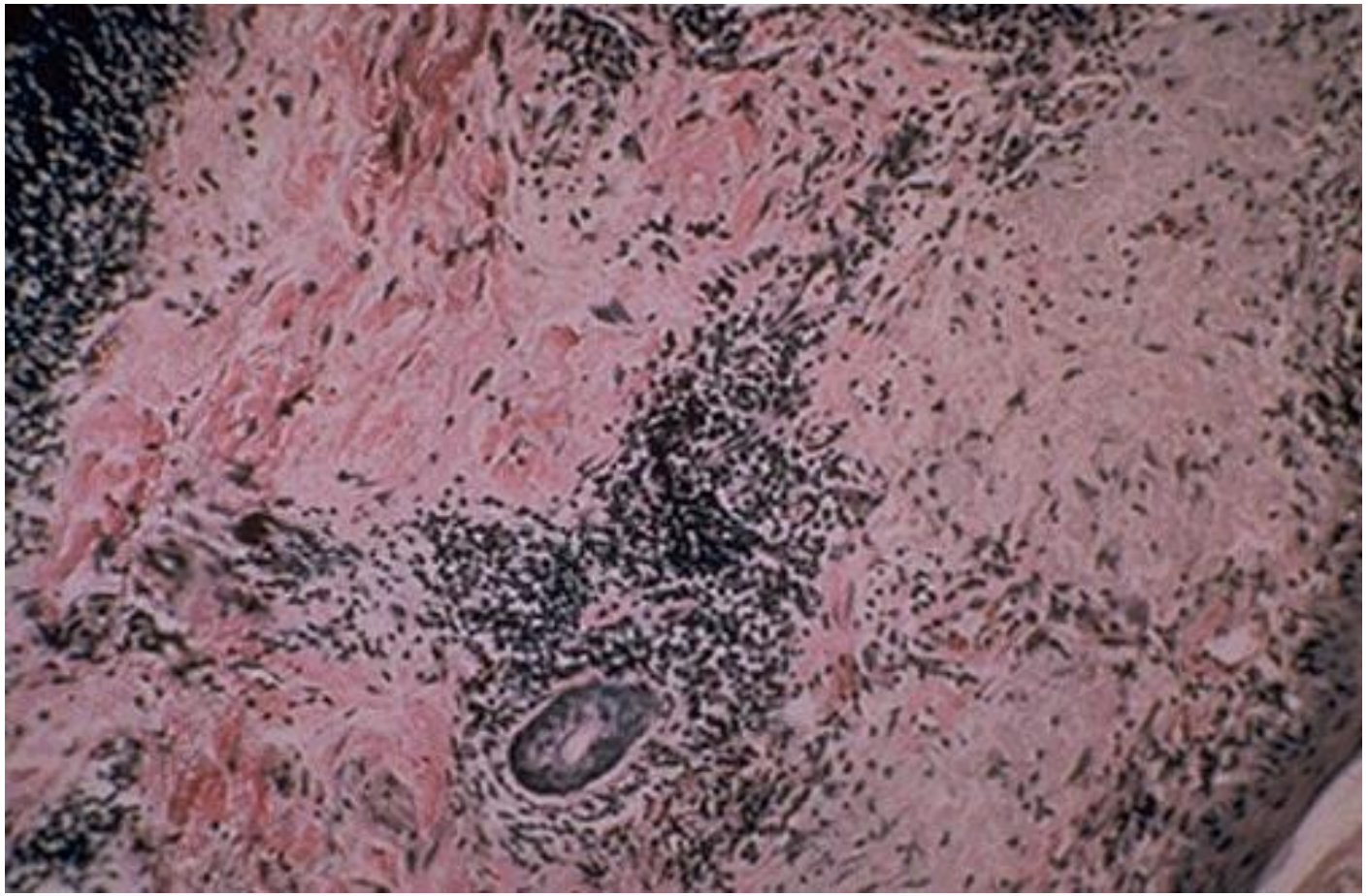
f. خزعة الكلية: تستعمل لتحديد نمط وشدة المرض الكبي

امرأة شابة لديها طفح الفراشة (يدعى كذلك بسبب شكله وامتداده فوق الخدود). مثل هذا الطفح يقترح الذئبة. الذئبة الجهازية القرصية DLE تشمل بشكل رئيسي فقط الجلد ولذلك هي نسبياً أسهل من الـ SLE. في كلا الحالتين نشاهد الطفح الذئبي في المناطق المعرضة للشمس. إن عدد قليل (٥-١٠%) من مرضى DLE يتطورون إلى SLE (عادة مرضى الـ DLE إيجابيي الـ ANA)

د. حبيب جربوع

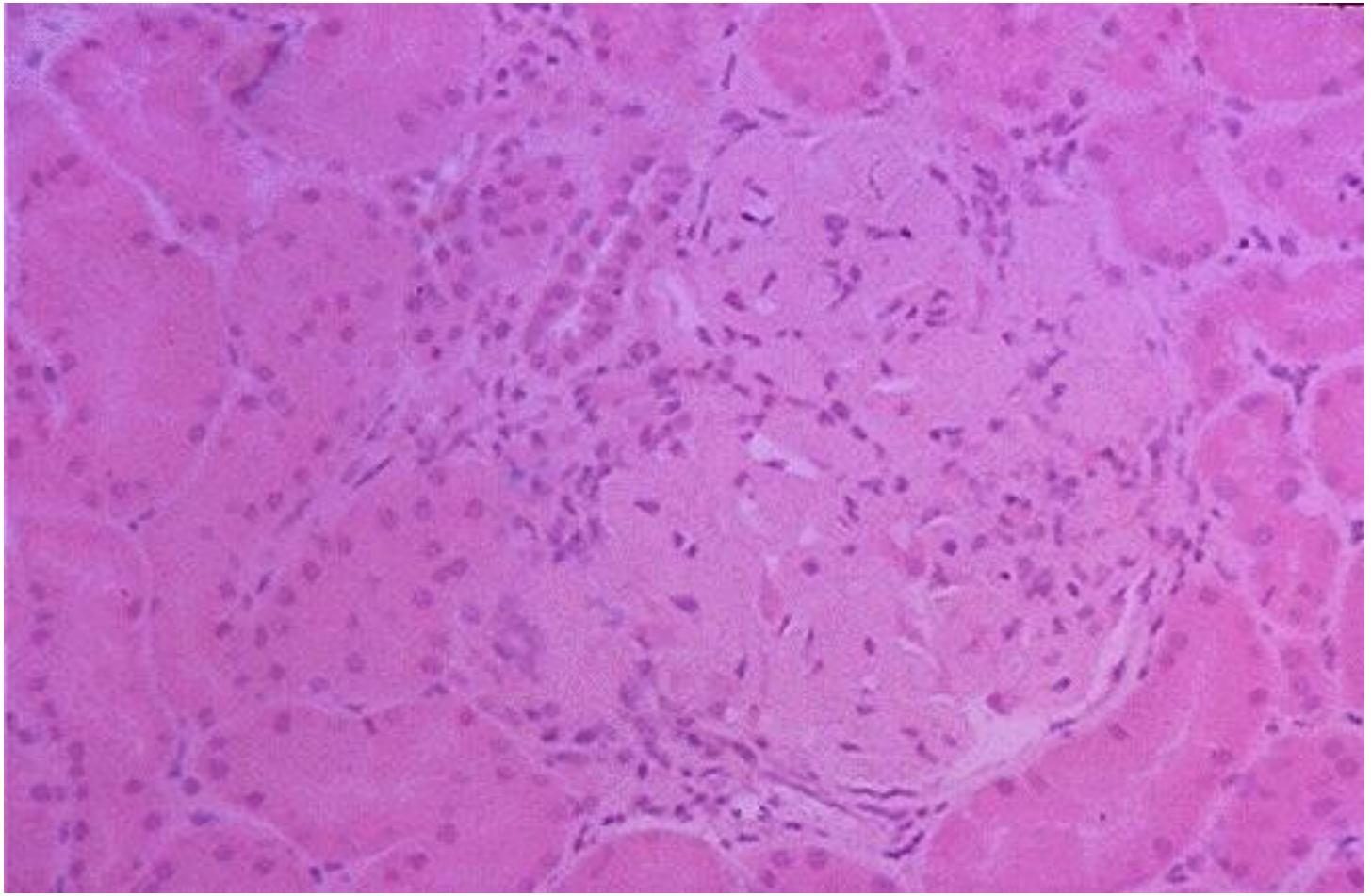
طفح الفراشة هو نموذجي للذئبة لكنه غير نوعي لها فقط

د. حبيب جربوع



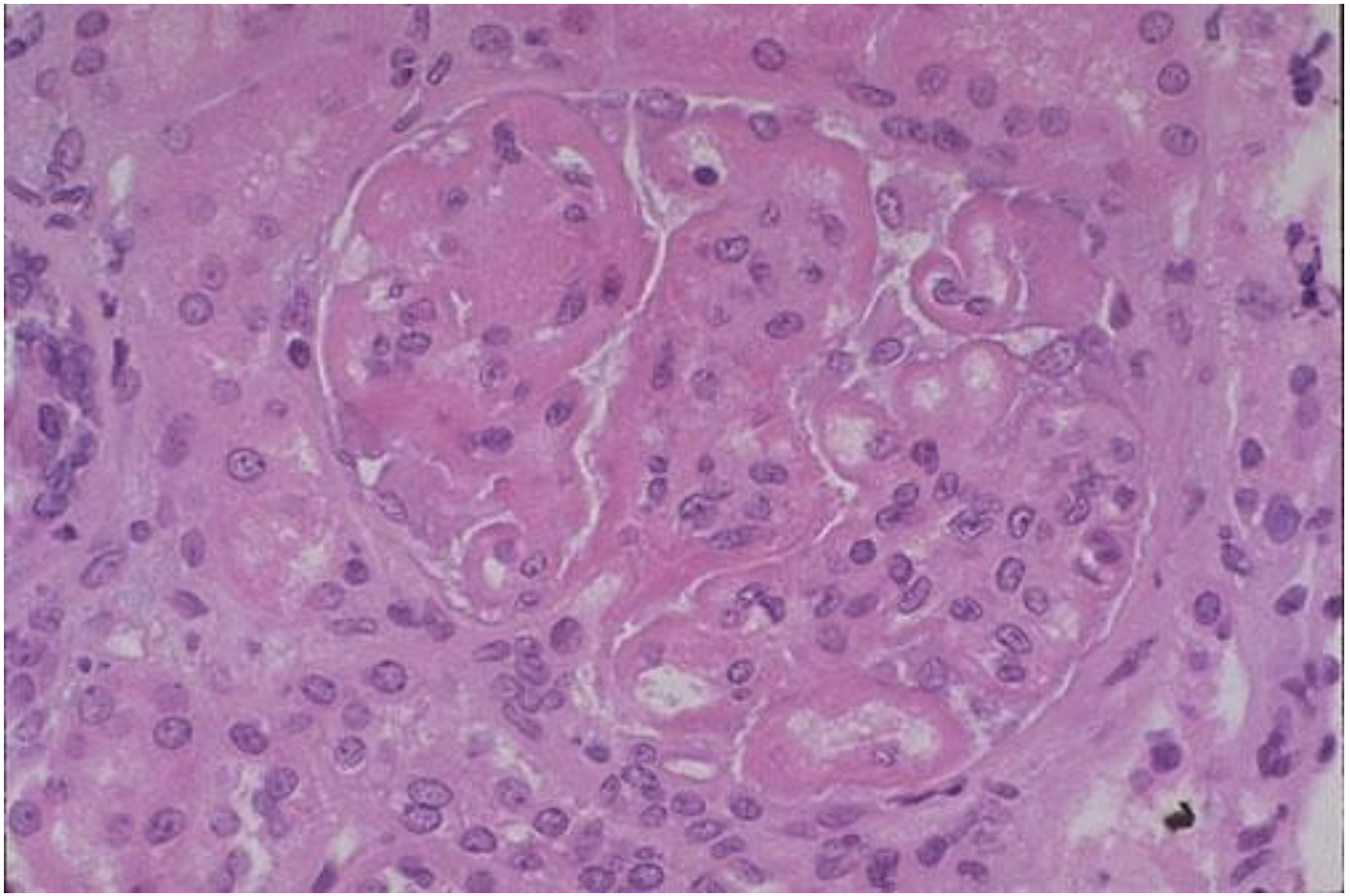
نسيجياً الجلد في الذئبة الحمامية الجهازية يبدي التهاب أوعية وارتشاح التهابي مزمن ضمن الأدمة

د. حبيب جربوع



أحد اختلاطات الذئبة الحمامية الجهازية هو قصور الكلية. هنا نرى كبة كلوية أوعيتها الشعرية متسمكة وبالكاد نرى لمعتها، تسمى التهاب الكلية الذئبي

د. حبيب جربوع



كبة كلوية متصلبة وأوعيتها الشعرية متسمكة في مريض التهاب كلية ذئبي

د. حبيب جربوع

C. التصلب الجهازي المترقي(Progressive Systemic Sclerosis (PSS:

هو مرض مناعي ذاتي يصيب بشكل أساسي النساء بين عمر الـ ٣٠ والـ ٤٠ سنة. يتصف بتليف واسع ناتج عن تفعيل اللمفاويات البائية والتائية

١. أشكاله:

a. المرض المنتشر. الموجودات الباثولوجية تتضمن:

١) تصلب أدمي وضمور بشروي (٩٥% من المرضى)

٢) تليف معدي معوي يؤدي لاضطرابات الحركية (خصوصاً في المري)

٣) تليف العضلات الهيكلية خصوصاً حول المفاصل (يؤدي للتقفع)

٤) تليف خلالي للرئة

٥) تليف أوعية الكلية مما يؤدي لنقص التروية والقصور الكلوي في ٥٠% من المرضى

b. المرض الموضع. عادة محدود في الأطراف البعيدة والوجه ويعرف بداء كريست CREST:

Calcinosis	تكلسات
Raynaud's phenomenon	ظاهرة رينو
Esophageal motility dysfunction	سوء حركية المري
Sclerodactyly and Telangiectasia	تصلب أصابع وتوسع أوعية شعرية

٢. الفحوص المخبرية للتشخيص:

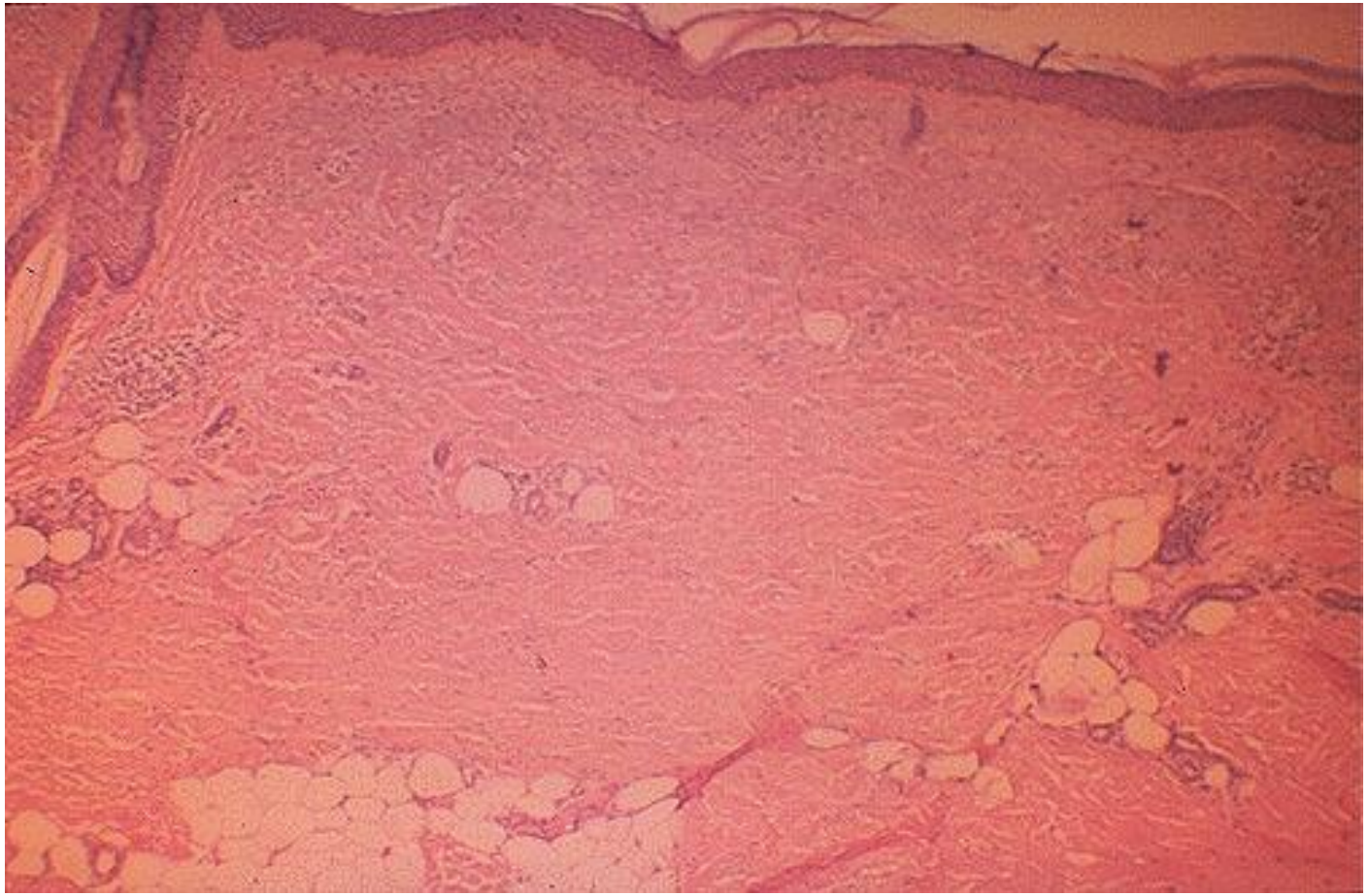
a. الأضداد ضد DNA topoisomerase I (Scl-70) وتوجد في ٧٠% من المرضى

b. أضداد الـ ANAs وتوجد في ٨٠% من المرضى

c. أضداد Anticentromere وتوجد في ٧٠% من مرضى داء كريست

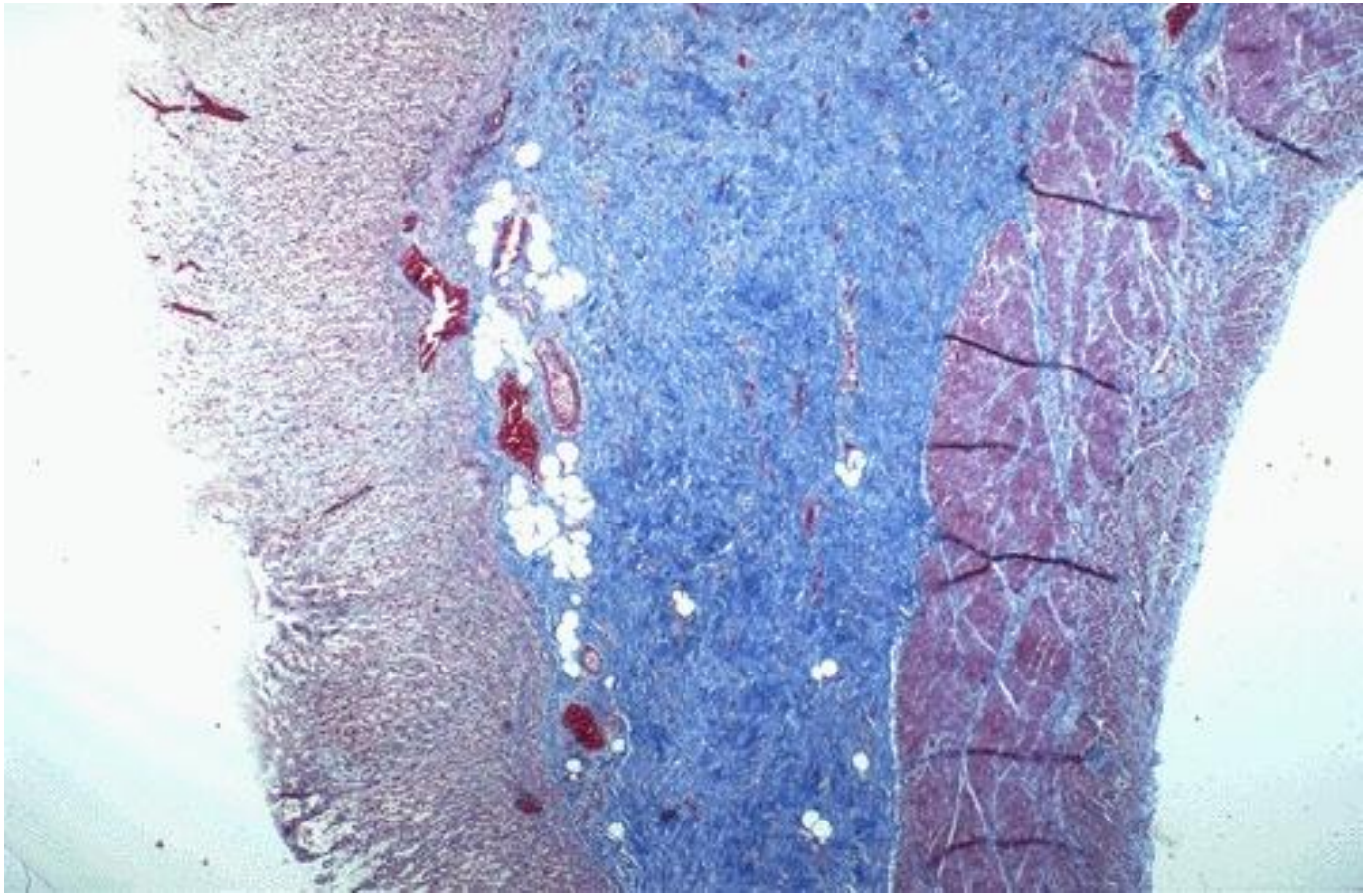
مريضة تبدي جلد متوتر ولماع وهو نموذجي لتصلب الأصابع sclerodactyly. يكون الجلد غير مرن ومن الصعب تحريك الأصابع

د. حبيب جربوع



التصلب الجهازي يبدي زيادة الكولاجين في الأدمة مع القليل جداً من الخلايا الالتهابية المزمنة، بعكس الذئبة الحمامية الجهازية

د. حبيب جربوع



التصلب الجهازي يبدي زيادة توضع الكولاجين في الطبقة تحت المخاطية في أي مكان في أنبوب الهضم لكنه أكثر شيوعاً أسفل المري فيؤدي لسوء حركية المري

د. حبيب جربوع

D. متلازمة جوغرن (متلازمة الجفاف) Sjögren syndrome:

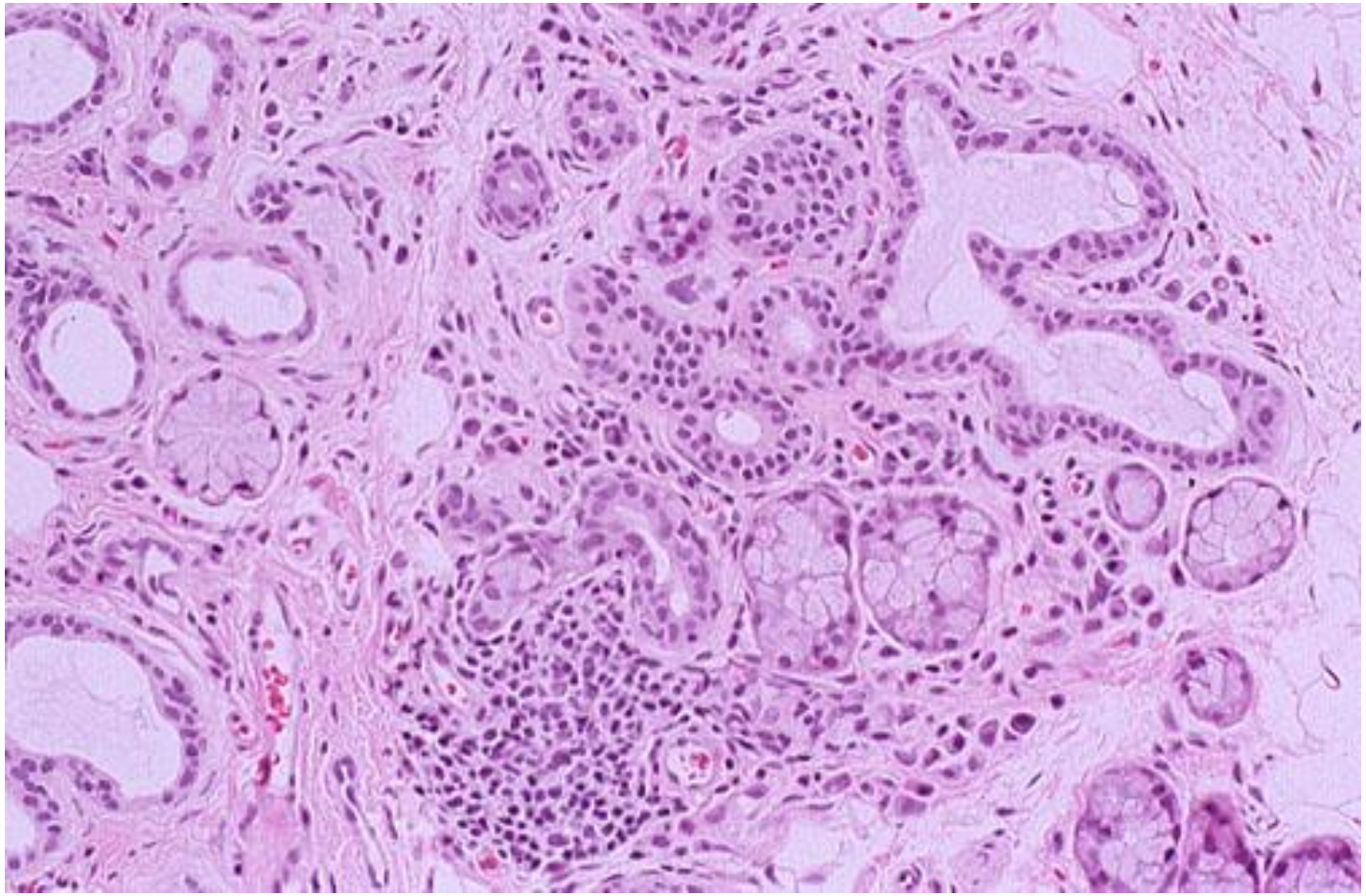
هو مرض يصيب بشكل أساسي النساء متوسطات العمر.

١. **متلازمة الجفاف البدئية: تصيب الغدد اللعابية والدمعية وتتظاهر سريرياً بجفاف الفم (xerostomia) وجفاف العين (xerophthalmia). تتضخم الغدد وترتشح باللمفاويات (بشكل أساسي الخلايا +CD4). تشاهد أضداد متلازمة جوغرن (أي أضداد SS-A وأضداد SS-B) في ٩٠% من المرضى.**

٢. **متلازمة الجفاف الثانوية: تترافق مع الأمراض المناعية الأخرى (مثل التهاب المفاصل الرثياني، الذئبة الحمامية الجهازية، التصلب الجهازي المترقي، الالتهاب العضلي المتعدد). آفات الغدد اللعابية والدمعية مشابهة لتلك المشاهدة في متلازمة الجفاف البدئية.**

Sjogren's Syndrome
Dry eyes, damage to eye surface
Dry mouth, increased tooth decay

د. حبيب جربوع



خزعة شفة لمريضة داء جوغرن تبدي ارتشاح التهابي بوحيدات النوى وتليف خلالي وضمور عنبات الغدد اللعابية الصغيرة

د. حبيب جربوع

IV. متلازمات نقص المناعة Immunodeficiency Syndromes:

A. متلازمات نقص المناعة الخلقي Congenital:

تنتج من ضعف نضج اللمفاويات التائية أو البائية. يتظاهر المرضى بإنتانات متكررة

د. حبيب جربوع

١. **نقص الخلايا البائية:** يؤهب للإنتانات الجرثومية

a. **عوز الغلوبولينات المناعية في الدم (Bruton agammaglobulinemia):** هو عيب مرتبط بالصبغي X تفشل فيه سليفات الخلايا البائية في التمايز للخلايا البائية والخلايا البلاسمية المنتجة للغلوبولينات المناعية. تكون منطقة الخلايا البائية في النسج اللمفاوية ضامرة ولا يوجد خلايا بلاسمية. تكون مستويات الغلوبولينات المناعية في المصل منخفضة جداً. تبدأ أعراض نقص المقاومة للأخماج الجرثومية بعمر ٦ أشهر وذلك بعد أن ينفذ مخزون الأضداد الوالدية

b. **نقص الـ IgA الانتقائي:** وهو أشيع أشكال نقص الخلايا البائية. يمكن أن يكون المرضى لا عرضيين

c. **عوز المناعة المتنوع المشترك:** يمكن أن يصيب كلا الجنسين ويتصف ببدء متأخر عادة في العقد الثاني أو الثالث. نقص الغلوبولينات المناعية في الدم هو صفة مميزة

٢. نقص الخلايا التائية:

يؤهب للإنتانات الفيروسية والفطرية والطفيلية والجرثومية داخل الخلوية.

متلازمة دي جورج هي نقص خلايا تائية متعلق بعدم تصنع غدة التيموس ويترافق بقصور جارات الدرق

٣. نقص الخلايا التائية والبائية المشترك (SCID):

Severe Combined Immunodeficiency

يتضمن متلازمات عديدة، لكنه في ٦٠% من المرضى يكون مرتبط بالصبغي X (وهكذا يكون أكثر شيوعاً لدى الذكور). الشكل الجسمي الصاغر منه ينتج من نقص الـ adenosine deaminase (ADA) وهو أنزيم يدخل في استقلاب البورين

B. متلازمة عوز المناعة المكتسب (الإيدز) AIDS:

هو مرض متعدد الأجهزة يتسبب بفيروس HIV (Human Immunodeficiency Virus)

د. حبيب جربوع

١ . طرق الانتقال:

ينتقل فيروس الـ HIV بواسطة السائل المنوي ومفرزات المهبل والدم وحليب الثدي. طرق الانتقال تشمل التواصل الجنسي بدون استعمال واقيات (تناسلي-تناسلي أو تناسلي-شرجي)، الإبر الملوثة، ومنتجات الدم الملوثة

٢ . الإمراضية:

فيروس الـ HIV يخمج الخلايا CD4+ والبالعات. يقتل الخلايا CD4+ بينما تعمل البالعات كخزان للفيروس. إن نقص اللمفاويات الناتج من قتل الخلايا CD4+ بواسطة فيروس الـ HIV ينقص مقاومة الجسم تجاه الأخماج

٣. التظاهرات السريرية:

a. المرحلة الحادة acute (phase I) تحدث بعد ٢ – ٤ أسابيع من الخمج وتظهر بأعراض مشابهة لتلك التي لأي متلازمة فيروسية حادة (مثل الحمى والتعب وألم الحلق وضخامة العقد اللمفاوية)

b. المرحلة الكامنة latent (phase II) مدتها مختلفة. خلال هذه الفترة يكون المريض لا عرضي

c. المرحلة المتأخرة late (phase IIII) تتصف بنقص عدد الخلايا +CD4 واستمرار ضخامة العقد اللمفاوية

d. الأزمة النهائية final crisis (phase IV) تتصف بنقص عام في صحة المريض، ظهور الأورام (مثل ساركوما كابوزي واللمفوما والكارسينوما الغازية لعنق الرحم أو الجلد)، أو تطور الأخماج الناكسة. هناك أخماج معينة تعتبر نموذجية للإيدز وتتضمن:

١) ذات الرئة pneumonia المتسببة بالمتكيس الكاريني وفيروس العملقة الخلوية CMV أو فيروس الحلأ HSV

٢) أخماج الجملة العصبية المركزية بسبب توكسوبلاسما غوندي و Cryptococcus neoformans

٣) الأخماج المعدية المعوية المتسببة بالمتفطرة البيضية داخل الخلوية (MAI) والمبيضات البيض والـ CMV وأنواع الـ Cryptosporidium

٤) الأخماج المنتشرة المتسببة بالـ CMV، HSV، فيروس الحلأ النطاقي varicella zoster والفطور (مثل الـ coccidioidomycosis)

V. الاختلاطات المناعية لزرع الأعضاء:

الأعضاء المزروعة عادة تحرض ارتكاسات الخلايا البائية والتائية والتي تستهدف بشكل أساسي مستضد التوافق النسيجي الكبير Major Histocompatibility Antigen (MHA) على سطح خلايا العضو المزروع

د. حبيب جربوع

A. رفض الطعم Transplant rejection:

١. **الرفض فوق الحاد Hyperacute:** يحدث خلال دقائق أو ساعات وينتج من ارتباط الأضداد الموجودة مسبقاً مع الخلايا البطانية لأوعية الطعم فيقود إلى التهاب بطانة وتخثر في الأوعية الكبيرة

٢. **الرفض الحاد Acute:** يحدث خلال أيام أو أشهر أو سنين بعد الزرع ويعتمد إما على الأضداد أو على اللمفاويات. الاستجابة الخلطية (بالأضداد) عادة تتصف بالتهاب أوعية ساد

٣. **الرفض المزمن Chronic:** عادة يحدث بعد عدة هجمات من الرفض الحاد، ويختلف عنه فقط بدرجة انسداد الأوعية

B. مهاجمة الطعم للمضيف Graft-versus-host disease (GVHD):

عادة يحدث بعد زرع نقي العظم. اللمفاويات التائية المزروعة مع العناصر المولدة للدم الأخرى تهاجم خلايا المضيف أو تفرز سيتوكينات لها تأثير مؤذٍ على المضيف

١. **التظاهرات الجلدية:** وتشمل التهاب الجلد التوسفي desquamative dermatitis في المرحلة الحادة والتصلب sclerosis في المرحلة المتأخرة

٢. **الموجودات الكبدية:** تخرب الأقنية الصفراوية يقود إلى اليرقان الركودي jaundice

٣. **الموجودات المعدية المعوية:** نخر الخلايا البشروية يؤدي إلى سوء امتصاص malabsorption وإسهال مدمى

٤. **الموجودات الدموية:** إصابة نقي العظم يؤدي إلى تثبيط التوليد الطبيعي لمكونات الدم hematopoiesis