

Imunopatologické reakce II-IV typu

Vojtěch Thon

Imunitní reakce mohou vést k poškození organismu (imunopatologické reakce)

- Mechanismy:
 - Čtyři typy hypersenzitivity, přecitlivělosti (Coombs a Gell)
 - I. Časná přecitlivělost (IgE)
 - II. Cytotoxicita, porucha signalizace v buňkách (IgG, IgM)
 - III. Reakce na imunokomplexy (Ag-Ig-C)
 - IV. Pozdní přecitlivělost (T-lymfocyty Th1, Th2, Tc)
- Klinické koreláty:
 - Alergické choroby
 - Autoimunitní choroby
 - Imunopatologické projevy při infekcích, nádorech
 - Reakce po transplantacích, transfúzích, vakcinaci

Mechanismy poškození tkání u autoimunitních chorob

Imunoglobuliny:

Komplement-dependentní lýza (hemolytické choroby)

Cytotoxicita závislá na protilátkách (u orgánově specifických autoimunitních chorob)

Interakce s buněčnými receptory (myasthenia gravis, thyrotoxikóza)

Depozice imunokomplexů (SLE)

Penetrace do živých buněk (?)

Lymfocyty T:

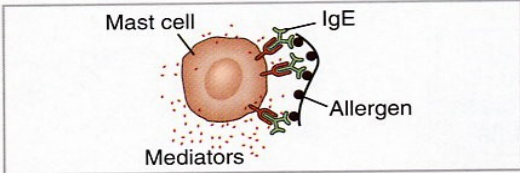
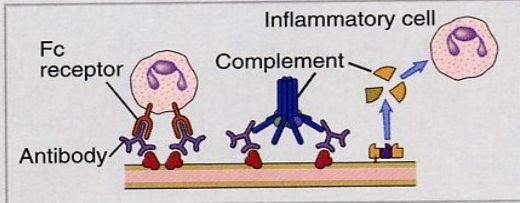
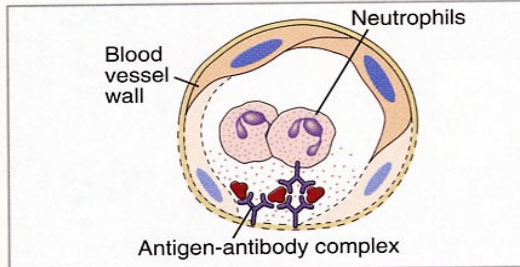
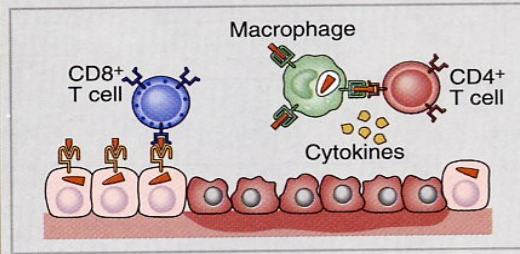
CD4+T lymfocyty polarizované jako Th1, Th17, prostřednictvím cytokinů (revmatoidní artritida, roztroušená skleróza, diabetes I. typu)

CD8+T lymfocyty cytotoxické způsobují přímou cytolýzu

Zánětlivá reakce:

Infiltrace autoimunitních lézí zánětlivými leukocyty (např. u synovitid)

Mechanismy:

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease
Immediate hypersensitivity (Type I)	<p>T_H2 cells, IgE antibody, mast cells, eosinophils</p> 	<p>Mast cell-derived mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines)</p> <p>Cytokine-mediated inflammation (eosinophils, neutrophils)</p>
Antibody-mediated diseases (Type II)	<p>IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens</p> 	<p>Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages)</p> <p>Opsonization and phagocytosis of cells</p> <p>Abnormalities in cellular function, e.g., hormone receptor signaling</p>
Immune complex-mediated diseases (Type III)	<p>Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies deposited in vascular basement membrane</p> 	<p>Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes</p>
T cell-mediated diseases (Type IV)	<p>1. $CD4^+$ T cells (delayed type hypersensitivity) 2. $CD8^+$ CTLs (T cell-mediated cytotoxicity)</p> 	<p>1. Macrophage activation, cytokine-mediated inflammation</p> <p>2. Direct target cell lysis, cytokine-mediated inflammation</p>

Imunopatologické reakce II. typu (cytotoxický typ přecitlivělosti)

- IgG nebo IgM protilátky
- Cytotoxicita je způsobena aktivací komplementového systému, mechanismem ADCC nebo opsonizací.
- Uplatňuje se u autoimunitních chorob (cytotoxický efekt autoprotilátek),
u hemolytických reakcí způsobených protilátkami proti krevním skupinám
- Do této skupiny bývá řazen i patogenetický účinek antireceptorových protilátek, např. u myasthenia gravis)

Příklady onemocnění, u nichž se uplatňují buněčně nebo tkáňově specifické protilátky

Disease	Target antigen	Mechanisms of disease	Clinicopathologic manifestations
Autoimmune hemolytic anemia	Erythrocyte membrane proteins (Rh blood group antigens, I antigen)	Opsonization and phagocytosis of erythrocytes	Hemolysis, anemia
Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura	Platelet membrane proteins (gpIIb/IIIa integrin)	Opsonization and phagocytosis of platelets	Bleeding
Pemphigus vulgaris	Proteins in intercellular junctions of epidermal cells (epidermal cadherin)	Antibody-mediated activation of proteases, disruption of intercellular adhesions	Skin vesicles (bullae)
Goodpasture's syndrome	Noncollagenous protein in basement membranes of kidney glomeruli and lung alveoli	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Nephritis, lung hemorrhages
Acute rheumatic fever	Streptococcal cell wall antigen; antibody cross-reacts with myocardial antigen	Inflammation, macrophage activation	Myocarditis, arthritis
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptor	Antibody inhibits acetylcholine binding, down-modulates receptors	Muscle weakness, paralysis
Graves' disease (hyperthyroidism)	Thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor	Antibody-mediated stimulation of TSH receptors	Hyperthyroidism
Pernicious anemia	Intrinsic factor of gastric parietal cells	Neutralization of intrinsic factor,	Abnormal erythropoiesis,

Pemfigus vulgaris

Nejčastější ze skupiny pemfigu

Chronické autoimunitní bulózní onemocnění; **neléčené je smrtelné**

Většinou první prezentace nemoci v dutině ústní:

- měkké patro
- bukální sliznice
- dolní ret

Puchýře - bolestivé eroze - dysfagie

Nikolského fenomén (odloučení epidermis)

Depozice IgG (a C3) v mezibuněčných prostorech

- imunofluorescence

Imunokomplexová onemocnění (III. typ imunopatologické reakce)

- Jsou způsobena ukládáním imunokomplexů mimo místa jejich normálního metabolismu.
- V případě, že imunitní komplexy cirkulují v krvi (malé, rozpustné imunokomplexy někdy při nadbytku antigenu), dochází k jejich ukládání hlavně do stěny cév nebo glomerulů.
- Méně často se setkáváme s onemocněními způsobenými imunokomplexy deponovanými v místě svého vzniku (obrovské imunokomplexy při nadbytku precipitujících protilátek).
- Aktivací komplementového systému a fagocytujících buněk vyvolávají imunokomplexy lokální zánětlivou reakci.

Imunokomplexová onemocnění způsobená ukládáním cirkulujících imunitních komplexů

- Jsou způsobena poruchou fyziologického transportu a vychytávání imunitních komplexů.
- Obvykle dochází k ukládání imunokomplexů do stěny cév (vznik imunokomplexových vaskulitid) a/nebo glomerulů (imunokomplexové glomerulonefritidy)
- Nejdůležitějším laboratorním vyšetřením je průkaz imunokomplexů v postižené tkáni přímou imunofluorescencí.

Příklady chorob způsobených imunokomplexy

Disease	Antibody specificity	Mechanisms of disease	Clinicopathologic manifestations
Systemic lupus erythematosus	DNA, nucleoproteins, others	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Nephritis, arthritis, vasculitis
Polyarteritis nodosa	Hepatitis B virus surface antigen	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Vasculitis
Post-streptococcal glomerulonephritis	Streptococcal cell wall antigen(s)	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Nephritis

© Elsevier Ltd. Abbas & Lichtman: Basic Immunology 2E www.studentconsult.com

Bulózní pemfigoid

Chronické autoimunitní onemocnění

Projev typicky u starších osob, případně dětí

Léze na kůži a v dutině ústní

Sliznice ústní dutiny afektována u 40 % případů

V 6 % případů se onemocnění projeví nejprve v DÚ,
nejčastější lokalizace:

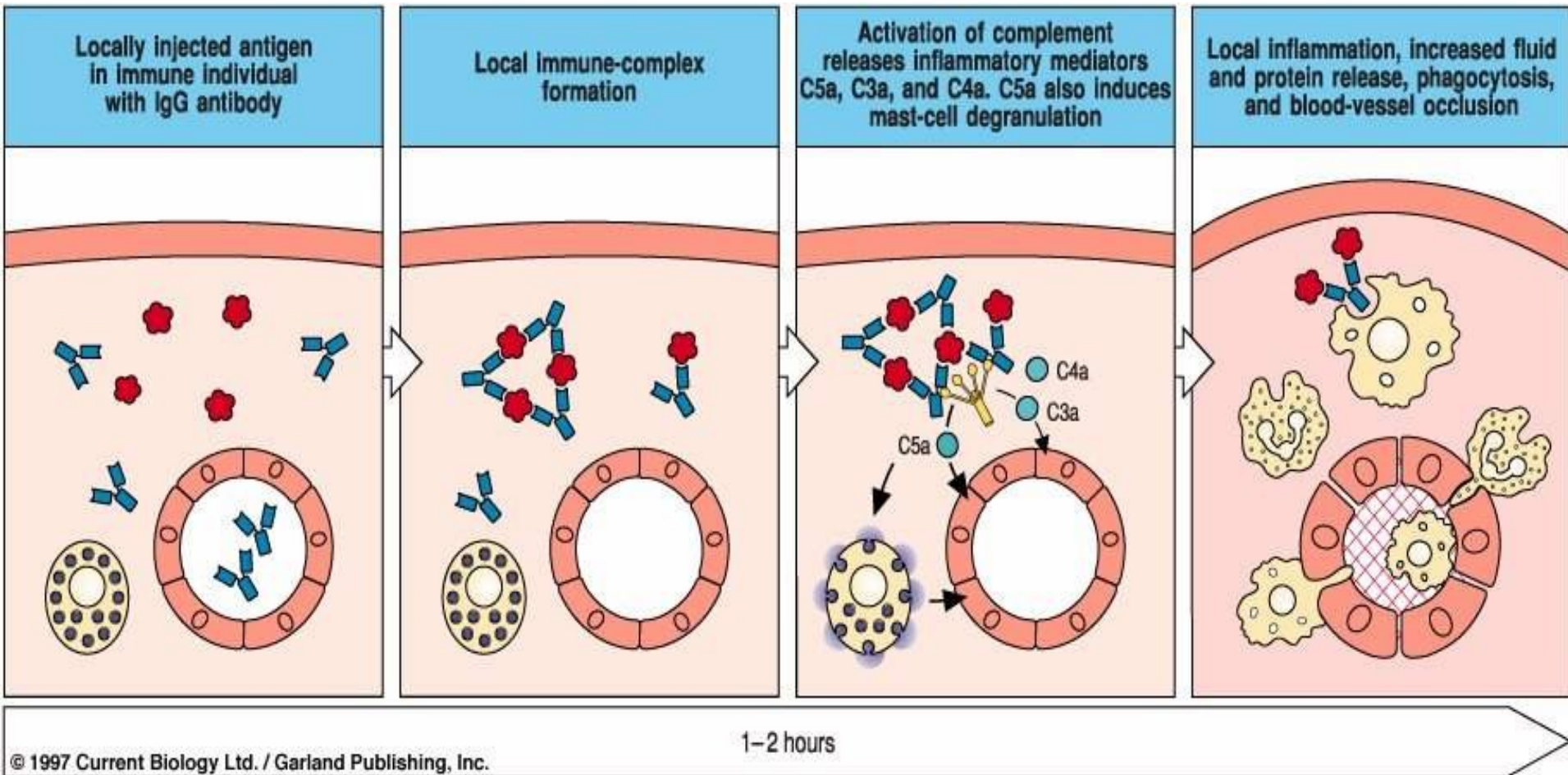
- bukální sliznice
- patro
- jazyk
- dolní ret

Lineární depozice IgG a C3 v oblasti

Sérová nemoc

- Objevuje se asi 8-12 dní po podání xenogenního séra.
- Kopřivka, horečka, artralgie, lymfadenopatie
- Albuminurie
- Histologicky lze prokázat depozita imunokomplexů v cévách.
- Stav spontánně ustupuje, je možno podat antihistaminika, někdy steroidy.

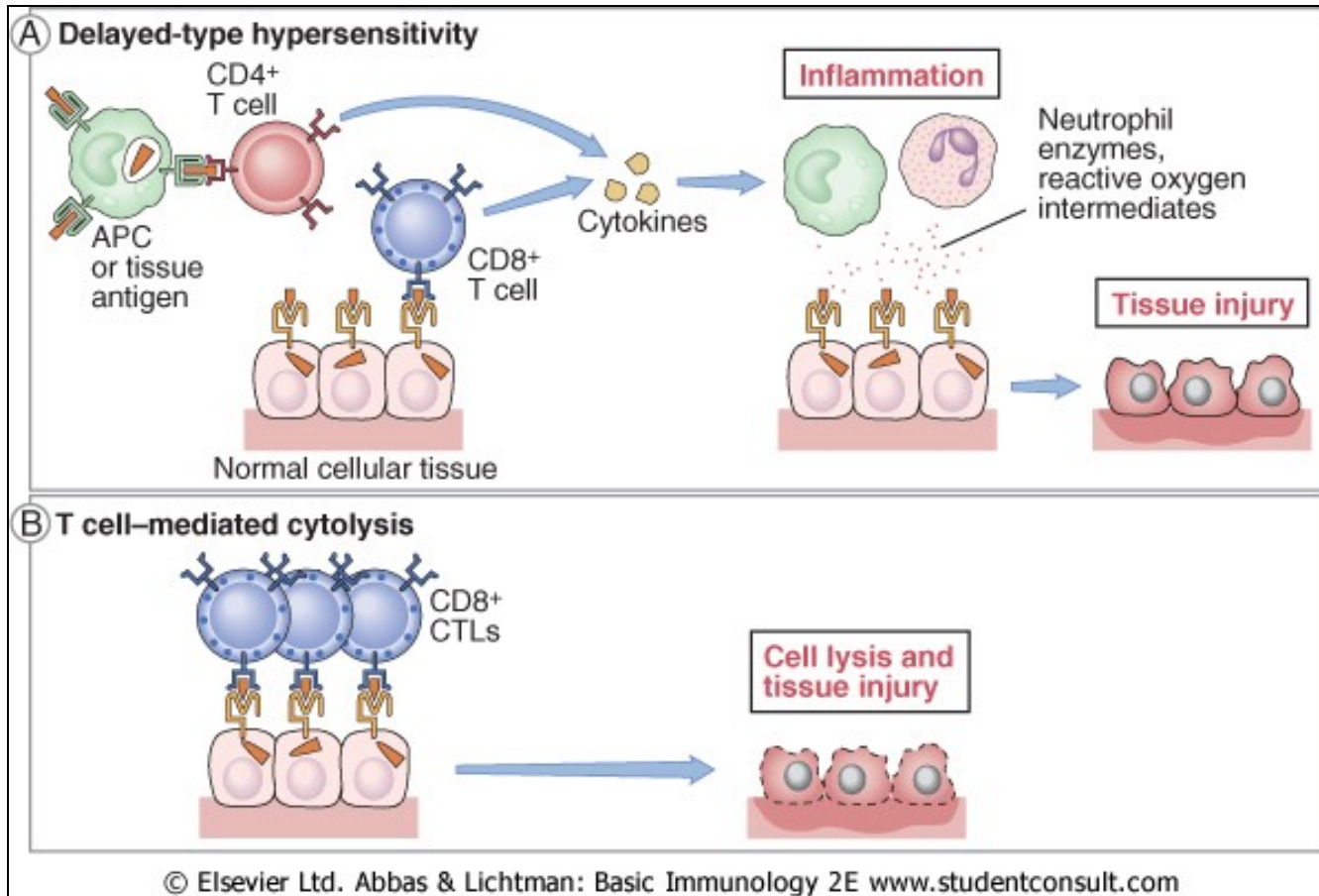
Arthusova reakce



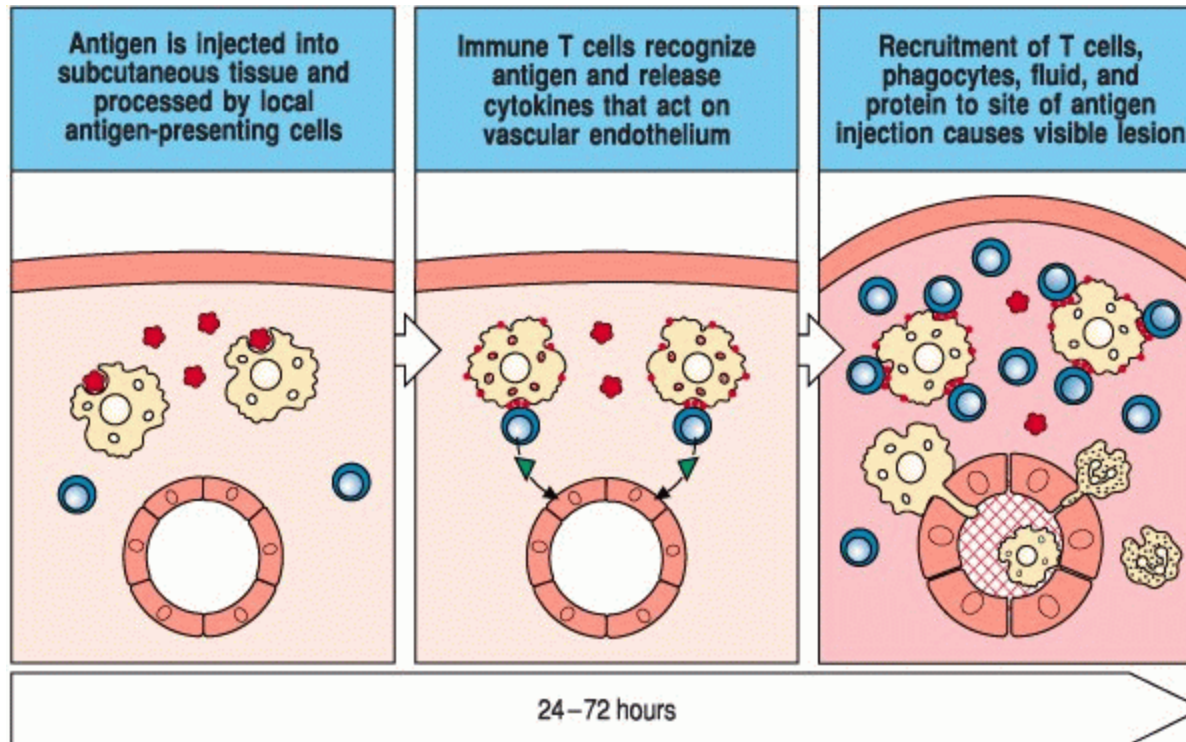
Extrinsní alveolitidy

- Jsou způsobeny tvorbou špatně rozpustných imunokomplexů v plicní tkáni u nemocných s vysokým titrem specifických protilátek třídy IgG.
- Asi 6 - 8 hodin po expozici antigenem se objevuje kašel, dušnost, případně subfebrilie, lymfadenopatie.
- Opakovaná expozice může vést k rozvoji plicní fibrózy.
- U nás jsou nejčastější příčinou antigeny ptáků (holubi, andulky), termofilní aktinomyceety (farmářské plíce).

Reakce IV. typu přecitlivělosti



Reakce pozdní přecitlivělosti



Tuberkulinový test

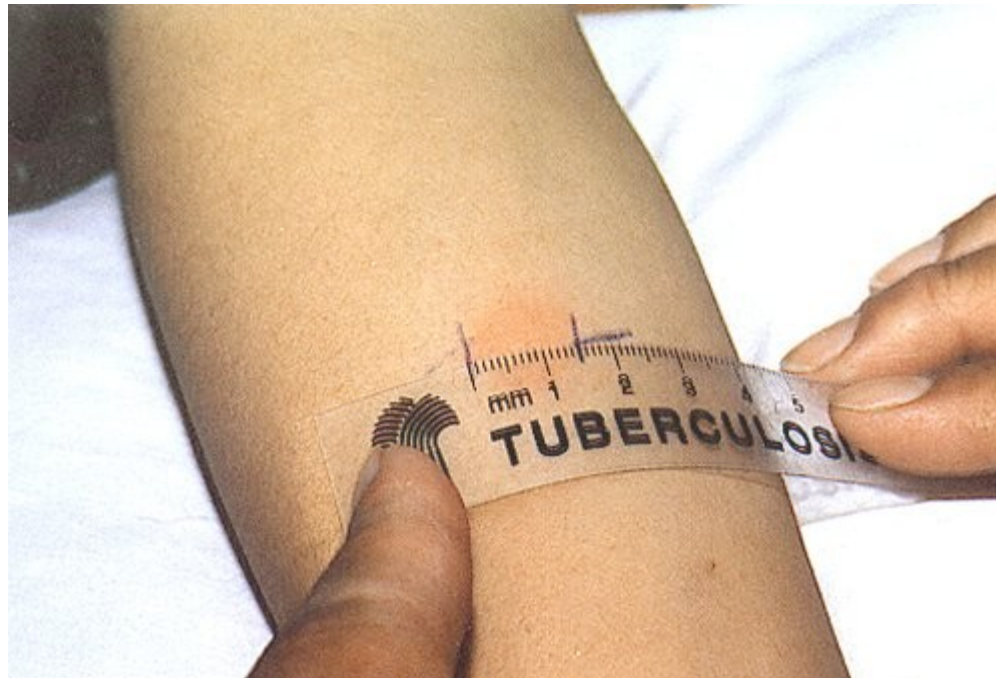
(Mx. II.)

- PPD tuberkulin, i.d. (0,1 ml).
- **Tuberkulinová** reakce: Mx. II. (Mantoux) - na dorzální stranu levého předloktí, odečítá se za 48 - 72 hodin, hodnotí se jen indurace (tedy ne erytém), do 5 mm je reakce negativní.
- Indurace 15 a více mm (u dětí do 5 let 10 a více mm) je indikací k RTG vyšetření.
- Obdobně RTG vyšetření při zesílení reakce u očkovaných o 10 a více mm (přechod postvakcinační přecitlivělosti v postinfekční).

Intradermální aplikace diagnostických antigenů



Pozitivní tuberkulinový test („pozdní“ – za 24 hod., indurace)



Příklady chorob, v jejichž patogenezi se uplatňuje buněčný typ přecitlivělosti

- Kontaktní ekzém (např. IV. typ přecitlivělosti na nikl)
- Kavítace při tuberkulóze
- Sarkoidóza
- Některé typy vaskulitid
- Autoimunitní choroby v jejichž patogenezi hrají důležitou roli T-lymfocyty (RS)