مجله دانشکده پزشکی ـ دانشگاه ملی ایران
سال سوم ـ شماره چهارم وپنجم صفحه ۲۷۰ـ۲۷۷

مکانیسم ایجاد بیماریهای ایمونولوژیك

دکتر رضا سلطانی نسب *

بطوریکه میدانیم برخورد آنتی ژن و آنتی بادی در اغلب موارد بنفع بدن بوده و بدین ترتیب بدن از شرمیکروارگانیسم‌های مهاجم مصون میشود . زیرا آنتی بادیها بابلوکه کردن ، خنثی کردن ، حل کردن و رسوب دادن آنتی ژنها میکروارگانیسم ها و اثرات مضره آنها را از بین میبرند. به راکسیونهائی که منجر به ازبین بردن عوامل و عناصر مضره میشوند راکسیونهای محونیت میگویند. چنانچه بدن نتواند بقدر کافی آنتی بادی بسازد ، نمیتواند خود را برعلیه عوامل مهاجم مصون کند وبنابراین دچار سندرمهای نقصان آنتی‌بادی (Antibody Deficiency Syndromes) می‌شود واز عفونت‌وآلرژی میمیرد . دربسیاری ازموارد بدن باندازه‌کافی آنتی بادی میسازد وآنتی بادی هم با آنتی‌ژن‌مربوطه‌راکسیون میدهد ولیکن این راکسیون موجب ضایعات بافتی وبیماری می‌گردد . بنابراین راکسیون بین آنتی‌ژن وآنتی‌بادی بزیان بدن است . به چنین راکسیونی ، راکسیون ازدیاد حساسیت گفته میشود وبه بیماری حاصله ازآن نیز بیماری ازدیاد حساسیت میگویند.

ما دراین مقاله ابتدا سلول های آنتی‌کورساز را مورد بحث قرار میدهیم بعد نقصان این سلولها وسندرمهای کمبود آنتی‌بادی‌را مطالعه میکنیم و سپس مکانیسم‌هائی که برطبق آنها برخورد آنتی‌ژن و آنتی‌بادی موجب بیماری میگردد ، شرح خواهیم داد .

۱ـ سلولهای آنتی کورساز :

این سلولها همه از بافت لنفاوی و تیموس سرچشمه میگیرند وخود شامل دو دسته‌اند :

دسته اول :

B-Lymphocytes (B-L) Bursal Dependent Lymphocytes

که در انسان از دیواره لوله گوارش سرچشمه‌میگیرند، درجوجه‌این‌لنفوسیت‌هااز Bursa of Fabricius بوجودمیآیند. Bursa of Fabricius یك ندول لنفاوی‌است که‌برروی‌کلواك جنین جوجه قراردارد و منشاء تمام لنفوسیت ها درجوجه است» .

دسته دوم :

b) Thymus Depedent or T. Lymphocytes (T-L).

این لنفوسیت ها از تیموس سرچشمه میگیرند . بایددانست که درجنین انسان هم لنفوسیتهای تیموسی و هم لنفوسیتهای گوارشی از مغز استخوان بوجود می‌آیند.عده‌ای از محققین دسته دیگری از لنفوسیتهای فرعی یا (Accessory Lymphocytes A-L) را میشناسند که منشاء آنها نامعلوم است . بطور کلی دریك عقده لنفاوی ندولها (فولیکولها) از منشاء مغز استخوان یا لوله گوارش بوده و لنفوسیتهای بین ندولها و لنفوسیتهای طنابهای لنفاوی از منشاء تیموس هستند. زیرا در نوزادانیکه فاقد تیموس هستند ویا در حیواناتیکه تیموس آنها را در دوره نوزادی ویا جنینی بوسیله رادیاسیون از بین برده‌اند بافت‌بینابینی فولیکولهای‌لنفاوی فاقد لنفوسیت است وبرعکس در حیواناتیکه مغز استخوان دچار آپلازی کامل باشد ویا درنوزادان مبتلا به آگاماگلوبولینمی مادرزادی فولیکولهای لنفاوی کوچك بوده ویا اصلا رشدنکرده‌اند. ازنظرفونکسیون نیز لنفوسیتهای B کاملا از لنفوسیتهای T متمایزند بدین معنی که :

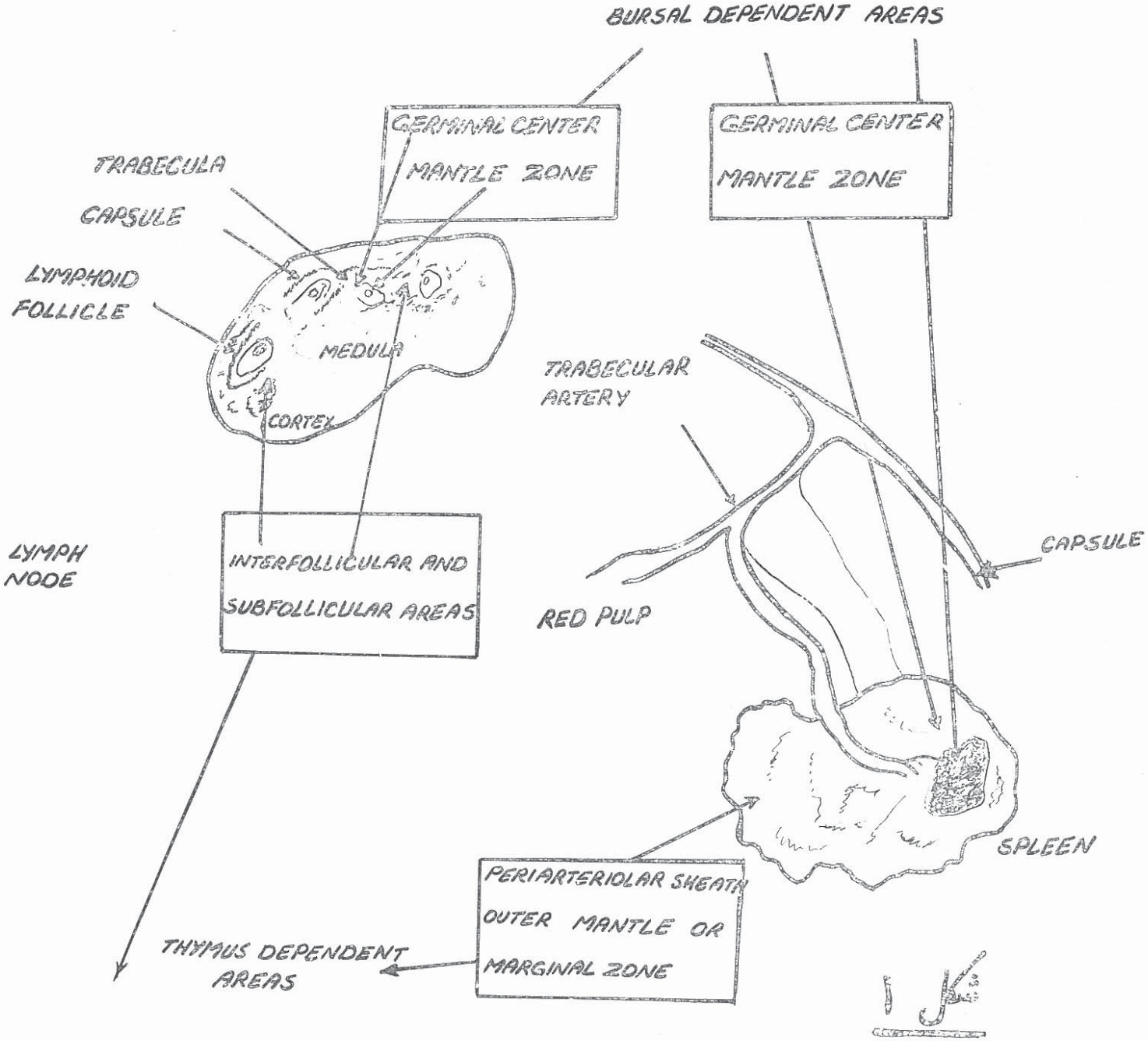
لنفوسیتهای B دراثر تحریکات‌آنتی‌ژنیك به‌ایمونوبلاست‌ها تبدیل شده و سپس بصورت پلاسموسیت درمیآیند. پلاسموسیت‌ها پرولیفراسیون پیدا کرده وپنج نوع آنتی بادی (گاماگلوبولین) هومورال را میسازند .

لنفوسیتهای تیموسی نیز براثر تحریکات آنتی‌ژنیك ازدیاد یافته تبدیل به ایمونوبلاست ها میگردند . این ایمونوبلاستها بصورت لنفوسیتهای کوچك ماتوراسیون پیدا کرده وآنتی بادی‌هائی میسازند که بسطح خودشان چسبیده است (Cell fixed Antibody) . چنین لنفوسیهائی را لنفوسیتهای حساس شده مینامند .

این لنفوسیتها مسئول راکسیونهای حساسیت دیررس یا راکسیونهای Cell Mediated میباشد. ردپیوندهای‌مختلفه

* رئیس بخش پاتولوژی دانشکده پزشکی ـ دانشگاه ملی‌ایران .

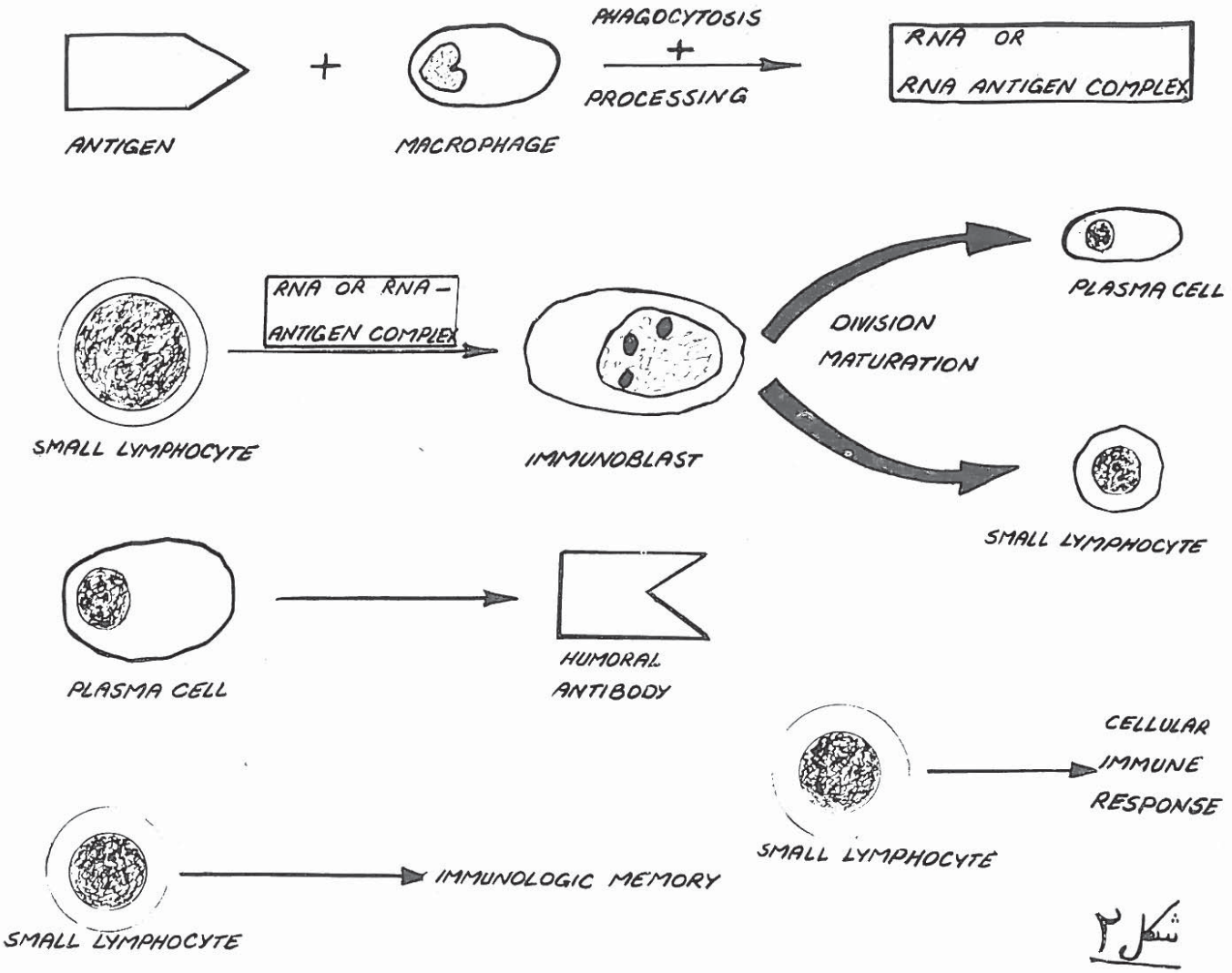
ورد بسیاری از سلولهای سرطانی و پیدایش راکسیون نسبت به توبرکولین مربوط بـه همین لنفوسیتهای حساس شـده میباشند . بعلاوه تعدادی ازاین لنفوسیتهای کوچك ، در بافتهای مختلفه ذخیره گشته و درزمانهای خیلی طولانـی (ماهها وسالها بعد) با آنتی ژن مربوطه (درصورت ورود مجدد به بدن) راکسیون میدهند . باین لنفوسیتهای ذخیره، سلولهای خاطرات(Memory cells)گفته میشود (زیراخاطرات ورود اولیه آنتی ژن برروی همین سلولها حك شده است). شکلهای (۱ و۲) مطالب فوق را بهتر در ذهن خواننده مجسم میکند .



شکل ۱

۲ ــ نقصان سلولهای آنتی‌کورساز وسندرمهای حاصله :

کمبود ویا فقدان هریك از سلولهای آنتی کورساز موجب نقصان آنتی بادی مربوطه شده وبیمار نسبت به عفونتهای بخصوصی مستعد می‌شود . کمبود سلولهای مولد آنتی‌بادی ممکن است مادرزادی و یا اکتسابی باشد.



شکل ۲

در تابلوی زیر انواع بارز مادر زادی و اکتسابی این کمبود ذکر شده است :

CONGENITAL
HUMORAL — B CELL DEFICIENT
Bruton type hypogammaglobulinemia
CONBINED B AND T CELL DEFICIENCY
Swiss type agammaglobulinemia
Ataxia telangiectasia (IA deficiency)
CELLULAR T CELL DEFICIENCY
Di-George Syndrome
Nezelof disease

ACQUIRED
B CELL DEFICIENCY
Myeloma (mild T cell deficiency also)
Heavy chain disease
macroglobulinemia
Benign follicular lymphoma
AFFECTING B OR T CELL OR BOTH
Chronic lymphatic leukemia
Infections with B and T cell susceptible pathogens
T CELL DEFICIENCY STATES
Hodgkin's disease, lymphoma
Sarcoidosis

(Antibody Def. Syndromes)

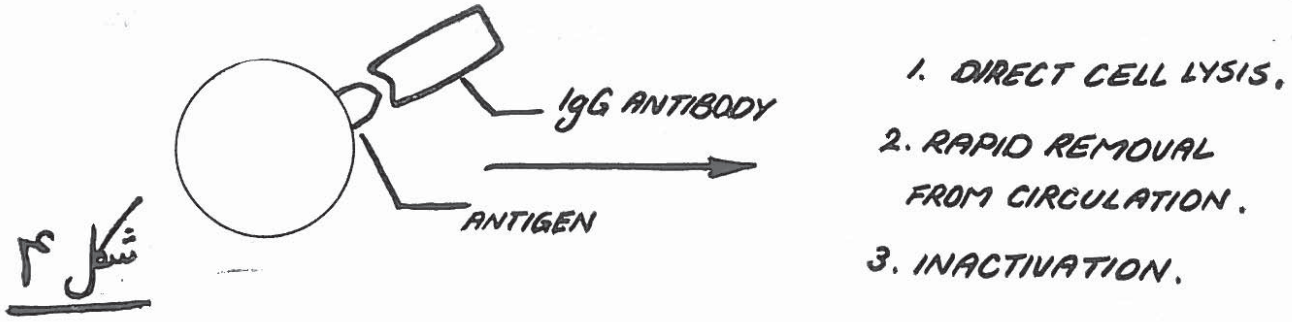
بطور کلی انواع مادرزادی سندرمهای حاصله ازکمبود ویا فقدان سلولهای آنتی کورساز که تاکنون مشخص‌شده‌اند عبارتند از :

۱ ــ سندرم Good یا آگاماگلوبولینمی به همراه Thymoma

دراین سندرم یك تیموم اپی‌تلیال بهمراه کمبودیافقدان پلاسموسیت‌ها دیده میشود . لنفوسیتهای خون محیطی هم کاهش یافته‌اند . ایمونوگلوبین‌ها کم شده و بطور کلی‌نقص آنتی‌کورسازی هم در آنتی بادیهای متحرك و هم درآنتی‌بادیهای چسبیده بسلول دیده میشود ، تعداد ائوزینوفیل‌هانیز کاهش یافته و در بعضی بیماران ، آپلازی گلبولهای سرخ وجود دارد .

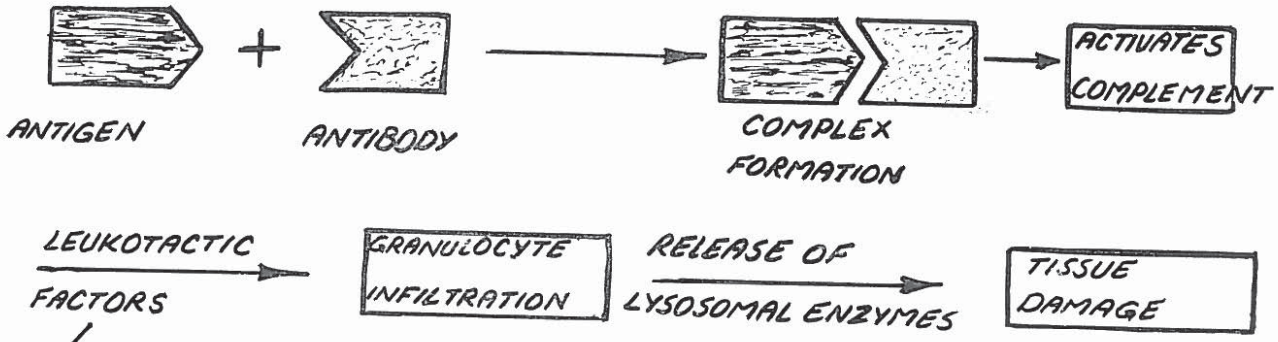
(Lowis-Bar, Synd.) Ataxia Telangiectasia

این عارضه بصورت یك صفت اتوزومال مغلوب منتقل میشود . طفل مبتلا تا دوسالگی نسبتا سالم است بعد بتدریج دچار آتاکسی و تلانژیکتازیهای ملتحمه چشم و پوست‌میشود وتا سن بلوغ آتاکسی او بحدی پیش میرود که بیمار قادر بحرکت نیست .



شکل ۴

دراین مکانیسم آنتی ژن‌باآنتی بادی رسوب کننده‌در مایعات بافتی (مخصوصا Igm) برخورد میکند و در نتیجه رسوبهائی در داخل و خارج عروق کوچك بوجود میآید. ممکن است مقدار آنتی ژن زیاد باشد وبعد از برخورد با آنتی بادی بصورت Complex های‌محلول‌درخون‌حرکت‌کند وسپس در دیواره عروق و مخصوصا در مامبران بازال گلو- مرولها رسوب نماید . این کمپلکس Complex های‌آنتی‌ژن وآنتی بادی باعث فعال شدن کمپلمان شده وفاکتور های Leukotactic بوجود میآیند ودرنتیجه موضع رسوب‌کمپلکس بوسیله گرانولوسیت ها انفیلتره میگردد. از خراب شدن گرانولوسیت ها ، آنزیم های لیزوزومی بوجود میآیندکه موجب تخریب بافتی میگردند (شکل ۵) .



شکل ۵

ضایعات وبیماری هائیکه بدین ترتیب حاصل میشوند عبارتند از : Serum Sickness بعضی اشکال
Acute and chronic Glomerulonephritis
Lupus Hepatitis, Rheumatoid Arthritis
بطور کلی بیماری حاصله وتخریب بافتی به اندازه ملکول آنتی ژن وآنتی بادی بستگی دارد ونیز به غلظت دو ماده نامبرده مربوط است . بطوریکه اگر مقدار آنتی بادی‌زیاد باشد ذرات غیر محلولی درست میشوند که بوسیله سلولهای RE جذب میشوند (بدون ضایعه بافتی) . واگر آنتی ژن خیلی زیادتر از آنتی بادی باشد ذرات کوچکی (قابل حل درسرم) درست میشوند که اینها نیز تخریب بافتی ایجاد نمیکنند . ولی اگر آنتی‌ژن کمی از آنتی‌بادی زیادتر باشد یا مقدارشان در یك حدود باشد ، ذرات بزرگتر و محلولی بمقدار زیاد درست میشوند .

این ذرات بطورPassive درانساج و مخصوصا درکلیه رسوب میکنند (در مامبران بازال گلومرولها) واگر این رسوب مداوم باشد منجر به گلومرولونفریت میگردد .

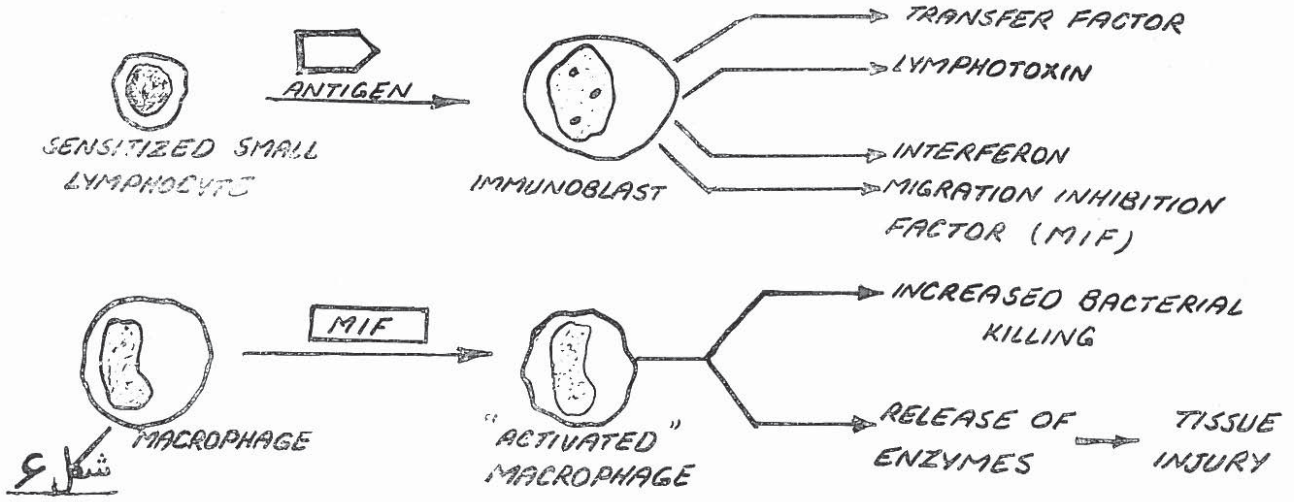
(مثلا نفریت لوپوسی اینطور درست میشود) در نفریت لوپوسی DNA+ANTI DAN درمامبران‌گلومرولها رسوب میکنند. ضایعات پلی‌آرتریت‌ندوزو Necrotizing Vasculitis دراثر آنتی ژن استرالیا طبق این مکانیسم بوجود میآیند. این راکسیونها را با تست سلول LE با فیکراسیون کمپلمان وبا ایمونوفلورسانس میتوان شناخت .

۴ـ مکانیسم Dalayed Hyper-Sensitivity
یا ایمونیته سلولی Cell mediated immunity

این یك مکانیسم سلولی است که نمیگذارد میکرب وارد سلول گردد . این مکانیسم بیشتر برضد ویروسها ـ پارازیت‌ها ـ قارچها ـ ومیکوباکتریوم‌ها بکار میرود.

پیوندها نیز بر طبق این مکانیسم رد میشوند وسلول‌های نئوپلاستیك نیز بدینترتیب محدود شده و یا از بین میروند . این راکسیون مثل تست توبرکولین است که بعد از ۱۸ تا ۴۸ ساعت مثبت میشود وانفیلتراسیون بیشتربصورت مونونوکلئر است . دراین مکانیسم دونوع سلول بکارمیرود:
1— Macrophages 2— Lymphocytes

لنفوسیتها T—L هستند که تحت تاثیر تماس با آنتی ژن تبدیل به ایمونوبلاست میشوند . ایمونوبلاستها و لنفوسیت های دیفرانسیه زیاد میشوند ومواد زیر را ترشح میکنند :
فاکتور ترانسفر ـ اینترفرون ـ لنفوتوکسین ـ و (MIF) Migration Inhibition Factor (MIF) ماکروفاژها را در ورود آنتی ژن ثابت میکند و آنها را فعال مینماید .
از ماکروفاژها آنزیمهای لیزوزومی خارج میشوند که هم این آنزیمها وهم ماده Lymphotoxin تخریب بافتی میشود (شکل ٦) .



شکل ٦

با فاکتور ترانسفر ایمونیته سلولر را میتوان بشخص غیر حساس منتقل کرد وانترفرون از عفونتهای ویروسی جلوگیری میکند .

بیماریهـای هاشیموتو ـ آدیسون ـ ارکیت ـ پاراتیروئیدیت وبیماری شوگرن بر طبق این مکانیسم بوجود میآیند .

از بیماریهای بافت همبندواتوایمون نیز در ماتومیوزیت پلی‌میوزیت واسکلرودرمی برطبق این مکانیسم بوجود می‌آید. روی‌همین اصل داروهای سیتوتوکسیك ـ سرمهای ضد لنفوسیتی ومواد ایمونوسوپرسیوبرای این بیماریها نتیجه‌خوبی دارند. ولیکن تجویزمواد ایمونوسوپرسیو دارای خطراتی است که اهم آنها عبارتند از :

۱ـ اختلال کروموزومی
۲ـ شیوع عفونتها
۳ـ پیشرفت سرطانها
٤ـ ایجاد کم خونی

بنابراین بایستی مواد نامبرده با احتیاط بکار روند ویا حتی‌المقدور بکارنروند ، زیرا اگر شخصی دچار کمبود T-L باشد وبه بیماری بدخیمی هم گرفتار باشد ، چنانچه به او مواد ایمونوسوپرسیو بدهیم از عفونت شدید ویروسی واز پیشرفت سریع تومور خواهد مرد . بهترین راه تشخیص بیماریهای دسته چهارم تست توبرکولین بیوپسی وآزمایشات ایمونوفلورسانت میباشد .

بطورخلاصه هم کمبود آنتی‌بادی وهم راکسیون بین آنتی‌ژن وآنتی بادی موجب بیمـاری میشود . وقتیکـه کمبود ویا فقدان آنتی‌بادی باعث بیماری شودگوئیم بیماری کمبود آنتی بادی بوجود آمده است وهرگاه آنتی‌بادی و آنتی ژن ویا رسوب مخلوط آنتی بادی وآنتی ژن موجب بیماری گردد گوئیم بیماری ازدیاد حساسیت ایجاد شده است ومجموعه دودسته بیماری بنام بیماریهای ایمونولوژیك‌مشهور شده‌اند .

بیماریهای دسته اول بعلت فقدان یا نقصان لنفوسیتهای B و T بوجود میآیند واین نقصان گاه ارثی وگاه‌اکتسابی است . بیماریهای ازدیاد حساسیت بر حسب مکانیسم ایجاد به چهار دسته تقسیم شده‌اند :

دسته اول : بیماریهای حاصله از مکانیسم آنافیلاکسی یاترها شدن مواد محرك عروق از ماستوسیتها و پلاکتها مانند نسم اللرژیك وادم انژیونوروتیك که تشخیص آنها از روی تست های پوستی است

دسته دوم : بیماریهای حاصله از سیتولیزو خنثی شدن مواد که برای بدن مفیدند .

مشخص‌ترین نمونه این بیماریها کم خونی‌همولیتیك‌ودیابت است . این بیماریها را میتوان با آزمایش کومبزوایمونو ـ فلورسانت شناخت .

دسته سوم : بیماریهای ایجاد شده بوسیله رسوب‌مخلوط آنتی‌ژن وآنتی‌بادی مانند لوپوس اریتماتو ـ آرتریت ـ روماتوئید و پلی‌آرتریت نودوز .

این بیماریها با فیکزاسیون کمپلمان و ایمونوفلـور ـ سانس ، با اندازه گیری فاکتورهای ضد هسته‌ای با تسـت سلول LE وبا آزمایشات هیستولوژیك ، شناخته میشوند.

دسته چهارم : بیماریهای حاصله ازبرخورد لنفوسیت‌های

حساس شده با سلولهای بدن بهترین نمونه این بیماریها تیروئیدیت ـ پاروتیدیت وارکمیت‌آللرژیت در ماتومیوزیت واسکلرودرمی است .

تشخیص این بیماریها بوسیله تست توبرکولین ـ بوپسی وایمونوفلورسانس داده میشود .

SUMMARY

It is well established that both the antibody deficiency and the reaction between antigen and antibody cause many diseases Then there is antibody deficiency the resulting disease is called antibody deficiency disease; and when the contact of antigen with antibody produces the disease or the complex of antigen with antibody precipitates and causes tissue damage the lesion is called hypersensitivity disease. These two groups of diseases are collectively called immunologic diseases. The deficiency group is brought about by paucity or absence of B lymphocytes and T lymphocytes. This absence is either congenital or acquired. The list of the diseases resulted from this deficiency is given.

The next group; the hypersensitivity diseases; are divided into four categories; according to the mechanism by which are produced.

THE FIRST TYPE; are the diseases which are produced by anaphylactic type of reaction. The best example of these are : allergic asthma, allergic thinitis and angioneurotic edema. There is release of vasoctive substances from the mast cells and platelets; and this release is due to the contact of antigen with IgE which is fixed on the surface of the target cells especially the mastocytes. These diseases can be recognized by skin tests.

THE SECOND TYPE; are the diseases resulted from cytolysis and inactivation. Cytolysis is exemplified by red cells, white cells and platelets destruction; and inactivation relates to insulin, intrinsic factor and coagulation factors, so by this mechanism many diseases such as hemolytic anemia, thrombocytopenia and leukopenia as well as diabetes mellitus, pernicious anemia and coagulation defects are produced. We can diagnose these diseases by Coombs tests and immunofluorescent technices.

THE THIRD TYPE : is the type of diseases which are produced by the combination of antigen and antibody; so called the toxic complex. This complex is precipitated in the tissues and causes many diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis polyarteritis nodosa and glomerulonephritis.

There are different methods and tests to diagnose these diseases; namely the complement fixation test, the immunofluorescent tests, detection of antinuclear factors and L.E. cells as well as tissue examinations.

THE FOURTH TYPE : represents the diseases brought about by the reaction between sensitized lymphocytes and the functioning cells of all organs. These diseases are best examplified by autoimmune thyroidities, orchitis, parotitis dermatomyositis and scleroderma. This mechanism is beneficial in the fight of the immune system against cancer cells.

This type of reaction can be recognized by immunofluorescent technics, tuberculin test and tissue biopsies.

REFERENCES

1— Broder, I et al. Appraisal of Rheumatoid Arth. as an immune complex disease; Med. Clin. N. m. March 1972; p. 529.

2— Daguillard, Fritz, Immunologic Significance of In vitro lymphocyte response. Med. Clin. N. Am. March 1972. p. 293.

3— Glynn, L.E. and Holborow, E.J. Autoimmunity and disease; Davis Co. ph. 1965.

4— Osoba, D. Thymic Function, Immunologic Deficiency and Authoimmunity, Med. Clin. N Am. March 1972 P. 319.

5— Richter, M and Algem, D. The heterogeneity of lymphocytes; Med. Clin. N. Am. March 1972 p 305.

6— Rodnan, G.P. et al. Primer on the Rheumatic Disease, Serventh Ed. JAMA April 30 1973.

7— Smith L.G. and louria D. : Infectiouse disease problems in various hematologic disorders; Medical Clin. N. Am. March 1973 Page 499.

8— Smith, S. B. The thymus; Anderson Path. sixth Ed. 1971.

9— Marshall, W.H. Transfer of Immune Responsiveness, Med. Clin. North Am. March 1972 P. 465.

10— Harris, J. and Bagai R.C. Immune deficiency states associated with malignant diseases in man; Med. Clin. N. Am. March 1972; P. 501.

11— Solomon, A. and Mclaughlin, C.L. Immunoglobulin disturbance and their clinical significance; Med. Clin. N. America. March 1973; P. 499.