

كلية الصيدلة

السنة الرابعة

د.تقادي الحمصي

المحاضرة التاسعة

عدد الصفحات: 30

2012/12/24



Immune System Disorders

بدأنا الحديث في المحاضرة الماضية عن الجهاز المناعي وآليات دفاعه عن الجسم، كما تحدثنا عن أهمية عملية التمييز Discrimination بين (Self\Non-self) للجزيئات والخلايا الموجودة في الجسم. تنتج أمراض واضطرابات الجهاز المناعي بشكل أساسي نتيجة أحد الأسباب التالية:

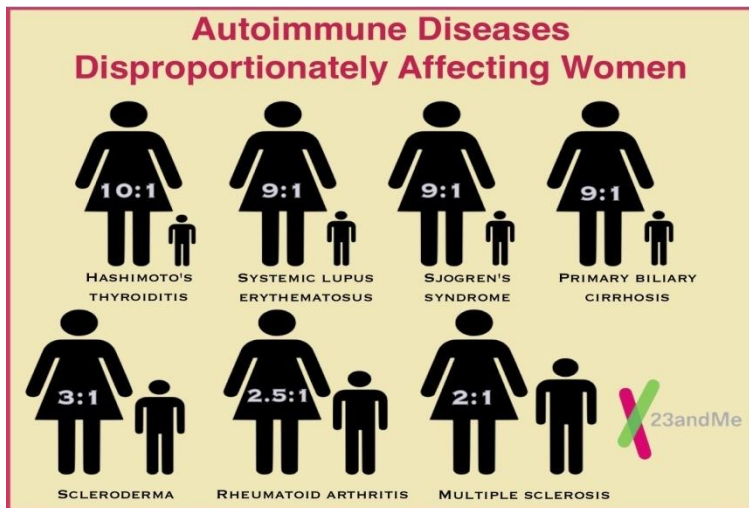
- أمراض ناجمة عن زيادة فعالة الجهاز المناعي
.Hyperactivity
- أمراض ناجمة عن عوز المناعة
.Immunodeficiency
- أمراض ناجمة عن سلوك خاطئ للجهاز المناعي.



"ACCORDING TO ALL OUR TESTS, YOUR IMMUNE SYSTEM IS 'OUT TO LUNCH'."

Autoimmune Diseases

أمراض المناعة الذاتية، وهي مجموعة من الأمراض الناتجة عن خلل في الجهاز المناعي. ففي الحالة الطبيعية يميز الجهاز المناعي بين الخلايا (Self\Non-self)، ولكن نتيجة حدوث خلل ما يصبح الجهاز المناعي غير قادر على التعرف على بعض المكونات أو الخلايا (Self) ويعتبرها غريبة، وتحدث استجابة مناعية تتمثل بتشكيل وإفراز الأضداد من الخلايا البائية (B-cells Disease) أو الهجوم الخلوي المباشر من قبل الخلايا التائية القاتلة (T-cells Disease) على أنسجة محددة باعتبارها غريبة أو كلاهما معاً.



يصيب هذا النوع من الاضطرابات حوالي 5-8% من البشر، ويصيب الإناث غالباً بنسبة 78%.

وقد تم ربط أكثر من 80 حالة بالمناعة الذاتية، وتحديد 15 مرض على أنها أمراض تتعلق مباشرة بالمناعة الذاتية.

نميز نمطين أن أنماط أمراض المناعة الذاتية:

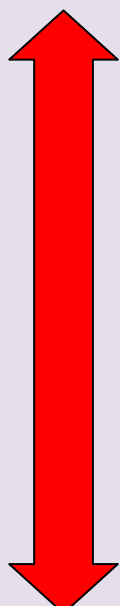
1. Organ Specific:

تكون الاستجابة المناعية خاصة بمستضدات Antigens مرتبطة بعضو معين، وبالتالي تتم مهاجمة هذا العضو بشكل خاص.

2. Non-organ Specific (Systemic):

تتوجه الأضداد لمهاجمة المستضدات Antigens التي قد تكون في أي عضو أو نسيج في الجسم، وبالتالي تنتوع الإصابات بشكل كبير وتصيب أكثر من عضو، وتختلف نسبة الإصابة حسب العضو، فهناك أعضاء عرضة للإصابة بشكل كبير كما سنرى لاحقاً.

جدول ببعض أمراض المناعة الذاتية وأنماطها، ... نلاحظ أنه من الصعب وضع حدود واضحة بين (organ specific\ non-organ specific) فهناك أمراض وسطية ممكن أن تكون جهازية أو عضوية.

Organ-specific	العضو المتأثر	الحالة	المرض
	قصور الغدة الدرقية		Thyroiditis Hashimoto's
	فرط نشاط الغدة الدرقية		Graves' Disease (Thyrotoxicosis)
	GIT العامل الداخلي ضمن	فقر الدم الوبيل	Pernicious Anemia
	قصور قشر الكظر		Addison's Disease
	خلايا β في البنكرياس	السكري نمط I	Insulin-dependent Diabetes Mellitus
	العضلات	الوهن العضلي الخيم	Myasthenia Gravis
	CNS	التصلب المتعدد	Multiple Sclerosis
	الكريات الحمراء	فقر الدم الانحلالي	Autoimmune Hemolytic Anemia
	المفاصل	الروماتيزم	Rheumatoid Arthritis
	العديد من الأعضاء	الذئبة الحمامية الجهازية	Systemic Lupus Erythematosus (SLE)
Systemic			

الأعراض Symptoms:

بعض أمراض المناعة الذاتية تبدي أعراض مميزة مختصة بنمط معين من هذه الأمراض، ولكن بعض الأمراض الأخرى لا تبدي أي أعراض واضحة، وبعضها الآخر قد يبدي أعراض عامة لا يعتمد عليها في التشخيص Diagnosis:

- | | |
|----------------------------------|--------------------------|
| ☒ Tiredness (التعب) | ☒ Swelling (التورم) |
| ☒ Depression (الكآبة) | ☒ Rash (الطفح) |
| ☒ Weight gain (كسب الوزن) | ☒ Body Pain (آلام الجسم) |
| ☒ Weight loss (فقدان الوزن) | ☒ Tremors (الهزّات) |
| ☒ Muscle weakness (الضعف العضلي) | ☒ Numbness (الخدر) |

- | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| ☒ Cramp (التشنج) | ☒ Fatigue (التعب) |
| ☒ Irritability (التهيج) | ☒ Loss of appetite (فقد الشهية) |
| ☒ Sweating (التعرق) | ☒ Insomnia (الأرق) |
| ☒ Coordination loss (فقدان التنسيق) | ☒ Shaky (الهزات) |

Causes of Autoimmune Diseases:

- الإستروجين قد يحرض الخلايا التائية القاتلة Cytotoxic T Cell على مهاجمة وتدمير بعض الأنسجة.
- بعض الخلايا قد تنتقل من الأم إلى الجنين عبر المشيمة، قد لا تسبب حدوث رد فعل مناعي بادئ الأمر، ولكن مع تطور الجهاز المناعي لدى الطفل قد تظهر ردة الفعل المناعية بعد عدة سنوات، وتسبب هذا النوع من الاضطرابات.
- العوامل البيئية كالإصابة بالأخماج الفيروسية والجرثومية.
- عوامل وراثية كحدوث خلل في التعبير الجيني عن MHC مما يسبب حصول رد فعل مناعي ذاتي ضده.
- الخلايا التائية قد تقوم برد فعل مناعي ذاتي نتيجة خلل في التعرف على (Self)
- بعض الأحياء الدقيقة Microorganisms قد تطلق اضطرابات مناعة ذاتية لأن لها بنية جزيئية مقلدة Molecular Mimicry أو مشابهة لخلايا الجسم
- خلل أو فقدان آليات السيطرة والتحكم بالجهاز المناعي.

التشخيص :Diagnosis

- ممکن أن يعتمد التشخيص على الأعراض، أو على كشف الأضداد المنتجة.
- ✓ يتم كشف الأضداد الموجهة للمستضدات المرتبطة بالخلايا والأنسجة عبر الفلورة المناعية Immunofluorescence.

- ✓ بينما يتم كشف الأضداد الموجهة للمستضدات المنحلة أو الجواله بطريقة ELISA
- أو عبر المقايضة المناعية الشعاعية Radioimmunoassay.
- ✓ المقايضة البيولوجية والبيوكيميائية أيضاً تسعمل في التشخيص Biological &
- .Biochemical assay

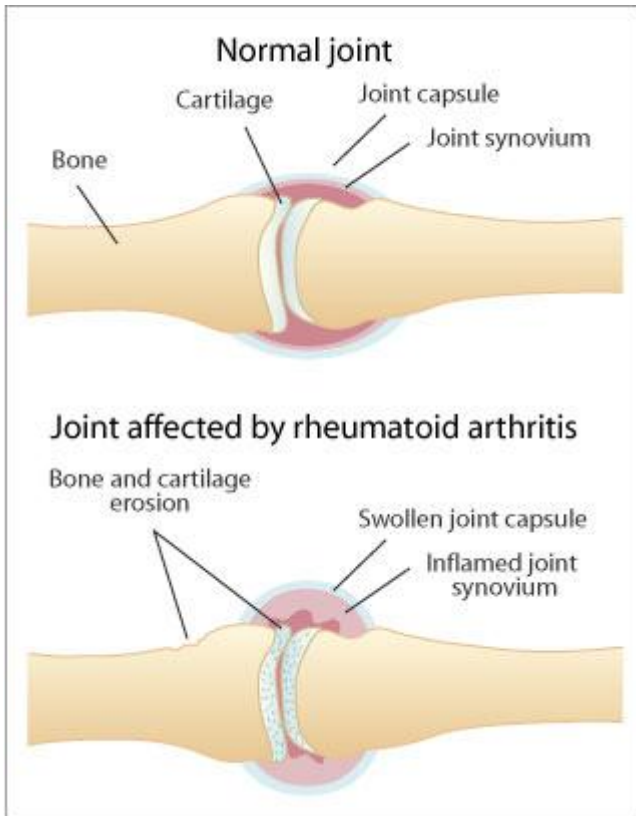
أمثلة على أمراض المناعة الذاتية:

التهاب المفاصل الروماتيزمي Rheumatoid Arthritis

أسباب المرض: مجهولة.

يصيب حوالي 1-2% من البشر، ويصيب بنسبة 75% النساء من 40-60 عام.

الأساس الجزيئي للمرض:



في منطقة المفصل يتم تشكيل أضداد من نمط IgG، فيقوم الجهاز المناعي بتشكيل أضداد ذاتية ترتبط بالـ IgG باعتبارها Antigen، فيتشكل معقد يترسب على المفاصل ويسبب انحلالها.

يسمى هذا النوع من الأضداد الذاتية بالعامل

الروماتيدي **Rheumatoid Factor**.

(RF): Antibodies to IgG

خيارات المعالجة:

- ✓ مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs بشكل عام.
- ✓ COX-2 Inhibitors (Selective NSAID) مثل: **Celecoxib**.
- ✓ **Methotrexate**.
- ✓ Herbal Remedies: العلاجات الطبيعية والعشبية مثل:
- Glucosamine**
- Chondroitin**

Grave's Disease

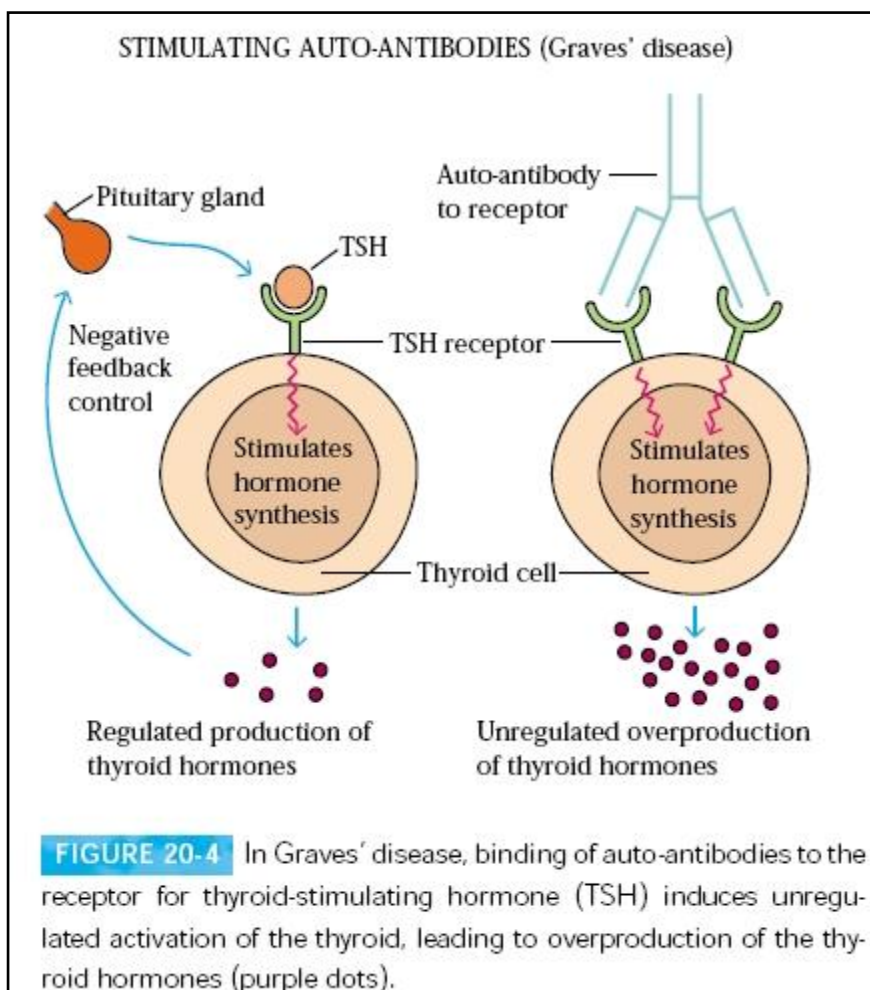
فرط نشاط الدرق:

في الحالة الطبيعية يرتبط Thyroid-stimulating Hormones (TSH) المتحرر من الغدة النخامية بمستقبلاته الموجودة على خلايا الغدة الدرقية، ونتيجة هذا الارتباط يتم تفعيل الأدينيليل سيكلاز الذي يحرض اصطناع وإفراز الهرمونات الدرقية: التيروكسين T4 والتيرونين ثلاثي اليود T3.

تتم السيطرة على هذه العملية بآلية **التلقيح الراجع السلبي Negative Feedback**.

في حالة فرط نشاط الدرق تتشكل أضداد ذاتية لمستقبل TSH، ترتبط الأضداد المتشكلة بمستقبلات TSH وتقوم بأداء عمل مشابه لعمل هرمون TSH فتعرض تشكيل كميات كبيرة من هرمونات الغدة الدرقية، المشكلة في هذه الحالة عدم القدرة على السيطرة بآلية التلقيح الراجع السلبي، لأن التلقيح الراجع سيؤدي إلى وقف إطلاق هرمون TSH من الغدة النخامية، ولكن سبب الاضطراب هو الأضداد المتشكلة من قبل الجهاز المناعي ولا يتعلق بالغدة النخامية !!

تسمى هذه الأضداد: Long-acting thyroid stimulating hormones



المعالجة:

تستخدم حاجبات بيتا Beta-blockers مثل: **Propranolol** للسيطرة على الأعراض الثانوية: تسرع القلب - التعرق - القلق. ولكنها لا تكفي، لذلك نستعمل الأدوية المضادة للدرق Antithyroid medication.

وقد نلجأ إلى حلول نهائية أخرى: كالاستئصال الجراحي Surgery أو التشعيع باليود المشع Radioactive Iodine لتخريب الغدة الدرقية، وفي هذه الحالة سنحتاج إلى معاوضة هرمونية لهرمونات الغدة الدرقية مدى الحياة.

فقر الدم الوبيل Pernicious Anemia

- فقر دم خطير قد يكون قاتلاً، ينتج عن عوز فيتامين B12.
- سببه: هو تشكل أضداد ذاتية للعامل الداخلي (Intrinsic factor) المسؤول عن امتصاص فيتامين B12 من الأمعاء. وبالتالي يطرح دون أن يتم امتصاصه.
- العلاج: يتم عبر حقن فيتامين B12.
- ملاحظة: يمتلك الجسم عادة مخزون من فيتامين B12 تكفيه لعدة أشهر ولكن النقص التدريجي للمخزون يسبب هذه الحالة.

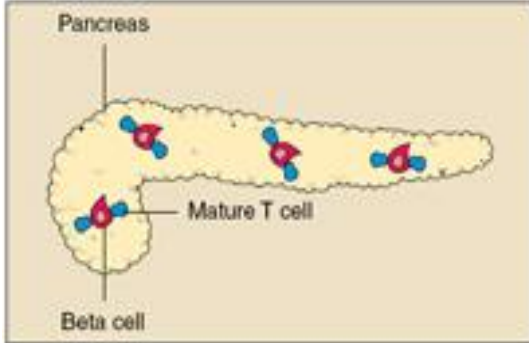
فقر الدم الانحلالي Hemolytic Anemia

ينتج عن أضداد ذاتية وحيدة النسيلة ضد المستضدات الموجودة على سطح الكريات الحمراء (مثل مستضدات جملة ABO أو مستضدات غريبة تثبت على سطح الكريات). ترتبط هذه الأضداد على سطح الكريات الحمراء Erythrocytes للشخص نفسه مما يؤدي إلى تثبيت المتممة وتخریب الكريات وانحلالها والتخلص منها بشكل مبكر في الطحال.

تزداد هذه الحالة عند التعرض لعوامل غريبة (كالطفيليات Parasite، والذيفانات Toxins، وبعض الأدوية) التي تلتصق على الكريات الحمراء.

الأدوية التي تزيد من فقر الدم الانحلالي Drug-induced hemolytic anemia هي أدوية ترتبط بالكريات الحمراء وتجعلها مولدة للأضداد Antigenic. فتتشكل أضداد تقوم بمهاجمة الكريات الحمراء وحلّها.

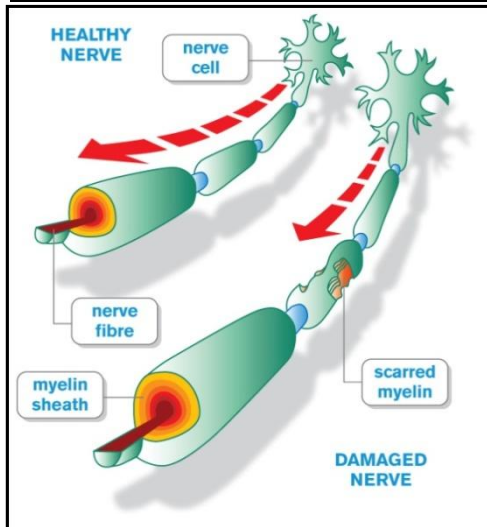
الداء السكري من النمط الأول The Diabetes Type-1



كما نعلم تقوم خلايا β في جزر لانغرهانس في البنكرياس بإنتاج هرمون الأنسولين Insulin الذي يعد مسؤولاً عن ضبط غلوكوز الدم وخفضه إلى الحد الطبيعي.

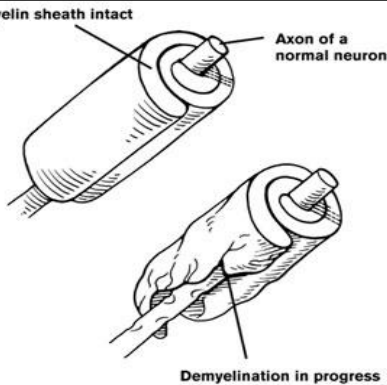
في هذا الداء تقوم الخلايا التائية بمهاجمة خلايا β وتدميرها مما يؤدي إلى التوقف عن إنتاج الأنسولين أو إنتاج كميات غير كافية منه وبالتالي ارتفاع الغلوكوز في الدم.

التصلب المتعدد Multiple Sclerosis



نعلم أن محاور الخلايا العصبية مغمدة بغمد من الميالين Myelin (مكون من طبقة واحدة من الخلايا)، ويشكل هذا الغمد طبقة حماية للألياف العصبية. ما يحدث في مرض التصلب المتعدد هو زوال الميالين Demyelination و تآكل هذه الطبقة وذلك بأحد الطريقتين التاليتين:

- i. تقوم الخلايا البائية بإنتاج أضداد لمادة الميالين ترتبط معها وتعمل على تدميرها.
- ii. مهاجمة مباشرة لطبقة الميالين من قبل الخلايا التائية.



الوهن العضلي الوباء Myasthenia Gravis

وهو مرض ينتج عن تشكيل خلايا بيتا B cells أضداد ذاتية للمستقبلات الكولينية النيكوتينية الحركية N_M ، ينتج عنه حجب لهذه المستقبلات وبالتالي فقدان القدرة على التحكم العضلي وحصول ضعف عام يزداد تدريجياً وقد يصل لدرجة الشلل التام.

معالجة أمراض المناعة الذاتية:

المفتاح الأساسي في معالجة أمراض المناعة الذاتية هو إجراء تعديل مناعي immunomodulation (إنقاص أو زيادة الاستجابة المناعية)، كما يتم الاستعانة بأدوية أخرى تخفف الأعراض..

خيارات المعالجة:

- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs والكورتيكوستيروئيدات.
- كابحات المناعة Immunosuppressants: مثل: الميتوتريكسات MTX.
- التشعيع Radiation.
- نقل البلازما plasmapheresis.
- العوامل الحاجبة للخلايا Cell Blocking Reagents:

▪ aCD20 (Rituxan)

▪ aCD3 (Telizumab)



- العوامل الحاجبة للسيتوكينات Cytokine Blocking Reagents: مثل $\text{TNF-}\alpha$ blocker* (Humira, Enbrel)

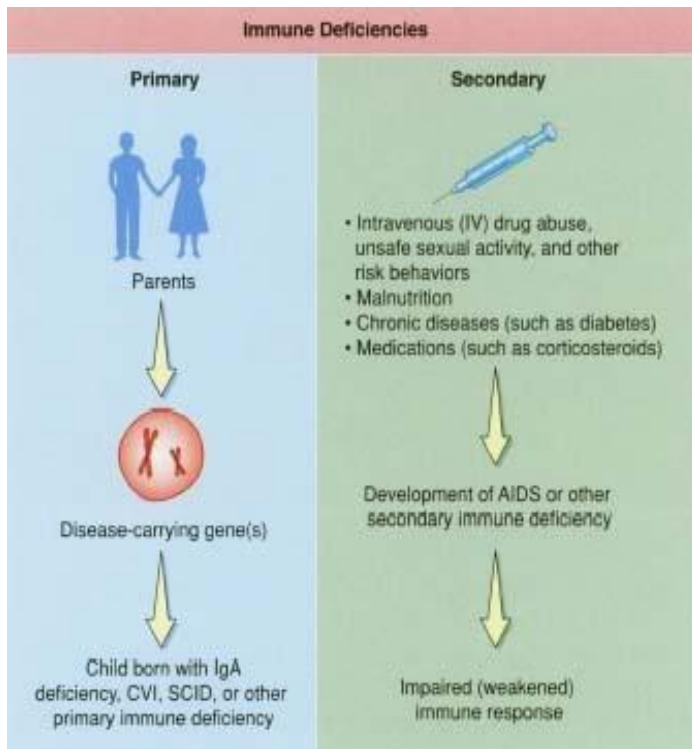
$\text{TNF-}\alpha$ هو عامل التتخر الورمي وهو عامل وسيط أساسي في التفاعلات الالتهابية والمناعية يحرض الخلايا المناعية على الرد (سنتحدث عنه بشيء من التفصيل في المحاضرة القادمة).

أمراض نقص المناعة Immunodeficiency Diseases

حالات مرضية تنتج عن خلل في وظائف الجهاز المناعي (نقص في تفعيل الخلايا المناعية) يصنف إلى نمطين:

I. نقص المناعة الخلقي Primary:

يتطور عند الأطفال والرضع infants، وهو غالباً وراثي المنشأ **genetic** وقد تكون **نمائية developmental** حيث يحدث خلل في أحد الخطوط المناعية، ومنها:



a. داء الورم الحبيبي المزمن
Chronic Granulomatous Disease

b. العوز المناعي المشترك الوخيم
Severe Combined ImmunoDeficiency (SCID)

c. DiGeorge syndrome

d. Bruton-type agammaglobulinemia

العوز المناعي المشترك الوخيم Severe Combined :ImmunoDeficiency (SCID)

يحدث نقص في الاستجابة المناعية بنوعيهما: الخلوية Humoral والخلوية Cellular. نتيجة خلل جيني يؤدي إلى:

(1) نقص ملحوظ في عدد الخلايا للمفاوية التائية والبائية.
(2) خلل في مستقبلات الانترلوكين IL حيث يتحرر ولكنه يكون غير قادراً على الارتباط بمستقبلاته.

(3) خلل في أنزيم الأدينوزين دي أميناز ADA المسؤول عن استقلاب مواد معينة في الخلايا التائية وبالتالي خلل هذا الأنزيم يؤدي إلى تراكم مستقبلات سامة في الخلايا. ✓ هذا المرض قاتل إذا لم تتم معالجته.

• العلاج: زرع نقي العظام.

II. نقص المناعة المكتسب Acquired:

يتطور في مراحل متقدمة من العمر، ويحدث نتيجة:

- i. التوتر والقلق الشديد Sever stress: الذي يؤدي إلى زيادة إنتاج الستيروئيدات القشرية التي تقوم بكبح الاستجابة المناعية الخلوية Cell-mediated immunity.
- ii. سوء التغذية والظروف البيئية المحيطة Malnutrition & environmental: تؤدي إلى نقص في إنتاج الخلايا للمفاوية التائية والبائية.
- iii. متلازمة نقص المناعة المكتسبة AIDs: التي يسببها فيروس الـ HIV والذي يهاجم للمفاويات التائية CD4+ مؤدياً إلى تناقص عددها وترك الجسم عرضة للأخماج الانتهازية Opportunistic infections.

متلازمة عوز المناعة المكتسبة Acquired ImmunoDeficiency Syndrome

العامل الممرض Pathogen:

فيروس HIV (Human Immunodeficiency Virus) وهو من فيروسات الانتساخ العكسي الـ Retrovirus.

يوجد نمطين من هذا الفيروس:

✓ HIV-1 وهو منتشر في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا.

✓ HIV-2 وهو منتشر في غرب أفريقيا.

بنية الفيروس:

(a) غلاف خارجي أو محفظة Envelope.

(b) كابسيد Capsid.

(c) المادة الوراثية ssRNA (Single Stranded RNA).

(d) أنزيمات:

• أنزيم النسخ العكسي Reverse transcriptase.

• أنزيم Integrase.

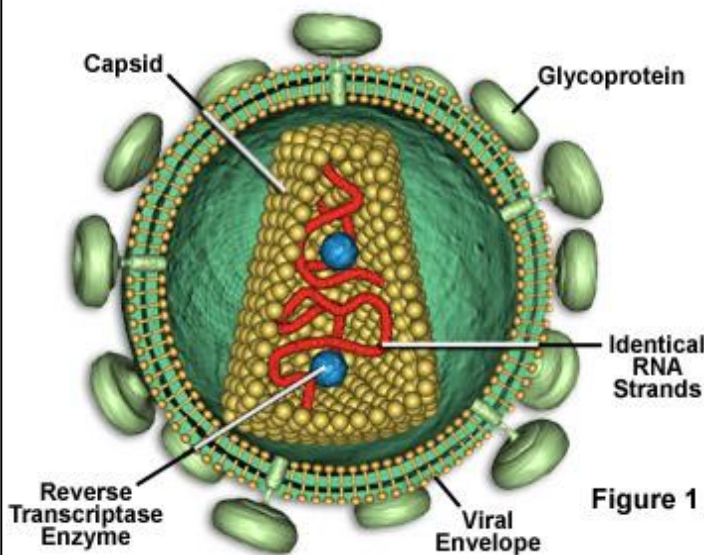
• أنزيم البروتياز Protease.

(e) البروتينات المسؤولة عن الالتصاق: Gp 41 و Gp120.

دورة تكاثر الفيروس HIV cycle:

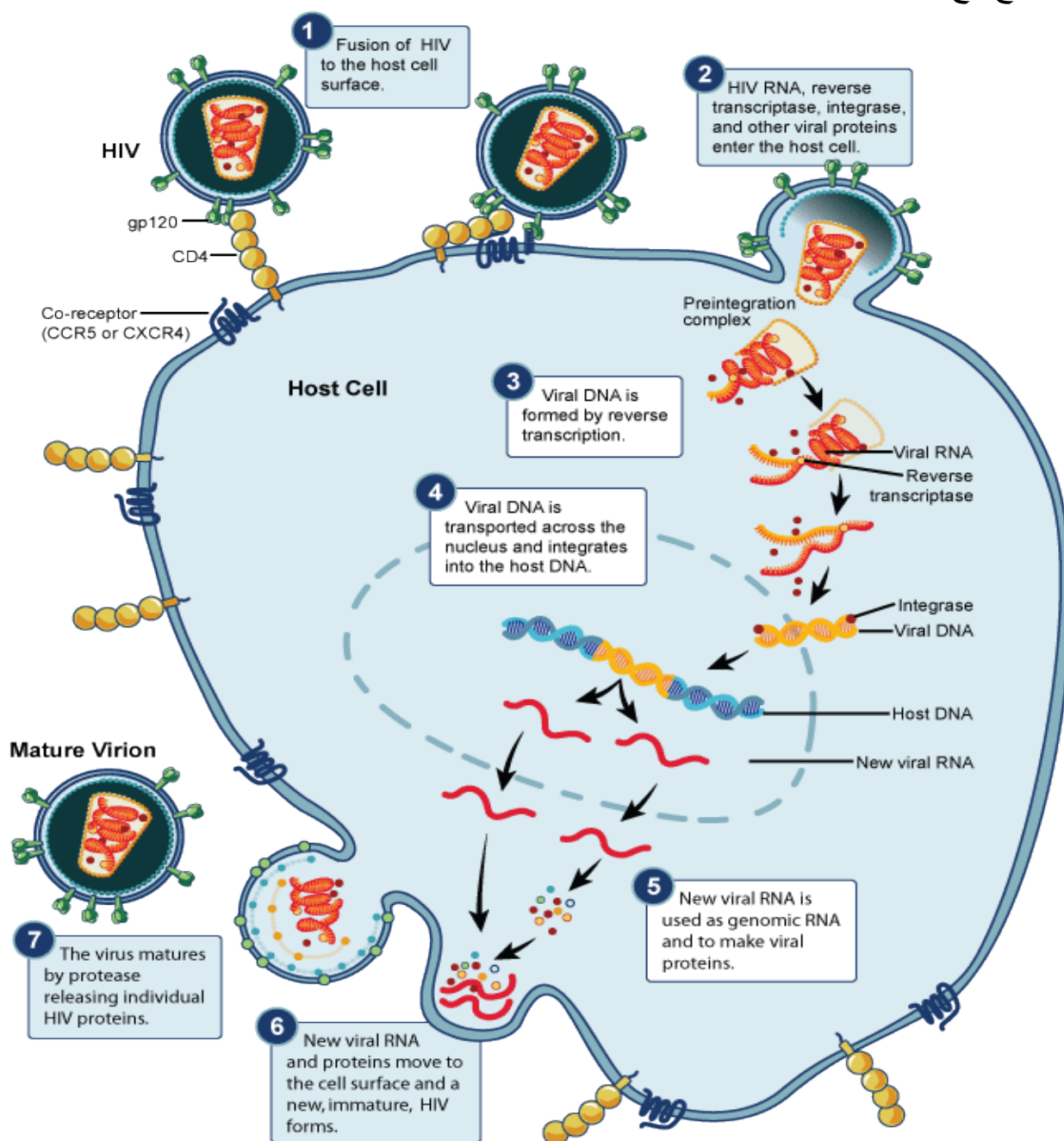
1. الالتصاق Attachment: يقترب الفيروس من الخلية الهدف (الخلايا التائية من نمط $CD4^+$)، ويلتصق بها بواسطة بروتينات الالتصاق، ثم يحدث اندماج لغلاف الفيروس مع غلاف الخلية.

Human Immunodeficiency Virus (HIV) Anatomy



2. الدخول والتعري Entry and uncoating: يدخل الكابسيد و المادة الوراثية إلى داخل الخلية المضيفة وتبقى المحفظة في الخارج، ويحدث تحلل للكابسيد وتحرر مكوناته داخل سيتوبلاسما الخلية.

3. اصطناع الـ DNA: يقوم أنزيم النسخ العكسي Reverse transcriptase بانتساخ الـ ssRNA وتشكيل ssDNA، وهذا الـ ssDNA يخضع مرة أخرى للانتساخ بواسطة أنزيم النسخ العكسي ليشكل طاق آخر متم له فنحصل على dsDNA يدخل نواة الخلية المضيفة ويندمج مع مادتها الوراثية.



4. تبدأ بعدها عملية اصطناع المادة الوراثية (ssRNA) وبروتينات الفيروس (البروتينات المشكلة للكابسيد وبروتينات الغلاف) بالاستعانة بريبيوزومات الخلية المضيفة

5. التجميع والنضج Assembly and Maturation: يتم تجميع مكونات الفيروس ويتحرر من الخلية المضيفة محيطاً نفسه بجزء من غلافها.

6. وبذلك يتم إنتاج آلاف الفيروسات الجديدة.

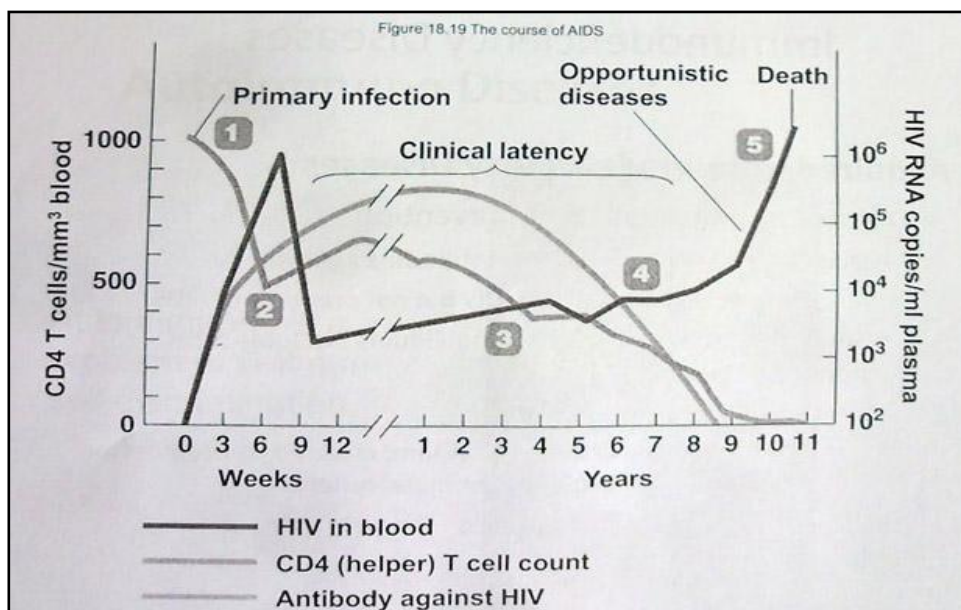
✓ يوضح المخطط الزمني التالي مراحل مرض عوز المناعة المكتسب منذ دخول الفيروس الجسم مروراً بمرحلة الكمون ومن ثم مرحلة ظهور الأعراض:

i. تركيز فيروس الـ HIV في الدم: حيث يرتفع تركيزه خلال الأسابيع الأولى ثم يتراجع (ويعزى ذلك إلى رد فعل الجهاز المناعي) ومن ثم يعود ليرتفع بشكل متدرج مع الزمن.

ii. تعداد الخلايا التائية $CD4^+$ في الدم: حيث تكون مستوياتها طبيعية في البداية ثم لا تلبث أن تتخفض بزيادة تركيز الفيروس في الدم مما ينجم عنه نقصان في الاستجابة المناعية الخلوية وإتاحة الفرصة للجراثيم الانتهازية بمهاجمة الجسم وإحداث أضرار قاتلة.

iii. مستويات الأضداد في المصل (Antibodies against HIV): في بداية المرض نجد ارتفاع ملحوظ في الأضداد حيث تصل الذروة بعد حوالي السنة ثم تبدأ بالانخفاض حتى تتعدم ويعزى ذلك إلى:

- ضعف قدرة الجهاز المناعي على إنتاج أضداد جديدة.
- ظهور طفرات في الفيروس مما يجعل الأضداد المتشكلة ضده غير فعالة.



يتميز فيروس HIV بمروره بمرحلة **كمون سريري Clinical Latency**؛ حيث يكون الفيروس موجوداً في الدم والمناعة مثبّطة ولكن لا وجود للأعراض.

وبائيات عوز المناعة المكتسب :Epidemiology of AIDs

إن انتقال الفيروس عن طريق الدم، السوائل الجنسية، حليب الأم (بشرط احتوائية الفيروس بشكل مركز) هو كافٍ لإحداث العدوى على أن يحقن في الجسم أو يلامس الأغشية المخاطية.



ينتقل الفيروس بشكل أساسي بالعلاقات الجنسية والحقن الوريدي للأدوية وعن طريق المشيمة وحليب الإرضاع.

التشخيص :Diagnosis

يعتمد على معايرة الأضداد في المصل إلا أنها تكشف وجود الفيروس في الدم وليس الإصابة بالـ AIDs، كما أنها غير كافية لأننا كما لاحظنا على المخطط ينخفض تركيز الأضداد بشكل ملحوظ في المراحل المتقدمة من المرض..

✓ هناك نسبة ضئيلة من الأفراد المصابين بالعدوى لا يتطور لديهم المرض لفترة طويلة، ربما بسبب فيروس معيب أو طفرات في مستقبلات الفيروس على الخلية أو أنهم يملكون جهازاً مناعياً متطوراً بشكل جيد.

العلاج:

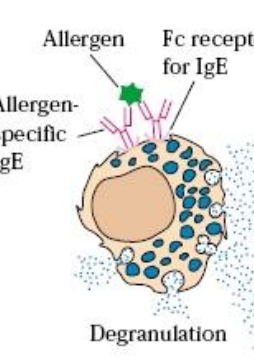
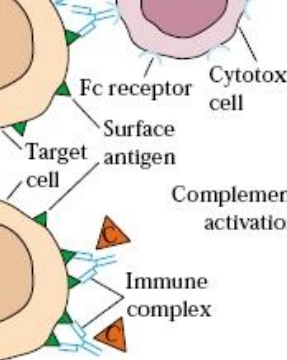
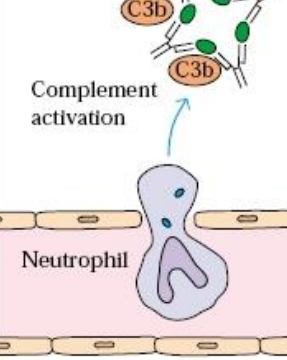
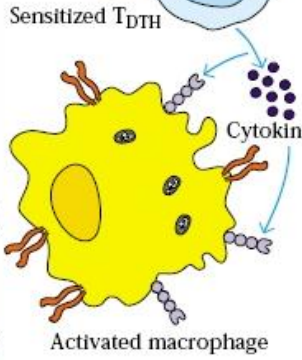
يعطى كوكتيل من مضادات فيروسات الانتساخ **العكسي Anti-Retroviral Therapy ART** تنقص من انتساخ الفيروس ولكنها لا تؤثر على الأحمال التي تتطور مع الحالة حيث يتم معالجتها بشكل فردي.

هناك محاولات حالية لاصطناع لقاح ضد الايدز إلا أنه قيد التطوير.

فرط التحسس Hypersensitivity

عبارة عن استجابة مناعية مبالغ فيها (غير طبيعية) ضد مستضد غريب Foreign antigen
نميز أربعة أنماط من فرط التحسس:

- **Type I "immediate Hypersensitivity"**: فرط التحسس الفوري.
- **Type II "Cytotoxic Hypersensitivity"**: فرط التحسس السام للخلايا.
- **Type III "Immunocomplex-mediated Hypersensitivity"**: فرط التحسس المتواسط بمعقدات مناعية (ضد-مستضد).
- **Type IV "Delayed or cell-mediated Hypersensitivity"**: فرط التحسس المتأخر أو المتواسط بالخلايا.

 <p>Type I</p>	 <p>Type II</p>	 <p>Type III</p>	 <p>Type IV</p>
IgE-Mediated Hypersensitivity	IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity	Immune Complex-Mediated Hypersensitivity	Cell-Mediated Hypersensitivity
Ag induces crosslinking of IgE bound to mast cells and basophils with release of vasoactive mediators	Ab directed against cell surface antigens mediates cell destruction via complement activation or ADCC	Ag-Ab complexes deposited in various tissues induce complement activation and an ensuing inflammatory response mediated by massive infiltration of neutrophils	Sensitized T _{H1} cells release cytokines that activate macrophages or T _C cells which mediate direct cellular damage
Typical manifestations include systemic anaphylaxis and localized anaphylaxis such as hay fever, asthma, hives, food allergies, and eczema	Typical manifestations include blood transfusion reactions, erythroblastosis fetalis, and autoimmune hemolytic anemia	Typical manifestations include localized Arthus reaction and generalized reactions such as serum sickness, necrotizing vasculitis, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus	Typical manifestations include contact dermatitis, tubercular lesions and graft rejection

فرط التحسس الفوري (Type I) Immediate Hypersensitivity

وهو فرط استجابة مناعية ضد جسم غريب non-self ولكنه ليس عدو يدعى العامل المحسس **Allergen=Allergy generator** (مثل حبات الطلع- بعض الأغذية- بعض الأدوية -بعض النباتات- أوبار بعض الحيوانات ...) ويدعى هذا النمط من فرط التحسس بـ الحساسية أو الأرجية Allergy.

الآلية:

ينتج هذا النمط من فرط التحسس عن تحرير للجزيئات الالتهابية عند الاستجابة لمستضد ما، وتتطور هذه الاستجابة بشكل فوري بعد التعرض للمستضد وتتم هذه العملية على مرحلتين:

I. مرحلة التحسيس Sensitization

ويتم في هذه المرحلة التعرف على المستضد لأول مرة حيث:

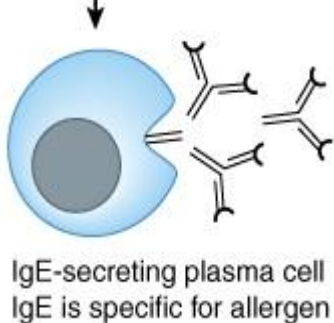
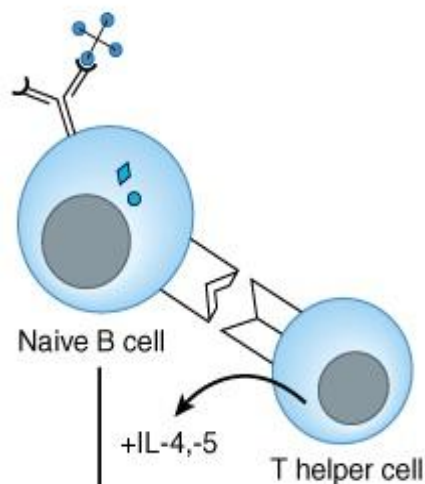
- تقوم الخلايا المقدمة للمستضدات APCs ببلعته وإظهار المحددات المستضدية على سطحها لتتعرف عليها اللمفاويات التائية المساعدة Th2 cell.
- تتفعل اللمفاويات التائية المساعدة Th2 cell وتحرر انترلوكين IL-4 الذي يفعل اللمفاويات البائية ويحرضها على التناسل وإعطاء خلايا بلاسمية.
- تفرز الخلايا البلاسمية الناتجة أضداداً من نمط IgE ترتبط على سطح الخلايا البدينة Mast cells بشكل أساسي كما ترتبط على سطح الأسسات Basophiles والحمضات Eosinophils، تحوي هذه الخلايا على حبيبات حاوية على الهيستامين بالإضافة إلى وسائط التهابية أخرى: الكينين، البروستاغلاندين، اللوكوترين، البروتياز وغيرها...).

II. انفجار الحبيبات Degranulation

عند الدخول الثاني للمستضد إلى الجسم يرتبط مع الأضداد الموجودة على سطح الخلايا

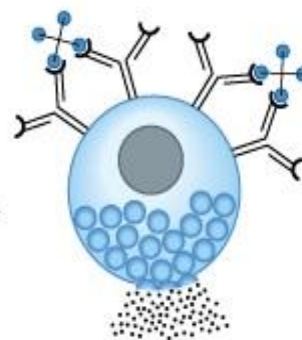
البدنية مما يسبب انفجار هذه الخلايا وتحرر الوسائط الالتهابية السابقة والتي تسبب توسع في الأوعية الدموية واحمرار وألم وارتفاع في حرارة المنطقة المصابة.

Sensitization phase



IgE binds IgE Fcε receptors on mast cells or basophils

degranulation phase



Allergen cross-links IgE on mast cell (or basophil) and triggers degranulation and release of pharmacologic mediators

Mediators

Histamine
Serotonin
Leukotrienes
Prostaglandins
Bradykinins
Proteases
Eosinophil chemotactic factor
Neutrophil chemotactic factor

Effects

Smooth muscle contraction
Vasodilation
Increased vascular permeability
Platelet aggregation
Complement activation
Mucus secretion

Clinical symptoms

Asthma
Hay fever
Skin rashes
Local anaphylaxis
Systemic anaphylaxis

Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

الأعراض:

I. أعراض التفاعلات التحسسية الموضعية **Localized Allergic Reactions**:

غالباً خفيفة **Mild** وتختلف حسب مكان دخول العامل المحسس:



✓ عن طريق الجلد: يحدث شرى **Urticaria** أو **Hives** (طفح جلدي موضعي أو منتشر في الجسم كله).

✓ عن طريق الاستنشاق: يحدث ضيق في التنفس (أعراض الربو).

✓ عن طريق الجهاز الهضمي (الأغذية الحاوية على محسسات): يحدث إسهال واضطرابات هضمية أخرى..

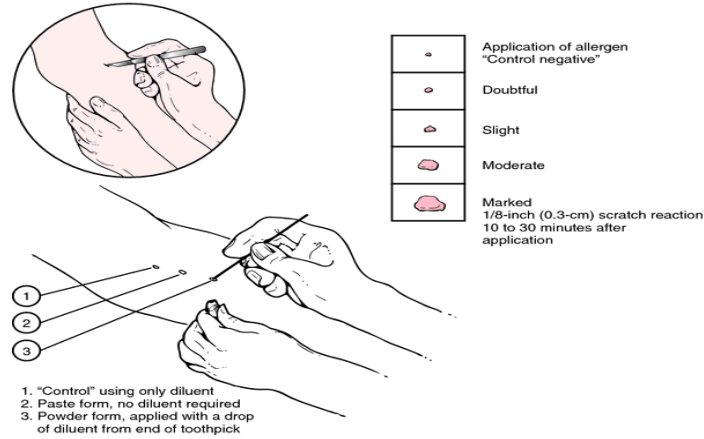
II. أعراض التفاعلات التحسسية الجهازية **Systemic Allergic Reactions**:

يحدث في هذه الحالة انفجار للعديد من الخلايا البدينة في وقت واحد وتحرر لكميات كبيرة من الهيستامين والوسائط الالتهابية الأخرى مما يؤدي إلى توسع شديد في الأوعية الدموية ينتج عنه هبوط شديد في الضغط بالإضافة إلى تقبض القصبات وظهور أعراض الاختناق **Suffocation** وهذا ما يسمى الصدمة التأقية **Anaphylaxis or Anaphylactic Shock**.

✓ وكما نعلم فإن العلاج هنا يكون إسعافياً بحقن الأدرينالين.

التشخيص:

- يعتمد التشخيص بشكل أساسي على معايرة مستويات أضداد **IgE** في المصل وملاحظة ارتفاعها ضد عامل محسس معين.
- كما يمكن إجراء اختبار التحسس **Skin test** كإجراء بديل؛ حيث يتم حقن كمية بسيطة من العامل المحسس تحت الجلد ففي حال وجود فرط تحسس تظهر بقعة حمراء على الجلد يختلف قطرها باختلاف درجة التحسس.



الوقاية:

- i. تحديد العامل المحسس وتجنبه.
- ii. تحديد الأغذية المحسسة وحذفها من النظام الغذائي.
- iii. علاج مناعي Immunotherapy:

يتم إعطاء سلسلة من الحقن المعدة الحاوية على العامل المحسس لتهيئة الجسم لوجوده ويتم تكرار هذه العملية كل 2-3 سنوات.

العلاج:

✓ يمكن إعطاء أدوية تعاكس تأثير الوسائط الالتهابية:

مثل: مضادات الهيستامين تعيد تركيز الهيستامين في الدم إلى وضعه الطبيعي.

✓ علاج الربو: باستخدام الستيروئيدات القشرية Corticosteroids والموسعات

القصبية Bronchodilators.

✓ يستخدم الأدرينالين لتعديل معظم آليات الصدمة التأقية حيث يعطي التأثيرات التالية:

⊙ يسبب ارتخاء العضلات الملساء (القصبية)

⊙ ينقص نفوذية الأوعية الدموية.

تحتاج نوبات الربو الحادة والصدمة التأقية الحادة إلى علاج إسعافي كما ذكرنا.

فرط التحسس من النمط (Type II) Cytotoxic:

في هذا النمط تقوم الاستجابة المناعية المتولدة بتدمير الخلايا الحاملة للمستضدات الغريبة على سطحها، وغالباً ما يكون التدمير مشتركاً بين الجملعة المتممة والأضداد، حيث تتعرف الجملعة المناعية على المستضد الغريب Antigen الموجود على سطح خلية ما وتقوم بإنتاج أضداد Antibodies تُفَعِّل بارتباطها مع المستضد **جملعة المتممة The Complement** التي تقوم بتخريب الخلية.

يضم مجموعة من أمراض المناعة الذاتية، ومن الأمثلة عليه:

- i. انحلال الدم الناتج عن تدمير كريات الدم الحمر عند القيام بعملية نقل دم غير متوافق من حيث الزمر **ABO**.
- ii. انحلال الدم الولادي الناتج عن تدمير كريات الدم الحمر للجنين بسبب الاختلاف في الزمرة **Rh**.
- iii. رد الفعل التحسسي تجاه بعض الأدوية التي تلعب دور **نواشب Haptens** وذلك عند ارتباطها على بروتينات كبيرة (التي بدورها تجعل الجسم قادراً على التعرف على هذه النواشب وتشكيل رد فعل مناعي ضدها).

نظام الـ **ABO** وتفاعلات نقل الدم:

نعلم أن الزمر الدموية عند الإنسان تكون ناتجة عن وجود مستضدات متوضعة على سطح أغشية الكريات الحمر، ولهذه المستضدات نمطين إما **A antigen** أو **B antigen**. تحمل كريات الدم الحمر لكل شخص أحد هذين المستضدين أو كليهما أو لا تحمل أيّاً منهما، ويحوي المصل على أضداد معاكسة للمستضدات المتوضعة على سطح كريات الشخص الواحد؛ وبالتالي نجد الزمر الدموية التالية:

⊙ **الزمرة A:** يوجد المستضد A على سطح الكرية الحمراء ويحوي المصل أضداداً من نمط

.Anti B

⊙ الزمرة B: يوجد المسضد B على سطح الكرية الحمراء ويحوي المصل أضداداً من نمط

.Anti A

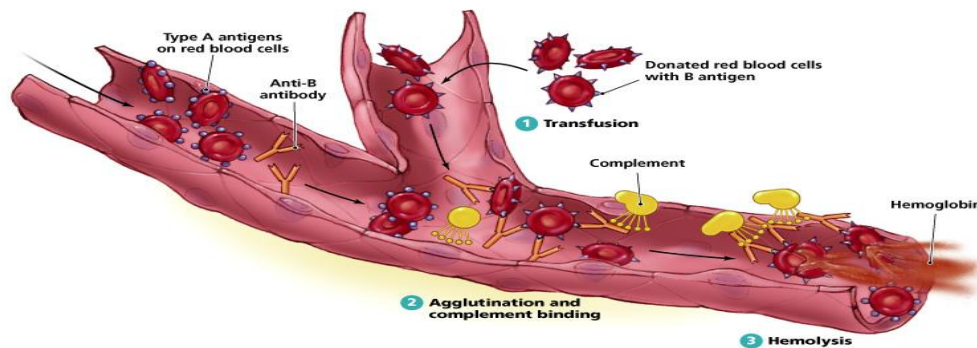
⊙ الزمرة AB: يوجد المستضدين معاً ولا يحوي المصل أية أضداد ضد المستضدات A أو

.B

⊙ الزمرة O: عندما لا تحمل الكرية أي من المستضدين A و B ويحوي المصل أضداداً من

نمط Anti A و Anti B.

✓ تحدث تفاعلات نقل الدم عندما يستقبل الشخص دماً من زمرة دموية مخالفة لزمريته، حيث ترتبط الأضداد الموجودة في مصل الآخذ مع المستضدات الموافقة لها والموجودة على سطح الكريات الحمر لدم المعطي وتحفز **جملة المتممة** التي تهاجم الكريات المنقولة مسببة تدميرها وانحلال الدم. ونميز حالتين:



Copyright © 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

👍 مصل الآخذ يحوي مسبقاً على أضداد لمستضدات زمر الدم الغريبة عنه:

يحدث تدمير مباشر لكريات دم المعطي وانحلال للدم.

👍 لا يحوي مصل الآخذ مسبقاً على أضداداً لمستضدات زمر الدم الغريبة عنه:

في هذه الحالة تدخل الكريات الحمر المنقولة إلى الدوران وتعمل بشكل طبيعي لفترة من

الزمن ريثما يتعرف الجهاز المناعي على المستضدات الغريبة الموجودة على سطحها ويشكل لها أضداداً ترتبط معها وتسبب في النهاية تدميرها.

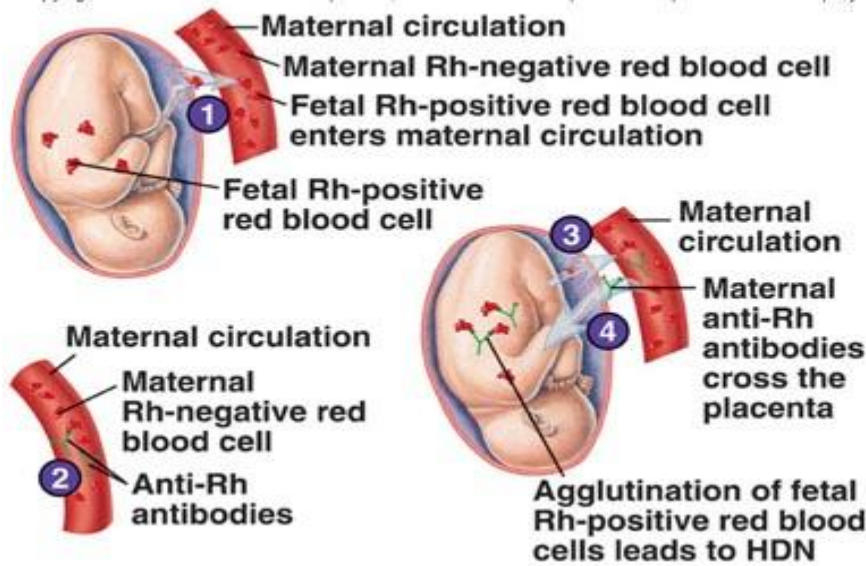
نظام الـ Rh ومرض انحلال الدم الولادي Hemalotic disease of the newborn:

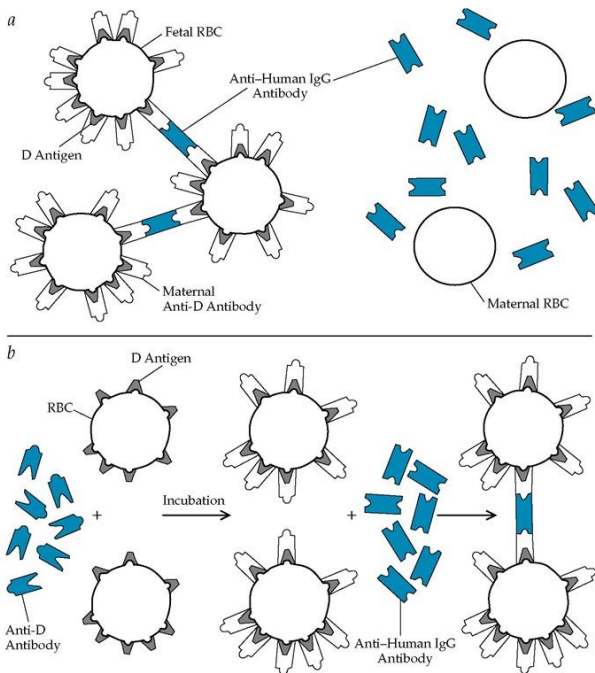
المستضد Rh أو العامل الريزوسي:

يوجد هذا المستضد على سطح الكريات الحمر عند كل من الإنسان وقرود الريزوس، ويملك حوالي 85% من البشر هذا المستضد ويُعرفون بإيجابي العامل الريزوسي Rh^+ ، في حين يغيب هذا العامل عند الـ 25% الباقين ويُعرفون بسالب العامل الريزوسي Rh^- .

تظهر المشكلات مع هذا النوع من المستضدات في حالة الحمل عندما تكون الأم سلبية الريزوس Rh^- والجنين إيجابي الريزوس Rh^+ ؛ فخلال فترة الحمل تنتقل بعض كريات دم الجنين إلى جسم الأم عبر المشيمة ويقوم جهازها المناعي بتشكيل أضداد ضد العامل الريزوسي الموجود على سطح هذه الكريات ويخترنها وغالباً ما يمر الحمل الأول بشكل طبيعي، تبقى المشكلة عند الحمل الثاني في حال كان الجنين أيضاً إيجابي الريزوس فعندها تعبر الأضداد السابقة من دم الأم إلى الجنين وتسبب انحلال دمه إما في المرحلة الجنينية أو بعد ولادة الجنين بفترة قصيرة.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.





✓ ويتم العلاج بإعطاء الأم أضداداً مضادة للأضداد المتشكلة لديها وتسمى **RhoGAM** وبالتالي يتم تخريب الأضداد المتشكلة ضد العامل الريزوسي وضمان عدم انتقالها إلى الجنين وحمايته من انحلال الدم الولادي.

الأدوية المحرّضة للتفاعلات المناعية من نمط الـ Cytotoxic:

كما ذكرنا قبل قليل فإن بعض الأدوية تلعب دور ناشبة وتنتبث على سطح بروتينات كبيرة تسمح بتعرف الجهاز المناعي عليها وتشكيل أضداد موافقة لها مسببة أمراضاً عديدة:

➤ **الفرغريات الناتجة عن نقص الصفيحات المناعي Immune**

:Thrombocytopenic purpura

تحدث هذه الفرغريات (التكدّيمات) عندما تنتبث بعض الأدوية على سطح الصفيحات الدموية ليراهها الجهاز المناعي على أنها جسم غريب ويشكل أضداداً لها تهاجم الصفيحات وتحفز المتئمة مؤدية في النهاية إلى تخريب الصفيحات وتدميرها محدثة نقصاً في عددها.

.Thrombocytopenia

➤ **ندرة المحببات Agranulocytosis**

➤ **فقر الدم الانحلالي Hemolytic anemia**

فرط التحسس المتواسط بالمعقدات المناعية (Type III) :Immune Complex-Mediated Hypersensitivity

ينتج هذا النمط عن تشكيل معقدات مناعية (ضد - مستضد) تتراكم في الجسم مسببة تفاعلات مناعية موضعية Localized أو جهازية Systemic. ومن الأمثلة عليها:

التفاعلات المناعية الموضعية Localized Reactions:

I. التهاب الرئة التحسسي Hypersensitivity Pneumonitis:

عند استنشاق المستضد إلى الرئتين يتم تحفيز الجهاز المناعي على إنتاج أضداد موافقة للمستضد تبقى في الدم، وعند دخول المستضد نفسه إلى الجسم مرة ثانية ترتبط هذه الأضداد معه وتتشكل معقدات مناعية ضد - مستضد تترسب ضمن الشعب الهوائية في الرئتين وتُفَعِّل كل من البالعات والمتممة التي تقوم بدورها بجذب الوسائط الالتهابية وإحداث تفاعلات التهابية مسببة تخريب المنطقة من الرئة التي تراكمت فيها المعقدات.

II. التهاب الكبيبات الكلوية Glomerulonephritis:

يتم تصفية المعقدات المناعية ضد - مستضد الموجودة في الدم ضمن الكبيبات الكلوية وقد تتراكم فيها مسببة تفاعلاً التهابياً بالآلية السابقة ذاتها وبالتالي تلحق الضرر بالخلايا الكبيبية وتعيق عملها في تصفية الدم مؤدية في النهاية إلى حدوث فشل كلوي Kidney failure

التفاعلات المناعية الجهازية Systemic Reactions:

I. التهاب المفاصل الروماتويدي Rheumatoid Arthritis:

في هذه الحالة تتراكم المعقدات المناعية في المفاصل وتسبب تفاعلاً التهابياً واستدعاءً للعديد من الوسائط الالتهابية التي تقوم بتخريب المفاصل وتدميرها.

وتتم المعالجة باستخدام مضادات الالتهاب Anti-inflammatory drugs

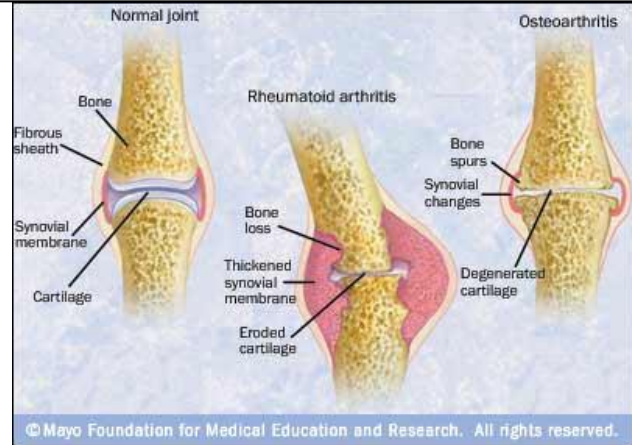
Rheumatoid arthritis (late stage)

Boutonniere deformity of thumb

Ulnar deviation of metacarpophalangeal joints

Swan-neck deformity of fingers

ADAM.



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

II. الذئبة الحمامية الجهازية Systemic Lupus

:Erythematosus (SLE)



Butterfly rash

في هذا المرض تتشكل أضداد ذاتية موجهة ضد:

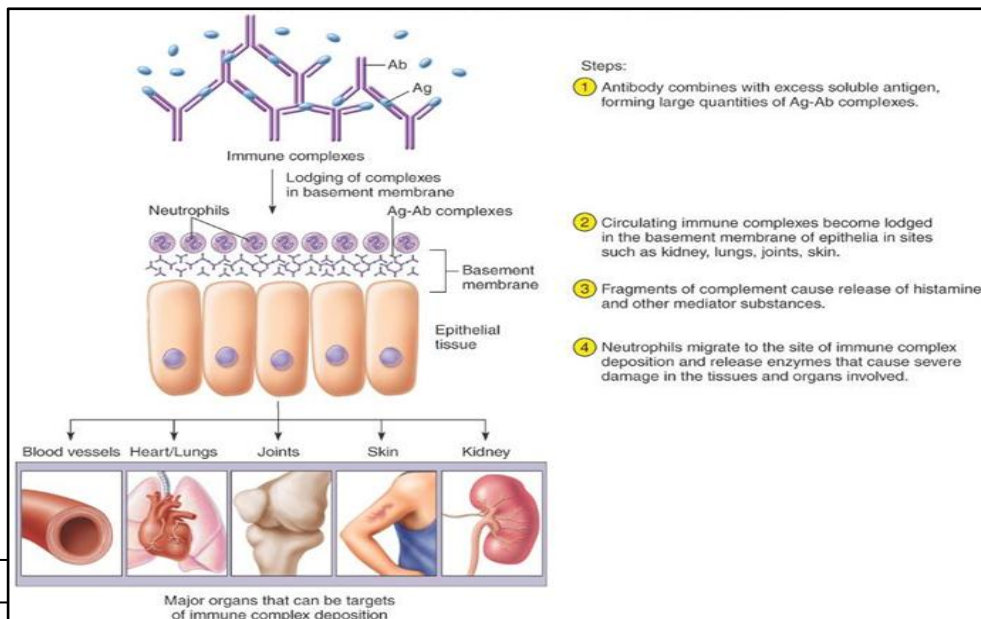
👉 الحمض النووي الـ DNA في جميع خلايا الجسم ترتبط

معه وتتشكل معقدات مناعية.

👉 كما تظهر أضداد ضد كريات الدم الحمر والصفائح واللمفاويات والخلايا العضلية.

✓ إن آلية تحفيز هذا المرض غير معروفة بشكل واضح، ويتم العلاج باستخدام:

- كابحات المناعة Immunosuppressants: التي تنقص من تشكل الأضداد.
- الغلوكورتيكوستيرويدات Glucocorticoids: التي تنقص من الالتهاب.



فرط التحسس المتأخر أو المتواسط بالخلايا - Delayed or cell-mediated Hypersensitivity (Type IV)

يسمى هذا النمط بالتأخر لأن التفاعل الالتهابي يظهر بعد 12-24 ساعة من التماس مع بعض المستضدات، يتدخل في هذا النمط كل من:

المستضدات والخلايا المقدمة للمستضدات APCs واللمفاويات التائية T-cells.

ويعزى هذا التأخر إلى الوقت الذي تستغرقه البالعات macrophages واللمفاويات التائية T-cells للهجرة إلى مكان دخول المستضد والتفعيل والتكاثر.

ومن الأمثلة عليها:

i. تفاعل الاستجابة للتوبريكولين (السلين) : Tuberculin Response

يستخدم اختبار التوبريكولين لتشخيص التماس مع مستضدات M.tuberculosis (سواء بالإصابة بمرض السل أو نتيجة أخذ اللقاح)؛ حيث يتم حقن التوبريكولين (مستضد لجرثومة السل) تحت الجلد مما يسبب استجابة مناعية لدى الشخص المصاب بالسل أو الذي أعطي لقاح السل سابقاً (وذلك بسبب تعرضهم المسبق لهذا المستضد وامتلاكهم خلايا ذاكرة نوعية له)، ولا تظهر أي استجابة لدى الأفراد غير المصابين أو غير الملقحين.

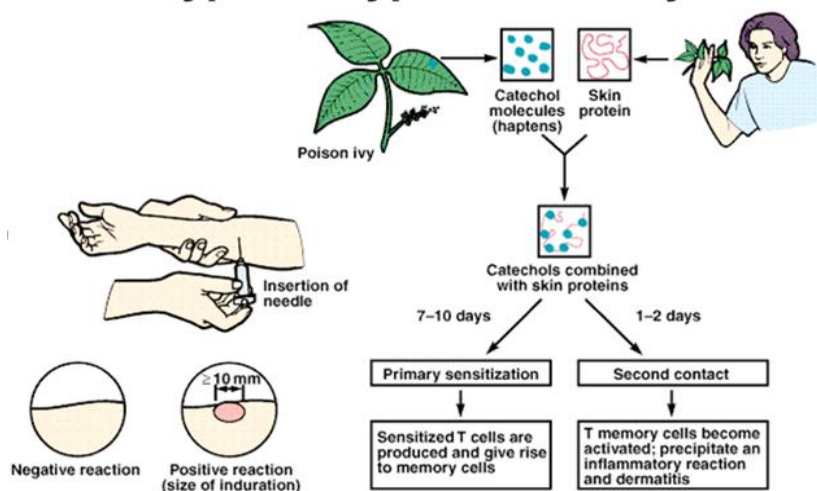
✓ وتظهر الاستجابة على شكل بثرة حمراء قاسية.

ii. التهاب الجلد الناتج عن التماس مع عامل محسس : Allergic contact dermatitis

وهي عبارة عن استجابة مناعية متواسطة بالخلايا؛ فعند تماس الجلد مع العامل المحسس يسبب هذا العامل تغيراً كيميائياً في بيئة بروتينات الخلايا الجلدية المعرضة له جاعلاً منها بروتينات غريبة عن الجسم foreign فتقوم الخلايا المناعية بمهاجمة الخلايا الحاملة للبروتينات المعدلة كيميائياً Chemically modified skin proteins وتؤدي إلى تهيج شديد وطفح جلدي.

✓ تتم المعالجة بالغلوكوكورتيكوستيرويدات .Glucocorticoids

Type IV Hypersensitivity



iii. رفض الطعم Graft Rejection:

يتعرف الجسم على الطعم المزروع على أنه جسم غريب كون خلايا هذا الطعم تحمل جزيئات MHC مختلفة عن جزيئات MHC الموجودة على خلايا الجسم، ويعتمد الرفض على درجة البعد بين الطعم والمستقبل فكلما كان الطعم أقرب كان رد الفعل المناعي ضده أقل وبالعكس (وقد ذكرنا أنماط الطعم في المحاضرة السابقة).

iv. Graf-versus-Host Disease (GVHD):

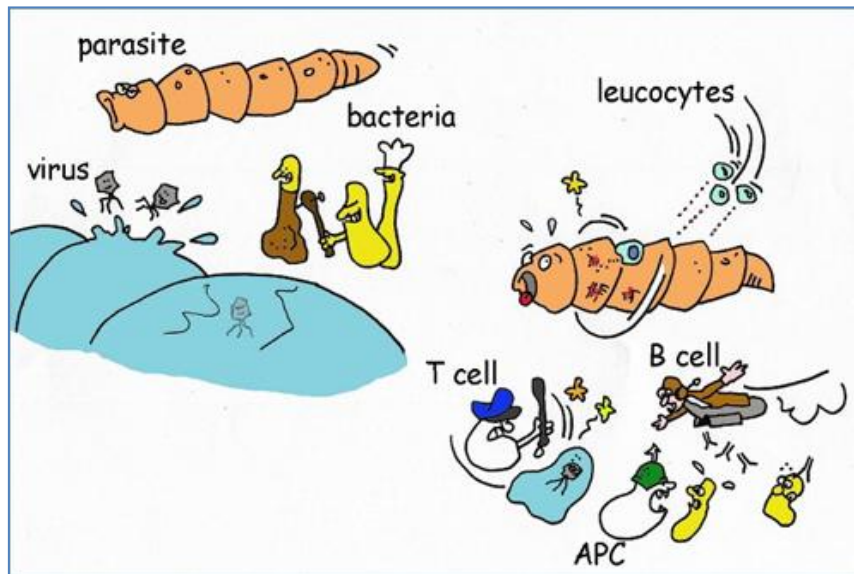
عند نقل خلايا جذعية من نقي العظام من شخص لآخر، تتعرف الخلايا التائية المنتجة من قبل خلايا نقي العظم الجديد على خلايا المضيف نفسه على أنها جسم غريب وتقوم بمهاجمة خلايا الجسم حسب نوع جزيئات الـ MHC المختلف بينهما:

✗ إذا كان الاختلاف بينهما في الـ MHC class- I تقوم الخلايا التائية الجديدة بمهاجمة جميع النسيج في جسم المتلقي.

✗ أما إذا كان الاختلاف بينهما في الـ MHC class-II تقوم الخلايا التائية الجديدة بمهاجمة الخلايا المناعية المقدمة للمستضدات APCs.

✓ تتم المعالجة بإعطاء كابحات المناعة Immunosuppresants.

المحاضرة القادمة هي المحاضرة الأخيرة موضوعها الأدوية الكابحة للمناعة
Immunosuppressant Drugs



Done by: Amira – Eyad