

İmmün Sistem Patolojilerine Genel Yaklaşım

Prof.Dr.Gülşah Kaygusuz

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı**



2018

- İmmün sistem konağın enfeksiyonlara karşı savunmasında gerekli
- İmmün reaksiyonlar abartılı ve veya self antijenlere karşı geliştiğinde doku hasarı ve hastalığa neden olur
- Hasarlayıcı/patolojik immün yanıtlar **aşırı duyarlılık** yanıtıdır.
- Aşırı duyarlılık yanıtı iki şekilde oluşur: yabancı antijenlere karşı denetimsiz immün yanıt ve self toleransın bozulması ile self antijenlere karşı denetimsiz immün yanıt (Otoimmünite)

- Otoimmünite, self toleranstan sorumlu mekanizmaların ortadan kalkması ile self-antijen veya self-dokulara karşı immün reaksiyonların gelişimidir
- Otoimmünitede; hem antikorlar hem efektör T hücreleri birlikte rol oynayabilir
- Otoimmün hastalık;
 - self-antijen veya self-dokulara karşı immün reaksiyonun bulunması gerekir
 - Bu reaksiyonun bir doku hasarına ikincil değil primer bir patolojik durum olduğuna dair kanıt olmalıdır
 - Hastalığı açıklayacak başka bir neden olmamalıdır

Otoimmün hastalıklar;

1. Organ spesifik (Tip I DM, MS)
2. Sistemik veya jeneralize olabilir

- Hedef antijenler ve bunların otoimmüniteye katkısı net olarak bilinmediğinden, bu hastalıklar sıklıkla “immün-aracılı inflamatuvar hastalıklar” başlığı altında sınıflanmaktadır

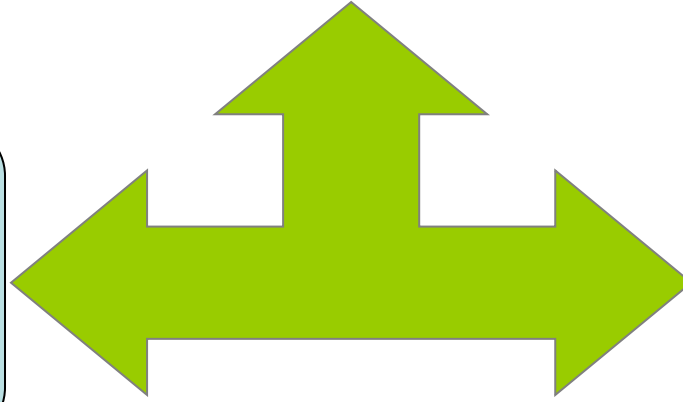
Otoimmün Hastalık Gelişim Mekanizmaları

Otoimmün Hastalık Gelişim Mekanizmaları

- Otoimmün hastalıkların etiyolojisi net olarak bilinmemektedir
- Gelişmiş ülkelerde %2-5
- Olası nedenler;
 - Lenfositler matürasyonları sırasında belli self antijenlerle karşılaşmamış olabilirler
 - Oto-reaktif klonların kaçıışı
 - Regülatör T hc'nin bulunmayışı

Otoimmün Hastalık Gelişim Mekanizmaları

Self-toleransı azaltacak
Genetik yatkınlık



Çevresel tetikleyiciler
(İnfeksiyon, doku hasarı)

Otoimmün hastalık gelişim

mekanizmaları:

1- Yatkınlık Genlerinin rolü:



MHC Sınıf II genleri
CTLA4, AIRE, FOXP3
PTPN22..Romatoid
artrit
NOD-2...Crohn hst

Otoimmün hastalık gelişim mekanizmaları:

2- Enfeksiyonların Rolü:

Enfeksiyonlar; o bölgede doğal immünitinin etkin olmasına ve dolayısıyla APC'in fazlaca kostimülatör yapacak şekilde etkin olmasına neden olur.

Otoimmün hastalık gelişim mekanizmaları:

2- Enfeksiyonların Rolü:

Bazı mo'lar self Ag're çok benzeyen veya çapraz reaksiyon veren (moleküler benzeşme) peptid Ag üretir.

Bu durumda mikrobiyal peptide yönelik yanıt self Ag're saldırı ile sonuçlanır.

Otoimmün hastalık gelişim mekanizmaları:

2- Enfeksiyonların Rolü:

Enfeksiyonlar doku hasarı ile, self antijenlerin ortaya çıkmasına (testis ve göz) ve yapısal modifikasyonuna neden olabilir ki bu antijenlere aktive T lenfositlerin toleransı yoktur

Otoimmün hastalıkların genel özellikleri:

- Otoimmün hastalık başladıktan sonra genellikle ilerleyici (progresif) seyreder.
- Tetikleyen etken ortadan kalksa bile otoreaktif aktif T lenfositlerin dolaşımı ile hastalıkta ilerleme ve kronisite ortaya çıkar.
- Kendiliğinden başlayan ataklar veya iyileşme evreleri sonucu ilerleyici hücre -doku hasarı ortaya çıkar.

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

- Sistemik otoimmün hast prototipidir
- Çok sayıda otoantikor varlığı (Nükleer antijenlere karşı gelişen ANA, Anti-dsDNA ve Anti-Sm antikorları)
- Sıklıkla 20-30 y kadınlarda görülür
- Deri, eklemler, böbrek ve seröz membran hasarı ile karakterli
- Etiyoloji:
 - Genetik fkt
 - İmmünolojik fkt
 - Çevresel fkt

MHC genleri
MHC dışı genler
C2,C4,C1q defektleri

SLE patogenezi:

Nedeni net bilinmemekle birlikte,
Genetik ve çevresel faktörlerin
Rol oynadığı self-tolerans
mekanizmalarındaki
yetersizlik

Doku hasarı ←

Tip III (İmmün Kompleks ilişkili) hipersensitivite reaksiyonu

- Dolaşımda oluşan immün kompleksler
- In-situ immün kompleksler

Tip III (İmmün Kompleks ilişkili) hipersensitivite reaksiyonu

Tip III (İmmün Kompleks ilişkili) hipersensitivite reaksiyonu

- İmmün kompleks hasarının morfolojik bulgusu, akut nekrotizan vaskülit'tir

SLE patogenezi:

- Damarlar...
- Böbrek...
- CNS...
- Eklemler...
- Deri...
- CVS...

SLE patogenezi:

- Damarlar... Fibrinoid nekrozla karakterli akut nekrotizan vaskülit, fibrotik daralma ve iskemi
- Böbrek...
- CNS...
- Eklemler...
- Deri...
- CVS...

İmmün Kompleks Vaskülitı : Akut Nekrotizan Vaskülit

FİBRİNOİD NEKROZ:



```
graph TD; A[FİBRİNOİD NEKROZ:] --> B[ ]; A --> C[ ]
```

Nekrotik Hücreler / İmmün Kompleks / Kompleman /
Plazma Proteinleri

SLE patogenezi:

- Damarlar...
- Böbrek... Glomerul, tubuler ve peritubuler kapiller BM'da, damarlarda immün kompleks birikimi
- CNS...
- Eklemler...
- Deri...
- CVS...

SLE patogenezi:

- Damarlar...
- Böbrek... Glomerul, tubuler ve peritubuler kapiller BM'da, damarlarda immün kompleks birikimi
- CNS...
- Eklemler...
- Deri...
- CVS...



1. Minimal mezengial değişiklikler (class I)
2. Mezengial proliferatif GN (class II)
3. Fokal proliferatif GN (class III)
4. Diffüz proliferatif GN (class IV)
5. Membranöz GN (class V)

SLE patogenezi:

- Damarlar...
- Böbrek...
- CNS...Antifosfolipid Ab'ın endotel hasarına bağlı nöropsikiyatrik semptomlar
- Eklemler...
- Deri...
- CVS...

SLE patogenezi:

- Damarlar...
- Böbrek...
- CNS...
- Eklemler...Non-eroziv synovitis
- Deri...
- CVS...

SLE patogenezi:

- Damarlar...
- Böbrek...
- CNS...
- Eklemler...
- Deri...epidermis bazal tabakasında vakuoler dejenerasyon ve dermoepidermal bileşkede immün kompleks birikimi. Malar rash, ürtiker, bül, makülopapüler lezy.
- CVS...

SLE patogenezi:

- Damarlar...
- Böbrek...
- CNS...
- Eklemler...
- Deri...
- CVS...Perikardit, myokardit, non-bakteriyel verrüköz endokardit (Libman-Sacks endokarditi)

Sjögren Sendromu:

İmmünolojik olarak tükürük bezi ve gözyaşı bezinin yıkımı ile karakterli
Genetik olarak duyarlı bireylerde (HLAB8, DR3, DQA1, DQB1), self
Antijenlere duyarlı TH hc ve B hc'nin oluşturduğu immün yanıt

Kuru ağız ve gözlerle karakterli
kronik hastalık

Sjögren Sendromu:

- %75 olguda RF(+), %50-80 olguda ANA (+), %90 olguda ribonükleoprotein Ag SS-A ve SS-B (+)
- HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DQA1, HLA-DQB1 ilişkisi
- Patogenez: Tükürük ve gözyaşı bezlerinin bir viral enfeksiyonla (EBV ?, HCV ?) yıkımıyla self-antiijenlerin (alfa-fodrin) ortaya çıkışı ve genetik olarak duyarlı bireylerde CD4 (+) T hc ve B hc'nin bu antiijenlere immünolojik cevabı
- Klinik olarak: primer form, sekonder form (RA, SLE, skleroderma ile birlikte)

SS: Sistemik skleroz: Skleroderma

Deri ve multipl organda (GIS, Bb,
Kalp, kaslar ve akciğerler) progresif
İnterstisyel ve perivasküler fibrozisle
Karakterli kronik otoimmün bir hastalık

Diffüz skleroderma: Yaygın deri ve erken
dönemde visseral organ tutulumu

Normal

SS

Sınırlı skleroderma: Parmaklar, ön kol ve
Yüz derisinin tutulmu

Calcinosis
Raynaud's fenomeni
Esophageal dismotility
Sclerodactylia
Telangiectasia

SS: Sistemik skleroz: Skleroderma

Deri..sklerotik atrofi

GIS..%90 olguda
özefagus sfinkter boz. ve
komplikasyonları, malabsorbsiyon

Bb...%60 olguda
Perivasküler fibrozis, HT

Normal

SS

Kalp...Perikardit ve myokardial fibrozis

Kas-iskelet sist.: Synovit ve fibrozis

Akciğerler...%50 olguda
Pulmoner fibrozis ve HT