

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου II-IV

Δ. Παπακώστα, Α. Σαραντόπουλος

► Βασικά σημεία

- Οι **αντιδράσεις υπερευαισθησίας** είναι υπέρμετρες ή παθολογικές ανοσολογικές αντιδράσεις σε ξένα ή ίδια αντιγόνα και είναι ικανές να προκαλέσουν ιστική βλάβη και νόσο.
- Η **αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I** οφείλεται σε IgE αντισώματα ειδικά έναντι εξωγενών κοινών περιβαλλοντικών ή μη αντιγόνων. Η παραγωγή των IgE αντισωμάτων βρίσκεται υπό τον έλεγχο των Th λεμφοκυττάρων μέσω παραγωγής IL-4, η οποία διεγείρει την παραγωγή της IgE από τα B-κύτταρα. Τα μόρια της IgE δεσμεύονται στους ειδικούς γι' αυτήν υποδοχείς στην επιφάνεια των σιτευτικών κυττάρων που είναι και τα δραστικά κύτταρα. Κλινικά παραδείγματα είναι οι αλλεργικές παθήσεις.
- Η **αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου II** οφείλεται σε ενδογενές κυτταρικό αντιγόνο επιφανείας ή ιστικό αντιγόνο. Τα αντισώματα είναι IgG ή IgM. Η σύνδεση αντιγόνου-αντισώματος προκαλεί ιστική βλάβη μέσω μηχανισμών κυτταρόλυσης με ενεργοποίηση του συμπληρώματος και φαγοκυττάρωσης, καθώς επίσης και με ενεργοποίηση κυττάρων της φλεγμονής με ή χωρίς συμμετοχή του συμπληρώματος. Κλινικά παραδείγματα είναι η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και θρομβοπενία, η αιμολυτική νόσος νεογνού. Στην κατηγορία αυτή κατατάσσονται και τα νοσήματα από αυτοαντισώματα έναντι υποδοχέων όπως στη νόσο του Graves ή στη μυασθένεια Gravis.
- Η **αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου III** οφείλεται σε διαλυτό αντιγόνο, το οποίο συνδέεται με αντισώματα IgG ή IgM και σχηματίζει ανοσοσυμπλέγματα. Αυτά εναποτίθενται στα αγγεία και στους ιστούς, ενεργοποιούν το συμπλήρωμα, προσελκύουν φλεγμονώδη κύτταρα και προκαλούν ιστική βλάβη. Κλινικά παραδείγματα γενικευμένης αντίδρασης είναι η ορονοσία και τοπικής δερματικής αντίδρασης το φαινόμενο Arthus.
- Η **αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IV** ή επιβραδυνόμενη υπερευαισθησία βασίζεται στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Το αντιγόνο που κινητοποιεί την αντίδραση είναι ενδοκυττάριο ή ιστικό. Η φλεγμονή επάγεται από Th1 και Th17 κυτταροκίνες. Η ιστική βλάβη είναι αποτέλεσμα της δράσης των μεσολαβητών της φλεγμονής. Κλινικά παραδείγματα είναι η δερμοαντίδραση Mantoux, η δερματίτιδα εξ επαφής, η ρευματοειδής αρθρίτιδα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «αντιδράσεις υπερευαισθησίας» αναφέρεται στους εκτελεστικούς μηχανισμούς με τους οποίους το ανοσιακό σύστημα αντιμετωπίζει κάθε αντιγονική πρόκληση. Αδυναμία εξουδετέρωσης της αντιγονικής πρόκλησης οδηγεί στην ιστική βλάβη. Σε επίπεδο νόσου λοιπόν, οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας αντιστοιχούν σε μηχανισμούς πρόκλησης ιστικής βλάβης. Η πρώτη τους περιγραφή χρονολογείται από το 1963, όταν οι Gell και Coombs διατύπωσαν τέσσερις τύπους αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Η διατύπωση αυτή

αποτέλεσε σημείο-σταθμό στην ιστορία και εξέλιξη της Ανοσολογίας, καθώς:

1. Οριοθέτησε τον ιστό ως εκτελεστικό πεδίο δράσης της ανοσιακής απάντησης. Μέχρι τότε η θεώρηση της ανοσιακής απάντησης περιοριζόταν σε επίπεδο κυττάρου/υποδοχέα.
2. Εξαρχής διατυπώθηκαν 4 τύποι αντιδράσεων υπερευαισθησίας, οι οποίοι, στο πέρασμα του χρόνου, όχι μόνο δεν αμφισβητήθηκαν, αντίθετα, εμπλουτίστηκαν με την ανάδειξη υποκατηγοριών στην αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IV. Το



Σχήμα 5.1 Υποπληθυσμοί των T-κυττάρων.

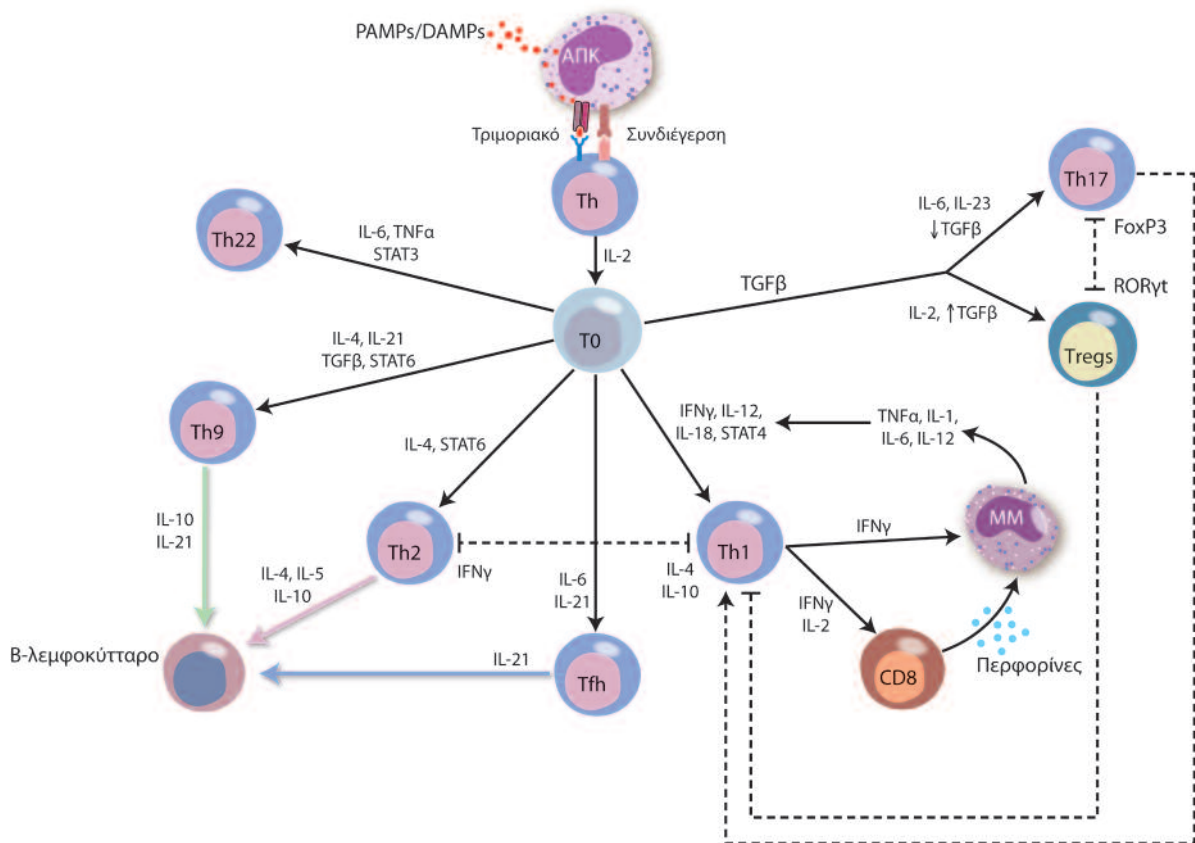
χρονικό διάστημα επιβίωσης κάθε συστήματος ταξινόμησης είναι ανάλογο είτε της θεμελιακής του υπόστασης, είτε του επιπέδου τεκμηρίωσης. Στην προκειμένη περίπτωση πρόκειται αναμφίβολα για θεμελιακού τύπου ταξινόμηση.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας αποτελούν την περιγραφική σύνοψη των μηχανισμών που συνδέουν την επαγωγική με την εκτελεστική φάση της ανοσιακής απόκρισης. Περιγράφουν δηλαδή όλους τους τρόπους με τους οποίους κάθε οργάνωση της ανοσιακής απόκρισης μετουσιώνεται σε εκτελεστική λειτουργία του ανοσιακού συστήματος (αντιμετώπιση λοίμωξης, επαγωγή αυτοανοσίας, ανοσοεπιτήρηση κακοήθειας, διατήρηση ομοιόστασης).

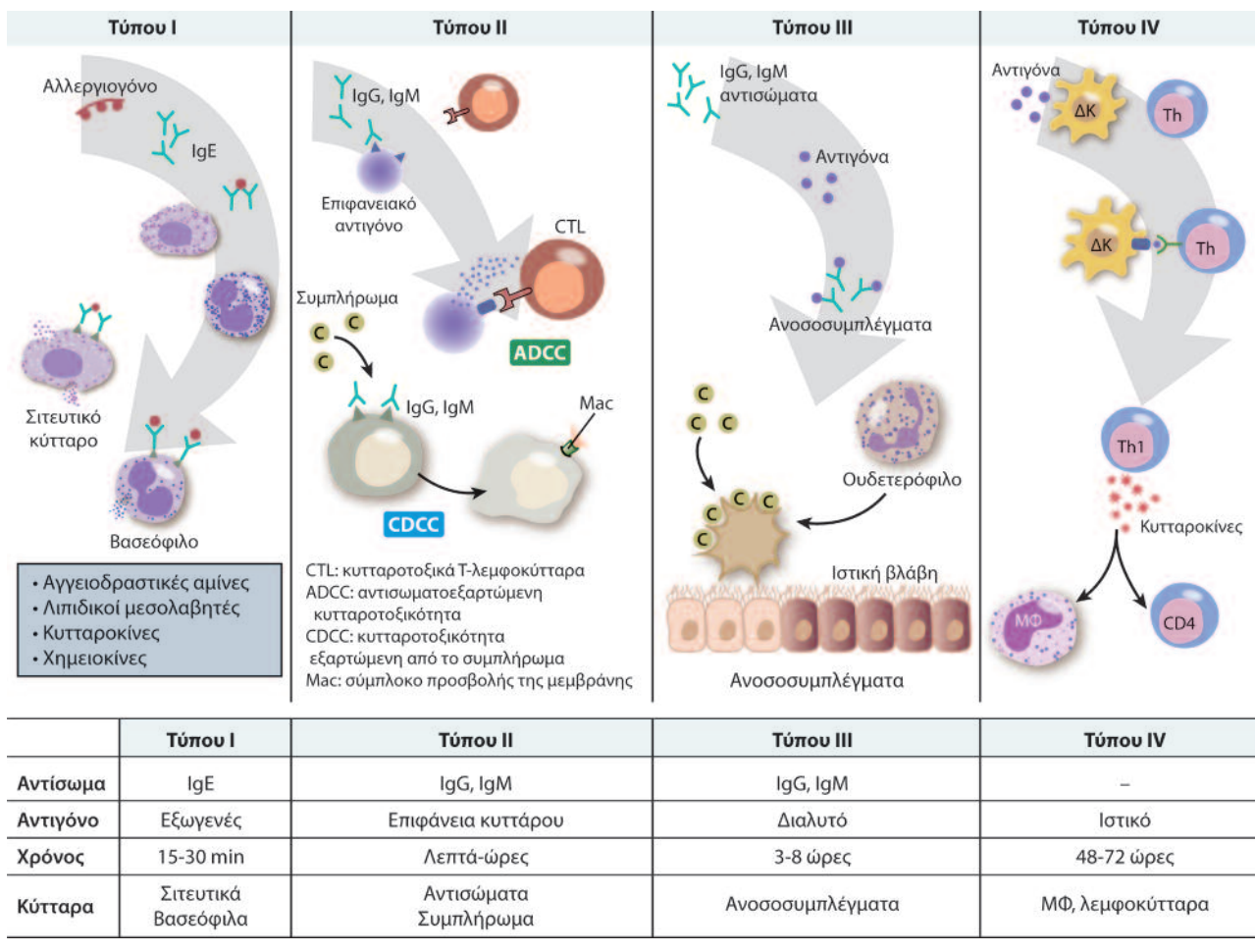
Η αναφορά στις επιμέρους αντιδράσεις υπερευαισθησίας προϋποθέτει την κατανόηση της λογικής σειράς με την οποία εξελίσσεται η ανοσιακή απάντηση. Με ποιον τρόπο δηλαδή συνδέονται μονήρεις αλ-

λά και συνδυασμοί επιμέρους βοηθητικών αποκρίσεων, με την επαγωγή συγκεκριμένων αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Αυτή ακριβώς η αλληλουχία αποδίδεται από τα τρία επίπεδα της ανοσιακής απάντησης (Σχ. 5.1, 5.2, 5.3).

Τα τρία επίπεδα οργάνωσης της ανοσιακής απάντησης. Το πρώτο επίπεδο αναφέρεται σε μεμονωμένα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος με συγκεκριμένο φαινότυπο (υποδοχείς και έκκριση κυτταροκινών). Στο δεύτερο επίπεδο οι CD4+ βοηθητικές αποκρίσεις συντελούν στην περαιτέρω ωρίμανση του φαινοτύπου των κυττάρων του ανοσιακού συστήματος ανάλογα με την εκάστοτε βοηθητική απόκριση. Επιπλέον, αναπτύσσονται δίκτυα βοηθητικών αποκρίσεων με δυναμική μεταξύ τους σχέση. Τελικά, η οργάνωση σε αυτό το επίπεδο αντιστοιχεί στη μοναδική προβολή που έχει κάθε αντιγονική πρόκληση στην ανοσιακή απάντηση, σε επίπεδο ώριμων βοηθητικών α-



Σχήμα 5.2 Η προβολή της αντιγονικής πρόκλησης στις βοηθητικές αποκρίσεις συνίσταται στο βαθμό έκπτυξης της κάθε βοηθητικής απόκρισης.



Σχήμα 5.3 Αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

ποκρίσεων (Σχ. 5.2). Στο τρίτο επίπεδο τα ώριμα πλέον κύτταρα του ανοσιακού συστήματος συμμετέχουν στην οργάνωση της ιστικής βλάβης. Όπως και με τις βοηθητικές αποκρίσεις, η έκπτυξη των αντιδράσεων υπερευαισθησίας διακρίνεται και πάλι από αναφορές στην αντιγονική πρόκληση. Εντούτοις, σε αυτό το επίπεδο οργάνωσης οι αναφορές δεν αφορούν αυτή καθαυτή την αντιγονική πρόκληση, αλλά τον τρόπο με τον οποίο το ανοσιακό μας σύστημα αναγνωρίζει την προβολή αυτής στους διάφορους ιστούς (Σχ. 5.3).

Κλινική Ανοσολογία

Στην καθημερινή πρακτική η αναζήτηση ανοσολογικών μηχανισμών στην κλινική εικόνα ενός ασθενούς περιορίζεται στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας, καθώς σε αυτό το επίπεδο (επίπεδο 3) εκπτύσσεται η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη ιστική βλάβη. Ορισμένες φορές η διαφοροδιάγνωση ανοσολογικά διαμεσολαβούμενων κλινικών συνδρόμων καθίσταται ιδιαίτερα δυσχερής, όταν η κλινική εικόνα είναι παρεμφερής. Σε αυτές τις περιπτώσεις η βαθύτερη αναζήτηση σε επίπεδο βοηθητικών αποκρίσεων (επίπεδο

2) μπορεί να προσφέρει διαφοροδιαγνωστικές επιλογές. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η διαφορά των βοηθητικών αποκρίσεων στην παθογένεια της διάμεσης πνευμονικής νόσου του συστηματικού σκληροδέρματος συγκριτικά με την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (Πίν. 5.1).

Ακολουθεί η επιμέρους περιγραφή των τεσσάρων τύπων αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Υπερευαισθησία τύπου I

Η αντίδραση **υπερευαισθησίας τύπου I** αναπτύσσεται στο κεφάλαιο 4 του βιβλίου. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I, καθώς διαφοροποιείται από τις υπόλοιπες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε 2 επίπεδα: σε επίπεδο βασικής ανοσολογίας (IgE) και κλινικής ανοσολογίας (αλλεργία-αναφυλαξία).

Αντίδραση υπερευαισθησίας από αντισώματα

Ο τύπος αυτός υπερευαισθησίας αναφέρεται ουσιαστικά στις αντιδράσεις II και III, δηλαδή: 1) στην αντι-

Πίνακας 5.1 Χαρακτηριστικά πνευμονικής ίνωσης από Συστηματική Σκλήρυνση (ΣΣ) και Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση (ΙΠΙ).

	ΣΣ	ΙΠΙ
Ενεργοποίηση ΜΦ	IL-4 και IL-13 προκαλούν εκτροπή σε ΜΦ Μ2	IL-4 και IL-13 προκαλούν εκτροπή σε ΜΦ Μ2
Φαινότυπος ΜΦ	Υποδοχέας CD163, υποδοχέας IL-1RII υποδοχείς μανόζης	Υποδοχέας CD163, υποδοχέας IL-1RII υποδοχείς μανόζης
Υποπληθυσμοί Τ-λεμφοκυττάρων	↑Th2 Tregs, Th22, Th17, ↑CD4/CD8	↓Th2 Tregs, ↑CD4/CD8
Κυτταροκίνες	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 και IL-12	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 και IL-13
Β-λεμφοκύτταρα	Υπερέκφραση CD19, πολυμορφισμοί CD19 ↑ διεγερτών Β-κυττάρων συσσώρευση λεμφοκυττάρων, παραγωγή αυτοαντισωμάτων	↑ αύξηση διεγερτών Β-κυττάρων, παραγωγή αυτοαντισωμάτων
Διήθηση από NK-κύτταρα	Ναι	Ναι
Διήθηση από σιτευτικά κύτταρα	Όχι	Ναι
Διήθηση από πολυμορφοπύρηνα	Ναι	Ναι
Δραστηριότητα πολυμορφοπύρηνων	Ελαστάσες, οξειδωτική βλάβη	Ελαστάσες, οξειδωτική βλάβη

σωματική απόκριση που προκαλείται, όταν τα αντιγόνα συνδέονται είτε με κυκλοφορούντα κύτταρα, είτε με τη θεμέλια ουσία κάποιων ιστών. Η προκαλούμενη με το μηχανισμό αυτό βλάβη είναι κατά κανόνα εντοπισμένη και ειδική του κυττάρου ή του ιστού που φέρει το αντιγόνο. Τα υπεύθυνα αντιγόνα είναι συνήθως ίδια αντιγόνα (αυτοαντιγόνα). Στον τύπο αυτό της βλάβης κατατάσσονται επίσης τα νοσήματα που προκαλούνται από αντισώματα που στρέφονται εναντίον κάποιων ορμονικών και άλλων υποδοχέων, αν και κάποιοι συγγραφείς κατατάσσουν τα νοσήματα αυτά σε ξεχωριστό τύπο υπερευαισθησίας, τον τύπο V, και 2) στην αντισωματική απόκριση που προκαλείται, όταν τα αντιγόνα συνδέονται με κυκλοφορούντα αντισώματα και σχηματίζουν διαλυτά ανοσοσυμπλέγματα. Αυτά εναποτίθενται είτε στα αγγεία, είτε σε διάφορους ιστούς, προκαλώντας με τον τρόπο αυτό κατά κανόνα διάχυτη και γενικευμένη βλάβη. Τα υπεύθυνα αντιγόνα είναι είτε ίδια, είτε ξένα. Και στους δύο μηχανισμούς τα αντισώματα είναι κατά κανόνα IgM ή IgG και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος παίζει βασικό ρόλο. Επομένως, οι δύο αυτοί μηχανισμοί τείνουν τα τελευταία χρόνια να θεωρούνται ως ένας ενιαίος μηχανισμός με δύο υποκατηγορίες που εμφανίζουν μικρές διαφορές μεταξύ τους.

Γενικοί μηχανισμοί πρόκλησης ιστικής βλάβης από αντισώματα

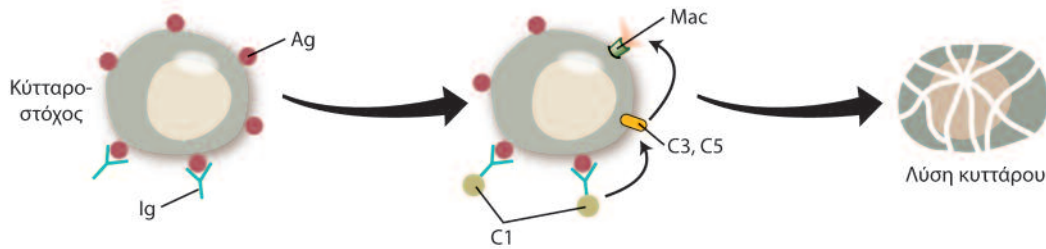
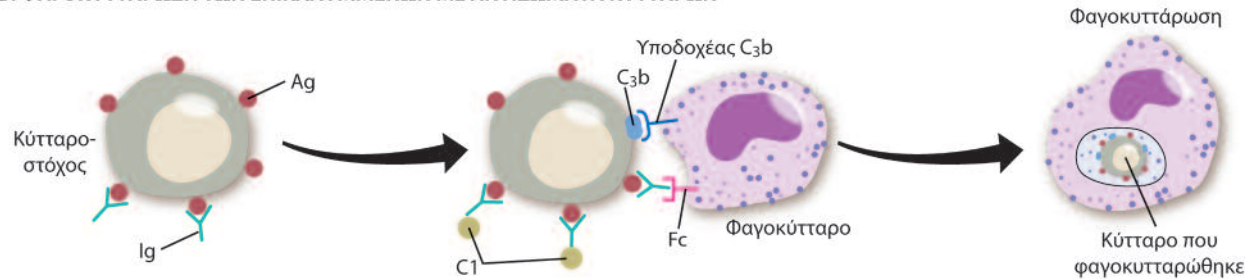
Βασικό ρόλο στην πρόκληση της ιστικής βλάβης, εκτός από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, παίζουν η φύση του αντιγόνου (ίδιου ή ξένου) και το είδος του δημιουργούμενου αντισώματος.

1. Κυτταρόλυση από ενεργοποίηση συμπληρώματος

Αυτή επιτυγχάνεται μετά τη σύνδεση του αντιγόνου που βρίσκεται πάνω σε ένα κύτταρο με αντίσωμα τύπου IgM ή ορισμένων υποτάξεων της IgG. Μετά τη σύνδεση ενεργοποιείται το συμπλήρωμα, σχηματίζεται ομάδα προσβολής της μεμβράνης (Membrane Attack Complex – MAC) και προκαλείται ωσμωτική καταστροφή του κυττάρου (Σχ. 5.4Α).

2. Φαγοκυττάρωση των επικαλυμμένων με αντισώματα κυττάρων

Μετά τη σύνδεση αντιγόνου-αντισώματος σ' ένα κύτταρο και την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, το κύτταρο αυτό μπορεί να συνδεθεί μέσω του αντισώματος με τον Fcγ υποδοχέα ενός μακροφάγου. Η σύνδεση αυτή κυττάρου-μακροφάγου ενισχύεται με τη σύνδεση του C3b και του iC3b (inactive C3b) μορίου

A. ΚΥΤΤΑΡΟΛΥΣΗ ΑΠΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ**B. ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΥΤΤΑΡΩΝ**

Σχήμα 5.4 Μηχανισμοί πρόκλησης ιστικής βλάβης από αντισώματα. Mac (membrane attack complex): σύμπλοκο προσβολής της μεμβράνης.

του συμπληρώματος με υποδοχείς όπως οι CR1 και ο CR4 αντίστοιχα, που βρίσκονται στην επιφάνεια του μακροφάγου. Έτσι επιτυγχάνεται η οψωνινοποίηση και τελικά η φαγοκυττάρωση του κυττάρου-στόχου. Τυπικό παράδειγμα αυτού του μηχανισμού είναι η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (Σχ. 5.4B).

3. Επιστράτευση και ενεργοποίηση κυττάρων της φλεγμονής

Τα κύτταρα αυτά είναι κυρίως τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα. Διακρίνουμε δύο επιμέρους μηχανισμούς εκ των οποίων ο πρώτος σχετίζεται με την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, ενώ ο δεύτερος όχι. Α) Μετά τη σύνδεση ενός αντισώματος IgM ή IgG με ένα αντιγόνο που εκφράζεται σε έναν ιστό, προκαλείται ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Ορισμένα παράγωγα του συμπληρώματος που δημιουργούνται κατά την πορεία της ενεργοποίησης, όπως π.χ. το C5a και το C3a, δρουν χημειοτακτικά για τα ουδετερόφιλα (Σχ. 5.5A). Β) Λευκοκύτταρα και μακροφάγα εκφράζουν Fcγ υποδοχείς που συνδέονται με τη βαριά αλυσίδα του IgG αντισώματος, που είχε προηγουμένως με τη σειρά του συνδεθεί με κάποιο αντιγόνο εκφραζόμενο σ' έναν ιστό. Με τον μηχανισμό αυτό δεν απαιτείται ενεργοποίηση του συμπληρώματος (Σχ. 5.5B).

Τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, αφού ενεργοποιηθούν, εκκρίνουν ένζυμα, κυτταροκίνες, ενεργά παράγωγα οξυγόνου, προσταγλανδίνες, NO, από τα οποία προκαλείται τελικά η ιστική βλάβη. Κατά την

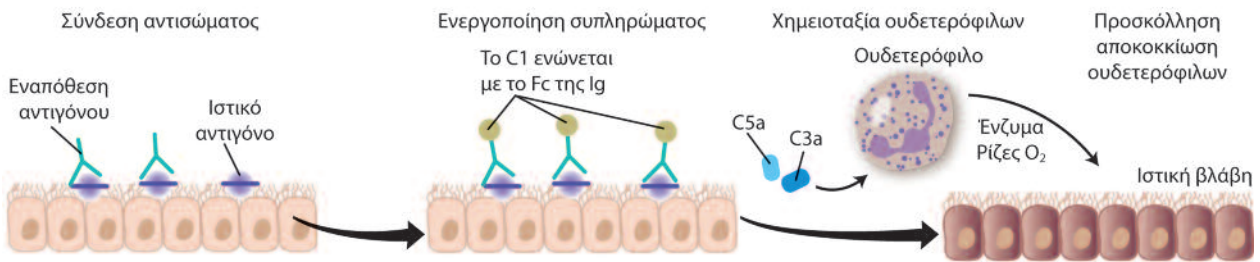
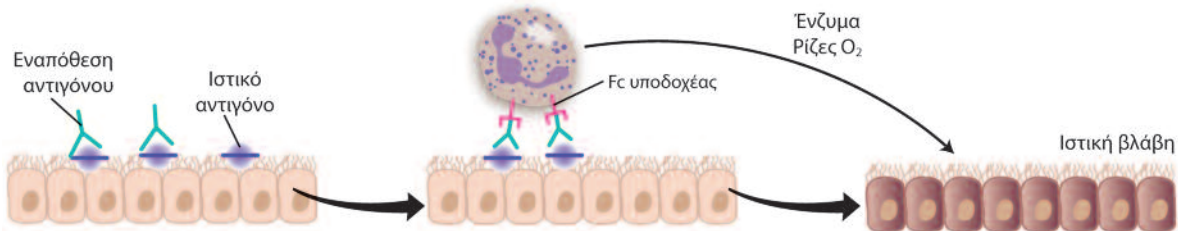
πορεία της φλεγμονώδους διαδικασίας ορισμένες από τις κυτταροκίνες, όπως ο TNF, η IL-1 και η IL-8, δρουν επίσης χημειοτακτικά, επιστρατεύοντας νέα λευκοκύτταρα στη θέση της ιστικής βλάβης.

Υπερευαισθησία τύπου II

Αποτελεί τη στοχευμένη έναντι επιφανειακού αντιγόνου αντισωματοεξαρτώμενη απόκριση. Όταν το μεμβρανικό αντιγόνο εκφράζεται σε **κύτταρα της συστηματικής κυκλοφορίας**, η επιφανειακή σύνδεση αντιγόνου-αντισώματος προκαλεί την ενεργοποίηση στοιχείων του συμπληρώματος τα οποία: 1. Συμβάλλουν στην απομάκρυνσή τους και είτε σχηματίζουν το σύμπλεγμα προσβολής της μεμβράνης (Membrane Attack Complex, MAC) οδηγώντας σε κυτταρόλυση, είτε οψωνινοποιούν το κύτταρο που εκφράζει το αντιγόνο οδηγώντας στη φαγοκυττάρωσή του από τα ΔΕΚ. Όταν το μεμβρανικό αντιγόνο εκφράζεται σε **κύτταρα ιστών**, η σύνδεση αντιγόνου-αντισώματος οδηγεί στην κινητοποίηση κυττάρων της φυσικής ανοσίας που μέσω οξειδωτικής έκρηξης με παραγωγή λυτικών ενζύμων και ελεύθερων ριζών οξυγόνου επάγουν ιστική βλάβη. Στην περίπτωση αυτή η ενεργοποίηση των κυττάρων της φυσικής ανοσίας μπορεί να είναι διαμεσολαβούμενη ή όχι από το συμπλήρωμα.

Νοσήματα που προκαλούνται μέσω του μηχανισμού υπερευαισθησίας τύπου II

Όπως προαναφέρθηκε, στο μηχανισμό αυτό συμμετέχουν κατά κανόνα αυτοαντισώματα που έχουν συν-

A. Επιστράτευση και ενεργοποίηση κυττάρων της φλεγμονής εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα**B. Επιστράτευση και ενεργοποίηση κυττάρων της φλεγμονής μη εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα**

Σχήμα 5.5 Μηχανισμοί πρόκλησης ιστικής βλάβης από επιστράτευση και ενεργοποίηση κυττάρων της φλεγμονής.

δεθεί με κύτταρα ή ιστούς. Τα νοσήματα που αναπτύσσονται είναι συνήθως νοσήματα αντιγονοειδικά ή ειδικά του ιστού. Χαρακτηριστικά νοσήματα που προκαλούνται με αυτό το μηχανισμό ιστικής βλάβης είναι η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και η αυτοάνοση θρομβοπενία. Αυτοαντισώματα συνδέονται με αυτοαντιγόνα που βρίσκονται επάνω στα ερυθροκύτταρα ή στα αιμοπετάλια, προκαλείται ενεργοποίηση του συμπληρώματος και αυξημένη φαγοκυττάρωση ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Τα νοσήματα αυτά εμφανίζονται είτε αυτόνομα, είτε μέσα στα πλαίσια άλλων νοσημάτων όπως ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος ή η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία. Επιπλέον, δημιουργούνται από ορισμένες φαρμακευτικές ουσίες, όπως η πενικιλίνη, που εκφράζονται δρώντας αντιγονικά στην επιφάνεια των κυττάρων. Επίσης, και οι αντιδράσεις ασυμβατότητας ομάδων και Rhesus κατά τις μεταγγίσεις αίματος βασίζονται στο μηχανισμό υπερευαισθησίας τύπου II.

Ανάλογος πιστεύεται ότι είναι ο υπεύθυνος παθογενετικός μηχανισμός και στο σύνδρομο Goodpasture. Τα αυτοαντισώματα συνδέονται με αυτοαντιγονικό επίτοπο που φαίνεται ότι είναι ένα μη κολλαγονικό τμήμα του κολλαγόνου τύπου IV. Το αυτοαντιγόνο αυτό εκφράζεται σε αφθονία στη βασική μεμβράνη τόσο των κυψελίδων, όσο και των νεφρικών σπειραμάτων, προκαλώντας έτσι τον χαρακτηριστικό κλινικό συνδυασμό της νόσου, των πνευμονικών αιμορραγιών και της σπειραματονεφρίτιδας. Με τον ανοσοφθορισμό

τυπική είναι η γραμμική εναπόθεση αντισώματος και συμπληρώματος στα σημεία της βλάβης.

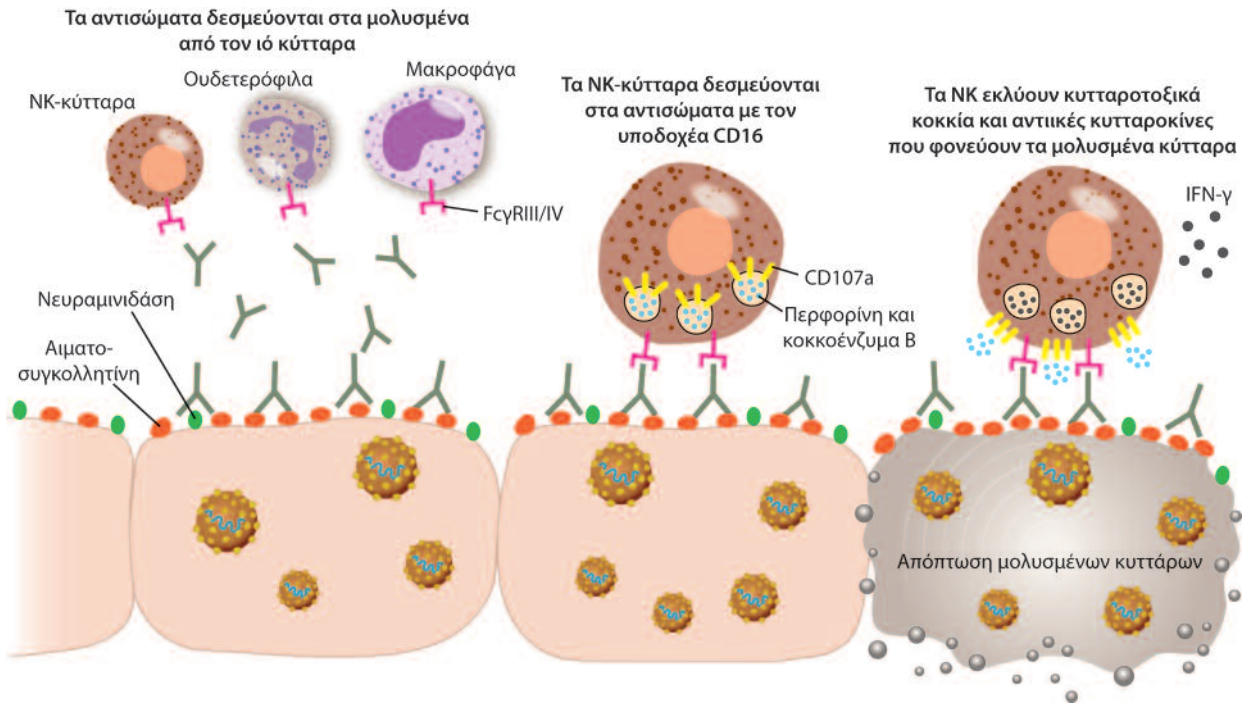
Μηχανισμός υπερευαισθησίας τύπου II πιστεύεται ότι συμμετέχει και στην ανάπτυξη ορισμένων δερματολογικών νοσημάτων όπως η πέμφιγα και το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Στα νοσήματα αυτά έχουν ανιχνευθεί αυτοαντισώματα έναντι μορίων προσκόλλησης των κυττάρων της επιδερμίδας.

Κατά μία θεωρητική προέκταση ανάλογοι είναι ίσως οι μηχανισμοί που συμμετέχουν στην ιστική βλάβη στις ANCA θετικές αγγειίτιδες και στο αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο.

Με ανάλογο αυτοαντισωματικό μηχανισμό δημιουργείται και η κακοήθης αναιμία, κατά την οποία αυτοαντισώματα έναντι του ενδογενούς παράγοντα έχουν ως αποτέλεσμα την αδυναμία απορρόφησης της βιταμίνης B12 από τον τελικό ειλεό.

Επιπλέον, υπάρχει περίπτωση μικροβιακά αντιγόνα να προκαλέσουν αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου II. Παράδειγμα είναι ο ρευματικός πυρετός όπου δημιουργούνται αντισώματα έναντι του στρεπτοκόκκου και προκαλούν ιστική βλάβη στην καρδιά. Επίσης, σε λοιμώδη νοσήματα, όπως η γρίπη, εμφανίζεται αντισωματοεξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα (antigen dependent cytotoxicity, ADCC) από ιστική βλάβη υπερευαισθησίας τύπου II (Σχ. 5.6).

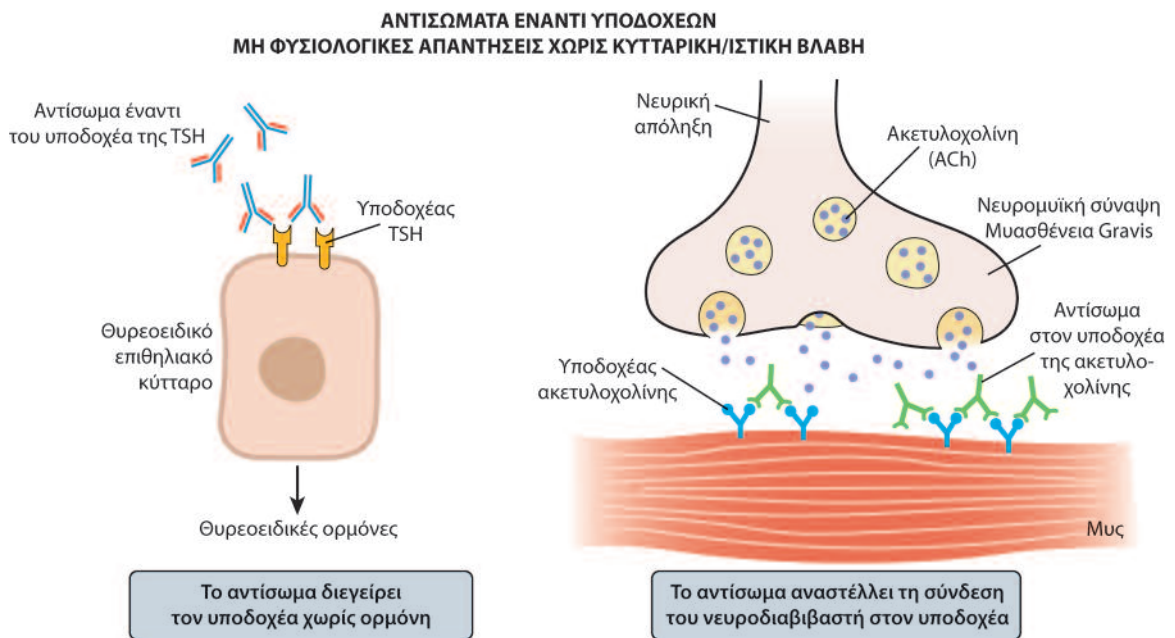
Στην κατηγορία υπερευαισθησίας τύπου II κατατάσσονται και τα νοσήματα που προκαλούνται από αυτοαντισώματα έναντι ορισμένων υποδοχέων. Στην



Σχήμα 5.6 Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου II στη γρίπη – Αντισωματοεξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα.

περίπτωση αυτή, παρόλο που δεν επέρχεται ιστική βλάβη, προκαλείται τροποποίηση της λειτουργίας των υποδοχέων αυτών με αποτέλεσμα την ανάπτυξη διαφόρων νοσολογικών οντοτήτων. Ο μηχανισμός αυτός αντισωματικής δράσης έναντι υποδοχέων έχει προταθεί από κάποιους συγγραφείς να αποτελέσει ξεχωριστό μηχανισμό υπερευαισθησίας τον τύπου V. Στην κατηγορία αυτή κατατάσσεται η νόσος του

Graves στην οποία αναπτύσσονται αντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH στα επιθηλιακά κύτταρα του θυρεοειδούς. Το τελικό αποτέλεσμα δεν είναι αποκλεισμός του υποδοχέα, αλλά αντίθετα η διέγερσή του, καθώς και η υπερέκκριση θυρεοειδικών ορμονών. Στη μυασθένεια, αντίθετα, αυτοαντισώματα αποκλείουν τους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης στις νευρομυϊκές συνάψεις. Όταν το μεμβρανικό αντιγόνο



Σχήμα 5.7 Αντισώματα έναντι υποδοχέων – Υπερευαισθησία τύπου II.

Πίνακας 5.2 Υπερευαισθησία τύπου II σε παρα- και ενδοκρινοπάθειες. Ανάλογα με τη λειτουργία του αντιγόνου-στόχος, η αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια (Autoimmune Thyroid Disease, AITD) μπορεί να οδηγήσει είτε σε υπερ- είτε σε υποθυρεοειδισμό.

Ιστός	Αντιγόνο	Διαταραχή	Νόσημα
Θυρεοειδής	Υποδοχέας θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH-R)	↑ T4, T3 ↓ TSH	Υπερθυρεοειδισμός (Graves)
Θυρεοειδής	Θυρεοειδική υπεροξειδάση (TPO)	↑ T4, T3 ↑ TSH	Υποθυρεοειδισμός (Hashimoto)
Νευρομυϊκή σύναψη	Υποδοχέας ακετυλοχολίνης (AChR)		Μυασθένεια Gravis

είναι μόριο ενδοκρινικής ή νευροδιαβιβαστικής οδού, τότε η ιστική βλάβη συνοδεύεται από αντίστοιχη ενδο- ή παρακρिनοπάθεια (Σχ. 5.7, Πίν. 5.2). Το σύνολο των νοσημάτων αναφέρονται στον πίνακα 5.3.

Δεν είναι πάντοτε εύκολο να αποδειχθεί αιτιοπα-

θογενετική συσχέτιση ενός αυτοαντισώματος με ένα νόσημα. Στις περισσότερες περιπτώσεις για τα ανιχνευόμενα αυτοαντισώματα στα διάφορα νοσήματα δεν έχει αποδειχθεί παρόμοια συσχέτιση.

Πίνακας 5.3 Νοσήματα υπερευαισθησίας τύπου II.

Αντισώματο-εξαρτώμενη νόσος	Αντιγόνο-στόχος	Μηχανισμοί νόσου	Κλινικές εκδηλώσεις
Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία	Πρωτεΐνες μεμβράνης ερυθροκυττάρων (αντιγόνα ομάδων αίματος Rhesus)	Οψωνινοποίηση και φαγοκυττάρωση ερυθροκυττάρων	Αιμολυτική αναιμία
Αυτοάνοση ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα	Πρωτεΐνες μεμβράνης αιμοπεταλίων	Οψωνινοποίηση και φαγοκυττάρωση αιμοπεταλίων	Αιμορραγία
Σύνδρομο Goodpasture	Πρωτεΐνες στη βασική μεμβράνη των νεφρικών σπειραμάτων και των κυψελίδων	Φλεγμονή από ενεργοποίηση συμπληρώματος	Νεφρίτιδα Πνευμονική αιμορραγία
Νόσος Graves (Υπερθυρεοειδισμός)	Υποδοχέας TSH	Διέγερση των υποδοχέων της TSH από αντισώματα	Υπερθυρεοειδισμός
Βαριά μυασθένεια (Gravis)	Υποδοχέας ακετυλοχολίνης	Αντισώματα αναστέλλουν τη δέσμευση ακετυλοχολίνης. Υπολειτουργία των υποδοχέων	Μυϊκή αδυναμία Παράλυση
Πέμφιγα	Πρωτεΐνες στις ενδοκυτταρικές συνδέσεις των κυττάρων της επιδερμίδας	Ενεργοποίηση πρωτεασών από αντισώματα	Δερματικές βλάβες, φυσαλίδες, πομφόλυγες, διαβρώσεις βλεννογόνου
Κακοήθης αναιμία	Ενδογενής παραγωγή των γαστρικών τοιχωματικών κυττάρων	Εξουδετέρωση ενδογενών παραγόντων, ελαττωμένη απορρόφηση βιταμίνης B12	Ανώμαλη ερυθροποίηση, αναιμία
Ρευματικός πυρετός	Αντιγόνο του κυτταρικού τοιχώματος του στρεπτόκοκκου. Το αντίσωμα παρουσιάζει διασταυρούμενη αντίδραση με μυοκαρδιακά αντιγόνα	Φλεγμονή Ενεργοποίηση ΜΦ	Μυοκαρδίτιδα Αρθρίτιδα

Υπερευαισθησία τύπου III

Η ένδειξη για την ύπαρξη νοσημάτων που προκαλούνται από ανοσοσυμπλέγματα βασίστηκε στις εκπληκτικά εύστοχες παρατηρήσεις του Clemens von Pirquet το 1900. Σημαντική επίσης ήταν η προσφορά των Dixon και συν. στη δεκαετία του 1960 στη διεκρίνιση των μηχανισμών της προκαλούμενης βλάβης και στον ακριβή προσδιορισμό των σχηματιζόμενων ανοσοσυμπλεγμάτων.

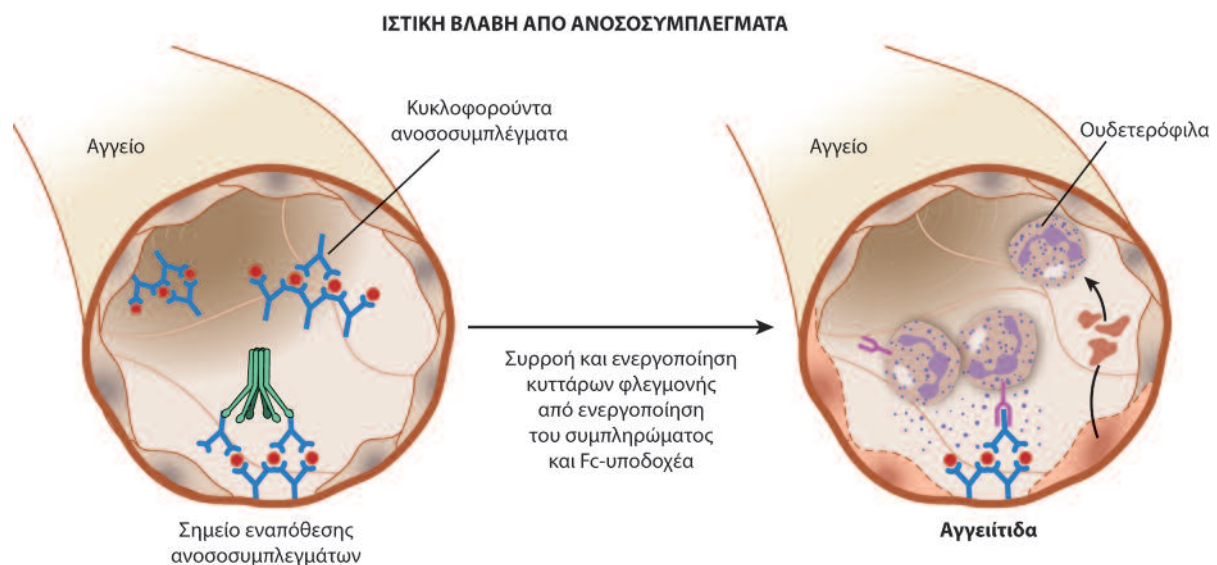
Η ενδοφλέβια έγχυση ορού μίας ξένης πρωτεΐνης που δρα αντιγονικά έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αρχικά αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης αυτής και στη συνέχεια κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων. Το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ) με τα μακροφάγα απομακρύνει βαθμιαία τα ανοσοσυμπλέγματα. Όταν ο σχηματισμός τους ξεπερνά τον ουδό απομάκρυνσής τους ορισμένα από αυτά, κάτω από ειδικές συνθήκες, εναποτίθενται σε διάφορους ιστούς, ενεργοποιούν το συμπλήρωμα και επιστρατεύουν στις θέσεις εναπόθεσης ουδετερόφιλα και άλλα κύτταρα της φλεγμονής. Τα αγγεία, τα σπειράματα και οι αρθρώσεις αποτελούν συνήθεις θέσεις εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων (Σχ. 5.8).

Η διαδικασία αυτή διαρκεί περίπου 2 εβδομάδες μετά την έγχυση ορού του αρχικού αντιγόνου. Η εμφάνιση των ανοσοσυμπλεγμάτων γίνεται στο τέλος της πρώτης εβδομάδας. Ακολουθούν τα κλινικά συμπτώματα της αγγειίτιδας, νεφρίτιδας και αρθρίτιδας και η πτώση του συμπληρώματος στον ορό. Η αντίδραση αυτή ονομάζεται **ορονοσία** (serum sickness). Στη συνέχεια τα κλινικά συμπτώματα υποχωρούν και

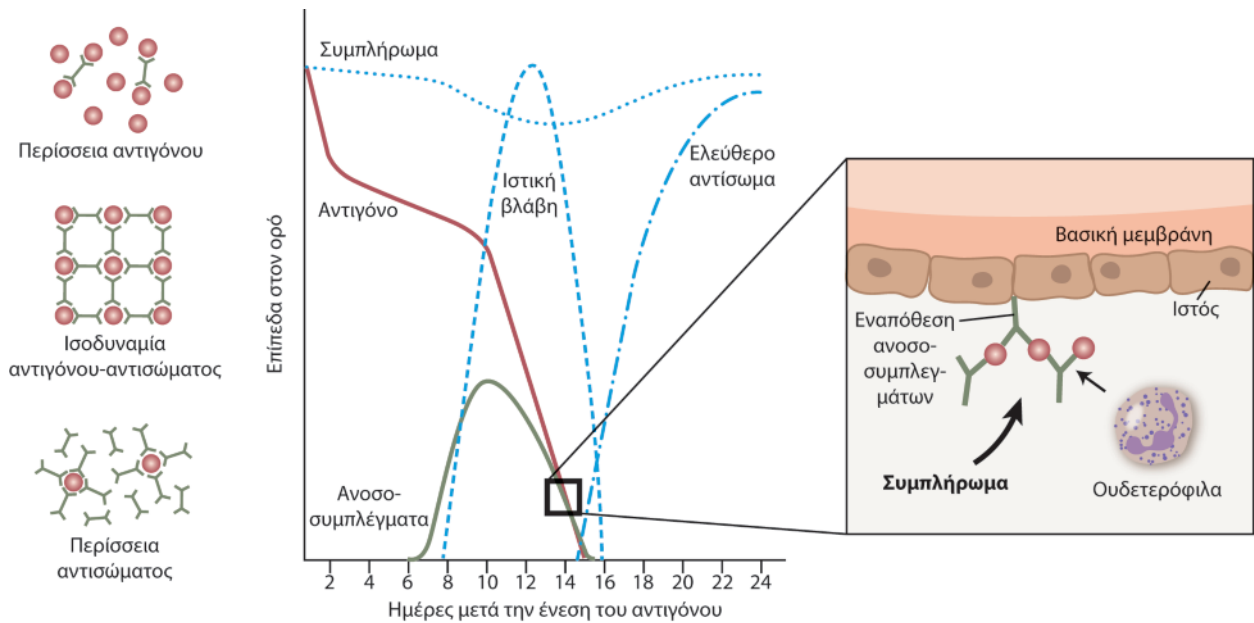
τα ανοσοσυμπλέγματα βαθμιαία εξαφανίζονται από τον ορό. Η διαδικασία αυτή αποτελεί το φαινόμενο της οξείας ορονοσίας και προκαλείται από τη χορήγηση μίας μόνο δόσης ξένου αντιγόνου. Σε επόμενη έγχυση του αντιγόνου τα συμπτώματα εμφανίζονται νωρίτερα. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση του ίδιου αντιγόνου καταλήγει στη λεγόμενη χρόνια ορονοσία, που χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία μικρότερων ανοσοσυμπλεγμάτων στα αγγεία, στους νεφρούς και στους πνεύμονες (Σχ. 5.9). Η συχνότερη μορφή ορονοσίας σχετίζεται με τη χορήγηση φαρμάκων, τόσο μέσω της εντερικής, όσο και της ενδοφλέβιας οδού.

Εντοπισμένη μορφή ανοσοσυμπλεγματικής νόσου αποτελεί το **φαινόμενο Arthus**. Αυτό δημιουργείται, όταν σε ένα πειραματόζωο δοθεί αρχικά ενδοφλέβια ένα αντίσωμα έναντι ενός συγκεκριμένου αντιγόνου. Αν στη συνέχεια το αντιγόνο αυτό δοθεί υποδόρια, τότε στο σημείο της υποδόριας έγχυσης δημιουργείται αγγειοιδική δερματική βλάβη λόγω σχηματισμού τοπικά ανοσοσυμπλεγμάτων. Ως αντίστροφο φαινόμενο Arthus φέρεται η παρόμοια τοπική αντίδραση που δημιουργείται, αν το αντιγόνο δοθεί ενδοφλέβια και το αντίσωμα υποδόρια. Η όλη αντίδραση διαρκεί 5-10 ώρες.

Τα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα απομακρύνονται μέσω του ΔΕΚ από τη συστηματική κυκλοφορία, με τη μεσολάβηση ή όχι του συμπληρώματος. Η εναπόθεση των ανοσοσυμπλεγμάτων σε διάφορους ιστούς οδηγεί σε πρόκληση ιστικής βλάβης με παρόμοιους με της υπερευαισθησίας τύπου II μηχανισμούς.



Σχήμα 5.8 Ιστική βλάβη από ανοσοσυμπλέγματα – Υπερευαισθησία τύπου III.



Σχήμα 5.9 Η ορονοσία εκδηλώνεται 8-10 ημέρες μετά την πρώτη έγχυση του αντιγόνου. Επί επαναλαμβανόμενης χορήγησης η νόσος μετατρέπεται σε χρόνια.

Παράγοντες που επηρεάζουν την εναπόθεση των ανοσοσυμπλεγμάτων

- 1. Το μέγεθος.** Τα πιο επικίνδυνα για εναπόθεση είναι τα μικρά και τα μέσου μεγέθους ανοσοσυμπλέγματα. Τα μεγάλα ανοσοσυμπλέγματα καθαίρονται πιο εύκολα με φαγοκυττάρωση, ενώ τα πολύ μικρά δεν εναποτίθενται στους ιστούς.
- 2. Η κάθαρσή τους από την κυκλοφορία.** Εκτός από το μέγεθός τους, η εναπόθεση των ανοσοσυμπλεγμάτων εξαρτάται και από άλλους παράγοντες που έχουν σχέση με το συμπλήρωμα και με τη φαγοκυττάρωσή τους από το σύστημα των μονοκυττάρων. Γενετικές ανωμαλίες που αφορούν σε διάφορα κλάσματα του συμπληρώματος, όπως π.χ. ανεπαρκής παραγωγή του C3b κλάσματος, οδηγούν σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και παραμονής ανοσοσυμπλεγμάτων στον ορό. Στις περιπτώσεις αυτές η φλεγμονή προάγεται μέσω ενεργοποίησης των λευκοκυττάρων μέσω των Fcγ υποδοχέων τους με μηχανισμό μη σχετιζόμενο με το συμπλήρωμα.
- 3. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των αντιγόνων και των αντισωμάτων.** Ιδιότητες όπως το φορτίο, η συγγένεια σύνδεσης, η ιοντική ισχύς και ο ισότυπος της ανοσοσφαιρίνης παίζουν σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό και στην εναπόθεση των ανοσοσυμπλεγμάτων. Συμπλέγματα που φέρουν κατιοντικά αντιγόνα συνδέονται πιο εύκολα με την αρνητικά φορτισμένη βασική μεμβράνη του σπειράματος.

- 4. Ανατομικοί και αιμοδυναμικοί παράγοντες.** Σημεία με υψηλή υδροστατική πίεση όπου δημιουργείται υπερδιήθημα, όπως τα σπειράματα και ο αρθρικός υμένας, είναι πιο ευάλωτα στην εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων.
- 5. Αγγειοδραστικές ουσίες και κυτταροκίνες.** Οι παράγοντες αυτοί συμβάλλουν στη δημιουργία ιστικής βλάβης αυξάνοντας την αγγειακή διαβατότητα, αλλά και την έκφραση μορίων προσκόλλησης, που διευκολύνουν την είσοδο των κυττάρων της φλεγμονής τοπικά στα σημεία της βλάβης.

Σε ορισμένες περιπτώσεις πιθανολογείται ότι τα ανοσοσυμπλέγματα δημιουργούνται όχι από ήδη προσχηματισμένα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα αλλά τοπικά *in situ*, σε σημεία στα οποία είχε προηγουμένως επιτευχθεί η σύνδεση αντιγόνου με τον ιστό.

Οι χαρακτηριστές της ιστικής βλάβης από ανοσοσυμπλέγματα είναι: 1. η κυτταρική διήθηση κυρίως από πολυμορφοπύρρηνα, 2. η ινιδειδής νέκρωση, η οποία ονομάζεται έτσι λόγω της εναπόθεσης ινικής στη βλάβη και 3. η ανίχνευση με τον ανοσοφθορισμό εναποθέσεων αντισωμάτων και συμπληρώματος. Σε πολλές περιπτώσεις δεν επιτυγχάνεται ανίχνευση του αντιγόνου, εφόσον αυτό δεν είναι γνωστό εκ των προτέρων.

Θα πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερα ο σημαντικός ρόλος του συμπληρώματος στην όλη διαδικασία.

Το συμπλήρωμα στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου II και III

Όταν το συμπλήρωμα ενεργοποιείται από μεμβρανικό ανοσοσυμπλέγμα, οδηγεί πάντα σε ιστική βλάβη (MAC-attack complex, CDCC). Αντίθετα, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος από διαλυτό ανοσοσυμπλέγμα οψωνιοποιεί και έτσι συμβάλλει στην κάθαρση των ανοσοσυμπλεγμάτων από τη συστηματική κυκλοφορία μέσω του ΔΕΣ. Γι' αυτό και τα επίπεδα του συμπληρώματος μεταβάλλονται αντιστρόφως ανάλογα της ενεργότητας της νόσου σε αυτοάνοσα νοσήματα που διαμεσολαβούνται από αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου III (ΣΕΛ).

Η ενεργοποίησή του, εκτός από την αυξημένη οψωνιοποίηση, συμβάλλει στη διατήρηση της διαλυτότητας των ανοσοσυμπλεγμάτων, αφού προλαμβάνει το σχηματισμό αδιάλυτων μορφών, και μετατρέπει τα αδιάλυτα ανοσοσυμπλέγματα σε διαλυτές μορφές. Τα ερυθροκύτταρα παίζουν σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στην οψωνιοποίηση των ανοσοσυμπλεγμάτων. Η σύνδεση επιτυγχάνεται μέσω του C3b κλάσματος με τον CR1 υποδοχέα των ερυθρών. Έτσι, τα ερυθρά δεσμεύουν τα ανοσοσυμπλέγματα, εμποδίζουν την καθίζησή τους και τα μεταφέρουν στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ). Ο CR1 επίσης στα ερυθρά λειτουργεί ως βοηθητικός παράγοντας (cofactor) για τον παράγοντα I, που διευκολύνει τη μετατροπή του C3b σε iC3b (ανενεργό μόριο) και C3dg. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της σύνδεσης ανοσοσυμπλεγμάτων και ερυθρών στο ΔΕΣ. Άλλοι υποδοχείς του συμπληρώματος (οι CR3 και CR4) στα μακροφάγα συνδέονται με τα παράγωγα αυτά του C3. Η σύνδεση αυτή ισχυροποιεί τη σύνδεση του ανοσοσυμπλέγματος με τους Fc υποδοχείς των μακροφάγων για την IgG (τους FcγRI, FcγRII, και FcγRIII) με αποτέλεσμα την απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων από την κυκλοφορία.

Νοσήματα που προκαλούνται μέσω του μηχανισμού υπερευαισθησίας τύπου III

Κλασικά νοσήματα στα οποία η βλάβη από ανοσοσυμπλέγματα παίζει καθοριστικό ρόλο είναι ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) και η μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα στην οποία πιστεύεται ότι ο σχηματισμός των ανοσοσυμπλεγμάτων γίνεται *in situ*. Ανάλογος επίσης μηχανισμός ιστικής βλάβης έχει προταθεί και για τις περιπτώσεις εκείνες της οξέως πολυαρτηρίτιδας που συνδυάζονται με τον ιό της ηπατίτιδας Β.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) η υπερευαισθησία τύπου III διέπει πολλές από τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Ανοσοσυμπλεγματική νόσος οδηγεί στην ανάπτυξη ρευματικών οζιδίων και ρευματικής αγγειίτιδας.

Επίσης, μία άλλη κατηγορία νοσημάτων που στην οξεία φάση εξελίσσονται μέσω αντίδρασης υπερευαισθησίας τύπου III είναι οι πνευμονίτιδες από υπερευαισθησία που οφείλονται σε εισπνοή οργανικών αντιγόνων. Κλασικό παράδειγμα είναι ο πνεύμονας αγρότου που εκδηλώνεται με έντονα αναπνευστικά συμπτώματα 6-8 ώρες μετά την έκθεση σε σπόρια θερμόφιλου ακτινομύκητα που αναπτύσσεται σε μολυσμένο σανό (Πίν. 5.4).

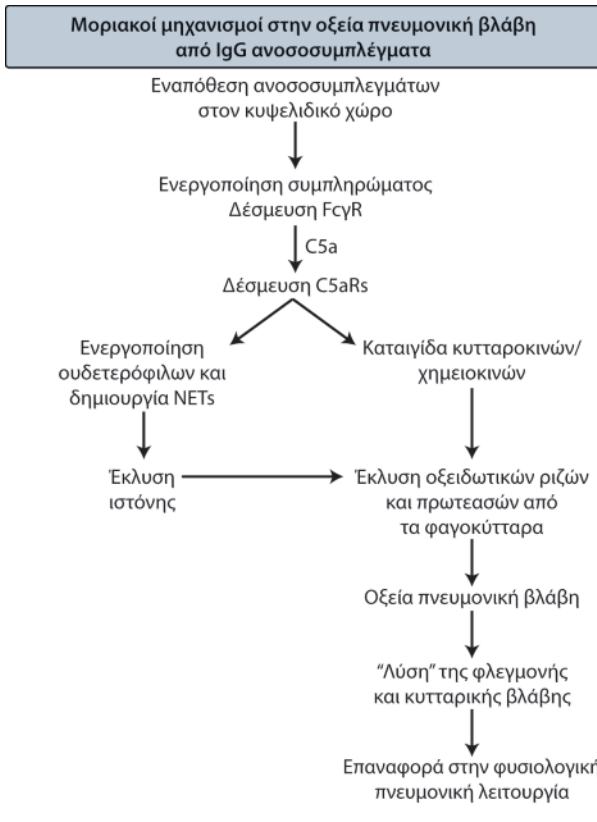
Τα NETs των ουδετεροφίλων στην πρόκληση ιστικής βλάβης

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η εναπόθεση ή ο *in situ* σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων οδηγούν στην πρόκληση ιστικής βλάβης μέσω ενεργοποίησης των ουδετεροφίλων.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως μέσω του φαινομένου της **νέτωσης** η ενεργοποίηση αυτή είναι δυνατό να οδηγήσει σε κατακλυσμιαία φλεγμονώδη απόκριση. Το φαινόμενο αυτό έχει ήδη περιγραφεί στην ανοσοπαθολογία της οξείας πνευμονικής βλάβης (*acute lung injury*) (Σχ. 5.10), ενώ παρόμοιος θεωρείται ο ανοσοπαθολογικός μηχανισμός της νόσου Covid-19.

Πίνακας 5.4 Κλασικά νοσήματα υπερευαισθησίας τύπου III.

Ανοσοσυμπλεγματική νόσος	Ειδικότητα αντιγόνου	Κλινικοπαθολογικές εκδηλώσεις
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	DNA, πρωτεΐνες πυρήνα	Νεφρίτιδα, αρθρίτιδα, αγγειίτιδα
Οξέως πολυαρτηρίτιδα	Πιθανά μικροβιακά ή άγνωστα αντιγόνα	Αγγειίτιδα
Μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα	Στρεπτοκοκκικά αντιγόνα	Νεφρίτιδα
Ορονοσία (κλινική και πειραματική)	Διάφορα πρωτεϊνικά αντιγόνα	Συστηματική αγγειίτιδα, νεφρίτιδα, αρθρίτιδα
Αντίδραση Arthus (πειραματική)	Διάφορα πρωτεϊνικά αντιγόνα	Δερματική αγγειίτιδα



Σχήμα 5.10 Η συνεισφορά της νέτωσης στην επαγωγή κατακλυσµαίας ιστικής βλάβης. NETs: neutrophil extracellular traps.

Υπερευαισθησία τύπου IV

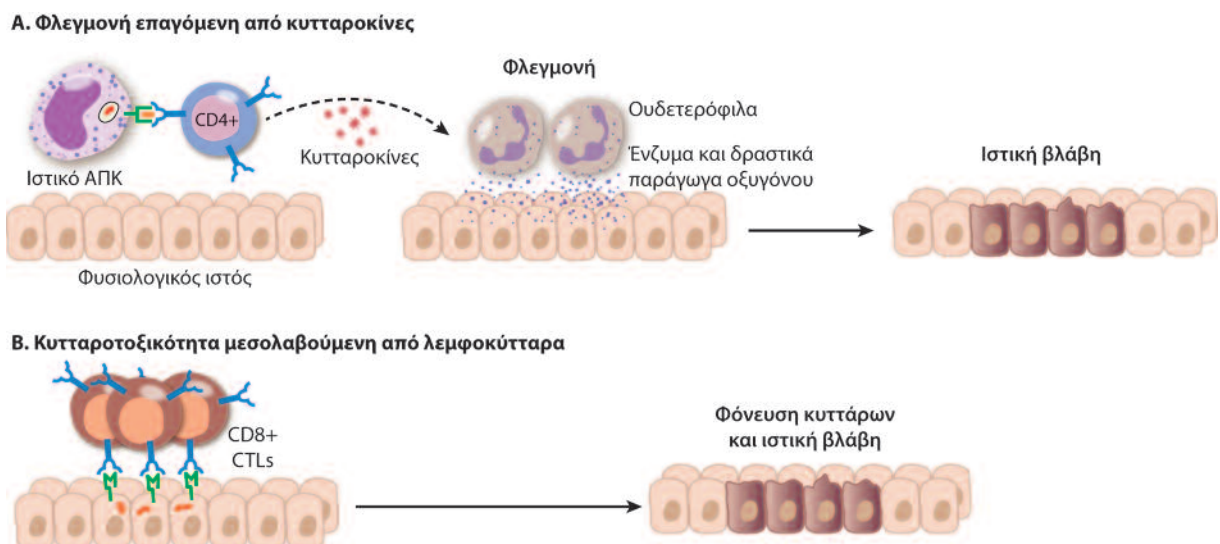
Οι κλασικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως αυτές πρωτοπεριγράφηκαν το 1963, ολοκληρώνονται με την **υπερευαισθησία τύπου IV** ή επιβραδυνόμενη αντίδραση. Αποτελεί την πιο σύνθετη αντίδραση υπερευαισθησίας, κατά την οποία T-λεμφοκύτταρα στρέφονται έναντι άλλο- ή έναντι ίδιων πρωτεϊνικών

αντιγόνων (αυτοαντιγόνων) οργανώνοντας τοπικά την πρόκληση ιστικής βλάβης.

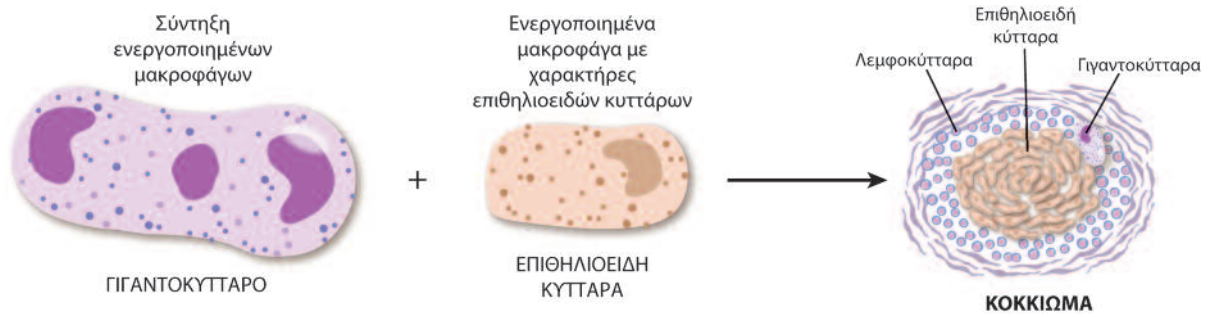
Η αντίδραση αυτή ουσιαστικά αποτελεί μέρος του προστατευτικού μηχανισμού του οργανισμού έναντι εμμενόντων και ειδικά ενδοκυτταρίων μικροοργανισμών (μικροβίων και ιών).

Στην τύπου IV αντίδραση τα CD4+ και τα CD8+ T-λεμφοκύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες που ενεργοποιούν τα μακροφάγα. Τα τελευταία με τη σειρά τους παράγουν ένζυμα, ρίζες O₂, κυτταροκίνες κ.λπ. με τελικό αποτέλεσμα την καταστροφή του αντιγόνου και την πρόκληση ιστικής βλάβης. Οι αντιδράσεις τύπου IV εξελίσσονται κλασικά σε τρεις φάσεις: **A. Στη φάση της αναγνώρισης** του αντιγόνου. Το αντιγόνο παρουσιάζεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (ΑΠΚ) στη σχισμή ενός HLA μορίου τάξης II ή τάξης I, στα CD4+ ή στα CD8+ T-λεμφοκύτταρα αντίστοιχα. **B. Στη φάση ενεργοποίησης**. Κατά την πορεία αυτής της φάσης παράγονται από τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα κυτταροκίνες, οι οποίες ενεργοποιούν παρακείμενα ανοσοδραστικά κύτταρα, T-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, αλλά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. **Γ. Στη δραστική φάση**. Κατά τη διαδρομή της φάσης αυτής λαμβάνει χώρα η αμιγής φλεγμονώδης διαδικασία και η διαδικασία της λύσης του αντιγόνου από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα ή και από άλλα κύτταρα (Σχ. 5.11).

Η αντίδραση τύπου IV ουσιαστικά εκπροσωπεί μέρος της άμυνας του οργανισμού έναντι ενδοκυτταρίων βακτηρίων, όπως το μυκοβακτηρίδιο και η Listeria. Πρότυπο της αντίδρασης αυτής είναι η αντίδραση Mantoux. Χρόνιες παρόμοιες αντιδράσεις σε εμμένοντα αντιγονικά στοιχεία είναι δυνατό να κατα-



Σχήμα 5.11 Μηχανισμοί αντιδράσεων υπερευαισθησίας τύπου IV. CTLs: κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα.



Σχήμα 5.12 Σχηματισμός κοκκιώματος.

λήξουν στο σχηματισμό **κοκκιωμάτων** (Σχ. 5.12).

Η κινητοποίηση T-λεμφοκυττάρων, ως αποτέλεσμα της φάσης αναγνώρισης (σηματοδότηση από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα μέσω τριμοριακού συμπλέγματος) και ενεργοποίησης (απελευθέρωση κυτταροκινών από T-λεμφοκύτταρα προς ενεργοποίηση ανοσοϊκανών κυττάρων), υποδηλώνει την ενεργητική συμμετοχή της ειδικής ανοσιακής απόκρισης στην επαγωγή της ιστικής βλάβης από ενεργοποιημένα ανοσοϊκανά κύτταρα (εκτελεστική φάση). Στην υπερευαισθησία τύπου IV διακρίνονται 4 υπότυποι ανάλογα με τον τύπο του ανοσοδραστικού κυττάρου που ενεργοποιείται στη δραστική/εκτελεστική φάση της αντίδρασης (Σχ. 5.13).

Νοσήματα που προκαλούνται με το μηχανισμό υπερευαισθησίας τύπου IV

Η ύπαρξη σημαντικού αριθμού T-λεμφοκυττάρων σε μια βλάβη και ιδίως η απομόνωση από αυτή ειδικών για ένα αντιγόνο, ίδιο ή ξένο, T-λεμφοκυτταρικών κλώνων αποτελεί ισχυρή ένδειξη (όχι όμως και απόλυτη απόδειξη) για τον παθογενετικό ρόλο των T-λεμφοκυττάρων στο νόσημα αυτό. Απόδειξη είναι δυνατό να προκύψει μόνο σε πειραματικά πρότυπα με τη μεταφορά της νόσου σε υγιή μέλη, με την έγχυση κεκαθαρμένων T-λεμφοκυττάρων ή καλύτερα ειδικών για το υποτιθέμενο υπεύθυνο αντιγόνο T-λεμφοκυτταρικών κλώνων.

Κλασικό νόσημα στο οποίο η αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IV παίζει καθοριστικό ρόλο είναι η δερματίτιδα εξ επαφής κυρίως από κάποιες χημικές ουσίες και η οποία εμφανίζεται λίγες ώρες ή ημέρες μετά την επαφή με τη συγκεκριμένη ουσία. Η T-λεμφοκυτταρική απάντηση κατευθύνεται έναντι νεοαντιγόνων που δημιουργούνται από τη σύζευξη της χημικής ουσίας με επιφανειακές πρωτεΐνες στα κερατινοκύτταρα και στα κύτταρα του Langerhans. Άλλα νοσήματα στα οποία συμμετέχει η αντίδραση τύπου IV είναι: η σαρκοείδωση, οι πνευμονίτιδες από υπερευαισθησία στη χρόνια φάση, η ψωρίαση, αλλά και

Χρόνιο άσθμα, χρόνια αλλεργική ρινίτιδα, Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα με ηωσινόφιλα, Δερματίτιδα εξ επαφής, Κηλιδοβλατιδώδες και φυσαλλιδώδες εξάνθημα, ηπατίτιδας Stevens-Johnson, Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλύκταινα, Νόσος Behçet

Τύπος IVa	IFN γ , TNF α (Th1 κύτταρα)	Αντιγόνα που παρουσιάζονται από κύτταρα ή άμεση διέγερση T-κυττάρων	Ενεργοποίηση μακροφάγων	ΑΠΚ (ΔΚ) → Th1 → IFN- γ → Μφ → Χημειοκίνες, κυτταροκίνες, κυτταροτοξίνες	Αντίδραση φυματίνης, δερματίτιδα εξ επαφής (μαζί με αντίδραση IVc)
Τύπος IVb	IL-5, IL-4/IL-13 (Th2 κύτταρα)	Αντιγόνα που παρουσιάζονται από κύτταρα ή άμεση διέγερση T-κυττάρων	Ηωσινόφιλα	ΑΠΚ (ΔΚ) → Th2 → Eotaxin, IL-4, IL-5 → Ηωσινόφιλο → Κυτταροκίνες, μεσολαβητές φλεγμονής	Χρόνιο άσθμα, χρόνια αλλεργική ρινίτιδα, Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα με ηωσινόφιλα
Τύπος IVc	Περφορίνη/ κοκκοένζυμα B (CTL)	Αντιγόνο που σχετίζεται με κύτταρα ή άμεση κυτταρική διέγερση	T-κύτταρα	CTL → CD8 → Κύτταρο-στόχος	Δερματίτιδα εξ επαφής, Κηλιδοβλατιδώδες και φυσαλλιδώδες εξάνθημα, ηπατίτιδας Stevens-Johnson
Τύπος IVd	CXCL-8, IL-17, GM-CSF (T-κύτταρα)	Διαλυτά αντιγόνα που παρουσιάζονται από κύτταρα ή άμεση διέγερση T-κυττάρων	Ουδετερόφιλα	ΑΠΚ (ΔΚ) → T-κύτταρα → CXCL-8, GM-CSF → Ουδετερόφιλο → Κυτταροκίνες, μεσολαβητές φλεγμονής	Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλύκταινα, Νόσος Behçet

Σχήμα 5.13 Υπερευαισθησία τύπου IV. Διακρίνονται τέσσερις υπότυποι ανάλογα με τον τύπο ανοσοϊκανού κυττάρου που ενεργοποιείται στην εκτελεστική φάση της αντίδρασης υπερευαισθησίας. ΑΠΚ: αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, ΔΚ: δενδρική κύτταρα.

Πίνακας 5.5 Νοσήματα υπερευαισθησίας τύπου IV.		
Νόσος	Ειδικότητα των παθογενετικών T-κυττάρων / Μηχανισμοί ιστικής βλάβης	Κλινικοπαθολογικές εκδηλώσεις
Πολλαπλή σκλήρυνση	Πρωτεΐνες μυελίνης / Φλεγμονή από Th1, Th17 κυτταροκίνες Καταστροφή μυελίνης από ενεργοποιημένα ΜΦ	Απομυελίνωση στο ΚΝΣ αισθητικές και κινητικές διαταραχές
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Άγνωστα αρθρικά αντιγόνα / Φλεγμονή από Th1, Th17 κυτταροκίνες	Φλεγμονή της αρθρικής μεμβράνης και διάβρωση του χόνδρου και οστών στις αρθρώσεις
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I	Αντισώματα; Ανοσοσυμπλέγματα; Αντιγόνα Β-κυττάρων παγκρεατικών νησιδίων / Καταστροφή των νησιδίων από κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα	Διαταραχή μεταβολισμού γλυκόζης, αγγειακή νόσος
Φλεγμονώδεις νόσου του εντέρου (Νόσος Crohn)	Άγνωστη; Αυτοαντιγόνα; Μικρόβια εντέρου / Φλεγμονή από Th1, Th17 κυτταροκίνες	Φλεγμονή εντερικού τοιχώματος κοιλιακά άλγη, διάρροια αιμορραγία
Δερματίτιδα εξ επαφής	Τροποποιημένες πρωτεΐνες δέρματος Th1	Επιβραδυνόμενη αντίδραση υπερευαισθησίας δέρματος, εξάνθημα, έκζεμα
Ψωρίαση	Άγνωστα δερματικά αντιγόνα / Φλεγμονή από κυτταροκίνες Th1, Th17	Δερματικές ψωριασικές πλάκες
Χρόνιες λοιμώξεις (Φυματίωση)	Μικροβιακές πρωτεΐνες Th1, Th17 κυτταροκίνες	Χρόνια κοκκιωματώδης φλεγμονή
Σαρκοειδωση	Άγνωστο αντιγόνο / Φλεγμονή από κυτταροκίνες Th1, Th17	Κοκκιώματα σε διάφορα όργανα
Ιογενής ηπατίτιδα (HBV, HCV)	Ιικές πρωτεΐνες	Ηπατοκυτταρικός θάνατος από κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα, ηπατική δυσλειτουργία, ίνωση
Νοσήματα από υπεραντιγόνα (τοξικά σύνδρομα)	Πολυκλωνικά μικροβιακά υπεραντιγόνα / ενεργοποίηση πολλών T-κυττάρων	Πυρετός, shock από συστηματική φλεγμονή και έκλυση κυτταροκινών

λοιμώξεις, όπως η φυματίωση, η λέπρα, η λείσμανίαση, η λιστερίωση, διάφορες μυκητιάσεις, όπως η βλαστομύκωση, και ελμινθιάσεις, όπως η σχιστοσωμίαση.

Η αντίδραση τύπου IV ενέχεται επίσης στην ανάπτυξη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη. Τα νησίδια του Langerhans στο πάγκρεας διηθούνται από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Από ποντίκια που εμφανίζουν αυτόματα διαβήτη επιτεύχθηκε μέσω CD4+ T-λεμφοκυττάρων μεταφορά νόσου σε υγιή ποντίκια. Στην τελική βλάβη συμμετέχουν και CD8+ T-λεμφοκύτταρα. Στο πειραματικό πρότυπο των μη παχύσαρκων ποντικών (NOD mice) αυτοαντιδρώντα T-λεμ-

φοκύτταρα βρέθηκε ότι κατευθύνονται έναντι διαφόρων πρωτεϊνών των νησιδίων του παγκρέατος, συμπεριλαμβανομένης της ίδιας της ινσουλίνης, αλλά και έναντι του ενζύμου αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος.

Άλλο νόσημα της κατηγορίας αυτής είναι η αλλεργική πειραματική εγκεφαλομυελίτιδα, το πειραματικό πρότυπο της πολλαπλής σκλήρυνσης, αλλά και τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, και ειδικά η νόσος του Crohn. Επίσης, χαρακτηριστικό παράδειγμα νοσήματος στο οποίο κυριαρχεί η επιβραδυνόμενη αντίδραση αποτελεί η ρευματοειδής αρθρίτιδα.

Πίνακας 5.6 Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και κλινικά σύνδρομα.

Αυτοάνοσο νόσημα	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας			
	Τύπου I	Τύπου II	Τύπου III	Τύπου IV
Σακχαρώδης Διαβήτης I		•		•
Απόρριψη μοσχεύματος		•		•
Κακοήθης αναιμία		•		•
ΣΕΛ		•	•	
ΡΑ			•	•
Σ. Churg-Strauss	•		•	•
Πνευμονίτιδες από υπερευαισθησία			•	•

Τα νοσήματα που εξελίσσονται μέσω αντίδρασης τύπου IV παρουσιάζονται στον πίνακα 5.5. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα η φάση αναγνώρισης λαμβάνει χώρα στα δευτερογενή λεμφοζιδιακά όργανα (περιφερικοί λεμφαδένες) και είναι θεμελιώδης στην επαγωγή αλλά και συντήρηση της νόσου. Στην εγκατεστημένη νόσο η φάση αναγνώρισης μπορεί να λαμβάνει χώρα και σε τεταρτογενείς λεμφοζιδιακές δομές (αυτοτελείς οργανωμένες λεμφοζιδιακές δομές de novo εκπαίδευσης περιφερικών λεμφοκυττάρων) εντός του ρευματικού υμένα, ώστε να επιτυγχάνεται η *in situ* στρατολόγηση νέων λεμφοκυτταρικών πληθυσμών, συμβάλλοντας όχι μόνο στη συντήρηση αλλά και την ωρίμανση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της νόσου.

Θα πρέπει να τονισθεί ότι η διερεύνηση και η αποσαφήνιση των ανοσιακών μηχανισμών στα διάφορα νοσήματα, και κυρίως στα αυτοάνοσα, έχει διευρύνει τα τελευταία χρόνια όχι μόνο τις γνώσεις, αλλά και τις θεραπευτικές προοπτικές στα νοσήματα αυτά.

Πολλά αυτοάνοσα νοσήματα εμπλέκουν περισσότερες από μία αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα παθοφυσιολογικά τους μοντέλα, οι οποίες είτε εξελίσσονται παράλληλα, ερμηνεύοντας διαφορετικές εκδηλώσεις της νόσου (ΡΑ), είτε εξελίσσονται ετεροχρονισμένα, μορφοποιώντας σταδιακά το παθοφυσιολογικό μοντέλο νοσημάτων (αγγειίτιδες) (Πίν. 5.6). Η ακριβής

γνώση των τύπων υπερευαισθησίας που εμπλέκονται σε εκδηλώσεις των αυτοάνοσων νοσημάτων αποτελεί ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο στην κατανόηση της φύσης των νοσημάτων αυτών, στην αναζήτηση βιοδεικτών για την παρακολούθησή τους και στην επιλογή παθοφυσιολογικά τεκμηριωμένης θεραπευτικής στρατηγικής, ειδικά για τις νεότερες βιολογικές θεραπείες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ισχυρή ένδειξη για εξάλειψη Β-λεμφοκυττάρων με μονοκλωνικό αντι-CD20* αντίσωμα στην οροθετική για ρευματοειδείς παράγοντες (RFs) ή αντικιτρουλλινικά αντισώματα (ACPAs) ρευματοειδή αρθρίτιδα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. 5th ed. Elsevier, 2016.
- Bagnato G, Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2015; 24(135): 102-14.
- Marinkovic T, Marinkovic D. Biological mechanisms of ectopic lymphoid structure formation and their pathophysiological significance. *Int Rev Immunol* 2020; Jul 7: 1-13.
- Ward PA, Fattahi F, Bosman M. New Insights into Molecular Mechanisms of Immune Complex-Induced Injury in Lung. *Front Immunol* 2016 Mar 9; 7: 86.
- Γαρυφαλλος Α. Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας. Στο: Μπούρα Π, και συν. *Κλινική Ανοσολογία*. 3η έκδ. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2015.
- Σαραντόπουλος Α. Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας. *Ανοσία* 2018; 14(2): 26-9.