

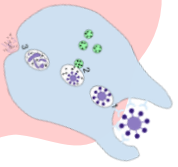
พยาธิวิทยาทั่วไป 2

รศ.พญ.ดวงพร นะคาพันธ์ชัย



พยาธิวิทยาภูมิคุ้มกัน Immunopathology

รศ.พญ.ดวงพร นะคาพันธุ์ชัย



เนื้อหา

- ▶ ความหมายของ “พยาธิวิทยาภูมิคุ้มกัน”
- ▶ ลักษณะทั่วไปของระบบภูมิคุ้มกัน
- ▶ การตอบสนองในระบบภูมิคุ้มกัน
- ▶ การตอบสนองที่ผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน
 - ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity)
 - ภาวะแพ้ภูมิตนเอง (Autoimmunity)
 - ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Immunodeficiency)

“พยาธิวิทยาภูมิคุ้มกัน”

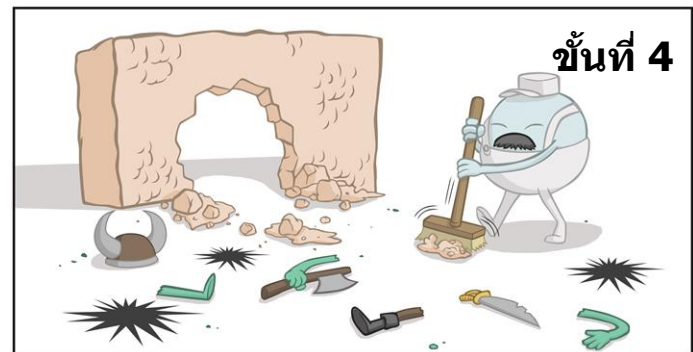
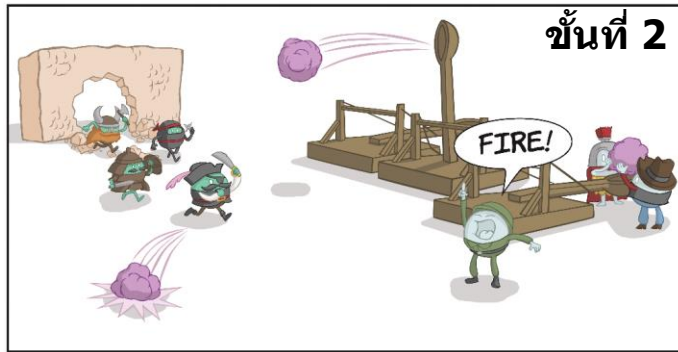
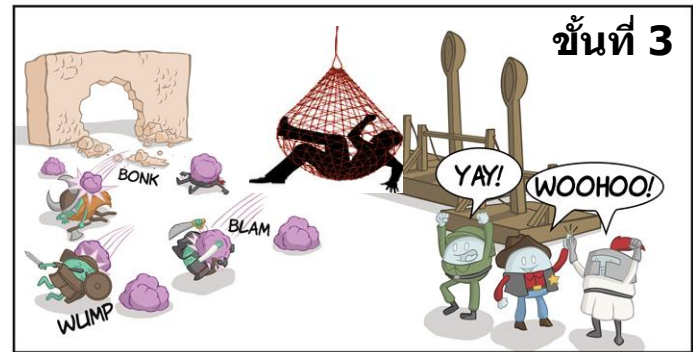
▶ “ภูมิคุ้มกัน”

เป็นกระบวนการทำงานของร่างกาย ที่มีขึ้นเพื่อป้องกันอันตรายอันเนื่องมาจากสิ่งแปลกปลอมหรือสิ่งก่อโรคเข้าสู่ร่างกาย เพื่อให้สามารถดำรงชีวิตอย่างปกติได้

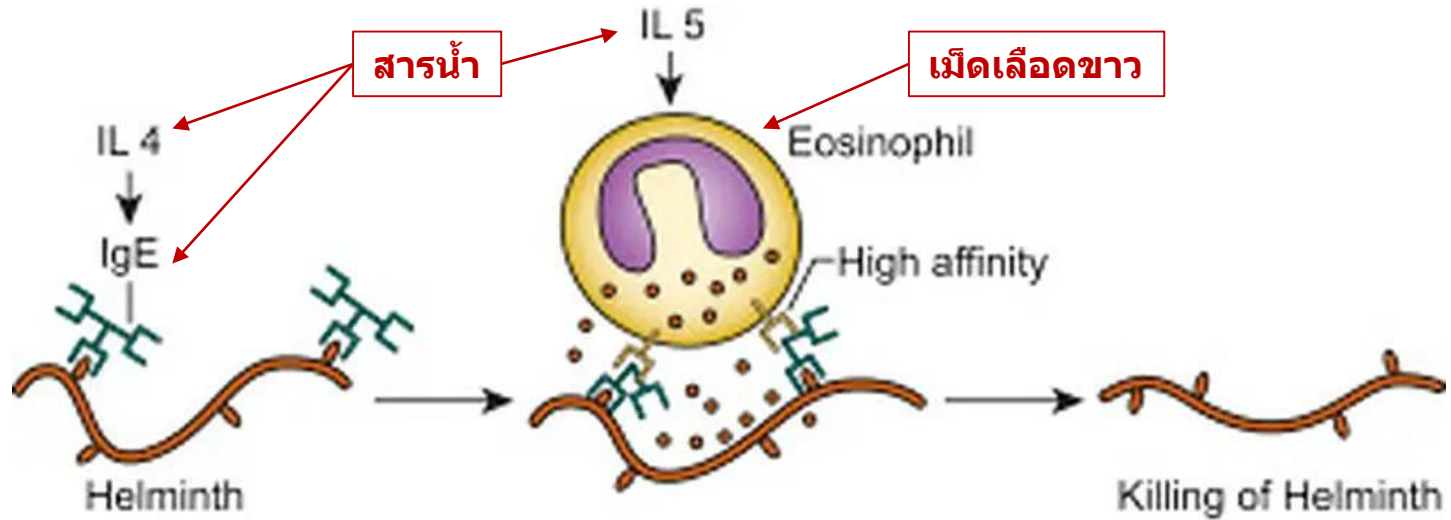
▶ “พยาธิวิทยาภูมิคุ้มกัน”

การตอบสนองที่ผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

กลไกการกำจัดสิ่งแปลกปลอมของร่างกาย



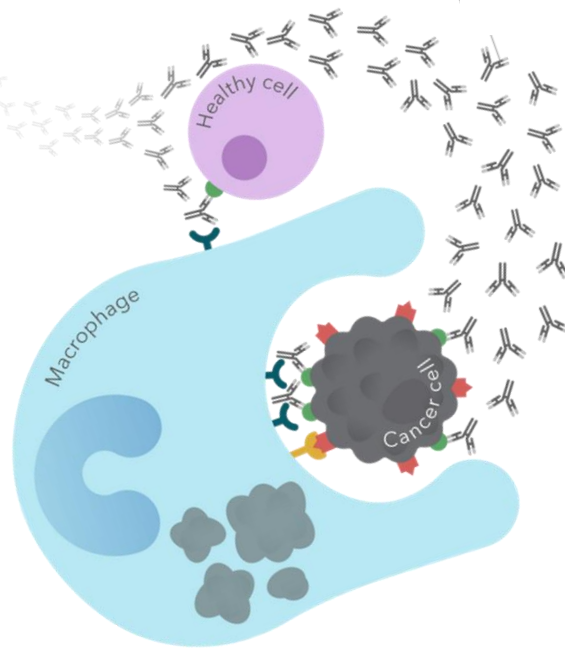
องค์ประกอบของระบบภูมิคุ้มกัน



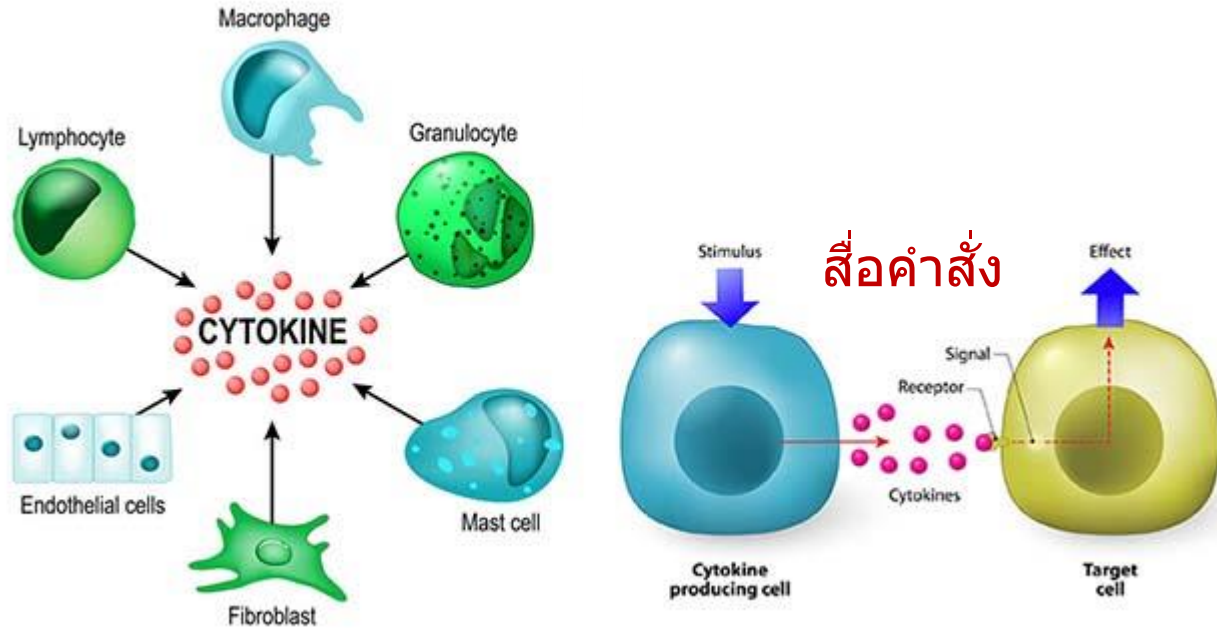
เม็ดเลือดขาว

1 เซลล์สร้างสารน้ำและแอนติบอดี

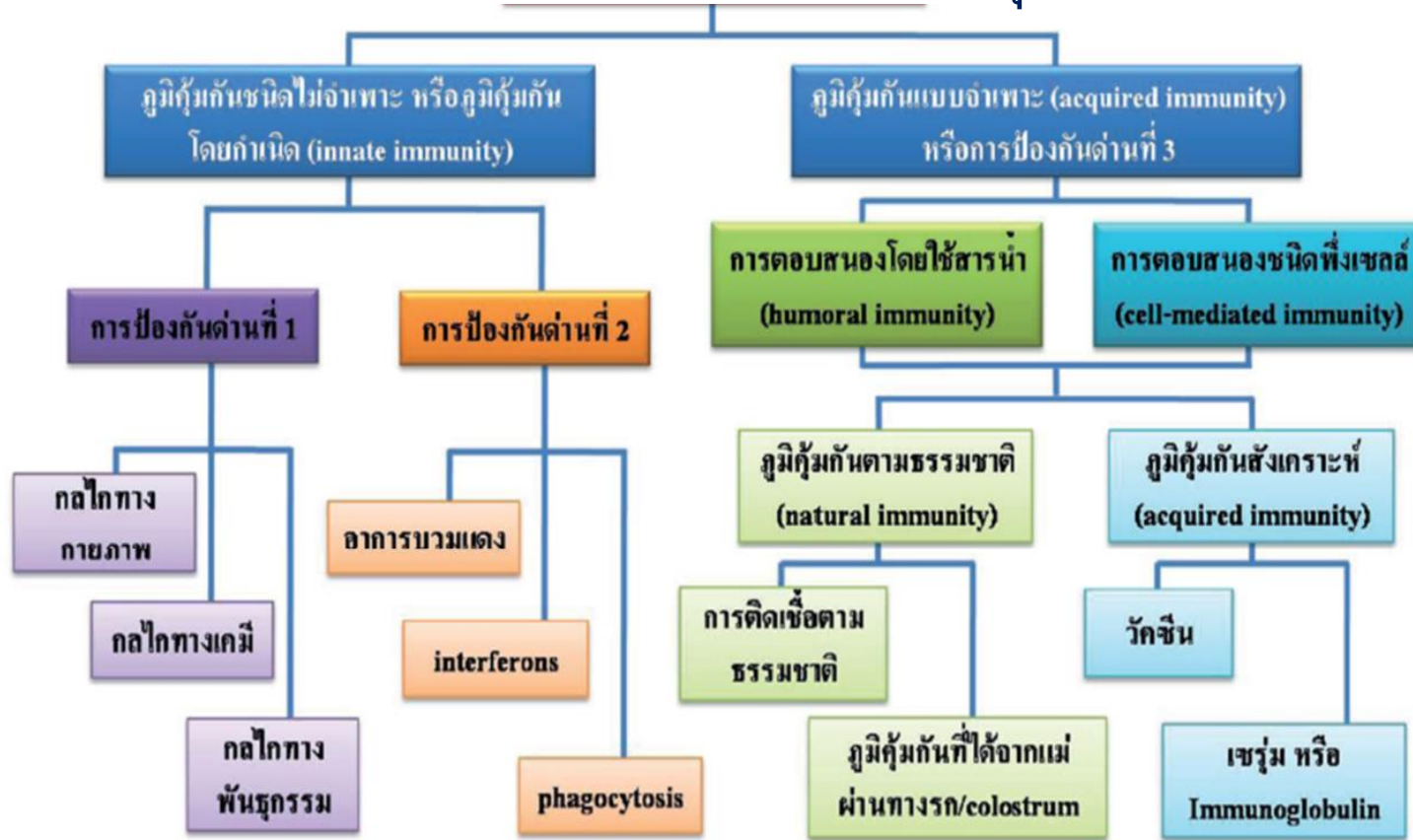
2 เซลล์ทำลายและกินสิ่งแปลกปลอม



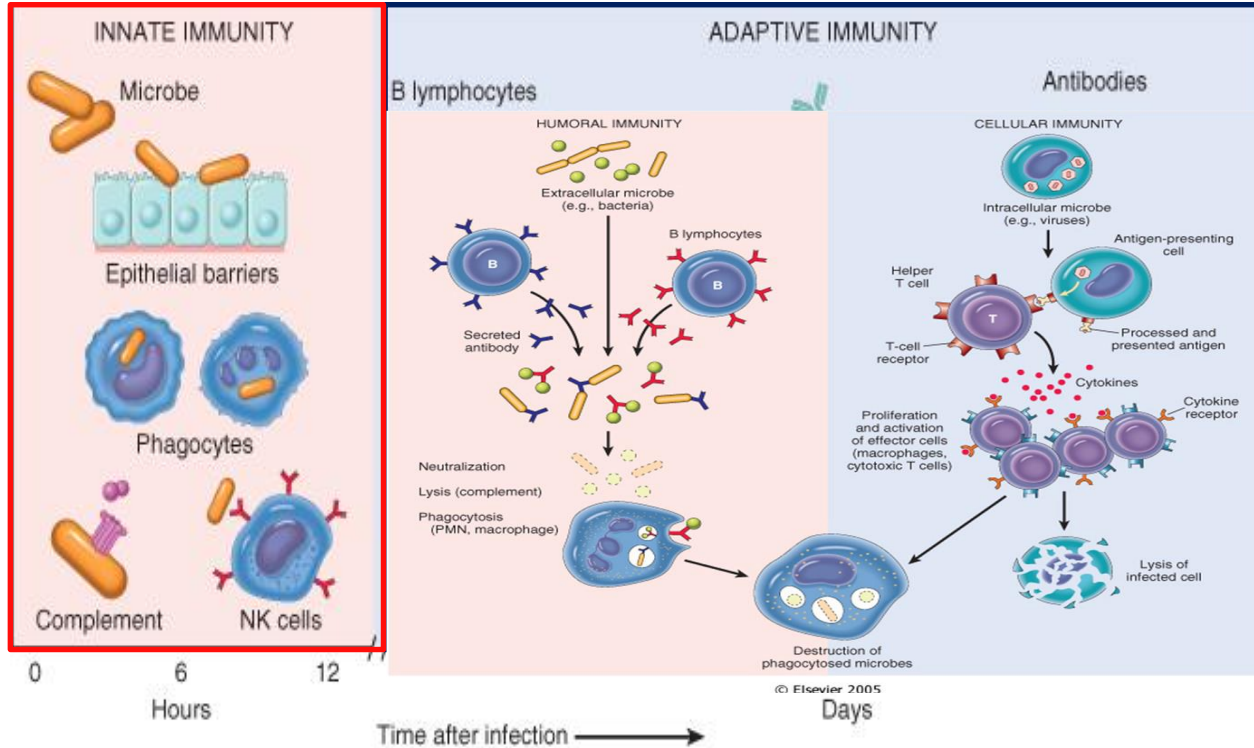
สารนำสื่อสาร



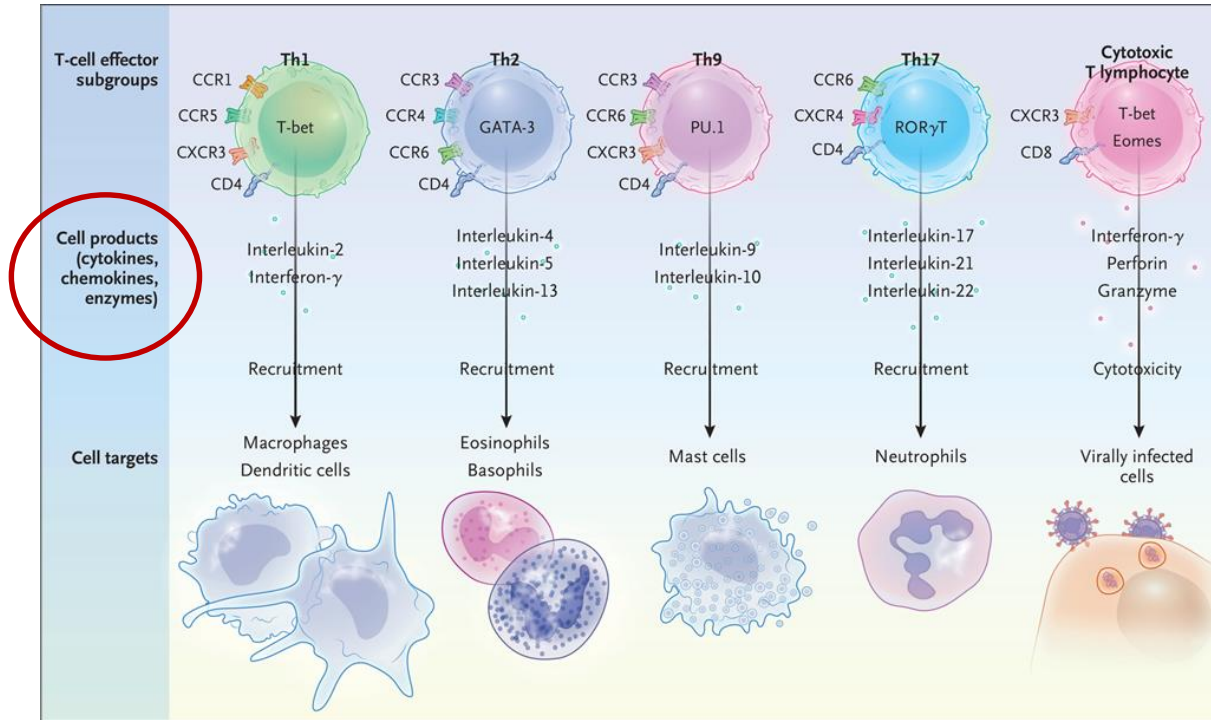
ลักษณะทั่วไปของการคุ้มกัน



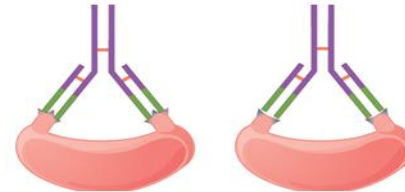
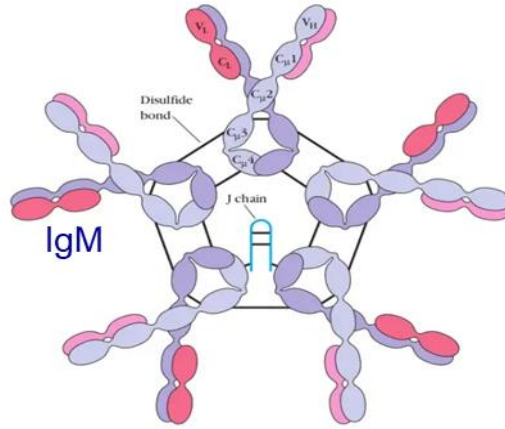
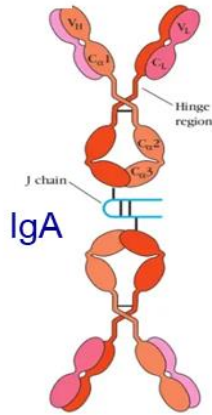
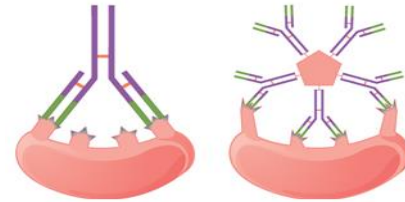
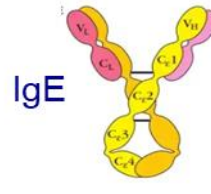
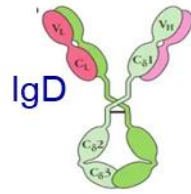
ประเภทของระบบภูมิคุ้มกัน



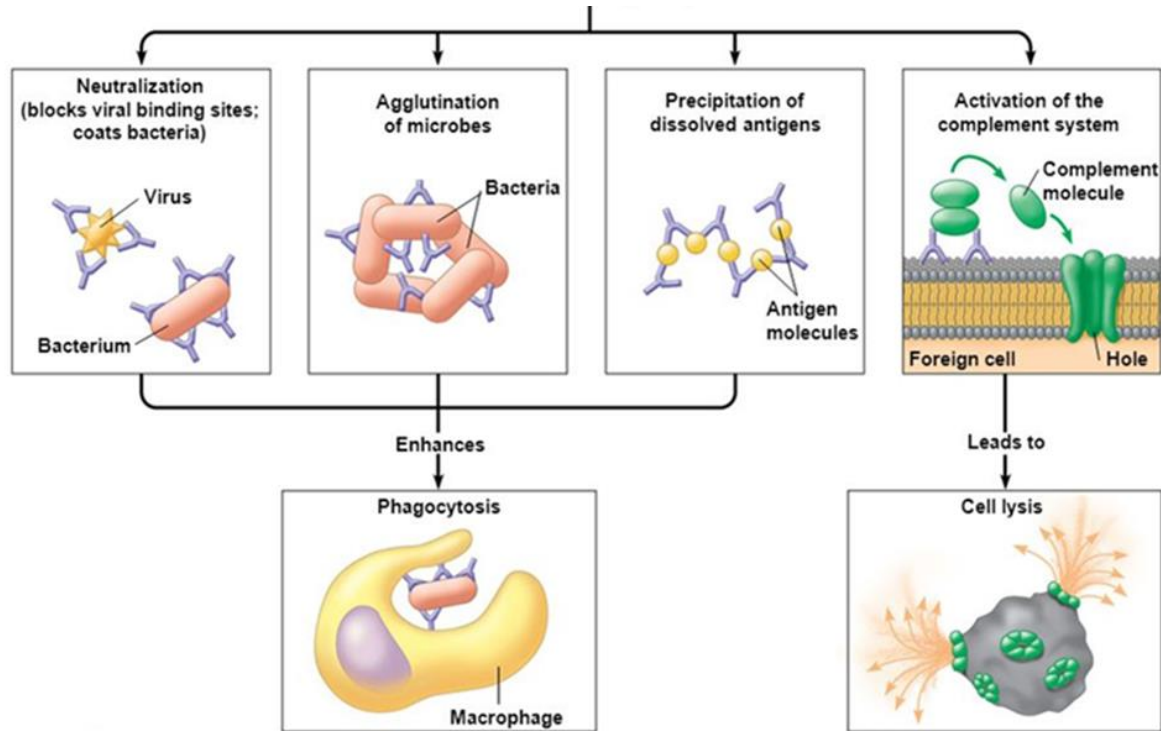
ชนิดของสารสื่อคำสั่ง



สารน้ำต่อต้านหรือแอนติบอดี



หน้าที่ของแอนติบอดี



หน้าที่ตามชนิดแอนติบอดี



Functional activity	IgD	IgE	IgM	IgA	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Neutralization	---	---	+	++	++	++	++	++
Opsonization	---	---	+	+	+++	---	++	+
Sensitization for killing by NK cells	---	---	---	---	++	---	++	---
Sensitization of mast cells	---	+++	---	---	+	---	+	---
Activates complement system	---	---	+++	+	++	+	+++	---

---	Does not apply
+	Applies
++	Strongly applies
+++	Heavily applies

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

1. ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity)
2. ภาวะแพ้ภูมิตนเอง (Autoimmunity)
3. ภาวะพร่องทางภูมิคุ้มกัน (Immunodeficiency)



ภาวะภูมิไวเกิน

Hypersensitivity

“ภาวะภูมิไวเกิน(โรคภูมิแพ้)”

- ▶ ภาวะที่ร่างกายตอบสนองทางภูมิคุ้มกันมากเกินไปต่อสิ่งแปลกปลอม
- ▶ ภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นมากเกินไปทำลายเนื้อเยื่อของตัวเองทำให้เกิดโรคขึ้น

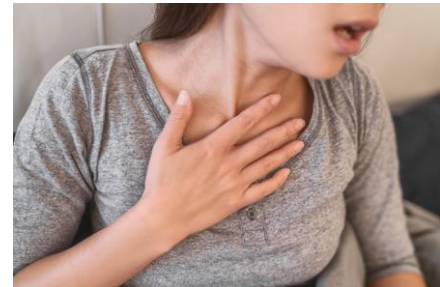
ชนิดของภาวะภูมิแพ้

Type I	Type II	Type III	Type IV
IgE-mediated	IgG & IgM-mediated	IgG & IgM-mediated	T cell-mediated
Anaphylactic reaction	Cytotoxic reaction	Immune complex reaction	Delayed hypersensitivity reaction

Type I hypersensitivity

- ▶ Immediate or Anaphylactic Hypersensitivity
- ▶ เป็นการเกิดเฉพะาที่หรือเกิดทั่วร่างกายได้แบบเฉียบพลัน (เป็นนาที) หลังได้รับ antigen ที่เคยได้รับมาก่อน
- ▶ กรณีที่รุนแรง จะเกิดทั่วร่างกายเรียกว่า anaphylactic syndrome ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดทั้งทางเดินหายใจและเสียชีวิตได้
- ▶ ตัวอย่างโรค:
 - ▶ Allergic rhinitis, Drug sensitivity, Anaphylactic reaction

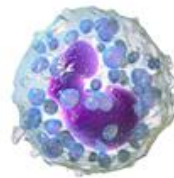
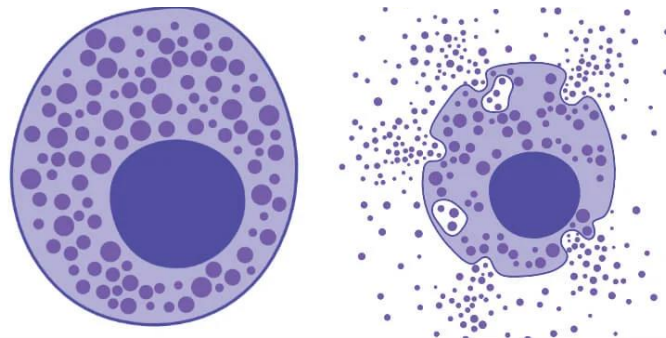
Example of the disease of Type I



พยาธิกำเนิดของ Type I

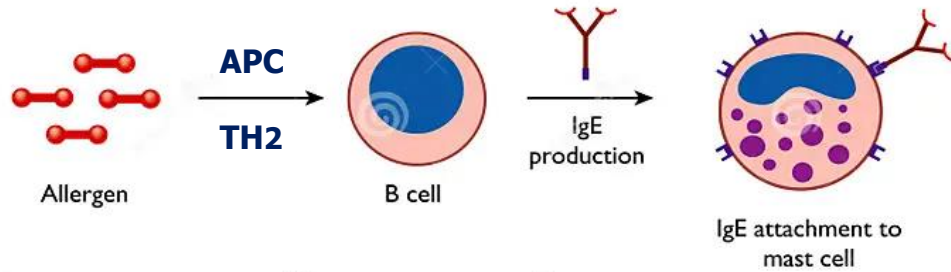
- ▶ ภาวะภูมิคุ้มกันไวเกินแบบนี้ มี IgE เป็นกลไกหลัก
- ▶ สารก่อภูมิแพ้ → dendritic cell → กระตุ้น TH 2 ให้สร้าง cytokine พร้อมกับส่งสัญญาณไปยัง B cell ให้เจริญเติบโตเพื่อหลั่ง IgE

Mast cells & mediators

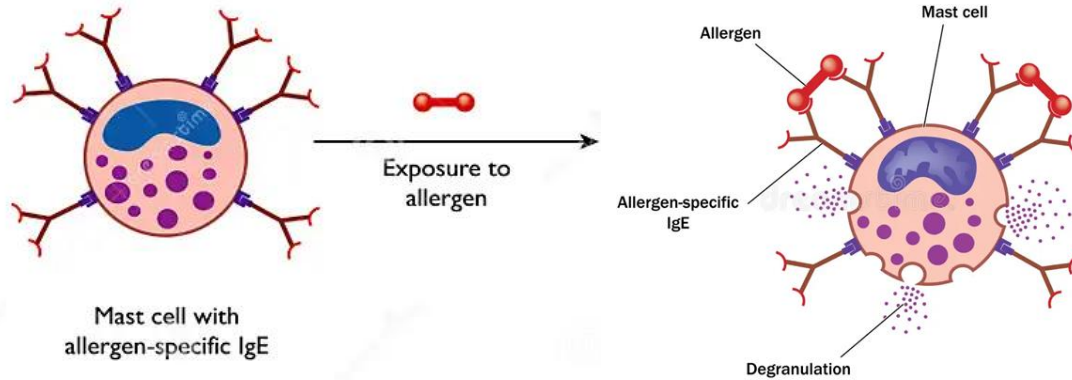


Basophil

กลไกของการเกิด Type I



First exposure to allergen

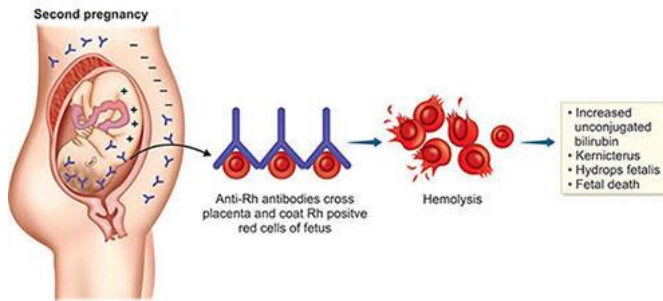


Second exposure to allergen

Type II hypersensitivity

- ▶ Cytotoxic Hypersensitivity
- ▶ เกิดจาก IgG และ IgM antibodies จับกับ antigen บนผิวเซลล์หรือเนื้อเยื่อโดยตรง ซึ่งจะกระตุ้นผ่านระบบ complement ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ ① ② ③
- ▶ ตัวอย่างโรค:
 - ▶ Hemolytic disease of the newborn, Transfusion reactions, Autoimmune hemolytic anemia, ITP
 - ▶ Graves' disease
 - ▶ Pemphigus vulgaris

ตัวอย่าง Type II hypersensitivity



Hemolytic disease of the newborn

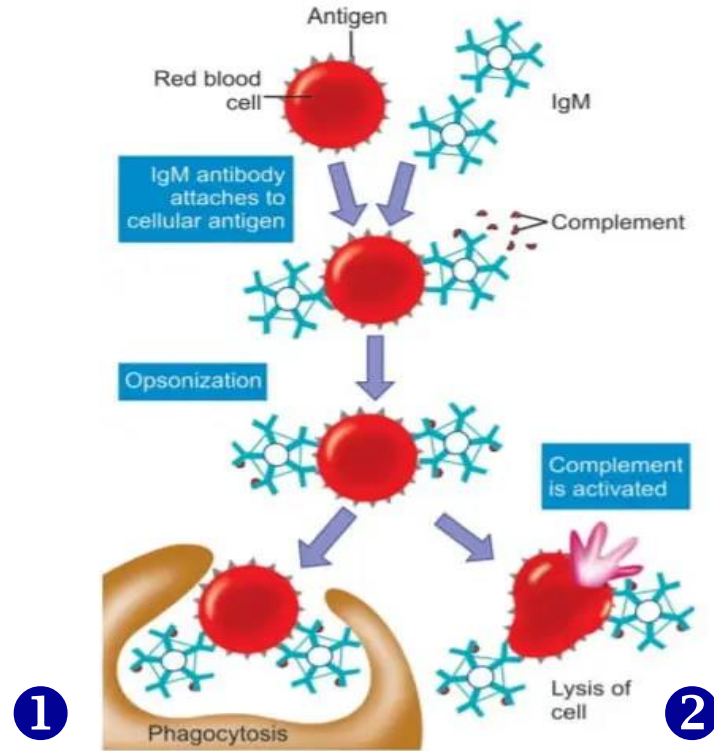


Graves' disease

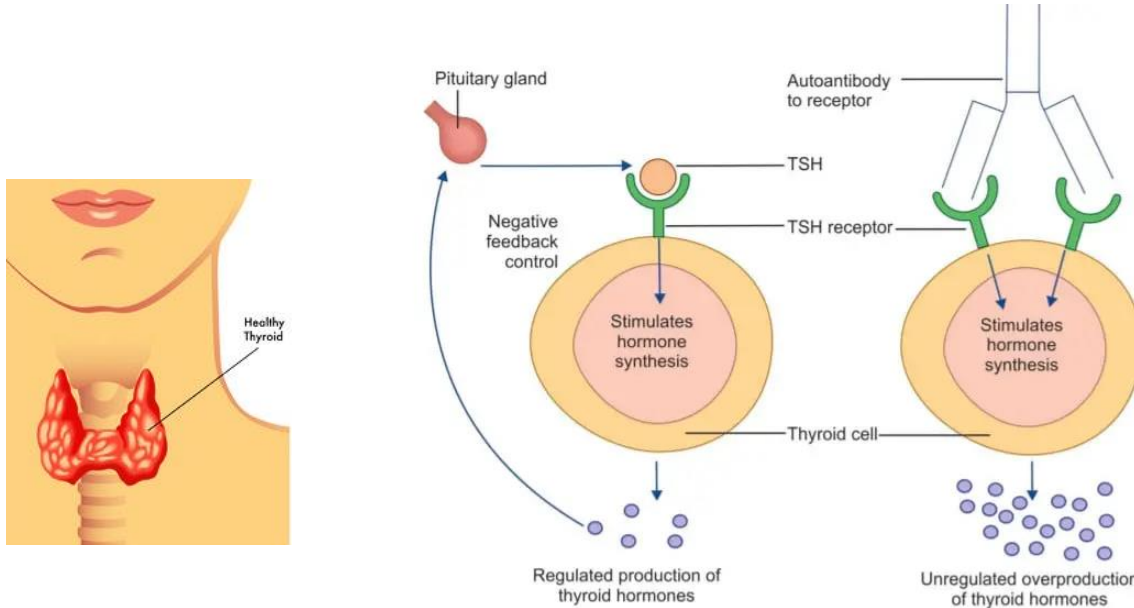


Pemphigus vulgaris

กลไกของการเกิด Type II



กลไกของการเกิด Type II



Stimulating autoantibodies (Graves' disease). In Graves' disease, binding of autoantibodies to the receptors by thyroid-stimulating hormone (TSH) induces unregulated activation of the thyroid, leading to overproduction of the thyroid hormones (purple dots).

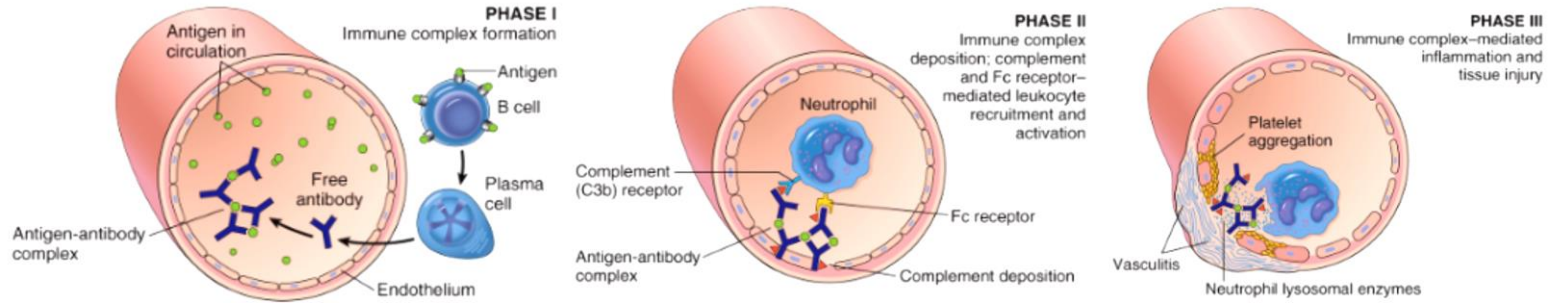
Type III hypersensitivity

- ▶ Immune Complex Hypersensitivity
- ▶ IgM IgG และ IgA จับกับ circulating antigen เกิดเป็น antigen-antibody complex ในกระแสเลือด
- ▶ จากนั้นไปยึดเกาะที่เนื้อเยื่อต่างๆ เช่น renal glomeruli, skin venules, choroids plexus, ปอด และ synovium ทำให้เกิดการอักเสบ
- ▶ ตัวอย่างโรค:
 - systemic lupus erythematosus (SLE)
 - rheumatoid arthritis

ตัวอย่าง Type III



กลไกของการเกิด Type III



Type IV hypersensitivity

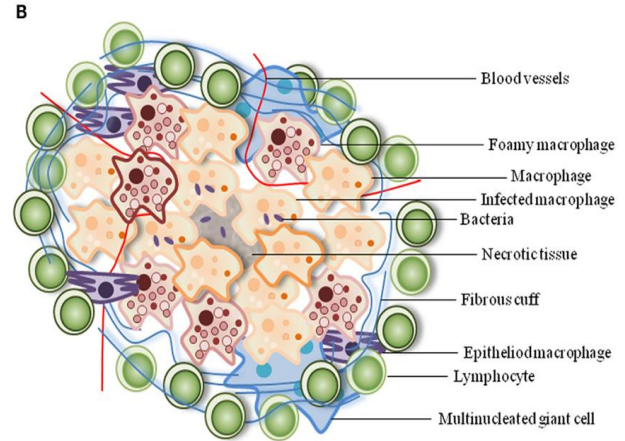
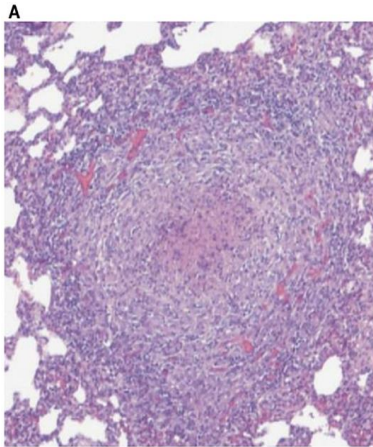
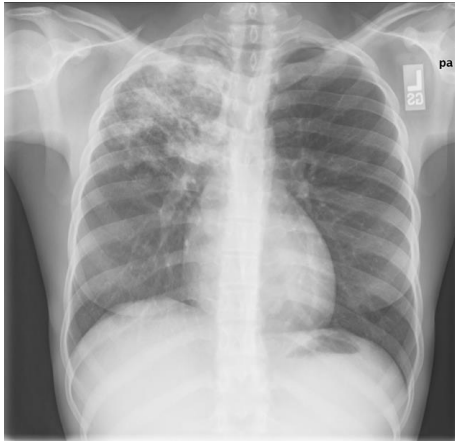
- ▶ Delayed Hypersensitivity
- ▶ เป็นการตอบสนองของเนื้อเยื่อโดย lymphocyte และ macrophage ต่อ antigen ที่ฉีดเข้าร่างกายแล้ว 24-48 ชั่วโมง
- ▶ ตัวอย่างโรค:
 - ▶ Contact dermatitis to poison ivy and metals
 - ▶ Chronic inflammatory diseases like TB

ตัวอย่าง Type IV



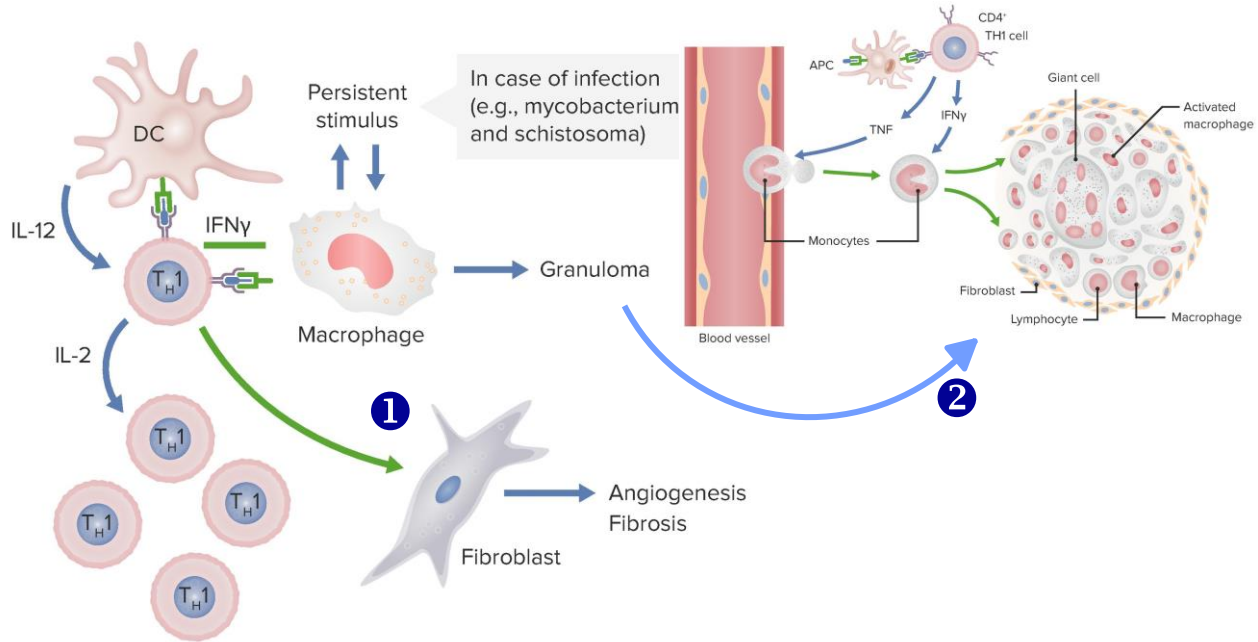
Clinical and patch test appearances of contact
Hypersensitivity /Type IV DTH

ตัวอย่าง Type IV



In human pulmonary TB, the granuloma formation/Type IV DTH

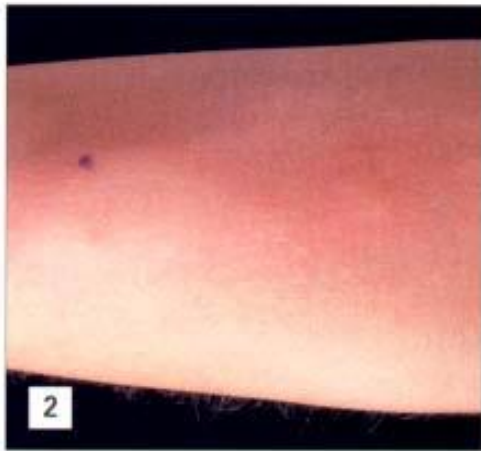
กลไกของการเกิด Type IV



ตัวอย่างเปรียบเทียบ Skin Reactions



Type I Immediate



Type III Immune Complex



Type IV DTH

สรุปชนิดและปฏิกิริยาโรคภูมิแพ้

<u>Type of hyper-sensitivity</u>	<u>Pathogenic immune response</u>	<u>Mechanism of tissue injury</u>
Immediate hyper-sensitivity (Type I)	IgE antibody, mast cells	Mast cell mediators
Antibody mediated (Type II)	IgM and IgG antibodies against cell and matrix antigens	<ul style="list-style-type: none">•Phagocytosis•Complement•Interference with cell functions
Immune complex mediated (Type III)	Complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies	Complement and Fc receptor mediated inflammation
T cell mediated (Type IV)	CD4 and CD8 T cells	<ul style="list-style-type: none">•Cytokine-mediated inflammation•Killing by CTLs

สรุปชนิดและระยะเวลาของโรคภูมิแพ้

ชนิด	อาการทางคลินิก	Timing of reaction
Type I (IgE-mediated)	Urticaria, angioedema, bronchospasm, pruritus, vomiting, diarrhea, anaphylaxis	Minutes to hours
Type II (cytotoxic)	Hemolytic anemia, neutropenia, thrombocytopenia	Variable
Type III (immune complex)	Serum sickness, fever, rash, arthralgias, lymphadenopathy, urticaria, glomerulonephritis, vasculitis	1 to 3 weeks after drug exposure
Type IV (delayed, cell-mediated)	Allergic contact dermatitis, maculopapular drug rash	2 to 7 days



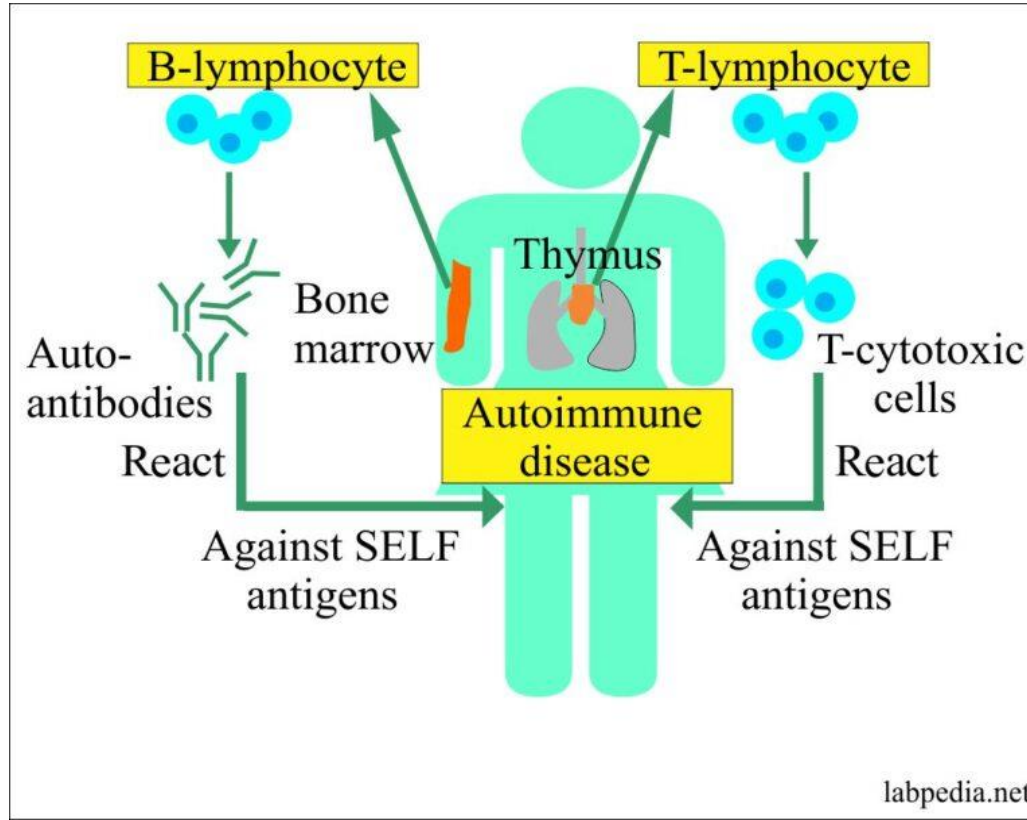
2

ภาวะแพ้ภูมิตนเอง (Autoimmunity)

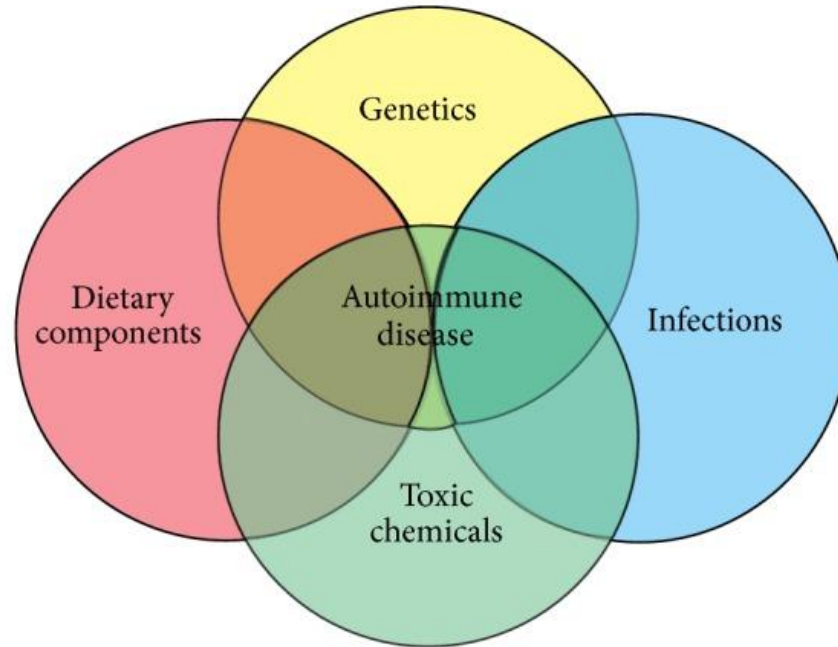
โรคแพ้ภูมิตนเอง

- ▶ Autoimmune diseases (ADs)
- ▶ หมายถึง ภาวะภูมิคุ้มกันต่อต้านเซลล์ตัวเอง เกิดจากความบกพร่องในการควบคุมจำนวนของ autoantibodies หรือความผิดปกติของ cell-cell recognition
- ▶ ตัวอย่างโรค:
 - systemic lupus erythematosus (SLE)
 - rheumatoid arthritis

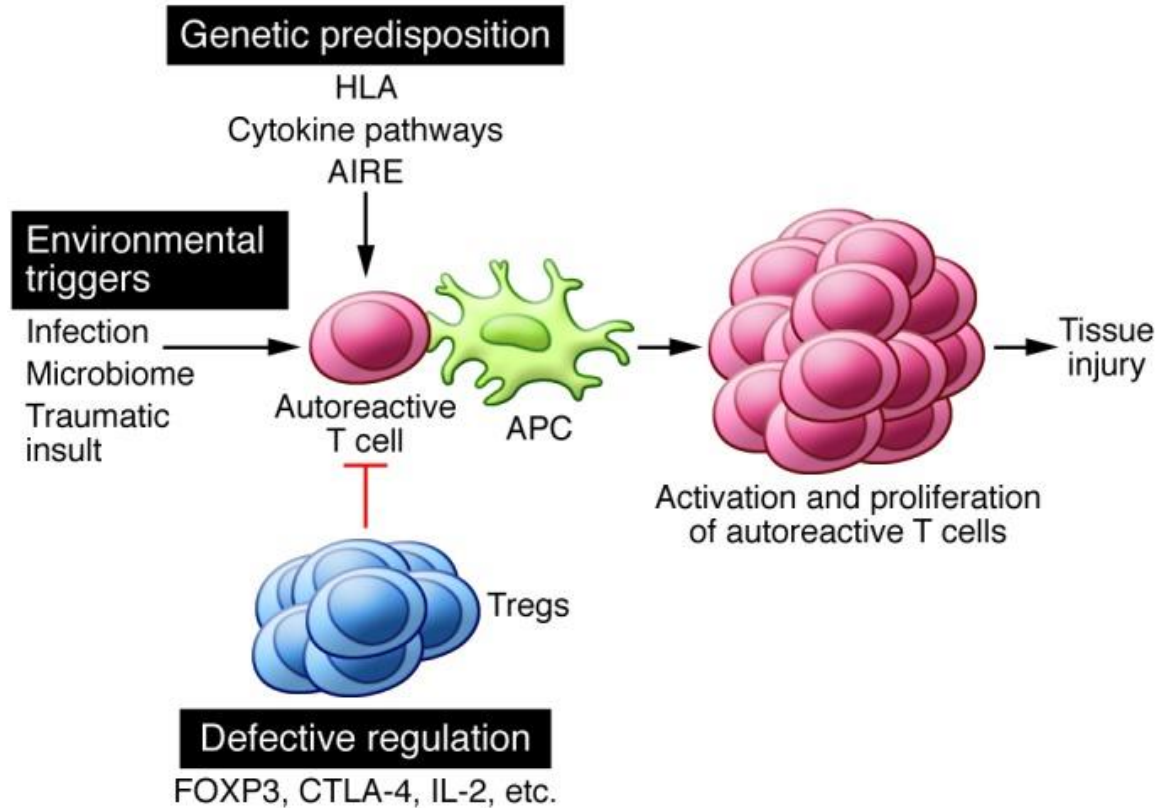
“Autoimmunity”



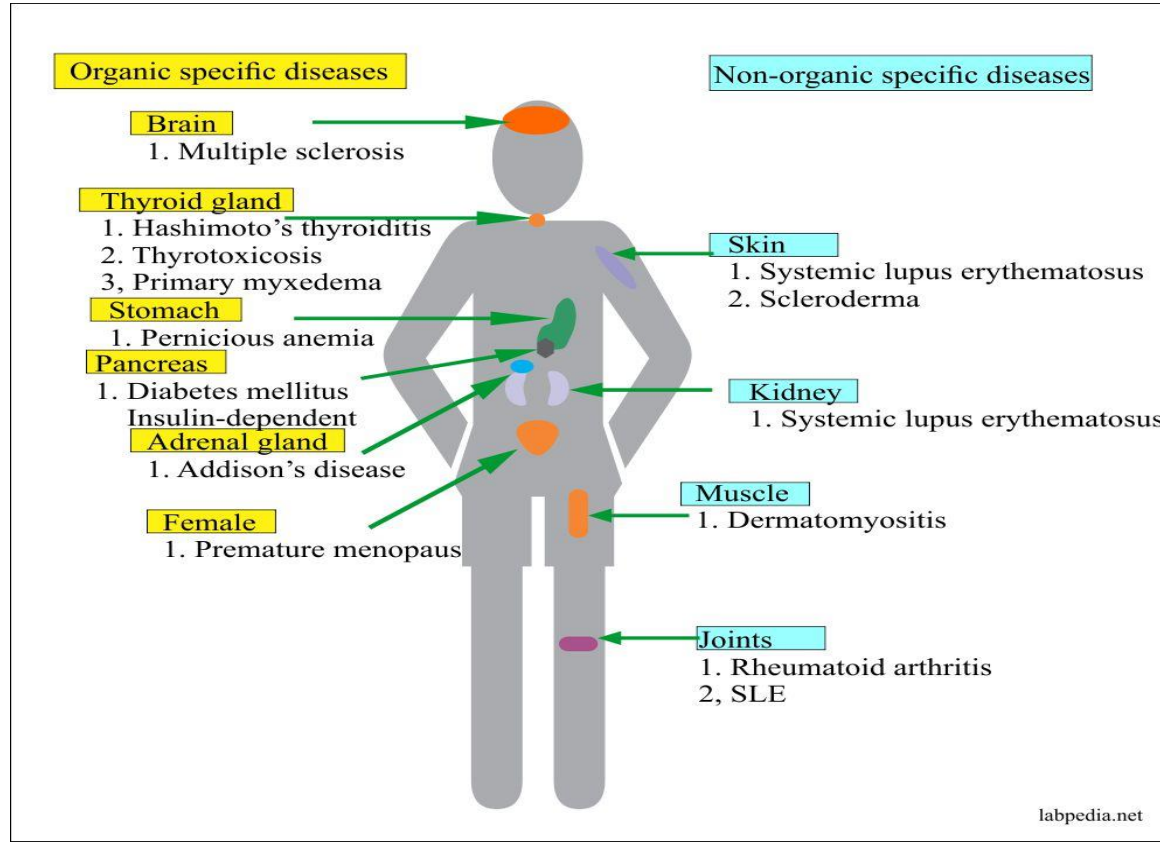
Triggering factors for autoimmune diseases



Autoimmune mechanism



Spectrum of autoimmune diseases



Systemic lupus erythematosus (SLE)

- ▶ เป็นโรคเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับหลายอวัยวะ เช่น ไต, ข้อ และ ผิวหนัง
- ▶ โดย B – cell ถูกกระตุ้นให้สร้าง autoantibody มากเกินไป โดยเฉพาะต่อ DNA
- ▶ และ immune complex ในกระแสเลือดจะยึดเกาะได้ในเกือบทุกอวัยวะแล้วกระตุ้นให้เกิดการอักเสบเฉียบพลัน

Systemic lupus erythematosus (SLE)

- ▶ เป็นโรคเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับหลายอวัยวะ เช่น ไต, ข้อ และ ผิวหนัง
- ▶ autoantibodies เกี่ยวข้องกับ self – antigen หลากหลาย เช่น
 1. โปรตีนในพลาสมา (complement component และ clotting factors)
 2. antigen บนผิวเซลล์ของ lymphocyte neutrophil เกร็ดเลือด และ เม็ดเลือดแดง
 3. ไซโตพลาสซึม เช่น microfilament , microtubule , lysosome , ribosome และ RNA
 4. nuclear DNA , ribonucleoprotein และ histones

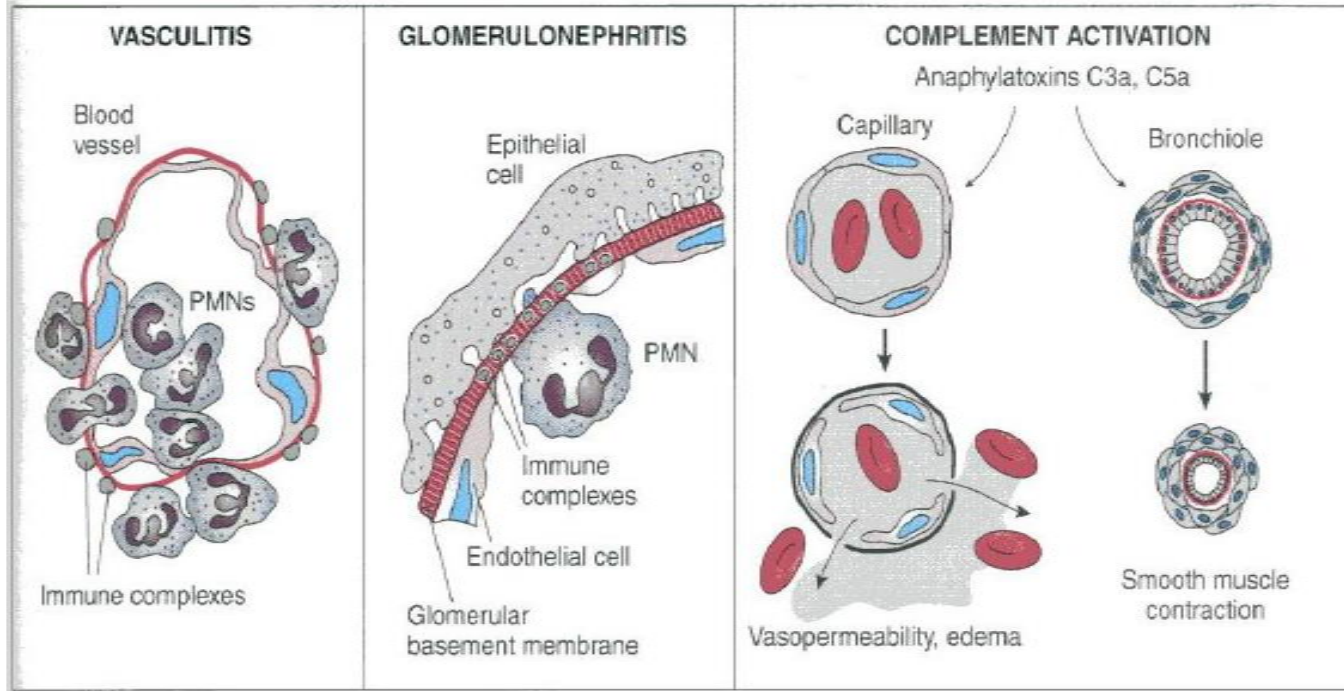
พยาธิกำเนิดของโรคSLE

1. B lymphocyte สร้าง IgM IgG และ IgA antibodies ต่อต้านกับตัวเอง(autoantibodies) เช่น
 - โปรตีนในพลาสมา (complement component และ clotting factors)
 - antigen บนผิว lymphocyte neutrophil เกร็ดเลือด และเม็ดเลือดแดง
 - ไซโตพลาสซึม เช่น microfilament , microtubule , lysosome , ribosome และ RNA
 - nuclear DNA , ribonucleoprotein และ histones
2. เกิดการจับกลุ่มเป็นสารประกอบภูมิคุ้มกัน (antigen – antibody complex) ลอยในกระแสเลือด

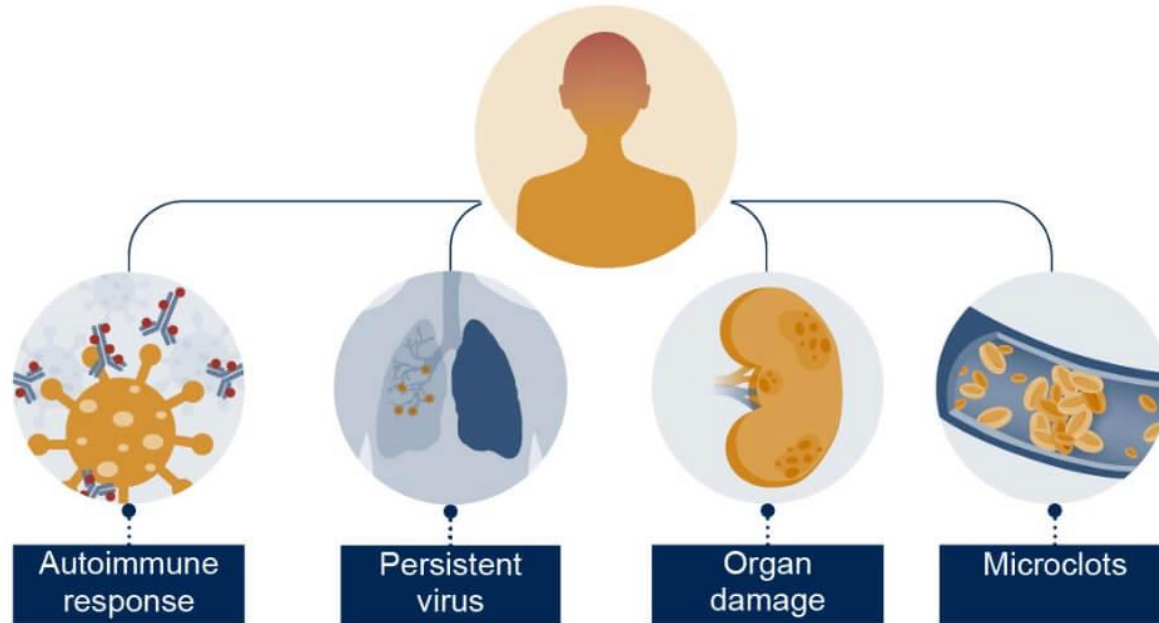
พยาธิกำเนิดของโรคSLE

3. สารประกอบภูมิคุ้มกันจะไปยึดเกาะที่เนื้อเยื่อต่างๆ เช่น
 - renal glomeruli,
 - skin venules,
 - choroidsplexus,
 - ปอด และ
 - synovium
4. ทำให้เกิดการบาดเจ็บในลักษณะต่างๆ เช่น
 - vasculitis ,
 - synovitis และ
 - glomerulonephritis (กรวยไตอักเสบ)

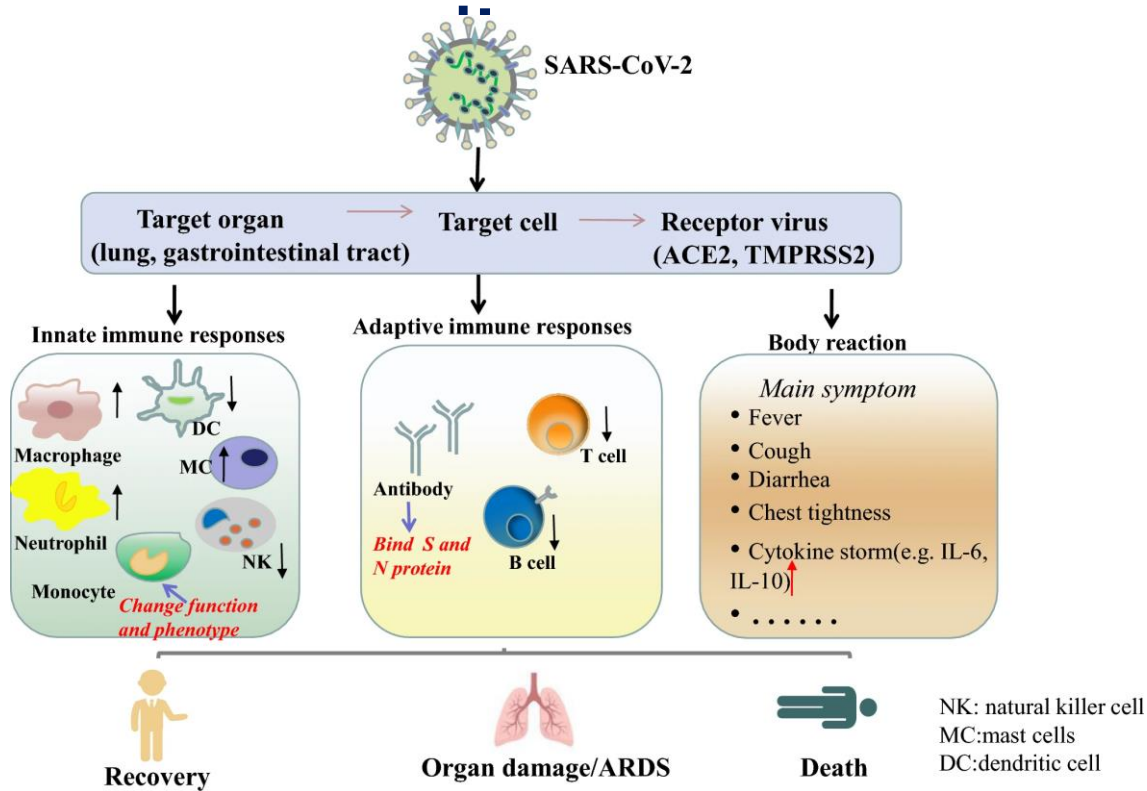
พยาธิกำเนิดของโรคSLE



COVID-19 infection



COVID-19 infection



Long COVID Syndrome by autoimmune



Mental Health

- Anxiety
- Depression
- Sleep problems
- Substance abuse



Respiratory System

- Cough
- Low blood oxygen
- Shortness of breath



Kidney

- Acute kidney injury
- Chronic kidney disease



Gastrointestinal

- Diarrhea
- Acid reflux
- Constipation



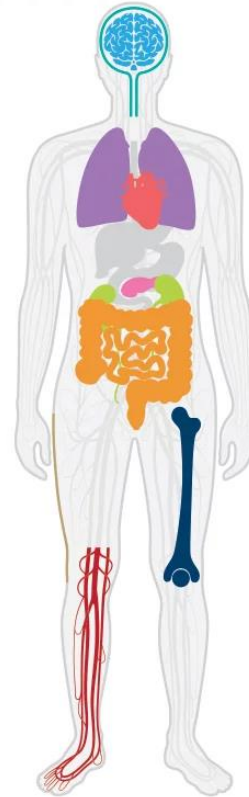
Skin Disorders

- Rash
- Hair loss



Blood Disorders

- Anemia
- Blood clots



Nervous System

- Stroke
- Headaches
- Memory problems
- Loss of smell and taste



Cardiovascular

- Arrhythmia
- Palpitations
- Heart failure
- Acute coronary disease



Metabolic/Endocrine

- Obesity
- Diabetes
- High cholesterol



Musculoskeletal

- Joint pain
- Muscle weakness



General

- Fatigue
- Malaise
- Mitochondrial dysfunction

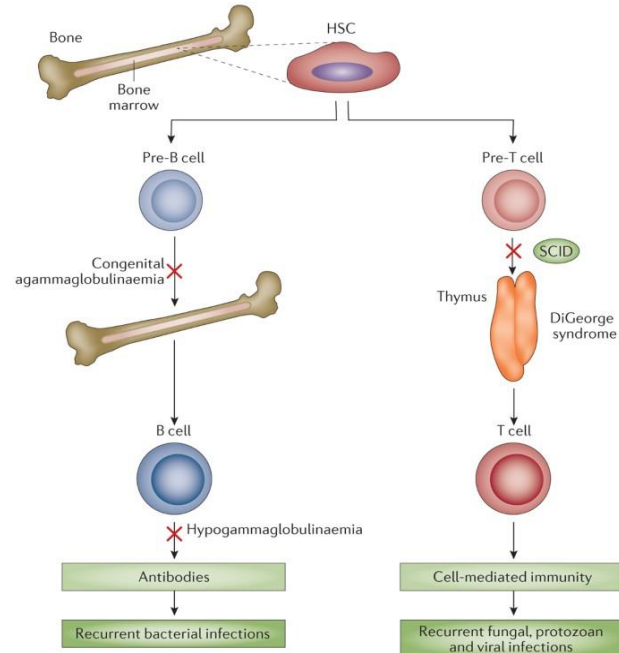


ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Immunodeficiency)

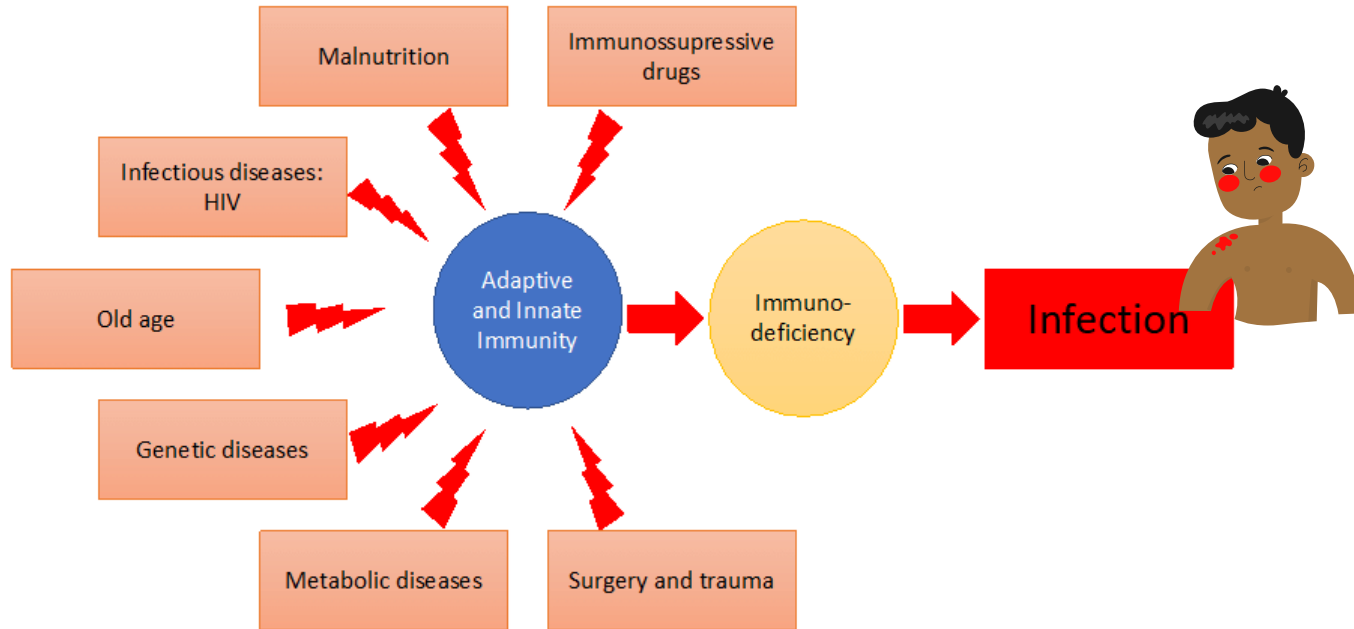
“ภูมิคุ้มกันบกพร่อง”

Immunodeficiency

- เป็นภาวะที่ความสามารถของระบบภูมิคุ้มกันในการต่อสู้กับโรคติดเชื้อลดลงหรือขาดไป
- เป็นผลให้เกิดโรคติดเชื้อได้ง่ายและบ่อย รักษาให้หายยาก



สาเหตุของภูมิคุ้มกันบกพร่อง



ชนิดของภูมิคุ้มกันบกพร่อง

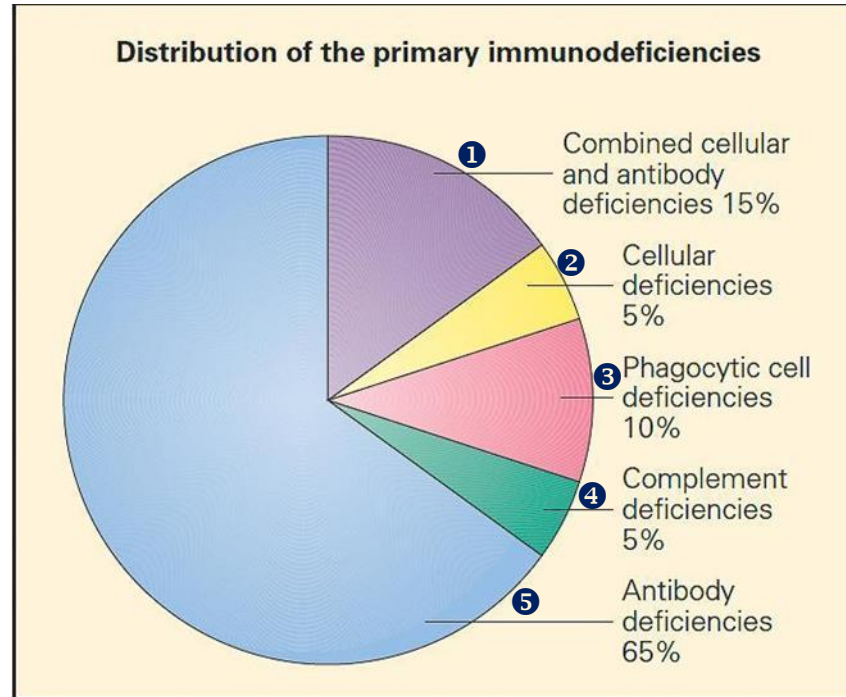
1. ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิ (Primary immunodeficiency)

- ภาวะมักเป็นแต่กำเนิด และอาจถ่ายทอดทางพันธุกรรม ความผิดปกติอาจเกิดขึ้นที่ระยะต่างๆ ในขั้นตอนของ immune cell development
- เช่น
 1. Antibody defects (B cells)
 2. T- cell deficiencies of
 3. Combined deficiencies

2. ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดทุติยภูมิ (Secondary immunodeficiency)

- ภาวะที่เกิดขึ้นในภายหลัง ไม่ได้เป็นแต่กำเนิด อาจเกิดจากหลายสาเหตุ
- เช่น
 1. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)

ชนิดของภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบปฐมภูมิ



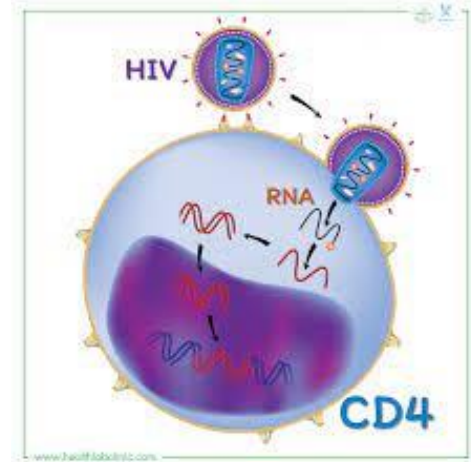
ตัวอย่างโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบปฐมภูมิ

- ▶ Immunodeficiency syndromes:
- ▶ X-Linked Agammaglobulinemia
- ▶ DiGeorge Syndrome: T cell ↓
- ▶ Severe Combined Immunodeficiency (SCID):
 - ▶ ↓ humoral and cell-mediated
- ▶ Wiskott-Aldrich Syndrome: thrombocytopenia

ภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบทุติยภูมิ

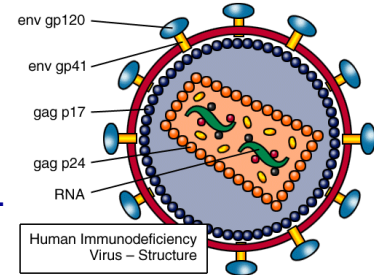
Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)

- ▶ เชื้อสาเหตุ: human immunodeficiency virus (HIV) 1 และ 2
- ▶ เชื้อ HIV เข้าไปใน CD4+ (helper) T lymphocyte ทำให้เซลล์ถูกทำลายและมีจำนวนลดลง เกิดความบกพร่องของภูมิคุ้มกัน
- ▶ ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการติดเชื้อฉวยโอกาส
- ▶ โรคมะเร็งยังเกี่ยวข้องกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและ Kaposi sarcoma



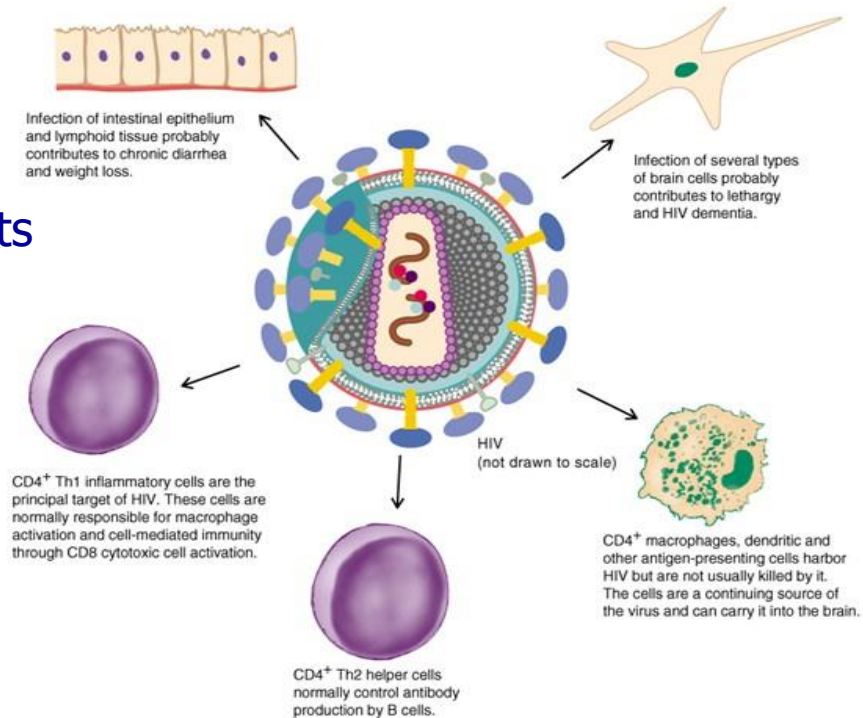
เชื้อของโรคเอดส์

- ▶ เชื้อสาเหตุคือ HIV-1 ซึ่งเป็น enveloped RNA retrovirus
 - มี reverse transcriptase อยู่ภายใน
 - RNA core ถูกคลุมด้วย phospholipid สองชั้นที่มี glycoprotein อยู่ภายในโดยเฉพาะ gp120 และ gp41
- ▶ สามารถเข้าไปอยู่ในเซลล์ต่างๆได้ เช่น B lymphocyte, macrophage, glial cell, และเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้
- ▶ แต่เซลล์เป้าหมายคือ CD4+ T lymphocyte ซึ่งมีผลทำให้จำนวนเซลล์ ลดลงเป็นอย่างมาก

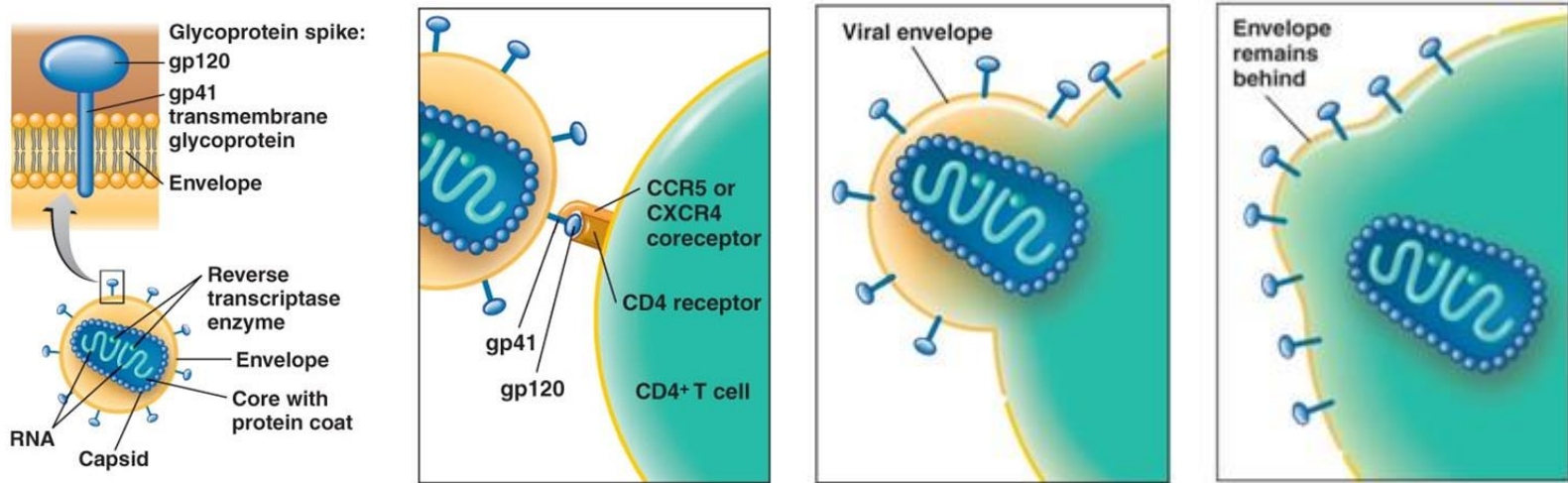


เซลล์เป้าหมายของเชื้อโรคเอดส์

two major targets

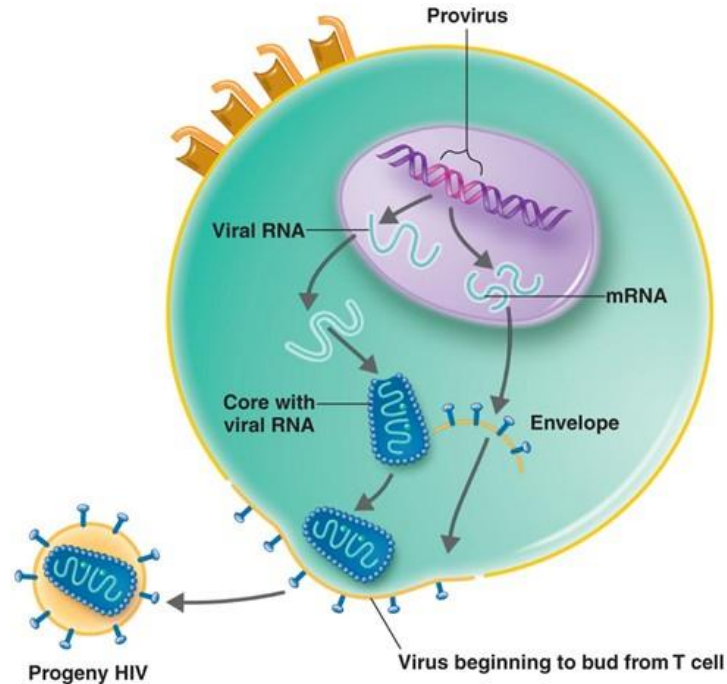
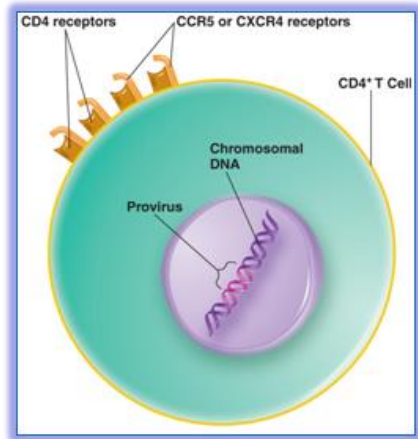


Pathogenesis of HIV infection

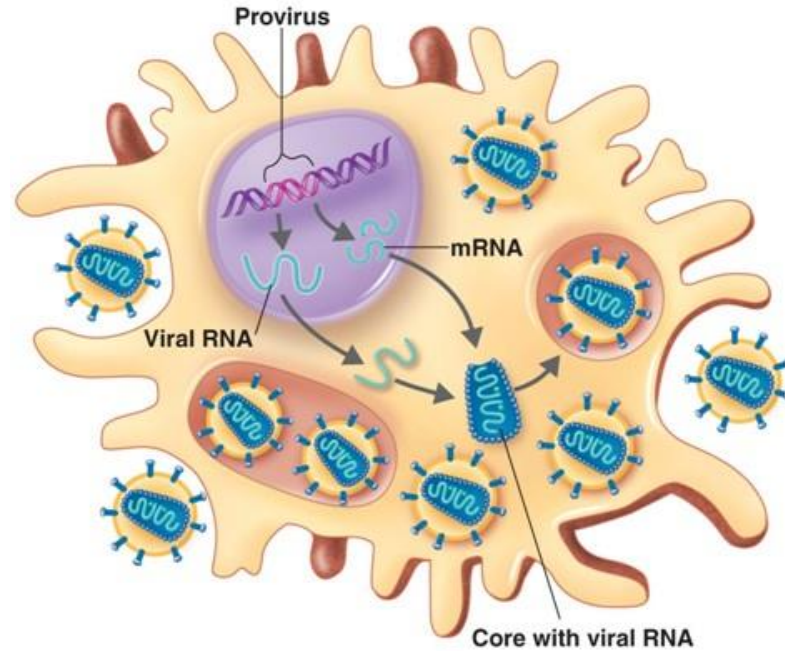
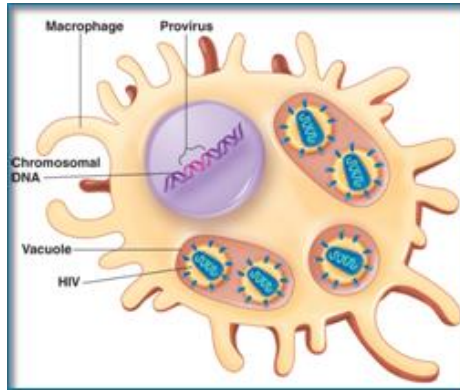


HIV Attachment, Fusion, and Entry

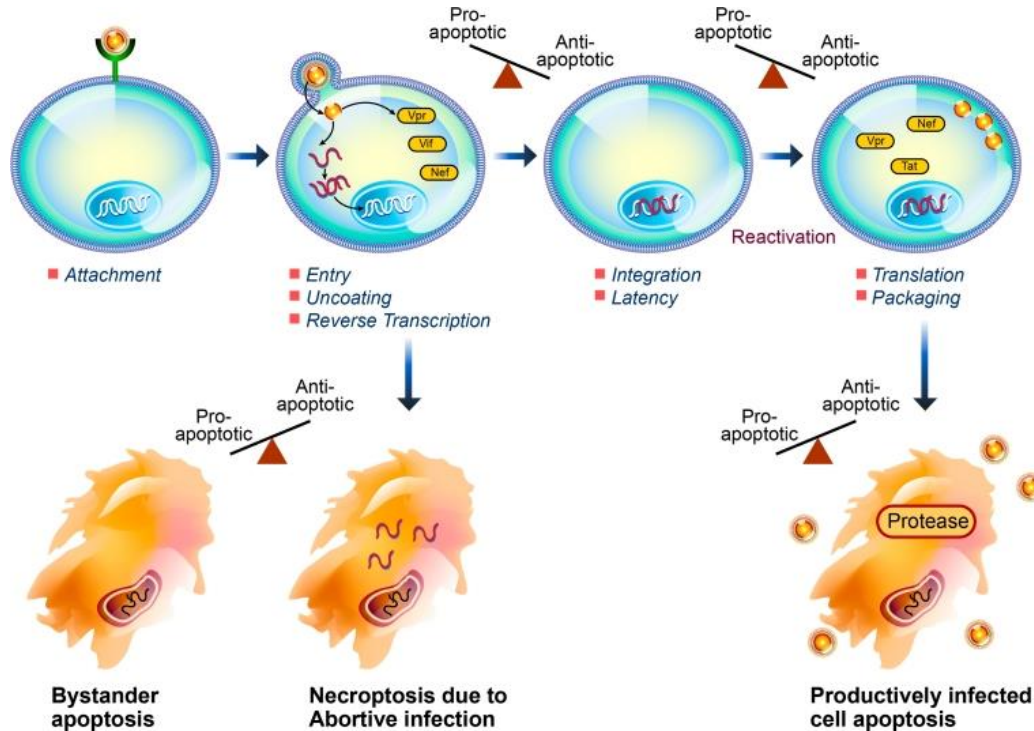
Latent vs. Active HIV Infection in CD4+ T Cells



Active HIV Infection in Macrophages



HIV infection induces cell death



พยาธิวิทยาภูมิคุ้มกัน Immunopathology

รศ.พญ.ดวงพร นะคาพันธ์ชัย

