

**IMUNOLOGIJA**

**REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI**

**AUTOR: ELDIN OSMANOVIĆ**



**VATRA MEDICINE**

# SADRŽAJ

## REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI

Uvod .....	1
Klasifikacija .....	2
I tip preosjetljivosti .....	3
II tip preosjetljivosti .....	7
III tip preosjetljivosti .....	9
IV tip preosjetljivosti .....	11
Pregled reakcija preosjetljivosti .....	14

# UVOD

---

Imuni sistem je zadužen za **odbranu našeg organizma**. Možemo ga poistovjetiti sa vojnicima koji su zaduženi za odbranu svog posjeda. Međutim, za razliku od tih vojnika, imuni sistem može **napadati vlastiti organizam**. (Nekad i vojnici mogu izdati svoj narod..)

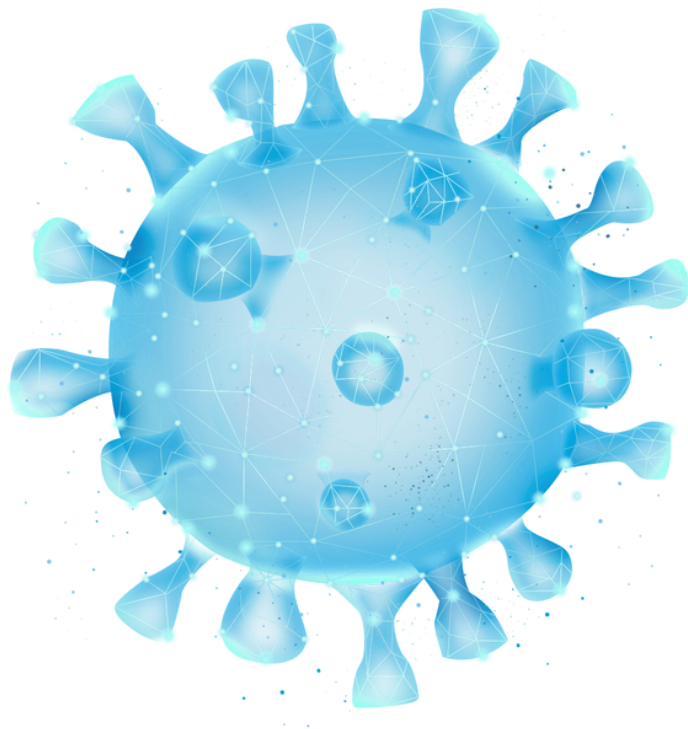
Patološke imunske reakcije tj. one koje izazivaju oštećenja, nazivaju se reakcije preosjetljivosti.

Postavlja se pitanje, **kada reakcije preosjetljivosti mogu da nastanu?**

Razlikujemo dva slučaja:

1. Imunski odgovor na **strane antigene** može da izazove oštećenje tkiva, posebno ako se reakcije ponavljaju ili su slabo kontrolisane
2. Imunski odgovor može biti usmjeren protiv **sopstvenih antigena**, ako rezultat prekida autotolerancije

Odgovor na sopstvene antigene naziva se **autoimunost**, a poremećaji izazvani takvim odgovorom nazivaju se **autoimunske bolesti**.



# KLASIFIKACIJA REAKCIJA PREOSJETLJIVOSTI

---

Reakcije preosjetljivosti se klasifikuju na osnovu glavnih imunoloških mehanizama koji učestvuju u oštećenju tkiva i nastanku bolesti. Shodno tome, razlikujemo:

## I TIP - Rana preosjetljivost

- Prouzrokovana je oslobađanjem medijatora iz mastocita
- Zavisí od stvaranja IgE antitijela protiv antigena spoljašnje sredine i vezivanja samog IgE za mastocite

## II TIP - bolesti izazvane antitijelima

- Antitijela IgG usmjerena protiv antigena ćelija i tkiva mogu da oštete ove ćelije ili tkiva ili da poremete njihovu funkciju

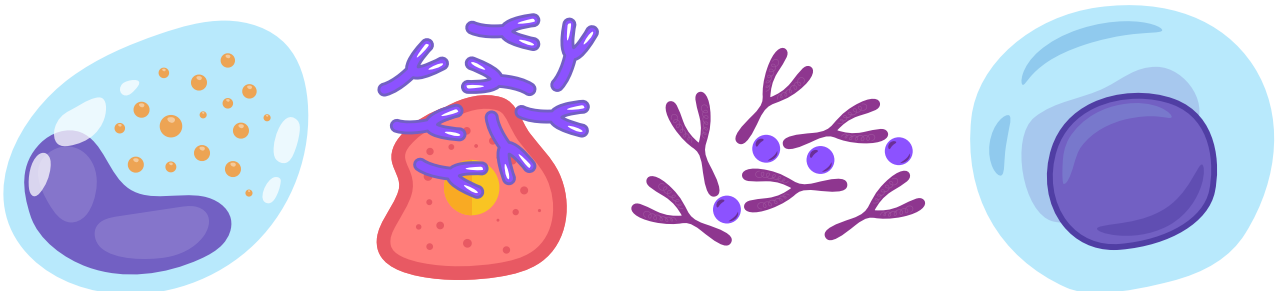
## III TIP - bolesti izazvane imunskim kompleksima

- Antitijela (IgG) protiv solubilnih antigena u krvi mogu da formiraju komplekse sa antigenima, a ovi imunski kompleksi mogu da se talože u krvnim sudovima različitih tkiva i da izazovu upalu i oštećenje tkiva.

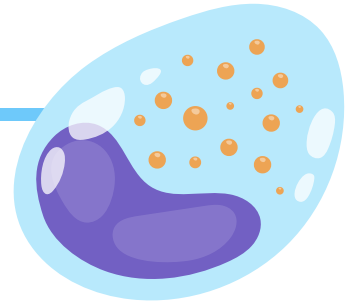
## IV TIP - bolesti izazvane T-ćelijama

- Neke bolesti nastaju uslijed reakcija T-limfocita specifičnih za sopstvene antigene ili mikrobe u tkivima.

Treba imati na umu, da u mnogim imunološkim bolestima ljudi oštećenje može da nastane kao posljedica kombinacije reakcija koje su izazvane i antitijelima i T-ćelijama, pa je često takve bolesti teško precizno svrstati u jedan tip preosjetljivosti.



# I TIP: RANA PREOSJETLJIVOST



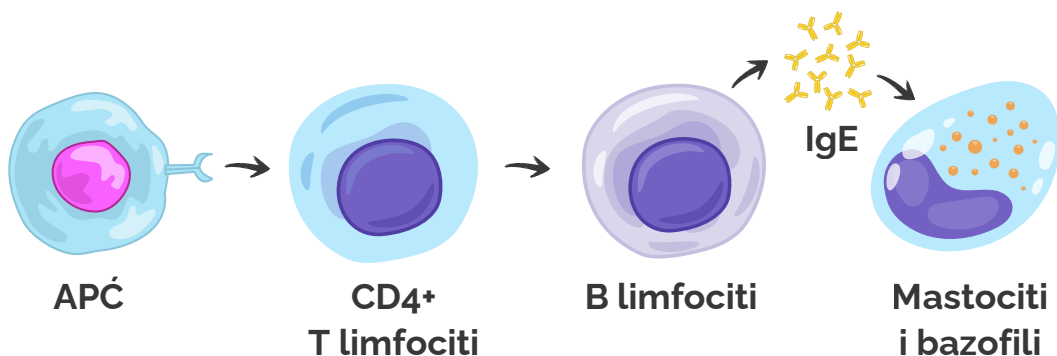
## Mehanizam djelovanja

Prvi oblik preosjetljivosti nastupa kod osoba koje su **bile prethodno u dodiru s antigenom**. Poslije prvog kontakta antigena sa **antigen-prezentirajućom ćelijom**, dolazi do stvaranja **T helper ćelija (CD4+)**.

Sada T helper ćelije luče citokine koji podstiču **B limfocite** na stvaranje IgE. Međutim, osim toga, citokini djeluju i na mastocite kao faktori rasta. Stvorena **IgE antitijela** vežu se na Fc receptore na površini **mastocita i bazofila**.

Nakon što osoba koja je prethodno bila u dodiru sa antigenom dođe ponovo u dodir s istim antigenom, on će se vezati za IgE na površini mastocita i bazofila, i to istovremeno za više od jednog molekula IgE.

Zbog toga će doći do međusobnog unakrsnog povezivanja molekula IgE na površini mastocita i bazofila, što će poremetiti ćelijsku membranu i dovesti do degranulacije, pri čemu dolazi do otpuštanja primarnih posrednika iz zrnaca koja se nalaze u citoplazmi.

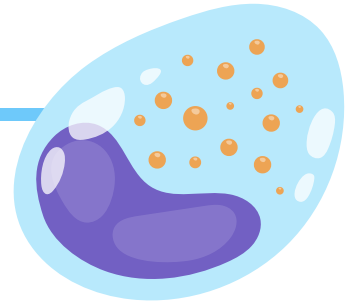


Degranulaciju mogu da izazovu i neki **fizički ili hemijski faktori**:

- C3a i C5a komponenti komplementa (anafilatoksini),
- Lijekovi (kodein, morfin)
- Sastojaci pčelinjeg otrova
- Sunčevo svjetlo
- Traume, hladnoće ili vrućine

Pri ovom obliku preosjetljivosti razlikujemo **2 faze**.

# I TIP: RANA PREOSJETLJIVOST



## Prva faza

Naziva se brzi odgovor ili početni jer nastupa **5 do 30 minuta** nakon dodira sa antigenom i povlači se za oko 30 minuta. Izazvan je primarnim posrednicima koji se već nalaze u zrnima mastocita. Primarni posrednici su:

- **Histamin**: uzrokuje povećanu propustljivost vaskularnih zidova, stezanje glatkog mišića bronhijalnog zida i pojačano izlučivanje sluzi iz mukoznih žlijezda
- **Hemotaktični faktori za eozinofile i neutrofile** (supstance koje ih privlače)
- **Heparin i nuklearne proteaze** koje cijepaju komplement nakon čega nastanu dodatni posrednici kao što su C3a komponente komplementa.

## Druga faza

Naziva se odloženi odgovor i nastupa **2 do 24h** nakon dodira s antigenom i može trajati danima. On je izazvan sekundarnim posrednicima koji su se tek stvorili u mastocitima. Ti posrednici su:

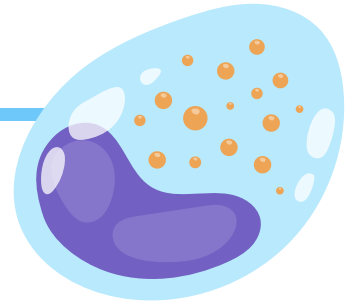
- Porijeklom iz arahidonske kiseline:
  - **leukotrien B<sub>4</sub>** (privlači neutrofile, monocite i eozinofile)
  - **leukotrieni C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>** koji imaju iste učinke kao i histamin ali mnogo jače
  - **prostaglandin D<sub>2</sub>** koji takođe produkuje bronhospazam i pojačano izlučivanje sluzi iz mukoznih žlijezda
- **PAF** (faktor aktivacije trombocita) i citokini koji dovlače ćelije upale na mjesto upale

Od ćelija upale najznačajniji su **eozinofili**, koji oštećuju tkivo otpuštanjem glavnog kationskog proteina i eozinfolnog kationskog proteina.



# I TIP: RANA PREOSJETLJIVOST

---



## Lokalizovane vs sistemske reakcije

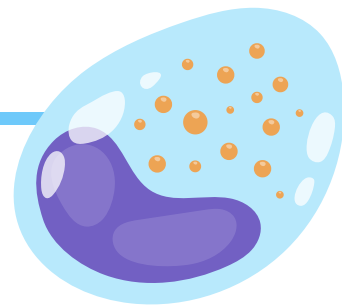
Lokalizovana reakcija je ograničena na određeno mjesto u tijelo zavisno od mjesta dodira s antigenom. To može da bude:

- **koža** (vazodilatacija, edem, crvenilo, svrab)
- **digestivni sistem** (pojačano izlučivanje žlijezda, promjene crevnog motiliteta)
- **gornji dio respiratornog sistema**
- **oči**
- **pluća** (bronhokonstrikcija)

Čini se da za lokalizovanu reakciju preosjetljivosti tipa I postoji genetska sklonost. U prevodu lokalizovane reakcije su zapravo alergijske reakcije, a genetsku sklonost osobe da ima alergiju na određene supstance nazivamo **atopijom**.

Sistemska reakcija se razvija nakon parenteralnog (npr. penicilin) ili oralnog unošenja antigena (npr. kikiriki).

# I TIP: RANA PREOSJETLJIVOST



## Klinički važne bolesti

### Polenska kijavica

Prouzrokovana je preosjetljivošću na razne biljne antigene kao što je polen. Manifestuje se rinitisom, konjuktivitisom i blefaritisom, a može dovesti i do sistemskih reakcija kao što su groznica, pospanost, umor.

### Bronhijalna astma

Manifestuje se pretjeranom produkcijom sluzi i kašljem koji nastaje zbog hiperaktivnosti bronhijalnog sistema na inhalacione alergene iz vazduha.

### Alergijski gastroenteritis

Manifestuje se prolivima i poremećajima varenja, a prouzrokovana je alergenima u hrani.

## ANAFILAKTIČKI ŠOK

Predstavlja oblik **sistemske reakcije tipa I preosjetljivosti** najčešće prouzrokovanom lijekovima, mada može da nastane i nakon uboda ose, pčele ili drugih insekata.

### Klinička slika:

Pojavljuje se brzo (u minutama):

- Osip, svrbež, crvenilo
- Oticanje lica, jezika, grla (angioedem)
- Otežano disanje, gušenje
- Ubrzan puls, pad krvnog pritiska, nesvjestica
- Može nastupiti **zastoj disanja i srca**

### TERAPIJA

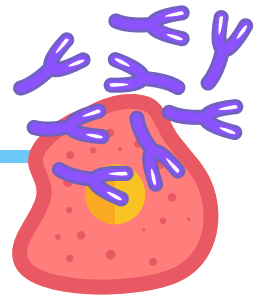
**Adrenalin** (epinefrin) je lijek izbora. Daje se intramuskularno, potrebna je brza intervencija.

Adrenalin djeluje tako da **povećava krvni pritisak, smanjuje otoke** (edem), te izaziva **bronhodilataciju** (otvara disajne puteve).

Glavni uzrok poteškoća disanja su edem larinksa i gornjih disajnih puteva, laringospazam ili bronhospazam s obilnim stvaranjem sluzi.

# II TIP PREOSJETLJIVOSTI

---



Drugi oblik preosjetljivosti prouzrokovan je reakcijom antitijela sa površinskim egzogenim ili endogenim antigenom na površini ćelije, bazalne membrane ili ekstracelularnog matriksa.

Takve reakcije se nazivaju citotoksičnim.

U ove reakcije su uključena **antitijela IgG i IgM**, čija je najvažnija sposobnost da aktiviraju sistem komplementa putem Fc receptora.

Patološke reakcije koje nastaju su posljedica nekoliko glavnih reakcija:

1. Reakcija zavisna od komplementa
2. Od antitijela zavisna (ćelijama posredovana) citotoksičnost
3. Antitijelima posredovana ćelijska disfunkcija

## 1. REAKCIJA ZAVISNA OD KOMPLEMENTA

Pri takvoj reakciji može doći do:

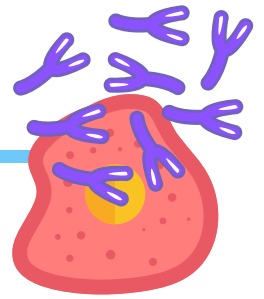
- Neposredne lize ćelija putem kompleksa membranskih napadača
- Oponizacije ciljne ćelije zbog fiksacije antitijela ili C3b fragmenta komplementa na površinu ćelije koja pri tome postaje podložna fagocitozi

### Primjeri:

- Transfuzijska reakcija
- Fetalna eritroblastoza
- Autoimune hemolitičke anemije
- Goodpastuerov sindrom

# II TIP PREOSJETLJIVOSTI

---



## 2. OD ANTITJELA ZAVISNA CITOTOKSIČNOST

Ova reakcija nastaje kada ciljnu ćeliju prekrivenu niskom koncentracijom IgG, a rjeđe IgM liziraju (bez fagocitoze) nesenzibilizovane ćelije koje posjeduju Fc receptor, kao što su monociti, neutrofil i NK-ćelije.

Klinički važne bolesti:

- Reakcija odbacivanja transplantata

## 3. ANTITIJELIMA POSREDOVANA ĆELIJSKA DISFUNKCIJA

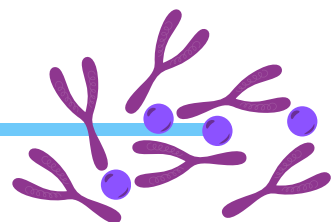
Događa se kad u određenim okolnostima, antitijela usmjerena protiv površinskih receptora na ćelijama dovode do poremećaja funkcije tih ćelija bez izazivanja njihovog oštećenja ili upalne reakcije.

Klinički važne bolesti:

- Miastenija gravis
- Gravesova bolest
- Obični pemfigus

# III TIP PREOSJETLJIVOSTI

## PREOSJETLJIVOST POSREDOVANA IMUNKOMPLEKSIMA



Treći oblik preosjetljivosti nastaje **stvaranjem kompleksa antigen-antitijelo**, koji se odlažu u tkivima i oštećuju ih zbog svoje sposobnosti da aktiviraju niz posrednika upale, ponajprije sistem komplementa. Antigeni mogu biti egzogeni, poput bakterija i virusa, i endogeni, kao što je to slučaj u mnogim autoimunskim bolestima.

Kompleksi se mogu stvarati unutar cirkulacije, s posljedičnim odlaganjem u mnoge organe, što se naziva sistemnom bolešću imunokompleksa, ili na mjestu odlaganja antigena (**bubreg, zglobovi, koža**), što se naziva lokaliziranom bolešću imunokompleksa.

### **Sistemna bolest imunokompleksa (serumska bolest).**

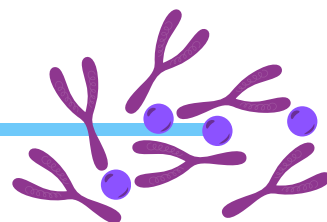
U prošlosti je bila poznata nakon primjene velike količine stranih antigena kao što je to bio serum konja upotrebljavan za **pasivnu imunizaciju protiv tetanusa**. Nakon unošenja stranog antigena u organizam, stvaraju se antitijela na njega, dolazi do njihova vezanja i nastaju **kompleksi antigen-antitijelo** koji se nalaze unutar krvi.

Velike komplekse, koji nastaju u višku antitijela, učinkovito uklanjaju makrofagi i ćelije mononuklearno-fagocitnog sistema. Mali kompleksi koji nastaju u višku antigena, cirkuliraju duže vrijeme te se odlažu u zidove kapilara i arteriola.

Odlaganje imunokompleksa aktivira sistem komplementa te dolazi do privlačenja upalnih ćelija, ponajprije **neutrofila i monocita**, koji oštećuju tkivo svojim enzimima i slobodnim radikalima kisika, a aktivacija komplementa dovodi do citolize posredovane kompleksom membranskih napadača.

# III TIP PREOSJETLJIVOSTI

## PREOSJETLJIVOST POSREDOVANA IMUNKOMPLEKSIMA



Također bivaju aktivirani i **sustav koagulacije i sustav kinina**.

Pri sistemskoj bolesti imunokompleksa pogođeni su ponajprije **bubrezi (glomerulonefritis), zglobovi (artritis), koža, srce i serozne ovojnice**.

Klinički važne bolesti u kojima reakcija preosjetljivosti ovog tipa ima ključnu ulogu su:

- Sistemni eritematozni lupus.
- Nodozni poliarteritis.
- Poststreptokokni glomerulonefritis

### **Lokalizirana bolest imunokompleksa (Arthusova reakcija).**

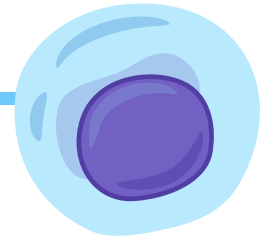
Odlaganje kompleksa je ograničeno, primjer, pri intrakutanoj injekciji antigena prethodno senzibiliziranoj osobi koja ima već otprije stvorena, cirkulirajuća antitijela.

Zbog toga antigeni se odlažu samo unutar određenog tkiva pa dolazi do in situ (na mjestu) stvaranja imunokompleksa. Mikroskopske promjene vidljive su u zidu krvnih žila, a očituju se **nekrotizirajućim vaskulitisom, sa znakovima fibrinoidne nekroze i izrazitom upalnom reakcijom**.

Upalni infiltrat zahvaća i perivaskularno vezivno tkivo. Zbog aktivacije sustava koagulacije može se naći i **tromboza te posljedična nekroza tkiva** distalno od nje.

Ako je bolest hronična, odnosno ako nastaje zbog ponavljanog ili dugotrajnog izlaganja antigenu s neprestanim odlaganjem kompleksa, doći će do zadebljanja intime žila te do stvaranja veziva, odnosno ožiljkastoga tkiva.

# IV TIP PREOSJETLJIVOSTI



Reakciju preosjetljivosti četvrtog tipa započinju senzibilizirani T limfociti, a u nju su uključene:

- reakcija odgođene preosjetljivosti i
- T-ćelijama posredovana citotoksičnost.

## REAKCIJA ODGOĐENE PREOSJETLJIVOSTI.

Ova je reakcija tipična za Mantouxovu reakciju na tuberkulin<sup>1</sup>, ali se vidi i pri imunoreakciji na mnoge gljivice, protozoe, viruse i parazite.

### Mehanizam

Peptid (antigen) bacila biva prezentiran **naivnim CD4+ T limfocitima** od antigen- prezentirajućih ćelija. Slijedi pretvorba u TH1 ćelije pod utjecajem IL-12, nakon čega one ulaze u cirkulaciju, gdje ostaju dugo, čak i godinama. Na taj način, u senzibiliziranih osoba nakon intrakutane injekcije tuberkulina dolazi do međudjelovanja TH1 ćelija s antigenom koji im opet prezentiraju antigen-prezentirajuće ćelije, te se TH1 ćelije aktiviraju.

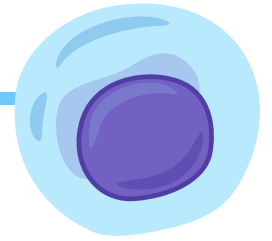
Zatim se izlučuje IFN- $\gamma$  koji je snažan aktivator makrofaga, IL-2 koji izaziva proliferaciju T limfocita i TNF koji djeluje ponajprije na olakšavanje ekstravazacije limfocita i monocita te na stvaranje granuloma. U senzibiliziranih se osoba na mjestu injekcije za **8–12 sati** pojavljuje crvenilo i otvrdnuće, što postaje najizraženije za **24 do 72 sata** te se nakon toga polako povlači. U iznimno osjetljivog bolesnika na mjestu injekcije može nastati i nekroza tkiva.

---

<sup>1</sup>Kod ovog testa, osoba se intradermalno (u kožu) testira sa tuberkulinom - proteinskim ekstraktom iz Mycobacterium tuberculosis.

# IV TIP PREOSJETLJIVOSTI

---



Ako se antigen ne može razgraditi, nego ostaje unutar tkiva, tokom sljedeće **2-3 sedmice**. Infiltrat limfocita bit će zamijenjen makrofagima, koji će često podleći pretvaranju u epiteloidne ćelije, stvarajući granulomatoznu upalu.

Klinički važne bolesti u kojima reakcija preosjetljivosti ovog oblik ima ključnu ulogu jesu:

## Tuberkuloza

Ova zarazna bolest uzrokovana je bakterijom *Mycobacterium tuberculosis*, a očituje se stvaranjem brojnih granuloma u plućima, limfnim čvorovima, kao i u brojnim drugim organima. Granulomi sadržavaju središnje područje nekroze.

## Sarkoidoza

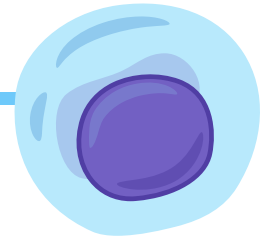
Ova bolest nepoznate etiologije očituje se stvaranjem granuloma. Za razliku od tuberkuloze, ti granulomi ne sadržavaju središnje područje nekroze.

## Kontaktni dermatitis.

U ovoj bolesti koja je najčešće uzrokovana reakcijom preosjetljivosti na otrovni bršljan, dodir s listovima te biljke izaziva mjehuriće na koži.

# IV TIP PREOSJETLJIVOSTI

---



## T ĆELIJAMA POSREDOVANA CITOTOKSIČNOST.

Ovaj oblik preosjetljivosti posreduju senzibilizirani **CD8+ limfociti** koji reagiraju s antigenom na ciljnim ćelijama te ih tako uništavaju. CD8+ citotoksični limfociti T imaju važnu ulogu u reakciji na mnoge viruse (npr. pri hepatitisu) i tumorske ćelije, a ponajprije pri reakciji odbacivanja doniranog tkiva ili organa.

Klinički važne bolesti u kojima reakcija preosjetljivosti ovog oblika ima ključnu ulogu su:

### **Hronični virusni hepatitis C.**

Ova hronična jetrena bolest očituje se razaranjem jetrenih ćelija koje su hronično inficirane virusom. Citotoksični CD8+ limfociti T napadaju inficirane jetrene ćelije i na taj način razaraju jetru.

**Reumatoidni artritis**

**Dijabetes melitus tip 1**

**Multipla skleroza**

**Kronova bolest**

# PREGLED REAKCIJA PREOSJETLJIVOSTI

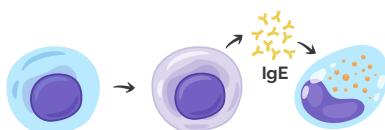
## TIP PREOSJETLJIVOSTI

## IMUNOPATOGENEZA

## MEHANIZMI OŠTEĆENJA

### I TIP: RANA PREOSJETLJIVOST

Th2 ćelije, IgE antitijela,  
mastociti, eozinofili



- Medijatori mastocita
- Zapaljenje posredovano citokinima

### II TIP: BOLESTI IZAZVANE ANTITIJELIMA

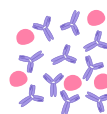
IgM i IgG antitijela protiv  
antigena na površini ćelija  
ili antigena ECM



- Mobilizacija leukocita
- Oponizacija ćelija
- Poremećaji u funkcionisanju ćelija

### III TIP: BOLESTI POSREDOVANE IMUNSKIM KOMPLEKSIMA

Imunski kompleksi  
cirkulišćih antigena i IgM ili  
IgG antitijela istaloženi na  
bazalnoj membrani  
krvnih sudova



- Mobilizacija leukocita,  
i oštećenje tkiva zbog  
smanjenog protoka krvi

### III TIP: BOLESTI POSREDOVANE T-ĆELIJAMA

- CD4+ T ćelije
- CD8+ CTL



- Aktivacija makrofaga,  
zapaljenje posredovano  
citokinima
- Direktno ubijanje ciljnih  
ćelija, zapaljenje