



# Miễn dịch bệnh lý

Bởi:

Nguyễn Lâm Dũng  
phamvanty

## MIỄN DỊCH BỆNH LÝ

### Quá mẫn

Là những tổn thương bệnh lý xảy ra do một ĐUMĐ quá mức và không hợp lý, gây hủy hoại mô. Quá mẫn không biểu hiện ngay sau khi tiếp xúc với KN lần đầu mà chỉ ở những lần tiếp xúc sau. Gell và Combs đã chia quá mẫn ra làm 4 loại sau:

#### *Quá mẫn tip I hay quá mẫn tức thì*

Được đặc trưng bởi các phản ứng dị ứng, xảy ra nhanh (<30 phút), ngay sau khi tiếp xúc với KN vào lần hai. Nguyên do là IgE được hình thành gắn vào thụ thể Fc của tế bào mast, phần Fab của hai IgE nằm kề nhau gắn chéo với KN, dẫn đến làm thay đổi cấu trúc không gian của thụ thể, gây biến đổi tại chỗ màng, làm thoát các bong rỗng từ bong giải phóng các chất trung gian hoạt mạch như histamin (gây co thắt cơ trơn), serotonin (tăng tính thấm thành mạch), heparin (kìm hãm động mạch), ECF-A (yếu tố hóa hướng động bạch cầu trung tính). Sự hoạt hóa tế bào mast dẫn đến việc tổng hợp các chất mới như chất phản ứng chậm SRS-A (làm tăng tính thấm thành mạch) và yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF – gây ngưng kết tiểu cầu và giải phóng histamin)

Quá mẫn tip I có thể biểu hiện toàn thân như sốc phản vệ, sốc do dị ứng với thuốc, sốc do dùng huyết thanh điều trị hoặc bệnh chết trong nôi (KT chống protein có trong sữa bò). Quá mẫn loại này cũng có thể biểu hiện cục bộ như hen phế quản và viêm mũi dị ứng.

#### *Quá mẫn tip II hay quá mẫn gây độc tế bào*

Xảy ra khi KT gắn trực tiếp với KN trên bề mặt tế bào, cùng với sự tham gia của bổ thể và các tế bào hiệu ứng (tế bào K, tiểu cầu, bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân hay đại thực bào) dẫn tới làm tan tế bào đích. Chẳng hạn tế bào đích gắn với KT đặc hiệu, hoạt hóa bổ thể tạo phức hợp C5b-9 tấn công màng tế bào đích. Đồng thời, mảnh C3b có thể bám quanh tế bào đích và bám vào đại thực bào thực hiện opsonin hóa, giúp đại thực bào diệt tế bào đích.

Quá mẫn tip II thể hiện rất rõ trong các trường hợp sau:

- Khi truyền máu không phù hợp, chẳng hạn truyền máu nhóm A cho người có máu nhóm B, thì kháng nguyên trên mặt hồng cầu B sẽ phản ứng với KT (IgM) kháng B có sẵn trong huyết thanh người cho. Phản ứng KN-KT sẽ hoạt hóa bổ thể gây hiệu ứng tan hồng cầu của người nhận, gây tổn thương thận do tắc nghẽn bởi một lượng lớn màng hồng cầu và gây độc do giải phóng phức hợp hem ( $C_{34}H_{23}O_4N_4Fe$ ).
- Nhóm máu Rh: Khi bố mang máu  $Rh^+$  và mẹ mang máu  $Rh^-$  thì 50% đứa trẻ chào đời mang  $Rh^+$ . Nếu thai nhi mang  $Rh^+$  thì hồng cầu có thể truyền sang mẹ, kích thích tạo kháng thể kháng Rh. Kháng thể này có thể truyền cho con qua nhau thai gây tan hồng cầu của thai nhi. Để tránh tai họa cho lần có thai sau, người ta phải tiêm cho mẹ KT kháng Rh (RhoGAM) để loại bỏ KN Rh ở cơ thể mẹ.
- Bệnh ban xuất huyết: xảy ra khi phân tử thuốc (hapten) gắn xung quanh tiểu cầu, lúc đó chúng trở thành KN mạnh. KT chống phức hợp này gây hủy tiểu cầu khi có mặt bổ thể. Vì tiểu cầu cần cho sự đông máu nên nếu thiếu sẽ gây xuất huyết trên da.

### ***Quá mẫn tip III***

Phức hợp miễn dịch khác với quá mẫn tip II ở chỗ KT chỉ chống lại KN hòa tan phân bố rộng rãi trong máu.

Khi tiêm KN vào cơ thể sẽ kết hợp với KT kết tủa có sẵn tạo thành phức hợp KN-KT rồi lắng đọng vào giữa các tế bào nội mô và màng đáy mao mạch. Sự hoạt hóa dòng bổ thể tạo  $C_{3a}$  và  $C_{5a}$  (các chất gây phản vệ), làm tăng tính thấm thành mạch (gây phù nề). Các thành phần khác là các chất hóa ứng động, thu hút bạch cầu trung tính. Cùng với tiểu cầu, các tế bào này tập trung gây nghẽn mao mạch. Bạch cầu trung tính hoạt hóa sẽ tiết enzym proteaz, collagenaz và các chất hoạt mạch gây viêm loét. Kết quả là mao mạch đứt, xuất huyết dẫn đến hoại tử cục bộ. Hiện tượng này gọi là phản ứng Arthus.

Bệnh viêm cầu thận là một ví dụ của quá mẫn tip III. Phức hợp KN-KT đọng lại trong gian bào nội mô và màng đáy vách mao mạch gây viêm. Kháng nguyên có thể là vi khuẩn (sau nhiễm liên cầu), ký sinh (viêm thận sau sốt rét ác tính) protein lạ (viêm thận trong bệnh huyết thanh).

### ***Quá mẫn tip IV hay quá mẫn muộn***

Là tổn thương do sự tương tác giữa KN với các tế bào  $T_H1$  đã mẫn cảm với các KN đó gây ra. Phản ứng xảy ra muộn, sau 24 h hoặc hơn. Các thương tổn có thể do tế bào Tc phá hủy các tế bào đích đã có các KN đặc hiệu bám trên bề mặt hoặc do tác động của

lymphokin, do lympho T tiết ra có tác dụng làm cho đại thực bào tập hợp quá nhiều, nhập lại thành tế bào khổng lồ (u hạt).

Quá mẫn do tiếp xúc là một ví dụ. Một số chất như niken, cromat, các hóa chất trong cao su, đồ hóa mỹ phẩm... có trọng lượng phân tử thấp (<1kDa) nếu là hapten khi thâm qua biểu bì, gặp protein sẽ trở thành chất cộng hợp hấp thụ protein tải (KN) kích thích lympho T, đặc biệt là Tc. Mối tương tác giữa lympho T này với hapten bám trên da đã gây phản ứng viêm da.

### **Bệnh tự miễn**

Bình thường cơ thể không sinh ra ĐUMĐ chống lại KN bản thân. Khi tính tự dung nạp bị mất và cơ thể không còn khả năng phân biệt KN bản thân với KN lạ thì sẽ gây ĐUMĐ chống lại KN bản thân và dẫn đến bệnh tự miễn. Bệnh tự miễn có thể thuộc quá mẫn tip II, III hoặc IV. Sau đây là một số ví dụ:

- Bệnh Grave (tăng năng tuyến giáp) (Tip II): là do KT gắn vào thụ thể của tế bào tuyến giáp dành cho hormon kích thích tuyến giáp. Hormon này do tuyến yên sinh ra. Kết quả là tuyến giáp bị kích thích sản một lượng ngày càng lớn hormon tuyến giáp dẫn đến biểu cổ do tuyến giáp phình to.
- Bệnh nhược cơ (Tip II) làm cho cơ suy yếu. Ấy là do KT gắn vào thụ thể dành cho axetylcolin tại điểm nối xung thần kinh cơ. Do không tiếp nhận xung thần kinh do phân tử axetylcolin, cơ sẽ bị yếu, hô hấp dừng dẫn đến tử vong.
- Luput ban đỏ hệ thống (Systemic lupus erythematosus) (tip III) là bệnh tự miễn hệ thống bao gồm các phản ứng của phức hợp miễn dịch tạo trên mặt vùng ban đỏ hình bướm hay mặt chó sói. Nguyên nhân gây bệnh còn chưa rõ hoàn toàn, nhưng ở đây cơ thể đã tạo kháng thể chống kháng nguyên bản thân, như ADN thoát ra trong quá trình phân hủy bình thường của các mô, đặc biệt là da. Tác hại nhất của bệnh là khi phức hợp miễn dịch tích tụ trong cầu thận.
- Bệnh viêm cầu thận do nhiễm trùng dai dẳng chẳng hạn như *Streptococcus pyogenes* (viêm họng), virut viêm gan B, các loại *Plasmodium* gây sốt rét, *Schistoxoma* spp. (sán lá) đã cung cấp liên tục kháng nguyên. Kháng thể được tạo thành kết hợp với kháng nguyên, tạo phức hợp lắng đọng trong màng cơ bản của mao mạch ở cầu thận gây viêm thận.
- Bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin (Tip IV) do KT đặc hiệu tiêu diệt tế bào tuyến tụy sản sinh insulin. Việc thiếu insulin làm cho lượng đường trong máu tăng dần đến mù lòa và hoại thư...

### **Suy giảm miễn dịch**

Suy giảm miễn dịch là sự ĐUMĐ không đầy đủ. Nguyên nhân có thể do sự khiếm khuyết hệ thống miễn dịch mang tính bẩm sinh do sai sót hoặc thiếu các gen của hệ thống miễn dịch nhận từ cha mẹ hoặc có thể do mắc phải sau khi dùng thuốc, bị ung thư

hoặc sau khi nhiễm trùng. Ví dụ bệnh Hodgkin (ung thư) làm giảm ĐUMĐ qua trung gian tế bào hoặc nhiều loại virus giết các tế bào của hệ thống miễn dịch (HIV).

### Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải(AIDS)

Virus HIV là Retrovirus mang genome ARN một sợi và enzym phiên mã ngược. Bao bọc capsit là vỏ ngoài lipoprotein. Trên mặt vỏ ngoài chứa các gai glycoprotein với trọng lượng phân tử 120kDa nên gọi tắt là gp120. Các gai này gắn vào thụ thể CD<sub>4</sub> nằm trên mặt tế bào T CD<sub>4</sub> và đại thực bào là tế bào đích chính của HIV.

Sau khi xâm nhập vào tế bào, virus cởi bỏ vỏ ngoài nhờ enzym tiêu hóa của tế bào, sau đó sợi ARN virus được sao thành ADN đơn nhờ enzym phiên mã ngược. Sợi ADN mới tổng hợp được dùng làm khuôn để tổng hợp sợi ADN mới theo cơ chế bổ sung. Hai sợi xoắn vào nhau tạo sợi ADN xoắn kép rồi vào nhân (khi tế bào phân chia) vào tích hợp vào nhiễm sắc thể chủ nhờ enzym integrase. Ở trạng thái này người ta gọi là provirus. Provirus có thể nằm im trong tế bào vài tháng đến vài năm. Gen HIV được biểu hiện khi có sự kích thích của yếu tố phiên mã của tế bào chủ gắn vào đầu lặp lại dài của provirus. Sự kích thích này dẫn đến phiên mã tạo ARN khác nhau nhờ ARN-polymerase của tế bào, một số là ARN genome của virus, một số là ARN thông tin dùng để tổng hợp protein capsit. Vỏ capsit kết hợp với ARN genome tạo thành hạt virus (virion) chui ra ngoài để lặp lại vòng đời mới ở tế bào CD<sub>4</sub> khác. Chỉ một thời gian ngắn sau khi nhiễm đã có 1-100 tế bào chứa HIV. Lúc đầu cơ chế bảo vệ của cơ thể làm giảm tốc độ nhân lên của virus nhưng sau chúng vượt qua và nhiễm ngày càng nhiều vào các tế bào T. Dựa vào số lượng tế bào T trong máu để xác định mức độ nhiễm. Nếu lượng tế bào T trong máu xuống dưới 600/ $\mu$ l, bệnh nhân bắt đầu mất ĐUMĐ qua trung gian tế bào và dẫn đến nhiễm bệnh cơ hội. Khi mới bắt đầu nhiễm nhiều dòng tế bào B được hình thành và trong huyết thanh chứa một lượng lớn IgG, IgM và IgA nhưng ở giai đoạn sau của AIDS, lượng KT giảm đột ngột và các KT kháng gp120 cũng giảm theo.

Liệu pháp thành công nhất để chống HIV là dùng dideoxynucleosit, chủ yếu là azidotimidin hoặc zidovudin. Các chất này ức chế enzym phiên mã ngược của HIV và do đó cản trở sự tổng hợp genome của virus. Cho đến nay mọi loại thuốc cũng chỉ là làm giảm sự tiến triển thành AIDS. Cách tốt nhất vẫn là phòng chống, ngăn chặn sự lây lan theo các con đường quan hệ tình dục, tiêm chích ma túy và truyền máu.