

QUÁ MÃN

# Chuẩn đầu ra

1. Nêu khái niệm và phân loại quá mẫn.
2. So sánh các đặc điểm về cơ chế và lâm sàng của 4 loại quá mẫn và nêu ví dụ về bệnh lý thường gặp

# 1. Quá mẫn là gì?

Tình trạng bệnh lý do đáp ứng miễn dịch ở mức quá mạnh của cơ thể khi tiếp xúc với kháng nguyên lần thứ 2 trở đi.

## 2. Phân loại quá mẫn

4 loại:

- Tít I: quá mẫn tức khắc.
- Tít II: quá mẫn làm tan tế bào bởi kháng thể và bổ thể.
- Tít III: quá mẫn do phức hợp miễn dịch hay bệnh phức hợp miễn dịch.
- Tít IV: quá mẫn muộn.

# QUÁ MÃN typ I

- Thí nghiệm của Richet và Portie (1904)
  - Tiêm độc tố hải quỳ (dưới liều gây độc) cho chó với mục đích tạo ra PU bảo vệ - nếu chó bị sửa biến căn sẽ không bị chết.
  - 10 ngày sau, tiêm nhắc lại độc tố trên (vẫn dưới liều gây độc) thì chó lên cơn khó thở, nôn mửa, vật vã và chết.
  - Kết quả thí nghiệm này trái với ý định tạo ra phản ứng bảo vệ, nên được đặt tên là **phản vệ** (anaphylaxis).

# Những đặc điểm cần ghi nhớ

- Xảy ra ngay lập tức sau khi tiêm lại KN.
- Liều tiêm dưới liều gây chết, vì vậy chết xảy ra không phải do độc tố.
- KN tiêm lần đầu và lần sau phải cùng một loại.
- Giữa lần đầu và lần sau phải cách ít nhất là 4 ngày.

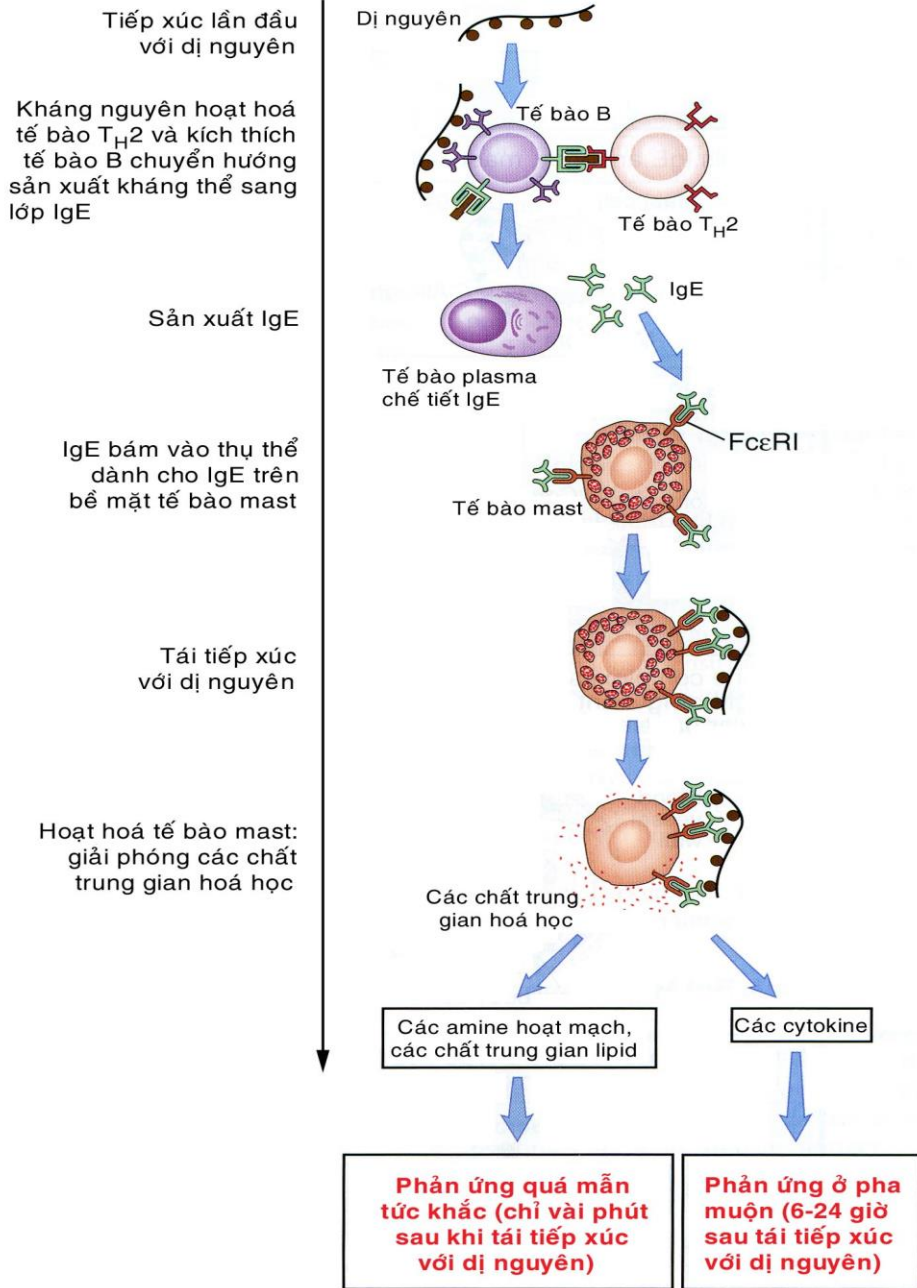
## Các thành phần ĐUMD gây ra quá mẫn typ I

- IgE: khác cơ thể bình thường, cơ thể có cơ địa dị ứng (atopi) sản xuất nhiều IgE. Sau khi được tạo ra, IgE bám trên bề mặt tế bào Mast và BC ái kiềm thông qua thụ thể dành cho Fc của IgE (FcεRI).
- Tế bào Mast và BC ái kiềm: TB Mast khu trú ở lớp dưới niêm mạc đường hô hấp và tiêu hoá, BC ái kiềm lưu hành trong máu ngoại vi. Trên bề mặt có nhiều thụ thể dành cho Fc của IgE.

# Cơ chế quá mẫn tít I

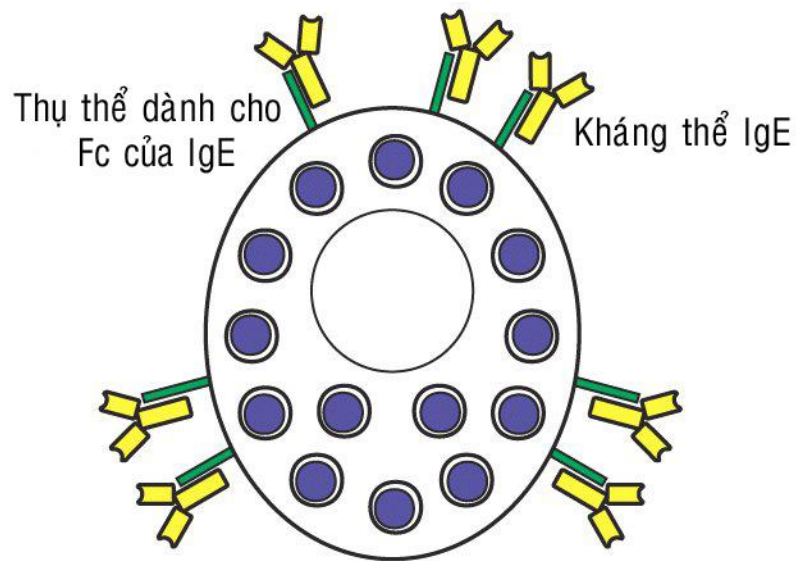
- Dị nguyên khi vào cơ thể kết hợp với IgE đã gắn trên bề mặt TB Mast hay BC ái kiềm, tạo ra cầu nối (liên kết chéo) giữa các IgE ở cạnh nhau.
- Khi liên kết chéo được thiết lập sẽ chuyển tín hiệu từ IgE qua thụ thể của chúng vào bên trong TB gây ra các biến đổi như thoát bọng (degranulation), sản xuất và tiết ra nhiều prostaglandin, leukotriene (các chất trung gian gây viêm), và các cytokine hơn.
- Các bọng thoát ra khỏi TB, vỡ và giải phóng ra các amine hoạt mạch như histamine.





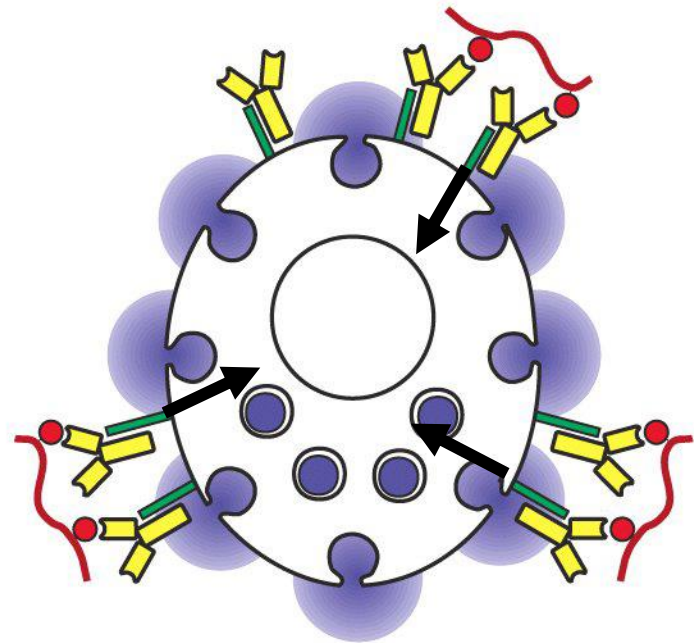
Các bọng chứa histamin bên trong tế bào mast (Nguồn Photo Researchers, Inc.)

## Tế bào mast giai đoạn nghỉ ngơi



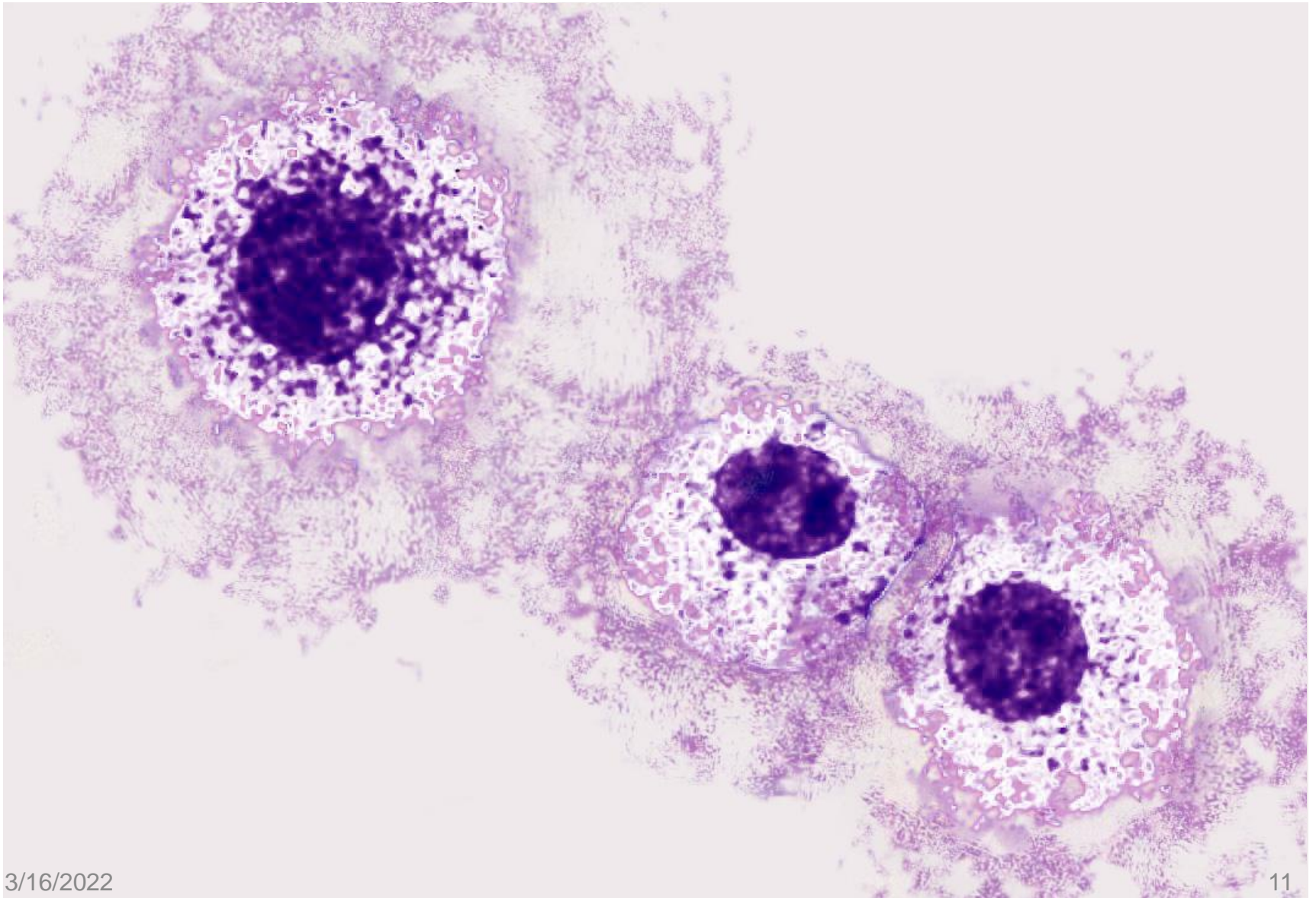
Tế bào mast giai đoạn nghỉ có các bọng chứa histamine và các chất trung gian hoá học gây viêm khác

## Tế bào mast hoạt hoá

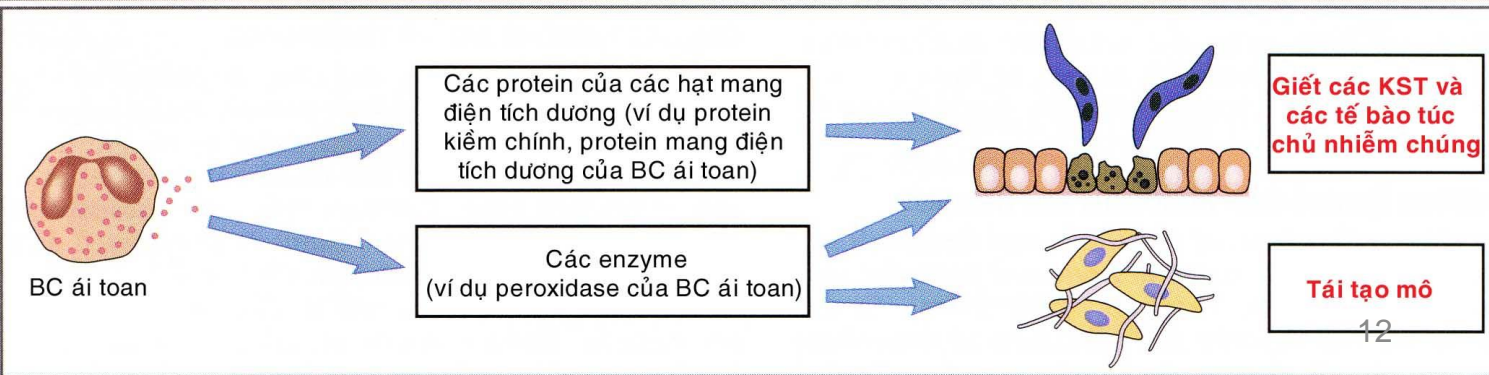
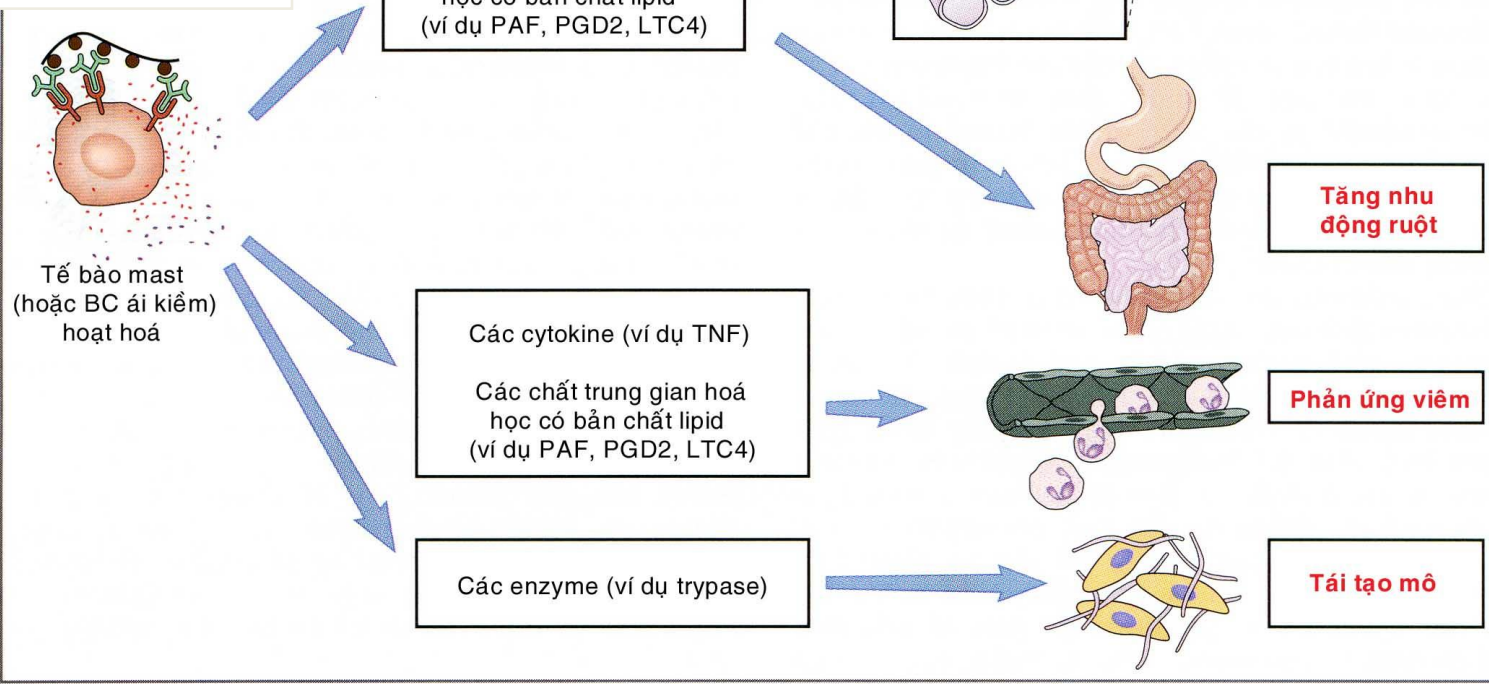


Kháng nguyên đa giả tạo liên kết chéo các phân tử IgE phát tín hiệu làm thoát bọng giải phóng các thành phần có trong bọng

# Tế bào mast thoát bọt



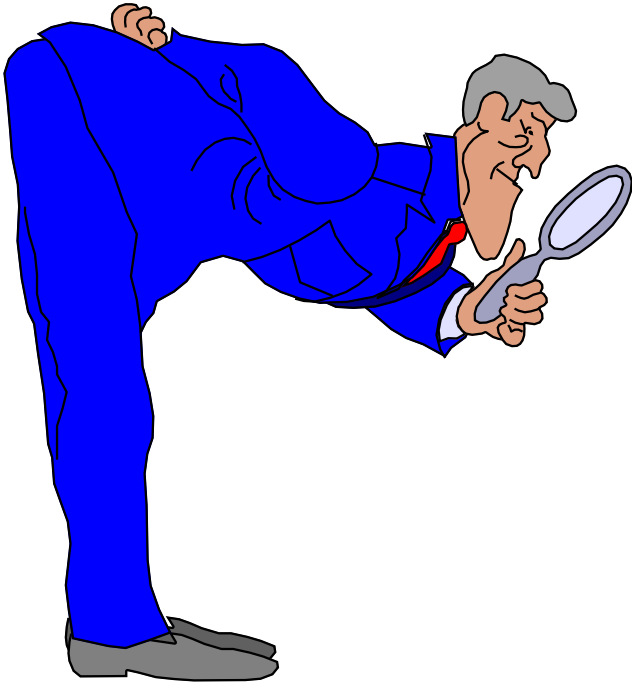
# Tác dụng của các chất trung gian hoá học tạo ra trong phản ứng quá mẫn tức khắc



# Cơ chế quá mẫn tít I (tiếp)

- Khác với cơ thể bình thường, cơ thể có cơ địa dị ứng do có nhiều IgE - hiện tượng thoát bọt xảy ra đồng loạt ở nhiều TB Mast và BC ái kiềm - một lượng lớn chất trung gian gây viêm được giải phóng trong cùng thời điểm - gây ra một số triệu chứng rầm rộ: tăng co cơ trơn, tăng tiết dịch, co tế bào nội mô làm tăng tính thấm thành mạch, thoát huyết tương...
- Quá mẫn tít I còn được gọi là: phản vệ, dị ứng

# Ghi nhớ



Bản thân IgE, khi cơ thể sản xuất với hàm lượng bình thường, có vai trò tham gia vào việc tạo ra nhiều “đột phá khẩu” giúp cho các bạch cầu và kháng thể rời lòng mạch để thoát ra khu vực gian bào. Vì vậy IgE có tác dụng bảo vệ cơ thể. Người ta còn ví IgE như là “người canh cửa” (“door keeper”)

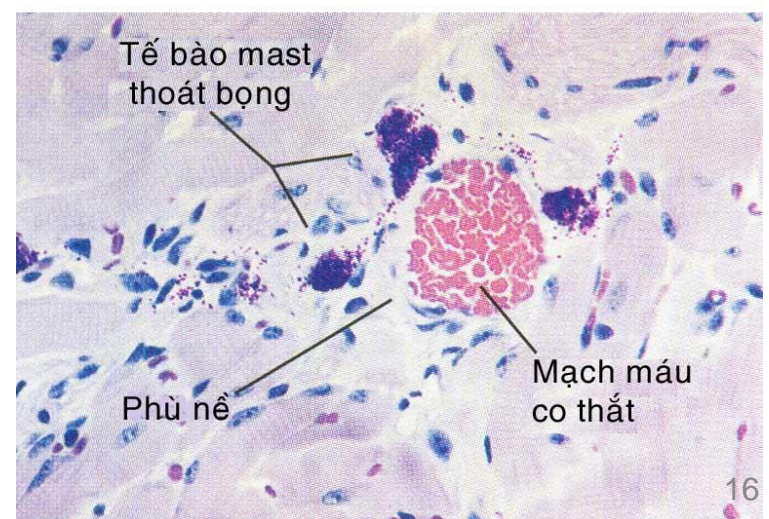
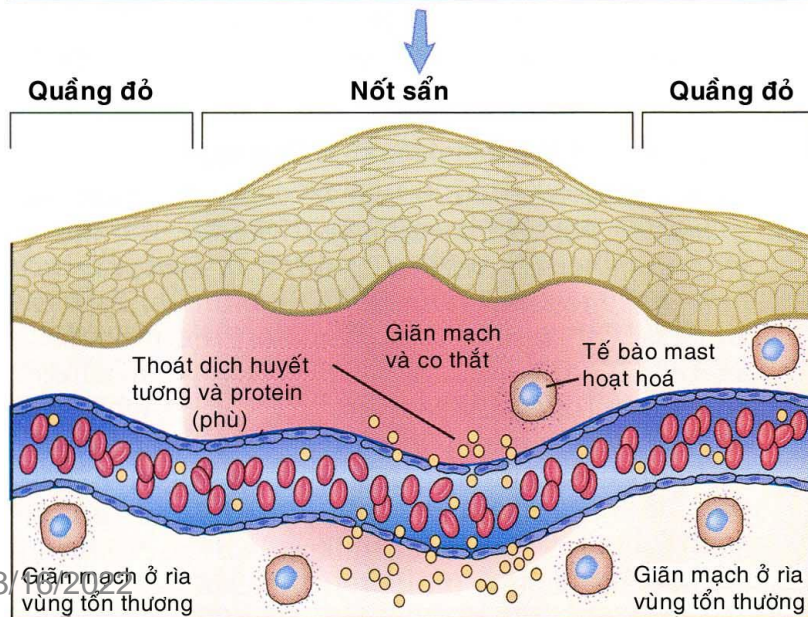
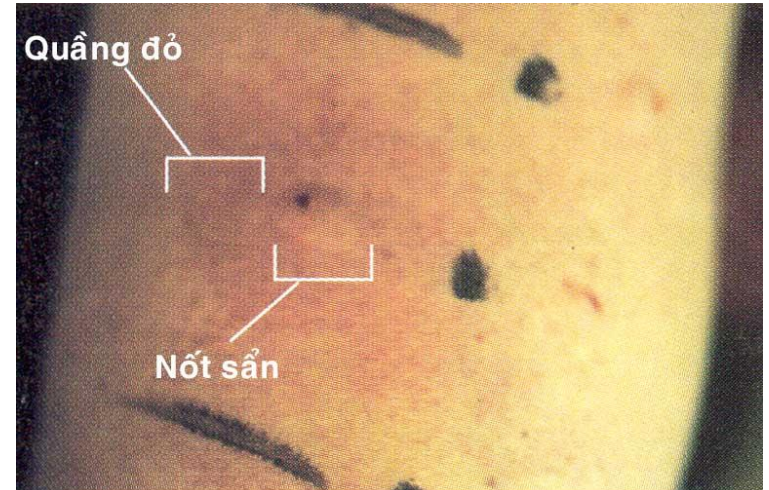
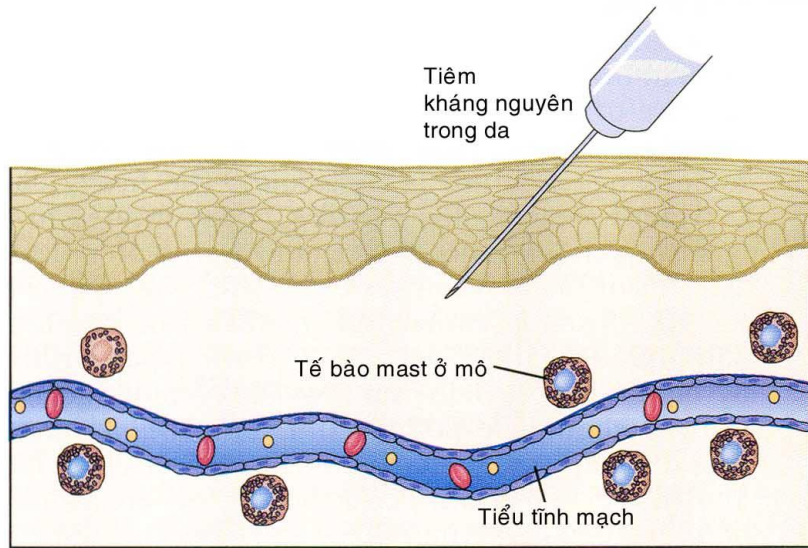
# Các ví dụ lâm sàng quá mẫn tít I

## Quá mẫn tít I khi dùng penicillin

- Trong các trường hợp này kháng nguyên là **acid penicillanic** (một dẫn chất của penicillin khi bị chuyển hoá)
- Có thể bị các dạng từ nặng đến nhẹ
  - Sốc phản vệ (trụy mạch, hạ huyết áp, tử vong).
  - Hội chứng Stevens-Johnson: hồng ban đa dạng, viêm các hốc tự nhiên, bong da.
  - Hội chứng Lyell: hồng ban nốt phỏng và hoại tử thượng bì.
  - Phát ban toàn thân hay tại chỗ.

# Dự phòng: Phải phát hiện cơ địa dị ứng với kháng sinh trước khi dùng: khai thác tiền sử, test lấy da

Abbas A. K and Lichtman A. H  
Mol. And Cell Immunology





# Phân biệt phản ứng quá mẫn tức khắc và phản ứng ở pha muộn



Phản ứng tức khắc kéo dài khoảng 30 phút sau khi tiêm (do các amine hoạt mạch)



Phản ứng ở pha muộn xuất hiện sau khoảng 8 giờ sau khi tiêm và tồn tại trong nhiều giờ (do các cytokine)

# Hen phế quản

- Kháng nguyên: có rất nhiều loại (muối kim loại, bụi thực vật, phấn hoa, lông súc vật, ...)
- Cơ chế: các chất trung gian như histamin, prostaglandin, leukotriene do TB Mast và BC ái kiềm tiết ra sẽ dẫn tới:
  - Co thắt cơ trơn phế, khí quản.
  - Tăng tiết dịch.
  - Viêm đường hô hấp.
  - Thâm nhiễm tế bào.
- Hậu quả: tắc nghẽn đường thở.

# Chết trong nôi

- Xảy ra ở trẻ ngủ trong nôi sau bú sữa bò.
- Kháng nguyên: peptide sữa bò.
- Phản ứng giữa peptide sữa bò (ợ từ dạ dày tràn vào khí quản) với kháng thể IgE trong đường hô hấp dẫn đến co thắt phế quản làm tắc thở.

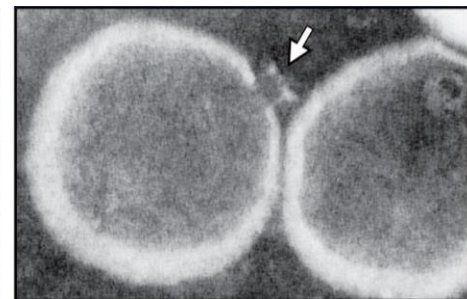
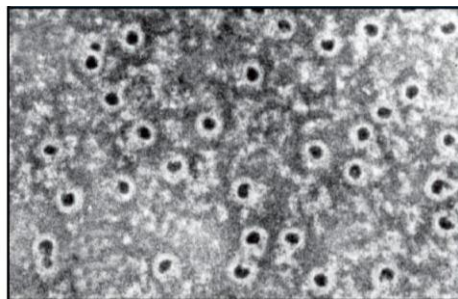
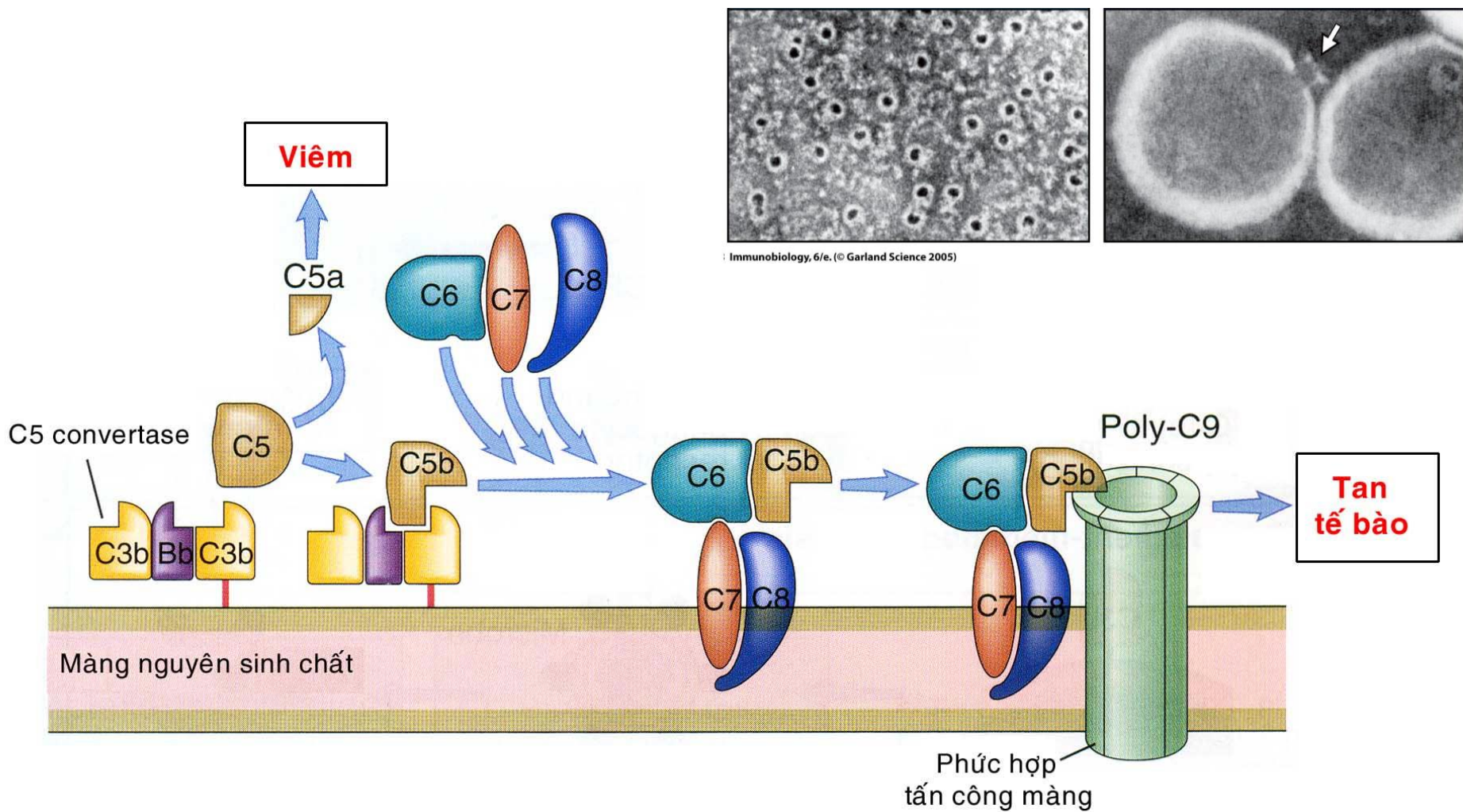
# QUÁ MÃN tít II

- Kháng nguyên: thường là các tế bào lạ (hồng cầu không cùng nhóm máu).
- Kháng thể:
  - Có thể có sẵn trong cơ thể (kháng thể tự nhiên, thuộc lớp IgM). Ví dụ kháng thể nhóm máu ABO.
  - Có thể chỉ xuất hiện sau khi cơ thể được gây miễn dịch (thuộc lớp IgG). Ví dụ kháng thể kháng Rh.
- Bỏ thể: được hoạt hoá theo con đường cổ điển.

# Cơ chế

- Kháng thể kết hợp với TB lạ hình thành các phức hợp KN-KT.
- Phức hợp KN-KT hoạt hoá bổ thể theo con đường cổ điển tạo ra các enzyme phá vỡ màng TB lạ.
- Các thành phần bên trong TB thoát ra đặc biệt là các ion, các protein (Hb nếu là hồng cầu) sẽ làm rối loạn cân bằng nội môi.

# Các bước hoạt hoá bổ thể ở giai đoạn cuối (giống nhau ở cả ba con đường)

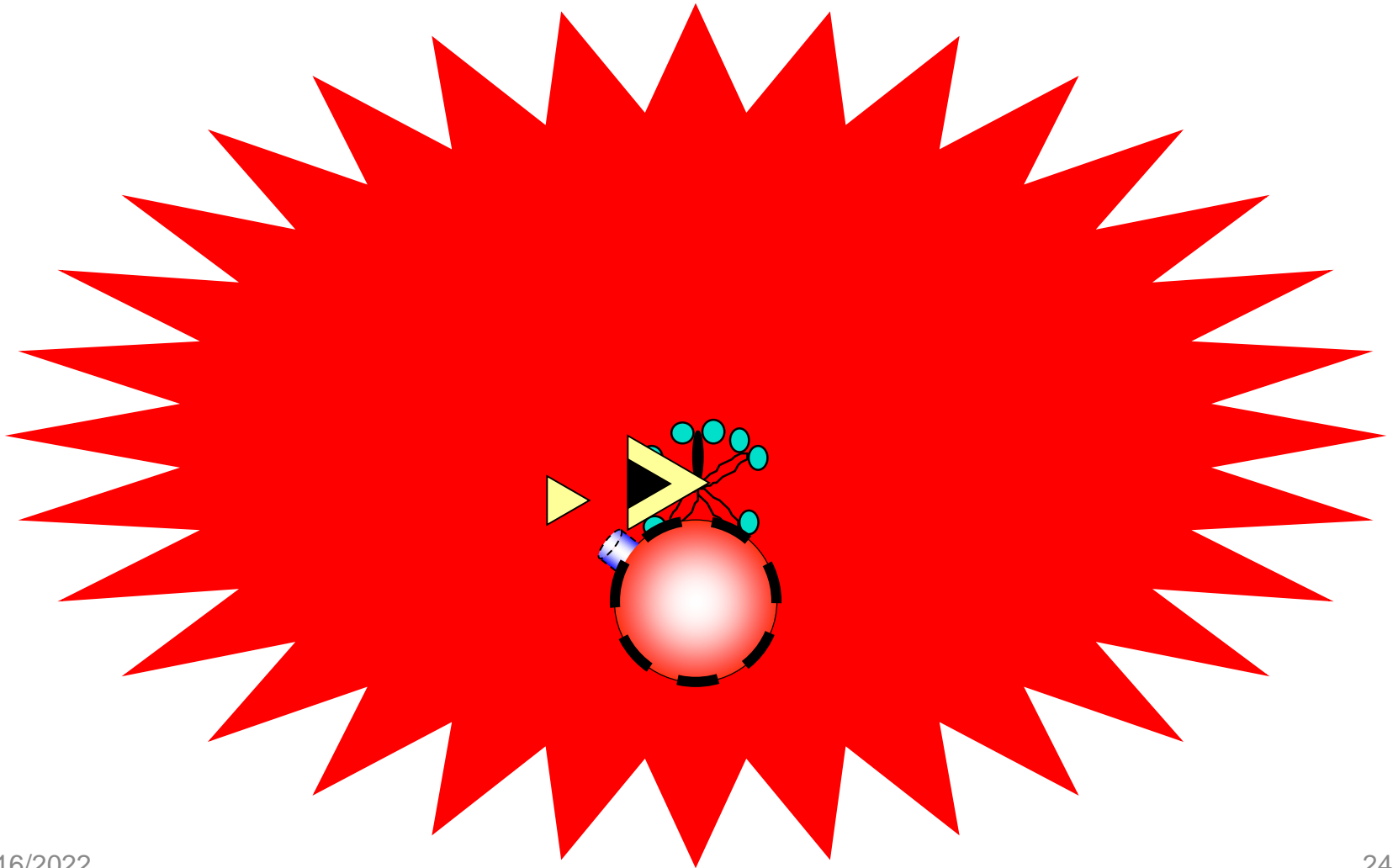


Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005

## Các ví dụ lâm sàng

- Tai biến do truyền nhầm nhóm máu trong hệ ABO: kháng thể có sẵn (kháng thể tự nhiên, thuộc lớp IgM) có trong huyết thanh người nhận với sự tham gia của bổ thể làm vỡ hồng cầu người cho.

# Tan huyết bởi ổ thể



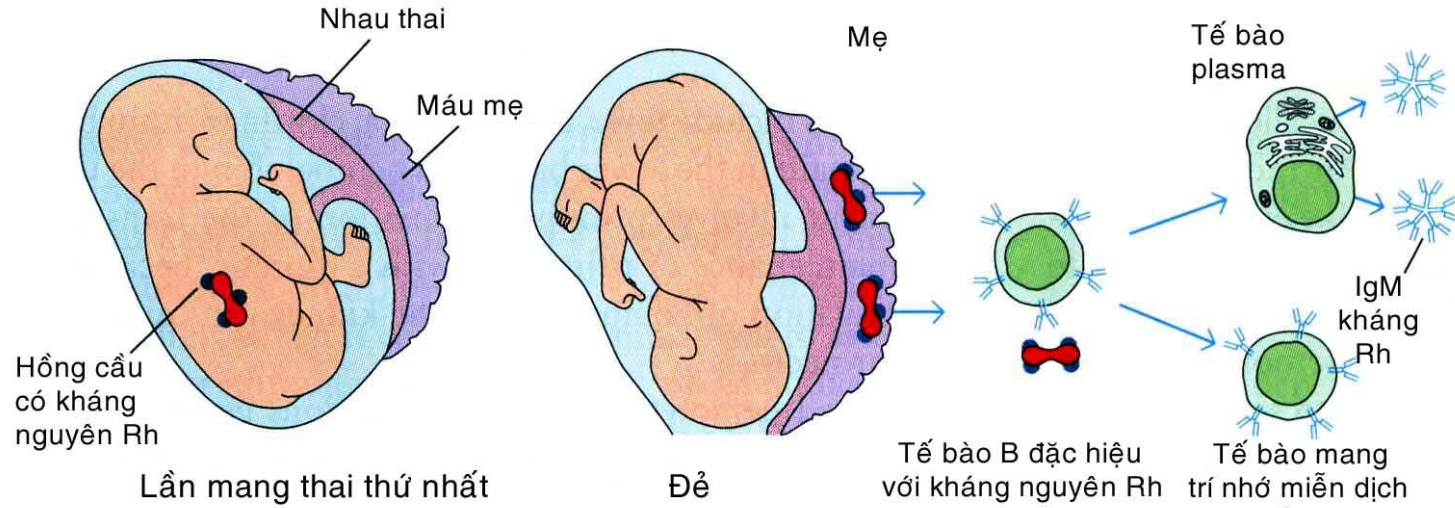


# Các ví dụ lâm sàng

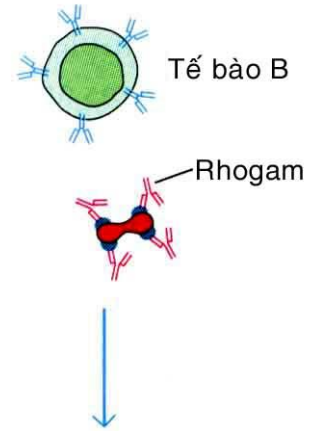
- Tan huyết trẻ sơ sinh hoặc sảy thai do xung đột nhóm máu Rh giữa mẹ và con.
  - Xảy ra khi người mẹ mang nhóm máu Rh<sup>-</sup> và các con mang nhóm máu Rh<sup>+</sup> do di truyền từ bố Rh<sup>+</sup>.
  - Sinh con đầu bình thường nhưng HC của con truyền vào cơ thể mẹ kích thích sinh KT kháng Rh.
  - Những lần mang thai sau do KT kháng Rh thuộc lớp IgG, nên có thể chuyển qua tế bào nhau thai để từ mẹ sang con tấn công các HC thuộc nhóm máu Rh<sup>+</sup> của con.

# QUÁ TRÌNH PHÁT TRIỂN TAN HUYẾT Ở THAI NHI (KHÔNG DÙNG RHOGAM)

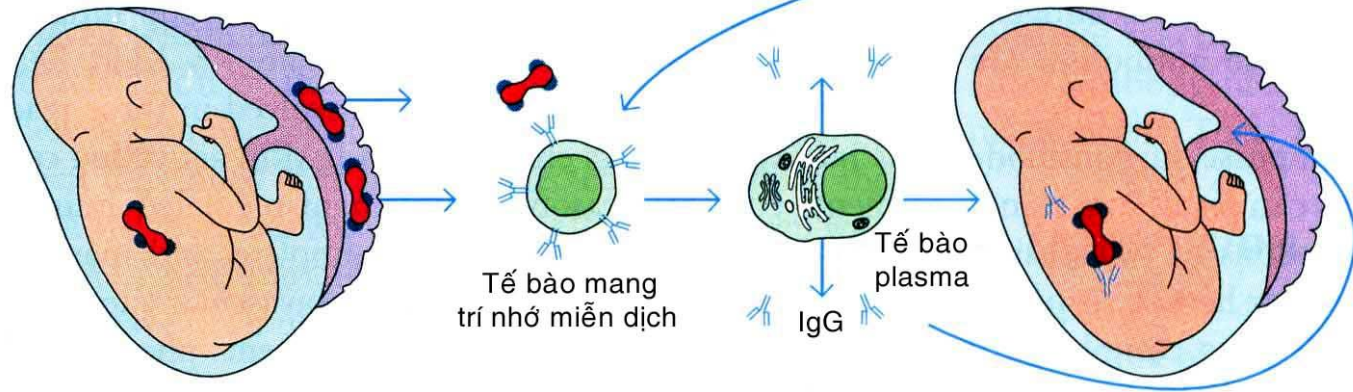
# DỰ PHÒNG BẰNG RHOGAM



Mẹ (điều trị bằng Rhogam)



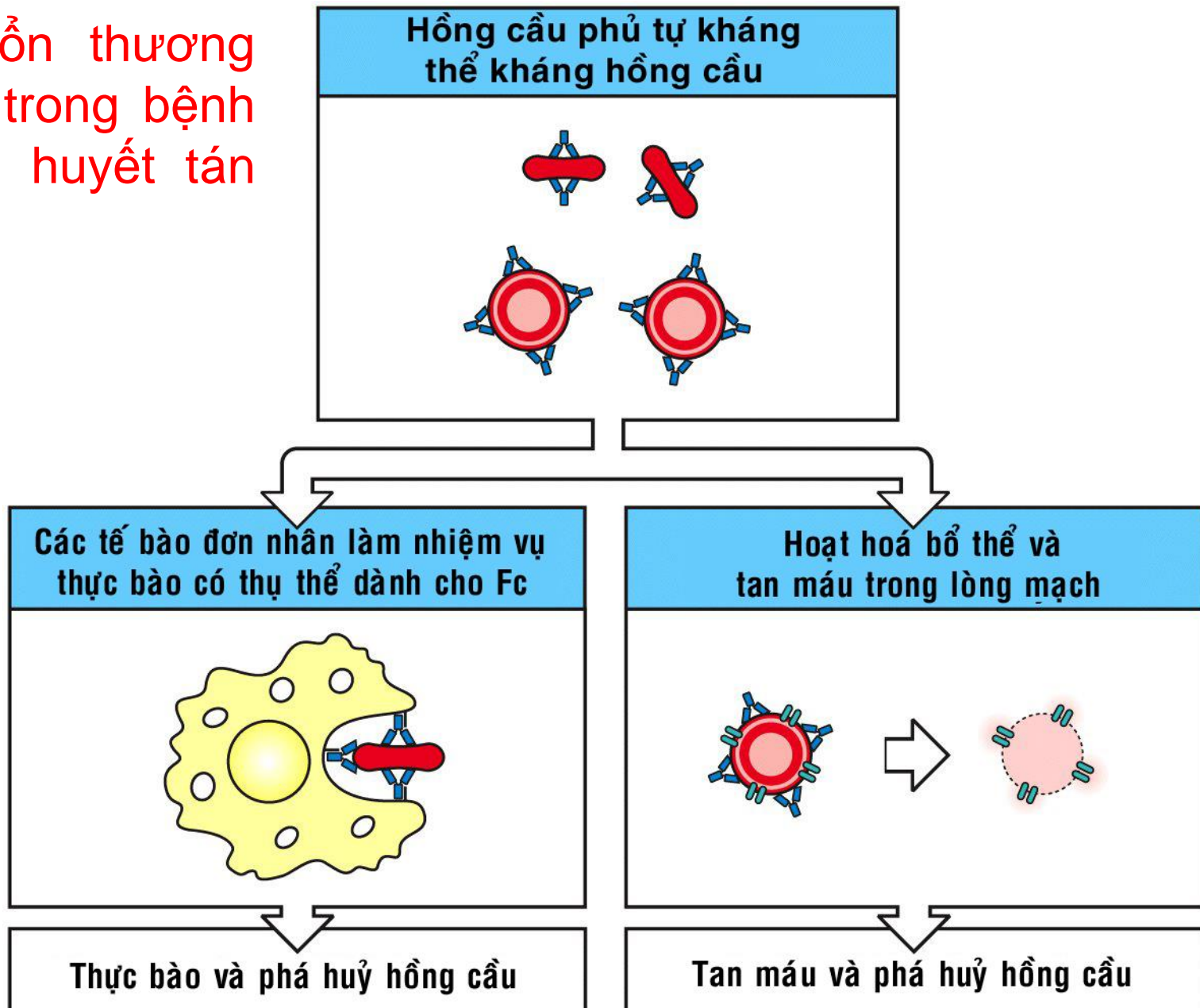
Ngăn ngừa sự hoạt hoá tế bào B và sự hình thành của tế bào mang trí nhớ miễn dịch



# Các ví dụ lâm sàng

- Võ hồng cầu, bạch cầu hoặc tiểu cầu do các tự kháng thể trong các bệnh thiếu máu dung huyết tự miễn, giảm bạch cầu tự miễn hoặc giảm tiểu cầu tự miễn

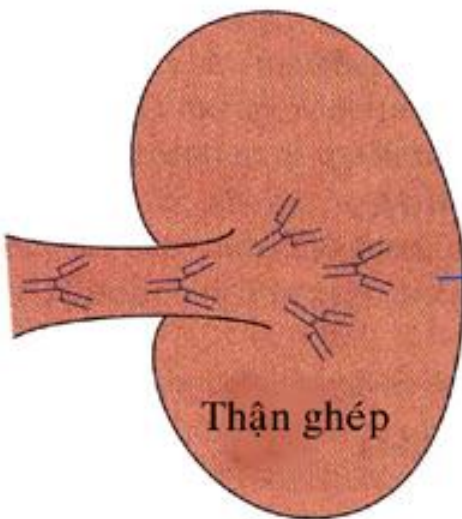
Cơ chế tổn thương  
hồng cầu trong bệnh  
thiếu máu huyết tán  
tự miễn



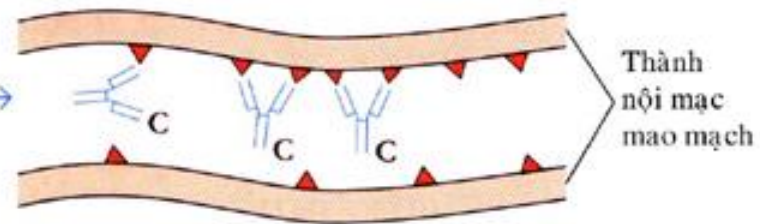
# Các ví dụ lâm sàng

- Thải loại tối cấp khi ghép tạng (ghép thận): cơ thể nhận có sẵn kháng thể kháng HLA của cơ thể cho. Khi nối xong tĩnh mạch, động mạch và mở kẹp để máu chảy từ cơ thể nhận vào thận ghép thì thận đổi từ màu hồng sang màu tím mận chín và mất trương lực.

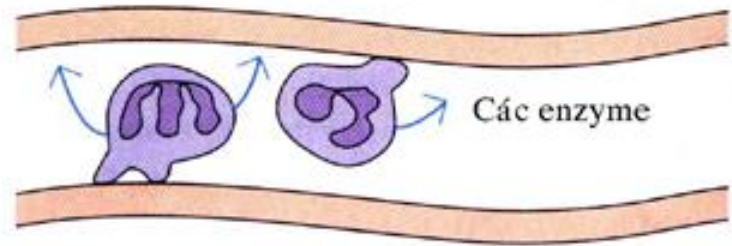
① Các KT có sẵn trong máu người nhận đi vào thận ghép



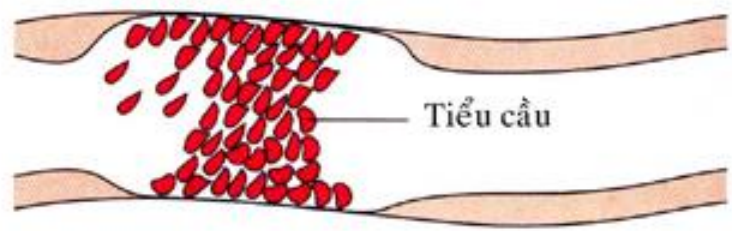
② Các KT bám vào các KN của các mao mạch thận và hoạt hoá bổ thể (C)



③ Các sản phẩm phân rã của bổ thể tấn công các BC trung tính giải phóng các enzyme phân huỷ



④ Các enzyme phân huỷ của BC trung tính phá huỷ các TB nội mô; tiểu cầu dính vào mô tổn thương gây tắc mạch



**Thải bỏ tối cấp thận ghép**  
(Trong trường hợp này các mạch máu không bao giờ được tái tạo)

# QUÁ MẮN tít III

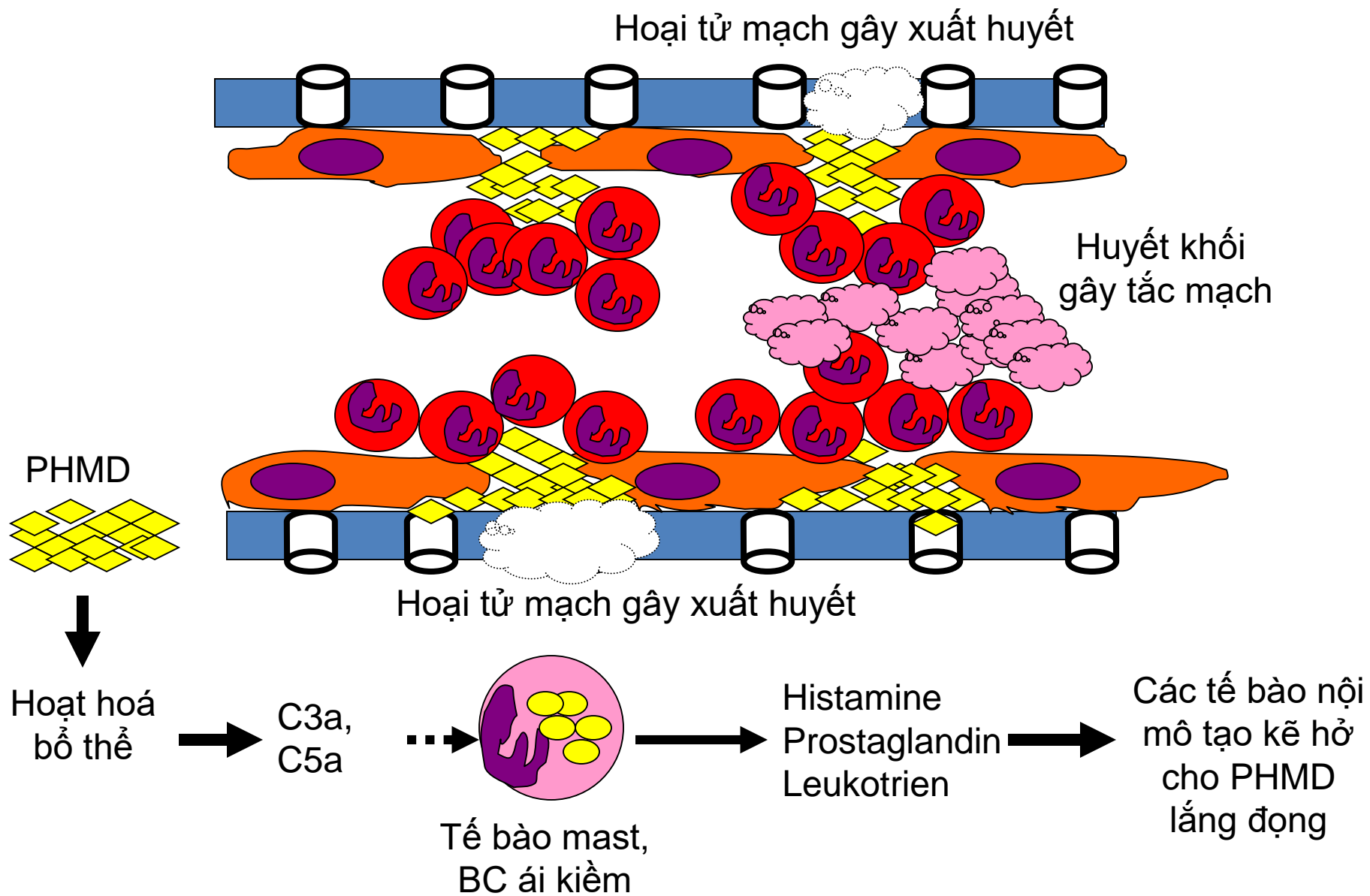
(còn gọi là quá mắn do PHMD hay bệnh PHMD)

- Phức hợp miễn dịch (PHMD) ở đây được hiểu là phức hợp được tạo ra bởi KT (thuộc các lớp IgG, IgM, IgA) và KN là protein hoà tan.
- Kích thước to nhỏ của PHMD phụ thuộc vào tỷ lệ giữa số phân tử KN và KT. Nếu tỷ lệ này bằng 1 (tức số phân tử KN và KT bằng nhau) thì PHMD có kích thước lớn. Nếu tỷ lệ này lớn hơn 1 (tức số phân tử kháng nguyên nhiều hơn kháng thể) thì PHMD có kích thước nhỏ.

- Khi PHMD hình thành nếu có kích thước lớn thì bị đại thực bào nuốt và tiêu huỷ, nhưng khi có kích thước nhỏ thì dễ thoát khỏi sự thâm tóm bởi đại thực bào và tồn tại, lưu hành trong máu (vì vậy còn gọi PHMD kích thước nhỏ là PHMD tuần hoàn hoặc PHMD lưu hành – circulating immunocomplex)
- Các PHMD tuần hoàn dễ bị lắng đọng tập trung tại nơi hở ra kẽ giữa tế bào nội mô và lớp màng đáy của mao mạch (thường ở nơi có hệ mao mạch phong phú như cầu thận)



- Sự lắng đọng tập trung của PHMD tại kẽ tế bào nội mô và màng đáy dẫn đến 3 hiện tượng:
  - Hoạt hoá bổ thể làm xuất hiện các mảnh peptide C3a và C5a có tác dụng hoạt hoá tế bào mast và BC ái kiềm làm chúng giải phóng ra histamine, prostaglandine và leukotriene dẫn đến tăng tính thấm thành mạch, gây thoát bạch cầu và huyết tương.
  - Thu hút bạch cầu trung tính tập trung để thu dọn các PHMD. Khi BC trung tính tập trung nhiều ở một chỗ, chúng tiết ra nhiều enzyme trong quá trình dọn dẹp PHMD làm cho mô tại chỗ bị tổn thương.
  - Hoạt hoá hệ đông máu làm xuất hiện huyết khối gây tắc mạch dẫn đến hoại tử mô tại chỗ.
- Các tổn thương này tạo ra bệnh do PHMD (immunocomplex disease).



# Các ví dụ lâm sàng

- **Hiện tượng Arthus:** loét và hoại tử mô tại nơi tiêm một lượng lớn kháng nguyên vào cùng một chỗ.
  - Trong những ngày đầu sau tiêm, kháng nguyên kích thích cơ thể sinh ra kháng thể.
  - Trong những ngày sau, kháng thể này kết hợp với kháng nguyên còn tồn tại và tạo ra các phức hợp miễn dịch.

- **Bệnh huyết thanh (serum sickness):**

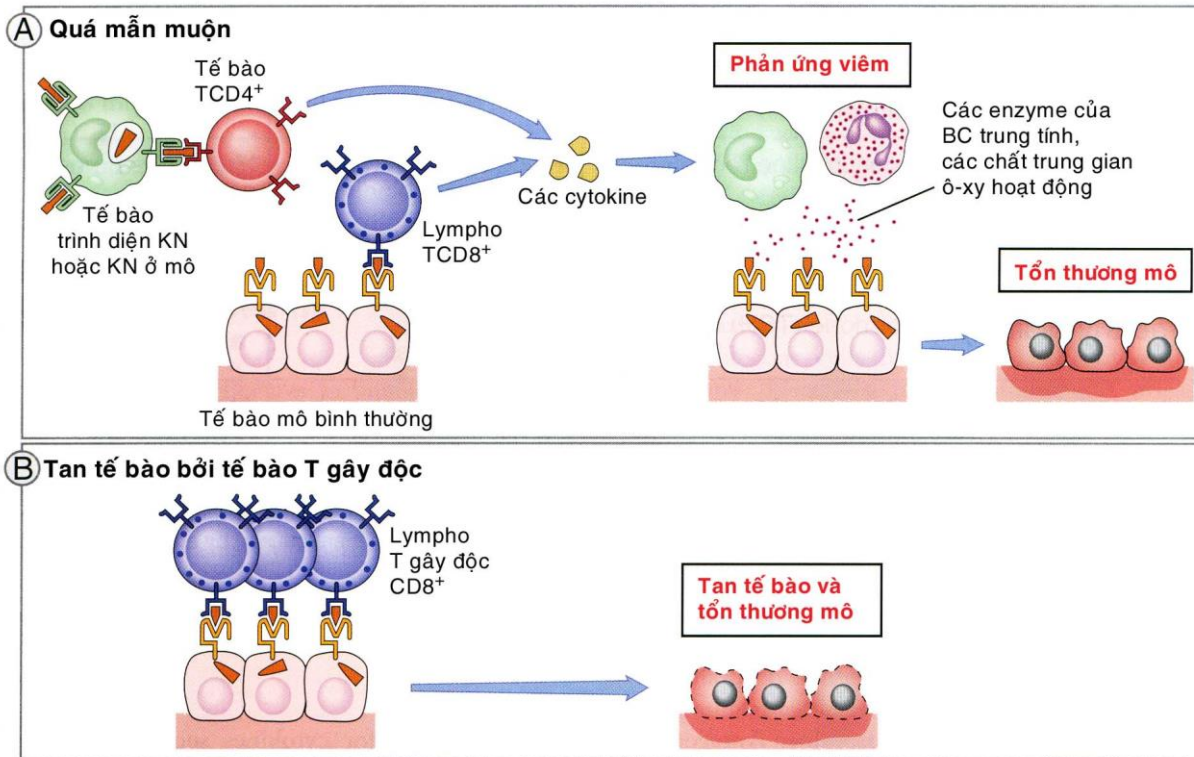
- Xảy ra vài ngày sau khi tiêm huyết thanh dị loài miễn dịch để điều trị bệnh (uốn ván, bạch hầu, dại, rắn cắn...).
- Huyết thanh dị loài thường lấy từ ngựa sau khi chúng được gây miễn dịch bằng vi khuẩn uốn ván hay bạch hầu, virus dại hoặc nọc rắn.
- Thường tiêm liều lớn. Trong những ngày đầu sau tiêm, protein của huyết thanh dị loài kích thích cơ thể sinh ra KT chống protein dị loài.
- Trong những ngày sau, KT này kết hợp với protein dị loài còn tồn tại và tạo ra các PHMD.
- Biểu hiện dưới dạng viêm khớp, phát ban hoặc viêm cầu thận.

- **Viêm cầu thận sau sốt rét ác tính, viêm cầu thận sau khi điều trị ly (hội chứng Reiter):** trong các trường hợp này các tác nhân gây bệnh (ký sinh trùng sốt rét hay vi khuẩn ly) bị tiêu diệt bởi thuốc, giải phóng ra một lượng lớn kháng nguyên trong khi cơ thể đã có sẵn một ít kháng thể.
- **Viêm cầu thận sau nhiễm liên cầu khuẩn (ở da, họng...):** đây là một bệnh thường gặp (nhất là ở trẻ em và người trẻ). Các kháng nguyên liên cầu được giải phóng với lượng lớn vào máu, kết hợp với kháng thể và tạo ra các PHMD tuần hoàn. Các PHMD còn có thể gây tổn thương tại màng tim, van tim và khớp.

# QUÁ MÃN tít IV

- Những tổn thương hoặc các biểu hiện bệnh lý xảy ra do tương tác giữa các thành phần của ĐƯMD QTGTB với kháng nguyên đặc hiệu.
- ĐƯMDQTGTB có hai kiểu:
  - Kiểu do tế bào TCD4 “thực hiện” tác động lên chức năng nuốt và giết của Đại thực bào thông qua các lymphokine.
  - Kiểu do tế bào TCD8 “thực hiện” giết trực tiếp các tế bào đích.

# Hai kiểu tổn thương mô trong quá mẫn tít IV



- Quá trình tương tác của các thành phần ĐUMD của cả hai kiểu trên với các kháng nguyên đặc hiệu đều có thể gây ra một số tổn thương cho cơ thể.
- Đặc điểm chung của các loại tổn thương này là xuất hiện muộn so với thời điểm bắt đầu tương tác. Vì vậy còn gọi là quá mẫn muộn (delayed-type hypersensitivity).



# Ví dụ lâm sàng

- Các tổn thương loét hay sẹo do làm phản ứng Tuberculin:
  - Chủ yếu do tế bào TCD4 “thực hiện” khi tương tác với Tuberculin đã tiết ra lymphokine có tác dụng thu hút, hoạt hoá đại thực bào đến nơi tiêm và kìm chân ĐTB không cho di tản đi nơi khác dẫn đến sự ngưng kết (cục cứng) gây ra loét và sau đó là sẹo hoá tại nơi tiêm.
  - Làm tiêu bản mô học soi kính hiển vi thì thấy đám tế bào lớn nằm chen chúc sát bên nhau, không rõ ranh giới từng tế bào và nổi lên là một đám nhân tế bào bắt màu thuốc nhuộm sẫm, nên gọi đó là u hạt.

- Các tổn thương gan mạn tính sau nhiễm virus viêm gan B hay C: chủ yếu là do các tế bào TCD8<sup>+</sup> “thực hiện” khi tấn công các tế bào gan nhiễm virus đã gây ra tổn hại tế bào gan. Trong viêm gan mạn tính thể hoạt động có thể tìm thấy hình ảnh đặc trưng trên tiêu bản sinh thiết: một tế bào gan bị bao vây quanh bởi các tế bào lympho TCD8<sup>+</sup>.
- Phản ứng thải loại mạn tính các tạng ghép: xảy ra muộn sau ghép, điều trị bằng các thuốc ức chế hoặc tiêu diệt tế bào T (cyclosporin A, OKT3..).

# So sánh các tít/loại quá mẫn

Tít	I	II	III	IV
Đặc điểm	Xảy ra ngay lập tức Liều tiêm dưới liều gây chết Lần đầu nhiễm cách lần sau $\geq 4$ ngày.	Tan TB do bỏ thể KN là tế bào (HC,...)	Do phức hợp miễn dịch KN là protein hòa tan	Muộn
Thành phần	IgE bám trên bề mặt tế bào mast và bạch cầu ái kiềm	IgM, IgG sau khi được gây miễn dịch (Rh)	IgG, IgM, IgA	TCD4 và TCD8 – hệ thống DƯMD QTGTB
Cơ chế	KN kết hợp với IgE có sẵn và tạo ra phức hợp cầu nối, Cồng kênh, gây vỡ và thoát bọng tế bào: histamin, prostaglandin...	Hình thành phức hợp KN-KT $\rightarrow$ hoạt hoá C' theo con đường cổ điển tạo enzyme phá vỡ màng TB, bào tương thoát ra gây rối loạn.	Tạo PHMD kích thước nhỏ kẹt lại ở khe, kẽ	TCD4 kích động Đại thực bào tiêu diệt TCD8 tấn công trực tiếp
Ví dụ	Sốc phản vệ với Peniciline Hen PQ Mày đay Chết trong nôi	Sảy thai do bất đồng Rh Sốc truyền nhầm nhóm máu Thải loại tối cấp trong ghép tạng	Viêm cầu thận Loét hoại tử nơi tiêm do tiêm quá nhiều KN	Sẹo tiêm vắc xin Lao Loại thải mô ghép muộn