

Autoimmune diseases in the dog

양 만 표

충북대

1. Self-tolerance

면역반응은 숙주자신에게는 나타나지 않아야 한다(자신의 MHC에 자신의 항원을 가지고 있는 세포와 반응을 하지 않는다). 따라서 생체는 자기와 비자기를 구별해서 인식한다 (thymus education).

자기에 대한 면역반응은 억제
비자기에 대해서는 배제

⇒

붕괴

⇒

자기면역성립

즉 자기관용(self-tolerance)이 붕괴되어 자기자신의 구성요소(단백, 세포)에 대해 면역반응이 일어나서 질병이 발생하는 것을 autoimmune disease(자기면역성 질병) 이라한다.

2. Autoimmune diseases

여러형태의 자기항원(self antigen)에 대한 자기항체(autoantibody)의 생산에 의해서 발생하거나 자기세포와 반응하는 self reactive T cell의 activation에 의해 발생한다

3. Four major immunopathological mechanisms (types I-IV hypersensitivity)

Type	Major immune reactants	Antigen	Effector mechanism	Examples
Type I (immediate)	IgE Mast cells Th2 cells	Soluble antigen	IgE coated mast cell degranulation and inflammation.	Response to intestinal nematodes, atopic dermatitis.
Type II (cytotoxic)	IgG IgM	Cell-associated antigen	Complement fixation, FcR and C3bR binding to phagocytic or NK cells	FIA, AIHA.
		Cell surface receptors	Agonist or antagonist of receptor function.	Myasthenia gravis.
Type III (immune complex)	IgG	Soluble antigen	Immune complex formation, complement fixation, phagocytic cells.	FeLV infection, SLE.
Type IV (delayed)	T cells	Soluble or cell-associated antigen	Th1 cells, cytotoxic lymphocytes, macrophage activation, IFN γ production.	Obligate intracellular parasites, rheumatoid arthritis, contact dermatitis.
Microbial superantigens	T and B cells	Superantigen	Non-classical activation of T and B cells.	Bacterial or viral infection, autoimmunity.

개의 자기면역성 질병은 흔하지 않지만 그 원인들은 선천성 또는 유전적으로 면역조절 기구 결함 등 불명인 경우가 대부분이며 각종 약제의 남용이나 독물 또는 감염에 의해 유발되는 경우도 있다. 자기면역성 용혈성빈혈, 자기면역성 혈소판감소증, 전신성 홍반성낭창을 중심으로 면역매개성의 개념과 진단원리 그리고 중례를 소개한다.

4. Autoimmune hemolytic anemia(AIHA)

A. 정의

적혈구막 항원에 대해 자기항체가 생산되어, 항원-항체 반응으로 적혈구가 상해를 입어 용혈과 빈혈을 일으키는 질병이다.

B. 원인 및 기병론

- a) 모든 품종의 개에서 발생, 수컷보다 암컷(피임암컷)에서 발생 경향이 높음
- b) 원발성 또는 자기 면역성: 개에서는 대부분 원발성으로 개재된 다른 질병 없이 적혈구에 대한 자기항체가 만들어져 발생함.
- c) 이차성: 종양, 감염원(바이러스, 세균, 진균), 약물, 백신, AITP, SLE
- d) 자기항체 class: 항체 활성을 나타내는 온도범위, 보체활성 유무, 탐식계 관여 유무에 따라 5개 class로 분류

Class of canine autoantibodies

Class	작용 및 명칭	항체	보체	진단	RBC 파괴장소	RBC 운명	비고
I	식염수에서 작용하는 응집소	IgG	-	슬라이드글라스 위에 응집, DAT(37°C)	혈관외	혈관내 응집후 탐식	예후 불량
II	생체내 용혈소	IgG, IgM	+	DAT(37°C)	혈관내	혈관내 용혈	심한 빈혈 제일 많음.
III	불완전 항체	IgG	+	DAT(37°C)	혈관외	탐식	
IV	한냉 혈구응집소	IgM	+	4°C에서 슬라이드 글라스 위에 응집, DAT(4°C: IgM, C3)	혈관외	혈관내 응집후 탐식	
V	한냉자기면역 (비응집소)	IgM, IgG	+	DAT(4°C)	혈관내	혈관내 용혈	

DAT : direct antiglobulin test, Coomb's test

C. 임상증상

- a) 빈혈, 가시점막 창백, 황달, 일반상태 악화(빈혈 정도에 따라 원기소실)
- b) 비장 및 간 종대 (유핵적혈구, 주로 감각 적혈구, 증가에 따라)
- c) 혈색소혈증 및 혈색소뇨증(감각 항체 종류에 따라)
- d) 피부병변(주로 말단에서 한냉항체에 의해)

D. 임상병리

- a) PCV 감소, 구상적혈구 출현, 유약적혈구(망상적혈구, 다염성적혈구, 적아구, 대소부동증)의 출현, 백혈구 수 증가, 핵좌방 이동, 혈소판 감소
- b) 적혈구 취약(심한 경우 생리식염수에 점적해도 용혈)
- c) Bilirubin 증가
- d) 골수에서는 적혈구 전구세포, 과립구전구세포들이 증가
- e) M:E ratio 감소 또는 정상

E. 진단

- a) 임상증상, 임상병리 소견,
- b) 적혈구자기응집, 구상적혈구증

c) Coom's test(direct and indirect anti-globulin test) 양성 소견으로 확진

F. 치료

a) 급성 빈혈에 대처하고, 세망내피계내에서 적혈구가 탐식되는 것을 방지하고, 원발병 치료, 림프조직내에서 항적혈구 항체생산을 막아야 함

b) corticosteroids for immunosuppressive doses, PDS 2-4 mg/kg. PO. sid

c) cytotoxic drugs, Azathioprine

d) Danazol(synthetic androgen) 5 mg/kg, po, bid

e) Cyclosporin 난치성 AIHA에 사용(15 mg/kg, po, sid)

f) 보조 요법(수액 및 수혈), heparin(항보체작용 및 DIC예방)

g) splenectomy(항체생산 억제, RBC 파괴system 제거)

h) plasmapheresis(혈장분리반출법)

i) high-dose human- γ -globulin

5. Autoimmune thrombocytopenia (AITP)

A. 정의

면역매개 기전에 의해 AIHA와 마찬가지로 거핵구 또는 혈소판막 항원에 대한 자기 항체의 생산, 약물이나 바이러스 등의 미생물에 의한 막 항원의 변형으로 인하여 생긴 항체에 의해 피복됨으로써 혈소판이 손상되거나 세망내피계에서 파괴되는 질병이다.

B. 원인 및 기병론

a) 나이에 관계 없음, 암컷이 수컷보다 발생이 많음

b) 원발성, 자기면역성; 골수 거핵구 또는 말초 혈소판에 대한 항체생산

c) 속발성: 백신, 약물, 리케치아(*Ehrlichia canis* or *platys*), 바이러스, 부적절한 수혈

C. 임상증상

a) 보통 혈소판수가 50,000/ul이하로 내려갈 때까지는 임상증상을 보이지 않으며 전형적인 증상은 점막과 피부에 점상출혈이 산재가 특징

b) 가끔 비출혈, 혈뇨, 전방출혈

D. 진단

a) 출혈에 따른 병력 관찰(백신이나 약물사용 여부)

b) 혈소판수 측정이나 응고시험(prothrombin time, activated partial thromboplastin time) 등은 정상범위, 출혈시간은 연장

c) 혈소판 제3인자 측정시험(PF3)으로 확진, 직접면역형광검사법

d) 자기항체의 존재를 증명해서 다른 혈소판 감소증과 감별 요함

E. 치료

a) 출혈을 억제하고 세망내피계가 혈소판을 제거하는 것을 막아야 하며, 자기항체 생산을 억제시키는 것에 주안점을 둔다

b) corticosteroids for immunosuppressive doses

c) cytotoxic drugs

d) splenectomy

6. Systemic lupus erythematosus (SLE)

A. 정의

생체내에 존재하는 복수의 항원결정기(즉 epitope)에 대한 자기항체가 이상 생산되어 나타나는 전신적 다발성 염증질환으로, 여기에서 항원결정기는 주로 핵항원으로 세포 또는 조직에 특이적 또는 비특이적일수 있어 임상증상은 다양하게 나타난다. 자기항체는 핵항원에 대한 항체로 포괄적으로 항핵항체(anti-nuclear antibody; ANA)라는 용어로 사용한다.

B. 원인 및 기병론

- a) 원인은 불명이나 호르몬, 바이러스감염, 선천성, 환경성, 약물성 또는 면역조절 결함 등이 일부의 원인으로 추정
- b) 2-12살, 성별차는 없으나 암컷이 다소 많음
- c) 세포/조직 비특이적 항원: 나선구조의 DNA, histone, DNA-histone 결합물, 인지질, Sm항원, 리보핵산단백, 세포질내의 항원(미토콘드리아, 리소소좀)
- d) 세포/조직 특이적 항원: 적혈구, 혈소판, 과립구, 림프구, thyroglobulin, 응고인자 등
- e) 과민성 반응의 형은 III가 많으며 II와 IV는 부수적이다

C. 임상증상

- 1) 침해된 장기에 따라 다양하게 나타남
 - a) 관절 및 근골격 장애
 - b) 빈혈 및 조혈계 이상
 - c) 피부 병변
 - d) 신장장애, 심장장애
- 2) 주증상(다발성관절염, 사구체신염, 수포성피부염, 용혈성빈혈(Coomb's 양성), 면역매개성혈소판감소증(PF3양성), 백혈구감소증)과 부수증상(발열, 흉막염, 심근염/심낭염, 근염, 신경계증상)으로 구분한다

D. 진단

- 1) 임상증상, 혈액 및 혈청학적소견, 요검사, ANA test, LE세포 검사 등
- 2) 일반적으로 개의 SLE 확진은
 - a) 2가지 주증상과 ANA 양성
 - b) 1가지 주증상과 2가지 부수증상 및 ANA 양성
- 3) SLE로 추정 진단
 - a) 1가지 주증상과 ANA 양성
 - b) 2가지 주증상과 ANA 음성

E. 치료

- a) 증상이 개선될때까지 지속적 종신 가료를 요함
- b) corticosteroids for immunosuppressive doses
- c) cytotoxic drugs

7. Rheumatoid arthritis (RA)

자기항체인 류마티스인자(rheumatoid factor; RF)가 이미 감작되어 변형된 IgG항원과 결합하여 면역복합체를 형성하면 보체를 고정시키고 염증세포들로 하여금 관절내로 끌어들여 여러 가지 단백분해효소이나 염증성 사이토카인을 분비함으로써 관절활액막 내부를 손상시키는 질병이다

A. 진단

a) RA 진단기준

- ① Stiffness.
- ② Pain or tenderness on motion of at least one joint.
- ③ Swelling of at least one joint.
- ④ Swelling of one other joint within 3 months.
- ⑤ Symmetry of joint swelling.
- ⑥ Subcutaneous nodules.
- ⑦ Erosive changes on joint radiographs.
- ⑧ Serological test positive for RF.
- ⑨ Abnormal synovial fluid.
- ⑩ Characteristic histological change in synovium.
- ⑪ Characteristic histological change in subcutaneous nodules.

b) 혈청 및 활액 검사에서 RF 검출, 혈청 ANA 검사(음성)

RF는 Rose-Waaler test나 ELISA로 검사

8. Myasthenia gravis (MG)

선천성은 postsynaptic muscle membrane에서 acetylcholine receptor (AChR)의 결핍으로 일어나며 후천성은 AChR에 대한 자기항체에 의해 AChR가 차단됨으로써 신경근육전달 장애를 일으킨다. 주로 골격근의 쇠약, 거대식도증을 특징으로 한다.