ROBBINS & COTRAN PATHOLOGY 10TH ED

CHAPTER 06

# Diseases of the Immune System

โรคของระบบภูมิคุ้มกัน: พยาธิสรีรวิทยาของปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (Hypersensitivity Types I–IV), โรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง (Autoimmune Diseases), ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Immunodeficiencies & HIV/AIDS) และ Amyloidosis

SUBJECT DOMAIN
Immunopathology & Autoimmunity

CLINICAL TARGET
USMLE Step 1 / Thai NL Medical Board

DOCUMENT SCOPE
5 Modules • Full Page Layout • Educational Flowcharts

ROBBINS PATHOLOGY COMPLETE MEDICAL SUMMARY

# บทที่ 6: โรคของระบบภูมิคุ้มกัน (Diseases of the Immune System)

การสรุปพยาธิวิทยาเชิงลึกฉบับสมบูรณ์ รูปแบบความยาวเต็มหน้ากระดาษ (Full Page Width Layout) ครอบคลุมกลไกการรับรู้แอนติเจนผ่าน MHC, ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน 4 ประเภท (Hypersensitivity Types I–IV), พยาธิสภาพของโรคกลุ่มออโตอิมมูน (SLE, Sjögren, Scleroderma, Inflammatory Myopathies, IgG4-RD), ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิดและเอดส์ (HIV/AIDS) และ Amyloidosis พร้อมข้อสอบสภาแพทย์ / USMLE Board Pearls

**Types I-IV**
Hypersensitivity Classifications

**Autoantibodies**
ANA, dsDNA, Smith, SSA, Scl-70, Centromere

**HIV gp120/41**
CD4+ T-cell Depletion & Opportunistic Pathogens

**Congo Red**
Apple-Green Birefringence of Amyloid Fibrils

MODULE 01

## เซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน, MHC และปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (Hypersensitivity Reactions Types I–IV)

### 1.1 Cells of the Immune System & MHC Class I vs II Recognition

IMMUNOLOGY BASE

ระบบภูมิคุ้มกันแบ่งออกเป็น Innate Immunity และ Adaptive Immunity โดยมีเซลล์สำคัญทำหน้าที่ร่วมกันดังนี้:

- **T-Lymphocytes (60–70% of peripheral blood lymphocytes):** กำเนิดจาก Bone marrow เจริญที่ Thymus.
  - **CD4+ Helper T cells:** จดจำแอนติเจนผ่าน **MHC Class II** (HLA-DP, DQ, DR). แบ่งเป็น Th1 (หลั่ง IFN-$\gamma$ กระตุ้น Macrophages), Th2 (หลั่ง IL-4, IL-5, IL-13 กระตุ้น IgE และ Eosinophils), Th17 (หลั่ง IL-17 ดึงดูด Neutrophils), และ Treg ($CD4^+CD25^+FOXP3^+$).
  - **CD8+ Cytotoxic T cells:** จดจำแอนติเจนผ่าน **MHC Class I** (HLA-A, B, C) หลั่ง Perforin และ Granzymes หรือผ่าน FasL ทำลายเซลล์ติดเชื้อไวรัสและเซลล์มะเร็ง.
- **B-Lymphocytes & Plasma Cells (10–20%):** พัฒนาใน Bone marrow พัฒนาเป็น Plasma cells หลั่ง Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD).
- **Dendritic Cells (DCs):** Antigen-Presenting Cells (APCs) ที่ทรงประสิทธิภาพที่สุด. Interdigitating DCs ในผิวหนัง (Langerhans cells) ดักจับแอนติเจนไปเสนอต่อ T cells ในต่อมน้ำเหลือง.
- **Natural Killer (NK) Cells (10–15%):** ส่วนหนึ่งของ Innate immunity (CD16, CD56) ทำลายเซลล์ที่ขาด MHC Class I หรือผ่านกลไก ADCC (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity).

**CD8+ Cytotoxic T Cells**
$CD8^+ \times \text{MHC Class I} = 8$
Expressed on ALL nucleated cells (HLA-A, B, C)
Presents Endogenous Peptides (Viral/Tumor)

→

**CD4+ Helper T Cells**
$CD4^+ \times \text{MHC Class II} = 8$
Expressed on APCs (HLA-DP, DQ, DR)
Presents Exogenous Peptides (Bacterial/Fungal)

→

**HLA-B27 Association**
Seronegative Spondyloarthropathies (Ankylosing Spondylitis, Reactive Arthritis)

→

**HLA-DR4 / DR3**
Rheumatoid Arthritis (DR4/DR1)
Type 1 Diabetes Mellitus (DR3/DR4)

## ⚡ 1.2 Type I Hypersensitivity (Immediate / Anaphylactic)

IGE & MAST CELLS

**Pathogenesis Sequence:** Allergen exposure → CD4+ Th2 cell activation → IL-4 & IL-13 secretion → B cell IgE Class Switching → IgE binds FcεRI receptors on Mast Cells/Basophils → Re-exposure causes Allergen cross-linking of IgE → Degranulation.

**1. Sensitization Phase**
Allergen → Th2 activation (IL-4/13) → IgE class switching → Binding to FcεRI on Mast cells

**2. Early Phase (Minutes)**
Degranulation of Histamine & Tryptase + $PGD_2$, $LTC_4/D_4/E_4$ → Vasodilation & Bronchospasm

**3. Late Phase (2–24 Hours)**
IL-5 & Eotaxin recruit Eosinophils → Major Basic Protein (MBP) & ECP tissue destruction

- **Clinical Prototypes:** Systemic Anaphylaxis (เพนิซิลลิน, พิษแมลง, อาหารทะเล), Allergic Asthma, Allergic Rhinitis (ไข้ละอองฟาง), Urticaria (ลมพิษ).

## 🎯 1.3 Type II Hypersensitivity (Antibody-Mediated Cytotoxic & Functional)

IGG / IGM & TISSUE AG

**Mechanisms:** IgG หรือ IgM จับกับแอนติเจนบนพื้นผิวเซลล์หรือเนื้อเยื่อ ก่อพยาธิสภาพ 3 แบบ: 1) Opsonization & Phagocytosis, 2) Complement & FcR Inflammation, 3) Cellular Dysfunction.

**1. Opsonization & Phagocytosis**

Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA), Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP), Transfusion reactions, Erythroblastosis fetalis.

**2. Complement & FcR Inflammation**

Goodpasture Syndrome (anti-GBM antibodies จับ $\alpha_3$ chain ของ Type IV Collagen ในปอดและไต → Linear immunofluorescence), Acute Rheumatic Fever (anti-streptococcal M protein cross-reacts กับลิ้นหัวใจ).

**3. Cellular Dysfunction (Non-Cytotoxic)**

**Myasthenia Gravis:** Anti-AChR Ab ยับยั้ง Neuromuscular junction; **Graves Disease:** Anti-TSHR Ab กระตุ้นไทรอยด์; **Pemphigus Vulgaris:** Anti-Desmoglein-3 → Acantholysis.

## 🧪 1.4 Type III Hypersensitivity (Immune Complex-Mediated)

CIRCULATING AG-AB

**Pathogenesis:** Circulating Antigen-Antibody complexes ตกตะกอนตามผนังหลอดเลือด → กระตุ้น Complement (C3a, C5a) → ดึงดูด Neutrophils หลั่ง Lysosomal enzymes → เกิด **Fibrinoid Necrosis & Vasculitis**.

- **Local Reaction (Arthus Reaction):** Localized cutaneous necrotizing vasculitis หลังฉีดแอนติเจนเข้าใต้ผิวหนังในผู้ที่มีแอนติบอดีอยู่แล้ว.
- **Systemic Reaction (Acute Serum Sickness):** ได้รับซีรั่มต่างถิ่นหรือยา → ไข้, ผื่นคัน, ปวดข้อ, Glomerulonephritis, C3/C4 ในเลือดต่ำ.
- **Clinical Prototypes:** SLE Glomerulonephritis (Granular immunofluorescence), Post-Streptococcal Glomerulonephritis (PSGN), Reactive Arthritis, Polyarteritis Nodosa (PAN).

## 🛡 1.5 Type IV Hypersensitivity (Cell-Mediated / Delayed-Type)

T-CELLS & GRANULOMA

**Pathogenesis:** T-cell mediated (ไม่ใช้ Antibodies). แบ่งเป็น 1) CD4+ T-cell Cytokine-mediated DTH, และ 2) CD8+ CTL Direct Cytotoxicity.

- **CD4+ DTH (Delayed-Type Hypersensitivity):** Th1 หลั่ง IFN-$\gamma$ → กระตุ้น Macrophages กลายเป็น Epithelioid cells และ Langhans giant cells เกิด **Granulomatous Inflammation**. Th17 หลั่ง IL-17 ดึงดูด Neutrophils. (Tuberculin PPD test อ่านผล 48–72 ชม., Tuberculosis, Sarcoidosis, Crohn's Disease).
- **CD8+ CTL Cytotoxicity:** CD8+ T cells ทำลายเซลล์เป้าหมายโดยตรงผ่าน Perforin/Granzyme และ Fas/FasL. (Type 1 Diabetes Mellitus, Contact Dermatitis เช่น Poison ivy/Urushiol, Nickel, Graft rejection).

## 1.6 Hypersensitivity Reactions Types I–IV Master Summary Matrix

MASTER COMPARISON

| Type | Immune Mechanism | Pathologic Features | Classic Clinical Prototypes |
|---|---|---|---|
| **Type I** (Immediate) | IgE Ab, Mast cell degranulation (Histamine, Leukotrienes) | Vascular dilation, edema, smooth muscle contraction, eosinophils | Anaphylaxis, Asthma, Allergic rhinitis, Urticaria |
| **Type II** (Cytotoxic) | IgG/IgM Ab against cell surface Ag; Complement & FcR | Phagocytosis, cell lysis, neutrophil inflammation, cell dysfunction | AIHA, Goodpasture, Myasthenia Gravis, Graves, Rheumatic Fever |
| **Type III** (Complex) | Circulating Ag-Ab complexes deposited in tissues/vessels | Complement activation (C3a/C5a), neutrophil recruitment, Fibrinoid necrosis | SLE Nephritis, Serum Sickness, Arthus reaction, PSGN |
| **Type IV** (Cellular) | CD4+ T cells (DTH / IFN-γ) & CD8+ CTL cytotoxicity | Macrophage activation, epithelioid granulomas, tissue destruction | PPD test, TB, Type 1 DM, Contact dermatitis, Graft rejection |

MODULE 02

# โรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง (Autoimmune Diseases & Systemic Autoimmunity)

## 2.1 Immunological Tolerance & Breakdown Mechanisms

TOLERANCE MECHANISMS

- **Central Tolerance:** เกิดที่ Thymus (T cells) และ Bone marrow (B cells). T cells ที่จับ Self-antigen รุนแรงจะถูกกำจัดด้วย **Negative Selection (Apoptosis)**. ยีน **AIRE (Autoimmune Regulator)** ควบคุมการสร้าง tissue-restricted antigens ในต่อมไทมัส (การผ่าเหล่ายีน AIRE ก่อเกิด APECED / APS-1). B cells ทำ **Receptor Editing** ยีน light chain ได้.
- **Peripheral Tolerance:** ควบคุม T/B cells ที่หลุดรอดจาก Central tolerance:
  - **Anergy:** ขาด Co-stimulatory signals (CD28-B7) หรือถูกขัดขวางโดย CTLA-4 / PD-1.
  - **Regulatory T cells (Tregs):** $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ หลั่ง IL-10 และ TGF-$\beta$ ยับยั้งภูมิคุ้มกัน (IPEX syndrome เกิดจาก FOXP3 mutation).
  - **Deletion (Apoptosis):** ผ่านกลไก Fas-FasL (CD95/CD95L) (ALPS syndrome เกิดจาก Fas mutation).

## 2.2 Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

SYSTEMIC AUTOIMMUNE

**Pathogenesis:** Failure of self-tolerance → Autoantibodies against nuclear antigens (ANA, anti-dsDNA, anti-Sm) → Circulating Immune Complex formation → Type III Hypersensitivity deposition in kidneys, joints, skin, and vessels.

**1. Apoptosis Clearance Defect**
Defective phagocytic clearance of apoptotic cells → Excessive nuclear self-antigen exposure

›

**2. Autoantibody Production**
B-cell hyperactivation → ANA (>95%), Anti-dsDNA (nephritis specificity), Anti-Sm (pathognomonic)

›

**3. Immune Complex Deposition**
Circulating Ag-Ab complexes deposit in glomeruli (Subendothelial Class IV vs Subepithelial Class V)

›

**4. Organ Failure & Pathology**
Wire-loop lupus nephritis, Malar rash, Libman-Sacks endocarditis, low C3/C4 complement

- **Epidemiology:** พบในหญิงวัยเจริญพันธุ์สูงกว่าชายถึง 9:1.
- **Clinical Features:** Butterfly/Malar rash (เว้น nasolabial folds), Photosensitivity, Discoid lesions, Non-erosive Arthritis, Serositis (pericarditis, pleuritis), Raynaud phenomenon.
- **Libman-Sacks Endocarditis:** Sterile, verrucous vegetations บนลิ้นหัวใจไมตรัลและเออร์ติก เกิดได้ทั้งสองด้านของแผ่นลิ้น (Both sides of valve leaflets).

## 2.3 Diagnostic Autoantibodies & Lupus Nephritis (Class I–VI)

SEROLOGY & RENAL PATHOLOGY

| Autoantibody | Sensitivity / Specificity | Clinical Significance & Board Pearls |
|---|---|---|
| **ANA (Antinuclear Ab)** | Sensitivity >95% (High) | Best initial screening test for SLE (Non-specific). |
| **Anti-dsDNA** | Specificity High | Correlates with **Lupus Nephritis** activity & low complement. |
| **Anti-Smith (Anti-Sm)** | Specificity High | Directed against core snRNP proteins (Pathognomonic). |
| **Anti-Histone** | Specificity >95% (Drug Lupus) | **Drug-Induced Lupus** (Hydralazine, Procainamide, Isoniazid). |
| **Anti-SSA (Ro) / SSB (La)** | Sjögren & Neonatal Lupus | Subacute cutaneous lupus; Congenital heart block in newborn. |
| **Antiphospholipid Ab** | Lupus Anticoagulant, Anti-cardiolipin | **Antiphospholipid Syndrome:** Thrombosis, recurrent miscarriages, prolonged PTT in vitro, false+ VDRL/RPR. |

**Lupus Nephritis Classifications (Class I–VI)**

- **Class I (Minimal Mesangial):** ปกติภายใต้กล้องจุลทรรศน์แสง มีฝากเม็ดใต้หลอดเลือดฝากเล็กน้อย.
- **Class II (Mesangial Proliferative):** เพิ่มจำนวน Mesangial cells และ matrix.
- **Class III (Focal Proliferative):** โกลเมอรูลัสเสียหาย <50%.
- **Class IV (Diffuse Proliferative):** พบบ่อยที่สุดและรุนแรงที่สุด (>50% glomeruli). ลักษณะเด่นคือ **"Wire-loop lesions"** จาก Subendothelial immune complex deposits.
- **Class V (Membranous):** Subepithelial deposits หนาตัว ก่อให้เกิด Nephrotic Syndrome.
- **Class VI (Advanced Sclerotic):** ไตแข็งเป็นพังผืดเกิน 90% (End-stage renal disease).

## 2.4 Sjögren, Systemic Sclerosis (Scleroderma) & Myopathies

SYSTEMIC SPECTRUM

### Sjögren Syndrome

**Pathogenesis:** Autoimmune destruction of lacrimal and salivary glands. **Triad:** Keratoconjunctivitis sicca (ตาแห้ง), Xerostomia (ปากแห้ง), Parotid enlargement. Serology: Anti-SS-A (Ro) และ Anti-SS-B (La). Lip biopsy พบ lymphocytic infiltrate. **Complication:** เพิ่มความเสี่ยงเกิด **Marginal Zone B-cell Lymphoma (MALToma)** ถึง 44 เท่า!

### Systemic Sclerosis (Scleroderma)

**Pathogenesis:** Triad of Autoimmunity, Microvascular injury, & Fibrosis (TGF-$\beta$ stimulation).

- **1. Limited Cutaneous (CREST Syndrome):** **C**alcinosis, **R**aynaud, **E**sophageal dysmotility, **S**clerodactyly, **T**elangiectasia. Serology: **Anti-Centromere Ab** (Benign course).
- **2. Diffuse Cutaneous:** ผิวหนังหนาทั่วตัว + Interstitial lung fibrosis, Scleroderma renal crisis. Serology: **Anti-Scl-70 (Anti-DNA Topoisomerase I)** & Anti-RNA Polymerase III.

### Inflammatory Myopathies & IgG4-RD

**Dermatomyositis:** Perifascicular atrophy, Heliotrope rash (ผื่นม่วงเปลือกตา), Gottron papules (ผื่นข้อนิ้ว). Anti-Mi-2, Anti-Jo-1. เสี่ยง visceral malignancy (Paraneoplastic). **Polymyositis:** Endomysial CD8+ T-cell infiltrate. **Inclusion Body Myositis:** ผู้สูงอายุ (>50 ปี), Rimmed vacuoles มี Amyloid-$\beta$. **IgG4-RD:** Storiform fibrosis, Obliterative phlebitis (Autoimmune pancreatitis, Riedel thyroiditis).

MODULE 03

# ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Primary Immunodeficiencies & HIV/AIDS)

## 3.1 Primary B-Cell, T-Cell & Combined Immunodeficiencies

CONGENITAL DEFECTS

**Stem Cell Maturation**
IL2RG / ADA Mutation →
**SCID**
Severe T & B cell deficit → Thymic aplasia

→

**Pre-B Cell Maturation**
BTK Tyrosine Kinase →
**Bruton XLA**
No CD19+/20+ B cells, pan-hypogammaglobulinemia

→

**Ig Class Switching**
CD40L / CD40 Defect →
**Hyper-IgM**
High IgM, low IgG/IgA/IgE → PJP risk

→

**Thymus Development**
22q11.2 Microdeletion →
**DiGeorge**
Pharyngeal pouch 3/4 defect → T-cell aplasia

- **X-Linked Agammaglobulinemia (Bruton / XLA):** Mutation in *BTK* gene (Bruton Tyrosine Kinase) → B cells ไม่สามารถพัฒนาพ้น pre-B stage. ไม่มี CD19+/CD20+ B cells, ไม่มีต่อมทอนซิลและ germinal centers. เริ่มมีอาการหลังอายุ 6 เดือน (maternal IgG หมด) ติดเชื้อแบคทีเรียมีแคปซูลซ้ำๆ.
- **Common Variable Immunodeficiency (CVID):** B cell Differentiation เสียไป. มี B cell เท่าเดิมแต่หลั่ง Immunoglobulins ลดลงทุกชนิด. มักเป็นตอนวัยรุ่น/ผู้ใหญ่ เสี่ยง Autoimmune และ Lymphoma.
- **Isolated IgA Deficiency:** พบบ่อยที่สุด (~1:600). ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ หรือติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ/ทางเดินอาหารซ้ำๆ. **Warning:** หากได้รับเลือดที่มี IgA จะเกิด **Anaphylactic Transfusion Reaction** รุนแรงถาวร.
- **Hyper-IgM Syndrome:** CD40L mutation บน CD4+ T cells (X-linked) ไม่สามารถกระตุ้น Class switching บน B cells ได้. IgM สูง/ปกติ แต่ IgG, IgA, IgE ต่ำมาก ติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii*.
- **Severe Combined Immunodeficiency (SCID):** X-linked SCID (60%, *IL2RG* common $\gamma$-chain mutation, $\mathrm{T^-B^+NK^-}$) หรือ Autosomal Recessive SCID (40%, Adenosine Deaminase ADA deficiency, $\mathrm{T^-B^-NK^-}$). Thymic Aplasia รุนแรง ต้องรักษาด้วย HSCT.
- **DiGeorge Syndrome (22q11.2 Microdeletion):** ความผิดปกติของ Pharyngeal Pouches ที่ 3 และ 4. **CATCH-22: C**ardiac defects (Tetralogy of Fallot), **A**bnormal facies, **T**hymic hypoplasia, **C**left palate, **H**ypocalcemia (Parathyroid hypoplasia → Tetany).
- **Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1 (LAD-1):** CD18 ($\beta_2$ integrin) defect → Neutrophils ไม่สามารถยึดเกาะหลอดเลือดได้. สายสะดือหลุดช้ากว่าปกติ (>30 วัน), แผลไม่มีมูกหนอง (No pus formaton), และมี Neutrophilia สูงในเลือด.
- **Chronic Granulomatous Disease (CGD):** NADPH Oxidase defect → ไม่สามารถทำ Respiratory Burst สร้าง ROS ได้. ติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม **Catalase-Positive** ซ้ำๆ (*S. aureus, P. aeruginosa, Aspergillus, Serratia*). ตรวจวินิจฉัยด้วย **Nitroblue Tetrazolium (NBT) test (Negative/Uncolored)** หรือ DHR flow cytometry.

## 3.2 Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV / AIDS)

VIROLOGY & CLINICAL STAGES

**HIV Entry Mechanism:** Envelope glycoprotein **gp120** จับกับ CD4 molecule + Chemokine co-receptor (**CCR5** ในระยะแรก / **CXCR4** ในระยะหลัง) → **gp41** เกิด Fusion นำพาหัสพันธุกรรมเข้าสู่เซลล์.

**CD4 < 500 / $\mu$L**
Oral Candidiasis (Thrush), Kaposi Sarcoma (HHV-8)

>

**CD4 < 200 / $\mu$L (AIDS)**
*Pneumocystis jirovecii* Pneumonia (PJP ground-glass infiltrates)

>

**CD4 < 100 / $\mu$L**
*Cryptococcus* Meningitis, *Toxoplasma* Ring-enhancing brain lesions

>

**CD4 < 50 / $\mu$L**
CMV Retinitis (Pizza-pie retinopathy), Disseminated MAC infection

- **CCR5-$\Delta 32$ Mutation:** ผู้ที่มี Homozygous deletion ของยีน CCR5 จะทนทานต่อการติดเชื้อ HIV-1!
- **Pathogenesis of CD4 Depletion:** การทำลาย CD4+ Helper T cells ส่งผลให้ระดับภูมิคุ้มกันล้มเหลว. เมื่อ CD4+ T cell count **<200 cells/$\mu$L** จะเข้าสู่ระยะ **AIDS**.
- **AIDS Malignancies: Kaposi Sarcoma (HHV-8 / KSHV):** เนื้องอกหลอดเลือดชนิด Spindle cell ก้อนสีม่วงแดง; **Primary CNS Lymphoma (EBV):** Diffuse Large B-cell Lymphoma ในสมอง; **Cervical & Anal Carcinoma (HPV 16, 18)**.

MODULE 04

# ภาวะการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ (Amyloidosis)

## 4.1 Nature, Staining & Classification of Amyloid Fibrils

DIAGNOSTIC PATHOLOGY

**Diagnostic Gold Standard:** Congo Red Stain ภายใต้แสง Polarized Light จะเห็นการหักเหแสงเป็น **"Apple-green birefringence"** ชัดเจน (โปรตีนพับม้วนผิดปกติแบบ $\beta$-pleated sheet structure).

**Precursor Synthesis**
Ig Light Chain (AL), SAA (AA), Transthyretin (ATTR), $\beta_2$m, APP

→

**Protein Misfolding**
Insoluble Cross-$\beta$-Pleated Sheet Fibril Assembly

→

**Congo Red Staining**
Histological dye binding to $\beta$-sheet grooves

→

**Polarized Microscopy**
Pathognomonic
**Apple-Green Birefringence**

- **AL Amyloid (Primary):** เกิดจาก Immunoglobulin Light Chains ($\lambda > \kappa$) ผลิตโดยโมโนโคลนอลพลาสม่าเซลล์ สัมพันธ์กับ **Multiple Myeloma** หรือ Plasma Cell Dyscrasias.
- **AA Amyloid (Secondary / Reactive):** เกิดจาก Serum Amyloid A (SAA) ซึ่งเป็น Acute phase reactant หลั่งจากตับ สัมพันธ์กับ **Chronic Inflammation** (Rheumatoid Arthritis, IBD, Osteomyelitis) และ **Familial Mediterranean Fever**.
- **ATTR Amyloid (Transthyretin):** Wild-type TTR สะสมที่หัวใจผู้สูงอายุ → **Senile Systemic Amyloidosis**; Mutant TTR → Familial Amyloid Polyneuropathy.
- **$A\beta_2m$ ($\beta_2$-Microglobulin):** พบสะสมตามข้อและเส้นประสาทข้อมือ (Carpal Tunnel Syndrome) ในผู้ป่วยที่ได้รับการ **Chronic Hemodialysis** ล้างไตเป็นเวลานาน.
- **$A\beta$ Amyloid:** สะสมในสมองผู้ป่วย **Alzheimer Disease** จาก Amyloid Precursor Protein (APP).

## 4.2 Organ Pathology & Clinical Features of Amyloidosis

SYSTEMIC EFFECTS

- **Renal Amyloidosis (ไต):** พบบ่อยที่สุดและรุนแรงที่สุด. อะไมลอยด์สะสมใน Glomeruli, Interstitium และหลอดเลือด. ลักษณะมหพยาธิสภาพ: ไตโต สีซีด ผิวเรียบมันวายคล้ายขี้ผึ้ง (Waxy/Saporaceous kidney). อาการ: Proteinuria รุนแรง ก่อ **Nephrotic Syndrome** และไตวายเรื้อรัง.
- **Cardiac Amyloidosis (หัวใจ):** อะไมลอยด์สะสมในชั้น Myocardium ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจหนาแข็ง เกิด **Restrictive Cardiomyopathy**, หัวใจเต้นผิดจังหวะ (Arrhythmia), และหัวใจวาย.
- **Gastrointestinal & Oral (ทางเดินอาหาร): Macroglossia** (ลิ้นโตแข็งผิดปกติ - จำเพาะต่อ AL amyloidosis), ลิ้นบวม, การดูดซึมอาหารผิดปกติ (Malabsorption), ตับและม้ามโต.
- **Vascular & Neurologic:** Periorbital purpura (ตาเขียวคล้ายหมีแพนด้า "Raccoon eyes"), Carpal tunnel syndrome, Autonomic neuropathy.

| Amyloid Type | Precursor Protein | Associated Clinical Condition | Major Organ Involvement |
|---|---|---|---|
| **AL** (Primary) | Ig Light Chain ($\lambda$ or $\kappa$) | Multiple Myeloma / Plasma Cell Dyscrasias | Kidney (Nephrotic), Heart, Tongue (Macroglossia) |
| **AA** (Secondary) | Serum Amyloid A (SAA) | Chronic Inflammation (RA, Osteomyelitis, FMF) | Kidney, Liver, Spleen (Sago/Lardaceous spleen) |
| **ATTR** (Wild-type) | Transthyretin (Normal) | Senile Systemic Amyloidosis (Elderly) | Heart (Restrictive Cardiomyopathy) |
| **ATTR** (Mutant) | Transthyretin (Mutated) | Familial Amyloid Polyneuropathy | Peripheral nerves, Heart |
| $A\beta_2m$ | $\beta_2$-Microglobulin | Long-term Chronic Hemodialysis | Joints, Synovium, Carpal Tunnel Syndrome |
| $A\beta$ | Amyloid Precursor Protein (APP) | Alzheimer Disease, Cerebral Amyloid Angiopathy | Brain (Senile plaques, cerebral vessels) |

MODULE 05

# สรุปประเด็นเน้นสอบสภาแพทย์ & USMLE Step 1 High-Yield Pearls

## HIGH-YIELD CLINICAL BOARD PEARLS MASTER MATRIX

BOARD EXAM ESSENTIALS

### Transplant Graft Rejection Types

- **Hyperacute Rejection:** เกิดในหลักนาที; เกิดจาก Preformed antibodies ต้าน donor ABO/HLA ก่อ Thrombosis และ Fibrinoid necrosis (Type II hypersensitivity).
- **Acute Rejection:** เกิดในหลักสัปดาห์ถึงเดือน; แบ่งเป็น Cellular (CD8+ CTLs บุกรุก tubules/vessels) หรือ Humoral (Donor-specific antibodies + C4d deposition).
- **Chronic Rejection:** เกิดเป็นปีๆ; เกิดการหนาตัวของผนังหลอดเลือดแดง (Vascular intimal thickening / arteriosclerosis) และพังผืดไตฝ่อถาวร.
- **Graft-versus-Host Disease (GVHD):** Donor T cells โจมตี Host tissues (Skin rash, Jaundice/liver, Diarrhea/GI) พบบ่อยหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก (HSCT).

### Autoantibody Diagnostic Quick Recall

- **Anti-dsDNA / Anti-Sm:** Specific for SLE (dsDNA correlates with nephritis activity).
- **Anti-Histone:** Specific for Drug-Induced Lupus (Hydralazine, Procainamide).
- **Anti-SSA / Anti-SSB:** Sjögren Syndrome.
- **Anti-Centromere:** Limited Scleroderma (CREST syndrome).
- **Anti-Scl-70 (Topoisomerase I):** Diffuse Scleroderma.
- **Anti-Jo-1 / Anti-Mi-2:** Dermatomyositis / Polymyositis.

### Primary Immunodeficiencies & Amyloid Keys

- **Bruton XLA:** BTK mutation, No B cells, No immunoglobulins, Boys >6 months.
- **DiGeorge:** 22q11.2 deletion, Thymic aplasia, Hypocalcemia, Tetralogy of Fallot.
- **IgA Deficiency:** Anaphylaxis on blood transfusion!
- **CGD:** NADPH oxidase defect, Negative NBT test, Catalase+ infections.
- **LAD-1:** CD18 defect, Delayed umbilical cord separation, No pus formation.
- **Amyloid Diagnosis:** Congo Red stain showing **Apple-Green Birefringence** under polarized light. AL = Plasma cell dyscrasias, AA = Chronic inflammation.