

بیماری لوپوس اریتماتوسی



بیتنگاه ایرانیان

شرکت تضمین کیفیت آزمایشگاه های پزشکی
گردآوری، تدوین و تالیف

دکتر حمیدرضا امینی

بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) یک بیماری خودایمنی است که در اثر واکنش کمپلکس های ایمنی و اتوآنتی بادی ها با بافت های بدن ایجاد می شود و اعضاء و بافت ها آسیب می بینند. در اکثر بیماران پیش از ظهور علائم بالینی، اتوآنتی بادی ها در بدن بیمار وجود دارند تظاهرات و نشانه های بیماری در افراد مختلف متفاوت است و ۹۰ درصد بیماران زن در سنین زاد و ولد به این بیماری دچار می شوند. این بیماری در تمامی سنین و هر دو جنس و تمامی گروه های نژادی به آن مبتلا می شوند. میزان شیوع آن در کشور امریکا از هر ۴۰۰۰۰۰ نفر، ۱۰ نفر به این بیماری مبتلا می شوند و بالاترین میزان شیوع در بین زنان سیاه پوست، و پایین تر آن در بین مردان سفید پوست است.

پاره ای از پلی مورفیسم های ژنی در پیدایش بیماری های خودایمن مختلف نقش دارند. این ترکیبات پلی مورفیسم ژنی، نسخه برداری، اپی ژنتیکی پاسخ های ایمنی به محیط درونی و بیرونی را تحت تاثیر قرار می دهند، زمانیکه این پاسخ ها بیش از حد و یا به مدت طولانی باشد و به اندازه کافی تنظیم نشوند، بیماری خود ایمن حاصل می گردد.

شواهد زیادی مبنی بر تاثیرات هورمونی و ژن های موجود بر روی کروموزوم X و تفاوت های اپی ژنتیکی میان دو جنس سبب گردیده تا زنان نسبت به ابتلا به بیماری SLE مستعد گردند. زنانی که قرص های خوراکی ضد بارداری که حاوی استروژن می باشد و یا جایگزینی هورمون دریافت می کنند، در خطر ابتلای بالاتری به SLE قرار دارند.

ژن های موجود بر روی کروموزوم X از جمله TREX1 در استعداد جنسیت زن نسبت به این بیماری تاثیر دارند احتمالاً به دلیل آنکه تعدادی از این ژن ها بر روی کروموزوم X در زنانی که دارای دو کروموزوم X هستند، این ژن ها بر روی کروموزوم X دوم فعال هستند و افرادی که دارای کاریوتیپ XXY (سندروم کلاین فلتز) هستند در ریسک بالاتری به ابتلا به SLE قرار دارند.

از فاکتورهای محیطی می توان به قرارگیری در معرض پرتو فرابنفش UV که موجب تشدید حملات SLE در ۷۰ درصد از بیماران می شود می توان اشاره کرد که احتمالاً از طریق افزایش آپوپتوز سلولهای پوست یا از طریق ایجاد تغییراتی در DNA و پروتئین های داخل سلولها، آنها را به Promotor یا مبدل های آنتی ژنی تبدیل می کند.

از عوامل دیگر که فرد را مستعد به بیماری لوپوس می کند، می توان عفونت با ویروس اپشتین بار (EBV)، مصرف دخانیات، کسانیکه از نظر شغلی در معرض تماس دراز مدت با سیلیس هستند را می توان نام برد.

تاثیر متقابل اتو آنتی بادی ها با آنتی ژن ها، استعداد ژنتیکی، عوامل محیطی، جنسیت و پاسخ های ایمنی غیر طبیعی به بیماری خود ایمنی می انجامد.

تشخیص بیماری SLE بر اساس تظاهرات بالینی مشخص و پیدایش اتوآنتی بادی ها قرار دارد. اتو آنتی بادی هایی که در بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک SLE ایجاد می شود شامل: آنتی بادی های ضد هسته ای (ANA) ، Anti-dsDNA ، (Anti-RNP ، Anti-Sm) ، Anti-Ro (SS-A) و Anti-La(SS-B) ، Anti- ، Anti-Phospholipid ، histone. آنتی بادی ضد اریتروسیت، آنتی بادی ضد پلاکت و آنتی بادی ضد نورو (شامل آنتی بادی ضد گیرنده گلوتامات) می باشد.

۱- Anti-nuclear Antibodies (ANA) Serum: آنتی بادی ANA متعاقب طیف وسیعی از بیماریهای خود ایمنی در سرم بیمار پدیدار می شود. این آنتی بادی اختصاصاً برای بیماریهای روماتیسمی سیستمیک (SRD) Systemic rheumatic disease که شامل بیماری های لوپوس اریتماتوس (LE)، و discoid LE، لوپوس ناشی از Drug-induced LE، بیماری Mixed Connective tissue disease (MCTD) ، سندروم شوگرن Sjogren Syndrome، اسکردرما سیستمیک Systemic Sclerosis. CREST که مخفف سندروم (Calcinosis Raynaud's Phenomenon, esophageal dysmotility, Sclero-dactyly, telangiectasia) و پلی میوزیت و درماتومیوزیت Polymyositis/dermatomyositis و Rheumatoid arthritis ایجاد می شود. از این تست برای غربالگری بیماری SLE استفاده می شود بطوریکه تست های مکرر منفی ANA تشخیص SLE را نا محتمل می سازد. از این آزمون برای ارزیابی بیمارانی که مشکوک به بیماری روماتیسمی سیستمیک (Systemic rheumatic disease) استفاده می شود. در تفسیر این تست باید دقت های زیر بعمل آید:

۱- تعداد زیادی از افراد سالم دارای آنتی بادی ANA در سطح ضعیف هستند Weakly-positive که حتی بسیاری ممکن است علائم بالینی به شکل مثبت کاذب را نیز از خود نشان دهند که در این افراد تست مجدد ANA نتیجه مثبت بسیار ضعیف را در بر دارد که به میزان اندکی آنتی بادی بر علیه آنتی ژن های هسته ای وجود دارد. یک جواب مثبت ANA در هر سطحی سازگار است با تشخیص بیماری روماتیسمی سیستمیک Systemic Rheumatoid disease (SRD) ، ولی نتیجه $\geq 3U$ واحد قویاً مرتبط است با تشخیص بیماری SRD تا یک نتیجه ضعیف. نتیجه مثبت ANA ($ANA > 3 U$) دلیل وجود اتوآنتی بادی هایی اختصاصی است بر علیه آنتی ژن های هسته ای، این آنتی ژن های هسته ای در بیماریهای خاصی پدید می آیند از جمله بیماری اسکردرما (Scleroderma) که در آن آنتی بادی anti-scl 70 افزایش می یابد که پس از یافتن یک جواب مثبت ANA در تقاضای دوم ANA Screening می توان بوجود آن دریافت.

در تفسیر جواب ANA باستی احتیاطات صورت گیرد بطوریکه بعضی از بیماران بدون وجود علائم بالینی بیماری خودایمن و یا SRD دارای سطح قابل اندازه گیری ANA هستند، که این یافته بیشتر در خانم ها شایع است تا آقایان. ANA ممکن است که به دنبال بیماری های ویروسی و یا تحت درمان با داروهای مختلف در سرم بیمار به حد قابل اندازه گیری برسد و نتیجه مثبت ضعیف را در بر داشته باشد.

ارزش رفرانس:

ANAs ≤ 1.0 U	منفی
1.1 – 2.9	مثبت ضعیف
3.0- 5.9 U	مثبت
≥ 6.0 U	مثبت قوی

این ارزش رفرانس شامل تمامی سنین می گردد.

۲- Anti- ds DNA

این آنتی بادی ها که بر علیه زنجیره دوتایی DNA ایجاد می شوند و از نوع IgG می باشند بر طبق کالج روماتولوژی امریکا معیار قابل قبولی هستند برای تشخیص بیماری SLE به فرم ایدیوپاتیک Idiopathic systemic lupus erythematosus و بندرت در سایر بیماری های بافت همبند یافت می شوند. نتیجه مثبت ضعیف اختصاصی برای بیماری لوپوس LE نیست و می تواند در انواع بیماری ها پدید آید. در بیماری که دارای علائم بالینی LE است و نتیجه ANA او نیز مثبت شده، انجام تست آنتی بادی های از نوع IgG بر علیه ds DNA بیمار توصیه می شود، سطح میزان ایمونوگلوبولین G بر علیه ds DNA بستگی به فعالیت بیماری LE نوسانات دارد و اغلب قبل از افزایش التهاب در سرم خون بیمار افزایش می یابد. یک نتیجه مثبت برای آنتی بادی های ds DNA سازگار است با تشخیص بیماری لوپوس (LE) یک افزایش ۲۵٪ سطح ایمونوگلوبولین G بر علیه ds DNA نشان دهنده تشدید شدن بیماری است. باید به خاطر داشت که اندازه گیری IgG بر علیه ds DNA یک آزمون نیمه کمی است. تغییرات جزئی این آنتی بادی ها معیار قابل اطمینانی نیست در تغییرات علائم بالینی طی دوره بیماری LE و فروکش کردن یا تغییرات بالینی بیماری لوپوس ارتباطی با سطح آنتی بادی های Anti-ds DNA ندارد. نتایج مثبت در اثر سایر بیماریها به غیر از بیماری لوپوس LE گزارش شده است. تیتر بالای آنتی بادی های IgG بر ضد DNA دو رشته ای dsDNA و آنتی بادی های ضد آنتی ژن Sm هر دو برای لوپوس (LE) اختصاصی هستند. در

حضور تظاهرات بالینی مشخص که در زیر به اختصار به آن اشاره می شود تشخیص بیماری لوپوس را مطرح می کند. حضور اتوانتی بادی های متعدد بدون علائم و نشانه های بالینی در بیمار نباید برای بیماری لوپوس LE تشخیصی در نظر گرفته شود، اگرچه چنین افرادی در معرض خطر بیشتری قرار دارند.

معیارهای تشخیص برای بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک:

راش های گونه ای: اریتم ثابت، مسطح یا برآمده، بویژه بر روی برآمدگی های گونه
راش دیسکوئید: وصله های (Patches) برآمده اریتماتو همراه با پوسته های کراتوتیک چسبنده و تشکیل توده فولیکولی.

حساسیت به نور: قرار گرفتن در معرض پرتو UV موجب ایجاد راش می گردد.
زخم های دهانی: این زخم در نواحی دهان و نازوفارنکس ایجاد می شود و براحتی توسط پزشک قابل مشاهده است.

آرتريت: آرتريت غير ساينده که دو و يا چند مفاصل محيطی را درگیر می کند که در معاینه بالینی بیمار هنگام لمس، تورم و يا افوزيون Effusion مشهود است

سرروزیت: التهاب پلور (پلوریت) یا پریکاردیت که توسط ECG یا شواهد افوزيون پریکارد قابل تشخیص است.
اختلال کلیوی: دفع پروتئین از ادرار بیش از 0.5 g/day (نیم گرم در روز)

اختلال نورولوژیک: حملات تشنجی یا روان پریشی

اختلال هماتولوژیک: کم خونی همولیتیک همراه با لکوپنی یا لنفوپنی یا ترومبوسیتوپنی

اختلال ایمونولوژیک: پیدایش آنتی بادی های از نوع Anti-Sm, Anti-dsDNA و یا آنتی فسفولیپید

بیمگاه ایرایران

Sm Anti Bodies IgG آنتی بادی های Sm:

شرکت تضمین کیفیت آزمایشگاه های پزشکی
Sm یک ریبو نوکلئوپروتئین کوچک است که تشکیل شده از چندین پروتئین (اتو آنتی ژن) که با حروف B, B1, D, E, F, G نام گذاری می شود، اندازه مولکولی آنها بین ۱۱ تا ۲۶ KD (کیلو دالتون) است. Sm آنتی بادی ها اختصاصی است برای بیماری لوپوس (LE) و در ۳۰٪ از بیماران مبتلا به لوپوس ایجاد می شود. سطوح آنتی بادی های Sm در بیماران مبتلا به لوپوس LE در طی زمان ثابت می ماند و اغلب این آنتی بادی ها با آنتی بادی های RNP همراه هستند.

یک نتیجه مثبت آنتی بادی های Sm با تشخیص بیماری لوپوس LE سازگار است. از آنتی بادی های Sm برای ارزیابی بیماران که نشانه ها و علائم بالینی بیماری بافت همبندی را دارند و همزمان تست ANA آنها مثبت است، استفاده می شود.

احتیاطات: انجام تست اندازه گیری آنتی بادی های Sm در بیمارانی که تست ANA منفی است بی فایده است.

ارزش رفرانس:

<1.0 U	منفی
≥1.0	مثبت

ارزش رفرانس در برگیرنده تمامی سنین می باشد.

RNP Anti Bodies IgG :

RNP که به نام های (U 1 RNP – nRNP) نیز نامیده می شود، یک ریبونوکلوپروتئین کوچک که از ۳ پروتئین تشکیل شده، اتو آنتی ژن های A، C و پروتئین باوزن مولکولی 68 کیلودالتون. سرم هایی که حاوی آنتی بادی های RNP است به شکل غالب با اتو آنتی ژن های A و پروتئین 68 KD واکنش می دهد. آنتی بادی های RNP در ۵۰٪ از بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی (LE) و بیماران مبتلا به بافت های همبندی یافت می شود، بویژه در بیماران مبتلا به Mixed Connective tissue (MCTD).

بیماری MCTD همراه است با سطح بالای آنتی بادی های RNP و آنتی بادی های دو هسته ای Double stranded DNA (dsDNA) و آنتی بادی های Sm منفی است.

بیماری MCTD شبیه به بیماری لوپوس اریتماتوی LE ولی برخلاف LE کلیه ها را در بر نمی گیرد. یک نتیجه مثبت تست آنتی بادی های RNP سازگار است با بیماری بافت همبندی ولی آنتی بادی های RNP به عنوان یک مارکر برای بیماری مشخصی نیست بجز در زمانی که این آنتی بادی ها به شکل منفرد مثبت می باشند و سایر آنتی بادی ها از جمله آنتی بادی های دو هسته ای ds DNA و یا آنتی بادی های Sm antibodies منفی است، چنین یافته ای سازگار است با تشخیص بیماری MCTD.

احتیاط: در بیمارانی که تست ANA آنها منفی است، اندازه گیری آنتی بادی های RNP بی فایده است.

ارزش رفرانس:

<1.0 U	منفی
≥1.0	مثبت

ارزش رفرانس در برگیرنده تمامی سنین می باشد.

: SS-A/RO Antibodies IgG

SS-A/RO یک آنتی ژن قابل استخراج هسته ای است، (Extractable nuclear antigen ENA) که تشکیل شده از پروتئین ها (آنتی ژن ها) با وزن مولکولی 52 KD و 60 KD. آنتی بادی های SS-A/RO در بیماران مبتلا به بیماری های متعدد بافت های همبندی یافت می شود از جمله سندروم شوگرن که یک بیماری خودایمنی است که غدد اشکی و بزاقی را در بر می گیرد که بیمار دچار خشکی دهان و قرمز شدگی سطح محیط خارجی چشم می شود و این آنتی بادی ها در ۹۰٪ موارد مثبت است، در ۴۰ تا ۶۰٪ موارد بیماری لوپوس اریتماتوی LE این آنتی بادی ها بوجود می آیند، در ۵۰٪ موارد بیماری آرتریت روماتوئید این آنتی بادی ها بوجود می آیند. این آنتی بادی ها در نوزادانی که دچار ناراحتی قلبی ارثی به نام Congenital heart block که از مادران مبتلا به بیماری لوپوس بدنیا می آیند ، یافت می شوند.

آنتی بادی های SS-A/RO در بیمارانی که با علائم التهاب خارج غددی که دچار بیماری لوپوس اریتماتوی همراه با واسکولیت پورپورا ، کاهش سلولهای خونی و آدنوپاتی شده اند، یافت می شود. اندازه گیری این آنتی بادی ها SS-A/RO برای ارزیابی بیمارانی که نشانه ها و علائم بیماری های بافت همبندی را دارند و تست ANA آنها مثبت است، بکار می رود.

یک جواب مثبت تست آنتی بادی های SS-A/RO سازگار است با تشخیص بیماری های بافت همبندی از جمله سندروم شوگرن، بیماری لوپوس اریتماتوی LE و یا بیماری روماتیسم آرتروئید.

یک نتیجه مثبت آنتی بادی های SS-A/RO در یک زن باردار قبل از انجام زایمان که دچار بیماری که دچار بیماری لوپوس اریتماتوی LE شده است، در خطر بالای بدنیا آوردن نوزاد با بیماری ارثی قلبی بنام Congenital heart block قرار دارد.

اندازه گیری این آنتی بادی ها در بیمارانی که ANA آنها منفی است، بی فایده است.

ارزش رفرانس:

<1.0 U	منفی
≥1.0	مثبت

ارزش رفرانس در برگیرنده تمامی سنین می باشد.

آنتی بادی های SS-B/La (SS-B/La Antibodies)

SS-B/La یک آنتی ژن قابل استخراج هسته ای است که تشکیل شده از یک پروتئین با وزن مولکولی 48 KD

آنتی بادی های SS-B/La در ۶۰٪ موارد بیماران مبتلا به سندروم شوگرن و در ۱۵٪ موارد بیماران مبتلا به لوپوس اریتروماتوی LE یافت می شود. بندرت این آنتی بادی های بشکل منفرد در غیاب آنتی بادی های SS-A/RO مثبت می شوند.

از این آنتی بادی ها برای ارزیابی بیماریارنیکه علائم و نشانه های بالینی بافت همبندی دارند و تست ANA آنها مثبت گشته، استفاده می شود. یک نتیجه مثبت آنتی بادی های SS-B/La سازگار است با بیمار یهای بافت همبندی از جمله سندروم شوگرن و یا لوپوس اریتروماتوی LE. بررسی این آنتی بادی ها در بیماریارنیکه تست ANA آنها منفی است، بی فایده است.

بیستگاه ایرانیان

ارزش رفرانس: شرکت تضمین کیفیت آزمایشگاه های پزشکی

<1.0 U	منفی
≥1.0	مثبت

آنتی بادی های هیستون: Histone Antibodies

هیستون ها ترکیبات پروتئینی پایه ای کروماتین و ساختمان آن می باشند. ۵ نوع هیستون ها به نام های H1، H2، H2b، H3، H4 نام گذاری گشته اند که دارای وزن مولکولی بین ۱۱ تا ۲۳ کیلو دالتون و حاوی اسیدهای امینه پایه از جمله لیزین و آرژنین می باشند.

آنتی بادی های هیستون با تمامی انواع هیستون ها واکنش نشان می دهند، اتوآنتی بادی های بر ضد تمامی هیستون ها با مکانیسم ناشناخته ای در بیمارانی که تحت درمان با داروهای خاصی از جمله پروکاینامید Procainamide، هیدرالازین Hydralazine، آلفا متیل دوبا Alpha Methyldopa، پنی سیل آمین Penicillamine و ایزونیازید Isoniazide بوجود می آیند، این بیماران دارای علائم و نشانه های بالینی شبیه به بیماران مبتلا به لوپوس ناشناخته idiopathic Lupus هستند.

اندازه گیری آنتی بادی های ضد هیستون برای ارزیابی بیمارانی که مشکوک به لوپوس اریتروماتوی LE ناشی از مصرف دارو مورد استفاده قرار می گیرد، چنین بیمارانی غالباً نتیجه تست بررسی آنتی بادی های ضد هیستون مثبت و آنتی بادی های دو هسته ای (ds-DNA) آنها منفی است. بیماران مبتلا به لوپوس LE ناشناخته Idiopathic LE هر دو تست آنتی بادی های ضد هیستون و آنتی بادی های دو هسته ای ds-DNA مثبت است.

یک نتیجه مثبت آنتی بادی های هیستون همراه نتیجه منفی تست آنتی بادی های دو هسته ای (ds-DNA) سازگار است با تشخیص بیماری لوپوس ناشی از مصرف دارو.

یک نتیجه مثبت آنتی بادی های هیستون همراه با نتیجه مثبت تست آنتی بادی های دو هسته ای (ds-DNA) سازگار است با تشخیص بیماری لوپوس ناشناخته idiopathic LE.

نتیجه تست آنتی بادی های هیستون برای تعیین پیش آگهی بیماران مبتلا به لوپوس ناشناخته idiopathic Lupus و یا لوپوس ناشی از مصرف دارو مناسب نیست.

ارزش رفرانس:

شرکت تضمین کیفیت آزمایشگاه های پزشکی

<1.0 U	منفی
1.0-1.5 U	مثبت ضعیف
>1.5 U	مثبت

ارزش رفرانس دربرگیرنده تمام سنین می باشد.

Reference:

1. Sauter M, Anders HJ. *Lupus nephritis. Minerva Med.* 2007 Dec;98(6):749-58.
2. Zykova SN, Seredkina NE, Rekvig OP. *Glomerular targets for autoantibodies in lupus nephritis an apoptotic origin. Ann N Y Acad. Sci.* 2007 Jun;1108:1-10.
3. Wiik A, Cervera R, Haass M, Kallenberg C, Khamashta M, Meroni PL, et al. *European attempts to set guidelines for improving diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. Lupus.* 2006;15(7):391-6.
4. Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Rahman A, Teh LS, Griffiths B, et al. *British Isles Lupus Assessment Group 2004 index is valid for assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum.* 2007 Dec;56(12):4113-9.
5. Hiepe F, Dorner T, Burmester G. *Antinuclear antibody- and extractable nuclear antigen-related diseases. Int Arch Allergy Immunol.* 2000 Sep;123(1):5-9.
6. Invernizzi P. *Antinuclear antibodies: general introduction. In: Shoenfeld Y, Gershwin E, Meroni PL, editors. Autoantibodies. Burlington: Elsevier; 2006.*
7. Fox R, Creamer P. *Classification and diagnosis of Sjögren's syndrome. UpToDate; 2008 [updated 2008; cited 2008 Apr 21].*
8. Youinou P, Adler Y, Muller S, Lamour A, Baron D, Humbel RL. *Anti-Ro(SSA) and anti-La(SSB) antibodies in autoimmune rheumatic diseases. Clin Rev Allergy.* 1994 Fall;12(3):253-74.
9. Ottosson L, Salomonsson S, Hennig J, Sonesson SE, Dorner T, Raats J, et al. *Structurally derived mutations define congenital heart block-related epitopes within the 200-239 amino acid stretch of the Ro52 protein. Scand J Immunol.* 2005 Feb;61(2):109-18.