

# ارتباط بیماری میاستنی گراویس با HLA در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان شفا کرمان

دکتر محمدعلی شفا<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا وکیلان<sup>۲</sup>، دکتر جعفر احمدی کهنعلی<sup>۳</sup>  
<sup>۱</sup> استادیار، گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی کرمان<sup>۲</sup> متخصص مغز و اعصاب<sup>۳</sup> پزشک عمومی  
مجله پزشکی هرمزگان سال هشتم شماره سوم پاییز ۸۳ صفحات ۱۲۵ تا ۱۲۸

## چکیده

**مقدمه:** میاستنی گراویس بیماری درگیرکننده محل اتصال عصب و عضله می‌باشد این بیماری دارای موارد فامیلی نیز می‌باشد. در بعضی از مناطق جهان ارتباطی بین این بیماری و انواع از HLA گزارش شده است. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط میاستنی گراویس با انواع HLA کلاس یک در استان کرمان بود.

**روش کار:** در این مطالعه مقطعی ۴۴ بیمار مبتلا به میاستنی گراویس و ۱۰۰ داوطلب سالم مورد بررسی قرار گرفتند. تعیین HLA به روش میکرونفوسیتوتوکسیسیته انجام شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون‌های مجذور کای و آزمون دقیق فیشتر انجام شد.

**نتایج:** فراوانی HLA های A11, A29, A9 در بیماران میاستنی گراویس بطور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود. در حالیکه HLA-B8 در گروه میاستنی گراویس بطور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود. در سایر موارد HLA کلاس یک تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** بیماری میاستنی گراویس با برخی از HLA ها ارتباط دارد که این ارتباط در مناطق مختلف جهان ممکن است متفاوت باشد و تحت تأثیر نژاد قرار دارد.

در منطقه کرمان این بیماری ارتباط منفی با HLA های A26, A11, A9 و ارتباط مثبتی با HLA-B8 داشت.

**کلیدواژه ها:** میاستنی گراویس - کرمان - آنتی ژن HLA - ژنها، MHC دسته II - ژنها، MHC دسته I

نویسنده مسئول:  
دکتر علیرضا وکیلان  
بیمارستان شفا - بخش داخلی  
کرمان - ایران

## مقدمه:

برخی کشورها از ۴۳ تا ۸۴ در میلیون (۱) تا ۱۴ درصد هزار (۲) ذکر شده است. موارد فامیلی آن نیز دیده شده است. ارتباط این بیماری با انواع HLA طی بررسی‌های بعمل آمده در مناطق مختلف یکسان نبوده است و تفاوتی در ارتباط با نوع HLA دیده شده است (۱، ۲). پراکندگی وسیع سنی این بیماری و ناتوانی همراه که محدودکننده کارکرد اشخاص مبتلا می‌باشد و در طی دوره ۴-۷ ساله فرد را از فعالیت محروم می‌کند از مشخصات این بیماری است (۱). نکته مهم عدم تشخیص به موقع بیماری و خطرات مصرف برخی داروها و انجام اقدامات جراحی و بیهوشی است که خود منجر به ابتلا بیمار به کریز تنفسی و خطر مرگ در موارد عدم شناسایی می‌گردد. در مقابل اقدامات درمانی وجود دارد

بیماری میاستنی گراویس یک بیماری گرفتارکننده محل اتصال عصب، عضله می‌باشد. این بیماری به صورت ضعف و احساس خستگی در عضلات چشمی، صورت، ازوفارنکس، حلق، حنجره، اندامها و سایر عضلات بدن ظاهر می‌کند. این بیماری در هر سنی دیده می‌شود. حداکثر وقوع آن در خانمها ۲۰ تا ۳۰ سالگی و در مردها دهه ۶ و ۷ گزارش شده است. در زیر ۴۰ سالگی زنان ۳-۲ برابر مردان درگیر می‌شوند و در اواخر عمر در مردان شایعتر می‌باشد (۱).

بروز آن در سالهای اخیر افزایش واضح داشته است که به خاطر بهبود روشهای تشخیصی است. شیوع آن در

علیه نوع خاصی از آنتی ژن سازگاری بافتی کلاس I اضافه می شود. بعد از انکو باسیون درجه مرگ سلولی با اندازه گیری میزان جذب رنگ حیاتی تریپان بلو یا ائوزین تخمین زده می شود. و این رنگها فقط توسط سلولهای مرده جذب می شوند. واکنش مثبت نشانه این است که سلول هدف دارای آنتی ژن کلاس I می باشد، واکنش منفی نشانگر این است که سلول هدف فاقد آن است.

برای مقایسه فراوانی انواع HLA بین دو گروه از آزمونهای مجذور کای و آزمون دقیق فیشر دو دامنه استفاده شد. سطح معنی دار آماری  $0/05 \leq$  در نظر گرفته شد. فراوانی هر نوع HLA با حدود اطمینان ۹۵٪ گزارش شد.

#### نتایج:

در این مطالعه ۴۸ هاپلوتیپ از HLA کلاس I در کل بیماران مورد بررسی قرار گرفتند، که در این مقاله نتایج مربوط به هاپلوتیپهای غیرشایع ذکر نگردیده و در آرشیو موجود می باشد (جدول شماره ۱). فراوانی انواع شایع HLA را در گروه بیماران میاستنی گراویس و شاهد مقایسه می کند در بیماران میاستنی گراویس شایعترین HLA به ترتیب: A2 ۳۱/۸۲٪، BW6 ۳۱/۸۲٪، B5 ۲۹/۵۴٪، CW4 ۲۹/۵۴٪، B8 ۲۲/۷۲٪ و در گروه شاهد بترتیب: B5 ۴۷٪، A2 ۳۷٪، BW6 ۳۶٪، CW4 ۳۶٪ و A26 ۲۵٪ بود.

در مقایسه دو گروه HLA-A9 بطور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود بطوری که فراوانی آن در گروه میاستنی گراویس ۶/۸۲٪ و در گروه شاهد ۱۶٪ بود ( $p=0/0208$  و  $OR=0/248$ ).

HLA-A26 نیز در گروه میاستنی گراویس کمتر از گروه شاهد بود. فراوانی این نوع HLA در گروه میاستنی گراویس ۶/۸۲٪ و در گروه شاهد ۲۰٪ بود ( $p=0/0467$  و  $OR=0/292$ ).

که تا حد زیادی بیماری را کنترل و کارکرد فرد را بهبود می بخشد. همه این شواهد مؤید اهمیت دادن به این بیماری و تشخیص و درمان آن می باشد. با توجه به نکات بالا و عدم بررسی ارتباط نوع HLA با میاستنی گراویس در منطقه جنوب شرق ایران بررسی آن می تواند ارتباطات جدیدی را نشان داده و بیشتر جنبه های ژنتیکی و آنتی ژنی بیماری را به ما نشان دهد و در تأیید بیماری نیز مؤثر واقع گردد.

#### روش کار:

در این مطالعه ۴۴ (۲۹ زن و ۱۵ مرد) بیمار مبتلا به بیماری میاستنی گراویس و ۱۰۰ (۵۱ زن و ۴۹ مرد) داوطلب سالم مورد بررسی قرار گرفتند بیماران از بین ۹۸ بیمار میاستنی گراویس مراجعه کننده به مرکز آموزشی - درمانی شفای کرمان که تمایل به همکاری در مطالعه را داشتند انتخاب شدند. تشخیص میاستنی گراویس بر اساس معاینه نورولوژی، آزمون تنسیلون، الکترونورودیاگنوزیس و در موارد مشکوک MRI مغز انجام می شد. شاهدها از داوطلبان اهداء خون مراجعه کننده به مرکز انتقال خون کرمان که در دهه سوم و چهارم زندگی بودند و در شرح حال فاقد بیماریهایی مثل دیابت، پرکاری تیروئید، لوپوس، نفروپاتی IgA، سل، هیپاتیت مزمن فعال و انتروپاتی گلوتن بودند انتخاب شدند. هدف از حذف این بیماریها احتمال HLA مشترک با میاستنی گراویس بود. نمونه گیری هم در گروه شاهد و هم گروه بیماران به صورت متوالی بود و افرادی که تمایل به همکاری داشتند و شرایط ورود به مطالعه را داشتند وارد مطالعه می شدند.

تعیین HLA با روش میکرو لئوفوسیتوتوکسیسیته Microlymphocytotoxicity بود. روش کار بدینصورت بود که کمپلمان خرگوش به مخلوطی از لئوسیت های خون فرد مورد آزمایش و آنتی سرم

جدول شماره ۱ - مقایسه فراوانی نسبی هاپلوتیپ‌های شایع HLA در بیماران میاستنی گراویس و گروه شاهد

HLA	فراوانی نسبی و حدود اطمینان ۹۵٪ در بیماران میاستنی گراویس (%)	فراوانی نسبی و حدود اطمینان ۹۵٪ در گروه شاهد (%)	P-Value	تخمین خطر نسبی (OR)
A2	۲۱/۸۲ ۱۸/۶۰-۴۷/۵۸	۲۷ ۲۷/۵۵-۴۷/۲۳	۰/۵۴۹	NS
A3	۱۳/۶۳ ۵/۱۷-۲۷/۳۵	۱۵ ۸/۶۴-۲۳/۵۳	۰/۸۳۰	NS
A9	۲/۲۷ ۰/۰۵۷-۱۲/۰۲	۱۶ ۹/۴۳-۲۴/۶۸	۰/۰۱۸۷	۰/۱۲۲ ۰/۰۱۵۶-۰/۹۵۲
A10	۶/۸۲ ۱/۴۲-۱۸/۶۶	۱۶ ۹/۴۳-۲۴/۶۸	۰/۱۸۳	NS
A11	۹/۰۹ ۲/۵۳-۲۱/۶۷	۲۰ ۱۲/۶۶-۲۹/۱۸	۰/۰۴۶۷	۰/۲۹۲ ۰/۰۸۲۱-۱
A24	۶/۸۲ ۱/۴۲-۱۸/۶۶	۱۶ ۹/۴۳-۲۴/۶۸	۰/۲۶۹	NS
A26	۶/۸۲ ۱/۴۲-۱۸/۶۶	۲۵ ۱۶/۸۸-۲۴/۶۵	۰/۰۲۰۸	۰/۲۴۸ ۰/۰۷۰-۰/۸۷۲
B5	۲۹/۵۴ ۱۶/۷۶-۴۵/۲۰	۴۷ ۳۶/۹۴-۵۷/۲۴	۰/۰۵۰۳	۰/۴۷۳ ۰/۲۲۱-۱/۰۰۹
B7	۱۳/۶۳ ۵/۱۷-۲۷/۳۵	۸ ۳/۵۲-۱۵/۱۵	۰/۲۹۳	NS
B8	۲۲/۷۲ ۱۱/۴۷-۳۷/۸۴	۱۰ ۴/۹-۱۷/۶۲	۰/۰۴۱	۲/۶۴۷ ۱/۰۱۲-۱/۹۲۳
B18	۱۵/۹۰ ۶/۶۴-۳۰/۰۶	۱۸ ۱۱/۰۳-۲۶/۹۵	۰/۷۶۰	NS
B40	۰ ۰-۸	۷ ۲/۸۶-۱۳/۸۹	۰/۱۰۰۷	NS
BW6	۲۱/۸۲ ۱۸/۶۰-۴۷/۵۸	۳۶ ۲۶/۶۴-۴۶/۲۱	۰/۶۲۷	NS
CW4	۲۹/۵۴ ۱۶/۷۶-۴۵/۲۰	۳۶ ۲۶/۶۴-۴۶/۲۱	۰/۴۵۱	NS

در این میان فقط HLA-B8 با بیماری میاستنی گراویس ارتباط داشت بطوریکه ۲۲/۷۲٪ بیماران میاستنی گراویس دارای این HLA بودند در حالیکه فقط ۱۰٪ افراد سالم دارای این نوع HLA بودند بعلاوه نسبت شانس داشتن این نوع HLA در بیماران میاستنی گراویس نسبت به افراد سالم  $OR=۲/۶۴۷$  بود که نشانگر احتمال داشتن بیش از دو برابر HLA-B8 در بیماران میاستنی گراویس نسبت به افراد سالم است.

از طرفی HLA های A9، A11، A26 ارتباط منفی با بیماری میاستنی گراویس داشتند و می‌توان آنها را بعنوان عامل پیشگیری کننده از بیماری میاستنی گراویس در نظر

اما HLA-B8 در گروه میاستنی گراویس شایعتر از گروه شاهد بود. در بیماران میاستنی گراویس ۲۲/۷۲٪ بیماران و در گروه شاهد ۱۰٪ افراد دارای این نوع HLA بودند ( $p=۰/۰۴۱$  و  $OR=۲/۶۴۷$ ).

#### بحث و نتیجه‌گیری:

نتایج این مطالعه نشان داد که گرچه HLA های A2، B5، B40، CW4 بیشترین فراوانی را در بیماران میاستنی گراویس داشتند اما چون در گروه شاهد نیز شایع بودند تفاوتی از نظر این نوع HLA بین بیماران میاستنی گراویس و افراد شاهد در این مطالعه مشاهده نشد.

در نژاد اروپایی قفقازی هاپلوتیپ‌های B8 و DR3 دارای ارتباط شناخته شده با فرم ژنرالیزه بالغین میاستنی گراویس می‌باشند (۱) در حالیکه در یک مطالعه بر روی ۲۸ سیاهپوست امریکایی افزایش قابل توجه در هاپلوتیپ‌های B8, A1 و DR5 مشاهده گردید (۸). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که ارتباط HLA با بیماری میاستنی گراویس می‌تواند تحت تأثیر نژاد قرار گیرد و به همین علت در کشورهای مختلف این ارتباطها متفاوت است در بیماران میاستنی گراویس استان کرمان HLA-B8 ارتباط مثبت و HLA های A9, A11 ارتباط منفی با بیماری میاستنی گراویس دارند.

#### سپاسگزاری:

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان و مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان که بودجه طرح را تأمین فرمودند و سازمان انتقال خون مرکز کرمان که در ارائه این بررسی ما را یاری نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

گرفت. در مطالعه‌ای که در شیراز انجام شد در HLA کلاس I آل‌های HLA-B8 و HLA-B51 مرتبط با بیماری میاستنی گراو در جنوب ایران گزارش شده است. در این بررسی ۳۵ بیمار و ۶۹ شاهد مطالعه شدند که در آن HLA-B7- ارتباط معکوسی با بیماری میاستنی گراویس داشت (۳). در مطالعه دیگری که در ونزوئلا انجام شد HLA های B39, B8, C17, C15, B40, A31, ارتباط مثبتی با بیماری میاستنی گراویس داشتند در حالیکه HLA های DQB1, DQA1 ارتباط منفی با این بیماری داشتند (۴).

در مطالعه دیگری در جامائیکا ارتباط مثبتی بین HLA های A2, B8, B13, DQW4 با میاستنی گراویس و ارتباط منفی بین HLA های DR2, A9, B5 و این بیماری وجود داشت (۵). در مقایسه این دو مطالعه با مطالعه ما ارتباط مثبت HLA-A9 مشترک می‌باشد اما در مورد سایر موارد توافقی وجود نداشت.

در مطالعه‌ای که در ایتالیا انجام شد ارتباط مثبت بین DR3, DQW2 با میاستنی گراویس وجود داشت (۶). در مطالعه‌ای در چین HLA های DR9, BW46, DQW3 با بیماری ارتباط داشتند (۷).

#### References

1. Peen S, Rowland P. Myasthenia gravis. In: Rowland P. Merritts neurology. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Williams & Wilkins; 2000:721-726.
2. Victor M, Ropper A. Adams and victors principles of neurology. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: McGraw Hill; 2001.
3. Yousefipour GH, Shoushtari Pour J, Hodjati H, Ghaderi A. Association of HLA class I Ag with myasthenia gravis in southern iran. *Iran J Med Sci*. 1998;22:149-150.
4. Fernandez MT, Vargas V, Montagnani S, Cotua M, Ogando V, Layrissse Z. HLA class II and class I polymorphism in Venezuelan patients with myasthenia gravis. *Hum Immunol*. 2004;65(1):54-59.
5. Barton EN, Smikle M, Morgan OS. Myasthenia gravis and HLA phenotypes in Jamaicans. *South Med J*. 1992;85(9):904-906.
6. Mantegazza R, Okasenberg JR, Baggi F, Antozzi C, Lleni MT, Pellegris G, et al. Increased incidence of certain TCR and HLA genes associated with myasthenia gravis in Italians. *J Autoimmun*. 1990;3(4):431-440.
7. Chu HC, Hsieh RP, Hsieh KH. Association of HLA antigens with myasthenia gravis in Chinese on Taiwan. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi*. 1990;23(1):12-18.
8. Christiansen FT, Pollack MS, Garlepp MJ, Dawkins RL. Myasthenia gravis and HLA Antigens in American blacks and other races. *J Neuroimmunol*. 1984;7(2-3):121-129.

#### منابع