

بررسی رابطه آنتی کاردیولپین آنتی بادی با تظاهرات قلبی در بیماران با لوپوس غیر فعال

دکتر سیدمحمدحسین عادل*، دکتر کریم مولا**، دکتر محمدسعید سراج***،
دکتر مهران حلیان***، دکتر سیدبهمن قادریان***

چکیده مقاله

مقدمه. درگیری قلبی عروقی در ۶۰ درصد بیماران مبتلا به لوپوس آریتما توی سیستمیک (SLE) وجود دارد. پریکاردیت شایعترین تظاهر بوده گرچه میوکاردیت، ضایعات آندوکاردی و نیز واسکولیت عروقی گزارش شده است. آنتی فسفولیپیدها در بیش از ۲۰ درصد موارد لوپوس آریتما توی سیستمیک مثبت است. هدف این تحقیق ارزیابی رابطه آنتی کاردیولپین آنتی بادی (ACLAb) به عنوان حساس ترین آنتی بادی زیر گروه آنتی فسفولیپیدها با ضایعات قلبی لوپوس می باشد.

روشها. ۴۵ بیمار لوپوسی غیرفعال از مجموع ۱۰۰ بیمار لوپوسی تحت درمان در مرکز روماتولوژی بیمارستان گلستان اهواز پس از رد متغیرهای مداخله کننده در بروز عوارض قلبی مانند فشار خون، دیابت، سابقه مصرف سیگار و ... انتخاب شدند. بیماران فاز فعال لوپوس از مطالعه حذف شدند. هر سه لایه قلب شامل آندوکارد، میوکارد و اپی کارد و نیز فشار شریان ریوی توسط دستگاه اکوکاردیوگرافی به دقت مورد مطالعه قرار گرفت. از تمام بیماران به طور همزمان با روش الیزا در آزمایشگاه رفرانس آنتی کاردیولپین آنتی بادی اندازه گیری شد. نتایج بدست آمده براساس وجود یا عدم وجود ACLAb از زیر رده های IgG و IgM در بیماران با نرم افزار SPSS ۱۰ با روش t-test و chi-square با دقت ۹۵ درصد محاسبه شدند.

نتایج. ۲۳ بیمار IgG ACL مثبت و ۲۲ بیمار منفی بودند. بیماران لوپوسی IgG ACL مثبت در بروز نارسایی میترا (MR)، همزمانی MR و ضخامت دریچه میترا و وجود وژتاسیون بر سطح دریچه میترا، وجود پریکاردیال افیوژن و شدت آن و نیز افزایش فشار خون ریوی، افزایش تیترا Anti DNA دو رشته ای و نیز سابقه سقط جنین با $P < 0/005$ نسبت به گروه IgG ACL منفی اختلاف معنی دار آماری داشته اند. ۱۵ بیمار IgG ACL مثبت و ۳۰ بیمار منفی نیز با هم مقایسه شدند. مشخص شد که این دو گروه در اندکس توده بطن چپ در سیستمول [LVMI(s)] حجم ضربه ای (SV)، وجود (MR) و ضخامت دریچه میترا، ایجاد افیوژن پریکارد، افزایش فشار خون ریوی و تیترا بالا D.S. Anti DNA و سابقه سقط با هم اختلاف معنی دار آماری دارند ($P < 0/05$).
بحث. نتیجه آنکه وجود IgG ACL و یا IgM ACL مثبت در بیماران لوپوسی با افزایش ریسک ابتلای قلبی عروقی در هر سه لایه قلب و افزایش فشار شریان ریوی همراهی دارد.

واژه های کلیدی. لوپوس آریتما توی سیستمیک، آنتی کاردیولپین آنتی بادی، عوارض قلبی، اکوکاردیوگرافی

مقدمه

آنتی کواگولانت مثبت گزارش شده است (۳، ۴، ۵). دو آنتی بادی اول با بیماری انعقادی، سقط، ترومبو سیطوبنی و ضایعات دریچه قلبی همراه است. بیماری قلبی عروقی شایعترین علت مرگ در بیماران با SLE طول کشیده می باشد (۶، ۷، ۸، ۹).

۶۰ درصد بیماران لوپوسی در مرحله ای از بیماری خود گرفتاری سیستم قلبی عروقی را تجربه نموده اند (۹). پریکاردیت شایعترین تظاهر لوپوس قلبی می باشد. این گرفتاری بطور مزمن ایجاد شده و کمتر به صورت تامپوناد قلبی بروز می نماید (۹). اختلال عملکرد میوکارد در لوپوس

لوپوس آریتما توی سیستمیک (SLE) بیماری با علت ناشناخته ای است که در آن بافت و سلولهای بدن توسط کمپلکس های ایمنی و آنتی بادی های بیمارزا آسیب می بیند (۱، ۲). ۹۰ درصد موارد بیماری در زنان روی می دهد. شیوع بیماری در زنان سنین باروری ۹-۷ برابر بیش از مردان هم سن است (۳) در حالی که این نسبت در سالیان پس از یائسگی به نسبت ۳ به ۱ کاهش می یابد (۳، ۴).

شیوع SLE در مطالعات متفاوت از ۱۵ تا ۵۰ درصد هزار متغیر است (۱، ۲، ۴). حضور آنتی فسفولیپیدها در بیش از ۲۰ درصد بیماران لوپوسی دیده می شود اتوانتی بادی های فسفولیپید بر سه نوع لوپوس آنتی کواگولانت، آنتی کاردیولپین و تست مثبت کاذب برای سفلیس می باشد که آنتی کاردیولپین آنتی بادی ۵ برابر بیش از لوپوس

* استادیار گروه قلب دانشگاه علوم پزشکی اهواز، کاردیولوژیست
** استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی اهواز، فوق تخصص روماتولوژی
*** دستیار داخلی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

قرار گرفتند.

عملکرد میوکارد به صورت بررسی I.VMI (اندکس توده بطن چپ) و اندازه‌گیری اندکسهای عملکرد سیستولیک و دیاستولیک شامل ابعاد بطن‌ها و سایر حفرات، کسر جهشی (EF)، با روش Simpson, Bullet و حجم انتهای سیستولی و دیاستولی (LVESD, I.VEDd)، حجم ضربه‌ای (SV) و کسر کوتاه شدگی (FS)، و نیز بررسی اندکسهای دیاستولی (شامل محاسبه فلوها) و حرکت دیواره‌ای، لایه آندوکارد شامل دریچه‌ها و سطح داخلی حفرات، ای‌کارد شامل لایه پریکارد و تخمین افیوژن و نیز تعیین فشار شریان ریوی به روش deceleration time و اندازه‌گیری میزان نارسایی تریکوسپید، ابعاد ورید اجوف تحتانی به کمک اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک مورد مطالعه کامل قرار گرفتند ضخامت مایع مشاهده شده در سطح خلفی LV چنانچه کمتر از ۱cm باشد پریکاردیال افیوژن خفیف، ۱ تا ۲/۵ سانتیمتر افیوژن متوسط و بیش از ۲/۵ سانتیمتر افیوژن شدید تعریف شد.

معیارهای انتخاب لوپوس غیرفعال تعریف شده در این مطالعه شامل کلیه بیماران لوپوسی است که فاقد نفریت لوپوسی، گرفتاری CNS، ارتریت یا ارتراژی بوده، CRP منفی داشته و تیترا DS Anti DNA طی ویزیت‌های متوالی کاهش یافته است. نتایج بدست آمده توسط بورد SPSS ۱۰ سال ۲۰۰۱ با آنالیز آماری t-test و chi-square با دقت آماری ۹۵ درصد مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج

از ۴۵ بیمار مطالعه شده ۴ مورد مرد و ۴۱ مورد زن بودند. متوسط سنی بیماران حدود ۲۸ سال بود. شیوع جنسی زن به مرد ۱۰ به ۱ به دست آمد. این بیماران با توجه به وجود یا عدم وجود ACLI از زیر رده‌های IgG یا Igm در دو گروه مقایسه شدند. ۲۳ بیمار ACLI مثبت و ۲۲ بیمار منفی بودند. در مقایسه اندازه فشار خون شریان ریوی، تیترا Double Strand Anti DNA و قطر دهلیز چپ در بیماران با IgG مثبت نسبت به منفی تفاوت قابل ملاحظه آماری وجود دارد (P: ۰/۰۰۵).

با آزمون t-test با ضریب اطمینان ۹۵ درصد و P: ۰/۰۰۵ اختلاف معنی‌داری در فشار خون ریوی، تیترا D.S. Anti DNA و قطر دهلیز چپ دیده شد. همچنین در دو گروه اختلاف معنی‌داری در بروز سقط، نارسایی میترا و همزمانی نارسایی و ضخامت دریچه میترا، وژتاسیون‌های لیمن ساکس و افیوژن پریکارد و نیز تشدید آن افیوژن به کمک آزمون chi-square دیده شد. وجود IgG ACLI با شدت پریکاردیال افیوژن رابطه معنی‌داری داشت بطوریکه ۸ بیمار از ۲۳ بیمار دارای این آنتی‌بادی پریکاردیال افیوژن خفیف و ۲ بیمار دارای مقادیر متوسطی افیوژن بودند. این در حالی است که در مبتلایان فاقد این آنتی‌بادی فقط یک بیمار افیوژن خفیف داشت و موردی از افیوژن متوسط یا شدید گزارش نشد.

۳۰ بیمار Igm ACLI منفی و ۱۵ بیمار مثبت بودند. در دو گروه با

مولتی‌فاکتوریال بوده ناشی از صدمه ایمنونولوژیک، ایسکمی، بیماری دریچه‌ای و یا اختلال همراه ناشی فشار خون می‌باشد (۹). میوکاردیت حاد غیرشایع است. اکوکاردیوگرافی بیماران در فاز فعال SLF اختلال عملکرد سیستولیک قلب را بوضوح نشان داده که با کنترل بیماری بهبود می‌یابد (۹، ۱۰).

اکوکاردیوگرافی داخل مری (TEE) گرفتاری بیش از ۵۰٪ دریچه‌ای را در SLF نشان می‌دهد که این آمار در نوع ترانس‌توراسیک کمتر بوده و در کل از نظر بالینی شایع نمی‌باشد. برجسته‌ترین یافته ضخامت دریچه‌ها است. پس از آن وژتاسیون لیمن ساکس (libman Sacks Vegetation) و نارسایی دریچه‌ای نیز دیده می‌شود (۱۰). درجاتی از هیپرتانسیون ریوی به روش غیرتهاجمی در این بیماری اثبات شده است ولی اکثراً از نظر کلینیکی غیرشایع است (۱۱). ارتباط ACLAb و بروز ترومبوز و تشدید اترواسکلروز در بیماران لوپوسی تأیید شده است (۷، ۱۱). نقش این آنتی‌بادی به عنوان ریسک فاکتور انفارکتوس میوکارد در مردان میانسال اثبات شده است (۸، ۱۲، ۱۳).

با توجه به شیوع عوارض قلبی عروقی در بیماران لوپوسی بر آن شدیم تا به کمک اکوکاردیوگرافی ترانس‌توراسیک (TTE) بیماران لوپوسی غیرفعال تحت درمان در مرکز روماتولوژی بیمارستان گلستان اهواز را مورد بررسی قرار داده و بروز عوارض آندوکاردی، میوکاردی، پریکاردی و افزایش فشار شریان ریوی را در حضور یا عدم حضور ACLAb مقایسه نماییم.

روشها

در مدت سه سال (۱۳۷۹ تا ۱۳۸۲) از مجموع ۱۰۰ بیمار لوپوسی تحت Follow up در کلینیک روماتولوژی بیمارستان گلستان اهواز مطالعه اکوکاردیوگرافی کامل انجام و بیماران واجد معیارهای خروج از مطالعه شامل فشار خون، دیابت، هیپرلیپیدمی، سابقه مصرف سیگار بیماری قلبی شناخته شده قبل از ابتلا به لوپوس، مصرف همزمان داروهایی که بطور کاذب ACLAb را مثبت نماید و نیز بیماران دارای لوپوس فعال از بررسی ما حذف شدند لذا نهایتاً ۴۵ بیمار لوپوسی وارد مطالعه شدند.

مطالعه به صورت مقطعی-مقایسه‌ای انجام و دو گروه بیماران لوپوسی دارا و فاقد آنتی‌کاردیولیبین آنتی‌بادی به تفکیک ایزوتیپ IgG و Igm پس از maeth کردن متغیرهای وابسته با هم مقایسه شدند.

آزمایش ACLAb در آزمایشگاه رفرانس به روش Elisa انجام و تیترا بالاتر از ۱۰ng/dl مثبت در نظر گرفته شد. آزمایش برای هر بیمار در سه نوبت جداگانه انجام و معدل آنها در نظر گرفته شد. در هر آزمایش میزان سطح سرمی IgG و Igm اندازه‌گیری شد. کلیه این بیماران در فاز مزمن بیماری بوده و تحت درمان دارویی استاندارد با نظر روماتولوژیست قرار داشتند. بیماران بطور همزمان به صورت Double blind با دستگاه اکوکاردیوگرافی ترانس‌توراسیک HP مدل ۱۰۰۰ Sono با ترانس دیوسر Phased Arrey ۲/۵-۵ MHz. توسط کاردیولوژیست مورد ارزیابی

جدول ۱. رابطه معیارهای کیفی با زیر رده‌های آنتی‌کاردیولپیین آنتی‌بادی در ۴۵ بیمار لوپوسی غیرفعال بررسی شده

افیوژن پریکارد	وزتاسیون		نارسایی میترال همراه		نارسایی میترال		سابقه سقط		وجود یا عدم وجود زیر رده‌های آنتی‌کاردیولپیین آنتی‌بادی
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
IgG ACL ⁺	۲۲/۲	۱۰	۱۳/۳	۶	۲۲/۲	۱۰	۱۵/۵	۷	
IgG ACL ⁻	۲/۲	۱	۲/۲	۱	۱۱/۱	۵	۰	۰	
IgM ACL ⁺	۲۰	۹	۱۵/۵	۷	۲۴/۴	۱۱	۱۳/۳	۶	
IgM ACL ⁻	۴/۴	۲	۲/۲	۱	۱۷/۷	۸	۲/۲	۱	

IgM در این مطالعه دارند. گرچه این ارتباط در مورد ابتلای پریکارد در مطالعات مورد توجه قرار نگرفته و هنوز در پرده ابهام قرار دارد. به نظر می‌آید که این مطلب نیاز به نمونه‌های بیشتری داشته باشد (۱۲، ۹). نقش این آنتی‌بادی‌ها در بروز فشار خون شریان ریوی بسیار مهم و قطعی است گرچه عوامل دیگری همچون فنومن رینود و آرتریت مطرح می‌باشد (۱۰). فشار شریان پولمونر در حضور مثبت بودن تیترا ACLab از هر دو زیر رده نسبت به بیماران لوپوسی فاقد این آنتی‌بادیها افزایش معنی‌داری داشت ولی در هیچیک از بیماران شدت این بیماری در حدی نبود که بتواند علامت بالینی ایجاد نماید. نکته اخیر نیز در مطالعات مورد استناد بوده و تظاهر بالینی آن شایع نیست (۱۱، ۱۰). در نهایت می‌توان احتمال داد که حضور IgM ACL در بیماران لوپوسی با افزایش ریسک گرفتاری هر سه لایه قلب و نیز افزایش فشار شریان ریوی مرتبط است درحالی‌که در بیماران با IgG ACL همه موارد فوق بجز ریسک بیماریهای میوکاردیال را به همراه دارد (۱۲). به نظر می‌رسد که در بیماران لوپوسی دارای آنتی‌کاردیولپیین آنتی‌بادی بتواند خطر بیشتر عوارض قلبی عروقی را پیش‌بینی کرد. همراهی سقط در بیماران آنتی‌کاردیولپیین مثبت مسأله شناخته شده‌ای می‌باشد که دیده شده و با کمک این روش می‌توان ریسک بالاتر سقط جنین را به موارد مبتلا گوشزد و یا پیشگیری نمود (۱۳، ۳، ۲). با توجه به همراهی ACLab با تیترا Double Strand Anti DNA بهتر است بیماران لوپوسی دارای این تیترا افزایش یافته در ابتدا و طول درمان با حساسیت بیشتری مورد بررسی قلبی قرار گیرند در نهایت با توجه به ارتباط میان ضایعات قلبی با این فاکتور می‌توان از آن به عنوان عامل پیشگویی کننده بهره گرفت.

روش t-test $P < 0/05$ اختلاف معنی‌داری در تیترا D.S. Anti DNA اندکس توده بطن چپ، اندازه فشار شریان ریوی و نیز حجم ضربه‌ای دیده شد. اختلاف معنی‌دار آماری به کمک آزمون chi-square و $P: 0/05$ در بروز سقط جنین، همزمانی ضخامت و نارسایی دریچه میترال و بروز افیوژن پریکارد دیده شد. سایر موارد مورد بررسی اگرچه در بیماران IgM ACL مثبت بیشتر وجود داشت ولی بدلیل محدودیت بیمار نتایج به کمک آنالیز آماری مذکور قابل ملاحظه نبودند. (نتایج ذکر شده در جدول ۱ آورده شده است).

بحث

ابتلاء میوکارد در زمینه بیماری لوپوس بیشتر در فاز فعال بیماری گزارش شده است. بروز نارسایی قلبی و میوکاردیت نادر است (۱، ۲). از اطلاعات بدست آمده چنین برمی‌آید تیترا IgG ACL مثبت در بیماران لوپوسی ارتباطی با عملکرد LV (میوکارد) ندارند (۲) ولی در بیمارانی که IgM ACL مثبت داشتند توده بطن چپ و نیز حجم ضربه‌ای نسبت به گروه منفی اختلاف داشت (۴) البته ممکن است تفاوت در توده ناشی از التهاب میوکارد و یا رسوب نسبی سلولهای التهابی باشد که برای اثبات آن بیوپسی اندومیوکاردیال لازم می‌باشد (۵). ابتلای اندوکاردیال چه به صورت وزتاسیون دریچه میوکارد و یا ضخامت دریچه‌ای خصوصاً همراه با نارسایی اختلاف قابل توجه‌ای را بین دو گروه نشان می‌دهد (۹، ۵). مطالعات متفاوتی شیوع بالای ابتلای دریچه‌ها را در این بیماری نشان می‌دهد که در رأس آن ضخامت و سپس وزتاسیون می‌باشد گاهی اوقات التهاب شدید دریچه‌ای با سوراخ شدگی و نهایتاً نارسایی حاد بروز می‌نماید (۶، ۹). در هر حال اکثر مطالعات نقش آنتی‌کاردیولپیین را به عنوان تنها عامل مؤثر در ضایعات دریچه اثبات نموده‌اند اما شیوع زیاد آن در نزد این گروه قطعی می‌باشد (۸). در این مطالعه نیز این مهم به اثبات رسیده است. یافته‌های موجود در تصویربرداری و اتوپسی گرفتاری پریکارد را در بیش از ۶۰ درصد بیماران نشان داده و این در حالی است که شکل کلینیکی آن در ۳۰ درصد بیماران مشاهده می‌شود (۸، ۹). گاهی مواقع ابتدایی‌ترین علامت در این بیماری پریکاردیت می‌باشد (۹). وجود پریکاردیال افیوژن و نیز شدت آن ارتباط معنی‌داری با حضور ACLab از هر دو رده IgG و

منابع

1. MC Carty DJ, Manzi S, Medsger tAJr, etal: Incidence of Systemic Lupus Erythematorus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum*, 1995; 38: 1260.
 2. Schur PH: Clinical features of SLE. In Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB: *Textbook of rheumatology*. Philadelphia, WB Saunders, 2001; PP 1101-1129.
 3. Hannahs HB: Systemic Lupus Erythematosus. In Harrison TR, Wilson JD, Fauci AS, Kasper DL: *Textbook of internal medicine*, 15th edition. New York, MC GrawHill, 2001; PP 1344-1349.
 4. Alarcon-Segovia D, E stanol B, Garcia-Ramos G, Villa AR: Antiphospholipid antibodies and the Anti phospholipid syndrome. Clinical relevance in systemic Lupus Erythematosus. *Ann NY A Cad Sci*, 1997; 823:279.
 5. Lockshin MD: Anti phospholipid Antibody syndrome. In Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB: *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, WB Saunders, 2001; 1057-1064.
 6. Cervera R, Font j, Pare C, etal: Cardiac disease in Systemic Lupus Erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51: 156.
 7. Ginsburg JS, Liang MH, New Comer L. etal: Anti cardiolipin antibodies and the risk of ischemic stroke and venous thrombosis, *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 997.
 8. Vaaraka O, Manttari M, Manninen V, etal: Anti Cardiolipin Ab and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation*, 1995; 91: 23-7.
 9. Mandell BF, Hoffman GS: Rheumatic disease and the cardiovascular system. In Braunwald Eg, *Heart disease* 6th edition. NY. WB. Saunders Com. 2001; p2204-2206.
 10. Vianna JL, Khamashta. MH etal: Comparison of primary and secondary Anti phospholipid syndrome? A European multicenter study of 114 patients. *Amj Med* 1994; 96: 3.
 11. A sherson RA, Cervera R: Review: Anti phospholipid Antibodies and the lung. *J Rheumatol* 1995; 22: 62.
 12. Alarcon-Serovia D, Deleze M, oria CV, etal: Anti phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: a prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 353-65.
۱۳. دکتر اکبریان و همکاران، لوپوس اریتماتوی سیستمیک چاپ اول، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۷۸؛ صفحه ۱۳۵ تا ۱۴۶.