

## شیوع بیماری های خودایمنی در بیماران مبتلا به مولتی پل اسکلروزیز و بستگان آنها

دکتر بهناز صدیقی\* دکتر مریم دلیلی\*\*

### Prevalence of autoimmune diseases in MS patients and their relatives in Kerman

B. Sadighi M. Dalily

#### \*Abstract

**Background:** Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease. The etiology of MS is still unknown. Several studies were done to investigate the association between MS and autoimmune diseases, each of them had different result.

**Objective:** This study tried to assess the prevalence of autoimmune disease among patients with multiple sclerosis and their relatives in kerman province.

**Methods:** This descriptive cross-sectional study was carried out from January to June 2002 on 50 definit MS patients ( based on clinical and paraclinical criteria ) who refer to shafa hospital MS clinic and neurologic ward and 200 controls group matched for sex and age . Samples succedively arrived to study. Data were analyzed with chi-square and fischer exact tests.

**Findings:** There was no meaningful difference between MS and autoimmune diseases in case and control groups (6% in case, 1% in control group,  $P < 0.19$ ). There was meaningful association between MS disease in patients and autoimmune diseases (regarding MS) in first – degree relatives ( 22% in case , 0% in control group,  $P < 0.001$ ) and second–degree relatives (12% in case, 2% in control group,  $P < 0.002$ ). There was a meaningful relation between MS in patients and autoimmune diseases ( without MS) in first –degree relatives ( 4% in case , 0% in control group,  $P < 0.04$ ) but no relation was seen in second –degree relatives ( 2% in case , 2% in control group,  $P < 0.37$ ) . There was a meaningful difference between MS in patient and in the first–degree relatives (12% in case, 0% in control group,  $P < 0.001$ ), and second- degree relatives ( $P < 0.001$ ,  $a = 0.05$ ) of cases and controls.

**Conclusion:** This findings emphasize more attention in family of MS patients.

**Keywords:** Multiple Sclerosis, Autoimmune Disease, Kerman

#### \* چکیده

**زمینه :** هنوز علت بیماری مولتی پل اسکلروزیز (MS) ناشناخته است و در مورد همراهی آن با سایر بیماری های خودایمنی گزارش های متفاوتی ارائه شده است.

**هدف :** مطالعه به منظور تعیین شیوع بیماری خودایمنی در فرد مبتلا به MS و خویشاوندان در چه یک و دو آنها در کرمان انجام شد.  
**مواد و روش ها :** این مطالعه مقطعی از دی ماه ۱۳۸۰ تا خرداد ماه ۱۳۸۱ بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به MS (بر اساس معیارهای بالینی و آزمایشگاهی) که به درمانگاه MS و بخش مغز و اعصاب بیمارستان شفا کرمان مراجعه کرده بودند، انجام شد. انتخاب نمونه ها به صورت متوالی صورت گرفت و این افراد با ۲۰۰ فرد غیر مبتلا به MS به عنوان گروه شاهد مقایسه و داده ها با استفاده از آزمون های آماری فیشر و مجذور کای تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته ها :** بین بیماری MS و بیماری های خودایمنی در گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری وجود نداشت (در گروه مورد ۶٪ و در گروه مورد ۱٪). بین بیماری MS در فرد و بیماری های خودایمنی در خویشاوند درجه یک (گروه مورد ۲۲٪ و در گروه شاهد صفر درصد)  $P < 0.001$  و درجه دو (۲٪ در گروه مورد و ۲٪ در گروه شاهد،  $P < 0.002$ ) رابطه معنی داری وجود داشت، ولی بدون در نظر گرفتن بیماری MS به عنوان بیماری خودایمنی در خویشاوند درجه یک، رابطه معنی دار (۴٪ گروه مورد در مقایسه با صفر درصد گروه شاهد،  $P < 0.04$ ) و در خویشاوند درجه دو بدون معنی (۲٪ در مقابل ۲٪ بود. بین بیماری MS در فرد و در خویشاوند درجه یک (۱۲٪ گروه مورد در مقابل صفر درصد گروه شاهد،  $P < 0.001$ ) و در خویشاوند درجه دو (۱۲٪ گروه مورد در مقایسه با صفر درصد گروه شاهد،  $P < 0.001$ ) در گروه مورد و شاهد اختلاف معنی دار وجود داشت.

**نتیجه گیری :** با توجه به یافته ها، توجه بیش تر به سابقه خانوادگی فرد مبتلا به MS لازم است.

**کلید واژه ها :** مولتی پل اسکلروزیز، بیماری های خودایمنی، کرمان



## \* مقدمه :

بیماری مولتی پل اسکروزیز (MS) از جمله بیماری های مغز و اعصاب است که به دلیل شیوع نسبی مزمن بیماری و ابتلای افراد جوان بسیار مهم است. عوامل ژنتیک در ایجاد MS نقش مهمی دارند و دو نکته این نقش را تأیید می کنند، یکی پراکنندگی جغرافیایی و دیگری مطالعه خانوادگی و دوقلوها. چندین ژن برای MS مطرح شده اند مثل آنتی ژن لکوسیت انسانی HLA، گیرنده Tcell، پروتئین اساسی میلین MBP، بخشی از زنجیره ایمونوگلوبولین و ژن های میتوکندری.<sup>(۱)</sup> در MS پیشرفته در خون محیطی چندین تغییر غیراختصاصی مانند کاهش فعالیت TCD8+ دیده می شود که مشابه تغییرات در بیماری های خودایمنی مثل لوپوس است. در MS نیز مانند لوپوس تعداد CD4+CD45RA+TSUP-Inducer در خون محیطی کم است.<sup>(۲)</sup>

مولکول های CD1 مربوط به خانواده گلیکوپروتئین ها با یک ساختمان شبیه MHC با ۵ ژن متعلق به کروموزوم شماره ۱ کد می شوند. سلول های TCD1-restricted نیز در ایجاد MS نقش دارند و این سلول ها ممکن است در سایر بیماری های خودایمنی مثل دیابت ملیتوس وابسته به انسولین نیز نقش پاتولوژیک داشته باشند.<sup>(۳)</sup>

تعداد سلول های BCD5+ در بالغین مبتلا به بیماری های خودایمنی بالاست که در بیماری MS این سلول ها در CSF دیده می شوند.<sup>(۴)</sup>

در ارتباط با همراهی MS با سایر بیماری های خودایمنی نیز مطالعه های زیادی انجام و گزارش های متفاوتی ارائه شده است از جمله این گزارش ها عدم شیوع بیش تر سایر بیماری های

خودایمنی در بیماران MS نسبت به جمعیت عمومی است.<sup>(۵)</sup>

بعضی گزارش ها نشان دهنده شیوع بیش تر انواعی از بیماری های خودایمنی مثل دیابت ملیتوس گریوز، آرتریت روماتوئید، ویتیلیگو در بستگان درجه یک بیماران MS است.<sup>(۶و۷)</sup> سایر بیماری های غیرایمنی شیوع بیش تری را نشان نداده اند و در خود بیماران نیز افزایش مشاهده نشده است.<sup>(۹)</sup>

ذکر شده است که MS با هیچ بیماری عصبی یا سیستمیک دیگر ارتباط ندارد.<sup>(۱۰)</sup> اما با آنالیز بسیاری از موارد MS، بعضی ارتباط آن با میاستنی گراویس، اسپوندیلیت آنکیلوزان، کولیت اولسراتیو و دیابت گزارش شده است.<sup>(۱۰)</sup>

در واقع سیستم ایمنی که فرد به ارث می برد در ایجاد MS یا سایر بیماری های خودایمنی نقش مهمی دارد. در یک مطالعه حدود ۲۱ درصد بیماران MS، یک یا دو خویشاوند مبتلا به بیماری خودایمنی داشتند که این آمار در گروه شاهد ۱۲ درصد بود، به طوری که احتمال عامل خطر بودن بعضی از بیماری های خودایمنی در MS مطرح شده است. با توجه به این که بیماری تیروئید شایع ترین بیماری خودایمنی در این افراد بیان شده است باید از بیماران MS و بستگان آنها در مورد علائم و نشانه های این بیماری سؤال شود و در صورت هرگونه شکی آزمون های آزمایشگاهی نیز انجام شود.<sup>(۷)</sup>

در مطالعه ای که بر روی ۱۹۷۱ خویشاوند درجه یک از ۳۵۷ بیمار MS در فرانسه انجام شد، ۵۵ بیمار (۱۵/۴ درصد) خویشاوند دچار MS،

آزمون های آماری فیشر و مجذورکای تجزیه و تحلیل شدند.

#### \* یافته ها :

میانگین سنی گروه مورد  $32/1 \pm 7/1$  سال و گروه شاهد ۱۱  $33/4$  سال و بیشترین فراوانی سنی در گروه مورد در محدوده ۳۰ تا ۳۹ سال بود.

بر اساس این بررسی نسبت زنان (۸۰ درصد) به مردان (۲۰ درصد) ۴ به ۱ بود.

فراوانی بیماری MS در خویشاوند درجه یک و دو گروه مورد در هر دو ۱۲ درصد و در گروه مورد صفر درصد بود که بین گروه مورد و شاهد از جهت وجود بیماری MS در بستگان درجه یک و دو اختلاف معنی دار وجود داشت ( $P < 0/001$ ).

از نظر ارتباط بین بیماری MS و بیماری های خودایمنی دیگر در فرد، بین گروه مورد و شاهد تفاوت معنی دار وجود نداشت (جدول شماره ۱).

جدول ۱- فراوانی بیماری های خودایمنی در بیماران MS و گروه شاهد

جمع	بیماری خودایمنی		گروه
	ندارد	دارد	
۵۰	۴۷	۳	مورد
۲۰۰	۱۹۸	۲	شاهد
۲۵۰	۲۴۵	۵	جمع

DF=۱

$P < 0/19$

بین بیماری MS در فرد و دیگر بیماری های خودایمنی با در نظر گرفتن بیماری MS در بستگان درجه یک و بستگان درجه دو رابطه معنی دار وجود داشت (جدول شماره ۲).

۶/۲ درصد بیماری خودایمنی دیگر و ۰/۸ درصد هم MS و هم بیماری خودایمنی داشتند.

خطر ابتلا به MS در بستگان درجه یک افراد مبتلا به MS، ۱۰ تا ۱۲ برابر و در بستگان درجه دو، ۳ برابر بیش تر از جمعیت عمومی است.<sup>(۱۲و۱۱)</sup> در کتب مرجع، خطر MS در بستگان درجه یک، دو و سه حداقل ۱۵ درصد ذکر شده است.<sup>(۲)</sup>

با توجه به گزارش های متفاوتی که از نقاط مختلف دنیا در ارتباط با همراهی MS با بیماری های خودایمنی ارائه شده است، این مطالعه جهت تعیین شیوع این همراهی در بیماران مبتلا و در منسوبین درجه یک و دو آنها در کرمان طراحی شد.

#### \* مواد و روش ها :

مطالعه از مهرماه ۱۳۸۰ تا خردادماه ۱۳۸۱ به صورت مقطعی بر روی ۵۰ فرد شناخته شده مبتلا به بیماری MS (بر اساس معیارهای بالینی و آزمایشگاهی) که به درمانگاه MS و بخش مغز و اعصاب بیمارستان شفا کرمان مراجعه کرده بودند انجام شد. انتخاب نمونه ها به صورت متوالی بود و ۲۰۰ فرد غیر مبتلا به MS به عنوان گروه شاهد با هماهنگی کردن سن و جنس انتخاب شدند.

اطلاعات از طریق مصاحبه با خود شخص و تکمیل پرسش نامه توسط محقق بر اساس مدارک پزشکی معتبر موجود جمع آوری شد و در صورت وجود هر نوع شک به درستی اطلاعات، بیمار مذکور از مطالعه حذف و بیمار MS دیگری جایگزین آن شد. داده ها با استفاده از

منسوبین درجه یک و دو وی حائز اهمیت است.<sup>(۲)</sup> طبق این تحقیق میانگین سنی بیماران مبتلا به MS،  $32/08 \pm 7/13$  سال بود که با مطالعه های انجام شده همخوانی دارد.<sup>(۱)</sup> در این مطالعه نسبت زنان به مردان ۴ به ۱ بود که در کتب مرجع نیز در همین حد گزارش شده است.<sup>(۲)</sup>

فراوانی بیماری های زمینه ای در فامیل افراد مبتلا به MS شامل ۲ درصد دیابت بی مزه، ۶ درصد دیابت قندی، ۴ درصد پرکاری تیروئید، ۲ درصد فلج دوره ای هیپوکالمیک، ۳ درصد آرتریت روماتوئید بود و ۸۰ درصد بدون بیماری بودند. گزارش های ارائه شده در سال ۲۰۰۰ میلادی، شایع ترین بیماری خودایمنی در خویشاوندان فرد مبتلا به MS پرکاری تیروئید ذکر نموده و حتی توصیه شده است که خویشاوندان این بیماران از نظر پرکاری تیروئید بررسی شوند.<sup>(۶)</sup>

در بررسی رابطه MS با وجود این بیماری در بستگان درجه یک و دو بین گروه مورد و شاهد از لحاظ آماری اختلاف معنی داری وجود داشت که حاکی از افزایش شیوع بیماری MS در خویشاوندان بیمار مبتلا به این بیماری است و با نتایج مطالعه های دیگر نیز همخوانی دارد.<sup>(۵و۲)</sup> در تحقیقی که بر روی ۲۶۲۲۵ نفر از بستگان درجه یک، دو و سه بیماران دچار MS در فلاندرز بلژیک انجام شد، خطر ابتلا به MS در بستگان درجه یک ۱۰ تا ۱۲ برابر و در بستگان درجه دو، ۳ برابر جمعیت عمومی گزارش شد.<sup>(۱۱و۱۲)</sup>

بین بیماری MS و سایر بیماری های خودایمنی در فرد در گروه مورد و شاهد تفاوت

### جدول ۲- فراوانی بیماری های خودایمنی در منسوبین درجه یک و دو مبتلایان به MS (با در نظر گرفتن MS)

گروه	بیماری خودایمنی در بستگان درجه ۲		بیماری خودایمنی در بستگان درجه ۱	
	ندارد	دارد	ندارد	دارد
مورد	۳۹	۱۱	۴۴	۶
شاهد	۲۰۰		۱۹۶	۴
جمع	۲۳۹	۱۱	۲۴۰	۱۰

$$X=10/417 \quad df=1 \quad P<0/002 \quad X=46/025 \quad df=1 \quad P<0/000$$

بین بیماری MS در فرد و بیماری های خودایمنی دیگر بدون در نظر گرفتن MS در بستگان درجه یک رابطه معنی دار بود، ولی در بستگان درجه دو از لحاظ آماری معنی دار نبود (جدول شماره ۳).

### جدول ۳- فراوانی بیماری های خودایمنی در منسوبین درجه یک و دو مبتلایان به MS (بدون در نظر گرفتن MS)

گروه	بیماری خودایمنی در بستگان درجه ۱		بیماری خودایمنی در بستگان درجه ۲	
	ندارد	دارد	ندارد	دارد
مورد	۴۸	۲	۴۹	۱
شاهد	۲۰۰		۱۹۹	۱
جمع	۲۴۸	۲	۲۴۸	۲

$$df=1 \quad P<0/37 \quad df=1 \quad P<0/04$$

فراوانی افرادی که در بستگان درجه یک هم MS و هم بیماری خودایمنی داشتند ۰/۸ درصد و در بستگان درجه دو ۰/۴ درصد بود.

### \* بحث و نتیجه گیری :

چنانچه از یافته های مطالعه فوق آشکار می شود همراهی بین بیماری MS در فرد و بیماری های خودایمنی (از جمله MS) در

خودایمنی در بستگان درجه یک و دو، تأکیدی بر لزوم بیش تر دقت در سابقه فامیلی فرد مبتلا به MS است.

#### \*مراجع:

1. Bradley Walter G, Daroff Robert B. Neurology in clinical practice. 3<sup>rd</sup> ed, Butter Worth and Heine Manu, 2000,
2. Rowland Lewis P. Merrit's Neurology. 10<sup>th</sup> ed, Lippincott, 2000,
3. Kappos L, Johnson K, Kesselring J W, Radu E. Multiple sclerosis tissue destruction and repair. Martin Dunitz, 2001,
4. Russell W C. Molecular Biology of MS. John Wiley and Sons Ltd, 1997,
5. Victor M, Ropper AH. Adams and Victor's principles of neurology. 7<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill, 2001
6. Alamowitch S, Heinzlef O, Sazdovitch V. Autoimmune diseases in families of French patients with multiple sclerosis. 2000 Jan; 101 (1):36-40
7. Goodkin DE, Shulman M, Winkelhake J, et al. A phase I trial of solubilized DR2: MBP 84-102 (AG284) in multiple sclerosis. Neurology 2000 Apr; 54: 1414-20
8. Pandey JP, Cooper GS, Miller FW: The role of genetic factors in autoimmune disease. 1999 Oct; 107 (suppl 5): 693-700
9. Broadly SA, Deans J, Sawer SJ: Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey 2000 Jun; 123(pt6):1102-11

معنی داری وجود نداشت، یعنی بیماری های خودایمنی در فرد دچار MS نسبت به جمعیت عمومی شایع تر نبود که با دیگر تحقیق های انجام شده تشابه دارد.<sup>(۹۵)</sup> بین بیماری MS در فرد و بیماری های خودایمنی دیگر در بستگان درجه یک و دو رابطه معنی دار بود، یعنی بیماری های خودایمنی در خویشاوندان بیمار مبتلا به MS بیش تر از جمعیت عمومی بود که با مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۰ نیز همخوانی دارد. در آن مطالعه نتایج حاکی از شیوع بیش تر بیماری های خودایمنی از جمله دیابت، گریوز و آرتریت روماتوئید در بستگان درجه یک بیماران MS بود (۲۱ درصد بیماران در مقایسه با ۱۲ درصد افراد سالم).<sup>(۹۶)</sup> مطالعه ای دیگر که بر روی بستگان درجه یک و دو بیماران دچار MS در فرانسه و بریتانیا در سال ۲۰۰۰ انجام شد، دلیل بر افزایش شیوع بیماری های خودایمنی در بستگان درجه یک این بیماران بود. در فرانسه این مطالعه بر روی ۱۹۷۱ خویشاوند درجه یک از ۳۵۷ بیمار مبتلا به MS انجام شده است که از این تعداد ۱۵/۴ درصد بستگان درجه یک بیماری MS، ۶/۲ درصد از آنها بیماری های خودایمنی و ۰/۸ درصد از آنها هم MS و هم بیماری خودایمنی دیگر داشتند.<sup>(۹۶)</sup>

در بررسی حاضر بر روی بیماران مبتلا به MS، ۱۶ درصد بستگان این افراد بیماری های خودایمنی (دیابت ۶ درصد، هیپرتیروئیدی ۴ درصد، آرتریت روماتوئید ۶ درصد) و ۰/۸ درصد نیز هم MS و هم بیماری خودایمنی داشتند. بنابراین همان طور که ملاحظه می شود معنی دار بودن ابتلای به MS و وجود بیماری

10. Swash Michael, Oxbary John. Clinical neurology .Churchill Livingston, 1991

11. Carton H, Vlietinck R, Debruyne J. Risks of multiple sclerosis in relatives of patients in Flanders ,Belgium. 1997Apr; 62(4): 329-33

12. Sadovnick AD, Maclead PM: The familiar nature of multiple sclerosis: empiric recurrence risks for first, second and third-degree relatives of patients. 1981 Aug; 31(8): 1039-41