

فیزیوپاتولوژی و تظاهرات مشابه مولتیپل اسکلروزیس در بیماری‌های بافت همبند

مریم مقدسی جهرمی^۱، محمدعلی صحرايیان^۲

تاریخ دریافت مقاله: ۸۹/۹/۱۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۹/۱۱/۴

۱. استادیار روماتولوژی، مرکز تحقیقات روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. دانشیار بیماری‌های مغز و اعصاب، مرکز تحقیقات MS، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف: درگیری سیستم عصبی مرکزی (CNS) و محیطی در جریان بیماری‌های التهابی بافت همبند (CTD) به خوبی شناخته شده است. مشکلات موجود در شناسایی و افتراق این بیماری‌ها از بیماری مولتیپل اسکلروزیس به خصوص در مواردی که درگیری عصبی اولین علامت یکی از انواع CTD باشد ما را بر آن داشت تا نگاهی به انواع گرفتاری عصبی در بیماری‌های روماتیسمی با تاکید بر نکات کمک کننده در افتراق این بیماری‌ها از یکدیگر داشته باشیم.

مواد و روش کار: مقاله حاضر حاصل بررسی متون مرتبط موجود در پایگاه‌ها و منابع اطلاعاتی به خصوص مقالات منتشر شده در ده سال اخیر می باشد.

یافته‌ها: در جریان لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)، سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی (APS)، بیماری بهجت (BD)، شوگرن (SS) و برخی واسکولیت‌ها احتمال درگیری CNS وجود دارد و ممکن است در ماده سفید مغز و نخاع نیز نواحی دمیلینزاسیون ایجاد شود که افتراق آن‌ها از MS و سایر بیماری‌های میلینزدا نظیر میلیت عرضی و نوریت اپتیک مشکل باشد. از طرفی ممکن است در جریان بیماری MS آنتی بادی ضد هسته (ANA) یا آنتی بادی آنتی فسفولیپید (aPL) دیده شود. به همین دلیل تعداد زیادی از بیماران با بیماری اتوایمیون سیستمیک و ضایعه دمیلینزاسیون ممکن است به اشتباه MS تشخیص داده شوند و برعکس تظاهرات دمیلینزاسیون نظیر میلیت عرضی یا نوریت اپتیک می تواند تظاهراتی از MS، SLE، APS، SS، BD یا یک سندرم ایزوله باشد. درمان و پیش آگهی در این بیماران کاملاً متفاوت است. در اکثر موارد تشخیص بیماری‌های دمیلینزاسیون براساس یافته‌های بالینی، MRI، بررسی مایع مغزی نخاعی، visual evoked potential (VEP) و بررسی آنتی بادی گذاشته می شود.

نتیجه گیری: آگاهی از موارد فوق به افتراق علت دمیلینزاسیون و درمان مناسب در بسیاری از بیماران کمک می کند، اما تشخیص قطعی در گروهی دیگر، نیاز به پیگیری طولانی مدت بیماری دارد. [م ت ع پ ز، ۱۳(۶): ۷-۱۰ (۱۳۹۰)]

کلیدواژه‌ها: بیماری‌های بافت همبند، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، سندرم آنتی فسفولیپید، دمیلینزاسیون، مولتیپل اسکلروزیس، سندرم بهجت، سندرم شوگرن

مقدمه

درگیری سیستم عصبی محیطی و مرکزی در جریان بیماری‌های التهابی بافت همبند (CTD) به خوبی شناخته شده است.^۱ ۷۰-۱۸ درصد بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)،^۲ ۵۰-۱۰ درصد موارد بیماران بهجت (BD) و ۳۰-۲۵ درصد بیماران شوگرن (SS) علائم ناشی از اختلال در سیستم عصبی را دارند. اختلالات نورولوژیک در برخی واسکولیت‌ها نظیر آرتریت سلول ژانت، تاکایاسو، گرانولوماتوز و گتر و آرتزیت ایزوله CNS و به ندرت در سایر بیماری‌های بافت همبند شامل اسکلرودرمی و آرتریت روماتوئید نیز دیده می شود. ممکن است در این بیماران نواحی دمیلینزاسیون در ماده سفید مغز و نخاع ایجاد شود که افتراق آن‌ها از مولتیپل اسکلروزیس (MS) و سایر بیماری‌های میلینزدا نظیر میلیت عرضی و نوریت اپتیک مشکل است.^۱ از طرفی ممکن است در جریان بیماری MS که یکی از شایع ترین علل اختلالات نورولوژیک در سنین جوانی است آنتی بادی ضد هسته (ANA) یا آنتی فسفولیپید آنتی بادی (aPL) دیده شود.^۳

لوپوس اریتماتوی سیستمیک SLE:

شیوع بالایی (نزدیک به ۷۰ درصد) از گرفتاری CNS با تظاهرات یافته‌های هیستوپاتولوژیک متفاوت در بیماری SLE گزارش شده است. در سال ۱۹۹۹ انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR) ۱۹ سندرم بالینی متفاوت عصبی و روانی در بیماران SLE، موسوم به Neuropsychiatric-SLE (NP-SLE) شرح داد که دو تا از آن‌ها سندرم دمیلینزاسیون و میلوپاتی بود.^۴ اصطلاح "لوپوئید اسکلروزیس" به مواردی از SLE اطلاق می شود که بیماری با علائم و نشانه‌های نورولوژیک گسترده شبیه MS ظاهر می یابد.^۵ تظاهرات نورولوژیک در بیماران SLE عبارتند از: مشکلات CNS شامل اختلال هوشیاری حاد، اختلال شناختی، سایکوز، اختلال خلقی، بیماری اضطرابی، سردرد (میگرن) و افزایش خوش خیم فشار اینتراکرانیا، حوادث عروقی مغز، میلوپاتی، بیماری حرکتی، سندرم دمیلینزاسیون، تشنج، مننژیت

درگیری سیستم عصبی محیطی و مرکزی در جریان بیماری‌های التهابی بافت همبند (CTD) به خوبی شناخته شده است.^۱ ۷۰-۱۸ درصد بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)،^۲ ۵۰-۱۰ درصد موارد بیماران بهجت (BD) و ۳۰-۲۵ درصد بیماران شوگرن (SS) علائم ناشی از اختلال در سیستم عصبی را دارند. اختلالات نورولوژیک در برخی واسکولیت‌ها نظیر آرتریت سلول ژانت، تاکایاسو، گرانولوماتوز و گتر و آرتزیت ایزوله CNS و به ندرت در سایر بیماری‌های بافت همبند شامل اسکلرودرمی و آرتریت روماتوئید نیز دیده می شود. ممکن است در این بیماران نواحی دمیلینزاسیون در ماده سفید مغز و نخاع ایجاد شود که افتراق آن‌ها از مولتیپل اسکلروزیس (MS) و سایر بیماری‌های میلینزدا نظیر میلیت عرضی و نوریت اپتیک مشکل است.^۱ از طرفی ممکن است در جریان بیماری MS که یکی از شایع ترین علل اختلالات نورولوژیک در سنین جوانی است آنتی بادی ضد هسته (ANA) یا آنتی فسفولیپید آنتی بادی (aPL) دیده شود.^۳ ماهیت ایمونولوژیک این بیماری‌ها، جمعیت مبتلا، سیر عود و بهبودی، تظاهرات بالینی و وجود ضایعات متعدد ماده سفید در MRI افتراق این بیماری‌ها را از یکدیگر مشکل می سازد.^۳ تعداد زیادی از بیماران با بیماری اتوایمیون سیستمیک و ضایعه دمیلینزاسیون ممکن است به اشتباه MS تشخیص داده شوند و برعکس تظاهرات دمیلینزاسیون نظیر میلیت عرضی یا نوریت

کوچک Punctuate در MRI که بیشتر در ماده سفید اطراف بطن‌ها و ساب کورتیکال مشاهده می‌شود. (۲) پلاک‌های دمیالینیزان در مغز و ساقه مغز، (۳) ضایعات عصب اپتیک و ضایعه طناب نخاعی که مانند سندرم Devic به اندازه طول ۲ مهره یا بیشتر گسترش دارد. (۴) ضایعات گسترده ماده سفید در مغز یا ساقه مغز که در MRI یا CT scan دیده می‌شود و حداقل در تعدادی از موارد ناشی از دم و قابل برگشت است (Confluent lesions).^{۱۱۲} نکات ارزشمند و قابل توجه در افتراق SLE و APS از MS به طور اجمالی در جدول ۱ آورده شده است.^۳ در SLE و APS همراهی علائم ناشی از دمیالینیزاسیون با درگیری سیستم عصبی محیطی ممکن است دیده شود در حالیکه در بیماری MS اعصاب محیطی درگیر نمی‌شوند.^۱ شکل ضایعات موجود در MRI در افتراق این بیماری‌ها از یکدیگر مهم است. فقدان ضایعات مولتی فوکال در مغز ارزش پیشگویی کننده منفی در مورد ایجاد MS در آینده دارد. ضایعات دمیالینیزان مولتی فوکال کوچک نه تنها در MS که در SLE و APS نیز دیده می‌شوند اگر چه ممکن است از نظر بالینی بدون علامت باشند. این ضایعات می‌توانند به دنبال حملات کوچک Stroke ایجاد شده باشند. در SLE و APS ضایعات اکثراً ساب کورتیکال هستند، در حالی که در MS ضایعات به صورت شایع پری و نتریکولار بوده و به ویژه در کورپوس کالوزوم دیده می‌شوند. ضایعات بیضی شکل کشیده و Black Holes بیشتر مشخصه MS است.^{۱۱۲} MRI در میلوپاتی SLE مانند سندرم Devic ضایعات کشیده تری نسبت به MS نشان می‌دهد که می‌تواند تمام طول طناب نخاعی را در برگیرد.^{۱۱۳}

وسایل تشخیصی دیگر عبارتند از: تجزیه و آنالیز CSF (وجود باند الیگوکلونال به نفع MS است)، VEP (در MS معمولاً غیرطبیعی است) و ANA (تیتراژی بالا مطرح کننده SLE یا سایر بیماری‌های اتوایمیون سیستمیک است).^{۱۳۷}

مکانیسم‌های بیماری‌زایی در NP-SLE

یافته‌های پاتولوژیک اصلی در بیماران NP-SLE عبارتند از آنتی‌بادهای عروق کوچک به عنوان اختلال بارز و Predominant، ایسکمی، خونریزی، آسیب ماده سفید، اختلال عملکرد عصبی، اختلال واکنش‌های سایکولوژیک (روانی)، فاکتورهایی که در ایسکمی CNS دخالت دارند شامل آنتی‌بادی‌ها (به خصوص aPL)، آترواسکلروز، واسکولوپاتی عروق کوچک، ترومبوز شرایین و وریدها، آمبولی، دیسکسیون، واسکولیت و اسپاسم عروق است. مکانیسم‌های بیماری‌زا که به خصوص با آترواسکلروز تشدید یافته در بیماران SLE مرتبط هستند شامل عوامل خطر شایع مثل بالا بودن فشارخون و اندکس توده بدن BMI، دیابت، اختلالات لیپید، جنس مذکر، سیگار و هموسیستئینمی، درمان با گلوکوکورتیکوئیدها، التهاب سیستمیک (سیتوکین‌های پیش التهابی) و مدیاتورهای ایمنی هومورال (aPL) و سایر اتوآنتی‌بادی‌ها) می‌باشد. شیوع بالای درگیری درجه‌های قلب (مرتبط یا بدون ارتباط با aPL)، شیوع بالای پلاک‌های آترواسکلروتیک در شریان کاروتید، آمبولی مغزی از علل اضافه‌تر حوادث ایسکمیک هستند.^۱

آسپتیک و نوروپاتی کرانیال. درگیری سیستم عصبی محیطی شامل پلی‌نوروپاتی، پلکسوپاتی، مونونوروپاتی (منفرد یا مولتی‌پلکس)، پلی رادیکولوپاتی دمیالینیزان انتهایی حاد (سندرم گیلن‌باره)، بیماری اتونوم و میاستنی گراویس.^{۲۴} از ۲۲۸۰ بیمار ایرانی ۲۳/۴ درصد تظاهرات عصبی روانی داشتند که شامل تشنج (۱۳٪)، سایکوز (۴/۹٪) و نوروپاتی محیطی در ۵/۷ درصد از این بیماران بود.^۵ در گزارشی از کرواسی از ۲۰۷ بیمار مبتلا به SLE، ۴۳ درصد تظاهرات نورولوژیک داشتند. علائم اصلی عبارت بودند از سردرد در ۲۸ نفر، پارستزی (۱۳ نفر)، سرگیجه (dizziness) (۱۱ نفر)، ضعف عضلانی (۹ نفر)، اختلالات موتور (۷ نفر)، اختلالات بینایی (۶ نفر)، مشکلات Concentration (۶ بیمار).^۶

علائم بالینی مرتبط با دمیالینیزاسیون در SLE

سندرم دمیالینیزان طبق تعریف یک آتسفالومیلیت دمیالینیزان حاد یا عود کننده است که به صورت اختلالات نورولوژیک متفاوت و پخش در زمان و محل بروز می‌کند. معیار تشخیصی این سندرم شامل موارد زیر است: ۱- ضایعات متعدد ماده سفید CNS که منجر به کاهش حس و ضعف در یک اندام یا بیشتر شود ۲- میلیت عرضی ۳- نوروپاتی ایسکمیک ۴- دیپلوی ناشی از فلج عصب یا افتالموپلژی اینترنوکلتار ۵- بیماری ساقه مغز همراه با سرگیجه (Vertigo)، استفراغ، آتاکسی، دیس آرتری یا دیسفاژی ۶- فلج سایر اعصاب کرانیال. تشخیص با وجود ۲ مورد یا بیشتر از موارد فوق که هر یک در زمان‌های مختلف رخ دهد یا یکی از موارد فوق که حداقل در ۲ زمان متفاوت ایجاد شود ممکن می‌گردد.^{۱۴} میلوپاتی بیماری طناب نخاعی است که به سرعت منجر به پاراپارزی و یا از دست رفتن حس شده و با وجود سطح حسی و یا حرکتی (که می‌تواند عرضی باشد) و یا اختلال اسفنکتری همراه است. این حالت معمولاً شروع ناگهانی (چند ساعت تا چند روز) داشته و دارای معیار تشخیصی به صورت زیر است:^{۱۴}

- ۱- ضعف دو طرفه اندام تحتانی با یا بدون گرفتاری اندام فوقانی (پاراپلژی/کوادرپلژی) که می‌تواند غیرقرینه باشد. ۲- اختلال حسی با سطح نخاعی مشابه اختلال موتور، با یا بدون اختلال عملکرد روده و مثانه. میلیت عرضی یک تظاهر بالینی شدید و نادر (۲٪-۱) در SLE است. تشخیص SLE و APS در تمام بیماران مبتلا به میلیت عرضی که aPL در خون آنان یافت می‌شود باید مدنظر باشد.^{۱۳۷} نوریت اپتیک اتوایمیون یک تظاهر نادر (۷٪) اما شناخته شده SLE است. یک بیماری نورولوژیک فوکال که با گرفتاری CNS مرتبط می‌باشد. شروع ناگهانی و دوره کوتاه علائم احتمال اتیولوژی ایسکمیک را مطرح می‌کند. نوروپاتی اپتیک اتوایمیون در سندرم آنتی فسفولیپید معمولاً یک طرفه ولی در SLE می‌تواند دو طرفه باشد.^{۸-۱۱} آسیب بینایی با بررسی میدان بینایی و VEP تشخیص داده می‌شود.^{۱۳۷} در SLE نقص میدان بینایی ممکن است قبل از کاهش بینایی اتفاق بیفتد.^۷

یافته‌های تصویربرداری مرتبط با دمیالینیزاسیون در SLE:

مهمترین وسیله تشخیصی در اختلالات عصبی-روانی ناشی از SLE (NP-SLE)، MRI است. انواع ضایعات ماده سفید عبارتند از: (۱) ضایعات

جدول ۱: نکات قابل توجه در افتراق MS از SLE و APS اولیه^{۳۳}

MS	NP-SLE/ APS	APS	
دیدن نمی شود.	ممکن است دیده شود.	معمولاً دیده می شود.	ترومبوز مشکلات حاملگی/ سقط جنین
دیدن نمی شود.	ممکن است دیده شود.	ممکن است دیده شود.	سردرد، تشنج
دیدن نمی شود.	ممکن است دیده شود.	ممکن است دیده شود.	لیودورتیکولاریس، ترومبوسیتوپنی فونون رینود
دیدن نمی شود.	معمولاً دیده می شود.	معمولاً دیده نمی شود.	ضایعات پوستی، حساسیت به نور آرتريت/ آرتراژي، سندرم سیکا
دیدن نمی شود.	ممکن است دیده شود.	ممکن است دیده شود.	درگیری سیستم عصبی محیطی نوریت اپتیک
احتمالاً دوطرفه (۲-۴۴٪)±	معمولاً دوطرفه ۵۰-۶۰٪	۱۰۰٪	aPL
(۲/۵-۲۵٪)± با تیر پایین	۹۸٪	معمولاً منفی	ANA
معمولاً منفی ۹۸٪	۶۰٪	معمولاً منفی	Anti-DNA
	۱۵-۵۰٪	معمولاً منفی	باند های الیگو کلونال CSF
High-signal ضایعات مغز پری و نتریکولار، کورپوس کالوزوم، ساقه مغز	High-signal ضایعات ساب کورتیکال	High-signal ضایعات ساب کورتیکال	MRI مغز
دینامیک	استاتیک	استاتیک (احتمال بهبود بعد از مصرف داروی ضد انعقاد)	MRI
> ۲ سگمان درازا، فقط بخشی از سطح مقطع بیشتر در ناحیه گردن بدون تورم نخاع	< ۴ سگمان درازا بیشتر در ناحیه توراسیک تورم نخاع و آتروفی	< ۴ سگمان درازا بیشتر در ناحیه توراسیک تورم نخاع و آتروفی	MRI نخاع
امواج با فرم طبیعی همراه با تاخیر هدایتی	نرمال یا تاخیر هدایتی	نرمال یا کاهش آمپلی تود امواج	Visual evoked potentials

با aPL مثبت شایع تر است. هدف اصلی aPL، گلیکوپروتئینی (GP) به نام $\beta 2GPI$ است که به خصوص بر سلول‌های اندوتلیال عروق کوچک پوست و مغز ظاهر می‌شود. آنتی‌بادی‌های آنتی $\beta 2GPI$ به سلول‌های اندوتلیال در مناطق مختلف آناتومیک باند می‌شوند. آنتی‌بادی ضد سلول‌های اندوتلیال (AECA) نیز تقریباً در ۷۰ درصد از بیماران SLE یافت می‌شود و معمولاً با فعال بودن بیماری مرتبط است. این آنتی‌بادی می‌تواند سبب فعال شدن یا آپوپتوز سلول اندوتلیال در مدل‌های تجربی شود.^{۳۱،۳۷} یک نقش نیز برای کموکاین‌ها گزارش شده است.^{۳۸}

سندرم آنتی فسفولیپید

APS که سندرم Hughes's نیز نامیده می‌شود، معمولاً با علائم بالینی شامل ترومبوز عروقی و مشکلات حاملگی (یک مورد یا بیشتر سقط جنین بیش از ده هفته، یک مورد یا بیشتر تولد نوزاد قبل از ۳۴ هفته به دلیل اکلامپسی، پره اکلامپسی یا نارسایی شدید جفت و سه مورد یا بیشتر سقط قبل از ده هفته) همراه با یافته‌های آزمایشگاهی به صورت سطح بالای آنتی‌بادی‌های آنتی کاردیولپین (aCL)، (آنتی‌بادی‌های آنتی $\beta 2GPI$) و لوپوس آنتی کو آگلوانت (LAC)، تعریف می‌شود. وجود یک علامت بالینی و یک علامت آزمایشگاهی که در دو نوبت و با فاصله حداقل سه ماه مثبت شده باشد، تشخیص بیماری را مسجل می‌کند. در APS ثانویه، این سندرم با بیماری اتوایمیون زمینه‌ای، اغلب SLE همراه است.^{۳۹}

چندین مکانیسم که در ایمونوپاتوژنز تظاهرات NP در SLE دخالت دارند عبارتند از واکنش مستقیم اتوآنتی‌بادی‌ها با اتوآنتی‌ژن‌ها بر غشاء سلول‌های نورونال، مانع از انتقال سیگنال‌های عصبی (Interference with neurotransmission)، از بین رفتن ساختمان نورونال و مرگ سلول، ایسکمی با واسطه aPL، میکروترومبوز و واسکوپاتی غیرالتهابی و تولید موضعی سیتوکین‌ها شامل سیتوتوکسیسیته نورونال.^{۱۴،۱۵}

بررسی و یافتن آنتی‌بادی‌ها در سرم و CSF بیماران با تظاهرات خاص عصبی- روانی احتمال دخالت برخی از مکانیسم‌ها را در ایجاد چهره‌های بالینی مطرح می‌سازد.^{۱۵} دوازده نوع آنتی‌بادی در سرم و یا CSF بیماران لوپوس یافت شده که در ۲ گروه اتوآنتی‌بادی علیه اجزای مغز و اتوآنتی‌بادی‌های سیستمیک طبقه بندی می‌شوند.^{۱۶} شایع‌ترین اتوآنتی‌بادی‌ها عبارتند از، آنتی‌بادی‌های آنتی نورونال، آنتی‌بادی‌های واکنش‌دهنده با مغز (BRAA) و aPL. دیاموند و همکارانش نشان دادند که Anti ds-DNA بیماران SLE با رسپتورهای گلوتامات عصبی Neuronal (NR2) glutamate receptors در CNS واکنش متقابل دارند، این اتوآنتی‌بادی‌ها در مرگ آپوپتوتیک اعصاب در in-vitro و in-vivo دخالت داشته و در برخی اختلالات غبرواسکولیتی CNS نیز مشارکت دارند.^{۱۴-۱۶} اندوتلیوم یکی از مهم‌ترین ارگان‌های هدف در درگیری CNS در SLE است. مکانیسم درگیری عروق کوچک کاملاً شناخته نشده است، اما در بیماران

در بیماران MS با aPL به‌ویژه آن‌ها که فرم‌های آنتی‌بیک بیماری همراه با تظاهرات APS را بروز می‌دهند درمان ضد انعقاد تجویز شود.^{۱۳۷}

سندرم شوگرن

شوگرن اولیه یک اختلال اتوایمیون التهابی مزمن است که به‌صورت کلاسیک با خشکی چشم و دهان (سندرم Sicca) تظاهر یافته و مشخصه آن انفلتراسیون لنفوسیتی غدد اگزوکرین (نظیر غدد پاروتید) است. در ۵۰ درصد موارد این بیماری با سایر بیماری‌های اتوایمیون نظیر آرتریت روماتوئید، SLE، اسکروز سیستمیک، واسکولیت، پلی‌میوزیت یا مواردی نظیر تیروئیدیت اتوایمیون همراه است که شوگرن ثانویه نامیده می‌شود. اتوآنتی‌بادی‌های مشخص این سندرم علیه (SS-A) Ro و (SS-B) La هستند. تظاهرات نورولوژیک در ۳۰-۲۵ درصد بیماران به‌صورت دمی‌لینزاسیون، اختلالات اتونوم، حوادث عروقی مغز، ضایعات محیطی (مونونوریت متعدد و قرینه) و میلوپاتی عرضی گزارش شده است. شوگرن تظاهرات بالینی و رادیولوژیک بیماری MS را تقلید می‌کند، به‌ویژه اگر تظاهرات عصبی مقدم بر اختلالات ایمنولوژیک شامل Anti Ro/SS-A، Anti La/SS-B باشد.^۱ به‌ندرت در آنالیز ایمنونگلوبین‌های CSF این بیماران یک تا دو باند الیگوکلونال (برخلاف وجود باندهای متعدد در MS) دیده می‌شود.^{۲۷}

میلیت عرضی در بیماران شوگرن، احتمالاً با ضایعات واسکولیتی طناب نخاعی همراه است. میلیت عرضی در برخی بیماران مبتلا به شوگرن و سیروز صفراوی اولیه نیز شرح داده شده است. نوروپاتی اپتیک اتوایمیون نیز در شوگرن گزارش شده است. بر همین اساس توصیه می‌شود جهت تشخیص بیماری‌های اتوایمیون سیستمیک و حصول نتیجه درمانی بهتر حتی در بیماران MS قطعی نیز ارزیابی اتوآنتی‌بادی‌ها صورت پذیرد، اگر چه برخی اتوآنتی‌بادی‌ها نظیر Anti Ro/SS-A (در ۱۵-۲ درصد بیماران)، ANA و ACL در MS نیز شرح داده شده‌اند.^۱ آنالیز CSF جهت رد سایر بیماری‌های CNS کمک‌کننده است. نسبت IgG به پروتئین توتال اغلب بالاست، اندکس IgG در ۵۰ درصد بیماران افزایش یافته، باندهای الیگوکلونال و پلئوسیتوز در گروهی از بیماران شوگرن با درگیری CNS (CNS-SS) دیده می‌شود. آنتی‌بادی‌های آنتی‌نورونال و آنتی‌ریبوزومال P ممکن است وجود داشته باشند ولی بر خلاف SLE در مکانیسم‌های تخریب دخالت ندارند. Anti SS-A (به‌روش دیفوزیون ژل) با ضایعات بزرگ‌تر در MRI، آنژیوگرافی غیرطبیعی مغز و یافته‌های فوکال CNS شدید ارتباط دارد.^۱ اختلال عملکرد سلول B چهره غالب بیماری شوگرن است. اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی ارگان و یا غیراختصاصی شامل آنتی‌بادی‌های SS-A و SS-B، هیستون‌ها، ssDNA، آلفا‌فودرین a-fodrin و فاکتور روماتوئید می‌باشند. یکی از یافته‌ها تولید زیاد فاکتور فعال‌کننده سلول B (BAFF) است که با ایجاد شوگرن ارتباط دارد. نقش کلیدی BAFF (Critical) و سلول B در پاتوژنز شوگرن و ارتباط آن با لنفوم سلول B نشان داده شده است. BAFF احتمالاً تولرانس سلول B را کاهش داده و اجازه معرفی آنتی‌ژن توسط سلول B اتوراکتیو را به سلول T می‌دهد. BAFF سلول

تظاهرات نورولوژیک APS شامل ترومبوز عروقی مغز، ایسکمی گذرا، اختلالات شناختی، میگرن، کره، میلوپاتی عرضی، تشنج و اختلالات روانی می‌باشد. در برخی بیماران افتراق MS، SLE و APS از یکدیگر بسیار مشکل است. در بیمارانی که از نظر بالینی تشخیص MS دارند سطوح بالای aPL ممکن است یافت شود و به‌همین ترتیب در بیماران با تشخیص بالینی SLE و یا APS، ممکن است در MRI ضایعات بافت سفید ساب کورتیکال مشاهده گردد. به‌علاوه در MRI برخی بیماران APS با اختلال حسی یا حرکتی، نوریت اپتیک یا میلیت عرضی، ضایعات مغزی T2 Hyperintense دیده می‌شود که افتراق آن‌ها از ضایعات MS مشکل است. از نظر بالینی تظاهرات شایع APS/SLE شامل سکنه مغزی، حملات ایسکمیک گذرا، تشنج، سردرد و اختلالات روانی در MS دیده نمی‌شود.^۳ برخی مولفین معتقدند ضایعات مرتبط با APS که در مطالعات متعدد MRI یافت می‌شوند معمولاً استاتیک هستند در حالی که در MS ضایعات دینامیک می‌باشند. هم‌چنین magnetization transfer imaging در ترکیب با MRI استاندارد می‌تواند MS را از APS افتراق دهد. اگر چه میلیت عرضی و نوروپاتی اپتیک اتوایمیون تظاهرات نادر APS اولیه یا ثانویه هستند به ترتیب در ۴ درصد و ۱ درصد بیماران گزارش شده است، توصیه می‌شود در این‌گونه بیماران SLE و APS ثانویه مدنظر باشد.^{۱۳۷،۱۲۱،۱۳} هم‌چنان که ذکر شد در بیماران SLE و APS نقش بارز aPL شناخته شده است. مکانیسم‌هایی که با آن aPL سبب ایجاد علائم شبه MS می‌شود شامل مشابهت آنتی‌ژنی با میلین یا آنتی‌ژن‌های دیگر CNS، حوادث ترومبوتیک میکروواسکولر/واسکولوپاتی و واسکولیت اتوایمیون شبه آن‌چه در SLE دیده می‌شود، است. برخی مطالعات واکنش بین آنتی‌بادی‌ها و کمپلکس‌های پروتئینی فسفولیپیدی آتیونیک و آنتی‌ژن‌های هدف روی پلاکت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و اجزای چرخه انعقادی را مطرح کرده‌اند. یک احتمال نیز وجود دارد که aPL با لیپیدهای مغز نظیر سفالین و اسفنگومیلین واکنش نشان دهد، aPL از طریق واکنش با $\beta 2GPI$ و سلول‌های مغزی در ایجاد آسیب مغزی شرکت می‌کند. ایجاد $\beta 2GPI$ mRNA توسط آستروسیت‌ها، سلول‌های عصبی و اندوتلیال این احتمال را مطرح می‌سازد که این سلول‌ها هدف اتوآنتی‌بادی‌ها در APS هستند.^{۱۳۷} در یک مطالعه نشان داده شد که aCL به بافت مغزی موش باند شده و مانع تکثیر آستروسیت‌ها در محیط آزمایشگاهی شد.^{۲۰} شیوع aPL در بیماران MS بسیار متغیر و در مطالعات مختلف بین ۲-۴۴ درصد گزارش شده است.^{۲۶-۲۱} در بیماران مبتلا به میلیت عرضی و نوروپاتی اپتیک فرکانس بالاتر بوده است. در برخی مطالعات وجود سطوح بالای aPL در بیماران مبتلا به MS قطعی یا احتمالی را به‌نفع پیشرفت آهسته‌تر بیماری ذکر کرده‌اند در حالی که در سایر بررسی‌ها ارتباطی یافت نشده است.^{۱۳۷} بنابراین aPL در تشخیص افتراقی بیماران مشکوک به MS، باید بررسی شود. در بیمارانی که فاقد باندهای الیگوکلونال در CSF بوده و سطوح بالای aPL در سرم دارند تشخیص APS مطرح می‌گردد. توصیه می‌شود

نوروبهجت، پسودوبولبار پالزی پیشرونده است که در MS نادر است. CSF نوروبهجت می‌تواند نرمال یا غیرطبیعی باشد و در برخی موارد باندهای الیگوکلونال ایمونوگلوبین را می‌توان در آن نشان داد.^۱ پاتوژنز بیماری بهجت کاملاً شناخته نشده است. HLA B51 (به‌خصوص B5101) آلل اصلی مرتبط با بیماری بهجت است. واسکولیت وازووازوروم محل اصلی پاتولوژی در بیماری عروق بزرگ است. نقش اختلالات انعقادی در پاتوژنز نامعلوم است. برخی مطالعات موتاسیون فاکتور V-Laden را نشان داده‌اند. در مطالعات اخیر به ارتباط مولکول‌های Costimulatory سلول T و Anti CTLA-4 با بیماری چشمی و CNS توجه شده است.^۱

اسکلروز سیستمیک (SSc) Systemic Sclerosis

SSc یک بیماری مولتی سیستم است که به‌صورت اولیه پوست را درگیر می‌کند ولی سایر ارگان‌ها نظیر ریه و کلیه‌ها نیز مبتلا می‌شوند. اگر چه گزارشاتی از گرفتاری سیستم عصبی محیطی وجود دارد ولی درگیری CNS نادر است. فقط موارد کمی از همراهی SSc و MS به‌ویژه میلوپاتی عرضی در زمینه SSc، اسکلرودرمای لوکالیزه یا خطی شرح داده شده است. با توجه به ارتباط سایر بیماری‌های بافت همبند نظیر SLE و شوگر با میلیت عرضی این بحث مطرح است که آیا میلیت عرضی در بیمار مبتلا به SSc یک همراهی اتفاقی (Overlap) بوده یا تظاهراتی از SSc است.^۱

دمیلینزاسیون به‌عنوان عارضه درمان بیماری روماتیسمی با داروهای بیولوژیک
لوکواسفالوپاتی مولتی فوکال پیشرونده (PML) یک بیماری نورولوژیک پیشرونده با نواحی دمیلینزاسیون در CNS است که دارای سیر سریع و کشنده می‌باشد. در بیماران لنفوم با نقص ایمنی شدید، بدخیمی‌های غیرخونی (Solid organ) و گیرندگان پیوند عضو رخ می‌دهد. تا سال‌های ۱۹۸۰ که بیماری AIDS تعریف شد PML نادر بود. PML با فعال شدن مجدد ویروس پولیوما JC نهفته ایجاد شده، منجر به مرگ الیگودندروسیت‌های تولیدکننده میلین می‌شود. اخیراً به‌دلیل ظهور این علامت در بیمارانی که با آنتی‌بادی‌های منوکلونال نظیر Rituximab، Natalizumab و آنتاگونیست‌های TNF درمان شده بودند مجدداً مورد توجه قرار گرفته است. PML در بیماری‌های روماتیسمی با و بدون درمان با داروهای بیولوژیک گزارش شده است. با توجه به دخالت این دسته از داروها در عملکرد سیستم ایمنی و افزایش ریسک ابتلا به عفونت‌های شدید و حاد و نیز فعال شدن مجدد عوامل عفونی نهفته، بیماران با علائم جدید CNS به‌دنبال درمان با آنتی-TNF- α حتماً باید از نظر عفونت ویروس JC بررسی شوند.^{۳۵-۳۱}

References

1. Cikes N, Bosnic D, Sentic M. Non-MS autoimmune demyelination. Clin Neurol Neurosurg 2008; 110(9): 905-12.
2. West SG. The nervous system. In: Wallace DJ, Hahn BH. Dobois' lupus erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2007: 707-746.
3. Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: Where do we stand? Rheumatology (Oxford) 2005; 44(4): 434-42.
4. Karlson M, Khoshbin S, Rogers M. The American college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 1999; 42(4): 599-608.
5. Akbarian M, Faezi S, Gharibdoost F, et al. Systemic lupus erythematosus in Iran: A study of 2280 patients over 33 years. Int J Rheum Dis 2010; 13(4): 374-379.
6. Cikes N. Central nervous system involvement in systemic connective tissue diseases. Clin Neurol Neurosurg 2006; 108(3): 311-7.

7. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *Postgrad Med J* 2008; 84(989): 127-132.
8. Sanna G, Bertolaccini M, Cuadrado MJ, et al. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(2): 200-13.
9. Giorgi D, Balacco Gabrieli C. Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome (APS): Clinical features, pathogenesis, review of the literature and proposed ophthalmological criteria for APS diagnosis. *Clin Rheumatol* 1999; 18(2): 124-31.
10. Cuadrado M, Hughes G. Hughes (Antiphospholipid) syndrome: Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27(3): 507-24.
11. Sahraian MA, Moinfar Z, Khorramnia S, et al. Relapsing neuromyelitis optica: Demographic and clinical features in Iranian patients. *Eur J Neurol* 2010; 17(6): 794-799.
12. Sahraian MA, Eshaghi A. Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112(7): 609-15.
13. Sahraian MA, Radue E-W, Haller S, et al. Black holes in multiple sclerosis: Definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand* 2010; 122(1): 1-8.
14. Senécal J, Raymond Y. The pathogenesis of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: A disease in search of autoantibodies, or autoantibodies in search of a disease? *J Rheumatol* 2004; 31(11): 2093-8.
15. Karassa F, Ioannidis J, Touloumi G, et al. Risk factors for central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *QJM* 2000; 93(3): 169-174.
16. Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36(5): 297-315.
17. Diamond B, Volpe B. Antibodies and brain disease: A convergence of immunology and physiology. *PLoS Med* 2006; 3(12): 2186-2187.
18. Iikuni N, Okamoto H, Yoshio T, et al. Raised monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)/CCL2 in cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(2): 253.
19. Petri M. Clinical management aspects of antiphospholipid antibody syndrome. In: Wallace DJ, Hahn BH. *Dobois' lupus erythematosus*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2007: 1262-1297.
20. Sun K, Liu W, Tsai C, et al. Inhibition of astrocyte proliferation and binding to brain tissue of anticardiolipin antibodies purified from lupus serum. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(6): 707-712.
21. Cuadrado M, Khamashta M, Ballesteros A, et al. Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? Analysis of 27 patients and review of the literature. *Medicine* 2000; 79(1): 57.
22. Hughes G. Migraine, memory loss, and "multiple sclerosis". Neurological features of the antiphospholipid (Hughes') syndrome. *Postgrad Med J* 2003; 79(928): 81-3.
23. Karussis D, Leker R, Ashekenazi A, et al. A subgroup of multiple sclerosis patients with anticardiolipin antibodies and unusual clinical manifestations: do they represent a new nosological entity? *Ann Neurol* 1998; 44(4): 629-34.
24. Roussel V, Yi F, Jauberteau M, et al. Prevalence and clinical significance of anti-phospholipid antibodies in multiple sclerosis: A study of 89 patients. *J Autoimmun* 2000; 14(3): 259-65.
25. Scott T, Hess D, Brillman J. Antiphospholipid antibody syndrome mimicking multiple sclerosis clinically and by magnetic resonance imaging. *Arch Intern Med* 1994; 154(8): 917-20.
26. Ijdo J, Conti-Kelly A, Greco P, et al. Anti-phospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS or APS? *Lupus* 1999; 8(2): 109-15.
27. Alexander E, Malinow K, Lejewski J, et al. Primary Sjogren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Intern Med* 1986; 104(3): 323-30.
28. Davatchi F, Shahram F, Chams C, et al. Behcet's disease. *Acta Med Iran* 2005; 43(4): 233-42.
29. Calamia K. New international criteria for Behcet's disease. *Proceeding in 14th International conference on Behcet's disease*; 2010; London, UK.
30. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behcet's disease in Iran: Analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis* 2010; 13(4): 367-373.
31. Kleinschmidt-DeMasters B, Tyler K. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2005; 353(4): 369-74.
32. Sandborn W, Colombel J, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Eng J Med* 2005; 353(18): 1912-25.
33. Fleischmann R. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(11): 3225-3228.
34. Vassilopoulos D, Calabrese L. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19(6): 619-25.
35. Calabrese LH, Molloy E. Progressive multifocal leukoencephalopathy in the rheumatic diseases: Assessing the risks of biological immunosuppressive therapies. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(Suppl 3): iii64-iii65.

Connective tissue diseases mimicking multiple sclerosis

Marvam Moghaddassi-Jahromi,¹ Mohammad-Ali Sahraian²

Received: 7/Dec/2010

Accepted: 24/Jan/2011

Background: Connective tissue diseases (CTD) can involve nervous system. Diagnosis and differentiation from multiple sclerosis (MS) can be difficult especially when the disease presented by symptoms and signs related to demyelinating process. The aim of this article is to review the variant forms of central nervous system involvement in CTD especially useful points for differentiation from demyelinating disorders.

Materials and Method: We used the relevant articles in PUBMED, Scopus and other databases especially published in recent ten years.

Results: Systemic lupus erythematosus (SLE), antiphospholipid syndrome (APS), Behcet's disease (BD), Sjogren's syndrome (SS), and some vasculitides can involve nervous system. Patients may be present by demyelination areas in the white matter of the brain and spinal cord, which are difficult to differentiate from MS and other demyelinating processes, such as transverse myelitis and optic neuritis. On the other hand, autoantibodies such as antinuclear antibodies (ANA) and antiphospholipid antibodies (aPL) can also occur in MS. Treatment and prognosis of these diseases are quite different. In demyelinating diseases the diagnosis is established on the basis of clinical presentation, magnetic resonance imaging (MRI), cerebrospinal fluid (CSF) examination, visual evoked potentials (VEP) and autoantibody investigation.

Conclusion: In many patients, distinction between different etiologies of demyelination can be made by considering clinical and paraclinical data, but in some cases, accurate diagnosis can only be made after long-term follow-up. [ZJRMS 2011; 13(6): 1-7]

Keywords: Connective tissue diseases, lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, demyelination, multiple sclerosis, behcet syndrome, sjogren's syndrome

1. Assistant Professor of Rheumatology, Rheumatology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Associated Professor of Neurology, MS Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Please cite this article as: Moghaddassi -Jahromi M, Sahraian MA. Connective tissue diseases mimicking multiple sclerosis. Zahedan J Res Med Sci (ZJRMS) 2011; 13(6): 1-7.