

رباب همایون آقاحسن بیگلو: کارشناس ارشد میکروبیولوژی،
معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

سندرم تکثیر لنفاوی خودایمنی

Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome

تظاهرات بالینی

- شروع و دوره زمانی
- بیشتر بیماران با تکثیر لنفاوی در اوایل دوران کودکی بطور میانگین حدود یک سالگی مراجعه می کنند.
- تظاهرات خودایمنی معمولاً در اوایل دوران کودکی وجود دارد که می تواند ماه ها تا سال ها پس از تکثیر لنفاوی (lymphoproliferation) رخ دهد.
- شروع تکثیر لنفاوی به ندرت ممکن است در بزرگسالی ظاهر شود.
- هم تکثیر لنفاوی و هم خودایمنی T ممکن است با افزایش سن بهبود یابد.

جنبه های بالینی

تکثیر لنفاوی

- رایج ترین ویژگی ALPS است.
- شامل لنفادنوپاتی، هپاتومگالی یا اسپلنومگالی است.

خودایمنی

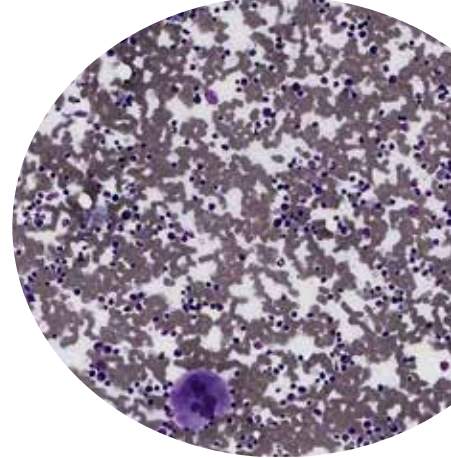
- تخریب خود ایمنی سلول های خونی، شایع ترین ویژگی است که از خفیف و بدون علامت تا شدید متغیر است که در ۷۰ درصد از بیماران روی می دهد و ممکن است باعث ایجاد عوارض زیر شود:
- کم خونی همولیتیک خود ایمنی.
- ترومبوسیتوپنی ایمنی
- نوتروپنی خود ایمنی اما معمولاً بدون افزایش خطر عفونت
- تهاجمی، زیرا بیماران ALPS می توانند اندکی پاسخ نوتروفیلی به عفونت داشته باشند.

نام مترادف: سندرم کانال اسمیت

سندرم تکثیر لنفاوی خودایمنی یا لنفوپرولیفرا تیو خودایمنی (ALPS) با اختلال در تنظیم ایمنی به دلیل نقص در آپوپتوز لنفوسیت مشخص می شود. تظاهرات بالینی ممکن است در سایر اعضای خانواده مبتلا دیده شود و شامل لنفادنوپاتی، اسپلنومگالی، افزایش خطر ابتلا به لنفوم و بیماری خودایمنی که اغلب سلول های سیستم خونساز را درگیر می کند، می باشد. اکثر بیماران مبتلا به ALPS دارای جهش های هتروزیگوت در ژن FAS عضو خانواده گیرنده TNF هستند (CD 95, Apo-1) که به صورت اتوزومال غالب به ارث می رسد. جهش های سوماتیک FAS دومین علت ژنتیکی شایع ALPS هستند. این بیماری می تواند در کودکان یا بزرگسالان ظاهر شود اما معمولاً در اوایل کودکی پدیدار می شود. ALPS را باید در همه کودکان مبتلا به لنفادنوپاتی غیر قابل تفسیر، ارکانومگالی یا سیتوپنی های خودایمنی مهم در نظر گرفته شود.

اتیولوژی

- ALPS به دلیل نقص ژنتیکی در ژن های کنترل کننده آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده سلولی) ایجاد می شود:
- مسیر معیوب آپوپتوز با واسطه FAS است که بخشی از تنظیم کاهشی طبیعی سیستم ایمنی است.
- لنفوسیت های T و B را شامل می شود.
- یکی از نتایج آن تکثیر مزمن لنفاوی، خودایمنی و افزایش خطر بدخیمی ها است.
- تقریباً ۷۰ درصد بیماران دارای جهش ژنتیکی قابل شناسایی هستند.



سایر تظاهرات خود ایمنی

(کمتر شایع):

- نفريت - هپاتیت - یووئیت
- سندرم مخچه ای خود ایمنی - کولیت - بثورات به صورت کهیر- فیبروز ریوی- درگیری هر عضو بدن
- خودایمنی ممکن است نوسان داشته باشد و با بیماری سیستمیک تشدید شود.

روش های بررسی و تشخیص بیماری

تشخیص های متداول

آزمایش های خون

- آزمایش های خون ممکن است اختلالات زیر را نشان دهند:
- کم خونی همولیتیک نوع خود ایمنی، ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی و هیپرگاماگلوبولینمی.
- لنفوسیتوز سلول های T و B.
- تست مستقیم مثبت کومبس- آزمایش آنتی گلوبولین مستقیم (DAT).
- اتوآنتی بادی های مثبت (ضد پلاکت و ضد نوتروفیل و ضد هسته).
- افزایش سطح IgG، احتمالاً IgA یا IgM نیز افزایش می یابد.
- اما برخی از بیماران هیپرگاماگلوبولینمی دارند.
- افزایش در سطح ویتامین B12 سرم
- افزایش اینترلوکین ۱۰ (IL-10).

بیوپسی

- بیشتر بیماران در ابتدا تحت عمل بیوپسی بافتی (مغز استخوان یا غدد لنفاوی) برای رد بدخیمی، عفونت و سایر موارد اختلالات لنفوپرولیفراتیو قرار می گیرند.
- بافت شناسی غدد لنفاوی گسترش پاراکورتیکال مشخص سلول های T و سایر ویژگی های مربوط به آن را نشان می دهد.

رادیولوژی

- تصویربرداری از کبد، طحال یا غدد لنفاوی نمی تواند به طور دقیق تکثیر لنفاوی خوش خیم را از بدخیم، در زمینه ALPS تشخیص دهد.

تست های تشخیصی

- آزمایش های زیر در آزمایشگاه های تخصصی برای تشخیص ALPS مورد استفاده قرار می گیرند:
- آزمایش فلوسایتومتری، «سلول های T دوگانه منفی» در

- گردش (فنونتیپ سلولی -CD4-/CD8, +CD3, +TCRαβ):
- (۱) این موارد به طور قابل توجهی در بیماران ALPS افزایش یافته است (< ۵٪ افزایش).
- (۲) با این حال، اگر لنفوپنی وجود داشته باشد، ممکن است منفی کاذب رخ دهد.
- بررسی آزمایشگاهی نقص در آپوپتوز- وابسته به FAS:
- (۱) یک آزمایش گران قیمت و زمانبر است که فقط در چند آزمایشگاه تحقیقاتی موجود است.
- (۲) همه زیر انواع ALPS را شناسایی نمی کند.

معیارهای تشخیصی

معیارهای مورد نیاز

- لنفادنوپاتی مزمن (بیشتر از ۶ ماه)، غیر بدخیم، غیر عفونی و یا همراه با اسپلنومگالی
- افزایش سلول های CD3+ TCRαβ+CD4-CD8- DNT به بالاتر از ۱/۵ درصد از کل لنفوسیت ها یا بالاتر از ۲/۵ درصد از لنفوسیت های CD3+ در نمونه هایی که دارای شمار لنفوسیت های طبیعی یا افزایش یافته هستند.

معیارهای بیشتر

اولیه:

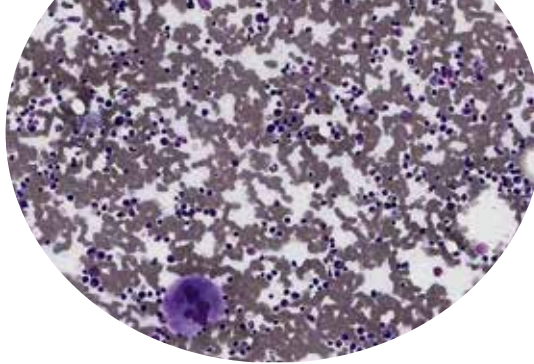
۱. تایید آپوپتوز لنفوسیتی ناقص در دو سنجش جداگانه.
۲. وجود جهش بیماریزای سوماتیک یا ژرمالین در FAS، FASLG یا CASP10.

ثانوی:

- (۱) افزایش سطح sFASL پلاسما به بالاتر از 200pg/mL، افزایش اندازه IL-10 پلاسما به بالاتر از 20pg/mL، افزایش سطح ویتامین B12 سرم یا پلاسما به سطوح بالاتر از 1500ng/L یا افزایش سطوح IL-18 پلاسما به بالاتر از 500pg/mL.
- (۲) یافته های ایمونوهیستولوژیک معمولی.
- (۳) سیتوپنی های خودایمنی (کم خونی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی یا نوتروپنی) با سطح IgG بالا (هیپرگاماگلوبولینمی پلی کلونال)
- (۴) سابقه خانوادگی تکثیر لنفاوی غیر بدخیم یا غیرعفونی با یا بدون خودایمنی.

تشخیص قطعی: هر دو معیار مورد نیاز است، به علاوه یک معیار کمکی اولیه.

تشخیص احتمالی: هر دو معیار مورد نیاز است، به علاوه یک معیار فرعی ثانویه.



ممکن است خطر بدخیمی در آنها افزایش یابد

- جهش های ژن FAS در سلول های تومور ناشی از لوسمی سلول T، مولتیپل میلوما، ملانوم، سلول های سرطان ریوی سلول غیرکوچک و کارسینوم سلول انتقالی مثانه کوچک گزارش شده است. با این حال، ارتباط این یافته ها با بیماران مبتلا به ALPS روشن نیست.

عفونت ها

- افزایش خطر سپسیس پنوموکوکی پس از برداشتن طحال، حتی با واکسیناسیون و پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی.
- نوتروپنی خودایمنی معمولاً باعث افزایش خطر عفونت نمی شود، زیرا معمولاً یک پاسخ اندک نوتروفیلی به عفونت وجود دارد.
- با این حال، داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی ممکن است خطر عفونت را افزایش دهند.
- برخی از بیماران دچار نقص ایمنی متغیر رایج در ۱۰ تا ۵٪ از موارد می شوند.

پیش آگهی بیماری

- داده های پیش آگهی درازمدت وجود ندارد، زیرا این بیماری، یک بیماری نادر است که اخیراً شناسایی شده است. بیماران مبتلا به ALPS می توانند در بزرگسالی هم به زندگی خود ادامه دهند.
- نشانه ها ممکن است با افزایش سن بیمار بهبود یابد.
- یک مطالعه که در ۱۵ سال گذشته روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به ALPS انجام شد، عوامل اصلی تعیین کننده عوارض و مرگ و میر را نشان داده است که عبارتند از:
 - (۱) شدت بیماری خودایمنی.
 - (۲) طحال بزرگ شده.
 - (۳) سپسیس مرتبط با عدم وجود طحال
 - (۴) خطر ابتلا به لنفوم که این مورد نیاز به نظارت طولانی مدت دارد.

منبع:

This is a translation into Farsi of an article originally published in English: Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: last updated by Dr Colin Tidy in 19/12/2014& Peer reviewed by Dr Hannah Gronow in 18/12/2019. Available from patient.info/doctor. This is an open access article distributed under the creative commons attribution license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

تشخیص افتراقی

تشخیص افتراقی گسترده است و شامل سایر اختلالات خود ایمنی، عفونی، بدخیم و لنفوپرولیفراتیو می شود. شامل سندرم ایوانز (تخریب خود ایمنی حداقل دو نوع سلول) - یک مطالعه اخیر نشان می دهد که برخی از کودکان مبتلا به سندرم ایوانز دارای ALPS هستند.

کنترل بیماری

مراقبت از بیمار بر عهده متخصصان هماتولوژی، ایمونولوژی و ژنتیک است. برخی از بیماران نیازی به درمان ندارند. در بسیاری از موارد، درمان خودایمنی مورد نیاز است که معمولاً به صورت دوره های کوتاه داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی تجویز می شود.

الگوریتم درمانی پیشنهادی جدید

- (۱) خط اول - پردنیزولون (۱ میلی گرم بر کیلوگرم در روز).
- (۲) خط دوم - مایکونولات موثیل در بیماری خفیف یا سیرولیموس در موارد بیماری شدید.
- (۳) خط سوم - وین کریستین یا متوترکسات یا مرکاپتوپورین یا پیریمتامین یا سولفادوکسین.
- (۴) خط چهارم - ریتوکسیماب، اسپلنکتومی یا داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی ترکیبی

هشدارها

- (۱) باید از اسپلنکتومی پرهیز کرد به جز در مواردی که بزرگی طحال غیرقابل کنترل باشد.
- (۲) با این حال، ریتوکسیماب و اسپلنکتومی اغلب درمان های انتخابی در سیتوپنی های خودایمنی مقاوم در کودکان هستند.
- (۳) زیرمجموعه کوچکی از بیماران به ایمونوگلوبولین وریدی پاسخ می دهند (اما اکثر آنها پاسخ نمی دهند).
- (۴) پیوند سلول های بنیادی ممکن است نقشی در درمان بیماری داشته باشد. در حال حاضر این پیوند برای افرادی بکار می رود که بیماری شدید دارند و به سایر درمان ها پاسخ نمی دهند.
- (۵) پیگیری طولانی مدت، از جمله نظارت برای لنفوم، مورد نیاز است.

عوارض بیماری

افزایش خطر بدخیمی

- لنفومای هوچکین یا غیرهوچکین شایع ترین آنها است.
- بستگانی که جهش ژنتیکی مشابهی را به ارث می برند،