

رابطه بیماریهای ایمنولوژیک و مرگ جنین

دکتر قدسیه سیدعلوی

دانشیار زنان و مامائی

بیمارستان قائم - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خلاصه

هم ایزوایمونیزاسیون مادری و هم بیماریهای اتوایمون مادری با مرگ جنین همراه می‌باشد. باید دانست که فاکتورهای ایمنولوژیک مسئول تغییرات وسیع در درجه همولیز جنین می‌باشند (۱۱). ایمنولوژی اتوایمون همراه با مرگ جنین برای قسمتهای زیادی هنوز مبهم است. در SLE آنتی‌بادیهای آنتی‌فسفولیپیدی ممکن است در اثر صدمه عروقی رحمی جفتی سبب مرگ جنین شوند. ولی شباهت بین ضایعات بین رحمی جفتی عروقی در اثر بیماریهای اتوایمون و ضایعات مشاهده شده در پره‌اکلامپسی به بررسی‌های بیشتری نیاز دارد (۸). مرگ جنین ایجاد شده در اثر بلوک کامل کوزنیتال همراه با اتوآنتی‌بادیهای مادری در حال بررسی است. مانند ایزوایمون، درک کامل علت مرگ جنین با اتوآنتی‌بادی، راه بهتری در مورد کنترل ایجاد خواهد نمود (۱۶).

مقدمه:

تولید مثل پستانداران از نظر ایمنی منحصر به فرد است و جنین یک هموگرافت است (۳ و ۵). در حاملگی طبیعی فعالیت سیستم ایمنی مادر سبب محافظت وی از هجوم ارگانیسمهای خارجی می‌شود. در حالی که جنین و جفت که از نظر آنتی‌ژنی برای مادر بیگانه هستند، پس‌زده نمی‌شوند (۷) از آن‌جایی که اختلالات ایمنی در بعضی از بیماران سبب از بین رفتن حاملگی می‌شود، بر آن شدیم مطالبی را که اخیراً در رابطه با ایمنولوژی و مرگ جنین اظهار شده است بیان داریم.

بحث:

بطور کلی علل ایمنولوژیک از بین رفتن حاملگی را میتوان به سه دسته تقسیم نمود:

۱- ALLOIMMUNE = مادر بطور طبیعی نمی‌تواند حاملگی را تحمل نموده و از نظر ایمنولوژیک آن را پس می‌زند.

۲- ISOIMMUNE = گلبولهای قرمز جنین در اثر آنتی‌کرهای مادری که بر علیه آنتی‌ژنهای جنینی مادری ساخته می‌شوند، صدمه می‌بینند.

۳- آنهدام نسوج جفتی رحمی یا جنینی با آنتی‌بادیهای مادری که بر علیه آنتی‌ژنهای مادری جنینی عمل می‌کند (AUTOIMMUNE) (۱۱).

از بین رفتن حاملگی از نظر ایمنولوژی بیشتر از نوع آلوایمون است که شاید بیشترین علت در مراحل اولیه حاملگی باشد. ولی از هفته دهم حاملگی به بعد معمولاً ولی نه همیشه فاکتورهای اتوایمون و یا ایزوایمون سبب مرگ جنین می‌شوند (۳ و ۹). در این مقاله علل اتوایمون، از بین رفتن حاملگی

(۱۷ و ۲ و ۸)

دو آنتی بادی آنتی فسفولیپید مهم از نظر بالینی اخیراً مشخص شده‌اند که شامل لوپوس آنتی کواگولانت (LAC) و آنتی بادی آنتی کاردیولیپین (ACA) هستند (۴). که این آنتی بادیها از نوع IgG و IgM بوده و در بیماران با SLE یا سایر بیماریهای اتوایمون حتی اگر علائم بالینی واضح نداشته باشند دیده می‌شود (۱۵ و ۱۴ و ۱۷).

LAC سبب طولانی شدن تستهای انعقادی وابسته به فسفولیپیدها از طریق بانداشدن به قسمت فسفولیپید کمپلکس پروترومبین - پروترومبیناز می‌شود که این امر سبب طولانی شدن فعالیت ترومبوپلاستین پارسیل (AP TT) می‌شود که از این تست جهت تشخیص وجود این آنتی بادیها استفاده می‌شود و در بسیاری از آزمایشگاهها حدود ۸۵٪ یا بیشتر بیماران مبتلا به LAC با AP TT مشخص می‌شوند.

برای تعیین آنتی بادیهای ACA از روشهای ایمنونواسی وابسته به آنزیم Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) یا رادیوایمنونواسی استفاده می‌شود. با وجود آزمایشات متفاوت برای تعیین هریک از این آنتی کرها عده‌ای از محققین بر این عقیده‌اند که LAC و ACA جزئی از یک آنتی بادی هستند ولی بررسی در این مورد ادامه دارد.

بنابراین کلیه بیمارانی که مشکوک به بیماریهای اتوایمون هستند باید از نظر LAC و ACA مورد بررسی قرار گیرند.

در یک بررسی در بیمارانی که دارای LAC بودند ۹۱٪ سقط خودبه‌خودی و مرگ جنین مشاهده شد که اکثر آنها در سه‌ماهه دوم بودند. در حدود ۴۰-۳۰٪ میزان مرگ جنین عوارض حاملگی مانند پره‌اکلامپسی بازناردر رشد در ۵۰٪ این حاملگیها مشاهده می‌شود.

در بیمارانی که ACA دارند میزان مرگ و میر جنین بالاتر است. بنابراین در بیماران مبتلا به SLE تعیین ACA حساسترین اندکس بررسی زجر یا مرگ جنین می‌باشد (۹). آنتی بادی دیگری که در بیماریهای اتوایمون مشاهده می‌شود و بر علیه ریبونوکلوپروتئینها عمل می‌کند و سبب بلوک مادرزادی و کماثل قلب می‌شود

مورد بحث قرار گرفته است و در مورد فاکتورهای ایروایمون و آلوایمون نیاز به مقالات جداگانه دیگری خواهد بود. بحث در مورد هرکدام از این فاکتورها در رابطه با مرگ جنین نیاز به مقالات و فرصت جداگانه‌ای دارد و بیشتر اتوایمونیتی و مرگ جنین بیان می‌شود.

اتوایمونیتی و مرگ جنین :

بیماری لوپوس اریتماتوسیستمیک شایعترین بیماری اتوایمون در حاملگی است که سبب افزایش از بین رفتن حاملگی می‌شود (۸ و ۱۰).

در جدول ۱: خلاصه‌ای از میزان سقط خودبه‌خودی و مرگ جنین از سال ۱۹۷۵ در ۱۲ سری حاملگی با SIE نشان داده شده است (۱۰ و ۱۱).

میزان سقط خودبه‌خودی از ۳۵٪ و میزان از بین رفتن حاملگی در ۱۲ سری ۴۶-۱۱٪ می‌باشد. مرگ جنین در ۲۹-۰٪ حاملگیها دیده می‌شود.

بیماری اتوایمون دیگر که با افزایش از بین رفتن حاملگی همراه است می‌توان از اسکلوئودرمی سیستمیک نام برد که میزان مرگ به علت بیماری ۳/۵٪ و میزان سقط خودبه‌خودی ۳۰٪ می‌باشد (۱۲).

بیماری اتوایمون دیگر بیماری مخلوط نسج همبند Mixed connective tissue disease می‌باشد که میزان کل از بین رفتن حاملگی در آن حدود ۷۰٪ و مرگ جنین ۲۳٪ می‌باشد.

بیماری اتوایمون دیگر پلی‌میوزیت-درماتومیوزیت (PM-DM) می‌باشد که با از بین رفتن حاملگی همراه می‌باشد و مرگ جنین در این مورد ۱۰٪ و سقط ۳۰٪ گزارش شده است (۴).

اتوآنتی بادی و مرگ جنین :

اخیراً مشخص شده است که اتوآنتی بادیهای معینی چه دارای علائم بالینی باشند چه نباشند سبب افزایش از بین رفتن حاملگی می‌شوند که این آنتی بادیها علیه ریبونوکلیک اسید (RNA) و ریبونوکلوپروتئینهای نسوج محلول در آب (آنتی SS-A آنتی بادی) و فسفولیپیدها می‌باشند ولی ارتباط آنتی بادیهای آنتی فسفولیپید با از بین رفتن حاملگی بطور مشخص تری دیده شده است

یافته‌ها در پره‌اکلامیسی هم گزارش شده است (۱۶). نواحی انفارکتوس و پیرشدن ویلوزیته‌ها و تجمع وسیع IgM و مقدار کمتری C3 در عروق غیر طبیعی دسیدوا در مطالعات ایمونوفلورسانس مشاهده شده است.

مطالعات ایمونولوژیکی جفت زناتی که مبتلا به SLE بوده‌اند ولی نوزادانی زنده به دنیا آورده‌اند، تجمع گرانولر IgG و کمپلمان C3 در امتداد مامبرال بازال ویلوزیته‌ها را نشان داده است (۱۵).

مطالعات دیگر تجمع کمپلکس ایمون DNA، آنتی DNA را درجفت یافته‌اند، که احتمالاً در پاتوژنز و مرگ و میر جنین در بیماران با SLE رلی ایفا می‌نماید. در سایر گزارشات یافته‌های مکرر نکروز، ترومبوزین ویلوزیته‌ها و ضخیم شدن انتیمای عروق دسیدوا را نشان داد.

مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی دیگر مرگ جنین در بیماران اتوایمون مهار تولید پروستاگلندین است. پروستاگلندین، پروستاگلندین تولید شده از نسوج عروقی است که یک وازودیلاتور قوی و جلوگیری کننده از چسبندگی پلاکتها می‌باشد و عمل آن بطور طبیعی بازنگهداشتن قدرت عروقی این ائناگونست طبیعی آن تورمبوسان است که یک مستقبض کننده عروقی است و در چسبندگی پلاکتها نقش دارد و از پلاکتها ترشح می‌شود.

در بیماران مبتلا به LAC تولید پروستاگلندین نسجی مهار می‌شود. در این حالت تورمبوسان غالب شده و سبب تسهیل انقباض عروقی می‌شود و تجمع پلاکتها و تورمبوز داخل عروقی روی می‌دهد. پیشنهاد می‌کنند که LAC سبب مهار تشکیل پروستاگلندین در اثر چسبیدن به مامبرال سلول اندوتلیال و جلوگیری از آزاد شدن پره‌کوسورهای فسفولیپیدی تشکیل دهنده پروستاگلندین می‌شود که این عمل در بیماران پره‌اکلامیسی ورتارد رشد داخل رحمی هم دیده می‌شود (۱۳).

مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی دیگر برای صدمات عروقی و ترومبوز به علت LAC مشخص شده است که فعالیت پروتئین C واسطه‌ای (cell mediate) با ترومبین در حضور قسمتی از IgG مهار می‌شود. پروتئین C يك مهارکننده داخل عروقی فاکتورهای انعقادی می‌باشد (يك آنتی‌کواگولان اندروژن) که

از (CCHB) Complete-congenital-heart-Block.

شایعترین تظاهرات سندرم لوپوس نوزادی است که این سندرم نادر شامل درماتیت لوپوسی موقت، هیپانواسپلنومگالی و آنومالیهای هماتولوژیک هم می‌باشد. که در نتیجه انتقال آنتی SSA IgM مادری می‌باشد. CCHB تنها یافته سندرم لوپوس است که منجر به مرگ جنین می‌شود، ولی می‌تواند مرتالتی و مریدیتی قلبی در نوزاد ایجاد نماید. تظاهرات قبل از زایمان این سندرم شامل میزان ضربانات قلب بین ۵۰-۶۰ در هر دقیقه می‌باشد که با هیدروپس غیرایمنی همراه است و چون سیستم هدایتی قلب جنین تخریب شده است، تجویز داروها به مادر برای افزایش تعداد ضربانات قلب جنین مفید نخواهد بود.

در جینهای با هیدروپس شدید برای بهبود بازده قلب جنین گذاشتن پیس میکروالکترونیکی قلب تنها امید است که این امر بعد از زایمان از نظر تجربی امکان پذیر است. گاهی اگرچه آنتی SSA در مادر دیده شده است ولی نوزادانی به دنیا می‌آورند که دارای لوپوس بدون علامتند. به هر حال باید دانست که در ۶۰-۳۰٪ مادران نوزادان مبتلا به CCHB علائم اتوایمونیتی تغییر می‌یابد (۱۶).

پاتوفیزیولوژی مرگ جنین در اثر بیماریهای اتوایمون:

SLE و آنتی‌بادیهای آنتی فسفولیپید:

پاتوفیزیولوژی اصلی مرگ جنین در بیماریهای اتوایمون برخلاف نوع ایزوایمون دقیقاً مشخص نشده است ولی بیشتر احتمال دارد که ضایعه اولیه در سطح جفت و تداخل جفتی مادری باشد تا جنین، ولی مطالعات روی جفت بسیار کم می‌باشد. در مطالعات انجام شده روی جفتهای بیماران اتوایمون و اسکولوپاتی دسیدوا آل‌نکروزه (نکروز عروقی دسیدوا) همراه با نکروز فیبرینوئید مشاهده شده است (۱۷ و ۱۴).

ضایعات دیگر شامل انسفیلتراسیون پری‌واسکولر (انتشار سلولهای خونی در اطراف)، تخریب ساختمان عروق و انفیلتراسیون دیواره‌های عروق با سلولهای حاوی سیتوپلاسم کف‌آلود یا شفاف (آتروپس) در جفت ایجاد می‌شود. این

اتوپسی پس از مرگ در نوزادان مبتلا به آنتی-SSA و CCHB فیروز منتشره آندومیوکارد-فیبروز و کلسی فیکاسیون سیستم هدایتی قلب مخصوصاً در ناحیه گره بین دهلیزی بطنی را نشان می‌دهد و در بعضی از موارد کیست‌ها هیچ‌گونه نسج هدایتی طبیعی در ناحیه AV نود (گره دهلیزی بطنی) پیدا نمی‌شود. بررسی ایمونومیکروسکوپیک با رنگ آمیزی‌های مخصوص گرفتاری تمام لایه‌های قلب را با IgG و بسیاری از قسمت‌ها را با کمپلمان نشان می‌دهد و مشخص‌کننده این است که ضایعات ژنرالیزه در تمام قلب وجود دارد.

ارتباط واضحی بین آنتی-SSA مادری و CCHB وجود دارد که عقیده دارند در اثر انتقال مستقیم آنتی-SSA مادری از جفت است که سبب ضایعه قلبی در جنین می‌شود. در یک بررسی سرم خون مستقیم بیش از نیمی از مادران نوزادان مبتلا به CCHB حاوی IgG بوده است که با نسوج قلبی جنین راکسیون نشان می‌دهد و روی تمام نسج قلب اثر می‌گذارد (۱۳).

در این بررسی بیش از ۸۰٪ سرم‌ها برای آنتی-SSA مثبت بودند و نشان‌دهنده این است که آنتی-SSA در ایجاد CCHB دخالت دارد.

برای فعال شدن نیاز به ترومبین باندشده با سلول اندوتلیال دارد.

بیمارانی که فاقد این پروتئین باشند دچار ترومبوز داخل عروقی مکرر می‌شوند در بیماران دارای IgG, LAC موجود در پلاسما سبب مهار فعالیت پروتئین C می‌شود.

نقش هیپوکمپلمان به عنوان یک علت برای مرگ جنین مطرح شده است. مطالعات مختلف نشان داده که سطح C3 و C4 در زمان سقط در بیماران مبتلا به SLE پائین بوده ولی هنوز در محل بررسی می‌باشد و علت کمبود کمپلمان را بیشتر به دلیل عدم سنتز می‌دانند تا مصرف آن.

مکانیسم دیگری که سبب مرگ جنین می‌شود وجود آنتی‌بادی‌های لئوسیتوتوکسیک است که با تروفوبلاست راکسیون متقاطع دارد. مشاهده شده است که بعضی از بیماران مبتلا به SLE با مامبرال اریتروسیت‌های جنینی سلولهای کبد جنین موش و فیبروبلاستهای آمبریونیک انسانی واکنش نشان می‌دهند. این آنتی‌بادیها ممکن است شبیه به آنتی‌بادیهای لئوسیتوتوکسیک که در بالا گفته شد باشند.

آنتی‌بادی SSA :

REFERENCES:

- 1-Abra mowsky CR, vegas ME. Decidual Vasculo Pathy of the placenta in SLE. Engl JMed 303-668 1980.
- 2-Burrow and ferris Complication during pregnancy Saunders 499, 1988.
- 3-Christiaens GCML, Ctoulenbeek P. Spontaneous abortion Lancet 3-571, 1984.
- 4-Gutiemez G, Dagnion R, Polymositis, dermatomycsitis and pregnancy. Arthrilis Rheum 27-291, 1984.
- 5-Howard W. Jones III Anne Colston Wentz, Lonnie S. Burnett Nevak's textbook of gynecology. Williams & Wilkins 335-339, 1988.
- 6-Hull RG, Harrisen, Anti-Ro antibodies and abortion in women with SLE. Lancet 2-11138, 1983.
- 7-James R. Scott. William Spiacy . obstet and Gynecol. Lippincott 271, 1990.
- 8-Joseph G. Pastorek . Immunologic disturbances in pregnancy. Lippincott, 17-35, 1991.

- 9-Lindt, Mcfadyen IR. *Human pregnancy failure, Lancet* 1-91,1986.
- 10-Lockshin MD, Harpel Pc.unusual pattern of hypocomplementemia and thrombocytopenia in pregnancy Patient. *Arthritis Rheum* 28-58,1985.
- 11-Nathan G-kase. *Principels and Practice of Clinical Gynegology, Ghurchill- livingstone* ,473, 1990.
- 12-Slate WG, Graham Ar, scleroderma and pregnancy. *Am J. obstet Gynecol* 101-335,1986.
- 13-Taylor PV, Scott JS *Maternal antibodies against fetal cardiac antigens in congenital complet heant block. N Engle J Med* 315-667,1986.
- 14-Zulman JI, Talal N. *Problems associated with pregnancy and SLE* ,7-37,1979.
- 15-Zurier RB, Argjos TG .SLE. *obstet Gynecol* 2-178,1978.
- 16-Ware Branch,D-MD. *Immunologic disease and Fetal death clinical obstetrics and Gynecology* , 30-2,2987.
- 17-Williams *obstetrics. Appleton & lange chap* 39,839-494,1989.