

جستجوی ارتباط آنتی ژنهای سیستم HLA با UPJO مادرزادی

(۱) دکتر سیاوش فلاحتکار

خلاصه مقاله:

هدف این مطالعه آن بود که تحقیق نماییم آیا ارتباط معنی داری بین آنتی ژنهای سیستم HLA با UPJO مادرزادی وجود دارد و می توان از HLA Typing بعنوان یک مارکر (نشانه) تشخیصی در بیماری UPJO مادرزادی کمک گرفت؟

در این مطالعه ۳۰ بیمار را که بوسیله Imaging با تشخیص UPJO مادرزادی داده بودیم را HLA Typing رده اول کردیم. افراد شاهد را از بین اهداء کننده های کلیه به افراد پیوندی دو برابر تعداد بیماران (۶۰ نفر) انتخاب کردیم.

در مطالعه ما از نظر سنی بیشترین درصد مراجعه مربوط به افراد دهه چهارم زندگی بود از نظر جنس ۵۵٪ موارد رامونث و ۴۵٪ آن را جنس مذکر تشکیل می دهد. شایعترین علت مراجعه درد پهلوی بود.

باتوجه به محاسبات آماری ارتباط معنی داری (P Value = ۰/۰۵) بین UPJO, HLA - A30-B7-CW4 مادرزادی پیدا کردیم.

نیاز به مطالعات فراوان دیگر می باشد تا نشان دهد چه آنتی ژنهایی از سیستم HLA با UPJO مادرزادی ارتباط معنی دار دارند و آنگاه بررسی شود که آیا از HLA Typing می توان بعنوان یک مارکر تشخیصی در UPJO مادرزادی استفاده کرد؟

مقدمه:

انسداد محل اتصال حالب به لگنچه Uretero pelvic junction obstruction UPJO یکی از بیماریهای مادرزادی سیستم ادراری می باشد که باعث اشکال در انتقال ادرار از لگنچه به حالب می شود. اگر چه در اغلب موارد این بیماری یک مشکل مادرزادی است ولی ممکن است زمان تظاهر بیماری تا مدتها بعد از تولد و در سنین مختلف باشد. این بیماری می تواند بطور ثانویه و اکتسابی نیز ایجاد شود (۱).

در اغلب موارد علت UPJO مادرزادی، ناشی از بیماری بامنشاء درونی (Intrinsic) می باشد. نقصی که بطور شایع

دیده می شود بدون پریستالیستیم بودن قطعه حالبی آن ناحیه می باشد، مشابه چیزی که در بزرگی انسدادی حالب (مگایورترا انسدادی) دیده می شود (۳ و ۲۱).

بطور اصولی شایعترین علامت بروز بیماری در نوزادان و شیرخواران وجود توده قابل لمس در پهلو می باشد (۲ و ۱). باتوجه به کاربرد وسیع اولتراسوند در طی حاملگی، امروزه بسیاری از بیماران ممکن است در طی دوره جنینی تشخیص داده شوند و در واقع شایعترین علت اتساع سیستم جمع کننده ادراری در دوره جنینی UPJO می باشد (۲ و ۱). تعداد اندکی از بیماران نیز در طی ارزیابی

۱ - استاد یار گروه بیماریهای مجاری ادراری و دستگاه تناسلی - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گیلان -

۶۰ نفر بعنوان شاهد در نظر گرفته شدند تا با مقایسه شیوع جغرافیایی آنتی ژنهای سیستم HLA به معنی دار بودن شیوع آنتی ژنهای سیستم HLA و UPJO اولیه پی ببریم. افراد شاهد از میان کسانی که یک کلیه خود را برای انجام پیوند کلیه اهداء نموده اند انتخاب شدند که در واقع قبلاً ارزیابی کامل ارولوژیک شده بودند و نرمال محسوب می شدند.

در این روش حدود ۱۰-۵ سی سی از خون سیترا ته هربیمار به آزمایشگاه ایمنولوژی جهت انجام HLA Typing فرستاده شد و سپس فرمول HLA هربیمار با توجه به شیوع جغرافیایی نژادی و آنتی ژنهای اختصاصی و عمومی تعیین گردید (۸). سپس به آنالیز آماری آنتی ژنها با توجه به HLA Typing افراد شاهد پرداختیم برای آنکه تفاوتی با اهمیت تلقی شود باید P value کمتر یا مساوی ۰/۰۵ باشد و اگر P Value را مساوی یا کمتر از ۰/۰۵ در نظر بگیریم از آنجا برای X^2 (کای دو) به عدد ۳/۸۴ می رسیم. بنابراین اگر مقدار محاسبه شده X^2 بیشتر از ۳/۸۴ باشد می توان نتیجه گرفت که ریسک نسبی به طور معنی دار از عدد یک متفاوت است یعنی آنتی ژن با بیماری مرتبط است (۵ و ۶).

یافته ها:

۳۰ بیمار در این مطالعه HLA Typing شدند. بیماران انتخاب شده از نظر توزیع سنی از کودک ۲/۵ ساله تا پیرمرد ۶۰ ساله متفاوت بودند ولی بیشترین درصد مراجعه مبتلایان در دهه چهارم زندگی یعنی سن ۳۹-۳۰ سالگی بود. (۳۰٪) و کمترین درصد بیماران را در گروه سنی ۲۹-۲۰ سالگی ۱۰٪ داشتیم (نمودار شماره ۱). از نظر توزیع جنسی برخلاف سایر آمارها درصد زنان مبتلا (۵۵٪) نسبت به درصد مردان مبتلا (۴۵٪) در مطالعه مایشتر بود (نمودار ۲). شایعترین علت مراجعه بیماران ما درد پهلو (Flank Pain)

ازوتمی کشف می شوند، در این موارد بیماری باعث انسداد دو طرفه یا انسداد در یک کلیه منفرد شده است (۱). همچنین این بیماری در بچه های بزرگتر و بالغین بصورت درد متناوب شکمی یا پهلو بروز می کند که ممکن است همراه تهوع و استفراغ باشد و هماچوری و هیپرتانسیون از اشکال دیگر تظاهر UPJO می باشند (۱). UPJO در مردان ۲ برابر شایعتر از زنان بوده و در طرف چپ شایعتر است و در ۴۰-۱۰٪ موارد دو طرفه می باشد. در مطالعه ای که توسط آقای Cohen و همکاران در سال ۱۹۷۸ میلادی انجام شده در اعضای چند فامیل که بررسی شده دیده است که UPJO یک طرفه یا دو طرفه می تواند اعضای بیش از یک نسل افراد مبتلا را تحت تاثیر قرار دهد. و به همین دلیل پاترن توارث UPJO اتوزوم غالب بانفوذ متفاوت مطرح گردیده است ولی هنوز ثابت نشده است (۹). تنها گزارشی که در مورد HLA Typing در UPJO موجود است در زمینه اطلاعات خانوادگی این بیماری است که توسط آقای Sengar و همکارانش روی یک خانواده کانادایی فرانسوی انجام شده است (سال ۱۹۷۹) در این مطالعه ۵ فرد مبتلا و ۸ فرد غیر مبتلا بررسی شده اند که تمام ۵ فرد مبتلا ها پلوتایپ A30 را از پدر به ارث برده اند (۴).

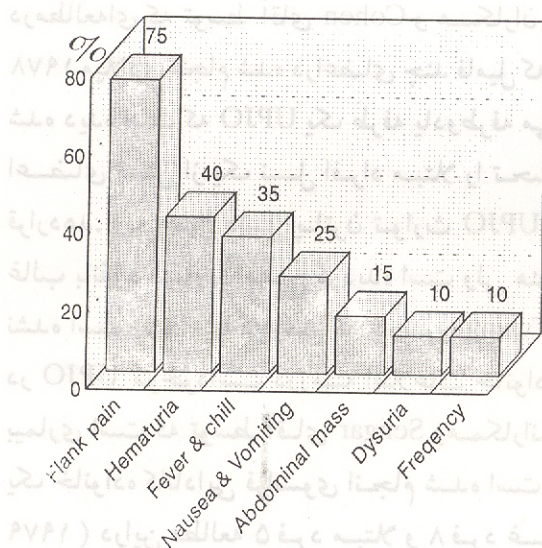
مطالعه ماقدمی است برای تکمیل این نظریه و پاسخ به این سؤال می باشد:

آیا از این ژنها می توان به عنوان یک مارکر (نشانه) تشخیصی در UPJO اولیه استفاده کرد؟

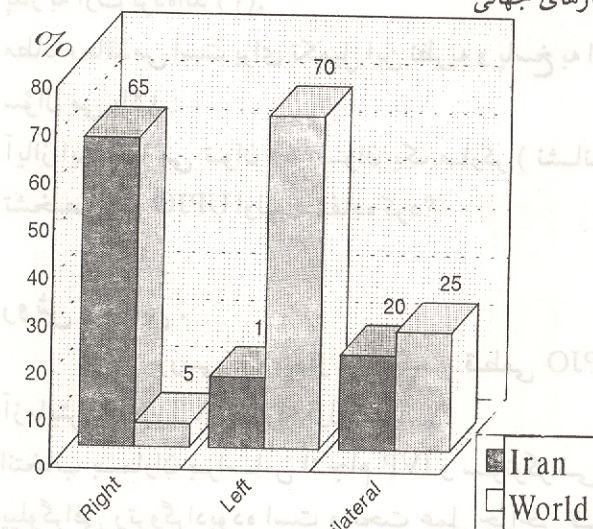
روش بررسی:

در این بررسی ۳۰ بیمار با تشخیص قطعی UPJO آزمایش HLA Typing رده اول شدند. انتخاب بیماران بر اساس انجام IVP و سونوگرافی و پیلوگرافی رتروگرا بوده است و تحت عمل جراحی قرار گرفته و جواب پاتولوژی مؤید تشخیص مابود.

۲۵٪ از بیماران در مطالعات جهانی ۲۰٪ از بیماران در مطالعه مابین دو طرفه (Bilateral) داشتند (نمودار شماره ۴). اساس تصمیم‌گیری و انتخاب مادرمورد بیماران، علائم بیماری در IVP، سونوگرافی و جواب پاتولوژی بود. کلیه بیمارانی که به نحوی مشکوک تلقی می‌شدند یا سابقه تروما و سایر عللی را که می‌توانست باعث UPJO ثانویه شوند را داشتند از مطالعه خویش کنار گذاشتیم.

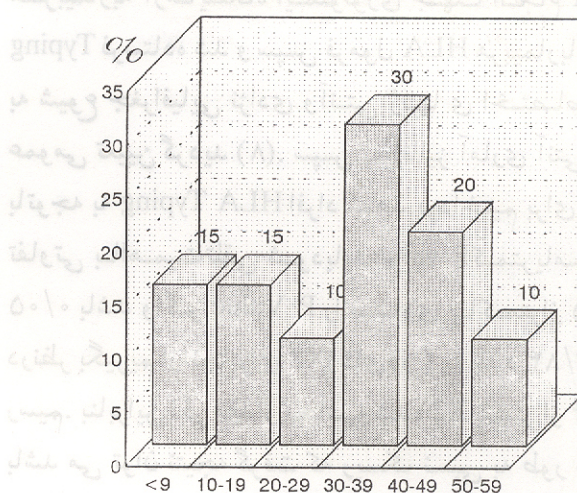


نمودار شماره ۲ - توزیع مبتلایان UPJO بر حسب جنس در مقایسه با آمارهای جهانی

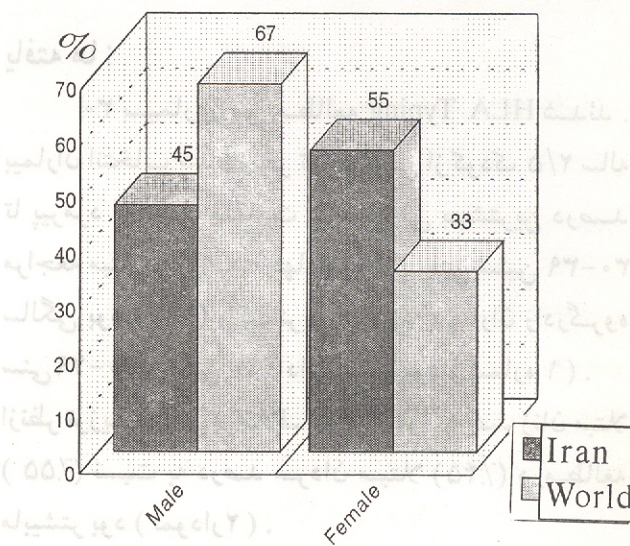


نمودار شماره ۳ - یافته بالینی در مبتلایان به UPJO در مقایسه با آمارهای جهانی

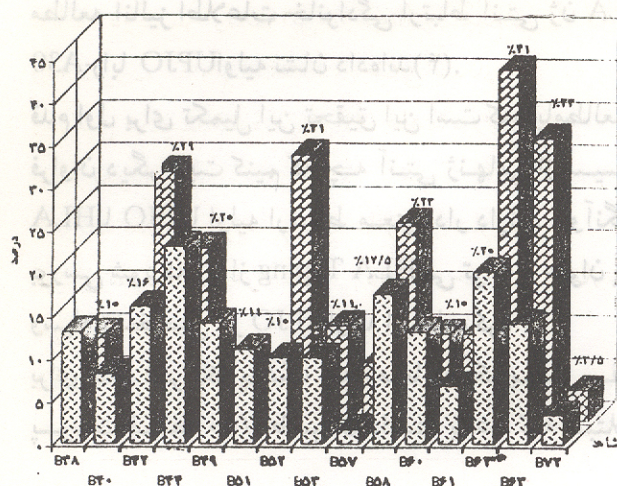
بود که در بیشتر اوقات این درد حالتی مبهم و گنگ داشته و به صورت مداوم باعث ناراحتی بیماری شده بود. و دومین علامت شایع در بیماران ماهماتوری ماکروسکوپی بود (نمودار ۳). اکثریت بیماران مورد بررسی ما (۶۵٪) گرفتاری سیستم کلیوی سمت راست را نشان می‌دادند در حالیکه در آمارهای جهانی گرفتاری سمت چپ شایع‌تر می‌باشد (۱). ۱۵٪ بیماران مبتلای سیستم کلیوی چپ را نشان می‌دادند.



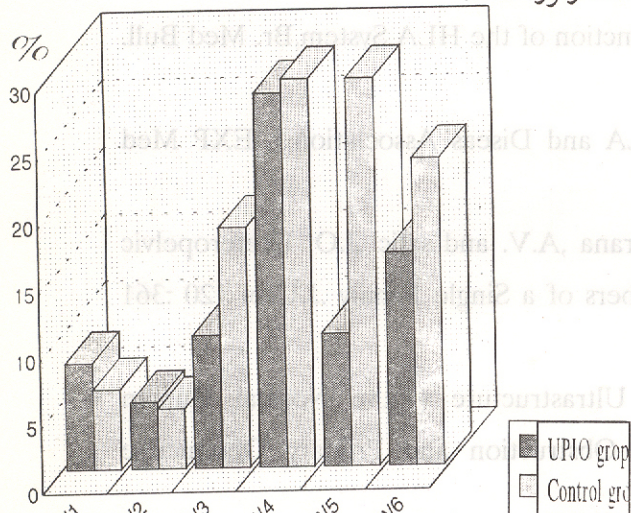
نمودار شماره ۱ - توزیع مبتلایان UPJO بر حسب سن



نمودار شماره ۴ - توزیع مبتلایان UPJO بر حسب طرف مبتلا



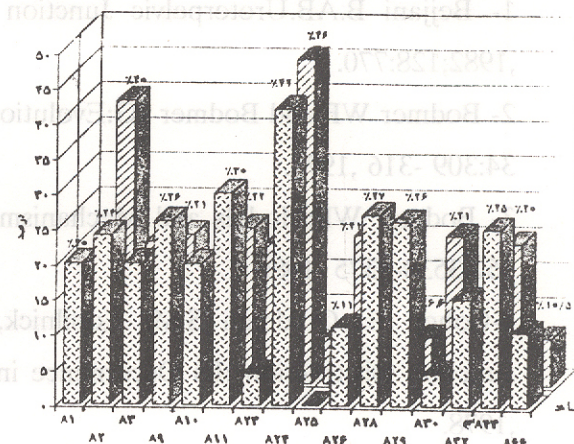
نمودار شماره ۷ - شیوع آنتی ژنهای لکوس B در مبتلایان به UPJO و گروه شاهد.



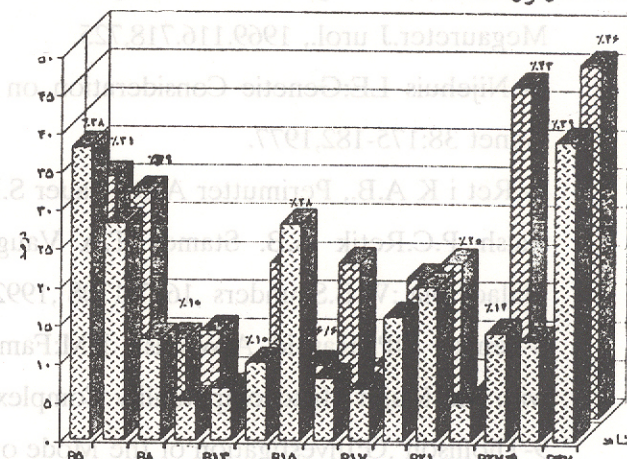
نمودار شماره ۸ - شیوع آنتی ژنهای لکوس C در مبتلایان به UPJO و گروه شاهد.

بحث:
HLA Typing در UPJO اولیه کاری جدید به حساب می آید مطالعه ما از نظر آنالیز اطلاعات جمعیتی اولین مطالعه دردنیا به حساب می آید. مادر این مطالعه نشان داده ایم که آنتی ژنهای HLA-A30-B7-CW4 ارتباط معنی داری با UPJO اولیه دارند. همانطور که ذکر گردید آقای Sengar و همکارانش در یک

دو برابر تعداد بیماران، گروه شاهد داشتیم که آنها نیز HLA Typing شدند و سپس براساس فرمولهای آماری ابتدا Relative Risk (RR) را برای تمام آنتی ژنهای کلاس I سیستم HLA محاسبه نمودیم و در مورد آنتی ژنهایی که R.R بالاتر یا مساوی ۱ بود اقدام به محاسبه X2 نمودیم (۷۶ و ۸). آنتی ژنهایی که X2 بالاتر از ۳/۸۴ داشتند عبارت بودند از: HLA-A30-B7-CW4 و مطابق با قوانین آماری سیستم HLA مرتبط با بیماری شناخته شدند (نمودارهای ۵ و ۶ و ۷ و ۸). HLA-A30 بالاترین X2 را به خود اختصاص داد.



نمودار شماره ۵ - شیوع آنتی ژنهای لکوس A در مبتلایان به UPJO و گروه شاهد.



نمودار شماره ۶ - شیوع آنتی ژنهای لکوس B در مبتلایان به UPJO و گروه شاهد.

اسپوندیلیت آنکیلوزان است (یعنی احتمال قبلی ۵۰٪ است) در صورت حضور HLA -B27 در این فرد احتمال بیماری به ۹۱/۸٪ افزایش خواهد یافت .
از طرف دیگر از نظر HLA-B27 منفی باشد فقط ۹/۸٪ احتمال دارد که فرد واقعاً بیمار باشد (۶) .
فرمول بالایی تواند برای ارزیابی ارزش تشخیصی HLA Typing در هر بیمار مرتبط بایک آنتی ژن HLA مورد استفاده قرارگیرد .

مطالعه آنالیز اطلاعات خانوادگی ارتباط آنتی ژن HLA A30-را با UPJO اولیه نشان داده اند (۴) .

قدم اول برای تکمیل این تحقیق این است که ما با مطالعات فراوان دیگر ثابت کنیم که چه آنتی ژنهایی از سیستم HLA با UPJO اولیه ارتباط معنی دار دارند . و آنگاه بررسی شود که آیا از HLA Typing می توان به عنوان یک وسیله تشخیصی در UPJO اولیه استفاده کرد ؟
برای مثال اگر یک پزشک بعد از معاینه یک بیمار سفید پوست فقط ۵۰٪ اطمینان داشته باشد که مبتلا به

REFERENCES:

- 1- Bejjani B.AB.Ureteropelvic Junction Obstruction in Newborns and Infants, J.Urol. 1982;128:770.
- 2- Bodmer WF and Bodmer JG:Evolution and Function of the HLA System,Br. Med Bull. 34:309 -316 ,1978.
- 3- Bodmer WF:Models and Mechanisms for HLA and Diseases Association,J. EXP Med 152:3533-3375 ,1980.
- 4-Cohen ,B., Goldman ,S.M., Kopilnick,M., Khurana ,A.V. and Salic ,J.O: Ureteropelvic Junction Obstruction :Its Occurrence in 3 Members of a Single Family .J.Urol 120 :361 ,1978.
- 5-Hanna MK et al. Ureteral Structure and Ultrastructure (1)the Normal Human Ureteral(2) Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction and Primary Obstructive Megaureter.J urol., 1969.116.718,725.
- 6- Nijehuis LE:Genetic Consideration on Association between HLA and Diseases. Hum Genet 38:175-182,1977.
- 7- Ret i K A.B., Perimutter A.D., Bauer S.B., Anomalies of the Upper Urinary Tract ,in : walsh P.C.Retik A.B. Stamey T.A Vaughan E.D.(Eds)Campbells urology ,6th Ed , philadelphia :W.B.Saunders ,1987-1708 ,1992.
- 8-Sengar DPs.Rashid A.Wolfisn NM:Familial Urinary Tract Abnormalitis: Association with the Major Histocompatibility Complex in man J.Urol 121:194-197 ,1979.
- 9-Thomson ,G:Investigation of the Mode of Inheritance of the HLA Associatic disease by the Method of Antigen Genotype Frequencies among Disease individ Tissue antigens 21,81004,1985.

IS THERE A CORRELATION BETWEEN HLA SYSTEM AND CONGENITAL UPJO?

FALAHATKAR .S,M.D.

ABSTRACT:

Our primary goal in this study was to find if there is a meaningful correlation between HLA system and congenital UPJO and whether it is possible to use HLA system as a diagnosis marker in congenital UPJO.

In this study, 30 patients whose congenital UPJO were confirmed by imaging, underwent HLA typing. The number of the control group who were all kidney donors was two times more than the patients group.

The majority of these patients (30 percent) were 30-39 years old and 55 percent of patients were females and 55 percent were males. The most common presentation was flank pain.

Statistical calculation indicates meaningful correlation (P value = 0.05) between congenital UPJO and HLA-A30 -B7 -CW4. It seems that more studies are needed to find which HLA antigens have meaningful correlation with congenital UPJO and whether HLA system could be a diagnostic marker in congenital UPJO or not.