Review

Assessment of Immune System in Patients with Thalassemia Major

Javad Ghaffari[1*], Morteza Madani Sani[2], Zeinab Nazari[3]

1. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
2. Resident of Pediatrics, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
3. Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
*. Corresponding Author: E-mail: javadneg@yahoo.com

(Received 9 August 2014; Accepted 2 September 2014)

Abstract

Thalassemia, the most common genetic disorder worldwide is a genetic disease in globin chain. Complete absence of beta chain is defined as thalassemia major. These patients suffer from severe hemolytic anemia. Iron overload and chronic immune-stimulation by repeated blood transfusions, splenectomy and alteration in immune system posse these patients to increased risk for severe and serious infections. Several component of immune system may affected by this disease.

Increase in number and activity of suppressor T cells (CD-8) in addition to decrease in number and proliferative capacity of helper T- Cells (CD-4) leading to decreased CD4/CD8 ratio, as well as defective activity of natural killer (NK) cells. Immunoglobulin levels and count of B- lymphocytes were found to be increased. Neutrophil chemotaxy activity and macrophages phagocytosis capacity has been defective. Suppressed function of complement system both in classic and alternative pathways, with reduced levels of C3 and C4 has also been reported. Results of various researches about immune system in thalasemic patients are not conclusive and in a lot of reports are controversial.

Keywords: Thalassemia Major, B-cell, T-cell, Phagocyte, Complement System

J Clin Exc 2014; 2(2): 116-125 (Persian).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

بررسی سیستم ایمنی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور

جواد غفاری[۱*]، مرتضی معدنی ثانی[۲]، زینب نظری[۳]

چکیده

تالاسمی یک بیماری ژنتیکی در زنجیره گلوبین بوده و شایع‌ترین بیماری ژنتیکی در سراسر دنیاست. تالاسمی بتا با فقدان کامل زنجیره بتا، تالاسمی ماژور نام دارد. در این بیماران، آنمی همولیتیک شدیدی رخ می‌دهد که موجب اختلال در سیستم ایمنی ایشان می‌شود. تزریق مکرر خون، اسپلنکتومی و نقص ایمنی، این بیماران را در معرض ابتلا به عفونت‌های شدید قرارمی‌دهد. افزایش تعداد و میزان فعالیت سلول‌های T سرکوبگر(CD8)، کاهش توانایی تکثیر و کاهش تعداد و میزان فعالیت سلول‌های T کمک‌کننده (CD4) و درنتیجه کاهش نسبت CD4 به CD8 و هم‌چنین نقص در عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی دیده می‌شود. میزان لنفوسیت‌های B و ایمونوگلوبولین‌ها افزایش داشته‌است. کموتاکسی نوتروفیل‌ها و فاگوسیتوز ماکروفاژها هم مختل است. هم‌چنین سرکوب عملکرد کمپلمان در هر دو مسیر کلاسیک و آلترناتیو و کاهش مقادیر C3 و C4 نیز مشاهده شده‌است. نتایج مطالعات گوناگون در این زمینه چندان قابل اعتماد نبوده و در بسیاری از موارد مورد اختلاف است.

واژه‌های کلیدی: تالاسمی ماژور، سلول B، سلول T، فاگوسیت، کمپلمان

مقدمه

تالاسمی بیماری اتوزوم مغلوب است که با کاهش ساخت زنجیره‌های گلوبین مشخص‌شده و شایع‌ترین بیماری ژنتیکی در سراسر دنیا به‌خصوص در ناحیه مدیترانه می‌باشد. تالاسمی به علت جهش در ژن‌هایی که روی کروموزوم شماره ۱۱ قرار دارند و زنجیره گلوبین را کد می‌کنند ایجاد می‌شود. افرادی که در آن‌ها به میزان کافی پروتئین آلفا تولید نمی‌شود به تالاسمی آلفا مبتلا می‌شوند و افرادی که در آن‌ها به میزان کافی پروتئین بتا تولید نمی‌شود به تالاسمی بتا مبتلا می‌شوند. در تالاسمی مینور یا صفت تالاسمی، کمبود پروتئین به حدی نیست که باعث اختلال عمده در عملکرد هموگلوبین شود، یک فرد با این بیماری حامل صفت ژنتیکی تالاسمی است(۲و۱).

۱. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۲. دستیار تخصصی اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۳. گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
*. نویسنده مسئول: ساری، بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی ساری، بخش کودکان.
E mail: javadneg@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۵/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۳/۶/۵ تاریخ پذیرش: ۹۳/۶/۱۱

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

این فرد به‌جز یک کم‌خونی خفیف در برخی موارد، مشکل دیگری را تجربه نخواهدکرد. در تالاسمی بینابینی کمبود پروتئین بتا در هموگلوبین به اندازه‌ای است که منجر به کم‌خونی نسبتاً شدید و اختلالات قابل‌ملاحظه‌ای در سلامت فرد نظیر بدفرمی‌های استخوانی و بزرگی طحال می‌شود. تالاسمی ماژور (Thalassemia Major: TM) با آنمی همولیتیک شدید در اولین سال زندگی و آسیب‌های متعدد اعضای مختلف بدن در بیشتر مبتلایان به فرم هموزیگوت تظاهر پیدا می‌کند، اغلب بسیار شدید است و در صورتی که تزریق مکرر خون به‌زودی آغاز نشود، کشنده است(۲و۱).

سیستم ایمنی بدن انسان

مکانیسم دفاعی بدن با دو روش دفاع غیر اختصاصی و دفاع اختصاصی، عوامل بیماری‌زا و بیگانه را از بین می‌برد و مانع بروز بیماری می‌شود. دفاع غیر اختصاصی در برابر اغلب میکروب‌ها یکسان عمل می‌کند و نمی‌تواند میکروب‌های مختلف را از یکدیگر تشخیص دهد. دفاع غیراختصاصی شامل نخستین خط دفاعی و دفاع اختصاصی، دومین خط دفاعی می‌باشد.

نخستین خط دفاع غیر اختصاصی شامل پوست، لایه‌های مخاطی و ترشحات بدن با ترکیبات خاص آن‌ها می‌باشد(۳).

دومین خط دفاع غیر اختصاصی، فاگوسیت‌ها می‌باشند که با بیگانه‌خواری میکروب‌ها را بلعیده، تجزیه و متلاشی می‌کنند. ابتدا میکروب‌ها توسط پای کاذب (بخش انعطاف‌پذیر و تغییر شکل‌دهنده گلبول سفید) احاطه می‌شوند و سپس به‌صورت وزیکول وارد گلبول می‌گردند. در آنجا نیز، آنزیم‌های لیزوزیمی، آن‌ها را تجزیه می‌کنند(۳).

دفاع اختصاصی شامل لنفوسیت‌ها هستند که به‌طور اختصاصی عمل می‌کنند، یعنی یک نوع خاصی از عوامل بیگانه را شناسایی و از بین می‌برند. لنفوسیت‌ها پس از به‌وجودآمدن نابالغ هستند و برای کسب ویژگی‌های لازم برای شناسایی و مبارزه با میکروب‌ها، باید تکامل یابند. بر اساس محل کسب تکامل، لنفوسیت‌ها را به دو دسته لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های T تقسیم می‌کنند. لنفوسیت‌های B در مغز استخوان و لنفوسیت‌های T در تیموس تکامل می‌یابند(۳). لنفوسیت‌های بالغ توانایی شناسایی مولکول‌ها و سلول‌های خودی را از بیگانه و نیز مقابله با عوامل بیگانه را به دست می‌آورند و وارد جریان خون می‌شوند. لنفوسیت‌ها بر سطح خود دارای گیرنده‌هایی هستند که از لحاظ شکل هندسی مکمل نوع خاصی از آنتی‌ژن (که بر سطح عوامل بیگانه قرار دارد) است. به‌این‌ترتیب، هر لنفوسیت، با داشتن نوع خاصی گیرنده، آنتی‌ژن خاصی را شناسایی کرده و از بین می‌برد. به همین علت گفته می‌شود که لنفوسیت‌ها به‌طور اختصاصی عمل می‌کنند. برخی از لنفوسیت‌ها بین لنف و خون در گردش‌اند و برخی دیگر در گره‌های لنفی، طحال، لوزه‌ها و آپاندیس جمع می‌شوند(۳).

ایمنی هومورال: بخشی از دفاع اختصاصی است که به مبارزه با باکتری‌ها و ویروس‌های موجود در مایعات بدن می‌پردازد و در آن لنفوسیت‌های B نقش دارند. لنفوسیت‌های B هنگامی که برای نخستین بار به آنتی‌ژنی متصل می‌شوند، رشد می‌کنند، تقسیم می‌شوند و طی تغییراتی به پلاسموسیت و سلول‌های B خاطره تبدیل می‌شوند. پلاسموسیت‌ها پروتئین‌هایی به نام پادتن ترشح می‌کنند که در خون محلول هستند. هر نوع پادتن به نوع خاصی آنتی‌ژن متصل می‌شود و آن را از بین می‌برد. سلول‌های B خاطره نیز در بدن در حالت آماده باش می‌مانند و درصورت برخورد دوباره با همان آنتی ژن، تعداد بیشتری پلاسموسیت و مقدار کمی سلول خاطره تولید می‌کنند. درنتیجه، پادتن با مقدار و سرعت بیشتر تولید می‌گردد و مبارزه با شدت بیشتری انجام می‌گیرد(۳).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

ایمنی سلولی: به مبارزه با سلول‌های آلوده به ویروس و باکتری و سلول‌های سرطانی می‌پردازد. در این روش، لنفوسیت‌های T نقش دارند. این سلول‌ها نیز، پس از اتصال با آنتی‌ژن خاص، تکثیر پیداکرده و انواعی از سلول‌های T را به‌وجود می‌آورند:

سلول‌های T کشنده (سیتوتوکسیک): این سلول‌ها توانایی شناسایی و حمله مستقیم را به سلول آلوده یا سرطانی دارند. آن‌ها با ترشح پروتئینی به نام پرفورین، منافذی را در این سلول‌ها ایجاد می‌کنند که به مرگ آن‌ها می‌انجامد.

سلول‌های T کمک‌کننده: فراوان‌ترین نوع لنفوسیت های T می‌باشد که به اعمال دستگاه ایمنی کمک می کند. این سلول‌ها، هدف ویروس HIV (Human Immune deficiency Virous) هستند.

سلول‌های T تضعیف‌کننده: این سلول‌ها اعمال سلول‌های T کشنده و کمک‌کننده را کنترل می‌کنند و به پاسخ ایمنی خاتمه می‌دهند و از پاسخ‌های بیش‌ازحد شدید جلوگیری می‌کنند(۳).

سیستم ایمنی در بیماران تالاسمی ماژور

بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور به علت اختلال اساسی در دفاع میزبان ناشی از اضافه‌بار آهن، تحریک مزمن سیستم ایمنی ناشی از تزریق مکرر خون، اسپلنکتومی و نقص ایمنی در معرض خطر عفونت‌های جدی هستند. تأثیرات آهن شامل کاهش فاگوسیتوز باواسطه آنتی‌بادی و کاهش فاگوسیتوز مونوسیت‌ها و ماکروفاژها تحت تأثیر میتوژن(مواد شیمیایی که سبب تحریک و تقسیم سلول می‌شوند= میتوزیس)، تغییراتی در زیرمجموعه‌های لنفوسیت‌های T و تعدیل توزیع لنفوسیت‌ها در اجزای مختلف سیستم ایمنی بدن می‌شود(۵و۴). عفونت‌ها با شیوع ۱۲ تا ۱۳ درصد عارضه شایع تالاسمی و سایر هموگلوبینوپاتی‌هاست و می‌تواند کشنده باشد. عفونت علت عمده موربیدیته در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور است. بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در صورتی که درمان نشوند اختلال رشد شدید و کاهش امید به زندگی را خواهند داشت. درواقع بعد از نارسایی قلب، عفونت‌ها علت شایع مرگ در بیماران مبتلا به تالاسمی می‌باشد. نقص ایمنی و اخیراً اختلالات ایمونولوژیک در بیماران مبتلا به تالاسمی مشاهده شده است(۷و۶). تغییرات سیستم ایمنی، هم ایمنی ذاتی و هم ایمنی اکتسابی را در بر می‌گیرد که هم از نظر کمی و هم عملکردی تحت تأثیر قرارمی‌گیرد. کموتاکسی نوتروفیل‌ها، پاسخ اختصاصی آنتی‌بادی و ایمنی سلولی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور مختل است(۱۱-۸، ۲). نقص ایمنی به‌عنوان عامل شایع مساعدکننده عفونت در تالاسمی بتا مطرح می‌شود. البته وجود آنمی شدید عامل خطری برای عفونت‌های باکتریال و به‌خصوص پنومونی در بیماران تالاسمی می‌باشد(۱۰). برخی از مطالعات کاهش فعالیت لنفوسیت B و T، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و کمپلمان را در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور نشان داده‌اند(۱۱). بعضی از مطالعات افزایش فعالیت لنفوسیت‌های B را نشان داده‌اند ولی مطالعات دیگر فعالیت لنفوسیت‌های B را در حد طبیعی گزارش کرده‌اند(۱۳و۱۲).

تغییرات لنفوسیت T در بیماران تالاسمی ماژور: به‌طور خاص، تغییر در زیرمجموعه‌های لنفوسیتی باعث افزایش تعداد و میزان فعالیت سلول‌های T سرکوبگر (CD8)، کاهش توانایی تکثیر و کاهش تعداد و میزان فعالیت سلول‌های T کمک‌کننده (CD4) و درنتیجه کاهش نسبت CD4 به CD8 و هم‌چنین نقص در عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی(Natural Killer: NK) می‌شود. هم‌چنین پرولیفراسیون میتوژنی القاشده با فیتوهماگلوتینین در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با و بدون طحال برداری در مقایسه با گروه کنترل یکسان بود(۱۵و۱۴، ۱۲و۱۱). بیماران مبتلا به تالاسمی در مقایسه با گروه کنترل افزایش چشمگیری در شمارش مطلق لنفوسیت‌ها داشتند(۱۶). در این بیماران تعداد سلول‌های T CD3 و CD4 در مقایسه با گروه کنترل، به‌مراتب

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

بیشتر بود. همچنین سطح پلاسمایی Transforming Growth Factor β در بیماران مبتلا به تالاسمی بالاتر بود(۱۷). فزونی تولید TNF آلفا(Tumor Necrosis Factor α) و نئوپترین در بیماران طحال برداری شده ممکن است به پاک‌سازی ضعیف آنتی‌ژن‌ها مربوط باشد. این امر نتیجه التهاب و پاسخ افزایش‌یافته ایمنی سلولی به آنتی‌ژن بیگانه است. مطالعه شفیق نشان داد سطوح سرمی IL8 (Interlukin 8) در بیماران طحال برداری شده مبتلا به تالاسمی ماژور در مقایسه با بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بدون طحال برداری و جمعیت کنترل سالم بیشتر است ولی سطح سرمی IL2 در بین سه گروه تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت(۱۸). نتیجه این‌که عملکرد سلول‌های T کمک‌کننده در تالاسمی ماژور کاهش می‌یابد که سبب کاهش دفاع بدن در مقابل عفونت‌ها می‌شود.

تغییرات لنفوسیت B: سطوح ایمنوگلوبولین‌ها به‌طور گسترده‌ای در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور مورد مطالعه قرارگرفته ولی نتایج متناقضی به‌دست‌آمده است(۱۹و۴). در کنار مقادیر طبیعی ایمنوگلوبولین‌ها بر اساس مطالعه Dwyer، افزایش سطوح IgA و IgM گزارش شد(۱۱) ولی بر اساس مطالعه کاپادیا افزایش سطح IgA به‌تنهایی در بیمارانی که طحال برداری شده و نشده بودند دیده شد(۲۰). ارتباط مثبتی بین سن و افزایش IgG یا IgA وجود داشت. افزایش سطوح ایمونوگلوبولین‌ها گزارش شد و تعداد لنفوسیت‌های B افزایش‌یافته بود ولی تمایز آن‌ها مختل بود(۱۵و۱۴، ۱۱). اسپلنکتومی تأثیر واضحی بر سلول‌های B دارد. در بیمارانی که طحال برداری برای آنان انجام نشده‌است افزایش سه برابری در تعداد سلول‌های B در گردش نسبت به حالت عادی دیده شد حال آن‌که این افزایش و اختلال ترشح ایمنوگلوبولین‌ها در گروه بیماران طحال‌برداری شده ۱۰ برابر افزایش داشت که همراه با مقادیر افزایش‌یافته IgG، IgM و IgA بود. مطالعه اهلووالیا و همکاران نشان داد غلظت سرمی IgG و IgA در کودکان طحال برداری شده و در مقایسه با کودکان مبتلا به تالاسمی بدون انجام طحال برداری و جمعیت کنترل که از نظر سنی هماهنگ شده بود، بالاتر است(۲۲و۲۱،۱۳،۱۱) ولی در مطالعه‌ای که توسط نویسنده این مقاله انجام شد، تغییر قابل ملاحظه‌ای در سطوح IgG، IgM،IgE،ASO(Antistreptolysin O) و تیتر ایزوهماگلوتینین در مقایسه با گروه کنترل دیده نشد؛ فقط مقادیر IgA در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بالاتر بود. هم‌چنین این مطالعه نشان داد که در بیماران طحال برداری شده میزان IgM پایین‌تر و میزان IgA بالاتر است. علاوه بر این ASO و IgM پایین و IgG و IgA افزایش‌یافته در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور که از دیابت نیز رنج می‌بردند، دیده‌شد(۸). کیانی- امین هیچ نوع نقصی را در سیستم ایمنی هومورال (IgG و IgM) در تمامی بیماران مبتلا به تالاسمی گزارش نکردند ولی مقادیر متوسط سرمی IgA در بیماران زیر ۵ سال که طحال برداری نشده بودند و هم‌چنین در بیماران بالای ۲۰ سال که طحال برداری شده بودند افزایش‌یافته بود(۲۳). مطالعه امین نشان داد که در بیماران مبتلا به تالاسمی با بالا رفتن سن مقادیر ایمنوگلوبولین‌ها بیشتر افزایش می‌یابد(۲۲). کمبود انتخابی یکی از ساب کلاس‌های IgG استعداد ابتلا به عفونت‌های چرکی راجعه را افزایش می‌دهد(۲۴). ورگین و همکاران نشان دادند که در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور هیچ‌گونه اختلالی در ایمنی هومورال وجود ندارد، چه در بیماران طحال برداری شده و چه در بیمارانی که طحال برداری نشده‌اند. IgG، IgM، IgA و ساب کلاس‌های IgG (G4، G3، G2، IgG1)، ایزوهماگلوتینین و کمپلمان‌ها در ۲۳ بیمار مبتلا به تالاسمی بتا که دچار عفونت‌های راجعه شده بودند اندازه‌گیری شد(۲۵). بااین‌وجود اکثر مطالعات به این نتیجه رسیدند که بعد از طحال برداری افزایش IgG و IgA و کاهش IgM دیده می‌شود(۲۰). اسپیر نشان داد هیچ‌گونه تفاوتی در سطوح ایمنوگلبولین بین بیماران طحال برداری شده و بیمارانی بدون

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

طحال‌برداری وجود ندارد(۴). مطالعه‌ای در یونان نشان داد که مقادیر IgG و IgA بعد از طحال برداری نرمال ولی میزان IgM کاهش‌یافته بود(۲۶). به‌نظر می‌رسد در اکثر مطالعات کاهش سطح IgG در بیماران تالاسمی ماژور طحال برداری شده دیده می‌شود که سبب افزایش عفونت می‌گردد.

تغییرات نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و کمپلمان: کموتاکسی و فاگوسیتوز نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مختل است. شمار مطلق گلبول‌های سفید خون و نوتروفیل‌ها در بیماران مبتلا به تالاسمی افزایش می‌یابد(۲۷و۲۰). مطالعه غفاری و همکاران نشان داد که فعالیت نوتروفیلی در بیماران مبتلا به تالاسمی خصوصاً در بیماران جوان در مقایسه با گروه افراد سالم به‌طور چشمگیری پایین‌تر است(۲). کاهش عملکرد سیستم کمپلمان – کلاسیک یا آلترناتیو همراه با کاهش مقادیر C3 و C4 نیز مشاهده شد(۱۱و۲۲). این اختلالات هم به ماهیت بیماری زمینه‌ای و هم به مداخلات به‌کاررفته نسبت داده می‌شود(۱۱). هم چون مطالعه ورگین و همکاران مطالعه غفاری و همکاران نشان داد که هیچ تفاوت قابل ملاحظه‌ای در مقادیر C3 و C4، CH50 در بین دو گروه: بیماران مبتلا به تالاسمی و گروه سالم مشاهده نشد اما کاهش چشمگیر C4، CH50 در بیماران مبتلا به تالاسمی با فریتین بالای ۳۰۰۰ نانوگرم بر دسی‌لیتر دیده‌شد(۲۵). سایتانیدیس و همکاران نشان دادند که مقادیر C3 در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در حد طبیعی است و گزارش کردند که افزایش استعداد عفونت به در این بیماران ارتباطی به سیستم کمپلمان ندارد(۲۸). نئوپترین که یک فرآورده کاتابولیک گوانوزین‌تری‌فسفات است با تحریک اینترفرون گاما توسط منوسیت‌ها و ماکروفاژها ساخته می‌شود و به‌عنوان نشانگر فعالیت سیستم ایمنی سلولی عمل می‌کند. افزایش نئوپترین سرم در بیماران مبتلا به تالاسمی دیده شد و TNF آلفا در بیماران تالاسمی می‌تواند افزایش‌یافته یا کاهش‌یافته باشد(۳۱-۲۹). احیای نیتروبلوتترازولیوم (Nitroblue tetrazolium: NBT) توسط لکوسیت‌های چندهسته‌ای در هر دو گروه بیماران طحال برداری شده و بیماران غیر طحال‌برداری شده مبتلا به تالاسمی و گروه‌های کنترل یکسان بود و تفاوت‌ها چشمگیر نبودند(۱۳). به‌طور خلاصه این‌که اگرچه تعداد نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، طبیعی است ولی در کموتاکسی و فاگوسیتوز اختلال دارند.

پاتوژنز اختلال عملکرد سیستم ایمنی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور

لنفوسیت T: آهن اضافی ممکن است توازن سیستم ایمنی را به‌شکل نامطلوبی بر هم بزند و باعث افزایش رشد ارگانیسم‌های عفونی شود(۳۲). آهن نقش مهمی را در تنظیم بیان نشانگرهای سطحی لنفوسیت‌های T ایفا می‌کند و بر گسترش زیرمجموعه‌های گوناگون سلول T و شاید اثرگذاری بر عملکرد سلول‌های ایمنی مؤثر باشد. ساز و کار مطرح‌شده این است که مقادیر بالای آهن بر عملکرد لنفوسیت‌ها و بازتوزیع لنفوسیت‌های B از طحال و گره‌های لنفاوی به گردش خون اثرات مضر دارد. ثابت‌شده‌است که درمان شدید شلاتوری با دسفریوکسامین برخی از نقایص ایمنی را بهبود می‌بخشد(۳۳). سطوح پایین روی در بیماران مبتلا به تالاسمی با تغییراتی در زیرمجموعه‌های لنفوسیتی و نقص تیمولین همراهی دارد(۳۴). در موارد طحال برداری شده یا کاهش عملکرد طحال، تولید آنتی‌بادی در پاسخ به آنتی‌ژن‌های جدید که به‌واسطه CD4 انجام می‌شود، اختلال به‌وجود می‌آید(۳۵). هم‌چنین بسیاری از ترکیبات مانند اپسونین، پروپردین و تافسین در موارد بدون طحال کاهش می‌یابند(۳۶). تزریق مکرر خون با همولیز اتوایمیون و تغییرات لنفوسیت T همراه است. طحال برداری هم‌چنین با تعدیل سیستم ایمنی مرتبط است. این نقایص به تغییرات کمی لنفوسیت‌ها بدون اختلال در عملکرد آن‌ها منتج می‌شود(۱۳). به‌نظر

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

می‌رسد افزایش شمار سلول‌های T در بیماران طحال برداری شده ممکن است مربوط به افزایش پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های بیگانه‌ای باشد که به‌طور مؤثری پاک‌سازی نشده‌اند. قره‌گوزلو و همکاران نشان دادند که شمار مطلق سلول‌های T و درصد CD3 +DR CD3، CD3 + CD25، CD3 CD71 + در بیماران مبتلا به تالاسمی افزایش دارد که بیانگر تحریک مزمن سیستم ایمنی به علت تزریق مکرر خون است(۱۳). هم‌چنین این مطالعه کاهش چشمگیر در تکثیر سلول‌های T، اینترلوکین۲، اینترفرون گاما و کاهش تولید اینترلوکین۴ را در بیماران مبتلا به تالاسمی نشان داد(۳۱). ولی سالاسا و همکاران نشان دادند که سلول‌های تک‌هسته‌ای خون در بیماران مبتلا به تالاسمی نسبت به گروه کنترل مقدار بیشتری اینترفرون گاما تولید می‌کند(۳۷). لومباردی و همکاران نشان دادند که سطح سرمی اینترلوکین۲ و اینترلوکین۶ در بیماران مبتلا به تالاسمی در مطالعه آن‌ها غیرقابل سنجش یا نزدیک به مقادیر طبیعی بود ولی آگلی و همکاران افزایش اینترلوکین۶ را در بیماران خود مشاهده کردند(۳۸و۳۰). مقادیر TNF آلفا نیز در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور گاهی طبیعی و گاهی افزایش‌یافته گزارش شد(۳۰و۱۷).

لنفوسیت B: ساز و کار چنین تغییراتی در ایمنوگلوبولین‌ها با این فرضیه بیان می‌شود که اضافه‌بار آهن روی پوست منجر به تحریک تولید IgA به‌عنوان آنتی‌ژن جلدی مخاطی می‌شود و تماس مکرر با آنتی‌ژن‌ها به علت تزریق مکرر خون و عفونت‌ها منجر به تحریک تولید IgM، IgG و IgE می‌شود(۳۱و۱۲،۴). هم‌چنین همان‌طور که در مطالعه ما بیان شد کاهش IgM در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور که از دیابت نیز رنج می‌برند ممکن است منجر به اختلال عملکرد سیستم ایمنی ناشی از دیابت شود. (۳۹و۲۵) به‌نظر می‌رسد که مقادیر سرمی متغیر ایمنوگلوبولین‌ها در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور می‌تواند ناشی از گوناگونی مطالعات متنوع در جنبه‌هایی مانند گروه‌های سنی، نژاد، وضعیت اجتماعی اقتصادی، تغذیه، تفاوت در مراقبت‌های بهداشتی به‌کاررفته برای کنترل آنمی در بیماران، روش‌های مختلف اندازه‌گیری فریتین، غفلت از ابتلا همزمان به هپاتیت C و شکست در جداسازی موارد طحال برداری شده و غیر طحال‌برداری‌شده باشد. تزریقات مکرر منجر به تحریک مداوم آلوآنتی‌ژنیک و درنتیجه بر هم خوردن تعادل ایمنی بدن می‌شود. تزریقات مکرر با همولیز اتوایمیون و ایجاد تغییراتی در لنفوسیت B همراهی دارد. روی، تعدیل‌کننده سیستم ایمنی است و مقادیر پایین روی در تالاسمی با تغییراتی در زیرمجموعه‌های لنفوسیت‌ها و نقص تیمولین همراهی دارد. نقص تیمولین با تجویز مکمل روی تصحیح می‌شود(۳۴). افزایش میزان CD19 در گردش که بعد از طحال برداری مشاهده می‌شود ممکن است منجر به شناسایی بیشتر سلول‌های B در گردش خون بیماران شود.

نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها: در تالاسمی ماژور به علت خون‌سازی غیر مؤثر، افزایش فعالیت فاگوسیتی با احتمال زیادی قابلیت سیستم فاگوسیتی برای دفاع علیه میکروارگانیسم‌ها را کاهش می‌دهد(۴۱و۴۰). الگوی گیرنده‌های شناسایی کننده (The Pattern of Recognition Receptors: PRR) تشدید یافته و کموتاکسی نیز مختل است. با درنظرگرفتن نوتروفیل‌های چندهسته‌ای، عملکرد فاگوسیتی مختل که در بیماران با اضافه‌بار آهن مشاهده می‌شود از اثر مضر فریتین در ارتباط با آهن منشأ می‌گیرد. نوتروفیل‌های چندهسته‌ای (Polymorphonuclear Neutrophils: PMN) در تالاسمی ماژور در حضور مقادیر فریتین بالاتر از هزار نانوگرم بر میلی‌لیتر، آنیون سوپراکسید مضاعف تولید می‌کند و ثابت‌شده‌است که شلاتورتراپی شدید، بعضی از این نشانه‌ها را بهبود می‌بخشد (۳۳). در تالاسمی ماژور آنتی‌بادی‌های ضد فریتین منجر به تولید کمپلکس‌های ایمنی در گردش می‌شود(۳۲). تزریق مکرر خون با همولیز اتوایمیون و ایجاد تغییراتی در

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

عملکرد مونوسیت‌ها و ماکروفاژها همراه است (۲۷و۲۱،۱۱). هم‌چنین گزارش‌هایی وجود دارد که افزایش سطح پروتئین واکنش‌گر C (C-Reactive Protein: CRP) در گردش در بیماران مبتلا به تالاسمی طحال برداری شده و نه در بیماران طحال برداری نشده را نشان می‌دهد (۳۹). تولید زیاد اینترلوکین۶ و اینترلوکین۸ ممکن است به اختلالاتی در متابولیسم آهن بیانجامد و این امر احتمالاً به علت تحریک بیش‌ازحد ماکروفاژها است(۴۲).

نتیجه‌گیری: نتایج مختلفی از نقایص ایمنی در بیماران مبتلا به تالاسمی گزارش شده‌است. ساز و کار این اختلالات هنوز به‌روشنی معلوم نیست. نقص ایمنی در بیماران مبتلا به تالاسمی اجزای متعددی از سیستم ایمنی را دربرمی‌گیرد. اضافه‌بار آهن علت اصلی بر هم خوردن توازن سیستم ایمنی در تالاسمی است. به‌نظر می‌رسد که طحال برداری عملکرد ایمنی را در بیماران مبتلا به تالاسمی تغییر می‌دهد. دیده‌شده‌است که سایر عوامل مانند تماس مکرر با آنتی‌ژن‌های بیگانه و استفاده از شلاتورهایی مانند دفروکسامین بر سیستم ایمنی اثر می‌گذارند. عوارض عفونی، بخش مهمی از طیف علائم بالینی تالاسمی بتا را تشکیل می‌دهد. بااین‌وجود مطالعات بیشتری نیاز است تا اتیولوژی، پاتوژنز و اهمیت بالینی مکانیسم‌های ناشناخته و دخیل در این فرآیند را به‌روشنی توضیح دهد.

References

1.Edward J. Oncology and hematology: hemoglobinopathies.in: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL,Longo DL,Jameson JL. Harrison`s principles of internal medicine. 17th ed.New York: Mc Graw-Hill Professional. 2008:635-43.
2.Ghaffari J, Vahidshahi K, Kosaryan M, Parvinnejad N, Mahdavi M, Karami H. Nitroblue tetrazolium test in patients with beta-thalassemia major. Saudi Med J. 2008; 29:1601-5.
3.Kennedy MA. A brief review of the basics of immunology: the innate and adaptive response.Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2010;40(3):369-79.
4.Speer CP, Gahr M, Schuff- Werner P, Schröter W. Immunologic evaluation of children with homozygous beta-thalassemia treated with desferrioxamine. Acta Haematol. 1990;83:76–81.
5.Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, et al. Survival and causes of death in thalassemia major. Lancet 1989; 2(8653):27-30.
6.Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, Kanavakis E, Kattamis C. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:445–50.
7.Chern JP, Su S, Lin KH, Chang SH, Lu MY, Jou ST, et al. Survival, mortality, and complications in patients with beta-thalassemia major in northern Taiwan. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48(5):550–4.
8.Ghaffari J, Vahidshahi K, Kosaryan M, Soltantooyeh Z, Mohamadi M. Humeral immune system state in β thalassemia major. Med Glas Ljek Komore Zenicko-doboj kantona. 2011; 8(2): 192-6.
9.Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections in talassemia. Lancet Infect Dis. 2006;6:226–33.
10.Wanachiwanawin W. Infections in E-beta thalassemia. Pediatr Hematol Oncol. 2000;22(6):581–7.
11.Dwyer J, Wood C, McNamara J, Williams A, Andiman W, Rink L, et al. Abnormalities in the immune system of children with beta-thalassemia major. Clin Exp Immunol. 1987;68(3):621-9.
12.Sen L, Goicoa MA, Nualart PJ, Ballart IJ, Palacios F, Diez RA, et al. Immunologic studies in thalassemia major. Medicina (B Aires). 1989;49(2):131-4.(Spanish)
13.Ahluwalia J, Datta U, Marwaha RK, Sehgal S. Immune function in splenectomized thalassemic children. Indian J Pediatr. 2000;67(12):871-6.
14.Dua D, Choundury M, Prakash K. Altered T and B Limphocytes in multitransfused patients of thalassemia major. Indian pediatr. 1993; 30:893–6.
15.Umiel T, Friedman E, Luria D, Cohen IJ, Kaplinsky H, Netzer L, et al. Impaired

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

immune regulationin children and adolescent with hemophilia and thalassemia in Israel. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1984;6:371–8.
16.Pattanapanyasat K, Thepthai C, Lamchiagdhase P, Lerdwana S, Tachavanich K, thanomsuk P,et al. Lymphocyte subsets and specific T-cell immune response in thalassemia. Cytometry.2000:42:11-7.
17.Moshtaghi-Kashanian GR, Gholamhoseinian A, Hoseinimoghadam A, Rajabalian S. Splenectomy changes the pattern of cytokine production in beta-thalassemic patients. Cytokine. 2006;35:253-7.
18.Shfik M,Sherada H, Shaker Y, Afify M, Sobeh HA, Moustafa S. Serum levels of cytokines in poly-transfused patients with beta-thalassemia major: relationship to splenectomy. Journal of American Sciences. 2011;7(1):973-9.
19.Corry JM, Marshall WD,Guthrie LA. Deficient activity of the alternative pathway of complement in beta-thalassemia major. Am J Dis Child. 1981;135:529-31.
20.Kapadia A, De Sousa M, Markenson AL, Miller DR, Good RA, Gupta S. Lymphoid cell sets and serum immunoglobulins in patients with thalassemia intermedia relationship to serum iron and splenectomy. Brit J Haematol. 1980;45:405-16.
21.Quintiliani I,Mastromonaco A, Giuliani F, Buzzonetti A, Sisti P, Guglielmetti M, et al. Immune profile alterations in thalassemic patients. Boll Ist Sieroter Milan. 1983; 62(6):524-30.
22.Amin A, Jalali S, Amin R,Aale-Yasin S, Jamalian N, Karimi M. Evaluation of the serum levels of immunoglobulin and complement factors in β thalassemia major patients in southern Iran. IJI. 2005;2(4):220-5.
23.Kiani-Amin M, Daneshi MM, Ayazi P, Mohammadian SH, Rezaei N. Serum immunoglobulin levels in splenectomized and non-splenectomized patients with major beta- thalassemia. Iran J Pediatr. 2011;21(1):95-8.
24.Berkel AI,Barnett SL, Miller G, Jubeliler D, Bullard KW. IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections. J Okla State Med Assoc. 1989; 82:11-3.
25.Vergin C, Kutukculer N, Cetingul N, Nisli G, Caglayan S, Oztop S. Serum immuno-globulins, igG subclasses, isohemagglutinins and complement -3 levels in patients with thalassemia major. Indian J Pediatr. 1997; 64: 215-9.
26.Mandalenaki-Lambrou K, Vrachnou E, Calogeropoulou C, Ladis V. Kattamis C. Immunological profile after splenectomy in children with beta-thalassemia. Acta Hematol. 1987; 78(4):243-8.
27.Matzner Y, Goldfarb A, Abrahamov A, Drexler R, Friedberg A, Rachmilewitz EA. Impaired neutrophil chemotaxis in patients with thalassemia major. Br J Haematol 1993;85(1):153-8.
28.Seitanidis B, Kremastinos D, Angelapoulos B. Complement levels in beta-thalassemia major. Lancet. 1973;7: 778-9.
29.Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. Curr Drug Metab. 2002;3:175-87.
30.Lombardi G, Matera R, Minervini MM, Cascavilla N,D1Arcangelo P, Carotenuto M, et al. Serum levels of cytokines and soluble antigens in polytransfused patients with beta-thalassemia major:relationship to immune statue. Haematologica. 1994;79:406-12.
31.Gharagozloo M, Karimi M, Amirghofran Z. Double-faced cell-mediated immunity in β-thalassemia major: stimulated phenotype versus suppressed activity. Ann Hematol. 2009; 88: 21-7.
32.Walker EM,Walker SM. Effects of iron overload on the immune system. Ann Clin Lab Sci. 2000; 30: 354-465.
33.Cantinicaux B, Janssens A, Boelaert JR, Lejeune M, Vermylen C, Kerrels V, et al. Ferritin-assciated iron induces neutrophil dysfunction in hemosiderosis. J Lab Clin Med 1999;133:353-61.
34.Consolini R, Calleri A, Legitimo A, Massei F. immunological evaluation of patients with beta-thalassemia major. Acta Haematol. 2001;105:7-12.
35. Wolf HM, Eibl MM, Georgi E, Samstag A, Spatz M, Uranüs S, et al. Long-term decrease of CD4+CD45RA+ T cells and impaired primary immune response after post-traumatic splenectomy. Br J Haematol. 1999;107:55–68.
36. Hashimoto T, Mahour GH, Church JA, Lipsey AI. Plasma fibronectin levels after splenectomy and splenic autoimplantation in rats with and without dietary ascorbic acid supplementation. J Pediatr Surg. 1983; 18: 805–10.
37.Salsaa B, Zoumbos NC. A distinct pattern of cytokine production from blood mononuclear cells in multitransfused patients with beta-thalassemia. Clin Exp Immunol. 1997;107:589-92.
38.Aggeli C, Antoniades C, Cosma C, Chrysohoou C, Tousoulis D, Ladis V. Endothelial dysfunction and inflammatory

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

process in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major. Int J Cardiol. 2005; 105:80-4.
39. Farmakis D, Giakoumis A, Polymeropoulo E, Aessopos A. Pathogenetic aspects of immune deficiency associated with β thalassemia. Med Sci Monit. 2003;9: 19–22.
40. Wanachiwanawin W, Siripaniaphinyo U, Fucharoen S, Wasi P, Mawas F, Wiener E, et al. Activation of monocytes for the immune clearance of red cells in beta zero-thalassaemia/HbE. Br J Haematol. 1993; 85: 363–9.
41.Taylor SC, Shacks SJ, Qu Z, Wiley P. Type 2 cytokine serum levels in healthy sickle cell disease patients. J Natl Med associ. 1997; 89: 753-7.
42.Ozturk O, Yaylim I, Aydin M, Yilmaz H, Agachan B, Demiralp E, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 and interleukin-8 in beta-thalassemia major. Haematologia (Budap) 2001;31(3):237-44.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-10-12]