

## پاسخ ایمنولوژیک در لنفادنیت ناشی از تلقیح واکسن ب.ث.ژ

دکتر عبدالوهاب البرزی\*، دکتر عبدالله کریمی\*\*، دکتر علیرضا ناطقیان\*\*\*

### چکیده:

گرچه لنفادنیت ناشی از تزریق واکسن BCG (BCG adenitis, B.A) از شایعترین عوارض مربوط به تزریق این واکسن می باشد ولی پاسخ سیستم ایمنی در این بیماران دقیقاً مشخص نشده است. بمنظور تعیین پاسخ ایمنی در این بیماران، ۵۶ بیمار دچار B.A و ۴۶ نفر بعنوان گروه شاهد توسط تست جلدی با PPD (Purified Protein Derivative) مورد ارزیابی قرار گرفتند. سن بیماران از ۲ ماهگی تا ۲ سالگی بوده و همگی توسط سوش پاستور واکسن ب.ث.ژ بعد از تولد واکسینه شده بودند. تست جلدی در هر دو گروه با استفاده از ۰/۱ میلی لیتر از آنتی ژن استاندارد PPD و با روش مانتو مورد بررسی قرار گرفت. بین دو گروه از نظر اندازه سفتی (Induration) حاصله اختلاف معنی دار بود ( $P < 0.001$ ) (متوسط سفتی در تست جلدی در گروه بیماران و کنترل بترتیب ۱۹/۷ و ۸/۵ میلی متر اندازه گیری شد). شدت بالای پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری به احتمال قوی عامل بروز نکروز و تورم غده لنفی می باشد. عامل تفاوت دو گروه در پاسخدهی به واکسن را میتوان به مرگ برنامه ریزی شده سلولی (Apoptosis)، تعادل بین پاسخهای مربوط به Th-1 cells و Th-2 cells و همچنین سیتوکاین های تولید شده نسبت داد. لذا پیشنهاد می شود که در راستای این مطالعه و برای تکمیل آن سطح سیتوکاین ها و عمل Th-Cells در گروه بیماران و شاهد اندازه گیری شود تا اظهار نظر فوق مورد بررسی دقیق قرار گیرد.

**کلید واژه ها:** التهاب گره های لنفی / سیستم ایمنی / واکسن ب.ث.ژ - اثرات سوء

### مقدمه:

این عارضه ناخواسته آنها فقط در گروه خاصی از دریافت کنندگان این واکسن ناشناخته باقی مانده است. با این وجود بنظر می رسد که مهمترین عوامل زمینه ساز این عارضه، قدرت تهاجمی باسیل موجود در واکسن و پاسخ ایمنی میزبان دریافت کننده باشد. از آنجا که در کشور ما تنها سوش مصرفی سوش پاستور می باشد، اختلاف موجود در پاسخ میزبانها را باید در نوع پاسخ ایمنی آنها نسبت به واکسن بخصوص مکانیسم های کنترل ژنتیکی سیتوکینها و نیز آنالیز شاخص های سطحی سلولهای تکثیر یافته در غده مبتلا و مقایسه آن با گروه کنترل

واکنشهای موضعی ناشی از واکسن ب.ث.ژ در ۱-۲٪ موارد دیده می شود و از هر یک میلیون نفر گیرنده واکسن ۱-۲ نفر دچار واکنش پیشرونده مثل انتشار باسیل واکسن می شود. گذشته از زخم موضعی در محل تلقیح واکسن ب.ث.ژ، لنفادنیت موضعی ناشی از این واکسن شایعترین عارضه تلقیح آن به حساب می آید و غالباً حدود ۱۰ هفته تا ۱۰ ماه بعد از واکسیناسیون ایجاد می شود (۱). علیرغم پیشنهادات مختلفی که در مورد علت بروز این عارضه مطرح شده، هنوز علت اصلی بروز

\* استاد گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

\*\* دانشیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\*\* استادیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

جدول ۱: نتایج تست جلدی PPD در گروه بیماران و گروه شاهد

گروه	تعداد	حداکثر اندازه سفتی (میلی متر)	حداقل اندازه سفتی (میلی متر)	متوسط اندازه سفتی (میلی متر)	انحراف معیار (میلی متر)
بیماران	۵۶	۳۰	۸	۱۹/۷	۴/۵۷
شاهد	۴۶	۲۲	۰	۸/۵	۶/۱۴

### بحث:

واکنش های موضعی ناشی از واکسن ب. ث. ژ در ۱-۲٪ موارد دیده می شود و از هریک میلیون نفر دریافت کننده واکسن ۱-۲ نفر دچار واکنش پیشرونده مثل انتشار باسیل واکسن در بدن می شود که این عارضه خطرناک بیشتر اغلب در افراد دچار نقص ایمنی مشاهده می شود. شایعترین عارضه واکسن لنفادنیت موضعی می باشد که اغلب حدود ۱۰ هفته تا ۱۰ ماه بعد از واکسیناسیون ایجاد میشود شناخت پاسخ ایمنی سلولی در بیماران مبتلا به لنفادنیت ناشی از تلقیح ب.ث.ژ علاوه بر امکان تفسیر نتایج تست جلدی این بیماران، از لحاظ هدایت مطالعات آتی در جهت شناخت اجزاء ایمونولوژیک مربوطه و در نهایت شناخت کامل بیماریزائی این عارضه اهمیت بسزایی دارد. علیرغم پیشنهادهای متعدد در مورد علت بروز لنفادنیت ب.ث.ژ در بعضی از افراد، علت اصلی آن ناشناخته مانده است. بررسی دقیق پاسخ های ایمونولوژیک در افراد گیرنده برای یافتن علت بروز عوارض ناشی از آن کمک بسزائی می کند.

متعاقب تلقیح واکسن ب.ث.ژ علیرغم عمل فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها، باسیل های وارد شده به ماکروفاژ در مراحل ابتدایی همچنان به تکثیر خود ادامه می دهند و صرفاً پس از عرضه آنتی ژن به سلول های رده T از نوع CD4+، ماکروفاژها و مونوسیت ها فعال شده و قادر به کشتن باسیل ها میگردند. از طرف دیگر در پاسخ به عملکرد لنفوسیت های یادشده، تکثیر وسیع پلاسموسیت ها، لنفوسیت های دیگر و ایمونوبلاست ها در حوالی مراکز زایا (Germinal centers) غده لنفاوی صورت گرفته و زمانی که تعداد این سلولها به حد کافی رسید، لنفادنیت از نظر بالینی قابل شناخت خواهد بود (۲-۴).

مدت هاست که مشخص گردیده که با فعال شدن سلولهای رده Th-1 فاکتورهای فعال کننده

جستجو نمود. بهمین منظور این مطالعه با هدف تعیین پاسخ ایمنی در بیماران مبتلا به لنفادنیت ناشی از واکسن ب. ث. ژ انجام گرفت.

### روش کار:

بیماران گروه مطالعه شامل ۵۶ شیرخوار ارجاع شده به کلینیک فوق تخصصی عفونی کودکان شیراز بود که تشخیص لنفادنیت ناشی از BCG براساس معاینه دقیق و بررسی کامل شرح حال انجام شد. کلیه مواردی که در بیش از یک ناحیه آناتومیک لنفادنیت مشاهده گردید (درگیری دویا بیشتر از کانون های مجاور) از مطالعه حذف گردید. محدوده سنی بیماران از ۲ ماه تا ۲ سال بود. تعداد ۴۶ شیرخوار با محدوده سنی مشابه که برای بررسی از نظر سلامت مراجعه نموده بودند نیز بعنوان گروه شاهد مورد استفاده قرار گرفت و در تمام موارد پس از کسب رضایت شفاهی والدین، تست جلدی با استفاده از ۰/۱ میلی لیتر از PPD-S ۵ واحد بین المللی و با روش ماننتو در سطح Volar ساعد توسط یک تکنسین خبره انجام شد و پس از ۴۸ ساعت، اندازه سفتی محل تزریق با استفاده از روش ball-point pen توسط پزشک فوق تخصص عفونی کودکان اندازه گیری شد. آزمونهای t-test و Duncan برای تفسیر نتایج مورد استفاده قرار گرفت.

### نتایج:

گروه بیماران (گروه ۱) شامل ۵۶ شیرخوار مذکر و ۱۹ شیرخوار مونث بود و متوسط سن بیماران ۸ ماه (با انحراف معیار حدود ۴ ماه) بود. در گروه کنترل، ۴۶ شیرخوار مذکر و ۱۹ شیرخوار مونث در مطالعه وارد گردید و متوسط سنی (۹ ماه) و انحراف معیار (۴/۵ ماه) مربوطه نیز مشابه گروه بیماران بود.

مقایسه شیرخواران مذکر و مونث در گروه بیماران و کنترل، از نظر نقش جنسیت در ایجاد لنفادنیت با استفاده از آزمونهای آماری تایید نشد ( $t=0.01, df=52, P=0.99$ ) اما همانطور که در جدول ۱ مشخص شده است، اختلاف دو گروه از نظر اندازه اندوراسیون تست جلدی کاملاً معنی دار بود ( $t=10.24, df=81,44, P<0.001$ )، با این وجود تفاوت معناداری بین بیمارانی که بیش از یک غده لنفی درگیر داشتند، نسبت به کسانی که فقط یک غده لنفی آنها مبتلا بود (که البته فقط در ۵ مورد بیش از یک غده لنفی آنها با درگیری یک کانون آناتومیک وجود داشت) مشاهده نگردید.

ایمونولوژیک سطحی سلولهای تکثیر یافته در غده مبتلا و مقایسه آنها با وضعیت خون محیطی یا غده لنفی غیر مبتلا ممکن است راهگشای یافتن مکانیسم کنترل کننده ایمونولوژیک در این بیماران در مقایسه با افراد با پاسخ طبیعی باشد زیرا مطالعات جدید همچنان بر احتمال نقش داشتن ژنتیک (عمدتاً بر اساس حضور پلی مرفیسم ژنتیکی خاص و بندرت حتی بصورت وراثت نوع مندلی) در استعداد ابتلا به عوارض ب.ت.ژ و حتی خود بیماری سل تأکید می ورزند (۱۱).

#### منابع:

- Banani SA, Alborzi A. Needle aspiration for suppurative post-BCG adenitis. *Arch Dis Child* 1994;71:446-7.
- Kamali-Sarvestani E, Nateghian A, Gharesi-Fard B. Polymorphism of tumor necrosis factor-alpha promoter region in Iranian vaccines with BCG adenitis. *Iran J Med Sci* 2001;26:22-27.
- Hass D. Immunologic response in mycobacterial diseases, In: David W. Haaf Mandell & Bennet's principles and practices of infectious diseases. 5 th ed. Philadelphia : Churchill Livingstone , 2000; 2582-3.
- Dannenber Am Jr. Delayed type hypersensitivity and cell mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunol Today* 1991; 12:228-33
- Kindler V, Sappino A, Grau G. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granuloma during BCG infection. *Cell* 1989;56:731-740.
- Moreno C, Taverne J, Mehlert C. Lipoarabinomannan from mycobacterium tuberculosis induces the production of tumor necrosis factor from human & murine macrophages. *Clin Exp Immunol* 1999;76:240-245.
- Hirsch CS, Hussain R, Toossi Z. Gross-modulation by transforming growth factor-beta in human tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:3193-98.
- Vitkova E, Galliova J, Krepela K. Adverse reaction to BCG. *Cent Eur J Pub Public Health* 1995;3:138-41.
- Collins H, Kaufmann S. The many faces of host response to

ماکروفاژها(بخصوص گاما اینترفرون و TNF-alpha) منجر به ایجاد گرانولوم در غدد لنفاوی مبتلا میگرددند(۵). بنظر میرسد که آنتی ژن اصلی محرک تولید TNF-alpha جزئی از دیواره باسیل باشد(۶). در مقابل برخی از سایتوکاینها مانند Transforming growth factor-beta و اینترکولین ۱۰ که حاصل فعالیت رده Th-2 میباشند، منجر به تخفیف پاسخ التهابی و کاهش نکرور حاصله در غدد لنفاوی گرفتار می شوند (۷). بنابراین مکانیسم های مختلفی از جمله فعال شدن ماکروفاژها (حاوی غلظت بالایی از آنزیمهای لیتیک) و میزان زیاد آنتی ژن، حداقل در مورد برخی از سوشهای واکسن مانند Moscow strain بعنوان عامل مستعد کننده مطرح شده است، مثلاً در یک مطالعه در جمهوری چک، با کاهش غلظت باسیلهای سوش موسکو میزان بروز عوارض موضعی تا ۸ برابر کاهش یافت (۸). با این وجود چون تنها سوش مصرفی در کشور ما سوش پاستور می باشد چنین مسئله ای هنوز در مورد این سوش ثابت نشده و بروز این عارضه در گروه معدودی از دریافت کنندگان واکسن نیز نشان میدهد که علاوه بر بار آنتی ژنی باید همچنین بدنبال تفاوتهای فردی میزبانهای دریافت کننده واکسن نیز بود. در این رابطه تولید بیش از حد TNF-alpha (یا حساسیت بیش از حد به آن) در برخی مطالعات بعنوان زمینه ساز پاسخ التهابی تشدید یافته در گروه بیماران مطرح شده اما عواملی که منجر به بروز چنین اختلافی در نحوه پاسخدهی و تعادل تولید سایتوکاینهای وابسته به رده های Th-1 و Th-2 یا بروز مرگ زودرس سلولهای التهابی می گردند هنوز مشخص نشده اند(۹). اخیراً وضعیت ژنوتیپی بیماران مبتلا به لنفادنیت ناشی از تلقیح ب.ت.ژ در یک مطالعه مورد - شاهدی در ارتباط با هوموزیگوت یا هتروزیگوت بودن از نظر آلل های TNF-1 و TNF-2 با استفاده از متد PCR مورد بررسی قرار گرفت ولی تفاوت معناداری از نظر پلی مورفیسم در ناحیه promoter این ژن (در موقعیت -308) مشاهده نشد. با این وجود از آنجا که افراد با ژنوتیپ هوموزیگوت از نظر TNF-2 در این موقعیت ژنی، پاسخهای تشدید یافته ای از نظر تولید این سایتوکاین دارند(۱۰)، بررسی سایر مکانیسم های کنترلی ژنتیکی سایتوکین ها و همچنین آنالیز شاخصه های

- tuberculosis. Immunology 2001;103: 1-9.
10. Brown K. A common polymorphism in the TNF gene associated with high TNF level.Br J Hematol 1998; 101: 480-2.
11. Casanova J, Abdel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria : the human model. Ann Rev Immunol 2002; 20:581-5.