مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال بیست و نهم/شماره ۱۷۳/ ویژه نامه (بیماری های پوستی و سالک)۱۳۹۰
مقاله پژوهشی
تاریخ دریافت: ۹۰/۰۹/۰۵ تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۱/۰۱

بررسی وجود آنتی‌بادی دسموگلین ۱ در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی

دکتر فریبا جعفری[۱]، تالیتا دووریس[۲]، دکتر محمدعلی نیلفروش‌زاده[۳]، نوشین لطفی[۴]، دکتر هنری پاس[۵]

چکیده

مقدمه: پمفیگوس فولیاسه، یکی از بیماریهای پوستی اتوایمیون است که بوسیله حضور آنتی بادیهای *آنتی*میگردد. تصور میشود تشکیل این آنتی بادیها، از طریق وکتورهای بیماریهای انگلی مانند لیشمانیازیس که در مناطق آندمیک پمفیگوس فولیاسه شیوع فراوانتری دارند واسطه گری میشود. از آنجا که انواع غیر پاتولوژیک این آنتی بادی در بیماران مبتلا به اینگونه بیماریهای انگلی در مناطق آندمیک پمفیگوس فولیاسه یافت شده است، این نظریه می‌تواند توسط یافتن این آنتی بادی در بیماران مبتلابه بیماریهای انگلی در مناطق غیر آندمیک پمفیگوس فولیاسه تایید گردد. بنابر این مطالعهجهت ارزیابی وجود این آنتی بادی در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی در شهر اصفهانبه عنوان منطقه اندمیک لیشمانیوز پوستی و منطقه غیر آندمیک پمفیگوس فولیاسه طراحی گردید.

روش‌ها: :سرم خون بیماران مبتلا به لیشمانیوز پوستی که توسط علائم بالینی و اسمیر مستقیم تایید شده بود، جدا شده و وجود آنتی بادی توسط تکنیک تشخیصی الایزا مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: 56بیمار از ۵۸ بیمار مورد مطالعه ما از نظر وجود این آنتی بادی منفی بودند. یک بیمار از نظر وجود این آنتی بادی به میزان حدواسط و یک بیمار در حد مثبت ارزیابی شد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه، نظریه نقش ناقل بیماری انگلی لیشمانیوز پوستی را در تشکیل این آنتی بادی Anti-DSG1 را تایید نمی کند.احتمال دخالت سایر عوامل مانند حضور پشه‌های سیمولیوم نیگریمانوم را در تشکیل این آنتی بادیقابل طرح می‌باشد.

واژگان کلیدی: پمفیگوس، لیشمانیوز جلدی،آنتی بادی DSG1

مقدمه

پمفیگوس فولیاسه (Pemphigus foliaceus)، یک بیماری پوستی خودایمنی است که با حضور آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن دسموگلین ۱ (DSG1) شناخته می‌شود. آنتی‌ژن DSG1، یک ملکول چسبندگی سلولی اپی‌درمال است و تخریب آن توسط آنتی‌بادی‌ها باعث گسسته شدن کمربند سلولی از طریق افزایش فضای بین سلولی کراتینوسیت‌ها (Spongiosis) و سست شدن آن‌ها (Acantholysis) می‌گردد و در نهایت منجر به تشکیل تاول و ایجاد علایم کلینیکی بیماری می‌گردد (۱).

قسمت خارج سلولی ملکول DSG1 دارای پنج بخش (Domain) Ec-1 تا Ec-5 است. در بیماران مبتلا به شکل آندمیک پمفیگوس فولیاسه که FogoSelvagem نامیده می‌شود، اتوآنتی‌بادی بر علیه بخش‌های Ec1 و Ec2 از ملکول DSG1 تولید می‌شود. این آنتی‌بادی‌های تولید شده پاتوژنیک هستند و در ایجاد علایم بیماری فوق دخیل می‌باشند. این آنتی‌بادی‌ها همچنین در افراد سالم و بیمارانی که در فاز

[۱] دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران
[۲] دانشجوی پزشکی، دانشگاه گرونینگن، گرونینگن، هلند
[۳] دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران و مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران
[۴] کارشناس ارشد ایمونولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران
[۵] دانشیار، گروه پوست، دانشگاه گرونینگن، گرونینگن، هلند
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر محمد علی نیلفروش زاده
Email: sdlrc@mui.ac.ir

Pre-clinical پمفیگوس فولیاسه هستند و در مناطق آندمیک آن زندگی می‌کنند یافت می‌شوند (۳-۲). در این افراد ملکول هدف آنتی‌بادی، Ec5 است و پاتوژنیک نمی‌باشد. بر اساس فرضیه‌ای که Li و همکاران مطرح کردند، آنتی‌ژن‌های محیطی خاصی که توالی مشابهی با بخش Ec5 از ملکول DSG1 دارند می‌توانند باعث به راه انداختن پاسخ ایمنی اولیه و تشکیل آنتی‌بادی بر علیه این بخش غیر بیماری‌زای DSG1 شوند (۳).

سپس پدیده‌ی انتشار اپی‌توپ (Epitope spreading) با گذشت زمان باعث فعالیت بیش از حد لنفوسیت‌های T و B و تشکیل آنتی‌بادی علیه بخش‌های Ec1 و Ec2 از ملکول DSG1 می‌شود و در نهایت بیماری پمفیگوس فولیاسه ایجاد می‌شود (۵-۴). از آن جا که در مناطق آندمیک پمفیگوس فولیاسه، چندین بیماری انگلی منتقله از طریق نیش حشرات هماتوفاگوس شیوع بالاتری داشت، این تصور به وجود آمد که حضور این حشرات می‌تواند به عنوان یک عامل خطر باعث آغاز پاسخ ایمنی و تولید آنتی‌بادی بر علیه بخشEc5 شود (۶). همچنین نتایج مطالعات حاکی از آن بود که شیوع بیماری پمفیگوس، در ماه‌های بارانی سال به حداکثر و در طول تابستان گرم به حداقل میزان خود می‌رسد که علت آن را افزایش تولید مثل حشرات و متعاقب آن افزایش موارد جدید پمفیگوس ذکر کرده‌اند و نیش پشه‌های سیاه به خصوص سیمولیوم نیگریمانوم (Simuliumnigrimanum)، نیز به عنوان یک فاکتور احتمالی در ایجاد بیماری پمفیگوس فولیاسه آندمیک مطرح شده است (۸-۷).

این نظریات، زمانی قوت بیشتری به خود گرفت که Diaz و همکاران در مناطقی از برزیل، که برای پمفیگوس فولیاسه آندمیک بود، وجودآنتی‌بادی بر علیه Ec5 ملکول DSG1 را در بیماران مبتلا به بیماری‌های انگلی انکوسریازیس، لیشمانیاز و بیماری شاگاس گزارش کردند (۹). همچنین این آنتی‌بادی‌ها، در بیماران مبتلا به لیشمانیوز احشایی و هیداتوزیس یک منطقه‌ی آندمیک پمفیگوس در تونس نیز مشاهده گشت (۱۰). به علت آن که هیچ کدام از آنتی‌ژن‌های تریپانوزوما و لیشمانیا در سرم افراد مبتلا به بیماری پمفیگوس فولیاسه یافت نشد، این فرضیه مطرح شد که یکی از اجزای حشره‌ی ناقل (و نه انگل) مانند آنتی‌ژن‌های بزاق حشره می‌تواند در هنگام نیش زدن به بیمار تلقیح شود و باعث تحریک سیستم ایمنی و تولید آنتی‌بادی گردد و از آن جا که نتایج پژوهش‌های قبلی حاکی از آن بود که بزاق حشره‌ی ناقل بیماری لیشمانیوز (پشه لوتزومیا لانگیپالپس Lutzomyialongipalpis) می‌تواند باعث تشکیل آنتی‌بادی از دسته‌ی IgG گردد، این نظریه اساس محکم‌تری به خود گرفت (۱۱). بنابراین احتمال دارد شیوع لیشمانیوز و سایر بیماری‌های انگلی گفته شده، در برخی جوامع دارای گرایش ژنتیکی خاص، از طریق پدیده‌ی انتشار اپی‌توپ منجر به بروز بیماری پمفیگوس به صورت اندمیک گردد (۱۴-۱۲) و آلل‌های HLA در این جریان نقش مهمی را ایفا کنند.

بیماری پمفیگوس فولیاسه، به طور قوی در ارتباط با آلل‌های خاصی از HLA-DRB1 همانند ۱۴۰۶*، ۱۴۰۲*، ۰۴۰۴* و ۰۱۰۲* است، در حالی که اغلب این آلل‌ها در افراد سالم که دارای آنتی‌بادی بر علیه بخش Ec5 از مولکول DSG1 هستند یافت نمی‌شود (۱۶-۱۵). جهت تأیید این تئوری، در صورتی که ناقلین بیماری‌های انگلی فوق مسبب تولید آنتی‌بادی

www.mui.ac.ir

Anti-DSG1 باشند ولی بروز بیماری پمفیگوس، وابسته به گرایش و استعداد ژنتیکی در افراد و یا جمعیت‌هایی خاص نسبت به پدیده‌ی انتشار اپی‌توپ باشد، انتظار می‌رود در مناطق غیر آندمیک پمفیگوس فولیاسه نیز، این آنتی‌بادی بر علیه بخش Ec5 ملکول DSG1 در بیماران مبتلا به بیماری‌های انگلی منتقله از طریق نیش حشرات مانند (لیشمانیوز) یافت شود. در همین راستا، مطالعه‌ی حاضر جهت پی بردن به وجود آنتی‌بادی Anti-DSG1 بر علیه Ec5 ملکول DSG1 در سرم بیماران مبتلا لیشمانیوز جلدی طراحی و انجام شد.

روش‌ها

۵۸ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی وارد مطالعه شدند. تمامی نمونه‌های مورد استفاده در این پژوهش، در فاصله‌ی ماه‌های آبان تا اسفند سال ۱۳۸۹ در شهر اصفهان، که برای لیشمانیوز جلدی آندمیک ولی برای بیماری پمفیگوس غیر آندمیک است جمع‌آوری شدند. محل انجام پژوهش، مرکز تحقیقات پوست و سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بود و تشخیص لیشمانیوز جلدی از طریق علایم کلینیکی و به دنبال آن، تهیه‌ی اسمیر مستقیم و رنگ‌آمیزی گیمسا از ضایعات جلدی تأیید شد. پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی، اطلاعات دموگرافیک هر بیمار از قبیل سن، جنس و سایر معیارهای ورود به مطالعه بر اساس پرسشنامه ضبط و ثبت گردید. سپس ۵ سی‌سی از خون وریدی بیماران گرفته شد، سرم آن توسط سانتریفوژ جدا گشت و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰– درجه‌ی سانتی‌گراد نگه‌داری شدند.

بعد از جمع‌آوری کلیه‌ی نمونه‌ها، تکنیک تشخیصی ELISA جهت ردیابی آنتی‌بادی Anti-DSG1 با استفاده از کیت اندازه‌گیری آن (Mesacup، شرکت Nagoya ژاپن) انجام شد و شدت جذب هر چاهک توسط دو طول موج ۴۵۰ و ۶۳۰ نانومتر قرائت گشه و مقدار ایندکس ELISA طبق دستورالعمل کیت و با توجه به فرمول زیر محاسبه گشت.

$$\text{ایندکس ELISA} = \frac{\text{شدت جذب نمونه‌ی بیمار} - \text{شدت جذب شاهد منفی}}{\text{اختلاف شدت جذب شاهد منفی و شاهد مثبت}} \times ۱۰۰$$

بر اساس دستورالعمل کیت، مقادیر اندکس بالاتر از ۲۰ به عنوان مقادیر مثبت و دال بر وجود آنتی‌بادی، مقادیر بین ۲۰–۱۴، به صورت حد واسط (Intermediate) و مقادیر کمتر از ۱۴ به عنوان مقادیر منفی در نظر گرفته شد. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL)، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و توزیع نرمال داده‌ها توسط تست Kolmogorov-Smirnov انجام شد. رابطه‌ی بین سن، طول مدت بیماری و تعداد ضایعات بیماران با مقدار اندکس ELISA، توسط آزمون Spearman محاسبه گردید. همچنین ارتباط بین سن و درمان‌های قبلی با مقدار اندکس ELISA به وسیله‌ی آزمون Mann-whitney اندازه‌گیری گشت. از آزمون One way ANOVA جهت ارتباط بین محل ضایعات و مقدار ایندکس ELISA استفاده شد و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک ۵۸ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی که وارد مطالعه شدند در جدول ۱ نشان داده شده است. طیف سنی بیماران بین ۱۳ تا ۵۹ سال و طول دوره‌ی بیماری آن‌ها بین ۳ هفته تا ۹۶ ماه بود. حداکثر تعداد ضایعات در یک بیمار ۱۳ عدد بود. ۲۴ بیمار (۳۹ درصد) سابقه‌ی درمان‌های قبلی را داشتند

که ۱۹ بیمار تزریق داخل ضایعه و یا تزریق داخل عضلانی گلوکانتیم و ۵ بیمار از پماد آنتی‌بیوتیک موضعی استفاده کرده بودند.

جدول ۱. توزیع فراوانی متغیرها در گروه بیماران

متغیر	شاخص
سن(سال)*	۲۹ ± ۱۱
جنس (مرد/زن) **	۵۳/۵ (۸۷/۱۳)
طول مدت بیماری (ماه) *	۶/۶ ± ۱۳
تعداد ضایعات*	۲/۷ ± ۲/۵
محل ضایعات (تعداد بیماران) **	
بازو	۲۳ (۳۸)
پا	۹ (۱۵)
صورت	۹ (۱۵)
تنه	۰ (۰)
وجود درمان قبلی**	۲۴ (۳۹)

*: میانگین±انحراف معیار

**: تعداد (درصد)

۵۶ مورد از ۵۸ بیمار مورد مطالعه که مبتلا به لیشمانیوز جلدی بودند از نظر وجود آنتی‌بادی Anti-DSG1 با استفاده از تکنیک ELISA به صورت منفی ارزیابی شدند (۸/۸۹–۱/۲۸).

یک بیمار با اندکس ۱۵/۴۰ در گروه حد واسط و یک بیمار نیز با اندکس ۶۷/۲۴ از لحاظ داشتن این آنتی‌بادی در گروه مثبت این اندازه گیری قرار گرفت. ارتباط بین اندکس ELISA با متغیرهای سن، جنس، طول درمان، تعداد ضایعات و درمان‌های قبلی معنی‌دار نبود (جدول ۲).

جدول ۲. سطح معنی‌داری متغیرهای متفاوت در ارتباط با مقدار اندکس ELISA

متغیر	مقدار P
سن	۰/۶۵
جنس	۰/۶۵
طول مدت بیماری	۰/۲۶
تعداد ضایعات	۰/۵۴
محل ضایعات	۰/۶۸
درمان‌های قبلی	۰/۱۵

بحث

نتایج مطالعه‌ی ما حاکی از آن بود که ابتلای به لیشمانیوز جلدی، باعث تشکیل آنتی‌بادی Anti-DSG1 نمی‌شود و با یافته‌های مطالعه‌ی Diaz و همکاران مغایرت داشت (۹). در فرضیه‌ی Diaz و همکاران نیش حشراتی که ناقل بیماری‌های انگلی هستند مانند پشه‌ی خاکی در بیماری لیشمانیوز جلدی، باعث تشکیل آنتی‌بادی بر علیه بخش Ec5 از ملکول DSG1 می‌گردد و به علت پدیده‌ی انتشار اپی‌توپ این آنتی‌بادی متوجه بخش‌های Ec1 و Ec2 می‌گردد و می‌تواند منجر به ایجاد و بروز بیماری پمفیگوس فولیاسه شود. این گرایش ژنتیکی به مکانیسم انتشار اپی‌توپ در افراد و جمعیت‌های خاص، توضیحی برای وجود پمفیگوس فولیاسه‌ی آندمیک در مناطق آندمیک بیماری‌های انگلی است که در مقدمه به آن اشاره شد. تصور می‌شود که این گرایش ژنتیکی، در ارتباط با وجود آلل‌های HLA–DRB1 با نام‌های DRB1*0404، 1402*، 1406* و یا 0102*باشد. فراوانی این آلل‌ها در بین جمعیت‌های مختلف مورد مطالعه قرار گرفته است. در ایران، فراوانی آن در حدود ۱۰ درصد برای DRB104*، ۴/۶ درصد برای DRB104* (شامل 1402* و 1406*) و ۵/۵ درصد برای DRB1*01 بود (۱۷). در برزیل، فراوانی این آلل‌ها ۱۲ درصد برای DRB1*04، ۴/۱ درصد برای DRB1*14 و ۹/۸ درصد برای DRB1*01 بود (۱۸).با وجود آن که فراوانی زیرآلل‌ها هنوز به صورت کامل

www.mui.ac.ir

شناخته نشده است ولی وفور این آلل‌ها تنوع و تفاوت چندانی ندارد. به نظر می‌رسد گرایش ژنتیکی به انتشار اپی‌توپ از طریق تفاوت آلل‌های HLA به عنوان دلیلی برای توزیع ژئوگرافیک بیماری پمفیگوس فولیاسه‌ی آندمیک غیر قابل توجیه است. این مسأله، چالش نتایج مطالعه‌ی ما با نتایج مطالعه‌ی Diaz و همکاران را تقویت می‌کند.

هدف از پژوهش حاضر، جستجوی آنتی‌بادی Anti-DSG1 در سرم بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی بود. آنتی‌بادی بر علیه بخش مورد نظر از ملکول DSG1 در سرم بیماران مبتلا به لیشمانیوز یافت نشد و در هر حال ارتباط بین این دو بیماری کماکان سؤال برانگیز است. همان طور که در مطالعات قبلی نشان داده شده است، آنتی‌بادی Anti-DSG1 بر علیه بخش‌های Ec1 و EC2 پاتوژنیک است و منجر به بروز علایم کلینیکی بیماری پمفیگوس می‌شود. بر علیه بخش‌های Ec3 و Ec4 نیز تاکنون وجود آنتی‌بادی گزارش نشده است. از آن جا که آنتی‌بادی‌های Anti-DSG1، قسمت خارج سلولی ملکول DSG1 را هدف قرار می‌دهند (۲۰-۱۹)، می‌توان در نظر گرفت که همه‌ی آنتی‌بادی‌های یافت شده در این مطالعه، بر علیه بخش Ec5 بوده‌اند.

همچنین می‌توان جهت توضیح تفاوت در شیوع آنتی‌بادی‌های Anti-DSG1 به وجود تفاوت در بین ناقل‌های انگلی اشاره کرد. لیشمانیوز دنیای قدیم به وسیله‌ی پشه‌های خاکی جنس فلبوتوموس (Phlebotomus)، و لیشمانیوز دنیای جدید، توسط پشه‌های جنس لوتزومیا (Lutzomyia) منتقل می‌شود و بنابراین احتمال دارد این مساله بتواند توضیحی برای تفاوت در وجود این آنتی‌بادی بین مطالعه‌ی ما و مطالعه‌ای که در برزیل صورت گرفت، باشد. لیشمانیوزی که در تونس و ایران وجود دارد از طریق پشه‌های خاکی جنس فلبوتوموس منتقل می‌شود ولی در ایران این انتقال به وسیله‌ی گونه‌ی پاپاتاسی (Paptasi) و سرژنتی (Sergenti) و در تونس توسط گونه‌های پرنیسیوس (Perniciosus) و لانگرونی (Langeroni) انجام می‌شود. این مسأله نیز می‌تواند یک دلیل احتمالی برای تفاوت بین مطالعه‌ی ما و پژوهش قبلی باشد (۲۱). در هر حال از آن جا که آنتی‌بادی‌های Anti-DSG1 در بیماران مبتلا به سایر بیماری‌های انگلی مانند انکوسریاز و شاگاس که از طریق حشرات ناقل متفاوتی منتقل می‌شوند، نیز یافت شده‌اند (سیمولیوم Simulium، تریاتوما Triatoma، رودنیوس Rhodnius و انسترانژیلوس Oanstrongylus)، به نظر می‌آید تفاوت در گونه‌ها نمی‌تواند دلیل کافی بر وجود تفاوت در فراوانی این آنتی‌بادی باشد. به نظر می‌رسد این حقیقت که کشورهای تونس و ایران دارای انواع مختلفی از لیشمانیوز (لیشمانیوز احشایی ایجاد شده به وسیله‌ی لیشمانیا اینفانتوم و لیشمانیوز جلدی ایجاد شده توسط لیشمانیا ماژور و تروپیکا) هستند، اهمیت چندانی ندارد، زیرا همان طور که در مقدمه گفته شد، تصور شده است نه خود انگل بلکه اجزایی از حشره‌ی ناقل مانند بزاق آن می‌تواند باعث تشکیل آنتی‌بادی در اثر پدیده‌ی تقلید ملکولی باشد. در نهایت این طور نتیجه‌گیری می‌شود که نه تنها حشره‌ی ناقل لیشمانیوز بلکه عوامل دیگری نیز در تحریک تشکیل این آنتی‌بادی در بیماری پمفیگوس دخیل می‌باشند. این فاکتور ممکن است یک فاکتور مشترک بین بیماری‌های انگلی مختلف مرتبط با بیماری پمفیگوس باشد (۹).

این فاکتور مشترک می‌تواند توضیحی جهت شیوع بالای آنتی‌بادی‌های Anti-DSG1 در بیماران مبتلا به

بیماری شاگاس، لیشمانیوز و انکوسریاز در مقایسه با افراد سالم در همان منطقه باشد. برای مثال در منطقه‌ی Sao polo، ۲۱ درصد افراد سالم از لحاظ این آنتی‌بادی مثبت ارزیابی شدند (۲)، در حالی که ۷۳ درصد از بیماران مبتلا به لیشمانیوز در همان منطقه، دارای این آنتی‌بادی بودند (۹). یکی از این عوامل ممکن است حضور پشه‌های سیاه سیمولیوم نیگریمانوم باشد که این پشه‌ها نیزمرتبط با بیماری پمفیگوس فولیاسه‌ی آندمیک شناخته شده‌اند (۸). همچنین به علت هم‌پوشانی سیستم‌های اکولوژیک پمفیگوس فولیاسه و بیماری شاگاس، لیشمانیوز و انکوسریاز (۲۲)، بیماران مبتلا به لیشمانیوز ممکن است دارای ریسک بالاتری جهت مواجهه با پشه‌های سیاه سیمولیوم نیگریمانوم در مناطق آندمیک و به دنبال آن، شانس بالاتری برای تشکیل این آنتی‌بادی باشند. علاوه بر آن، ناقل‌های بیماری‌های انگلی ممکن است نتوانند تنها از طریق یکی از اجزای خود مانند بزاق، باعث تشکیل این آنتی‌بادی گردند، بلکه این مسأله می‌تواند از طریق یک عامل خارجی که به وسیله‌ی حشره منتقل می‌شود ولی در آن منطقه شیوع فراوانی ندارد، ایجاد شود. مطالعه‌ی حاضر، اولین مطالعه‌ای است که نتایج آن در مورد وجود آنتی‌بادی Anti-DSG1 در بیماری لیشمانیوز با پژوهش‌های قبلی متفاوت بود. از این رو پیشنهاد می‌شود که جستجوی این آنتی بادی در سایر عفونت‌های انگلی که در مناطق مختلف دیگر آندمیک هستند و از طریق حشرات منتقل می‌شوند، بررسی گردد تا نقش حشرات ناقل در تشکیل این آنتی‌بادی و شانس ایجاد بیماری پمفیگوس در این بیماران روشن‌تر گردد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش به صورت طرح مشترک به شماره‌ی ۲۹۰۱۹۶ با دانشگاه گرونینگن هلند و مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و حمایت مالی آن مرکز اجرا گردید. نویسندگان بدینوسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را از آقای دکتر سید محسن حسینی و سرکار خانم میریان به خاطر همکاری در طراحی و اجرای مطالعه اعلام می‌دارند.

References

1. Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. N Engl J Med 2006; 355(17): 1800-10.
2. Warren SJ, Lin MS, Giudice GJ, Hoffmann RG, Hans-Filho G, Aoki V, et al. The Prevalence of Antibodies against Desmoglein 1 in Endemic Pemphigus Foliaceus in Brazil. N Engl J Med 2000; 343: 23-30.
3. Li N, Aoki V, Hans-Filho G, Rivitti EA, Diaz LA. The role of intramolecular epitope spreading in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). J Exp Med 2003; 197(11): 1501-10.
4. Vanderlugt CJ, Miller SD. Epitope spreading. Curr Opin Immunol 1996; 8(6): 831-6.
5. Mamula MJ. Epitope spreading: the role of self peptides and autoantigen processing by B lymphocytes. Immunol Rev 1998; 164: 231-9.
6. Aoki V, Millikan RC, Rivitti EA, Hans-Filho G, Eaton DP, Warren SJ, et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). J Investig Dermatol Symp Proc 2004; 9(1): 34-40.
7. Culton DA, Qian Y, Li N, Rubenstein D, Aoki V, Filhio GH, et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) phenotype: a paradigm of human autoimmunity. J Autoimmun 2008; 31(4): 311-24.
8. Ribeiro JM, Valenzuela JG, Pham VM, Kleeman L, Barbian KD, Favreau AJ, et al. An insight into the sialotranscriptome of Simulium nigrimanum, a black fly associated with fogo selvagem in South America. Am J Trop Med Hyg 2010; 82(6): 1060-75.
9. Diaz LA, Arteaga LA, Hilario-Vargas J, Valenzuela JG, Li N, Warren S, et al. Anti-

www.mui.ac.ir

desmoglein-1 antibodies in onchocerciasis, leishmaniasis and Chagas disease suggest a possible etiological link to Fogo selvagem. J Invest Dermatol 2004; 123(6): 1045-51.
10. Kallel SM, Zitouni M, Tombari W, Ben AM, Abida O, Laadhar L, et al. Anti-desmoglein-1 antibodies are prevalent in Tunisian patients with hydatidosis and leishmaniasis. Br J Dermatol 2007; 156(3): 591-3.
11. Barral A, Honda E, Caldas A, Costa J, Vinhas V, Rowton ED, et al. Human immune response to sand fly salivary gland antigens: a useful epidemiological marker? Am J Trop Med Hyg 2000; 62(6): 740-5.
12. McCluskey J, Farris AD, Keech CL, Purcell AW, Rischmueller M, Kinoshita G, et al. Determinant spreading: lessons from animal models and human disease. Immunol Rev 1998; 164: 209-29.
13. Paisansinsup T, Deshmukh US, Chowdhary VR, Luthra HS, Fu SM, David CS. HLA class II influences the immune response and antibody diversification to Ro60/Sjogren's syndrome-A: heightened antibody responses and epitope spreading in mice expressing HLA-DR molecules. J Immunol 2002; 168(11): 5876-84.
14. James JA, Harley JB. A model of peptide-induced lupus autoimmune B cell epitope spreading is strain specific and is not H-2 restricted in mice. J Immunol 1998; 160(1): 502-8.
15. Moraes ME, Fernandez-Vina M, Lazaro A, Diaz LA, Filho GH, Friedman H, et al. An epitope in the third hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations. Tissue Antigens 1997; 49(1): 35-40.
16. Moraes JR, Moraes ME, Fernandez-Vina M, Diaz LA, Friedman H, Campbell IT, et al. HLA antigens and risk for development of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in endemic areas of Brazil. Immunogenetics 1991; 33(5-6): 388-91.
17. Yari F, Sobhani M, Sabaghi F, Zaman-Vaziri M, Bagheri N, Talebian A. Frequencies of HLA-DRB1 in Iranian normal population and in patients with acute lymphoblastic leukemia. Arch Med Res 2008; 39(2): 205-8.
18. Ruiz TM, da Costa SM, Ribas F, Luz PR, Lima SS, da Graca BM. Human leukocyte antigen allelic groups and haplotypes in a brazilian sample of volunteer donors for bone marrow transplant in Curitiba, Parana, Brazil. Transplant Proc 2005; 37(5): 2293-6.
19. Emery DJ, Diaz LA, Fairley JA, Lopez A, Taylor AF, Giudice GJ. Pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris autoantibodies react with the extracellular domain of desmoglein-1. J Invest Dermatol 1995; 104(3): 323-8.
20. Amagai M, Hashimoto T, Green KJ, Shimizu N, Nishikawa T. Antigen-specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus. J Invest Dermatol 1995; 104(6): 895-901.
21. Sacks DL. Leishmania-sand fly interactions controlling species-specific vector competence. Cell Microbiol 2001; 3(4): 189-96.
22. Culton DA, Qian Y, Li N, Rubenstein D, Aoki V, Filhio GH, et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) phenotype: a paradigm of human autoimmunity. J Autoimmun 2008; 31(4): 311-24.

Journal of Isfahan Medical School Original Article

Vol 29, No 173, Special Issue (Skin Diseases and Leishmaniasis) 2012 Received: 26.11.2011 Accepted: 21.01.2011

Evaluation of Anti-desmoglein 1 Antibody in Cutaneous Leishmaniasis Patients

Fariba Jaffary MD, PhD[1], Talitha de vries[2], Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD[3], Noushin Lotfi MSc[4], Henri Pas PhD[5]

Abstract

Background: Pemphigus foliaceus (PF) is a cutaneous autoimmune bullous disease characterized by the presence of anti-desmoglein 1 (DSG1) antibodies. As non-pathogenic variants of these antibodies were found in patients with parasitic diseases, including leishmaniasis, the trigger for the formation of these antibodies is thought to consist of the vector insects of parasitic diseasesfound in endemic regions of PF. This hypothesis has been confirmed by the finding of the non-pathogenic antibodies in patients with one of these parasitic diseases in non-endemic regions for pemphigus foliaceus. The aim of this study was the evaluation of anti-DSG1 antibody in patients suffering fromzoonotic cutaneous leishmaniasis in Isfahan city of Iran.

Methods: Blood sera of 58 patients with zoonotic cutaneous leishmaniasis, confirmed by clinical signs and direct blood smear, were collected and enzyme-linked immunosorbent assay for anti-DSG1 antibodies was performed on these samples.

Findings: 56 out of 58 serum samples of patients with cutaneous leishmaniasis were negative for anti-DSG1 antibodies, with one sample having an indeterminate value and one sample being positive.

Conclusion: Our results reject our initial hypothesis regarding the role of leishmaniasis in triggering the formation of anti-DSG1 antibodies. Several alternate explanations are possible, including the role of the black fly Simulium nigrimanum.

Keywords: Desmoglein 1, Pemphigus foliaceus, Cutaneousleishmaniasis

[1] Associate Professor, Skin Disease and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
[2] Student of Medicine, University Hospital Groningen, Groningen, Netherlands
[3] Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran And , Skin Disease and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran, Iran
[4] Department of Clinical Immunology, Skin Disease and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan Iran
[5] Associate Professor, Department of Dermatology, University Hospital Groningen, Groningen, Netherlands
Corresponding Author: Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD, Email: sdlrc@mui.ac.ir