

بررسی مروری و جامع رابطه بین ویروس آنفلوانزا و سندرم گیلن-باره

آرزو آردفروش^{۱*}، زهرا افتخاری افشار^۲، مریم طیب علی^۳

۱- دانشجوی دکترای میکروبیولوژی، دانشکده ی علوم فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی تهران. (نویسنده مسئول)

Arezoo.ardforoosh@gmail.com

۲- افشار، دانشجوی دکترای میکروبیولوژی، دانشکده ی علوم فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی تهران.

zahraEftekhari@gmail .com

۳- پزشک عمومی، دانشکده ی پزشکی طبیلیس، گرجستان.

Maryam.tayebali2019@gmail.com

چکیده:

یک اختلال خودایمنی نادر سیستم عصبی محیطی است که می تواند توسط عفونت های ویروسی (GBS) سندرم گیلن-باره را از منظر GBS مانند آنفلوانزا یا به ندرت واکسن های آنفلوانزا تحریک شود. این بررسی جامع رابطه بین ویروس آنفلوانزا و ، با افزایش H1N1 2009 اپیدمیولوژیک، مکانیسمی و بالینی کاوش می کند. عفونت طبیعی آنفلوانزا، به ویژه در پاندمی ها مانند (تا ۱۸.۶ برابر) همراه است، در حالی که واکسن های آنفلوانزا ریسک بسیار کمتری (۱-۲ مورد در هر GBS قابل توجه خطر میلیون دوز) دارند. مکانیسم های کلیدی شامل تقلید مولکولی بین آنتی ژن های ویروسی و گانگلیوزیدهای عصبی، همراه با فعال سازی ایمنی سیستمیک است. شواهد نشان می دهد که فواید واکسیناسیون، به دلیل کاهش عفونت های آنفلوانزا، بر ریسک های اندک آن غلبه دارد. این مطالعه بر نیاز به نظارت مداوم و تحقیقات بیشتر در مورد مکانیسم های مولکولی و عوامل بهبود یابد GBS ژنتیکی تأکید می کند تا ایمنی واکسن ها و مدیریت

واژگان کلیدی: سندرم گیلن-باره، ویروس آنفلوانزا، واکسیناسیون، تقلید مولکولی، خودایمنی

۱- مقدمه

سندرم گیلن-باره (GBS) یک اختلال ایمنی محور حاد سیستم عصبی محیطی است که با شروع سریع ضعف عضلانی، اختلالات حسی و در موارد شدید، نارسایی تنفسی یا فلج همراه است. این سندرم شایع ترین علت فلج حاد شل در جهان است و شیوع آن ۰.۸ تا ۱.۹ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر در سال تخمین زده می شود. سندروم گیلن-باره اغلب توسط عفونت های پیشین، به ویژه عفونت های تنفسی یا گوارشی، در حدود دو سوم موارد تحریک می شود. در میان عوامل ویروسی، ویروس آنفلوانزا هم از طریق عفونت طبیعی و هم، به میزان کمتر، واکسیناسیون با آن مرتبط است (Reuber et al., 2005). این بررسی به کاوش جنبه های اپیدمیولوژیک، مکانیسمی و بالینی ارتباط بین قرارگیری در معرض ویروس آنفلوانزا و GBS می پردازد و بر

اساس شواهد تاریخی و معاصر، دیدگاهی متعادل در مورد ریسک‌ها و فواید ارائه می‌دهد (Dieleman *et al.*, 2011).

ویروس آنفلوانزا، عضوی از خانواده Orthomyxoviridae، باعث اپیدمی‌های فصلی و گاهی پاندمی‌ها می‌شود و منجر به بیماری و مرگ‌ومیر قابل توجهی می‌گردد. در حالی که آنفلوانزا عمدتاً سیستم تنفسی را تحت تأثیر قرار می‌دهد، فعال‌سازی ایمنی سیستمیک آن می‌تواند پاسخ‌های خودایمنی مانند GBS را تحریک کند (Wei, 2019). رویدادهای تاریخی مانند پاندمی آنفلوانزای اسپانیایی ۱۹۱۸-۱۹۲۰ و کمپین واکسیناسیون آنفلوانزای خوک ۱۹۷۶ این ارتباط را برجسته کرده و منجر به نظارت و تحقیقات مداوم شده است (Perez-Vilar *et al.*, 2021).

۲- مکانیسم‌های ارتباط آنفلوانزا با GBS

پاتوژن GBS شامل پاسخ ایمنی ناهنجار است که در آن دفاع بدن به اشتباه اجزای عصب محیطی مانند میلین یا آکسون‌ها را هدف قرار می‌دهد و منجر به دمی‌لینه‌شدن یا آسیب آکسونی می‌شود. مکانیسم کلیدی تقلید مولکولی است، جایی که آنتی‌ژن‌های ویروسی شبیه بافت‌های عصبی میزبان هستند و باعث تولید آنتی‌بادی‌های متقاطع می‌شوند. برای آنفلوانزا، گلیکوپروتئین‌هایی مانند هم‌گلوتنینین (HA) و نورآمینیداز (NA) روی سطح ویروس ممکن است گانگلیوزیدها مانند GM1 یا GQ1b) روی سلول‌های عصبی را تقلید کنند و تولید آنتی‌بادی‌های خودکار را تحریک نمایند. این امر توسط شواهد از موارد GBS پس از عفونت پشتیبانی می‌شود، جایی که آنتی‌بادی‌های ضدگانگلیوزید اغلب شناسایی می‌شوند (Chang *et al.*, 2019).

در زمینه عفونت آنفلوانزا، ویروس پاسخ ایمنی قوی‌ای ایجاد می‌کند، از جمله طوفان سایتوکاین و فعال‌سازی سلول‌های B، که می‌تواند تمایلات خودایمنی را تشدید کند. عوامل ژنتیکی مانند پلی‌مورفیسم در ژن‌های HLA-DQB1 ممکن است حساسیت را در جمعیت‌های خاصی افزایش دهد. علاوه بر این، اثرات سینرژیستی از اندوتوکسین‌ها (مانند لیپوپلی‌ساکاریدها در عفونت‌های باکتریایی همزمان) و خودایمنی ناشی از ویروس به عنوان تقویت‌کننده پیشنهاد شده است (Babazadeh *et al.*, 2020).

برای واکسن‌ها، مکانیسم کمتر واضح است اما ممکن است شامل فعال‌سازی ایمنی مشابه بدون پاتوژن زنده باشد. ادجوانت‌ها یا اجزای ویروسی باقی‌مانده می‌توانند به طور نظری تقلید را تحریک کنند، هرچند این امر نادر است (Principi and Esposito, 2019). مطالعات زیست‌شناسی محاسباتی مسیرهای پاتوژنیک مشترکی بین آنفلوانزای A و GBS شناسایی کرده‌اند و اهداف مولکولی مشترکی پیشنهاد می‌کنند (Fadrique *et al.*, 2019).

۳- شواهد از عفونت آنفلوانزا

عفونت طبیعی آنفلوانزا یک محرک تثبیت‌شده برای GBS است. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که بیماری‌های شبیه آنفلوانزا پیش از GBS در تا ۳۰-۱۸٪ موارد رخ می‌دهد، با نسبت شانس تا ۱۸.۶ در ۶۰

روز پس از عفونت. در طول پاندمی‌ها مانند شیوع H1N1 ۲۰۰۹، افزایش شیوع GBS پس از قرارگیری ویروسی مشاهده شد. نسبت خطر ۴.۸۹۹۵٪ CI: ۱.۱۷-۲۰.۳۶ برای GBS پس از عفونت آنفلوانزا گزارش شده است که بسیار بیشتر از ریسک واکسیناسیون است (Hawken et al., 2015).

ویژگی‌های بالینی پس از آنفلوانزا شامل درگیری بیشتر اعصاب مجامه‌ای، اختلالات حسی و آتاکسی نسبت به محرک‌های دیگر است. پاندمی ۱۹۱۸ گزارش‌هایی از "پلی‌نوریت" شبیه GBS داشت که ارتباط تاریخی را برجسته می‌کند.

(Sipilä et al., 2017).

۴- شواهد از واکسیناسیون آنفلوانزا

ارتباط بین واکسن‌های آنفلوانزا و GBS در کمپین واکسیناسیون آنفلوانزای خونی ۱۹۷۶ ایالات متحده برجسته شد، جایی که ریسک اضافی حدود ۱ مورد در هر ۱۰۰ هزار واکسیناسیون مشاهده شد و منجر به تعلیق برنامه گردید. واکسن‌های فصلی بعدی ریسک بسیار کوچک‌تری نشان می‌دهند، تخمیناً ۱-۲ مورد اضافی در هر میلیون دوز، عمدتاً در ۶ هفته پس از واکسیناسیون. متاآنالیزهای واکسن‌های پاندمیک A/H1N1 (مانند ۲۰۰۹) نسبت ریسک‌هایی از ۱.۲۲ تا ۲.۳۵ گزارش می‌کنند، در حالی که واکسن‌های فصلی افزایش‌های غیرمعنادار یا حداقل مانند RR=۱.۲۵ برای ۲۰۱۰/۱۱ نشان می‌دهند. مطالعات بار جهانی نشان می‌دهند واکسن‌های آنفلوانزا بیشترین گزارش‌های GBS مرتبط با واکسن را دارند، اما شیوع کلی پایین است و ریسک بالاتر در بزرگسالان مسن‌تر را دارد.

(Greene et al., 2013).

۵- مقایسه ریسک و پیامدهای بالینی

به طور مقایسه‌ای، ریسک GBS از عفونت آنفلوانزا ۱۰ برابر بیشتر از واکسیناسیون است. واکسیناسیون نه تنها آنفلوانزا را جلوگیری می‌کند بلکه ممکن است به طور غیرمستقیم GBS را با جلوگیری از عفونت‌ها کاهش دهد. مدل‌های بیزی و مطالعات مقطعی تأکید می‌کنند که فواید بر ریسک‌ها غلبه دارد، به ویژه در گروه‌های پرریسک مانند سالمندان یا افراد با بیماری‌های همراه. درمان GBS شامل ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) یا پلاسمافرز است، با مراقبت حمایتی. پیشگیری بر واکسیناسیون تمرکز دارد، زیرا ریسک مرتبط با عفونت را کاهش می‌دهد. سیستم‌های نظارت مانند VAERS و فارماکوویجیلانس برای نظارت بر رویدادهای نادر حیاتی هستند (Romio et al., 2014).

نتیجه‌گیری

رابطه بین ویروس آنفلوانزا و GBS چندوجهی است، با عفونت طبیعی محرک قابل توجهی از طریق مکانیسم‌های ایمنی‌محور مانند تقلید مولکولی، در حالی که واکسیناسیون ریسک حداقل و نادری

دارد (Galeotti *et al.*, 2013). درس‌های تاریخی از ۱۹۷۶ اهمیت نظارت ایمنی را برجسته می‌کند، اما شواهد فعلی واکسیناسیون آنفلوانزا را به عنوان اقدامی حفاظتی خالص در برابر GBS و سایر عوارض پشتیبانی می‌کند. تحقیقات آینده باید بر جزئیات مکانیسمی، حساسیت‌های ژنتیکی و نظارت واقعی‌زمان تمرکز کند تا ارزیابی ریسک‌ها را بهبود بخشد و اعتماد عمومی را افزایش دهد.

References:

1. Babazadeh, A. *et al.* (2020) 'Influenza vaccination and Guillain-Barré syndrome: Reality or fear', *Journal of Translational Internal Medicine*, 7(4), pp. 137–142. Available at: <https://doi.org/10.2478/jtim-2019-0028>.
2. Chang, K.H. *et al.* (2019) 'Guillain-Barre syndrome after trivalent influenza vaccination in adults', *Frontiers in Neurology*, 10(JUL), pp. 4–8. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00768>.
3. Dieleman, J. *et al.* (2011) 'Guillain-Barré syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: Multinational case-control study in Europe', *Bmj*, 343(7815), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.d3908>.
4. Fadrique, R.S. *et al.* (2019) 'Guillain-barré syndrome and influenza vaccines: Current evidence', *Revista Espanola de Quimioterapia*, 32(4), pp. 288–295.
5. Galeotti, F. *et al.* (2013) 'Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010-2011 influenza vaccination', *European Journal of Epidemiology*, 28(5), pp. 433–444. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9797-8>.
6. Greene, S.K. *et al.* (2013) 'Guillain-Barré Syndrome, Influenza Vaccination, and

Antecedent Respiratory and Gastrointestinal Infections: A Case-Centered Analysis in the Vaccine Safety Datalink, 2009-2011', *PLoS ONE*, 8(6), pp. 2009-2011. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067185>.

7.Hawken, S. *et al.* (2015) 'Simulation study of the effect of influenza and influenza vaccination on risk of acquiring guillain-barré syndrome', *Emerging Infectious Diseases*, 21(2), pp. 224-231. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2102.131879>.

8.Perez-Vilar, S. *et al.* (2021) 'Guillain-barré syndrome after high-dose influenza vaccine administration in the United States, 2018-2019 season', *Journal of Infectious Diseases*, 223(3), pp. 416-425. Available at: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa543>.

9.Principi, N. and Esposito, S. (2019) 'Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barre' syndrome', *Vaccine*, 37(37), pp. 5544-5550. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.119>.

Reuber, M. *et al.* (2005) 'Functional symptoms in neurology: 10.Questions and answers', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(3), pp. 307-314. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.048280>.

11.Romio, S. *et al.* (2014) 'Guillain-Barré syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines: A multinational self-controlled case series in Europe', *PLoS ONE*, 9(1). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082222>.

12.Sipilä, J.O.T. *et al.* (2017) 'Epidemiology of Guillain-Barré syndrome in Finland 2004-2014', *Journal of the Peripheral Nervous System*, 22(4), pp. 440-445. Available at: <https://doi.org/10.1111/jns.12239>.