

بررسی بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا ساری از سال ۸۵ لغایت ۱۳۸۸

جواد غفاری^۱ حسین کرمی^۲ علی عباسخانیان^۳ ایرج محمدزاده^۴

چکیده

سابقه و هدف: بیماری‌های نقص ایمنی اولیه شامل طیف وسیعی از بیماری‌ها و سندرم‌های بالینی همراه با علائم بالینی و آزمایشگاهی متنوع است. هدف این مطالعه بررسی و شناخت بیشتر بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا می باشد.

مواد و روش ها: در این تحقیق توصیفی پرونده کلیه بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا ساری مورد بررسی قرار گرفت و تمام علائم بالینی و آزمایشگاهی آنها استخراج و آنالیز شد.

یافته ها: در مدت ۳ سال ۱۰ بیمار مبتلا به نقص ایمنی اولیه مراجعه کردند که ۷ نفر مذکر و ۳ نفر مونث بودند. نقص ایمنی هومورال در ۵ نفر (۵۰ درصد) و نقص فاگوسیت در ۱ مورد (۱۰ درصد)، نقص ایمنی سلولی ۳ مورد (۳۰ درصد) و یک مورد هم ازدیاد IgE (۱۰ درصد) دیده شد. اغلب این بیماران مبتلا به عفونت‌های تنفسی و عفونت گوش میانی و با شیوع کمتر عفونت‌هایی مانند آدنیت، گاستروانتریت، آبسه‌های کبدی، خونریزی‌ها و بدخیمی بوده‌اند.

استنتاج: علائم نقص‌های ایمنی اولیه متنوع است. آگاهی از تظاهرات بالینی آنها و در نظر داشتن نقص ایمنی در تشخیص‌های افتراقی در بسیاری از موارد می تواند به تشخیص زودترو درمان مناسب‌تر بیماران کمک شایانی نماید.

واژه‌های کلیدی: نقص ایمنی اولیه، عفونت، شیوع

مقدمه

این بیماری‌ها موتاسیون‌های مختلف در بیش از ۱۳۰ ژن است (۱،۲). علائم غیر عفونی مانند نوتروپنی، اتوایمونیتی، عدم بافت لنفاوی یا لنفادنوپاتی، انتروپاتی، اختلال رشد (FTT)، درماتیت، بدخیمی و اتوپی نیز در این بیماران دیده می‌شود. میکروب‌های مختلفی در این بیماران دیده می‌شوند (۳،۴).

نه تنها در بیان علائم بالینی و ایمنی بیماری‌های نقص ایمنی اولیه تنوع وجود دارد، بلکه مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک این بیماری‌ها هم متنوع است. این بیماران مستعد ابتلا به عفونت‌های مکرر، جدی و غیر معمول می‌باشند. بیش از ۱۵۰ نوع بیماری نقص ایمنی اولیه تاکنون در انسان گزارش شده است. علت

E-mail: javadneg@yahoo.com

مؤلف مسئول: دکتر جواد غفاری - ساری: بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا

۱. فوق تخصص ایمونولوژی و آلرژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. فوق تخصص ایمونولوژی و آلرژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. فوق تخصص مغزو اعصاب اطفال، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴. فوق تخصص ایمونولوژی و آلرژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ تصویب: ۸۸/۴/۳۱

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۸/۴/۹

تاریخ دریافت: ۸۸/۴/۱۶

بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه به پنج گروه عمده تقسیم می‌شوند که شامل: ۱- نقص ایمنی توام سلول‌های T و B، ۲- نقص ایمنی هومورال، ۳- نقص‌های مادرزادی فاگوسیت‌ها، ۴- نقص‌های کمپلمان و ۵- نقص ایمنی سلولی است (۵).

اغلب این بیماران به‌عنوان بیماران مبتلا به نقص ایمنی تشخیص داده نمی‌شوند، با این وجود برای عفونت‌های مکرر درمان‌های متعدد دریافت می‌کنند. اغلب پزشکان اختلال نقص ایمنی را در تشخیص‌های افتراقی خود ندارند و یا خود را در حد آن نمی‌بینند که سیستم ایمنی را ارزیابی کنند (۶). بسیاری از بیماران و یا والدین آنها تصور می‌کنند که بیماری آنها ناشی از اختلال ایمنی است در حالیکه اینگونه نیست و بسیاری از آنها مبتلا به بیماری‌های آلرژیک هستند. در حال حاضر هیچگونه برنامه غربالگری در زمان تولد، کودکی و یا بلوغ وجود ندارد. بنابراین نقص ایمنی اولیه معمولاً زمانی که بیماران عفونت‌های مکرر را تجربه می‌کنند و یا در صورت بروز عوارض جدی، غیر قابل درمان و برگشت ناپذیر، تشخیص داده می‌شوند. اهمیت شناخت این بیماران در آن است که اغلب آنها به‌علت عفونت‌های جدی و شدید و در مرتبه بعدی به‌دلیل بدخیمی‌ها، خونریزی و حتی بیماری‌های اتوایمون از بین می‌روند. برخی از آنها مانند بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید توام یا SCID، اگر در ۳ یا ۴ ماهه اول زندگی و یا قبل از وقوع عفونت تشخیص داده شود، در صورت پیوند مغز استخوان در حدود بیش از ۹۵ درصد بهبود می‌یابند (۷-۹).

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه توصیفی، کلیه بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه که از خرداد ۱۳۸۵ تا خرداد سال ۱۳۸۸ به مدت ۳ سال به بیمارستان بوعلی سینا ساری مراجعه کرده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. این بیماران افرادی بودند که به علت داشتن علائم بالینی و یا عوارض ناشی از نقص ایمنی در بخش‌های مختلف بیمارستان بستری شده

بودند. اکثر این بیماران دارای سابقه بستری شدن‌های متعدد بودند. برخی از بیماران به خاطر دریافت منظم ایمونوگلوبولین داخل وریدی بستری بودند اما بیشتر آنها به دلیل علائم بالینی مانند عفونت‌ها، خونریزی و نیاز به دریافت درمان‌هایی مانند آنتی‌بیوتیک‌ها، تزریق پلاکت و سایر فرآورده‌های خونی، بستری شدند. تمام اطلاعات دموگرافیک مانند سن، جنس، علائم بالینی و تست‌های پاراکلینیک مانند تست‌های آزمایشگاهی و رادیولوژی در یک پرسشنامه از قبل مدون شده ثبت گردید. این اطلاعات هم از پرونده و هم از خود بیماران و یا خانواده آنها اخذ شده‌اند. مواردی که اطلاعات ناقص بودند، بیماران از مطالعه حذف شدند. به علت اینکه نویسنده بدنال جمع‌آوری کلیه بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه بود تمام اطلاعات بیماران از پرونده آنها به صورت کامل اخذ شد و همچنین به دلیل در دسترس بودن آنها (بستری مکرر). از خود بیماران هم اطلاعاتی دریافت شد، لذا اطلاعات جمع‌آوری شده کامل و دقیق می‌باشد. در نهایت کلیه اطلاعات ثبت شده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها و بحث

در کل، تعداد بیماران مراجعه‌کننده به مرکز فوق ۱۰ نفر بود که، ۷ نفر آنها مذکر (۷۰ درصد) و ۳ نفر (۳۰ درصد) مونث بودند. در این بیماران نقص ایمنی هومورال در ۵ مورد (۵۰ درصد)، نقص ایمنی سلولی ۳ مورد (۳۰ درصد)، نقص ایمنی فاگوسیت ۱ مورد (۱۰ درصد) و ازدیاد IgE در یک مورد (۱۰ درصد) مشاهده شد.

جدول شماره ۱ مشخصات و آزمایشات بیماران را نشان می‌دهد. براساس اطلاعات جدول شماره ۱، بیمار شماره یک مبتلا به سندرم وسیکوت-آلد ریچ، بیمار شماره ۶ مبتلا به سندرم ازدیاد IgM، بیماران شماره‌های ۸ و ۹ مبتلا به آتاکسی-تلائزکتازی، بیمار شماره ۱۰ مبتلا به سندرم ازدیاد IgE و سایر افراد مبتلا به نقص ایمنی متغیر مشترک یا CVID می‌باشند.

شیوع نقص های ایمنی اولیه ۱ در هر ۱۰۰۰۰ تولد زنده می باشد. این بیماری ها از برخی بیماری های متابولیک مانند فنیل کتونوری با شیوع ۱ در هر ۱۶۰۰۰ که برنامه غربالگری در جامعه دارند، شایع تر است. تاکنون بیش از ۱۵۰ نوع بیماری نقص ایمنی اولیه در انسان گزارش شده است. این بیماری به علت موتاسیون های مختلف در بیش از ۱۳۰ ژن اتفاق می افتند (۴-۱).

اگرچه در این مدت ۱۰ بیمار مبتلا به نقص ایمنی اولیه به این مرکز مراجعه کرده اند، مسلماً تعداد واقعی بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه بیشتر است. نقص ایمنی سلولی در اغلب موارد حدود ۱۰ درصد است که در بیماران ما در حدود ۳۰ درصد گزارش شده است (۱۱، ۱۰) که البته می تواند به دو دلیل باشد: ۱) تعداد بیماران ماکتر است (۲) دو مورد آتاکسی-

تلائرکتازی از یک خانواده بوده اند که البته این خانواده یک فرزند سالم دختر دارند و یک فرزند دیگر به علت همین بیماری در سن ۱۳ سالگی فوت کرده است.

نقص ایمنی توام حدود ۱۰ درصد موارد را شامل می شود که در بیماران ما گزارش نشده است. در اغلب گزارشات، نقص ایمنی اولیه هومورال بین ۷۱-۴۰ درصد گزارش می شود که شایعترین نقص ایمنی می باشد. البته ما در این بررسی نقص ایمنی هومورال با کمبود IgA و یا ساب کلاس های IgG را که معمولاً مشکلی ندارند و یا بطور سرپایی تحت مراقبت قرار می گیرند را مطرح نکردیم. ولی با این حال اغلب بیماران بستری ما نیز نقص ایمنی هومورال دارند (۵۰ درصد) (۱۱، ۱۲).

نقص ایمنی متغیر مشترک (CVID) از همه شایعتر است که در غالب کشورها از جمله ایران نیز اینگونه

جدول شماره ۱: مشخصات و آزمایشات بیماران مبتلا به نقص ایمنی مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا ساری

شماره بیمار										
شاخص										
۱۰	۹	۸	۷	۶	۵	۴	۳	۲	۱	
۱۵	۶	۱۰	۱۸	۵	۳۰	۲۱	۱۶	۸	۱۰	سن
مذکر	مذکر	مونث	مذکر	مونث	مذکر	مونث	مذکر	مذکر	مذکر	جنس
۵	۲	۳	۷	۳	۱۰	۱۰	۶	۱/۵	۲	زمان تشخیص (سال)
دارد	دارد	دارد	ندارد	دارد	دارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	نسبت فامیلی والدین
دوم	چهارم	دوم	دوم	ول	اول	چهارم	دوم	اول	سوم	فرزند
نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	کاهش	نرمال	نرمال	نرمال	کاهش	نرمال	تیترا ASO
نرمال	نرمال	نرمال	کاهش	کاهش	نرمال	کاهش	نرمال	کاهش	کاهش	تیترا ایزوهماگلو تین
نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	NBT
نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	CH50
۱۰۱/۰۰۰	۳۵/۰۰۰	۲۲۲/۰۰۰	۷۵/۰۰۰	۱۵/۰۰۰	۲۰۲/۰۰۰	۲۵۹/۰۰۰	۷۱۰/۰۰۰	۳۲۷/۰۰۰	۹/۰۰۰	پلاکت
۸۳۰۰	۹۵۰۰	۸۰۰۰	۴۰۰۰	۴۳۰۰	۲۵۰۰	۸۴۰۰	۹۲۰۰	۷۰۰۰	۵۳۰۰	گلبول سفید
۲	۳	۲	۱	۱	۱	۲	۱	۱	٪۱۱	انورینوفیل
نرمال	۲۲۴	۴۰۰	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	نرمال	الفا فیتو پروتئین
۱۲۰۰	۱۰۶۶	۱۳۷۰	۲۵۰	۲۰۰	۱۰	۱۸۰	۱۲۵۰	۶۸	۹۳۰	IgG
۱۲۰	۵۶	۸۶	۵۰	۲۱۶	۷	۶۰	۱۳۸	۰	۳۳	IgM
۱۰۰۰	۲/۹	۱۶۱	۳	۶	۰/۵	۰/۷	۱۰۰	۰	۱۰۰۰	IgE
۱۵۰	۱۶	۱۴	۲۰	۲۰	۱۴	۲۵	۲۳۵	۰	۱۸۶	IgA
۶۹	۶۷	۶۵	۷۵	۷۱	۸۶	۸۰	۶۹	۵۳	۲۶	CD3
۳۳	۳۲	۳۰	۲۲	۴۳	۳۲	۳۲	۴۳	۱۵	۱۳	CD4
۲۷	۲۵	۲۶	۳۸	۲۸	۳۴	۳۵	۲۶	۵۵	۶۰	CD8
۹/۶	۹/۹	۹/۷	۱۰	۱۲	۵/۸	۶/۸	۱۱	۶	۵۸	CD56
۹/۷	۹/۴	۱۰/۳	۶	۷	۶/۲	۶/۱	۱۲	۱	۱۵	CD19
۷۲	۵۸	۶۲	۷۹/۱	۷۷	۶۲	۷۶/۱	۷۳/۶	۶۲	۵۸	MCV
۹/۶	۹/۲	۸/۹	۸/۷	۸/۳	۱۰	۸/۹	۸/۵	۹	۴	MPV

آدنوکارسینوم معده بوده است که هردومورد در بیماران با سندرم CVID اتفاق افتاده است (۲).

در اغلب بیماران تجویز آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی و IVIG در کنترل بیماری و عفونت‌ها موثر است و در بعضی از این بیماران مثل سندرم وسکوت-آلدريچ درمان اساسی پیوند مغز استخوان است که می‌تواند موثر باشد (۱۶).

یکی از بیماران مبتلا به ازدیاد IgE بوده است این بیماری، نادر است و معمولاً با علائم پوستی به شکل اگزما، عفونت و علائم ریوی به صورت عفونت مکرر و در نهایت با برونشکتازی و کیست‌های ریوی همراه است. البته عدم افتادن دندان شیری، اسکولیوز و شکستگی اسکلتی نیز ممکن است در آنها روی دهد (۱۷).

از این بیماران فقط بیمار شماره ۶ که مبتلا به سندرم ازدیاد IgM بوده است به علت عفونت شدید ریوی و اختلال قلب بدنبال مشکلات ریه (کورپولمونل) فوت نمود.

بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه دارای علائم بالینی متنوع و مکرر هستند بنابراین آگاهی داشتن از این علائم و تشخیص زودهنگام نقص‌های ایمنی اولیه توسط پزشکان و همکاران گروه پزشکی می‌تواند در کنترل بهتر بیماران و کاهش عوارض آنها موثر باشد و همچنین از مرگ زودرس آنها جلوگیری خواهد کرد.

است و در بیماران ما نیز از ۵ نفر نقص ایمنی هومورال، ۳ نفر مبتلا به CVID بودند (۱۱، ۱۳).

از نظر جنس اصولاً بیماری‌های نقص ایمنی اولیه به لحاظ توارث وابسته به ایکس است و توارث در افراد مذکر بیشتر دیده می‌شوند که در بیماران ما نیز در ۷۰ درصد موارد افراد مذکر درگیر هستند (۱۱، ۱۴، ۱۵).

نسبت فامیلی در اغلب آنها دیده می‌شود (۷ نفر برابر ۷۰ درصد). احتمالاً ازدواج فامیلی یکی از دلایل ابتلا به اینگونه بیماری‌ها است.

زمان تشخیص در نیمی از موارد بین ۳ تا ۱۰ سالگی است. که نشان از تأخیر تشخیص در بیماران با نقص ایمنی اولیه دارد و به علت عدم آشنایی لازم با بیماری‌های نقص ایمنی است. بیشترین علامت این بیماران عفونت‌های تنفسی مانند پنومونی است. ابتلا به عفونت گوش میانی و حتی افزایش حساسیت ریوی نیز در این بیماران بیشتر است.

بسیاری از این بیماران مبتلا به ارگانومگالی مانند بزرگی کبد، طحال و غدد لنفاوی بودند (بیش از نیمی از بیماران). کلاینگ انگشتان نیز از جمله علائم دیگری است که در بیماران ما نسبتاً شایع می‌باشد که بدلیل درگیری مزمن ریوی در آنها است (۱۱، ۱۳).

در بیماران ما دو مورد از انواع بدخیمی دیده شده است که یکی از آنها لنفوم هوچکین و دیگری

References

1. Ochs HD, Stiehm R, Winkelstein J. Antibody deficiencies. In: ER Stiehm, HD Ochs, JA Winkelstein, editors. Immunologic disorders in infants & children. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004: 356-426.
2. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. J Clin Immunol 1999; 92: 34-48.
3. Woroniecka M, Ballou M. Office evaluation of children with recurrent infections. Pediatr Clin North Am 2000; 47(6): 1211-1223.
4. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. N Engl J Med 2000; 343(18): 1313-1323.
5. Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fischer A, Puck J, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from international union of immunological societies primary immunodeficiency diseases classification committee meeting in Budapest, 2005. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 883-896.
6. Tangsinmankong N, Bahna SL, Good RA. The immunologic workup of the child suspected

- of immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 362-370.
7. URL: [http://www.primaryimmune.org/Immune Deficiency Foundation Diagnosing & Clinical Care Guidelines for Primary immunodeficiency Diseases/Stiehm.ER/](http://www.primaryimmune.org/Immune%20Deficiency%20Foundation%20Diagnosing%20&%20Clinical%20Care%20Guidelines%20for%20Primary%20immunodeficiency%20Diseases/Stiehm.ER/) Accessed July 1, 2007.
 8. Stiem ER, Chin TW, Hass A, Peerless AG. Infectious complications of primary immunodeficiencies. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 40: 69-89.
 9. Webster ABD. Infection in primary immunodeficiency syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 1994; 7: 444-449.
 10. Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, Pourpak Z, Movahedi M, Gharazlou M, et al. Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian primary immunodeficiency registry. *J Clin Immunol* 2006; 26(6): 519-532.
 11. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: The second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007; 27(1): 101-108.
 12. Al-Attas RA, Rahi AH. Primary antibody deficiency in Arabs: first report from eastern Saudi Arabia. *J Clin Immunol* 1998; 18(5): 368-371.
 13. Baumgart KW, Britton WJ, Kemp A, French M, Robertson D. The spectrum of immunodeficiency disorders in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(3): 415-423.
 14. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children 1974-1979. *J Clin Immunol* 1982; 2: 86-92.
 15. Stary-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000; 20(6): 477-484.
 16. URL: <http://www.jmfworld.com/library/> Jeffrey Modell Foundation/ July 15, 2007.
 17. Ghaffari J, Gharehgozlou M, Nazari Z. Hyper IgE syndrome, a case report. *J Mazand Univ Med Sci* 2007; 16(56): 155-160 (Persian).