

یک شیرخوار ۲ ماهه با نقص ایمنی مرکب شدید

رسول نصیری کالمرزی^۱، عبدالله صداقت^۲، غلامرضا ایراندوست^۳، بنفشه صداقت^۳، مریم سیف منش^۳،

نیما فتاحی^۳

۱- فوق تخصص آسم و آلرژی، دپارتمان آلرژی و ایمنی، بیمارستان بعثت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۲- دستیار تخصصی کودکان، بیمارستان بعثت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

آدرس مولف مسئول: ایمیل: dr_nima_f@yahoo.com

تلفن: ۰۸۷۳۳۲۳۴۸۵۴

چکیده

مقدمه: نقص ایمنی مرکب شدید یک سندرم نقص ایمنی اولیه است که توسط جهش‌های ژنتیکی گوناگونی ایجاد می‌شود و منجر به فقدان کلیه عملکردهای ایمنی تطبیقی، و در برخی موارد هم فقدان سلول‌های کشنده طبیعی (NK) می‌شود. در اکثر موارد مبتلایان در اثر عفونتهای جدی و شدید قبل از دو سالگی فوت می‌کنند البته عامل این عفونتها میکرو ارگانیسم‌های فرصت طلبی هستند که در افراد سالم عفونتهای جزیی و خود محدود شونده‌ای را ایجاد می‌کنند. در جوامعی که برنامه‌های غربالگری نوزادان پایه‌ریزی نشده باشد بهترین تست جهت تشخیص زودرس این بیماری شمارش تعداد مطلق لنفوцит‌های خون محیطی است. مبتلایان به این بیماری فاقد سلول‌های T می‌باشند و از آنجایی که سلول‌های T مطلق لنفوцит‌ها را تشکیل می‌دهند این بیماران شدیداً لنفوپنیک می‌باشند.

معروفی مورد: اینجا به معرفی یک شیرخوار پسر ۲ ماهه با اسهال مزمن، نارسایی رشد و لنفوپنی پرداخته شد که نتایج بررسی‌ها نشان دهنده وجود یک نقص ایمنی نادر بود به طوری که فلوسیتو متراخون محیطی در وی نشان دهنده نوع $T^+/B^+/NK^-$ از نقص ایمنی مرکب شدید (SCID) بود.

واژه‌های کلیدی: نقص ایمنی مرکب شدید، شمارش مطلق لنفوцит، غربالگری نوزادان،

فلوسیتو مترا

مقدمه

هنگام و انجام مداخلات به موقع بسیار بهتر می‌باشد و از آنجایی که نوزادان در بد و تولد نرمال به نظر می‌رسند شک بالینی قوی‌ای باید وجود داشته باشد تا مداخلات لازم انجام شود. در صورتی که شمارش مطلق لنفوسيت‌ها در ۲ ماه اول زندگی کمتر از $2500/\text{mm}^3$ باشد یانگر وجود نقص ایمنی مرکب شدید می‌باشد و نیازمند بررسی‌های بیشتر می‌باشد (۷). فلوسیتومتری خون محیطی جهت شمارش زیر مجموعه‌های لنفوسيتی (B, T, NK cell) با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نشان‌دار شده اختصاصی برای مارکرهای سطح سلولی قدم بعدی جهت تشخیص این بیماری می‌باشد (۸). قدم بعدی جهت تشخیص این بیماری شامل تکثیر سلول‌های T در محیط آزمایشگاه و یافتن جهش‌های ژنتیکی‌ای که به عنوان عامل این بیماری شناسایی شده‌اند است.

معرفی بیمار

یک پسر شیرخوار ۲ ماهه با اسهال مزمن از یک ماه پیش و عقب افتادگی رشد توسط والدینش به بیمارستان آورده شد. این شیرخوار ۱۵ روز قبل به علت سرفه و اسهال با تشخیص حین بستری پنومونی در بیمارستان بستری شده و ۲ روز بعد توسط والدین با رضایت شخصی ترخیص شده بود. در زمان بستری با شک به حساسیت غذایی جهت درمان اسهال مدام بیمار از رژیم غذایی ضد حساسیت (elemental formula) استفاده شده بود که نتیجه‌ای هم در بر نداشت. نوزاد زمان تولد فول ترم و حاصل زایمان طبیعی از یک مادر G2P2L1D1 با وزن زمان تولد ۳۵۰۰ گرم (صد ک ۵۰ درصد) بود. در ضمن والدین نوزاد منسوب نبودند. فرزند اول این خانواده دختری بود که در سن ۶ ماهگی با تشخیص زمان بستری

نقص ایمنی مرکب شدید یک بیماری نادر است که شیوع تخمینی آن در کشورهای توسعه یافته ۱ در هر $40000-100000$ می‌باشد (۱). این بیماری برای اولین بار حدود ۶۵ سال قبل در کشور سوئیس معرفی شد (۲). نوزادان مبتلا به این بیماری فاقد اتولوگ‌های سلول T در خون محیطی می‌باشند و از آنجایی که سلول‌های T تشکیل دهنده ۷۰ درصد لنفوسيت‌ها هستند این بیماران لنفوپنیک می‌باشند (۳). اکنون ما می‌دانیم که این بیماری دارای علل ژنتیکی مختلف با الگوهای توارثی متنوعی می‌باشد در حالی که همه آنها تظاهرات بالینی یکسانی دارند که شامل ضعف شدید عملکرد ایمنی اختصاصی و در برخی موارد سلول‌های کشنده طبیعی (NK) می‌باشد (۴).

در صورتی که بازسازی سیستم ایمنی سریعاً صورت نگیرد (قبل از ایجاد عفونت جدی) مبتلایان به این بیماری کمتر از ۲ سال عمر خواهند کرد (۵). اکنون در برخی از کشورهای توسعه یافته برنامه‌های جامع غربالگری نوزادان با استفاده از لخته‌خونهای خشک شده و کاغذ صافی صورت می‌گیرد. در آن کشورها نمونه‌های گرفته شده به آزمایشگاه مرجع فرستاده می‌شود و در آنجا با استفاده از روش TTRECs سلول‌های T را شناسایی و شمارش می‌کنند، در این روش برشهای دایره‌وار از گیرنده‌های سلول T را تهیه می‌کنند و پس از نمایان کردن برشهای تهیه شده به عنوان مارکر سلول‌های T با استفاده از تست-های کمی PCR آنها را شمارش می‌کنند (۶). در مناطقی از جهان که این غربالگری‌ها پایه‌ریزی نشده است بهترین راه جهت تشخیص زود رس این بیماری شمارش تعداد گلbulوی‌های سفید خون محیطی و محاسبه تعداد مطلق لنفوسيت‌ها در افراد مشکوک است. پیش آگهی بیماری در صورت تشخیص زود

وزن: ۴۲۰۰ گرم (بین صد ک سوم تا دهم) قد: ۵۶ سانتی متر (بین صد ک دهم تا بیست و پنجم) دور سر یمار: ۳۸ سانتی متر (بین صد ک دهم تا بیست و پنجم) یافته های مثبت در بررسی سیستماتیک بیمار شامل موارد زیر بود: راشهای ماکولوپولار جزآلیز در سطح پوست بدن بیمار، هپاتوسپلنومگالی نسبتاً کم، فقدان بافت لنفاوی در حفره دهان بیمار، فقدان گره لنفاوی قابل لمس در نقاط مختلف بدن بیمار
یافته های آزمایشگاهی:

سپسیس در بیمارستان بستری شد و چند روز بعد از بستری فوت کرد.

معاینات بالینی:
در زمان بستری بیمار ضعف داشت ولی هوشیار بود و علائم حیاتی وی به صورت زیر بود:
فشار خون: ۷۸/۵۸ تعداد نبض در دقیقه: ۱۱۶ تعداد تنفس در دقیقه: ۳۴ دمای زیر بغل بیمار: ۳۷/۳ درجه سانتی گراد

شاخص های تن سنجی بیمار:

جدول ۱: یافته های آزمایشگاهی بیمار در مقایسه با مقادیر نرمال (۹)

شاخص	بیمار	نرمال
WBC	2620/mm ³	6000-18000/mm ³
Hb	9.9 gr/dl	9.5-14.5 g/dl
Plt	189000/mm ³	150000-450000/mm ³
PMN	60%	30%
LYM	36%	63%
Absolute lymphosit count	1020/mm ³	>2500mm ³

IgA = 37 mg/dL

IgG = 476 mg/dL

IgM = 61 mg/dL

بر اساس یافته های مذکور تشخیص نقص ایمنی اولیه مطرح شد و به همین دلیل فلوسیتومری خون محیطی جهت شمارش تعداد دقیق لنفوسيتها انجام شد که نتایج آن به شرح زیر است:

T-cell markers : CD3 = 8.19 /mm³; CD4 = 6.6 /mm³; CD8 = 2.4 /mm³

B-cell markers:CD19 = 76.3 /mm³; CD28 = 65.1 /mm³

NK-cell markers:CD56 = 2.8 /mm³; CD16 = 2.8 /mm³

این یافته ها قویاً به نفع نقص ایمنی مرکب شدید از نوع NK⁻ / T⁻ / B⁺ می باشد. مطالعه پرونده قبلی بیمار نشان داد که طی بستری های قبلی شمارش مطلق

تست های عملکردی کلیه و کبد کاملاً نرمال بودند و آنالیز ادرار نرمال و کشت ادرار نیز منفی بود. آزمایش مدفوع نشان دهنده الگوی غیر التهابی و فقدان WBC/RBC در آن بود. تعداد کمی قطرات چربی مشاهده شد.

رادیو گرافی قفسه سینه نشان دهنده فقدان تیموس بود. نتایج اکو کاردیو گرافی نشان دهنده کاردیومیوپاتی اتساعی بود. نتایج سونو گرافی شکمی نشان دهنده هپاتوسپلنومگالی همراه با ضایعات پارانشیمال متعدد کوچک هایپو اکو در پارانشیمال شان بود.

تست سرولوژی HIV با استفاده از الایزا نیز منفی بود. پروفایل ایمنو گلوبولین های سرم در کلاس های زیر در سطح پایینی قرار داشت:

یا از نوع وابسته به X باشد می‌تواند توسط ژن درمانی سوماتیک درمان شود، در ضمن تزریق‌های مکرر پلی اتیلن گلیکول آدنوزین دامیناز گاوی اصلاح شده جهت درمان ADA نیز ذکر شده است (۱۰).

حتی در جوامعی که غربالگری‌های کشوری جهت شناسایی این بیماری انجام نمی‌شود می‌توان این بیماری را در زمان تولد یا اندکی پس از آن با استفاده از شمارش سلول‌های خون محیطی و تعیین شمارش مطلق لنفوسيتها تشخیص داد. با وجود این در بسیاری از موارد تا زمانی که عفونت جدی بروز نکند بیماری تشخیص داده نمی‌شود حتی در برخی از موارد لنفوپنی مشاهده می‌شود و توجهی به آن نمی‌شود (۵). یکی از جنبه‌های بحث برانگیز این بیماری این است که این بیماران اغلب در زمان تولد نرم‌مال می‌باشند (۱۱) و در سنین ۲ تا ۴ ماهگی همزمان با کم شدن IgG های مادری با عفونتهای مکرر مراجعه می‌کنند. بیمار ما اولین بار در ۴۵ روزگی مراجعه کرده بود ولی در آن زمان لنفوپنی وی مورد توجه قرار نگرفته بود. دو نوع از انواع مختلف نقص ایمنی مرکب شدید وجود دارد که در فلوسیتمتری دارای درصدهای پایینی از سلول‌های T و NK و درصد بالایی از سلول‌های B می‌باشند (T / NK⁺ / B⁺)، این دو نوع شامل: ۱- نقص ایمنی مرکب شدید وابسته به X ناشی از جهش‌هایی در ژن کدکننده زنجیره (۷) و ۲- نقص ایمنی مرکب شدید اتوزومال ناشی از نقص جانوس کیناز ۳ (jak3) می‌باشد. هر دوی این بیماریها مربوط به زنجیره مشترک ۷ می‌باشند و این زنجیره جز مشترکی از چندین رسپتور سایتوکاینی شامل IL-15, IL-4, IL-7, IL-9, IL-2, IL-21 و IL-2 دارد. عملکردهای مشترک زنجیره ۷C هم تمایل باشد. رسپتور را برای سایتوکاین مخصوص خود افزایش می‌دهد و هم رسپتورها را قادر می‌سازد که پیام رسانی داخل سلولی را وساطت کنند. واضح است که اختلال

لنفوسيتها وی ۱۵۰۰mm³ بوده است که متسافانه از جانب پزشکان به آن توجه نشده است و همانطور که در مقدمه ذکر شد در صورتی که این مقدار از ۲۵۰۰mm³ کمتر باشد نشان دهنده وجود نقص ایمنی مرکب شدید است (۷).

پس از تشخیص درمان وسیع آنتی‌بیوتیکی داخل وریدی برای بیمار آغاز شد و والدین وی از طبیعت این بیماری و پیش‌آگهی آن آگاه شدند و درباره ضرورت آغاز سریع مداخله درمانی مثل پیوند سلول‌های خون ساز مغز استخوان (HSCT) با آنها صحبت شد، اما آنها به انجام این روش درمانی رضایت ندادند. پس از گذشت مدت زمان اندکی شرایط بالینی بیمار رو به وخامت گذاشت به طوری که دچار دیسترنس تنفسی شد و روز به روز به شدت آن افزوده شد. چند روز بعد بیمار فوت کرد و به دلیل عدم رضایت والدین متسافانه اتوپسی از بیمار تهیه نشد.

بحث و نتیجه‌گیری

نقص ایمنی مرکب شدید یک بیماری نادر می‌باشد که شیوع تخمینی آن در کشورهای توسعه یافته حدود ۱ در هر ۱۰۰۰۰-۴۰۰۰۰ تولد زنده می‌باشد. از آنجایی که این بیماری کشنده می‌باشد و در عین حال درمان قطعی آن با احیای سیستم ایمنی به وسیله پیوند سلول‌های خون ساز مغز استخوان امکان‌پذیر می‌باشد بهترین روش برخورد با این بیماری اجرای همین روش قبل از پیشرفت عفونت جدی می‌باشد، بنابراین نقص ایمنی مرکب شدید یکی از اورژانس‌های اطفال محسوب می‌شود (۱). در صورتی که تشخیص در بد و تولد و یا در ۱۵ روز اول زندگی داده شود بیش از ۹۴ درصد موارد می‌توانند با پیوند سلول‌های بنیادی خون-ساز والدین درمان شوند. در صورتی که نقص ایمنی مرکب شدید از نوع کمبود آدنوزین دامیناز (ADA) و

شدید شدیدتر از سایر انواع می‌باشد به طوریکه در این نوع تعداد مطلق لنفوسیت‌های B و T و NK بسیار کم می‌باشد ($T^-/B^-/NK^-$). نقص IL-7Ra هم یکی دیگر از انواع شایع نقص ایمنی مرکب شدید است که در اثر اختلال در پیام رسانی داخل سلولی ایجاد می‌شود و فنوتیپ لنفوسیتی متفاوتی به صورت فقدان سلول‌های T و تعداد طبیعی یا افزایش یافته سلول‌های NK و B ایجاد می‌کند ($T^-/B^+/NK^+$). نقص jak3 هم از دیگر انواع شایع می‌باشد که در بالا توضیح داده شد. ما نتوانستیم به مدارک پزشکی مربوط به خواهر بیمار که قبل از وی فوت کرده بود دسترسی پیدا کنیم اما احتمال می‌رود وی هم مبتلا به نقص ایمنی مرکب شدید بوده باشد.

در کار این زنجیره عملکرد گروه‌های مختلف سایتوکاینی را مختل کرده و منجر به بروز شدیدترین فرم‌های نقص ایمنی مرکب شدید می‌شود (۴). به جز نقص ایمنی مرکب شدید وابسته به X سایر انواع نقص ایمنی مرکب شدید از جمله نقص jak3 از الگوی توارثی اتوزومال مغلوب پیروی می‌کنند. جهش‌های شناخته شده در ۱۳ ژن مختلف به عنوان علت ایجاد نقص ایمنی مرکب شدید شناخته شده‌اند و شایع‌ترین فرم نقص ایمنی مرکب شدید در ایالات متحده نوع وابسته به X می‌باشد. یکی دیگر از انواع شایع آن شامل کمبود آدنوزین د‌آمیناز (ADA) می‌باشد که در اثر آپوپتوز لنفوسیت‌های در حال رشد ایجاد می‌شود و کاهش لنفوسیت‌ها در این نوع از نقص ایمنی مرکب

Reference:

- 1- Rosen F.s. SCID: A Pediatric Emerging: J. ped, 1997: 130-32425.
- 2- Glonzamann E. Rinker P. [Essential Lymphocytopenia; new clinical aspect of infant pathology]. Ann. Pediatrics, 1950, 175: 1-32.
- 3- Buckley R.H. Schiff. R.I. Schiff S. E. Human severe combined immunodeficiency (SCID); genetic, phenotypic and functional diversity in 108 infants. J. pediatr, 1997; 130 (3): 378-387.
- 4- Buckley R.H. Molecular defects in human SCID and approaches to immune reconstitution. Ann. Rev. Immunology 2004; 22: 625-655
- 5- Adel. M.M. Buckley R.H; why newborn screening for SCID is essential: A case report; J. pediatr, 2010; 126: 464-470
- 6- Chanak, Puck J.M. Development of population based on screening for SCID; J. Allergy and Clinical Immunology. 2005; (115): 391-398.
- 7- Huany H, Manton K.G. Newborn screening for SCID: a review. Frontier in bioscience, 2005; 10: 1024-1039
- 8- Baker MW, Laessig RH, Katcher ML, Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, et al. Implementing routine testing for SCID within Wisconsin's newborn screening program: public health report (NIH), 2010; (125):2:88-95
- 9- Behrman RE, editor: Nelson textbook of pediatrics, ed 14, philadelfia,1992, WB saunders.
- 10- Kliegman, Stanton, st.geme, schore, Behrman. Nelson textbook of pediatrics, 19th edition, Philadelphia, saunders, 2011, 731-733
- 11- Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, Blanche S, Donadieu J, De Saint-Basile G, et al. SCID: A retrospective single center study of clinical presentation and outcome in 117 cases. J. pediatrics, 1993; 123: 564- 572.

Case report

A two month-old infant with severe combined Immunodeficiency

Rasool Nasiri Kalmarzi¹, Abdollah Sedaghat², Gholamreza Irandoost², Banafshe Sedaghat², Maryam Sayfmanesh², Nima Fattahi³

1- Clinical Allergy and Immunology Department, Be'sat Hospital, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

2- Resident of Pediatrics, Be'sat Hospital, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

3- Medical student, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

Email: dr_nima_f@yahoo.com Mobile: 08733234854

Abstract

Background: Severe combined immunodeficiency (SCID) is a primary Immunodeficiency syndrome which is created by diverse genetic mutations. It will lead to the absence of all adaptive immune functions in all affected patients and a lack of Natural Killer cells in some cases. Affected infants will almost always die before their second birthday, due to serious and intractable infections. The reasons of these infections are the opportunistic microorganisms which cause mild or self-limited diseases in immunocompetent hosts. If population-based newborn screening programs has not been established in a community (which is the case in many parts of the world), the best test for early diagnosis is the determination of Absolute Lymphocyte Count (ALC) in peripheral blood. These patients are uniformly lymphopenic because normally T-cells constitute 70% of peripheral blood lymphocytes and patients lack or have extremely low number of them.

Case report: We present a two month-old male infant with chronic diarrhea, failure to thrive and lymphopenia in which the result of examinations showed a rare type of immunodeficiency in which flow-cytometry of peripheral blood was consistent with T⁻B⁺NK⁻ variant of SCID.

Keywords: Severe combined Immunodeficiency, Absolute lymphocyte count, Newborn Screening, Flow-cytometry