

## یک شیرخوار ۲ ماهه با نقص ایمنی مرکب شدید

رسول نصیری کالمرزی<sup>۱</sup>، عبدالله صداقت<sup>۲</sup>، غلامرضا ایراندوست<sup>۳</sup>، بنفشه صداقت<sup>۴</sup>، مریم سیف منش<sup>۴</sup>،  
نیما فتاحی<sup>۳</sup>

- 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: 08733234854

### 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 تطابقی، 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 جزئی 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 لنفوسیت‌های خون محیطی است. مبتلایان به این بیماری فاقد سلول‌های T می‌باشند و از آنجایی که سلول‌های T ۷۰ درصد لنفوسیت‌ها را تشکیل می‌دهند این بیماران شدیداً لنفوپنیک می‌باشند.

**معرفی 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 فلوسیتومتری خون محیطی در وی نشان دهنده نوع  $T/B^+/NK^-$  از نقص ایمنی مرکب شدید (SCID) بود.

**واژه‌های کلیدی:** نقص ایمنی مرکب شدید، شمارش مطلق لنفوسیت، غربالگری نوزادان، فلوسیتومتری

## مقدمه

هنگام و انجام مداخلات به موقع بسیار بهتر می‌باشد و از آنجایی که نوزادان در بدو تولد نرمال به نظر می‌رسند شک بالینی قوی‌ای باید وجود داشته باشد تا مداخلات لازم انجام شود. در صورتی که شمارش مطلق لنفوسیت‌ها در ۲ ماه اول زندگی کمتر از  $2500/mm^3$  باشد بیانگر وجود نقص ایمنی مرکب شدید می‌باشد و نیازمند بررسی‌های بیشتر می‌باشد (۷). فلوسیتومتری خون محیطی جهت شمارش زیر مجموعه‌های لنفوسیتی (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 مداوم 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 (صدک 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 ۱۰۰۰۰۰-۴۰۰۰۰ 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 لنفوسیت‌ها 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 کشته 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 لخته خونهای 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 گلبول‌های سفید خون محیطی و محاسبه تعداد مطلق لنفوسیت‌ها در افراد مشکوک است. پیش آگهی بیماری در صورت تشخیص زود

وزن: ۴۲۰۰ گرم (بین صدک سوم تا دهم) قد: ۵۶ سانتی متر (بین صدک دهم تا بیست و پنجم) دور سر بیمار: ۳۸ سانتی متر (بین صدک دهم تا بیست و پنجم) یافته‌های مثبت در بررسی سیستماتیک بیمار شامل موارد زیر بود: راشهای ماکولوپاپولار جنرالیزه در سطح پوست بدن بیمار، هپاتواسپلنومگالی نسبتاً کم، فقدان بافت لنفاوی در حفره دهان بیمار، فقدان گره لنفاوی قابل لمس در نقاط مختلف بدن بیمار

**یافته‌های 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

**شاخص‌های تن سنجی بیمار:**

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

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

IgA = 37 mg/dL  
IgG = 476 mg/dL  
IgM = 61 mg/dL

بر اساس یافته‌های مذکور تشخیص نقص ایمنی اولیه مطرح شد و به همین دلیل فلوسیتومتری خون محیطی جهت شمارش تعداد دقیق لنفوسیتها انجام شد که نتایج آن به شرح زیر است:

T-cell markers : CD3 = 8.19 /mm<sup>3</sup>; CD4 = 6.6 /mm<sup>3</sup>; CD8 = 2.4 /mm<sup>3</sup>  
B-cell markers: CD19 = 76.3 /mm<sup>3</sup>; CD28 = 65.1 /mm<sup>3</sup>  
NK-cell markers: CD56 = 2.8 /mm<sup>3</sup>; CD16 = 2.8 /mm<sup>3</sup>

این یافته‌ها قویاً به نفع نقص ایمنی مرکب شدید از نوع T<sup>-</sup> / B<sup>+</sup> / NK<sup>-</sup> می‌باشد. مطالعه پرونده قبلی بیمار نشان داد که طی بستری‌های قبلی شمارش مطلق

تست‌های 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.

رادیوگرافی قفسه سینه نشان دهنده فقدان تیموس بود. نتایج اکوکاردیوگرافی نشان دهنده کاردیومیوپاتی اتساعی بود. نتایج سونوگرافی شکمی نشان دهنده هپاتواسپلنومگالی همراه با ضایعات پارانشیمال متعدد کوچک هاپتو اکو در پارانشیم شان بود.

تست سرولوژی HIV با استفاده از الایزا نیز منفی بود. پروفایل ایمنوگلوبولین‌های سرم در کلاسهای زیر در سطح پایینی قرار داشت:

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

حتی در جوامعی که غربالگری های کشوری جهت شناسایی این بیماری انجام نمی شود می توان این بیماری را در زمان تولد یا اندکی پس از آن با استفاده از شمارش سلول های خون محیطی و تعیین شمارش مطلق لنفوسیتها تشخیص داد. با وجود این در بسیاری از موارد تا زمانی که عفونت جدی بروز نکند بیماری تشخیص داده نمی شود حتی در برخی از موارد لنفوپنی مشاهده می شود و توجهی به آن نمی شود (۵). یکی از جنبه های بحث برانگیز این بیماری این است که این بیماران اغلب در زمان تولد نرمال می باشند (۱۱) و در سنین ۲ تا ۴ ماهگی همزمان با کم شدن IgG های مادری با عفونتهای مکرر مراجعه می کنند. 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 فلوسیتومتری دارای درصد های پایینی از سلول های T و NK و درصد بالایی از سلول های B می باشند ( $T^+$  /  $B^+$  NK $^-$ ), این دو نوع شامل: ۱- نقص ایمنی مرکب شدید وابسته به X ناشی از جهش هایی در ژن کدکننده زنجیره  $\gamma$  ( $\gamma_c$ ) و ۲- نقص ایمنی مرکب شدید اتوزومال ناشی از نقص جانوس کیناز ۳ (jak3) می باشد. هر دوی این بیماریها مربوط به زنجیره مشترک  $\gamma$  می باشند و این زنجیره جز مشترکی از چندین رسپتور سایتوکائینی شامل IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 و IL-21 می باشد. عملکردهای مشترک زنجیره  $\gamma_c$  هم تمایل رسپتور را برای سایتوکائین مخصوص خود افزایش می دهد و هم رسپتورها را قادر می سازد که پیام رسانی داخل سلولی را وساطت کنند. واضح است که اختلال

لنفوسیت های وی  $1500\text{mm}^3$  بوده است که متاسفانه از جانب پزشکان به آن توجه نشده است و همانطور که در مقدمه ذکر شد در صورتی که این مقدار از  $2500\text{mm}^3$  کمتر باشد نشان دهنده وجود نقص ایمنی مرکب شدید است (۷).

پس از تشخیص درمان وسیع آنتی بیوتیکی داخل وریدی برای بیمار آغاز شد و والدین وی از طبیعت این بیماری و پیش آگهی آن آگاه شدند و درباره ضرورت آغاز سریع مداخله درمانی مثل پیوند سلول های 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 دیسترس تنفسی شد و روز به روز به شدت آن افزوده شد. چند روز بعد بیمار فوت کرد و به دلیل عدم رضایت والدین متاسفانه اتوپسی از بیمار تهیه نشد.

### بحث و نتیجه گیری

نقص ایمنی مرکب شدید یک بیماری نادر می باشد که شیوع تخمینی آن در کشورهای توسعه یافته حدود ۱ در هر ۱۰۰۰۰۰-۴۰۰۰۰ تولد زنده می باشد. از آنجایی که این بیماری کشنده می باشد و در عین حال درمان قطعی آن با احیای سیستم ایمنی به وسیله پیوند سلول های خون ساز مغز استخوان امکان پذیر می باشد بهترین روش برخورد با این بیماری اجرای همین روش قبل از پیشرفت عفونت جدی می باشد، بنابراین نقص ایمنی مرکب شدید یکی از اورژانس های اطفال محسوب می شود (۱). در صورتی که تشخیص در بدو تولد و یا در ۱۵ روز اول زندگی داده شود بیش از ۹۴ درصد موارد می توانند با پیوند سلول های 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  $IL-7R\alpha$  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 ( $T^-/B^+/NK^+$ ) (۱۰). 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 Lymphocytophthisis; 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. pediator, 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. pediator, 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, philadelphia,1992, WB saunders.
- 10- Kliegman, Stanton, st.geme, schore, Behrman. Nelson textbook of pediatrics, 19<sup>th</sup> 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 Kalmarzi<sup>1</sup>, Abdollah Sedaghat<sup>2</sup>, Gholamreza Irandoost<sup>2</sup>, Banafshe Sedaghat<sup>2</sup>, Maryam Sayfmanesh<sup>2</sup>, Nima Fattahi<sup>3</sup>**

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<sup>-</sup> B<sup>+</sup> NK<sup>-</sup> variant of SCID.

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