

Evaluation of patients with common variable immunodeficiency and detection of IL-2 as a cell-mediated immune index

Heidarzadeh-Arani M¹, Isaeian A², Piroozmand A^{3*}

1- Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Department of Pathology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.

3- Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received June 22, 2011; Accepted December 22, 2012

Abstract:

Background: Common variable immunodeficiency (CVID) is the most prevalent primary immunodeficiencies characterized by impaired antibody responses, defect in T-cell proliferation and secretion of cytokines, especially IL-2. This study aimed to evaluate the function of cellular immune system in CVID patients based on IL-2 level, as a cell-mediated immune index, as well as the clinical and paraclinical evaluation of such patients.

Materials and Methods: This case-control study was conducted on 20 CVID and 10 healthy participants referred to the Immunology and Allergy Department at Children Medical Center in Kashan. The clinical and paraclinical findings of the patients were collected using the questionnaire. The peripheral blood mononuclear cells were cultured with PHA in both groups and then the supernatants were collected for quantification of IL-2 secretion using the ELISA method.

Results: CVID was seen in 85% of the cases hospitalized with infection. The most common infection was respiratory tract infection; the opportunistic infections and autoimmunity were seen in 5-10% and 40% of the cases, respectively. Delayed-type hypersensitivity response was negative in 65% of the patients. Moreover, IL-2 level was zero in 15 patients and lower than that of the control group in 5 patients ($P < 0.05$).

Conclusion: All patients showed deficiency in T-cell function with decreased IL-2 production. The manifestations of this deficiency are a high incidence of autoimmunity, granulomatosis, bronchiectasis and recurrent infections in the patients in spite of monthly IVIG injections.

Keywords: Common Variable Immunodeficiencies, IL-2, Cell-mediated immune index

* Corresponding Author.

Email: apiroozmand@kaums.ac.ir

Tel: 0098 913 262 3523

Fax: 0098 361 557 5057

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences September, 2012; Vol. 16, No 4, Pages 330-336

Please cite this article as: Heidarzadeh-Arani M, Isaeian A, Piroozmand A. Evaluation of patients with common variable immunodeficiency and detection of IL-2 as a cell-mediated immune index. *Feyz* 2012; 16(4): 330-6.

ارزیابی بیماران با نقص ایمنی متغیر شایع و تعیین اینترلوکین ۲ به عنوان شاخص عملکرد ایمنی سلولی آنها

مرضیه حیدرزاده آرانی^۱، آنا عیسیان^۲، احمد پیروزمند^{۳*}

خلاصه:

سابقه و هدف: نقص ایمنی متغیر شایع (CVID) از شایع ترین بیماری های نقص ایمنی اولیه با مشخصاتی هم چون کاهش پاسخ آنتی بادی، نقص در پرولیفراسیون سلولی T، و نقص در ترشح سیتوکین ها به خصوص اینترلوکین ۲ می باشد. هدف از این مطالعه بررسی عملکرد سیستم ایمنی سلولی بیماران با CVID با تکیه بر میزان اینترلوکین ۲ به عنوان یکی از شاخص های عملکرد سیستم ایمنی سلولی همراه با ارزیابی تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی اولیه آنها می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت مورد شاهدهی بر روی ۲۰ بیمار CVID بستری در بخش ایمونولوژی و آلرژی مرکز طبی کودکان و ۱۰ فرد به عنوان کنترل سالم انجام گرفت. بررسی معیارهای بالینی و آزمایشگاهی بیماران به وسیله پرسشنامه انجام شده و رسوب روی سلول های مونوکلتر خون محیطی مجاور شده با فیتوهمگلوتنین در هر دو گروه، با روش الیزا برای اینترلوکین ۲ بررسی گردید. **نتایج:** CVID، مسئول ۸۵ درصد از عفونت های منجر به بستری است. هم چنین، شایع ترین علت عفونت در دستگاه تنفسی، عامل عفونت های فرصت طلب در ۱۰-۵ درصد موارد و خود ایمنی در ۴۰ درصد موارد بود. در ۶۵ درصد بیماران تست تاخیری پوستی، منفی بود. سطح اینترلوکین ۲ در ۱۵ بیمار، صفر و در ۵ بیمار، کمتر از گروه کنترل سالم بود (ارزش آماری کمتر از پنج صدم). **نتیجه گیری:** بیماران مبتلا به CVID، اختلال عملکرد سلول های T را با کاهش تولید اینترلوکین ۲ نشان دادند. تظاهر به صورت شیوع بیشتر خود ایمنی، گرانولوماتوز، برونشکتازی و عفونت های مکرر علی رغم دریافت ایمونوگلوبین وریدی ماهیانه بود. **واژگان کلیدی:** نقص ایمنی متغیر شایع، اینترلوکین ۲، ایمنی با واسطه سلولی

دو ماه نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره شانزدهم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۱، صفحات ۳۳۶-۳۳۰

مقدمه

شایع ترین بیماری نقص ایمنی اولیه بعد از کمبود انتخابی IgA، بیماری نقص ایمنی متغیر شایع (CVID) می باشد [۲،۱]. طبق آمار بانک اطلاعاتی نقص ایمنی در ایران، این بیماری جزو شایع ترین بیماری ها در گروه نقایص ایمنی هومورال که ۴۵ درصد از موارد نقص ایمنی اولیه در ایران را تشکیل می دهند، قرار دارد [۴،۳]. CVID یک بیماری هتروژن از اختلالات ایمونولوژیک با اتیولوژی ناشناخته و مشخصات کاهش پاسخ آنتی بادی به صورت هیپوگاماگلوبولینمی همراه با نقایص در تعداد و عملکرد لنفوسیت های T از جمله لنفوپنی، آنرژي، پرولیفراسیون ضعیف لنفوسیتی و نقص در ترشح سیتوکین می باشد [۶،۵].

تظاهرات این بیماری عفونت های مکرر، خودایمنی و بدخیمی می باشند [۷،۵]. پاتوفیزیولوژی اصلی بیماری، اختلال در تمایز لنفو-سیت B به پلازما سل که قدرت تولید ایزوتیپ های متنوع Ig را دارد، می باشد [۹،۸]. امروزه بیان می شود که اختلالات ایمنی CVID، ثانویه به اختلالات سیگنالینگ لنفوسیت های T و ارتباطات بین سلول T و B است و فاکتور اساسی در این اختلالات سیگنالینگ، سیتوکین ها می باشند که از مهم ترین آنها IL-2 است [۳]. اغلب بیماران CVID، لنفوسیت های B با فنوتیپ نابالغ دارند که قدرت تولید Ig را در حضور فاکتورهای مانند IL-10، IL-2، IL-4 و کوآستیمولاتورها نشان می دهند. از طرفی در بررسی ها مشخص شده است که در ۶۰ درصد بیماران، در نتیجه تحریک لنفوسیت های T با عوامل میتوژن و آنتی ژن، کاهش تولید IL-2 وجود دارد. با توجه به اینکه منبع اصلی تولید IL-2 سلول های T_{CD4}^{+} می باشد [۱۰]، بعضی مطالعات اختلال در تولید IL-2 در بیماران CVID را ناشی از کمبود T_{CD4}^{+} به علت اختلال در سلول پیش ساز مغز استخوان و یا تمایز تیموسی سلول T می دانند [۱۱]. هدف از مطالعه حاضر، بررسی عملکرد سیستم ایمنی سلولی به روش آزمایشگاهی در بیماران با نقص ایمنی متغیر شایع می باشد. میزان اینترلوکین ۲، به عنوان یکی از شاخص های عملکرد سیستم

^۱ استادیار، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۲ استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۳ استادیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

*نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب رواندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پزشکی، گروه میکروبیولوژی

پست الکترونیک: apiroozmand@kaums.ac.ir

تلفن: ۰۹۱۳۲۶۳۵۲۳، دورنویس: ۰۳۶۱ ۵۵۷۵۰۵۷

تاریخ دریافت: ۹۰/۴/۱، تاریخ پذیرش نهایی: ۹۰/۱۰/۱

ایمنی سلولی در اینجا تعیین شده است. در کنار این مطالعه یک ارزیابی از تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی اولیه این بیماران نیز صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به صورت مورد-شاهدی و توصیفی-تحلیلی در جمعیت بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع مراجعه کننده به بخش ایمونولوژی و آلرژی مرکز طبی کودکان در سال ۱۳۸۹ انجام گرفت. معیار ورود به مطالعه، بیماران با سابقه عفونت‌های مکرر باکتریال همراه با هیپوگاماگلوبولینمی، (۲ تا از ایزوتیپ‌های IgG، IgM، IgA پائین‌تر از 2SD میانگین سنی) و عدم وجود ایزوهمآگلوتینین که با تشخیص CVID جهت دریافت ایمونوگلوبولین وریدی به میزان 400-700 mg/kg هر ۳ یا ۴ هفته بوده و یا برای ویزیت‌های دوره‌ای به صورت منظم به بخش مراجعه می‌کردند، بود. معیار خروج از مطالعه، احتمال وجود دیگر نقایص ایمنی هومورال (XLA، sIgA، HIGM)، عدم مراجعه منظم به بخش، عدم همکاری در انجام آزمایشات و فوت بیمار در حین مطالعه بود. ۳۰ بیمار CVID به صورت تصادفی از روی لیست بیماران CVID مرکز انتخاب شدند. پرسشنامه‌هایی تهیه شد تا در آن علاوه بر ثبت تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی اولیه با استفاده از پرونده پزشکی بیماران، در مورد عملکرد ایمنی سلولی به روش برون تنی نیز با تعیین میزان IL-2، داده‌ها تکمیل شود. قابل ذکر است که تست‌های پوستی تاخیری، جهت بررسی عملکرد سیستم ایمنی به صورت درون تنی که قبلاً برای بیماران با عصاره‌های کانیدیا، DT، PPD انجام شده بود و در پرونده پزشکی بیماران ثبت شده بود، نیز در پرسشنامه وارد شد. گروه کنترل سالم از افرادی انتخاب شده بودند که جهت بررسی سیستم ایمنی به آزمایشگاه ایمونولوژی مراجعه نموده و در بررسی‌های انجام شده تمام آزمایشات آنها طبیعی بودند. روش کار به این صورت بود که قبل از دریافت IVIG در گروه بیمار، علاوه بر اخذ یک نمونه خون لخته که به صورت روتین جهت بررسی

سطوح Ig ها گرفته می‌شد، ۳ سی‌سی خون هپارینه هم برای اندازه‌گیری IL-2 گرفته شد. از ده فرد سالم نیز به عنوان گروه کنترل پس از کسب رضایت، خون‌گیری جهت آزمایشات سطح Igها، فلوسیتومتری برای تعیین شمارش سلولی T، B و اندازه-گیری IL-2 انجام شد. طی بررسی‌های اولیه ۲ بیمار با نارسایی کبدی فوت کردند و ۸ بیمار به علت عدم مراجعه منظم و عدم همکاری در انجام آزمایشات از مطالعه حذف شدند. جهت ارزیابی ترشح IL-2، بعد از تهیه ۳ سی‌سی خون هپارینه از هر دو گروه با کمک فایکول، سلول‌های مونونوکلر خون محیطی جدا شده، ابتدا این سلول‌ها در محیط کشت سلولی RPMI در مجاورت میتوژن فیتوهمآگلوتنین (PHA) قرار گرفتند و بعد از ۷۲ ساعت انکوباسیون از مایع رویی تولید شده با کمک کیت اینترلوکین ۲ از شرکت نسیم گستر و با روش ELISA، تیترا اینترلوکین ۲ در واحد پیکوگرم در میلی‌لیتر محاسبه شد. با استفاده از جداول فراوانی، محاسبه میانگین و انحراف معیار و آزمون‌های مجذور کای، دقیق فیشر، من‌ویتنی، t و هم‌چنین ضریب همبستگی اسپیرمن داده‌ها آنالیز شدند.

نتایج

از ۲۰ بیمار مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع، همان‌طور که در جدول شماره ۱ مشخص شده است، ۹ بیمار زن و ۱۱ بیمار مرد بودند. میانگین سنی بیماران همان‌طور که در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود $11/32 \pm 15/95$ سال بود ($P=0/57$).

جدول شماره ۱- توزیع جنسی بیماران و افراد سالم

جنس	بیمار	کنترل
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
زن	۹ (۴۵/۵)	۴ (۴۰)
مرد	۱۱ (۵۵)	۶ (۶۰)
کل	۲۰ (۱۰۰)	۱۰ (۱۰۰)

$P=0/99$

جدول شماره ۲- میانگین سنی بیماران و افراد سالم

حداقل	حداکثر	انحراف معیار	تعداد	میانگین (سن بر حسب سال)
۴	۵۵	۱۱/۳۲	۲۰	۱۵/۹۵ بیمار
۸	۴۵	۱۱/۳۶	۱۰	۱۹/۴۰ کنترل
۴	۵۵	۱۱/۳۶	۳۰	۱۷/۱۰ جمع کل

جدول شماره ۳- میانگین اینترلوکین ۲ در بیماران و افراد سالم

حداکثر	حداقل	انحراف معیار	تعداد	میانگین IL-2	بیمار
۲۹۲	۰	۸۹/۷۹	۲۰	۴۳	بیمار
۱۸۹۲	۶۶۹	۳۹۹/۰۲	۱۰	۱۲۴۵/۷۰	کنترل
۱۸۹۲	۰	۶۲۲/۲۷	۳۰	۴۴۳/۹۰	جمع کل

آمار را در بین بیماری‌های خود ایمنی در این بیماران داشت. بیماری‌های آندوکراین، آلرژیک، گرانولوماتوز و بدخیمی در ۵-۱۰ درصد موارد دیده شد (جدول شماره ۴). هم‌چنین، در این جدول مشاهده می‌شود که ۱۲ بیمار به تست‌های تأخیری پوستی پاسخ ندادند. ارتباط معنی‌دار بین پاسخ تست تأخیری پوست و سطح اینترلوکین ۲ به‌دست آمد ($P=0/035$).

در تمام بیماران در مقایسه با گروه سالم میزان اینترلوکین ۲ پایین‌تر از نرمال بود (جدول شماره ۳) ($P=0/001$). هم‌چنین، میانگین IL-2 در بیماران مرد وزن به‌ترتیب $32/91 \pm 84/65$ و $55/33 \pm 99/39$ بود ($P=0/592$). در مورد مشخصات کلینیکی و پاراکلینیکی بیماران، ۶۵ درصد بیماران از والدین منسوب بودند. در ۱۰ درصد موارد سابقه مثبت خانوادگی از نظر نقص ایمنی اولیه وجود داشت. در ۴۰ درصد موارد ترومبوسیتوپنی بالاترین

جدول شماره ۴- ارتباط بین سطوح اینترلوکین ۲ و مشخصات کلینیکی در بیماران

P	میانگین IL-2	فراوانی تعداد (درصد)	سابقه کلینیکی و آزمایشگاهی
۰/۷۵۹	$51/71 \pm 103/96$	(۳۵)۷	- والدین منسوب
	$38/31 \pm 85/39$	(۶۵)۱۳	+ والدین منسوب
۰/۴۹	$47/78 \pm 93/64$	(۹۰)۱۸	- سابقه نقص ایمنی در خانواده
	۰	(۱۰)۲	+ سابقه نقص ایمنی در خانواده
۰/۳۸۳	$50/79 \pm 95/74$	(۸۵)۱۷	زیاد سابقه بستری
	۰	(۱۵)۳	کم سابقه بستری
۰/۱۷۲	$18 \pm 112/66$	(۵۵)۱۱	- طحال بزرگ
	$12/22 \pm 36/67$	(۴۵)۹	+ طحال بزرگ
۰/۸۰۰	$47/33 \pm 84/21$	(۶۰)۱۲	- اتوایمنی
	$36/50 \pm 103/24$	(۴۰)۸	+ اتوایمنی
۰/۵۰۷	$56/8 \pm 89/83$	(۵۰)۱۰	- برونشکنازی
	$29/2 \pm 92/34$	(۵۰)۱۰	+ برونشکنازی
۰/۲۹۶	$53/75 \pm 97/95$	(۸۰)۱۶	- بیماری گرانولوماتوز
	۰	(۲۰)۴	+ بیماری گرانولوماتوز
۰/۲۶۷	$33/41 \pm 73/28$	(۸۵)۱۷	- آلرژی
	$97/33 \pm 168/59$	(۱۵)۳	+ آلرژی
۰/۶۳۶	$45/26 \pm 91/66$	(۹۵)۱۹	- بدخیمی
	۰	(۵)۱	+ بدخیمی
۰/۰۰۵	$20/100 \pm 128$	(۹۰)۱۸	- بیماری غددی
	25 ± 69	(۱۰)۲	+ بیماری غددی
۰/۰۳۵	$9/17 \pm 31/75$	(۶۰)۱۲	- تست تأخیری پوستی
	$93/75 \pm 124/06$	(۴۰)۸	+ تست تأخیری پوستی
۰/۲۲۵	$57/33 \pm 100/3$	(۷۵)۱۵	- لنفوپنی
	۰	(۲۵)۵	+ لنفوپنی

عفونت دستگاه گوارش بود. عفونت‌های فرصت طلب نیز در ۱۵-۱۰ درصد موارد گزارش شده بود (جدول شماره ۵).

۸۵ درصد بیماران فرکانس بالایی از بستری در بیمارستان را به- علت عفونت مکرر داشتند و در این بستری‌ها اغلب درگیری در دستگاه تنفسی گزارش شده بود و بعد از آن علت بستری شدن،

جدول شماره ۵- توزیع انواع عفونت‌ها در بیماران با نقص ایمنی متغیر شایع

نوع عفونت	فراوانی مطلق	فراوانی نسبی
فوقانی دستگاه تنفسی	۱۷	٪۸۵
تحتانی دستگاه تنفسی	۱۸	٪۹۰
گوارشی	۱۵	٪۷۵
ادراری	۲	٪۱۰
مفصلی	۳	٪۱۵
چشمی	۶	٪۳۰
سپسیس	۱	٪۵
ویروسی	۲	٪۱۰
قارچی	۱	٪۵
مایکوپلازما	۲	٪۱۰
پوستی	۱	٪۵

جدول شماره ۶- ضرایب همبستگی اسپیرمن بین سطوح ایتروکین ۲ با مارکهای سلولی و سطوح ایمونوگلوبولین در دو گروه مورد مطالعه

مارکهای سلولی و سطوح Ig	IL-2 در بیماران		در افراد سالم IL-2	
	P	r	P	r
CD4	۰/۰۳۹	۰/۴۶۴	۰/۷۹۳	-۰/۰۹۶
CD8	۰/۰۴۵	-۰/۴۵۳	۰/۵۶۲	۰/۲۰۹
CD4/CD8	۰/۰۰۴	۰/۶۰۸	۰/۵۴۹	-۰/۲۱۶
CD19	۰/۴۱۱	۰/۱۹۵	-	-
IgG	۰/۱۲۶	۰/۳۲۵	-	-
IgA	۰/۱۴۲	۰/۳۴۱	-	-
IgM	۰/۰۲	۰/۵۱۶	۰/۷۷۴	۰/۱۰۶

لازم به ذکر است که در مواردی که با (-) مشخص شده‌اند، افراد سالمی هستند که این مارکر یا صفر است و یا محاسبه نشده است.

در خانواده، فرکانس عفونت‌ها، نوع عفونت‌ها و دیگر تظاهرات بالینی به استثنای خودایمنی، مطابق با بررسی‌های انجام شده در مراکز علمی کشورهای دیگر بر روی بیماران CVID بود. توزیع سن بیماران، بیشتر در دهه دوم و سوم عمر بود که با توزیع سنی بیماران CVID در دیگر مقالات پزشکی منطبق است. نتایج هم-چنین نشان می‌دهند که CVID می‌تواند هر دو جنس را تقریباً به یک میزان مبتلا سازد (۹ بیمار زن و ۱۱ بیمار مرد). از طرفی نتایج به‌دست آمده از مطالعه ما در خصوص والدین منسوب (۵/۶۵ درصد) و سابقه نقص ایمنی در خانواده (۱۰ درصد)، نیز مطابق با مطالعات دیگر است. از جمله این مطالعات، مطالعه بزرگ و طولانی بین سال‌های ۱۹۸۰-۲۰۰۳ در مدرسه پزشکی Sao-Paulo برزیل بر روی ۷۱ بیمار CVID بود [۱] که از نظر تظاهرات بالینی انجام شده در این مطالعه تنها میزان بروز خود ایمنی در این جمعیت ۱۵ درصد گزارش شده بود. در صورتی که این میزان در بیماران ما ۴۰ درصد بود. شاید علت این مسئله تعداد کم بیماران ما باشد. گروهی از بیماران ما که خود ایمنی داشتند میانگین پایین-تری از IL-2 را نسبت به بیماران فاقد آن نشان دادند، ولی این

همان‌گونه که در جدول شماره ۶ ملاحظه می‌شود، تفاوت معنی‌دار بین ایتروکین ۲ و CD مارکرها (CD4، CD8، CD4/CD8) در بیماران مشاهده شد ($P=۰/۰۱$). به‌خصوص بین CD4/CD8 این تفاوت از لحاظ آماری معنادار بود. از طرفی نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهند که میانگین سطح IgG در گروه بیمار $۳۰۸/۸ \pm ۲۵۶/۹$ و در افراد سالم $۱۱۳۵/۹ \pm ۱۵۴/۸$ بوده است که متفاوت معنی‌دار بین دو گروه دیده می‌شود ($P=۰/۰۰۱$).

بحث

با توجه به اینکه سلول‌های B در درصد قابل توجهی از بیماران CVID، قادر به ترشح Ig، در صورت تحریک با سوپرناتانت هیپریدهای مشخص سلول T می‌باشند، می‌توان گفت که نقص در لنفوکین‌های مشتق از سلول T یک نقش پاتوژنیک اولیه در بعضی از بیماران CVID دارد [۱۰]. این موضوع، اساس طرح مطالعه فعلی در بیماران CVID این مرکز بود. قابل توجه اینکه این مطالعه تاکنون در این بیماران صورت نگرفته بود. نتایج آماری ما در زمینه متغیرهایی مانند: سن، جنس، سابقه نقص ایمنی

نشان دادند که ۳ بیمار IL-2 صفر و ۱ بیمار ۷ IU/ml دارند که این میزان از میانگین کنترل سالم پائین تر بود [۱۱]. هم-چنین، Kokron و همکارانش با بررسی پرولیفراسیون سلولی بیماران CVID نشان دادند که ۵۰ درصد آنها اختلال در پرولیفراسیون سلولهای T دارند [۱]. به علاوه، اختلال در تولید و تظاهر ژن IL-2 نیز در بیماران CVID نشان داده شده است [۱۳]. مطالعه بر روی IL-2 به عنوان یکی از درمانهای جدید در بیماران CVID از سال ۲۰۰۱ شروع شده است [۱۵، ۱۴].

نتیجه گیری

در مجموع می توان گفت که اختلال عملکرد ایمنی سلولی به-صورت کاهش تولید IL-2 در تمام بیماران مورد مطالعه وجود داشت که تظاهر این اختلال به صورت شیوع بیشتر خود ایمنی، ضایعات گرانولوماتوز، برونشکتازی و عفونت های مکرر علی رغم دریافت IVIG بود. از این مطالعه می توان در جهت پروگنوز و درمان های نو برای بیماران CVID استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

از کلیه پرسنل بخش آسم، آلرژی و ایمونولوژی مرکز طبی کودکان و مرکز تحقیقات اسم و آلرژی برای کمک های بی-دریغ شان در انجام این مطالعه، نهایت سپاسگزاری به عمل می آید.

نتیجه نیز به علت تعداد کم نمونه از لحاظ آماری معنی دار نشد. اینکه میانگین سطح IgG بین گروه بیمار و سالم اختلاف معنی دار دارد نشان می دهد دریافت IVIG ماهیانه برای سطح قابل قبول IgG در عده ای از بیماران کفایت ندارد و باید درمان های جدید-تری را به کار برد. ارتباط مستقیم بین IgM و IL-2 در گروه بیماران نیز نشان دهنده سطح پایین تر IgM در بیماران با اختلال عملکرد ایمنی سلولی می باشد. در مورد CD مارکرها، ارتباط معنی دار بین سطح IL-2 و CD4-CD8-CD4/CD8 وجود داشت. سطح پایین تر CD4 در بیماران، همراه با سطح پایین تر-IL-2 بود که با توجه به اینکه منبع اصلی تولید IL-2 سلولهای TCD4⁺ می باشند و در مطالعات مشابه نیز همین نتایج به دست آمده است [۱۲، ۱۱] این مسئله قابل توجه می باشد. هم چنین، در مورد DTH (تست تاخیری پوستی) که نشانه عملکرد ایمنی سلولی به روش درون تنی می باشد و سطح IL-2، ارتباط معنی دار در بیماران ما وجود داشت. در مطالعه حاضر، بیماران با DTH منفی، سطح IL-2 پایین تری را نشان دادند. در یک مطالعه دیگر که بر روی ۳۴ بیمار CVID انجام شده بود نیز ۲۱ بیمار DTH منفی داشتند [۱]. در زمینه اختلال در تولید IL-2، تمام بیماران ما کاهش IL-2 را نشان دادند؛ به طوری که میانگین آن در ۱۵ بیمار گروه مورد برابر ۴۳ پیکوگرم در میلی لیتر و در ۵ بیمار در محدوده صفر تا ۲۹۷ بود. این میزان در گروه کنترل برابر ۱۲۴۵/۷ بود که تفاوت دو گروه از نظر آماری معنی دار مشاهده شد ($P=0/001$) و Ten و همکارانش در مطالعه ای که بر روی ۴ بیمار CVID انجام دادند

References:

- [1] Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, Rizzo LV. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc* 2004; 76(4): 707-26.
- [2] Aghamohammadi A, Moein M, Farhodi A, Pourpak Z, Rezaei N, Abolmaali K, et al. First report of the National Registry of PID in children and adults. *J Clin Immunol* 2002; 22(16): 375-80.
- [3] Marina Y Dolina, MD; Chief Editor: Michael A Kaliner, MD. Immunoglobulin a Deficiency Clinical Presentation. Available at: [http://www.emedicine.com/derm/-topic/CVID \(2004\).](http://www.emedicine.com/derm/-topic/CVID (2004).)
- [4] Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, Pourpak Z, Movahedi M, Gharagozlou 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): 519-32.
- [5] Cunningham-Rundles C, Kasbay K, Mayer L. Potential uses of polyethylene glycol conjugated

- recombinant IL-2 in common variable immune-deficiency. *Immunodeficiency* 1993; 4(1-4): 31-6.
- [6] Eisenstein EM, Jaffe JS, Strober W. Reduced interleukin-2 (IL-2) production in common variable immunodeficiency is due to a primary abnormality of CD4⁺ T cell differentiation. *J Clin Immunol* 1993; 13(4): 247-58.
- [7] Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases: dissectors of the immune system. *Immunol Rev* 2002; 185(1): 206-19.
- [8] Cunningham-Rundles C, Bodian C, Ochs HD, Martin S, Reiter-Wong M, Zhuo Z. Long term low dose IL-2 enhances immune function in CVID. *J Clin Immunol* 2001; 100(2): 181-90.
- [9] Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, Glocker E, Warnatz K, Dräger R, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol* 2003; 4(3): 261-8.
- [10] Andersen P, Permin H, Andersen V, Schejbel L, Garred P, Svejgaard A, et al. Deficiency of

somatic hypermutation of the antibody light chain is associated with increased frequency of severe respiratory tract infection in common variable immunodeficiency. *Blood* 2005; 105(2): 511-7.

[11] Ten RM, Anderson PM, Zein NN, Temesgen Z, Clawson ML, Weiss W. Interleukin-2 liposomes for primary immune deficiency using the aerosol route. *Int Immunopharmacol J* 2002; 2(2-3): 333-44.

[12] Warnatz K, Denz A, Dräger R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)/IgM(-)/IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 2002; 99(5): 1544-51.

[13] Farhoudi A. Immunodeficiency disorder in Iran: Common variable immunodeficiency. Tehran: Shayan Nemoodar; 2002. p. 25-30.

[14] Isgrò A, Marziali M, Mezzaroma I, Luzi G, Mazzone AM, Guazzi V, et al. Bone marrow clonogenic capability, cytokine production, and thymic output in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunology* 2005; 174(8): 5074-81.

[15] Bonhomme D, Hammarström L, Webster D, Chapel H, Hermine O, Le Deist F, et al. Impaired antibody affinity maturation process characterizes a subset of patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2000; 165(8): 4725-30.