

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 ایترلوكین ۲ به عنوان شاخص عملکرد ایمنی سلولی آنها

مرضیه حیدرزاده آرانی^۱، آنا عیساییان^۲، احمد پیروزمند^۳

خلاصه:

سابقه و هدف: نقص ایمنی متغیر شایع (CVID) از شایع ترین بیماری‌های نقص ایمنی اولیه با مشخصاتی همچون کاهش پاسخ آنتی‌بادی، نقص در پرولیفراسیون سلولی T، و نقص در ترشح سیتوکین‌ها به خصوص ایترلوكین ۲ می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی عملکرد سیستم ایمنی سلولی بیماران با CVID با تکیه بر میزان ایترلوكین ۲ به عنوان یکی از شاخص‌های عملکرد سیستم ایمنی سلولی همراه با ارزیابی تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی اولیه آنها می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت مورد شاهدی بر روی ۲۰ بیمار CVID بستری در بخش ایمونولوژی و آنژئی مرکز طبی کودکان و ۱۰ فرد به عنوان کنترل سالم انجام گرفت. بررسی میاعراهای بالینی و آزمایشگاهی بیماران به وسیله پرسشنامه انجام شده و رسوب رویی سلول‌های مونونوکلئر خون محیطی مجاور شده با فیتوهماگلوتنین در هر دو گروه، با روش الیزا برای ایترلوكین ۲ بررسی گردید.

نتایج: CVID، مسئول ۸۵ درصد از عفونت‌های منجر به بستری است. همچنین، شایع ترین علت عفونت در دستگاه تنفسی، عامل عفونت‌های 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 ایترلوكین ۲ در ۱۵ بیمار، صفر و در ۵ بیمار، کمتر از گروه کنترل سالم بود (ارزش آماری کمتر از پنج صدم). نتیجه‌گیری: بیماران مبتلا به CVID، اختلال عملکرد سلول‌های T را با کاهش تولید ایترلوكین ۲ نشان دادند. تظاهر به صورت شیوع بیشتر خود ایمنی، گرانولوماتوز، برونشکتازی و عفونت‌های مکرر علی‌رغم دریافت ایمونوگلوبین و ریدی ماهیانه بود.

وازگان کلیدی: نقص ایمنی متغیر شایع، ایترلوكین ۲، ایمنی با واسطه سلولی
دو ماهنامه علمی-پژوهشی فیض، دوره شانزدهم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۱، صفحات ۳۳۶-۳۳۰

تظاهرات این بیماری عفونت‌های مکرر، خودایمنی و بدخیمی می‌باشند [۷،۵]. پاتوفیزیولوژی اصلی بیماری، اختلال در تمایز لنفو-سیت B به پلاسمما سل که قدرت تولید ایزوتیپ‌های متنوع Ig را دارد، می‌باشد [۹،۸]. امروزه بیان می‌شود که اختلالات ایمنی CVID، ثانویه به اختلالات سیگنانلینگ لنفوسيت‌های T و ارتباطات بین سلول T و B است و فاکتور اساسی در این اختلالات سیگنانلینگ، سیتوکین‌ها می‌باشند که از مهم‌ترین آنها IL-2 است [۳]. اغلب بیماران CVID، لنفوسيت‌های B با فنتوتیپ نابالغ دارند که قدرت تولید Ig را در حضور فاکتورهای مانند IL-10، IL-2، IL-4 و کواستیمولاتورها نشان می‌دهند. از طرفی در بررسی‌ها مشخص شده است که در ۶۰ درصد بیماران، در نتیجه تحریک لنفوسيت‌های T با عوامل میتوژن و آنتی‌زن، کاهش تولید IL-2 وجود دارد. با توجه به اینکه منبع اصلی تولید IL-2 سلول‌های T_{CD4}⁺ می‌باشد [۱۰]، بعضی مطالعات اختلال در تولید IL-2 در بیماران CVID را ناشی از کمبود T_{CD4}⁺ به علت اختلال در سلول پیش‌ساز مغز استخوان و یا تمایز تیموسی سلول T می‌دانند [۱۱]. هدف از مطالعه حاضر، بررسی عملکرد سیستم ایمنی سلولی به روش آزمایشگاهی در بیماران با نقص ایمنی متغیر شایع می‌باشد. میزان ایترلوكین ۲، به عنوان یکی از شاخص‌های عملکرد سیستم

مقدمه

شایع ترین بیماری نقص ایمنی اولیه بعد از کمبود انتخابی IgA، بیماری نقص ایمنی متغیر شایع (CVID) می‌باشد [۲،۱]. طبق آمار بانک اطلاعاتی نقص ایمنی در ایران، این بیماری جزو شایع ترین بیماری‌ها در گروه نقاچیس ایمنی هومورال که ۴۵ درصد از موارد نقص ایمنی اولیه در ایران را تشکیل می‌دهند، قرار دارد [۴،۳]. یک بیماری هتروژن از اختلالات ایمونولوژیک با ایتوپلیوزی ناشناخته و مشخصات کاهش پاسخ آنتی‌بادی به صورت هیپوگام‌اگلوبولینی همراه با نقاچیس در تعداد و عملکرد لنفوسيت‌های T از جمله لنفوینی، آنژئی، پرولیفراسیون ضعیف لنفوسيتی و نقص در ترشح سیتوکین می‌باشد [۱،۵].

^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 راوندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پزشکی، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان،

پست الکترونیک: apiroozmand@kaums.ac.ir

تلفن: ۰۳۶۱ ۵۵۷۵۰۵۷، دورنیوس، ۹۱۳ ۲۶۲۳۵۲۳.

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

سطح Ig ها گرفته می شد، ۳ سی سی خون هپارینه هم برای اندازه گیری IL-2 گرفته شد. از ده فرد سالم نیز به عنوان گروه کنترل پس از کسب رضایت، خون گیری جهت آزمایشات سطح Igها، فلوسیتومتری برای تعیین شمارش سلولی T، B و اندازه گیری IL-2 انجام شد. طی بررسی های اولیه ۲ بیمار با نارسایی کبدی فوت کردند و ۸ بیمار به علت عدم مراجعت منظم و عدم همکاری در انجام آزمایشات از مطالعه حذف شدند. جهت ارزیابی ترشح IL-2، بعد از تهیه ۳ سی سی خون هپارینه از هر دو گروه با کمک فایکول، سلول های مونونوکلئر خون محیطی جدا شده، ابتدا این سلول ها در محیط کشت سلولی RPMI در مجاورت میتوژن فیتوهماکلوتین (PHA) قرار گرفتند و بعد از ۷۲ ساعت انکوباسیون از مایع رویی تولید شده با کمک کیت ایترلوکین ۲ از شرکت نسیم گستر و با روش ELISA تیتر ایترلوکین ۲ در واحد پیکو گرم در میلی لیتر محاسبه شد. با استفاده از جداول فراوانی، محاسبه میانگین و انحراف معیار و آزمون های معذور کای، دقیق فیشر، من ویتنی، t و همچنین ضریب همبستگی اسپیرمن داده ها آنالیز شدند.

نتایج

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

جدول شماره ۱- توزیع جنسی بیماران و افراد سالم

کنترل	بیمار	جنس
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
(۴۰)	(۴۵/۵۹)	زن
(۶۰)	(۵۵/۱۱)	مرد
(۱۰۰)	(۱۰۰/۲۰)	کل

$P=0/99$

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 روش ها

مطالعه حاضر به صورت مورد شاهدی و توصیفی تحلیلی در جمعیت بیماران مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع مراجعه کننده به بخش ایمونولوژی و آرژی مرکز طبی کودکان در سال ۱۳۸۹ انجام گرفت. معیار ورود به مطالعه، بیماران با سابقه عفونت های مکرر باکتریال همراه با هیپوگاما گلوبولینی، (۲ تا از ایزو تیپ های IgA، IgM، IgG، IgA پائین تر از $2SD$ میانگین سنی) و عدم وجود ایزو هما گلوبولینین که با تشخیص CVID جهت دریافت ایمونو گلوبولین وریدی به میزان $400-700 mg/kg$ هر ۳ یا ۴ هفته بوده و یا برای ویزیت های دوره ای به صورت منظم به بخش مراجعه می کردند، بود. معیار خروج از مطالعه، احتمال وجود دیگر نقایص ایمنی هومورال (XLA)، IgA، HIGM (IgM)، 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. پرسشنامه هایی 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 بروون تنی نیز با تعیین میزان IL-2 داده ها تکمیل شود. قابل ذکر است که تست های پوستی تاخیری، جهت بررسی عملکرد سیستم ایمنی به صورت درون تنی که قبلا برای بیماران با عصاره های کاندیدا، PPD، ایترلوکین ۲، DT، 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 بررسی های 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 روشن جهت بررسی

جدول شماره ۲- میانگین سنی بیماران و افراد سالم

	تعداد	میانگین (سن بر حسب سال)	انحراف معیار	حداکثر	حداقل
بیمار	۱۵/۹۵	۲۰	۱۱/۳۲	۵۵	۴
کنترل	۱۹/۴۰	۱۰	۱۱/۳۶	۴۵	۸
جمع کل	۱۷/۱۰	۳۰	۱۱/۲۶	۵۵	۴

جدول شماره ۳- میانگین ایتر لوکین ۲ در بیماران و افراد سالم

	میانگین ۲	تعداد	انحراف معیار	حداکثر	حداقل
بیمار	۴۳	۲۰	۸۹/۷۹	۰	۲۹۲
کنترل	۱۲۴۵/۷۰	۱۰	۳۹۹/۰۲	۶۶۹	۱۸۹۲
جمع کل	۴۴۳/۹۰	۳۰	۶۲۲/۲۷	۰	۱۸۹۲

آمار را در بین بیماری‌های خود ایمنی در این بیماران داشت. بیماری‌های آندوکرین، آرژیک، گرانولوماتوز و بدخیمی در ۱۰-۵ درصد موارد دیده شد (جدول شماره ۴). همچنین، در این جدول مشاهده می‌شود که ۱۲ بیمار به تست‌های تاخیری پوستی پاسخ ندادند. ارتباط معنی‌دار بین پاسخ تست تاخیری پوست و سطح ایترلوکین ۲ بدست آمد ($P=0/۰۳۵$).

در تمام بیماران در مقایسه با گروه سالم میزان ایترلوکین ۲ پایین‌تر از نرمال بود (جدول شماره ۳) ($P=0/۰۰۱$). همچنین، میانگین IL-2 در بیماران مرد وزن بهترتب $۳۲/۹۱\pm ۸۴/۶۵$ و $۵۵/۳۳\pm ۹۹/۳۹$ بود ($P=0/۵۹۲$). 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 سطح ایترلوکین ۲ و مشخصات کلینیکی در بیماران

	فراوانی سابقه کلینیکی و آزمایشگاهی	میانگین IL-2	P
	تعداد (درصد)		
والدین منسوب	- (۲۵)۷ + (۶۵)۱۳	۵۱/۷۱±۱۰۳/۹۶ ۳۸/۳۱±۸۵/۳۹	۰/۷۵۹
سابقه نقص ایمنی در خانواده	- (۹۰)۱۸ + (۱۰)۲	۴۷/۷۸±۹۳/۶۴ ۰	۰/۴۹
سابقه بستری	زیاد (۸۵)۱۷ کم (۱۰)۳	۵۰/۶۹±۹۵/۷۴ ۰	۰/۳۸۳
طحال بزرگ	- (۵۵)۱۱ + (۴۵)۹	/۱۸±۱۱۲/۶۶ ۱۲/۲۲±۳۶/۶۷	۰/۱۷۲
اتوایمنی	- (۶۰)۱۲ + (۴۰)۸	۴۷/۳۳±۸۴/۲۱ ۳۶/۵۰±۱۰۳/۲۴	۰/۸۰۰
برونشکتازی	- (۵۰)۱۰ + (۵۰)۱۰	۵۶/۸±۸۹/۸۳ ۲۹/۲±۹۲/۳۴	۰/۵۰۷
بیماری گرانولوماتوز	- (۸۰)۱۶ + (۲۰)۴	۵۳/۷۵±۹۷/۹۵ ۰	۰/۲۹۶
آلرژی	- (۸۵)۱۷ + (۱۵)۳	۳۳/۴۱±۷۳/۲۸ ۹۷/۳۳±۱۶۸/۵۹	۰/۲۶۷
بدخیمی	- (۹۵)۱۹ + (۵)۱	۴۵/۳۶±۹۱/۲۶ ۰	۰/۶۳۶
بیماری غددی	- (۹۰)۱۸ + (۱۰)۲	۲۰/۱۰۰±۱۲۸ ۲۵±۶۹	۰/۰۰۵
تست تاخیری پوستی	- (۶۰)۱۲ + (۴۰)۸	۹/۱۷±۳۱/۷۵ ۹۳/۷۵±۱۲۴/۰۶	۰/۰۴۰
لنفوپنی	- (۷۵)۱۵ + (۲۵)۵	۵۷/۳۳±۱۰۰/۳ ۰	۰/۲۲۵

۸۵ درصد بیماران فرکانس بالایی از بستری در بیمارستان را به-

علت عفونت مکرر داشتند و در این بستری‌ها اغلب درگیری در

۱۵ عفونت دستگاه گوارش بود. عفونت‌های فرصت طلب نیز در

۱۰ درصد موارد گزارش شده بود (جدول شماره ۵).

علت عفونت مکرر داشتند و در این بستری‌ها اغلب درگیری در

۱۰ درصد موارد 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
فوچانی دستگاه تنفسی	۱۷	%۸۵
تحتانی دستگاه تنفسی	۱۸	%۹۰
گوارشی	۱۵	%۷۵
ادراری	۲	%۱۰
مفصلی	۳	%۱۵
چشمی	۶	%۳۰
سپسیس	۱	%۵
وبیروسمی	۲	%۱۰
قارچی	۱	%۵
مايكوباکتریال	۲	%۱۰
پوستی	۱	%۵

جدول شماره ۶- ضرایب همیستگی اسپیرمن بین سطوح ایتلرولوکین ۲ با مارکرهای سلولی و سطوح ایمونوگلوبولین در دو گروه مورد مطالعه

مارکرهای سلولی و سطوح Ig	در افراد سالم		در افراد سالم IL-2 در بیماران	
	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	.۰/۲۲۵	-	-
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 پژوهشی منطبق است. نتایج هم‌چنین 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 به دست آمده از مطالعه ما در خصوص والدین منسوب (۰/۶۵ 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 ۴ درصد بود. شاید علت این مسئله تعداد کم بیماران ما باشد. گروهی از بیماران ما که خود ایمنی داشتند میانگین پایین‌تری از IL-2 را نسبت به بیماران فاقد آن نشان دادند، ولی این

همان‌گونه که در جدول شماره ۶ ملاحظه می‌شود، تفاوت معنی‌دار بین ایتلرولوکین ۲ و CD مارکرها (CD4، CD8، CD4/CD8) در بیماران مشاهده شد ($P=0/01$). بهخصوص بین CD4/CD8 این تفاوت از لحاظ آماری معنادار بود. از طرفی نتایج به دست آمده نشان می‌دهند که میانگین سطح IgG در گروه بیمار ۳۰۸/۸±۲۵۶/۹ و در افراد سالم $1135/9\pm154/8$ بوده است که متفاوت معنی‌دار بین دو گروه دیده می‌شود ($P=0/001$).

بحث

با توجه به اینکه سلول‌های B در درصد قابل توجهی از بیماران CVID، قادر به ترشح Ig، در صورت تحریک با سوپرناکانت هیبریدهای 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 پائین‌تر بود [۱۱]. هم‌چنین، 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 ظاهر 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 [۱۴، ۱۵].

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت که اختلال عملکرد ایمنی سلولی به صورت کاهش تولید IL-2 در تمام بیماران مورد مطالعه وجود داشت که ظاهر این اختلال به صورت شیوع بیشتر خود ایمنی، ضایعات گرانولوماتوز، برونشکتازی و عفونت‌های مکرر علی‌رغم در یافت IVIG بود. از این مطالعه می‌توان در جهت پروگنوز و درمان‌های نو برای بیماران CVID استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

از کلیه پرسنل بخش آسم، آرژی و ایمونولوژی مرکز طبی کودکان و مرکز تحقیقات اسم و آرژی برای کمک‌های بی‌دریغ‌شان در انجام این مطالعه، نهایت سپاسگزاری به عمل می‌آید.

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, Farhoudi 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

نتیجه نیز به علت تعداد کم نمونه از لحاظ آماری معنی‌دار نشد. اینکه میانگین سطح IgG بین گروه بیمار و سالم اختلاف معنی‌دار دارد نشان می‌دهد دریافت IgG ماهیانه برای سطح قابل فbul IgG در عده‌ای از بیماران کفایت ندارد و باید درمان‌های جدید-تری را به کار برد. ارتباط مستقیم بین IgM و IL-2 در گروه بیماران نیز نشان‌دهنده سطح پایین‌تر IgM در بیماران با اختلال عملکرد ایمنی سلولی می‌باشد. در مورد CD مارکرهای ارتباط معنی‌دار بین سطح IL-2 و CD4-CD8-CD4/CD8 وجود داشت. سطح پایین‌تر CD4 در بیماران، همراه با سطح پایین‌تر IL-2 بود که با توجه به اینکه منبع اصلی تولید IL-2 سلول‌های TCD4⁺ می‌باشد و در مطالعات مشابه نیز همین نتایج بدست آمده است [۱۲، ۱۱] این مسئله قابل توجیه می‌باشد. هم‌چنین، در مورد DTH (تست تاخیری پوستی) که نشانه عملکرد ایمنی سلولی به روش درون تنی می‌باشد و سطح IL-2، ارتباط معنی‌دار در بیماران ما وجود داشت. در مطالعه حاضر، بیماران با DTH منفی، سطح IL-2 پایین‌تری 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 میلی‌لیتر 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 معنی‌دار مشاهده شد ($P=0.001$). همکارانش در مطالعه‌ای که بر روی ۴ بیمار CVID انجام دادند

recombinant IL-2 in common variable immunodeficiency. *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: dissects 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, Glockner 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.