

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۳، شماره ۵، صفحات ۳۹۲ تا ۳۹۸، (۱۳۸۴)

## فراوانی نسبی نقص ایمنی اولیه نوع هومورال در خانواده بیماران شناخته شده با بیماری نقص ایمنی متغیر شایع

دکتر زهرا پورپاک (دانشیار)\*، دکتر اصغر آقامحمدی (دانشیار)\*\*، دکتر صدیقه اعتماد سعید (متخصص)\*\*\*، دکتر مرضیه حیدرزاده (دستیار فوق تخصصی)\*\*\*\*، لیلا صدیقی پور (پزشک عمومی)\*\*\*\*\*  
\* ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز طبی کودکان  
\*\* متخصص کودکان، فوق تخصص ایمونولوژی با لینیو آلرژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز طبی کودکان  
\*\*\* متخصص کودکان - دانشگاه علوم پزشکی تهران - مرکز طبی کودک  
\*\*\*\* فوق تخصصی ایمونولوژی - دانشگاه علوم پزشکی تهران - مرکز طبی کودکان  
\*\*\*\*\* محقق مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی

### چکیده

**مقدمه:** بیماری نقص ایمنی متغیر شایع (Common variable immunodeficiency) CVID یکی از بیماری‌های نقص ایمنی اولیه می‌باشد که با کاهش هر سه گروه ایمونوگلوبولین‌ها مشخص می‌شود. مطالعات اخیر شیوع بالای اختلالات ایمنی را در بستگان این بیماران گزارش کرده‌اند. هدف از مطالعه حاضر تعیین فراوانی نسبی نقص ایمنی هومورال در خانواده بیماران شناخته شده CVID مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان می‌باشد.

**مواد و روشها:** در این پژوهش سطح سرمی سه کلاس ایمونوگلوبولین‌ها در ۶۴ نفر از اعضای درجه اول و دوم خانواده‌های ۲۳ کودک دچار CVID و زیرگروه‌های IgG نیز در ۳۶ نفر به روش نفلومتری اندازه‌گیری شد. همچنین در افراد مشکوک از نظر کمبود اختصاصی IgA، سطح سرمی و بزاقی IgA آن مجدداً به روش ELISA بررسی شد. در خاتمه درصد ابتلا به بیماری‌های نقص ایمنی اولیه در افراد خانواده‌های بیماران محاسبه شد.

**یافته‌ها** در ۶۴ عضو خانواده بیماران (۱۷ نفر از گروه پدران، ۱۸ نفر از گروه مادران، ۱۸ نفر از گروه خواهران، ۹ نفر از گروه برادران و ۲ نفر از گروه فرزندان)، کمبود IgA در ۲ نفر (یک نفر از گروه خواهران و یک نفر از گروه فرزندان) و CVID در یک نفر از خواهران و یک نفر از برادران مشاهده شد. IgM پایین‌تر از حد نرمال در ۴ نفر از گروه پدران و کمبود زیرگروه‌های IgG ۳ نفر کمبود IgG<sub>4</sub> و یک نفر کمبود توأم IgG<sub>2</sub> و IgG<sub>4</sub> (در ۴ نفر از مادران مشاهده شد. در سابقه خانوادگی بیماران ۲ نفر به علت عفونتهای مکرر فوت کرده بودند. در این مطالعه احتمال ابتلای خانواده‌های بیماران مبتلا به CVID به هیپوگاماگلوبولینمی ۲۰٪ به دست آمد.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** با توجه به این که احتمال ابتلای افراد خانواده‌های بیماران مبتلا به CVID به انواع اختلالات ایمونولوژیک بسیار بیشتر از افراد عادی می‌باشد لذا توصیه می‌شود که کلیه اعضای خانواده این بیماران با انجام مطالعات ژنتیکی و سایر بررسی‌های لازم از این نظر مورد بررسی قرار گیرند.

## مقدمه

در کمبود اختصاصی IgA و CVID ابتلای خانوادگی در ۲۰٪ موارد مشاهده می‌شود (۷-۱۱). در بررسی خانواده مبتلایان CVID علاوه بر کمبود IgA کاهش زیرگروه‌های IgG نیز در بیش از ۵۰٪ موارد وجود دارد (۱۲). اگرچه ممکن است اغلب اعضای خانواده به طور کامل بدون علامت باشند. در چندین بررسی فرضیه نقص ژنتیکی CDQ، CR<sub>3</sub>، MHC و B<sub>8</sub> و A<sub>9</sub> و همین‌طور آنتی‌ژن‌های HLA کلاس I، A<sub>33</sub> و A<sub>2</sub> و کاهش میزان آنتی‌ژن A<sub>2</sub> گزارش شده است (۷). با توجه به احتمال زیاد وجود ناهنجاریهای ایمونولوژیک در خانواده بیماران CVID، این مطالعه به منظور ارزیابی بستگان درجه اول و دوم این بیماران از نظر وجود نقص ایمنی و تعیین نوع آن طراحی شد، در صورت وجود نقص ایمنی در اعضای خانواده بیماران اقدامات درمانی لازم صورت گرفت و همچنین هشدارهای لازم در ارتباط با عوامل محیطی مؤثر در بروز بیماری CVID داده شد.

## مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک پژوهش توصیفی، آینده نگر و از نوع بررسی موارد (Case Series) بوده است. کلیه افراد خانواده بیماران شناخته شده CVID که در سال ۸۲ به بیمارستان مرکز طبی کودکان مراجعه کرده‌اند مورد بررسی قرار گرفتند. پس از کسب رضایت از والدین بیماران با انجام مصاحبه، پرسشنامه تکمیل شد و هماهنگی‌های لازم جهت خون‌گیری والدین و بقیه اعضای خانواده بیمار انجام شد. در روز تعیین شده پس از خون‌گیری، سرم افراد تحت مطالعه در شرایط استاندارد (دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد) نگهداری شدند و بعد از تکمیل همه پرسشنامه‌ها، آزمایشات مورد نظر برای همه نمونه‌ها در یک روز معین و در شرایط یکسان انجام شد. اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌ها با استفاده از کیت (Minineph human IgG kit) شرکت Binding Site صورت گرفت. در این پژوهش ۶۴ نفر از افراد درجه اول و دوم خانواده بیماران CVID با سن بالاتر از ۲ سال وارد مطالعه شدند. ابتدا میزان IgM، IgG، IgA

بیماری نقص ایمنی شایع متغیر (CVID= Common variable immunodeficiency) یکی از بیماری‌های نقص ایمنی اولیه می‌باشد که با کاهش هر سه گروه ایمونوگلوبولین‌ها و ابتلا به عفونت‌های مکرر پس از ۲ سالگی مشخص می‌شود (۱). به عبارت دیگر زمانی تشخیص CVID برای بیماری مطرح می‌شود که کاهش سطح ایمونوگلوبولین‌های سرم را نتوان به مصرف دارو یا ابتلا به بیماری شناخته شده دیگری که منجر به نقص آنتی‌بادی ثانویه می‌شود نسبت داد (۲). این بیماری دارای طیف وسیعی می‌باشد بطوری که سطح ایمونوگلوبولین‌ها در این بیماران بسیار متغیر می‌باشد. میزان IgG در سرم بیماران ممکن است فقط مقدار کمی کاهش یابد. ولی سطح سرمی IgA همراه یا بدون IgM معمولاً خیلی کمتر از حد طبیعی است (۳،۴). همچنین تعداد سلول‌های B در گردش خون این بیماران طبیعی یا پایین است (۴،۵). آنتی‌بادیهای اختصاصی نیز پایتتر از میزان طبیعی و پاسخ‌های ایمنی در این بیماران ضعیف می‌باشد یا اصلاً وجود ندارد.

در این بیماران علائم بالینی معمولاً بعد از دهه دوم زندگی به صورت عفونت‌های مکرر راه‌های تنفسی فوقانی و تحتانی یا عفونت‌های گوارشی بروز می‌کنند. همچنین اختلالات اتوایمیون (مانند JRA، ITP و ...) در ۲۲٪ از بیماران گزارش شده است (۵،۶). در این بیماران تشخیص به موقع و درمان مناسب ضروری می‌باشد و تأخیر در تشخیص و درمان منجر به آسیب‌های پایدار و جدی در افراد مبتلا می‌گردد (۷).

شواهدی در دست است که نشانگر وجود یک زمینه ژنتیک در برخی بیماران مبتلا به CVID علی‌رغم تعریف اولیه که فقدان هرگونه اختلال ژنتیکی را در این بیماری مطرح می‌کند می‌باشد. این شواهد نشان می‌دهند که علل محیطی (داروها و عفونت‌ها ...) در کنار زمینه ژنتیکی مساعد می‌تواند در بروز CVID مؤثر باشد (۵،۶).

(۲۶,۶٪) ۱۸ نفر از گروه مادران (۲۸,۱٪)، ۱۸ نفر از گروه خواهران (۲۸,۱٪)، ۹ نفر از گروه برادران (۱۴,۱٪) و ۲ نفر از گروه فرزندان (۳,۱٪) از نظر سطح ایمونوگلوبولین مورد ارزیابی قرار گرفتند.

توزیع نسبت فامیلی: والدین ۱۶ بیمار نسبت فامیلی داشتند (۴۱٪). در افراد مورد مطالعه ۴۰ نفر سابقه عفونت‌های مکرر تنفسی را ذکر می‌کردند (۶۲٪) و در ۲ نفر از اعضای خانواده خواهر و برادر بیمار سابقه CVID وجود داشت (۳/۱٪). همچنین در سابقه خانوادگی بیماران، مشخص شد که ۲ نفر به علت عفونت‌های مکرر فوت کرده بودند و بیماری آنها تشخیص داده نشده بود.

### سطوح ایمونوگلوبولین‌ها

جدول ۱ دامنه تغییرات (Range) و متوسط ایمونوگلوبولین‌ها را بر حسب گروه‌های سنی و جنسی نشان می‌دهد.  
دامنه تغییرات و متوسط ایمونوگلوبولین‌ها بر حسب سن افراد مورد مطالعه در جدول ۱ نمایش داده شده است.

در صورت مشاهده اختلال در میزان IgA ( $IgA < 10 \text{ mg}$ ) به روش نفلومتری، این ایمونوگلوبولین، مجدداً به روش ELISA در سرم این افراد اندازه‌گیری شد. همین‌طور سرم ۳۶ نفر از افراد مورد مطالعه جهت انجام تست زیرگروه‌های IgG به طور راندوم انتخاب شده و مورد مطالعه قرار گرفت. سطح زیرگروه‌های IgG نیز به روش نفلومتری شرکت (Binding Site) مورد بررسی قرار گرفت.

در این تحقیق داده‌ها توسط نرم‌افزار Spss-10 و با کمک آزمون‌های آماری Fisher، T-test و One-Way مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و  $P < 0.05$  معنی‌دار تلقی گردید.

### یافته‌ها

در این پژوهش، ۶۴ نفر از افراد خانواده ۲۳ بیمار شناخته شده CVID مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان مورد مطالعه قرار گرفتند. افراد مورد بررسی شامل ۲۶ نفر مذکر (۴۰/۶٪) و ۳۸ نفر مؤنث (۵۹/۴٪) بودند. میانگین سنی افراد تحت مطالعه  $28/24 \pm 14/75$  سال بود در این مطالعه ۱۷ نفر از گروه پدران

جدول شماره ۱- دامنه تغییرات و متوسط ایمونوگلوبولین‌ها (بر حسب میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) در افراد مورد مطالعه بر اساس سن

Mean±Sd	Maximum	Minimum	Age group(yr)
۱۰۷۶/۵±۶۸۷/۵	۲۱۰۰	۶۱۶	IgG IgM IgA ۲-۵, N=۴
۱۴۶±۴۵/۴	۱۹۶	۸۹/۰۰	
۳۹/۵±۳۳/۷	۸۲	۶/۰۰	
۷۸۸/۲۵±۹۳/۷	۸۸۰	۶۵۸	IgG IgM IgA ۵-۱۰, N=۴
۱۳۶/۵±۲۶/۲	۱۶۴	۱۰۴	
۱۰۳/۲۵±۲۶/۵	۱۳۶	۷۳	
۱۰۹۸/۹۲±۲۲۳/۶	۱۵۷۸	۷۷۲	IgG IgM IgA ۱۰-۲۰, N=۱۴
۱۷۰/۳۹±۷۰/۹	۳۱۲	۶۰	
۱۴۹/۵۴±۸۳/۱	۲۹۰	۹	
۱۲۲۲/۳±۴۶۸/۹	۲۶۲۰	۸۵	IgG IgM IgA >۲۰, N=۱۴
۱۹۳/۳۸±۷۶/۷	۳۷۲	۵۴	
۱۸۹/۸±۶۹/۷	۳۹۰	۹۲	

جدول شماره ۲- توزیع سطح سرمی ایمنوگلوبولین ها (بر حسب میلیگرم در دسیلیتر) بر اساس نسبت خانوادگی

Mean±Sd	Maximum	Minimum	N	RELATION
۱۱۴۵/۹ ± ۴۶۲/۵	۲۱۵۵	۸۵	IgG	پدران
۱۶۵/۴ ± ۷۲/۳	۲۷۰	۵۴	IgM	N=17
۱۹۲/۴ ± ۷۷/۸	۳۵۹	۹۲	IgA	
۱۲۲۶/۵ ± ۴۲۸/۵	۲۰۴۰	۵۶۲	IgG	مادران
۲۰۸/۶ ± ۷۴/۹	۳۲۷	۱۰۱	IgM	N=۱۸
۱۹۶/۲ ± ۷۱/۵	۳۹۰	۱۱۳	IgA	
۱۰۴۵/۱ ± ۳۵۹/۸	۲۱۰۰	۶۱۶	IgG	خواهران
۱۸۲/۲ ± ۶۸/۳	۳۱۲	۸۹	IgM	N=16
۱۱۵/۸ ± ۷۷	۲۹۰	۶	IgA	
۱۳۱۸/۶ ± ۵۰۸/۱	۲۶۲۰	۸۲۰	IgG	برادران
۱۶۶/۹ ± ۷۵/۹	۳۱۰	۶۰	IgM	N=10
۱۶۷/۴ ± ۵۵/۲	۲۶۹	۴۹	IgA	
۷۶۷/۵ ± ۱۵۶	۸۷۹	۶۵۸	IgG	فرزندان
۱۱۸/۵ ± ۱۳/۴	۱۲۸	۱۰۹	IgM	N=2
۵۹/۵ ± ۷۱/۴	۱۱۰	۹	IgA	

۲۵/۱ سال بود. حداقل و حداکثر سن افراد مورد مطالعه در این گروه به ترتیب ۴ سال و ۵۵ سال بوده است. در این گروه ۱۶ نفر (۴۱٪) پدر و مادر نسبت فامیلی نزدیک داشتند، ۲۳ نفر نسبت فامیلی نداشتند (۵۹٪). سطوح سرمی زیر گروههای IgG بر حسب گروه های سنی مختلف در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. میزان IgG<sub>4</sub> در ۳ نفر پایین تر از طبیعی و نقص IgG<sub>2</sub> به همراه IgG<sub>4</sub> در ۱ نفر مشاهده شد.

## بحث

در این مطالعه از افراد خانواده ۲۳ بیمار شناخته شده CVID که جهت معاینات کلینیکی به بیمارستان مرکز طبی کودکان مراجعه کرده بودند، سطوح ایمنوگلوبولین ها اندازه گیری شد. هدف از مطالعه حاضر تعیین وابستگی ناهنجاری ایمنولوژیک با توجه به نسبت خانوادگی افراد بود، سن متوسط افراد مورد مطالعه ۲۸/۲۳ سال بود و نسبت مرد به زن ۱ به ۱/۵ بود.

سطوح ایمنوگلوبولین ها بر اساس نسبت خانوادگی افراد مورد مطالعه محاسبه گردید که نتایج در جدول ۲ ارائه شده است. چنانچه در این جدول مشاهده می شود، ۲ نفری که برای آنها تشخیص نقص IgA داده شده است یک نفر از گروه خواهران و یک نفر از گروه فرزندان می باشند و یک نفری که تشخیص CVID برای او داده شده است از گروه پدران می باشد. میانگین سطوح ایمنوگلوبولین های IgG و IgM و IgA با اثر متقابل دو عامل سن و نسبت فامیلی پدر و مادر محاسبه گردید. در این آزمون ها سطح سرمی IgM با سن و همچنین با اثر متقابل هر دو عامل سن و نسبت فامیلی پدر و مادر ارتباط معنی داری نداشت (P= ۰/۱۱۶) ولی با نسبت فامیلی پدر و مادر ارتباط معنی داری به دست آمد (P= ۰/۰۰۲). در ارتباط با سطح سرمی IgA نیز بین سن و سطح سرمی ارتباط معنی دار وجود داشت، در حالی که چنین ارتباطی بین سطح سرمی IgA با نسبت خانوادگی پدر و مادر وجود نداشت. سپس از ۶۴ فرد مورد مطالعه ۳۶ نفر بطورتصادفی برای اندازه گیری سطح سرمی زیرگروه های ایمنوگلوبولین انتخاب شد که ۲۳ نفر زن (۶۰٪) و ۱۵ نفر مرد (۴۰٪) بودند. متوسط سن افراد مورد مطالعه در این گروه

جدول شماره ۳- سطح مقادیر سرمی ایمنوگلوبولین‌های زیرگروه Igg بر حسب گروه‌های سنی مختلف

IGG <sub>4</sub> Mean±Sd	IGG <sub>3</sub> Mean±Sd	IGG <sub>2</sub> (mg/dl) Mean±Sd	IGG <sub>1</sub> (mg/dl) Mean±Sd	Age-subgroup
۴۶۳/۲۰	۹۱۵/۶۰	۱۰۷۸	۵۶,۸۷	۲-۶ N=1
۳۰۸/۸۵±	۷۱۴/۶۵±	۲۵۱۵/۳۵±	۸۶۵۸/۵۰	۶-۱۰ N=2
۱۶/۱۹	۴۹/۵۶	۲۲۰۴/۲۶	±۴۷۵۳/۸۷	
۶۶۹/۰۱±	۳۵۷۹/۴۱±	۳۸۰۰/۴۲±	۹۹۹۴/۱۴±	۱۰-۱۶ N=۷
۴۵۹/۲۸	۴۶۳۹/۰۹	۱۰۵۶/۳۰	۳۹۶۷/۰۸	
۶۹۵/۸۵±	۲۳۷۶/۹۵±	۵۴۲۸/۱۱±	۸۵۳۲/۸۴±	>۱۶ N=۲۶
۶۷۹	۱۷۷۶/۰۴	۲۲۰۲/۵۱	۳۵۳۱/۴۶	
۶۶۲/۶۶±	۲۴۷۷/۸۲±	۴۸۲۸/۹۶±	۸۷۴۴/۹۱±	Total N=۳۶
۶۱۲/۰۸	۲۵۳۷/۷۴	۲۲۳۱/۸۶	۳۵۸۶/۷۴	

زنان در مقایسه با گروه مردان بالاتر بود. در سایر مطالعات نیز سطوح IgM در بیماران مونث نسبت به بیماران مذکر در تمامی سنین بالاتر بوده است (۱۶). بیشترین میزان IgM در گروه سنی بالای ۲۰ سال و در گروه زنان بود. مطالعات نیز نشان می‌دهد با افزایش سن سطوح IgM افزایش می‌یابد، و بیماران مبتلا به CVID با سن پایین‌تر در هر دو جنس سطوح پایین‌تری از IgM دارند.

در این مطالعه سطح سرمی ایمنوگلوبولین IgG و IgM و IgA و همین‌طور در تعدادی از افراد زیرگروه‌های IgG بر اساس رابطه خویشاوندی با بیماران شناخته شده CVID مورد بررسی قرار گرفت. بالاترین میزان ناهنجاری در سطح سرمی IgM در گروه پدران گزارش شد. ۱ نفر بالای حد طبیعی و ۴ نفر هاپو IgM پایین داشتند.

در سابقه خانوادگی بیماران مورد مطالعه ۲ مورد CVID وجود داشت و در طی بررسی سطح سرمی IgA اندازه‌گیری شده به روش نفلومتری در ۲ مورد کمتر از حداقل حد طبیعی بود. سرم این افراد مجدداً به روش ELISA مورد بررسی قرار گرفت که در هر دو سطح IgA کمتر از ۱۰ گزارش شد (۶ mg/dl و ۹ mg/dl در سنین ۵ و ۱۴ سال). شیوع نقص انتخابی IgA در این مطالعه  $\frac{1}{۳۲}$  بود در حالی که شیوع نقص انتخابی IgA در افراد جامعه  $\frac{1}{۶۰۰}$  می‌باشد (۹) هر دو این

با توجه به تحلیل نتایج به دست آمده از بررسی ایمنوگلوبولین‌ها در خانواده بیماران CVID می‌توان گفت در افرادی که در سابقه خانوادگی خود، بیمار مبتلا به CVID داشتند، احتمال ناهنجاری ایمنولوژی ۲۰٪ محاسبه شده است. در مطالعات مشابه سایر محققین توارث خانوادگی در دو نوع اختلال ایمنی، CVID و deficiency IgA، در ۲۰٪ موارد گزارش شده است (۱۵-۱۳) لذا مطالعات گسترده‌ای لازم است تا با توجه به ریسک بالای ابتلای افراد درجه اول و دوم بیماران CVID به یکی از انواع نقص ایمنی فاکتور ژنتیک احتمالی جهت تشخیص بهتر و سریع‌تر بیماری مشخص شود.

در این مطالعه رابطه بین سطوح ایمنوگلوبولین، جنس و سن همین‌طور نسبت خانوادگی بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت که برای سطح IgG در ارتباط با سن تفاوت معنی‌دار وجود داشت ( $P=۰/۰۴$ ) ولی با نسبت خانوادگی معنی‌دار نبود ( $P=۰/۸۳$ ).

در مورد سطح سرمی IgM بین سطوح این ایمنوگلوبولین و سن ارتباط معنی‌دار وجود نداشت ( $P=۰/۷۳$ ) ولی بین کمبود IgM با نسبت خانوادگی پدر و مادر ارتباط معنی‌دار وجود داشت ( $P=۰/۰۰۱$ ) و بین سطوح IgA و سن و نقص IgA با نسبت خانوادگی پدر و مادر ارتباط معنی‌دار وجود نداشت. میزان متوسط IgM در گروه

خویشاوندی با بیمار و نسبت خانوادگی پدر و مادر تفاوتی وجود نداشت، ولی در زیرگروه IgG<sub>2</sub> یک مورد کمبود این ایمونوگلوبولین توام با IgG<sub>4</sub> و ۳ مورد کمبود IgG<sub>4</sub> گزارش شده است. هر ۴ مورد اختلال در زیرگروه‌های IgG از گروه مادران بودند. در اکثر مطالعات، افراد با کاهش IgG<sub>2</sub> کمبود IgA نیز دارند (۹،۱۵) که چنین موردی در این مطالعه مشاهده نشد. ولی با توجه به تعداد کم مورد مطالعه، لازمست مطالعه با حجم نمونه بیشتری انجام شود.

چنانچه ملاحظه شد در افراد فوق‌الذکر سطح سرمی IgG نرمال بود. لذا همانطور که در مطالعات گذشته مطرح شده است، کمبود زیرگروه‌های IgG ممکن است به آسانی از دید پنهان بماند زیرا IgG<sub>2</sub> و IgG<sub>3</sub> و IgG<sub>4</sub> مجموعاً فقط ۴۰-۳۰٪ آنتی‌بادیهای کل را تشکیل می‌دهند (۷،۱۵).

در مطالعه‌ای در آلباما شیوع CVID و نقص زیر کلاسه‌های IgG را به HLA خاصی مربوط دانسته‌اند (۱۸). در بررسی سطح سرمی افراد و تشکیل شجره‌نامه کمبود زیر کلاسه‌های IgG را در خانواده بیماران شناخته شده CVID با HLA-A24 بالاتر از فراوانی این ناهنجاری در افراد فاقد این HLA دانسته‌اند (۱۵). لذا بررسی انواع HLA در خانواده بیماران CVID می‌تواند بخشی از مطالعات بعدی این بیماران باشد.

### پیشنهادات

پیشنهاد می‌شود برای کلیه اعضای خانواده درجه اول و دوم بیماران مبتلا به CVID پرونده درمانی تشکیل شود و به طور مرتب این افراد توسط یک مرکز ثابت، تحت نظر باشند تا ضمن معاینه بالینی این افراد، در صورت بروز علائم بالینی مرتبط با ناهنجاری‌های ایمونولوژیک، اقدامات درمانی، سریع‌تر شروع شود. این مسئله بخصوص در مورد کسانی که دچار کمبود IgA بوده‌اند باید رعایت شود، زیرا احتمال تغییر سیر نقص انتخابی IgA به CVID در طی زندگی، در مقالات متعدد مورد تأکید بوده است.

افراد از گروه زنان، یک نفر از گروه فرزندان و یک نفر از گروه خواهران بودند.

در مطالعه آقای ورشوفسکی در سال ۱۹۹۵ که بر روی ۱۲ خانواده سوئدی بیماران CVID انجام شد، از ۳۴ مورد افراد خانواده بیماران CVID، دو بیماری نقص انتخابی IgA و CVID اتفاق افتاده که معمولاً CVID در پدر یا مادر و یک مورد نقص انتخابی IgA در نسل بعد بیماران مشاهده شد (۷) که در مطالعه ما نیز پدر یکی از بیمارانتان مبتلا به CVID بود و یک مورد نقص IgA در فرزندان و یک مورد در گروه خواهران مشاهده شد که تقریباً نشان‌دهنده نتایج مشابه همین مطالعه می‌باشد. سطح سرمی IgG در مادر یک بیمار با توجه به مبالغین نرمال سطح سرمی این ایمونوگلوبولین بر اساس سن در میان بیماران ایرانی (۱۶) و بر اساس منابع خارجی (۱) پایین تر از حد طبیعی بود (۵۱۲ mg/dl).

در مطالعه دیگری در چکسلواکی در ۳ نسل مبتلایان به CVID سطح ایمونوگلوبولین مورد بررسی آزمایشگاهی قرار گرفت. ۳ کودک (۲ مذکر و ۱ مؤنث) مبتلا به نقص انتخابی IgA بوده‌اند، یکی از پسران همزمان IgE بالایی داشته است. ۴ نفر از بیماری قلبی روماتیسمی رنج می‌بردند، ۱۲ نفر زخم معده و دئودنوم و ۴ مورد بیماری تیروئید داشته‌اند (۱۳). لذا لازم است برای خانواده بیماران مبتلا به CVID علاوه بر بررسی آزمایشگاهی معاینه بالینی دقیق نیز انجام شود.

در مطالعه دیگری ریسک ابتلای نقص انتخابی IgA در فرزندان، به نوع اختلال در پدر و مادر ارتباط دارد. مادر مبتلا نسبت به پدر مبتلا بیشتر احتمال دارد که بیماری را به فرزندان خود منتقل کند (۱۷) که به علت عدم وجود مادر مبتلا به CVID در گروه مورد مطالعه حاضر، ارزیابی این مسئله برای ما امکان‌پذیر نمی‌باشد.

در بررسی زیرگروه‌های IgG، میزان IgG<sub>1</sub> و IgG<sub>3</sub> در گروه‌های سنی مختلف و همین‌طور بر اساس نسبت

## منابع

1. Ochs HD, Stiehm RE, Winkelstein JA: Antibody deficiencies. In: Stiehm RE, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunologic Disorders in Infants & Children, Elsevier Press, 2004, 5<sup>th</sup> edition, 373.
2. WHO Scientific Committee: Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin E Immunol. 1999; 118 Suppl: 1-28.
3. Cunningham-Rundles C, Bodien C. common variable immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 patient, Clin Immunol, 1999-91;34-48.
4. Agamohammadi A, Jalali F, Farhoudi A, Pourpak Z et al. Ear nose and Throat manifestation in patient with Antibody deficiency, Acta medica Iranica, 2001; 39: 164-168.
5. Agamohammad A, Farhoudi A, Moein M, Pourpak Z, et al. A 20 years survey of infection complications in 64 patients with common variable immunodeficiency, Med J of Islamic Republic of Iran, 2002; 16: 123-128.
6. Olerup O, Smith CI, Bjorkander et al. Shared HLA class II - associated genetic susceptibility and resistance, related to the HLA - DQB1 gene, in IgA deficiency and common variable immunodeficiency. Proc Natl Acad Sci USA, 1992; 89: 10653-7.
7. Avin G, Spickett H. common variable immunodeficiency, Oxford Handbook of clinical Immunology - Oxford university Press. 1999. P. 22-24.
8. Agamohammadi A, Farhoudi A, et al. The clinical Spectrum of respiratory disease in patients with primary antibody deficiency. Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology, 2000, 1: 135-140.
9. Rebecca H Buckley. Common variable immunodeficiency. In : Behran RE , Kliegman RM, Jenosn HB. Nelson textbook of pediatric. 17th ed. Philadelphia; Saunders, 2004 P. 690-6.
10. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol. 1989; 9:22-33.
11. Burrows PD, Cooper MD. IgA deficiency. Adv Immunol 1997; 66: 245-76.
12. Vorechovsky I, Zetterquist H, Paganelli R, et al. Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. Clin Immunopathol. 1995 ; 77: 185-92.
13. Nijenhuis T, Klaseen I, Weemaes CM et al. Common variable immunodeficiency in a family an autosomal dominant mode of inheritance. Neth J Med. 2001; 59: 134-9.
14. Vorechovsky I, Litzman Z, Lokaj J et al. family studies in common variable immunodeficiency. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol. 1991; 35 : 17-26.
15. Barton JC, Bertoli L, Acton RT. HLA-A and B alleles and haplotypes in 240 index patients with common variable immunodeficiency and selective IgG subclass deficiency in central Alabama. BMC Medical Genetics. 2003; 4.
16. Kardar GA, Shams SH, Pourpak Z et al. Normal value of immunoglobulins IgA, IgG and IgM in Iranian healthy adults, measured by nephelometry. J Immunoassay Immunochem. 2003; 24 :359-367.
17. Verechovsky I, Webster ADB, Plebani A et al. Genetic Linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex, evidence for allele segregation, Parent of origin penetrance difference and role of anti IgA antibody in disease predisposition. Am J Hum Genet .1999; 64: 1096-1109.
18. Johnson ML, Keeton LG, Zhu ZB, et al. Age related changes in serum immunoglobulins in patients with familial IgA deficiency and common variable immunodeficiency. Clin Exp Immunol. 1977; 108: 477-83.