مقاله پژوهشی

بررسی مولکولی و بالینی نشانگان هایپرIgM وابسته به X

کامران قائدی*، رسول روغنیان، الهام محمودیان، احد خلیل‌نژاد

چکیده

نقص ایمنی هایپرIgM وابسته بهX (XHIGM یاHIGM1)، شکل نادری از نقص اولیه ایمنی است. این نشانگان به‌سبب جهش‌هایی در ژن gp39 ایجاد می‌شود. ژن gp39 با نام‌های TNFSF5 یا CD154 نیز شناخته می‌شود و لیگاند CD40 (CD40L) را کد می‌کند. مولکول CD٤٠L بر روی لنفوسیت‌های CD4+ T فعال‌شده بیان می‌شود و با مولکول CD٤٠ موجود بر روی لنفوسیت‌های B واکنش می‌دهد. این واکنش باعث می‌شود لنفوسیت‌های B از مرحله تولید IgM به تولید IgG، IgA و IgE گذر کنند (تبدیل کلاس آنتی‌بادی). در بیماران مبتلا به XHIGM فعال‌سازی لنفوسیت‌های B و تشکیل مراکز زایگر به‌طور گسترده‌ای مختل است و در نتیجه، سطح IgG، IgA و IgE این افراد کاهش شدیدی دارد. با این حال، سطح IgM این بیماران طبیعی یا بالا است. بیان مولکول CD40L برای بلوغ عملکردی لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها نیز ضروری است. بنابراین، در بیماران مبتلا به XHIGM در عملکردهای مؤثر لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها نیز نقایصی دیده می‌شود. دامنه یافته‌های بالینی نشانگان XHIGM حتی در میان افراد یک خانواده نیز متغیر است. بیماران مبتلا به XHIGM نسبت به عفونت‌هایی که توسط انواع بی‌شماری از باکتری‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها ایجاد می‌شوند، بسیار حساسند. این نشانگان در دوران کودکی به‌صورت عفونت‌های باکتریایی عودکننده در دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی، عفونت‌های فرصت‌طلب و اسهال عودکننده یا طولانی‌مدت، بروز می‌کند. نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و آنمی نیز متداول است. بدخیمی، مسائل نورولوژیک، زخم‌های دهانی، نارسایی‌های خودایمنی یا التهابی (مانند کلانژیت اسکلروزان)، بیماری‌های کبدی، مانند هپاتیت، سیروز اولیه و کارسینوم‌ها، و نیز تومورهای دستگاه گوارشی نیز گزارش شده‌اند. این مقاله به بررسی یافته‌های ژنتیک مولکولی و بالینی این بیماران می‌پردازد.

واژه‌های کلیدی: نقص ایمنی هایپر-IgM نوع۱؛ سندرمهای نقص ایمنی؛ لیگاند CD40

مقدمه

ایمنی هومورال یا پاسخ‌های ایمنی با واسطه آنتی‌بادی در دفاع بدن علیه عوامل بیماری‌زای خارجی و برخی ویروس‌ها نقش بسیار دارد. ایمنی هومورال به تولید میلیون‌ها آنتی‌بادی متنوع و بسیار اختصاصی متکی است. مولکول‌های آنتی‌بادی پروتئین‌هایی هستند که اولین خط دفاعی سامانه ایمنی اکتسابی را علیه ارگانیسم‌های بیماری‌زا تشکیل می‌دهند. لنفوسیت‌های B که اولین بار در مغز استخوان تولید می‌شوند، آنتی‌بادی‌هایی از نوع IgM و IgD تولید می‌کنند. این فرایند به‌طور کامل در غیاب آنتی‌ژن صورت می‌پذیرد. این آنتی‌بادی‌های اولیه تمایل کمتری جهت اتصال به آنتی‌ژن اختصاصی‌شان دارند (۱تا۳).

زمانی که مولکول‌های IgM موجود بر روی لنفوسیت‌های B به آنتی‌ژن

* کامران قائدی،Ph.D
دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، بخش ژنتیک
تلفن:۲۴۷۹-۷۹۳-۰۳۱۱ / Email:kamrangahedi@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۸۹/۵/۱۸ تاریخ پذیرش: ۸۹/۷/۱۰

Archive of SID
www.SID.ir

اختصاصی خود متصل می‌شوند، تولید گنجینه‌ای از آنتی‌بادی ثانویه (با تمایل بیشتر نسبت به همان آنتی‌ژن) را آغاز می‌کنند. به‌این منظور، دو تغییر ژنتیکی مهم در ژن‌های کدکننده آنتی‌بادی این لنفوسیت‌ها صورت می‌گیرد. این تغییرات باعث می‌شوند آنتی‌بادی‌هایی که توسط همین ژن‌های تغییریافته کد می‌شوند، نسبت به آنتی‌ژن‌های اختصاصی‌شان میل ترکیبی بیشتری داشته باشند و اختصاصی‌تر عمل کنند. اولین گام در این مسیر، نوترکیبی ژن‌های زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین است. این پدیده نوترکیبی تبدیل کلاسی (CSR)[1] نامیده می‌شود. فرایند CSR، طی تمایز لنفوسیت‌های B فعال‌شده توسط آنتی‌ژن رخ می‌دهد و موجب می‌شود هرکدام از پلاسماسل‌ها که از تمایز این لنفوسیت‌ها به‌وجود می‌آیند، تنها یک نوع آنتی‌بادی (ایمونوگلوبولین) تولید کنند. این آنتی‌بادی از نوع IgG، IgA و یا IgE هستند (۲تا۴).

نشانگان هایپر IgM (HIGM) [2] یک نارسایی نقص اولیه ایمنی است که در آن آنتی‌بادی‌های اختصاصی تولید نمی‌شود. واژه «اولیه» بیانگر این مطلب است که این بیماری، برخلاف بیماری‌های نقص ثانویه ایمنی (مانند نشانگان نقص ایمنی اکتسابی یا AIDS)، از همان آغاز تولد وجود دارد. نشانگان هایپرIgM نوع ۱ به‌سبب جهش‌هایی در یک ژن یا چند ژن مرتبط با لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود (۲و۳).

در سطح لنفوسیت‌های T طبیعی، لیگاندی (مولکول کوچک‌تری که به مولکول‌های بزرگ‌تر متصل می‌شود) موسوم به CD40L بیان می‌شود که به مولکول CD40 متصل می‌شود. مولکول CD40 پروتئینی است که بر روی سطح لنفوسیت‌های B، مونوسیت‌ها و سلول‌های دندریتی یا سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC)[3] بیان می‌شود.

هنگامی که مولکول CD40L موجود بر روی لنفوسیت‌های T با مولکول CD40 موجود بر روی لنفوسیت‌های B واکنش می‌دهد، به لنفوسیت‌های B پیغام می‌رسد تا تولید IgM را متوقف و آنتی‌بادی‌های اختصاصی‌تری، مانند IgA، IgG وIgE، را تولید کنند مولکول IgM اولین نوع آنتی‌بادی تولیدشده در پاسخ به ارگانیسم‌های مهاجم است (۳و۵).

لنفوسیت‌های B بیماران مبتلا به XHIGM عملکرد طبیعی دارند؛ یعنی به‌دنبال فعال‌سازی آنها با آگونیست‌های CD40 و سیتوکین‌های مناسب در محیط آزمایشگاه، تکثیر می‌شوند و فرایند CSR در آنها صورت می‌گیرد. از طرفی، برای اینکه لنفوسیت‌های B به‌عنوان سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن نیز عمل کنند، باید توسط مولکول CD40 فعال شوند. این عمل کارایی پاسخ ایمنی اکتسابی لنفوسیت‌هایT و سایر سلول‌ها را افزایش می‌دهد. اگرچه در صورت عدم بیان مولکول CD40L موجود بر روی لنفوسیت‌های T، لنفوسیت‌هایB بلوغ می‌یابند و ایمونوگلوبولین‌های سطحی و مولکول CD19 را بیان می‌کنند، این لنفوسیت‌ها به‌علت نقص در CSR نمی‌توانند به پلاسماسل تمایز یابند (۵و۶).

واکنش مولکول CD40L با مولکول CD40 موجود بر روی سلول‌های دندریتی یا مونوسیت‌ها نیز نقشی کلیدی در تمایز لنفوسیتهای دارد. زمانی که مولکول CD40 موجود بر روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) با مولکول CD40L لنفوسیت‌هایT فعال‌شده واکنش می‌دهند، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) IL-12 را ترشح می‌کنند. IL-12 به لنفوسیت‌هایT دست‌نخورده کمک می‌کند تا به لنفوسیت‌های T کمکی (Th1) یا +CD4 تبدیل شوند. در بیماران مبتلا به XHIGM، لنفوسیت‌هایT فعال‌شده به‌طور قابل ملاحظه‌ای IFN-γ کمتری تولید می‌کنند. بنابراین، نمی‌توانند لنفوسیت‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، مانند ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی، را برای ساخت IL-12 تحریک کنند. در نتیجه، تبدیل لنفوسیت‌های T به سلول‌های Th1 مختل می‌شود. از طرفی دیگر، واکنش‌های مذکور جهت نمو لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) نیز ضروری است. بنابراین، اختلال مذکور از تبدیل لنفوسیت‌های +CD8 به لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک مؤثر نیز جلوگیری می‌کند (۷تا۹).

همان‌طور که اشاره شد، هرگونه نقص در بیان CD40L سبب اختلال در واکنش لنفوسیت‌های T با لنفوسیت‌های B، مونوسیت‌ها و سلول‌های دندریتی می‌شود و عملکردهای ایمنی سلولی مختل می‌شود. این حالت غیرطبیعی فرد را مستعد ابتلا به انواع عفونت‌های فرصت‌طلب، تومورهای بدخیم و بیماری‌های خودایمنی می‌سازد (۲و۳). نوتروپنی یکی از مشخصه‌های رایج XHIGM است و ممکن است هرگاه سلول‌های اجدادی میلوئیدی مولکول‌هایCD40 را بیان می‌کنند، بر اثر یک گرانولوپوئز ناقص وابسته به CD40 و القاءشده به‌وسیله استرس به‌وجود بیاید (۱،۳و۱۰).

در این مقاله خصوصیات مولکولی و بالینی نشانگان هایپرIgM مرور می‌شود.

علل مولکولی

همان‌طور که قبلاً نیز اشاره شد، لنفوسیت‌های B نابالغ بر روی سطح خود آنتی‌بادی‌هایی از نوع IgM و IgD را بیان می‌کنند. پس از برخورد با آنتی‌ژن این لنفوسیت‌ها تحت یک فرایند بلوغ دو مرحله‌ای قرار می‌گیرند تا بتوانند آنتی‌بادی‌هایی با میل ترکیبی بالا تولید کنند. اولین گام در این مسیر، پدیده نوترکیبی تبدیل کلاسی (CSR) است که به تولید ایزوتیپ‌هایی از نوع IgG، IgA و IgE منجر می‌شود. گام دوم پدیده جهش‌های فوق پیکری یا هیپرموتاسیون سوماتیک (SHM)[4] است که جهش‌های چندگانه‌ای در ژن‌های کدکننده جایگاه‌های متصل‌شونده به آنتی‌ژن (Fab)[5] ایجاد

1. Class Swiching Recombination
2. Hyper-IgM Syndrome
3. Antigen-Presenting Cells
4. Somatic Hypermutation
5. Fragment of Anigen-binding

Archive of SID
www.SID.ir

می‌کند. این جهش‌ها باعث تولید آنتی‌بادی‌هایی می‌شوند که میل ترکیبی زیاد به آنتی‌ژن دارند. هرگونه اختلال در این دو پدیده به نقص در تولید آنتی‌بادی منجر می‌شود و این نقص نیز به نوبه خود، تولید زیاد یا طبیعی IgM را به‌دنبال دارد. از چنین اختلال‌هایی در مجموع با عنوان HIGMs یاد می‌شود (۱،۵،۱۱و۱۲).

نشانگان هایپرIgM اولین بار در ۱۹۶۱ گزارش شد. در بررسی‌ها نشان داده شد که در سرم خون فرد بیمار مقدار ایزوتیپ‌های ایمونوگلوبولین (جز IgM) به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش دارد. در همان سال، روزن[6] و همکارانش اولین توضیحات را در مورد علل مولکولی این نشانگان ارائه دادند. از آن پس شمار زیادی از نقص‌های ژنتیکی و جهش‌های ژنی کشف شده است که علائم بالینی یکسانی ایجاد می‌کنند و نقص در پدیده CSR را می‌توان به آنها نسبت داد (۱و۱۳). در سال ۱۹۷۴، جمعی از دانشمندان سازمان جهانی بهداشت (WHO) که مشغول بررسی بر روی بیماری بودند، به‌خاطر اینکه سطح IgM در مبتلایان به این بیماری افزایش داشت، آن را نشانگان نقص ایمونوگلوبولینی با افزایش IgM[7] یا نشانگان هایپر IgM نامیدند (۱۴).

چند شکل از نشانگان هایپرIgM وجود دارد: رایج‌ترین شکل، نوع یک بیماری (HIGM1) یا نوع وابسته به X مغلوب (XHIGM)[8] است و تنها افراد مذکر را درگیر می‌سازد. این شکل بیماری تقریباً ۷۰٪ کل بیماران مبتلا به HIGM را در بر می‌گیرد. شکل وابسته به X مغلوب دیگری از این نشانگان، موسوم به نشانگان NEMO یا نشانگان HIGM-ED وجود دارد که به‌سبب نقص‌هایی در ژن کدکننده تعدیل‌کننده ضروری عامل هسته‌ای β (NEMO)[9] ایجاد می‌شود. نشانگان NEMO با دیسپلازی هیپوهیدروتیک اکتودرمال پیوستگی دارد (۱و۱۵).

چند شکل دیگر از نشانگان HIGM نیز گزارش شده است که با توارث اتوزومی مغلوب (AR) منتقل می‌شوند (جدول ۱). این اشکال عبارتند از:

۱- نشانگان HIGM2: این بیماری به‌سبب جهش‌هایی در ژن AICDA[10] بروز می‌کند. چنین جهش‌هایی باعث نمو و تمایز غیرطبیعی لنفوسیت‌های B می‌شوند. در نتیجه، عفونت‌های باکتریایی عودکننده در دستگاه تنفسی و گوارشی ایجاد می‌شوند و هیپرپلازی لنفوئیدی نیز بسیار رایج است. با این حال، در این نشانگان ندرتاً عفونت‌های فرصت‌طلب بروز می‌کند. چنان‌که گفته شد، نشانگان HIGM2 به‌صورت اتوزومی مغلوب به‌ارث می‌رسد و هر دو جنس را متأثر می‌سازد (۱۰و۱۶تا۱۹).

۲- نشانگان HIGM3: نشانگان HIGM3 نتیجه جهش‌هایی در ژن CD40 (CD40G) است. مولکول CD40 گیرندهی CD40L است. این نشانگان نیز با توارث اتوزومی مغلوب منتقل می‌شود، اما با علائم بالینی تنها نمی‌توان آن را از HIGM1 افتراق دارد (۱۷،۲۰و۲۱).

۳- نشانگان HIGM4: در مبتلایان به نشانگان HIGM4 مقدار تولید IgG کاهش یافته است. در این حالت بیماری بالینی خفیف‌تری در مقایسه با نشانگان HIGM1 بروز می‌کند. نقص یا نقص‌های ژنتیکی منجر به نشانگان HIGM۴ هنوز مشخص نشده‌اند (۱۷و۲۲).

۴-نشانگان HIGM5: جهش‌هایی در ژن اوراسیل N-گلیکوزیلاز (UNG) سبب نشانگان HIGM5 می‌شود. این نشانگان از لحاظ بالینی شبیه نشانگان HIGM2 است و با همان شیوه اتوزومی مغلوب انتقال می‌یابد (۱۷و۲۲).

جدول۱: مقایسه کلی انواع نشانگان هایپرIgM

نام	ژن	توارث	اختلال در CSR	اختلال در SHM	سن شروع علائم	عفونت‌های فرصت‌طلب	هیپرپلازی لنفوئید
HIGM1	*CD40R*	وابسته به X	بله	بله	۶ ماهگی تا ۱ سالگی	بله	خیر
HIGM2	*AID*	اتوزومی مغلوب	بله	بله	۶ ماهگی تا ۱ سالگی	بله	خیر
HIGM3	*CD40*	اتوزومی مغلوب	بله	بله	۲ تا ۱۰ سالگی	خیر	بله
HIGM4	ناشناخته	ناشناخته یا اتوزومی مغلوب	بله	خیر	نامشخص	خیر	بله
HIGM5	*UNG*	احتمالاً اتوزومی مغلوب	بله	خیر	۴ ماهگی تا ۲۰ سالگی	خیر	بله
HIGMED	*NEMO*	وابسته به X	بله	بله	۶ ماهگی تا ۱ سالگی	خیر	خیر

CSR: پدیده نوترکیبی تبدیل کلاسی؛ SHM: سوماتیک هیپرموتاسیون

6. Rosen
7. Syndrome of Immunoglobulin Deficiency with Increased IgM
8. X-linked Hyper-IgM Syndrome
9. Nuclear Factor-β Essential Modulator
10. Activation-Induced Cytidine Deaminase

www.SID.ir

علاوه‌بر موارد اشاره‌شده، یک شکل اتوزومی از HIGM در چند خانواده غیرخویشاوند گزارش شده است که برخلاف بقیه انواع، به‌صورت اتوزومی غالب به‌ارث می‌رسد. در این حالت از نشانگان HIGM جهش‌های بی‌معنا[11] در ژن AICDA رخ می‌دهند. این جهش‌ها در تمام بیماران متأثر یکسان هستند. در واقع، این نشانگان زیر مجموعه‌ای از نقص AID C-termimal است (۱و۲۳).

شایان ذکر است که اشکال اتوزومی HIGM به‌سبب نقایصی در لنفوسیتهای B ایجاد می‌شوند. در مبتلایان به اشکال اتوزومی نشانگان هایپرIgM هیچ‌گونه نقص ژنتیکی در سلول‌های T گزارش نشده است (۱۷و۲۴). مشخص شده است که تنها در بیماران مبتلا به XHIGM یا نشانگان NEMO ترکیبی از اختلالات سلولی B و T وجود دارد (۱و۲۵). هم‌چنین موارد بسیاری از HIGM گزارش شده‌اند که نقص‌های ژنتیکی ایجادکننده آن‌ها هنوز ناشناخته‌اند. این موارد شامل HIGMهای طبقه‌بندی‌نشده و نیز HIGMهایی است که با نقص در CSR مرتبطند.

اکنون با جزئیات بیشتری به بررسی علل و وقایع مولکولی نشانگان XHIGM می‌پردازیم:

نشانگان XHIGM برای اولین بار در سال ۱۹۶۱ گزارش شد و مشخص شد که این نشانگان به‌خاطر یک ژن غیرطبیعی موجود بر روی کروموزوم X ایجاد می‌شود. در سال ۱۹۹۲، نشانگان XHIGM با استفاده از آنالیز DNA در خانواده‌های درگیر، به لکوس Xq26-27 نسبت داده شد (۱،۱۰و۲۶). این لکوس حاوی ژن کدکننده مولکول CD40L یا ژن لیگاند CD40 (CD40LG) بود. تاکنون چندین گروه به‌طور جداگانه نشان داده‌اند که جهش‌هایی در این ژن به بروز نشانگان XHIGM منجر می‌شود (۲۷و۲۸). همان‌طور که اشاره شد، مولکول CD40، پروتئینی است که بر روی لنفوسیت‌های B، مونوسیت‌ها و سلول‌های دندریتی بیان می‌شود و نقش بسیار مهمی در پاسخ‌های ایمنی بدن دارد (۱،۵،۶و۱۳). مولکول CD40L توسط ژن CD40L (CD40LG) کد می‌شود. این ژن که یکی از اعضاء خانواده عامل نکروز تومور (TNF) است، از ۵ اگزون و ۴ اینترون تشکیل شده است و حدود ۱۳ کیلوجفت‌باز از DNA را اشغال می‌کند. ژن CD40L (CD154) بر روی بازوی بلند کروموزوم X قرار دارد. پروتئینی که توسط این ژن بیان می‌شود، یک گلیکوپروتئین تراغشائی (ترانس‌ممبران) نوع ۲ است که از ۲۶۱ اسید آمینه تشکیل شده و وزن مولکولی آن ۳۹ کیلودالتون است. مولکول CD40L دارای سه حوزه (دومین) عملکردی است که شامل یک دم درون سیتوپلاسمی، یک حوزه تراغشائی و یک حوزه خارج سلولی است. حوزه خارج سلولی با TNF-α هومولوژی قابل ملاحظه‌ای دارد (۶،۱۵،۲۸و۲۹).

مولکول CD40L به‌طور عمده بر روی لنفوسیت‌های $CD4^+$ T فعال‌شده بیان می‌شود و به‌صورت یک هوموتریمر[12] عمل می‌کند. سایر سلول‌هایی که مولکول CD40L را بیان می‌کنند، شامل لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها، مونوسیت‌ها، سلول‌های دندریتی و سلول‌های اندوتلیال هستند. میزان بیان CD40L بر روی لنفوسیت‌های T فعال‌شده با روش فلوسیتومتری سنجیده می‌شود (۳۰). واکنش بین مولکول CD40L موجود بر روی لنفوسیت‌های $CD4^+$ T فعال‌شده و مولکول CD40 موجود بر روی لنفوسیت‌های B، فرایندهای تکثیر لنفوسیت‌های B، تبدیل کلاسی (CSR) یا تبدیل ایزوتیپی ایمونوگلوبولینی، شکل‌گیری مرکز زایا[13] و رخداد جهشهای فوق پیکری (SHM) را القاء می‌کند. هرگونه اتصال غیرعملکردی CD40L به CD40 و اختلال در این عمل باعث عدم تبدیل ایزوتیپی IgM به سایر ایزوتیپ‌های ایمونوگلوبولینی می‌شود و نقص ایمنی خاصی بروز می‌کند (۲و۴). عدم رخداد تبدیل ایزوتیپی و عدم فعال‌سازی سلول‌های کوپفر[14] و ماکروفاژهای ریوی خطر ابتلاء به عفونت‌های پنوموسیستیس کارینی و کریپتوسپوریدیومی را افزایش می‌دهد (۶،۱۵و۳۱).

تاکنون هیچ صورت آللی طبیعی دیگری از ژن CD40L که با تغییرات محسوسی در توالی اسیدهای آمینه این پروتئین در ارتباط باشد، دیده نشده است. اما به‌عنوان مثال، مطالعه جمعیتی DNA حدود ۵۰ زن سالم از ایالت اوهایوی جنوبی مشخص کرد که چندین صورت دیگر از توالی اینترونی وجود دارد که با تغییرات آسیب‌شناختی بر روی مولکول CD40L همراهی ندارند. تاکنون نزدیک به ۱۳۰ جهش آسیب‌شناختی در ژن کدکننده مولکول CD40L شناخته شده است. مطابق با داده‌های اروپایی، این جهش‌ها در سرتاسر ژن CD40L پراکنده‌اند و به‌عبارت دیگر، در سرتاسر هر پنج اگزون این ژن دیده شده‌اند. اما بیشتر این جهش‌ها به‌طور خاص در حوزه خارج سلولی آن که با TNF هومولوژی دارد (یعنی اگزون پنجم)، یافت می‌شوند.

جهش‌های ژن CD40L به ایجاد تغییراتی در توالی اسیدهای آمینه، فرایند پیرایش غیرطبیعی[15] پروتئین، کوتاه‌سازی زودهنگام[16] پروتئین و یا عدم سنتز پروتئین CD40L منجر می‌شود. افرادی که تحت تأثیر این جهش‌ها قرار می‌گیرند، قادر به تولید آنتی‌بادی‌های دارای عملکرد با میل ترکیبی زیاد و نیز سیتوکین‌ها نیستند. این ناتوانی به شیوع بالای عفونت‌های فرصت‌طلب منجر می‌شود (۱۲و۳۲).

انواع بسیاری از جهش‌های حذف و دخول، جهش‌های بی‌معنا یا بدمعنا[17]

11. Nonsense
12. Homotrimer
13. Germinal Center Formation
14. Kuppfer Cells
15. Abnormal Splicing of the Protein
16. Premature Truncation of the Protein
17. Missense

Archive of SID
www.SID.ir

(تعویض کدون یک اسید آمینه با کدون اسید آمینه دیگر) و برش در جایگاه[18] در مورد ژن CD40L گزارش شده‌اند (۳۳و۳۴). حدود ۲۶٪ از این جهش‌ها بدمعنا هستند و احتمالاً بسته‌بندی مرکزی[19] را تحت تأثیر قرار می‌دهند و به‌این ترتیب، از اتصال به مولکول CD40L ممانعت می‌کنند یا تشکیل تریمر را مختل می‌کنند. حدود ۲۰٪ جهش‌ها نیز جهش‌های بی‌معنا هستند که به کوتاه‌سازی زودهنگام پروتئین منجر می‌شوند. بقیه جهش‌ها شامل جهش‌های دخول یا حذف کوچک و بزرگ و جهش‌های پیرایشی هستند (۱۲،۴و۳۲).

به‌عنوان مثال، حذف اگزون شماره ۳ از ژن CD40L به فقدان ۱۹ اسید آمینه از توالی اولیه می‌انجامد و علاوه‌بر این باعث می‌شود که چهارچوب خواندن[20] رونوشت mRNA در آن سوی دو اگزون شماره ۲ و ۴ که بر اثر این جهش در کنار هم قرار گرفته‌اند، تغییر کند. این تغییر سبب ایجاد یک کدون پایانی زودهنگام در ۱۲ اسید آمینه پایین‌دست می‌شود. بنابراین، رونوشت mRNA نهایی نسبت به حالت عادی کوتاه‌تر می‌شود و دارای یک کدون پایانی زودهنگام در یک‌سوم اولیه توالی کدکننده مقرر شده می‌شود. این کدون‌های پایانی زودهنگام در رونوشت‌های mRNA غالباً تنزل[21] این رونوشت‌ها را طی فرایندی به‌نام زوال mRNA[22] با واسطه جهش‌های بی‌معنا، تسریع می‌کنند (۳۴و۳۵). بررسی دقیق داده‌های به‌دست‌آمده در مورد ژن CD40L نشان می‌دهد حذف‌های بزرگ‌تری نیز به‌ندرت رخ می‌دهند و این نشان می‌دهد واحدهای تکراری نقاط داغ[23] در دیگر لکوس‌های ژنی وجود ندارند (۲و۵). اخیراً جهشی در موقعیت ۱۲۳- ناحیه پروموتوری گزارش شده است که به‌عقیده محققان با کاهش بیان مولکول CD40L مرتبط است (۳۲و۳۶). غیرفعال‌سازی ژن CD40L با دخول یک عنصر AluYb8[24] در اگزون شماره ۱، نیز در یک فرد جوان دیده شده است (۲۹). مولکول CD40L در عملکرد لنفوسیت‌های T و نمو آنها، و خصوصاً در واکنش با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC)، نیز نقش مهمی ایفا می‌کند (۱۵). در واقع، واکنش‌های CD40L-CD40 برای خون‌سازی (هماتوپوئز) و ایمنی‌های ذاتی و اکتسابی بسیار ضروری هستند. احتمالاً این واکنش‌ها در انتخاب گنجینه T سلولی دخیل هستند و در غیاب آن‌ها نمو لنفوسیت‌های T تنظیم‌کننده[25] به‌طور ناقص رخ می‌دهد. علاوه‌بر این، احتمالاً این واکنش‌ها در توسعه عملکردهای مؤثر سلولی بر روی مونوسیت‌ها، سلول‌های اجدادی (پروژنیتور) چندتباری $CD34^+$ و سلول‌های اندوتلیال نقش کلیدی دارند. از طرفی دیگر، ایجاد سلول‌های دندریتی که واکنش‌های ایمنی را طی پاسخ‌های سامانه دفاعی بدن در برابر پاتوژن‌های مهاجم به‌راه می‌اندازند، نیز به مولکول‌های عملکردی CD40 وابسته است (۱،۱۷و۳۷).

در اغلب بیماران مبتلا به XHIGM، لنفوسیت‌های T نمی‌توانند مولکول CD40L بیان کنند و در ۲۰٪ بیماران نیز مولکول CD40L غیرعملکردی بر روی لنفوسیت‌های T خود بیان می‌شود که این مولکول غیرعملکردی می‌تواند به آنتی‌بادی‌های مونوکلونال آنتی‌CD40L متصل شود. از طرفی، پیغام‌رسانی CD40L نقشی کلیدی در تمایز لنفوسیت‌های T دارد. واکنش لازم برای به‌راه‌اندازی این پیغام‌رسانی بین لنفوسیت‌های T و مونوسیت‌ها یا سلول‌های دندریتی رخ می‌دهد. لنفوسیت‌های T فعال‌شده‌ای که مولکول CD40L را بیان می‌کنند، با واسطه مولکول CD40 موجود بر روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) با آن‌ها واکنش می‌دهند و افزایش در بیان CD80/86 و ترشح IL-12 را القاء می‌کنند. ترشح IL-12 توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن سبب تمایز سلول‌های T دست‌نخورده[26] به سلول‌های T کمک‌کننده (Th1) می‌شود (۱و۵).

واکنش CD40L لنفوسیت‌های $CD4^+$T اختصاصی آنتی‌ژن با CD40 سلول‌های دندریتی برای نمو لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک $CD8^+$ (CTLs) نیز ضروری است. یعنی هرگونه اختلال در چنین واکنش‌هایی از بلـوغ سلول‌های $CD8^+$T اختصاصـی آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک مؤثر ممانعت می‌کند (۷تا۹).

همان‌طور که اشاره شد، در بیماران مبتلا به XHIGM نقص در بلوغ نهایی تیموسی لنفوسیت‌های $CD4^+$T و $CD8^+$ نیز وجود دارد. یعنی این لنفوسیت‌ها به لنفوسیت‌های عملکردی $CD45Ro^+$ تبدیل نمی‌شوند و هم‌چنان $CD45RA^+$ باقی می‌مانند. بنابراین، در این بیماران درصد کمی از جمعیت سلولی $CD4^+$T و $CD8^+$ ، مولکول CD45RO را بیان می‌کنند و درصد لنفوسیت‌هایی که مولکول CD45RA را بیان می‌کنند، به‌شدت افزایش می‌یابد. دلیل اختلال پیش‌آمده فقدان واکنش CD40-CD40L است. یعنی زمانی که مونوسیت‌ها به‌وسیله لنفوسیت‌های T فعال‌شده تحریک می‌شوند، نمی‌توانند سیتوکین‌ها را بسازند. در واقع، در بیماران مبتلا به XHIGM لنفوسیت‌های T فعال‌شده به‌طور قابل ملاحظه‌ای IFN-γ کمتری تولید می‌کنند و به‌همین دلیل، نمی‌توانند سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، مانند ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی، را برای ساخت IL-12، تحریک کنند (۳۷تا۴۰). این موضوع باعث می‌شود که سطح تولید TNF-α نیز کاهش یابد. بنابراین، لنفوسیت‌های $CD4^+$T

18. Splice-site
19. Core Packaging
20. Reading Frame
21. Degradation
22. Nonsense-Mediated mRNA Decay
23. Repeat Unit Hotspots
24. AluYb8 Element Insertion
25. Regulatory T Cells
26. Naïve

Archive of SID
www.SID.ir

و +CD8خون این بیماران بر اثر تحریک آنتی‌ژن زیاد تقسیم نمی‌شوند و جمعیت سلولی اندکی حاصل می‌کنند. یعنی به لنفوسیت‌های عملکردی مؤثر که CD45RO را بر روی خود بیان می‌کنند، تبدیل نمی‌شوند. این عدم تقسیم کافی به‌دلیل عدم بیان CD40L و نیز عدم همکاری محرکه‌ای مؤثر لنفوسیت‌های T بر اثر واکنش‌های B7/CD28 است (۳۸تا۴۲). بنابراین، در این بیماران کاهش قابل ملاحظه در جمعیت لنفوسیت‌های CD45RO+T نشان می‌دهد که واکنش CD40L-CD40 در بلوغ لنفوسیت‌های T نقش اساسی دارد و اتصال گیرنده آنتی‌ژن به آنتی‌ژن عرضه‌شده توسط مولکول‌های MHC به‌تنهایی برای تولید لنفوسیت‌های T بالغ کافی نیست. نکته جالب این است که وقتی مونوسیت‌ها مستقیماً توسط میکروب‌ها تحریک می‌شوند، می‌توانند IL-12 و TNF-α را تولید کنند؛ ولی زمانی که قرار است ترشح چنین سیتوکین‌هایی با واسطه حضور لنفوسیت‌های CD4+T فعال‌شده به‌وسیله آنتی‌ژن انجام پذیرد، نقص ظاهر می‌شود. نقص در تحریک سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن نیز به‌نوبه خود در ترشح سیتوکین توسط سلول‌های T اشکال جدی ایجاد می‌کند (۴۰تا۴۲).

بیماران مبتلا به XHIGM، برخلاف سایر نقص‌های ایمنی در تولید ایمونوگلوبولین‌ها (مانند آگاماگلوبولینمی بروتن[۲۷])، به‌رغم درمان با γ-گلوبولین، دچار عفونت‌های ناشی از عوامل بیماری‌زای فرصت‌طلب، از قبیل پنوموسیستیس کارینی، کریپتوسپوریدیوم و لیشمانیا می‌شوند. دلیل این ابتلاء این است که به‌دلیل نقص در بیان CD40L بر روی لنفوسیت‌های T فعال‌شده، تولید IL-12 توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن نیز کاهش می‌یابد و پاسخ لنفوسیت‌های T کمکی نیز کمتر صورت می‌گیرد. بنابراین، این عفونت‌های فرصت‌طلب را می‌توان به نقص در پاسخ IL-12 و تمایز لنفوسیت‌های T کمکی نسبت داد (۱۳،۴۰و۴۳).

علائم بالینی

معمولاً علائم بالینی نشانگان XHIGM، اولین بار، طی اولین سال زندگی فرد (۶ ماهگی تا یک سالگی) بروز می‌کند. در این زمان آنتی‌بادی‌هایی که کودک، طی دوران بارداری، از مادرش دریافت کرده است، دیگر در خون کودک حضور ندارند. بنابراین، کودک دچار عفونت‌های شدید گوش، گلو یا ریه می‌شود که با معالجات آنتی‌بیوتیکی استاندارد رفع نمی‌شوند (۲۵). دامنه یافته‌های بالینی در میان اعضاء یک خانواده نیز متغیر است. بیش از نیمی از افراد مبتلا به XHIGM تا سن یک سالگی دچار علائم بیماری می‌شوند و بیماری در بیش از ۹۰٪ بیماران تا سن ۴ سالگی به‌طور کامل بروز می‌کند (۲۵و۴۴).

علائم بالینی بیماران مبتلا به XHIGM معمولاً با افزایش حساسیت به عفونت‌های باکتریایی عودکننده آغاز می‌شود و کودک دچار پنومونی، عفونت‌های فرصت‌طلب، عفونت‌های عودکننده دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی، اسهال عودکننده مزمن یا طولانی‌مدت، زخم‌های دهانی، هپاتیت، آرتریت و انواع تومورهای بدخیم کبدی و دستگاه گوارشی می‌شود (۱۶،۱۸،۲۵،۴۵و۴۶). ممکن است کودک در یک زمان دچار بیش از یک نوع عفونت شود (۱۲،۲۵و۴۲).

پنومونی بینابینی (اینترستیشیال)، پنومونی ناشی از پنوموسیستیس کارینی (PCP)[۲۸] یا پنوموسیستیس جیرووکی[۲۹] از اولین نشانه‌های بالینی بیماری XHIGM است. نزدیک به نیمی از بیماران مبتلا به XHIGM پیش از تشخیص، دچار پنومونی ناشی از پنوموسیستیس کارینی می‌شوند. پنومونی ناشی از پنوموسیستیس کارینی (PCP) عامل حدود ۱۵-۱۰٪ موارد مرگ‌ومیر در مبتلایان به XHIGM است (۱،۲۵و۴۳). این عفونت در کودکان مبتلا به XHIGM یک کلید قابل استفاده برای ژنتیک‌دان‌هایی بوده است که در مورد جهش‌های ایجادکننده این بیماری مطالعه می‌کردند (۲۵).

از دیگر علائم اولیه بیماری XHIGM می‌توان به سایر عفونت‌های فرصت‌طلب، بزرگ شدن لوزه‌ها، تورم کبد و طحال، بزرگ شدن گره‌های لنفی، التهاب گوش میانی (اوتیت میانی)، و اختلالات هماتولوژیک، از قبیل نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و کم‌خونی، نام برد. احتمال بزرگ شدن گره‌های لنفاوی در کودکان مبتلا به XHIGM بیشتر از کودکان دچار سایر نقص‌های اولیه ایمنی است. عفونت‌های فرصت‌طلب در این افراد معمولاً توسط میکروارگانیسم‌هایی ایجاد می‌شوند که در افراد واجد عملکرد طبیعی دستگاه ایمنی دیده نمی‌شوند. گفتنی است کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی به‌مراتب کمتر از نوتروپنی رخ می‌دهند (۱،۱۶،۲۵و۴۳).

عوارض (موربیدیتی) ناشی از نشانگان XHIGM زیاد است و اغلب مبتلایان در زمان تشخیص دچار سایر بیماری‌ها و نارسایی‌ها نیز هستند. از موارد متداول این بیماری‌ها و نارسایی‌های مرتبط با XHIGM می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱-عفونت‌های مزمن و عودکننده ریه‌ها و سینوس‌ها که گاه به برونشیکتازی می‌انجامد (۶و۲۵). عوامل ایجادکننده عفونت‌های ریوی شامل اکوویروس‌ها (۲۷٪)، گونه‌های کریپتوکوکوس (۹٪)، گونه‌های پنوموکوکوس (۹٪) و سایر عوامل عفونت‌زای ناشناخته (۵۵٪) است (۱و۵).

همان‌طور که اشاره شد، پنومونی ناشی از پنوموسیستیس کارینی (PCP) یکی از رایج‌ترین عفونت‌های فرصت‌طلب در کودکان مبتلا به XHIGM است. پاتوژن‌های میکروبی که ممکن است در مبتلایان به XHIGM پنومونی

27. Bruton s agamma globulinemia
28. Pneumocystis carinii Pneumonia
29. Pneumocystis jeroveci

www.SID.ir

ایجاد کنند، عبارتند از پنوموسیستیس کارینی (۵۹٪)، سیتومگالوویروس (CMV) (۳٪)، آدنوویروس‌ها (۲٪)، گونه‌های پسودوموناس (۳٪)، ویروس هرپس سیمپلکس ۱ (HSV-1) (۲٪)، ویروس سنسیشیال تنفسی (۲٪)، هیستوپلاسما (۲٪)، هموفیلوس آنفلوانزا نوع b (۲٪) و سایر پاتوژن‌های ناشناخته (۲۷٪). عفونت‌های ایجادشده توسط مایکوباکتریوم بوویس و سایر گونه‌های نامعمول مایکوباکتریوم نیز گزارش شده‌اند (۱،۵و۱۲).

۲-اسهال مزمن که به کمبود وزن و سوء تغذیه منجر می‌شود. اسهال مزمن در حدود یک‌سوم از مبتلایان به XHIGM را به‌طور مکرر متأثر می‌سازد (۱۰،۱۲و۲۵). اسهال عودکننده یا طولانی‌مدت ممکن است بر اثر عوامل عفونت‌زای فرصت‌طلب دستگاه گوارشی، مانند گونه‌های کریپتوسپوریدیوم و از جمله، کریپتوسپوریدیوم پاروووم (۲۱٪)، و یا توسط سایر میکروارگانیسم‌های فرصت‌طلب، مانند ژیاردیا لامبلیا (۴٪)، روتاویروس‌ها (۸٪)، کلستریدیوم دیفیسیل (۴٪)، یرسینیا آنتروکلیتیکا (۴٪)، کمپیلوباکتر و سایر پاتوژن‌های ناشناخته (۶۳٪) ایجاد شود (۱،۶،۲۵و۴۳). با این حال، در نزدیک به نیمی از کودکان مبتلا به اسهال عودکننده یا طولانی‌مدت هیچ عامل عفونت‌زایی را نمی‌توان شناسایی کرد (۲۵)؛ اگرچه کریپتوسپوریدیوم غالباً از بیمارانی که اسهال مزمن و کلانژیت صعودی دارند، جداسازی شده است. کودکان مبتلا به XHIGM یا ARHIGM که بیماری آنها دیرتر تشخیص داده می‌شود، دچار تأخیر رشد و کمبود وزن خواهند شد که یکی از عوامل مهم آن بروز اسهال است. ممکن است برخی از این بیماران به تغذیه خارج روده‌ای نیاز داشته باشند. هیپرپلازی لنفوئیدی ندولر روده‌ای[30] و بیماری التهاب روده (IBD) نیز در این بیماران گزارش شده است (۱،۵،۱۲،۲۵و۴۳).

۳-زخم‌های دهانی مکرر و ژینژیویت، عفونت‌های پوستی، پروکتیت و زخم‌های پری‌آنال نیز در این افراد گزارش شده‌اند. این بیماری‌ها با نوتروپنی مرتبطند. نوتروپنی متداول‌ترین یافته خون‌شناختی در بیماران مبتلا به XHIGM است. تقریباً نیمی از بیماران دچار نوتروپنی مزمن و بقیه دچار نوتروپنی چرخه‌ای (سیکلیک) یا نوتروپنی دوره‌ای (اپیزودیک) می‌شوند (۱،۵و۴۳). تا سال ۲۰۰۴، ارتباط کاملی بین XHIGM و نوتروپنی یافت نشده بود. از عفونت‌های کم‌تر رایج در بیماران مبتلا به XHIGM می‌توان به سلولیت، آبسه‌های زیر پوستی (ساب‌کوتانئوس)، تبخال یا استوماتیت هرپس، کاندیدیاز دهانی، عفونت پاروویروس B۱۹، ازوفاژیت کاندیدایی، زگیل‌ها و مولوسکوم کنتاژیوزوم اشاره کرد. اخیراً گرانولومای پوستی نیز گزارش شده است (۴۴و۴۷).

۴- بیماری‌های کبدی، شامل سیروز و کارسینوماها، و تومورهای دستگاه گوارشی نیز از جمله مشکلات و مسائل بالینی شایع در XHIGM هستند که زندگی نوجوانان و جوانان مبتلا را تهدید می‌کنند. بیماری‌های کبدی و گوارشی در ۸۰-۷۰٪ بیماران بین ۲۰ تا ۳۰ سالگی بروز می‌کنند و معمولاً در نتیجه عفونت‌های عودکننده کریپتوسپوریدیوم ایجاد می‌شوند (۵،۲۵و۴۸). هپاتیت و کلانژیت اسکلروزان بسیار متداول هستند و بر اثر عوامل بیماری‌زای قابل شناسایی یا غیرقابل شناسایی ایجاد می‌شوند. هپاتیت که در شمار قابل توجهی از بیماران (۹٪) رخ می‌دهد، نیز بر اثر عوامل عفونی، مانند ویروس هپاتیت C، اکوویروس، هیستوپلاسما و گونه‌های بارتونلا ایجاد می‌شود (۱،۵،۴۳و۴۸). عفونت‌های ایجادشده توسط کریپتوسپوریدیوم در ۸۰٪ بیماران مبتلا به XHIGM به کلانژیت اسکلروزان می‌انجامد. هپاتیت مزمن نیز مکرراً به سیروز و نارسایی کبد منجر می‌شود (۱،۱۸و۴۸). تومورهای بدخیم کبدی و دستگاه گوارشی، مانند کارسینوماهای مجاری صفراوی، کارسینوماهای هپاتوسلولار، تومور کارسینوئیدپانکراس، گلوکاگونومای پانکراس، آدنوکارسینومای کبد و کیسه صفرا از رایج‌ترین مسائل بالینی در نوجوانان و جوانان مبتلا به XHIGM هستند و عامل حدود ۲۵٪ موارد مرگ‌ومیر ناشی از XHIGM به‌شمار می‌آیند (۲۵،۴۸و۵۰). نارسایی‌های خود ایمنی، مانند نفروپاتی خودایمنی، نیز در افراد مبتلا به XHIGM گزارش شده است (۱).

۵-نارسایی دستگاه عصبی در بیماران مبتلا به XHIGM به‌علت مننگوانسفالیت ایجاد می‌شود. بیماران مبتلا به این نارسایی ممکن است دچار اختلالات شناختی، مشکلات راه رفتن، و حتی همی‌پلژی، بشوند (۱۶،۲۵و۵۱).

در ۱۵-۱۰٪ مبتلایان به XHIGM نارسایی‌های عصب‌شناختی مهمی دیده شده است که اغلب از عفونت‌های CNS ناشی می‌شوند. با این حال، در حداقل نیمی از مبتلایان نمی‌توان عامل عفونت‌زای خاصی راشناسایی کرد (۲۵و۴۳).

پسرفت نورولوژیکی[31] در عملکردهای ادراکی، آتاکسی و همی‌پلژی مرتبط با مننگوانسفالیت پیشرونده در گروهی از بیماران که دچار عفونت‌های CNS ناشی از آنتروویروس‌ها یا سیتومگالوویروس (CMV) می‌شوند، دیده می‌شود. اخیراً انسفالوپاتی دژنراتیو و رتینوپاتی خودایمنی نیز در بیماران مبتلا به XHIGM گزارش شده‌اند (۱و۵۱).

۶-آرتریت و استئومیلیت، و از جمله آرتریت سرونگاتیو، در معدودی از بیماران مبتلا به XHIGM گزارش شده است (۱و۱۰).

۷-افراد مبتلا به XHIGM با افزایش خطر ابتلاء به لنفوم، مخصوصاً بیماری هوچکین (مرتبط با عفونت ویروس اپشتین-بار یا EBV) روبرو هستند (۱). با این حال، اغلب تومورهای بدخیم، شامل لنفوم‌های غیرهوچکین و سرطان‌های کبد و کیسه صفرا هستند (۱۰،۴۸و۵۰). اخیراً تومور نورواکتودرمال کولون نیز گزارش شده است (۱و۱۴). طبق داده‌های

30. Intestinal Nodular Lymphoid Hyperplasia
31. Neurological Deterioration

Archive of SID
www.SID.ir

اروپایی، حدود ۱۳٪ افراد مبتلا به XHIGM دچار لنفادنوپاتی عمومی هستند

نهایتاً، در برخی از مبتلایان به XHIGM هیپوتیروئیدیسم گزارش شده است (۱).

تشخیص

فهرستی از ده علائم هشداردهنده نشانگان هایپرIgM در زیر آمده است که در صورت مشاهده آنها باید به پزشک مراجعه کرد. اغلب این علائم در سایر نارسایی‌های نقص ایمنی اولیه نیز دیده می‌شوند.

۱- ابتلاء به دست کم ۸ مورد عفونت گوش در طول یک سال

۲- ابتلاء به دست کم ۲ مورد عفونت سینوس‌ها در طول یک سال

۳- تأثیر ناچیز آنتی‌بیوتیک‌ها، در صورت استفاده از داروهای استاندارد به‌مدت دست کم ۲ ماه

۴- تشخیص بیشتر از ۲ مورد پنومونی در یک سال

۵- برخوردار نبودن شیرخوار یا کودک از رشد و وزن طبیعی

۶- ابتلاء مکرر به آبسه‌های عمیق پوستی

۷- ابتلاء به برفک پایدار در کودکی که بیش از ۱۲ ماه دارد

۸- نیاز به آنتی‌بیوتیک‌های وریدی برای درمان عفونت‌ها در کودک

۹- تشخیص یک نقص ایمنی اولیه در سایر اعضاء خانواده

۱۰-ابتلاء کودک به دست کم دو مورد عفونت‌های عمیق، مانند منتژیت، استئومیلیت، سپسیس یا سلولیت.

اغلب کودکان مبتلا به نشانگان XHIGM بین شش ماهگی تا یک سالگی تشخیص داده می‌شوند. جهت تشخیص این نشانگان، از یافته‌های بالینی، شجره‌نامه خانوادگی، ارزیابی کیفیت بیان مولکول CD40L با روش فلوسیتومتری (به‌دنبال تحریک لنفوسیت‌ها در شرایط آزمایشگاهی) و نتیجه آزمون‌های ژنتیک مولکولی بر روی ژن لیگاند CD40L (CD40) استفاده می‌شود. در واقع، برای تأیید نهایی تشخیص باید آنالیز جهش ژنی انجام شود. با این حال، اگر قبلاً جهشی در تاریخچه خانوادگی فرد ثبت نشده باشد، آنالیز توالی ژنی CD40L و ارزیابی میزان بیان پروتئین CD40L با استفاده از روش فلوسیتومتری، در نوزادانی که احتمال بیماری در مورد آن‌ها وجود دارد، ضرورت بیشتری دارد. از طرفی دیگر، بررسی جهش‌ها در مقایسه با آنالیز توالی ژنی کارایی کمتری دارد. تشخیص نهایی مولکولی به آنالیز توالی مولکول CD40L، با استفاده از cDNA یا DNA ژنومی، متکی است (۲۰،۲۶،۲۷،۳۰و۴۹). انجام آزمایش ژنتیک مولکولی ژن CD40L (CD40LG) پیش از تولد نیز به قرار زیر انجام می‌پذیرد (۱،۱۶،۲۰،۲۶،۴۱و۴۹):

- شناسایی زنان حامل ژن معیوب
- مشاوره ژنتیکی و آزمایش ژنتیکی پیش از زایمان
- تعیین جنسیت جنین
- آنالیز توالی ژنی پس از تشخیص کاریوتیپ XY,۴۶
- آزمون تعیین حذف یا دوپلیکاسیون با استفاده از توالی‌یابی با کمک واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR).

پیشگیری و درمان

از آن‌جا که تمام اشکال نشانگان هایپرIgM به‌خاطر جهش‌های ژنتیکی ایجاد می‌شوند، پس از تولد هیچ راهی برای جلوگیری از ابتلاء به آنها وجود ندارد. با این حال، معیارها و روش‌هایی جهت پیشگیری از علائم اولیه و ثانویه بیماری XHIGM توصیه شده‌اند که از آن جمله می‌توان به رعایت کامل بهداشت، مراقبت کامل از دندان‌ها، ضد عفونی و تمیز کردن هرگونه بریدگی و خراش با مواد آنتی‌سپتیک، بهداشت آب مصرف خانگی، اجتناب از مکان‌های شلوغ، به‌خصوص در فصل شیوع آنفلوانزا، عدم استفاده از واکسن‌های ساخته‌شده از ویروس‌های زنده (از قبیل سرخک، اوریون، سرخجه و ویروس فلج اطفال) اشاره کرد (۱،۱۸و۲۳).

پس از تشخیص نشانگان XHIGM، انجام پیوند آلوژنی سلول‌های خونساز (HCT)[32] ، پیوند سلول‌های بنیادی خون بند ناف یا پیوند مغز استخوان (BMT) جهت درمان موفقیت‌آمیز به‌نظر می‌رسد. هم‌چنین، در موش‌های بیمار، تجویز لیگاندهای CD40 مصنوعی، جهت بالا بردن توانایی آنها در تولید آنتی‌بادی‌های IgE و IgA، با موفقیت همراه بوده است (۵۲تا۵۶).

از ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) یا زیرپوستی (SCIG) و آنتی‌بیوتیک‌های ضد میکروبی اختصاصی برای پاتوژن‌های خاص در درمان عفونت‌های ایجادشده در بیماران مبتلا به نشانگان XHIGM استفاده شده است. هم‌چنین، برای درمان نوتروپنی و نارسایی‌های کبدی و اختلالات خودایمنی مرتبط با XHIGM، روش‌های مناسبی ارائه شده است (۵۷).

استفاده از ژن‌درمانی جهت درمان نشانگان هایپرIgM در حال بررسی است. طبق گزارشی که در سال ۲۰۰۴ منتشر شد، ژن‌درمانی در نشانگان XHIGM مشکلات و مسائل به‌مراتب بیشتری نسبت به آنچه تصور می‌شود، در پی خواهد داشت. بنابراین، باید زمان بیشتری جهت پیشرفت‌های اساسی در این زمینه اختصاص داده شود.

نشانگان XHIGM در ایران

جهت تعیین فراوانی نقایص ایمنی اولیه در ایران، سازمان ثبت نقایص ایمنی اولیه ایرانی (IPIDR)[33] در سال ۱۹۹۹ تشکیل شد. تا سال ۲۰۰۲، در این

32. Allogeic Hematopoietic Cell Transplantation

33. Iranian Primary ImmunoDeficiency Registry

Archive of SID
www.SID.ir

سازمان حدود ۴۴۰ بیمار مبتلا به نقایص ایمنی اولیه در ایران (بر اساس اصول تشخیصی سازمان جهانی بهداشت) ثبت شد که ۴۸ نفر آنها دچار نشانگان XHIGM بودند (۵۸). تا امروز، موارد دیگری از مبتلایان به این بیماری توسط گروه‌های تحقیقاتی مختلف گزارش شده است (۵۹تا۶۱).

نوتروپنی، سینوزیت، نارسایی‌های گوارشی و کبدی، اسهال مزمن ناشی از ژیاردیا لامبلیا، تیروئیدیت، نارسایی‌های تنفسی، برونشیکتازی، لنف‌آدنوپاتی، لنفوم‌ها، سپسیس، عفونت دستگاه ادراری، آرتریت، کلانژیت اسکلروزان، سوء تغذیه و سایر نارسایی‌های معمول مرتبط با نشانگان XHIGM در مبتلایان ایرانی گزارش شده است (۵۹و۶۰).

در ایران، جهت تشخیص نقایص ایمنی اولیه، به‌خصوص نشانگان XHIGM، ابتدا از مشاهدات بالینی اولیه و بررسی سابقه بیماری در خویشاوندان بیمار استفاده می‌شود. برای تأیید تشخیص نیز بررسی‌های آزمایشگاهی، مانند شمارش لکوسیت‌های خون محیطی، سنجش سطح سرمی ایمونوگلوبولین‌ها، ارزیابی سطح کمپلمان و عملکرد آن، آزمون‌های عملکرد فاگوسیتوزی (مانند تست نیتروبلوتترازولیوم (NBT)[34]و کمی‌لومینسانس[35])، آنالیز فلوسیتومتری زیرگروه‌های لنفوسیتی، ارزیابی تکثیر سلول‌های T به‌دنبال تحریک آن‌ها با میتوژن‌ها و آنتی‌ژن‌ها، انجام PCR و غیره، انجام می‌شود. گاهی اوقات، استفاده از روش‌های ژنتیکی پیشرفته با همکاری یک آزمایشگاه همکار بین المللی صورت می‌پذیرد.

در ایران، علاوه‌بر اعمال برخی روش‌های پیشگیری از بروز عفونت‌ها، جهت مداوای بیماران مبتلا به XHIGM که دچار برخی نارسایی‌های مرتبط، مانند نوتروپنی، شده باشند، از ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG)، عامل محرک کلنی گرانولوسیت‌ها (GCSF) و آنتی‌بیوتیک‌های ضد میکروبی (مانند کوتریموکسازول) استفاده گسترده‌ای می‌شود. تا امروز در ایران، از روش‌های درمانی دیگر روش‌های درمان، مانند پیوند مغز استخوان، پیوند سلول‌های بنیادی خونساز و درمان‌های مولکولی استفاده‌ای نشده است (۵۹تا۶۱).

References

1. Lougaris V, Badolato R, Ferrari S, et al. Hyper immunoglobulin M due to CD40 deficiency: clinical molecular, and immunological features. Immunological Reviews 2005;203(1):48-66.
2. Etzioni A, Ochs HD. The hyper IgM syndrome--an evolving story. Pediatr Res 2004;56(4):519-25.
3. Delves PJ, Roitt IM. The immune system; second of two parts. N Engl J Med 2000;343(2):108-17.
4. Kawabe T, Naka T, Yoshidak. The immune responses in CD40-deficient mice: impaired immunoglobulin class switching and germinal center formation. Immunity 1994;1:167–78.
5. Notarangelo LD, Hayward AR. X-linked immunodeficiency with hyper-IgM (XHIM). Clin Exp Immunol 2000;120:399-405.
6. Clark LB, Foy TM, Noelle RJ. CD40 and its ligand. Adv Immunol 1996;63:43-78.
7. Stuber E, Strober W, Neurath M. Blocking the CD40L-CD40 interaction in vivo specifically prevents the priming of T helper 1 cells through the inhibition of interleukin secretion. J Exp Med 1996;183:693–8.
8. lymphocytes is mediated by CD40-CD40L interactions. Nature 1998;393:480–3.
9. Ridge JP, Di Rosa F, Matzinger P. A conditioned dendritic cell can be a temporal bridge between a CD4+ T- helper and a T-killer cell. Nature 1988;393:474–8.
10. Kwan SP, Kunkel L, Bruns G, et al. Mapping of the X-linked agammaglobulinemia locus by use of restriction fragment length polymorphism. J Clin Invest 1986;77:649–52.
11. Seyama K,Nonyam S, Gangsaas I. et al. Mutations of the CD40 ligand gene and its effect on CD40 ligand expression in patients with X-linked hyper IgM syndrome. Blood 1998;7:2421–34.
12. Seyama K, Nonoyama S, Gangsaas I, et al. Mutations of the CD40 ligand gene and its effect on CD40 ligand expression in patients with X-linked hyper IgM syndrome. Blood 1998;92:2421-34.
13. Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG. Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM). Immunodefic Rev 1992;3:101–22.
14. Cooper MD, Faulk WP, Fudenberg HH, et al. Meeting report of the second international workshop on primary immunodeficiency disease in man held in St. Clin Immunol Immunopathol 1974;2(3):416-45.
15. Jain A, Ma CA, Liu S, et al. Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohydrotic ectodermal dysplasia. Nat Immunol 2001;2:223-8.

34. Nitrobluetetrazolium Test
35. Chemiluminescence

Archive of SID
www.SID.ir

16. Lee WI, Torgerson TR, Schumacher MJ, et al. Molecular analysis of a large cohort of patients with the hyper immunoglobulin M (IgM) syndrome. Blood 2005;105:1881-90.
17. Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, et al. Mutations in CD40 gene causes an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:12614-9.
18. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper IgM syndrome. J Pediatrics 1997;131:47-54.
19. Minegishi Y, Lavoie A, Cunningham-Rundles C, et al. Mutations in activation-induced cytidine deaminase in patients with hyper IgM syndrome. Clin Immunol 2000;97:203-10.
20. Revy P, Muto T, Levy Y, et al, Durandy A. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of hyper-IgM syndrome (HIGM2). Cell 2000;102:565-75
21. Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, et al, et al. Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:12614-9.
22. Imai K, Catalan N, Plebani A, et al. Hyper-IgM syndrome type 4 with a B lymphocyte-intrinsic selective deficiency in Ig class switch recombination. J Clin Invest 2003;112:136-42.
23. Durandy A, Revy P, Imai K, et al. Hyper-immunoglobulin M syndromes caused by intrinsic B-lymphocyte defects. Immunol Rev 2005;203:67-79.
24. Conley ME, Larché M, Bonagura VR, et al. Hyper IgM syndrome associated with defective CD40-mediated B cell activation. J Clin Invest 1994;94:1404-9.
25. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. Medicine (Baltimore) 2003;82:373-84.
26. Padayachee M, Feighery C, Finn A, et al. Mapping of the X-linked form of hyper-IgM syndrome (HIGM1) to Xq26 by close linkage to HPRT. Genomics 1992;14(2):551-3.
27. Allen RC, Armitage RJ, Conley ME, et al. CD40 ligand gene defects responsible for X-linked hyper-IgM syndrome. Science 1993;259:990-3.
28. Aruffo A, Farrington M, Hollenbaugh D, Li X, et al. The CD40 ligand gp39 is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper IgM syndrome. Cell 1993;72:291-300.
29. Hollenbaugh D, Wu LH, Ochs HD, et al. The random inactivation of the X chromosome carrying the defective gene responsible for X-Linked Hyper IgM Syndrome (XHIM) in female carriers. J Clin Invest 1994;94:616-22.
30. O'Gorman MRG, Zaas D, Paniagua M, et al. Development of a rapid whole blood flow cytometry procedure for the diagnosis of X-linked hyper-IgM syndrome patients and carriers. Clin Immunol Immunopathol 1997;85:172-81.
31. Durie FH, Foy TM, Masters SR, et al. The role of CD40 in the regulation of humoral and cell-mediated immunity. Immunol Today 1994;15:406-11.
32. Shimadzu M, Nunoi H, Terasaki H, et al. Structural organization of the gene for CD40 ligand: molecular analysis for diagnosis of X-linked hyper-IgM syndrome. Biochim Biophys Acta 1995;1260:67-72.
33. Notarangelo LD, Peitsch MC. CD40Lbase: a database of CD40 L gene mutations causing X-linked hyper-IgM syndrome. Immunol Today 1996;17:511-6.
34. Buhler M, Wilkinson MF, Muhlemann O. Intranuclear degradation of nonsense codon-containing mRNA. EMBO Rep 2002;3:646-51.
35. Canning S, Dryja TP. Short direct repeats at the breakpoints of deletions of the retinoblastoma gene. Pro Natl Acad Sci USA 1989;86:5044-8.
36. Van Hoeyveld E, Zhang PX, De Boeck K, et al. Hyper-immunoglobulin M syndrome caused by a mutation in the promotor for CD40L. Immunology 2007;120:497-501.
37. Fujii Y, Okumura M, Inada K, et al. CD45 isoform expression during T cell development in the thymus. Eur J Immunol 1992;22:1843–50.
38. Grewal IS, Flavell RA. CD40 and CD154 in cell mediated immunity. Annu Rev Immunol 1988;16:111–35.
39. Shu U, Kiniwa M, Wu CY, et al. Activated T cells induce interleukin-12 production by monocytes via CD40-CD40 ligand interaction. Eur J Immunol 1995;25:1125–8.

Archive of SID

www.SID.ir

40. Soong L, Xu JC, Grewal IS, et al. Disruption of CD40-CD40 ligand interaction results in an enhanced susceptibility to Leishmania amazonensis infection. Immunity 1996;4:263–73.
41. Pilarski LM, Gillitzer R, Zola H, et al. Definition of the thymic generation lineage by selective expression of high molecular weight isoforms of CD45 (T200). Eur J Immunol 1989;19:589–97.
42. Campbell KA, Orendale PJ, Kennedy MK, et al. CD40 ligand is required for protective cell-mediated immunity to Leishmania major. Immunity 1996;3:283–9.
43. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. J Pediatr 1997;131:47-54.
44. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. N Engl J Med 1991;324:509–16.
45. Xu J, foy TM, Laman JD, et al. Mice deficient for the CD40 ligand. Immunity 1994;1:423–31.
46. Korthauer U,Graf D, Mages HW, et al. Defective expression of T cell CD40 ligand causes X-linked immunodeficiency with Hyper-IgM. Nature 1993;361:539–41.
47. Gallerani I, Innocenti DD, Coronella G, et al. Cutaneous sarcoid-like granulomas in a patient with X-linked hyper-IgM syndrome. Pediatr Dermatol 2004;21:39-43.
48. Hayward AR, Levy J, Facchett, et al. Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. J Immunol 1997;158:977–83.
49. Goldman AS, Ritzman SE, Houston EW, et al. Dysgammaglobulinemia antibody deficiency syndrome: increased gamma-M globulins and decreased gamma-G and gamma-A globulins. J Pediatr 1967;70:16–27.
50. Conley ME, Brown P, Pickard AR, et al. Expression of the gene defect in X-linked agammaglobulinemia. N Engl J Med 1986;315:564–7.
51. Schuster A, Apfelstedt-Sylla E, Pusch CM, et al. Autoimmune retinopathy with RPE hypersensitivity and 'negative ERG' in X-linked hyper-IgM syndrome. Ocul Immunol Inflamm 2005;13:235-43.
52. Hadžic N, Pagliuca A, Rela M, et al. Correction of the hyper-IgM syndrome after liver and bone marrow transplantation. N Engl J Med 2000;321:320-4.
53. Thomas C, de Saint Basile G, Le Deist F, et al. Brief report: correction of X-linked hyper-IgM syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med 1995;333:426-9.
54. Khawaja K, Gennery AR, Flood TJ, et al. Bone marrow transplantation for CD40 ligand deficiency: a single centre experience. Arch Dis Child 2001;84:508-11.
55. Tsuji Y, Imai K, Kajiwara M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for 30 patients with primary immunodeficiency diseases: 20 years experience of a single team. Bone Marrow Transplant 2006;37:469-77.
56. Tomizawa D, Imai K, Ito S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for seven children with X-linked hyper-IgM syndrome: a single center experience. Am J Hematol 2004; 76:33-39.
57. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2002;109(6):1001-4.
58. Aghamohammadi A, Moein M, Farhoud A, et al. Primary immunodeficiency in Iran: first report of the national registry of PID in children and adults. Journal of Clinical Immunology 2002;22(6):375-80.
59. Mansouri D, Adibi P, Mirsaedi M, et al. Primary immune deficiencies presenting in adults:seven years of experience from Iran. Journal of Clinical Immunology 2005;25(4):385-91.
60. Vodjgani M, Aghamohammadi A, Samadi M, et al. Analysis of class-switched memory B cells in patients with common variable immunodefi ciency and its clinical implications. J Investig Allergol Clin Immunol 2007;17(5):321-8.
61. Atarod L, Aghamohammadi A, Moin M, et al. Successful management of neutropenia in a patient with CD40 ligand deficiency by immunoglobulin replacement Therapy. Iran J Allergy Asthma Immunol 2007;6(1):37-40.

Archive of SID

www.SID.ir