

## بیماری‌های ناشی از بی‌ایمنی در کودکان

زیمنه سزاجی که نقشی اساسی در پیدایش نشانه‌های بالینی، چگونگی پیشرفت و پیش‌آگهی بیماری دارد اساس واکنش‌های دفاعی بدن را تشکیل می‌دهد. عامل بیماری‌زایی هرچه که باشد، چنانچه کیفیت دفاعی بدن دستخوش تغییراتی مانند تشدید وضعف و یافقدان گردد شکل بیماری بکلی تغییر می‌نماید.

مطالعه عمیق برخی بیماری‌های مادرزادی توسط دانشمندان و پیدایش روش‌های بسیار حساس برای نمایان ساختن و جدا نمودن ایمونوگلوبولین‌ها، سبب شده است که موقعیت و اثر عوامل درونی در ایجاد عفونت‌های بازگشت‌کننده و طولانی بهتر آشکار گردد و نشانگان (Syndrome) ناشی از نبودن پادتن شناخته شوند.

\* \* \*

از زمانهای بسیار گذشته دریافته‌اند که ایمنی جنین و نوزاد در دوران بارداری و هفته‌های اول زندگی بسبب وجود گاماگلوبولین‌های مادری است که به‌مراه سایر مواد از جفت گذشته و وارد خون جنین شده و پس از انجام کار خود از بدن او خارج می‌شوند. برخی از کارشناسان بکه‌که روش‌های جدید اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌ها بخوبی نشان داده‌اند که ساختن این مواد از آغاز زندگی جنینی شروع شده و کم‌کم مقدارشان افزایش می‌یابد تا اینکه در دومین دوران کودکی به حد کمال خود برسد.

از هفته بیستم بارداری بعد جنین انسان از نظر ایمنی‌شناسی دارای شخصیت مستقلی است و با فعالیت بیولوژی قابل ملاحظه‌ای می‌تواند نسبت به تحریک پادزهر از خود واکنش نشان دهد.

دستگاه‌های لنفاوی مرکزی که مهم‌ترین آنها در ماه‌های اول زندگی غده تیموس

است نقش پراعمیتی را در تکامل پدیده‌های ایمنی بدن برعهده داشته و سبب افزایش ایمونو گلوبولین‌های اختصاصی طفل می‌گردند. انهدام سرشتی یکی از مکانیسم‌های دفاعی ایمنی شناسی، خواه سلولی و خواه هوسورال، موجب بروز نشانگان (Syndrome) ناشی از نبودن پادتن در بدن می‌گردد که شناخته‌ترین نمونه آن بی‌گاما گلوبولینمی (Agammaglobulinemia) در بیماری بروتون (Bruton) است. در این دسته بیماریها بدن توانائی تویه یا نگهداری پادتن را بمقدار کافی درخون برای عمل دفاعی خود ندارد. گاهی این عدم توانائی در تویه و نگهداری پادتن توأم با یکدیگر وجود دارد.

یکی از دانشمندان ضمن طبقه‌بندی زیر نشانگان ناشی از نبودن پادتن، انواع بدون علت آنها را از اشکال ثانوی و فرمهای زودگذریکه در اولین دوران کودکی پدیدار می‌گردند جدا می‌سازد و در هر گروه بودن یا نبودن هیپوپلازی بافت لنفاوی را خاطر نشان می‌سازد.

### فرمهای اصلی و بدون علت

در سال ۱۹۵۲ بروتون کودکی را مورد مطالعه قرار داد که در سالهای اولیه زندگی خود چندین بار به بیماریهای عفونی و سپتی سمی مبتلا شده بود و با درمان ناقص با آنتی‌بیوتیک‌ها حتی تا مرحله مرگ پیش رفته بود. این دانشمند ثابت نمود که درخون این کودک گاما گلوبولین وجود ندارد و چنانچه آنتی ژنی بدن او وارد کنیم بدن توانائی ساختن پادتن اختصاصی را ندارد و در بافتهای لنفاوی طفل کانونهای سازنده پادتن و سلولهای پلاسما سیت موجود نیست بروتون باین نتیجه رسید که عامل اصلی این بیماری ناتوانی بدن برای ساختن سلولهای پلاسما سیت است و تظاهرات عفونی بزبور ناشی از همین ناتوانی میباشد زیرا بدن برای ساختن پادتن‌ها و گاما گلوبولین‌ها بوجود این سلولها نیازمند است. دو برادر دیگر این کودک در موقعیتی مشابه برادر خود درگذشتند و این اسرا سکان وجود یک بیماری سرشتی وابسته بجنس را در فکر بروتون بوجود آورد.

پیدا شدن بیش از صد مورد از این بیماری که تقریباً از تمام مناطق و نژادهای مختلف جهان گزارش شده است نظریه بروتون را بدرستی تأیید نمود.

نشانه‌های بالینی در بیماری بی‌گاما گلوبولینمی درخون نوع بروتون چندین سال پس از تولد پیدا میشوند. عفونت‌های پوستی بیش از سایر علائم جلب توجه مینمایند؛ اسهال همیشگی نیست، غده تیموس باندازه طبیعی خود بوده و پیش‌آگهی این بیماری بطور نسبی خوب است.

در بیماری بدگاما گلوبولینمی درخون کسه در اثر قتلان یک یا دو تا از سه جزء طبیعی

ایمونوگلوبولین ها بوجود می آید نشانه های بالینی مانند بیماری بی گاما گلوبولینی در خون هستند با این تفاوت که این نشانه ها دیرتر پیدا میشوند و پیش آگهی بیماری بستگی بدرجه غیرطبیعی بودن گلوبولین ها ، شدت عفونت و چگونگی پیشرفت آن دارد و ممکن است خوب یا بد باشد .

چند مورد بی گاما گلوبولینی اولیه درخون بدخیم از کشور سوئیس گزارش شده است و در خانواده یکی از بیماران چند مورد بیماری Lymphocytotptic اصلی دیده شده است . از اینرو بنظر میرسد که بیماری اخیر جزو اشکال فاسیلی وبدون علت سندرم های ناشی از نبودن پادتن باشد .

بنابا همیتی که کاهش گاما گلوبولین ها واحتمالاً پادتن های وابسته بان در بیماریهای لنفوسیتوفتیزی ، برخی لنفوبنی های آنیپیک و آنهایی که در اثر آبله گانگرنوزعمومی و پیشرونده پیدا شده اند، دارد در سال ۱۹۶۱ پیشنهاد شد که بیماریهای مزبور را تحت عنوان « آپلازی لنفوپلاسموسیتی شیرخواران توأم با کمبود لنفوسیت ها و کمی گاما گلوبولین درخون» بناسند . غده تیموس در این بیماران کوچک است وساختمان بافتی آن بکلی باغده طبیعی متفاوت میباشد ودر آن جسمک های هاسال (Hassal) وجود ندارد .

در گزارشی که از بیماری بی گاما گلوبولینی توأم با فقدان لنفوسیت ها از سوئیس رسیده است تعداد بتلایان پسر ودختر یکسان است بنابراین انتقال این بیماری توسط کروموسومهای غیرجنسی صورت میگردد واز این جهت با بیماری بی گاما گلوبولینی درخون خالص که یک بیماری سرشتی وابسته بجنس است اختلاف دارد . این بیماری در هفته های اولیه زندگی شروع میشود و با عفونت های بدخیم پوومت دستگاه گوارش و تنفس همراه است . سونیلیاز وجود دارد واقدمات درمانی معمولاً بی نتیجه است .

شکل سومی از این بیماری وجود دارد که با هیپوپلازی سرشتی تیموس و آپلازی لنفوسیت ها همراه است . آلفنوسیتوز با آپلازی سلولهای پلاسموسیت و کاهش گاما گلوبولین ها همراه نیست .

در نمونه ای که از این بیماری گزارش شده است بیماری از سن ۳ ماهگی شروع شد و تا ۶ ماهگی بهمراه تب ، اسهال و تظاهرات پوستی بشکل سرخی های فلس مانند ادامه یافت . یک عفونت برونشی ریوی نیز در اثر کاندیدا عارض بیمار گشت .

از آزمایشهای بیولوژی تجربی و جنین شناسی که درباره چگونگی پیدایش وتکامل اعضاء لنفورتیکولر بخصوص در پرندگان وساهی ها انجام شده است نتایجی بدست آمده است که

بکمک آنها میتوان پاتوژنی اشکال ناشناخته نشانگان ناشی از کمبود پادتن را در بدن توجیه نمود.

دانشمندان معتقدند که احتمالاً در ساختمان و تشکیل بافت لنفورتیکولر دو دسته عضو مرکزی و محیطی طی سلسله مراتبی دخالت دارند. اعضاء مرکزی عهده دار ایجاد تغییر شکل در اعضاء محیطی هستند. اعضاء محیطی خود بدو گروه لنفوسیت های کوچک و بزرگ تقسیم میشوند: دستگاه لنفوسیت های بزرگ که سلولهای آن میتوانند تغییر شکل داده و پلاسмосیت ها را بسازند. سلولهای اخیر در ساختن و ترشح پادتن های اختصاصی دخالت مینمایند. لنفوسیت های کوچک که وجود آنها وابسته به نوعده تیموس بوده و خود مسئول انجام واکنش های اختصاصی افزایش حساسیت پوست هستند.

در موارد معدودی مقدار کلی گاما گلوبولین ها کاهش نمی یابد با وجود این مقدار پادتنهای اختصاصی حتی پس از بدست آوردن ایمنی های مکرر در خون بالا نمیرود. امکان ساخته شدن گلوبولین ها وجود دارد ولی در ساخته شدن پادتن ها نقش فرآورده های پادزهری بسیار مهم است. ماکروفاژها پراز این فرآورده های پادزهری هستند و بنظر میرسد که در ایجاد پادزهر قابل استفاده برای سلولهای پره پلاسмосیت سیبایست تغییرات گوارشی خاصی بر روی این فرآورده صورت گیرد. عهده دار این تغییرات سلولهای ماکروفاژ هستند و در اشکالی از این بیماری که مقدار گاما گلوبولین های طبیعی افزوده میشوند این وظیفه ماکروفاژها از بین میرود.

### شکل های ثانوی

بعلت گم شدن فعالیت بافتهای لنفورتیکولر یا خروج پادتن های موجود در بدن مقدار آنها در سرم کاسته میگردد.

در جریان بیماریهای دستگاه لنفورتیکولر مانند لوسمی و لنفوم های بدخیمی که سیر تکاملی آنها حاد نباشد و در اثر درمان ناقص دوره آنها طولانی نشده باشد، لوسمی های لنفاوی مزمن و پیش از همه پاراپروتئینی هائی که دوره آنها چندین سال طول کشیده است نشانه های نبودن پادتن ممکن است در صنف اول نشانه های بالینی قرار گیرند. در اینجا تشخیص صحیح و قطعی بیماری و برقراری یک روش درمانی مناسب بسیار حائز اهمیت است.

در جریان بیماریهای نظیر سندرم نفروتیک و اختلالات گوارشی که مقدار فراوانی مواد پروتیدی بخصوص آلبومین از دست میرود ممکن است عفونت های برگشت پذیر و بادوره طولانی ایجاد شوند که در اثر ناکافی بودن مقدار پادتن های موجود در بدن پدید می آیند زیرا توانائی بدن برای ساختن پروتیدها بطور اعم و پادتن ها بطور اخص کاهش می یابد. با وجود

این حتی در موارد کم گاما گلوبولینی های شدید خون ناشی از بیماریهای فوق الذکر مقدار پادتن ها هیچگاه بصفر نرسیده و از اندازه معینی پائین تر نمیآید. این عارضه خود با درمان عارضه اصلی بهبود می یابد سیدانیم که عفونت ها در بیماران کلیوی تاچه اندازه بدخیم هستند و همین عفونت ها میباشد که اکثر اوقات سبب سرگ بیماری میگرددند.

بیماریهای روده ای که همراه با آنها مقداری سواد از جدار روده هادفع میشود، ناهنجاریهایی نظیر تنگی و فیستول روده و گشادی رگهای لنفاوی و سایر ناهنجاریهای دستگاه لنفاوی موجب بروز نشانگان کمی پادتن در کودکان میگرددند که اختصاص آنها عفونت های گوناگون و متعدد و برگشت پذیر با دوره طولانی است.

### شکلهای زودگذر

دراولین دوران کودکی ممکن است نبودن ایمنی سوختی زودگذر باشد طفل نوزاد برای نگهداری خود در مقابل عفونت ها مقدار قابل توجهی گاما گلوبولین سرم خون مادر را از راه جفت دریافت مینماید ولی تنها گلوبولین های  $\gamma$ -G و ذرات کوچک  $\gamma$ -M و A- $\gamma$  نمی توانند از جفت عبور نمایند. این پادتنها در ماههای اولیه زندگی متابولیزه و مصرف میشوند. در طول این ماهها توانایی ساختن گلوبولین های  $\gamma$  و تشکیل پادتن های اختصاصی بتدریج افزایش می یابد. ایمنو گلوبولین های نوع M زودتر از نوع G و بخصوص نوع A ساخته میشود. آمارهای گزارش شده از طرف مؤلفین مختلف در این مورد هماهنگ نیستند. بنظر میرسد که واکنش نوزاد و جنین نسبت بنوع پادزهر بسیار متغیر باشد.

مطابق مطالعات جدیدی که صورت گرفته است رابطه بسیار نزدیکی بین ریشه برخی از اعضا و ازدیاد برخی از انواع سلول و درجه تکامل و واکنش های ایمنی شناسی وجود دارد. گاهی در نوزادان ناتوان و نابالغ مقدار گاما گلوبولین سرم خون بسیار کم است و علت آن نرسیدن مقدار کافی گاما گلوبولین از مادر بطفل است و یا اینکه رشد بدن طفل نسبت بلوغ و تکامل بافت های لنفوتیکولر بسیار زیاد است و مقدار گاما گلوبولین موجود تکافوی نیازمندی طفل را نمی نماید از اینجهت غالباً در این نوزادان در نتیجه کمبود پادتن عوارضی پدید میآید. همچنین در کودکانی که در نه ماهگی بدنیا میآید گاهی مواردی شدید و طولانی از کمی گاما گلوبولین خون مشاهده میشود که پیدا کردن علت آن غیر ممکن است. چنین کودکانی نمی توانند در مقابل پادزهر از خود واکنش نشان دهند و مخصوصاً در معرض ایجاد هر نوع عفونتی میباشند. اگر علاوه بر کم شدن گاما گلوبولین ها سایر پروتیدهای خون کاسته شده باشند بایستی بنگردن شدن آلبومین از روده ها بود.

در هیپوپروتیدی‌هایی که در اثر کم شدن نسبت اسیدهای آمینه بوجود می‌آیند مقدار پادتن‌ها کاسته نمی‌گردد. اسیدهای آمینه موجود ابتدا بمصرف ساختن گلوبولین‌های گاما می‌رسند بدین ترتیب گاهی این گلوبولین‌ها درخون افزایش یافته و یک فزونی قابل توجه گاما گلوبولین را درخون ما پدید می‌آورند. باوجود این در بیماری کواشورکور Kwashiorkor عفونت‌های متعدد اضافه می‌شوند و نقصان کاسلی از مواد پروتیدی درخون پدید می‌آید.

### تشخیص

در نشانگانی که در اثر کمبود پادتن ایجاد می‌شوند وجود کانونهای عفونی متغیر و متعدد از خصوصیت اصلی آنها بشمار می‌رود باوجود این هنگامیکه بطور سیستماتیک در جستجوی یک ناهنجاری دستگاه اداری تناسلی، برونشکتازی و غیره برمی‌آئیم و بعفونت موضعی و برگشت‌کننده و طولانی این اعضاء برمی‌خوریم نباید فقدان ایمنی را از نظر دور بداریم. تشخیص نوتروپنی‌های ارثی و انواع مزمن آن با انجام آزمایش فرمول خونی و وجود مقدار زیاد گاما گلوبولین درخون بسیار آسان است و تشخیص لنفوپنی‌های اکتسابی که بدنبال درمان ضدسرطانی بوسیله پرتودرمانی یا تجویز داروهای متوقف‌کننده رشد سلول سرطانی بوجود آمده‌اند نیز کاری آسان است.

علت گرایش بدن با ایجاد عفونت‌های بازگشت‌کننده در نشانگان ویسکات-آلد ریچ و لوئی بار هنوز شناخته نشده است ولی اسکان دارد که ضایعه اساسی در غده تیموس و دستگاه لنفاوی محیطی باشد. آزمایشهای الکتروفورز بر روی کاغذ، ایمونوالکتروفورز، اندازه‌گیری مقدار ایمونوگلوبولین‌های مختلف که در اینجا کاهش قابل توجهی را نشان می‌دهند، اندازه‌گیری پادتن‌های اختصاصی پس از تحریک دستگاه‌های پادتن‌سازی بدن بوسیله پادزهر و بالاخره هموگرام و میلوگرام تشخیص قطعی را روشن می‌سازد.

### درمان

عفونت‌های ناشی از کاهش و نبودن پادتن در بدن می‌بایست با تمام داروهای مناسب برای از بین بردن عفونت درمان شوند بعلاوه بایستی با تجویز گاما گلوبولین‌های انسانی با غلظت زیاد، کمبود پادتن جبران شود. برای اینکه بروشی آسان مقدار گاما گلوبولین‌ها را افزایش دهیم بایستی بازاء هر کیلو

گرم وزن بدن یک سانتی متر مکعب گاما گلوبولین انسانی را از طریق تزریق داخل عضلانی هر سه هفته یکبار تجویز نمائیم زیرا این مدت همان زمان متوسطی است که برای دفع این ماده از بدن لازم میباشد. تهیه گلوبولین گاما که بتواند بدون ایجاد شوک از راه داخل وریدی تجویز شود هنوز در دست مطالعه است.

Robert Clement - La presse Médicale, Paris, t, 75, No5, 28 Janvier  
1967, P. 229 - 230.