

## تظاهرات استخوانی و مفصلی بیماران نقص ایمنی اولیه: مقاله مروری

## چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۲۴ ویرایش: ۱۳۹۹/۱۱/۰۲ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۱/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۰/۰۲/۰۱

نقایص ایمنی اولیه یک گروه از اختلالات ارثی می‌باشند که سیستم ایمنی ذاتی یا اکتسابی و یا ترکیبی از این دو را درگیر می‌کنند. این اختلالات بیماران را مستعد عفونت‌های راجعه، اتوایمنی و بدخیمی می‌کند. اختلال زمینه‌ای ممکن است مربوط به کاهش سطح یا کاهش عملکرد و یا به‌طورکلی فقدان کامل یک یا چند جزء از سیستم ایمنی باشد. این بیماری‌ها می‌توانند با شیوعی در حدود یک مورد در ۱۰۰۰۰ تولد زنده رخ دهند. این گروه از بیماری‌ها طیف وسیعی از علائم را دارند که شناخت سریع و درمان به موقع آنها می‌تواند به مقدار قابل‌توجهی عوارض بیماری‌ها را کاهش دهد. از جمله این علائم، عفونت‌های مکرر یا شدید، سوء رشد، اختلالات اتوایمیون و همچنین تظاهرات اسکلتی مفصلی می‌باشد. تظاهرات اسکلتی متنوعی در بیماران دچار نقص ایمنی اولیه دیده می‌شود که در این میان، آرتريت سپتیک ناشی از باکتری‌های پیوژنیک یا آرتريت‌های مایکوپلاسمایی شایع‌ترین تظاهرات استخوانی مفصلی محسوب می‌شوند. از آنجا که درگیری‌های اسکلتی مفصلی کمتر به‌عنوان سر نخ نقایص ایمنی اولیه قلمداد می‌شوند و به‌خاطر اهمیت شناخت زودرس این دسته از بیماران در کاهش هزینه‌های درمان و بهبود کیفیت زندگی آنها، در این مطالعه سعی شد تا شایع‌ترین تظاهرات مفصلی و استخوانی بیماران دچار نقص ایمنی اولیه، درمان‌های در دسترس در مورد تظاهرات شایع و نیز علائمی از درگیری‌های مفصلی که ممکن است سر نخ برای نقص ایمنی اولیه باشد مورد مطالعه قرار گیرند.

**کلمات کلیدی:** استخوان، سیستم اسکلتی، نقص ایمنی اولیه، مفصل.

نسرین موذن<sup>۱</sup>، حمید آهنچیان<sup>۱</sup>، مهرداد سرابی<sup>۲</sup>، عبدالرضا ملک<sup>۳</sup>، زهرا عباسی شایه<sup>۱\*</sup>

۱- مرکز توسعه تحقیقات بالینی اکبر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۳- مرکز بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

\* نویسنده مسئول: مشهد، مرکز توسعه تحقیقات بالینی اکبر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

تلفن: ۰۵۱-۳۷۱۳۸۰۱

E-mail: Abbasishz@mums.ac.ir

در مطالعات اپیدمیولوژیک از داده‌های پایگاه‌های ثبت اطلاعات برای تعیین شیوع در منطقه استفاده می‌شود که براساس آخرین گزارش پایگاه ثبت اطلاعات بیماران نقص ایمنی اولیه ایران در سال ۲۰۱۴، شیوع بیماری نقص ایمنی در ایران ۰/۹ در ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت می‌باشد.<sup>۱</sup>

بیش از ۱۵۰ نوع نقص ایمنی اولیه در دنیا وجود دارد که اخیراً در ۹ دسته مختلف دسته‌بندی شده‌اند. در بیماران با انواع مختلف نقص ایمنی اولیه، اشکال متفاوتی از درگیری‌های اسکلتی دیده می‌شود. در این میان نقایص ایمنی که بر تولید آنتی‌بادی‌ها تأثیر

نقایص ایمنی اولیه (Primary immunodeficiency) یک گروه از اختلالات ارثی می‌باشند که سیستم ایمنی ذاتی یا اکتسابی و یا ترکیبی از این دو را درگیر می‌کنند. این اختلالات بیماران را مستعد عفونت‌های راجعه، اتوایمنی و بدخیمی می‌کند. اختلال زمینه‌ای ممکن است مربوط به کاهش سطح یا کاهش عملکرد و یا به‌طورکلی فقدان کامل یک یا چند جزء از سیستم ایمنی باشد. نقایص ایمنی اولیه معمولاً نادر هستند و شیوعی در حدود یک در ۱۰۰۰۰ تولد زنده در جمعیت دارند. البته این میزان در جمعیت‌ها با نسبت فAMILIALLY بالاتر، بیشتر است.<sup>۱-۳</sup>

تظاهر می‌کنند.<sup>۱۱-۱۲</sup> سندرم دی‌ژرژ (DiGeorge syndrome) هم با آرتریت ایدیوپاتیک جوانان مرتبط است و در ۲۰٪ موارد هم با شکاف کام و آنومالی‌های مهره‌ای همراهی دارد.<sup>۱۳</sup>

سندرم هایپر Ige اتوزومال غالب که ناشی از موتاسیون در STAT3 می‌باشد در ۶۶٪ موارد با افزایش فراوانی شکستگی‌ها، ۶۶٪ موارد با انعطاف‌پذیری زیاد Hyper extensibility، ۶۳٪ موارد با اسکولیوز، ۴۰٪ با استئوپنی، ۲۰٪ با استئوپروز، ۱۷٪ با آرتریت سپتیک و ۸٪ با آرتریت آسپتیک همراهی دارد. در این بیماران استئوژنز ایمپرفکتا و نیز کرانیوسینوستوز (Craniosynostosis) هم گزارش شده است.<sup>۱۴</sup>

اشکال اتوزومال مغلوب بیماری که به دنبال موتاسیون در DOCK8 می‌باشند با لوپوس اریتماتوی سیستمیک به همراه ضایعات پوستی نکروتیک و پورپوریک، آرتریت منتشر و گلوومولونفریت گزارش شده است.<sup>۱۶</sup> اسکولیوز و شکستگی در بعضی موارد گزارش شده است.

در آگاماگلوبولینمی وابسته به X (X linked) XLA (agammaglobulinemia) که ناشی از موتاسیون در ژن BTK می‌باشد آرتریت و استئومیلیت با فراوانی‌های مختلف رخ می‌دهد، آرتریت آسپتیک (۱۱٪)، آرتریت ایدیوپاتیک جوانان (۱۷٪) و استئومیلیت غیراختصاصی (۳٪) گزارش شده‌اند.<sup>۱۷-۱۹</sup>

در تیموما با نقص ایمنی (سندرم گود: Good syndrome) دو درصد خطر بروز آرتریت سپتیک وجود دارد و در یک مورد هم آرتریت شبه روماتوئید گزارش شده است. در یک مطالعه کوهورت در بین ۲۴۳ بیمار مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع (CVID)، ۲٪ بیماران آرتریت روماتوئید، ۱/۶٪ آرتریت ایدیوپاتیک جوانان، ۰/۸٪ آرتریت سپتیک (مایکوپلاسما پنومونیه و کلامیدیا پنومونیه) و ۰/۸٪ استئومیلیت سپتیک گزارش شد.<sup>۲۰-۲۲</sup> در نقایص کمپلمان تظاهرات اسکلتی زیادی وجود دارد، کمبود C1q در ۵۰٪ موارد با آرتریت لوپوسی همراهی دارد. همچنین در کمبود C4 چهار درصد آرتریت لوپوسی دیده می‌شود. در کمبود C2 آرتریت سپتیک (هموفیلوس آنفولانزا و استرپتوکوک پنومونیه)، استئومیلیت سپتیک (استرپتوکوک پنومونیه)، استئوپروز، شکستگی‌ها و آرتریت لوپوسی گزارش شده است. استئومیلیت همچنین در کمبود C3 گزارش شده است. کمبود C7 با اسپوندیلیت انکیلوزان و آرتریت روماتوئید مرتبط بوده است.

می‌گذارند از همه شایع‌تر هستند. کمبود انتخابی IgA در یک به ازای ۳۳۳ تا ۱۸ هزار نفر ممکن است رخ دهد. بیماران دچار نقص آنتی‌بادی معمولاً به‌خاطر عفونت‌های راجعه با ارگانسیم‌های کپسول‌دار به‌ویژه در سیستم تنفسی فوقانی و یا تحتانی شناسایی می‌شوند. دسته‌ای دیگر از اختلالات هستند که انواع مختلف سلول‌های ایمنی را درگیر می‌کنند. تظاهرات این دسته از بیماری‌ها از خفیف تا شدید متفاوت است و ممکن است با سوء رشد شدید یا اسهال و یا عفونت‌های فرصت طلب مراجعه کنند. بیماران مبتلا به اختلالات فاگوسیتیک ممکن است در سنین مختلفی با عفونت‌های راجعه که اغلب با ارگانسیم‌های غیرمعمول رخ می‌دهد و به درمان‌های استاندارد به‌خوبی پاسخ نمی‌دهد تظاهر کنند. از جمله تظاهرات کمتر شایع نقایص ایمنی اولیه می‌توان به انواع مختلف درگیری‌های اسکلتی اشاره کرد که ممکن است به خاطر اختلالات اتوایمیون رخ داده باشند و یا اینکه صرفاً ابنورمالیتی اسکلتی همراه بیماری باشند. در ذیل مروری بر این دسته از تظاهرات خواهیم داشت.<sup>۶</sup>

در بیماران مبتلا به نقص ایمنی ترکیبی شدید، در تعدادی از موارد ممکن است به دنبال واکنش ب‌ث‌ژ استئومیلیت رخ دهد. دیگر اختلالات استخوانی مفصلی در این بیماران در جدول زیر آورده شده است. در سندرم ویسکوت آلدریچ (Wiskott-Aldrich syndrome) (WAS) ۲۹٪ بیماران آرتریت آسپتیک دارند. در آتاکسی تلانژکتازی امکان همراهی با ریکتز و تظاهرات مرتبط با آن وجود دارد. سندرم‌های شبه آتاکسی تلانژکتازی هم در ۴۰٪ موارد با میکروسفالی همراهی دارند.<sup>۱</sup> سندرم نیجمه ژن بریکچ (Nijmegen-Breakage syndrome) که یک اختلال نادر در ترمیم DNA می‌باشد با میکروسفالی، نقص ایمنی و استعداد به لنفوم‌های بدخیم مشخص می‌شود. این بیماری با دیس‌پلازی هیپ، سین داکتیلی و کلینوداکتیلی شبه آرتریت ایدیوپاتیک جوانان مرتبط است. از دیگر ابنورمالیتی‌های استخوان در این بیماران می‌توان به دیس‌پلازی دنده‌ها، ساکرال ژنیزس، پلی‌داکتیلی، میکروسفالی، اسکولیوز، فقدان انگشت شست و آرتریت ایدیوپاتیک جوانان اشاره کرد.<sup>۷-۹</sup> در سندرم نقص ایمنی با ناپایداری سنترومریک و آنومالی‌های صورت ICF syndrome، ۲۰٪ بیماران با آرتریت ایدیوپاتیک جوانان، ۱۲٪ با دلیکوسفالی، ۶٪ با میکروسفالی یا ماکروسفالی، ۷٪ با شکاف کام و ۵٪ با سین داکتیلی

جدول ۱: انواع مختلف نقص ایمنی ترکیبی شدید

بیماری‌ها	یافته‌های استخوانی و مفصلی
T-B+ SCID T-B- SCID	استئومیلیت
-۱ کمبود RAG1	استئومیلیت
-۲ کمبود رتیکولار دیسژنزیس	آنومالی‌های استخوانی - خاردار شدن نوک اسکاپولا - فنجان‌ی شدن محل اتصال دنده‌ای غضروفی
-۳ کمبود سرنونوس	آرتریت سپتیک آرتریت آدنوویروسی مزمن میکروسفالی
-۴ کمبود DNA لیگاز ۴	آنومالی‌های استخوانی - میکروسفالی - نارسایی رشدی شدید
-۵ کمبود آدنوزین دامیناز	آنومالی‌های استخوانی - دیس پلازی کوندروواسئوس
-۶ کمبود MHC کلاس ۱	استئومیلیت
-۷ کمبود MHC کلاس ۲	آنومالی‌های استخوانی - دولیکوسفالی - شست پایین قرار گرفته

جدول ۲: تظاهرات استخوانی مفصلی در نقایص کمپلمان

بیماری‌ها	یافته‌های استخوانی مفصلی
کمبود C1q, C1s, C4	آرتریت لوپوسی <sup>۲۷،۲۳</sup>
کمبود C2	آرتریت ایدیوپاتیک جوانان <sup>۲۸،۲۹</sup>
	آرتریت لوپوسی استئوپروز آرتریت سپتیک استئومیلیت سپتیک
کمبود C3	آرتریت لوپوسی <sup>۳۳</sup> استئومیلیت
کمبود C5	آرتریت لوپوسی <sup>۲۹</sup> آرتریت سپتیک
کمبود C6	آرتریت آسپتیک <sup>۳۰</sup> آرتریت سپتیک
کمبود C7	آرتریت روماتوئید <sup>۲۶</sup> اسپوندیلیت انکیلوزان آرتریت سپتیک
کمبود C9	اسپوندیلیت انکیلوزان <sup>۳۱</sup> آرتریت سپتیک <sup>۳۲</sup> استئومیلیت سپتیک

در کمبود C9 هم گزارش‌هایی از اسپوندیلیت انکیلوزان وجود دارد. در کمبود C1 INH، ۰/۶٪ آرتریت لوپوسی، ۰/۶٪ آرتریت روماتوئید و ۰/۶٪ پلی‌آرتریت گزارش شده است.<sup>۲۶-۲۳</sup> این تظاهرات به شکل خلاصه در در جدول ۱ آورده شده است. به شکل خلاصه، استئومیلیت و آرتریت‌های سپتیک و آسپتیک (به ترتیب، آرتریت روماتوئید و آرتریت لوپوسی) شایعترین تظاهرات استخوانی و مفصلی در نقایص ایمنی اولیه به‌شمار می‌روند. در این میان، آرتریت سپتیک ناشی از باکتری‌های پیوژنیک یا آرتریت‌های مایکوپلاسمایی شایعترین تظاهر اسکلتی بیماری‌های نقص ایمنی محسوب می‌شود.<sup>۱</sup> در ادامه، بر این تظاهرات شایع و درمان‌های در دسترس مروری می‌کنیم.

آرتریت سپتیک: این تظاهر به‌طور شایعی در کودکان با نقص ایمنی همورال دیده می‌شود. کودکان دچار نقص ایمنی متغیر شایع و آگاماگلوبولینمی وابسته به ایکس (XLA) بیشتر از سایر نقایص ایمنی مستعد عفونت استخوان‌ها و مفاصل می‌باشند. ولی همچنین در نقایص ایمنی سلولار و نیز در بیماری گرانولوماتوز مزمن (Chronic granulomatous disease, CGD) هم آرتریت سپتیک دیده می‌شود.

ولی هیستولوژی متفاوتی دارد. در اینجا معمولا سلول‌های T از نوع CD8 مثبت هستند بر خلاف آرتریت روماتوئید که سلول‌های T موجود در سینوویوم به‌طور عمده از نوع CD4 مثبت و سلول B می‌باشند.<sup>۳۸</sup> ۱۰ تا ۴۰٪ بیماران دچار هایپوگلوبولینمی با آرتریت آسپتیک واضح مراجعه می‌کنند. آرتریت آسپتیک ممکن است عارضه‌ای از عفونت‌های باکتریال و انگلی در بیماران دچار نقص ایمنی اولیه یا جزئی از طیف بیماری‌های اتو ایمنی مرتبط با آنها باشد.<sup>۲</sup>

درمان: ایمونوگلوبولین وریدی در بیشتر موارد موثر است. در نقص ایمنی متغیر شایع استفاده از یک آنتاگونیست رسپتور TNF- $\alpha$  مثل اتانرسپت (Etanercept) موثر بوده است.<sup>۳۹</sup>

تظاهرات اتوایمیون: اتوایمنی و التهاب در نقایص ایمنی اولیه شایع می‌باشند. این اختلالات معمولا ثانویه به از دست دادن عملکرد محافظتی و یا اتوانتی‌بادی‌ها علیه سایتوکین‌های اختصاصی و یا در نتیجه ایمونوساپرشن ایاتروژنیک می‌باشند. شیوع اتوایمنی در نقایص ایمنی مختلف بسیار متفاوت است ولی تا ۲۵٪ در نقایص ایمنی اولیه مختلف گزارش شده است. در بعضی بیماران از جمله سندرم اومن، IPEX و APECED در تقریبا تمام بیماران تظاهرات اتوایمنی دیده می‌شود. در ویسکوت آلدريج تظاهرات اتوایمیون در ۷۰٪ بیماران رخ می‌دهد که در این میان آنمی همولیتیک اتوایمیون و نوتروپنی، آرتریت و واسکولیت‌ها شایع‌تر می‌باشند. در نقص ایمنی متغیر شایع اختلالات مرتبط با اتوایمنی و یا بدتنظیمی ایمنی در ۲۲ تا ۵۰٪ بیماران رخ می‌دهد.<sup>۴۰-۴۱</sup>

از جمله تظاهرات اتوایمیون در نقایص کمپلمان می‌توان به بیماری شبه لوپوس اشاره کرد که با راش و واسکولیت به‌ویژه در نقایص اجزاء اولیه مسیر کمپلمان ظاهر می‌کنند. در این بیماران ANA با تیترا کم و یا صفر وجود دارد و به‌علاوه آنتی‌داکسی ریبونوکلیک اسید آنتی‌بادی هم وجود ندارد. کمبود C2 هم می‌تواند با لوپوس دیسکویید مراجعه کند (جدول ۲).<sup>۴۳</sup>

پورپورا هنوخ شوئن لاین (Henoch-Schonlein Purpura) می‌تواند در کمبود C4 دیده شود و تقریبا در ۸٪ بیماران گزارش شده است.<sup>۴۴</sup>

در ۱ تا ۳٪ بیماران دچار نقص ایمنی متغیر شایع لوپوس گزارش شده است، این شیوع نسبتا کم در این بیماران به‌علت ماهیت منشعب

در نقص IRK-4 : Interleukin 1 receptor associated kinase 4 (IRAK-4) deficiency که بر مسیرهای رسپتور Toll-like اثر می‌گذارند هم آرتریت سپتیک دیده می‌شود. در این نقص ایمنی افزون‌بر ایمنی همورال، ایمنی ذاتی هم اختلال دارد و این موجب عفونت با ارگانسیم‌ها کپسول‌دار می‌شود که از این میان پنوموکوک شایعترین آنها است.<sup>۳۲،۳۴</sup>

در این میان یک کودک با هایپوگلوبولینمی با احتمال بیشتری امکان دارد که با تورم ناگهانی یک مفصل ظرف چند ساعت تا چند روز مراجعه کند. منوآرتریت یا الیگوآرتریت تظاهر معمول آرتریت سپتیک می‌باشد. ارگانسیم معمول که از مفصل جدا می‌شود استاف اورئوس و ارگانسیم‌های کپسول‌دار مثل استرپتوکوک پنومونیه می‌باشند. این ارگانسیم‌ها همچنین مسئول بیشتر عفونت‌های سینوپولمونی در این کودکان می‌باشند.

بیماران دچار نقایص آنتی‌بادی همچنین در خطر بالاتری برای ابتلا به ارگانسیم‌های آنتی‌بیوتیک مثل گونه‌های مایکوپلازما و یا اوره پلاسما اوره لیتیکم می‌باشند. ابتلا به این ارگانسیم‌ها به‌طور عمده به‌خاطر نقص در دفاع آنتی‌بادی‌ها در سطوح مخاطی می‌باشد. در یک مطالعه تظاهر معمول این بیماران منوآلیگو آرتریت مزمن مفصل بزرگی مثل زانو، مچ پا، هیپ و شانه‌ها تا پلی‌آرتریت غیرقرینه گزارش شده است.<sup>۳۵،۳۶</sup>

درمان: آنتی‌بیوتیک‌های موثر بر ارگانسیم جدا شده از مفصل اساس درمان را تشکیل می‌دهد. اگر مضمون به استاف طلائی هستید درمان با وانکومايسين باید شروع شود. در مورد سایر ارگانسیم‌ها می‌توان تا حصول نتیجه کشت و آنتی‌بیوگرام از سفالوسپورین‌ها نسل سوم استفاده کرد. در همه مواردی که کشت‌های باکتریولوژیک منفی هستند باید سریعا آنتی‌بیوتیک علیه مایکوپلازما شروع شود. اکثر عفونت‌های مایکوپلازمایی به درمان استاندارد با تتراسایکلین پاسخ مناسبی می‌دهند. نقش ایمونوگلوبولین وریدی (Intravenous immunoglobulin, (IVIG جهت پیشگیری از بروز عفونت‌های مایکوپلازمایی است و برای درمان آرتریت سپتیک مفید نیست.<sup>۳۷</sup>

آرتریت آسپتیک: از این اصطلاح وقتی استفاده می‌شود که هیچ ارگانسمی از مایع سینوویال و یا بیوپسی سینوویال جدا نمی‌شود. در اینجا بر خلاف آرتریت سپتیک، پلی‌آرتریت تظاهر معمول می‌باشد. در موارد معدودی ممکن است شبیه آرتریت روماتوئید تخریبی باشد

ایمنی زمینه‌ای در یک کودک داشته باشد که تظاهرات اتیپیک از جمله: آرتریت سپتیک راجعه، آرتریت سپتیک با ارگانسیم‌های غیرمعمول، شرح حالی از عفونت‌های راجعه خصوصاً عفونت‌های سینوپولمونی راجعه و یا عفونت با ارگانسیم‌های آتیپیک، صورت دیس‌مورفیک، پسرفت عصبی (Neuroregression)، هپاتواسپلنومگالی، اگزما و خونریزی ناشی از ترومبوسیتوپنی، سابقه خانوادگی مثبت، مرگ زودرس خواهر و برادر، بدخیمی‌ها، عفونت راجعه در کودکی، والدین منسوب و با بیماری‌های اتوایمیون وجود داشته باشد.<sup>۴۷</sup>

باتوجه به اهمیت تشخیص سریعتر بیماران دچار نقص ایمنی اولیه دانستن انواع تظاهرات این گروه از بیماری‌ها حایز اهمیت است.

تظاهرات اسکلتی متنوعی در بیماران دچار نقص ایمنی اولیه دیده می‌شود که در این میان، آرتریت سپتیک ناشی از باکتری‌های پیوژنیک یا آرتریت‌های مایکوپلاسمایی شایعترین تظاهرات استخوانی مفصلی محسوب می‌شوند. در بعضی از نقایص ایمنی اولیه هم آرتریت‌های غیرعفونی مزمن شبیه آرتریت روماتوئید ممکن است رخ دهند.

از سلول B بیماری لوپوس است و حتی گزارش شده است که در ۶۷٪ بیماران مبتلا شدت بیماری کاهش یافته است و به دنبال از دست دادن واضح سلول‌های B بیماری لوپوس به بهبودی (Remission) می‌رود. در درمان این بیماران ایمونوگلوبولین وریدی و هیدروکسی کلروکین ایمن می‌باشد. ولی از آنجایی که سیکلوفسفامید، آزاتیوپرین و مایکوفنولات موثیل می‌توانند موجب کاهش سطح ایمونوگلوبولین‌ها، شوند توجه به بیماری زمینه‌ای به‌ویژه در لوپوس اهمیت دارد هر چند وجود هاپوگاماگلوبولینمی کتران‌دیکاسیون مصرف این داروها نیست.<sup>۴۸،۴۹</sup>

در کمبود انتخابی IgA، آرتریت ایدیوپاتیک جوانان و لوپوس با فراوانی بیشتری رخ می‌دهد. اهمیت این موضوع زمانی بیشتر مشخص می‌شود که بدانیم این نقص ایمنی شایعترین نقص ایمنی در جمعیت می‌باشد و شیوعی نزدیک به یک در ۷۰۰ تولد دارد. همچنین این نقص ایمنی با اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها هم مرتبط شناخته شده است.<sup>۴۶</sup> زمانی یک روماتولوژیست باید شک به وجود یک نقص

## References

- Gharib A, Gupta S. Skeletal and joint manifestations of primary immunodeficiency diseases. *SOJ Immunol* 2016;4(1):1-13.
- Ahanchian H, Moazzen N, Sezavar M, Khalighi N, Khoshkhui M, Aelami MH, et al. COVID-19 in a child with primary antibody deficiency. *Clin Case Rep* 2020;9(2):755-8.
- Ahanchian H, JABBARI AF, Gangel C, Behmanesh F, Jones CM, Purreza R, et al. Evaluation of Clinical and Laboratory Data in Patients with Recurrent Infections and Suspected Immunodeficiency. *Int J Pediatr* 2014;2(3.3):19-24.
- Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, Mirminachi B, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Primary immunodeficiency disorders in Iran: update and new insights from the third report of the national registry. *J Clin Immunol* 2014;34(4):478-90.
- Delavari S, Abolhassani H, Abolnezhadian F, Babaha F, Iranparast S, Ahanchian H, et al. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2020:1-11.
- Boxer LA. Immunology part in: Beherman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbox of Pediatrics. 21th ed. Philadelphia; Saunders. 2020.
- Pasic S, Cupic M, Jovanovic T, Djukic S, Kavaric M, Lazarevic I. Nijmegen breakage syndrome and chronic polyarthritis. *Ital J Pediatr* 2013;39:59.
- Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:13.
- Szczaluba K, Mierzewska H, Obersztyń E, Tryfon J, Bekiesińska-Figatowska M, et al. Nijmegen breakage syndrome with macrocephaly, schizencephaly and large CSF spaces-extended spectrum of the condition. *J Appl Genet* 2012;53(2):189-91.
- Kaya N, Al-Muhsen S, Al-Saud B, Al-Bakheet A, Colak D, Al-Ghoniaim A, Al-Dhekri H, Al-Mousa H, Arnaout R, Al-Owain M, Iqbal M. ICF syndrome in Saudi Arabia: immunological, cytogenetic and molecular analysis. *J Clin Immunol* 2011;31(2):245-52.
- Hagleitner MM, Lankester A, Maraschio P, Hultén M, Fryns JP, Schuetz C, et al. Clinical spectrum of immunodeficiency, centromeric instability and facial dysmorphism (ICF syndrome). *J Med Genet* 2008;45(2):93-9.
- Franceschini P, Martino S, Ciocchini M, Ciuti E, Vardeu MP, Guala A, et al. Variability of clinical and immunological phenotype in immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome. Report of two new patients and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1995;154(10):840-6.
- Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11. 2 deletion syndromes. *Lancet* 2007;370(9596):1443-52.
- Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* 2005;203:244-50.
- Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007;357(16):1608-19.
- Aydin SE, Kilic SS, Aytekin C, Kumar A, Porras O, Kainulainen L, et al. Inborn errors working party of EBMT. DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options - a review of 136 patients. *J Clin Immunol* 2015;35(2):189-98.
- Costa-Carvalho B, González-Serrano M, Espinosa-Padilla S, Segundo G. Latin American challenges with the diagnosis and treatment of primary immunodeficiency diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(5):483-9.
- Caccherini B, Chua K, Gill V, Weir S, Wray B, Stewart D, et al. Bacteremia and skin/bone infections in two patients with X-linked agammaglobulinemia caused by an unusual organism related to Flexispira/Helicobacter species. *Clin Immunol* 2000;97(2):121-9.
- Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, et al. Italian Pediatric Group for XLA-AIEOP.

- Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2002;104(3):221-30.
20. Navabi B, Upton JE. Primary immunodeficiencies associated with eosinophilia. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:27.
  21. Bonilla HF, Chenoweth CE, Tully JG, Blythe LK, Robertson JA, Ognenovski VM, et al. Mycoplasma felis septic arthritis in a patient with hypogammaglobulinemia. *Clin Infect Dis* 1997;24(2):222-5.
  22. Abdollahzade S, Aghamohammadi A, Soheili H, Salehi Sadaghiani M, Abolhassani H, Rezaei N. The clinical immunological and long-term follow-up of pediatric patients with common variable immunodeficiency. *Tehran Univ Med J* 2011;68(10):600-10.
  23. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:108-23.
  24. Ross SC, Densen P. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine* 1984;63(5):243-73.
  25. Glass D, Raum D, Gibson D, Stillman JS, Schur PH. Inherited deficiency of the second component of complement. Rheumatic disease associations. *J Clin Invest* 1976;58(4):853-61.
  26. Corvini M, Randolph C, Aronin SI. Complement C7 deficiency presenting as recurrent aseptic meningitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(2):200-5.
  27. Dragon-Durey MA, Quartier P, Frémeaux-Bacchi V, Blouin J, de Barace C, Prieur AM, et al. Molecular basis of a selective C1s deficiency associated with early onset multiple autoimmune diseases. *J Immunol* 2001;166(12):7612-6.
  28. Jönsson G, Sjöholm AG, Truedsson L, Bengtsson AA, Braconier JH, Sturfelt G. Rheumatological manifestations, organ damage and autoimmunity in hereditary C2 deficiency. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(7):1133-9.
  29. Davido B, Dinh A, Lagrange A, Mellon G, de Truchis P, Perronne C, et al. Chronic gonococcal arthritis with C5 deficiency presenting with brief flare-ups: case study and literature review. *Clin Rheumatol* 2014;33(9):1351-3.
  30. Reinitz E, Lawrence M, Diamond B, Keiser H, Alper C. Arthritis and antinuclear antibodies (ANA) with inherited deficiency of the sixth component of complement (C6). *Ann Rheum Dis* 1986;45(5):431-4.
  31. Jiménez Balderas FJ, Rico Rosillo G, Bravo Gatica C, Mintz Spiro G. Anormalidades funcionales del complemento en la espondilitis anquilosante familiar y esporádica [Functional abnormalities of complement in familial and sporadic ankylosing spondylitis]. *Arch Invest Med (Mex)* 1989;20(1):79-86.
  32. Rottem M, Miron D, Shiloah E, Horovitz Y, Schlezinger M. Properdin deficiency: rare presentation with meningococcal bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(4):356-8.
  33. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92(1):34-48.
  34. Ku CL, von Bernuth H, Picard C, Zhang SY, Chang HH, Yang K, et al. Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med* 2007;204(10):2407-22.
  35. Furr PM, Taylor-Robinson D, Webster AD. Mycoplasmas and ureaplasmas in patients with hypogammaglobulinaemia and their role in arthritis: microbiological observations over twenty years. *Ann Rheum Dis* 1994;53(3):183-7.
  36. Franz A, Webster AD, Furr PM, Taylor-Robinson D. Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36(6):661-8.
  37. Eijkhout HW, Van Der Meer JW, Kallenberg CG, Weening RS, Van Dissel JT, Sanders LA, et al. Inter-University Working Party for the Study of Immune Deficiencies. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2001;135(3):165-74.
  38. Chattopadhyay C, Natvig JB, Chattopadhyay H. Excessive suppressor T-cell activity of the rheumatoid synovial tissue in X-linked hypogammaglobulinaemia. *Scand J Immunol* 1980;11(4):455-9.
  39. Smith KJ, Skelton H. Common variable immunodeficiency treated with a recombinant human IgG, tumour necrosis factor-alpha receptor fusion protein. *Br J Dermatol* 2001;144(3):597-600.
  40. Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmun Rev* 2009;8(4):332-6.
  41. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies (PIDs) presenting with cytopenias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:139-43.
  42. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008;112(2):277-86.
  43. Walport MJ, Davies KA, Botto M. C1q and systemic lupus erythematosus. *Immunobiology* 1998;199(2):265-85.
  44. Sullivan KE. Complement deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Pediatr* 1998;10(6):600-6.
  45. Yong PF, Aslam L, Karim MY, Khamashta MA. Management of hypogammaglobulinaemia occurring in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(9):1400-5.
  46. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol* 2009;133(1):78-85.
  47. Agarwal M, Jariwala M. Rheumatic manifestations of primary immunodeficiencies in children. *Indian J Rheumatol* 2012;7(1):52-6.

## Bone and joint manifestations of primary immunodeficiency patients: review article

### Abstract

Received: 13 Jan. 2021 Revised: 27 Jan. 2021 Accepted: 12 Apr. 2021 Available online: 21 Apr. 2021

Nasrin Moazzen M.D.<sup>1</sup>  
Hamid Ahanchian M.D.<sup>1</sup>  
Mehrdad Sarabi M.Sc.<sup>2</sup>  
Abdolreza Malek M.D.<sup>3</sup>  
Zahra Abbasi Shaye M.D.<sup>1\*</sup>

1- Akbar Clinical Research and Development Unit, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

2- Medical Student, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

3- Department of Pediatric Diseases, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

\* Corresponding author: Akbar Clinical Research and Development Unit, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.  
Tel: +98-51-38713801  
E-mail: Abbasishz@mums.ac.ir

Primary Immune Deficiencies are a group of heterogeneous disorders that involve the innate or acquired immune system, or a combination of them. The underlying disorder may be related to decreased levels or function, or a complete lack of one or more components of the immune system in general. These diseases can occur with a prevalence of about 1 in 10000 live births. According to the fourth update on the Iranian national registry of Primary Immune Deficiency in October 2018, the total number of registered PIDs in Iran are 3056 patients. However, it is supposed to be more prevalent and it seems increasing awareness shall reveal many new cases, especially in societies with prevalent consanguineous marriages like Iran. These disorders predispose patients to recurrent infections, autoimmunity and malignancy and can cause a huge burden on health care systems. This group of diseases has a wide range of symptoms, which quick recognition and timely treatment of them, can greatly reduce the complications of the disease. These symptoms may include recurrent or severe infections, failure to thrive, autoimmune disorders, as well as articular-skeletal manifestations. A variety of skeletal manifestations are seen in patients with primary immunodeficiency, among which septic arthritis caused by pyogenic bacteria or mycoplasma arthritis is the most common joint-bone manifestation. Joint and skeletal involvement is less commonly seen as a sign of primary immune defects. This issue is importance in reducing the cost of diseases and improving the patients' quality of life. Our review attempted to introduce the most common manifestations of bone and joint in patients with primary immunodeficiency and available treatments for these manifestations. Because of the wide range of symptoms in these patients, it is recommended to observe the rare and suspicious manifestations in the patients with any atypical bone and joint presentations such as: recurrent septic arthritis, infection with unusual germs, immunodeficiency in their relatives, and any history of well-known red flags of PIDs. The Rheumatologist should consider these manifestations and think about the possibility of deficiency disorder.

**Keywords:** bone, musculoskeletal system, primary immunodeficiency, joint.