

## بررسی بالینی، ایمونولوژیک و پی‌گیری بلندمدت کودکان مبتلا به بیماری نقص ایمنی متغیر شایع

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۶/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۸/۰۳

### چکیده

سینا عبدالله‌زاده<sup>۱\*</sup>

اصغر آقامحمدی،<sup>۲\*</sup> حبیب سهیلی،<sup>۱</sup>

محمد صالحی صدقیانی<sup>۱</sup>

حسن ابوالحسنی،<sup>۱</sup> نیما رضایی<sup>۳\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های نقص ایمنی، بیمارستان مرکز طبی کودکان، قطب علمی اطفال کشور

۲- مرکز پژوهش‌های علمی دانشجویان دانشکده پزشکی

۳- مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی و گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، خیابان دکتر قریب، بیمارستان مرکز طبی کودکان

تلفن: ۰۲۱-۶۶۹۳۸۵۴۵

email: aghamohammadi@tums.ac.ir

### مقدمه

بیماری‌های نقص اولیه ایمنی (Primary immune deficiency) هم‌اکنون شامل بیش از ۱۵۰ بیماری هستند که قسمت‌های مختلف سیستم ایمنی همانند دفاع هومورال و سلولار و همچنین مکانیسم‌های دفاع غیر اختصاصی که توسط پروتئین‌های سیستم کمپلمان و سلول‌های فاگوسیتی و Natural Killer (NK) عمل می‌کند را درگیر می‌کند.<sup>۱</sup> این نقایص عملکرد در قسمت‌های مختلف سیستم ایمنی، افراد مبتلا را مستعد ابتلا به عفونت، بیماری‌های خود ایمنی (Autoimmune) آلرژی و افزایش حساسیت و سرطان‌های مختلف می‌کند. شایع‌ترین بیماری‌های نقص اولیه ایمنی، بیماری‌های نقص آنتی‌بادی (Primary antibody deficiency) هستند که در گزارش‌های

زمینه و هدف: بیماری نقص ایمنی متغیر شایع (Common Variable Immunodeficiency (CVID) با کاهش سطوح ایمونوگلوبولین‌ها (Hypogammaglobulinemia)، کاهش تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی و افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های مکرر و مزمن مشخص می‌شود. هدف این مطالعه بررسی ویژگی‌های بالینی و پی‌گیری کودکان مبتلا به CVID می‌باشد. روش بررسی: کلیه بیماران CVID که تشخیص آن‌ها در سن زیر ۱۶ سالگی داده شده است وارد یک مطالعه کوهورت تاریخی می‌شوند. یافته‌ها: تعداد ۶۹ بیمار CVID (۳۵ پسر و ۳۴ دختر) با میانگین سنی ۶/۷۶ سال در زمان تشخیص، وارد مطالعه شدند. میانه زمان پی‌گیری بیماران چهار سال و فاصله زمانی شروع بیماری تا زمان تشخیص ۴/۴۰ سال بود که در بیمارانی که در ده سال اخیر تشخیص داده شده‌اند به طور معنی‌داری پایین‌تر بود ( $p < 0.05$ ). ازدواج فامیلی درجه اول در ۴۰ بیمار (۵۸٪) مشاهده شد. در ۴۴ بیمار (۶۴٪) تظاهر اصلی بیماری که منجر به تشخیص CVID شد فرمی از عفونت مکرر تنفسی بود. بیشترین عفونت به لحاظ بیماران مبتلا در طی دوره بیماری پنومونی بود که در ۵۳ بیمار (۷۷٪) مشاهده شد. در میان عوارض سیستم تنفسی، برونشکتازی با ۲۱ مورد (۳۰٪) فراوان‌ترین عارضه مشاهده شده بود. میزان بقای پنج ساله برابر با ۷۹٪ و میزان بقای ۱۰ ساله برابر با ۷۱٪ محاسبه شد. نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های حاصل از این مطالعه، عفونت‌های تنفسی شایع‌ترین عوارض بیماری هم در زمان تشخیص و هم در زمان پی‌گیری کودکان مبتلا به CVID هستند. وجود عوارض بیماری با وجود درمان منظم بیانگر اهمیت مراقبت و ویزیت‌های مکرر برای شناسایی و درمان زودرس عوارض بیماری می‌باشد.

کلمات کلیدی: بیماری نقص ایمنی متغیر شایع، عفونت‌های تنفسی، عفونت‌های مکرر.

مختلف بین ۴۶ تا ۷۶ درصد از بیماری‌های نقص اولیه ایمنی را شامل می‌شود.<sup>۲-۹</sup> بیماری نقص ایمنی متغیر شایع (Common variable immune deficiency) شایع‌ترین بیماری نقص اولیه ایمنی در انسان بعد از نقص انتخابی ایمونوگلوبولین A (IgA deficiency) می‌باشد که که با کاهش سطوح ایمونوگلوبولین‌ها (Hypogammaglobulinemia)، کاهش تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی و افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های مکرر و مزمن می‌شود.<sup>۱۰-۱۳</sup> همچنین بیماران مبتلا به CVID با افزایش ریسک بدخیمی، بیماری‌های گرانولوماتوز و پدیده‌های خود ایمنی مواجه می‌شوند.<sup>۱۴-۱۷</sup> بیماری CVID مردان و زنان را با شیوع یکسان درگیر می‌کند. فراوانی افراد مبتلا به CVID جمعیت‌های مختلف در محدوده ۱:۱۰۰۰۰ تا ۱:۵۰۰۰۰ گزارش شده

می‌شوند: شروع نقص ایمنی در سن بالای دو سال، نبود ایزوهماگلوبینین و یا پاسخ ضعیف به واکسن، علل تعریف شده هایپوگاماگلوبولینمی کنار گذاشته شده باشد. ابتدا بر اساس بانک اطلاعاتی نقص ایمنی موجود در بخش ایمونولوژی مرکز طبی کودکان، مبتلایان به CVID مشخص می‌شوند. بیمارانی که تشخیص آن‌ها در سن کمتر از ۱۶ سال داده شده وارد مطالعه شدند (جمعیت مورد مطالعه). برای هر بیمار پرسشنامه جامعی حاوی اطلاعات بالینی، ایمونولوژیک، پی‌گیری طولانی‌مدت، عوارض بیماری و مرگ و میر تشکیل شد. اطلاعات مربوط به پی‌گیری بیماران با ویزیت‌های منظم دوره‌ای و دریافت ماهانه ایمونوگلوبولین وریدی جمع‌آوری و با نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۶ آنالیز شد. اطلاعات هر بیمار از زمان تشخیص مورد بررسی قرار می‌گیرد و اطلاعات پی‌گیری هر بیمار نیز تا زمان انجام مطالعه و در صورت فوت، تا زمان فوت و در صورت عدم پی‌گیری تا زمان آخرین ویزیت جمع‌آوری می‌شود. با توجه به اینکه این مطالعه به حالت یک کوهورت جمعیتی است (Population cohort) بنابراین متغیر مواجهه Exposure تعریف نمی‌شود. متغیر پیش‌آمد Outcome عبارت است از نتیجه نهایی بیمار در زمان انجام مطالعه که می‌تواند شامل فوت بیمار، زنده با ظهور عوارض بیماری و زنده بدون عوارض باشد. پس از تأیید نهایی داده‌ها، با نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۶ آنالیز شدند. احتمال بقا پس از تشخیص CVID بر اساس جداول عمر کاپلان مایر محاسبه می‌شود. مدل کاکس (Cox proportional hazard model) برای آنالیز متغیرهایی که احتمال دارد در افزایش مرگ و میر دخیل باشند استفاده شد. فاصله زمانی بین تشخیص تا مرگ یا آخرین ویزیت به عنوان متغیر زمان تحلیل می‌شود. تفاوت میان علائم بالینی در گروه بیماران زنده و مرده بر اساس تست  $\chi^2$  و تفاوت میان پارامترهای ایمونولوژیک با تست Wilcoxon rank محاسبه می‌شود. مقادیر  $p < 0.05$  معنی‌دار می‌باشد.

### یافته‌ها

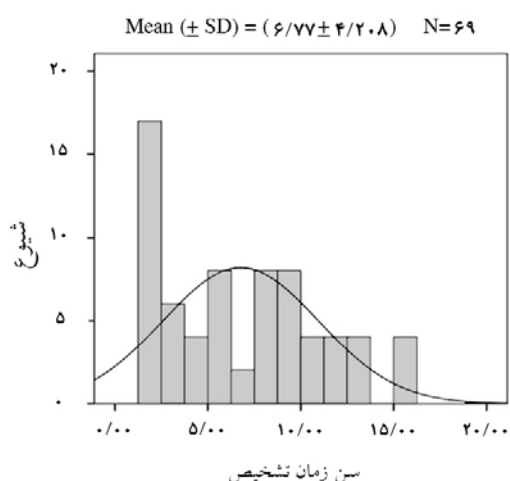
از مجموع ۹۳ بیمار نقص ایمنی متغیر شایع از سال ۱۳۶۶ تا ۱۳۸۸، ۶۹ بیمار (۷۴٪) نقص ایمنی متغیر شایع (CVID) که در زمان تشخیص سن کمتر از ۱۶ سال داشتند در مرکز طبی کودکان تشخیص داده شدند و این بیماران وارد مطالعه شدند. این بیماران شامل ۳۵ پسر (۵۰٪) و ۳۴ دختر (۴۹٪) بودند و میانگین سنی بیماران در

است. شروع بیماری CVID محدود به سن خاصی نیست و در هر سنی می‌تواند شروع شود، اما بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده در این گروه از بیماران، دو پیک سنی برای این بیماری شرح داده شده است. یک پیک سنی در خردسالی مابین سنین پنج تا ۱۰ سالگی و دیگری در دهه سوم زندگی.<sup>۱۸</sup> مطالعات فعلی بر شیوع بیشتر بیماری در دهه سوم زندگی و در بزرگسالان در مقایسه با دهه اول زندگی و در کودکان تاکید دارند.<sup>۱۹</sup> با این وجود، در گزارش ۶۵ بیمار ایرانی CVID در سال ۲۰۰۵، ۵۳ بیمار (۸۱٪) کمتر از ۱۸ سال داشتند.<sup>۱۳</sup> شروع بیماری در سن پایین و وجود نسبت فامیلی نزدیک در والدین مبتلایان می‌تواند نشانگر یک اتیولوژی اتوزومال مغلوب در این بیماری باشد. همچنین مطالعات مختلف ویژگی‌های خاص این بیماری در کودکان را نشان داده‌اند.<sup>۲۰</sup> با توجه به مطالب ذکر شده، سن پایین بیماران CVID ایرانی و همچنین ویژگی‌های خاص بیماران CVID تشخیص داده شده در کودکان، ضرورت مطالعه این گروه از بیماران وجود دارد. در این مطالعه، ما برآنیم که ویژگی‌های بالینی و پارامترهای ایمونولوژیک و همچنین پی‌گیری طولانی‌مدت و میزان بقای بیماران CVID که در زمان کودکی تشخیص داده شده‌اند را بررسی کنیم.

### روش بررسی

نوع مطالعه به شکل هم‌گروهی تاریخی (Historical cohort) می‌باشد. بیماری نقص ایمنی متغیر شایع (Common variable immune deficiency) یکی از انواع نقص اولیه آنتی‌بادی است که با کاهش معنی‌دار سطح دو یا چند کلاس از ایمونوگلوبولین‌ها در سرم و عدم توانایی سنتز آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن‌ها شناخته می‌شود. در این مطالعه کلیه بیماران شناخته شده CVID در مرکز طبی کودکان که در سن زیر ۱۶ سالگی تشخیص بیماری مسجل شده است تحت بررسی قرار گرفته بیماران با سایر موارد نقص ایمنی (مانند XLA، Hyper IgM syndrome و غیره) از مطالعه حذف شدند. تشخیص قطعی بیماری نقص ایمنی متغیر شایع بر اساس معیارهای European Society for Immunodeficiency (ESID) و Pan American Group for Immunodeficiency (PAGID) انجام می‌شود.<sup>۳۴</sup> بیماران مرد یا زنی که کاهش بیش از دو انحراف معیار در مقدار IgG و کاهش قابل توجه در یکی از مقادیر Iga یا Igm دارند و معیارهای زیر را نیز شامل

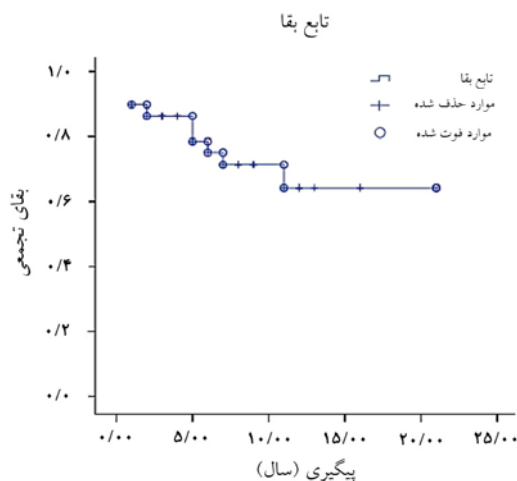
عوارض خونی و لنفاوی، اسپلنومگالی (۲۷ بیمار (۳۹٪)) و لمفادنوپاتی (۲۳ مورد، ۱۷ بیمار (۲۵٪)) بیشترین موارد گزارش شده را داشته است. دو بیمار (یک پسر و یک دختر که خواهر و برادر بودند) نیز مبتلا به بیماری لمفوم هوجکین شدند. در میان عوارض پوستی درماتیت آتوپیک و زگیل‌ها بیشترین بیمار (هشت بیمار (۱۲٪)) و بیشترین مورد (۱۰ مورد) را به ترتیب تشکیل می‌دادند. در میان عوارض غیر عفونی دستگاه گوارش ضایعات آفتی دهان (۱۱ بیمار (۱۶٪)) و اسهال مزمن ژیاوردیایی (۹ بیمار (۱۳٪)) بیشترین موارد گزارش شده بود. برای دو بیمار در طی دوره بیماری، هپاتیت تشخیص داده شد که یک بیمار هپاتیت B و دیگری هپاتیت C بود. دو بیمار مبتلا به بیماری التهابی روده (Inflammatory bowel disease) تشخیص داده شدند که یکی از این بیماران کولیت اولسرو (Ulcerative colitis) و دیگری بیماری کرون (Crohn's disease) بود. در میان سایر عوارض شایع، عدم رشد مناسب (Failure to thrive) در ۱۵ بیمار (۲۲٪) تشخیص داده شد. میانگین سطح IgM در میان کودکان مبتلا به CVID  $39/92 \text{ mg/dl}$  با انحراف معیار  $36/92$  بود. ۵۷ بیمار (۸۲/۶٪) سطح IgM پایین‌تر از مقادیر نرمال برای سن داشتند. میانگین سطح IgM برای کودکان دو تا هشت سال  $36/23 \text{ mg/dl}$  (SD=۴۵/۳۸) با سطح نرمال  $43-207 \text{ mg/dl}$ ، میانگین سطح IgM برای کودکان ۹ تا ۱۰ سال  $42/33 \text{ mg/dl}$  (SD=۱۲/۴۲) با سطح نرمال  $52-242 \text{ mg/dl}$ ، میانگین سطح IgM برای کودکان بالای ۱۰ سال



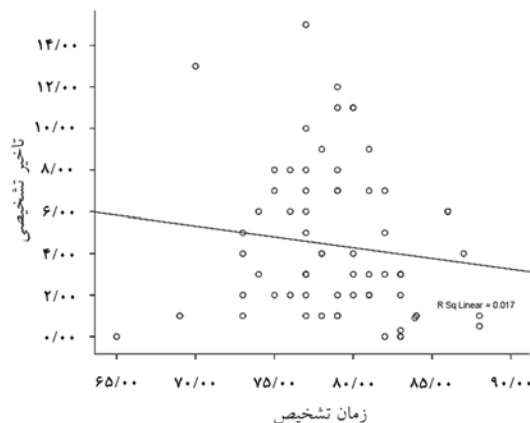
نمودار-۱: توزیع سن زمان تشخیص در ۶۹ بیمار مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع مورد مطالعه

زمان تشخیص ۶/۷۶ سال با انحراف معیار ۴/۲۰ بازه دو تا ۱۶ سالگی بود. توزیع سن تشخیصی بیماران در نمودار ۱ نشان داده شده است. میانگین سن فعلی بیماران ۱۴/۷ سال با انحراف معیار ۶/۵۵ بود. بیماران مورد مطالعه مجموعاً ۳۳۳ بیمار، سال (Patient year) مورد پی‌گیری قرار گرفتند. میانه زمان پی‌گیری بیماران چهار سال با انحراف معیار ۴/۳۳ و دامنه یک تا ۲۱ سال بود. فاصله زمانی شروع بیماری تا زمان تشخیص (تاخیر تشخیصی) میانگین ۴/۴۰ سال با انحراف معیار ۳/۵۹ بود. تاخیر تشخیصی در بیمارانی که در ۱۰ سال اخیر تشخیص داده شده‌اند به طور معنی‌داری کمتر بود ( $2/90 \pm 2/55$  سال در مقابل  $5/22 \pm 3/82$  سال  $p=0/004$ ). نمودار ۲ کاهش زمان تاخیر تشخیصی را طول ۲۲ سال زمان مطالعه نشان می‌دهد. ۱۰ بیمار (۱۴٪) خواهر یا برادر مبتلا به CVID در خانواده داشتند و ازدواج فامیلی درجه اول در ۴۰ بیمار (۵۸٪) مشاهده شد. اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول یک نشان داده شده است. در ۴۴ بیمار (۶۴٪) تظاهر اصلی بیماری که منجر به تشخیص CVID شد فرمی از عفونت تنفسی مکرر بود (سینوزیت، اوتیت یا پنومونی). شایع‌ترین تظاهر بالینی در زمان تشخیص در میان بیماران پنومونی با فراوانی ۲۲ بیمار (۳۱/۹٪) و پس از آن عفونت‌های گوارشی (۱۳ بیمار، ۱۸/۸٪) و سینوزیت (۱۳ بیمار، ۱۸/۸٪) بودند.

سایر تظاهرات در ابتدای زمان تشخیص در جدول ۲ نشان داده شده است. در طی زمان پی‌گیری بیماران، عفونت‌های بیماران ثبت و جمع‌آوری شد. بیشترین عفونت به لحاظ بیماران مبتلا در طی دوره بیماری پنومونی بود که در ۵۳ بیمار (۷۷٪) و سینوزیت که در ۴۱ بیمار (۵۹٪) مشاهده شد. از نظر تعداد اپیزودهای بیماری در بیماران، بیشترین اپیزود عفونت در طی دوره پی‌گیری پنومونی بود که ۲۲۷ مورد (میانگین ۴/۲۸ برای بیماران مبتلا و میانگین ۳/۲۸ برای کل بیماران) گزارش شد. پس از آن اسهال‌های عفونی و سینوزیت بیشترین موارد گزارش شده را به ترتیب با ۲۲۵ و ۲۱۱ مورد داشتند. جدول ۳ تعداد اپیزود عفونت، موارد بیمار، میانگین تعداد عفونت برای بیماران مبتلا و میانگین تعداد عفونت برای کل بیماران را برای عفونت‌های مختلف نشان می‌دهد. در طی زمان پی‌گیری بیماران، عوارض ارگان‌های مختلف و جمع‌آوری شد. این عوارض در جدول ۴ خلاصه شده است. در میان عوارض سیستم تنفسی برونشکتازی با ۲۱ مورد (۳۰٪) فراوان‌ترین عارضه مشاهده شده بود. در میان



نمودار-۳: منحنی بقا در ۶۹ بیمار نقص ایمنی متغیر شایع



نمودار-۴: رابطه زمان تشخیص و تاخیر تشخیصی در ۶۹ بیمار با نقص ایمنی متغیر شایع

جدول-۲: تظاهرات بالینی منجر به تشخیص در ۶۹ بیمار نقص ایمنی متغیر شایع

تعداد بیماران (درصد)	تظاهرات بالینی
۲۲ (۳۱/۹)	پنومونی
۱۳ (۱۸/۸)	سینوزیت
۱۳ (۱۸/۸)	عفونت‌های گوارشی
۱۰ (۱۴/۵)	عفونت گوش میانی
۴ (۵/۸)	عفونت‌های پوستی
۲ (۲/۹)	تب با منشأ ناشناخته
۲ (۲/۹)	کاندیدیاز دهان
۱ (۱/۴)	انسفالیت
۱ (۱/۴)	استئومیلیت
۱ (۱/۴)	آرتریت سپتیک

جدول-۱: اطلاعات دموگرافیک ۶۹ بیمار نقص ایمنی متغیر شایع

معیار	مقدار
تعداد بیماران: مذکر/مونث	۳۴/۳۵
متوسط سن فعلی ± (انحراف معیار) سال	۱۴/۰۷ ± ۶/۵۵
متوسط سن شروع ± (انحراف معیار) سال	۲/۲۹ ± ۲/۸۶
متوسط سن تشخیص ± (انحراف معیار) سال	۶/۷۶ ± ۴/۲۰
متوسط تاخیر تشخیصی ± (انحراف معیار) سال	۴/۴۰ ± ۳/۵۹
متوسط مدت پی‌گیری بیماران ± (انحراف معیار) سال	۵/۱۶ ± ۴/۳۳
خوشایندی: تعداد (درصد)	۴۰ (۵۸)
وجود بیمار نقص ایمنی متغیر شایع در خانواده: تعداد (درصد)	۱۰ (۱۴)

(۳۳/۳) ۶۳ بیمار (۹۱/۳) و ۳۴ بیمار (۴۹/۳) کاهش نشان داد. درصد مارکرهای لمفوسیتی در گروه‌های سنی مختلف در جدول ۵ خلاصه شده است. در سال ۱۳۸۸، از میان ۶۹ بیمار مورد مطالعه ۱۵ بیمار (۲۱/۷) فوت شدند. ۳۹ بیمار (۵۶/۵) زنده و در دسترس بودند و ۱۵ بیمار (۲۱/۷) در دسترس نبوده و وضعیت نامشخص داشتند. در میان بیماران فوت شده، میانگین سن بروز بیماری ۲/۶ سال (SD=۲/۸۲) و میانگین سن تشخیص بیماری هشت سال (SD=۴/۷۸) بود که تفاوت معنی‌داری با سایر بیماران نداشت (p>۰/۰۵) تاخیر تشخیصی در میان بیماران فوت شده (میانگین ۵/۳۳ سال با انحراف معیار ۳/۵۵) بیشتر از بیماران زنده یا غیر قابل دسترس

۳۹/۰ mg/dl (SD=۴۲/۹۵) سطح نرمال ۳۵۲-۵۶ mg/dl بود. میانگین سطح IgG و IgA در کودکان مبتلا ۲۸۶/۸۶ و ۱۸/۳۹ mg/dl بود. ۵۶ بیمار (۸۱/۲) سطوح IgG کمتر از نرمال داشتند و ۵۸ بیمار (۸۴/۱) سطوح IgA کمتر از نرمال داشتند. در ۳۶ بیمار (۵۲/۲) سطوح هر سه آنتی‌بادی کمتر از مقادیر نرمال سن و جنس بود. میانگین سطوح IgG و IgA برای گروه‌های سنی مختلف در جدول ۵ خلاصه شده است. میانگین تعداد گلبول‌های سفید White Blood Cell (WBC) ها در خون محیطی بیماران ۱۱۷۵۴ در مترمکعب و میانگین درصد لمفوسیت‌ها ۳۹/۹۱ بود. مارکرهای لمفوسیتی در بیماران اندازه‌گیری شد که میانگین درصدهای CD3، CD4، CD8 و CD19 به ترتیب ۷۰/۴۷، ۳۰/۹۸، ۳۶/۶۸ و ۱۱/۳۹ می‌باشد. در کودکان مورد مطالعه، CD3، CD4، CD8 و CD19 به ترتیب در پنج بیمار (۷/۲) ۲۳ بیمار

جدول-۳: تعداد موارد بیمار، اپیزود عفونت، میانگین تعداد عفونت برای بیماران مبتلا و میانگین تعداد عفونت برای کل بیماران در ۶۹ بیمار نقص ایمنی متغیر شایع

عفونت‌ها	تعداد بیماران مبتلا	موارد عفونت	میانگین عفونت در هر بیمار	میانگین عفونت در کل بیماران
سلولیت	۵	۵	۱	۰/۰۷
گاستروانتریت	۴۰	۲۲۵	۵/۶۲	۳/۲۶
انسفالیت	۵	۱۴۰	۲	۰/۱۴
هپاتیت	۳	۳	۱	۰/۰۴
زرد زخم	۲	۲	۱	۰/۰۳
ماستوئیدیت	۲	۲	۱	۰/۰۳
مننژیت	۶	۸	۱/۳۳	۰/۱۲
استئومیلیت	۱	۱	۱	۰/۰۱
اوتیت مدیا	۴۰	۲۰۲	۵/۰۵	۲/۳۹
پنومونی	۵۳	۲۲۷	۴/۲۸	۳/۲۹
آرتریت سپتیک	۱۰	۱۸	۱/۸	۰/۲۶
سپسیس	۲	۲	۱	۰/۰۳
سینوزیت	۴۱	۲۱۴	۵/۱۱	۳/۱
برفک دهان	۷	۹	۱/۲۸	۰/۱۳
عفونت دستگاه ادراری	۸	۱۵	۱/۸۷	۰/۲۲
پیلونفریت	۳	۱۳	۴/۳۳	۰/۱۹
کوئزکتیویت	۱۷	۳۸	۲/۲۳	۰/۵۵
ازوفازیت	۴	۴	۱	۰/۰۶
فارنژیت	۵	۱۱	۲/۲	۰/۱۶

جدول-۴: عوارض ارگان‌های مختلف در طی مدت پی‌گیری در ۶۹ بیمار نقص ایمنی متغیر شایع مورد مطالعه

عفونت	تعداد بیماران مبتلا	موارد ابتلا به عارضه	عفونت	تعداد بیماران مبتلا	موارد ابتلا به عارضه
دستگاه گوارش			دستگاه تنفس		
برفک دهان	۲	۲	برونشکتازی	۲۱	۲۱
ضایعات آفتی	۱۱	۱۴	آسم	۳	۳
بیماری سلیاک	۴	۴	هماتولوژیک		
ژیاردیازیس	۹	۲۴	آبسه لوزه‌ها	۷	۷
کولیت	۸	۹	آنمی همولیتیک	۶	۶
سوء جذب	۳	۳	لنفادنوپاتی	۱۷	۲۳
هپاتومگالی	۲۴	۲۴	نوتروپنی ایدیوپاتیک	۳	۳
سیروز	۲	۲	پورپورای ترومبوسیتوپنیک	۲	۲
آبسه کبد	۱	۱	آنمی پرئشیوز	۱	۱
کلیوی			لکوپنی	۴	۴
نارسایی کلیه	۱	۱	اسپلنومگالی	۲۷	۲۷
پوست			لنفوم	۷	۷
درماتیت آتوپیک	۸	۸	سایر		
کهیر	۳	۳	نارسایی رشد	۱۵	۱۵
زگیل	۴	۱۰	کلایبینگ	۳۰	۳۰
آبسه جلدی	۶	۸			

جدول ۵: یافته‌های ایمنولوژیک بیماران به تفکیک گروه‌های سنی در ۶۹ بیمار نقص ایمنی متغیر شایع مورد مطالعه

متغیر	کل بیماران	بیماران ۲-۵ سال	بیماران ۶-۱۰ سال	بیماران ۱۰-۱۶ سال	بیماران ۱۰-۱۶ سال
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار
IgG (mg/dl)	۲۸۶/۸۶±۲۷۵/۶۲	۲۳۹/۸۳±۲۱۸/۰۰	۲۹۸/۵۴±۲۶۷/۲۷	۶۰۸-۱۵۷۲	۳۶۶/۱۳±۳۷۸/۲۱
IgA (mg/dl)	۱۸/۳۹±۳۱/۷۴	۱۷/۱۶±۳۲/۵۷	۲۰/۵۷±۲۸/۲۰	۳۳-۲۳۶	۱۷/۶۰±۱۶/۶۷
CD3 (%)	۷۰/۴۵±۱۷/۷۵	۶۶/۰۳±۱۷/۴۰	۷۱/۱۲±۲۰/۶۶	۵۵-۷۸	۷۷/۸۱±۱۰/۹۱
CD4 (%)	۳۰/۹۸±۱۳/۲۹	۲۹/۶±۱۶/۰۱	۳۳/۲۶±۱۰/۷۶	۲۷-۵۳	۳۰/۱۶±۱۱/۲
CD8 (%)	۳۶/۶۸±۱۳/۸۷	۳۰/۶۱±۱۱/۳۷	۴۰/۷۸±۱۴/۱۳	۱۹-۳۴	۴۲/۵۴±۱۴/۰۵
CD19 (%)	۱۱/۳۹±۱۱/۴۵	۱۰/۳۲±۱۲/۲۵	۱۴/۰۳±۱۳/۰۶	۱۰-۳۱	۹/۵۱±۶/۱۱

نداشتند. بیماری CVID شایع‌ترین بیماری علامت‌دار نقص اولیه ایمنی است. میزان بروز آن در جمعیت‌های مختلف از یک در ۲۵۰۰۰ تا یک در ۶۶۰۰۰ گزارش شده است. این بیماری معمولاً در دهه دوم و سوم زندگی و بعد از بلوغ شروع می‌شود اما مطالعات مختلف نشان داده‌اند که حدود ۲۰٪ بیماران مبتلا کودک هستند.<sup>۳۴</sup> در این مطالعه ۶۹ کودک مبتلا به CVID تحت پی‌گیری بلندمدت قرار گرفتند. از سال ۱۳۶۴ تا ۱۳۸۸ ۹۳ بیمار CVID در مرکز طبی کودکان تحت تشخیص و درمان قرار گرفته‌اند. درصد بیماران کودک در بیماران ایرانی نسبت به بیماران تشخیص داده شده در کشورهای دیگر بالاتر است. در مطالعه Quinti در ایتالیا که ۲۲۴ بیمار CVID تحت بررسی قرار گرفتند ۷۵ بیمار (۳۳٪) زیر ۱۴ سال بودند.<sup>۳۵</sup>

در سه مطالعه قبلی که با تمرکز به بیماران کودک CVID انجام شده است تعداد بیماران مورد مطالعه با توجه به شیوع پایین CVID بین ۱۰ تا ۳۲ مورد بوده است.<sup>۳۶،۳۷</sup> میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص ۶/۷۶ سال بود که نسبت به مطالعه Urschel سن پایین‌تری (مدیان ۱۰/۴ سال انحراف معیار ۴/۳) را نشان می‌دهد.<sup>۳۷</sup> سن پایین‌تر بیماران مورد مطالعه ممکن است به خاطر نسبت بالای ازدواج‌های فامیلی (۵۸٪) در این بیماران باشد. در حالی که در مطالعه حاضر ۱۰ بیمار خواهر یا برادر مبتلا به CVID داشتند در مطالعه Urschel تنها یک بیمار برادر مبتلا به CVID داشت.<sup>۳۷</sup> فاصله زمانی شروع علائم بیماری تا تشخیص (تأخیر تشخیصی) در سری کودکان مورد مطالعه ۴/۴ سال بود که البته این تأخیر تشخیصی در بیمارانی که در ۱۰ سال اخیر تشخیص داده شده‌اند به طور معنی‌داری کمتر بود (۲/۹۰±۲/۵۵)

بود (میانگین ۴/۱۴ سال با انحراف معیار ۳/۵۹) هرچند این رابطه معنی‌دار نبود. با حذف بیماران غیر قابل دسترسی (۱۵ بیمار) و مقایسه بیماران زنده و در دسترس با بیماران فوت شده، تأخیر تشخیصی میان دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت. (۵/۳۳±۳/۵۵) در برابر ۳/۹۶±۳/۲۷، (p=۰/۰۰۱). در میان بیماران فوت شده، پنومونی شدید و نارسایی تنفسی عامل مرگ پنج بیمار، لمفوم هوجکین سپسیس و نارسایی کبدی هر کدام عامل مرگ دو بیمار و انسفالیت اکوویروسی، خونریزی آلوتولار، ایست قلبی و بیماری کواوازاکی هر کدام در یک بیمار عامل مرگ و میر بودند. میزان بقا در این مطالعه با روش کاپلان مایر محاسبه شد. بقای پنج ساله، ۷۹٪ و بقای ۱۰ ساله، ۷۱٪ محاسبه شد (نمودار ۳).

با استفاده از روش رگرسیونی COX تاثیر عوامل سن تشخیص، تأخیر تشخیصی، جنس، رابطه فامیلی پدر و مادر، وجود برادر یا خواهر مبتلا به CVID در خانواده و سطح IgG و CD19 در میزان بقا سنجیده شد که هیچ یک معنی‌دار نبودند. میانگین میزان بقا برابر با ۱۵/۲۹ سال با فاصله اطمینان ۹۵٪ از ۱۲/۷۲ تا ۱۷/۸۶ سال می‌باشد.

## بحث

هدف این مطالعه مشخص کردن تظاهرات بالینی و ایمنولوژیک و پی‌گیری بلندمدت کودکان مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع (CVID) بود. پنومونی شایع‌ترین عفونت در هنگام تشخیص و در طی پی‌گیری کودکان مبتلا به CVID می‌باشد. میزان بقای پنج ساله بیماران برابر با ۷۹٪ بود که هیچ یک از عوامل مورد مطالعه تأثیر معنی‌داری روی آن

در ۵۳ بیمار (۷۷٪) مشاهده شد. این یافته در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده است. در مطالعه Quinti در ایتالیا که ۲۲۴ بیمار CVID تحت بررسی قرار گرفتند ۴۹٪ بیماران قبل از تشخیص حداقل یک اپیزود پنومونی داشتند و ۱۳/۳٪ بیماران پس از درمان با ایمونوگلوبولین داخل وریدی باز هم دچار پنومونی‌های مکرر بودند.<sup>۳۵</sup> برونشکتازی در نتیجه عفونت‌های مکرر تنفسی و آسیب به برونش‌ها در بیماران CVID در مطالعات مختلف بین ۷ تا ۶۸٪ نشان داده شده است.<sup>۳۳-۳۷</sup> با وجود این که تاخیر تشخیصی، عفونت‌های مکرر و درمان ناکافی دلیل اصلی آسیب ریه معرفی شده است، تعدادی از بیماران CVID علی‌رغم درمان مناسب دچار برونشکتازی می‌شوند یا بیماری‌شان پیشرفت می‌کند.<sup>۴۸</sup> در این مطالعه ۳۰٪ بیماران دچار برونشکتازی بودند که با درصد گزارش شده در مطالعات قبلی هم‌خوانی دارد. تظاهرات خودایمنی (Autoimmune) در حدود ۲۰٪ بیماران CVID دیده می‌شود.<sup>۵۲-۵۴، ۲۹، ۱۷-۱۵</sup> در مطالعه Quinti در ایتالیا که ۲۲۴ بیمار CVID تحت بررسی قرار گرفتند تظاهرات خود ایمنی در ۱۷/۴٪ بیماران مشاهده شد. شایع‌ترین این علائم، Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) و Autoimmune hemolytic anemia است. در بیماران مطالعه حاضر دو بیمار ITP و شش بیمار آنمی همولیتیک دچار شدند. نوتروپنی نسبتاً در CVID نادر است. بزرگی طحال با یا بدون سابقه ITP یا AHA یافته شایعی در بیماران CVID است به طوری که در مطالعه Quinti در ابتدای زمان تشخیص ۱۷/۳٪ بیماران اسپلنومگالی داشتند که در پایان مدت پی‌گیری بیماران این عدد به ۲۶/۴٪ افزایش یافت. در بیماران این مطالعه نیز بزرگی طحال در ۲۷ بیمار (۳۹٪) مشاهده شد.

از تظاهرات کمتر شایع خود ایمنی در بیماران CVID بیماری سلیاک و تیروئیدیت است که به ترتیب در چهار و یک بیمار مشاهده شد. در مطالعه Quinti این تظاهرات در ۰/۹٪ و ۲/۲٪ بیماران مشاهده شد.<sup>۳۵</sup> شیوع لمفوم و سرطان معده در بیماران CVID نسبت به جمعیت نرمال افزایش یافته است.<sup>۵۳-۵۸</sup> در مطالعه Cunningham-Rundles روی ۲۴۸ بیمار<sup>۱۹</sup> حدود ۸٪ بیماران دچار لمفوم غیر هوچکینی و ۱٪ دچار سرطان معده شدند. در مطالعه در بریتانیا با ۲۲۰ بیمار CVID، ۱۴ بیمار دچار تومور شدند که هفت بیمار سرطان معده و سه بیمار لمفوم غیر هوچکینی دچار شدند.<sup>۵۹</sup> در بیماران مورد مطالعه هفت بیمار (۱۰٪) دچار لمفوم شدند. در تظاهرات گوارشی در

سال در مقابل ۵/۲۲±۳/۸۲ سال (p=۰/۰۰۴). یک مطالعه در انگلستان نشان داده است که تاخیر تشخیصی در کودکان مبتلا به CVID ۲/۵ سال بوده است.<sup>۳۸</sup> در مطالعه دیگری که ۲۴۸ بیمار مبتلا به CVID (کودک و بزرگسال) توسط Cunningham-Rundles انجام شد تاخیر تشخیصی چهار تا شش سال گزارش شده است.<sup>۱۹</sup> مطالعه دیگری توسط Seymour در سال ۲۰۰۵ انجام شد مشخص شد که تاخیر تشخیصی در بیماران نسبت به مطالعه قبلی همین گروه کاهش واضحی را نشان می‌دهد هرچند هنوز این تاخیر تشخیصی قابل توجه است و موجب ایجاد عوارض پایدار در بیماران می‌شود.<sup>۳۸، ۳۹</sup> مطالعات مختلف نشان داده‌اند که افزایش آگاهی پزشکان از بیماری‌های نقص اولیه ایمنی می‌تواند در کاهش تاخیر تشخیصی و در نتیجه کاهش بار بیماری موثر باشد.<sup>۳۴</sup>

یک مطالعه از بیماران تشخیص داده شده در آمریکا نشان داد که میزان عفونت‌های حاد و مزمن، ویزیت‌های پزشکی، مدت زمان بستری در بیمارستان و مصرف آنتی‌بیوتیک و تعداد روزهای از دست رفته مدرسه/ کار به دنبال تشخیص نقص ایمنی به شکل قابل توجهی کاهش می‌یابد.<sup>۴۰</sup> ازدواج فامیلی درجه اول در ۴۰ بیمار (۵۸٪) مشاهده شد. در مطالعات قبلی نشان داده شده است که میزان ازدواج فامیلی در والدین بیماران ایرانی مبتلا به CVID افزایش دارد.<sup>۱۳</sup> این درصد کودکان مبتلا به CVID بالاتر است. ۱۰ بیمار (۱۴٪)، خواهر یا برادر مبتلا به CVID در خانواده داشتند. احتمال مشاهده هیپوگاماگلوبولینمی در خانواده افراد مبتلا به CVID حدود ۲۰٪ تخمین زده شده است.<sup>۴۱</sup> پیشنهاد شده است که با توجه به ریسک بالای ابتلا به CVID در خانواده افراد مبتلا به CVID، این افراد تحت غربالگری برای بیماری‌های نقص ایمنی قرار گیرند. در ۴۴ بیمار (۶۴٪) تظاهر اصلی بیماری که منجر به تشخیص CVID شد فرمی از عفونت تنفسی مکرر بود. این یافته در مطالعات دیگر بیماران CVID نشان داده شده است.<sup>۳۷، ۳۵، ۱۳، ۱۲</sup> در مطالعه Urschel<sup>۸۸٪</sup> بیماران قبل از تشخیص مبتلا به برونشیت مکرر، ۷۸٪ پنومونی مکرر و ۷۸٪ سینوزیت مکرر داشتند.<sup>۳۷</sup> در مطالعه‌ای که روی ۲۴۸ بیمار مبتلا به CVID انجام شد ۱۹۰ بیمار (۷۶/۶٪) حداقل یک اپیزود پنومونی قبل از تشخیص داشتند.<sup>۱۹</sup> در مطالعه‌ای که توسط Busse انجام شد از ۵۰ بیمار ۴۲ بیمار (۸۴٪) حداقل یک اپیزود پنومونی قبل از تشخیص داشتند.<sup>۴۲</sup> در طی زمان پی‌گیری نیز بیشترین عفونت پنومونی بود که

تشخیصی، جنس، رابطه فامیلی پدر و مادر، وجود برادر یا خواهر مبتلا به CVID در خانواده و سطح IgG و CD19 در میزان بقا سنجیده شد که هیچ یک معنی دار نبودند. در حالی که در پایان زمان پی گیری بیماران در این مطالعه، ۱۵ بیمار (۲۱٪) فوت شدند و در مطالعه Cunningham-Rundles از ۲۴۸ بیمار در پایان زمان پی گیری ۵۷ بیمار (۲۳٪) فوت شدند، در مطالعه Quinti در ایتالیا که ۲۲۴ بیمار CVID تحت بررسی قرار گرفتند میزان مرگ و میر ۱۳ بیمار (۶٪) گزارش شد.<sup>۱۹،۳۵</sup>

در هر سه مطالعه علت اصلی مرگ سرطان و نارسایی تنفسی ناشی از بیماری مزمن ریه بود. بر اساس یافته‌های این مطالعه، عفونت‌های تنفسی شایع‌ترین عوارض بیماری هم در زمان تشخیص و هم در زمان پی گیری کودکان مبتلا به CVID هستند. وجود عوارض بیماری با وجود درمان منظم با ایمونوگلوبولین وریدی، بیانگر اهمیت مراقبت و ویزیت‌های مکرر برای شناسایی و درمان زودرس عوارض بیماری می‌باشد.

بیماران، ضایعات آفتی دهان (۱۱ بیمار ۱۶٪) و اسهال مزمن ژیاوردیایی (۹ بیمار ۱۳٪) بیشترین موارد گزارش شده بود. اسهال مزمن در سه بیمار منجر به سوء جذب قابل توجه شده بود. در بعضی مطالعات، تظاهرات گوارشی در بیماران با سن بالاتر به میزان فراوان تری گزارش شده است.<sup>۳۵</sup> برای دو بیمار در طی دوره بیماری، هپاتیت تشخیص داده شد که یک بیمار هپاتیت B و دیگری هپاتیت C بود. شیوع هپاتیت C در بیماران CVID علی‌رغم دریافت IVIG به میزان پایین گزارش شده است.

در یک مطالعه در انگلستان از ۴۴ بیمار مبتلا به CVID یک بیمار مبتلا به HCV تشخیص داده شد.<sup>۶۰</sup> در یک مطالعه چند کشوری اروپایی از ۱۲۴۳ بیمار، ۷۱ بیمار آلوده به ویروس HCV بودند.<sup>۶۱</sup> در مطالعه Cunningham-Rundles روی ۲۴۸ بیمار،<sup>۱۹</sup> سطح پایین IgG در زمان تشخیص، سطح پایین سلول‌های لمفوسیت B و پاسخ ضعیف سلول‌های T به آنتی‌ژن فیتوهمگلوتینین به عنوان عوامل موثر روی میزان بقا شناخته شدند. در مطالعه حاضر عوامل سن تشخیص، تاخیر

## References

- Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fischer A, Puck J, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):883-96.
- Al-Herz W. Primary immunodeficiency disorders in Kuwait: first report from Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry (2004-2006). *J Clin Immunol* 2008;28(2):186-93.
- Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007;27(1):101-8.
- Abuzakouk M, Feighery C. Primary immunodeficiency disorders in the Republic of Ireland: first report of the national registry in children and adults. *J Clin Immunol* 2005;25(1):73-7.
- Aghamohammadi A, Moein M, Farhoudi A, Pourpak Z, Rezaei N, Abolmaali K, et al. Primary immunodeficiency in Iran: first report of the National Registry of PID in Children and Adults. *J Clin Immunol* 2002;22(6):375-80.
- Matamoros Flori N, Mila Llambi J, Español Boren T, Raga Borja S, Fontan Casariego G. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in Children and Adults. *J Clin Immunol* 1997;17(4):333-9.
- Affentranger P, Morell A, Spath P, Seger R. Registry of primary immunodeficiencies in Switzerland. *Immunodeficiency* 1993;4(1-4):193-5.
- Ryser O, Morell A, Hitzig WH. Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. *J Clin Immunol* 1988;8(6):479-85.
- Luzi G, Businco L, Aiuti F. A national registry for primary immunodeficiency syndromes in Italy: a report for the period 1972-1982. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1983;19(3):161-3.
- Cunningham-Rundles C, Knight AK. Common variable immune deficiency: reviews, continued puzzles, and a new registry. *Immunol Res* 2007;38(1-3):78-86.
- Cunningham-Rundles C. Common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1(5):421-9.
- Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989;9(1):22-33.
- Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, Rezaei N, Kouhi A, Pourpak Z, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12(7):825-32.
- Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, Lieberman P. Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1987;7(4):294-9.
- Lopes-da-Silva S, Rizzo LV. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2008;28 Suppl 1:S46-55.
- Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2008;28 Suppl 1:S42-5.
- Brandt D, Gershwin ME. Common variable immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2006;5(7):465-70.
- Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc* 2004;76(4):707-26.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92(1):34-48.

20. Ogershok PR, Hogan MB, Welch JE, Corder WT, Wilson NW. Spectrum of illness in pediatric common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(5):653-6.
21. Blanco-Quirós A, Solís-Sánchez P, Garrote-Adrados JA, Arranz-Sanz E. Common variable immunodeficiency. Old questions are getting clearer. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34(6):263-75.
22. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, Glocker E, Warnatz K, Dräger R, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol* 2003;4(3):261-8.
23. Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Rundles C, Urschel S, Belohradsky BH, Litzman J, et al. ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2004;113(3):234-40.
24. Castigli E, Geha RS. TACI, isotype switching, CVID and IgAD. *Immunol Res* 2007;38(1-3):102-11.
25. Castigli E, Wilson SA, Gariyban L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 2005;37(8):829-34.
26. Rachid R, Castigli E, Geha RS, Bonilla FA. TACI mutation in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6(5):357-62.
27. Kanegane H, Agematsu K, Futatani T, Sira MM, Suga K, Sekiguchi T, et al. Novel mutations in a Japanese patient with CD19 deficiency. *Genes Immun* 2007;8(8):663-70.
28. Warnatz K, Schlesier M. Flowcytometric phenotyping of common variable immunodeficiency. *Cytometry B Clin Cytom* 2008;74(5):261-71.
29. Takahashi N, Morio T. Common variable immunodeficiency. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2008;31(1):9-16.
30. Schäffer AA, Salzer U, Hammarström L, Grimbacher B. Deconstructing common variable immunodeficiency by genetic analysis. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17(3):201-12.
31. Aydogan M, Eifan AO, Gocmen I, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Clinical and immunologic features of pediatric patients with common variable immunodeficiency and respiratory complications. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(4):260-5.
32. Hausser C, Virelizier JL, Buriot D, Griscelli C. Common variable hypogammaglobulinemia in children. Clinical and immunologic observations in 30 patients. *Am J Dis Child* 1983;137(9):833-7.
33. Wang LJ, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Immunological and clinical features of pediatric patients with primary hypogammaglobulinemia in Taiwan. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004;22(1):25-31.
34. Chapel HM. Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. Consensus Panel for the Diagnosis and Management of Primary Antibody Deficiencies. *BMJ* 1994;308(6928):581-5.
35. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007;27(3):308-16.
36. Aydogan M, Eifan AO, Gocmen I, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Clinical and immunologic features of pediatric patients with common variable immunodeficiency and respiratory complications. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(4):260-5.
37. Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, Notheis G, Jansson A, Belohradsky BH. Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation. *J Pediatr* 2009;154(6):888-94.
38. Blore J, Haeney MR. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *BMJ* 1989;298(6672):516-7.
39. Seymour B, J Miles, and M. Haeney, Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *J Clin Pathol* 2005;58(5):546-7.
40. Pickett D, Modell V, Leighton I, Modell F. Impact of a physician education and patient awareness campaign on the diagnosis and management of primary immunodeficiencies. *Immunol Res* 2008;40(1):93-4.
41. Aghamohammadi A, Sedighipour L, Saeed SE, Kouhkan A, Heydarzadeh M, Pourpak Z. Alterations in humoral immunity in relatives of patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(4):266-71.
42. 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.
43. Ardeniz O, Başoğlu OK, Günşar F, Unsel M, Bayraktaroğlu S, Mete N, et al. Clinical and immunological analysis of 23 adult patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(3):222-36.
44. Gregersen S, Aaløkken TM, Mynarek G, Fevang B, Holm AM, Ueland T, et al. Development of pulmonary abnormalities in patients with common variable immunodeficiency: associations with clinical and immunologic factors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(6):503-10.
45. Llobet MP, Soler-Palacin P, Detkova D, Hernández M, Caragol I, Espanol T. Common variable immunodeficiency: 20-yr experience at a single centre. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(2):113-8.
46. Bondioni MP, Duse M, Plebani A, Soresina A, Notarangelo LD, Berlucchi M, et al. Pulmonary and sinusal changes in 45 patients with primary immunodeficiencies: computed tomography evaluation. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31(4):620-8.
47. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK, Dudley R, Stableforth DE. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *QJM* 2002;95(10):655-62.
48. Quartier P, Debré M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999;134(5):589-96.
49. Ramyar A, Aghamohammadi A, Moazzami K, Rezaei N, Yeganeh M, Cheraghi T, et al. Presence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and autoimmune hemolytic anemia in the patients with common variable immunodeficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2008;7(3):169-75.
50. Goldacker S, Warnatz K. Tackling the heterogeneity of CVID. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(6):504-9.
51. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun* 2005;25(1):57-62.
52. Giannouli S, Anagnostou D, Soliotis F, Voulgarelis M. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *Clin Rheumatol* 2004;23(5):449-52.
53. Aghamohammadi A, Rezaei N, Gharagozlou M, Ramyar A, Mahjoub F, Rezaei-Kalantari K, et al. Hodgkin lymphoma in two siblings with common variable immunodeficiency. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24(5):337-42.

54. Aghamohammadi A, Parvaneh N, Tirgari F, Mahjoob F, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. *Leuk Lymphoma* 2006;47(2):343-6.
55. Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol* 2002;130(3):495-500.
56. Cunningham-Rundles C, Cooper DL, Duffy TP, Strauchen J. Lymphomas of mucosal-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. *Am J Hematol* 2002;69(3):171-8.
57. Sander CA, Medeiros LJ, Weiss LM, Yano T, Sneller MC, Jaffe ES. Lymphoproliferative lesions in patients with common variable immunodeficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1992;16(12):1170-82.
58. Vorechovsky I, Litzman J, Lokaj J, Hausner P, Poch T. Common variable immunodeficiency and malignancy: a report of two cases and possible explanation for the association. *Cancer Immunol Immunother* 1990;31(4):250-4.
59. Gompels MM, Hodges E, Lock RJ, Angus B, White H, Larkin A, et al. Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multi-centre study. *Clin Exp Immunol* 2003;134(2):314-20.
60. Webster AD, Brown D, Franz A, Dusheiko G. Prevalence of hepatitis C in patients with primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 1996;103(1):5-7.
61. Quinti I, Pierdominici M, Marziali M, Giovannetti A, Donnanno S, Chapel H, et al. European surveillance of immunoglobulin safety: results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries. *Clin Immunol* 2002;104(3):231-6.

## The clinical immunological and long-term follow-up of pediatric patients with common variable immunodeficiency

Received: September 19, 2010 Accepted: October 25, 2010

### Abstract

Sina Abdollahzade MD.<sup>1,2</sup>  
Asghar Aghamohammadi MD.,  
PhD.<sup>1\*</sup>  
Habib Soheili MD.<sup>1</sup>  
Mohammad Salehi Sadaghiani  
MD.<sup>1</sup>  
Hassan Abolhassani MD.<sup>1</sup>  
Nima Rezaei MD., PhD.<sup>1,3</sup>

1- Research Center for  
Immunodeficiencies, Pediatrics  
Center of Excellence, Children's  
Medical Center, Tehran University  
of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
2- Student's Scientific Research  
Center, Tehran University of  
Medical Sciences, Tehran, Iran.  
3- Molecular Immunology Research  
Center, and Department of  
Immunology, School of Medicine,  
Tehran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

**Background:** Common Variable Immunodeficiency (CVID) is a primary immunodeficiency disease, characterized by hypogammaglobulinemia and heterogeneous clinical manifestations. This study was performed to evaluate the clinical and immunological features of pediatric patients with CVID.

**Methods:** We reviewed the records of 69 children diagnosed under age of 16 years with CVID (35 males and 34 females).

**Results:** By the year 2008, 15 patients (21%) had died. The total follow-up period was 333 patient-years. The mean diagnostic time between onset and diagnosis in our patient group was 4.40 years. The overall rate of consanguineous marriages was 58%. 10 patients had a positive family history of immunodeficiency. At the time of diagnosis, the mean levels of serum immunoglobulin G (IgG), IgM, and IgA levels were 286.86, 39.92, and 18.39 mg/dl, respectively which were below the normal levels for age. All of the patients presented with infectious diseases at the time of onset, the most common of which were pneumonia, diarrhea and sinusitis. Acute and recurrent infections were also found in almost all of the patients, particularly involving respiratory and gastrointestinal systems. The most common infections during follow-up period were pneumonia (31.9%), acute diarrhea (18.8%), acute sinusitis (18.8%), and otitis media (14.5%). Post-diagnosis survival was estimated to be 79% during the first five years. The survival rate was not shown to be influenced by delayed diagnosis, serum levels of IgG and B-lymphocyte count at the time of diagnosis.

**Conclusions:** Any child with a history of recurrent infections, decreased levels of serum immunoglobulin isotypes and consanguineous parents should be considered as a CVID patient.

**Keywords:** Common variable immunodeficiency, recurrent, infection, respiratory infections.

\*Corresponding author: Children's  
Medical Center, Dr. Gharib Ave.,  
Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-66938545  
email: aghamohammadi@tums.ac.ir