

بررسی تیتر آنتی بادی علیه هپاتیت C در بیماران مبتلا به کمبود های اولیه آنتی بادی

نویسندگان: دکتر اصغر آقا محمدی^۱، دکتر مصطفی معین^۲

خلاصه

بیماران مبتلا به کمبود آنتی بادی به علت عدم کفایت در ساخت و تولید ایمونوگلوبولین ها و یا آنتی بادی های اختصاصی مستعد ابتلا به عفونت های مکرر می باشند.

بروز عوارض و آسیب های کبدی در مبتلایان می تواند به علت دریافت ایمونوگلوبولین وریدی آلوده به ویروس هپاتیت C و یا مکانیسم های اتوایمون باشد. در این مطالعه ۳۰ بیمار مبتلا به هیپوگاماگلوبولینمی تحت درمان با ایمونوگلوبولین وریدی در بیمارستان مرتضی طبیبی کودکان که شامل ۱۵ بیمار مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع (CVID)، ۱۱ بیمار مبتلا به آگاما گلوبولینمی وابسته به جنس، ۳ (XLA) بیمار مبتلا به علت کمبود زیر کلاسهای IgA بوده، از نظر وجود اختلال کبدی با تیتر آنتی بادی علیه HCV به روش ELISA مورد بررسی قرار گرفتند.

در چهار مورد از ۳۰ بیمار مورد مطالعه (۱۳/۳٪) که مبتلا به CVID بودند، افزایش سطوح آنزیم های کبدی مشاهده گردید. از چهار بیمار مذکور، در دو بیمار ضایعه کبدی بصورت هیپاتیت مزمن فعال (CAH) و در یک بیمار به علت کلاژنیت اسکروزان بود و در بیمار چهارم ضایعه کبدی مشخصی وجود نداشت. تیتر آنتی بادی علیه هپاتیت C (anti-HCV) که به روش الیزا در تمام بیماران مطالعه شد، در هیچ مورد مثبت گزارش نگردید. با توجه به عدم توانایی بیماران در ساخت و تولید آنتی بادی اختصاصی، منفی بودن تیتر آنتی بادی علیه HCV در بیماران مورد مطالعه که مبتلا تحت درمان با ایمونوگلوبولین وریدی بودند و یا در مواردی که همراه با عارضه پایدار کبدی بوده اند، به معنای مبتلا بودن بیماران به ویروس هپاتیت C نمی باشد، لذا برای پی بردن به وجود هپاتیت C در بیماران مبتلا به هیپوگاماگلوبولینمی پیشنهاد می شود از روش جستجوی ژنوم ویروس یا استفاده از تکنیک مطالعه DNA، مانند PCR استفاده گردد.

کلید واژه: آنتی بادی، هپاتیت C، بیماران، آگاماگلوبولینمی، هیپوگاماگلوبولینمی

مقدمه:

اختلال در مسیر تکامل عملکرد یک یا چند جزء سیستم دفاعی بدنی منجر به بروز بیماری های نقص اولیه ایمنی و افزایش استعداد ابتلا به عفونت در مبتلایان می گردد. از زمان گزارش اولین مورد نقص ایمنی در سال ۱۹۵۲ توسط دکتر ادگن پروتون (۱) تاکنون بیش از ۵۰ نوع بیماری نقص اولیه ایمنی شناخته شده است (۲). علائم بالینی این بیماریها

کاملاً متفاوت می باشد که احتمالاً بر اساس تفاوت در نقص مولکولی ایجاد کننده اختلال ایمنی در هر بیماری بخصوص می باشد (۳).

در بیماران مبتلا به کمبود اولیه آنتی بادی (نقص لنفوسیت B) به علت عدم توانایی در ساخت و تولید ایمونوگلوبولینها و یا اختلال در عملکرد آنتی بادیها، استعداد ابتلا به عفونتها افزایش می یابد. بروز عفونت مکرر از جمله مسائل جدی این بیماران می باشد که بیشتر در مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی و مجاری گوارشی ظاهر می کند. عوامل بیماری زادراین بیماران میکروارگانسیم هایی مانند پنوموکوک، هموفیلوس آنفوانزا، استافیلوکوک طلایی، مایکوپلاسما، Ureaplasma، آنتر و ویروسها (اکوو بولیو

۱- عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران
 ۲- عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران

ویروس)، روتاویروس، ژنارادیا و کریبتوسپوریدیوم می باشد (۴، ۵، ۶).

تأخیر در تشخیص بیماری یا تشخیص ندادن بیماری منجر به بروز عوارض آسیب‌های پایدار در ارگانهای مختلف مانند ریه، سیستم عصبی و بلتر شدن گوارش، کبد، مفاصل، سیستم عصبی و بلتر شدن پیش آگهی بیماران می‌گردد (۷، ۸، ۹). بروز آسیب‌های کبدی در مبتلایان می‌تواند ناشی از استمداد بالای بیماران به عفونت، دریافت ایمونوگلوبولین وریدی آلوده و یا مکانیسم‌های اتوایمون باشد (۷، ۸).

روش کار:

کلیه بیماران مبتلا به کمبود آنتی بادی که سطح IgG کمتر از سطح قابل انتظار برای همالان خود ($SD > 2$) و زیر کلاسهای IgG کمتر از حد قابل انتظار داشتند ($SD > 2$)، صرف نظر از عدم یا وجود اختلال در سیستم ایمنی با واسطه لنفوسیت T برای مطالعه انتخاب گردیدند. بیماران مبتلا به سایر نواقص کمبود ثانویه آنتی بادی مانند مبتلایان CLL، میلوم و یا ایدز در مطالعه قرار نگرفتند. با توجه به معیارهای ذکر شده در فوق، در مجموع ۳۰ بیمار مبتلا به کمبود اولیه آنتی بادی که در مرکز طبی کودکان تحت درمان می‌باشند، برای مطالعه انتخاب گردید. شرح حال بیماران، زمان شروع و زمان تشخیص بیماری، اندازه گیری سطوح سرمی ایمونوگلوبولینها به روش رادیال ایمونودیفیوژن، زیر کلاسهای IgG به روش الیزا، اندازه گیری آنزیمهای کبدی (ALT و AST)، اندازه گیری کبدی بر حسب سانتی‌متر و اندازه گیری تیتر آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C در تمام بیماران به روش الیزا انجام گردید.

نتایج:

با توجه به معیارهای تشخیصی سندرومهای کمبود آنتی بادی، تعداد ۳۰ بیمار مبتلا به انواع

کمبودهای آنتی بادی که در مدت ۱۹ سال در طی سالهای ۷۶-۵۷ از مراکز مختلف آموزشی و درمانی به بخش ایمونولوژی مرکز طبی کودکان ارجاع گردیده و تحت درمان می‌باشند، از نظر وجود اختلال کبدی و اندازه گیری تیتر آنتی بادی علیه هیاتیت C مورد بررسی قرار گرفتند. در بین بیماران مطالعه شده ۲۲ بیمار مذکر و ۸ بیمار مؤنث وجود داشت (جدول ۱) و میانه سنی بیماران ۱۱ سال با محدوده سنی (۷-۲۳ سال) بود. از مجموع ۳۰ بیمار مطالعه شده تعداد ۱۵ نفر مبتلا به نقص ایمنی متغیر شایع (CVID) و ۱۱ مورد آگاما گلوبولینمی وابسته به جنس (XLA) و ۴ مورد مبتلا به کمبودهای زیر کلاسهای IgG بودند. عفونت مکرر به عنوان یک تابلوی بالینی برجسته در تمام ۳۰ بیمار مورد مطالعه وجود داشت، ولی زمان شروع علائم بیماری در بیماران متفاوت بود و از بین ۳۰ بیمار مورد مطالعه در ۱۶ نفر (۵۳٪) علائم بیماری که عمدتاً بصورت بروز عفونتهای مکرر دستگاه تنفسی و گوارش بود که

جدول ۱- طبقه بندی بیماران مورد مطالعه بر اساس نقص ایمنی تشخیص داده شده

نوع کمبود آنتی بادی	تعداد بیماران	جنس مذکر / زن	میانه و محدوده سنی به سال
نقص ایمنی متغیر شایع	۱۵	۹/۶	۱۱ (۳-۲۳)
آگاما گلوبولینمی وابسته به جنس	۱۱	۱۱/۰	۱۱ (۴-۲۱)
کمبود زیر کلاس IgG	۴	۲/۲	۱۰/۵ (۱۰-۱۱)
جمع	۳۰	۲۲/۸	۱۱ (۳-۲۳)

زیر کلاسهای IgG بودند که به ترتیب در سنین ۸ و ۱۰ سالگی دچار علائم عفونتهای مکرر گردیدند. در بررسی ایمنی و اندازه گیری سطوح سرمی ایمونوگلوبولینها در بیماران به روش رادیال ایمونودیفیوژن نشان داده شده که در ۲۵ مورد سطح IgG کمتر از ۴۰۰ mg/dl بوده و سطوح IgM و IgG سرمی پایین و در مواردی غیر قابل اندازه گیری بود و ۴ مورد بیماران با سطوح طبیعی IgG سرمی مبتلا به کمبود زیر کلاس IgG2 بودند.

در بررسی فونکسیون کبد، سطوح آنزیمهای ALT، AST و آلکان فسفاتاز در ۴ بیمار بطور قابل ملاحظه ای افزایش یافته بود که در سه مورد آنها اندازه کبد به ترتیب ۶، ۴، ۳ سانتی‌متر زیر لبه دنده ای لمس گردید. در سه مورد از چهار بیمار با سطوح افزایش یافته آنزیمهای کبدی و وجود هیپاتومگالی، بیوسی کبد انجام گردید که در دو مورد از بیماران (با تشخیص CVID) نتیجه پاتولوژی کبد بصورت هیاتیت فعال مزمن (CAH) گزارش گردید. در بیمار سوم با تشخیص CVID نتیجه پاتولوژی کبد با یافته های کلانژیت اسکروزان منطبق بود. در بیمار چهارم ضایع کبدی مشخصی مشاهده نگردید. در ۲ مورد از ۲۶ بیمار با سطوح طبیعی آنزیمهای کبدی نیز اندازه کبد ۴، ۲ سانتی‌متر زیر لبه دنده ای لمس گردید.

جدول شماره ۱: طبقه بندی بیماران مورد مطالعه بر اساس نقص ایمنی تشخیص داده شده

نوع کمبود آنتی بادی	تعداد بیماران	جنس مذکر / زن	میانه و محدوده سنی به سال
نقص ایمنی متغیر شایع	۱۵	۹/۶	۱۱ (۳-۲۳)
آگاما گلوبولینمی وابسته به جنس	۱۱	۱۱/۰	۱۱ (۴-۲۱)
کمبود زیر کلاس IgG	۴	۲/۲	۱۰/۵ (۱۰-۱۱)
جمع	۳۰	۲۲/۸	۱۱ (۳-۲۳)

مورد بعد از سال دوم زندگی بروز گردید که از ۹ مورد بیمار فوق، دو بیمار مبتلا به کمبودهای

تمام بیماران مورد مطالعه صرف نظر از سطوح آنزیمهای کبدی و اندازه کبد از نظر جستجوی تیتر

آنتی بادی علیه هیپاتیت C (anti-HCV) به روش Elisa بررسی گردیدند که در هیچکدام از بیماران تیتراژ Anti HCV مثبت گزارش نگردید.

مبتلا به کمبود زیر کلاسه‌های IgG بودند. تمام بیماران مبتلا به آگاما گلوبولینمی وابسته به جنس (۱۱ نفر) مذکر بودند که مؤید وابسته به جنس بودن این بیماری می باشد، در حالیکه سایر بیماریها

بالای این بیماران به عفونت، وجود تب یا سایر تظاهرات عفونت در آنها، باید ثانویه به عفونت باکتریال تلقی شده و درمان با آنتی بیوتیک پس از گرفتن نمونه های لازم برای کشت از نقاط مختلف و مناسب بدن فوراً شروع گردد.

جدول شماره ۲: سطوح آنزیمهای کبدی در بیماران مورد مطالعه

شماره بیمار	SGPT	SGOP	الکالین فسفاتاز سرم	اندازه کبد
۶	۷۷	۱۳۸	۲۵۲۰	۳ سانتی متر زیر لبه دنده
۸	۴۲	۸۷	۱۱۷۷	طبیعی
۹	۷۷	۸۰	۱۲۸۴	۴ سانتی متر زیر لبه دنده
۳۰	۷۰	۸۰	۲۳۰۰	۶ سانتی متر زیر لبه دنده

بحث:

بیماران مبتلا به کمبود اولیه آنتی بادی بعلت عدم توانایی در ساخت و تولید ایمونوگلوبولین ها و یا اختلال در عملکرد آنتی بادی ها مستعد ابتلا به عفونت های مکرر می باشند. تأخیر در تشخیص بیماری و یا تشخیص ندادن بیماری منجر به بروز عوارض و آسیب های پایدار و غیر قابل برگشت در ارگانهای مختلف مانند مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی، مجاری گوارش، مفاصل و سیستم عصبی مرکزی و بدتر شدن پیش آگهی بیماران و افزایش مرگ و میر آنان می گردد (۷، ۸، ۹).

در این مطالعه تعداد ۳۰ بیمار به انواع مختلف کمبودهای اولیه آنتی بادی که در طی سالهای ۱۳۷۴-۱۳۷۵ از مراکز آموزشی و درمانی مختلف سراسر کشور به بخش ایمونولوژی مرکز طبی کودکان ارجاع گردیدند و از نظر وجود اختلال کبدی مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند.

از مجموع ۳۰ بیمار مورد مطالعه، تعداد ۱۵ نفر مبتلا به ایمنی متغیر شایع (CVID) و ۱۱ مورد مبتلا به آگاما گلوبولینمی وابسته به جنس (XLA) و ۴ مورد

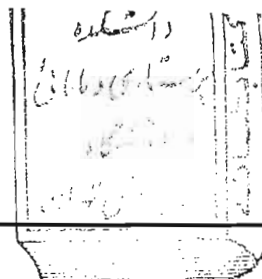
در هر دو جنس مذکر و مؤنث بروز گردید.

عفونت مکرر از جمله علامت بالینی شایع بود که در تمام بیماران ما مشاهده گردید. در مطالعه Cunningham و همکاران (۷) بر روی ۱۰۳ بیمار مبتلا به کمبود آنتی بادی از نوع CVID و مطالعه Lederman و همکارانش (۱۰) بر روی ۹۶ بیمار مبتلا به آگاما گلوبولینمی وابسته به جنس عفونت مکرر نیز شایعترین علامت بالینی مشاهده شده در بیماران بود. در بیماران مبتلا به هیپوگاما گلوبولینمی عفونت های باکتریال توسط باکتریهای کیپول دار نظیر پنوموکوک، هموفیلوس انفلوانزا، استرپتوکوک، استافیلوکوک طلائی که برای اپسونیزاسیون آنها وجود آنتی بادی لازم است، ایجاد می گردد و بروز عفونت از جمله مسائل جدی این بیماران می باشد که بیشتر در مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی و مجاری گوارشی ظاهر می کند. بقاء وزنده ماندن بیماران، بستگی به سطح مراقبت های نگهدارنده، پیشگیری از شروع عفونتهای حاد و مزمن و جلوگیری از ایجاد آسیب های بافتی و عضوی دارد. به علت استعداد

زمان شروع بیماری در ۱۶ مورد (۵۳٪) از ۳۰ بیمار مطالعه شده در سال اول زندگی و در ۵ مورد (۱۶/۶٪) در طی سال دوم و در ۹ مورد (۳۰٪) بعد از سال دوم زندگی بود، بطوریکه در بیماران با XLA بروز علامت بالینی بطور عمده در سال اول زندگی و در بیماران با CVID و سایر نواقص کمبود آنتی بادی مانند کمبود زیر کلاسه های IgG، علامت بالینی در سنین بالاتر ظاهر گردید. در مطالعه Lederman و همکارانش (۱۰) بر روی ۹۶ بیمار مبتلا به XLA عمده بیماران در سال اول و ۲۰٪ بیماران بعد از سال اول و ۱۰٪ بعد از ۱۸ ماهگی دچار تظاهرات بالینی گردیدند. در مطالعه Cunningham و همکارانش (۷) بر روی ۱۰۳ بیمار مبتلا به CVID سن متوسط زمان تشخیص و ارجاع بیماران، ۲۹ سالگی بود که مؤید این مطلب است که علامت بالینی بیماران مبتلا به CVID می تواند در هر سنی بروز نماید و از این رو این بیماری به نام Lateonset hypogammaglobulinemia نامیده می شود.

از بین ۳۰ بیمار مبتلا به هیپوگاما گلوبولینمی در چهار بیمار (۱۳/۳٪) مبتلا به CVID سطوح آنزیمهای کبدی (ALT, AST) و آلکالین فسفاتاز افزایش یافته بود، که در سه بیمار مبتلا به CVID اندازه کبد بزرگ و پاتولوژی کبد، در دو مورد آنها هیپاتیت فعال مزمن و در یک مورد کلانژیت اسکروزان گزارش گردید. در هر ۳۰ بیمار جستجوی ویروس هیپاتیت C با اندازه گیری anti-HCV به روش الیزا انجام شد که در تمام موارد تیتراژ آنتی بادی منفی بود.

در مطالعه Cunningham (۷) بر روی ۱۰۳ بیمار مبتلا به CVID که در طی ۱۳ سال پیگیری



با بیماران یا سابقه عفونتهای مکرر یا عوارض ایجاد شده مانند پرونشکتازی یا سوء جذب FTT باید بیماران، از نظر وجود بیماریهای نقص ایمنی بررسی گردند و در صورت تأیید نقص ایمنی از نوع کمبود اولیه آنتی بادی با استفاده از تجویز ایمونوگلوبولین وریدی و آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک از بروز عفونت مکرر جلوگیری کرد. به منظور آگاهی از ایجاد عوارض قابل انتظار، بیماران باید بطور دوره ای از نظر ریوی و کبدی، ارزیابی، آزمون عملکرد ریه (PFT) ، اندازه گیری آنزیم های کبدی (ALT و AST) و آلکالن فسفاتاز پیگیری گردند و در صورت بالا بودن سطوح آنزیم های کبدی و مشکوک شدن به هپاتیت C ، جستجوی هپاتیت C از طریق جستجوی ژنوم ویروس به روش PCR انجام گردد.

تیترا آنتی بادی anti-HCV منفی گزارش گردید ولی منفی بودن تیترا آنتی بادی مذکور به معنای عدم ابتلا بیماران به هپاتیت C نمی باشد، زیرا در این بیماران به علت عدم توانایی در ساخت و تولید آنتی بادی اختصاصی تعیین عفونت ویروسی، روش سرولوژی کمک کننده نمی باشد و توصیه می شود تعیین عفونت ویروسی از طریق جستجوی ژنوم ویروس به روش تکنیک مطالعه DNA مانند PCR انجام گردد (۱۳، ۱۴).

نتیجه گیری:

بیماران مبتلا به کمبود آنتی بادی به علت فقر آنتی بادی مستعد ابتلا به عفونت های مکرر در ارگانهای مختلف می باشد. تأخیر در تشخیص بیماری منجر به بروز عوارض و آسیب های پایدار و غیر قابل برگشت در بیمار می باشد. لذا در برخورد

گردیدند، بروز هپاتیت در ۱۳ بیمار (۱۳٪) گزارش گردید که این درصد فراوانی اختلال کبدی در مطالعه ما نیز مشاهده گردید. در مطالعه Cunningham از ۱۳ مورد هپاتیت ایجاد شده، ۸ مورد non-B و non-A بود که در دو مورد از آنها، دریافت ایمونوگلوبولین وریدی را علت ایجاد هپاتیت تشخیص دادند. بروز عوارض کبدی در بیماران مبتلا به هیپوگاماگلوبولینمی می تواند از راههای مختلف ایجاد گردد (۱۳، ۱۴) که عبارتند از: استعداد بالای بیماران به عفونت با لرگاتیسیم های پاتوژن باکتریال و ویروسی، ابتلا به هپاتیت C به دنبال دریافت ایمونوگلوبولین وریدی آلوده و مکانیسم های اتوایمون از طریق ایجاد پاسخهای ایمنی علیه آنتی ژنهای خودی. اگرچه در تمام بیماران مورد مطالعه ما علیرغم دریافت ایمونوگلوبولین وریدی یا خون

REFERENCES:

- 1- Bruton O.C., Agammaglobulinemia Pediatrics. 1952; 9:722-728.
- 2- Scientific Group on Immunodeficiency: Primary immunodeficiency diseases :Report of a WHO Scientific Group, *Immunodef Rev.*, 1992; 3:195.
- 3- Hammarstorm L., Gillner M., Smith, CLE: Molecular basis for human immunodeficiencies, *Curr. opinion Immunol.*, 1993; 5: 579.
- 4- Stiehm E.R., Chin T.W., Hass A., Peerless A.G., Infectious complications of primary immunodeficiencies *Clin. Immunol. Immunopatbol.* 1986;40:69.
- 5- Webster A.D.B., Infection in primary immunodeficiency syndrome, *Curr. opinion in Infections Disease*, 1994; 7:444.
- 6- Aghamohammadi A., Novelli V., Strobel S., Holzel H., Morgan G., A single centre retrospective 5 year survey of infectious complication in 85 children with combined immunodeficiency, *Acta Medica Iranica.* 1996; 34:7.
- 7- Cunningham R.C., Clinical and immunologic analysis of 103 patients with common variable immunodeficiency, *J. Clin. Immuno.*, 1989; 9: 22.
- 8- Hemaszewski R.A., Webster A.D.B., Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications, *Q. J. Med.*, 1993; 86:31.
- 9- Stephan J.L., Vlekova V., Le Deist F., Blanche S., Donadieu J., De saint-Basile G., Durandy A., Griscelli C., Fischer A., Severe combined immunodeficiency: A retrospective single - center study of clinical presentation and outcome in 117 patients , *J. pediatr.*, 1993; 123: 564.
- 10- Lederman H.M., Winkelstein J.A., X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patient, *Medicin*, 1958; 64: 145.
- 11- Hoofnagle J.H., Chronic hepatitis B, *N. Engl. J. Med.*, 1990; 323: 337.
- 12- Taliani G., Guerra E., Rosso R., Badolato M.C., Luis G., Cacco G., Lecce R., De Bac C., Aiuti F., Hepatitis C virus infection in hypogammaglobulinemic patients receiving long-term replacement therapy with intravenous immunoglobulin, *Transfusion*, 1995; 35:103.
- 13- Webster A.D.B., Brown D., Franz A., Dusheiko G., Prevalance of hepatitis C in patients with primary antibody, *Clin. Exp. Immunol.*, 1996; 103(1): 5.